

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6595475号
(P6595475)

(45) 発行日 令和1年10月23日 (2019. 10. 23)

(24) 登録日 令和1年10月4日 (2019. 10. 4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/75 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4245 (2006. 01)

A 6 1 K 31/44 (2006. 01)

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 213/75 C S P

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 K 31/44

C O 7 D 401/12

請求項の数 15 (全 118 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-536883 (P2016-536883)
 (86) (22) 出願日 平成26年11月28日 (2014. 11. 28)
 (65) 公表番号 特表2016-539174 (P2016-539174A)
 (43) 公表日 平成28年12月15日 (2016. 12. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/075986
 (87) 国際公開番号 W02015/082357
 (87) 国際公開日 平成27年6月11日 (2015. 6. 11)
 審査請求日 平成29年11月28日 (2017. 11. 28)
 (31) 優先権主張番号 13195372. 1
 (32) 優先日 平成25年12月2日 (2013. 12. 2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 501079705
 テバ ファーマシューティカル インダス
 トリーズ リミティド
 イスラエル国、4 9 1 3 1 ペターーティ
 クバ、ピー・オー・ボックス 3 1 9 0、
 バーゼル ストリート 5
 (74) 代理人 110001737
 特許業務法人スズエ国際特許事務所
 (72) 発明者 キャラメリ、シアラ
 イタリア国、アイー53018、ソビチレ
 (エスアイ)、ピア・ロッシーニ 14
 (72) 発明者 フェデリコ、セザール
 イタリア国、アイー06126、ペルージ
 ャ (ピージー)、ピア・デル・ルシエト
 95

最終頁に続く

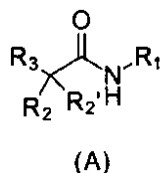
(54) 【発明の名称】 S 1 P 3 アントゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

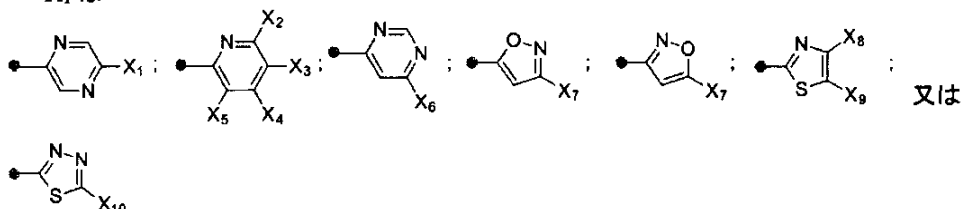
式 (A)

【化 1】



(式中、

【化 2】

●—R₁ は

であり、

X_1 、 X_6 、 X_7 、 X_9 及び X_{10} は、ハロゲン、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ 直鎖アルキル、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_3 \sim C_4$ 分枝若しくは環状アルキルであり、

X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 及び X_8 は、水素、ハロゲン、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ 直鎖アルキル、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_3 \sim C_4$ 分枝若しくは環状アルキルであり、

ただし、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び X_5 のうちの少なくとも 1 つは水素ではなく、

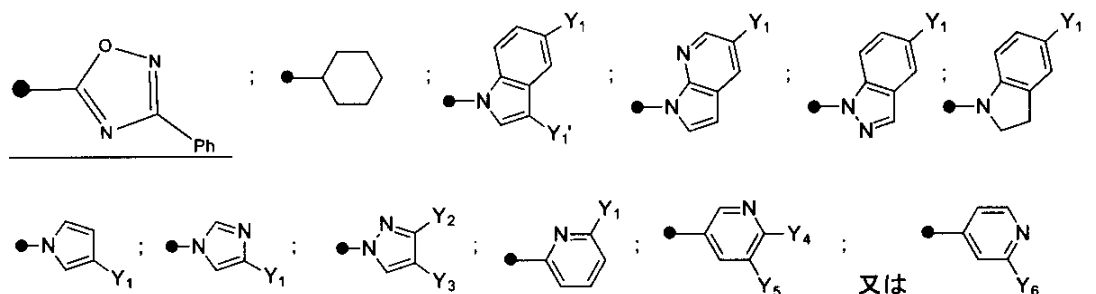
R_2 は、(5 - トリフルオロメチル - フラン - 2 イル) - メチル、或いは、フェニルで、1 個以上のフッ素原子で、又はトリフルオロメチル - フラニルで任意に置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ 直鎖、分枝又は環状アルキルであり、

R_2' は、水素、F、1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 直鎖アルキル、若しくは 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C_3 分枝アルキルであり、

又は R_2 及び R_2' は、それらが結合している炭素原子とともに、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成しており、

【化 3】

●- R_3 は



であり、

Y_1 は、ハロゲンであり、

Y_1' は、1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 直鎖アルキル、若しくは 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C_3 分枝若しくは環状アルキルであり、

Y_2 は、シアノ若しくはメトキシフェニル、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 直鎖アルキル、若しくは 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C_3 分枝若しくは環状アルキルであり、

Y_3 は、水素、ハロゲン又はメトキシフェニルであり、

Y_4 は、水素、ハロゲン、N - メチルピラゾリル、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 直鎖アルコキシ、若しくは 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C_3 分枝若しくは環状アルコキシであり、

Y_5 は、水素、ハロゲン、シアノ、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 直鎖アルキル、若しくは 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C_3 分枝若しくは環状アルキルであり、

ただし、 Y_4 及び Y_5 のうちの少なくとも 1 つは、水素ではなく、

Y_6 は、ハロゲン、1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 直鎖アルキル、若しくは 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C_3 分枝若しくは環状アルキル、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 直鎖アルコキシ、若しくは 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C_3 分枝若しくは環状アルコキシである)

で示される化合物、その鏡像異性体、鏡像異性的に富化した混合物及び薬学的に許容され

得る塩。

【請求項 2】

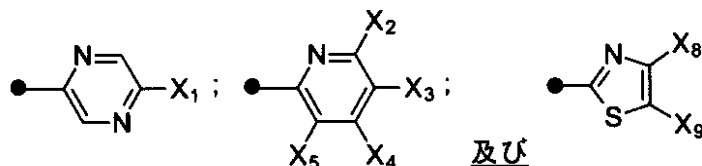
X_1 は、ハロゲンであり、
 X_2 は、水素、ハロゲン又はメチルであり、
 X_3 は、水素、ハロゲン又はトリフルオロメチルであり、
 X_4 は、水素又はメチルであり、
 X_5 は、水素又はハロゲンであり、
 X_6 は、ハロゲンであり、
 ただし、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び X_5 のうちの少なくとも 1 つは水素ではなく、
 X_7 は、*t*-ブチル又はトリフルオロメチル、好ましくは *t*-ブチルであり、
 X_8 は、水素、メチル又は *t*-ブチルであり、
 X_9 は、ハロゲンであり、
 X_{10} は、*t*-ブチルであり、
 R_2 は、*n*-プロピル、3-フェニル-*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、シクロヘキシル、又は (5-トリフルオロメチル-フラン-2-イル)-メチルであり、
 R_2' は、水素、F、又はメチルであり、
 又は R_2 及び R_2' は、それらが結合している炭素原子とともに、シクロブチル又はシクロペンチル基を形成しており、
 Y_1 は、ハロゲンであり、
 Y_1' は、メチルであり、
 Y_2 は、メチル、*n*-プロピル、シアノ、トリフルオロメチル又は 4-メトキシフェニルであり、
 Y_3 は、水素、ハロゲン又は 4-メトキシフェニルであり、
 Y_4 は、水素、ハロゲン、メトキシ又は 1-メチル-ピラゾール-4-イルであり、
 Y_5 は、水素、ハロゲン、シアノ又はメチルであり、
 ただし、 Y_4 及び Y_5 のうちの少なくとも 1 つは、水素ではなく、
 Y_6 は、ハロゲン、メトキシ又はジフルオロメトキシである
 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式中、

【化 4】

●- R_1 は



からなる群から選ばれる請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

1 - (5-クロロ-ピリジン-3-イル)-シクロブタンカルボン酸 (5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アミド、
 2 - (6-クロロ-5-シアノ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-クロロ-ピラジン-2-イル)-アミド、
 2 - (6-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-ブromo-ピラジン-2-イル)-アミド、
 2 - (6-ブromo-ピリジン-2-イル)-ペンタン酸 (5-ブromo-ピラジン-2-イル)-アミド、
 2 - (2-ブromo-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸 (5-ブromo-ピリジン-2-イル)-アミド、

2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - チアゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - ブロモ - 3 - シアノ - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ヘキササン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - [4 - メトキシ - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - ブロモ - 3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - ブロモ - イミダゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - ブロモ - 3 - シアノ - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - [5 - フルオロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - [5 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、

10

20

30

40

50

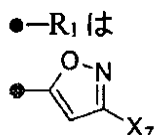
2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) 3
 - メチル - ブチルアミド、
 N - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (5 - ブロモ - ピリジン
 - 3 - イル) - 3 - メチル - ブチルアミド、
 N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジシクロヘキシル - アセトアミド、
 1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - ブロモ - ピラ
 ジン - 2 - イル) - アミド、
 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - ブロモ - ピラ
 ジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラ 10
 ジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イ
 ル) アミド、
 2 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イ
 ル) - アミド、
 2 - (6 - クロロ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラ
 ジン - 2 - イル) - アミド、
 及び 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2
 - イル) - アミド

からなる群の中から選ばれる請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

式中、

【化 5】



である請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

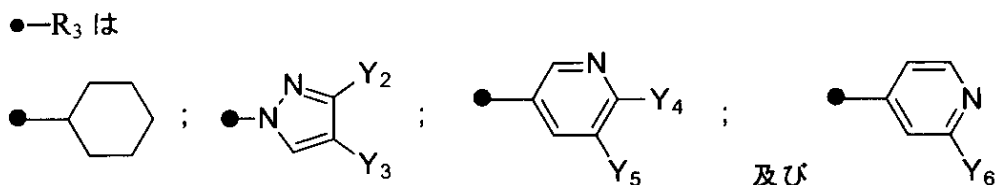
【請求項 6】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (3 - t e r t - ブチル - イソ
 オキサゾール - 5 - イル) - アミド及び 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ヘキ
 サン酸 (3 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - アミドからなる群の中
 から選ばれる請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

式中、

【化 6】



からなる群から選ばれる請求項 1、2、3、又は 4 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ -
 ピラジン - 2 - イル) - アミドである請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が、2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5
 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミドである請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記化合物が、

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ヘキサン酸 (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、N - (5 - ブロモ - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - ブチルアミド、1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - シクロペンタンカルボン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、1 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 - (6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) 2 - フルオロ - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) アミド、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - アミド、2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 - (5 - トリフルオロメチル - フラン - 2 - イル) - プロピオンアミド、2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタトニック酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - インドール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (3 - ブロモ - ピロール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - チアゾール - 2 - イル) - アミド、2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (3 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - アミド、2 - (3 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - アミド、2 - [5 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (3 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - アミド、2 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル] - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 , 2 - ジシクロヘキシル - N - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - アミド、2

10

20

30

40

50

50

50

チル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 -
 イル) - アミド、1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル)
 - シクロブタンカルボン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、1 - (4 - ク
 ロロ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5
 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル
 - ピラゾール - 1 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル
) - アミド、1 - (4 - ブロモ - 3 - シアノ - ピラゾール - 1 - イル) - シクロブタンカル
 ボン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフ
 ルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル
) - アミド、2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペ
 ンタン酸 (6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - アミド、1 - (4 - ブロモ - 3 - トリ
 フルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - ブロモ - ピラ
 ジン - 2 - イル) - アミド、1 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール -
 1 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペン
 タン酸 (5 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - [5 - シアノ -
 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸
 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 - [5 - フルオロ - 6 - (1 - メチル
 - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピ
 ラジン - 2 - イル) - アミド、2 - [5 - フルオロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾー
 ル - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル
) - アミド、2 - [5 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピ
 リジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 - [
 5 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル]
 - ペンタン酸 (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (5 - ブロモ - ピリ
 ジン - 3 - イル) - N - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - ブチルアミ
 ド、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル
) - 3 - メチル - ブチルアミド、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - N - (5 -
 ブロモ - ピラジン - 2 - イル) 3 - メチル - ブチルアミド、N - (5 - ブロモ - 3 - メチ
 ル - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - ブ
 チルアミド、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - クロロ - チアゾール
 - 2 - イル) - 3 - メチル - ブチルアミド、N - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ピリジン
 - 2 - イル) - 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - ブチルアミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - tert - ブチル - イソオキサゾ
 ール - 5 - イル) - 3 - メチル - ブチルアミド、N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル
) - 2, 2 - ジシクロヘキシル - アセトアミド、N - (5 - ブロモ - チアゾール - 2 - イ
 ル) - 2, 2 - ジシクロヘキシル - アセトアミド、2, 2 - ジシクロヘキシル - N - (5
 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド、1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 -
 イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、1 - (5
 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - クロロ - ピリジン -
 2 - イル) - アミド、1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - シクロペンタンカルボ
 ン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 -
 イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、1 - (5
 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - ブロモ - ピリジン -
 2 - イル) - アミド、2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン
 酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリ
 ジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (6
 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2
 - イル) - アミド、2 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ
 - ピラジン - 2 - イル) アミド、2 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸

10

20

30

40

50

(5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (6 - クロロ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 - (6 - クロロ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 - (6 - クロロ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (6 - クロロ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、又は 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

請求項 1 から請求項 1 0 までの何れか 1 項に記載された化合物及び薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

関節炎、線維症、炎症性症候群、アテローム性動脈硬化、血管系疾患、喘息、除脈、急性肺障害、肺炎症、癌、眼内圧亢進、緑内障、神経炎症性疾患、神経変性性疾患、サンドホフ病、腎虚血再灌流障害、疼痛、糖尿病性心疾患からなる群から選択される疾患に罹患した対象の治療に使用するための請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病及び多発性硬化症からなる群から選択される疾患に罹患した対象の治療に使用するための請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 1 に記載の医薬組成物であって、それが必要な対象における認知機能を改善するのに使用する医薬組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 1 に記載の医薬組成物であって、細胞における S 1 P 3 受容体の活性を阻害するのに使用する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の概要】

【0 0 0 1】

本発明は、ここに記載されるような式 (A) の S 1 P 3 受容体の新規アンタゴニスト及びそれらの医薬用途に関する。

【0 0 0 2】

前記アンタゴニストは、炎症関連疾患、例えば、関節炎、線維症、炎症性症候群、アテローム性動脈硬化、血管系疾患、喘息、除脈、急性肺障害、肺炎症、癌、眼内圧亢進、緑内障、神経炎症性疾患、サンドホフ病、腎虚血再灌流障害、疼痛、糖尿病性心疾患及び神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病又は多発性硬化症の治療のために使用され得る。

【0 0 0 3】

発明の背景

S 1 P 3 受容体遺伝子は、中枢及び末梢ヒト組織において広く存在する受容体の多くの内皮分化遺伝子 (E D G) ファミリーのメンバーをコードする (Rosen et al, 2009; Ishii et al, 2001)。S 1 P ₃ 受容体 (E D G 3 ; L P B 3 ; S 1 P R 3 ; E D G - 3 と呼ばれる) は、G 蛋白質共役型受容体 (G P C R) のクラスに属する 5 つ (S 1 P _{1 - 5}) の 7 回貫通膜蛋白質のクラスに属し、その天然リガンドは、生物活性脂質スフィンゴシン - 1 - ホスファート (sphingosine-1-phosphate: S 1 P) (Chun et al, 2002) であ

10

20

30

40

50

る。S 1 P は、幾つかの生理学的過程、例えば、先天性免疫、創傷治癒、血管内皮細胞機能、炎症反応等を調節する細胞反応の大きなアレイに関与している (Ishii et al, 2004; Brinkmann, 2007; Rosen et al, 2009; Maceyka et al, 2012)。S 1 P は、セカンドメッセンジャーの直接的な役割を伴って (Spiegel and Milstien, 2003) 細胞内で産生され、内因性のリガンドとして S 1 P 細胞膜受容体に作用しながら細胞外に運ばれる。

【 0 0 0 4 】

多くの装置において発現された S 1 P 受容体は、G i / o、G 1 2 / 1 3 及び G q を含むさまざまなヘテロ三量体 G 蛋白質を介してシグナリングを引き起こすことが可能である。S 1 P₁₋₅ 受容体ファミリーにおいて、S 1 P₃ は、幾つかの生理学的過程、例えば、心拍、血管形成及び血管収縮の調節等の生理学的過程 (Forrest et al, 2004; Sanna et al, 2004; Marsolais and Rosen, 2009; Means and Brown, 2009; Murakami et al, 2010) に、胚の血管形成発達 (Kono et al, 2004) に、又は自食作用モジュレーターとして (Taniguchi et al, 2012)、機能的に関係することが示されている。S 1 P₃ 受容体はまた、免疫学的過程にも深く関与する (Brinkmann V. 2009)。重要なことには、S 1 P₃ 受容体欠損マウスは、正常動物発達にとって受容体の必須ではない役割を示す明らかな異常を示さなかった (Ishii et al, 2001)。述べられたように、S 1 P は必須の先天性免疫のモジュレーター及び炎症誘導因子として重要な役割を果たす。広範な細胞種によって、又は無核細胞 (例えば、血小板) (Pyne and Pyne, 2000) によってすら、シグナル分子として一旦生成され放出された S 1 P は、炎症における重要な役割を発揮する能力がある。紹介されているように、S 1 P 受容体ファミリー全体とともに、S 1 P₃ 受容体は、概して疾患におけるその役割を中心に研究されており、数多くの病変に関与することが示されてきた。文献から、S 1 P₃ は、炎症性要素を伴う病変に関係する重要なターゲットとして浮上してくるが、もしそうであるならば、当該受容体の薬理的阻害が、疾患発生に対抗できる可能性がある。S 1 P₃ 受容体は、他の治療領域に関しても魅力的なターゲットであるように見え、そこにおいては、S 1 P₃ 拮抗作用の潜在的な治療的な役割が示されている。

【 0 0 0 5 】

末梢疾患における S 1 P₃ 拮抗作用

S 1 P₃ 活性は、炎症関連疾患、例えば、関節炎 (Lai et al, 2010) 及び数種類の線維症 (Shea and Tager, 2012)、心臓等の (Takuwa et al, 2010)、肺の (Kono et al, 2007)、筋の (Cencetti et al, 2008) 及び肝線維症 (fibrosis) (Li et al, 2009) 又は他のより一般的な炎症性症候群 (Niessen et al, 2008) に関与することが示されており、そこでは、S 1 P₃ 受容体拮抗作用は、病理学的過程を制限する可能性がある。

【 0 0 0 6 】

心臓血管系での S 1 P₃ 受容体活性化は、幾つかの病理学的に関係する効果を発揮し得る。血液中では、活性化された血小板により放出された S 1 P は、細胞を越える血管透過性の低下した血管内皮の S 1 P₃ (及び S 1 P₁) 受容体を刺激する (Mehta et al, 2005; Sun et al, 2009)。加えて、S 1 P₃ トランス活性は、血管のバリア調節を混乱させることが示されている (Singleton et al, 2006)。さらにまた、(インビトロ及びインビボにおいて示される) マクロファージにおける S 1 P の走化性効果は、S 1 P₃ により、即ち、炎症性単球 / マクロファージの動員を促進すること及び血管平滑筋細胞の挙動を変えることによりアテローム性動脈硬化の原因となる役割を果たすことにより仲介される (Kuhl et al, 2011)。最終的にタカクラのグループは、特異的アンタゴニストにより、S 1 P 誘導性の冠血流低下が、S 1 P₃ 受容体に依存しており、従ってそのような拮抗作用が、S 1 P 関連血管疾患及び血管攣縮症候群に対抗することに適応でき得ることを証明した (Murakami et al, 2010)。心臓においては、大変興味深いことに、S 1 P 受容体非選択的アゴニストによって誘導された持続する除脈は、S 1 P₃ ノックアウトマウスにおいて、又はラットにおける S 1 P₃ 薬理的阻害の後に無効とされる (Sanna et al, 2004; Murakami et al, 2010)。さらに、糖尿病の心血管微小循環細胞では、インビボ及びインビトロにおいて、アゴニスト FTY720 が、膜から核への S 1 P₃ の転移を刺激することによ

10

20

30

40

50

って機能的拮抗作用を発揮することが示されている。ほぼ間違いなく、 $S1P_3$ 受容体の薬理的調節は、糖尿病における心臓性微小血管障害を軽減するために有益であり得る (Yin et al, 2012)。

【0007】

バジャラ (2012) は、 $S1P$ が腎虚血再灌流障害 (IRI) において極めて重要な役割を果たすことを証明している。 $S1P_3$ 受容体欠損マウスは、IRI から保護された。この保護効果は、少なくとも部分的には $S1P_3$ 欠損樹状細胞間での相違に起因する。ひいては、薬理的治療が $S1P_3$ 活性を制限できること、又は $S1P_3$ 受容体を欠く樹状細胞での治療が IRI の進行に対して役立つと推測された。

【0008】

また、呼吸器系の幾つかの生理的パラメータが、 $S1P_3$ 活性により影響される。近年、 $S1P$ 経路の活性化は、インビボ及びインビトロにおいて全身性気道過反応性を誘導したことが証明され、これは、 $S1P_3$ 受容体により仲介される。その結果、 $S1P_3$ 拮抗作用は、上述で推測された肺線維症における治療効果に加えて、又はそれに前後して喘息に関連する気道過反応を阻害することを目的とする新たな治療戦略を示し得た (Trifilieff and Fozard, 2012)。 $S1P_3$ はまた、急性肺障害に密に関与していることも示されており、そこにおいてそれは、走化性及び内皮及び上皮の透過性の増大を促進する (Uhlir and Yang, 2013)。チェンらの発表 (2008) では、 $S1P_3$ 、カルシウム流入及び Rho キナーゼを介する $S1P$ の作用は、肺上皮細胞において cPLA (2) アルファを活性化し、アラキドン酸を放出することが示唆されている。その結果、上皮細胞におけるこの機序を理解することが、肺での炎症過程を制御のための潜在的ターゲットを提供し得る。

【0009】

$S1P_3$ 受容体は、他の非炎症性疾患において重要な役割を果たす。癌では、 $S1P_3$ 活性化が、乳癌細胞侵襲性を促進すること (Kim et al, 2011)、並びにこの影響が、受容体を阻害することが可能な特異的抗体によって減少することが示されている (Harris et al, 2012)。同様の結果は、甲状腺癌細胞 (Balthasar et al., 2006) 及びグリオーマ細胞 (Young et al., 2007) においても得られており、そこにおいて $S1P_3$ 活性化が、細胞遊走及び浸潤を促進することが示された。ヤマシタ (2006) はまた、 $S1P_3$ 介在シグナルが $S1P$ に対する胃癌細胞の転移反応を決定する際に不可欠であるかもしれないことを示した。

【0010】

目においては、 $S1P$ が房水に構造的に存在すること (Lilion et al, 1998)、加えて小柱網の内皮細胞が、これは $S1P_1$ 及び $S1P_3$ 受容体を発現するのであるが (Mettu et al, 2004)、 $S1P$ 刺激に応答して、流出抵抗を増大することを考慮すれば、 $S1P_3$ 受容体の薬理的な阻害が、眼内圧亢進、緑内障、緑内障性網膜症等の高眼圧を含む病変の治療における潜在的な治療戦略であることが示される (Stamer et al, 2009)。

【0011】

PNS 疾患における $S1P_3$ 拮抗作用

組織障害炎症 (tissue injury inflammation) は、侵害刺激に対する感受性を増大することに関連し、免疫細胞の活性と侵害刺激により活性化された感覚ニューロンと間に重要な相互作用があり得ることを示唆している。(血小板又はマスト細胞により放出される他の炎症シグナルと共に) 単離された感覚ニューロンの $S1P$ への直接的な暴露は、イオンチャネルの活性化を介して生じ、それらの活性電位を増大させる (Zhang et al, 2006)。単離された感覚ニューロンの実験的な条件では、 $S1P_3$ 受容体の発現は、 $S1P$ 受容体のパネルにおいて最も高い。加えて、クレス (Kress) の研究室では、 $S1P_3$ 受容体が、全ヒトまたはマウス後根神経節ニューロンにおいて検出されたこと、 $S1P$ は興奮性のクロライド伝導率の G 蛋白質依存性の活性化を介して顕著な侵害受容を惹起することを示している (Camprubi-Robles et al., 2013)。インビボでの $S1P$ 誘導性ニューロン反応および自然発生的な疼痛行動は、 $S1P_3$ マウスにおいて強く減弱されたことを考慮すれば、 $S1P_3$ 受容体は、外傷後疼痛の重要な治療標的であり得ることが示される (Camprubi-Robles et al, 2013)。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 2 】

C N S 疾患における S 1 P 3 拮抗作用

C N S において、ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト及びミクログリア細胞は、S 1 P を産生および分泌する能力を有しており、さらに、細胞種に依存して異なる範囲で S 1 P₁、₃ および S 1 P₅ 受容体を発現する能力を有する (Anelli et al., 2005; Foster et al., 2007)。S 1 P₃ 受容体については、内因性の高発現が、アストロサイトおよびニューロンの両者において観察されている (Foster et al., 2007)。S 1 P₃ は、前炎症状態でグリアの活性化を誘導すること (Fisher et al., 2011; Wu et al., 2008)、および海馬苔状繊維での自然発生的なグルタマート放出を促進すること (Kanno and Nishizaki, 2011) が記載されている。特に、アポトーシス性のニューロンは、S 1 P の更なる放出を伴って、スフィンゴシンキナーゼの過剰発現を自己誘導する。グードによってすっきりと証明され (Gude et al., 2008)、「カム・アンド・ゲット・ミー (come-and-get-me)」シグナルと定義されたこの過程は、ミクログリア細胞を化学的に誘引する目的を有し、死にかけている細胞を排除する。さらに、G 1 2 / 1 3 蛋白質を介して S 1 P は、アクチン細胞骨格の再構築により、アストロサイトタイトジャンクションを阻害することが可能であり、それらに可動性を与え、脳組織中にギャップを作り出す (Rouach et al., 2006)。その結果、アストロサイトに対する S 1 P の作用は、活性化されたミクログリア細胞がより良好に脳内を移動することを助けることを可能とし、それによりそれらの食作用性の役割を発現させる。G 1 2 / 1 3 蛋白質と共役しており、アストロサイトにおける高い S 1 P₃ 受容体発現に関連する S 1 P₃ 受容体と、運動性におけるその役割 (Fischer et al., 2011) とが、記載された過程が S 1 P₃ 活性化シグナリングによって導かれ得るという考察をもたらした。興味深いことに、ミクログリア細胞は、一旦活性化されると、それらの S 1 P₃ 発現を促進する (Foster et al., 2007)。これらの証拠から、S 1 P₃ 受容体系の活性化が、神経炎症状態に厳密に関与しており、S 1 P₃ 阻害がその進行を制限し得るという仮定が考えられた。神経炎症において S 1 P₃ 拮抗作用が保護されるべきであることを裏付ける証拠は、サンドホフ病のマウスモデルから得られており、そこでは、S 1 P₃ 受容体をコードする遺伝子の除去が、アストログリアの増殖を強く制限し、生存時間を延長し、マウスの運動機能を改善した (Wu et al., 2008)。

【 0 0 1 3 】

神経変性障害において、神経炎症は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病および多発性硬化症の病理学的な進展の期間に明らかな有害な役割を果たし得る (Brady and Hohlfeld, 2003; Maragakis and Rothstein, 2006; Davies et al., 2013)。アルツハイマー病 (A D) においては、ベータアミロイドプラークの蓄積が、C N S 免疫系の活性化による炎症の進行に関連している (Meraz-Rios et al., 2013)。A D における S 1 P 受容体活性および調節の関連性はまた、タカスギら (Takasugi et al., 2011) およびタカスギら (Takasugi et al., 2013 PRIOR ART) に示されている。

【 0 0 1 4 】

先行技術

E P 8 1 7 5 6 は、炎症を治療するために有用な化合物を開示する。

【 0 0 1 5 】

ワンら (Wang et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2010), 20(2), 493-498) は、糖尿病の治療に有用な F F A 2 阻害剤である化合物を開示する。

【 0 0 1 6 】

W O 2 0 0 0 0 2 6 2 0 2 は、癌の治療に有用な抗増殖性の化合物を開示する。

【 0 0 1 7 】

W O 2 0 0 3 0 6 3 7 9 7 は、不整脈の治療に有用なカリウムチャネル阻害剤を開示する。

【 0 0 1 8 】

J P 2 0 0 2 1 5 5 0 6 5 は、殺虫剤又はダニ殺虫剤として有用な化合物を開示する。

【 0 0 1 9 】

WO 2001036415は、家内動物 (domestic animals) 及び家畜 (livestock) における害虫を制御するために有用な化合物を開示する。

【0020】

WO 2005075435、WO 2007087066、WO 2008141119、WO 2008147797、WO 2009006315、WO 2009123896 及び WO 2010054138において、ヴァーテクス (Vertex)は、嚢胞線維症の治療のためのCFTRモジュレータとしての化合物またはそのような化合物のための中間体としての化合物を開示する。

【0021】

インギョン・ホウシュ (Ingyong Huaxue, 1990, 7(6), 54-7)は、殺虫剤及び殺菌剤を開示する。

10

【0022】

以下は、糖尿病の治療に有用なグリコキナーゼの活性化剤を開示する: Journal of Medicinal Chemistry (2012), 55(3), 1318-1333; WO 2009140624; US-20100063063; Journal of Medicinal Chemistry (2012), 55(16), 7021-7036; Medicinal Chemistry Letters (2013), 4(4), 414-418; US-20010039344; WO 2001083465; WO 2003095438; WO 2004052869; WO 2006058923; WO 2007026761; WO 2007041365; WO 2008005914; WO 2008078674; WO 2008119734; WO 2009091014; US 6610846; Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(9), 3618-3625; WO 2002046173; US 20070281942; US 2010063063。

20

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】キスカル酸損傷ラットにおける本発明の化合物の神経保護効果。例33は、30及び60mg/kg/dayで強い神経保護効果を示す。ラットMBM ChAT陽性ニューロンは、APERIO (登録商標) (左側)を用いて計数し、用量30及び60mg/kgの例33は、1日1回の経口で投与された; 用量10mg/kgは1日2回の経口で投与された。顕微鏡写真 (右側パネル)において、ChAT定性分析は、ビヒクル又は経口で30mg/kgの例33で処理されたキスカル酸 (QUIS) またはシャム (SHAM) 損傷ラットNB Mについて示す。* p < 0.05 SHAMに対して (ダネット検定)。

30

【図2】キスカル酸損傷ラットにおける化合物の抗神経炎症効果。例33は、30及び60mg/kg/dayのそれぞれでGFAPにおける強い活性を有する。A) ミクログリア細胞における効果、OX42分析; B) アストロサイトにおける効果、GFAP分析。これらの証拠は、文献と一致しており、そこでは、ミクログリアにおけるS1P3の発現が低いと判断され、関連性がなく (S1P2が優勢である)、一方で、受容体は、アストロサイトにおいて高度に発現されているように見える。

40

【図3】Abeta (25-35) 損傷ラットにおける本発明の化合物の効果。顕微鏡スキャン (GFAP染色) A) Ab (23-35) (右半球) + ビヒクル。B) Ab (25-35) (右半球) 30mg/kgでの例33 (左半球はシャム処理)。C) 目視スコアリングによるGFAP陽性細胞の定量分析 (* p < 0.05 ビヒクル群に対して、クラスカル-ウォリス)。

【図4】キスカル酸損傷ラットでの物体認識試験における本発明の化合物の効果。ANOVAの表 (右側パネル) に報告されるように、例33での処理は、キスカル酸損傷ラットにおいてエピソード記憶を測定するORTにおける認知機能を有意に改善する。馴染物体と新奇物体との間での探索時間における差に注目されたい (F = 馴染物体、N = 新奇物体)。

50

【発明を実施するための形態】

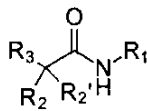
【0024】

発明の詳細な説明

本発明の第1の態様（実施形態A）において、式（A）の化合物、

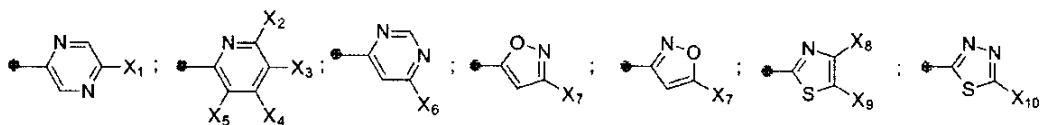
（式中、

【化1】



(A)

式中、●-R₁は



【0025】

であり、

X₁、X₆、X₇、X₉及びX₁₀は、ハロゲン、1個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよいC₁～C₄直鎖、分枝若しくは環状アルキルであり、

X₂、X₃、X₄、X₅及びX₈は、水素、ハロゲン、1個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよいC₁～C₄直鎖、分枝若しくは環状アルキルであり、

ただし、X₂、X₃、X₄及びX₅のうちの少なくとも1つは水素ではなく、

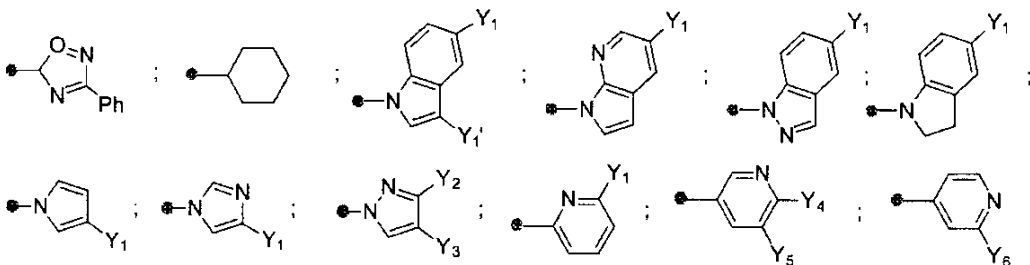
R₂は、フェニルで、1個以上のフッ素原子で、又はトリフルオロメチル-フラニルで任意に置換されていてもよいC₃～C₆直鎖、分枝又は環状アルキルであり、

R₂'は、水素、F、1個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよいC₁～C₃直鎖若しくは分枝アルキルであり、

又はR₂及びR₂'は、それらが結合している炭素原子とともに、C₃～C₆シクロアルキル環を形成しており、

【化2】

●-R₃は



【0026】

であり、

Y₁は、ハロゲンであり、

Y₁'は、1個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよいC₁～C₃直鎖、分枝若しくは環状アルキルであり、

Y₂は、シアノ又はメトキシフェニル、1個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよいC₁～C₃直鎖、分枝若しくは環状アルキルであり、

Y₃は、水素、ハロゲン又はメトキシフェニルであり、

Y₄は、水素、ハロゲン、N-メチルピラゾリル又は1個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよいC₁～C₃直鎖、分枝若しくは環状アルコキシであり、

Y_5 は、水素、ハロゲン、シアノ又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 直鎖、分枝若しくは環状アルキルであり、

ただし、 Y_4 及び Y_5 の少なくとも 1 つは、水素ではなく、

Y_6 は、ハロゲン、1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 直鎖、分枝若しくは環状アルキル、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 直鎖、分枝若しくは環状アルコキシである)

鏡像異性体、鏡像異性的に富化した混合物及び薬学的に許容され得るその塩が提供される。

【0027】

実施形態 A の 1 つの態様 (実施形態 A 1) の下で、式 (A) の化合物が提供され、式中、ハロゲンは、Cl、Br 及び F のリストから選択され、

1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ 直鎖、分枝若しくは環状アルキルは、メチル、トリフルオロメチル、n - プロピル及び t - ブチルのリストから選択され、

1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 直鎖、分枝若しくは環状アルキルは、メチル、トリフルオロメチル及び n - プロピルのリストから選択され、

1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 直鎖、分枝若しくは環状アルコキシは、メトキシ及びジフルオロメトキシのリストから選択され、

フェニルで、1 個以上のフッ素原子で、又はトリフルオロメチル - フラニルで任意に置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ 直鎖、分枝又は環状アルキルは、n - プロピル、3 - フェニル - n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、シクロヘキシル及び (5 - トリフルオロメチル - フラン - 2 イル) - メチルから選択され、

$C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、シクロブチルおよびシクロペンチルのリストから選択される。

【0028】

実施形態 A のもう 1 つの態様 (実施形態 A 2) の下で、式 (A) の化合物が提供され、式中、ハロゲンは、Cl、Br 及び F のリストから選択され、

1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ 直鎖、分枝若しくは環状アルキルは、メチル、トリフルオロメチル及び t - ブチルのリストから選択され、

1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 直鎖、分枝若しくは環状アルキルは、メチル及びトリフルオロメチルのリストから選択され、

1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 直鎖、分枝若しくは環状アルコキシは、メトキシ及びジフルオロメトキシのリストから選択され、

フェニルで、1 個以上のフッ素原子し、又はトリフルオロメチル - フラニルで任意に置換されてもよい $C_3 \sim C_6$ 直鎖、分枝若しくは環状アルキルは、n - プロピル、3 - フェニル - n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、シクロヘキシル及び (5 - トリフルオロメチル - フラン - 2 イル) - メチルから選択され、

$C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、シクロブチル及びシクロペンチルのリストから選択される。

【0029】

実施形態 A のもう 1 つの態様 (実施形態 A 3) の下で、式 (A) の化合物が提供され、式中、 R_1 及び R_3 は実施形態 A の下において記載された通りであり、式中、

X_1 は、ハロゲンであり、

X_2 は、水素、ハロゲン又はメチルであり、

X_3 は、水素、ハロゲン又はトリフルオロメチルであり、

X_4 は、水素又はメチルであり、

X_5 は、水素又はハロゲンであり、

ただし、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び X_5 のうちの少なくとも 1 つは水素ではなく、

X_6 は、ハロゲンであり、

X_7 は、t - ブチル又はトリフルオロメチル、好ましくは t - ブチルであり、

X_8 は、水素、メチル又は t - ブチルであり、
 X_9 は、ハロゲンであり、
 X_{10} は、 t - ブチルであり、
 R_2 は、 n - プロピル、3 - フェニル - n - プロピル、 i - プロピル、 n - ブチル、シクロヘキシル又は (5 - トリフルオロメチル - フラン - 2 イル) - メチルであり、
 R_2' は、水素、F、メチルであり、
 又は R_2 及び R_2' は、それらが結合している炭素原子とともに、シクロブチル又はシクロペンチル環を形成しており、
 Y_1 は、ハロゲンであり、
 Y_1' は、メチルであり、
 Y_2 は、メチル、 n - プロピル、シアノ、トリフルオロメチル又は 4 - メトキシフェニルであり、
 Y_3 は、水素、ハロゲン、又は 4 - メトキシフェニルであり、
 Y_4 は、水素、ハロゲン、メトキシ又は 1 - メチル - ピラゾール - 4 - イルであり、
 Y_5 は、水素、ハロゲン、シアノ又はメチルであり、
 ただし、 Y_4 及び Y_5 の少なくとも 1 つは、水素ではなく、
 Y_6 は、ハロゲン、メトキシ又はジフルオロメトキシである。

10

【0030】

実施形態 A のもう 1 つの態様 (実施形態 A 4) の下で、式 (A) の化合物が提供され、
 式 (A) の化合物が提供され、式中、 R_1 及び R_3 は、実施例 A の下において記載された

20

X_1 は、Cl 又は Br であり、
 X_2 は、水素、メチル、Br 又は F であり、
 X_3 は、水素、Br、Cl、F、又はトリフルオロメチルであり、
 X_4 は、水素又はメチルであり、
 X_5 は、水素又は F であり、
 ただし、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び X_5 のうちの少なくとも 1 つは水素ではなく、
 X_6 は、Cl であり、
 X_7 は、 t - ブチル又はトリフルオロメチル、好ましくは t - ブチルであり、
 X_8 は、水素、メチル又は t - ブチルであり、
 X_9 は、Br、Cl 又は F であり、
 X_{10} は、 t - ブチルであり、
 R_2 は、 n - プロピル、3 - フェニル - n - プロピル、 i - プロピル、 n - ブチル、シクロヘキシル又は (5 - トリフルオロメチル - フラン - 2 イル) - メチルであり、
 R_2' は、水素、F、メチルであり、
 又は R_2 及び R_2' は、それらが結合している炭素原子とともにシクロブチル又はシクロペンチル環を形成しており、
 Y_1 は、Br であり、
 Y_1' は、メチルであり、
 Y_2 は、メチル、 n - プロピル、シアノ、トリフルオロメチル及び 4 - メトキシフェニル

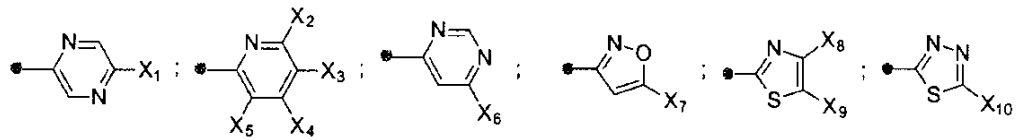
30

40

【0031】

実施形態 A、A 1、A 2、A 3 又は A 4 の特定の態様 (実施形態 B 1) の下で、式 (A) の化合物が提供され、式中、

【化 3】

●—R₁は

【 0 0 3 2 】

から選ばれ、

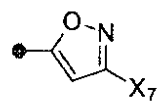
及び、式中、R₂、R₂'、R₃、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅及びY₆は、場合によっては、実施形態A、A1、A2、A3又はA4の下で定義された通りである。

10

【 0 0 3 3 】

実施形態A、A1、A2、A3又はA4の特定の態様（実施形態B2）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

【化 4】

●—R₁は

20

【 0 0 3 4 】

から選ばれ、

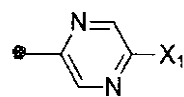
及び、式中、R₂、R₂'、R₃、X₇、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅及びY₆は、場合によっては、実施形態A、A1、A2、A3又はA4の下で定義された通りである。

【 0 0 3 5 】

実施形態A、A1、A2、A3又はA4の特定の態様（実施形態B3）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

30

【化 5】

●—R₁は

【 0 0 3 6 】

から選ばれ、

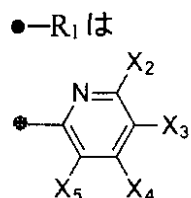
式中、R₂、R₂'、R₃、X₁、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅及びY₆は、場合によっては、実施形態A、A1、A2、A3又はA4の下で定義された通りである。

40

【 0 0 3 7 】

実施形態A、A1、A2、A3又はA4の特定の態様（実施形態B4）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

【化 6】



【 0 0 3 8 】

から選ばれ、

10

式中、R₂、R₂'、R₃、X₂、X₃、X₄、X₅、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅及びY₆は、場合によっては、実施形態A、A1、A2、A3又はA4の下で定義された通りである。

【 0 0 3 9 】

実施形態B4の特定の態様(実施形態B4a)の下で、式(A)の化合物が提供され、式中、X₂及びX₄は、水素であり、式中、R₁、R₂、R₂'、R₃、X₃、X₅、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅及びY₆は、場合によっては、実施形態B4の下で定義された通りである。

【 0 0 4 0 】

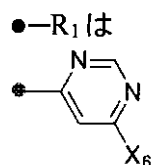
実施形態のもう1つの特定の態様(実施形態B4b)の下で、式(A)の化合物が提供され、式中、X₂、X₄及びX₅は、水素であり、式中、R₁、R₂、R₂'、R₃、X₃、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅及びY₆は、場合によっては、実施形態B4の下で定義された通りである。

20

【 0 0 4 1 】

実施形態A、A1、A2、A3又はA4の特定の態様(実施形態B5)の下で、式(A)の化合物が提供され、式中、

【化 7】



30

【 0 0 4 2 】

から選ばれ、

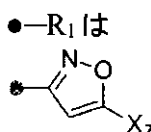
式中、R₂、R₂'、R₃、X₆、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅及びY₆は、場合によっては、実施形態A、A1、A2、A3又はA4の下で定義された通りである。

【 0 0 4 3 】

実施形態A、A1、A2、A3又はA4の特定の態様(実施形態B6)の下で、式(A)の化合物が提供され、式中、

40

【化 8】



【 0 0 4 4 】

から選ばれ、

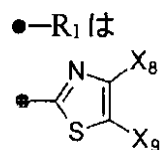
式中、R₂、R₂'、R₃、X₇、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅及びY₆は、場合によっては、実施形態A、A1、A2、A3又はA4の下で定義された通りである。

50

【 0 0 4 5 】

実施形態 A、A 1、A 2、A 3 又は A 4 の特定の態様（実施形態 B 7）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

【 化 9 】



【 0 0 4 6 】

10

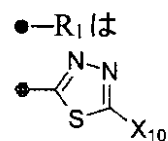
から選ばれ、

式中、R₂、R₂'、R₃、X₈、X₉、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅ 及び Y₆ は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3 又は A 4 の下で定義された通りである。

【 0 0 4 7 】

実施形態 A、A 1、A 2、A 3 又は A 4 の特定の態様（実施形態 B 8）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

【 化 1 0 】



20

【 0 0 4 8 】

から選ばれ、

式中、R₂、R₂'、R₃、X₁₀、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅ 及び Y₆ は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3 又は A 4 の下で定義された通りである。

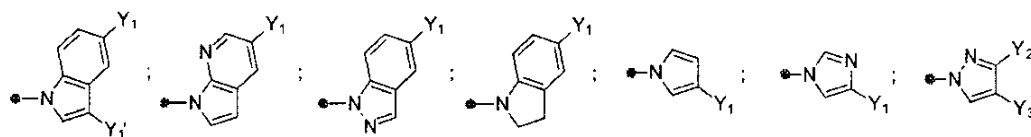
【 0 0 4 9 】

実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の特定の態様（実施形態 C 1）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

30

【 化 1 1 】

●-R₃ は



【 0 0 5 0 】

40

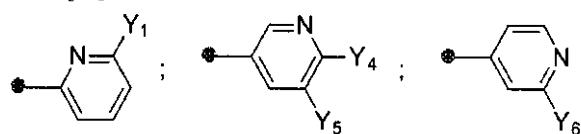
から選ばれ、

式中、R₁、R₂、R₂'、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、Y₁、Y₂、及び Y₃ は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の下で定義された通りである。

【 0 0 5 1 】

実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の特定の態様（実施形態 C 2）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

【化 1 2】

●-R₃ は

【 0 0 5 2】

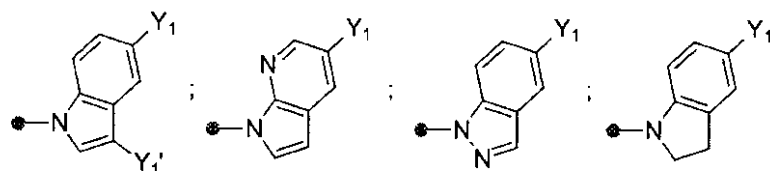
から選ばれ、

式中、R₁、R₂、R₂'、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、Y₁、Y₄、Y₅、及びY₆は、場合によっては、実施形態A、A1、A2、A3、A4、B1、B2、B3、B4、B4a、B4b、B5、B6、B7又はB8の下で定義された通りである。

【 0 0 5 3】

実施形態A、A1、A2、A3、A4、B1、B2、B3、B4、B4a、B4b、B5、B6、B7又はB8の特定の態様（実施形態C3）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

【化 1 3】

●-R₃ は

【 0 0 5 4】

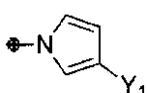
から選ばれ、

式中、R₁、R₂、R₂'、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、Y₁、Y₁'、Y₄、Y₅、及びY₆は、場合によっては、実施形態A、A1、A2、A3、A4、B1、B2、B3、B4、B4a、B4b、B5、B6、B7又はB8の下で定義された通りである。

【 0 0 5 5】

実施形態A、A1、A2、A3、A4、B1、B2、B3、B4、B4a、B4b、B5、B6、B7又はB8の特定の態様（実施形態C4）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

【化 1 4】

●-R₃ は

【 0 0 5 6】

から選ばれ、

式中、R₁、R₂、R₂'、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀及びY₁は、場合によっては、実施形態A、A1、A2、A3、A4、B1、B2、B3、B4、B4a、B4b、B5、B6、B7又はB8の下で定義された通りである。

【 0 0 5 7】

実施形態A、A1、A2、A3、A4、B1、B2、B3、B4、B4a、B4b、B

10

20

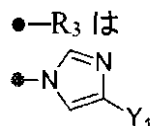
30

40

50

5、B 6、B 7 又は B 8 の特定の態様（実施形態 C 5）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

【化 1 5】



【 0 0 5 8 】

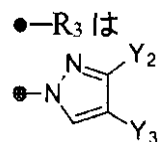
から選ばれ、

式中、R₁、R₂、R₂'、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀ 及び Y₁ は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の下で定義された通りである。

【 0 0 5 9 】

実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の特定の態様（実施形態 C 6）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

【化 1 6】



【 0 0 6 0 】

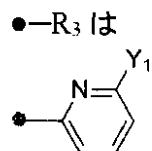
から選ばれ、

式中、R₁、R₂、R₂'、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、Y₂ 及び Y₃ は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の下で定義された通りである。

【 0 0 6 1 】

実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の特定の態様（実施形態 C 7）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

【化 1 7】



【 0 0 6 2 】

から選ばれ、

式中、R₁、R₂、R₂'、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀ 及び Y₁ は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の下で定義された通りである。

【 0 0 6 3 】

実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の特定の態様（実施形態 C 8）の下で、式（A）の化合物が提供

10

20

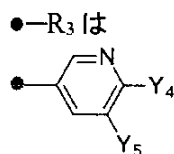
30

40

50

され、式中、

【化 1 8】



10

【 0 0 6 4 】

から選ばれ、

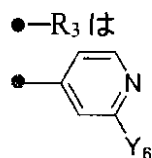
式中、R₁、R₂、R₂'、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀ 及び Y₄ 及び Y₅ は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の下で定義された通りである。

【 0 0 6 5 】

実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の特定の態様（実施形態 C 9）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

20

【化 1 9】



【 0 0 6 6 】

から選ばれ、

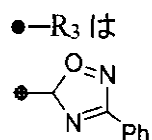
式中、R₁、R₂、R₂'、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀ 及び Y₆ は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の下で定義された通りである。

30

【 0 0 6 7 】

実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の特定の態様（実施形態 C 10）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

【化 2 0】



40

【 0 0 6 8 】

から選ばれ、

式中、R₁、R₂、R₂'、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉ 及び X₁₀ は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の下で定義された通りである。

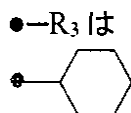
【 0 0 6 9 】

実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B

50

5、B 6、B 7 及び B 8 の特定の態様（実施形態 C 1 1）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、

【化 2 1】



【0070】

から選ばれ、

式中、R₁、R₂、R₂'、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉ 及び X₁₀ は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の下で定義された通りである。

【0071】

実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7、B 8、C 1、C 2、C 3、C 4、C 5、C 6、C 7、C 8、C 9、C 10 及び C 11 の特定の態様（実施形態 D 1）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、R₂ 及び R₂' は、それらが結合している炭素原子とともに、シクロアルキル環を形成せず、

式中、R₁、R₃、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅ 及び Y₆ は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7、B 8、C 1、C 2、C 3、C 4、C 5、C 6、C 7、C 8、C 9、C 10 又は C 11 の下で定義された通りである。

【0072】

実施形態 D 1 の特定の態様（実施形態 D 1 a）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、R₂' は、水素であり、式中、R₁、R₂、R₃、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅ 及び Y₆ は、場合によっては、実施形態 D 1 の下で定義された通りである。

【0073】

実施形態 D 1 の他の特定の態様（実施形態 D 1 b）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、R₂' は、F であり、式中、R₁、R₂、R₃、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅ 及び Y₆ は、場合によっては、実施形態 D 1 の下で定義された通りである。

【0074】

実施形態 D 1 のもう 1 つの特定の態様（実施形態 D 1 c）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、R₂' は、水素又は F とは異なり、式中、R₁、R₂、R₃、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅ 及び Y₆ は、場合によっては、実施形態 D の下で定義された通りである。

【0075】

実施形態 D 1 a、D 1 b 及び D 1 c の特定の態様（実施形態 D 1 d）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、R₂ は、n - プロピルであり、式中、R₁、R₂'、R₃、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅ 及び Y₆ は、場合によっては、実施形態 D 1 a、D 1 b 及び D 1 c の下で定義された通りである。

【0076】

実施形態 D 1 a、D 1 b 及び D 1 c の特定の態様（実施形態 D 1 e）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、R₂ は、i - プロピルであり、式中、R₁、R₂'、R₃、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅ 及び Y₆ は、場合によっては、実施形態 D 1 a、D 1 b 及び D 1 c の

10

20

30

40

50

下で定義された通りである。

【 0 0 7 7 】

実施形態 D 1 a、D 1 b 及び D 1 c の特定の態様（実施形態 D 1 f）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、 R_2 は、 n -ブチルであり、式中、 R_1 、 R_2' 、 R_3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 及び Y_6 は、場合によっては、実施形態 D 1 a、D 1 b 及び D 1 c の下で定義された通りである。

【 0 0 7 8 】

実施形態 D 1 a、D 1 b 及び D 1 c の特定の態様（実施形態 D 1 f）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、 R_2 は、シクロヘキシルであり、式中、 R_1 、 R_2' 、 R_3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 及び Y_6 は、場合によっては、実施形態 D 1 a、D 1 b 及び D 1 c の下で定義された通りである。

10

【 0 0 7 9 】

実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7、B 8、C 1、C 2、C 3、C 4、C 5、C 6、C 7、C 8、C 9、C 10 及び C 11 の特定の態様（実施形態 D 2）の下で、式（A）の化合物が提供され、式中、 R_2 及び R_2' は、それらが結合している炭素原子とともに、シクロアルキル環を形成しており、式中、 R_1 、 R_3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 及び Y_6 は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7、B 8、C 1、C 2、C 3、C 4、C 5、C 6、C 7、C 8、C 9、C 10 及び C 11 の下で定義される通りである。

20

【 0 0 8 0 】

上記実施形態の何れかの組み合わせは、本発明の下において新しい実施形態を生じる。

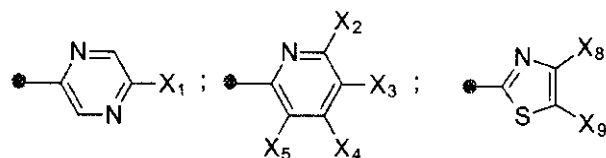
【 0 0 8 1 】

例えば、実施形態 B 3、B 4 及び B 7 の組み合わせからは、実施形態 A、A 1、A 2、A 3 又は A 4 の他の特定の態様（実施形態 E 1）が提供され、それは、式（A）の化合物であり、式中、

【 化 2 2 】

30

●- R_1 は



【 0 0 8 2 】

から選ばれ、

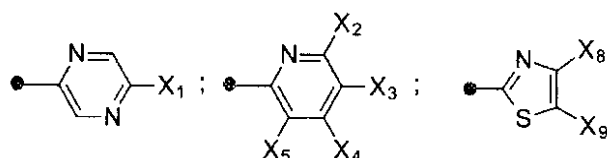
式中、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_8 、 X_9 、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 及び Y_6 は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3 又は A 4 の下で定義された通りである。

40

【 0 0 8 3 】

同様に、実施形態 B 3、B 4 a 及び B 7 の組み合わせからは、実施形態 A、A 1、A 2、A 3 又は A 4 の他の特定の態様（実施形態 E 1 a）が提供され、それは、式（A）の化合物であり、式中、

【化 2 3】

●—R₁ は

【 0 0 8 4 】

から選ばれ、

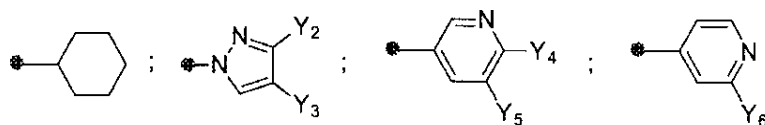
X₂ 及び X₄ は、水素であり、

式中、R₂、R₂'、R₃、X₁、X₃、X₅、X₈、X₉、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅ 及び Y₆ は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3 又は A 4 の下で定義された通りである。

【 0 0 8 5 】

また、実施形態 C 6、C 8、C 9 及び C 1 1 の組み合わせからは、実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の他の特定の態様（実施形態 E 2）が提供され、それは、式（A）の化合物であり、式中、

【化 2 4】

●—R₃ は

【 0 0 8 6 】

から選ばれ、

式中、R₁、R₂、R₂'、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅ 及び Y₆ は、場合によっては、実施形態 A、A 1、A 2、A 3、A 4、B 1、B 2、B 3、B 4、B 4 a、B 4 b、B 5、B 6、B 7 又は B 8 の下で定義された通りである。

【 0 0 8 7 】

以下に記載されている例 1 - 1 5 1 は全て、本発明の更なる個々の実施形態を構成するものであり、何れかの例を組み合わせる何れのリストもさらに、本願発明の別の更なる実施形態である。

【 0 0 8 8 】

例えば、更なる実施形態（実施形態 F 1）では、以下のリストから選択される化合物が提供される；

- 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
- 2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
- 2 - (6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
- 2 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
- 2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
- 2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 -

10

20

30

40

50

- イル) - アミド、
 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - チアゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - ブロモ - 3 - シアノ - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ヘキサ酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - [4 - メトキシ - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - ブロモ - 3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - ブロモ - イミダゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - ブロモ - 3 - シアノ - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - [5 - フルオロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - [5 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) 3

10

20

30

40

50

- メチル - ブチルアミド、
 N - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - ブチルアミド、
 N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジシクロヘキシル - アセトアミド、
 1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) アミド、
 2 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
 2 - (6 - クロロ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、及び
 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド。

10

【 0 0 8 9 】

同様に、更なる実施形態 (実施形態 F 2) では、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (3 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - アミド及び
 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ヘキサン酸 (3 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - アミドのリストから選択される化合物が提供される。

20

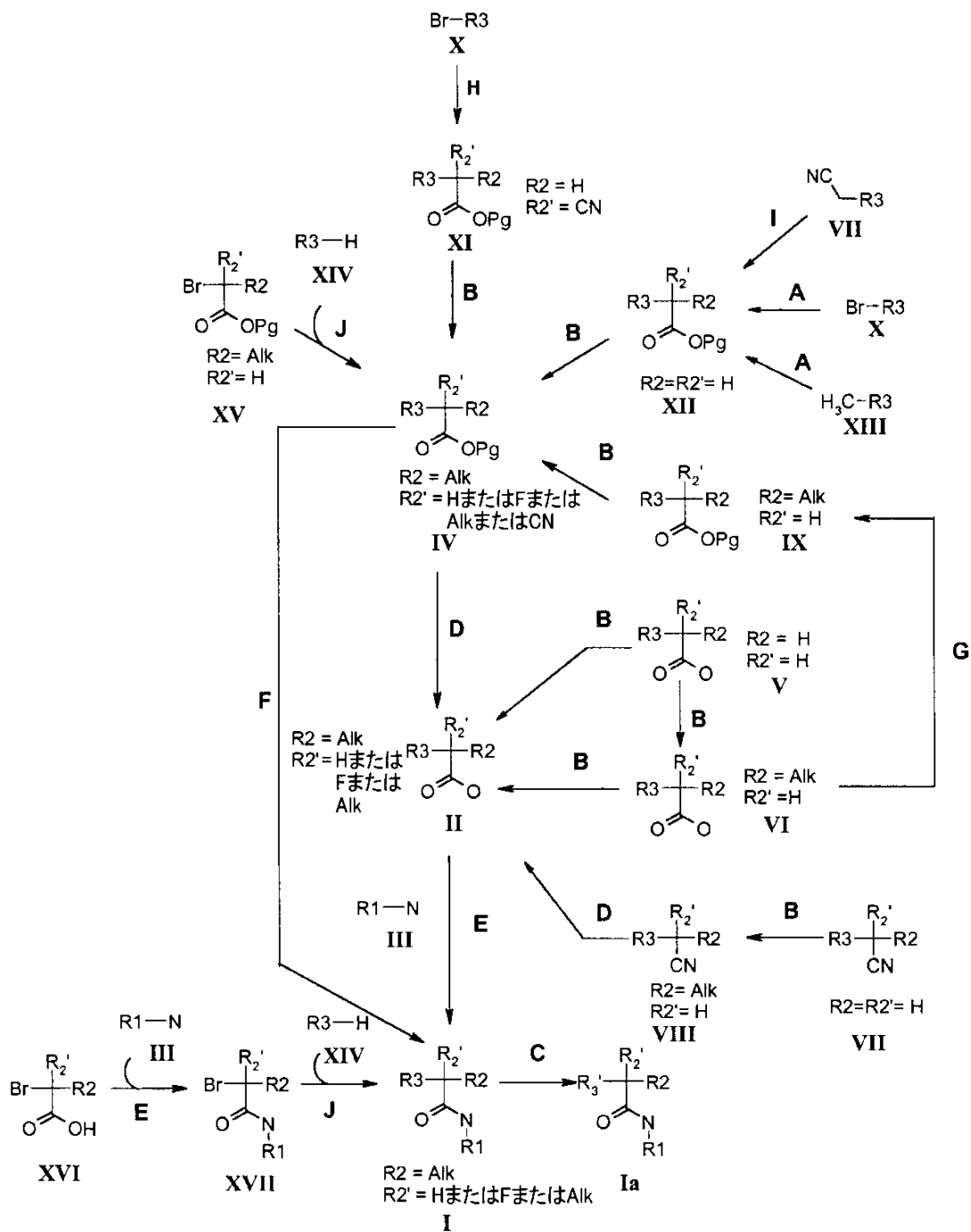
【 0 0 9 0 】

本発明の化合物への一般的経路

当該化合物の正確な性質に依存して、本発明の化合物は、一般的なスキーム 1 ~ 5 の下で取得され得る。

【化 2 5】

スキーム1



【0091】

A：カルボキシル化又はレフォルマトスキー・ネギシカップリング、B：アルキル化、C：最終化合物上での種々雑多な修飾、D：加水分解、E：酸とアミンとの間でのアミド結合、F：エステルとアミンとの間でのアミド結合、G：エステル化、H：ジカルボニル化合物上でのアルキル化、I：アルコール分解、J：N-アルキル化。

【0092】

一般構造Iの化合物は、スキーム1に示されるように調製され得る。当該合成の重要な工程は、文献で公知のカップリング剤を使用する一般式IIの酸と一般式IIIの適当なアミンとの間の結合である。或いは、構造Iのアミドは、エステルIV（式中、R₂はアルキルであり、R₂'はフッ素又は水素であり得る）から直接に達成され得る。一般構造

10

20

30

40

50

ⅠⅠの酸が商業的に入手可能ではない場合には、それらは別の方法に従って調製され得る。

【0093】

強塩基、例えば、LiHMDS、n-ブチルリチウム、水素化ナトリウム及び文献で公知の別の物の存在下での適当なハロアルカンでの商業的に入手可能な一般構造Ⅴのヘテロアリール酢酸のアルキル化は、一般構造ⅠⅠの酸を与える。

【0094】

R²及びR^{2'}が、相違するアルキル基であるとき、一般構造ⅠⅠの酸は、2つの工程で調製され得る。一般構造Ⅴのヘテロアリール酢酸は、アルキル化されて一般構造ⅤⅠの中間体を与え、それは2回目のアルキル化を受けて、一般構造ⅠⅠの酸を提供し得る。

10

【0095】

或いは、商業的に入手可能な一般構造ⅤⅠⅠのヘテロアリールアセトニトリルが、アルキル化されて一般構造ⅤⅠⅠⅠの中間体を与え、それは酸ⅠⅠに加水分化され得る。

【0096】

スキーム1に報告される通り、一般構造ⅠⅠの酸は、一般構造ⅠⅤのエステルの加水分解から得られ、そこにおいてPgは、メチル、エチル又はtert-ブチル基である。R^{2'}がシアノ基であるとき、加水分解とモノ脱炭酸化とが同時に生じる。

【0097】

一般構造ⅠⅤのエステルが商業的に入手可能ではない場合には、それらはスキーム1において示される別の合成経路に従って調製され得る。

20

【0098】

一般構造ⅠⅤのエステル(式中、R²はアルキル基、R^{2'}はフッ素である)、酸ⅤⅠから調製され、それは対応するエステルⅠⅩに変換され、最終的に、強塩基およびフッ素の求電子源の存在下でフッ素化され、これは、テンゲイジら(Tengeiji et al. Molecules 2012, 17, 7356-7378)によって報告されている通りである。

【0099】

エステルⅠⅤは、構造Ⅹのヘテロアリール臭化物から調製され、それは、マロニトリルによるパラジウム触媒反応を介して中間体ⅩⅠに変換され、これは、例えば、Xiang Wang et al. J. Org. Chem., 2008, 73, 1643-1645を参照されたい。誘導体ⅩⅠは、アルキル化されてエステルⅠⅤ(式中、R^{2'}はシアノ基である)を与え得る。

30

【0100】

エステルⅠⅤは、一般構造ⅩⅠⅠのヘテロアリール酢酸エステルのアルキル化から直接調製され得る。

【0101】

エステルⅩⅠⅠが商業的に入手可能ではない場合には、それらは3つの別の方法によって合成され得る：一般構造ⅤⅠⅠのヘテロアリールアセトニトリルのアルコール分解によって、Hartwig, J.F. et al. J ACS, 2003, 125, 11176-11177に記載されるような構造Ⅹのヘテロアリール臭化物とプロモ酢酸のtert-ブチルエステルとの間でのネグシ・レフォルマトスキーカップリングを介して、又はLDAのような強塩基の存在下での一般構造ⅩⅠⅠⅠの化合物のメチル基のカルボキシル化によって(W09815278を参照されたい)。

40

【0102】

一般構造ⅠⅤのエステルは、一般構造ⅩⅤの-プロモアルカン酸のエステルでの窒素を含む複素環ⅩⅠⅤ(ピラゾール、ピロール、インドール)のN-アルキル化から調製され得る。

【0103】

一般構造Ⅰの化合物を合成するための別の方法は、スキーム1に記載され、適したカップリング剤を使用する、一般構造ⅠⅠⅠの適当なアミンと一般構造ⅩⅤⅠの-プロモ酸との間での結合からなり、一般構造ⅩⅤⅠⅠの中間体を与える。中間体ⅩⅤⅠⅠでの窒素を含む複素環ⅩⅠⅤ(ピラゾール、ピロール及びインドール)のN-アルキル化は、一般

50

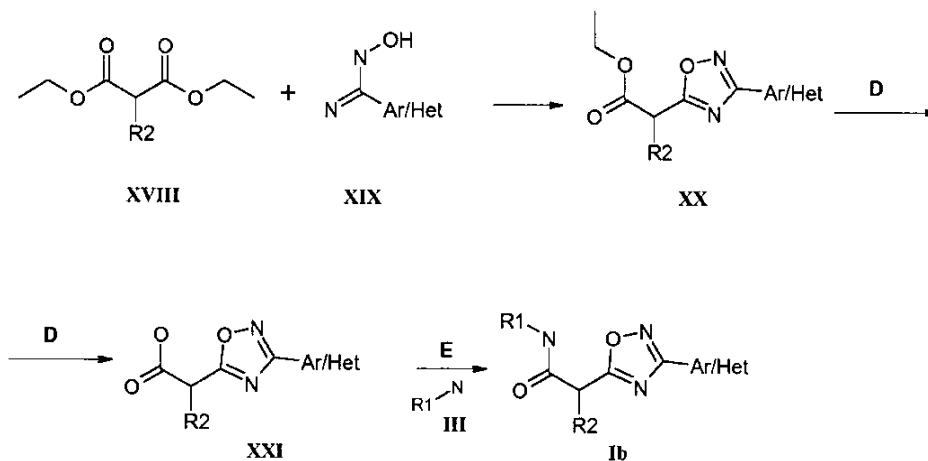
構造 I の化合物を提供する。

【 0 1 0 4 】

一般構造 I の化合物は、さらに修飾されて誘導体 I a (式中、R₃ は、幾つかの合成工程において修飾され得る基を含む) になる。例えば、R₃ がメトキシ基を含むとき、それは異なるアルキル基で脱メチル化及び O - アルキル化され得る；又は第 1 級アミノ基の存在において、この 1 つが、アルキル化されて、対応する第 3 級アミンになり得る、又は適当なカルボン酸でアシル化され得る。

【 化 2 6 】

スキーム 2



10

20

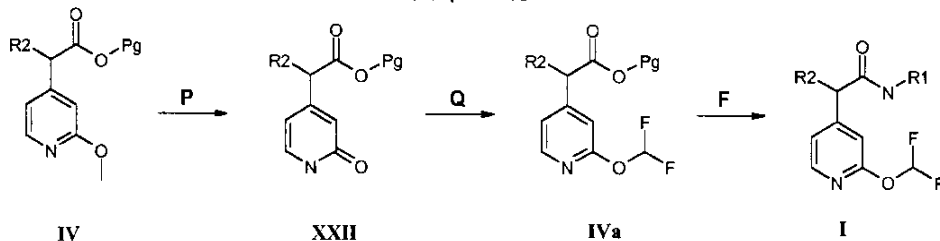
【 0 1 0 5 】

スキーム 2 は、一般構造 I b の化合物を調製する合成方法を記載し、式中、R₃ は、3 位がアリール又はヘテロアリール基で置換されている 1, 2, 4 - オキサジアゾールである。ジエチルアルキルマロネート X V I I I とアミドキシム X I X との間での縮合は、オキサジアゾール X X を与え、これは対応する酸 X X I に加水分解され、適当なカップリング剤を使用する一般構造 I I I の適当なアミンとカップリングし、一般構造 I b の化合物を与える。

【 化 2 7 】

30

スキーム 3



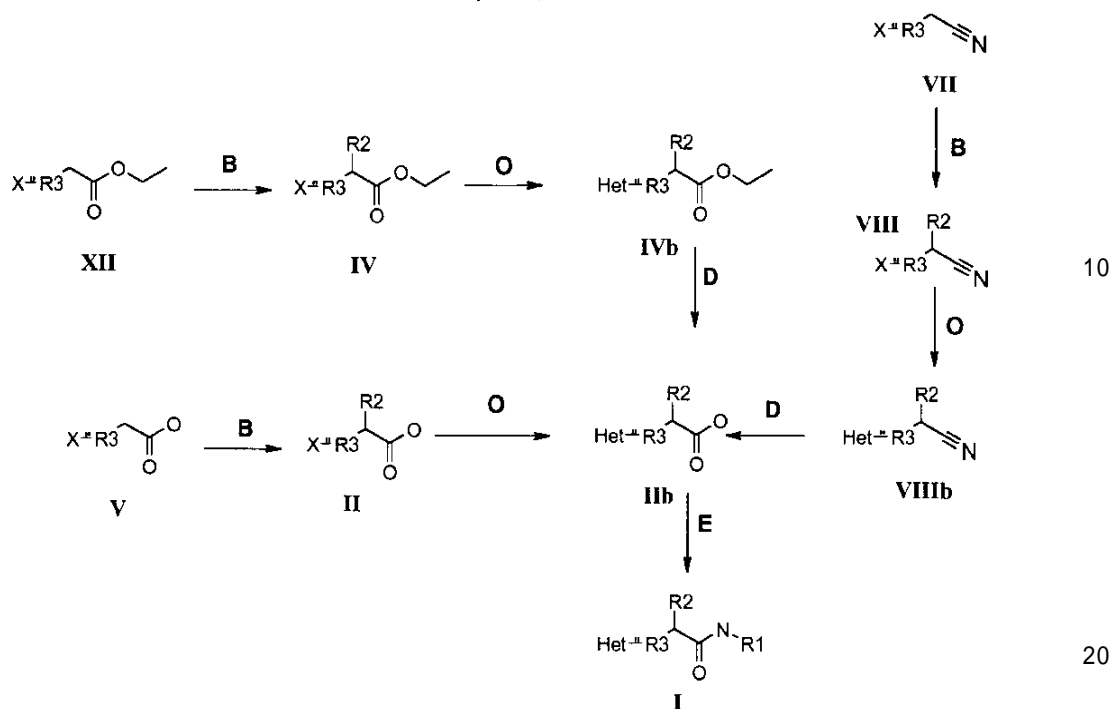
【 0 1 0 6 】

40

スキーム 4 では、一般構造 I V の中間体の単一点修飾のための合成が記載され、ここで、メトキシ基が、ジフルオロメトキシ部分によって置換される。一般構造 I V のメトキシピリジンエステルは、対応するピリドン X X I I に変換され、酸素のジフルオロメチル化が続く (Makoto et al. Organic Letters, 2006, 8, 3805-3808)、一般構造 I V a のエステルが得られる。一般構造 I I I の適したアミンと直接に結合させ、最終化合物 I を提供する。

【化 2 8】

スキーム4



【0107】

スキーム4は、一般構造Iの化合物(式中、R3は、ビス-ヘテロアリール系である)の合成のために可能な方法を記載する。これらの合成は、R3系にハロゲンを含む一般構造XII、V及びVIIの中間体において適用され得る。一般構造II、IV、VIIIの中間体は、スキーム1に記載されるような化合物V、XII及びVIIからそれぞれ得られる。II、IV及びVIII上でのスズカップリングは、一般構造IIb、IVb及びVIIIbの化合物を与える。中間体IVb及びVIIIbは、加水分解され、一般構造IIbの化合物を与え、それは、適したカップリング剤を使用して、一般構造Iの適当なアミンと反応する化合物Iに変換される。

30

【0108】

鏡像異性体又は鏡像異性的に富化した組成物もまた、光学的に活性な出発物質を使用することにより、又は鏡像異性分解戦略によって得られ得る。

【0109】

一般構造Iの化合物の鏡像異性分解は、スキーム5に報告される通りである。化合物Iのラセミ混合物は、キラル分取HPLCにより分離され得る。

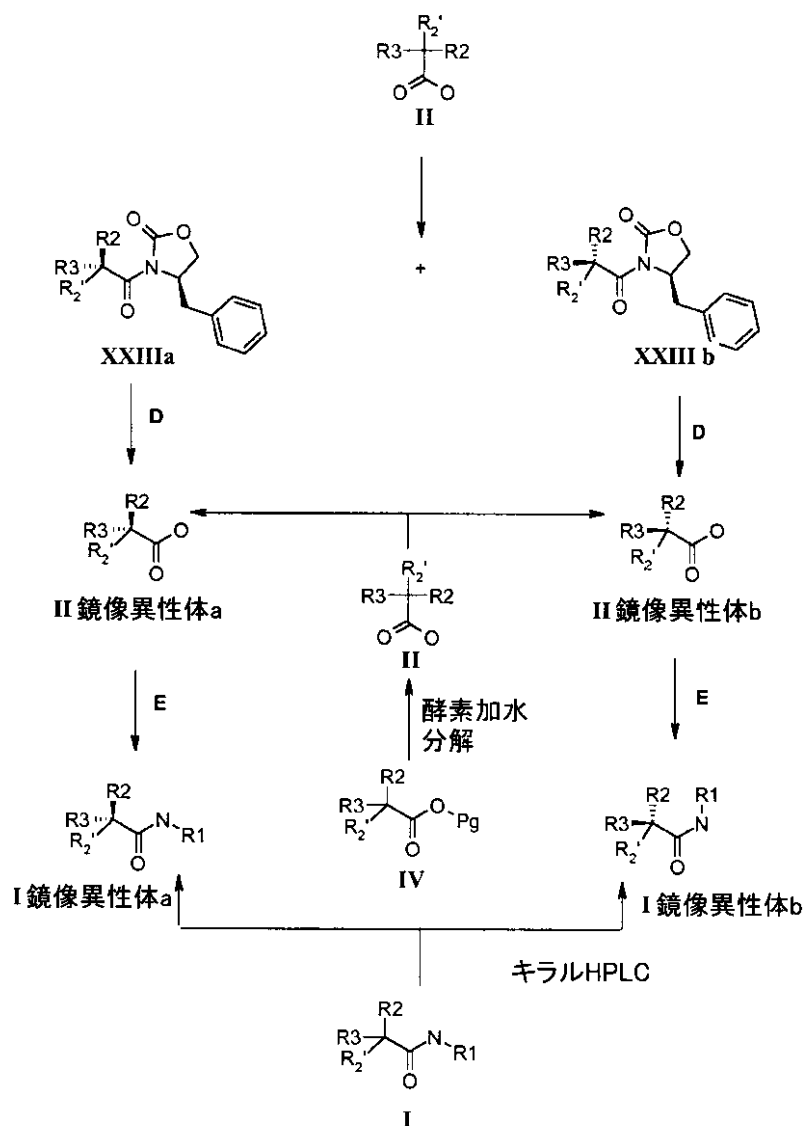
【0110】

或いは、一般構造IIの酸は、キラル補助剤、例えば、オキサゾリジノン等と合せて、ジアステレオ異性体XXIIa及びXXIIbを与える。得られたジアステレオ異性体は、分離および加水分解され、純粋な鏡像異性の形態にある2種類の酸を与え、それは適したカップリング剤を使用する一般構造Iの適当なアミンとカップリングされ、一般構造Iの化合物を鏡像異性体として与える。或いは、一般構造IIのラセミ酸は、慣習的な方法、例えば、キラルなアミンの存在下での結晶化、酵素的分割、キラル分取HPLC等でのアミド結合の前に溶解され得る。

40

【化 2 9】

スキーム5



【0111】

鏡像異性体又は鏡像異性的に富化した組成物はまた、光学的に活性な出発物質を用いて得られ得る。

【0112】

生物学的評価

S1Pに対する活性についてのインビトロ細胞アッセイ

CHO-S1P3 R1細胞は、pcDNA6.2/cLumi oDEST-hS1P3でwt CHO-K1細胞を安定にトランスフェクトすることによって生成され、6 μg/mlのプラストサイジンでの抗生物質選択下で維持された。CHO-S1P1 MG12細胞も、wt CHO-K1細胞の安定なトランスフェクションにより生成され、1 mg/mlのハイグロマイシンで選択された。

【0113】

化合物は、CHO-S1P3 R1細胞において、スフィンゴシンで誘導された細胞内Ca流入のアンタゴニストとして作用するそれらの能力について試験され、それは、蛍光カルシウム指示薬Fluo-4AMによってモレキュラーデバイスFLIPR3測定機(Molecular Devices FLIPR3 instrument)において測定された。

【0114】

10

20

30

40

50

96ウェルプレート(黒、透明底、TCコート)に100 μ l培地中で1ウェル当たり30K細胞で、細胞を播種した。24時間のインキュベートの後に、20mMのHEPES緩衝液、5mMのプロベネシド、4 μ MのFLUO-4AM及びブルロニック酸0.02%を含む100 μ lのHBSSで、細胞を負荷し、37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で30分間維持した。次に、負荷溶液をHBSS(20mM HEPES)緩衝液で洗い去った。

【0115】

DMSO終濃度0.3%での8点濃度応答(30 μ M~0.001 μ M)において、並びに一次スクリーニングのために、終濃度10 μ Mで、化合物は、第1の添加物として細胞に対して分注された。スフィンゴシンは、第2の添加物として、EC80に等しい終濃度で添加された。カルシウム応答は、蛍光イメージプレートリーダー(FLIPR3;モレキュラーデバイス)上で488nmでのアルゴンイオンレーザによる細胞の励起によって読み出した。発光は、バンドスペクトルフィルタを使用して記録した(510~570nm;FLUO-4/C2⁺=516の発光ピーク)。

【0116】

また化合物活性は、S1P1受容体及びS1P3受容体の両者に対するGi経路における活性を評価した。

【0117】

細胞内cAMP濃度の変化は、HTRF(登録商標)アッセイ(cAMPダイナミック2キット、シスビオ・バイオアッセイズ、コドレ、フランス)によって製造者のプロトコールに従って測定した。

【0118】

CHO-S1P1 MG12又はCHO-S1P3 R1の使用可能に準備が整っている凍結細胞を解凍し、1mMのIBMXを含むDPBS(ロンザ、バーゼル、スイス)中に再懸濁し、384ウェル低容量マイクロプレート(グライナーバイオワンGmbH、フリッケンハウゼン、ドイツ)に1ウェル当たり5 μ l中に10000細胞として分注した。細胞処理は、PBS、0.2%BSAを含むアッセイ緩衝液中で行った。細胞は、15分間、室温で、単一濃度で、又は濃度反応滴定(0.6%終DMSO濃度)何れかにおいて、2.5 μ lの4倍濃度の化合物溶液とプレインキュベーションした。続いて、ホルスコリンのみを添加した陽性対照ウェルを除いて、2.5 μ lのスフィンゴシン/ホルスコリン溶液をそれぞれのEC80濃度の4倍で各ウェルに対して添加した。45分後、5 μ lのHTRF(登録商標)検出試薬(抗cAMP-クリプタート及びcAMP-d2)をキットの使用説明書に従って細胞に対して添加した。室温での1時間のインキュベーションの後、337nmでの励起、665nm及び620nmでの発光(アクセプター及びドナーシグナルのそれぞれについて)でAnalystGTマイクロプレートリーダー(モレキュラーデバイス、サニベール、CA、USA)によって時間分解蛍光を読み取った。

【0119】

インビトロ表現型アッセイ:初代皮質アストロサイトにおけるS1P増殖アッセイ

初代皮質アストロサイトは、E17胚(Sprague-Dawley)ラットの新皮質から酵素分離によって調製した。単離された皮質は、滅菌した刃によってミンスして小片にし、分離培地で3回洗浄し、水浴中、37 $^{\circ}$ Cで10分間、トリプシン(0.25%)とインキュベートした。ペレットをFBS(10%)含有MEM培地中におき、20回ピペティングした。細胞懸濁液を1050rpmで、10分間、室温で遠心し、ペレットを成長培地(BME、10%FBS、2mMグルタミン、1mMビルビン酸塩、ベニシリン/ストレプトマイシン1000U/ml)中に再懸濁した。37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で、95%湿度で、細胞は、ポリ-D-リジン(70K-150KkD)プレコート75cm²フラスコ中に播種した。成熟培養物は、アストロサイトがコンフルエントに到達するまで成長させた(12~15日)。次に、培養物を軌道振盪機上に配置し、37 $^{\circ}$ Cで、5%CO₂、95%湿度で一晩振盪した(200RPM)。次に、培地を除去し、主にアストロサイトを含む細胞層を15分間、37 $^{\circ}$ Cでのトリプシン処理(0.25%)により剥離した。さらに、10%FBS含有MEMでトリプシンをブロックした後に、1200RPMで

遠心することによって培地を除去した。黒ウェル、透明底の96ウェルプレートに10% FBS/BME中で細胞(30K細胞/ウェル)を播種した(1日目)。24時間後、2日目に、血清を含まないBMEに培地を置き換えた。3日目、S1P添加(S1P終濃度: 1 μ M)の1時間前にアンタゴニストで細胞を処理した。DMSO終濃度は、0.1% v/vであった。5日目(48時間のS1P刺激)に、4%パラホルムアルデヒド/4%スクロース中で細胞を固定し、0.2% Triton-X100で透過性化し、0.1% BSA中でブロックした。一次抗体Rb-anti-Ki67(1:500、Abcam)を3時間、室温でインキュベートし、続いて、二次抗体と結合しているAlexa Fluor 546でインキュベートした。プレートをBDパスウェイ435で捉え、Ki67染色の核強度をBDアットヴィジョンソフトウェア(BD Attovision software)で測定した。増殖は、総核当たりのKi67陽性核の百分率として表した。

10

【0120】

インビボアッセイでの神経変性、神経炎症及び行動性

神経変性及び神経炎症における本発明の化合物の効果は、アルツハイマー病の幾つかの病理学的特徴を再現することを目的とする2つの異なる方法論的な手法により評価され得る:

1) 基底核巨大細胞(Nucleus Basalis Magnocellularis、NBM)における興奮毒性傷害(キスカル酸、QUIS)、これは有意な神経炎症とともに、コリン作動性ニューロンの重篤な神経変性に特徴づけられる。

【0121】

2) ラットのNBM内のアミロイドペプチド25-35(25-35)導入、これは、コリン作動性ニューロンにおける低度の毒性を伴う25-35沈着周囲の有意なグリア反応を誘導する。

20

【0122】

読み出しは、免疫化学的解析に基づいており、コリン作動性ニューロン(ChAT陽性)、アストロサイト(GFAP陽性)及びミクログリア(OX-42又はIba-1陽性)の計数である。解析は、2つの異なる手法、視覚スコアリング(盲検)及びデジタルプラットフォームAPERIO(登録商標)により行われる。

【0123】

QUIS処理動物はまた、物体認識試験(ORT、エピソード記憶の測定)又は他の行動試験を受けて、本発明の化合物での処理における認知機能の改善について測定され得る。

30

【0124】

動物

重量230~250gの3月齢雄性ウィスターラット(ハーラン、ミラノ、イタリア)を使用した。ラットは、開放飼料及び水と共にマクロイオンケージに収容し、12時間明暗サイクル、23 室温(RT)で維持した。全ての実験は、動物実験のための欧州地域評議会(the European Community's Council for Animal Experiments (86/609/EEC))のガイドラインに従って実施した。使用される動物の数及びそれらの苦痛が最小限となるように尽力した。

40

【0125】

基底核へのキスカル酸及びA(25-35)ペプチド導入及び薬物処理

キスカル酸(シグマケミカル社、ミラノ、イタリア; 容量0.5 μ l、0.12 Mの濃度でリン酸緩衝液に溶解された)又は10 μ gのABeta(25-35)ペプチド((Bachem)、容量1 μ l、導入の2時間前に10 μ g/ μ lの濃度でPBSに溶解され、37 で凝集された)は、以下の定位座標(ブレグマからAP = -0.2、L = -2.8、及び硬膜からH = 7 (Paxinos and Watson, 1982, Casamenti et al., 1998))で、クロラル水和物麻酔下で、右側NBMにハミルトン微量注射器によって注射された。反対側のNBMにはPBS溶液が注射された。調査は、手術後7日間に亘って行われた。ラットは、手術前24時間及び1時間、並びに損傷後7日間の1日1回の2つの投与で本発

50

明の化合物又はビヒクルを経口投与された。最終投与は屠畜の1時間前に行った。

【0126】

物体認識試験

物体認識は、エンナンサー及びデラクーア(Ennaceur and Delacour(1988))並びにスカリーら(Scaliet al, (1997))に従って評価した。即ち、ラットをアリーナの上方50cmに吊るした50Wの照明器具によって光照射されている灰色のポリ塩化ビニルアリーナ(60×60×40h cm)内に配置した。識別されるべき物体は、プラスチックで作られた角柱、錐体及び円柱であった。試験の前日、ラットに2分間アリーナを探索させた。試験当日、スコボラミンプロトコールでは、240分間のトライアル間隔によって分離された2回のセッションが実施された。1回目のトライアル(習得トライアル、T1)では、2つの同一の物体がアリーナの2つの対向する隅に提示された。ラットは、物体の総探索が基準の20秒に至るまでアリーナ内に放置された。探索は、<2cmの距離で鼻が物体に向いていること、及び/又は鼻でそれに接触したことによって定義された。2回目のトライアル(記憶トライアル、T2)期間において、T1で提示された物体のうちの1つを新奇(異なる形をした)物体に置き換え、ラットをアリーナに5分間放置した。馴染物体(F)と新奇物体(N)とを探索するのに費やした時間を独立して記録し、2つの探索時間の間の差を得た。T2期間中、1匹のラットから次へと、物体の役割(馴染物体又は新奇物体)及び箱の対向する2つの隅におけるそれらの位置を無作為に変更することによって、物体及び場所の優先傾向を避けるための配慮がなされた。さらに、識別されるべき物体に嗅覚的に刺激すること避けるために丁寧に清潔にした。時間遅延手法では、対照群ラットにおいて自然発生的な記憶力の低下が提示されたときには、T2は、T1の24時間後に実施された。薬物の投与は、習得トライアルT1の30分前に実施した。

【0127】

免疫組織化学

深いクロラール水和物麻酔の下で、氷冷したパラホルムアルデヒド溶液(リン酸緩衝液中の4%、pH7.4)でラットを経心的に還流した。脳は、4時間に亘って二次固定し、少なくとも48時間に亘って18%スクロース溶液中で抗凍結処理をした。脳は、低温保持装置内で注射領域の全体に亘って30µm厚冠状切片に切断し、凍結防止溶液(30%エチレングリコール及び30%グリセロールを含むリン酸緩衝化生理食塩水)中に配置し、以下のスケジュールに従って、免疫組織化学のために使用されるまで、-20で貯蔵した。

【0128】

1日目、ChAT(コリン作動性ニューロンのマ-カ-、ヤギ抗血清、ミリボア、1:200)は、神経変性マ-カ-として使用し、及びGFAP(アストロサイトのマ-カ-、ウサギポリクローナル抗体DAKO、1:1000)及びIba-1(ミクログリアのマ-カ-、ウサギ抗体、和光、11:500)又はOX-42(CD11b/c、活性化ミクログリアのマ-カ-、マウス抗体、BDバイオサイエンス・ファルミゲン、1:400)は、それぞれアストロサイト及びミクログリアの神経炎症マ-カ-として使用した。

【0129】

二次抗体:1:1000で希釈されたビオチン化IgG(ビクター・ラボラトリーズ、バーリングゲーム、CA)。

【0130】

免疫組織化学的手法

薄片を浮遊切片(free-floating sections)として必要な処理を行う、即ち、一次抗体に適当な希釈(ブッキング緩衝液:PBS中、0.5%BSAを含む)を添加し、室温で軽い攪拌下で一晩放置した。次に、対応するビオチン化二次抗体(ブッキング緩衝液:PBS中、0.1%BSAを含む)を薄片に添加し、室温で90分間、軽い攪拌下で放置し、次に、取り除いてPBSで洗浄した。色原体としてのDAB(ビクター・ラボラトリーズ、バーリングゲーム、CA)を備えるペクタステインABCキット(ビクター・ラ

ボラトリーズ、バーリンゲーム、C A) を使用することによって結合抗体を視覚化した。切片をマウントし、エマトシリル (Ematossilin、カルロ・エルバ・リージェンツ、イタリア) で対比染色し、脱水し、封入剤 (レイカ) を用いてカバーガラスで覆った。

【0131】

免疫組織化学的マ - カ - の定量化

全ての免疫組織化学的マ - カ - は、アペリオ (登録商標) デジタル・パソロジー・プラットフォームにより N M B 領域内で定量化した。即ち、動物当たり 4 ~ 6 枚のスライドをスキャナ・スキャン・CS (アペリオ (登録商標)) を使用することによってデジタル化し、次に、関心領域 (R O I) を作出しながら、各スライドについて各右側及び左側 N M B 領域を手動で識別し、そこにおいて、分析の特定のマクロ (macros) を適用し、シグナルを定量化した。各右側線条体 (A A V 9 - E x 1 - A c G F P - Q 1 3 8 を注射) をその反対側 (左側) (A A V 9 - E x 1 - A c G F P - Q 1 7 を注射) と比較した。各スライドからのデータは、動物基底当たりで平均化し、得られた値を統計学的解析に使用した。

10

【0132】

C h A T は、単一細胞個体群として、領域当たりの細胞数として定量化した。G F A P 及び I b a - 1 は、関心領域 (R O I) における領域当たりの陽性画素数として評価した。

【0133】

製剤及び投与

20

式 (A) 下の化合物は、薬学的に許容される担体、賦形剤等を含む混合物中に好ましく製剤化される。一般に、経口投与可能な形態の医薬組成物を投与することが好ましいが、しかしながら、ある製剤は、非経口、静脈内、筋肉内、経皮、バツカル、皮下、坐薬、経鼻又は他の経路を介して投与され得る。当業者は、本明細書の教示範囲内で製剤を修飾して、本発明の組成物を不安定化することなく、又はそれらの治療学的な活性を損なうことなく、特定経路の投与のための多数の製剤を提供し得る。

【0134】

とりわけ、それらに水又は他のビヒクルへのより高い溶解性を与えるために本化合物を修飾することは、例えば、小規模な修飾 (塩形成、エステル化等) によって容易に成し遂げられ、それらは十分に当該技術分野の通常の技術分野の範囲内であり得る。また、患者における最大の有益な効果のために本化合物の薬物動態を管理するために、特定の化合物の投与経路及び用法用量を修飾することは、十分に通常の技術範囲内である。

30

【0135】

ある医薬投与形態において、特に、本化合物のエステル及びエーテル誘導体、並びに多様な塩形態を含む、当該化合物のプロドラッグ形態は、好ましい。

【0136】

当業者は、ホスト生物又は患者内のターゲット部位への活性化化合物の送達を促進するために、どのように容易に本化合物を修飾してプロドラッグ形態にするのかを認識し得る。

【0137】

通常の技術者はまた、ホスト生物又は患者内のターゲット部位に本化合物を送達し、当該化合物の意図する効果を最大にすることに応用できるプロドラッグ形態の良好な薬物動態パラメータをうまく利用し得る。

40

【0138】

そのような投与形態を調製する実際の方法は、当業者に公知であり、明白であろう；例えば、レミントンの医薬化学 (Remington's pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975) を参照されたい。

【0139】

投与されるべき組成物又は製剤は、いずれにしても、処置される対象の症状を軽減するために有効な量で、ある量の活性化化合物を含み得る。

【0140】

50

ヒト投与量レベルは、これから本発明の化合物について最適化されるべきものであるが、一般に、1日の用量は、約0.05mg/kg体重～約100mg/kg体重である。

【0141】

投与される活性化合物の量は、もちろん、治療される対象及び病状、苦痛の重篤度、投与様式及びスケジュール、並びに処方医師の判断に依存し得る。

【0142】

本発明の目的のために、本発明に従う予防的に有効又は予防対策に有効な量の組成物（即ち、患者が病状又は状態のいずれかに負け得るリスク、又は病状若しくは状態が悪化し得るリスクを実質的に減らす量）が、治療学的に有効な量について上述したのと同じ濃度内で減少されてもよく、及び治療学的有効量と通常は同じである。

10

【0143】

本発明のいくつかの実施形態において、式(1)の1つ以上の化合物は、1つ以上の他の薬学的に活性物質との組み合わせにおいて投与される。ここで使用されるとき、語句「組み合わせにおいて」とは、対象に同時に投与される物質をいう。対象がそれらの物質の両方（又はそれ以上）に対して同時に暴露されるするときにはいつでも、2つ以上の物質が「組み合わせにおいて」投与されるとみなされることが好ましい。

【0144】

2つ以上の物質の各々は、異なるスケジュールに従って投与されてもよい；異なる物質の個々の用量が同時に投与されること、または同じ組成物中で投与されることが必須であるわけではない。寧ろ、両方（又はそれ以上の）物質が対象の身体に留まりさえすれば、それらは「組み合わせにおいて」投与されるとみなされる。

20

【0145】

例

実験項

すべての試薬及び溶媒は、商業的に入手した。空気及び水分感受性液体溶液は、シリンジを用いて移した。反応の過程は、薄層クロマトグラフィー（TLC）及び/又は液体クロマトグラフィー-質量分析（HPLC-MS又はUPLC-MS）により追跡した。TLC分析は、シリカ（メルク60 F254）上で行い、スポットは、254nmでのUV可視化及びKMnO₄若しくはニンヒドリン染色により明らかにした。

【0146】

カラムクロマトグラフィーによる精製は、シリカ・カートリッジ・アイソルート・フラッシュ・Si若しくはシリカ（メルク60）を使用して、又はフラッシュ・クロマトグラフィ・ピュリフィケーション・インストルメンツ（バイオテージ）で行った。化合物の純度は、90%超であった。

30

【0147】

すべての核磁気共鳴スペクトルは、BBPプローブを装備しているブルカー・アバンス・AV-400システム（Bruker Avance AV 400 System；¹Hについて、400.13MHz）を使用して記録された。

【0148】

略語

THF：テトラヒドロフラン

NH₄Cl：塩化アンモニウム

AcOEt：酢酸エチル

Na₂SO₄：硫酸ナトリウム

HCl：塩酸

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

NaH：水素化ナトリウム

H₂O：水

DCM：ジクロロメタン

NaOH：水酸化ナトリウム

40

50

K_2CO_3 : 炭酸カリウム
 $NaHCO_3$: 炭酸水素ナトリウム
 $MeOH$: メタノール
 EDC : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩
 DCE : 1 , 2 - ジクロロエタン
 $DIPA$: N , N - ジイソプロピル - N - エチルアミン
 $NaCl$: 塩化ナトリウム
 K_3PO_4 : リン酸三カリウム
 $Pd_2(dba)_3$: トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)
 $Qphos$: 1 , 2 , 3 , 4 , 5 - ペンタフェニル - 1 ' - (ジ - tert - ブチルホス
 フィノ) フェロセン 10
 T_3P : プロピルホスホン酸無水物
 $EtOH$: エタノール
 CS_2CO_3 : 炭酸セシウム
 $LiHMDS$: リチウムビス (トリメチルシリル) アミド
 H_2SO_4 : 硫酸
 LDA : リチウムジイソプロピルアミド
 $cHex$: シクロヘキサン
 NH_4OH : 水酸化アンモニウム
 H_2 : 水素 20
 Pd/C : パラジウム活性炭
 CDI : 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール
 CH_3CN : アセトニトリル。

【 0 1 4 9 】

分析方法

方法 c : 分析的 HPLC - MS は、ウォーターズマイクロマス ZQ (ES 電離) 及びウ
 ーターズ PDA 2996 を装備したウォーターズ 2795 セパレーションモジュールを
 使用し、X - プリッジ C18 3 . 5 μm 、2 . 10 \times 50 mm カラムを使用して実施し
 た。勾配 : 0 . 1 % のアンモニア / 水とアセトニトリルとの間での 85 / 15 ~ 5 / 95
 の勾配、5 / 10 分間に流量 0 . 8 ml / 分。温度 : 40 。 215 及び 254 nm での
 UV 検出。ESI + 検出 80 - 1000 m / z レンジ。 30

【 0 1 5 0 】

方法 d : 分析的 UPLC - MS は、ウォーターズ SQD (ES 電離) 及びウォーターズ
 ACQUITY \cdot PDA 検出器を装備したウォーターズ ACQUITY \cdot UPLC を使用
 し、カラム BEH C18 1 , 7 μm 、2 , 1 \times 5 . 00 を使用して実施した。温度 :
 40 。 215 及び 254 nm での UV 検出。ESI + 検出 80 - 1000 m / z レン
 ジ。勾配 0 . 1 % 重炭酸アンモニウム / 水とアセトニトリルとの間での 95 / 5 ~ 15 /
 85 の勾配。流量 : 4 分間に 0 . 8 ml / 分。

【 0 1 5 1 】

方法 e : 分析的 UPLC - MS は、ウォーターズ SQD (ES 電離) 及びウォーターズ
 ACQUITY \cdot PDA 検出器を装備したウォーターズ ACQUITY \cdot UPLC を使用
 し、カラム BEH C18 1 , 7 μm 、2 , 1 \times 5 . 00 を使用して実施した。温度 :
 40 。 215 及び 254 nm での UV 検出。ESI + 検出、80 - 1000 m / z レン
 ジ。勾配 0 . 04 % ギ酸 / 95 % 水 / 5 % アセトニトリルと CH_3CN との間で、勾配
 95 / 5 ~ 0 / 100、流量 : 4 分間に 0 . 8 ml / 分。 40

【 0 1 5 2 】

方法 f : 分析的 UPLC - MS は、ウォーターズ SQD (ES 電離) 及びウォーターズ
 ACQUITY \cdot PDA 検出器を装備したウォーターズ ACQUITY \cdot UPLC を使用
 して、カラム BEH C18 1 , 7 μm 、2 , 1 \times 5 . 00 を使用して実施した。温度
 : 40 。 215 及び 254 nm での UV 検出。ESI + 検出、80 - 1000 m / z レ 50

ンジ。勾配 0.1%ギ酸/水と0.1%ギ酸/ CH_3CN との間での勾配95/5~5/95、流量：3分間に0.6ml/分。

【0153】

分取HPLC法

方法a：分取HPLCは、ウォーターズ・マイクロマス・ZQ25(ES)又はウォーターズ2487DADと連結された2成分勾配モジュールウォーターズ2525ポンプを備えるウォーターズ2767システムを使用し、X-ブリッジC18、5 μm 、19 \times 50を使用して実施した。勾配 0.1%アンモニア/水とメタノールとの間、流量：17ml/分。

【0154】

方法b：分取HPLCは、ウォーターズMS3100SQ又はウォーターズ2487DADと連結された2成分勾配モジュール・ウォーターズ・2525ポンプを備えるウォーターズ2767システムを使用して、X-ブリッジC18 5 μm 19 \times 150を使用して実施した。勾配 0.1%ギ酸/水と0.1%ギ酸/メタノールとの間、流量：17ml/分。

【0155】

一般的合成手法

カルボキシル化のための一般的手法A1

-78 に冷却されている無水THF中のN,N-ジイソプロピルアミン(2.1eq)の溶液(0.4ml*mmol)に対して、n-ブチルリチウムの溶液(ヘキサン中で2.5M、2eq)を不活性雰囲気下で滴下で添加した。混合物を-78 で1時間に亘って攪拌し、次に所望のメチルピリジン(1eq)を添加した。反応混合物を-78 で1時間に亘って攪拌し、溶液をTHF中の炭酸ジエチル(1.2eq)の溶液(0.3ml*mmol)を添加した。反応混合物を室温まで加温させ、攪拌しながら一晩放置した。混合物を H_2O でクエンチし、AcOEtで2回抽出した。有機層を集め、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

【0156】

レフォルマトスキー・ネグシカップリングのための一般的手法A2

レフォルマトスキー試薬の調製のために、亜鉛末(1.2eq)を無水THF中に N_2 下で懸濁し、トリメチルシリル塩化物0.1eqを滴下によって添加し、得られた懸濁物を1時間還流した。次に、プロモ酢酸tert-ブチルエステル(1.2eq)を滴下によって添加し、得られた反応混合物を2時間還流した。得られたレフォルマトスキー試薬を無水THF中のプロモアリアル又はヘテロアリアル化合物(1eq)、Q-phos(0.05eq)及びパラジウム源(0.05eq)の脱気した懸濁液に対して添加した。得られた反応混合物を75で一晩加熱した。反応は、 NH_4Cl 及びAcOEtの飽和溶液を添加することによって起こした。水層をAcOEtによって再度抽出し、得られた有機層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0157】

酸のアルキル化のための一般的手法B1：

-78 に冷却されている無水THF中のヘテロアリアル酢酸(1eq)の溶液に対して、THF中のLiHMDS(1M2.2eq)の溶液を添加した。得られた混合物を-78 で1時間攪拌した。次に、1-ヨードプロパン(iodopropane)(1.1eq)を少しずつ添加し、反応混合物を室温まで加温させ、一晩攪拌しながら放置した。反応混合物を H_2O でクエンチし、AcOEtで抽出した。水層を分離し、溶液を6NのHClでpH3まで酸性化し、AcOEtで3回抽出した。有機相を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0158】

アルキル化・環化のための一般的手法B2

エチル 2 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) アセタート (1 e q) を D M F (5 m L * m m o l) 中に溶解した。1 8 - クラウン - 6 エーテル (0 . 0 5 e q) 及び鉱油中の 6 0 % 分散 N a H (2 . 5 e q) を添加し、混合物を 3 0 分間室温で撹拌した。ジブロモアルカン (1 . 1 e q) を滴下により添加し、反応物を室温で 5 時間撹拌した。H₂O (1 . 5 m L * m m o l) 中の 1 5 % N a O H 溶液を添加し、混合物を 1 6 時間、室温で撹拌した。H₂O を添加し、6 N の H C l で p H を 3 に調整した。水溶液を D C M で抽出した。有機相を集め、N a₂S O₄ 上で乾燥し、濾過し、蒸発に供した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

【 0 1 5 9 】

アルキル化のための一般的手法 B 3

10

乾燥 T H F (1 . 4 m L * m m o l) 中の酸 (1 e q) 溶液を T H F (0 . 3 m L * m m o l) 中の n - ヘキサン (2 . 2 e q) 中の 1 . 6 M の n - ブチルリチウム溶液に対して - 7 8 で滴下により添加した。

【 0 1 6 0 】

反応物は、- 7 8 で、不活性雰囲気下で 2 時間撹拌し、次に T H F (0 . 6 m L * m m o l) 中のハロアルカン (1 . 1 e q) の溶液を滴下により添加した。溶液を室温まで加温させ、1 6 時間撹拌した。H₂O を注意深く添加し、混合物を A c O E t で希釈した。水相を集め、6 N の H C l で p H = 1 に酸性化し、A c O E t で抽出した。有機層を集め、N a₂S O₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発に供した。

【 0 1 6 1 】

20

フッ素挿入のための一般的手法 B 4

T H F (1 . 1 e q) 中の 1 M の L i H M D S の溶液を T H F (4 . 0 m L * m m o l) で希釈し、- 7 8 にまで冷却した。同じ溶媒 (2 . 0 m L * m m o l) 中のエチルエステル (1 . 0 e q) の溶液を滴下により添加した。混合物を 0 で 3 0 分間撹拌し、次に、再度 - 7 8 にまで冷却した。T H F (4 . 0 m L * m m o l) 中の N - フルオロベンゼンスルホニウム (1 . 3 e q) の溶液を滴下により添加した。混合物を次に室温にまで加温させ、1 2 時間の撹拌を行った。反応物を N H₄C l 飽和水溶液でクエンチし、A c O E t で抽出し、H₂O で洗浄した。有機層を集め、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【 0 1 6 2 】

30

酸及びエステルのアルキル化のための一般的手法 B 5

ヘテロアリアル酢酸エチルエステル (1 e q) を D M F (2 m L * m m o l) に溶解し、炭酸セシウム (1 . 2 e q) 及びヨードアルカン (1 . 1 e q) を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。H₂O を添加し、粗生成物を A c O E t で 3 回抽出した。有機相を合せて、N a₂S O₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【 0 1 6 3 】

フェノールアルキル化のための一般的手法 C 1

D M F 中の所望のフェノール (1 e q) 及び K₂C O₃ (2 e q) の懸濁液に対して、所望の臭化アルキル (4 e q) を添加し、混合物を 7 0 で 1 8 時間加熱した。H₂O を添加し、混合物を A c O E t で抽出した。有機相を集め、減圧下で濃縮した。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

40

【 0 1 6 4 】

酸性加水分解のための一般的手法 D 1

濃 H C l (0 . 3 7 m m o l / m L) 中の所望のエステルの溶液を 1 0 0 で 2 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、更なる精製を行わずに、粗生成物を次の工程で使用した。

【 0 1 6 5 】

酸性加水分解のための一般的手法 D 2

D C M (1 0 m L * m m o l) 中の t e r t - ブチルエステル (1 e q) 溶液に対して

50

、トリフルオロ酢酸 (1 m L * m m o l) を添加し、混合物を室温で3日間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次にDCMで希釈し、NaHCO₃ 飽和溶液で抽出した。水層を分離し、1 N のHClでpH3に酸性化し、DCMで抽出した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮し、標記化合物を得た。

【0166】

塩基性加水分解のための一般的手法D3

MeOH (7 . 5 m L * m m o l) 中のエステル (1 e q) の溶液に対して、2 N のNaOH溶液 (7 . 5 m L * m m o l) を添加し、混合物を室温で3時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残差をH₂Oに懸濁し、混合物を1 N のHClでpH3に酸性化した。水相をDCMで抽出し、有機層を集め、Na₂SO₄ 上で乾燥した。標記化合物を更なる精製を行わずに得た。

10

【0167】

塩化チオニルを用いたアミドカップリングのための一般的手法E1:

1, 2 - ジクロロエタン (4 . 3 m L * m m o l) 中のカルボン酸 (1 e q) 溶液に対して、塩化チオニル (1 . 2 e q) 及び触媒量のDMFを添加し、混合物を60℃で4時間撹拌した。次に、混合物を室温まで冷却させ、所望のアミン (1 . 2 e q) 及びDIP EA (3 e q) を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、次に飽和NaHCO₃ 溶液で洗浄し、集められた有機層及び溶媒を減圧下で除去した。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0168】

20

EDC及び1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を用いるアミド結合のための一般的手法E2

DMF (3 m L * m m o l) 中の酸 (1 e q) の溶液に対して、アミン (1 . 1 e q) 、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0 . 3 6 e q) 及びEDC (1 . 5 e q) を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。NaHCO₃ 飽和溶液を添加し、混合物をDCMで抽出した。併せた有機抽出液を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で洗浄し、蒸発に供した。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0169】

N - プロモスクシンイミドトリフェニルホスフィンを用いるアミド結合のための一般的手法E3

30

0℃で冷却されているDCM (カルボン酸の1 m l * m m o l) 中のトリフェニルホスフィン (1 . 6 e q) の溶液に対して、N - プロモスクシンイミド (1 . 6 e q) を添加し、混合物を0℃で30分間放置した。所望のカルボン酸 (1 e q) を添加し、反応物を室温まで加温させ、45分間撹拌しながら放置した。アミン (2 . 5 e q) を添加し、混合物を18時間、室温で撹拌しながら放置した。混合物を1 N のHClの溶液およびNaHCO₃ 飽和溶液で洗浄した。有機相を集め、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0170】

T3Pを用いるアミド結合のための一般的手法E4

AcOEt中のカルボン酸 (1 e q) 及びアミン (1 e q) の溶液に対して、DIP EA (2 e q) を添加し、溶液を0℃にまで冷却した。AcOEt (1 . 5 e q) 中のT3Pの50%溶液を添加し、反応物を12時間、室温で撹拌した。NaHCO₃ の飽和溶液を添加し、有機層を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、蒸発に供した。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

40

【0171】

エステルのアミド結合のための一般的手法F1

DMF (3 m L * m m o l) 中の酸 (1 e q 0 . 1 2 g、0 . 4 7 m m o l) の溶液に対して、アミン (1 . 1 e q) 、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0 . 3 6 e q) 及びEDC (1 . 5 e q) を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。NaHCO₃ 飽和溶液を添加し、混合物をDCMで抽出した。併せた有機抽出液を飽和NaCl溶液

50

で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発に供した。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0172】

ニトリルアルコール分解のための一般的手法 I

EtOH (ニトリルの $2\text{ mL} * \text{mmol}$) の溶液に対して、濃 H_2SO_4 (ニトリルの $0.76\text{ mL} * \text{mmol}$) を滴下により添加し、所望のニトリル (1 eq) を少しずつ添加した。その溶液を 100 で 3 時間撹拌した。混合物を H_2O (ニトリルの $7.5\text{ mL} * \text{mmol}$) 中の NaHCO_3 (ニトリルの $3.00\text{ g} * \text{mmol}$) の溶液に対して滴下により添加し、それを DCM で 2 回抽出した。その有機層を集め、乾燥し、蒸発に供し、所望の化合物を得た。

10

【0173】

フェノールアルキル化のための一般的手法 C 1

DMF 中の所望のフェノール (1 eq) 及び K_2CO_3 (2 eq) の懸濁液に対して、所望の臭化アルキル (4 eq) を添加し、その混合物を 70 で 18 時間加熱した。 H_2O を添加し、混合物を AcOEt で抽出した。有機相を集め、減圧下で濃縮した。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0174】

アルキル化のための一般的手法 J 1

DMF ($2\text{ mL} * \text{mmol}$) 中の N - 複素環 (1 eq) の溶液に対して、 NaH (鉱油中で 60%、1.2 eq) を添加し、混合物を室温で 30 分間撹拌した。2 - プロモ-アルカン酸エチルエステル (1.1 eq) を添加し、反応物を撹拌しながら室温で一晩放置した。飽和 NaCl 溶液を添加し、混合物を DCM で抽出した。有機相を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

20

【0175】

アルキル化のための一般的手法 J 2

アセトン ($4\text{ mL} * \text{mmol}$) 中の N - 複素環 (1 eq) 及び K_2CO_3 (2 eq) の懸濁液を 55 で 10 分間加熱し、次に、室温にまで冷却させた。2 - プロモ-アルカン酸エチルエステル (1.1 eq) を添加し、混合物を 55 で 18 時間加熱した。その溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を DCM 中に懸濁し、 H_2O で洗浄した。有機相を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。

30

【0176】

スズキカップリングのための一般的手法 O

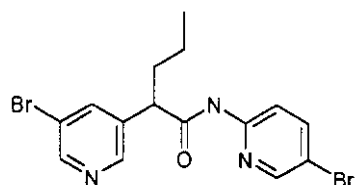
エステル / 酸 (1 eq) を脱気したジオキササン ($4\text{ mL} * \text{mmol}$) 中に溶解し、ボロン酸又はエステル (1 eq)、 K_3PO_4 (1.7 eq)、ホスフィン (0.02 eq)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.01 eq) を添加し、次に、脱気した H_2O ($0.5\text{ mL} * \text{mmol}$) を添加し、反応混合物を 100 で圧力管中で 16 時間加熱した。AcOEt 及び NaCl 飽和溶液を添加した。有機相を集め、蒸発に供した。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

40

【0177】

例 1 : 2 - (5 - プロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - プロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

【化 30】



【0178】

50

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸

- 78 に冷却した、無水THF (20 mL) 中の (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸 (2.00 g、9.2 mmol) の溶液に、THF 中の LiHMDS (1 M、20 mmol) 溶液を添加した。得られた混合物を - 78 で 1 時間撹拌した。ついで、1 - ヨードプロパン (1.70 g、10.2 mmol) を少しずつ加え、この反応混合物を室温まで加温し、一晩撹拌した。この反応混合物を H₂O でクエンチし、AcOEt で抽出した。水層を分離した。、その溶液を 6 N の HCl で pH 3 に酸性化し、AcOEt で 3 回抽出した。有機相を集め、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (cHex / AcOEt 1 / 1) により精製して、標記化合物を得た (1.2 g、50%)。

10

【0179】

C₁₀H₁₂BrNO₂ 質量 (計算値) [258.12]; (実測値) [M + H]⁺ = 269。

【0180】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

DCE (2 mL) 中の 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (0.12 g、0.47 mmol) の溶液に、塩化チオニル (0.08 g、0.56 mmol) 及び触媒量の DMF を加え、その混合物を 60 で 4 時間撹拌した。ついで、この混合物を室温まで冷却し、5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルアミン (0.10 g、0.59 mmol) 及び DIPEA (0.18 g、1.395 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した後、重炭酸ナトリウム飽和溶液で洗浄し、有機層を集め、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (cHex / AcOEt 1 / 1) により精製して、標記化合物を得た (0.05 g、25%)。

20

【0181】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d₃) 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.44 - 1.24 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0182】

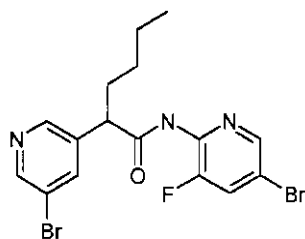
C₁₅H₁₅Br₂N₃O、計算値 [413.11]、実測値 [M + H]⁺ 414、RT = 1.74 (方法 f)。

30

【0183】

例 2: 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ヘキサン酸 (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

【化 31】



40

【0184】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ヘキサン酸

アルキル化のための一般的手法 B1 に従い、(5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸及び 1 - ヨード - ブタンから出発して、標記化合物を得た (1.82 g、51%)。

【0185】

C₁₁H₁₄BrNO₂ 質量 (計算値) [272]; (実測値) [M + H]⁺ = 274

50

。

【 0 1 8 6 】

5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミン

アセトニトリル (1 5 m L) 中の 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミン (0 . 3 0 g、2 . 6 8 m m o l) の溶液に、不活性雰囲気中で、N - ブロモスクシンイミド (0 . 4 8 g、2 . 6 8 m m o l) を添加した。この混合物を 4 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (c H e x / A c O E t 6 6 / 3 4) により精製して、標記化合物を得た (0 . 4 6 g、8 9 %)。

【 0 1 8 7 】

C₅H₄BrFN₂ 質量 (計算値) [1 9 1] ; (実測値) [M + H]⁺ = 1 9 3。 10

【 0 1 8 8 】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ヘキサン酸 (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

アミドカップリングのための一般的手法 E 1 に従い、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ヘキサン酸及び 5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミンから出発して、標記化合物を得た (0 . 1 0 g、3 4 %)。

【 0 1 8 9 】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d₃) 8.60 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (bs, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.46 - 1.18 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。 20

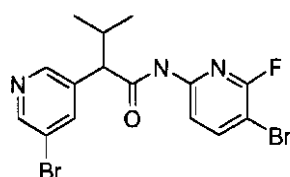
【 0 1 9 0 】

C₁₆H₁₆Br₂FN₃O, 計算値 [4 4 5 . 1 2]、実測値 [M + H⁺], 2 Br パターン 4 4 6、R T = 1 . 6 4 (方法 f)。

【 0 1 9 1 】

例 3 : N - (5 - ブロモ - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - ブチルアミド

【 化 3 2 】



30

【 0 1 9 2 】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 酪酸

酸のアルキル化のための一般的手法 B 1 に従って、標記化合物を調製した。 (1 . 8 0 g、6 1 %)。

【 0 1 9 3 】

質量 (計算値 C₁₀H₁₂BrNO₂ [2 5 8] ; 実測値 [M + 1] = 2 5 8 - 2 6 0 B r パターン。 40

【 0 1 9 4 】

N - (5 - ブロモ - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - ブチルアミド

手法 E 4 に従って、アミド結合を塩化チオニルを用いて行った。粗生成物を (C H e x / A c O E t 0 - 4 0 %) で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た (0 . 0 9 g、3 6 %)。

【 0 1 9 5 】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d₃) 8.62 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.9 H 50

z, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.93 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (bs, 1H), 2.98 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.52 - 2.38 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0196】

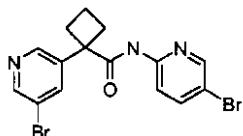
C₁₅H₁₄N₃OBr₂、計算値 [431.10]、実測値 [M + H⁺] 432、RT = 1.79 (方法 f)。

【0197】

例4: 1-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-シクロブタンカルボン酸(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-アミド

【化33】

10



【0198】

1-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-シクロブタンカルボン酸

2-(5-ブromoピリジン-3-イル)酢酸エチル(1.0g、4.09mmol, 1eq)をDMF(20mL)に溶かした。18-クラウン-6エーテル(0.054g、0.205mmol、0.05eq)及び鉱油中NaHの60%分散液(0.41g、10.2mmol、2.5eq)を加え、この混合物を室温で30分間撹拌した。1,3-ジブromopropan(0.46mL、4.50mmol、1.1eq)を滴下して添加し、反応物を室温で5時間撹拌した。H₂O中NaOHの15%溶液(10mL)を加え、この混合物を室温で16時間撹拌した。H₂Oを加え、pHを、6NのHClでpH=3に調節した。水溶液をDCM(2×20mL)で抽出し、有機相を集め、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発に供した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(cHex/AcOEt 5%~60%)により精製して、標記化合物を得た(0.38g、2工程で37%)を得た。

20

【0199】

C₁₀H₁₀BrNO₂ 質量(計算値)[256]; 実測値[M+1]=256-258 Brパターン。

30

【0200】

1-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-シクロブタンカルボン酸(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-アミド

一般的手法E2を用いて、1-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-シクロブタンカルボン酸及び5-ブromo-ピリジン-2-イルアミンについてアミド結合を行って、標記化合物を得た(0.015g、11%)。

【0201】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d₃) 8.66 - 8.56 (m, 2H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 2.24 - 1.93 (m, 2H)。

40

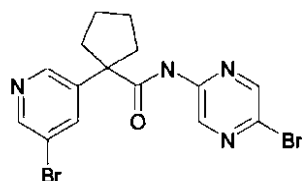
【0202】

C₁₅H₁₃N₃OBr₂、計算値 [411.09]、実測値 [M + H⁺]、2 Brパターン 412、RT = 1.61 (方法 f)。

【0203】

例5: 1-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-シクロペンタンカルボン酸(5-ブromo-ピラジン-2-イル)-アミド

【化 3 4】



【 0 2 0 4 】

1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - シクロペンタンカルボン酸

1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸エチルエステルから出発して、環化のための一般的手法 B 2 を用い、続いての塩基性加水分解 (D 3) により、標記化合物を合成した (0 . 6 6 g 、 2 工程で 5 9 %) 。

10

【 0 2 0 5 】

質量 (計算値) $C_{11}H_{12}BrNO_2$ [2 7 0] ; 実測値 [M - 1] = 2 7 0 - 2 7 2 Br パターン。

【 0 2 0 6 】

1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - シクロペンタンカルボン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド

手法 E 1 に従って塩化チオニルを用いたアミド結合を行って、標記化合物を得た (0 . 0 2 1 g 、 9 %) 。

20

【 0 2 0 7 】

1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.73 (m, 4H) 。

【 0 2 0 8 】

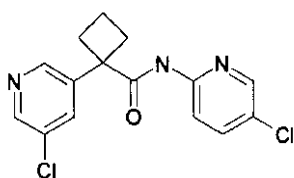
$C_{15}H_{14}N_4OBr_2$ 、計算値 [4 2 6 . 1 1]、実測値 [M + H⁺]、2 Br パターン、4 2 7、RT = 1 . 6 1 (方法 f) 。

【 0 2 0 9 】

例 6 : 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

30

【化 3 5】



【 0 2 1 0 】

(5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸 t e r t - ブチルエステル

アルキル化のための一般的手法 A 2 を用いて、3 - ブロモ - 5 - クロロピリジンから標記化合物を合成した (8 . 2 0 g 、 7 7 %) 。

40

【 0 2 1 1 】

$C_{11}H_{14}ClNO_2$ 質量 (計算値) [2 2 7] ; 実測値 [M + 1] = 2 2 8 - 2 3 0 塩素パターン。

【 0 2 1 2 】

1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 t e r t - ブチルエステル

環化のための一般的手法 B 2 を用いて、(5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸 t e r t - ブチルエステル及び 1 , 3 - ジヨードプロパンから出発して標記化合物を調製した (0 . 4 7 g 、 3 7 %) 。

50

【0213】

$C_{14}H_{18}ClNO_2$ 質量 (計算値) [267]; 実測値 $[M+1] = 268 - 270$ 塩素パターン。

【0214】

1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸

この酸は、酸性加水分解のための一般的手法 D 2 を用いて、1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 *tert* - ブチルエステルから得た (0.33 g、定量的)。

【0215】

$C_{10}H_{10}ClNO_2$ 質量 (計算値) [211]; 実測値 $[M+1] = 268 - 270$ 塩素パターン。

10

【0216】

1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸及び 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルアミンから出発して、手法 E 1 に従い、塩化チオニルを用いてアミド結合を行って、標記化合物を得た (0.05 g、4%)。

【0217】

1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d_3) 8.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.64 - 2.51 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 1H)。

20

【0218】

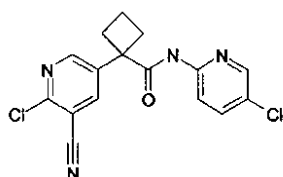
$C_{15}H_{13}N_3OCl_2$ 、計算値 [322.19]、実測値 $[M+H^+]$ 、322、 $RT = 1.53$ (方法 f)。

【0219】

例 7: 1 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

【化 36】

30



【0220】

(6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸 *tert* - ブチルエステルアルキル化のための一般的手法 A 2 を用い、5 - ブロモ - 2 - クロロニコチノニトリルから標記化合物を合成した (1.60 g、35%)。

【0221】

40

質量 (計算値) $C_{12}H_{13}ClN_2O_2$ [252]; 実測値 $[M+1] = 253$ 。

【0222】

1 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸

環化のための一般的手法 B 2 を用い、続いての一般的手法 D 2 を用いた酸性加水分解により標記化合物を調製した (0.18 g、30%)。

【0223】

質量 (計算値) $C_{11}H_9ClN_2O_2$ [236]; 実測値 $[M+1] = 237$ 。

【0224】

1 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

50

手法 E 1 に従い、1 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸及び酸性 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミンから出発して、アミド結合を行って、標記化合物を得た (0 . 0 6 6 g、5 0 %)。

【 0 2 2 5 】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d_3) 8.64 (d, $J=2.5$ Hz, 2H), 8.24 - 8.07 (m, 2H), 8.03 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.17 - 2.71 (m, 2H), 2.64 - 2.29 (m, 2H), 2.36 - 1.92 (m, 2H)。

【 0 2 2 6 】

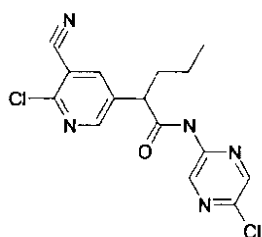
$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OCl}_2$ 、計算値 [3 4 7 . 2 0]、実測値 [$\text{M} + \text{H}^+$]、3 4 7、 $\text{RT} = 1.59$ (方法 f)。

10

【 0 2 2 7 】

例 8 : 2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド

【 化 3 7 】



20

【 0 2 2 8 】

(6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸 *tert* - ブチルエステル
一般的手法 A 2 に従い、5 - ブロモ - 2 - クロロ - ニコチノニトリルから出発して標記化合物を合成した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{cHex} / \text{AcOEt}$ 勾配) により精製して、標記化合物を得た (0 . 8 5 g、7 5 % y)。

【 0 2 2 9 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.47 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.46 (s, 9H)。

30

【 0 2 3 0 】

2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 *tert* - ブチルエステル

一般的手法 B 1 に従い、(6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸 *tert* - ブチルエステルから出発してアルキル化を行って、標記化合物を得た (0 . 6 0 g、6 0 % y)。

【 0 2 3 1 】

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 質量 (計算値) [2 9 4] ; (実測値) [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 2 9 5$ 。

【 0 2 3 2 】

2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸

一般的手法 D 2 に従い、2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 *tert* - ブチルエステルから出発して標記化合物を合成した (0 . 1 2 g、9 8 % y)。

【 0 2 3 3 】

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 質量 (計算値) [2 3 8] ; (実測値) [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 2 3 9$ 。

【 0 2 3 4 】

2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド

50

一般的手法 E 2 に従い、2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸及び 5 - クロロ - ピラジン - 2 - イルアミンから出発して、標記化合物を合成した (0 . 1 0 g 、 5 3 %) 。

【 0 2 3 5 】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d_3) 9.30 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 3.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.46 - 1.19 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。

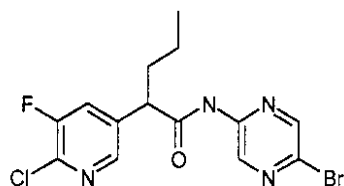
【 0 2 3 6 】

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OCl}_2$ 、計算値 [3 5 0 . 2 0]、実測値 [$\text{M} + \text{H}^+$]、2 C 1 パターン 3 5 0 - 3 5 2、 $\text{RT} = 1 . 6 0$ (方法 f) 。

【 0 2 3 7 】

例 9 : 2 - (6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド

【 化 3 8 】



【 0 2 3 8 】

(6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸 *tert* - ブチルエステル
一般的手法 A 2 に従い、5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - フルオロ - ピリジンから出発して、標記化合物を合成した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{cHex} / \text{AcOEt}$ 勾配) により精製して、(6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸 *tert* - ブチルエステルを得た (0 . 3 6 g 、 3 0 %) 。

【 0 2 3 9 】

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClFNO}_2$ 質量 (計算値) [2 4 5] ; (実測値) [$\text{M} + \text{H}^+$] = 2 4 6 。

【 0 2 4 0 】

2 - (6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 *tert* - ブチルエステル

一般的手法 B 1 に従い、(6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸 *tert* - ブチルエステルから出発して、標記化合物を合成した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{cHex} / \text{AcOEt}$ 勾配) により精製して、2 - (6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 *tert* - ブチルエステルを得た (0 . 1 7 g 、 5 6 %) 。

【 0 2 4 1 】

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClFNO}_2$ 質量 (計算値) [2 8 7] ; (実測値) [$\text{M} + \text{H}^+$] = 2 8 8 。

【 0 2 4 2 】

2 - (6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸

一般的手法 D 2 に従い、(2 - (6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 *tert* - ブチルエステルから出発して、標記化合物を合成した (0 . 1 6 g 、 定量的) 。

【 0 2 4 3 】

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClFNO}_2$ 質量 (計算値) [2 3 1] ; (実測値) [$\text{M} + \text{H}^+$] = 2 3 2 。

10

20

30

40

50

【0244】

2 - (6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド

一般的手法 E 1 に従い、2 - (6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸及び 5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イルアミンから出発して、標記化合物を合成した (0.03 g、33%)。

【0245】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) 9.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 9.4, 1.9$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 8.3, 7.0$ Hz, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.47 - 1.19 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

10

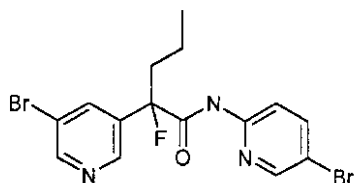
【0246】

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OFC l Br}$ 、計算値 [387.63]、実測値 [$\text{M} + \text{H}^+$]、Cl - Br パターン 389、RT = 1.77 (方法 f)。

【0247】

例 10: 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) 2 - フルオロ - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) アミド

【化 39】



20

【0248】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸

- 78 に冷却した、無水 THF 中の (5 - ブロモ - ピリジル - 3 - イル) 酢酸 (2.0 g、9.3 mmol、1 eq) の溶液に、THF 中の LiHMDS (20.4 mL、20.4 mmol、2.2 eq) の溶液を加えた。得られた混合物を、- 78 で 1 時間攪拌した。ついで、1 - ヨードプロパン (1.0 mL、10.2 mmol、1.1 eq) を少しずつ加え、この反応混合物を室温まで加温させ、攪拌したまま一晩置いた。この反応混合物を H_2O でクエンチし、AcOEt で抽出した。水層を分離し、その溶液を 6 N の HCl で pH = 3 に酸性化し、AcOEt で抽出した。有機相を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (cHex : AcOEt 92 : 8 ~ 34 : 66) により精製して、標記化合物を得た (1.2 g、50%)。

30

【0249】

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ 質量 (計算値) [258] ; (実測値) [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 259$ m/z。

40

【0250】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸エチルエステル

EtOH (10 mL) 中の 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (1.50 g、5.8 mmol、1 eq) の溶液に、 H_2SO_4 (0.5 mL、2.6 eq、15.2 mmol) を加え、この混合物を 85 で 12 時間攪拌した。ついで、この混合物を室温に冷却した。この混合物を減圧下で濃縮し、DCM に溶かし、重炭酸ナトリウム飽和溶液で洗浄した。有機層を集め、溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物を得て、さらに精製することなく次の工程に使用した (1.5 g、88%)。

【0251】

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ 質量 (計算値) [286] ; (実測値) [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 287$ m

50

/ z。

【 0 2 5 2 】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - ペンタン酸エチルエステル
LiHDMs の溶液 (THF 中 1 M、0.58 mL、1.1 eq) を THF (2.0 mL) で希釈し、-78 に冷却した。同じ溶媒溶媒 (1.0 mL) 中の 2 - (5 - ブロモ -
ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸エチルエステル (0.15 g、0.52 mmol、
1.0 eq) の溶液を滴下して加えた。この混合物を 0 で 30 分間攪拌した後、再び -
78 に冷却した。THF (2.0 mL) 中の N - フルオロベンゼンスルホンアミドの (0.22 g、0.68 mmol、1.3 eq) の溶液を滴下して加えた。ついで、この混
合物を室温まで加温し、12 時間攪拌した。この反応物を NH₄Cl の飽和水溶液でクエ
ンチし、AcOEt で抽出し、H₂O で洗浄した。有機層を集め、溶媒を減圧下で除去し
た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (cHex : AcOEt 100 : 0 ~ 80
: 20) により精製して、所望の生成物を橙色オイルとして得た (0.10 g、63%)

10

【 0 2 5 3 】

C₁₂H₁₅BrFNO₂ 質量 (計算値) [304] ; (実測値) [M + H]⁺ = 305 m / z。

【 0 2 5 4 】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - ペンタンカルボン酸
MeOH (3 mL) 中の 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - ペ
ンタン酸エチルエステル (0.48 g、1.6 mmol、1 eq) の溶液に、2 N の Na
OH 溶液 (3 mL、6 mmol、4 eq) を加え、この混合物を室温で 3 時間攪拌した。
溶媒を減圧下で除去し、残分を H₂O に懸濁させ、この混合物を 1 N の HCl で pH = 3
に酸性化した。水相を DCM で抽出し、有機層を集め、Na₂SO₄ 上で乾燥した。さら
に精製することなく標記化合物を単離した (0.41 g、95%)。

20

【 0 2 5 5 】

C₁₀H₁₁BrFNO₂ 質量 (計算値) [276] ; (実測値) [M + H]⁺ = 277 m / z。

【 0 2 5 6 】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) 2 - フルオロ - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピ
リジン - 2 - イル) - アミド

30

DMF (1.5 mL) 中の 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ -
ペンタンカルボン酸 (0.12 g、0.44 mmol、1 eq) の溶液に、5 - ブロモ -
2 - アミノピリジン (0.08 g、0.48 mmol、1.1 eq)、1 - ヒドロキシベン
ゾトリアゾール水和物 (0.02 g、0.13 mmol、0.3 eq) 及び EDC (0.
10 g、0.52 mmol、1.2 eq) を加えた。この混合物を、室温で 1 時間攪拌
した。NaHCO₃ 飽和溶液を加え、この混合物を DCM で抽出した。併せた有機抽出物
を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、蒸発に供した。粗生成物をシリ
カゲルクロマトグラフィー (cHex : AcOEt 100 : 0 ~ 77 : 23) で精製し
て、標記化合物を得た (0.07 g、38%)。

40

【 0 2 5 7 】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d₃) 8.76 - 8.68 (m, 2H), 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.42 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 1H), 1.47 - 1.31 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【 0 2 5 8 】

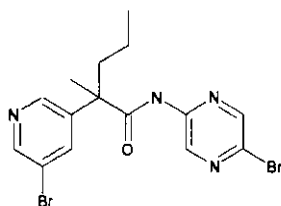
C₁₅H₁₄Br₂FN₃O、計算値 [431.10]、実測値 [M + H⁺]、432、
RT = 2.35 (方法 e)。

【 0 2 5 9 】

例 11 : 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - ペンタン酸 (5 - ブ

50

ロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド
【化 4 0】



【0 2 6 0】

10

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸

酸のアルキル化のための一般的手法 B 1 を用いて、(5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸をヨードメタンでアルキル化して、標記生成物を得た (0 . 6 g、6 1 %)。

【0 2 6 1】

$C_8H_8BrNO_2$ 質量 (計算値) [2 3 0] ; 実測値 [$M + 1$] = 2 3 0 - 2 3 2 Br パターン。

【0 2 6 2】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - ペンタン酸

アルキル化のための一般的手法 B 1 を用いて 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸をアルキル化し、5 0 で加熱して、標記化合物を得た (0 . 1 g、2 8 %)。

20

【0 2 6 3】

$C_{11}H_{14}BrNO_2$ 質量 (計算値) [2 7 2] ; 実測値 [$M + 1$] = 2 7 2 - 2 7 4 Br パターン。

【0 2 6 4】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド

手法 E 1 に従い、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - ペンタン酸及び 5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミンから出発して、塩化チオニルを用いてアミド結合を行い、塩基性条件下での分取 H P L C 後に、標記化合物を得た (0 . 0 2 g、1 0 %)。

30

【0 2 6 5】

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.45 (s, 1H), 9.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.61 - 8.53 (m, 2H), 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.20 - 1.02 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0 2 6 6】

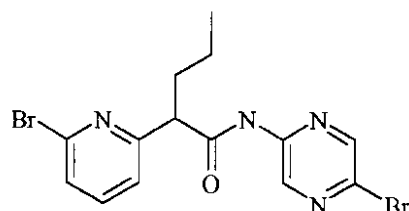
$C_{15}H_{16}N_4OBr_2$ 、計算値 [4 2 8 . 1]、実測値 [$M + H^+$]、2 Br パターン 4 2 9、RT = 1 . 6 6 (方法 f)。

【0 2 6 7】

40

例 1 2 : 2 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド

【化 4 1】



50

【0268】

(6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 酢酸エチルエステル
 - 78 に冷却した、無水THF (7 mL) 中のN, N - ジイソプロピルアミン (1.85 g、18.31 mmol) の溶液に、不活性雰囲気中で、n - ブチルリチウムの溶液 (ヘキサン中 2.5 M、17.44 mmol) を滴下して添加した。この混合物を - 78 で1時間攪拌した後、2 - ブロモ - 6 - メチルピリジン (1.5 g、8.7 mmol) 。この反応混合物を - 78 で1時間攪拌し、THF (3 mL) 中の炭酸ジエチル (1.23 g、10.46 mmol) の溶液を加えた。この反応混合物室温まで加温し、一晩攪拌したままにした。この混合物をH₂Oでクエンチし、AcOEtで2回抽出した。有機層を集め、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (cHex / AcOEt 70 / 30) により精製して、標記化合物を黄色オイルとして得た (1.16 g、55%)。

10

【0269】

C₉H₁₀BrNO₂ 質量 (計算値) [244] ; (実測値) [M + H]⁺ = 246。

【0270】

2 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - ペンタン酸エチルエステル

一般的手法B1に従い、(6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 酢酸エチルエステルから出発して、標記化合物を得た (0.85 g、63%)。

【0271】

C₁₂H₁₆BrNO₂ 質量 (計算値) [286] ; (実測値) [M + H]⁺ = 288。

20

【0272】

2 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - ペンタン酸

MeOH (3 mL) 中の2 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - ペンタン酸エチルエステル (0.40 g、1.4 mmol) の溶液に、2 NのNaOHの溶液 (3 mL) を加え、この混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をH₂Oに懸濁させ、この混合物を1 NのHClでpH 3に酸性化した。水相をDCMで抽出し、有機層を集め、Na₂SO₄上で乾燥した。さらに精製することなく、標記化合物を定量的収率で得た。

【0273】

C₁₀H₁₂BrNO₂ 質量 (計算値) [258] ; (実測値) [M + H]⁺ = 260。

30

【0274】

2 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド

DMF (1.5 mL) 中の2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (0.12 g、0.47 mmol) の溶液に、5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イルアミン (0.09 g、0.51 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.02 g、0.17 mmol) 及びEDC (0.13 g、0.70 mmol) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。NaHCO₃ 飽和溶液を加え、この混合物をDCMで抽出した。併せた抽出物を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、蒸発に供した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (cHex / AcOEt 75 / 25) により精製して、標記化合物を得た (0.02 g、8%)。

40

【0275】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d₃) 9.59 (s, 1H), 9.29 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.45 - 1.21 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

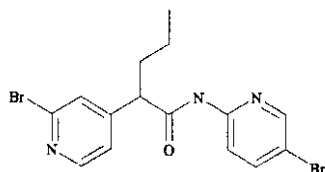
【0276】

C₁₅H₁₅Br₂N₃O、計算値 [414.09]、実測値 [M + H]⁺ 415、RT = 1.71 (方法 f)。

【0277】

50

例 13 : 2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド
【化 4 2】



10

【0278】

(2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 酢酸 *tert* - ブチルエステル
- 78 で冷却した、無水 THF (30 mL) 中のジイソプロピルアミン (2 . 1 g、
20 . 93 mmol) の溶液に、窒素下、ヘキサン中の *n* - ブチルリチウムの溶液 (2 .
5 M、19 . 18 mmol) を滴下して添加した。この混合物を - 30 まで加温し、3
0 分間撹拌したままにした。ついで、この反応物を再び - 78 に冷却し、THF (10
mL) 中の 2 - ブロモ - 4 - メチルピリジン (3 . 0 g、17 . 44 mmol) の溶液を
加えた。この反応物は、暗橙色に変わり、これを - 30 で 30 分間撹拌した。ついで、
この反応物を - 78 に冷却し、THF (10 mL) 中の二炭酸ジ - *tert* - ブチル (0 . 18 g、
19 . 18 mmol) の溶液を加えた。ついで、この反応混合物を室温まで
加温し、一晚撹拌したままにした。この混合物を H₂O でクエンチし、AcOEt で 2 回
抽出した。有機層を分離し、NaCl 飽和溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧
下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (cHex / AcOEt 80 /
20) により精製して、標記化合物を得た (0 . 81 g、13 %)。

20

【0279】

C₁₁H₁₄BrNO₂ 質量 (計算値) [272] ; (実測値) [M + H]⁺ = 274。

【0280】

2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 *tert* - ブチルエステル
アルキル化のための一般的手法 B1 に従い、(2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 酢
酸 *tert* - ブチルエステル (0 . 83 g、3 . 05 mmol) から出発して、標記化合
物を得た (0 . 68 g、71 %)。

30

【0281】

C₁₄H₂₀BrNO₂ 質量 (計算値) [314] ; (実測値) [M + H]⁺ = 316。

【0282】

2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸
DCM (20 mL) 中の 2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 *tert* -
tert - ブチルエステル (0 . 68 g、2 . 16 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2
mL) を添加し、この混合物を室温で 3 日間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮した後
、DCM で希釈し、NaHCO₃ 飽和溶液で抽出した。水相を分離し、1 N の HCl で p
H 3 に酸性化し、DCM で抽出した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下
で濃縮して、標記化合物を得た (0 . 44 g、72 %)。

40

【0283】

C₁₀H₁₂BrNO₂ 質量 (計算値) [258] ; (実測値) [M + H]⁺ = 260。

【0284】

2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 -
イル) - アミド

EDC とのカップリングのための一般的手法 E2 に従い、2 - (2 - ブロモ - ピリジン
- 4 - イル) - ペンタン酸及び 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルアミンから出発して、標
記化合物を得た (0 . 05 g、30 %)。

【0285】

50

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d_3) 8.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

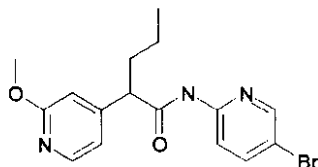
【0286】

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$, 計算値 [413.11]、実測値 [M + H⁺] 414, RT = 1.75 (方法 f)。

【0287】

例14: 2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド

【化43】



【0288】

2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-酢酸エチルエステル

一般的手法A1に従い、2-メトキシ-4-メチル-ピリジンから出発して、標記化合物を得た(4.63 g、73%)。

【0289】

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ 質量(計算値) [195]; (実測値) [M + H]⁺ = 196。

【0290】

2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸エチルエステル

2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-酢酸エチルエステルで出発する一般的手法B1に従い、標記化合物を合成した。標記化合物は、(0.75 g、75%)で得た。

【0291】

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 質量(計算値) [237]; (実測値) [M + H]⁺ = 238。

【0292】

2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド

隔膜で封止しかつマイクロ波空洞に置いた容器において、2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸エチルエステル(0.150 g、0.6 mmol、1 eq)に、1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカン-5-エン(0.03 g、0.2 mmol、0.3 eq)及び2-アミノ-5-ブロモピリジン(0.44 g、2.5 mmol、4 eq)を加えた。温度を130℃に高めるために、マイクロ波照射(最大出力230 W)を用いた。ついで、この反応混合物を同温度に30分間維持した。ついで、残分をDCMで希釈し、 NaHCO_3 飽和溶液で洗浄した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(cHex/AcOEt 勾配)により精製して、標記化合物を得た(0.03 g、15%)。

【0293】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d_3) 8.29 - 8.23 (m, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.41 - 1.21 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 3H)。

【0294】

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{C}_2$, 計算値 [364.24]、実測値 [M + H⁺]、Brパターン 364 - 366、RT = 1.65 (方法 f)。

【0295】

10

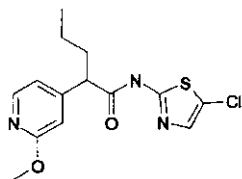
20

30

40

50

例 15 : 2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - アミド
【化 4 4】



10

【 0 2 9 6 】

2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸

2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸エチルエステルから出発して一般的手法 D 3 に従って標記化合物を合成した (1 . 5 0 g 、 7 9 %) 。

【 0 2 9 7 】

質量 (計算値) $C_{11}H_{15}NO_3$ [2 0 9] ; (実測値) $[M + H^+] = 210$ 。

【 0 2 9 8 】

2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - アミドの合成

2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸及び 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イルアミンから出発して一般的手法 E 1 に従って、標記化合物を合成した (0 . 0 4 g 、 1 6 %) 。

20

【 0 2 9 9 】

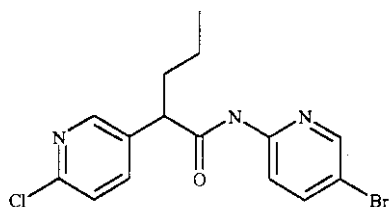
1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d_3) 10.11 (bp, 1H), 8.14 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.86 (dd, $J = 5.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.29 - 2.04 (m, 1H), 1.95 - 1.66 (m, 1H), 1.43 - 1.19 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。 $C_{14}H_{16}N_3O_2SCl$ 、計算値 [3 2 5 . 8 1]、実測値 $[M + H^+]$ 、3 2 6、RT = 2 . 0 1 (方法 e) 。

【 0 3 0 0 】

例 16 : 2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

30

【化 4 5】



【 0 3 0 1 】

40

(6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸エチルエステル

EtOH の溶液 (2 7 mL) に、濃 H_2SO_4 (1 0 mL) を滴下で添加し、2 - クロロピリジン - 5 - アセトニトリル (2 . 0 0 g 、 1 3 . 1 mmol) を少しずつ加えた。この溶液を 1 0 0 で 3 時間攪拌した。この混合物を、 H_2O (1 0 0 mL) 中の $NaHCO_3$ (3 0 . 0 0 g) の溶液に少しずつ添加し、これを DCM で 2 回抽出した。有機層を集め、乾燥し、蒸発に供して、標記化合物を得た (2 . 6 0 g 、 定量的) 。

【 0 3 0 2 】

$C_9H_{10}ClNO_2$ 質量 (計算値) [1 9 9] ; (実測値) $[M + H]^+ = 200$ 。

【 0 3 0 3 】

2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸エチルエステル

50

アルキル化のための一般的手法 B 1 に従い、(6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸エチルエステルから出発して、標記化合物を得た (0.72 g、45%)。

【0304】

$C_{12}H_{16}ClNO_2$ 質量 (計算値) [241]; (実測値) $[M + H]^+ = 242$ 。

【0305】

2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸

2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸エチルエステル (0.72 g、2.96 mmol) を濃 HCl (8 mL) に溶かし、この溶液を 100 で 2 時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた (1.00 g、定量的)。

【0306】

$C_{10}H_{12}ClNO_2$ 質量 (計算値) [213]; (実測値) $[M + H]^+ = 214$ 。

【0307】

2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

アミド結合のための一般的手法 E 1 に従い、2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸及び 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルアミンから出発して、標記化合物を得た (0.12 g、65%)。

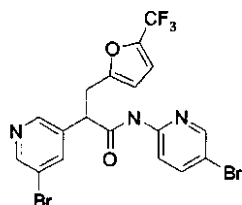
【0308】

$C_{15}H_{15}BrClN_3O$ 質量 (計算値) [368]; (実測値) $[M + H]^+ = 370$ 。

【0309】

例 17: 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 - (5 - トリフルオロメチル - フラン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【化 46】



【0310】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (5 - トリフルオロメチル - フラン - 2 - イル) - プロピオン酸エチルエステル

(5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸エチルエステル及び 2 - ブロモメチル - 5 - メチル - フランから出発して、アルキル化のための一般的手法 B 1 に従い、標記化合物を得た (0.33 g、72%)。

【0311】

$C_{15}H_{13}BrF_3NO_3$ 質量 (計算値) [392]; 実測値 $[M + 1]$ 392 - 394 Br パターン。

【0312】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (5 - トリフルオロメチル - フラン - 2 - イル) - プロピオン酸

エステル加水分解のための一般的手法 D 3 を用い、2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (5 - トリフルオロメチル - フラン - 2 - イル) - プロピオン酸エチルエステルから出発して、標記化合物を得た (0.30 g、定量的)。

【0313】

$C_{13}H_9BrF_3NO_3$ 質量 (計算値) [364]; 実測値 $[M + 1]$ 364 - 366 Br パターン。

10

20

30

40

50

【0314】

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 - (5 - トリフルオロメチル - フラン - 2 - イル) - プロピオンアミド
 酸 (0.06 g, 0.165 mmol, 1 eq) 及び 5 - ブロモ - 2 - アミノピリジン (0.029 g, 0.165 mmol, 1 eq) を AcOEt (2 mL) に溶かし、DIEPFA (0.057 mL, 0.33 mmol, 2 eq) を加え、溶液を 0 に冷却した。AcOEt 中の T3P の 50% 溶液 (0.127 mL, 0.33 mmol, 1.5 eq) を加え、この反応物を室温で 12 時間攪拌した。NaHCO₃ 飽和溶液 (2 mL) を加えた。有機層を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、蒸発に供した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (cHex / 0 ~ 35% AcOEt) により精製して、標記化合物を得た (0.08 g, 78%)。

10

【0315】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d₃) 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.92 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.3, 1H), 6.09 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.17 (m, 1H)。

【0316】

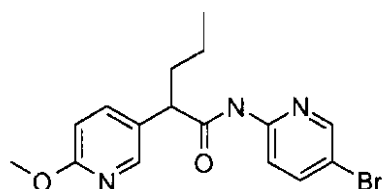
C₁₈H₁₂N₃O₂F₃Br₂、計算値 [519.11]、実測値 [M + H⁺]、520、RT = 1.81 (方法 f)。

【0317】

20

例 18: 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタトニック酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド (2-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-pentatonic acid(5-bromo-pyridin-2-yl)-amide)

【化 47】



30

【0318】

シアノ - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸エチルエステル

N₂ 雰囲気下、シアノ酢酸エチル (0.938 mL, 8.8 mmol, 1 eq) 及び 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - ピリジン (1.3 mL, 10 mmol, 1.2 eq) を、乾燥 1,4 - ジオキサン (25 mL) 中のカリウム tert - ブトキシド (2.4 g, 21.4 mmol, 2.5 eq) の懸濁液に加えた。この反応混合物に、乾燥 1,4 - ジオキサン (10 mL) 中の酢酸パラジウム (0.039 g, 0.17 mmol, 0.02 eq) 及び Qphos (0.198 g, 0.39 mmol, 0.04 eq) の溶液を滴下により添加した。この反応物を 70 で 2 時間加熱してから、室温に冷却した。1 N の酢酸溶液 (15 mL) 及び AcOEt (20 mL) を加え、有機層を集め、Na₂SO₄ 上で乾燥し、蒸発に供した。粗生成物を、(cHex - 10% AcOEt) を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た (1.13 g, 60%)。

40

【0319】

C₁₁H₁₂N₂O₃ 質量 (計算値) [220] ; (実測値) [M + H]⁺ = 221。

【0320】

2 - シアノ - 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸エチルエステル
 シアノ - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸エチルエステル (1.13 g, 5.1 mmol, 1 eq) をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶かし、炭酸セシウム (2 g, 6.12 mmol, 1.2 eq) 及び 1 - ヨード - プロパン (0.55 mL, 50

50

5.6 mmol、1.1 eq)を加え、この混合物を室温で一晩攪拌し、H₂O (500 mL)を加え、粗生成物をAcOEtで3回(3 × 100 mL)抽出した。有機相を併せ、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(cHex - 10% AcOEt)により精製して、標記化合物を得た(1 g、74%)。

【0321】

C₁₄H₁₈N₂O₃ 質量(計算値) [262]; (実測値) [M + H]⁺ = 263。

【0322】

2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸

2-シアノ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸エチルエステル (1 g、3.8 mmol、1 eq)をメタノール(7.5 mL)に溶かし、NaOHの2 N溶液(7.5 mL、15 mmol、4 eq)を加え、この混合物を室温で1時間、そして60 °Cで2時間攪拌した。この反応混合物を、1 NのHClでpH = 5に酸性化し、AcOEt (3 × 20 mL)で抽出した。有機層を集め、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(cHex - 33% AcOEt)により精製して、標記化合物を得た(0.65 g、82%)。

【0323】

C₁₁H₁₅NO₂ 質量(計算値) [209]; (実測値) [M + H]⁺ = 210。

【0324】

2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ペンタトロン酸(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド

一般的手法E1を用いてアミド結合を行って、標記化合物を得た(0.01 g、5%)

【0325】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.92 - 1.65 (m, 1H), 1.49 - 1.15 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

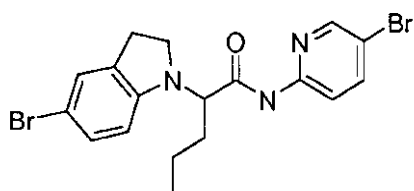
【0326】

C₁₆H₁₈N₃O₂Br、計算値 [364.24]、実測値 [M + H]⁺、Brパターン 364 - 366、RT = 1.67 (方法f)。

【0327】

例19: 2-(5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-ペンタン酸(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド

【化48】



【0328】

2-ブロモ-ペンタン酸(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド

2-ブロモペンタン酸(2.17 mL、16.57 mmol、1 eq)をジクロロエタン(15 mL)に溶かし、溶液を0 °Cにし、塩化オキサリル(2.90 mL、33.15 mmol、2 eq)を加え、続いて1滴のDMFを加え、反応物を室温で5時間攪拌した。溶液を蒸発乾固させた。塩化アシルをジクロロエタン(15 mL)に溶かし、ジクロロエタン中の5-ブロモ-2-アミノピリジン(3.1 g、18.23 mmol、1.1 eq)及びDIPEA(5.78 mL、33.15 mmol、2 eq)の溶液に、ゆっくり

と10分間かけて加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。 NaHCO_3 飽和溶液を加え、有機相を集め、 NaCl の飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発に供した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー($\text{cHex} - 5\% \text{AcOEt}$)により精製して、標記化合物を得た(3.3g、65%)。

【0329】

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ 質量(計算値)[336]; 実測値 $[M+1] = 336 - 338$ Brパターン。

【0330】

2-(5-ブromo-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-ペンタン酸(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-アミド

2-ブromo-ペンタン酸(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-アミド(0.13g、0.39mmol、1eq)を CH_3CN (2mL)に溶かし、 DIPEA (0.081mL、0.46mmol、1.2eq)及び5-ブromoインドリン(0.087mL、0.46mmol、1.2eq)を加えた。反応物を70℃で16時間加熱した。アセトニトリルを蒸発させ、粗生成物を AcOEt (2mL)及び H_2O (2mL)に分配し、有機相を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発に供した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た(0.021g、12%)。

【0331】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d_3) 8.97 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 7.5, 6.4$ Hz, 1H), 3.62 - 3.43 (m, 2H), 3.16 - 2.97 (m, 2H), 2.23 - 2.00 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.55 - 1.29 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

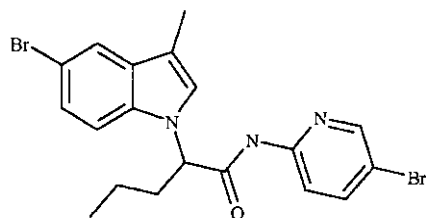
【0332】

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OBr}_2$ 、計算値[453.17]、実測値 $[M+H]^+$ 、2Brパターン 454、 $RT = 2.12$ (方法f)。

【0333】

例20: 2-(5-ブromo-3-メチル-インドール-1-イル)-ペンタン酸(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-アミド

【化49】



【0334】

2-(5-ブromo-3-メチル-インドール-1-イル)-ペンタン酸エチルエステル
DMF(4mL)中の5-ブromo-3-メチル-1H-インドール(0.50g、2.38mmol)の溶液に、 NaH (鋇油60%、0.11g、2.85mmol)を加え、この混合物を室温で30分間攪拌した。2-ブromo-ペンタン酸エチルエステル(0.45mL、2.62mmol)を加え、この反応物を室温で一晩攪拌したままにした。飽和 NaCl を加え、この混合物をDCMで抽出した。有機相を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー($\text{cHex} / \text{AcOEt} 80 / 20$)により精製して、標記化合物を得た(0.35g、46%)。

【0335】

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$ 質量(計算値)[338]; (実測値) $[M+H]^+ = 340$ 。

【0336】

2 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - インドール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

アミド結合のための一般的手法 F 1 に従い、2 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - インドール - 1 - イル) - ペンタン酸エチルエステル及び 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルアミンから出発して、標記化合物を得た (0 . 0 8 g、3 4 %)。

【 0 3 3 7 】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.32 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.90 (dd, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23 - 2.07 (m, 1H), 1.33 - 1.12 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

10

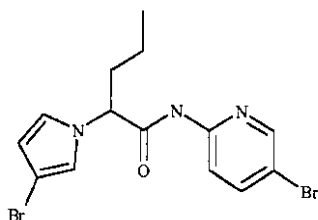
【 0 3 3 8 】

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$ 計算値 [4 6 5 . 1 8]、実測値 [$\text{M} + \text{H}^+$]、2 Br パターン、4 6 6、 $\text{RT} = 5 . 3 8$ (方法 c)。

【 0 3 3 9 】

例 2 1 : 2 - (3 - ブロモ - ピロール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

【 化 5 0 】



20

【 0 3 4 0 】

2 - (3 - ブロモ - ピロール - 1 - イル) - ペンタン酸エチルエステル

THF (1 1 mL) 中の 3 - ブロモ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロール (1 . 1 0 g、3 . 6 4 mmol) の溶液に、THF 中のフッ化テトラブチルアンモニウムの溶液 (1 M、3 . 8 2 mL、3 . 8 2 mmol) を加え、反応物を室温で 1 0 分間攪拌した。5 mL のジエチルエーテルを加え、この混合物を 1 0 mL の H_2O で洗浄した。有機相を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、3 - ブロモ - 1 H - ピロールを得て、これを、さらに精製することなく使用した。窒素雰囲気下、THF (9 mL) 中の NaH (鉱油中 6 0 %、0 . 1 0 g、4 . 1 1 mL) の懸濁液に、3 - ブロモ - 1 H - ピロールの溶液 (0 . 5 0 g、3 . 4 6 mmol) を加え、この混合物を室温で 1 時間攪拌したままにした。ついて、この反応物を 0 まで冷却し、DMF (9 mL) 中の 2 - ブロモ - ペンタン酸エチルエステル (0 . 8 6 g、4 . 1 1 mmol) の溶液を加えた。この反応物を室温まで加温し、3 時間攪拌したままにした。ついで、 H_2O を加え (1 0 mL)、この混合物を AcOEt (1 0 mL) で抽出し、有機相を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{cHex} / \text{AcOEt}$ 9 5 / 5) により精製して、標記化合物を得た (0 . 4 5 g、6 0 %)。

30

40

【 0 3 4 1 】

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ 質量 (計算値) [2 7 4] ; (実測値) [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 2 7 6$ 。

【 0 3 4 2 】

2 - (3 - ブロモ - ピロール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

アミド結合のための一般的手法 F 1 に従い、2 - (3 - ブロモ - ピロール - 1 - イル) - ペンタン酸エチルエステル及び 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルアミンから出発して、標記化合物を得た (0 . 0 6 g、3 2 %)。

【 0 3 4 3 】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.00 (s, 1H), 8.45 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 6.97 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 2.7, 2.0 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.85 (m, 2H), 1.22 - 1.08 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

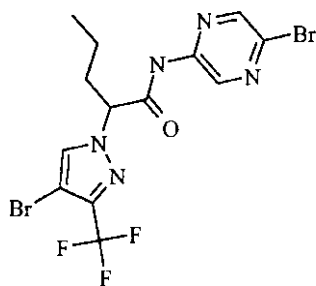
【0344】

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$ 計算値 [401.10]、実測値 [M + H⁺]、2 Br パターン、402、RT = 1.87 (方法 f)。

【0345】

例 22: 2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド

【化 51】



【0346】

2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸エチルエステル

アセトン (16 mL) 中の 4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール (0.74 g, 3.44 mmol) 及び K_2CO_3 (0.95 g, 6.88 mmol) の懸濁液を 55 で 10 分間加熱した後、室温まで冷却した。2 - ブロモ - ペンタン酸エチルエステル (0.79 g, 3.78 mmol) を加え、この混合物を 55 で 18 時間加熱した。減圧下で溶媒を除去し、残分を DCM に懸濁させ、 H_2O で洗浄した。有機相を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、標記化合物を得た (1.38 g、定量的)。

【0347】

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 質量 (計算値) [343] ; (実測値) [M + H]⁺ = 345。

【0348】

2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド

アミド結合のための一般的な手法 F1 に従い、2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸エチルエステル及び 5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イルアミンから出発して、標記化合物を調製した (0.02 g, 15%)。

【0349】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d_3) 9.26 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.92 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.25 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.43 - 1.23 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ 、計算値 [471.07]、実測値 [M + H⁺]、2 Br パターン、472。RT = 1.81 (方法 f)。

【0350】

例 23: 2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - チアゾール - 2 - イル) - アミド

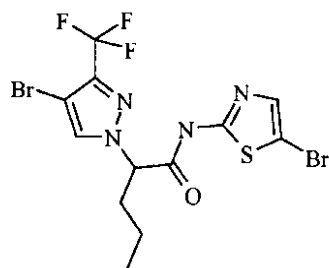
10

20

30

40

【化 5 2】



【 0 3 5 1 】

10

2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸
 エステル加水分解のための一般的手法 D 3 に従い、2 - [4 - (4 - メトキシ - フェニ
 ル) - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル] - ペンタン酸エチルエステルから
 出発して、標記化合物を調製した (0 . 5 0 g、定量的)。

【 0 3 5 2 】

$C_9H_{10}BrF_3N_2O_2$ 質量 (計算値) [3 1 6] ; (実測値) $[M+H]^+ = 318$ 。

【 0 3 5 3 】

2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 -
 ブロモ - チアゾール - 2 - イル) - アミド

20

0 で冷却した、DCM (2 m l) 中のトリフェニルホスフィン (0 . 2 0 g、0 . 7
 6 m m o l) の溶液に対して、N - ブロモスクシンイミド (0 . 1 4 g ; 0 . 7 6 m m o
 l) を添加し、その混合物を 0 で 3 0 分間放置した。2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフル
 オロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (0 . 1 5 g、0 . 4 8 m m o l) を
 添加し、反応物を室温まで加温させ、攪拌したまま 4 5 分間置いた。5 - ブロモ - チアゾ
 ール - 2 - イルアミン (0 . 3 1 g、1 . 1 9 m m o l) を添加し、混合物を攪拌したま
 ま室温で 1 8 時間置いた。混合物を 1 N の H C l 溶液及び N a H C O ₃ 飽和溶液で洗浄し
 た。有機相を集め、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー
 (c H e x / A c O E t 3 / 1) によって精製し、標記化合物を得た (0 . 0 7 g、4 0
 %)。

30

【 0 3 5 4 】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d₃) 10.41 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H),
 4.98 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 1.46 - 1.20 (m, 2H), 0.98 (t,
 J = 7.3 Hz, 3H)。

【 0 3 5 5 】

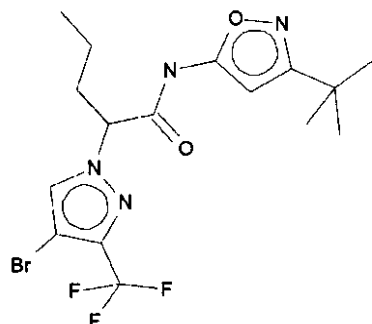
$C_{12}H_{11}Br_2F_3N_4OS$ 、計算値 [4 7 6 . 1 1]、実測値 $[M+H]^+$ 、2 B
 r パターン、4 7 7 R T = 1 . 9 0 (方法 f)。

【 0 3 5 6 】

例 2 4 : 2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペン
 タン酸 (3 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - アミド

40

【化53】



10

【0357】

2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸及び3 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 5 - イルアミン (0 . 0 2 g 、 1 5 %) から出発して、アミド結合のための一般的手法 E 1 に従って標記化合物を得た。

【0358】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d_3) 9.15 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.94 - 4.85 (m, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 1.42 - 1.23 (m, 11H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

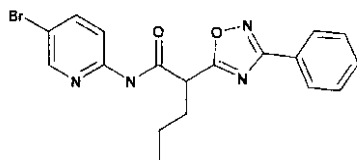
$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3\text{Br}$ 、計算値 [437.25]、実測値 [$M + H^+$]、Br パターン、437 - 439、 $RT = 1.90$ (方法 f)。

20

【0359】

例 25 : 2 - (3 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド

【化54】



30

【0360】

2 - (3 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ペンタン酸エチルエステル

ジエチルプロピルマロナート (1 . 0 g 、 4 . 9 5 mmol 、 1 eq) 及び N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (0 . 3 3 7 g 、 2 . 4 8 mmol 、 0 . 5 eq) を圧力管中で混合し、140 で24時間加熱した。反応物を冷却した後に、粗残分をAcOEt (5 mL) に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー (cHex - 50 % AcOEt) により精製し、標記化合物 (0 . 3 5 g 、 50 %) を得た。

【0361】

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 質量 (計算値) [274.32] ; (実測値) [$M + H$] $^+ = 275.25$ 。

40

【0362】

2 - (3 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ペンタン酸

エステル加水分解のための一般的手法 D 3 に従って、2 - (3 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ペンタン酸エチルエステルから出発して標記化合物を得て、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (cHex 20 % AcOEt) により精製して標記化合物を得た (0 . 1 1 g 、 30 %)。

【0363】

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 質量 (計算値) [246.27] ; (実測値) [$M - H$] $^- = 24$

50

5.3。

【0364】

2-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ペンタン酸(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-アミド

DCM(2mL)中に2-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ペンタン酸(0.11g、0.44mmol、1eq)を溶解し、CDI(0.798g、0.49mmol、1.1eq)を添加し、反応物を室温で1時間撹拌した。5-ブromo-2-アミノピリジン(0.77g、0.44mmol、1eq)を添加し、反応物を16時間撹拌した。 H_2O (2mL)中で1NのNaOHの溶液を添加した。有機相を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによ

10

【0365】

1H NMR(400 MHz, クロロホルム- d_3) 9.35 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.20 - 8.06 (m, 3H), 7.82 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 3H), 4.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.35 - 2.16 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0366】

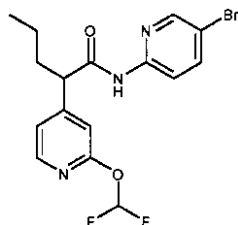
$C_{18}H_{17}N_4O_2Br$ 、計算値[401.26]、実測値[$M + H^+$]、Brパターン 401 - 403、 $RT = 1.88$ (方法f)。

【0367】

例26: 2-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-アミド

20

【化55】



30

【0368】

2-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸エチルエステル

2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸エチルエステル(1.0g、4.2mmol、1.0eq)をアセトニトリル(12mL)に20℃で溶解し、ヨード-トリメチルシラン(1.26mL、8.8mmol、2.1eq)を滴下により添加した。その混合物を80℃までに12時間加熱し、次に室温で冷却した。溶媒を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(AcOEt:cHex 1:9)により精製し、標記化合物を得た(0.6g、58%)。

【0369】

$C_{12}H_{17}NO_3$ 質量(計算値)[222];(実測値)[$M + H$] $^+ = 223$ m/z。

40

【0370】

2-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸エチルエステル
2-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸エチルエステル(0.50g、2.2mmol、1.0eq)を CH_3CN (10mL)に20℃で溶解し、クロロ-ジフルオロ酢酸ナトリウム(0.41g、2.7mmol、1.2eq)を少しずつ添加した。反応物を100℃で12時間加熱し、次に室温まで冷却した。溶媒を減圧下で蒸留し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(AcOEt:cHex 1:9)で精製し、標記化合物を得た(0.26g、42%)。

50

【0371】

$C_{13}H_{17}F_2NO_3$ 質量 (計算値) [273]; (実測値) $[M+H]^+ = 274 m/z$ 。

【0372】

2 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 5 - (2 - Br - ピリジン - 2 - イル) - アミド

2 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸エチルエステル (190 mg、0.70 mmol、1 eq.)、1, 5, 7 - トリアザビシクロ [4.4.0] デカン - 5 - エン (30 mg、0.22 mmol、0.3 eq.) 及び 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルアミン (691 mg、4 mmol、5.7 eq.) をそれぞれマイクロ波管に移し、2 マイクロ波サイクルを実施した ($T = 130^\circ C$; 出力 = 230 W; $t = 30$ 分)。次に、反応物を室温で冷却し、ジクロロメタンで濯いだ。有機溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液と H_2O とで洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt : Hex 1 : 5) で精製し、標記化合物を得た (0.036 g、13%)。

10

【0373】

1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d_3) 8.29 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 73.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.45 - 1.19 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

20

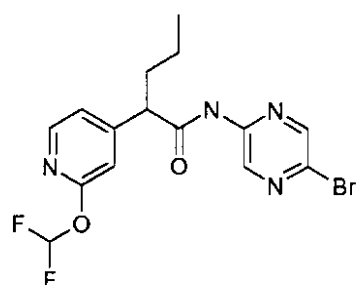
【0374】

$C_{16}H_{16}BrF_2N_3O_2$ 、計算値 [400.2]、実測値 $[M+H]^+$ 、Br パターン、400 - 402、 $RT = 2.06$ (方法 d)。

【0375】

例 27: 2 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド

【化 56】



30

【0376】

2 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸エチルエステル (200 mg、0.73 mmol、1 eq.)、1, 5, 7 - トリアザビシクロ [4.4.0] デカン - 5 - エン (30 mg、0.22 mmol、0.3 eq.) 及び 5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イルアミン (690 mg、4 mmol、5.7 eq.) をそれぞれマイクロ波管に移し、2 マイクロ波サイクルを行った ($T = 130^\circ C$; 出力 = 230 W; $t = 30$ 分)。次に、反応物を室温で冷却し、ジクロロメタンで濯いだ。有機溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液と H_2O とで洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt : Hex 1 : 5) で精製し、標記化合物を得た (0.016 g、7%)。

40

【0377】

1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d_3) 9.32 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (t, $J = 72.8$ Hz, 1H), 7.13 (d

50

d, $J = 5.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.46 - 1.23 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0378】

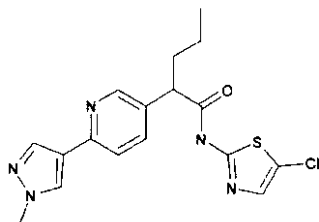
$C_{15}H_{15}N_4O_2F_2Br$ 、計算値 [401.21]、実測値 [M + H⁺]、Br パターン、401 - 403、RT = 2.17 (方法 e)。

【0379】

例 28: 22 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - アミド

【化57】

10



【0380】

2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタンニトリル

20

2 - クロロピリジン - 5 - アセトニトリルから出発し、それをアルキル化のための一般的手法 B 1 と同じ条件で処理して標記化合物を得た (3.80 g、58%)。

【0381】

2 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタンニトリル

スズキカップリングのための一般的手法 O に従い、2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタンニトリル及び 1 - メチルピラゾール - 4 - ボロン酸ピナコールエステルから出発して標記化合物を合成した (3.80 g、83%)。

【0382】

$C_{14}H_{16}N_4$ 質量 (計算値) [240] ; 実測値 [M + H⁺] = 241。

30

【0383】

2 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸

出発用ニトリル (3.8 g、15.6 mmol、1 eq) を 6 N の HCl 水溶液 (40 mL) に溶解し、溶液を 100 で 12 時間加熱し、H₂O を蒸発させ、固体粗生成物をジエチルエーテルで粉砕し、濾過及び乾燥して標記化合物を得た (3.7 g、97%)。

$C_{14}H_{17}N_3O_2$ 質量 (計算値) [259] ; 実測値 [M + H]⁺ = 260。

【0384】

2 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - ブロモ - チアゾール - 2 - イル) - アミド

40

塩化チオニルでのアミド結合のための手法 E 1 に従い、分取 HPLC 精製後に標記化合物を得た (0.05 g、37%)。

【0385】

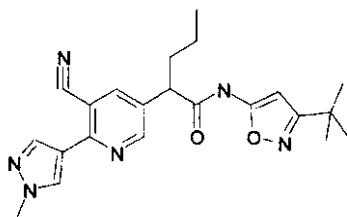
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.65 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.28 - 1.13 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。 $C_{17}H_{18}N_5OSCl$ 、計算値 [375.88]、実測値 [M + H⁺]、376、RT = 1.28 (方法 f)。

【0386】

例 29: 2 - [5 - シアノー - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピ

50

リジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (3 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - アミド
【化 5 8】



10

【 0 3 8 7 】

2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 t e r t - ブチル エステル

標記化合物は、(6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸 t e r t - ブチル エステルのアルキル化により得るが、これは、一般的手法 B 1 に従って行った (0 . 6 0 g 、 6 0 %) 。 $C_{15}H_{19}ClN_2O_2$ 質量 (計算値) [2 9 4] ; (実測値) [$M + H^+$] = 2 9 5 。

【 0 3 8 8 】

2 - [5 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 t e r t - ブチル エステル

20

スズキカップリングのための一般的手法 O に従って、2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 t e r t - ブチル エステル及び 1 - メチルピラゾール - 4 - ボロン酸ピナコール エステルから出発して標記化合物を合成した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (c H e x / A c O E t 勾配) により精製して、標記化合物を得た (0 . 2 5 g 、 7 7 %) 。

【 0 3 8 9 】

$C_{19}H_{24}N_4O_2$ 質量 (計算値) [3 4 0] ; (実測値) [$M + H^+$] = 3 4 1 。

【 0 3 9 0 】

2 - [5 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸

30

一般的手法 D 2 に従って 2 - [5 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 t e r t - ブチル エステルから出発して標記化合物を合成した (0 . 2 0 g 、 定量的) 。

【 0 3 9 1 】

$C_{15}H_{16}N_4O_2$ 質量 (計算値) = [2 8 4] ; 実測値 [$M + H^+$] = 2 8 5 。

【 0 3 9 2 】

2 - [5 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (3 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - アミド
一般的手法 E 1 に従い、2 - [5 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸及び 3 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 5 - イル アミンから出発して標記化合物を合成した (0 . 0 1 g 、 2 6 %) 。

40

【 0 3 9 3 】

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.86 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.28 - 1.14 (m, 11H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

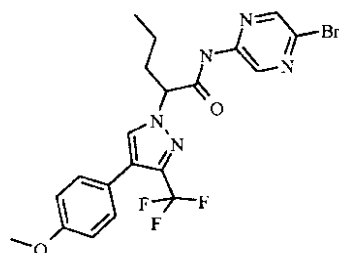
【 0 3 9 4 】

$C_{22}H_{26}N_6O_2$ 、計算値 [4 0 6 . 4 8]、実測値 [$M + H^+$]、4 0 7、RT = 1 . 5 8 (方法 f) 。

【 0 3 9 5 】

50

例 30 : 2 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル] - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド
【化 59】



10

【0396】

2 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル] - ペンタン酸エチルエステル

スズキカップリングのための一般的手法Oに従い、4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール及び4 - メトキシフェニルボロン酸から出発し、シリカゲルクロマトグラフィー (c H e x / A c O E t 3 / 1) による精製の後に標記化合物を調製した (0 . 09 g、28%)。

【0397】

C₁₈H₂₁F₃N₂O₃ 質量 (計算値) [370] ; (実測値) [M + H]⁺ = 372 20

【0398】

2 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル] - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド

アミド結合のための一般的手法F1に従って、2 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル] - ペンタン酸エチルエステル及び5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イルアミンから出発して標記化合物を調製した (0 . 01 g、6%)。

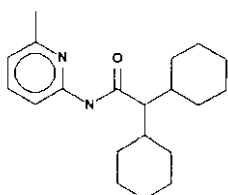
【0399】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d₃) 9.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.93 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。C₂₀H₁₉BrF₃N₅O₂、計算値 [498.30]、実測値 [M - H⁺]、Br パターン、496 - 498、RT = 1.87 (方法 f)。 30

【0400】

例 31 : 2 , 2 - ジシクロヘキシル - N - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド

【化 60】



40

【0401】

アミド結合のための一般的手法E1に従って、商業的に入手可能なジシクロヘキシル - 酢酸及びN - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミンから出発して標記化合物を調製した (0 . 031 g、8%)。 50

【 0 4 0 2 】

^1H NMR (400 MHz, cdCl_3) 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.93 - 1.56 (m, 12H), 1.37 - 1.08 (m, 9H), 1.07 - 0.90 (m, 2H)。

【 0 4 0 3 】

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ 、計算値 [314 , 465]、実測値 [$\text{M} + \text{H}^+$] 315、 $\text{RT} = 5.2$ (方法 c)。

【 0 4 0 4 】

以下の表 1 にリスト化した例 32 ~ 151 は、カラム 3 の方法に従って製造され、NMR (データは示さず) 及び HPLC - MS (カラム 5 , 6 , 7 及び 8) により特徴付けられた。

【表 1 - 1】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
32	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例1の通り	368.66	1.71	370	96	f
33	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-アミド	例1の通り	414.10	1.63	415	100	f
34	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-6-メチル-ピリジン-2-イル)-アミド	例1の通り	427.13	1.87	428	90	f
35	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-クロロ-チアゾール-2-イル)-アミド	例1の通り	374.68	1.73	376	97	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 2】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
36	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (6-フルオロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例1の通り	352.20	1.95	354	97	c
37	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (6-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド	例1の通り	413.11	2.16	413	93	c
38	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)- ペンタン酸(3-tert-ブチル- イソキサゾール-5-イル)-アミド	例1の通り	380.28	2.19	382	100	c
39	2-(6-ブロモ-ピリジン-2-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-チアゾール-2-イル)-アミド	例1の通り	397.33	2.09	399	100	c

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 3】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
40	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-フルオロ-チアゾール-2-イル)-アミド	例1の通り	358.23	1.58	359	98	f
41	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)- ペンタン酸(5-ブロモ-4-tert- ブチル-チアゾール-2-イル)-アミド	例1の通り	475.24	2.6	476	98	c
42	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)- ペンタン酸(5-ブロモ-4-メチル- チアゾール-2-イル)-アミド	例1の通り	433.16	1.82	434	98	f
43	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-3-メチル-ピリジン-2-イル)-アミド	例1の通り	427.13	1.86	428	98	e

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 4】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
44	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-チアゾール-2-イル)-アミド	例1の通り	419.14	2.15	420	95	c
45	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)- ペンタン酸(5-プロモ-6-フルオロ- ピリジン-2-イル)-アミド	例1の通り	431.10	1.82	432	97	f
46	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)- ペンタン酸(5-tert-ブチル- イソキサゾール-3-イル)-アミド	例1の通り	380.28	1.8	382	100	f
47	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)- ペンタン酸(5-トリフルオロメチル- ピリジン-2-イル)-アミド	例1の通り	402.21	1.77	404	97	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 5】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
48	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)- ペンタン酸(5-ブロモ-4,6-ジメチル- ピリジン-2-イル)-アミド	例1の通り	441.16	1.94	442	100	f
49	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-4-メチル-ピリジン-2-イル)-アミド	例1の通り	427.13	1.82	428	100	f
50	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-クロロ-ピラジン-2-イル)-アミド	例1の通り	369.64	1.59	371	100	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 6】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
51	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)- ペンタン酸(3-トリフロロメチル- イソキサゾール-5-イル)-アミド	例1の通り	392.17	1.76	394	95	f
52	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-2- フルオロ-ペンタン酸(5-クロロ- ピリジン-2-イル)-アミド	例10の通り	386.65	2.07	387	100	d
53	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-2- フルオロ-ペンタン酸(5-ブロモ- ピラジン-2-イル)-アミド	例10の通り	432.09	1.93	433	100	d
54	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-2- フルオロ-ペンタン酸(5-ブロモ- 6-メチル-ピリジン-2-イル)-アミド	例10の通り	445.12	2.51	446	95	e

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 7】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
55	2-(6-ブロモ-ピリジン-2-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド	例12の通り	413.11	1.81	414	95	f
56	2-(6-ブロモ-ピリジン-2-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-チアゾール-2-イル)-アミド	例12の通り	419.14	1.76	420	95	f
57	2-(2-ブロモ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-アミド	例13の通り	414.10	1.64	415	95	f
58	2-(2-ブロモ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸 (5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例13の通り	368.66	1.69	370	100	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 8】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
59	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例13の通り	352.20	1.55	354	100	f
60	2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-チアゾール-2-イル)-アミド	例15の通り	370.27	1.66	372	100	f
61	2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-アミド	例15の通り	365.23	1.88	365	97	c
62	2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)- ペンタン酸(3-tert-ブチル- イソキサゾール-5-イル)-アミド	例15の通り	331.41	2.07	332	94	e

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 9】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
63	2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)- ペンタン酸(5-プロモ-6-メチル- ピリジン-2-イル)-アミド	例15の通り	378.26	2.23	378	95	e
64	2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例16の通り	324.20	1.68	324	95	f
65	2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例16の通り	325.19	1.85	325	95	e
66	2-(5-プロモ-ピリジン-3-イル)- N-(5-プロモ-ピラジン-2-イル)- 3-(5-トリフルオロメチル-フラン- 2-イル)-プロピオンアミド	例17の通り	520.10	1.73	521	100	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 10】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
67	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)- N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)- 3-(5-トリフルオロメチル-フラン-2- イル)-プロピオンアミド	例17の通り	458.20	1.67	458	100	f
68	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)- N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)- 3-(5-トリフルオロメチル-フラン- 2-イル)-プロピオンアミド	例17の通り	474.66	1.78	474	100	f
69	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)- N-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)- 3-(5-トリフルオロメチル-フラン- 2-イル)-プロピオンアミド	例17の通り	475.65	1.7	475	100	f
70	2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-チアゾール-2-イル)-アミド	例18の通り	370.27	1.67	372	100	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
71	2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-チアゾール-2-イル)-アミド	例18の通り	354.27	1.07	356	95	f
72	2-(3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド	例19の通り	391.19	1.77	393	100	f
73	2-(4-ブロモ-5-メチル-3- トリフルオロメチル-ピラゾール- 1-イル)-ペンタン酸(5-ブロモ- ピリジン-2-イル)-アミド	例19の通り	484.11	2	485	100	f
74	2-(4-ブロモ-3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸(5- ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド	例19の通り	470.08	1.91	471	95	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
75	2-(4-ブロモ-3-シアノ- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド	例19の通り	427.09	1.74	428	100	f
76	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ヘキサン酸 (5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド	例2の通り	427.13	1.85	428	100	f
77	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ヘキサン酸 (5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例2の通り	382.68	1.81	384	100	f
78	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ヘキサン酸 (5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-アミド	例2の通り	428.12	1.2	429	100	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 13】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
79	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)- ヘキサン酸(3-tert-ブチル- イソキサゾール-5-イル)-アミド	例2の通り	394.31	1.86	396	100	f
80	2-(5-ブロモ-ピリジン-3- イル)-ヘキサン酸(5-ブロモ-6- フルオロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例2の通り	445.12	1.92	446	100	f
81	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)- 5-フェニル-ペンタン酸(5- クロロ-ピラジン-2-イル)-アミド	例2の通り	445.74	1.81	446	98	f
82	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)- 5-フェニル-ペンタン酸(5- ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド	例2の通り	489.20	1.91	489	90	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
83	2-(5-ブロモ-3-メチル-インドール- 1-イル)-ペンタン酸(5-クロロ- ピリジン-2-イル)-アミド	例20の通り	420.73	5.28	421	95	c
84	2-(5-ブロモ-3-メチル-インドール- 1-イル)-ペンタン酸(5-フルオロ- ピリジン-2-イル)-アミド	例20の通り	404.28	4.95	406	100	c
85	2-(5-ブロモ-インダソール- 1-イル)-ペンタン酸(5-クロロ- ピリジン-2-イル)-アミド	例20の通り	407.69	4.73	409	95	c
86	2-(5-ブロモ-ピロール[2,3-b] ピリジン-1-イル)-ペンタン酸(5- クロロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例20の通り	407.69	4.81	409	97	c

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
87	2-(5-ブロモピロール[2,3-b] ピリジン-1-イル)-ペンタン酸(5- フルオロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例20の通り	391.24	4.35	393	100	c
88	2-(3-ブロモピロール- 1-イル)-ペンタン酸(5-クロロ- ピリジン-2-イル)-アミド	例21の通り	356.65	1.84	358	100	f
89	2-(3-ブロモピロール- 1-イル)-ペンタン酸(5-ブロモ- ピラジン-2-イル)-アミド	例21の通り	402.08	1.78	403	100	f
90	2-(4-[4-メトキシフェニル]- 3-トリフルオロメチルピラゾール- 1-イル)-ペンタン酸(5-ブロモ- ピラジン-2-イル)-アミド	例22の通り	371.66	1.81	373	93	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
91	2-(4-ブロモ-3-メチル- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-アミド	例22の通り	417.10	1.74	418	100	f
92	2-(4-ブロモ-イミダゾール- 1-イル)-ペンタン酸(5-ブロモ- ピリジン-2-イル)-アミド	例22の通り	402.08	1.79	402	100	f
93	2-(4-ブロモ-イミダゾール- 1-イル)-ペンタン酸(5-ブロモ-6- メチル-ピリジン-2-イル)-アミド	例22の通り	416.11	1.93	417	100	e

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 17】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
94	2-[3-(4-メトキシフェニル)- ピラゾール-1-イル]-ペンタン酸 (5-ブロモピラジン-2-イル)-アミド	例22の通り	430.30	1.79	432	100	f
95	2-(4-ブロモ-3-tert-ブチル- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモピラジン-2-イル)-アミド	例22の通り	459.18	2.09	460	91	f
96	2-(4-ブロモ-3-シアノ- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモピラジン-2-イル)-アミド	例22の通り	428.08	1.67	427	100	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
97	2-(4-ブロモ-3-プロピル- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸 (5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-アミド	例22の通り	445.15	1.97	444	98	f
98	2-(4-ブロモ-3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸(6- フルオロ-ピラジン-2-イル)-アミド	例22の通り	409.18	1.79	409	100	f
99	2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸(5- ブロモ-ピラジン-2-イル)-アミド	例22の通り	426.62	1.8	428	92	f
100	2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸(5- クロロ-ピラジン-2-イル)-アミド	例22の通り	382.17	1.78	382	97	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 19】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
101	2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸(5- プロモピリジン-2-イル)-アミド	例22の通り	425.63	1.88	427	98	f
102	2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸(5- クロロピリジン-2-イル)-アミド	例22の通り	381.18	1.85	381	95	f
103	2-(3-ブromo-3-ピロール-1- イル)-ペンタン酸(3-tert-ブチル- イソキサゾール-5-イル)-アミド	例23の通り	368.27	1.83	370	100	f
104	2-(4-ブromo-3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸(5- クロロピリジン-2-イル)-アミド	例23の通り	426.62	1.82	428	100	f

(つづく)

【表 1 - 2 0】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
105	2-(4-ブromo-3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸(5- フルオロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例23の通り	409.18	1.76	411	100	f
106	1-(4-ブromo-3- トリフルオロメチル-ピラゾール- 1-イル)-シクロブタンカルボン酸 (5-ブromo-ピリジン-2-イル)-アミド	例23の通り	468.07	1.87	469	98	f
107	1-(4-ブromo-3- トリフルオロメチル-ピラゾール- 1-イル)-シクロブタンカルボン酸 (5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例23の通り	423.62	1.84	425	100	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
108	1-(4-ブromo-3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)- シクロブタンカルボン酸(5- クロロ-ピラジン-2-イル)-アミド	例23の通り	424.60	1.75	426	100	f
109	1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)- シクロブタンカルボン酸(5- ブromo-ピラジン-2-イル)-アミド	例23の通り	424.60	1.77	424	95	f
110	1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)- シクロブタンカルボン酸(5- ブromo-ピラジン-2-イル)-アミド	例23の通り	423.62	1.86	425	98	f
111	1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)- シクロブタンカルボン酸(5- クロロ-ピラジン-2-イル)-アミド	例23の通り	379.16	1.83	379	98	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
112	1-(4-ブロモ-3-シアノ-ピラゾール- 1-イル)-シクロブタンカルボン酸 (5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド	例23の通り	425.08	1.69	424	95	f
113	2-(4-ブロモ-3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸 (5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例23の通り	425.63	1.86	427	100	f
114	2-(4-ブロモ-3-トリフルオロメチル- ピラゾール-1-イル)-ペンタン酸 (6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-アミド	例23の通り	426.62	1.78	428	98	f
115	1-(4-ブロモ-3- トリフルオロメチル-ピラゾール- 1-イル)-シクロブタンカルボン酸 (5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-アミド	例23の通り	469.05	1.78	468	95	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
116	1-(4-プロモ-3- トリフルオロメチル-ピラゾール- 1-イル)-シクロブタンカルボン酸 (5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例23の通り	407.16	1.73	409	95	f
117	2-[6-(1-メチル-1H- ピラゾール-4-イル)-ピリジン- 3-イル]-ペンタン酸(5-プロモ- 6-メチル-ピリジン-2-イル)-アミド	例28の通り	428.33	1.4	430	99	f
118	2-[5-シアノ-6-(1-メチル-1H- ピラゾール-4-イル)-ピリジン- 3-イル]-ペンタン酸(5-プロモ- ピラジン-2-イル)-アミド	例29の通り	440.30	1.48	442	90	f
119	2-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H- ピラゾール-4-イル)-ピリジン- 3-イル]-ペンタン酸(5-クロロ- ピラジン-2-イル)-アミド	例29の通り	388.83	1.46	389	95	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
120	2-[5-フルオロ-6-(1-メチル-1H- ピラゾール-4-イル)-ピリジン- 3-イル]-ペンタン酸(5-クロロ- ピリジン-2-イル)-アミド	例29の通り	387.84	1.54	388	98	f
121	2-[5-シアノ-6-(1-メチル-1H- ピラゾール-4-イル)-ピリジン- 3-イル]-ペンタン酸(5-クロロ- ピラジン-2-イル)-アミド	例29の通り	395.85	1.44	396	90	f
122	2-[5-シアノ-6-(1-メチル-1H- ピラゾール-4-イル)-ピリジン- 3-イル]-ペンタン酸(5-フルオロ- ピリジン-2-イル)-アミド	例29の通り	378.40	1.4	379	95	f
123	2-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)- N-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)- 3-メチル-ブチルアミド	例3の通り	413.11	1.9	414	100	d

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 2 5】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
124	2-(5-ブロモ-ピリジン-3- イル)-N-(5-クロロ-ピリジン-2- イル)-3-メチル-ブチルアミド	例3の通り	368.66	1.85	369	95	d
125	2-(5-ブロモ-ピリジン-3- イル)-N-(5-ブロモ-ピラジン- 2-イル)-3-メチル-ブチルアミド	例3の通り	414.10	1.77	415	100	d
126	N-(5-ブロモ-3-メチル-ピリジン- 2-イル)-2-(5-ブロモ-ピリジン- 3-イル)-3-メチル-ブチルアミド	例3の通り	427.13	1.83	428	96	e
127	2-(5-ブロモ-ピリジン-3- イル)-N-(5-クロロ-チアゾール- 2-イル)-3-メチル-ブチルアミド	例3の通り	374.68	1.7	376	100	f

(つづく)

【表 1 - 2 6】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
128	N-(5-ブロモ-3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-ブチルアミド	例3の通り	431.10	1.5	432	97	f
129	2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-N-(3-tert-ブチル-イソキサゾール-5-イル)-3-メチル-ブチルアミド	例3の通り	380.28	1.78	382	100	f
130	N-(5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-2,2-ジシクロヘキシル-アセタミド	例31の通り	380.32	2.52	380-382	97	d
131	N-(5-ブロモ-チアゾール-2-イル)-2,2-ジシクロヘキシル-アセタミド	例31の通り	385.36	2.6	385-387	96	d

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 2 7】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
132	2,2-ジシクロヘキシル-N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-アセタミド	例31の通り	318.43	2.42	319	100	d
133	1-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-シクロブタンカルボン酸(5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-アミド	例4の通り	412.08	1.5	413	93	f
134	1-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-シクロブタンカルボン酸(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例4の通り	366.64	1.57	366	100	f
135	1-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-シクロペンタンカルボン酸(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド	例5の通り	425.12	1.71	426	90	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 2 8】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
136	1-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)- シクロブタンカルボン酸(5- プロモ-ピラジン-2-イル)-アミド	例6の通り	367.63	1.46	367	100	f
137	1-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)- シクロブタンカルボン酸(5- プロモ-ピラジン-2-イル)-アミド	例6の通り	366.64	1.57	364	95	f
138	2-(6-クロロ-5-シアノ-ピリジン- 3-イル)-ペンタン酸(5-プロモ- ピラジン-2-イル)-アミド	例8の通り	394.65	1.63	394	100	f
139	2-(6-クロロ-5-シアノ-ピリジン- 3-イル)-ペンタン酸(5-プロモ- ピリジン-2-イル)-アミド	例8の通り	393.67	1.72	393	100	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
140	2-(6-クロロ-5-シアノ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例8の通り	349.21	1.69	349	100	f
141	2-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸(5-プロモ-ピラジン-2-イル)-アミド	例9の通り	369.64	1.83	369	95	f
142	2-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-アミド	例9の通り	325.19	1.58	323	95	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 3 0】

例	名 称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
143	2-(5-クロロ-ピリジン-3- イル)-ペンタン酸(5-ブロモ- ピリジン-2-イル)-アミド	例9の通り	368.66	1.68	368	100	f
144	2-(5-クロロ-ピリジン-3- イル)-ペンタン酸(5-クロロ- ピリジン-2-イル)-アミド	例9の通り	324.20	1.65	324	100	f
145	2-(6-クロロ-5-メチル-ピリジン- 3-イル)-ペンタン酸(5-クロロ- ピラジン-2-イル)-アミド	例9の通り	339.22	1.65	339	95	f

(つづく)

10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

例	名称	合成方法	予測MW	保持時間 (min)	実測MW (M+1)	純度	分析方法
146	2-(6-クロロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸(5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-アミド	例9の通り	383.67	1.68	383	100	f
147	2-(6-クロロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例9の通り	338.23	1.72	338	100	f
148	2-(6-クロロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-ペンタン酸(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド	例9の通り	382.68	1.76	383	100	f
149	2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸(5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-アミド	例9の通り	369.64	1.58	371	100	f
150	2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アミド	例9の通り	324.20	1.64	324	100	f
151	2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ペンタン酸(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アミド	例9の通り	368.66	1.67	368	100	f

【0435】

生物活性

例 1 ~ 151 は、CHO - S1P3R1 細胞に対して上述の細胞性について試験され、19 nM から 590 nM の範囲の IC50 値を示した。

【0436】

10

20

30

40

50

例 3 3 は、上述のインビボアッセイで 1 0 ~ 6 0 m g / k g の範囲の用量で試験され、抗神経炎症および神経保護作用（図 1 ~ 3 に示す通り）を示し、認知機能を改善した（図 4 に示す通り）。

【参考文献】

【 0 4 3 7 】

Anelli, V., Bassi, R., Tettamanti, G., Viani, P. and Riboni, L. (2005) Extracellular release of newly synthesized sphingosine-1-phosphate by cerebellar granule cells and astrocytes. *J. Neurochem.*, 92, 1204-1215.

10

Bajwa A, Huang L, Ye H, Dondeti K, Song S, Rosin DL, Lynch KR, Lobo PI, Li L, Okusa MD. (2012). Dendritic cell sphingosine 1-phosphate receptor-3 regulates Th1-Th2 polarity in kidney ischemia-reperfusion injury. *J Immunol.* 189(5):2584-96.

Balthasar S, Samulin J, Ahlgren H, Bergelin N, Lundqvist M, Toescu EC, Eggo MC, Törnquist K. (2006). Sphingosine 1-phosphate receptor expression profile and regulation of migration in human thyroid cancer cells. *Biochem J.* 398(3):547-56.

Brinkmann V. (2009). FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol.* 158(5):1173-82.

20

Brinkmann V. (2007). Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther.* 115(1):84-105.

Bradl M, Hohlfeld R. (2003). Molecular pathogenesis of neuroinflammation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 74(10):1364-70.

Camprubi-Robles M, Mair N, Andratsch M, Benetti C, Beroukas D, Rukwied R, Langeslag M, Proia RL, Schmelz M, Ferrer Montiel AV, Haberberger RV, Kress M. (2013). Sphingosine-1-phosphate-induced nociceptor excitation and ongoing pain behavior in mice and humans is largely mediated by SIP3 receptor. *J Neurosci.* 33(6):2582-92.

30

Casamenti F, Prosperi C, Scali C, Giovannelli L, Pepeu G. (1998). Morphological, biochemical and behavioural changes induced by neurotoxic and inflammatory insults to the nucleus basalis.

40

Int J Dev Neurosci. 16(7-8):705-14.

Cencetti F, Bernacchioni C, Nincheri P, Donati C, Bruni P. (2010). Transforming growth

(つづく)

(つづき)

factor-beta1 induces transdifferentiation of myoblasts into myofibroblasts via up-regulation of sphingosine kinase-1/S1P3 axis. *Mol Biol Cell*. 21(6):1111-24.

Chen LY, Woszczek G, Nagineni S, Logun C, Shelhamer JH. (2008). Cytosolic phospholipase A2alpha activation induced by S1P is mediated by the S1P3 receptor in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 295(2):L326-35.

Chun J, Goetzel EJ, Hla T, Igarashi Y, Lynch KR, Moolenaar W. (2002). International Union of Pharmacology. XXXIV. Lysophospholipid receptor nomenclature. *Pharmacol Rev* 54: 265-269.

10

Davies L, Fassbender K, Walter S. 2013. Sphingolipids in neuroinflammation. *Handb Exp Pharmacol*. (216):421-30.

Ennaceur A, Delacour J.A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. (1988). *Behav Brain Res*. 31(1):47-59.

Forrest M, Sun SY, Hajdu R, Bergstrom J, Card D, Doherty G, Hale J, Keohane C, Meyers C, Milligan J, Mills S, Nomura N, Rosen H, Rosenbach M, Shei GJ, Singer II, Tian M, West S, White V, Xie J, Proia RL, Mandala S. (2004). Immune cell regulation and cardiovascular effects of sphingosine 1-phosphate receptor agonists in rodents are mediated via distinct receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*. 309(2):758-68.

20

Fischer I, Alliod C, Martinier N, Newcombe J, Brana C, Pouly S. (2011). Sphingosine kinase 1 and sphingosine 1-phosphate receptor 3 are functionally upregulated on astrocytes under pro-inflammatory conditions. *PLoS One*. 6(8):e23905.

Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, Persohn E, Hiestand PC, Balatoni B, Reuschel R, Beerli C, Schwartz M, Billich A. (2007). Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 323(2):469-75.

30

Gude DR, Alvarez SE, Paugh SW, Mitra P, Yu J, Griffiths R, Barbour SE, Milstien S, Spiegel S. (2008). Apoptosis induces expression of sphingosine kinase 1 to release sphingosine-1-phosphate as a "come-and-get-me" signal. *FASEB J*. 22(8):2629-38.

40

(つづく)

(つづき)

Harris GL, Creason MB, Brulte GB, Herr DR. (2012). In vitro and in vivo antagonism of a G protein-coupled receptor (S1P3) with a novel blocking monoclonal antibody. *PLoS One*. 7(4):e35129.

Ishii I, Friedman B, Ye X, Kawamura S, McGiffert C, Contos JJ, Kingsbury MA, Zhang G, Brown JH, Chun J. (2001). Selective Loss of Sphingosine 1-Phosphate Signaling with No Obvious Phenotypic Abnormality in Mice Lacking Its G Protein coupled Receptor, LPB3/EDG-3. *J Biol Chem*. 276(36): 33697-704.

10

Ishii I, Fukushima N, Ye X, Chun J. (2004). Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biology. *Annu Rev Biochem*. 73:321-54.

Kanno T, Nishizaki T. (2011). Endogenous sphingosine 1-phosphate regulates spontaneous glutamate release from mossy fiber terminals via S1P(3) receptors. *Life Sci*. 18;89(3-4):137-40.

Keul P, Lucke S, von Wnuck Lipinski K, Bode C, Gräler M, Heusch G, Levkau B. (2011). Sphingosine-1-phosphate receptor 3 promotes recruitment of monocyte/macrophages in inflammation and atherosclerosis. *Circ Res*. 108(3):314-23.

20

Kim ES, Kim JS, Kim SG, Hwang S, Lee CH, Moon A. (2011). Sphingosine 1-phosphate regulates matrix metalloproteinase-9 expression and breast cell invasion through S1P3-Gαq coupling. *J Cell Sci*. 1; 124(Pt 13):2220-30.

Kono M, Mi Y, Liu Y, Sasaki T, Allende ML, Wu YP, Yamashita T, Proia RL. (2004). The sphingosine-1-phosphate receptors S1P1, S1P2, and S1P3 function coordinately during embryonic angiogenesis. *J Biol Chem*. 279(28):29367-73.

30

Kono Y, Nishiuma T, Nishimura Y, Kotani Y, Okada T, Nakamura S, Yokoyama M. (2007). Sphingosine kinase 1 regulates differentiation of human and mouse lung fibroblasts mediated by TGF-beta1. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 37(4):395-404.

Lai WQ, Melendez AJ, Leung BP. (2010). Role of sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate in inflammatory arthritis. *World J Biol Chem*. 1(11): 321-326.

Li C, Jiang X, Yang L, Liu X, Yue S, Li L. 2009. Involvement of sphingosine 1-phosphate (S1P)/S1P3 signaling in cholestasis induced liver fibrosis. *Am J Pathol*;

40

(つづく)

(つづき)

175(4): 1464-72.

Liliom K, Guan Z, Tseng JL, Desiderio DM, Tigyi G, Watsky MA. Growth factor-like phospholipids generated after corneal injury. (1998). *Am J Physiol.* 274:C1065-C1074.

Maceyka M, Harikumar KB, Milstien S, Spiegel S. (2012). Sphingosine-1-phosphate signaling and its role in disease. *Trends Cell Biol.* 22(1):50-60.

Maragakis NJ, Rothstein JD. (2006). Mechanisms of Disease: astrocytes in neurodegenerative disease. *Nat Clin Pract Neurol.* 2(12):679-89.

10

Marsolais D, Rosen H. (2009). Chemical modulators of sphingosine-1-phosphate receptors as barrier-oriented therapeutic molecules. *Nat Rev Drug Discov.* 8(4):297-307.

Means KL, Brown JH. (2009). Cardio Res_Sphingosine-1-phosphate receptor signalling in the heart. 82, 193-200.

Mehta D, Konstantoulaki M, Ahmmed GU, Malik AB. (2005). Sphingosine 1-phosphate-induced mobilization of intracellular Ca²⁺ mediates Rac activation and adherens junction assembly in endothelial cells. *J Biol Chem.* 280:17320-17328.

20

Meraz-Rios MA, Toral-Rios D, Franco-Bocanegra D, Villeda-Hernandez J, Campos-Pena V. (2013). Inflammatory process in Alzheimer's Disease. *Front Integr Neurosci.* 7(59): 1-15.

Mettu P, Deng P, Misra U, Gawdi G, Epstein D, Rao P. (2004). Role of lysophospholipid growth factors in the modulation of aqueous humor outflow facility. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45:2263-2271.

Murakami A, Takasugi H, Ohnuma S, Koide Y, Sakurai A, Takeda S, Hasegawa T, Sasamori J, Konno T, Hayashi K, Watanabe Y, Mori K, Sato Y, Takahashi A, Mochizuki N, Takakura N. (2010). Sphingosine 1-phosphate (S1P) regulates vascular contraction via S1P3 receptor: investigation based on a new S1P3 receptor antagonist. *Mol Pharmacol.* 77(4):704-13.

30

Niessen F, Schaffner F, Furlan-Freguia C, Pawlinski R, Bhattacharjee G, Chun J, Derian CK, Andrade-Gordon P, Rosen H, Ruf W. 2008. Dendritic cell PAR1-S1P3 signalling couples coagulation and inflammation. *Nature.* 452(7187):654-8.

40

(つづく)

(つづき)

Paxinos, G., Watson, C., Pennisi, M., Topple, A., 1985. Bregma, lambda and the interaural midpoint in stereotaxic surgery with rats of different sex, strain and weight. *J. Neurosci. Methods* 13, 139–143.

Pyne S and Pyne JN. (2000). Sphingosine 1-phosphate signalling in mammalian cells. *Biochem J.* 349, 385-402.

Rosen H, Gonzalez-Cabrera PJ, Sanna MG, Brown S. (2009). Sphingosine 1-phosphate receptor signaling. *Annu Rev Biochem.* 78:743-68.

10

Rouach N, Pébay A, Mème W, Cordier J, Ezan P, Etienne E, Giaume C, Tencé M. (2006). S1P inhibits gap junctions in astrocytes: involvement of G and Rho GTPase/ROCK. *Eur J Neurosci.* 23(6):1453–1464.

Scali C, Giovannini MG, Prosperi C, Bartolini L, and Pepeu G (1997). Tacrine administration enhances extracellular acetylcholine in vivo and restores the cognitive impairment in aged rats. *Pharmacol Res* 36:463–469.

20

Sanna MG, Liao J, Jo E, Alfonso C, Ahn MY, Peterson MS, Webb B, Lefebvre S, Chun J, Gray N, Rosen H. (2004). Sphingosine 1-Phosphate (S1P) Receptor Subtypes S1P1 and S1P3, Respectively, Regulate Lymphocyte Recirculation and Heart Rate. *J Biol Chem.* 279(14):13839-48.

Shea BS, Tager AM. (2012). *Open Rheumat J.* 6(Suppl 1: M8) 123-129.

Singleton PA, Dudek SM, Ma SF, Garcia JG. (2006). Transactivation of sphingosine 1-phosphate receptors is essential for vascular barrier regulation. Novel role for hyaluronan and CD44 receptor family. *J Biol Chem.* 281(45):34381-93.

30

Spiegel S, Milstien S. (2003). Exogenous and intracellularly generated sphingosine 1-phosphate can regulate cellular processes by divergent pathways. *Biochem Soc Trans.* 31(Pt 6):1216-9.

Stamer WD, Read AT, Sumida GM, Ethier CR. (2009). Sphingosine-1-phosphate effects on the inner wall of Schlemm's canal and outflow facility in perfused human eyes. *Exp Eye Res.* 89(6):980-8.

Sun X, Shikata Y, Wang L, Ohmori K, Watanabe N, Wada J, Shikata K, Birukov KG,

40

(つづく)

(つづき)

Makino H, Jacobson JR, Dudek SM, Garcia JG. (2009). Enhanced interaction between focal adhesion and adherens junction proteins: involvement in sphingosine 1-phosphate-induced endothelial barrier enhancement. *Microvasc Res.*77:304-313.

Takasugi N, Sasaki T, Suzuki K, Osawa S, Isshiki H, Hori Y, Shimada N, Higo T, Yokoshima S, Fukuyama T, Lee VM, Trojanowski JQ, Tomita T, Iwatsubo T. (2011). BACE1 activity is modulated by cell-associated sphingosine-1-phosphate. *J Neurosci.* 31(18):6850-7.

10

Takasugi N, Sasaki T, Ebinuma I, Osawa S, Isshiki H, Takeo K, Tomita T, Iwatsubo T. (2013).

FTY720/fingolimod, a sphingosine analogue, reduces amyloid- β production in neurons. *PLoS One.* 8(5):e64050.

Takuwa N, Ohkura S, Takashima S, Ohtani K, Okamoto Y, Tanaka T, Hirano K, Usui S, Wang F, Du W, Yoshioka K, Banno Y, Sasaki M, Ichi I, Okamura M, Sugimoto N, Mizugishi K, Nakanuma Y, Ishii I, Takamura M, Kaneko S, Kojo S, Satouchi K, Mitumori K, Chun J, Takuwa Y. (2010). S1P3-mediated cardiac fibrosis in sphingosine kinase 1 transgenic mice involves reactive oxygen species. *Cardiovasc Res.* 85(3):484-93.

20

Taniguchi M, Kitatani K, Kondo T, Hashimoto-Nishimura M, Asano S, Hayashi A, Mitsutake S, Igarashi Y, Umehara H, Takeya H, Kigawa J, Okazaki T. (2012). Regulation of autophagy and its associated cell death by "sphingolipid rheostat": reciprocal role of ceramide and sphingosine 1-phosphate in the mammalian target of rapamycin pathway. *J Biol Chem.* 287(47):39898-910.

30

Trifilieff A, Fozard JR. (2012). Sphingosine-1-phosphate-induced airway hyper-reactivity in rodents is mediated by the sphingosine-1-phosphate type 3 receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 342(2):399-406.

Uhlig S, Yang Y. (2013). Sphingolipids in Disease. *Handbook of Experimental Pharmacology, Sphingolipids in Acute Lung Injury.* Vol. 216, pp 227-246.

Welch SP, Sim-Selley LJ, Selley DE. (2012). Sphingosine-1-phosphate receptors as emerging targets for treatment of pain. *Biochem Pharmacol.* 84(12):1551-62.

40

(つづく)

(つづき)

Wu YP, Mizugishi K, Bektas M, Sandhoff R, Proia RL. (2008). Sphingosine kinase 1/S1P receptor signaling axis controls glial proliferation in mice with Sandhoff disease. *Hum Mol Genet.* 17(15):2257-64.

Yamashita H, Kitayama J, Shida D, Yamaguchi H, Mori K, Osada M, Aoki S, Yatomi Y, Takuwa Y, Nagawa H. (2006). Sphingosine 1-phosphate receptor expression profile in human gastric cancer cells: differential regulation on the migration and proliferation. *J Surg Res.* 130(1):80-7.

10

Yin Z, Fan L, Wei L, Gao H, Zhang R, Tao L, Cao F, Wang H. (2012). FTY720 protects cardiac microvessels of diabetes: a critical role of S1P1/3 in diabetic heart disease. *PLoS Onc.* 7(8):e42900.

Young N and Van Brocklyn JR. (2007). Roles of Sphingosine-1-Phosphate (S1P) Receptors in Malignant behavior of Glioma Cells. Differential Effects of S1P2 on Cell Migration and Invasiveness. *Exp Cell Res.* 1; 313(8): 1615–1627.

20

Zhang YH, Fehrenbacher JC, Vasko MR, Nicoll GD. (2006). Sphingosine-1-Phosphate Via Activation of a G-Protein-Coupled Receptor(s) Enhances the Excitability of Rat Sensory Neurons. *J Neurophysiol.* 96: 1042–1052.

Brinkmann V. (2007). Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther.* 115(1):84-105.

Spiegel S, Milstien S. (2003). Exogenous and intracellularly generated sphingosine 1-phosphate can regulate cellular processes by divergent pathways. *Biochem Soc Trans.* 31(Pt 6):1216-9.

30

Forrest M, Sun SY, Hajdu R, Bergstrom J, Card D, Doherty G, Hale J, Kcohan C, Meyers C, Milligan J, Mills S, Nomura N, Rosen H, Rosenbach M, Shei GJ, Singer II, Tian M, West S, White V, Xie J, Proia RL, Mandala S. (2004). Immune cell regulation and cardiovascular effects of sphingosine 1-phosphate receptor agonists in rodents are mediated via distinct receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 309(2):758-68.

Liliom K, Guan Z, Tseng JL, Desiderio DM, Tigyi G, Watsky MA. Growth factor-like

40

(つづく)

(つづき)

phospholipids generated after corneal injury. (1998). Am J Physiol. 274:C1065–C1074.

Mettu P, Deng P, Misra U, Gawdi G, Epstein D, Rao P. (2004). Role of lysophospholipid growth factors in the modulation of aqueous humor outflow facility. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.45:2263–2271.

Rouach N, Pébay A, Mème W, Cordier J, Ezan P, Etienne E, Giaume C, Tencé M. (2006). S1P inhibits gap junctions in astrocytes: involvement of G and Rho GTPase/ROCK. Eur J Neurosci. 23(6):1453–1464.

Casamenti F, Prosperi C, Scali C, Giovannelli L, Pepeu G. (1998). Morphological, biochemical and behavioural changes induced by neurotoxic and inflammatory insults to the nucleus basalis.

Int J Dev Neurosci. 16(7-8):705-14.

10

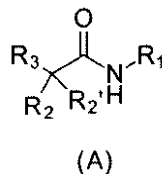
20

以下に、本願出願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

式 (A)

【化 6 1】

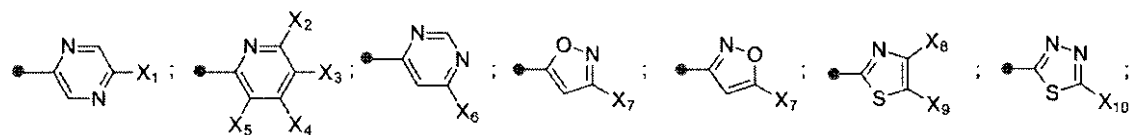


30

(式中、

【化 6 2】

●—R₁ は



であり、

X₁、X₆、X₇、X₉ 及び X₁₀ は、ハロゲン、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C₁ ~ C₄ 直鎖、分枝若しくは環状アルキルであり、

X₂、X₃、X₄、X₅ 及び X₈ は、水素、ハロゲン、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C₁ ~ C₄ 直鎖、分枝若しくは環状アルキルであり、

ただし、X₂、X₃、X₄ 及び X₅ のうちの少なくとも 1 つは水素ではなく、

R₂ は、フェニルで、1 個以上のフッ素原子で、又はトリフルオロメチル - フラニルで任意に置換されていてもよい C₃ ~ C₆ 直鎖、分枝又は環状アルキルであり、

R₂' は、水素、F、1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C₁ ~ C₃ 直鎖若しくは分枝アルキルであり、

又は R₂ 及び R₂' は、それらが結合している炭素原子とともに、C₃ ~ C₆ シクロアル

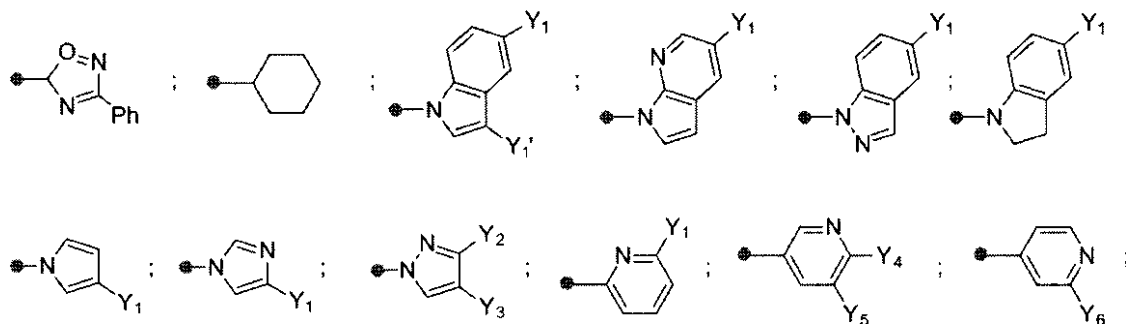
40

50

キル環を形成しており、

【化 6 3】

●-R₃ は



10

であり、

Y₁ は、ハロゲンであり、

Y₁' は、1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C₁ ~ C₃ 直鎖、分枝若しくは環状アルキルであり、

Y₂ は、シアノ若しくはメトキシフェニル、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C₁ ~ C₃ 直鎖、分枝若しくは環状アルキルであり、

Y₃ は、水素、ハロゲン又はメトキシフェニルであり、

20

Y₄ は、水素、ハロゲン、N - メチルピラゾリル、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C₁ ~ C₃ 直鎖、分枝若しくは環状アルコキシであり、

Y₅ は、水素、ハロゲン、シアノ、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C₁ ~ C₃ 直鎖、分枝若しくは環状アルキルであり、

ただし、Y₄ 及び Y₅ のうちの少なくとも 1 つは、水素ではなく、

Y₆ は、ハロゲン、1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C₁ ~ C₃ 直鎖、分枝若しくは環状アルキル、又は 1 個以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい C₁ ~ C₃ 直鎖、分枝若しくは環状アルコキシである)

で示される化合物、その鏡像異性体、鏡像異性的に富化した混合物及び薬学的に許容される塩。

30

[2]

X₁ は、ハロゲンであり、

X₂ は、水素、ハロゲン又はメチルであり、

X₃ は、水素、ハロゲン又はトリフルオロメチルであり、

X₄ は、水素又はメチルであり、

X₅ は、水素又はハロゲンであり、

X₆ は、ハロゲンであり、

ただし、X₂、X₃、X₄ 及び X₅ のうちの少なくとも 1 つは水素ではなく、

X₇ は、t - ブチル又はトリフルオロメチル、好ましくは t - ブチルであり、

X₈ は、水素、メチル又は t - ブチルであり、

40

X₉ は、ハロゲンであり、

X₁₀ は、t - ブチルであり、

R₂ は、n - プロピル、3 - フェニル - n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、シクロヘキシル、(5 - トリフルオロメチル - フラン - 2 イル) - メチルであり、

R₂' は、水素、F、メチルであり、

又は R₂ 及び R₂' は、それらが結合している炭素原子とともに、シクロブチル又はシクロペンチル基を形成しており、

Y₁ は、ハロゲンであり、

Y₁' は、メチルであり、

Y₂ は、メチル、n - プロピル、シアノ、トリフルオロメチル又は 4 - メトキシフェニル

50

であり、

Y_3 は、水素、ハロゲン又は 4 - メトキシフェニルであり、

Y_4 は、水素、ハロゲン、メトキシ又は 1 - メチル - ピラゾール - 4 - イルであり、

Y_5 は、水素、ハロゲン、シアノ又はメチルであり、

ただし、 Y_4 及び Y_5 のうちの少なくとも 1 つは、水素ではなく、

Y_6 は、ハロゲン、メトキシ又はジフルオロメトキシである

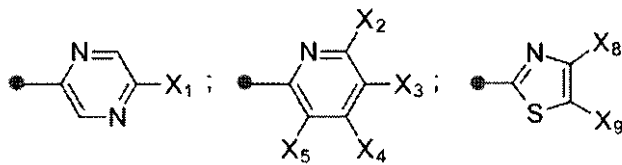
[1] に記載の化合物。

[3]

式中、

【化 6 4】

●— R_1 は



から選ばれ、

及び R_2 、 R_2' 、 R_3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_8 、 X_9 、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 及び Y_6 は、[1] 又は [2] で定義したとおりである

[1] 又は [2] に記載の化合物。

[4]

1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、

2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、

2 - (6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、

2 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、

2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、

2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、

2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、

2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、

2 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、

2 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - アミド、

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミド、

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、

10

20

30

40

50

2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - チアゾール - 2 - イル) - アミド、
2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (4 - ブロモ - 3 - シアノ - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ヘキサン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (4 - [4 - メトキシ - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (4 - ブロモ - 3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (4 - ブロモ - イミダゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アミド、
2 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (4 - ブロモ - 3 - シアノ - ピラゾール - 1 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
2 - [5 - フルオロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
2 - [5 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) 3 - メチル - ブチルアミド、
N - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - ブチルアミド、
N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジシクロヘキシル - アセトアミド、
1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロブタンカルボン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) アミド、
2 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
2 - (6 - クロロ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - アミド、
及び 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ペンタン酸 (5 - ブロモ - ピラジン - 2

10

20

30

40

50

-イル)-アミド

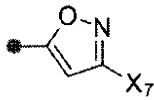
からなる群の中から選ばれる [3] に記載の化合物。

[5]

式中、

【化 6 5】

●-R₁ は



10

であり、

及び R₂、R₂'、R₃、X₇、Y₁、Y₁'、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅ 及び Y₆ は、[1] 又は [2] で定義したとおりである

[1] 又は [2] に記載の化合物。

[6]

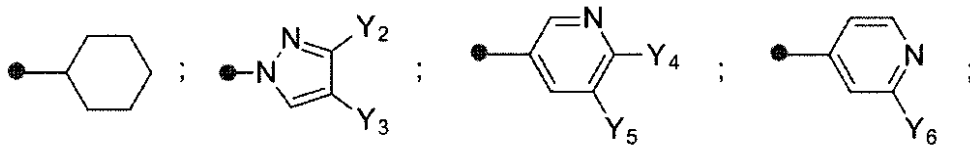
2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ペンタン酸 (3 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - アミド及び 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ヘキサン酸 (3 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - アミドからなる群の中から選ばれる [5] に記載の化合物。

[7]

式中、

【化 6 6】

●-R₃ は



20

から選ばれ、

及び R₁、R₂、R₂'、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅ 及び Y₆ は、[1] 又は [2] で定義したとおりである

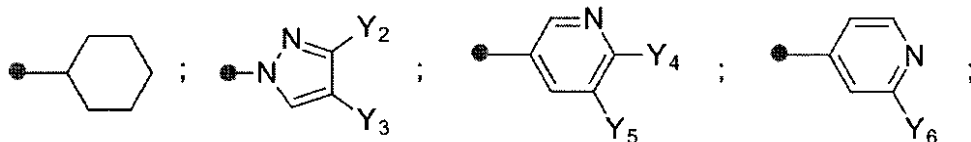
[1] 又は [2] に記載の化合物。

[8]

式中、

【化 6 7】

●-R₃ は



30

40

から選ばれ、

及び R₁、R₂、R₂'、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅ 及び Y₆ は、[3] 又は [5] で定義したとおりである

[3] 又は [5] に記載の化合物。

[9]

[1] から [8] までに記載された化合物を含有する医薬組成物。

[10]

医薬として使用するための [1] から [8] までに記載の化合物。

50

[1 1]

関節炎、線維症、炎症性症候群、アテローム性動脈硬化、血管系疾患、喘息、除脈、急性肺障害、肺炎症、癌、眼内圧亢進、緑内障、神経炎症性疾患、神経変性性疾患、サンドホフ病、腎虚血再灌流障害、疼痛、糖尿病性心疾患の治療に使用するための [1 0] に記載の化合物。

[1 2]

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病及び多発性硬化症の治療に使用するための [1 0] に記載の化合物。

[1 3]

アルツハイマー病の治療に使用するための [1 0] に記載の化合物。

10

【図 1】

図 1

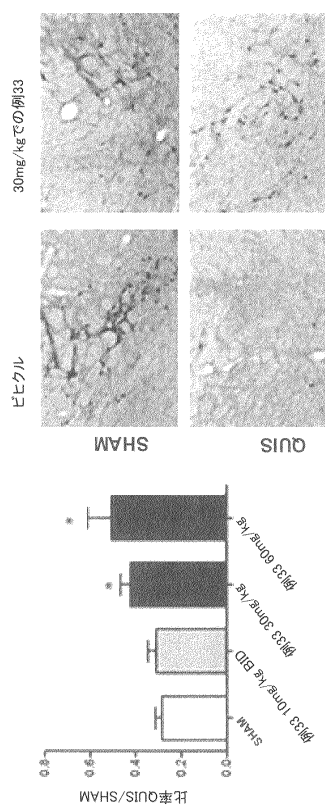


Figure 1

【図 2】

図 2

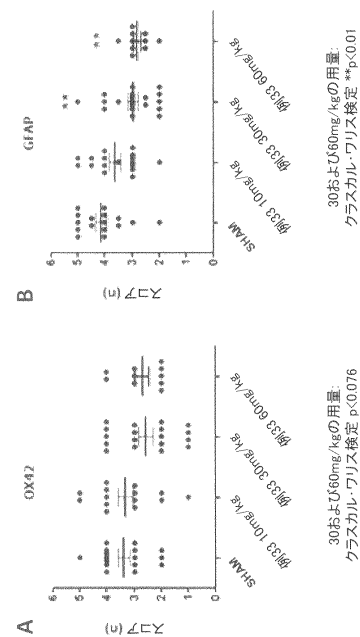


Figure 2

【 図 3 】

図 3

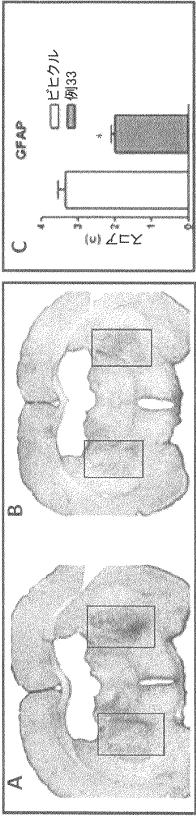


Figure 3

【 図 4 】

図 4

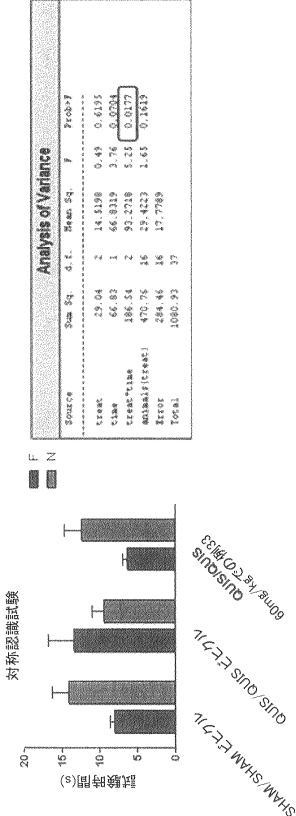


Figure 4

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 213/85 (2006.01)	C 0 7 D 213/85	
C 0 7 D 241/20 (2006.01)	C 0 7 D 241/20	
A 6 1 K 31/4965 (2006.01)	A 6 1 K 31/4965	
C 0 7 D 277/46 (2006.01)	C 0 7 D 277/46	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	

(72)発明者 ガベリエリ、エマニエル

スイス国、シーエイチ - 1 0 1 8 ローザンヌ、アベニュー・パルク・デ・ラ・ループライエ 1 0

(72)発明者 マグナーニ、マテオ

イタリア国、アイ - 5 2 0 1 5 プラトベッチオ (エーアール)、ピア・サンドロ・ペルティエニ 9

(72)発明者 ミコ、イオランダ

シンガポール国、1 3 8 6 8 0、ナンバー 1 0 - 1 8、タワー・ビー、ヘリテイジ・ビュー、ドーパー・ライズ 1 0

(72)発明者 テルスタペン、ゲオルグ・シー

ドイツ連邦共和国、6 7 2 7 1 バッテンベルグ (プファルツ)、パノラマシュトラッセ 1 1

審査官 三木 寛

(56)参考文献 特表2011-513226(JP,A)

特表2011-520915(JP,A)

国際公開第2005/063743(WO,A1)

国際公開第2006/083673(WO,A1)

国際公開第2008/063625(WO,A1)

国際公開第2009/011850(WO,A1)

国際公開第2008/141013(WO,A1)

国際公開第2011/019681(WO,A1)

国際公開第2011/008475(WO,A1)

特表2002-528537(JP,A)

BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2013年, Vol.23(23), p.6346-6349

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 213/75

C07D 213/85

C07D 241/20

C07D 277/46

C07D 401/12

C07D 401/14

C07D 403/12

C07D 405/14

C07D 413/12

C07D 413/14

C07D 417/12

C07D 417/14

C07D 471/04

CAplus/REGISTRY(STN)