

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7280881号

(P7280881)

(45)発行日 令和5年5月24日(2023.5.24)

(24)登録日 令和5年5月16日(2023.5.16)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

A 6 1 K 31/4439(2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

請求項の数 18 (全377頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-533765(P2020-533765)

(86)(22)出願日 平成30年12月18日(2018.12.18)

(65)公表番号 特表2021-507900(P2021-507900
A)

(43)公表日 令和3年2月25日(2021.2.25)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/066123

(87)国際公開番号 WO2019/126094

(87)国際公開日 令和1年6月27日(2019.6.27)

審査請求日 令和3年11月2日(2021.11.2)

(31)優先権主張番号 62/607,488

(32)優先日 平成29年12月19日(2017.12.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 391015708

ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
パニーBRISTOL-MYERS SQUI
BB COMPANYアメリカ合衆国08543ニュージャ
ー州 プリンストン、ルート206ア
ンド・プロビンス・ライン・ロード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

最終頁に続く

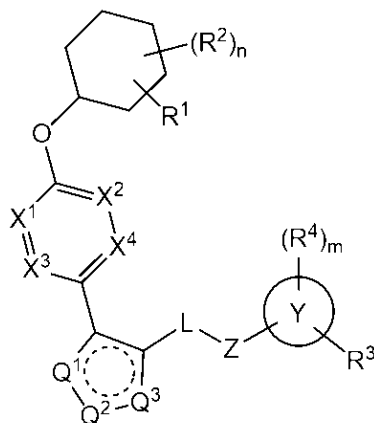
(54)【発明の名称】 LPAアンタゴニストとしてのシクロヘキシル酸トリアゾールアゾール

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

【式中

X¹、X²、X³、およびX⁴は、各々独立して、C R⁵またはNである；ただし、X¹、X²、X³、またはX⁴のうち2つ以上はNでなく；

Q¹、Q²、およびQ³のうち一つはN R⁶であって、他の2つはNであり；破線の円は

芳香環を形成する任意の結合を表し；

L は、共有結合または 0～4 個の R^7 で置換される C_{1-4} アルキレンであり；

Z は、 $-CHR^{8a}$ 、 NR^{8b} 、または O であり；

Y 環は、5 員のヘテロアリールまたは 5 員のヘテロシクリルであり、その各々は、独立して、1 個の窒素原子、および窒素、酸素および硫黄より選択される少なくとも 1 個の他のヘテロ原子を含有し；

R^1 は $(-CH_2)_a R^9$ であり；

a は 0 または 1 の整数であり；

R^2 は、各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、またはハロアルコキシであり；

n は 0、1、または 2 の整数であり；

R^3 は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^c R^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2 R^a$ 、 $-S(O)_2 NHR^b$ 、 $-S(O)_2 NR^c R^c$ 、 $-S(O)_2 OR^b$ 、 $-OS(O)_2 R^b$ 、 $-OS(O)_2 OR^b$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^c R^c$ 、 $-C(NR^b)NR^c R^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^b C(O)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-NR^b C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)NR^c R^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^c R^c$ 、 $-NR^b C(NR^b)R^b$ 、 $-NR^b C(NR^b)NR^c R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、6～10 員のアリール、アリールアルキル、5～10 員のヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、3～8 員のカルボシクリル、カルボシクリルアルキル、4～8 員のヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであって；ここで該アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および R^a は、それら自体で、またはもう一つ別の基の一部として、各々独立して、0～5 個の R^d で置換され；

R^a は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルより選択され；

R^b は、各々独立して、水素または R^a であり；

R^c は、各々独立して、 R^b ；あるいはまた、2 個の R^c が、それらの結合する窒素原子と一緒にあって、4～7 員のヘテロシクリルを形成し；

R^d は、各々独立して、 R^a 、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ハロアルコキシアルキルアミノ、アリールアミノ、アラールキルアミノ、アリールオキシ、アラールキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^c R^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2 R^a$ 、 $-S(O)_2 NHR^b$ 、 $-S(O)_2 NR^c R^c$ 、 $-S(O)_2 OR^b$ 、 $-OS(O)_2 R^b$ 、 $-OS(O)_2 OR^b$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^c R^c$ 、 $-C(NR^b)NR^c R^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^b C(O)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-NR^b C(O)OR^b$ 、 $-NR^b C(O)NR^c R^c$ 、 $-NR^b C(NR^b)R^b$ 、および $-NR^b C(NR^b)NR^c R^c$ より選択されるか；あるいはまた、1 または 2 個の R^d が、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリル上で、それらの結合する原子と一緒にあって、環または架橋部分を形成し；

10

20

30

40

50

R^4 は、各々独立して、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C(O)OR^{12a}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、オキソ(=O)、またはイミノ(=NH)であるか；あるいはまた、 R^3 および R^4 は、それらの結合する原子と一緒にあって、カルボシクリルまたはヘテロシクリル部分を形成し；

m は0、1、または2の整数であり；

R^5 は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

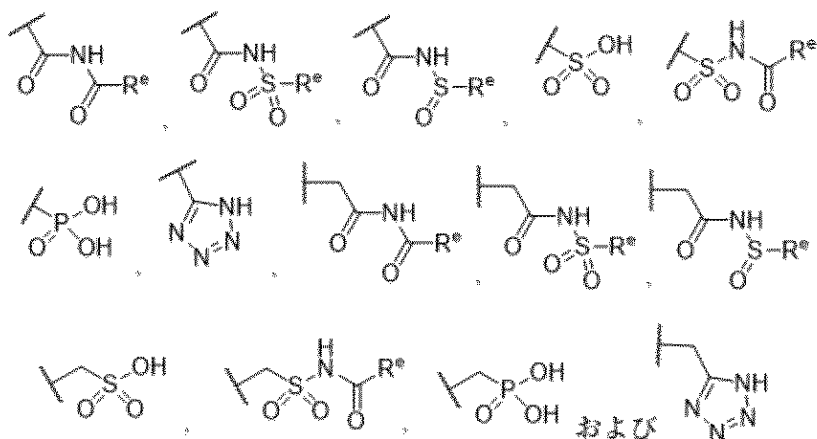
R^7 は、ハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^{8a} は、水素、ハロ、シアノ、または C_{1-4} アルキルであり；

R^{8b} は、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^9 は、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{11a}R^{11b}$ 、

【化2】



より選択され；

R^e は、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、またはハロアルコキシアルキルであり；

R^{10} は、水素または C_{1-10} アルキルであり；

R^{11a} および R^{11b} は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^{12a} は C_{1-4} アルキルであり；

R^{12b} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

ここで特に断りがない限り、

単体で、または他の基の一部として用いられるアルキル基は、1～10個の炭素原子を有するアルキル基であり；

ヘテロアルキルとは、1つ以上の炭素原子がO、N、またはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられたアルキル基をいい；

アミノとは、 $-NR^{c1}R^{c2}$ として定義され、ここで、 R^{c1} および R^{c2} は独立して、Hまたは C_{1-6} アルキルであるか；あるいは、 R^{c1} および R^{c2} が結合する原子と一

10

20

30

40

50

緒になって、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、アルコキシ、およびアミノアルキルから選択される、1つ以上の基で適宜置換されていてもよい3～8員のヘテロ環式環を形成し；

単体で、または他の基の一部として用いられるシクロアルキルとは、1～3個の環の環状アルキルシステムをいい、合計3～20個の炭素を含んで環を形成し、アリールと記載される1または2個の芳香環と縮合してもよく；

単体で、または他の基の一部として用いられるカルボシクリルとは、任意の安定な3、4、5、6、7、または8員の単環式または二環式または7、8、9、10、11、12、または13員の二環式または三環式炭化水素環をいい、これらのいずれかは飽和、部分的に不飽和、不飽和または芳香族であり得るか、または任意に飽和または部分的に（1または2個の二重結合を含む）不飽和な環状炭化水素基を含み、合計3～20個の炭素を含んで1～3個の環を形成し、アリールと記載される1または2個の芳香環と縮合してもよく；

単体で、または他の基の一部として用いられるアリールとは、単環式または多環式芳香族炭化水素をいい；

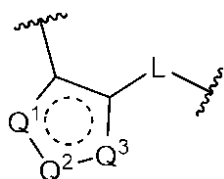
単体で、または他の基の一部として用いられるヘテロシクリルとは、飽和、または部分的に不飽和であり、炭素原子と、N、OおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む、安定な3、4、5、6、または7員単環式、または5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14員多環式ヘテロ環式環をいい；および前記で定義されるヘテロ環式環のいずれかが炭素環、またはアリール環に縮合されている任意の多環式基を含み；および

単体で、または他の基の一部として用いられる、ヘテロアリールとは、硫黄、酸素、または窒素から選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を含む、安定な単環式、二環式および三環式芳香族炭化水素をいう]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

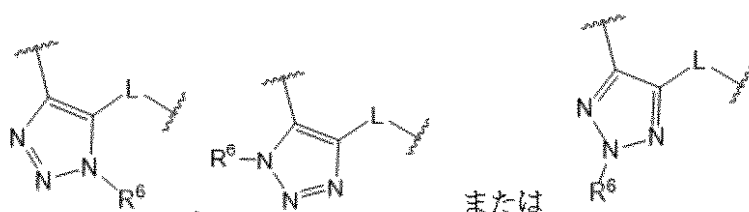
【請求項2】

【化3】



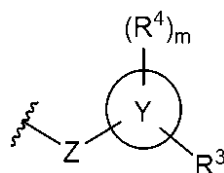
で示される部分が

【化4】



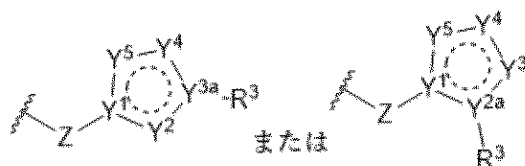
であり；および／または

【化5】



で示される部分が

【化 6】



であり；

Y^1 、 Y^{2a} 、および Y^{3a} が、各々独立して、C または N より選択され；破線の円が任意の結合を意味し；

Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 が、各々独立して、C、 CR^{4a} 、N、 NR^{4b} 、S、または O より選択される：ただし、(1) (Y^1 、 Y^2 、 Y^{3a} 、 Y^4 、および Y^5) のうち少なくとも 1 つ、または (Y^1 、 Y^{2a} 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5) のうち少なくとも 1 つは N または NR^{4b} であり、(2) (Y^1 、 Y^2 、 Y^{3a} 、 Y^4 、および Y^5) のうち少なくとも 1 つ、または (Y^1 、 Y^{2a} 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5) のうち少なくとも 1 つは C または CR^{4a} であり；

R^{4a} は、各々独立して、水素、ハロ、オキソ、イミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシであり；および

R^{4b} は、各々独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり；および／または

R^3 が、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^cR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、6～10 員のアリーール、アリーールアルキル、5～10 員のヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、3～8 員のカルボシクリル、カルボシクリルアルキル、4～8 員のヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであって；ここで該アルキル、ヘテロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および R^a が、それら自体で、またはもう一つ別の基の一部として、各々独立して、0～5 個の R^d で置換され；

R^a が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルより選択され；

R^b が、各々独立して、水素または R^a であり；

R^c が、各々独立して、 R^b であるか；あるいはまた、2 個の R^c が、それらの結合する窒素原子と一緒にあって、4～7 員のヘテロシクリルを形成し；および

R^d が、各々独立して、 R^a 、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ハロアルコキシアルキルアミノ、アリーールアミノ、アラールキルアミノ、アリーールオキシ、アラールキルオキシ、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーールアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、および $-NR^cR^c$ より選択されるか；あるいはまた、1 または 2 個の R^d が、アルキル、ヘテロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、カルボシクリル、またはヘテロシクリル上で、 R^d が結合する原子と一緒にあって、環または架橋部分を形成する、

請求項 1 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

式 (II a) または (II b)：

10

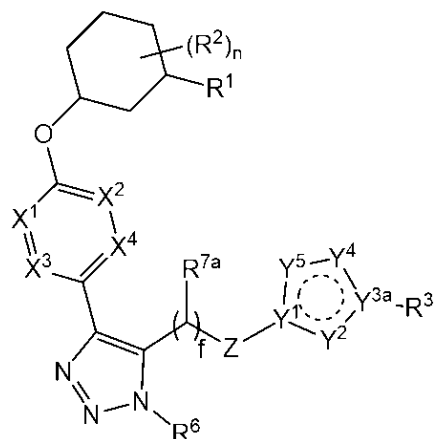
20

30

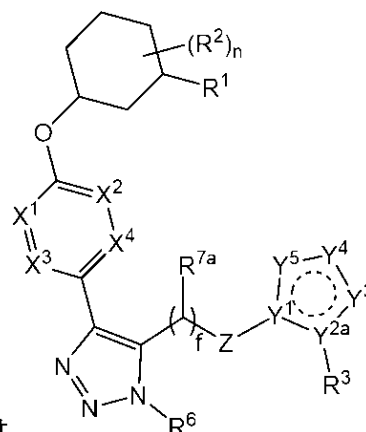
40

50

【化 7】



(IIa) または



(IIb)

【式中

Y^1 、 Y^{2a} 、および Y^{3a} は、各々独立して、CまたはNより選択され；

Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 は、各々独立して、C、 CR^{4a} 、N、 NR^{4b} 、S、またはOより選択される：ただし、(Y^1 、 Y^2 、 Y^{3a} 、 Y^4 、および Y^5)のうち少なくとも1つ、または(Y^1 、 Y^{2a} 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5)のうち少なくとも1つはNまたは NR^{4b} であり；破線の円は任意の結合を意味し；

R^{4a} は、各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C(O)OR^{12a}$ 、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ハロアルキル、 C_2-6 アルコシアルキル、 C_1-4 アルコキシ、オキソ、またはイミノであるか；あるいはまた、 R^3 および R^{4a} は、それらの結合する原子と一緒に、カルボシクリルまたはヘテロシクリル部分を形成し；

R^{12a} は C_1-4 アルキルであり；

R^{12b} は水素または C_1-4 アルキルであり；

R^{4b} は、各々独立して、水素または C_1-4 アルキルであり；

R^{7a} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロシアルキル、アミノアルキル、アルコシアルキル、ハロアルコシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

f は0、1、または2の整数であり；

Z は CH_2 または NR^{8b} である：ただし、 Z が NR^{8b} である場合、 Y^1 はCであり；

n は0または1であり；

R^6 は C_1-4 アルキルであり；および

R^1 、 R^2 、 n 、 R^3 、 R^{8b} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、請求項1または2のいずれか一項において定義されるとおりである]

で示される、請求項1または2のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

X^1 が CR^5 であって、ここで R^5 が水素または C_1-4 アルキルであり；および／または

X^3 がNであり；および／または

10

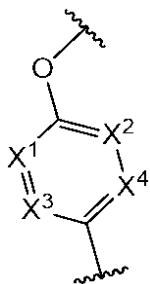
20

30

40

50

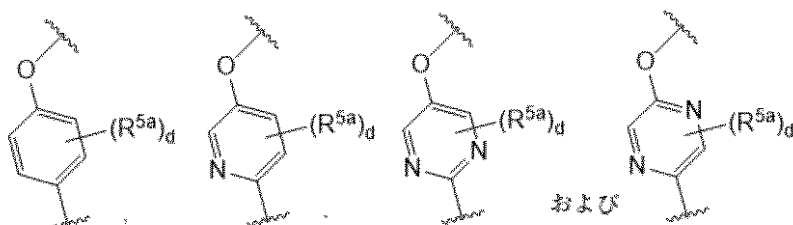
【化 8】



10

で示される部分が

【化 9】



20

であり；

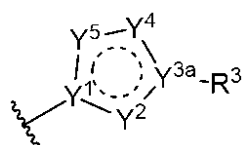
R^{5a} が、各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；および

d が 0、1、または 2 の整数である、

請求項 3 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

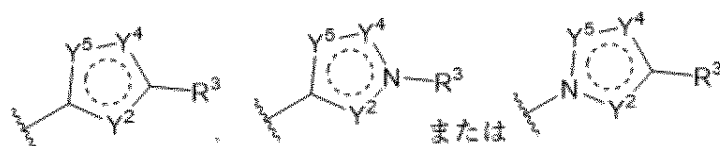
【化 10】



30

で示される部分が

【化 11】



40

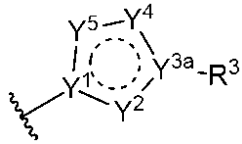
であり；

Y^2 、 Y^4 、および Y^5 が、各々独立して、C、 CR^{4a} 、N、O、または S である、
請求項 3 または 4 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

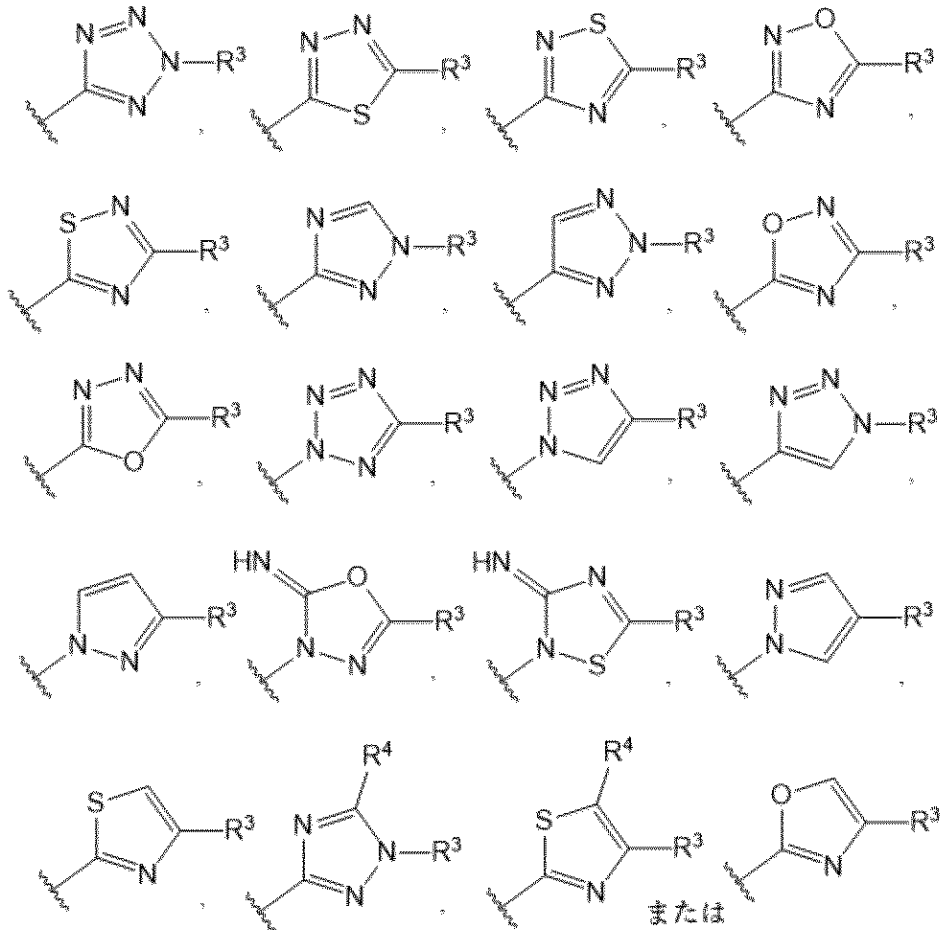
50

【化 1 2】



で示される部分が

【化 1 3】

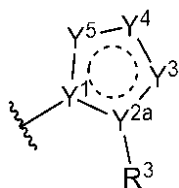


であり；および

R^4 が、メチル、C1、または F である、
請求項 5 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

【化 1 4】



で示される部分が

10

20

30

40

50

【化 1 5】



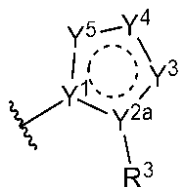
であり；

Y³、Y⁴、およびY⁵が、各々独立して、C、N、O、またはSである、
請求項3または4に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的
に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

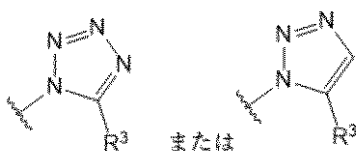
【請求項 8】

【化 1 6】



で示される部分が

【化 1 7】



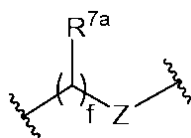
20

である、請求項7に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的
に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

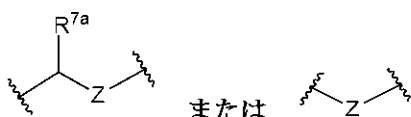
30

【化 1 8】



で示される部分が

【化 1 9】



40

であり；および／または

R^{7a}が水素であり；および／または

R¹がCO₂Hである、

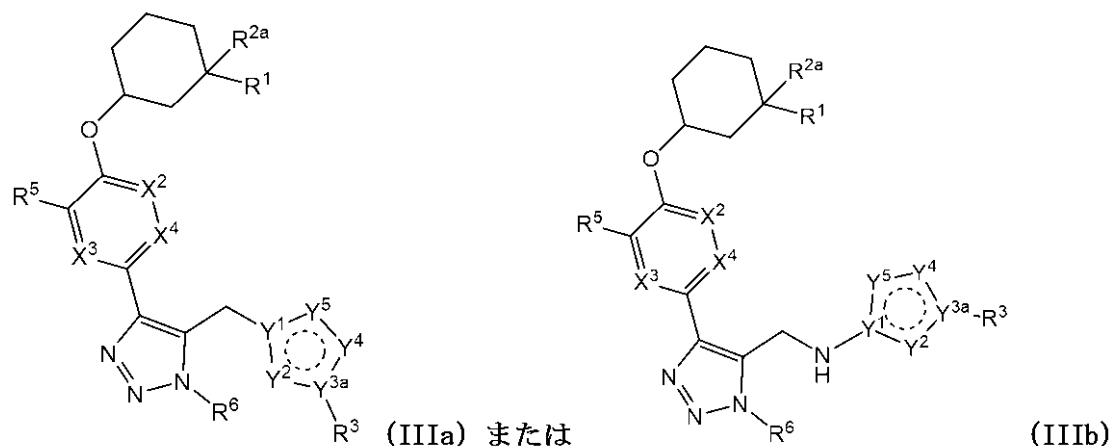
請求項3～8のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、ま
たは医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 0】

式 (I I I a) または (I I I b)：

50

【化 2 0】



10

【式中

Y^1 および Y^{3a} は、各々独立して、C または N より選択され；

Y^2 、 Y^4 、および Y^5 は、各々独立して、C、 CR^{4a} 、N、S、または O より選択される；ただし、 Y^1 、 Y^2 、 Y^{3a} 、 Y^4 、および Y^5 のうち少なくとも 1 つは N または NR^{4b} であり；破線の円は芳香環を形成する任意の結合を表し；

R^{2a} は、水素、クロロ、フルオロ、または C_{1-4} アルキルであり；

R^{4a} は、各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^{12a}$ 、 $C(O)OR^{12a}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} アルコシアルキル、または C_{1-4} アルコキシであり；

R^{4b} は、各々独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^5 は、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^6 は C_{1-4} アルキルであり；

R^{12a} は C_{1-4} アルキルであり；および

R^1 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、請求項 1～9 のいずれか一項において定義されるとおりである]

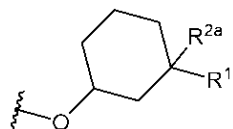
で示される、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

30

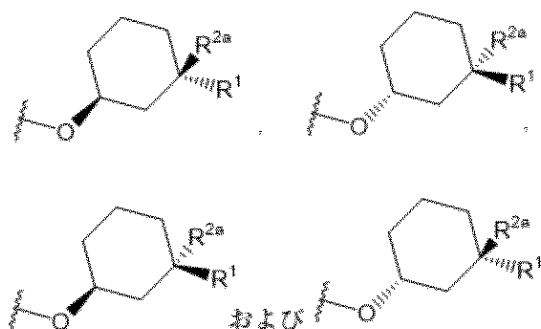
【請求項 1 1】

【化 2 1】



で示される部分が

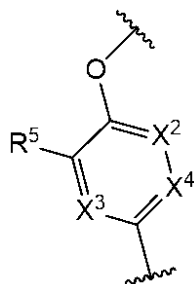
【化 2 2】



40

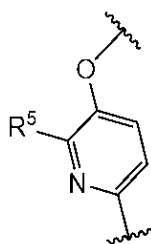
50

より選択され；および／または
 R^1 が CO_2H であり；および／または
 【化 2 3】



10

で示される部分が
 【化 2 4】



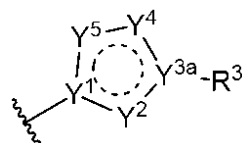
20

であり；および

R^5 が、水素、メチル、またはエチルである、
請求項 10 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

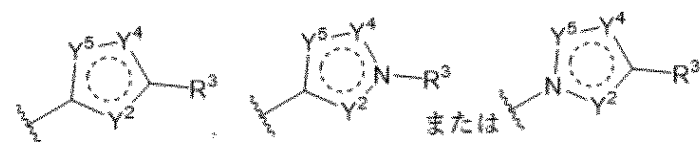
【請求項 1 2】

【化 2 5】



30

で示される部分が
 【化 2 6】



40

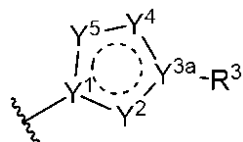
であり；および

Y^2 、 Y^4 、および Y^5 が、各々独立して、C、N、O、または S である、
請求項 10 または 11 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3】

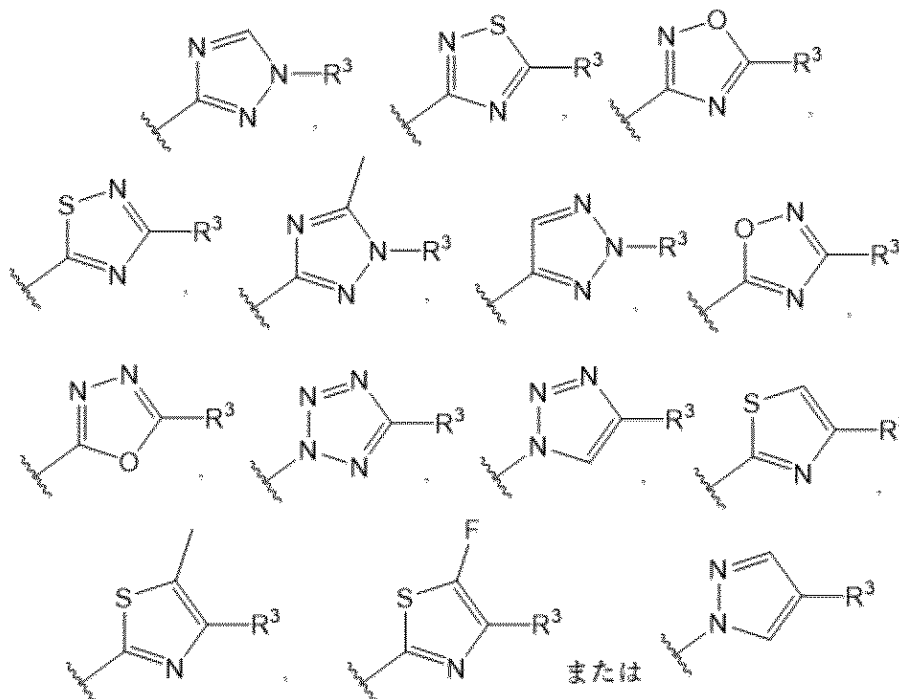
50

【化 2 7】



で示される部分が

【化 2 8】



である、請求項 1 2 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

R^3 が、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^cR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、6～10 員のアリール、アリールアルキル、5～10 員のヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、3～8 員のカルボシクリル、カルボシクリルアルキル、4～8 員のヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであって；ここで該アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および R^a が、それら自体で、またはもう一つ別の基の一部として、各々独立して、0～5 個の R^d で置換され；

R^a が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルより選択され；

R^b が、各々独立して、水素または R^a であり；

R^c が、各々独立して、 R^b であるか；あるいはまた、2 個の R^c が、それらの結合する窒素原子と一緒にあって、4～7 員のヘテロシクリルを形成し；および

R^d が、各々独立して、 R^a 、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ハロアルコキシアルキルアミノ、

アリーールアミノ、アラルキルアミノ、アリーールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーールアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、および $-NR^cR^c$ より選択されるか；あるいはまた、1または2個の R^d が、アルキル、ヘテロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、カルボシクリル、またはヘテロシクリル上で、 R^d が結合する原子と一緒にあって、環または架橋部分を形成し；および／または

R^3 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-S-(C_{1-6}$ アルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、フェニル、 N 、 O 、および S より独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5または6員のヘテロアリーール、 $-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(フェニル)$ 、 $-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(4～6$ 員のヘテロシクリル)、 $-O-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-O-(4～6$ 員のヘテロシクリル)、 $-O-フェニル$ 、 $-O-(N、O、およびSより独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5または6員のヘテロアリーール)$ 、 $-O-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(フェニル)$ 、 $-O-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NH-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(フェニル)$ 、 $-NH-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NH-(C_{1-6}$ ハロアルキル)、 $-NH-フェニル$ 、 $-NH-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NH-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、および $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ であり；該アルキル、アルキレン、シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリーールが、それら自体で、またはもう一つ別の基の一部として、各々独立して、0～3個の R^d で置換され；

R^d が、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、または4～6員のヘテロシクリルであり；

R^{4a} が、水素、フルオロ、クロロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、または C_{1-4} アルコキシであり；および

R^{4b} が水素である、

請求項10～13のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項15】

化合物が、以下の式

10

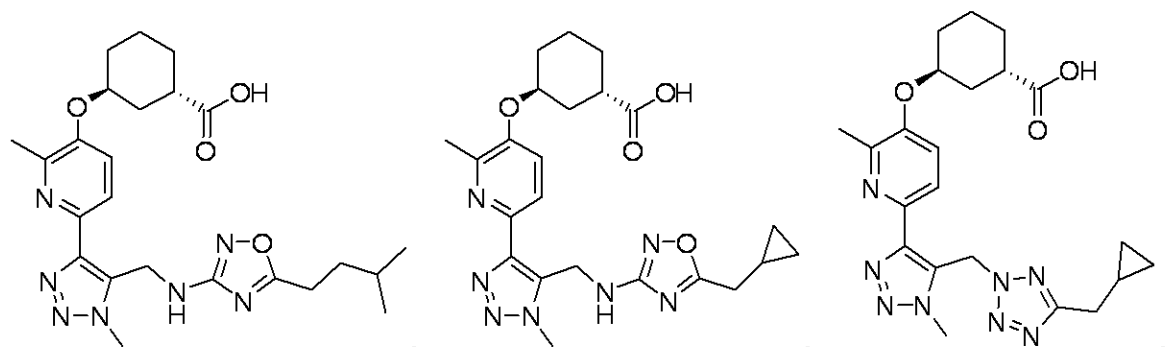
20

30

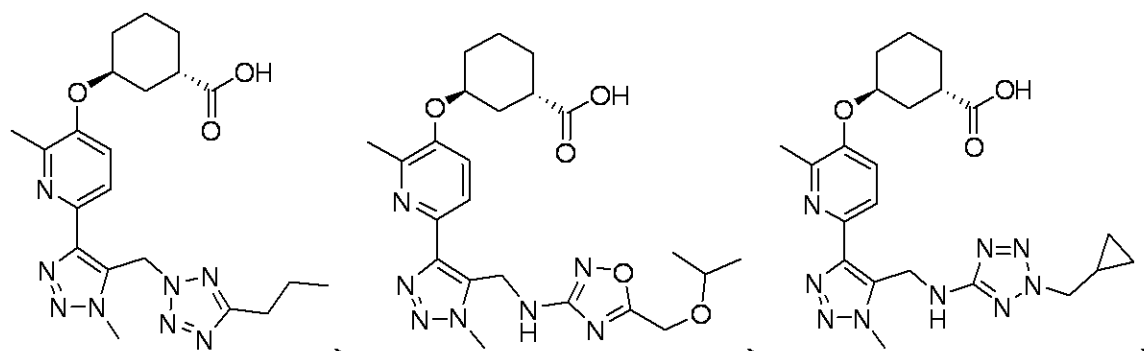
40

50

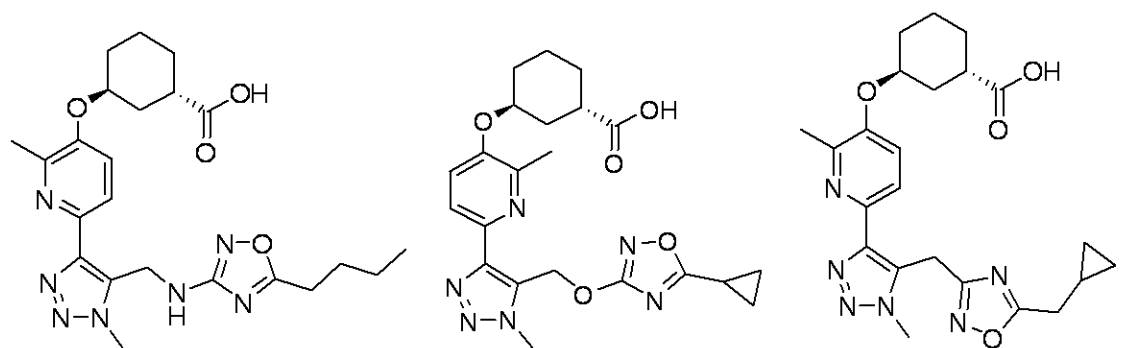
【化 2 9】



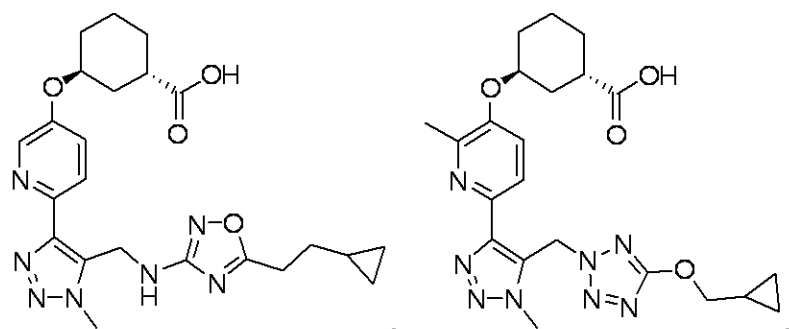
10



20



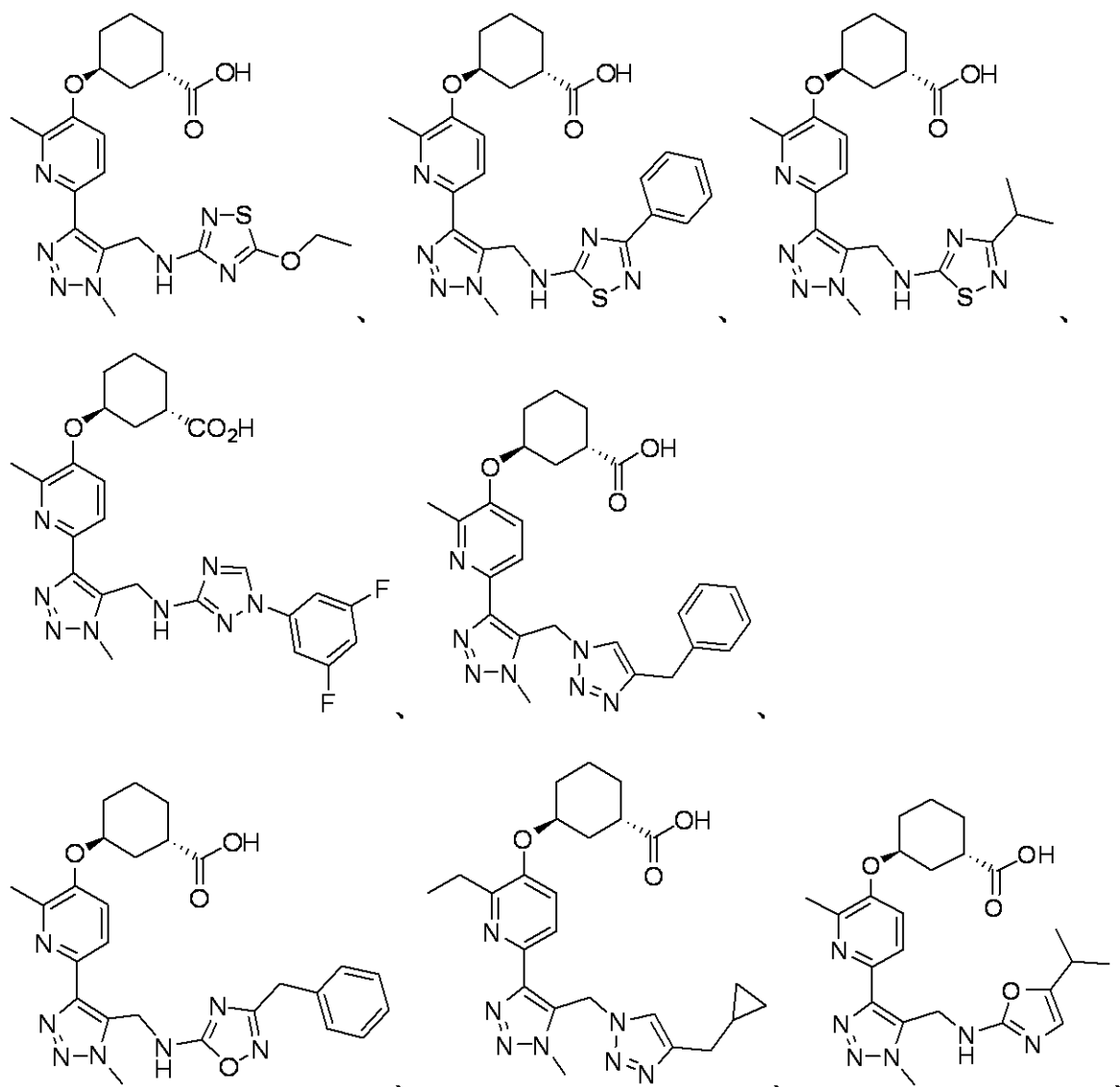
30



40

50

【化 3 0】



10

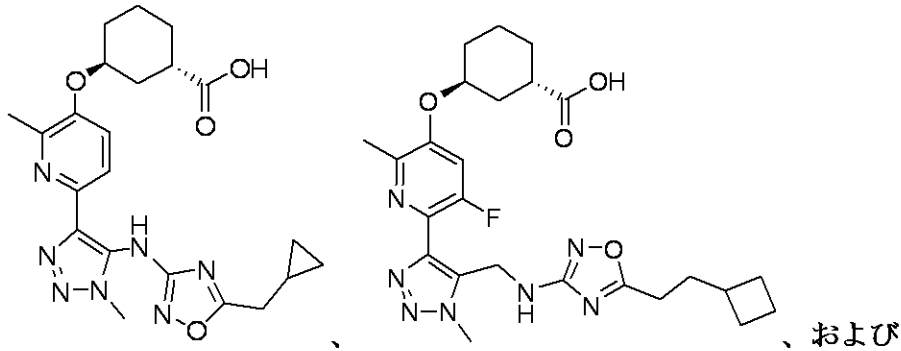
20

30

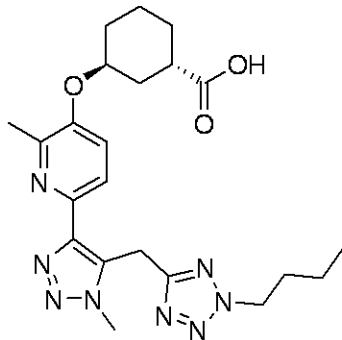
40

50

【化 3 1】



10



20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 1 6】

請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の 1 つまたは複数の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩、もしくは溶媒和物；および医薬的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 7】

治療において用いるための、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩、もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 1 8】

(A) リゾホスファチジン酸受容体 1 (L P A ₁) の調節不全に関連する疾患、障害、または病状であって、

(I) 肺、肝臓、腎臓、心臓、真皮、眼、または腓線維症である病理学的線維症；移植片拒絶；膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、頸、結腸、子宮内膜、食道、胆嚢、生殖器、泌尿生殖器、頭部、腎臓、喉頭、肝臓、肺、筋肉組織、頸部、口腔または鼻粘膜、卵巣、脾臓、前立腺、皮膚、脾臓、小腸、大腸、胃、精巣、または甲状腺に関する癌；骨粗鬆症；または炎症性疾患

40

(II) 特発性肺線維症 (I P F)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D)、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、および全身性硬化症

から選択される疾患、障害、または病状の治療に用いるため

または

(B) 治療が必要な哺乳動物において、特発性肺線維症 (I P F)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、および全身性硬化症である線維症の治療に用いるため

または

50

(C) 治療が必要な哺乳動物において、肺線維症（特発性肺線維症）、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、腎線維症、急性腎障害、慢性腎臓病、肝線維症（非アルコール性脂肪性肝炎）、皮膚線維症、腸線維症、乳癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌、神経膠芽腫、骨癌、結腸癌、腸癌、頭頸部癌、黒色腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、癌性疼痛、腫瘍転移、移植臓器拒絶、強皮症、眼線維症、加齢黄斑変性症（AMD）、糖尿病網膜症、コラーゲン性血管疾患、アテローム性動脈硬化症、レイノー現象、または神経障害性疼痛の治療において用いるための、

請求項 17 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、米国仮特許出願第 62 / 607, 488 号（2017 年 12 月 19 日出願）の優先権の利益を主張し、これらの内容は、引用によってその全体が本明細書に援用される。

【0002】

本発明は新規な置換トリアゾール化合物、それらを含む組成物、および例えば、1 つ以上のリゾホスファチジン酸（LPA）受容体に関連する障害の治療のための、それらを用いた方法に関する。

【背景技術】

【0003】

リゾリン脂質は、膜由来の生理活性脂質メディエーターであり、このうち医療上最も重要なものの 1 つはリゾホスファチジン酸（LPA）である。LPA は単一の分子実体ではなく、様々な長さおよび飽和度の脂肪酸と内因性構造バリエーションとの集合体である (Fujiwara et al., J Biol. Chem., 2005, 280, 35038–35050)。LPA の構造骨格は、ホスファチジルコリン（PC）またはホスファチジン酸（PA）などの、グリセロールに基づくリン脂質に由来する。

【0004】

LPA は、7 回膜貫通ドメイン G タンパク質共役（GPCR）受容体と同じクラスに結合することによって、様々な細胞内シグナル伝達経路を調節する生理活性脂質（シグナル伝達脂質）である (Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4 & Zhao, Y. et al, Biochim. Biophys. Acta (BBA)–Mol. Cell Biol. Of Lipids, 2013, 1831, 86–92)。現在既知の LPA 受容体は、LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅、および LPA₆ と表記される (Choi, J. W., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2010, 50, 157–186; Kihara, Y., et al, Br. J. Pharmacol., 2014, 171, 3575–3594)。

【0005】

LPA は真核および原核細胞の両方において、リン脂質生合成の前駆体として長い間既知であったが、LPA は活性化細胞、特に血小板によって素早く生産および放出され、特定の細胞表面受容体に作用することによって標的細胞に影響を及ぼすシグナル伝達分子として、最近になって明らかになってきた（例えば、Moolenaar et al., BioEssays, 2004, 26, 870–881, and van Leewen et al., Biochem. Soc. Trans., 2003, 31, 1209–1212 を参照されたい）。小胞体内でさらに複雑なリン脂質に合成および加工されることに加えて、LPA は細胞活性化に従い、既存のリン脂質の加水分解を通して生成することができる：例えば、sn-2 位は一般的に脱アシル化によって脂肪酸残基が無く、sn-1 ヒドロキシルのみがエステル化されて脂肪酸になる。さらに、多くの腫瘍型がオートタキシンを増加させるため、LPA の生成において重要な酵素であるオートタキシン（LysopLD / NPP2）は癌遺伝子の産物でありうる (Brindley, D., J. Cell Biochem. 2004, 92, 900–12)。高感度および特異的 LC / MS および LC / MS / MS 法を用いた定量などの、ヒト血漿および血清、並びにヒト気管支肺胞洗浄液（BALF）における

10

20

30

40

50

L P Aの濃度が報告されている(Baker et al. Anal. Biochem., 2001, 292, 287-295; Onorato et al., J. Lipid Res., 2014, 55, 1784-1796)。

【0006】

L P Aは細胞増殖の誘導、細胞移動および神経突起退縮の刺激、ギャップ結合の近接、並びに粘菌の走化性までに及ぶ、広い範囲の生物学的応答に影響する(Goetzl, et al., Scientific World J., 2002, 2, 324-338; Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4)。細胞内システムをL P A反応性について試験するほどに、L P Aの生物学に関する知識体系はさらに拡大し続ける。例えば、細胞の成長および増殖の刺激に加えて、L P Aは、損傷の修復および再生に重要な事象である、細胞内圧力および細胞表面フィブロネクチン結合を促進することが今では知られている(Moolenaar et al., BioEssays, 2004, 26, 870-881)。近年、抗アポトーシス活性もまたL P Aによるものであるとされ、P P A R γ がL P Aの受容体／標的であることが近年報告されている(Simon et al., J. Biol. Chem., 2005, 280, 14656-14662)。

【0007】

線維症は、細胞外マトリックス(E C M)の過剰な蓄積および不十分な再吸収をもたらす、制御不能な組織治癒プロセスの結果であり、最終的に末端器官不全をもたらす(Rockey, D. C., et al., New Engl. J. Med., 2015, 372, 1138-1149)。L P A₁受容体が特発性肺線維症(I P F)患者において過剰発現していることが報告されている。L P A₁受容体ノックアウトマウスは、ブレオマイシン誘導性肺線維症から保護された(Tager et al., Nature Med., 2008, 14, 45-54)。L P A₁アンタゴニスト、B M S-986020は、I P F患者における26週間の臨床試験で、F V C率(努力肺活量)の低下を有意に減少させることが示された(Palmer et al., Chest, 2018, 154, 1061-1069)。L P A経路阻害剤(例えば、L P A₁アンタゴニスト)は、ラットモデルにおいて、肝細胞癌の治療における、化学防御抗線維化薬であることが示された(Nakagawa et al., Cancer Cell, 2016, 30, 879-890)。

【0008】

このように、L P A₁受容体に拮抗することは、肺線維症、肝線維症、腎線維症、動脈性線維症および全身性硬化症などの線維症、並びに線維症に起因する疾患(肺線維症-特発性肺線維症[I P F]、肝線維症-非アルコール性脂肪性肝炎[N A S H]、腎線維症-糖尿病性腎症、全身性硬化症-強皮症など)の治療に有用でありうる。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、1つ以上のリゾホスファチジン酸(L P A)受容体、特にL P A₁受容体に対するアンタゴニストとして有用な、新規な置換トリアゾール化合物、その立体異性体、互変異性体、および薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物などを提供する。

本発明はまた、本発明の化合物を製造するための方法および中間体を提供する。

本発明はまた、薬学的に許容可能な担体、および少なくとも1つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

本発明の化合物は、L P Aが役割を果たす病状の治療に用いられうる。

本発明の化合物は治療に用いられうる。

本発明の化合物は、L P A受容体に関わる疾患などの、L P Aの生理学的活性の阻害が有用であるか、疾患の原因または病理に関連するか、あるいは、疾患の少なくとも1つの症状に関連する、疾患の治療のための医薬の製造に用いられうる。

【0011】

別の局面において、本発明は臓器(肝臓、腎臓、肺、心臓など、並びに皮膚)の線維症、肝臓疾患(急性肝炎、慢性肝炎、肝線維症、肝硬変、門脈圧亢進症、再生不全、非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)、肝機能低下、肝臓血流障害など)、細胞増殖性疾患[

10

20

30

40

50

癌（固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維症、骨髄腫、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、白血病、慢性リンパ性白血病（CLL）など）および癌細胞の浸潤性転移など、炎症性疾患（乾癬、腎症、肺炎など）、消化管疾患（過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、膵臓分泌機能異常など）、腎臓疾患、尿路関連疾患（良性前立腺過形成または神経因性膀胱疾患に関連する症状、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病に由来する症状、下部尿路症状（下部尿路閉塞など）、下部尿路の炎症性疾患、排尿障害、頻尿など）、膵臓疾患、異常血管形成関連疾患（動脈性閉塞など）、強皮症、脳関連疾患（脳梗塞、脳出血など）、神経障害性疼痛、末梢ニューロパチーなど、眼疾患（加齢黄斑変性症（AMD）、糖尿病網膜症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、瘢痕性類天疱瘡、緑内障濾過手術傷痕など）を治療する方法を対象にする。

10

【0012】

別の局面において、本発明は少なくとも1つのLPA受容体のLPAによる活性化が、疾患、障害または病状の症状または進行に寄与する、疾患、障害、または病状を治療する方法を対象にする。これらの疾患、障害、または病状は、遺伝性、医源性、免疫学的、感染性、代謝性、腫瘍学的、外科性、および／または外傷性要因のうち1つ以上から生じる。

【0013】

別の局面において本発明は、前記の本発明の化合物を、治療が必要な患者に投与することを特徴とする、腎線維症、肺線維症、肝線維症、動脈性線維症および全身性硬化症を治療する方法を対象とする。

20

ある局面において、本発明はLPA受容体のアンタゴニスト、特にLPA₁のアンタゴニストを含む、本明細書に記載の方法、化合物、医薬組成物、および医薬を提供する。

本発明の化合物は単体で、本発明の他の化合物との組み合わせで、または1つ以上、好ましくは1から2個の他の薬剤との組み合わせで用いることができる。

本発明のこれらの、および他の特徴は、以下の開示のように、拡大された形式で記載される。

【発明を実施するための形態】

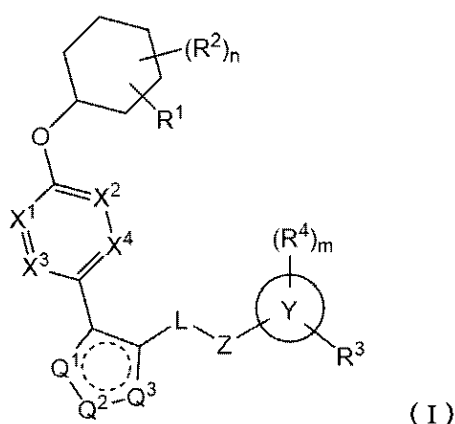
【0014】

I. 発明の化合物

1の態様において、本発明は、とりわけ、式（I）：

30

【化1】



40

【式中

X¹、X²、X³、およびX⁴は、各々独立して、CR⁵またはNである；ただし、X¹、X²、X³、またはX⁴のうち2つ以上はNでなく；

Q¹、Q²、およびQ³のうち1つはNR⁶であって、他の2つはNであり；破線の円は芳香環を形成する任意の結合を表し；

Lは共有結合または0～4個のR⁷で置換されるC₁～4アルキレンであり；

Zは-CHR^{8a}、NR^{8b}またはOであり；

50

Y環は、アゾール部分または5員のヘテロシクリル（1個の窒素原子（環の一部として）と、窒素、酸素および硫黄より選択される、少なくとも1個の他のヘテロ原子（環の一部として）を含有する）であり；該「アゾール」なる語は1個の窒素原子（環の一部として）と、窒素、酸素および硫黄より選択される、少なくとも1個の他のヘテロ原子（環の一部として）を含有する5員のヘテロアリアルをいい；

R^1 は $(-CH_2)_a R^9$ であり；

aは0または1の整数であり；

R^2 は、各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、またはハロアルコキシであり；

nは0、1、または2の整数であり；

R^3 は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^c R^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2 R^a$ 、 $-S(O)_2 NHR^b$ 、 $-S(O)_2 NR^c R^c$ 、 $-S(O)_2 OR^b$ 、 $-OS(O)_2 R^b$ 、 $-OS(O)_2 OR^b$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^c R^c$ 、 $-C(NR^b)NR^c R^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^b C(O)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-NR^b C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)NR^c R^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^c R^c$ 、 $-NR^b C(NR^b)R^b$ 、 $-NR^b C(NR^b)NR^c R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル（完全にまたは部分的に重水素化される）、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、6～10員のアリール、アリールアルキル、5～10員のヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、0～1個の $=CH_2$ で置換される3～8員のカルボシクリル、カルボシクリルアルキル、4～8員のヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであって；ここで該アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および R^a は、それら自体で、またはもう一つ別の基の一部として、各々独立して、0～5個の R^d で置換され；

R^a は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル（完全にまたは部分的に重水素化される）、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルより選択され；

R^b は、各々独立して、水素または R^a であり；

R^c は、各々独立して、 R^b であるか；あるいはまた、2個の R^c が、それらの結合する窒素原子と一緒にあって、4～7員のヘテロシクリルを形成し；

R^d は、各々独立して、 R^a 、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ハロアルコキシアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^c R^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2 R^a$ 、 $-S(O)_2 NHR^b$ 、 $-S(O)_2 NR^c R^c$ 、 $-S(O)_2 OR^b$ 、 $-OS(O)_2 R^b$ 、 $-OS(O)_2 OR^b$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^c R^c$ 、 $-C(NR^b)NR^c R^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^b C(O)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-NR^b C(O)OR^b$ 、 $-NR^b C(O)NR^c R^c$ 、 $-NR^b C(NR^b)R^b$ 、および $-NR^b C(NR^b)NR^c R^c$ より選択されるか；あるいはまた、1または2個の R^d が、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリル上で、 R^d が結合する原子と一緒にあって、環ま

10

20

30

40

50

たは架橋部分を形成し；

R^4 は、各々独立して、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C(O)OR^{12a}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、オキソ(=O)、またはイミノ(=NH)であるか；あるいはまた、 R^3 および R^4 は、それらの結合する原子と一緒にあって、環部分(カルボシクリルまたはヘテロシクリル)を形成し；

m は0、1、または2の整数であり；

R^5 は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

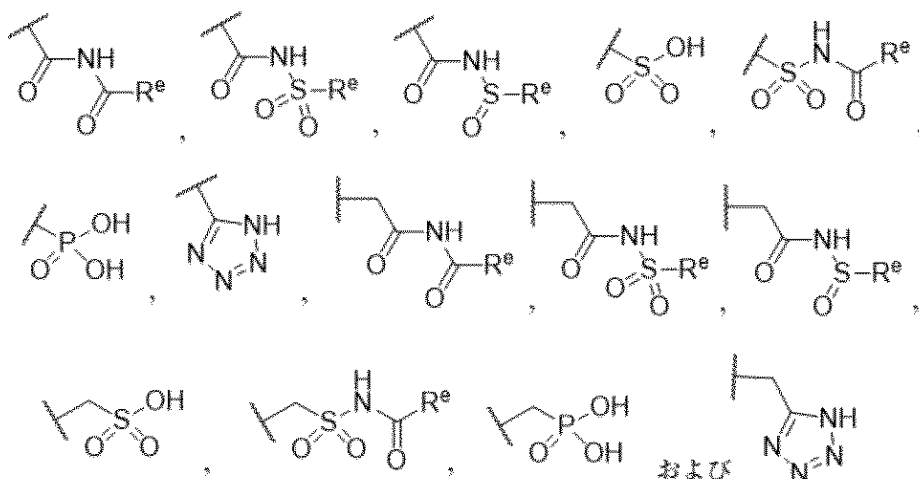
R^7 は、ハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^{8a} は、水素、ハロ、シアノ、または C_{1-4} アルキルであり；

R^{8b} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^9 は、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{11a}R^{11b}$ 、

【化2】



より選択され；

R^e は、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、またはハロアルコキシアルキルであり；

R^{10} は、水素または C_{1-10} アルキルであり；

R^{11a} および R^{11b} は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^{12a} は C_{1-4} アルキルであり；および

R^{12b} は水素または C_{1-4} アルキルである]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0015】

式(I)の1の実施態様において、 R^3 は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-$

OR^a 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^b$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^b$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)(\text{OR}^b)$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、
 $-\text{C}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^b$ 、
 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、
 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6}
 C_{1-6} 重水素化アルキル（完全にまたは部分的に重水素化される）、 C_{1-6} ハロアルキル、
 C_{1-6} ヘテロアルキル、6～10員のアリール、アリールアルキル、5～10員のヘテロ
 アリール、ヘテロアリールアルキル、3～8員のカルボシクリル、カルボシクリルアルキ
 ル、4～8員のヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであり；ここで該アルキ
 ル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、お
 よび R^a は、それら自体で、またはもう一つ別の基の一部として、各々独立して、0～5
 個の R^d で置換される。

10

【0016】

式(I)の1の実施態様において、 X^2 は CR^5 であって、ここで R^5 は水素または C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）である。

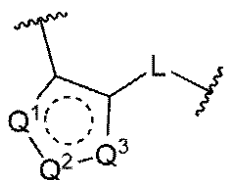
式(I)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、 R^6 は水素または C_{1-6} アルキルである。

【0017】

式(I)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、

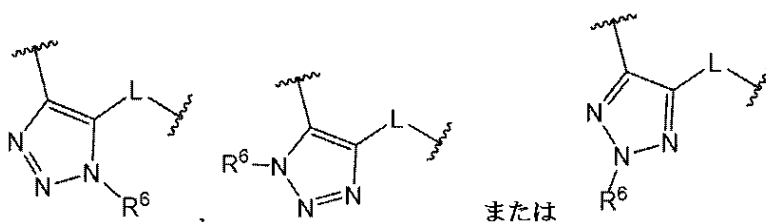
20

【化3】



で示される部分は

【化4】



30

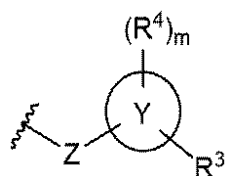
である。

【0018】

式(I)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、

40

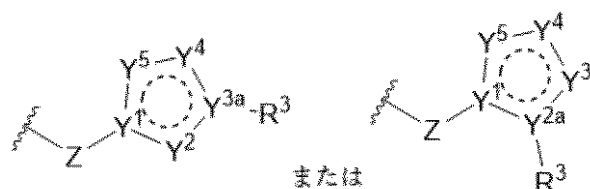
【化5】



で示される部分は

50

【化6】



であり；

Y^1 、 Y^{2a} 、および Y^{3a} は、各々独立して、CまたはNより選択され；破線の円は任意の結合を意味し；ここで（ Y^1 、 Y^2 、 Y^{3a} 、 Y^4 、および Y^5 ）または（ Y^1 、 Y^{2a} 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 ）で形成される5員環は芳香族または非芳香族のいずれかとすることができ；

Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 は、各々独立して、C、 CR^{4a} 、N、 NR^{4b} 、S、またはOより選択される；ただし、（1）（ Y^1 、 Y^2 、 Y^{3a} 、 Y^4 、および Y^5 ）のうち少なくとも1つ、または（ Y^1 、 Y^{2a} 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 ）のうち少なくとも1つはNまたは NR^{4b} であり、および（2）（ Y^1 、 Y^2 、 Y^{3a} 、 Y^4 、および Y^5 ）のうち少なくとも1つ、または（ Y^1 、 Y^{2a} 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 ）のうち少なくとも1つはCまたは CR^{4a} であり；

R^{4a} は、各々独立して、水素、ハロ、オキソ、イミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシであり；および

R^{4b} は、各々独立して、水素または C_{1-4} アルキルである。

【0019】

式（I）の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、

R^3 は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^cR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、6～10員のアリール、アリールアルキル、5～10員のヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、3～8員のカルボシクリル、カルボシクリルアルキル、4～8員のヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであって；ここで該アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および R^a は、それら自体で、またはもう一つ別の基の一部として、各々独立して、0～5個の R^d で置換され；

R^a は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルより選択され；

R^b は、各々独立して、水素または R^a であり；

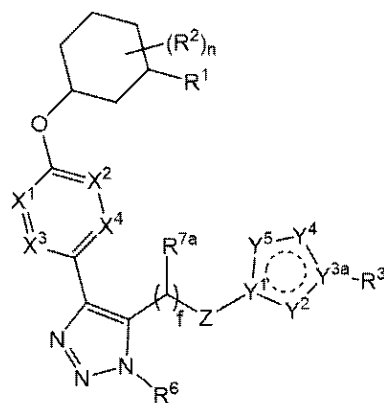
R^c は、各々独立して、 R^b であるか；あるいはまた、2個の R^c が、それらの結合する窒素原子と一緒にあって、4～7員のヘテロシクリルを形成し；

R^d は、各々独立して、 R^a 、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ハロアルコキシアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、および $-NR^cR^c$ より選択されるか；あるいはまた、1または2個の R^d が、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリル上で、 R^d が結合する原子と一緒にあって、環または架橋部分を形成する。

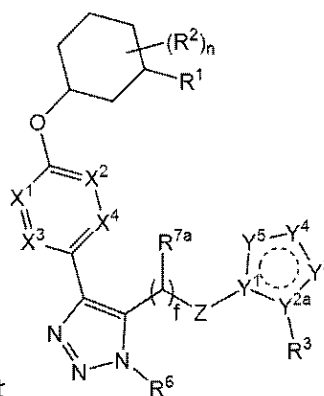
【0020】

式（I）の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、該化合物は、式（IIa）または（IIb）：

【化 7】



(I I a) または



(I I b)

【式中

Y^1 、 Y^{2a} 、および Y^{3a} は、各々独立して、CまたはNより選択され；

Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 は、各々独立して、C、 CR^{4a} 、N、 NR^{4b} 、S、またはOより選択される：ただし、(Y^1 、 Y^2 、 Y^{3a} 、 Y^4 、および Y^5)のうち少なくとも1つ、または(Y^1 、 Y^{2a} 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5)のうち少なくとも1つはNまたは NR^{4b} であり；破線の円は任意の結合を意味し；ここで(Y^1 、 Y^2 、 Y^{3a} 、 Y^4 、および Y^5)、または(Y^1 、 Y^{2a} 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5)によって形成される5員環は芳香族または非芳香族のいずれかとなることができ；

R^{4a} は、各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C(O)OR^{12a}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、オキソ、またはイミノであるか；あるいはまた、 R^3 および R^{4a} は、それらの結合する原子と一緒に、環状部分(カルボシクリルまたはヘテロシクリルのいずれか)を形成し；

R^{12a} は C_{1-4} アルキルであり；

R^{12b} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{4b} は、各々独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{7a} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

f は0、1、または2の整数であり；

Z は、 CH_2 または NR^{8b} である：ただし、 Z が NR^{8b} である場合、 Y^1 はCであり；

n は0または1であり；

R^6 は C_{1-4} アルキルであり；および

R^1 、 R^2 、 n 、 R^3 、 R^6 、 R^{8b} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は上記にて定義されたとおりである]

で示される。

【0021】

式(I I a)または(I I b)の1の実施態様において、 X^1 は CR^5 であって、ここで R^5 は水素または C_{1-4} アルキルである。

式(I I a)または(I I b)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、 X^3 はNである。

【0022】

式(I I a)または(I I b)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、

10

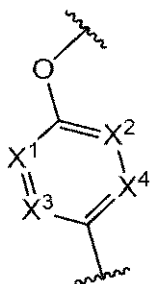
20

30

40

50

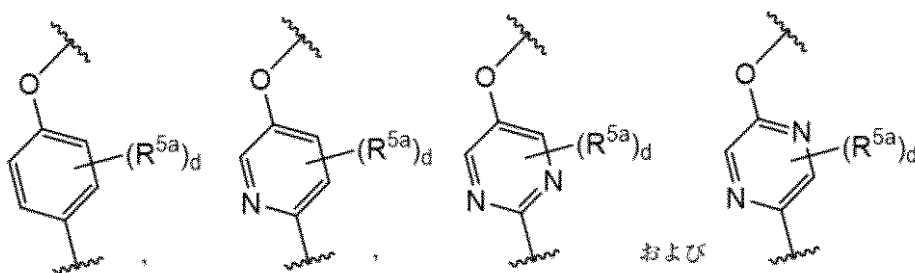
【化 8】



10

で示される部分は

【化 9】



20

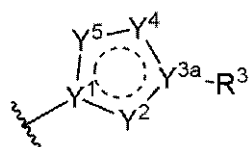
より選択され；

R^{5a} は、各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；および d は 0、1、または 2 の整数である。

【0023】

式 (II a) または (II b) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、

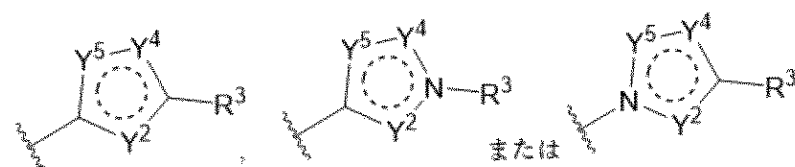
【化 10】



30

で示される部分は

【化 11】



40

であり；および

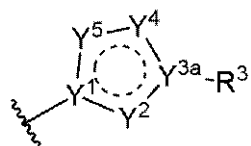
Y^2 、 Y^4 、および Y^5 は、各々独立して、C、 CR^{4a} 、N、O または S である。

【0024】

式 (II a) または (II b) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、

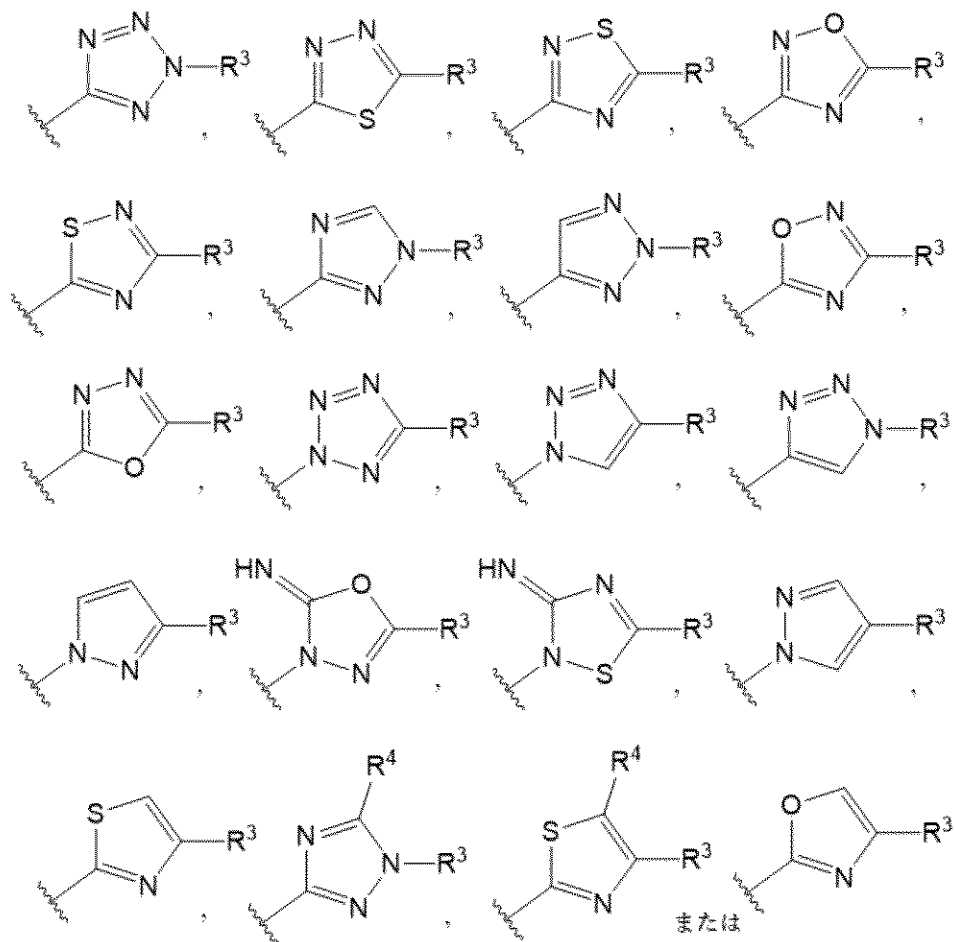
50

【化 1 2】



で示される部分は

【化 1 3】



10

20

30

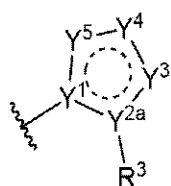
であり；

R⁴はメチル、C₁、またはFである。

【0025】

式 (I I a) または (I I b) の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、

【化 1 4】

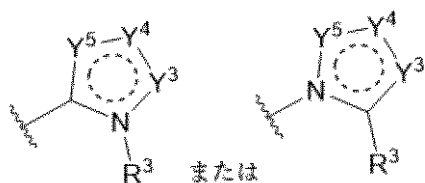


で示される部分は

40

50

【化 15】



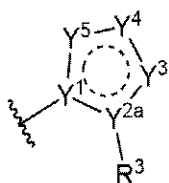
であり；および

Y^3 、 Y^4 、および Y^5 は、各々独立して、C、N、OまたはSである。

【0026】

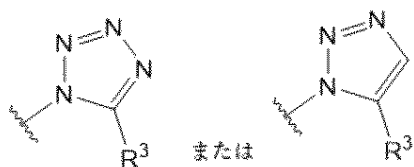
式 (I I a) または (I I b) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、

【化 16】



で示される部分は

【化 17】

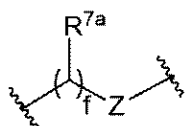


である。

【0027】

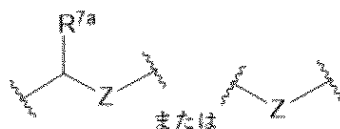
式 (I I a) または (I I b) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、

【化 18】



で示される部分は

【化 19】



である。

【0028】

式 (I I a) または (I I b) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、 R^{7a} は水素である。

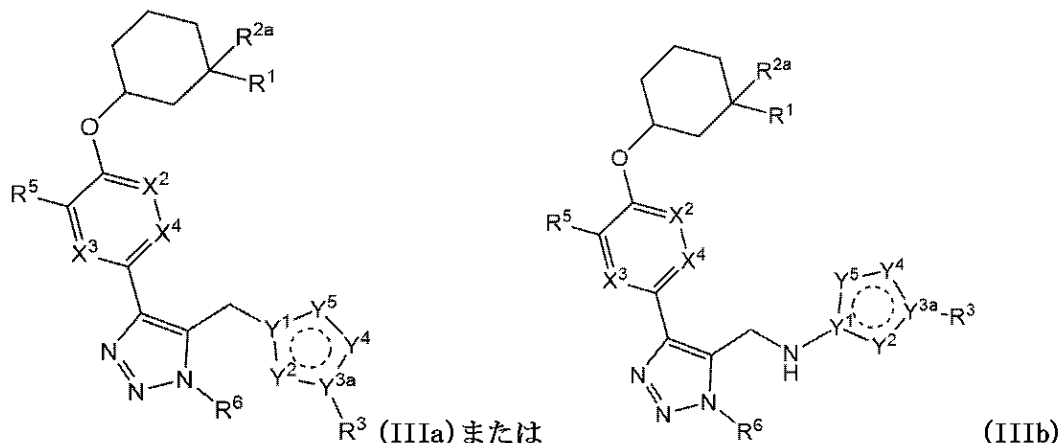
式 (I I a) または (I I b) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、 R^1 は $C O_2 H$ である。

式 (I I a) または (I I b) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、 R^2 は水素である。

【0029】

式(IIa)または(IIb)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、該化合物は、式(IIIa)または(IIIb)：

【化20】



[式中

Y¹およびY^{3a}は、各々独立して、CまたはNより選択され；

Y²、Y⁴、およびY⁵は、各々独立して、C、C R^{4a}、N、S、またはOより選択される；ただし、Y¹、Y²、Y^{3a}、Y⁴、およびY⁵のうち少なくとも1つはNまたはN R^{4b}であり；破線の円は芳香環を形成する任意の結合を表し；

R^{2a}は、水素、クロロ、フルオロ、またはC₁₋₄アルキルであり；

R^{4a}は、各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、-C(O)NH₂、-C(O)NHR、C(O)OR、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、またはC₁₋₄アルコキシであり；

R^{4b}は、各々独立して、水素またはC₁₋₄アルキルであり；

R⁵は、水素またはC₁₋₄アルキルであり；

R⁶はC₁₋₄アルキル（例えば、メチル）であり；および

R¹、R³、X²、X³、およびX⁴は上記にて定義されるとおりである]

で示される。

【0030】

式(IIIa)または(IIIb)の1の実施態様において、2個のR^dは、シクロアルキルまたはヘテロシクリルと結合する場合、それらの結合する原子と一緒に、架橋部分を形成する。

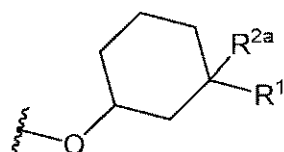
【0031】

式(IIIa)または(IIIb)のもう一つ別の実施態様において、R³およびR^{4a}は、それらの結合する原子と一緒に、単環または二環部分を形成する。1の実施態様において、該二環部分はヘテロシクリルである。

【0032】

式(IIIa)または(IIIb)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、

【化21】



で示される部分は

10

20

30

40

50

Chemical structures 2, 3, 4, and 5 are shown below the first structure. They represent different stereoisomers of the cyclohexane ring with substituents R^1 , R^{2a} , and an ether group ($-O-$).

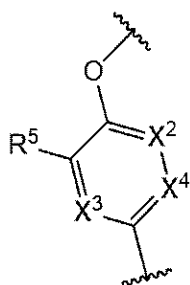
- Structure 2: R^1 is dashed, R^{2a} is wedged, and the ether group is wedged.
- Structure 3: R^1 is dashed, R^{2a} is dashed, and the ether group is dashed.
- Structure 4: R^1 is wedged, R^{2a} is dashed, and the ether group is wedged.
- Structure 5: R^1 is dashed, R^{2a} is dashed, and the ether group is dashed.

おおよび

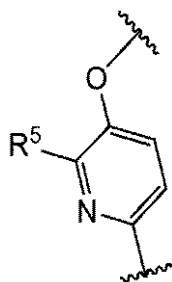
ここで、くさび形は見る者に向かう結合を表し、破線は見る者から離れる結合を表す。

式(III a)または(III b)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、R¹はCO₂Hである。

【化 2 3】



【化 2 4】

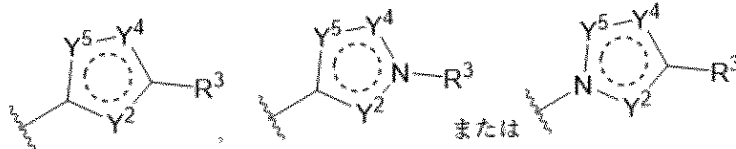


R⁵は水素、メチルまたはエチルである。

式 (I I I a) または (I I I b) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、

50

【化 2 6】



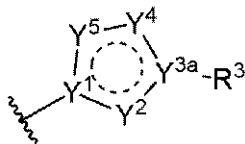
であり；および

Y^2 、 Y^4 、および Y^5 は、各々独立して、C、N、OまたはSである。

【0035】

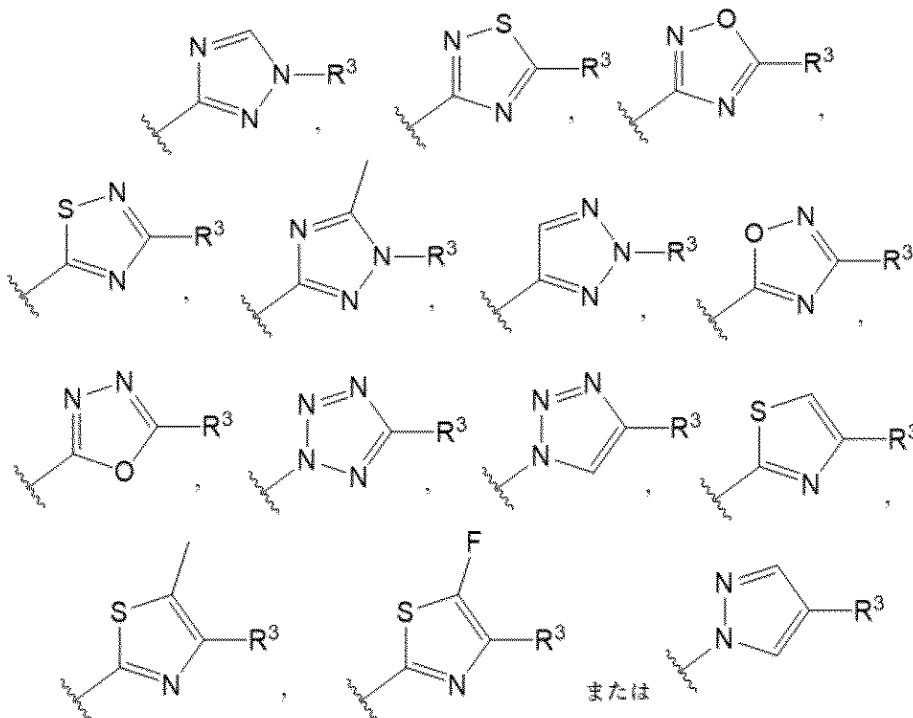
式 (III a) または (III b) の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、

【化 2 7】



で示される部分は

【化 2 8】



である。

【0036】

式 (III a) または (III b) の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、

R^3 は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^cR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、6～10員のアリール、アリールアルキル、5～10員のヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、3～8員のカルボシクリル、カルボシクリルアルキル、4～8員のヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであって；ここで該アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および R^a は、それら自体で、またはもう一つ別の基の一部として、各々独立して、0～5個の R^d で置換され；

R^a は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルより選択され；

R^b は、各々独立して、水素または R^a であり；

R^c は、各々独立して、 R^b であるか；あるいはまた、2 個の R^c が、それらの結合する窒素原子と一緒にあって、4～7 員のヘテロシクリルを形成し；

R^d は、各々独立して、 R^a 、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ハロアルコキシアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、および $-NR^cR^c$ より選択されるか；あるいはまた、1 または 2 個の R^d が、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリル上で、 R^d が結合する原子と一緒にあって、環または架橋部分を形成する。

【0037】

式 (III a) または (III b) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、 R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、重水素化 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-S-(C_{1-6}$ アルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクリル、フェニル、(N、O、および S より独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員のヘテロアリール)、 $-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(フェニル)$ 、 $-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(4～6$ 員のヘテロシクリル)、 $-O-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-O-(4～6$ 員のヘテロシクリル)、 $-O-フェニル$ 、 $-O-(1～3$ 個のヘテロ原子であって、その各々が、N、O、および S から独立して選択される、5 または 6 員のヘテロアリール)、 $-O-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(フェニル)$ 、 $-O-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NH-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(フェニル)$ 、 $-NH-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NH-(C_{1-6}$ ハロアルキル)、 $-NH-フェニル$ 、 $-NH-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NH-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、および $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ であり；該アルキル、アルキレン、シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールであり、それら自体で、またはもう一つ別の基の一部として、各々独立して、0～3 個の R^d で置換され； R^d は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、または 4～6 員のヘテロシクリルであり； R^{4a} は水素、フルオロ、クロロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、または C_{1-4} アルコキシであって； R^{4b} は水素である。

【0038】

式 (III a) または (III b) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、 R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、重水素化 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-S-(C_{1-6}$ アルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、ピリジル、 $-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(フェニル)$ 、 $-O-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-O-フェニル$ 、 $-NH-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(フェニル)$ 、 $-NH-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ であり；該アルキル、アルキレン、シクロアルキル、フェニル、およびピリジルは、それら自体で、またはもう一つ別の基の一部として、各々独立して、0～3 個の R^d で置換される。

【0039】

本発明の 1 の実施態様において、該化合物は明細書に記載されるいずれか 1 の実施例よ

り選択される化合物であるか、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

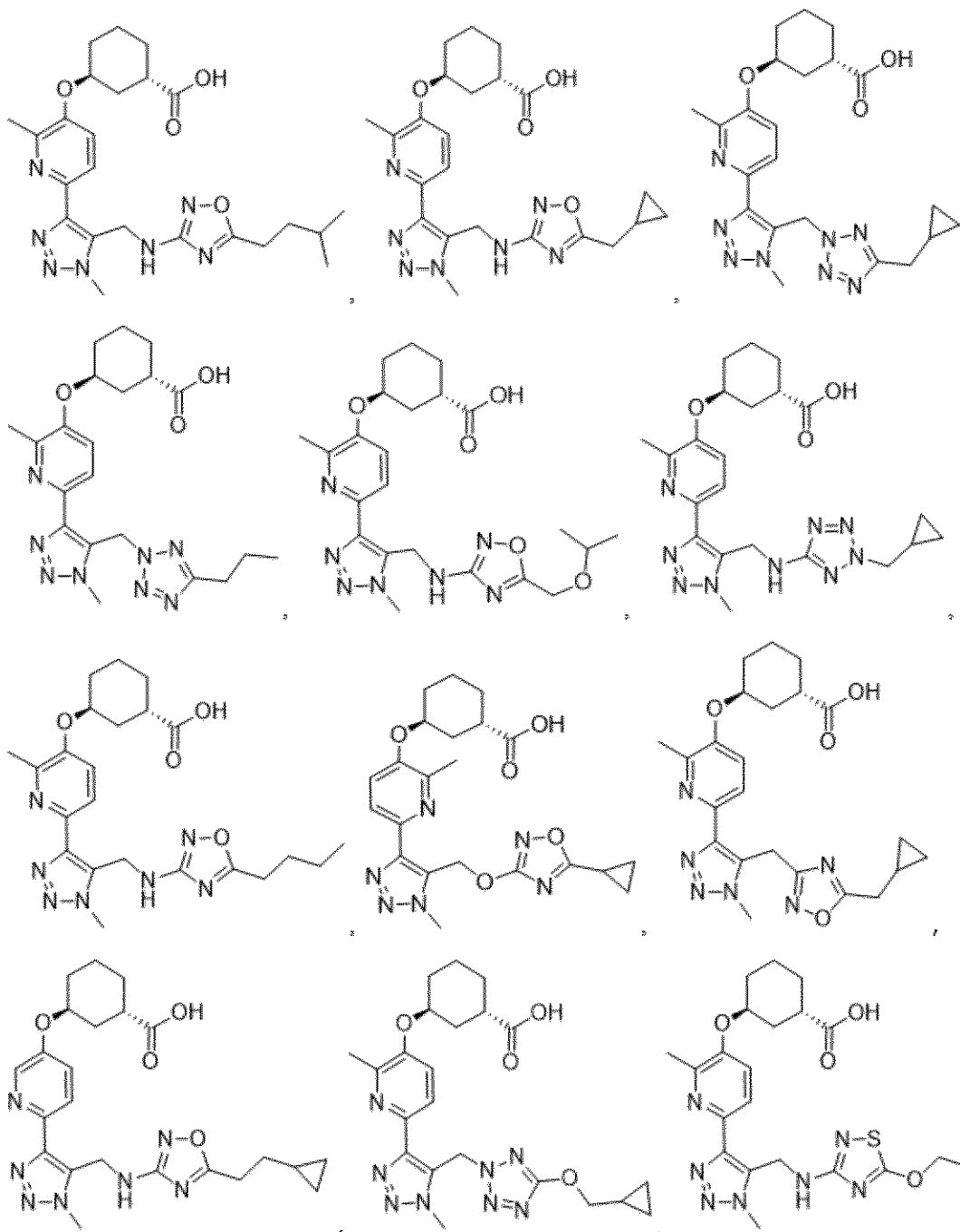
本発明のもう一つ別の実施態様において、該化合物は明細書に記載される実施例 1 ～ 4 1 2 より選択される化合物であるか、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

本発明のもう一つ別の実施態様において、該化合物は明細書に記載される実施例 1 ～ 1 1 4 より選択される化合物であるか、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【 0 0 4 0 】

本発明の 1 の実施態様において、該化合物は

【化 2 9】



10

20

30

40

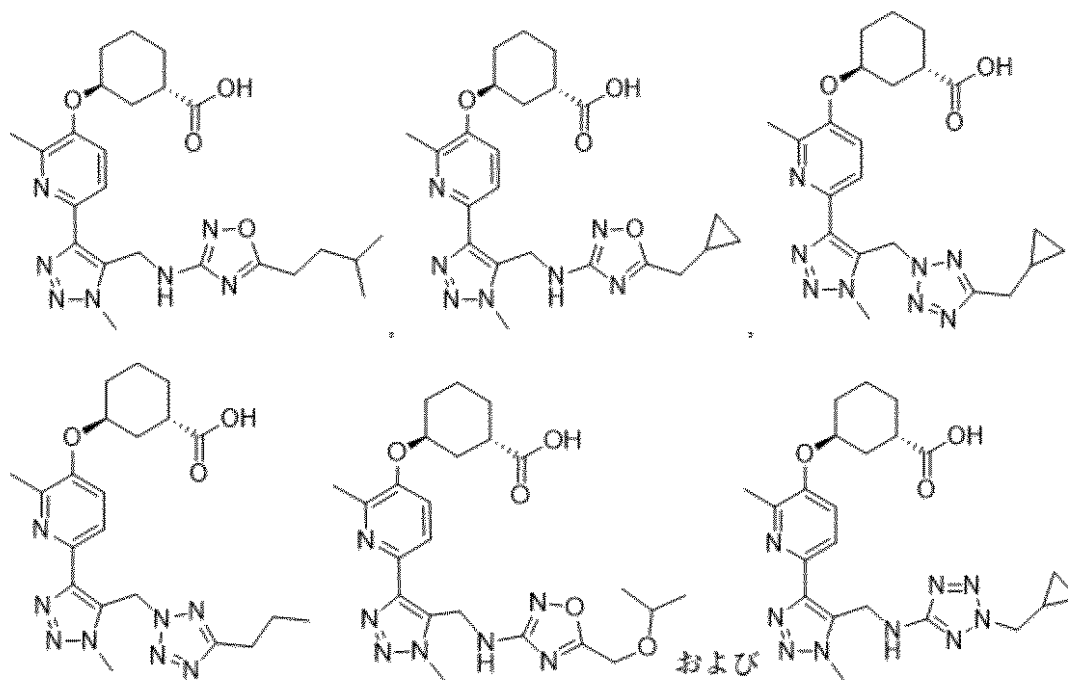
50

および

【 0 0 4 1 】

本発明のもう一つ別の実施態様において、該化合物は

【化 3 1】



10

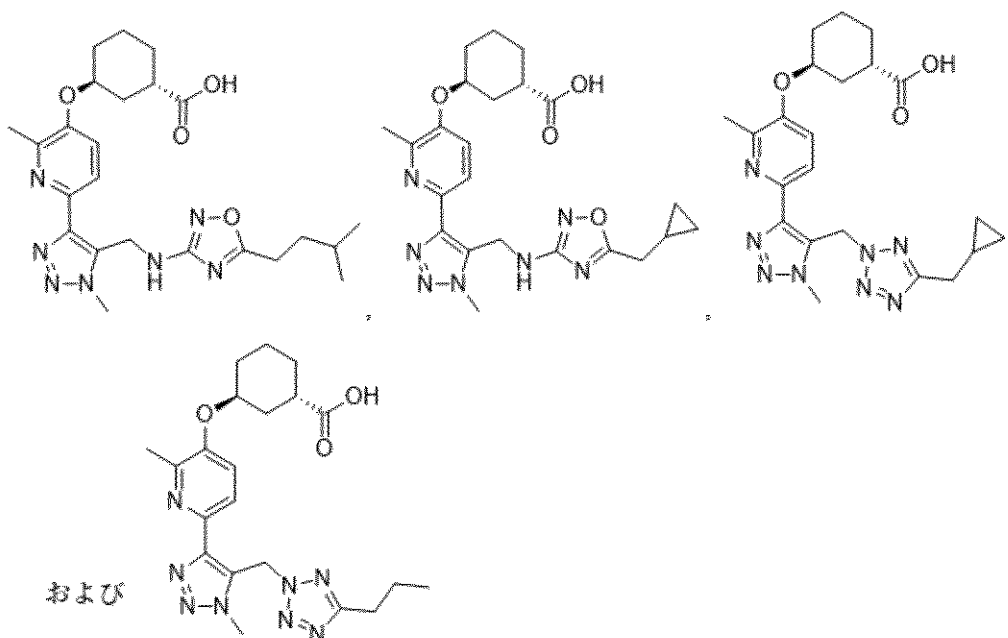
20

あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物より選択される。

【 0 0 4 2】

本発明のもう一つ別の実施態様において、該化合物は

【化 3 2】



30

40

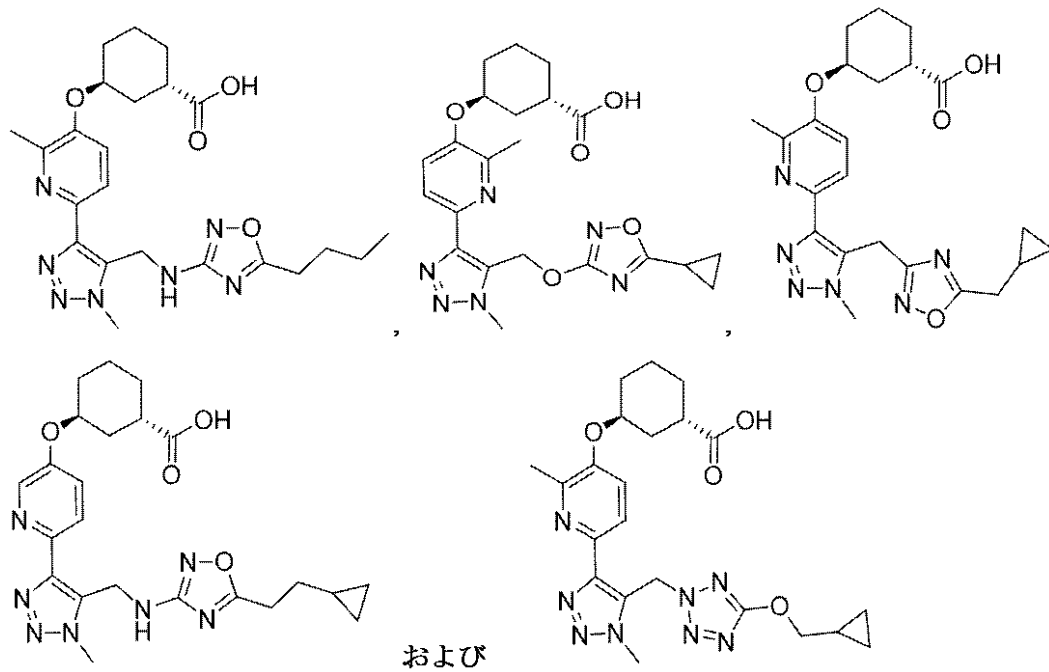
あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物より選択される。

【 0 0 4 3】

本発明のもう一つ別の実施態様において、該化合物は

50

【化 3 3】



10

20

あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物より選択される。

【 0 0 4 4】

本発明のもう一つ別の実施態様において、該化合物は

30

40

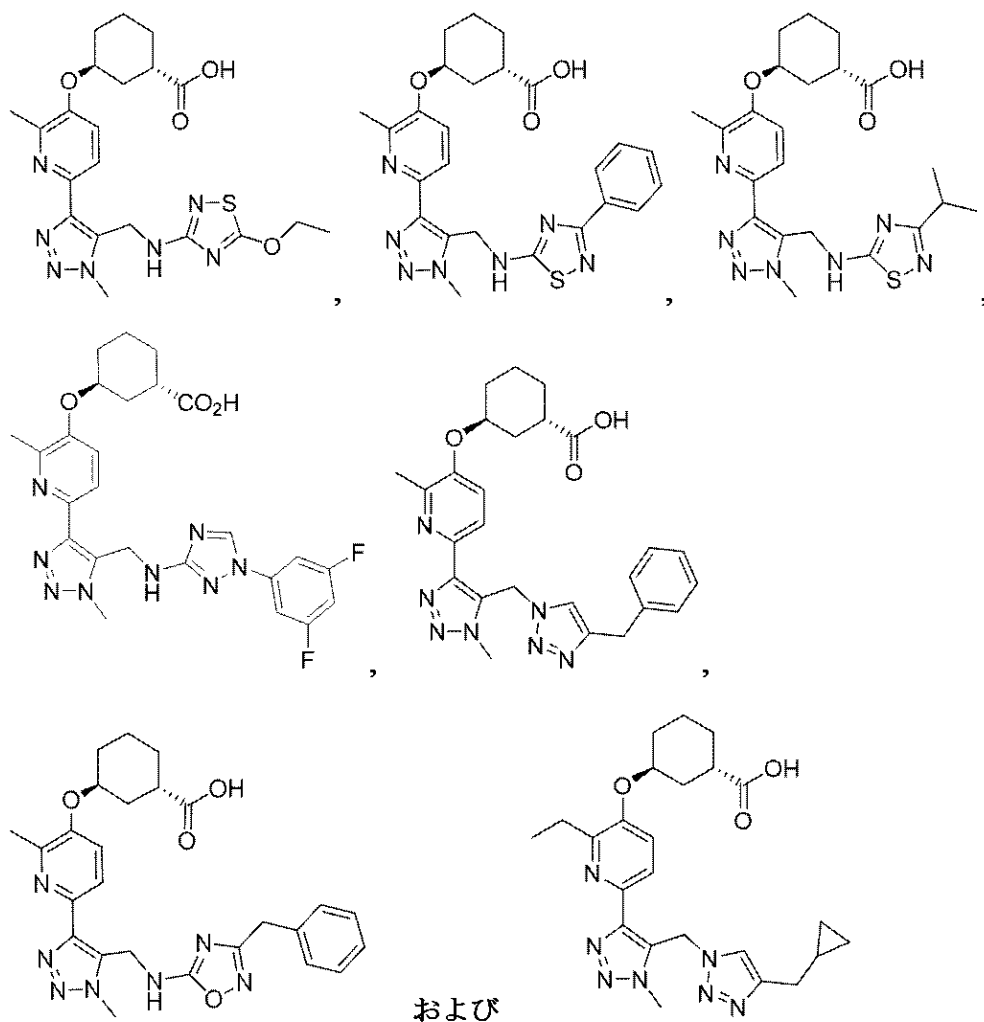
50

Chemical structures of three 1,2,4-triazole derivatives (10, 11, and 12) are shown. Each structure features a 1,2,4-triazole ring substituted with a methyl group at position 5 and a (4-methyl-2-pyridyl)methyl group at position 3. The triazole ring is also substituted with a cyclohexyl ester group at position 1. The substituents on the triazole ring are: (10) an ethoxy group at position 4, (11) a phenyl group at position 4, and (12) an isopropyl group at position 4.

および

本発明のもう一つ別の実施態様において、該化合物は

【化 3 5】

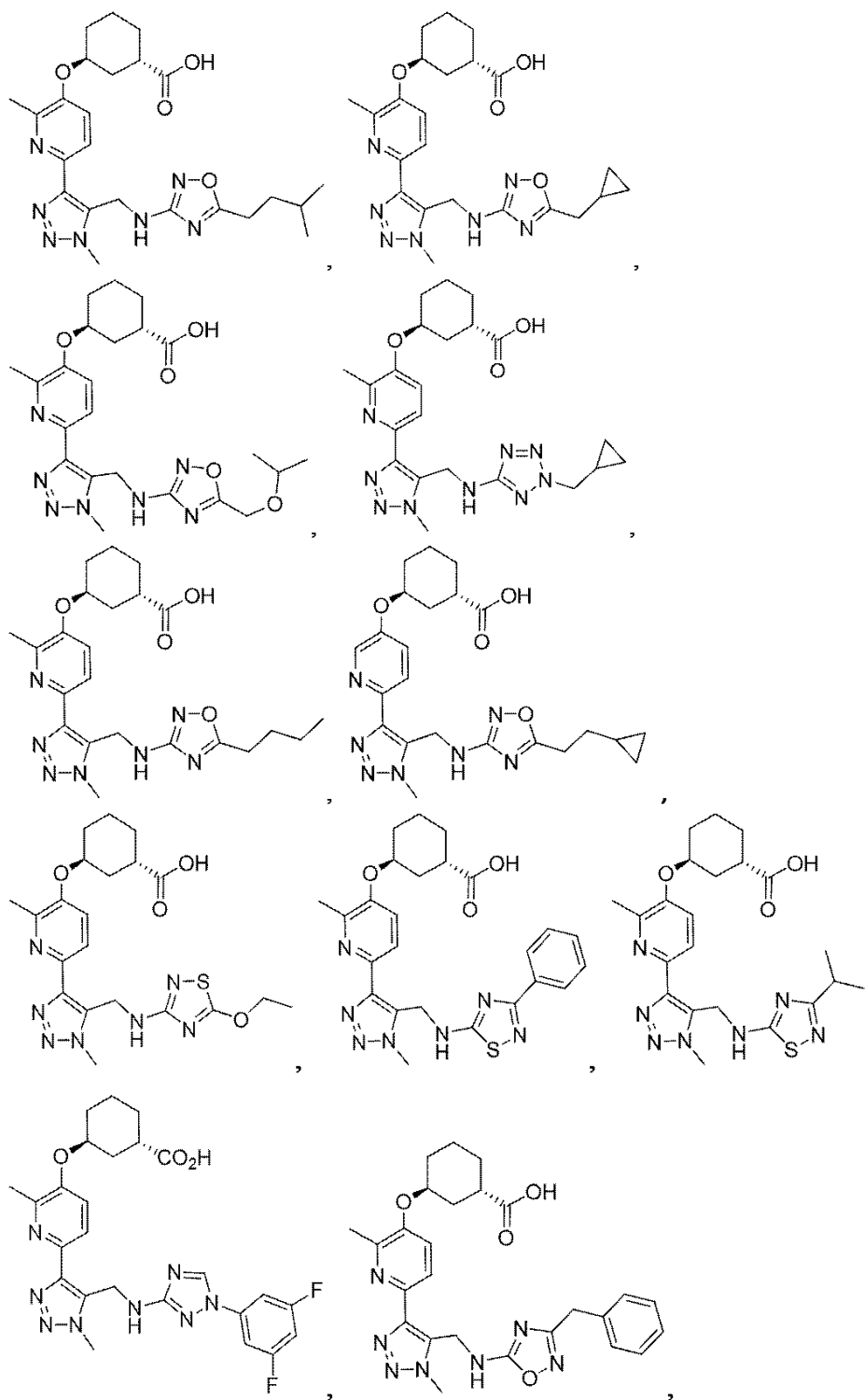


あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物より選択される。

【0046】

本発明のもう一つ別の実施態様において、該化合物は

【化 3 6】



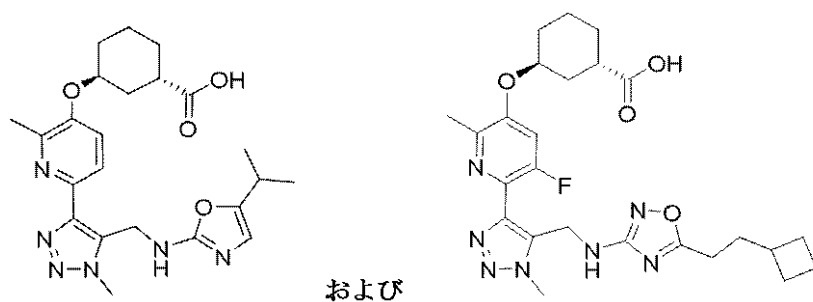
10

20

30

40

【化 3 7】



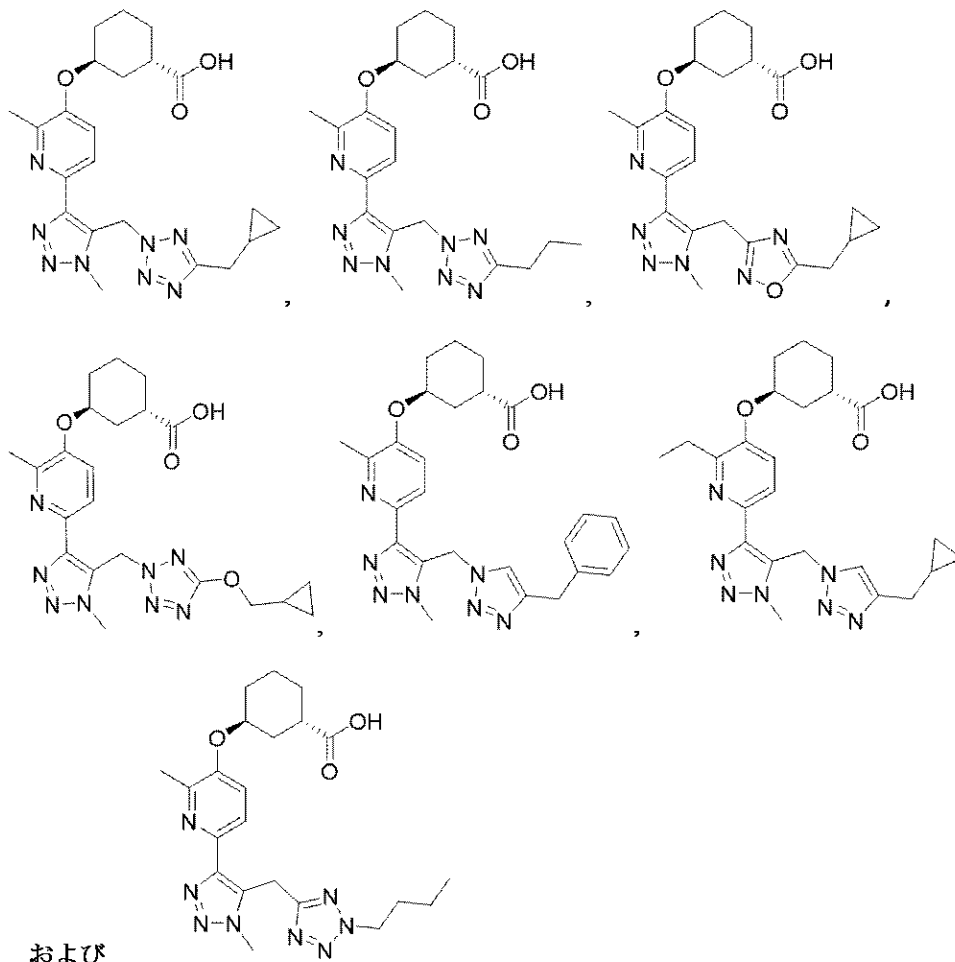
50

あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物より選択される。

【0047】

本発明のもう一つ別の実施態様において、該化合物は

【化38】



あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物より選択される。

【0048】

ある実施態様において、本発明の化合物は、 $LP A_1$ 機能性アンタゴニストアッセイを用いて、 $\leq 5000 \text{ nM}$ の $hLP A_1$ IC_{50} 値を有し；別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 1000 \text{ nM}$ の $hLP A_1$ IC_{50} 値を有し；別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 500 \text{ nM}$ の $hLP A_1$ IC_{50} 値を有し；別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 200 \text{ nM}$ の $hLP A_1$ IC_{50} 値を有し；別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 100 \text{ nM}$ の $hLP A_1$ IC_{50} 値を有し；別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 50 \text{ nM}$ の $hLP A_1$ IC_{50} 値を有する。

【0049】

II. 本発明の他の実施態様

いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも1つの $LP A$ 受容体のアンタゴニストである。いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、 $LP A_1$ のアンタゴニストである。いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、 $LP A_2$ のアンタゴニストである。いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、 $LP A_3$ のアンタゴニストである。

【0050】

いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物の活性代謝物、互変異性体、薬学的に

許容可能な塩、もしくは溶媒和物から選択される化合物が、本明細書において提示される。

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物のうち少なくとも1つを含む組成物を提供する。

【0051】

別の実施態様において、本発明は、薬学的に許容可能な担体、および治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物の製造方法を提供する。

【0052】

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物の製造のための中間体を提供する。

別の実施態様において、本発明は、さらなる治療剤をさらに含む、医薬組成物を提供する。

【0053】

別の実施態様において、本発明は、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を、治療が必要な患者に投与することを含む、LPA受容体介在性線維症に関連する病状の治療のための方法を提供する。本明細書で用いられる用語「患者」は、全ての哺乳動物種を含む。

【0054】

別の実施態様において、本発明は、治療上の有効量の本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を、患者に投与することを含む、必要な患者における、リゾホスファチジン酸受容体1 (LPA₁) の調節不全に関連する疾患、障害、または病状の治療方法を提供する。当該方法のある実施態様において、疾患、障害、または病状は、病理学的線維症、移植片拒絶、癌、骨粗鬆症、または炎症性疾患に関連する。当該方法のある実施態様において、病理学的線維症は、肺、肝臓、腎臓、心臓、真皮、眼、または脾線維症である。当該方法のある実施態様において、疾患、障害、または病状は、特発性肺線維症 (IPF)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、および全身性硬化症である。当該方法のある実施態様において、癌は、膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、頸、結腸、子宮内膜、食道、胆嚢、生殖器、泌尿生殖器、頭部、腎臓、喉頭、肝臓、肺、筋肉組織、頸部、口腔または鼻粘膜、卵巣、脾臓、前立腺、皮膚、脾臓、小腸、大腸、胃、精巣、または甲状腺のものである。

【0055】

別の実施態様において、本発明は、治療上の有効量の本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を、必要な哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における線維症の治療方法を提供する。当該方法のある実施態様において、線維症は、特発性肺線維症 (IPF)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、および全身性硬化症である。

【0056】

別の実施態様において、本発明は、治療上の有効量の本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を、必要な哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における肺線維症 (特発性肺線維症)、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、腎線維症、急性腎傷害、慢性腎疾患、肝線維症 (非アルコール性脂肪性肝炎)、皮膚線維症、腸線維症、乳癌、脾臓癌、卵巣癌、前立腺癌、神経膠芽腫、骨癌、結腸癌、腸癌、頭頸部癌、黒色腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、癌性疼痛、腫瘍転移、移植臓器拒絶、強皮症、眼線維症、加齢黄斑変性症 (AMD)、糖尿病性網膜症、コラーゲン性血管疾患、アテローム性動脈硬化症、レイノー現象、または神経障害性疼痛の治療方法を提供する。

【0057】

本明細書で用いられる「治療する」または「治療」は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患状態の治療を含み、(a) 疾患状態を抑制する、すなわち進行を停止させること；および／または(b) 疾患状態を軽減する、すなわち疾患状態の退縮を生じさせることが挙げられる。本明細書で用いられる「治療する」または「治療」はまた、治療上有効量の少なくとも1つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を患者に投与することによって、リスクを軽減および／または最小化する、および／または疾患状態の再発のリスクを軽減するための、疾患状態の予防的治療を含む。患者は、一般的な集団と比較して、臨床的疾患状態を患うリスクが上昇することが知られている因子に基づいて、そのような予防的治療のために選択されうる。予防的治療のために、臨床的疾患状態の病状は存在していても、未だ存在していなくてもよい。予防的治療は、(a) 一次予防および(b) 二次予防に分けることができる。一次予防は、臨床的疾患状態が未だ存在していない患者において、疾患状態のリスクを減少または最小化するための治療として定義され、一方で二次予防は、同じまたは同様の臨床的疾患状態の再発または二次発生のリスクを最小化または減少させるものとして定義される。

【0058】

本発明は、その精神または本質的な特性から逸脱することなく、他の特定の形態で実施されうる。本発明は、本明細書に記載される、本発明の好ましい局面の全ての組み合わせを含む。本発明のありとあらゆる実施態様は、さらなる実施態様を説明するために、他の任意の実施態様と組み合わせてもよいことが理解される。実施態様の個々のそれぞれの要素は、それ自体で独立の実施態様であることもまた理解されるべきである。さらに、実施態様の任意の要素は、さらなる実施態様を説明するために、任意の実施態様からのありとあらゆる他の要素と組み合わせられることが意図される。

【0059】

III. 化学

明細書および付属の特許請求の範囲にわたって、示される化学式または名前は、異性体が存在する場合、その全ての立体異性体および光学異性体およびラセミ体を含むものとする。特に言及されない限り、全てのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびラセミ体は、本発明の範囲内である。C=C二重結合、C=N二重結合、環系などの多くの幾何異性体もまた、化合物中に存在することができ、そのような全ての安定な異性体が本発明において考慮される。本発明の化合物のシスおよびトランス（またはEおよびZ）幾何異性体が記載され、異性体の混合物として、または分離された異性体として、単離されうる。本化合物は、光学活性体またはラセミ体に単離することができる。光学活性体はラセミ体の分割によって、または光学活性出発物質からの合成によって、製造されうる。本発明の化合物、およびその中で合成される中間体を製造するために用いられる全ての方法は、本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマー生成物が合成される場合、それらは従来する方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶によって、分離されうる。方法の条件に応じて、本発明の最終生成物は、遊離形態（中性）または塩形態のいずれかで得られる。それらの最終生成物の遊離形態および塩のいずれも、本発明の範囲内である。必要であれば、化合物のある形態は、他の形態に変換されうる。遊離塩基または酸は塩に変換されてもよく；塩は遊離化合物または他の塩に変換されてもよく；本発明の異性体化合物の混合物は、個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離形態および塩は、水素原子が分子の他の部位に移動し、それによって分子の原子間の化学結合が再配置される、多くの互変異性体で存在しうる。全ての互変異性体は、それら存在する限り、本発明に含まれることが理解されるべきである。

【0060】

用語「立体異性体」は、空間上の原子の配置が異なる同一の組成の異性体をいう。エナンチオマーおよびジアステレオマーは、立体異性体の例である。用語「エナンチオマー」は、互いに鏡像であり、重ね合わせることができない分子種の対のうちの1つをいう。用語「ジアステレオマー」は、鏡像でない立体異性体をいう。用語「ラセミ体」または「ラセミ混合物」は、等モル量の2つのエナンチオマー種から構成される組成物をいい、当該

組成物は光学活性を欠く。

【0061】

記号「R」および「S」は、キラル炭素原子周囲の置換基の配置を表す。異性体の記述子「R」および「S」は、核分子に対する原子配置を表すために、本明細書において記述されるように用いられ、文献（IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193–2222 (1996)）において定義されるように用いられることを意図する。

【0062】

用語「キラル」は、その鏡像において重ね合わせることができない、分子の構造特性をいう。用語「ホモキラル」は、エナンチオマー的に純粋な状態をいう。用語「光学活性」は、ホモキラル分子またはキラル分子の非ラセミ混合物が偏光面を回転させる程度をいう。

本明細書で用いられる用語「アルキル」または「アルキレン」は、特定の数の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。「アルキル」は一価飽和脂肪族基（エチルなど）を表すが、「アルキレン」は二価飽和脂肪族基（エチレンなど）を表す。例えば、「C₁–C₁₀アルキル」または「C₁–₁₀アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、およびC₁₀アルキル基を含むことが意図される。「C₁–C₁₀アルキレン」または「C₁–₁₀アルキレン」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、およびC₁₀アルキレン基を含むことが意図される。さらに、例えば、「C₁–C₆アルキル」または「C₁–₆アルキル」は、1～6個の炭素原子を有するアルキルを表し；「C₁–C₆アルキレン」または「C₁–₆アルキレン」は、1～6個の炭素原子を有するアルキレンを表し；「C₁–C₄アルキル」または「C₁–₄アルキル」は、1～4個の炭素原子を有するアルキルを表し；「C₁–C₄アルキレン」または「C₁–₄アルキレン」は、1～4個の炭素原子を有するアルキレンを表す。アルキル基は、置換されていなくてもよく、少なくとも1つの水素が他の化学基で置換されていてもよい。アルキル基の例としては、限定されないが、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（例えば、n-プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル）、およびペンチル（例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）が挙げられる。「C₀アルキル」または「C₀アルキレン」が用いられる場合、直接結合を表すことが意図される。さらに、用語「アルキル」は、それ自体で、またはアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、およびハロアルコキシなどのように、他の基の一部として、1～4個の炭素原子、または1～6個の炭素原子、または1～10個の炭素原子を有するアルキルでありうる。

【0063】

「ヘテロアルキル」は、1つ以上の炭素原子が、O、N、またはSなどのヘテロ原子で置き換えられたアルキル基をいう。例えば、親分子基に結合したアルキル基の炭素原子が、ヘテロ原子（例えば、O、N、またはS）で置き換えられている場合、生じるヘテロアルキル基はそれぞれ、アルコキシ基（例えば、–OCH₃など）、アルキルアミノ（例えば、–NHCH₃、–N(CH₃)₂など）、またはチオアルキル基（例えば、–SCH₃）である。親分子に結合していないアルキル基の非末端炭素原子が、ヘテロ原子（例えば、O、N、またはS）で置き換えられている場合、生じるヘテロアルキル基はそれぞれ、アルキルエーテル（例えば、–CH₂CH₂–O–CH₃など）、アルキルアミノアルキル（例えば、–CH₂NHCH₃、–CH₂N(CH₃)₂など）、またはチオアルキルエーテル（例えば、–CH₂–S–CH₃）である。アルキル基の末端の炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、N、またはS）で置き換えられている場合、得られたヘテロアルキル基はそれぞれ、ヒドロキシアルキル基（例えば、–CH₂CH₂–OH）、アミノアルキル基（例えば、–CH₂NH₂）、またはアルキルチオール基（例えば、–CH₂CH₂–SH）である。ヘテロアルキル基は、例えば、1～20個の炭素原子、1～10個の炭素原子、または1～6個の炭素原子を有する。C₁–C₆ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子を有するヘテロアルキル基を意味する。

【0064】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、特定の数の炭素原子、および1つ以上、好ましくは1～2個の、鎖の任意の安定な部位に生じうる炭素-炭素二重結合を有する、直鎖または分岐鎖のいずれかの配置の炭化水素鎖を含むことが意図される。例えば、「C₂-C₆アルケニル」または「C₂₋₆アルケニル」（またはアルケニレン）は、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルケニル基を含むことが意図される。アルケニルの例としては、限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、および4-メチル-3-ペンテニルが挙げられる。

10

【0065】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、1つ以上、好ましくは1～3個の、鎖の任意の安定な部位に生じうる炭素-炭素三重結合を有する、直鎖または分岐鎖配置のいずれかの炭化水素鎖を含むことが意図される。例えば、「C₂-C₆アルキニル」または「C₂₋₆アルキニル」（またはアルキニレン）は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルなどの、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルキニル基を含むことが意図される。

【0066】

本明細書で用いられる「アリアルアルキル」（別名、アラルキル）、「ヘテロアリアルアルキル」、「カルボシクリルアルキル」、または「ヘテロシクリルアルキル」は、水素原子の1つが炭素原子、一般に末端またはsp³炭素原子に結合した、非環式アルキル基をいい、それぞれ、アリアル、ヘテロアリアル、カルボシクリル、またはヘテロシクリル基で置換されている。典型的なアリアルアルキル基としては、限定されないが、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イルなどが挙げられる。アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、カルボシクリルアルキル、またはヘテロシクリルアルキル基は、4～20個の炭素原子、および0～5個のヘテロ原子を含んでもよく、例えば、アルキル基は1～6個の炭素原子を含みうる。

20

【0067】

本明細書で用いられる用語「ベンジル」は、水素原子の1つがフェニル基で置き換えられたメチル基をいい、ここで、前記フェニル基は適宜、1～5個の基、好ましくは1～3個の基、OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H、およびCO₂CH₃で置換されていてもよい。「ベンジル」はまた、式「Bn」で表すことができる。

30

【0068】

用語「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、-O-アルキル基をいう。「C₁-C₆アルコキシ」または「C₁₋₆アルコキシ」（またはアルキルオキシ）は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルコキシ基を含むことが意図される。アルコキシ基の例としては、限定はされないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、n-プロポキシ、およびイソプロポキシ）、およびt-ブトキシが挙げられる。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した、所定の数の炭素原子を有する、前記で定義されたアルキル基；例えば、メチル-S-およびエチル-S-を表す。

40

【0069】

本明細書で用いられる用語「アルカノイル」または「アルキルカルボニル」は、単体で、または他の基の一部として、カルボニル基に結合したアルキルをいう。例えば、アルキルカルボニルは、アルキル-C(=O)-によって表されうる。「C₁-C₆アルキルカルボニル」（またはアルキルカルボニル）は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルキル-C(=O)-基を含むことが意図される。

【0070】

50

本明細書で用いられる用語「アルキルスルホニル」または「スルホンアミド」は、単体で、または他の基の一部として、スルホニル基に結合したアルキルまたはアミドをいう。例えば、アルキルスルホニルは、 $-S(O)_2R'$ によって表されうるが、スルホンアミドは、 $-S(O)_2NR^cR^d$ によって表されうる。 R' は C_1-C_6 アルキルであり； R^c および R^d は、以下で「アミノ」について定義されるものと同じである。

【0071】

本明細書で用いられる用語「カルバメート」は、単体で、または他の基の一部として、アミド基に結合した酸素をいう。例えば、カルバメートは $N(R^cR^d)-C(O)-O-$ によって表され、 R^c および R^d は、以下で「アミノ」について定義されるものと同じである。

【0072】

本明細書で用いられる用語「アミド」は、単体で、または他の基の一部として、カルボニル基に結合したアミノをいう。例えば、アミドは $N(R^cR^d)-C(O)-$ によって表され、 R^c および R^d は、以下で「アミノ」について定義されるものと同じである。

【0073】

用語「アミノ」は、 $-NR^{c1}R^{c2}$ として定義され、ここで、 R^{c1} および R^{c2} は独立して、Hまたは C_1-6 アルキルであるか；あるいは、 R^{c1} および R^{c2} は、それらが結合する原子と一緒にあって、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 C_1-6 アルキル、アルコキシ、およびアミノアルキルから選択される、1つ以上の基で適宜置換されていてもよい、3から8員のヘテロ環式環を形成する。 R^{c1} または R^{c2} （またはそれらの両方）が C_1-6 アルキルである場合、アミノ基はまた、アルキルアミノと称されうる。アルキルアミノ基の例としては、限定されないが、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノなどが挙げられる。ある実施態様において、アミノは $-NH_2$ である。

【0074】

用語「アミノアルキル」は、水素原子の1つがアミノ基で置き換えられているアルキル基をいう。例えば、アミノアルキルは、 $N(R^{c1}R^{c2})-$ アルキレン-によって表されうる。「 C_1-C_6 」または「 C_1-6 」アミノアルキル（またはアミノアルキル）は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アミノアルキル基を含むことが意図される。

本明細書で用いられる用語「ハロゲン」または「ハロ」は、単体で、または他の基の一部として、塩素、臭素、フッ素、およびヨウ素をいい、塩素またはフッ素が好ましい。

【0075】

「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲンで置換された、特定の数の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。「 C_1-C_6 ハロアルキル」または「 C_1-6 ハロアルキル」（またはハロアルキル）は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 ハロアルキル基を含むことが意図される。ハロアルキルの例としては、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例としてはまた、1つ以上のフッ素原子で置換された、特定の数の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される、「フルオロアルキル」が挙げられる。本明細書で用いられる用語「ポリハロアルキル」は、2~9個、好ましくは2~5個の、FまたはClなどのハロ置換基、好ましくはFを含む、ポリフルオロアルキルなどの、前記で定義される「アルキル」基、例えば、 CF_3CH_2 、 CF_3 、または $CF_3CF_2CH_2$ をいう。

【0076】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素架橋を介して結合した、所定の数の炭素原子を有する、前記で定義されたハロアルキル基を表す。例えば、「 C_1-C_6 ハロアルコキシ」または「 C_1-6 ハロアルコキシ」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 ハロアルコキシ基を含むことが意図される。ハロアルコキシの例としては、

10

20

30

40

50

限定されないが、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロトキシ (pentafluorothoxy) が挙げられる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した、所定の数の炭素原子を有する、前記で定義されたハロアルキル基；例えば、トリフルオロメチル-S-、およびペンタフルオロエチル-S-を表す。本明細書で用いられる用語「ポリハロアルキルオキシ」は、2~9個、好ましくは2~5個の、FまたはCl、好ましくはFなどのハロ置換基を含む、ポリフルオロアルコキシなどの、前記で定義された「アルコキシ」または「アルキルオキシ」基、例えば、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 CF_3O 、または $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ をいう。

【0077】

「ヒドロキシアルキル」は、1つ以上のヒドロキシル(OH)で置換された、特定の数の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。「 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル」(またはヒドロキシアルキル)は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 ヒドロキシアルキル基を含むことが意図される。

【0078】

用語「シクロアルキル」は、モノ、ビ、またはポリ環系などの、環化アルキル基をいう。「 C_3 - C_8 シクロアルキル」または「 C_3 -8シクロアルキル」は、単環式、二環式、および多環式環などの、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、および C_8 シクロアルキル基を含むことが意図される。シクロアルキル基の例としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびノルボルニルが挙げられる。1-メチルシクロプロピルおよび2-メチルシクロプロピルなどの分岐鎖シクロアルキル基、並びにスピロおよび架橋シクロアルキル基は、「シクロアルキル」の定義に含まれる。

【0079】

用語「シクロヘテロアルキル」は、モノ、ビ、またはポリ環系などの、環化ヘテロアルキル基をいう。「 C_3 - C_7 シクロヘテロアルキル」または「 C_3 -7シクロヘテロアルキル」は、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、および C_7 シクロヘテロアルキル基を含むことが意図される。シクロヘテロアルキル基の例としては、限定されないが、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、およびピペラジニルが挙げられる。ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピリジニルメチル、ピリジジニルメチル(pyridizylmethyl)、ピリミジニルメチル、およびピラジニルメチルなどの、分岐鎖シクロヘテロアルキル基は、「シクロヘテロアルキル」の定義内に含まれる。

【0080】

本明細書で用いられる「炭素環」、「カルボシクリル」、または「炭素環式基」は、任意の安定な3、4、5、6、7、または8員の単環式または二環式または7、8、9、10、11、12、または13員の二環式または三環式炭化水素環を意味することが意図され、これらのいずれかは、飽和、部分的に不飽和、不飽和、または芳香族でありうる。そのような炭素環の例としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン(デカリン)、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、およびテトラヒドロナフチル(テトラリン)が挙げられる。前記で示されるように、架橋環はまた、炭素環の定義に含まれる(例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン)。好ましい炭素環は、特に言及されない限り、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、およびインダニルである。用語「カルボシクリル」が用いられる場合、「アリール」を含むことが意図される。架橋環は、1つ以上の炭素原子が、2つの非隣接炭素原子を結合する場合に生じる。好ましい架橋は、1または2個の炭素原子である。架橋は、常に単環式環を三環式環に変換することに注意されたい。環が架橋である

10

20

30

40

50

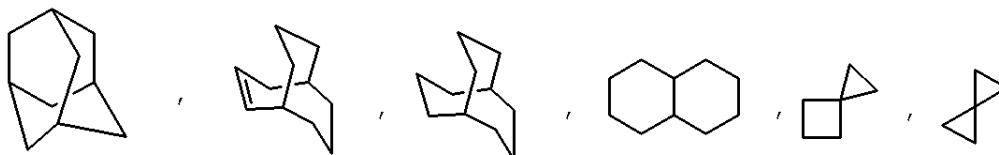
場合、環について列挙される置換基はまた、架橋上に存在しうる。

【0081】

さらに、「シクロアルキル」および「シクロアルケニル」などの、本明細書において単体で、または他の基の一部として用いられる用語「カルボシクリル」は、飽和または部分的に不飽和（1または2個の二重結合を含む）な、環状炭化水素基を含み、これは、単環式アルキル、二環式アルキル、および三環式アルキルなどの1～3個の環を含み、環を形成する合計3～20個の炭素、好ましくは、環を形成し、アリールについて記載された1または2個の芳香環と縮合してもよい、3～10個の炭素、または3～6個の炭素を含み、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、およびシクロドデシル、シクロヘキセニル、

10

【化39】



が挙げられ、これらの基のいずれも、適宜、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、シクロアルキル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、オキソ、アシル、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、および／またはアルキルチオ、および／または任意のアルキル置換基などの1～4個の置換基で置換されていてもよい。

20

【0082】

本明細書で用いられる用語「二環式カルボシクリル」または「二環式炭素環基」は、2つの縮合環を含み、炭素原子から成る安定な9または10員炭素環式環系を意味することが意図される。2つの縮合環のうち、1つの環は第二の環に縮合したベンゾ環であり；第二の環は飽和、部分的に不飽和、または不飽和である、5または6員炭素環である。二環式炭素環式基は、安定な構造を生じる任意の炭素原子において、そのペンダント基に結合しうる。本明細書で記載される二環式炭素環式基は、得られる化合物が安定であれば、任意の炭素において置換されうる。二環式炭素環式基の例としては、これらに限定はされないが、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、およびインダニルが挙げられる。

30

【0083】

本明細書において単体で、または他の基の一部として用いられる用語「アリール」は、単環式または多環式（二環式および三環式など）芳香族炭化水素、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、およびフェナントレニルなどをいう。アリール基は周知であり、例えば、Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)において記載される。ある実施態様において、用語「アリール」は、環部分中に、6～10個の炭素を含む単環式および二環式芳香族基（フェニル、または1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチルなど）を表す。例えば、「C₆またはC₁₀アリール」または「C₆₋₁₀アリール」は、フェニルおよびナフチルをいう。特に言及されない限り、「アリール」、「C₆またはC₁₀アリール」、「C₆₋₁₀アリール」、または「芳香族基」は、非置換であってもよく、-OH、-OCH₃、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NH₂、-N(CH₃)H、-N(CH₃)₂、-CF₃、-OCF₃、-C(O)CH₃、-SCH₃、-S(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CO₂H、および-CO₂CH₃から選択される、1～5個の基、好ましくは1～3個の基で置換されていてもよい。

40

【0084】

本明細書で用いられる用語「ベンジル」は、メチル基上の水素原子の1つがフェニル基で置き換えられているものをいい、ここで、前記フェニル基は適宜、OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、O

50

CF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 SCH_3 、 $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CO_2H 、および CO_2CH_3 の1から5個の基、好ましくは1から3個の基で置換されていてもよい。

【0085】

本明細書で用いられる用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、または「ヘテロ環基」は、飽和、または部分的に不飽和であり、炭素原子と、N、OおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む、安定な3、4、5、6、または7員単環式、または5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14員多環式（二環式および三環式など）ヘテロ環式環；および前記で定義されるヘテロ環式環のいずれかが炭素環、またはアリアル（例えば、ベンゼン）環に縮合されている任意の多環式基などを意味することが意図される。すなわち、用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、または「ヘテロ環基」としては、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルなどの、非芳香族炭素環系を含む。窒素および硫黄ヘテロ原子は、適宜酸化されていてもよい（すなわち、 $\text{N} \rightarrow \text{O}$ および $\text{S}(\text{O})_p$ 、ここで、 p は0、1または2である）。窒素原子は、置換されていても、置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNR、ここで、RはH、または定義されている場合は、他の置換基である）。ヘテロ環式環は、安定な構造を生じる任意のヘテロ原子または炭素原子におけるペンダント基に結合しうる。本明細書に記載されるヘテロ環式環は、得られる化合物が安定である場合、炭素または窒素原子上で置換されうる。ヘテロ環中の窒素は適宜4級化されていてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接していないのが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超えないのが好ましい。ヘテロシクリルの例としては、限定されないが、アゼチジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、ピペロニル、ピラニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、モルホリニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフランが挙げられる。

【0086】

本明細書で用いられる用語「二環式ヘテロ環」または「二環式ヘテロ環式基」は、2つの縮合環を含み、炭素原子と、N、OおよびSから独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子とから成る、安定な9または10員ヘテロ環式環系を意味することが意図される。2つの縮合環のうち、1つの環は5員ヘテロアリアル環、6員ヘテロアリアル環、またはベンゾ環などの、5または6員単環式芳香環であり、それぞれが第二の環に縮合する。第二の環は、飽和、部分的に不飽和、または不飽和である5または6員単環式であり、5員ヘテロ環、6員ヘテロ環または炭素環を含む（但し、第二の環が炭素環である場合、第一の環はベンゾでない）。

【0087】

二環式ヘテロ環式基は、安定な構造を生じる任意のヘテロ原子または炭素原子における、そのペンダント基に結合しうる。本明細書において記載される二環式ヘテロ環式基は、得られる化合物が安定である場合、炭素または窒素原子上で置換されうる。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないのが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超えないのが好ましい。二環式ヘテロ環式基の例は、限定されないが、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリニル、および1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリニルである。

【0088】

架橋環はまた、ヘテロ環の定義に含まれる。1つ以上の原子（すなわち、C、O、N、またはS）が2つの隣接しない炭素または窒素原子を結合する場合、架橋環が生じる。架橋環の例としては、これらに限定はされないが、1つの炭素原子、2つの炭素原子、1つの窒素原子、2つの窒素原子、および炭素-窒素基が挙げられる。架橋は常に、単環式環を三環式環に変換することに注意されたい。環が架橋である場合、環について列挙される

置換基は、架橋上にもまた存在しうる。

【0089】

本明細書で用いられる用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1つの、硫黄、酸素、または窒素などのヘテロ原子環員を含む、安定な単環式および多環式（二環式および三環式などの）芳香族炭化水素を意味することが意図される。ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロール、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサラニル、およびベンゾジオキサンが挙げられる。ヘテロアリール基は、置換または非置換である。窒素原子は、置換または非置換である（すなわち、NまたはNR、ここで、RはH、または定義されている場合、他の置換基である）。窒素および硫黄ヘテロ原子は、適宜、酸化されていてもよい（すなわち、N→OおよびS(O)_p、ここで、pは0、1、または2である）。

10

【0090】

ヘテロアリールの例としてはまた、これらに限定はされないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル (indolenyl)、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル (isatinoyl)、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソオキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルピリミジニル (oxazolidinylperimidinyl)、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチアニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロールインドニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアンスレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、およびキサンテニルが挙げられる。

20

30

40

【0091】

5から10員のヘテロアリールの例としては、これらに限定はされないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラ

50

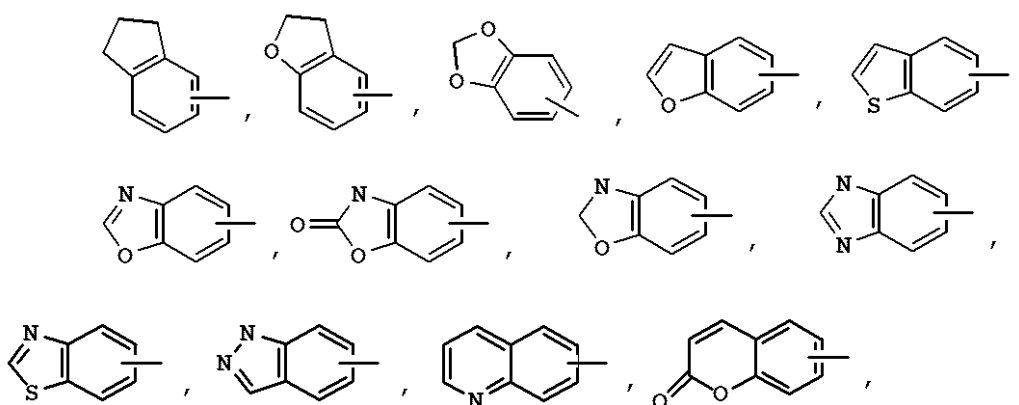
ゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキシインドリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル (isatinoyl)、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、イソキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニルが挙げられる。5 から 6 員のヘテロアリール例としては、限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルが挙げられる。いくつかの実施態様において、ヘテロアリールは、ベンズチアゾリル、イミダゾールピリジニル、ピロロピリジニル、キノリニル、およびインドリルから選択される。

10

【0092】

特に言及されない限り、「カルボシクリル」または「ヘテロシクリル」は、炭素環式環またはヘテロ環式環（アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはシクロヘテロアルキル環など）に縮合した、1～3 個のさらなる環を含み、例えば、

【化 40】



20

であり、（可能である場合）利用可能な炭素または窒素原子を介して、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキル-アルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシ、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルケニル、アミノカルボニルアリール、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノ、およびアリールスルホンアミノカルボニル、および／または本明細書に記載される任意のアルキル置換基から選択される、1、2、または 3 個の基で、適宜置換されていてもよい

30

40

【0093】

用語アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールのいずれかが、他の基の一部として用いられる場合、炭素原子および環員数は、それ自体の用語において定義されたものと同じである。例えば、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシア

50

ルキル、アミノアルキル、ハロアルコキシ、アルコシアルコキシ、ハロアルキルアミノ、アルコシアルキルアミノ、ハロアルコシアルキルアミノ、アルキルチオなどは、それぞれ独立して、用語「アルキル」について定義されたものと同じ炭素原子の数、1～4個の炭素原子、1～6個の炭素原子、1～10個の炭素原子などを含む。同様に、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、アラキルアミノ、アリールアミノ、アリールオキシ、アラキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシなどは、それぞれ独立して、用語「シクロアルキル」、「ヘテロシクリル」、「アリール」、および「ヘテロアリール」について定義されたものと同じ環員の数、3から6員、4から7員、6から10員、5から10員、5または6員などを含む。

10

【0094】

当技術分野において用いられる慣例に従って、本明細書における構造式において用いられる、

【化41】



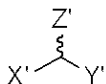
などの、太線を指す結合は、コアまたは骨格構造に対する当該部位または置換基の結合点である結合を表す。

【0095】

当技術分野において用いられる慣例に従って、

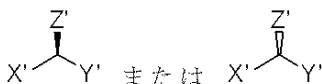
20

【化42】



などの、構造式の波線または波状の結合は、X'、Y'、およびZ'が結合する炭素原子の不斉中心を表すために用いられ、単一の図において、両方のエナンチオマーを表すことが意図される。すなわち、そのような破線結合を有する構造式は、

【化43】



30

などの、個々のエナンチオマーのそれぞれ、並びにそれらのラセミ混合物を表す。破線または波状結合が二重結合(C=CまたはC=Nなど)部位に結合している場合、それはシスまたはトランス(または、EおよびZ)幾何異性体、またはそれらの混合物を含む。

【0096】

炭素環式またはヘテロ環式基が、特定の結合点を示すことなく、異なる環原子を介して、指定される基質に結合する、またはその他の方法で付加しうる場合、炭素原子、または、例えば三価の窒素原子を介するかに関わらず、全ての可能な点が意図されることが本明細書において理解される。例えば、用語「ピリジル」は、2-、3-または4-ピリジルを意味し、用語「チエニル」は、2-または3-チエニルなどを意味する。

40

【0097】

置換基への結合が、環中の2つの原子を接続する結合を横切って示されている場合、そのような置換基は、環上の任意の原子に結合しうる。置換基が、所定の式の化合物の残りに、そのような置換基が結合している原子を示さずに、列挙されている場合、そのような置換基は、そのような置換基中の任意の原子を介して結合されうる。置換基および／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ許容される。

【0098】

本発明の化合物の置換基、および他の基は、許容可能な安定な医薬組成物に製剤化することができる、薬学的に有用な化合物を生じるのに十分に安定な化合物を提供するために

50

、選択されるべきであることを、当業者は理解するであろう。そのような安定性を有する本発明の化合物は、本発明の範囲内に属すると考えられる。

【0099】

用語「対イオン」は、塩化物、臭化物、水酸化物、酢酸塩、および硫酸塩などの、負に帯電した種を表すために用いられる。用語「金属イオン」は、ナトリウム、カリウム、またはリチウムなどのアルカリ金属イオン、並びに、マグネシウム、およびカルシウム、並びに亜鉛、およびアルミニウムなどのアルカリ土類金属をいう。

【0100】

本明細書で言及される用語「置換された」は、(炭素原子またはヘテロ原子に結合した)少なくとも1つの水素原子が、水素でない基で置き換えられているが、但し、通常の価数は維持され、置換によって安定な化合物を生じることを意味する。置換基がオキソ(すなわち=O)である場合、原子上の2つの水素が置換されている。オキソ置換基は芳香族基上に存在しない。環系(例えば、炭素環またはヘテロ環)がカルボニル基または二重結合で置換されていると言及されている場合、カルボニル基または二重結合は環の一部(すなわち内部)であることが意図される。本明細書で用いられる環二重結合は、2つの隣接する環原子の間に形成される二重結合である(例えば、C=C、C=N、またはN=N)。アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルについて言及される用語「置換された」は、それぞれ、炭素またはヘテロ原子のいずれかに結合した、1つ以上の水素原子が、それぞれ独立して、1つ以上の非水素置換基で置き換えられた、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルを意味する。

【0101】

本発明の化合物上に窒素原子(例えば、アミン)が存在する場合、それらは酸化剤(例えば、mCPBAおよび/または過酸化水素)による処理によってN-オキシドに変換され、本発明の他の化合物が得られうる。そのため、示されるおよび請求される窒素原子は、示される窒素およびそのN-オキシド(N→O)誘導体の両方を含むと考えられる。

【0102】

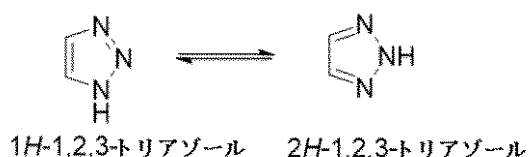
化合物の任意の構成要素または式において、1つより多い任意の変数が生じる場合、その定義はそれぞれの場合において、他のそれぞれの場合におけるその定義とは独立である。そのため、例えば、基が0、1、2、または3個のR基で置換されていることが示されている場合、前記基は、0個のR基で置換されている場合、非置換であり、あるいは、最大3個のR基で置換され、それぞれの場合において、Rは独立してRの定義から選択される。

また、置換基および/または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ、許容可能である。

【0103】

本明細書で用いられる用語「互変異性体」は、共に平衡で存在し、分子内の原子または基の移動によって、容易に入れ替わる、2つ以上の化合物の異性体のそれぞれをいう。例えば、1,2,3-トリアゾールは、上記で定義された2つの互変異性体形態で存在することを、当業者は容易に理解するであろう：

【化44】



【0104】

そのため、本開示は、構造がそれらの1つのみを表す場合であっても、全ての可能な互変異性体を含むことを意図する。

【0105】

語句「薬学的に許容可能な」は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー性応答、および／または他の問題または合併症がなく、合理的な利益／リスク比に釣り合った、ヒトおよび動物の組織に接触させて用いるのに適切な、これらの化合物、物質、組成物、および／または剤形を指すために、本明細書で用いられる。

【0106】

本発明の化合物は、塩として存在することができ、これもまた本発明の範囲内である。薬学的に許容可能な塩が好ましい。本明細書で用いられる「薬学的に許容可能な塩」は、親化合物が、その酸または塩基塩を製造することによって改変された、本開示の化合物の誘導体をいう。本発明の薬学的に許容可能な塩は、塩基性または酸性基を含む親化合物から、従来の化学的方法によって合成することができる。一般に、そのような塩は、水または有機溶媒中で、または2つの混合物中（一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性溶媒が好ましい）で、それらの化合物の遊離酸または塩基の形態を化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることによって、製造することができる。適切な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)において見つけることができ、本開示は引用によって本明細書に援用される。

【0107】

本開示の化合物は、例えば、少なくとも1つの塩基性中心を有する場合、酸付加塩を形成することができる。これらは、例えば、鉱酸などの強無機酸、例えば、硫酸、リン酸、またはハロゲン化水素酸によって、1～4個の炭素原子のアルカンカルボン酸、例えば、置換されていない、または、例えばクロロ酢酸のようにハロゲンによって置換された酢酸など；飽和または不飽和ジカルボン酸、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸、またはテレフタル酸など；ヒドロキシカルボン酸、例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、またはクエン酸など；アミノ酸（例えば、アスパラギン酸、またはグルタミン酸、またはリシン、またはアルギニン）、または安息香酸などの有機カルボン酸によって、または置換されていない、あるいは、例えばハロゲンによって置換された、(C₁～C₄)アルキルもしくはアリールスルホン酸、例えば、メチル-またはp-トルエンスルホン酸などの、有機スルホン酸によって、形成される。対応する酸付加塩はまた、必要な場合、さらに塩基性中心を有して形成することができる。少なくとも1つの酸基（例えば、COOH）を有する本発明の化合物はまた、塩基によって塩を形成することができる。塩基による適切な塩は、例えば、ナトリウム、カリウムまたはマグネシウム塩などの、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属塩などの金属塩、または、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ、ジまたはトリ低級アルキルアミン、例えば、エチル、tert-ブチル、ジエチル、ジイソプロピル、トリエチル、トリブチル、またはジメチル-プロピルアミン、またはモノ、ジまたはトリヒドロキシ低級アルキルアミン、例えば、モノ、ジ、またはトリエタノールアミンなどの、アンモニアまたは有機アミンによる塩である。対応する内部塩が、さらに形成されうる。医薬用途に不適切であるが、例えば、式(I)の遊離化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の単離または精製のために、用いることができる塩もまた、含まれる。

【0108】

塩基性基を含む、式(I)の化合物の好ましい塩としては、モノヒドロクロライド、水素サルフェート、メタンスルホネート、ホスフェート、ニトレート、またはアセテートが挙げられる。

【0109】

酸性基を含む、式(I)の化合物の好ましい塩としては、ナトリウム、カリウム、およびマグネシウム塩、および薬学的に許容可能な有機アミンが挙げられる。

【0110】

さらに、式 (I) の化合物は、プロドラッグの形態を有しうる。インビボで変換されて、生理活性薬剤（すなわち、式 I の化合物）を生じる任意の化合物は、本発明の範囲および精神の範囲内のプロドラッグである。プロドラッグの様々な形態は、当技術分野において周知である。そのようなプロドラッグ誘導体の例としては、以下を参照されたい：

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309–396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, ‘ ‘ Design and Application of Prodrugs ’ ’, *A Text book of Drug Design and Development*, pp. 113–191, Krosgaard–Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1–38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); および
- e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

【0111】

本発明の化合物は、体内で加水分解されて、本発明の化合物そのものを生じることによって、プロドラッグとして機能する、生理学的に加水分解可能なエステル、すなわち「プロドラッグエステル」を形成することができる、カルボキシ基を含む。本発明の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例としては、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 C_1-6 アルカノイルオキシ- C_1-6 アルキル（例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、またはプロピオニルオキシメチル）、 C_1-C_6 アルコキシカルボニルオキシ- C_1-C_6 アルキル（例えば、メトキシカルボニル-オキシメチル、またはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシロキシメチル、フェニルグリシロキシメチル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）-メチル）、および例えば、ペニシリンおよびセファロスポリンの分野において用いられる、他の周知の生理学的に加水分解可能なエステルが挙げられる。そのようなエステルは、当技術分野において既知の従来の技術によって合成されうる。「プロドラッグエステル」は、当業者に既知の方法を用いて、本発明の化合物のカルボン酸基を、アルキルまたはアリールアルコール、ハライド、またはスルホネートのいずれかと反応させることによって、生成することができる。そのようなエステルは、当技術分野において既知の、従来の技術によって合成されうる。

【0112】

プロドラッグの製造は当技術分野において周知であり、例えば、King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley–VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999)において記述される。

【0113】

本発明は、本化合物において生じる全ての原子の同位体を含むことが意図される。同位体としては、同じ原子数を有するが、異なる質量数を有する原子が挙げられる。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体として、重水素およびトリチウムが挙げられる。重水素は1つのプロトンおよび1つの中性子を核中に有し、通常の水素の2倍の重量を有する。重水素は「 ^2H 」または「D」などの記号によって表すことができる。本明細書においてそれ自体で、または化合物もしくは基を修飾するために用いられる用語「重水素化」は、炭素に結合した1つ以上の水素原子を、重水素原子によって置換することをいう。炭素の同位体としては、 ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。

【0114】

同位体標識した本発明の化合物は一般に、当業者によって既知の従来の技術によって、または本明細書に記載されるものと類似の方法によって、そうでない場合に用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識した試薬を用いて、製造することができる。そのような化合物は、例えば、潜在的な医薬化合物の、標的タンパク質または受容体への結合能

力の決定において、または本発明の化合物の、インビボまたはインビトロでの生物学的な受容体への結合をイメージングするための標準物質および試薬として、様々な潜在的な用途を有する。

【0115】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物からの利用可能な程度の純度への単離、および有効な治療剤への製剤化に耐える、十分に頑強な化合物を指すことを意図する。本発明の化合物は、N-ハロ、S(O)₂H、またはS(O)H基を含まないことが好ましい。

【0116】

用語「溶媒和物」は、本発明の化合物と、1つ以上の有機または無機のいずれかの溶媒分子との物理的な会合を意味する。この物理的な会合としては、水素結合が挙げられる。いくつかの例において、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子中に組み込まれている場合、溶媒和物は単離することができる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的な配置および／または不規則な配置で存在しうる。溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量のいずれかの溶媒分子を含みうる。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を含む。溶媒和物の例としては、これらに限定はされないが、水和物、エタノラート、メタノラート、およびイソプロパノラートが挙げられる。溶媒化の方法は一般に、当技術分野において既知である。

【0117】

略語

本明細書で用いられる略語は、以下のように定義される：「1×」は1回、「2×」は2回、「3×」は3回、「°C」はセルシウス度、「eq」は当量、「g」はグラム、「mg」はミリグラム、「L」はリットル、「mL」はミリリットル、「μL」はマイクロリットル、「N」は通常、「M」はモラー、「mmol」はミリモル、「min」は分、「h」は時間、「rt」は室温、「RT」は保持時間、「RBF」は丸底フラスコ、「atm」は雰囲気、「psi」はポンド毎平方インチ、「conc.」は濃度、「RCM」は閉環メタセシス、「sat」または「sat'd」は飽和、「SFC」は超臨界流体クロマトグラフィー、「MW」は分子量、「mp」は融点、「ee」は鏡像体過剰率、「MS」または「Mass Spec」はマスマススペクトロメトリー、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」は高分解能、「HRMS」は高分解能マスマススペクトロメトリー、「LCMS」は液体クロマトグラフィーマスマススペクトロメトリー、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は逆相HPLC、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「NMR」は核磁気共鳴分光法、「noe」は核オーバーハウザー効果分光法、「¹H」はプロトン、「δ」はデルタ、「s」はシングレット、「d」はダブルット、「t」はトリプレット、「q」はカルテット、「m」はマルチプレット、「br」はブロード、「Hz」はヘルツ、並びに「α」、「β」、「γ」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は、当業者に知られた立体化学的記号である。

10

20

30

40

50

【表 1】

Me	メチル
Et	エチル
Pr	プロピル
i-Pr	イソプロピル
Bu	ブチル
i-Bu	イソブチル
t-Bu	tert-ブチル
Ph	フェニル
Bn	ベンジル
Boc または BOC	tert-ブチルオキシカルボニル
Boc ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル
AcOH または HOAc	酢酸
AlCl ₃	三塩化アルミニウム
AIBN	アゾビス-イソブチロニトリル
BBr ₃	三臭化ホウ素
BCl ₃	三塩化ホウ素
BEMP	2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルパーヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン

10

20

30

40

50

【表 2】

BOP 試薬	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート
バージェス試薬	1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミデート
CBz	カルボベンジルオキシ
DCM または CH_2Cl_2	ジクロロメタン
CH_3CN または ACN	アセトニトリル
CDCl_3	ジュウテロクロロホルム
CHCl_3	クロロホルム
mCPBA または m-CPBA	メタクロロ過安息香酸
Cs_2CO_3	炭酸セシウム
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	酢酸銅(II)
Cy_2NMe	N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサンアミン
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCE	1,2 ジクロロエタン
DEA	ジエチルアミン
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート
デス・マーチン	1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3-(1H)-オン
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
DIC または DIPCDI	ジイソプロピルカルボジイミド
DIEA、DIPEA、またはヒューニツヒ塩基	ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド

10

20

30

40

50

【表 3】

cDNA	相補DNA	
Dppp	(R)–(+)-1,2–ビス(ジフェニルホスフィ ノ)プロパン	
DuPhos	(+)-1,2–ビス((2S,5S)–2,5–ジエチルホ スホラノ)ベンゼン	
EDC	N–(3–ジメチルアミノプロピル)–N′ – エチルカルボジイミド	
EDCI	N–(3–ジメチルアミノプロピル)–N′ – エチルカルボジイミド ヒドロクロライド	10
EDTA	エチレンジアミンテトラ酢酸	
(S,S)	– (+)-1,2–ビス((2S,5S)–2,5–ジエチルホ スホラノ)ベンゼン(1,5–シクロオクタジエ ン)ロジウム(I) トリフルオロメタンスルホ ナト	
EtDuPhosRh(I)		
Et ₃ N または TEA	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	20
GMF	ガラス繊維濾紙	
グラブス II	(1,3–ビス(2,4,6–トリメチルフェニル)–2 –イミダゾリジニリデン)ジクロロ (フェニ ルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィ ン)ルテニウム	
HCl	塩酸	
HATU	O–(7–アザベンゾトリアゾール–1–イ ル)–N,N,N′ ,N′ –テトラメチルウロニウ ム ヘキサフルオロホスフェート	
HEPES	4–(2–ヒドロキシエチル)ピペラキシン– 1–エタンスルホン酸	30
Hex	ヘキサン	
HOBt または HOBT	1–ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H ₂ O ₂	過酸化水素	
IBX	2–ヨードキシ安息香酸	
H ₂ SO ₄	硫酸	

【表 4】

ジョーンズ試薬	CrO ₃ /H ₂ SO ₄ 水溶液、2 M 溶液	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
K ₂ HPO ₄	リン酸水素二カリウム (リン酸水素カリウム)	
KOAc	酢酸カリウム	
K ₃ PO ₄	リン酸三カリウム	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LG	脱離基	
LiOH	水酸化リチウム	10
MeOH	メタノール	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
MsOH または MSA	メチルスルホン酸/メタンスルホン酸	
NaCl	塩化ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₃	亜硫酸ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	20
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NH ₃	アンモニア	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	
NH ₄ ⁺ HCO ₂ ⁻	ギ酸アンモニウム	
NMM	N-メチルモルホリン	
OTf	トリフラートまたはトリフルオロメタンスルホネート	
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)	30
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム(II)	

【表 5】

Pd/C	パラジウム／炭素
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1' -ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェ ロセン]ジクロロパラジウム(II)
Ph ₃ PCl ₂	トリフェニルホスフィン ジクロライド
PG	保護基
POCl ₃	オキシ塩化リン
PPTS	ピリジニウム p-トルエンスルホネート
i-PrOH または IPA	イソプロパノール
PS	ポリスチレン
RT または rt	室温
SEM-Cl	2-(トリメチルシリル)エトキシメチル ク ロライド
SiO ₂	酸化ケイ素
SnCl ₂	塩化スズ(II)
TBAF	テトラ-n-ブチルアンモニウム フルオ ライド
TBAI	テトラ-n-ブチルアンモニウム アイオ ダイド
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
THP	テトラヒドロピラン
TMSCHN ₂	トリメチルシリルジアゾメタン
TMSCH ₂ N ₃	トリメチルシリルメチルアジド
T3P	プロパンホスホン酸無水物
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン
pTsOH	p-トルエンスルホン酸

10

20

【0118】

IV. 生物学

リゾリン脂質は、膜由来生理活性脂質メディエーターである。リゾリン脂質としては、これらに限定はされないが、リゾホスファチジン酸（1-アシル-2-ヒドロキシー-sn-グリセロ-3-ホスフェート；LPA）、スフィンゴシン 1-ホスフェート（S1P）、リゾホスファチジルコリン（LPC）、およびスフィンゴシルホスホリルコリン（SPC）が挙げられる。リゾリン脂質は、細胞増殖、分化、生存、遊走、接着、侵襲、および形態形成などの、基本的な細胞の機能に影響する。これらの機能は、神経形成、血管形成、創傷治癒、免疫、および発癌などの、多くの生物学的プロセスに影響を与える。

【0119】

LPAは、自己分泌および傍分泌の様式で、特定のGタンパク質共役型受容体（GPCR）のセットを介して作用する。LPAがその同族のGPCR（LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅、LPA₆）に結合することによって、細胞内シグナル伝達経路を活性化し、様々な生物学的応答が生じる。

【0120】

LPAなどのリゾリン脂質は、主な対応するリン脂質（例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、およびスフィンゴミエリン）と比較して、定量的に少数の脂質の種類である。LPAは生物学的なエフェクター分子としての役割を有し、これらに限定されないが、血圧、血小板活性化、および平滑筋収縮への影響などの様々な生理学的機能、並びに細胞成長、細胞円形化、神経突起退縮、およびアクチンストレスファイバー形成、および細胞遊走などの広い範囲での細胞効果を有する。LPAの効果は、主

30

40

50

に受容体に介在される。

【0121】

LPAによるLPA受容体(LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅、LPA₆)の活性化は、さまざまな下流のシグナル伝達カスケードを介在する。これらとしては、限定はされないが、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)活性化、アデニル酸シクラーゼ(AC)阻害／活性化、ホスホリパーゼC(PLC)活性化／Ca²⁺動員、アラキドン酸放出、Akt／PKB活性化、並びに低分子量GTPアーゼ、Rho、ROCK、Rac、およびRasの活性化が挙げられる。LPA受容体活性化によって影響される他の経路は、これらに限定はされないが、環状アデノシンリン酸(cAMP)、細胞分裂周期42／GTP結合タンパク質(Cdc42)、癌原遺伝子セリン／スレオニンタンパク質キナーゼRaf(c-Raf)、癌原遺伝子チロシンタンパク質キナーゼSrc(c-src)、細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)、限局性接着キナーゼ(FAK)、グアニンヌクレオチド交換因子(GEF)、グリコーゲン合成酵素キナーゼ3b(GSK3b)、c-junアミノ末端キナーゼ(JNK)、MEK、ミオシン軽鎖II(MLCII)、核因子kB(NF-kB)、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体活性化、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)、タンパク質キナーゼA(PKA)、タンパク質キナーゼC(PKC)、ras関連C3ボツリヌストキシン基質1(RAC1)が挙げられる。実際の経路および実現された終点は、受容体の使用、細胞型、受容体またはシグナル伝達タンパク質の発現量、およびLPA濃度などの様々な変数に依存する。ほとんど全ての哺乳動物細胞、組織、および臓器は、いくつかのLPA受容体サブタイプを共発現しており、これはLPA受容体シグナルが協同的な様式であることを示す。LPA₁、LPA₂、およびLPA₃は、高いアミノ酸配列の類似性が共通する。

【0122】

LPAは活性化血小板、活性化脂肪細胞、神経細胞、および他の細胞型から生産される。モノアシルグリセロールキナーゼ、ホスホリパーゼA₁、分泌型ホスホリパーゼA₂、およびオートタキシンなどのリゾホスホリパーゼD(LysopLD)に関連する多くの酵素経路によって、血清LPAが生産される。いくつかの酵素はLPAの分解に関わる：リゾホスホリパーゼ、脂質ホスフェートホスファターゼ、およびエンドフィリンなどのLPAアシルトランスフェラーゼ。ヒト血清におけるLPA濃度は、1～5 μMであると推定される。血清LPAはアルブミン、低比重リポタンパク質、または他のタンパク質に結合し、これが迅速な分解からLPAを保護する可能性がある。1-パルミトイル(16:0)、1-パルミトレオイル(16:1)、1-ステアロイル(18:0)、1-オレオイル(18:1)、1-リノレオイル(18:2)、および1-アラキドニル(20:4) LPAなどの、異なるアシル鎖の長さおよび飽和度を有するLPA分子種が自然発生する。定量的に少数のアルキルLPAは、アシルLPAと同様の生物学的活性を有し、異なるLPA種はさまざまな効率でLPA受容体サブタイプを活性化する。

【0123】

LPA受容体

LPA₁(以前はVZG-1／EDG-2／mrec1.3と呼ばれていた)は、3種類のGタンパク質、Gi/o、Gq、およびG_{12/13}と共役する。これらのGタンパク質の活性化を通して、LPAはLPA₁を介して、これらに限定はされないが、細胞増殖、血清応答配列(SRE)活性化、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)活性化、アデニル酸シクラーゼ(AC)阻害、ホスホリパーゼC(PLC)活性化、Ca²⁺動員、Akt活性化、およびRho活性化などの様々な細胞性応答を誘導する。

【0124】

LPA₁の幅広い発現が成体マウスにおいて観測され、精巣、脳、心臓、肺、小腸、胃、脾臓、胸腺、および骨格筋において明確に存在する。同様に、ヒトの組織はまたLPA₁を発現し、脳、心臓、肺、胎盤、結腸、小腸、前立腺、精巣、卵巣、脾臓、脾臓、腎臓、骨格筋、および胸腺において存在する。

【0125】

LPA₂ (EDG-4) はまた、3種類のGタンパク質、G_{i/o}、G_q、およびG_{12/13}と共役し、LPA誘導性細胞シグナル伝達を介在する。LPA₂の発現は、成体マウスの精巣、腎臓、肺、胸腺、脾臓、および胃において、並びにヒトの精巣、脾臓、前立腺、胸腺、脾臓、および末梢血白血球において観測される。LPA₂の発現は、様々な癌細胞株において上方制御されており、3'非転写領域において変異を有する、いくつかのヒトLPA₂転写バリエーションが観測された。マウスにおけるLPA₂の標的欠失は、明らかな表現型異常性を示していないが、マウス胎児線維芽細胞(MEF)の初代培養において、通常のLPAシグナル伝達(例えば、PLC活性化、Ca²⁺動員、およびストレスファイバー形成)の有意な消失が示された。lpa1(-/-) lpa2(-/-)二重欠損マウスの生成によって、二重欠損MEFにおいて、細胞増殖、AC阻害、PLC活性化、Ca²⁺動員、JNKおよびAkt活性化、およびストレスファイバー形成などの、多くのLPA誘導性応答が存在しないか、または大きく減少していることが明らかになった。これらの全ての応答は、AC阻害を除いて(LPA₁(-/-)MEFにおいて、AC阻害はほとんど消失している)、LPA₁(-/-)またはLPA₂(-/-)MEFのいずれかにおいて部分的に影響するのみである。LPA₂は、少なくともいくつかの細胞型において、通常のLPA介在シグナル伝達応答に寄与する(Choi et al, Biochemica et Biophysica Acta 2008, 1781, p531-539)。

10

【0126】

LPA₃ (EDG-7) は、G_{i/o}およびG_qと共役するが、G_{12/13}とは共役しない能力において、LPA₁およびLPA₂と異なり、飽和アシル鎖を有するLPA種に対する応答が少ない。LPA₃は、PLC活性化、Ca²⁺動員、AC阻害/活性化、およびMAPK活性化などの多面的なLPA誘導性シグナル伝達を介在することができる。神経芽腫細胞におけるLPA₃の過剰発現は神経突起伸長につながり、一方でLPA₁またはLPA₂の過剰発現は、LPAによって刺激された場合に神経突起退縮および細胞円形化につながる。LPA₃の発現は、成体マウスの精巣、腎臓、肺、小腸、心臓、胸腺、および脳において観察される。ヒトにおいては、心臓、脾臓、前立腺、精巣、肺、卵巣、および脳(前頭皮質、海馬、および扁桃体)に存在する。

20

【0127】

LPA₄ (p2y₉/GPR23) は、LPA₁、LPA₂、およびLPA₃と比較して多様な配列であり、血小板活性化因子(PAF)受容体に近い類似性を有する。LPA₄は、LPA誘導性のCa²⁺動員およびcAMP蓄積、およびAC活性化のためのGタンパク質Gsへの機能的カップリング、並びに他のGタンパク質へのカップリングを介在する。LPA₄遺伝子は卵巣、脾臓、胸腺、腎臓および骨格筋に発現する。

30

【0128】

LPA₅ (GPR92) はGPCRのプリンクラスター(purinoccluster)の一員であり、LPA₄に構造的に最も近い関連がある。LPA₅はヒトの心臓、胎盤、脾臓、脳、肺および腸において発現する。LPA₅はまた、消化管のCD8+リンパ球コンパートメントにおいて、非常に高い発現を示す。

【0129】

LPA₆ (p2y₅) はGPCRのプリンクラスターの一員であり、LPA₄に構造的に最も近い関連がある。LPA₆はG_{12/13}-Rhoshシグナル伝達経路に共役したLPA受容体であり、ヒトの毛包の内毛根鞘において発現される。

40

【0130】

生物学的活性の説明

創傷治癒

通常の創傷治癒は、傷害を修復すると同時に、細胞性の可溶性因子、およびマトリクス成分が機能する、非常に組織的な一連の事象によって生じる。治癒応答は、4つの幅広い、重複するフェーズ-止血、炎症、増殖、およびリモデリングにおいて起こると説明することができる。多くの増殖因子およびサイトカインが創傷部位に放出され、創傷治癒プ

50

ロセスを開始し、持続させる。

【0131】

創傷が生じると、損傷した血管が血小板を活性化する。活性化された血小板は、生理活性メディエーターの放出によって細胞増殖、細胞遊走、血液凝固、および血管形成を誘導することによって、その後の修復プロセスにおいて重要な役割を有する。LPAは活性化血小板から放出される、そのようなメディエーターの1つであり；これが、内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞、およびケラチン生成細胞などの周辺細胞への分裂促進／遊走の影響と共に、血小板凝集を誘導する。

【0132】

マウスにおける皮膚損傷へのLPAの局所的塗布は、二次的炎症を発症することなく、細胞増殖／遊走を増加させることによって、修復プロセス（創傷閉鎖および新たな上皮の厚さの増加）を促進する。

【0133】

真皮特徴的な細胞外マトリクス（ECM）の分泌および形成によって線維芽細胞が増殖し、真皮の修復を開始すると、増殖因子およびサイトカインによる真皮線維芽細胞の活性化によって、創傷の端からフィブリン凝血によって形成された仮のマトリクスへ、その後の遊走が生じる。創傷中の線維芽細胞の数の上昇、およびECMの継続的な沈殿によって、新たに形成された肉芽組織に対して小さな牽引性の力が働き、マトリクスの剛直性が向上する。機械的な応力の上昇は、トランスフォーミング増殖因子β（TGFβ）と共に、α-平滑筋アクチン（α-SMA）発現、およびその後の線維芽細胞の筋線維芽細胞への形質転換を誘導する。筋線維芽細胞は、筋線維芽細胞の収縮を通して、およびECM成分の生産によって、肉芽組織のリモデリングを促進する。

【0134】

LPAは、増殖、遊走、分化、および収縮などの創傷治癒における線維芽細胞の多くの重要な機能を制御する。開放創を埋めるために、線維芽細胞増殖は創傷治癒に必要である。対照的に、線維症は、ECMおよび炎症性サイトカインを活発に合成する筋線維芽細胞の、著しい増殖および蓄積によって特徴づけられる。LPAは、上皮および内皮細胞（EC）、マクロファージ、ケラチン生成細胞、および線維芽細胞などの、創傷治癒において重要な細胞型の増殖の、上昇または抑制のいずれかを可能にする。LPA₁受容体欠損マウスから単離した線維芽細胞の、LPA刺激性の増殖が減少したことが観察されたことから、LPA誘導性増殖におけるLPA₁の役割が提示された(Mills et al, Nat Rev. Cancer 2003; 3: 582-591)。LPAは線維芽細胞接着、遊走、分化および収縮に不可欠な細胞骨格の変化を誘導する。

【0135】

線維症

組織損傷は、複雑な一連の宿主創傷治癒応答を開始し；うまくいけば、これらの応答は通常の組織構造および機能を回復する。そうでなければ、これらの応答は組織線維症および機能喪失を導きうる。

【0136】

臓器および組織の大半について、線維症の発達は多くの事象および因子に関連する。線維症の発達に関連する分子としては、タンパク質またはペプチド（線維化促進性のサイトカイン、ケモカイン、マトロプロテイナーゼなど）およびリン脂質が挙げられる。線維症の発達に関連するリン脂質としては、血小板活性化因子（PAF）、ホスファチジルコリン、スフィンゴシン-1 ホスフェート（S1P）およびリゾホスファチジン酸（LPA）が挙げられる。

【0137】

多くの筋ジストロフィーは、筋肉組織の進行性の衰弱および萎縮によって、および広範囲の線維症によって特徴付けられる。培養した筋芽細胞のLPA処理が、結合組織増殖因子（CTGF）の有意な発現を誘導することが示されている。CTGFは次いで、コラーゲン、フィブロネクチンおよびインテグリンの発現を誘導し、これらの筋芽細胞の脱分化

10

20

30

40

50

を誘導する。様々な細胞型を L P A で処理することによって、再現可能な、高い程度の C T G F の誘導が誘発される(J.P. Pradere, et al., LPA1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis, J. Am. Soc. Nephrol. 18 (2007) 3110-3118; N. Wiedmaier, et al., Int J Med Microbiol; 298(3-4):231-43, 2008)。C T G F は、T G F β と共に下流のシグナル伝達を行う、線維化促進性のサイトカインである。

【0138】

歯肉線維腫症の発達に関連する、歯肉上皮細胞による C T G F の発現は、L P A 処理によって悪化することが分かった(A. Kantarci, et al., J. Pathol. 210 (2006) 59-66)。

【0139】

L P A は肺線維症の進行に関連する。インビトロにおいて、L P A は星細胞および肝細胞増殖を誘導する。これらの活性化細胞は、肝臓における E C M の蓄積の原因となる主な細胞型である。さらに L P A 血漿量は、齧歯類の C C L₄ 誘導性肝線維症、またはヒトの C 型肝炎ウイルス誘導性肝線維症において上昇する(N. Watanabe, et al., Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity, Life Sci. 81 (2007) 1009-1015; N. Watanabe, et al., J. Clin. Gastroenterol. 41 (2007) 616-623)。

【0140】

ブレオマイシンを注射したウサギおよび齧歯類において、気管支肺胞洗浄液中のリン脂質濃度の上昇が報告されている(K. Kuroda, et al., Phospholipid concentration in lung lavage fluid as biomarker for pulmonary fibrosis, Inhal. Toxicol. 18 (2006) 389-393; K. Yasuda, et al., Lung 172 (1994) 91-102)。

【0141】

L P A は心臓疾患および心筋リモデリングに関連する。患者において、血清 L P A 量は心筋梗塞の後に上昇し、L P A はラットの心線維芽細胞増殖およびコラーゲン生産を刺激する(Chen et al. FEBS Lett. 2006 Aug 21;580(19):4737-45)。

【0142】

肺線維症

肺において、傷害に対する異常な創傷治癒応答は、線維性肺疾患の発症に起因する。特発性肺線維症(I P F)などの線維性肺疾患は、高い罹病率および死亡率に関連する。

【0143】

L P A は肺線維症において、線維芽細胞の動員に重要なメディエーターである。L P A および L P A₁ は、肺線維症において重要な病原性の役割を示す。線維芽細胞の化学誘引物質活性は、肺線維症を有する患者の肺において重要な役割を示す。L P A₁ 受容体刺激の線維化促進性効果は、いずれも線維化促進性の事象である、L P A₁ 受容体介在性の血管漏出および線維芽細胞動員の増加によって説明される。L P A-L P A₁ 経路は、I P F における線維芽細胞遊走および血液漏出を介在する役割を有する。最終的な結果は、この線維化状態を特徴付ける、異常な治癒プロセスである。

【0144】

L P A₁ 受容体は、I P F を有する患者から得られる線維芽細胞において、最も高く発現している L P A 受容体である。さらに、I P F 患者から得られる B A L は、2 つの L P A₁-L P A₃ 受容体アンタゴニストである K i 1 6 4 2 5 によって阻害される、ヒト胎児肺線維芽細胞の走化性を誘導した。実験的なブレオマイシン誘導性肺傷害マウスモデルにおいて、L P A 量が非曝露対照と比較して、気管支肺胞洗浄サンプルにおいて、L P A 量が高いことが示された。L P A₁ ノックアウトマウスは、ブレオマイシン誘発の後、線維芽細胞の蓄積および血管漏出が減少し、線維症から保護される。I P F を有するヒト対象において、健康な対照と比較して、気管支肺胞洗浄サンプルにおいて高い L P A 量が観測された。これらのサンプルにおける線維芽細胞の化学走性活性の上昇は、K i 1 6 4 2 5 によって阻害され、線維芽細胞の遊走は L P A-L P A 受容体経路によって介在されることが示された(Tager et al. Nature Medicine, 2008, 14, 45-54)。

【0145】

L P A - L P A₁経路は、肺線維症における線維芽細胞動員および血管漏出に重要である。

$\alpha v \beta 6$ インテグリンによる潜在的なT G F - β の活性化は、肺傷害および線維症の発達に重要な役割を有する(Munger et al. Cell, vol. 96, 319-328, 1999)。L P Aはヒトの肺上皮性細胞における、 $\alpha v \beta 6$ 介在性T G F - β 活性化を誘導する(Xu et al. Am. J. Pathology, 2009, 174, 1264-1279)。L P A誘導性 $\alpha v \beta 6$ 介在性T G F - β 活性化は、L P A₂受容体によって介在される。正常なヒト肺組織と比較して、I P F患者からの肺線維症領域における上皮性細胞および間葉性細胞において、L P A₂受容体の発現が上昇する。L P A - L P A₂経路は、肺線維症におけるT G F - β 経路の活性化に寄与する。いくつかの実施態様において、L P A₂を阻害する化合物は、肺線維症の治療において有効性を示す。いくつかの実施態様において、L P A₁およびL P A₂の両方を阻害する化合物は、L P A₁またはL P A₂のみを阻害する化合物と比較して、肺線維症の治療において改善された有効性を示す。

【0146】

L P A₁アンタゴニストB M S - 9 8 6 0 2 0は、I P F患者の26週の臨床試験において、F V C（努力肺活量）減少率の有意な減少を示した(Palmer et al., Chest, 2018, 154, 1061-1069)。

【0147】

腎線維症

L P AおよびL P A₁は、腎線維症の原因に関連する。L P Aは糸球体メサンギウム細胞の増殖および収縮の両方に影響し、そのため、増殖性糸球体腎炎に関わる(C.N. Inoue, et al., Clin. Sci. (Colch.) 1999, 96, 431-436)。腎線維症の動物モデル[片側尿管結紮(U U O)]において、腎臓L P A受容体は基本条件下で、L P A₂ > L P A₃ = L P A₁ >> L P A₄の発現順で発現されることが分かった。このモデルは、腎炎、線維芽細胞活性化、および尿細管間質における細胞外マトリクスの蓄積などの、腎線維症の発達の加速した様式を模倣するものである。U U Oは有意にL P A₁受容体発現を誘導した。これは、腎臓の外植片から調整された培地において、腎臓L P A生産(3.3倍上昇)と同等であった。対側の腎臓は、L P A放出およびL P A受容体発現において、有意な変化を示さなかった。これは、線維症におけるL P Aの機能の必要条件が満たされたことを示す：リガンド(L P A)の生産、およびその受容体(L P A₁受容体)の1つの誘導(J.P. Pradere et al., Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1781, 582-587)。

【0148】

L P A₁受容体がノックアウトされたマウス(L P A₁(-/-))において、腎線維症の発達が著しく減少した。L P A受容体アンタゴニストK i 1 6 4 2 5で処理されたU U Oマウスは、L P A₁(-/-)マウスの特性によく類似していた。

L P Aは単球/マクロファージの腹腔内における蓄積に関わることができ、L P Aはヒト線維芽細胞の初代培養において、線維化促進性サイトカインC T G Fの発現を誘導することができる(J.S. Koh, et al., J. Clin. Invest., 1998, 102, 716-727)。

【0149】

マウスの上皮性肝臓細胞株M C TのL P A処理により、線維化促進性サイトカインC T G Fの発現の急速な上昇が誘導された。C T G Fは、U U O誘導性の尿細管間質性線維症(T I F)において重要な役割を有し、T G F β の線維化促進性活性に関わる。この誘導は、L P A受容体アンタゴニストK i 1 6 4 2 5との併用療法によって、ほとんど完全に抑制された。ある局面において、腎臓におけるL P Aの線維化促進性活性は、C T G Fの誘導に関わる腎臓細胞における、L P Aの直接的な機能に起因する。

【0150】

肝線維症

L P Aは、肝臓の疾患および線維症に関わる。血漿L P A量および血清オートタキシン(L P A生産に重要な酵素)は、線維症の上昇に関連して、肝炎患者および肝臓傷害の動物モデルにおいて上昇する。L P Aはまた、肝臓細胞の機能を制御する。L P A₁および

L P A₂受容体は、マウスの肝臓星細胞によって発現され、L P Aは肝臓の筋繊維芽細胞の遊走を刺激する。

【0151】

眼線維症

L P Aは眼における創傷治癒に関する。L P A₁およびL P A₃受容体は、正常なウサギ角膜上皮細胞、角膜質実細胞、および内皮細胞において検出可能であり、L P A₁およびL P A₃発現は、傷害の後、角膜上皮細胞において上昇する。

L P Aおよびそのホモログが水性の体液およびウサギの目の涙液中に存在し、これらの量は、ウサギの角膜傷害モデルにおいて上昇する。

L P Aはウサギの角膜内皮および上皮細胞中で、アクチンストレスファイバーの形成を誘導し、角膜線維芽細胞の収縮を促進する。L P Aはまた、ヒト網膜色素上皮細胞の増殖を刺激する。

10

【0152】

心線維症

L P Aは心筋梗塞および心線維症に関連する。心筋梗塞(MI)の後、患者において血清L P A量が上昇し、ラット心線維芽細胞によって、L P Aの増殖およびコラーゲン生成(線維症)が刺激される。L P A₁およびL P A₃受容体の両方が、ヒト心臓組織において高発現している。

【0153】

線維症の治療

ある局面において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物における線維症の治療または予防に用いられる。ある局面において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物における臓器または組織の線維症の治療に用いられる。ある局面は、哺乳動物において線維症の症状を予防するための方法であって、治療上の有効量の式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、1つ以上の線維症の病状の発症のリスクのある哺乳動物に投与することを特徴とする方法である。ある局面において、哺乳動物は、臓器または組織の線維症のリスクを増加させることが知られている、1つ以上の環境条件に晒されている。ある局面において、哺乳動物は、肺、肝臓、または腎線維症のリスクを増加させることが知られている、1つ以上の環境条件に晒されている。ある局面において、哺乳動物は、臓器または組織の線維症の発症の遺伝性素因を有する。ある局面において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、傷害後の瘢痕化を防ぐまたは最小限にするために、哺乳動物に投与される。ある局面において、傷害は手術を含む。

20

【0154】

本明細書で用いられる用語「線維症」または「線維化傷害」は、細胞および／もしくはフィブロネクチンおよび／もしくはコラーゲンの異常な蓄積、並びに／または線維芽細胞組の動員の増加に関連する病状をいい、これらに限定はされないが、心臓、腎臓、肝臓、関節、肺、胸膜組織、胸膜組織、皮膚、角膜、網膜、筋骨格および消化管などの個々の臓器または組織の線維症が挙げられる。

30

【0155】

線維症に関連する疾患、傷害、または病状の例としては、これらに限定はされないが、リウマチ性関節炎、強皮症、狼瘡、特発性間質性肺炎、放射線誘発線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、強皮症、慢性喘息、珪肺症、アスベスト誘発肺または胸膜線維症、急性肺傷害および急性呼吸窮迫症(細菌性肺炎誘発性、外傷誘発性、ウイルス肺炎誘発性、人工呼吸器誘発性、非肺敗血症誘発性、および吸引誘発性など)などの、例えば、突発性肺線維症、全身性炎症疾患の二次的な肺線維症などの、線維症に関連する肺疾患；狼瘡および強皮症、糖尿病、糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、IgA腎症、高血圧、同種移植およびアルポートなどの、例えば、全身性炎症疾患の二次的な糸球体腎炎などの、傷害／線維症(腎線維症)に関連する慢性腎症；例えば強皮症、および放射線誘発腸線維症などの、腸線維症；例えば、硬変、アルコール誘発肝線維症、非アルコール性脂肪性肝炎

40

50

(NASH)、胆管損傷、原発性胆汁性肝硬変、感染またはウイルス誘発肝線維症（例えば、慢性HCV感染）、および自己免疫性肝炎などの肝線維症；例えば、放射線誘発性、頭頸部線維症；例えば、LASIK（レーザー補助インサイチュ角膜曲率形成術）、角膜移植、および線維柱帯切除術などの角膜瘢痕；例えば、熱傷誘発または外科性肥厚性瘢痕およびケロイド；並びに、他の線維性疾患、例えば、サルコイドーシス、強皮症、脊髄傷害／線維症、骨髄線維症、血管性再狭窄、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、混合性結合組織病、およびペイロニー病が挙げられる。

【0156】

ある局面において、以下の限定されない疾患、障害、または病状の例のうちの1つを患っている哺乳動物は、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩による治療から利益を得るだろう：アテローム性動脈硬化症、血栓症、心臓疾患、血管炎、瘢痕組織形成、再狭窄、静脈炎、COPD（慢性閉塞性肺疾患）、肺血圧症、肺線維症、肺炎、腸癒着、膀胱線維症および膀胱炎、鼻腔の線維症、副鼻腔炎、好中球によって介在される炎症、および線維芽細胞によって介在される線維症。

【0157】

ある局面において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、臓器もしくは組織の線維症を有する、または臓器もしくは組織の線維症を発症する素因を有する哺乳動物に、線維症の治療に用いられる1つ以上の他の薬剤と共に、投与される。ある局面において、1つ以上の薬剤としては、コルチコステロイドが挙げられる。ある局面において、1つ以上の薬剤としては、免疫抑制剤が挙げられる。ある局面において、1つ以上の薬剤としては、B細胞アンタゴニストが挙げられる。ある局面において、1つ以上の薬剤としては、ウテログロビンが挙げられる。

【0158】

ある局面において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物における皮膚疾患の治療に用いられる。本明細書で用いられる用語「皮膚疾患」は、皮膚の障害をいう。そのような皮膚疾患としては、これらに限定はされないが、アトピー性皮膚炎、水疱症、膠原病、乾癬、強皮症、乾癬病変、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、酒さ、創傷治癒、瘢痕、肥厚性瘢痕、ケロイド、川崎病、酒さ、シェーグレン・ラルソン症候群、蕁麻疹などの、皮膚の増殖性または炎症性障害が挙げられる。ある局面において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、全身性硬化症の治療に用いられる。

【0159】

疼痛

組織傷害の後にLPAが放出されるため、LPA₁は神経障害性疼痛の開始に重要な役割を有する。LPA₁は、LPA₂またはLPA₃とは異なり、後根神経節(DRG)および後根ニューロンのいずれにおいても発現される。LPA₁およびLPA₁欠損マウスについて、アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド(AS-ODN)を用いることによって、LPA誘発性機械的アロディニアおよび痛覚過敏が、LPA₁依存性の様式で介在されることが分かった。LPA₁および下流のRho-ROCKの活性化は、神経障害性疼痛のシグナル伝達の開始において役割を有する。ボツリヌス菌C3細胞外酵素(BOTXC3、Rho阻害剤)またはY-27632(ROCK阻害剤)による前処理によって、神経損傷マウスにおけるアロディニアおよび痛覚過敏が完全に消失された。LPAはまた、BOTXC3によって予防される後根の脱髄を誘発した。傷害による後根の脱髄は、LPA₁欠損マウスまたはAS-ODN注射野生型マウスにおいては観察されなかった。LPAシグナル伝達は、LPA₁およびRho依存性の様式で、タンパク質キナーゼCγ(PKCγ)および電位開口型カルシウムチャネルα2δ1サブユニット(Caα2δ1)などの、重要な神経障害性疼痛マーカーを誘発するように思われる(M. Inoue, et al., Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling, Nat. Med. 10 (2004) 712-718)。

【0160】

ある局面において、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物における疼痛の治療において用いられる。ある局面において、疼痛は急性疼痛または慢性疼痛である。別の局面において、疼痛は神経障害性疼痛である。

ある局面において、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、線維筋痛症の治療に用いられる。ある局面において、線維筋痛症は、（自発）収縮筋における線維性癒痕組織の形成から生じる。線維症は組織に結合し、血流を阻害することで、疼痛が生じる。

【0161】

癌

リゾリン脂質受容体シグナル伝達は、癌の病因において役割を有する。リゾホスファチジン酸（LPA）およびそのGタンパク質共役受容体（GPCR）LPA₁、LPA₂、および／またはLPA₃は、いくつかの種類の癌の進行において役割を有する。癌の開始、進行、および転移は、細胞増殖および成長、生存、および抗アポトーシス、細胞遊走、外来細胞の規定の細胞層および／または臓器への浸透、並びに血管形成の促進などの、いくつかの並行する、逐次的なプロセスに関係する。生理学および病態生理学的条件における、LPAシグナル伝達によるこれらのプロセスのそれぞれの制御は、特にLPA受容体またはATX／lysoPLDの量において、癌の治療のためのLPAシグナル伝達経路の調節の潜在的な治療上の有用性を明確に示す。オートタキシン（ATX）は、血管形成、並びに細胞成長、遊走、生存、および分化の促進などの無数の生物学的活性を、LPAの生産によって刺激する、ヒトメラノーマ細胞の条件培地から最初に単離された全転移性酵素である(Mol Cancer Ther 2008;7(10):3352-62)。

【0162】

LPAは、そのGPCRを介してシグナルを送ることで、下流の多数のエフェクター経路の活性化が起こる。そのような下流のエフェクター経路は、癌において役割を有する。LPAおよびそのGPCRは、主な発癌性シグナル伝達経路を介して癌に関連する。

【0163】

LPAは細胞の運動性および侵襲性を上昇させることによって、腫瘍形成に寄与する。LPAは卵巣癌の開始または進行に関連している。LPAは卵巣癌患者の腹水中に、有意な濃度（2～80 μM）で存在する。卵巣癌細胞は、正常な卵巣表面上皮細胞である、上皮性卵巣癌の前駆体と比較すると、増加した量のLPAを恒常的に生産する。対照と比較して、上昇したLPA量はまた、初期段階の卵巣癌を有する患者からの血漿においても検出される。LPA受容体（LPA₂およびLPA₃）はまた、正常な卵巣表面上皮細胞と比較して、卵巣癌細胞においても過剰発現している。LPAは、卵巣癌細胞においてCox-2 mRNAの転写活性化、および転写後の増強を介して、Cox-2の発現を刺激する。Cox-2によって生産されるプロスタグランジンはヒトの多くの癌に関連し、Cox-2活性の薬理的阻害は、結腸癌の進行を軽減し、家族性腺腫様ポリープ症を有する患者における腫瘍の大きさおよび数を減少させる。LPAはまた、前立腺癌、乳癌、黒色腫、頭頸部癌、腸癌（大腸癌）、甲状腺癌および他の癌の、開始または進行に関連している(Gardell et al, Trends in Molecular Medicine, vol. 12, no. 2, p 65-75, 2006; Ishii et al, Annu. Rev. Biochem, 73, 321-354, 2004; Mills et al., Nat. Rev. Cancer, 3, 582-591, 2003; Murph et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1781, 547-557, 2008)。

【0164】

LPAへの細胞性応答は、リゾホスファチジン酸受容体によって介在される。例えば、LPA受容体は、膵臓癌細胞株の遊走および侵襲の両方を介在し：LPA₁およびLPA₃（Ki16425）のアンタゴニスト、およびLPA₁特異的siRNAは、LPAに対する応答におけるインビトロ遊走、および膵臓癌患者の腹水（腹水症）を効率的に阻害し：さらに、Ki16425は、高い腹膜転移性の膵臓癌細胞株の、LPA誘発性および腹水誘発性侵襲活性を阻害した(Yamada et al, J. Biol. Chem., 279, 6595-6605, 2004)。

【0165】

大腸癌細胞株は、有意な LPA_1 mRNA 発現を示し、細胞遊走および血管新生因子の生産によって、 LPA に応答する。 LPA 受容体の過剰発現は、甲状腺癌の病因において役割を有する。 LPA_3 は本来、 LPA が前立腺癌細胞の自己分泌増殖を誘導する能力と併せて、前立腺癌細胞からクローン化された。

【0166】

LPA は多くの種類のがんにおいて、癌の進行の促進性の役割を有する。 LPA は前立腺癌細胞株から生産され、その増殖を誘発する。 LPA は LPA_1 シグナル伝達を介して、ヒト結腸癌 DLD1 細胞増殖、遊走、接着、および血管新生因子の分泌を誘発する。他のヒト結腸癌細胞株 (HT29 および WIDR) において、 LPA は細胞増殖および血管新生因子の分泌を促進する。他の結腸癌細胞株において、 LPA_2 および LPA_3 受容体活性化によって、細胞の増殖が生じる。 LPA 代謝、受容体シグナル伝達の特定の阻害、および／または下流のシグナル導入経路の阻害の、遺伝的または薬理学的操作は、癌治療の手法を表している。

【0167】

LPA および他のリン脂質が、卵巣癌細胞株中のインターロイキン-8 (IL-8) の発現を刺激することが報告されている。いくつかの実施態様において、卵巣癌における IL-8 の高い濃度はそれぞれ、化学療法に対する不良な初期応答、および予後不良に相関する。動物モデルにおいて、IL-8 および血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) などの他の増殖因子の発現は、増加した腫瘍形成能、腹水の生成、血管形成、および卵巣癌細胞の侵襲に関連する。いくつかの局面において、IL-8 は卵巣癌において、癌の進行、薬物耐性、および予後の重要なモジュレーターである。いくつかの実施態様において、式 (I) で示される化合物は、卵巣癌細胞株において IL-8 発現を阻害または減少させる。

【0168】

ある局面において、式 (I) で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、癌の治療に用いられる。ある局面において、式 (I) で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、悪性および良性の増殖性疾患の治療に用いられる。ある局面において、式 (I) で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、腫瘍細胞の増殖、癌、胸膜中皮腫 (Yamada, Cancer Sci., 2008, 99(8), 1603-1610)、または胸膜性中皮腫の侵襲および転移、癌性疼痛、骨転移 (Boucharaba et al, J. Clin. Invest., 2004, 114(12), 1714-1725; Boucharaba et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 2006, 103(25) 9643-9648) を予防または軽減するために用いられる。ある局面は、哺乳動物の癌を治療する方法であって、哺乳動物に式 (I) で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および第二治療剤を投与することの特徴とする前記方法であって、ここで、第二治療剤は抗癌剤である。

【0169】

本明細書で用いられる用語「癌」は、制御不可能な方法で増殖し、いくつかの場合には、転移 (伝播) する傾向にある、細胞の異常増殖をいう。癌の種類としては、これらに限定はされないが、転移を有する、または有さない疾患の任意のステージの固形腫瘍 (膀胱、腸、脳、乳房、子宮内膜、心臓、腎臓、肺、リンパ組織 (リンパ腫)、卵巣、脾臓または他の内分泌臓器 (甲状腺)、前立腺、皮膚 (黒色腫または基底細胞癌) など)、または血液腫瘍 (白血病など) が挙げられる。

【0170】

癌の限定されない例としてはさらに、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄白血病、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫瘍／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌 (骨肉腫および悪性線維性組織球腫)、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、脳および脊髄腫瘍、乳癌、気管腫瘍、バーキットリンパ腫、頸部癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚 T 細胞性リンパ腫、胎児性腫瘍、子宮内膜癌、上衣芽細胞腫、上衣腫、食道癌、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、眼腫瘍、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、胃 (胃) 癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍 (GIST)、消化管間質細胞腫瘍、胚細胞腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞

10

20

30

40

50

(肝臓) 癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍 (膵内分泌部)、カポジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭癌、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、肝臓癌、非小細胞性肺癌、小細胞肺癌、バーキットリンパ腫、皮膚T細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、髄芽腫、髄様上皮腫、黒色腫、中皮腫、口腔癌、慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、鼻咽頭癌、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞性肺癌、口腔癌、中咽頭癌、骨肉腫、骨原発悪性線維組織球腫、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、膵臓癌、乳頭腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞 (腎臓) 癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、肉腫、カポジ、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃 (胃) 癌、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣腫瘍、咽喉癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍が挙げられる。

10

【0171】

卵巣癌患者からの腹水および乳癌滲出液における、LPAおよびベシクルの上昇した濃度は、早期診断マーカー、予後指標、または治療に対する応答の指標となりうることを示す (Mills et al, Nat. Rev. Cancer., 3, 582-591, 2003; Sutphen et al., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 13, 1185-1191, 2004)。LPA濃度は、対応する血漿サンプル中よりも、腹水サンプル中において一貫して高い。

20

【0172】

LPA経路阻害剤 (例えば、LPA₁アンタゴニスト) が、ラット実験において、肝細胞がんの治療における化学予防性抗線維化剤であることが、最近になって明らかにされた (Nakagawaら、Cancer Cell, 2016, 30, 879-890)。

【0173】

呼吸器およびアレルギー性障害

ある局面において、LPAは呼吸器疾患の病因に寄与する。ある局面において、呼吸器疾患は喘息である。LPAの炎症性効果としては、肥満細胞の脱顆粒、平滑筋細胞の収縮、および樹状細胞からのサイトカインの放出などが挙げられる。気道平滑筋細胞、上皮性細胞、および肺線維芽細胞の全ては、LPAに対する応答を示す。LPAは、ヒト気管支上皮性細胞からのIL-8の分泌を誘発する。IL-8は、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺サルコイドーシスおよび急性呼吸窮迫症候群を有する患者からのBAL液中の上昇した濃度において見出され、IL-8は喘息患者の気道炎症および気道リモデリングを悪化させることが示されている。LPA₁、LPA₂およびLPA₃受容体は全て、LPA誘発性IL-8生産に寄与することが示されている。LPAによって活性化される多くのGPCRをクローニングする研究によって、肺におけるLPA₁、LPA₂およびLPA₃についてmRNAの存在の実証が可能になった (J.J.A. Contos, et al., Mol. Pharmacol. 58, 1188-1196, 2000)。

30

40

【0174】

傷害部位において活性化された血小板からのLPAの放出、および線維芽細胞の増殖および収縮を促進する能力は、創傷修復のメディエーターとしてのLPAの特徴である。気道疾患の文脈において、喘息は不適切な気道の「修復」プロセスによって、気道の構造的な「リモデリング」が生じる、炎症性疾患である。喘息において、気道の細胞は、アレルギー、汚染物質、他の吸引性環境薬剤、細菌およびウイルスなどの様々な発作によって、継続的な傷害に晒されており、喘息の特徴である慢性的な炎症が生じる。

【0175】

ある局面において、個々の喘息患者において、LPAなどの通常の修復メディエーターの放出が過剰になっているか、あるいは修復メディエーターの機能が不適切に延長されて

50

、不適切な気道のリモデリングが生じる。喘息において観測される、リモデリングされた気道の主な構造的特徴としては、肥厚化した網状板（気道上皮性細胞の直下にある、基底膜様構造）、筋繊維芽細胞の数の増加および活性化、平滑筋層の肥厚化、粘液腺の数の増加および粘液分泌、並びに気管壁全体の結合組織および毛細血管床における変化が挙げられる。ある局面において、LPAは気道の構造的な変化に寄与する。ある局面において、LPAは喘息における急性気道過敏症に関連する。リモデリングされた喘息気道の細胞内腔は、気管壁の肥厚化によって狭くなり、そのため気流が減少する。ある局面において、LPAは長期的な構造的なリモデリング、および喘息気道の急性過敏症に寄与する。ある局面において、LPAは喘息の急性増悪の主な特徴である過敏反応性に寄与する。

【0176】

LPAによって介在される細胞性応答に加えて、これらの応答を生じる、いくつかのLPAシグナル伝達経路の成分は、喘息に関連がある。EGF受容体の上方制御はLPAによって誘発され、喘息気道においても見られる(M. Amishima, et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 157, 1907- 1912, 1998)。慢性炎症は喘息の起因であり、LPAによって活性化される転写因子のいくつかは、炎症に関連することが知られている(Ediger et al., Eur Respir J 21:759-769, 2003)。

【0177】

ある局面において、LPAによって刺激される線維芽細胞の増殖および収縮、並びに細胞外マトリクスの分泌は、慢性気管支炎において存在する細気管支周囲の線維症、気腫、および間質性肺炎などの他の気道疾患の線維増殖性の特徴に関連する。気腫はまた、肺胞壁の軽度の線維症に関連し、これは肺胞の損傷の修復を試みていることを表すと考えられている特徴である。別の局面において、LPAは線維性間質性肺炎および閉塞性細気管支炎において役割を有し、このときコラーゲンおよび筋繊維芽細胞の両方が上昇する。別の局面において、LPAは慢性閉塞性肺疾患を構成する、様々な症候群のうちのいくつかに関連する。

【0178】

LPAのインビボでの投与は、気道過敏、痒みの搔破応答、好酸球および好中球の湿潤および活性化、血管性リモデリング、並びに侵害反射応答を誘導する。LPAはまた、マウスおよびラットの肥満細胞からのヒスタミンの放出を誘発する。急性アレルギー反応において、ヒスタミンは平滑筋の収縮、血漿滲出、および粘液の生成などの様々な応答を誘発する。血漿滲出は、その漏出およびその後の気道壁の浮腫が気道過敏症の発達に寄与するため、気道において重要である。血漿滲出は、眼性アレルギー障害における結膜腫脹、およびアレルギー性鼻炎における鼻の閉塞に進展する(Hashimoto et al., J Pharmacol Sci 100, 82 - 87, 2006)。ある局面において、LPAによって誘発された血漿滲出は、1つ以上のLPA受容体を介して肥満細胞から放出されたヒスタミンによって介在される。ある局面において、LPA受容体としては、LPA₁および／またはLPA₃が挙げられる。ある局面において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物における様々なアレルギー性障害の治療において用いられる。ある局面において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物における呼吸器疾患、障害、または病状の治療において用いられる。ある局面において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物における喘息の治療において用いられる。ある局面において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物における慢性喘息の治療において用いられる。

【0179】

本明細書で用いられる用語「呼吸器疾患」は、鼻、喉、喉頭、耳管、気管、気管支、肺、関連する筋肉（例えば、隔膜および肋間筋）および神経などの呼吸に関連する臓器に発症する疾患をいう。呼吸器関連疾患としては、これらに限定はされないが、喘息、成人呼吸窮迫症候群およびアレルギー性（外因性）喘息、非アレルギー性（内因性）喘息、急性増悪喘息、慢性喘息、臨床的喘息、夜間喘息、アレルギー誘導性喘息、アスピリン感受性喘息、運動誘発性喘息、等炭酸ガス性過換気症、小児発症喘息、成人発症喘息、咳喘息、

10

20

30

40

50

職業性喘息、ステロイド抵抗性喘息、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、慢性気管支炎または気腫などの慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧、間質性肺線維症および／または気道炎症および嚢胞性線維症、および低酸素症が挙げられる。

【0180】

本明細書で用いられる用語「喘息」は、あらゆる原因（内因性、外因性、または両方；アレルギー性または非アレルギー性）の気道狭窄に関連する肺のガス流量の変化によって特徴付けられる、肺の任意の障害をいう。用語喘息は、原因を示す1つ以上の形容詞と共に用いられうる。

【0181】

ある局面において、有効量の少なくとも1つの、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することを特徴とする、哺乳動物における慢性閉塞性肺疾患の治療または予防における、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が、本明細書において提示される。さらに、慢性閉塞性肺疾患としては、これらに限定はされないが、慢性気管支炎または気腫、肺高血圧、間質性肺線維症および／または気道炎症、および嚢胞性線維症が挙げられる。

【0182】

神経系

神経系は、LPA₁発現のための主要な部位である；脳の発達の間、そこで空間的および時間的に制御されている。オリゴデンドロサイト、中枢神経系（CNS）におけるミエリン形成細胞は、哺乳動物においてLPA₁を発現する。さらに、シュワン細胞、末梢神経系のミエリン形成細胞はまた、LPA₁を発現し、シュワン細胞の生存および形態の制御に関連する。これらの観測によって、神経形成、細胞の生存、およびミエリン形成において、受容体介在LPAシグナル伝達のために重要な機能が特定される。

【0183】

末梢神経細胞株をLPAに曝露することによって、それらのプロセスの迅速な退縮が生じ、アクチン細胞骨格のポリマー化によって部分的に介在される、細胞円形化が生じる。ある局面において、血液脳関門が損傷し、血清成分が脳に漏出する場合に、LPAは病理学的条件下で神経変性を引き起こす(Moolenaar, Curr. Opin. Cell Biol. 7:203-10, 1995)。脳皮質からの不死化CNS神経芽細胞株もまた、Rhoの活性化およびアクトミオシン相互作用を介して、LPA曝露に対して退縮応答を示す。ある局面において、LPAは虚血後神経障害に関連する(J. Neurochem. 61, 340, 1993; J. Neurochem., 70:66, 1998)。

【0184】

ある局面において、哺乳動物の神経障害の治療または予防において用いるための、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提示される。本明細書で用いられる用語「神経障害」は、これらに限定はされないが、アルツハイマー病、脳浮腫、脳虚血、脳卒中、多発性硬化症、ニューロパチー、パーキンソン病、鈍的または外科的外傷後に見られるもの（術後認知障害および脊髄または脳幹損傷など）、並びに変性椎間板症および坐骨神経痛などの神経面の障害などの、脳、脊髄、または末梢神経系の構造または機能を変化させる病状をいう。

【0185】

ある局面において、哺乳動物におけるCNS障害の治療または予防において用いるための、式（I）で記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。CNS障害としては、これらに限定はされないが、多発性硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、脳卒中、脳虚血、網膜虚血、術後認知障害、片頭痛、末梢ニューロパチー／神経障害性疼痛、脊髄損傷、脳浮腫および頭部外傷が挙げられる。

【0186】

心血管障害

リゾリン脂質受容体の標的化欠損の後に観察される心血管表現型は、血管の発達および成熟、動脈硬化巣の形成、および心拍数の維持における、リゾリン脂質のシグナル伝達に

10

20

30

40

50

についての重要な役割を明らかにする(Ishii, I. et al. Annu. Rev. Biochem. 73, 321-354, 2004)。既存の脈管構造からの新たな毛細血管網の形成である、血管形成は通常、虚血性傷害後の創傷治癒、組織成長、および心筋血管形成において発動する。ペプチド増殖因子(例えば、血管内皮細胞増殖因子(V E G F))およびリゾリン脂質は、協調的な増殖、遊走、接着、分化、並びに血管内皮細胞(V E C)および周辺の血管平滑筋細胞(V S M C)を制御する。ある局面において、血管形成を媒介するプロセスの調節不全によって、アテローム性動脈硬化症、高血圧、腫瘍成長、リウマチ性関節炎、および糖尿病網膜症が生じる(Osborne, N. and Stainier, D.Y. Annu. Rev. Physiol. 65, 23-43, 2003)。

【0187】

リゾリン脂質受容体によって誘発される下流のシグナル伝達経路としては、R a c 依存性ラメリポディア形成(例えばL P A₁)およびR h o 依存性ストレスファイバー形成(例えばL P A₁)が挙げられ、これらは細胞遊走および接着において重要である。血管内皮の機能不全は、血管拡張から血管収縮に平衡をシフトさせ、高血圧および血管リモデリングを生じさせることができ、これらはアテローム性動脈硬化症の危険因子である(Maguire, J.J. et al., Trends Pharmacol. Sci. 26, 448-454, 2005)。

【0188】

L P A は、アテローム性動脈硬化症の全般的な進行に加えて、その初期段階(内皮のバリア機能障害および単球接着)および後期段階(血小板活性化および動脈内血栓形成)の両方に寄与する。初期段階において、多数の供給源からのL P A が病変に蓄積し、血小板において発現する同族のG P C R (L P A₁およびL P A₃)を活性化する(Siess, W. Biochim. Biophys. Acta 1582, 204-215, 2002; Rother, E. et al. Circulation 108, 741-747, 2003)。これにより、血小板の形態変化および凝集が引き起こされ、動脈内血栓形成、および潜在的な心筋梗塞および脳卒中が生じる。アテローム生成活性に加えて、L P A はまた、分裂促進因子、V S M C に対する細胞遊走促進因子、並びに内皮細胞およびマクロファージのアクティベーターでありうる。ある局面において、心血管疾患を有する哺乳動物は、血栓および新生内膜プラーク形成を予防するL P A 受容体アンタゴニストから利益を得る。

【0189】

ある局面において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物における心血管疾患を治療または予防するために用いられる。

【0190】

本明細書で用いられる用語「心血管疾患」は、これらに限定はされないが、不整脈(心房性または心室性または両方);アテローム性動脈硬化症およびその後遺症;狭心症;心律動異常;心筋虚血;心筋梗塞;心臓または血管性動脈瘤;血管炎、脳卒中;手足、臓器、または組織の末梢閉塞性動脈疾患;脳、心臓または他の臓器もしくは組織の再灌流障害後の虚血;内毒素性、手術、または外傷性ショック;高血圧、心臓弁膜症、心不全、血圧異常;ショック;血管収縮(片頭痛に関連するものなど);血管性異常、炎症、単一の臓器、組織に限定される機能不全などの心臓または血管、またはそれらの両方に影響する疾患をいう。

【0191】

ある局面において、有効量の少なくとも1つの式(I)で示される化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩、または式(I)で示される化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物もしくは治療剤を、哺乳動物に少なくとも1回投与することを特徴とする、血管収縮、アテローム性動脈硬化症およびその後遺症心筋虚血、心筋梗塞、大動脈瘤、血管炎および脳卒中を予防または治療するための方法が、本明細書において提供される。

【0192】

ある局面において、有効量の少なくとも1つの式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することを特徴とする、心筋虚血および/または内毒素性ショック後の心臓の再灌流障害を軽減するための方法が、本明

10

20

30

40

50

細書において提供される。

【0193】

ある局面において、有効量の少なくとも1つの式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することを特徴とする、血管の狭窄を軽減するための方法が、本明細書において提供される。

【0194】

ある局面において、有効量の少なくとも1つの式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することを特徴とする、哺乳動物の血圧の上昇を低下させる、または予防する方法が、本明細書において提供される。

【0195】

炎症

LPAはT/Bリンパ球およびマクロファージなどの免疫細胞の活性/機能を調節することによって、免疫学的応答を制御することが示されている。活性化T細胞において、LPAは、LPA₁を介してIL-2生産/細胞増殖を活性化する(Gardell et al, TRENDS in Molecular Medicine Vol.12 No.2 February 2006)。LPA誘発性炎症性応答遺伝子の発現は、LPA₁およびLPA₃によって介在される(Biochem Biophys Res Commun. 363(4):1001-8, 2007)。さらに、LPAは炎症性細胞の走性を制御する(Biochem Biophys Res Commun., 1993, 15;193(2), 497)。免疫細胞のLPA応答における増殖およびサイトカイン分泌活性(J. Immunol. 1999, 162, 2049)、LPA応答における血小板凝集活性、単球における遊走活性の加速化、線維芽細胞におけるNF-κBの活性化、細胞表面に結合するフィブロネクチン結合の増強などが知られている。このように、LPAは様々な炎症性/免疫性疾患に関連する。

【0196】

ある局面において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物における炎症の治療または予防のために用いられる。ある局面において、LPA₁および/またはLPA₃のアンタゴニストは、哺乳動物における炎症性/免疫性障害の治療または予防における用途が見出される。ある局面において、LPA₁のアンタゴニストは、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0197】

炎症性/免疫性障害の例としては、乾癬、リウマチ性関節炎、血管炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、骨関節症、喘息、炎症性筋疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、湿疹、同種または異種移植（臓器、骨髄、幹細胞および他の細胞および組織）片拒絶、移植片対宿主病、エリテマトーデス、炎症性疾患、I型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎（例えば、橋本および自己免疫性甲状腺炎）、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、嚢胞性線維症、慢性再発肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎およびアトピー性皮膚炎が挙げられる。

【0198】

他の疾患、障害、または病状

ある局面によれば、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を哺乳動物に投与することによって、臨床的に明らかになった後で、LPA依存性もしくはLPA介在性疾患もしくは病状を治療、予防、回復、停止、または進行を遅くする、またはLPA依存性もしくはLPA介在性疾患もしくは病状に関連する、もしくは関係する症状を治療するための方法である。いくつかの実施態様において、対象は投与時にLPA依存性またはLPA介在性の疾患または病状を既に有しているか、あるいはLPA依存性またはLPA介在性の疾患または病状が進行するリスクがある。

【0199】

ある局面において、哺乳動物におけるLPA₁の活性は、治療上有効量の少なくとも1つの式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、（少なくとも1回）投与することによって、直接的または間接的に調節される。そのような調節としては、これらに限定はされないが、LPA₁の活性を減少および/または阻害することが挙げら

10

20

30

40

50

れる。さらなる局面において、哺乳動物におけるLPAの活性は、治療上の有効量の少なくとも1つの式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、(少なくとも1回)投与することによって、直接的、または間接的に、減少および／または阻害などで調節される。そのような調節としては、これらに限定はされないが、LPA受容体の量および／または活性を減少および／または阻害することが挙げられる。ある局面において、LPA受容体はLPA₁である。

【0200】

ある局面において、LPAは膀胱から単離された膀胱平滑筋細胞において収縮機能を有し、前立腺由来上皮性細胞の成長を促進する(J. Urology, 1999, 162, 1779-1784; J. Urology, 2000, 163, 1027-1032)。別の局面において、LPAはインビトロで尿路および前立腺を収縮させ、インビボで尿道内の圧力を上昇させる(WO 02/062389)。

10

【0201】

いくつかの局面において、有効量の少なくとも1つの式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することの特徴とする、好酸球および／または好塩基球および／または樹状細胞および／または好中球および／または単球および／またはT細胞動員の予防または治療のための方法である。

【0202】

いくつかの局面において、治療上の有効量の少なくとも1つの式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することの特徴とする、膀胱炎、例えば間質性膀胱炎などの治療のための方法である。

20

【0203】

ある局面によれば、本明細書に記載される方法としては、治療上の有効量の式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与すること、および患者が治療に応答するかどうかを決定することによって、患者がLPA依存性またはLPA介在性の疾患または病状を患っているかどうかを診断または決定することが挙げられる。

【0204】

ある局面において、LPA₁のアンタゴニストであり、これらに限定はされないが、肺線維症、腎線維症、肝線維症、瘢痕、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧、間質性肺線維症、関節炎、アレルギー、乾癬、炎症性腸疾患、成人呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、動脈瘤、脳卒中、癌、疼痛、増殖性障害および炎症性病状などの1つ以上のLPA依存性またはLPA介在性の病状または疾患を患っている患者を治療するために用いられる、式(I)で示される化合物、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なプロドラッグ、および薬学的に許容可能な溶媒和物が、本明細書において提供される。いくつかの実施態様において、LPA依存性の病状または疾患としては、絶対的または相対的に過剰なLPAが存在する、および／または観測されるものが挙げられる。

30

【0205】

前記の任意の局面において、LPA依存性またはLPA介在性の疾患または病状としては、これらに限定はされないが、臓器線維症、喘息、アレルギー性障害、慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧、肺または胸膜線維症、腹膜線維症、関節炎、アレルギー、癌、心血管疾患、成人呼吸窮迫症候群(ult respiratory distress syndrome)、心筋梗塞、動脈瘤、脳卒中、および癌が挙げられる。

40

【0206】

ある局面において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、レーザー補助インサイチュ角膜曲率形成術(LASIK)または白内障手術などの角膜手術によって引き起こされる角膜感受性の低下、角膜変性によって引き起こされる角膜感受性の低下、およびそれらによって引き起こされるドライアイ症状を改善するために用いられる。

【0207】

ある局面において、有効量の少なくとも1つの式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することの特徴とする、哺乳動

50

物における眼炎症およびアレルギー性結膜炎、春季角結膜炎、および乳頭結膜炎の治療または予防における、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が、本明細書において提示される。

【0208】

ある局面において、有効量の少なくとも1つの式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することを特徴とする、哺乳動物における、ドライアイを伴うシェーグレン症候群または炎症性疾患の治療または予防において、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が、本明細書において提示される。

【0209】

ある局面において、LPAおよびLPA受容体（例えばLPA₁）は、骨関節症の病因に関連する(Kotani et al, Hum. Mol. Genet., 2008, 17, 1790-1797)。ある局面において、有効量の少なくとも1つの式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することを特徴とする、哺乳動物における骨関節症の治療または予防における、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が、本明細書において提供される。

【0210】

ある局面において、LPA受容体（例えばLPA₁、LPA₃）は、リウマチ性関節炎の病因に寄与する(Zhao et al, Mol. Pharmacol., 2008, 73(2), 587-600)。ある局面において、有効量の少なくとも1つの式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することを特徴とする、哺乳動物におけるリウマチ性関節炎の治療または予防における、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が、本明細書において提供される。

【0211】

ある局面において、LPA受容体（例えばLPA₁）は脂質生成に寄与する(Simon et al, J.Biol. Chem., 2005, vol. 280, no. 15, p.14656)。ある局面において、有効量の少なくとも1つの式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することを特徴とする、哺乳動物の脂肪組織形成の促進における、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が、本明細書において提供される。

【0212】

a. インビトロアッセイ

LPA₁阻害剤としての本発明の化合物の有効性は、以下のLPA₁機能性アンタゴニストアッセイにおいて決定することができる：

ヒトLPA₁過剰発現チャイニーズハムスター卵巣細胞を、DMEM/F12培地(Gibco, Cat#11039)中で、ポリ-D-リシンコート384ウェルマイクロプレート(Greiner bio-one, Cat#781946)に一晩播種した(15,000細胞/ウェル)。一晩培養した後、細胞をカルシウムインジケーター色素(AAT Bioquest Inc, Cat# 34601)と共に、30分間37℃で充填した。細胞を次いで、アッセイの前に30分間、室温で平衡化させた。DMSO中に溶解させた試験化合物を、Labcyte Echo アコースティック分注を用いて、384ウェル非結合性表面プレート(Corning, Cat# 3575)に移し、アッセイ緩衝液 [カルシウム/マグネシウムを含む1X HBSS(Gibco Cat# 14025-092)、20mM HEPES(Gibco Cat# 15630-080)および0.1%脂肪酸フリーBSA(Sigma Cat# A9205)]で、0.5% DMSOの最終濃度に希釈した。希釈した化合物を、0.08nMから5μMの範囲の最終濃度で、FDSS6000(Hamamatsu)によって細胞に加え、次いで細胞を刺激するために、LPA(Avanti Polar Lipids Cat#857130C)を10nMの最終濃度で加えて、室温で20分間インキュベートした。化合物のIC₅₀値は、LPAのみによって誘導される、50%のカルシウム流量を阻害する、試験化合物の濃度として定義した。IC₅₀値は、4パラメータロジスティック方程式(GraphPad Prism, San Diego CA)にデータを適合させることによって決定した。

10

20

30

40

50

【0213】

b. インビボアッセイ

血漿ヒスタミンの評価によるLPA負荷

LPA負荷の2時間前に、化合物をCD-1メスマウスに経口投与する。次いでマウスに、0.1%BSA/PBS (2 µg/µL) 中の0.15mLのLPAを、尾静脈(IV)を介して投与する。LPA負荷後ちょうど2分後、マウスを断頭により犠死させ、体幹の血液を回収する。これらのサンプルを合わせて遠心分離し、個々の75 µLのサンプルをヒスタミンアッセイ時まで-20℃で凍結させる。

【0214】

血漿ヒスタミン解析を、標準的なEIA (酵素免疫アッセイ) 法によって行った。血漿サンプルを溶解させ、PBS中の0.1%BSAで1:30に希釈した。製造元によって概説される、ヒスタミン解析のためのEIAプロトコルに従った(Histamine EIA, Oxford Biomedical Research, EA#31)。

【0215】

アッセイにおいて用いられるLPAは、以下のように調製する：LPA (1-オレオイル-2-ヒドロキシ-sn-グリセロール-3-ホスフェート (ナトリウム塩)、857130P、Avanti Polar Lipids)は、0.1%BSA/PBS中に2 µg/µLの総濃度に調製する。13mgのLPAを秤量し、6.5mLの0.1%BSAを加え、ボルテックスし、透明な溶液が得られるまで~1時間マイクロ波処理する。

【0216】

V. 医薬組成物、製剤、および組み合わせ

いくつかの実施態様において、治療上の有効量の式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施態様において、医薬組成物はまた、少なくとも1つの薬学的に許容可能な不活性成分を含む。

【0217】

いくつかの実施態様において、治療上の有効量の式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも1つの薬学的に許容可能な不活性成分を含む医薬組成物が提供される。ある局面において、医薬組成物は静脈内注射、皮下注射、経口投与、吸入、経鼻投与、局所投与、眼投与または耳投与のために製剤化される。いくつかの実施態様において、医薬組成物は錠剤、丸剤、カプセル、溶液、吸入剤、経鼻スプレー溶液、坐薬、懸濁液、ゲル、コロイド、分散液、懸濁液、溶液、エマルジョン、軟膏、ローション、点眼薬または点耳薬である。

【0218】

いくつかの実施態様において、医薬組成物はさらに、コルチコステロイド (例えば、デキサメサゾンまたはフルチカゾン)、免疫抑制剤 (例えば、タクロリムス&ピメクロリムス)、鎮痛剤、抗癌剤、抗炎症剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、気管支拡張剤、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト (例えば、モンテルカストまたはザフィルカスト)、ロイコトリエン形成阻害剤、モノアシルグリセロールキナーゼ阻害剤、ホスホリパーゼA1阻害剤、ホスホリパーゼA2阻害剤、およびリゾホスホリパーゼD (lysoPLD) 阻害剤、オートタキシン阻害剤、うっ血除去剤、抗ヒスタミン剤 (例えば、ロラタジン (loratidine))、粘液溶解薬、抗コリン薬、鎮咳剤、去痰薬、抗感染剤 (例えば、フシジン酸、特にアトピー性皮膚炎の治療のため)、抗真菌 (例えば、クロトリアゾール (clotriazole)、特にアトピー性皮膚炎のため)、抗IgE抗体製剤 (例えば、オマリズマブ)、β-2アドレナリンアゴニスト (例えば、アルブテロールまたはサルメテロール)、DPアンタゴニストなどの他の受容体において機能する他のPGD2アンタゴニスト、PDE4阻害剤 (例えば、シロミラスト)、サイトカイン生産を調節する薬剤、例えば、TACE阻害剤、Th2サイトカインIL-4 & IL-5の活性を調節する薬剤 (例えば、モノクローナル抗体&可溶性受容体の阻害)、PPARγアゴニスト (例えば、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン)、5-リボキシゲナーゼ阻害剤 (例えば、ジロートン) から選択される、1つ以上のさらなる治療活性薬剤を含む。

【0219】

いくつかの実施態様において、医薬組成物はさらに、ピルフェニドン、ニンテダニブ、サリドマイド、カルルマブ、FG-3019、フレソリムマブ、インターフェロンアルファ、レシチン化スーパーオキシドジスムターゼ、シムツズマブ (simtuzumab)、タンジセルチブ (tanzisertib)、トラロキヌマブ (tralokinumab)、hu3G9、AM-152、IFN-ガンマー1b、IW-001、PRM-151、PXS-25、ペントキシフィリン/N-アセチル-システイン、ペントキシフィリン/ビタミンE、サルブタモール硫酸塩、[Sar9, Met(O2)11]-物質P、ペントキシフィリン、メルカプタミン酒石酸塩、オベチコール酸、アラミコール (aramchol)、GFT-505、イコサペンタエン酸エチルエステル、メトホルミン、メトレプレチン、ムロモナブ-CD3、オルチプラズ、IMM-124-E、MK-4074、PX-102、RO-5093151から選択される、1つ以上のさらなる抗線維化剤を含む。いくつかの実施態様において、LPA依存性またはLPA介在性の疾患または病状を有するヒトに、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することの特徴とする方法が提供される。いくつかの実施態様において、ヒトは、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩以外の、1つ以上のさらなる治療剤を既に投与されている。いくつかの実施態様において、当該方法はさらに、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩以外の、1つ以上のさらなる治療活性薬剤を投与することの特徴とする。

【0220】

いくつかの実施態様において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩以外の、1つ以上のさらなる治療活性薬剤は、以下から選択される：コルチコステロイド（例えば、デキサメサゾンまたはフルチカゾン）、免疫抑制剤（例えば、タクロリムス&ピメクロリムス）、鎮痛剤、抗癌剤、抗炎症剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、気管支拡張剤、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト（例えば、モンテルカストまたはザフィルカスト）、ロイコトリエン形成阻害剤、モノアシルグリセロールキナーゼ阻害剤、ホスホリパーゼA₁阻害剤、ホスホリパーゼA₂阻害剤、およびリゾホスホリパーゼD (lysoPLD) 阻害剤、オートタキシン阻害剤、うっ血除去剤、抗ヒスタミン剤（例えば、ロラタジン (loratidine)）、粘液溶解薬、抗コリン薬、鎮咳剤、去痰薬、抗感染性（例えば、フシジン酸、特にアトピー性皮膚炎の治療のため）、抗真菌（例えば、クロトリアゾール (clotriazole)、特にアトピー性皮膚炎のため）、抗IgE抗体製剤（例えば、オマリズマブ）、β-2アドレナリンアゴニスト（例えば、アルブテロールまたはサルメテロール）、DPアンタゴニストなどの他の受容体に機能する、他のPGD₂アンタゴニスト、PDE4阻害剤（例えば、シロミラスト）、サイトカイン生産を調節する薬剤、例えばTACE阻害剤、Th2サイトカインIL-4 & IL-5の活性を調節する（例えば、モノクローナル抗体&可溶性受容体を阻害する）薬剤、PPARγアゴニスト（例えば、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン）、5-リポキシゲナーゼ阻害剤（例えば、ジロートン）。

【0221】

いくつかの実施態様において、式(I)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩以外の、1つ以上のさらなる治療活性薬剤は、ピルフェニドン、ニンテダニブ、サリドマイド、カルルマブ、FG-3019、フレソリムマブ、インターフェロンアルファ、レシチン化スーパーオキシドジスムターゼ、シムツズマブ (simtuzumab)、タンジセルチブ (tanzisertib)、トラロキヌマブ (tralokinumab)、hu3G9、AM-152、IFN-ガンマー1b、IW-001、PRM-151、PXS-25、ペントキシフィリン/N-アセチル-システイン、ペントキシフィリン/ビタミンE、サルブタモール硫酸塩、[Sar9, Met(O2)11]-物質P、ペントキシフィリン、メルカプタミン酒石酸塩、オベチコール酸、アラミコール (aramchol)、GFT-505、エイコサペンタエン酸エチルエステル、メトホルミン、メトレプレチン、ムロモナブ-CD3、オルチプラズ、IMM-124-E、MK-4074、PX-102、RO-5093151から選択される、他の抗線維化剤である。

【0222】

いくつかの実施態様において、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩以外の1つ以上のさらなる治療活性薬剤は、ACE阻害剤、ラミプリル、AIIアンタゴニスト、イルベサルタン、抗不整脈薬、ドロネダロン、PPAR α アクティベーター、PPAR γ アクティベーター、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、プロスタノイド、エンドセリン受容体アンタゴニスト、エラスターゼ阻害剤、カルシウムアンタゴニスト、ベータブロッカー、利尿剤、アルドステロン受容体アンタゴニスト、エプレレノン、レニン阻害剤、rhoキナーゼ阻害剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）アクティベーター、sGC増感剤、PDE阻害剤、PDE5阻害剤、NOドナー、ジギタリス剤、ACE/NEP阻害剤、スタチン、胆汁酸再取り込み阻害剤、PDGFアンタゴニスト、バソプレシンアンタゴニスト、水利尿薬、NHE1阻害剤、第Xa因子アンタゴニスト、第XIIIa因子アンタゴニスト、抗凝血剤、抗血栓性、血小板阻害剤、線維化促進剤（profibrotics）、トロンビン活性化線溶阻害剤（TAFI）、PAI-1阻害剤、クマリン、ヘパリン、トロンボキササンアンタゴニスト、セロトニンアンタゴニスト、COX阻害剤、アスピリン、治療抗体、GPIIb/IIIaアンタゴニスト、ERアンタゴニスト、SERM、チロシンキナーゼ阻害剤、RAFキナーゼ阻害剤、p38MAPK阻害剤、ピルフェニドン、多標的キナーゼ阻害剤、ニンテダニブ、ソラフェニブから選択される。

10

【0223】

いくつかの実施態様において、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩以外の、1つ以上のさらなる治療活性薬剤は、以下から選択される：Gremli-1 mAb、PA1-1 mAb、プロメディオール（Promedior）（PRM-151；組み換えヒトペントラキシン-2）；FGF21、TGF β アンタゴニスト、 α v β 6 & α v β パンアンタゴニスト；FAK阻害剤、TG2阻害剤、LOXL2阻害剤、NOX4阻害剤、MGAT2阻害剤、GPR120アゴニスト。

20

【0224】

本明細書に記載される医薬製剤は、これらに限定はされないが、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、バツカル、局所または経皮投与経路などの、多数の投与経路によって、様々な方法で対象に投与される。本明細書に記載される医薬製剤としては、これらに限定はされないが、分散水溶液、自己乳化型分散剤、固体溶液、リポソーム分散液、エアロゾル、固形剤、散剤、速放性製剤、徐放性製剤、ファーストメルト（fast melt）製剤、錠剤、カプセル、丸剤、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、並びに速放性および徐放性製剤の混合が挙げられる。

30

【0225】

いくつかの実施態様において、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、経口投与される。

いくつかの実施態様において、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、局所投与される。そのような実施態様において、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、シャンプー、スクラブ、ラブ（rub）、スメア、医療用スティック、医療用バンデージ、バーム、クリームまたは軟膏などの、様々な局所投与可能な組成物に製剤化される。そのような医薬組成物は、可溶化剤、安定化剤、張性増加剤、緩衝液および防腐剤を含みうる。ある局面において、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、皮膚に局所投与される。

40

【0226】

別の局面において、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、吸引によって投与される。ある実施態様において、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、肺のシステムを直接標的とする吸引によって投与される。

【0227】

別の局面において、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、鼻腔内投与のために製剤化される。そのような製剤としては、経鼻スプレー、経鼻ミスト

50

などが挙げられる。

【0228】

別の局面において、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、点眼薬として製剤化される。

【0229】

別の局面において、少なくとも1つのLPA受容体の活性が、疾患もしくは病状の病理および／もしくは症状に関連している、疾患、障害、または病状を治療するための医薬の製造における、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。この局面のある実施態様において、LPAはLPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅およびLPA₆から選択される。ある局面において、LPA受容体はLPA₁である。ある局面において、疾患または病状は、本明細書において特定される任意の疾患または病状である。

10

【0230】

前記の局面のいずれかにおいて、（a）有効量の式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が、哺乳動物に全身投与される；および／または（b）有効量の化合物が哺乳動物に経口投与される；および／または（c）有効量の化合物が哺乳動物に静脈投与される；および／または（d）有効量の化合物が吸入によって投与される；および／または（e）有効量の化合物が経鼻投与によって投与される；および／または（f）有効量の化合物が哺乳動物に注射によって投与される；および／または（g）有効量の化合物が哺乳動物に局所投与される；および／または（h）有効量の化合物が眼投与される；および／または（i）有効量の化合物が哺乳動物に直腸投与される；および／または（j）有効量が哺乳動物に非全身投与または局所投与される、さらなる実施態様である。

20

【0231】

前記の局面のいずれかにおいて、（i）化合物が1回投与される；（ii）化合物が1日間に複数回；（iii）継続的；または（iv）連続的に、哺乳動物に投与される、さらなる実施態様などの、有効量の化合物の単回投与を含むさらなる実施態様である。

【0232】

前記の局面のいずれかにおいて、（i）化合物が単一剤形として、連続的または間欠的に投与される；（ii）複数回投与の間の時間が、それぞれ6時間である；（iii）化合物が8時間ごとに哺乳動物に投与される；（iv）化合物が12時間ごとに哺乳動物に投与される；（v）化合物が24時間ごとに哺乳動物に投与される、さらなる実施態様などの、有効量の化合物の複数回投与を含むさらなる実施態様である。さらなるまたは別の実施態様において、当該方法は、化合物の投与を一時的に中断する、または投与される化合物の用量が一時的に減少される休薬日を含み；休薬日の終わりには、化合物の投与が再開される。ある実施態様において、休薬日の長さは2日から1年の間で変化する。

30

【0233】

治療上の有効量の式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、治療が必要な哺乳動物に投与することの特徴とする、哺乳動物におけるLPAの生理学的活性を阻害する方法がまた提供される。

【0234】

ある局面において、治療上の有効量の式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、哺乳動物における、LPA依存性またはLPA介在性の疾患または病状を治療するための医薬が提供される。

40

【0235】

いくつかの場合において、LPA依存性またはLPA介在性の疾患または病状の治療のための医薬の製造における、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が、本明細書において開示される。

【0236】

いくつかの場合において、LPA依存性またはLPA介在性の疾患または病状の治療または予防における、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用

50

が、本明細書において開示される。

【0237】

ある局面において、治療上の有効量の式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを特徴とする、哺乳動物におけるLPA依存性またはLPA介在性の疾患または病状の、治療または予防のための方法である。

【0238】

ある局面において、LPA依存性またはLPA介在性の疾患または病状としては、これらに限定はされないが、臓器または組織の線維症、瘢痕、肝疾患、皮膚疾患、癌、心血管疾患、呼吸器疾患または病状、炎症性疾患、消化管疾患、腎臓病、尿路関連疾患、下部尿路の炎症性疾患、排尿障害、頻尿、膵臓疾患、動脈閉塞、脳梗塞、脳出血、疼痛、末梢ニューロパチー、および線維筋痛症が挙げられる。

10

【0239】

ある局面において、LPA依存性またはLPA介在性の疾患または病状は、呼吸器疾患または病状である。いくつかの実施態様において、呼吸器疾患または病状は、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺線維症、肺動脈性肺高血圧症または急性呼吸窮迫症候群である。

【0240】

いくつかの実施態様において、LPA依存性またはLPA介在性の疾患または病状は、以下から選択される：特発性肺線維症；医原性薬剤誘発性線維症、職業および／または環境誘発性線維症などの異なる病因の他の汎発性実質性肺炎、肉芽腫性疾患（サルコイドーシス、過敏性肺炎）、コラーゲン性血管疾患、肺胞タンパク質症、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、リンパ脈管筋腫症、遺伝性疾患（ヘルマンズキー・パドラック症候群、結節性硬化症、神経線維腫症、代謝蓄積症、家族性間質性肺炎）；放射線誘発肺線維症；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；強皮症；ブレオマイシン誘発性肺線維症；慢性喘息；珪肺症；アスベスト誘発性肺線維症；急性呼吸窮迫症候群（ARDS）；腎線維症；尿細管間質線維症；糸球体腎炎；巣状分節性糸球体硬化症；IgA腎症；高血圧；アルポート；腸線維症；肝線維症；硬変；アルコール誘発性肝線維症；毒物／薬物誘発性肝線維症；ヘモクロマトーシス；非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）；胆管損傷；原発性胆汁性肝硬変；感染誘発性肝線維症；ウイルス誘発性肝線維症；および自己免疫性肝炎；角膜瘢痕化；肥厚性瘢痕；デュブイトラン疾患、ケロイド、皮膚線維症；皮膚強皮症；脊髄損傷／線維症；骨髄線維症；血管の再狭窄；アテローム性動脈硬化症；動脈硬化症；ウェゲナー肉芽腫症；ペイロニー病、慢性リンパ性白血病、腫瘍転移、移植臓器拒絶、子宮内膜症、新生児急性呼吸窮迫症候群および神経障害性疼痛。

20

30

【0241】

ある局面において、LPA依存性またはLPA介在性の疾患または病状が、本明細書に記載される。

ある局面において、治療上の有効量の式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、治療が必要な哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における臓器線維症の治療または予防のための方法が提供される。

【0242】

ある局面において、臓器線維症は肺線維症、腎線維症、または肝線維症を含む。

ある局面において、治療上の有効量の式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、治療が必要な哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における肺機能を向上させる方法が提供される。ある局面において、哺乳動物は肺線維症を有すると診断されている。

40

【0243】

ある局面において、本明細書で開示される化合物は、哺乳動物における特発性肺線維症（通常は間質性肺炎）を治療するために用いられる。

いくつかの実施態様において、本明細書で開示される化合物は、哺乳動物における汎発性実質性間質性肺炎：医原性薬物誘発性、職業性／環境性（農夫肺）、肉芽腫性疾患（サ

50

ルコイドーシス、過敏性肺炎）、コラーゲン性血管疾患（強皮症および他）、肺胞タンパク質症、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、リンパ脈管筋腫症、ヘルマンズキー・パドラック症候群、結節性硬化症、神経線維腫症、代謝蓄積症、家族性間質性肺炎を治療するために用いられる。

【0244】

いくつかの実施態様において、本明細書に開示される化合物は、哺乳動物における慢性的な拒絶に関連する、移植後の線維症：肺移植についての閉塞性細気管支炎を治療するために用いられる。

いくつかの実施態様において、本明細書において開示される化合物は、哺乳動物の皮膚線維症：皮膚強皮症、デュピュイトラン疾患、ケロイドを治療するために用いられる。

10

【0245】

ある局面において、本明細書において開示される化合物は、哺乳動物における硬変を伴う、または伴わない肝線維症：毒物／薬物誘発性（ヘモクロマトーシス）、アルコール性肝疾患、ウイルス肝炎（B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HCV）、非アルコール性肝疾患（NAFLD、NASH）、代謝および自己免疫疾患を治療するために用いられる。

【0246】

ある局面において、本明細書において開示される化合物は、哺乳動物における腎線維症：尿細管間質線維症、糸球体硬化症を治療するために用いられる。

LPA依存性の疾患または病状の治療に関わる、前記のいずれかの局面において、式（I）で示される構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の投与に加えて、少なくとも1つのさらなる薬剤を投与することを特徴とする、さらなる実施態様である。様々な実施態様において、それぞれの薬剤は、同時など、任意の順番で投与される。

20

【0247】

本明細書において開示される任意の実施態様において、哺乳動物はヒトである。

いくつかの実施態様において、本明細書において提供される化合物は、ヒトに投与される。

いくつかの実施態様において、本明細書において提供される化合物は経口投与される。

【0248】

いくつかの実施態様において、本明細書において提供される化合物は、少なくとも1つのLPA受容体のアンタゴニストとして用いられる。いくつかの実施態様において、本明細書において提供される化合物は、少なくとも1つのLPA受容体の活性を阻害するために、または少なくとも1つのLPA受容体の活性を阻害することから利益が得られる、疾患または病状を治療するために用いられる。ある局面において、LPA受容体はLPA₁である。

30

別の実施態様において、本明細書において提供される化合物は、LPA₁活性阻害のための医薬の製造のために用いられる。

【0249】

包装材料、包装材料の内部の式（I）で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および当該化合物もしくは組成物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、薬学的に許容可能なN-オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、もしくは薬学的に許容可能な溶媒和物が、少なくとも1つのLPA受容体の活性を阻害するために、または少なくとも1つのLPA受容体の活性の阻害から利益が得られる、疾患もしくは病状の1つ以上の症状の治療、予防、もしくは改善のために用いられることを示すラベルを含む、製品が提供される。

40

【0250】

VI. スキームなどの一般的な合成

本発明の化合物は、有機合成の分野における当業者に既知の多くの方法によって合成することができる。本発明の化合物は、有機化学合成の分野において既知の合成方法と共に、以下に記載される方法を用いて、または当業者に理解されるそれらのバリエーションに

50

よって、合成することができる。好ましい方法としては、これらに限定はされないが、以下に記載されるものが挙げられる。反応は、用いられる試薬および物質に適切な、および生じる変換に適切な溶媒または溶媒の混合物中で行われる。分子上に存在する官能基は、提案される変換と一致するべきであることが、有機合成の当業者に理解されるであろう。時に、目的の本発明の化合物を得るために、合成ステップの順番を修正する、またはある特定のプロセスを他のものに変えて選択する判断が必要であるであろう。

【0251】

この分野で、任意の合成経路の計画における他の主な検討事項は、本発明において記載される化合物中に存在する、反応性官能基の保護に用いるための保護基の賢明な選択であることもまた理解されるであろう。熟練した当業者に対して多くの代替物を説明する、権威ある報告は、Greene et al., (Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley-Interscience (2006))である。

【0252】

式(I)で示される化合物は、以下のスキームおよび実施例、並びに当業者によって用いられる、関連のある公表文献方法において記述される、例示的な方法によって合成される。これらの反応についての例示的な試薬および方法は、以下および実施例において存在する。以下の方法における保護および脱保護は、一般に当技術分野において既知の方法によって、実行される(例えば、Wuts, P.G.M., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition, Wiley (2014)を参照されたい)。有機合成および官能基の変換の一般的な方法は、以下において存在する: Trost, B.M. et al., Eds., Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Edition, Wiley, New York, NY (2013); Katritzky, A.R. et al., Eds., Comprehensive Organic Functional Group Transformations II, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd Edition, Wiley-VCH, New York, NY (1999)、およびその中の参考文献。

【0253】

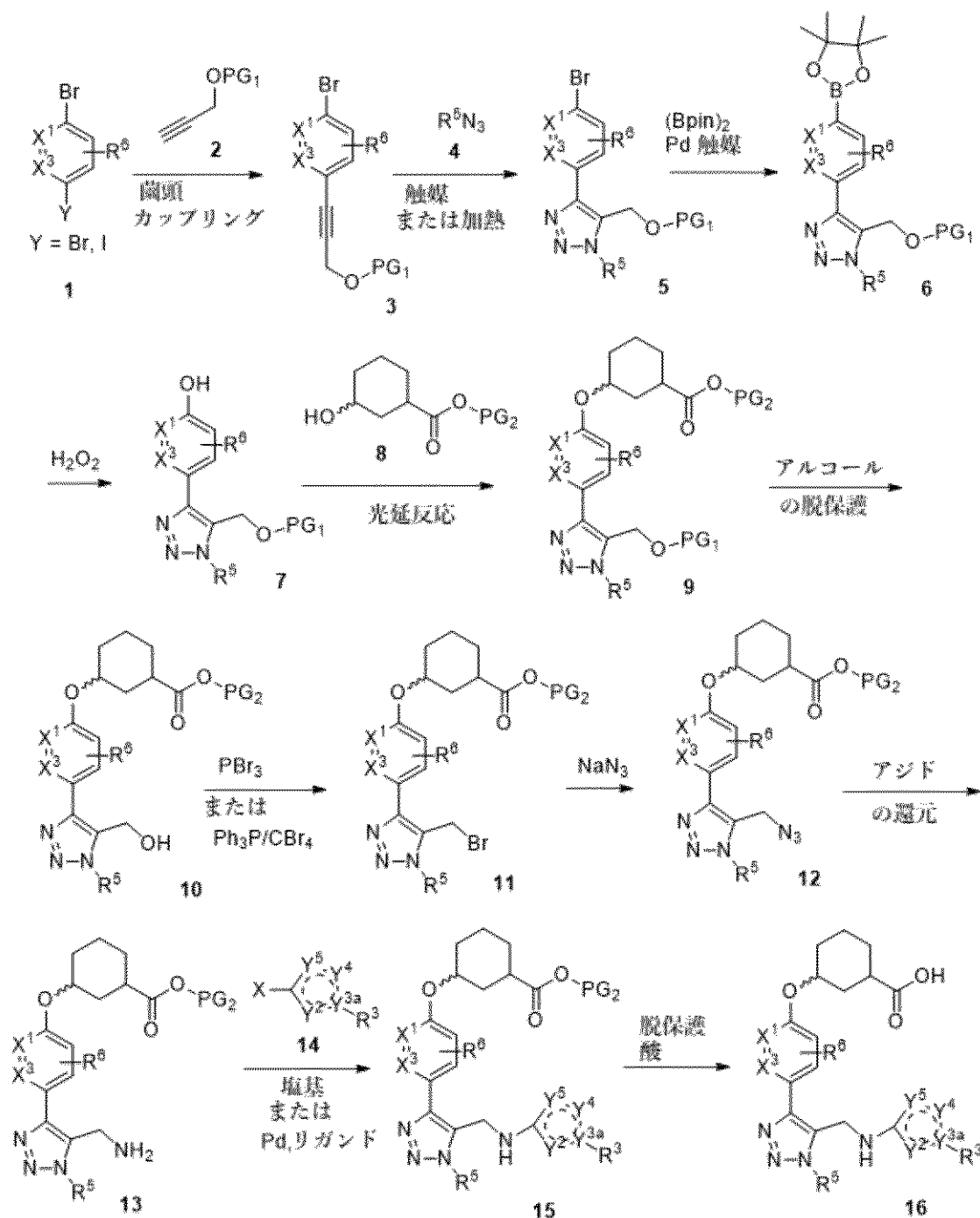
スキーム1は、アミノアゾールメチル トリアゾールアリアルオキシシクロヘキシル酸16の合成を記載する。ジハロ(好ましくはジブロモ)フェニルまたはアジン(例えばピリジン)誘導体1は、菌頭条件下(例えばAlper, P.ら、WO 2008097428)で適切に保護された(例えばテトラヒドロピラニルエーテルとして)プロパルギルアルコール2とカップリングされて、対応するブロマリアルまたはブロモヘテロアリアル保護プロパルギルアルコール3を得る。アルキン3とアルキルアジド4(適切な触媒と共にまたはなしで、Qian, Y.ら、J. Med. Chem., 2012, 55, 7920-7939 または Boren, B. C.ら、J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 8923-8930)との熱反応によって、対応する保護されたヒドロキシメチルトリアゾール位置異性体5が得られ、これから所望のトリアゾール位置異性体5を単離することができる。ブロマリアルまたはブロモヘテロアリアルトリアゾール5を、適切な遷移金属触媒(例えば、パラジウム、例、Ishiyama, T.ら、J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510)の存在下、ピナコールジボロネートと反応させて、対応するピナコールボロネート6を得て、これを次いで、過酸化水素によって酸化して、対応するフェノールまたはヒドロキシヘテロアレール7を得る(例えば、Fukumoto, S.ら、WO 2012137982)。フェノール/ヒドロキシヘテロアレール7を、光延反応(Kumara Swamy, K. C., Chem. Rev., 2009, 109, 2551-2651)条件下で、3-ヒドロキシシクロアルキルエステル8と反応させて、対応するトリアゾールシクロアルキルエーテルエステル9を得る。ヒドロキシトリアゾール9の脱保護によって、トリアゾールアルコール10が生じ、これを次いでPBr₃(または、CBr₄/Ph₃Pなどの他の穏やかな臭素化剤)と反応させて、対応するブロマイド11を得る。ブロマイド11をNaN₃(または他のアジド等価試薬)で置換して、アジド12を得て、これを還元させて(例えば、Ph₃P/水によるシュタウディングー反応)、アミン13を得る。アミン13

を次いで、適切な塩基の存在下で適切なハローアゾール 14 と反応させて（芳香族求核置換反応）、あるいは Pd によって触媒されるアミノ化によって、トリアゾールアミノアゾール 15 を得て、これを次いでエステル脱保護し、所望のトリアゾールアゾールアリールオキシシクロアルキル酸 16 を得る。

【0254】

スキーム 1

【化45】



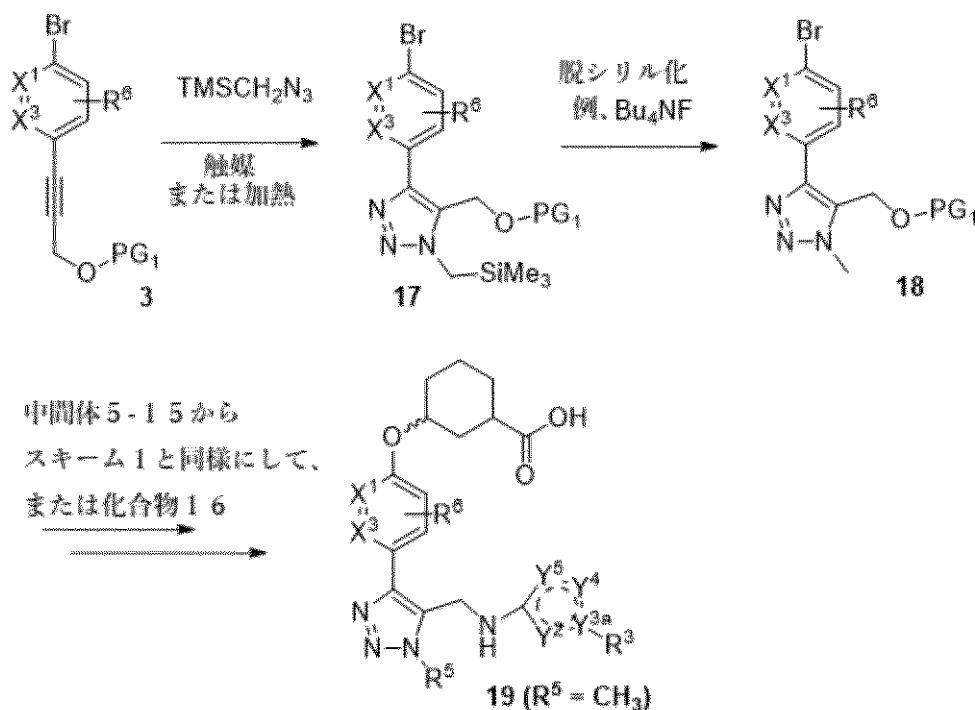
【0255】

$R^5 = CH_3$ （スキーム 1A）である類似体 19 の特定の実施例について、保護ヒドロキシアルキルアルキン 3 の環化付加のためにアルキルアジドを用いる代わりに、トリメチルシリルアジド (Qian, Y. ら、J. Med. Chem., 2012, 55, 7920-7939) が、温度または遷移金属触媒条件下のいずれかにおいて用いることができる、実行可能な代替試薬である (Boren, B.C. ら、J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 8923-8930)。これらの条件下

で、所望のトリアゾール位置異性体 17 は、1,3-双極子付加環化反応の主な生成物として得られ、トリメチルシリル基は次いで、標準的な脱シリル化条件下(例えば、Qian, Y.ら、J. Med. Chem., 2012, 55, 7920-7939に記載されるように、 Bu_4NF)で除去され、メチルトリアゾール 18 を得る。この中間体 18 は、スキーム 1 にてトリアゾール中間体 5 からアミノアゾールトリアゾール酸 16 の合成について記載されるように、同じ合成シーケンスで成し遂げられ、メチルトリアゾールアミノアゾール酸 19 を得る。

スキーム 1 A

【化 4 6】



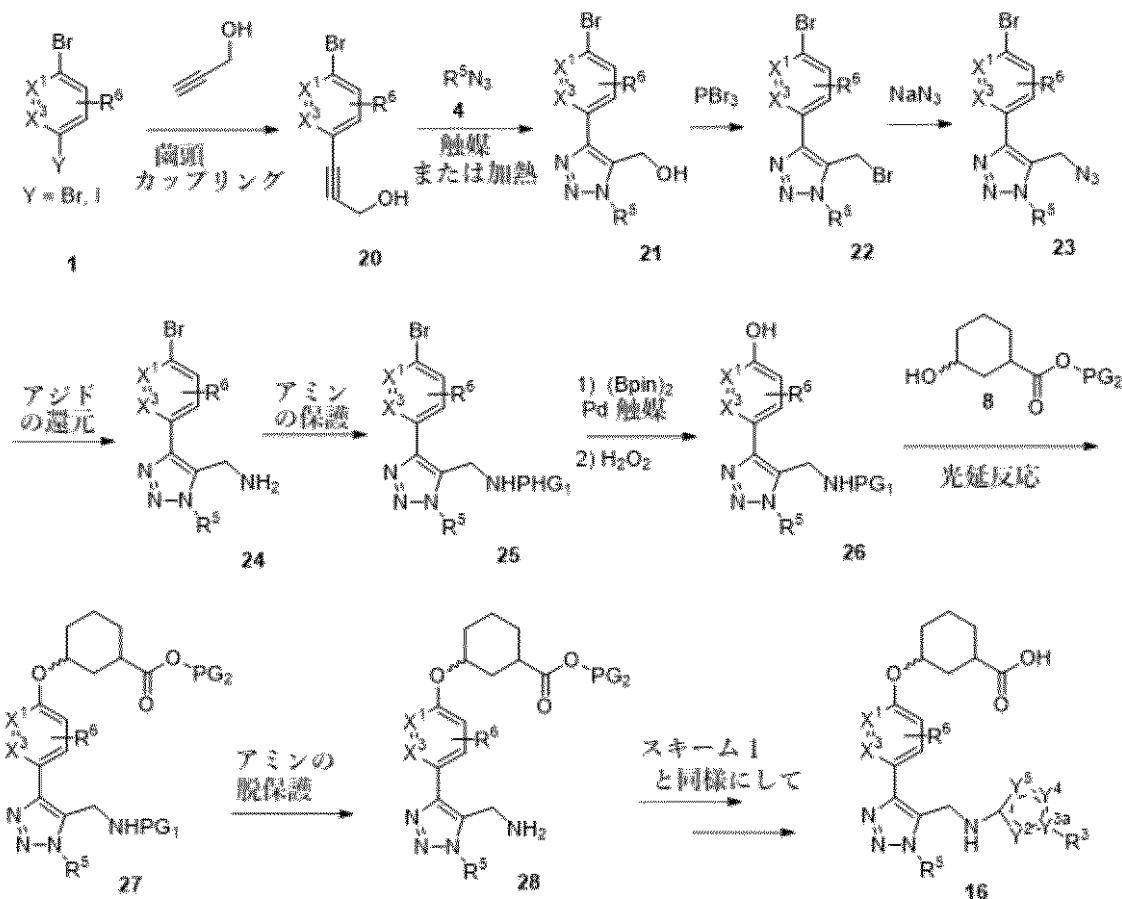
【0256】

スキーム 2 は、アミノピリジル/ピリミジニルメチルトリアゾールアリアルオキシシクロヘキシル酸 16 の別の合成経路を記載する。ジハロ (好ましくは、ジブromo) フェニルまたはアジン (例えば、ピリジン) 誘導体 1 は、菌頭条件下 (Alper, P.ら、WO 2008097428) で、プロパルギルアルコールとカップリングさせて、対応するプロモアリアルまたはプロモヘテロアリアルプロパルギルアルコール 20 を得る。アルキン 20 とアルキルアジド 4 との熱反応 (適切な触媒と共に、またはなしで、Qian, Y.ら、J. Med. Chem., 2012, 55, 7920-7939; Boren, B.C.ら、J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 8923-8930) によって、対応する位置異性体、ヒドロキシメチルトリアゾールを得て、これから所望のトリアゾール位置異性体 21 を単離することができる。トリアゾールアルコール 21 を次いで、 PBr_3 と反応させて、対応するブロマイド 22 を得る。ブロマイド 22 を NaN_3 (または他のアジド試薬) で置換して、アジド 23 を得て、これを還元に供して、アミン 24 を得た。一級アミン 24 の保護によって、中間体 25 を得た。プロモアリアル/ヘテロアリアルトリアゾール 25 を次いで、スキーム 1 に記載された、2ステップの手順 [$\text{B}(\text{pin})_2$ /Pd 触媒、次いで H_2O_2 による処理] を用いて、対応するボロネートを介して、ヒドロキシアリアルまたはヒドロキシーヘテロアリアルトリアゾール 26 に変換する。ヒドロキシアリアル/ヘテロアリアルトリアゾール 26 と 3-ヒドロキシシクロアルキルエステル 8 を光延反応条件下で反応させて対応するトリアゾールシクロアルキルエーテルエステル 27 を供給する。アミノメチルトリアゾール 27 を脱保護に付し、トリアゾールアミン 28 を得、次にそれを適切なハロアゾール 14 と (スキーム 1 にて記載されるように) 反応させ、所望のトリアゾールアリアルオキシシクロアルキル酸 16 を得る。

【0257】

スキーム2

【化47】



10

20

【0258】

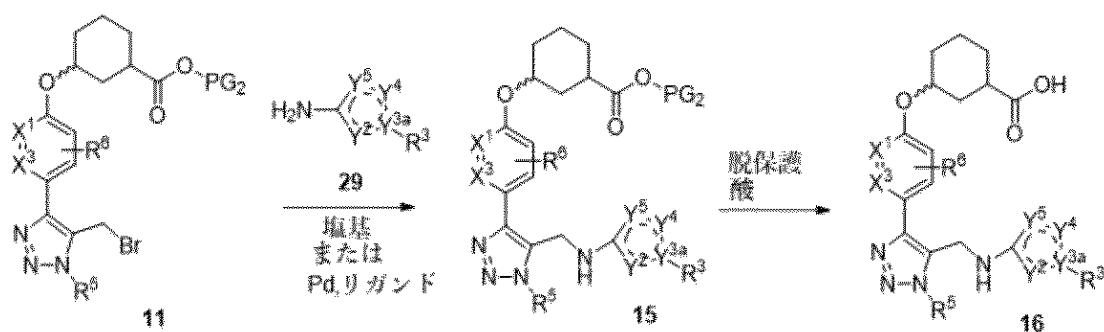
スキーム3はアミノアゾールトリアゾール酸16の別の合成を記載する。トリアゾールプロミド11を適切なアミノアゾール29と、塩基性条件（アミノアゾールとプロミドとの求核置換反応）、または遷移金属触媒（例えば、適切なリガンドの存在下でのパラジウム触媒）のいずれかの下で反応させ、トリアゾールアミノアゾールシクロアルキルエステル15を得ることができる。その後でエステル15を脱保護に付し、トリアゾールアミノアゾールシクロヘキシル酸16を得る。

30

【0259】

スキーム3

【化48】



40

【0260】

スキーム4はアミノアゾールトリアゾール酸16の別の合成を記載する。トリアゾール

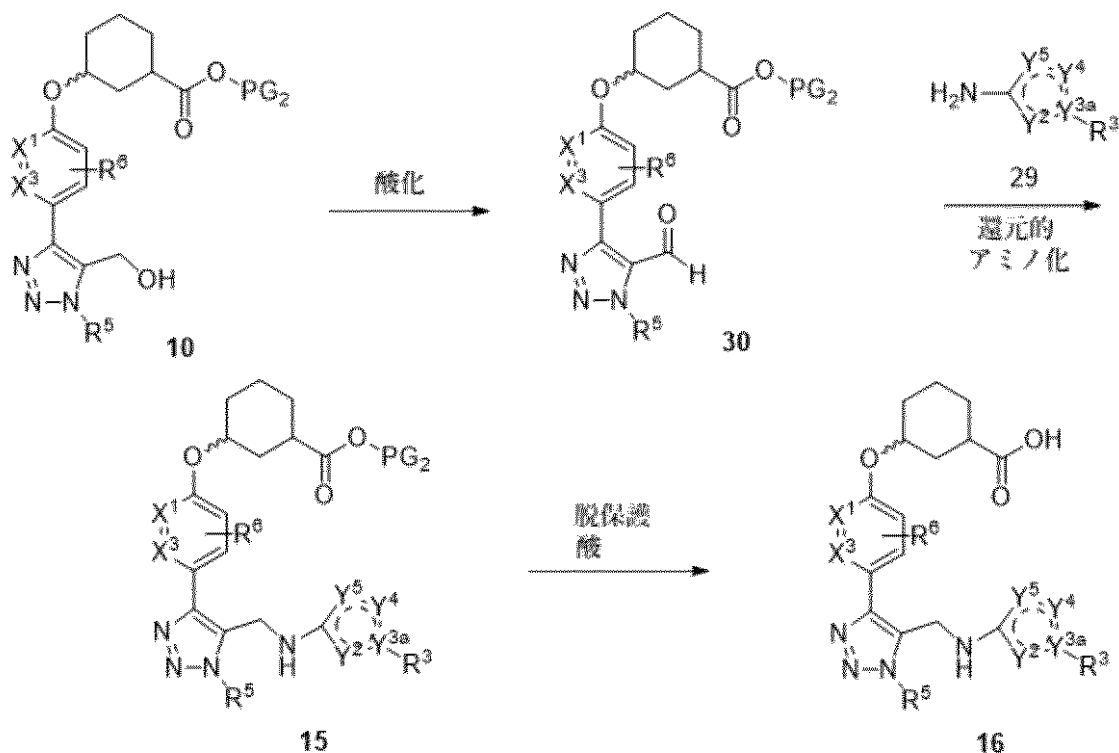
50

ルアルコール 10 を（例えば、デスマーチン・ペルヨージナンまたはスフェーン酸化を用いて）トリアゾールアルデヒド 30 に酸化する。次にアルデヒド 30 を適切なアミノアゾール 29 との還元アミノ化（例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを用い、Abdel-Magid, A. F.ら、J. Org. Chem. 1996, 61, 3849-3862 を参照のこと）に付し、トリアゾールアミノアゾールシクロヘキシルエステル 15 を得る。その後でエステル 15 を脱保護に供し、トリアゾールアミノアゾールシクロヘキシル酸 16 を得る。

【0261】

スキーム 4

【化 49】



【0262】

スキーム 5 は、適宜置換された 2-アミノ-1,3,4-オキサジアゾールを塩基（例えば、水素化ナトリウム）で脱プロトン化に付し、それをその後でトリアゾールプロミド 11 と反応させる、ケースを記載する。プロミドを 2-アミノ-1,3,4-オキサジアゾールで直接的置換に付して、トリアゾールアミノオキサジアゾール 33 を得るのに加えて、オキサジアゾールの 3 位にある窒素での反応より得られる生成物（トリアゾール 1,3,4-オキサジアゾール-2 (3H)-イミン 32）も生成される。トリアゾール 2-アミノ-1,3,4-オキサジアゾールエステル 33 ならびにトリアゾール 1,3,4-オキサジアゾール-2 (3H)-イミンエステル 32 は共に次に脱保護に供され、対応するトリアゾール 2-アミノ-1,3,4-オキサジアゾールシクロヘキシル酸 35 ならびにトリアゾール 1,3,4-オキサジアゾール-2 (3H)-イミンシクロヘキシル酸 34 を得る。

【0263】

スキーム 5

10

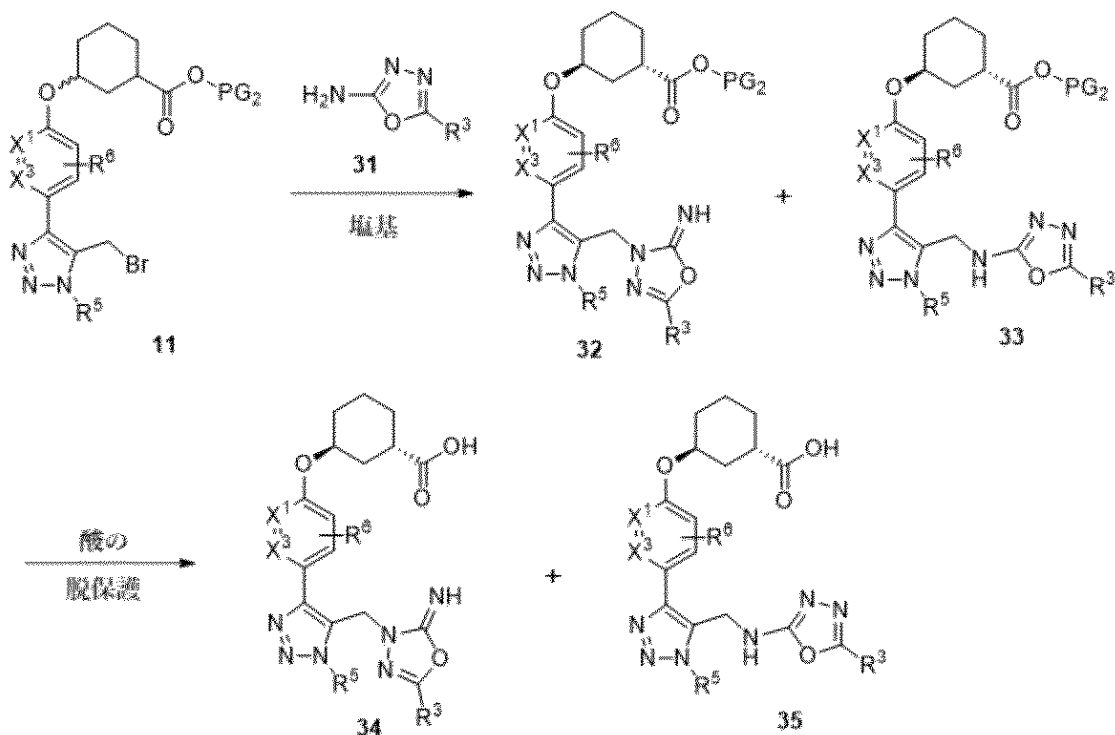
20

30

40

50

【化 5 0】



10

20

【 0 2 6 4】

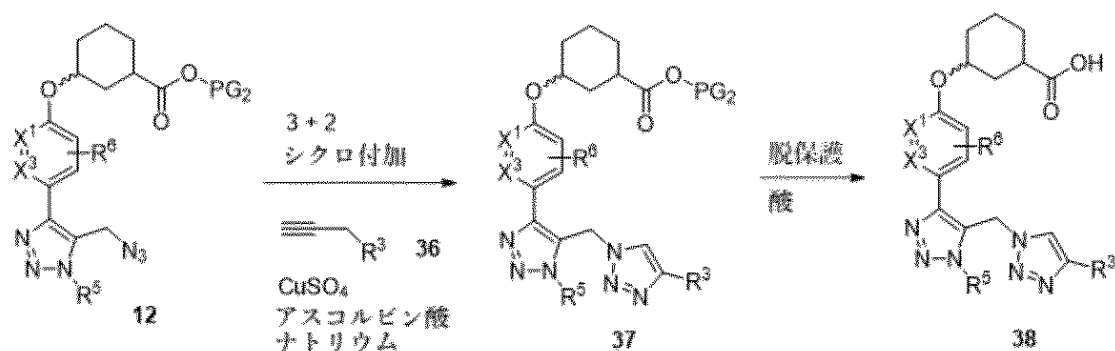
スキーム 6 は、N-連結したビス-トリアゾールシクロヘキシル酸 37 の合成を記載する。トリアゾールアジド 12 を、適宜置換されたアルキン 36 との Cu 介在性 [3 + 2] シクロ付加反応（例えば、Haldon, E., Org. Biomol. Chem., 2015, 13, 9528-9550）に供し、1,2,3-トリアゾールエステル 37 を得、それを脱保護してビス-トリアゾールシクロヘキシル酸 37 を得る。

【 0 2 6 5】

スキーム 6

30

【化 5 1】



40

【 0 2 6 6】

スキーム 7 は、C-連結したビス-トリアゾール酸 41 および 42 の合成を記載する。トリアゾールアルデヒド 30 を適切なメタル化アルキン（アルキン 39 を適切な塩基、例えば、n-BuLi または t-BuLi で処理することにより誘導される）と反応させてトリアゾールアルキン-アルコール 39 を得る。次に該トリアゾールアルキン-アルコールを適切なアルキル/アリールアジドと反応させて対応する 1,2,3-トリアゾールアルコール 40 を得る。ビス-トリアゾールシクロヘキシルエステルを脱保護に付し、ヒドロキシービス-トリアゾールシクロヘキシル酸 41 を供給する。別法として、該 1,2,3-トリアゾールアルコール 40 は脱酸素化され（例えば、Herrmann, J. M.ら、Eur. J. Or

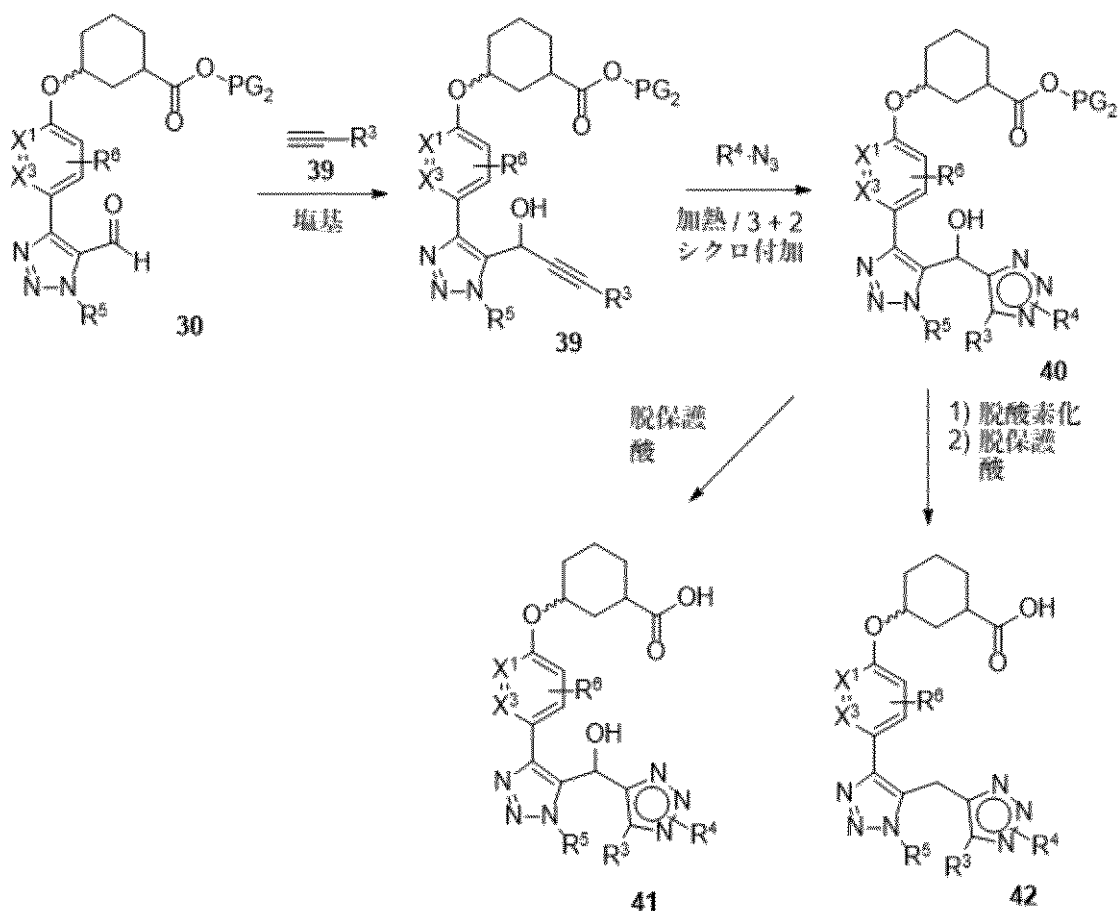
50

g. Chem., 2013, 7017-7027)、その後で該ビスートリアゾールシクロヘキシルエステル中間体を脱保護に付し、ビスートリアゾールシクロヘキシル酸 42 を得ることができる。

【0267】

スキーム 7

【化52】



【0268】

スキーム 8 は トリアゾール 1,2,4-オキサジアゾールシクロヘキシル酸 49 の合成を記載する。トリアゾールアルデヒド 30 をウィッチヒ試薬 (例えば、43) と反応させ、トリアゾールエノールエーテル 44 を得、それを酸介在性加水分解に供し、ホモロゲートされた 30 のアルデヒドを得、つづいて酸化させて対応する酸 45 に酸化する (例えば、NaClO₂ を用いる、Lindgren, B. O., Acta Chem. Scand. 1973, 27, 888)。トリアゾール酸 45 を適切なヒドラジド 46 (例えば、HATU) とカップリングさせ、トリアゾールアシルヒドラジド 47 を得、それを適切な脱水剤 (例えば、バージェス試薬) と反応させてトリアゾール 1,2,4-オキサジアゾール 48 を得る。トリアゾールエステル 48 を脱保護に付し、トリアゾール 1,2,4-オキサジアゾールシクロヘキシル酸 49 を供給する。

【0269】

スキーム 8

10

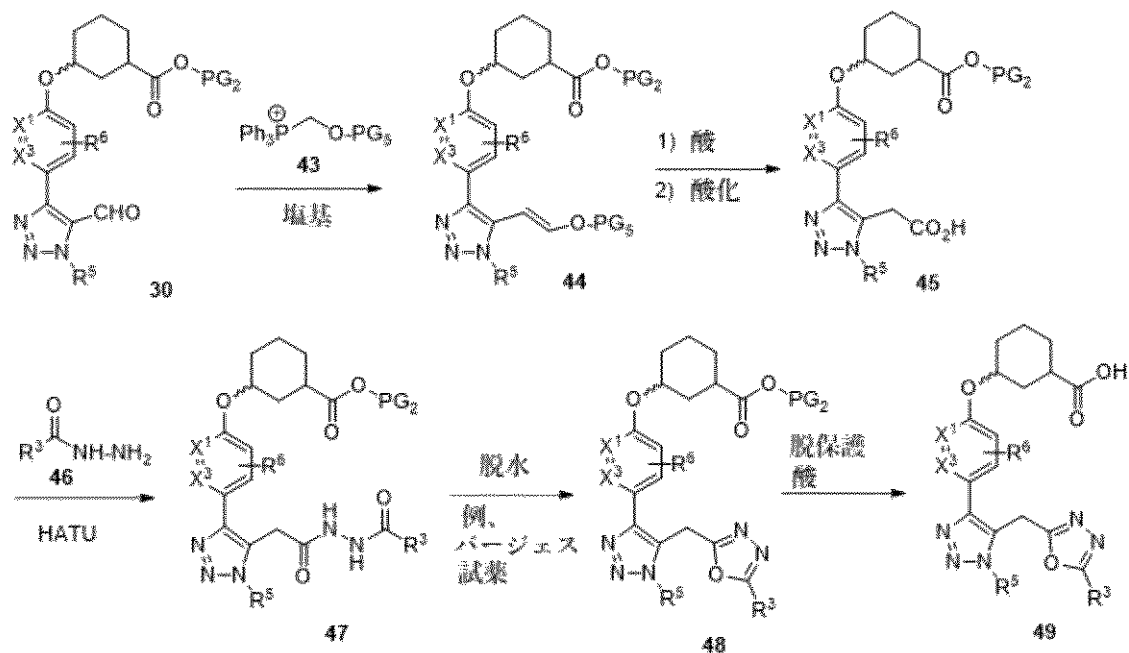
20

30

40

50

【化 5 3】



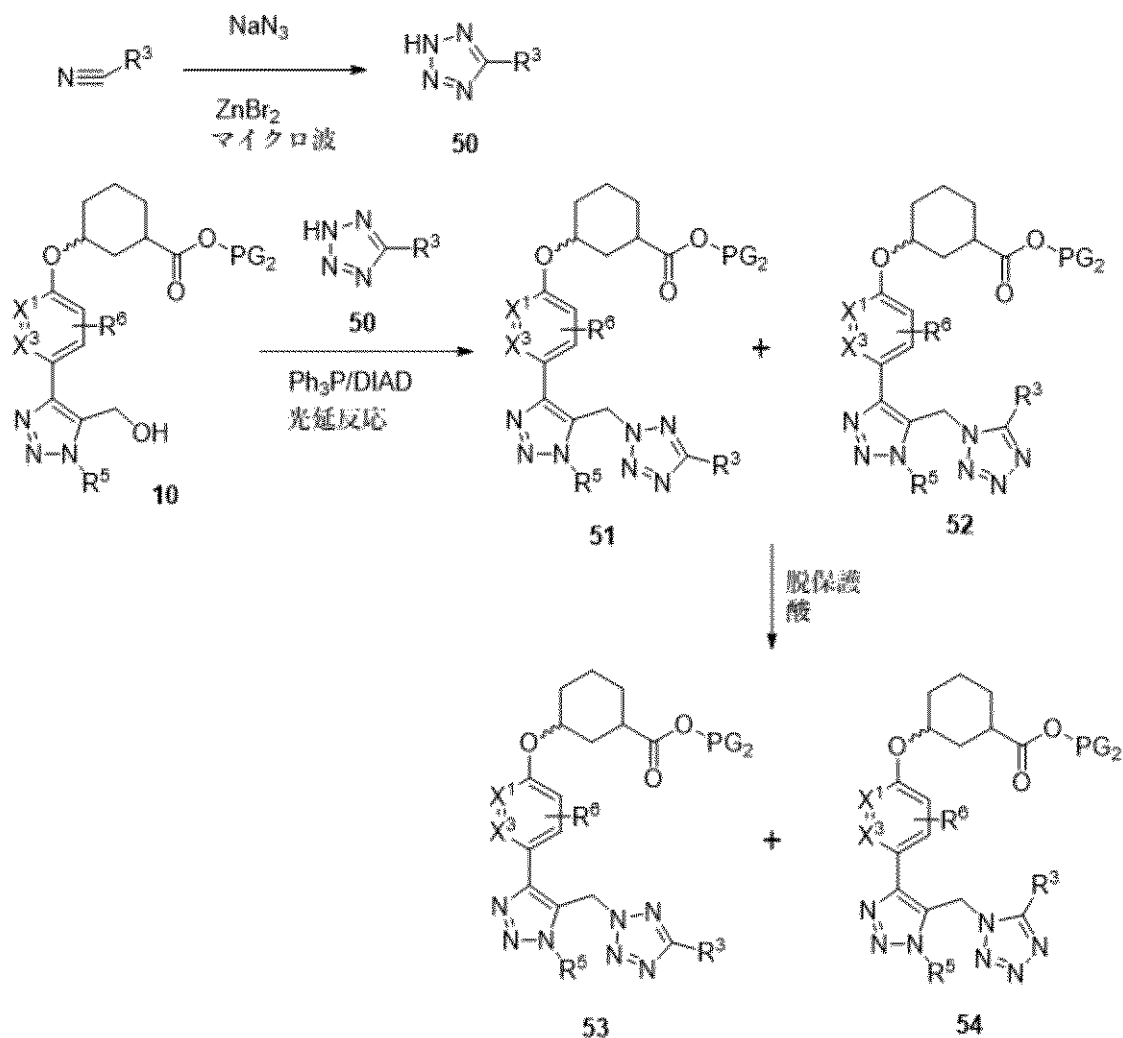
【 0 2 7 0】

スキーム 9 はテトラゾールシクロヘキシル酸 5 3 および 5 4 の合成を記載する。ニトリル (R³ = アルキル、アリアル、ヘテロアリアル) を、マイクロ波条件下、NaN₃ と、ルイス酸 (例えば、ZnBr₂) の存在下で反応させ、対応する置換テトラゾール 5 0 を得る。テトラゾール 5 0 をシクロヘキシルエステルトリアゾールアルコール 1 0 と光延条件下で反応させて位置異性体のテトラゾール 5 1 および 5 2 を得る。シクロヘキシルエステル 5 1 および 5 2 を脱保護に付し、位置異性体のテトラゾールトリアゾールシクロヘキシル酸 5 3 および 5 4 を得る。

【 0 2 7 1】

スキーム 9

【化 5 4】



【 0 2 7 2 】

スキーム 10 はヘテロアリールオキシートリアゾールーピリジルオキシシクロヘキサンを含有する酸 56 の合成を記載する。シクロヘキサンカルボン酸アルキルエステル 10 を脱保護に付し、対応するヒドロキシメチルトリアゾールーシクロヘキシルカルボン酸 55 を得る。55 のアニオンをヘテロアリールハライド 14 と S_NAr 反応に付し、ついで酸性化して所望のヘテロアリールオキシメチルトリアゾールーピリジルオキシシクロヘキサンカルボン酸 56 を得る。

【 0 2 7 3 】

別法として、エステルアルコール 10 を遷移金属触媒条件（例えば、Pd-リガンドの介在する条件）下で反応させてヘテロアリールオキシメチルトリアゾール 57 を得、それをエステル脱保護に付し、ついで酸性化して所望のヘテロアリールオキシメチルトリアゾールーピリジルオキシシクロヘキサンカルボン酸 56 を得ることができる。

【 0 2 7 4 】

スキーム 10

10

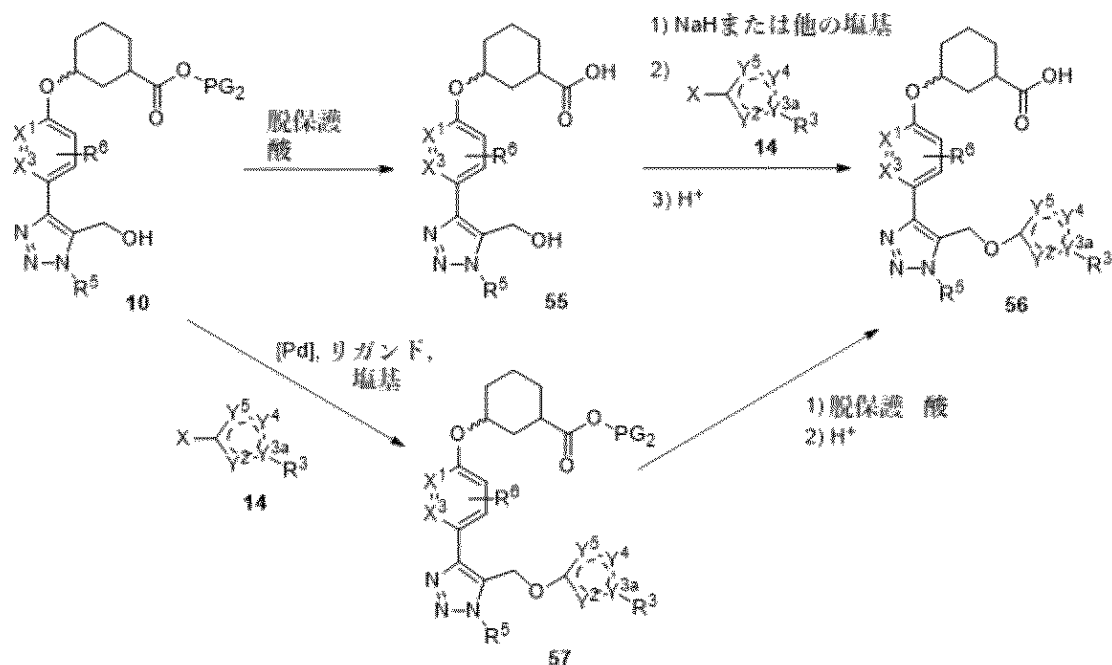
20

30

40

50

【化 5 5】



10

20

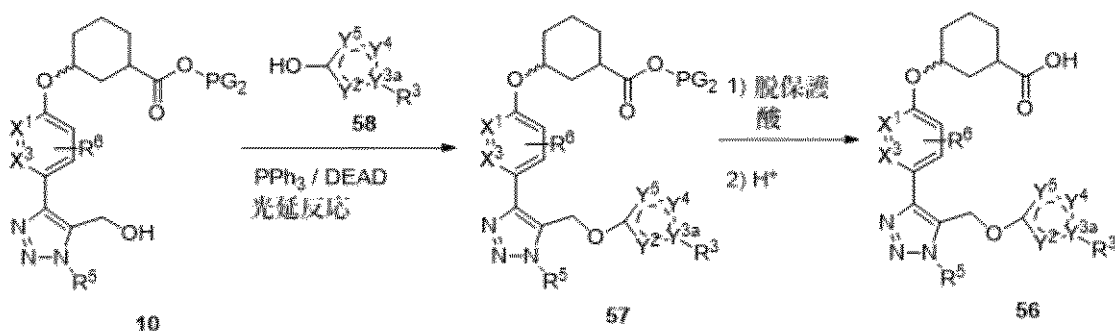
【 0 2 7 5】

スキーム 1 1 はヘテロアリアルオキシートリアゾールーピリジルオキシシクロヘキサンを含有する酸 5 6 の別の合成を記載する。エステルアルコール 1 0 を、光延反応条件下でヘテロアリアルヒドロキシ化合物 1 4 と反応させ、ヘテロアリアルオキシメチルトリアゾール 5 7 を得、それをエステル脱保護に、ついで酸性化に付し、所望のヘテロアリアルオキシメチルトリアゾールーピリジルオキシシクロヘキサンカルボン酸 5 6 を得ることができる。

【 0 2 7 6】

スキーム 1 1

【化 5 6】



30

40

【 0 2 7 7】

スキーム 1 2 はトリアゾール アミノアゾール酸 6 3 の合成を記載する。シクロヘキシルエーテルトリアゾールーアルコール 1 0 をカルボン酸 5 8 に酸化する（例えば、ピリジニウムジクロメートを用いて酸に直接酸化するか、またはアルデヒドを介する２段階操作による酸化〔スワーン酸化またはデスマーチン・ペルヨージナンに、つづいて NaClO_2 酸化に付して酸にする、例えば、Lindgren, B. O., Acta Chem. Scand. 1973, 27, 888〕）。5 8 をセブタノールの存在下でクルチウス転位に付し、トリアゾール $\text{NH}-\text{Boc}$ カルバメート 5 9 を得る。該トリアゾール $\text{NH}-\text{Boc}$ カルバメート 5 9 を酸性条件下で脱保護に付し、トリアゾールアミン 6 0 を得る。該トリアゾールアミン 6 0 を 2 工程でヒドロキシグアニジン 6 1 に変換する。ヒドロキシグアニジン 6 0 を適切な

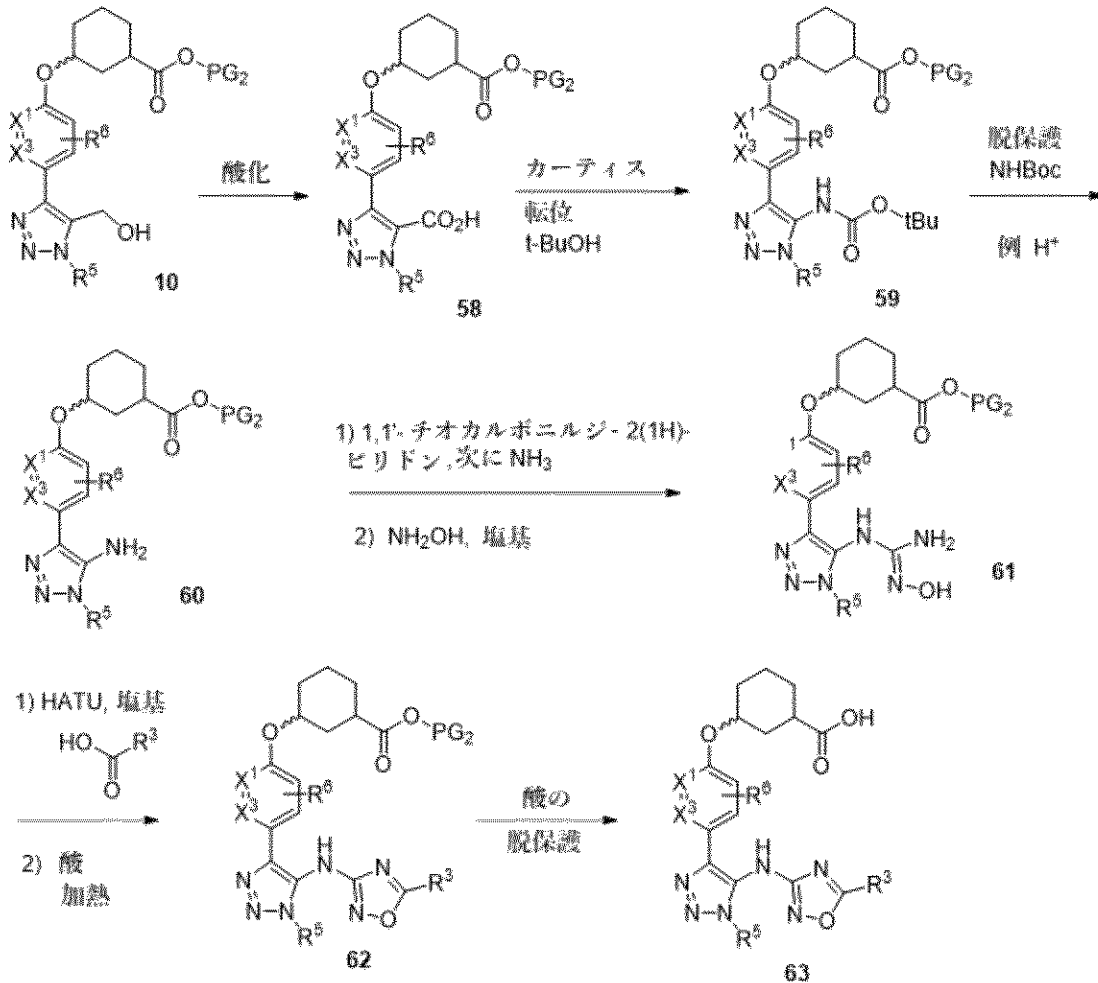
50

カルボン酸と（例えば、HATUと）カップリングさせ、つづいて加熱しながら酸介在の脱水操作に付し、アミノオキサジアゾール 62 を得る。エステル 62 を脱保護することで所望のトリアゾールーアミノオキサジアゾールシクロヘキシル酸 63 が供給される。

【0278】

スキーム 12

【化57】



【0279】

スキーム 13 はトリアゾールーアミノオキサジアゾール酸 65 および 68 の合成を記載する。トリアゾールーアミン 60 をホスゲンと反応させ、つづいて適宜置換されたヒドラジドを添加する。その後で加熱しながら脱水（例えば、T3Pで）させ、トリアゾールーアミノオキサジアゾール 64 を得る。エステル 63 を脱保護に付し、所望のトリアゾールーアミノオキサジアゾールシクロヘキシル酸 65 を得る。別法として、トリアゾールーアミン 60 を適宜置換されたハロオキサジアゾール 66 との遷移金属触媒のクロスカップリング反応に供し、アミノオキサジアゾール 67 を得、それをエステル脱保護に供し、所望のトリアゾールーアミノオキサジアゾールシクロヘキシル酸 68 を得る。

【0280】

スキーム 13

10

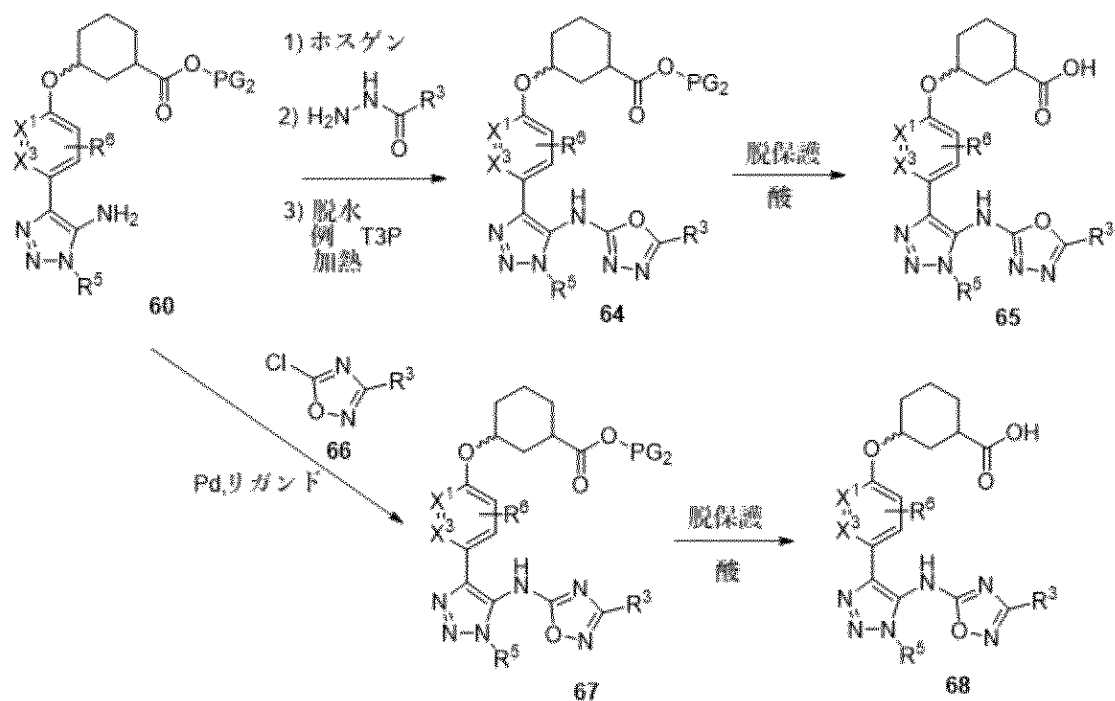
20

30

40

50

【化 5 8】



10

20

【0281】

スキーム 14 はトリアゾール-テトラゾールシクロヘキシル酸 71 および 72 の合成を記載する。トリアゾール-ブロミド 11 とシアニドとの反応によりニトリル 69 が得られ、次にそれを TMTSN₃ とのジアルキルスズ介在のシクロ付加反応に供し (Wittenberger, S. ら、J. Org. Chem., 1993, 58, 4139-4141)、トリアゾール-テトラゾール 70 を得る。テトラゾール 70 を適切なアルコールと光延反応条件下で反応させ、つづいてエステル脱保護に供し、所望のトリアゾール-アルキル-テトラゾールシクロヘキシル酸 71 を得る。テトラゾール 70 をアリールまたはヘテロアリールボロン酸とチャン・ラム (Chan-Lam) クロスカップリング反応条件 (Qiao, J. X., ら、Synthesis, 2011, 829-856) 下で反応させ、つづいてエステル脱保護に供し、所望のトリアゾール-アリール/ヘテロアリール-テトラゾールシクロヘキシル酸 72 を得る。

30

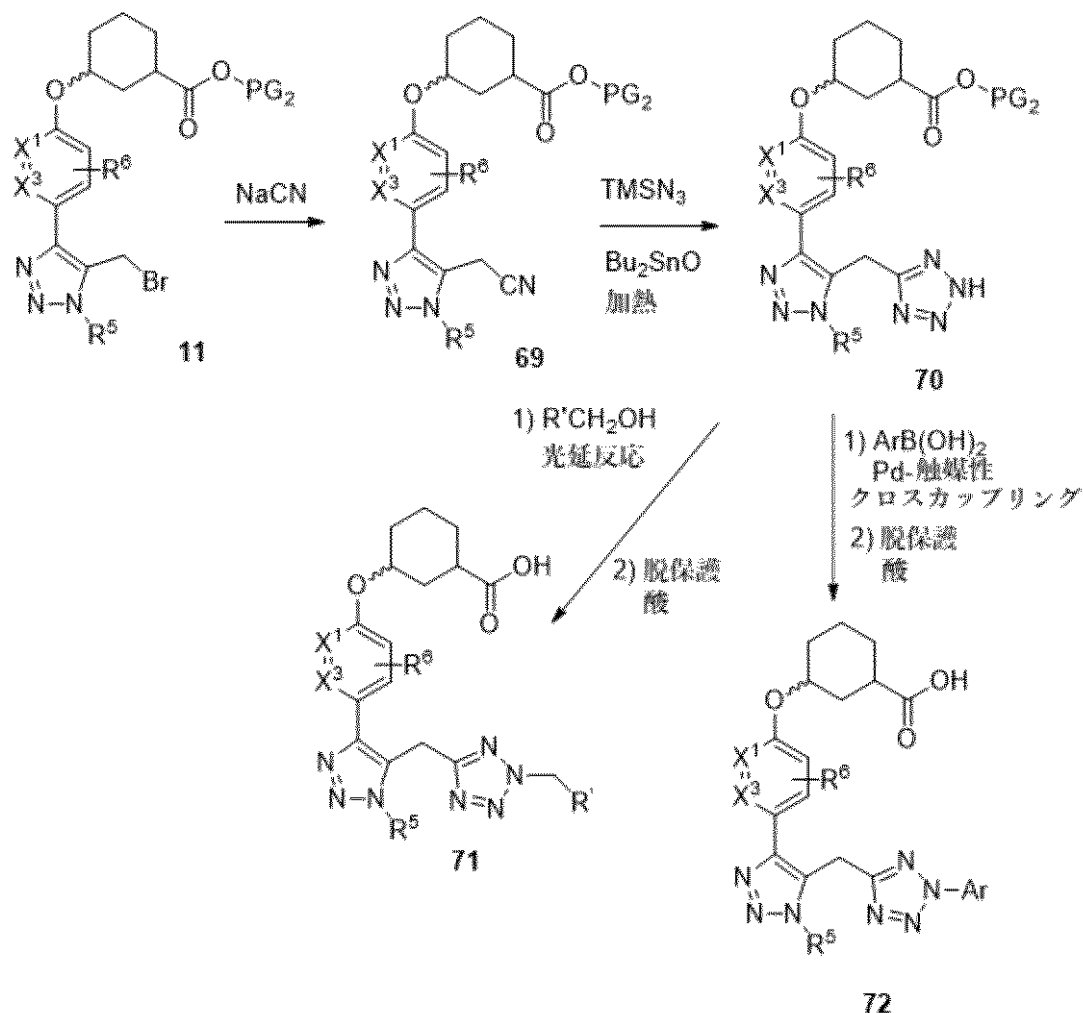
【0282】

スキーム 14

40

50

【化 5 9】



【 0 2 8 3】

スキーム 15 は、トリアゾール-アミノ-テトラゾールシクロヘキシル酸 75 および 76 の合成を記載する。トリアゾールアルデヒド 30 を保護アミノテトラゾール 73 で還元アミノ化（例えば、NaBH(OAc)₃ を用いる）に付し、つづいて該テトラゾールを脱保護に供し、トリアゾール-アミノ-テトラゾール 74 を得る。テトラゾール 74 を適切なアルコールと光延反応条件下で反応させ、つづいてエステル脱保護に供し、所望のトリアゾール-アルキル-テトラゾールシクロヘキシル酸 75 を得る。テトラゾール 74 をアリールまたはヘテロアリールボロン酸とチャン・ラムクロスカップリング反応条件下（Qiao, J. X. ら、Synthesis, 2011, 829-856）で反応させ、つづいてエステル脱保護に供し、所望のトリアゾール-アリール／ヘテロアリール-テトラゾールシクロヘキシル酸 76 を得る。

【 0 2 8 4】

スキーム 15

10

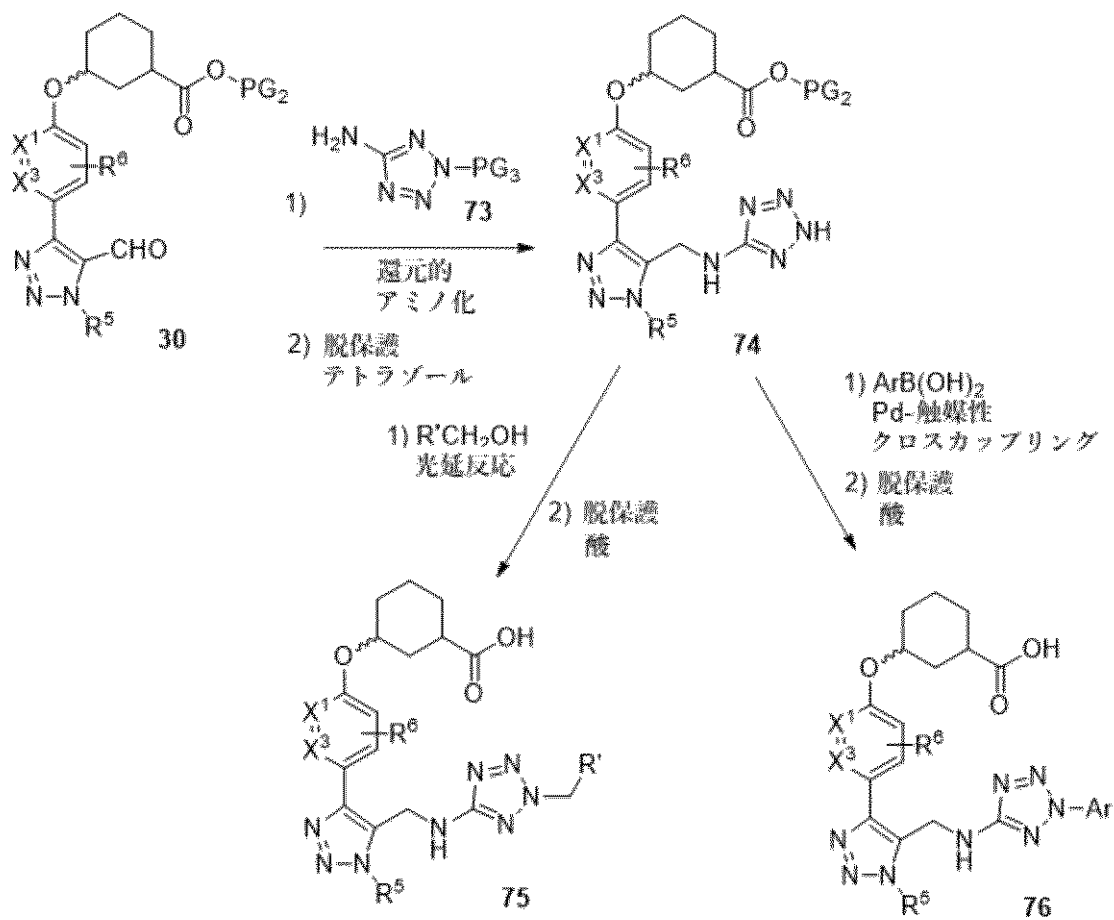
20

30

40

50

【化 6 0】



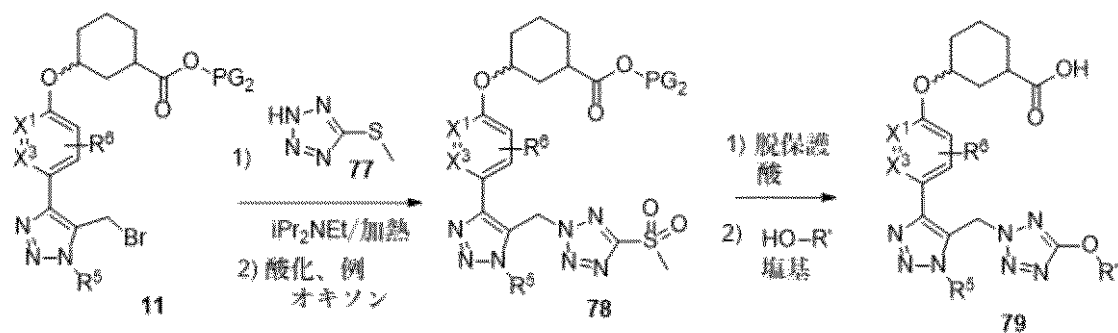
【 0 2 8 5】

スキーム 16 はトリアゾール-アルコキシ-テトラゾールシクロヘキシル酸 79 の合成を記載する。トリアゾール-プロミド 11 を 5-(チルチオ)-2H-テトラゾール 77 と反応させ、トリアゾール-テトラゾールスルフィドを得、それを酸化（例えば、オキソ

【 0 2 8 6】

スキーム 16

【化 6 1】



【実施例】

【 0 2 8 7】

VII. 実施例

以下の実施例は、本発明の一部の範囲および特定の実施態様として例示として提案され、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。略語および化学記号は、特に言及されない限り、通常のおよび慣例の意味を有する。特に言及されない限り、本明細書に記載される化合物は、本明細書に開示されるスキームおよび他の方法を用いて、合成し、単離し、および特徴付けられているか、あるいは、同様のものを用いて合成せらる。

適切には、反応は乾燥窒素（またはアルゴン）雰囲気下で行われた。無水反応については、EMからのDRI SOLV（登録商標）溶媒を用いた。他の反応については、試薬用またはHPLC用の溶媒を用いた。特に言及されない限り、全ての購入可能な試薬は、入手したままで用いた。

【0288】

マイクロ波反応は、マイクロ波（2.5 GHz）照射下、マイクロ波反応容器中で、40 W Biotage Initiator機器を用いて行った。

実施例の特性決定または精製において、HPLC／MSおよび分取／分析HPLC法を用いた。

NMR（核磁気共鳴）スペクトルは一般に、示される溶媒中で、BrukerまたはJEOLの400 MHzおよび500 MHz機器において得た。全ての化学シフトは、内部標準として、溶媒共鳴によってテトラメチルシランからのppmで報告する。¹H NMRスペクトルデータは、一般に以下のように報告する：化学シフト、多重度（s = シングレット、br s = ブロード シングレット、d = ダブルレット、dd = ダブルレットのダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、sep = セプテット、m = マルチプレット、app = 見かけ）、カップリング定数（Hz）、および積分値。

【0289】

¹H NMRスペクトルがd₆-DMSO中で得られている実施例において、水の抑制シーケンスがしばしば用いられる。このシーケンスは、水のシグナル、および通常は3.30–3.65 ppmの間にある、全体的なプロトンの積分値に影響しうる、同じ領域にある任意のプロトンのピークを効率的に抑制する。

【0290】

用語HPLCは、以下の方法のうちの1つを用いた、Shimadzu高速液体クロマトグラフィー機器をいう：

HPLC-1：Sunfire C18 カラム（4.6×150 mm） 3.5 μm、12分にわたり、10から100% B：Aの勾配、次いで3分間、100% Bで保持。

移動相A：水：CH₃CN（95：5）中の0.05% TFA

移動相B：CH₃CN：水（95：5）中の0.05% TFA

TFA緩衝液 pH = 2.5；流速：1 mL／分；波長：254 nm、220 nm。

HPLC-2：XBridge フェニル（4.6×150 mm） 3.5 μm、12分にわたり、10から100% B：Aの勾配、次いで3分間、100% Bで保持。

移動相A：水：CH₃CN（95：5）中の0.05% TFA

移動相B：CH₃CN：水（95：5）中の0.05% TFA

TFA緩衝液 pH = 2.5；流速：1 mL／分；波長：254 nm、220 nm。

HPLC-3：Chiralpak AD-H、4.6×250 mm、5 μm。

移動相：30% EtOH-ヘプタン（1：1）／70% CO₂

流速 = 40 mL／分、100 Bar、35℃；波長：220 nm

HPLC-4：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm粒子；

移動相A：10 mM NH₄OAcを含む、5：95 CH₃CN：水；

移動相B：10 mM NH₄OAcを含む、95：5 CH₃CN：水；

温度：50℃；勾配：3分にわたり、0–100% B、次いで0.75分間、100% Bで保持；流速：1.11 mL／分；検出：220 nmにおけるUV。

HPLC-5：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm粒子；

移動相 A : 0.1% TFA を含む、5 : 95 CH₃CN : 水 ;

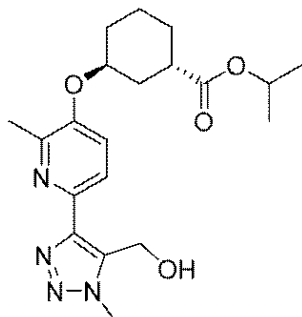
移動相 B : 0.1% TFA を含む、95 : 5 CH₃CN : 水 ;

温度 : 50℃ ; 勾配 : 3 分にわたり、0 - 100% B、次いで 0.75 分間、100% B で保持 ; 流速 : 1.11 mL / 分 ; 検出 : 220 nm における UV。

【0291】

中間体 1. イソプロピル (1S,3S) - 3 - ((6 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

【化 62】

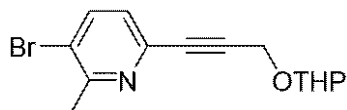


10

【0292】

中間体 1A. 3-ブromo-2-メチル-6-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン

【化 63】



20

2,5-ジブromo-6-メチル-ピリジン (5 g、21.11 ミリモル) および 2-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (4.44 g、31.7 ミリモル) の MeCN (42.2 mL) 中溶液に、Et₃N (8.83 mL、63.3 ミリモル) を添加した。該溶液を N₂ 下で脱気処理に付し、次に (Ph₃P) ₂ PdCl₂ (0.74 g、1.06 ミリモル) および CuI (0.20 g、1.06 ミリモル) を添加した。該反応物を室温で 14 時間攪拌し、その後で該反応混合物をセライト (Celite) (登録商標) のプラグを通して濾過し、そのプラグを EtOAc (2 x 10 mL) で洗浄した。濾液を合わせ、真空下で濃縮して ; 残渣をクロマトグラフィー (SiO₂ ; 20 分間に及ぶヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (6.0 g、20.3 ミリモル、収率 96%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.80 (dd, J = 8.3、2.3 Hz, 1H)、7.35 (dd, J = 8.4、0.4 Hz, 1H)、4.91 (t, J = 3.3 Hz, 1H)、4.61 - 4.45 (m, 2H)、3.98 - 3.81 (m, 1H)、3.66 - 3.44 (m, 1H)、1.92 - 1.73 (m, 2H)、1.72 - 1.52 (m, 2H) ; LCMS : [M + H]⁺ = 298.0

30

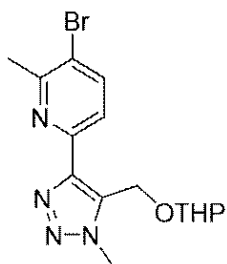
【0293】

中間体 1B. 3-ブromo-2-メチル-6-(1-メチル-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン

40

50

【化 6 4】



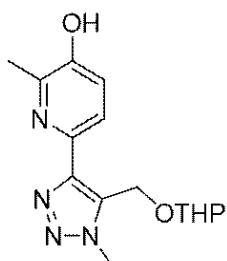
中間体 1 A (6.0 g、20.3 ミリモル) のトルエン (20 mL) および $\text{TMSClH}_2\text{N}_3$ (7.85 g、60.8 ミリモル) 中溶液を Ar 下の 90°C で 15 時間加熱し、次に室温に冷却した。揮発物を真空下で除去し、残りを THF (20 mL) に溶かした。該混合物に、TBAF (20.3 mL、THF 中 1 M 溶液、20.3 ミリモル) を 0°C で添加した。10 分間攪拌した後、分析 HPLC で測定されるように反応は完了していた。

揮発物を真空下で除去し、残渣をクロマトグラフィー (SiO_2 ; 20 分間に及ぶヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (2.1 g、収率 29%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 7.85 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)、7.13 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)、6.03 (brs, 1H)、5.39–5.23 (m, 4H)、4.81–4.76 (m, 1H)、4.17 (s, 3H)、3.91 (ddd, $J=11.3$, 7.9, 3.3 Hz, 1H)、3.65–3.48 (m, 1H)、2.54 (s, 3H)、1.88–1.68 (m, 2H)、1.56 (brs, 2H)

【0294】

中間体 1 C. 2-メチル-6-(1-メチル-5-(4-oxotetrahydropyran-2-yl)pyrazol-3-yl)pyridine

【化 6 5】



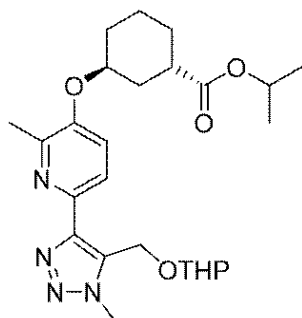
中間体 1 B (213 mg、0.60 ミリモル)、ビス (ピナコラト) ジボロン (230 mg、0.91 ミリモル) および KOAc (178 mg、1.81 ミリモル) の THF 中の脱気処理に付した溶液 (Ar で 3 回スパージに付した) に、Pd (dppf) Cl_2 (22 mg、0.03 ミリモル) を添加した。該反応混合物を密閉した試験管中にて 80°C で 16 時間加熱し、次に室温に冷却し、水と EtOAc との間に分配させた。水層を EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、濾過して真空下で濃縮させた。粗ピナコールボロネート生成物をさらに精製することなく次の工程に持ち越した。粗ピナコールボロネート生成物 (241 mg、0.603 ミリモル) の EtOAc (2 mL) 中溶液に、 H_2O_2 (0.19 mL、30% 水溶液、6.0 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、ついで 0°C に冷却し、飽和水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ をゆっくりと添加することでクエンチさせた。水層を EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、真空下で濃縮させた。残渣をクロマトグラフィー (SiO_2 ; 20 分間に及ぶヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (150 mg、86%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.

2.7 (d, $J=2.6$ Hz, 1H)、8.06 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.29–7.21 (m, 1H)、5.33 (s, 1H)、5.28 (d, $J=2.4$ Hz, 2H)、4.76 (s, 1H)、4.18 (s, 3H)、3.90 (s, 1H)、3.63–3.48 (m, 1H)、1.72 (s, 2H)、1.65–1.51 (m, 2H); LCMS: $[M+H]^+ = 291.2$

【0295】

中間体1D. イソプロピル (1S,3S)–3–((2-メチル-6-(1-メチル-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

【化66】



中間体1C (1.18 g、4.06ミリモル) および (1S,3R)–イソプロピル 3-ヒドロキシシクロヘキサン カルボキシレート (US 2007/0197788 A1において記載される操作に従って合成される、1.51 g、8.13ミリモル) のトルエン (81 mL) 中溶液に、 Bu_3P (3.17 mL、12.2ミリモル) を添加した。この攪拌した混合物に、(E)–ジアゼン-1,2-ジイルビス (ピペリジン-1-イル-メタノン) (3.08 g、12.2ミリモル) を少しずつ添加し、該反応混合物を 50°C で120分間加熱し、次に室温に冷却した。この時点で反応混合物のLCMSは所望の生成物の存在を示した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO_2 ; 20分間に及ぶヘキサン中0%~100% EtOAcの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (1.2 g、2.62ミリモル、収率64.4%) を白色の泡沫体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、5.45–5.24 (m, 2H)、5.04 (dt, $J=12.5, 6.3$ Hz, 1H)、4.83–4.64 (m, 2H)、4.16 (s, 3H)、3.91 (ddd, $J=11.2, 7.9, 3.1$ Hz, 1H)、3.64–3.48 (m, 1H)、2.93–2.71 (m, 1H)、2.52 (s, 3H)、2.23–1.45 (m, 14H)、1.26 (dd, $J=6.4, 2.0$ Hz, 6H)

【0296】

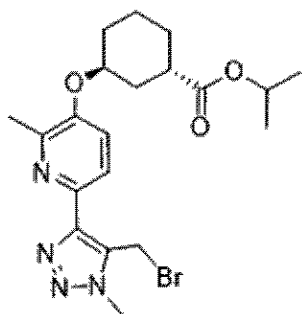
中間体1

中間体1D (1.7 g、3.71ミリモル) のMeOH (37 mL) 中溶液に、PPTS (0.932 g、3.71ミリモル) を添加した。該反応混合物を 60°C で2時間加熱し、次に室温に冷却し、水および飽和水性 NaHCO_3 で希釈し、次にEtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、真空下で濃縮し、クロマトグラフィー (SiO_2 ; 20分間に及ぶヘキサン中0%~100% EtOAcの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (1.36 g、3.63ミリモル、収率98%) を白色の泡沫体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)、7.27–7.15 (m, 1H)、4.96 (dt, $J=12.5, 6.3$ Hz, 1H)、4.74 (s, 2H)、4.66–4.59 (m, 1H)、4.00 (s, 3H)、2.80–2.64 (m, 1H)、2.46 (s, 3H)、2.07–1.50 (m, 8H)、1.18 (dd, $J=6.4, 2.2$ Hz, 6H)

【0297】

中間体2. (1S,3S)-イソプロピル 3-((6-(5-(ブロモメチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート

【化67】



10

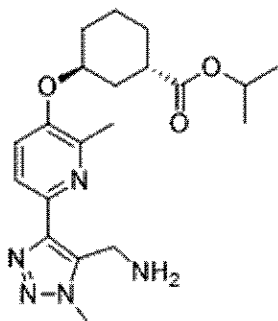
中間体1 (0.28 g、0.721ミリモル) の0℃でのDME (7 mL) 中溶液に、PBr₃ (0.17 mL、1.802ミリモル) を添加した。該反応物を室温で一晩攪拌し、ついで0℃に冷却し、NaHCO₃ 飽和水溶液で中和し、pHを約7とした。該混合物をEtOAc (50 mL) と水 (5 mL) との間に分配させ、水層をEtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮させた。残渣をクロマトグラフィー (12 g SiO₂; 25分間に及ぶヘキサン中0%~50%のEtOAcの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (300 mg、0.665ミリモル、収率92%) を白色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 451.2; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、5.26 (d, J = 1.4 Hz, 2H)、5.03 (spt, J = 6.3 Hz, 1H)、4.75-4.63 (m, 1H)、4.12 (s, 3H)、2.82-2.74 (m, 1H)、2.54 (s, 3H)、2.14-2.07 (m, 1H)、1.99-1.88 (m, 3H)、1.81-1.59 (m, 4H)、1.27-1.24 (m, 6H)

20

【0298】

中間体3. (1S,3S)-イソプロピル 3-((6-(5-(アミノメチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート

【化68】



30

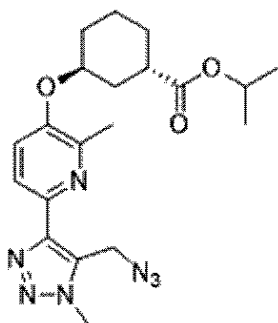
40

【0299】

中間体3A. (1S,3S)-イソプロピル 3-((6-(5-(アジドメチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート

50

【化 6 9】



10

中間体 2 (100 mg、0.22 ミリモル) の DMF (1.5 mL) 中溶液に、NaN₃ (36 mg、0.55 ミリモル) を添加し、該反応混合物を 80 °C で 1 時間攪拌し；この時点で LCMS 分析は反応が完了していることを示した。該反応混合物を室温に冷却し、EtOAc と水 (各 10 mL) との間に分配させ、得られた混合物を室温で攪拌した。15 分後、有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮させた。粗表記化合物をさらに精製することなく次の工程にて用いた。LCMS: [M+H]⁺ = 414.3

【0300】

中間体 3

中間体 3A (92 mg、0.22 ミリモル) の THF (1 mL) および H₂O (0.3 mL) 中溶液に、Ph₃P (58 mg、0.22 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で一夜攪拌し、次に EtOAc および水 (各 10 mL) に溶かした。該混合物を室温で 15 分間攪拌した。分離した有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮させた。残渣をクロマトグラフィー (12 g SiO₂; 10 分間に及ぶ 100% EtOAc、ついで 20 分間に及ぶ CH₂Cl₂ 中 0% ~ 10% MeOH の連続勾配に付す；流速 = 30 mL / 分) に供し、表記化合物 (81 mg、0.21 ミリモル、収率 94%) をベージュ色の油として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 388.3

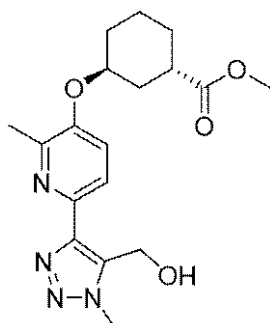
20

【0301】

中間体 4. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

30

【化 7 0】



40

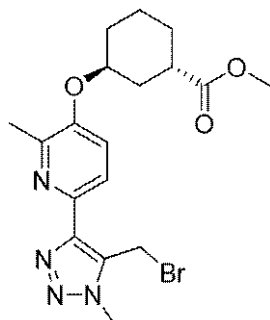
中間体 4 は、(1S,3R)-メチル 3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレートおよび中間体 1C から ((1S,3R)-イソプロピル 3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレートおよび中間体 1C から中間体 1 を合成するのに使用したのと同じ合成反応を用いて) 合成された。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.81 (s, 2H)、4.72 (dp, J = 5.1、2.7 Hz, 1H)、4.07 (s, 3H)、3.69 (s, 3H)、2.82 (tt, J = 10.2、3.9 Hz, 1H)、2.53 (s, 3H)、2.19-1.54 (m, 8H)；LCMS: [M+H]⁺ = 361.2

【0302】

50

中間体 5. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-(ブロモメチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

【化 7 1】



10

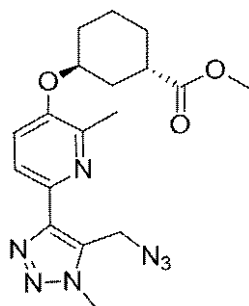
中間体 5 は、中間体 4 より (中間体 1 より中間体 2 を合成するのに使用したのと同じ操作を用いて) 合成された。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 8.01 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、5.32–5.22 (m, 2H)、4.73 (dp, $J=4.7$ 、2.6 Hz, 1H)、4.14 (s, 3H)、3.72 (s, 3H)、2.86 (tt, $J=10.6$ 、4.0 Hz, 1H)、2.55 (s, 3H)、2.21–1.60 (m, 8H); LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=423.1$

20

【0303】

中間体 6. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-(アジドメチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

【化 7 2】



30

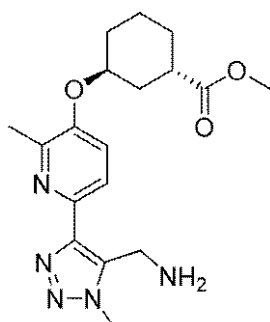
中間体 6 は、中間体 5 より (中間体 2 より中間体 3 A を合成するのに使用したのと同じ操作を用いて) 合成された。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=386.1$

【0304】

中間体 7. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-(アミノメチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

40

【化 7 3】



50

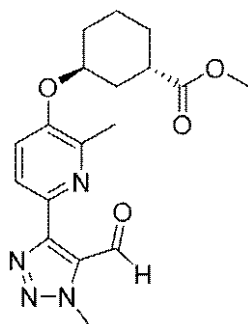
中間体 7 は、中間体 5 より（中間体 3 A より中間体 3 を合成するのに使用したのと同じ合成操作を用いて）合成された。

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 7.98 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H)、7.21 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H)、4.70 (dp, $J=5.1$ 、2.7 Hz, 1 H)、4.17 (s, 2 H)、4.09 (s, 3 H)、3.69 (s, 3 H)、2.83 (tt, $J=10.5$ 、3.9 Hz, 1 H)、2.51 (s, 3 H)、2.19–1.56 (m, 8 H) ; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=360.1$

【0305】

中間体 8. メチル (1S,3S)–3–((6–(5–ホルミル–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–2–メチルピリジン–3–イル)オキシ)シクロヘキサン–1–カルボキシレート

【化74】

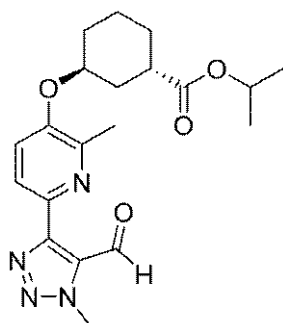


中間体 4 (0.37 g、1.03 ミリモル) の CH_2Cl_2 (6 mL) 中溶液に、 NaHCO_3 (0.43 g、5.13 ミリモル) およびデスーマーチン・ペルヨージナン (0.52 g、1.23 ミリモル) を連続して添加した。該反応物を室温で 1 時間攪拌し、その後で TLC (ヘキサン/EtOAc=1/3) は出発材料の喪失および生成物の出現を示した。白色の固体をセライトを通して濾過し、それを EtOAc で濯いだ。濾液を飽和水性 NaHCO_3 、水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (40 g SiO_2 ; 20 分間に及ぶ 0%–80% EtOAc/ヘキサンの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (365 mg、1.02 ミリモル、収率 99%) を白色の固体として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=359.1$

【0306】

中間体 9. イソプロピル (1S,3S)–3–((6–(5–ホルミル–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–2–メチルピリジン–3–イル)オキシ)シクロヘキサン–1–カルボキシレート

【化75】



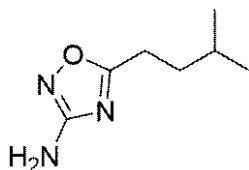
中間体 9 は中間体 8 が中間体 4 より合成されるのと同様にして中間体 1 より合成された。 $[\text{M}+\text{H}]^+=387.1$; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 10.96 (s, 1 H)、8.08 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H)、7.27–7.23 (m, 1 H)、5.03 (dt, $J=12.5$ 、6.3 Hz, 1 H)、4.75–4.70 (m, 1 H)、4.35 (s, 3 H)、2.83–2.72 (m, 1 H)、2.51 (s, 3 H)、2.13–2.03

(m, 1 H)、2.02–1.87 (m, 3 H)、1.85–1.57 (m, 4 H)、1.25 (dd, J = 6.2、2.0 Hz、6 H)

【0307】

中間体10. 5-イソペンチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン

【化76】



10

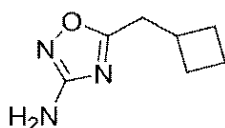
ナトリウム水素シアナミド (NaHN₂CN; 1.43 g、22.3ミリモル) の0℃でのTHF (14.9 mL) 中懸濁液に、4-メチルペンタノイルクロリド (1.0 mL、7.43ミリモル) を滴下して加えた。該反応物を室温までの加温に供し、室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。得られた黄色の固体をH₂O (20 mL) に溶かし、そのpHを10%水性HClで6.5に調整した。該混合物をEtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。水層を10%水性HClでpH1.5の酸性にし、DCM (3 x 20 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮してN-シアノ-4-メチルペンタンアミド (0.95 g、91%) を無色の液体として得た。N-シアノ-4-メチルペンタンアミド (0.95 g、6.78ミリモル) のEtOH (10 mL) 中溶液に、NH₂OH・HCl (0.706 g、10.2ミリモル) を、つづいてピリジン (2.19 mL、27.1ミリモル) を添加した。該反応物を室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣をDCMと水との間に分配させた。水層をDCM (2 x) で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮し、表記化合物 (0.89 g、85%) を白色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 156.1; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 4.51 (br s, 2 H)、2.86–2.68 (m, 2 H)、1.76–1.55 (m, 3 H)、0.96 (d, J = 6.3 Hz、6 H)

20

【0308】

中間体11. 5-(シクロブチルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン

【化77】



30

2-シクロブチル酢酸 (0.194 g、1.70ミリモル) の0℃でのDMF (3.4 mL) 中溶液に、NaHN₂CN (0.109 g、1.70ミリモル)、DIEA (1.48 mL、8.50ミリモル) およびHATU (0.776 g、2.04ミリモル) を連続して添加した。該反応物を室温までの加温に供し、室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣をEtOH (2 mL) に懸濁させ、ついでNH₂OH・HCl (0.177 g、2.55ミリモル) を、つづいてピリジン (0.550 mL、6.80ミリモル) を添加した。該反応物を室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣をDCMと水との間に分配させ、水層をDCM (2 x) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (12 g SiO₂、0–100% EtOAc:ヘキサンの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (0.14 g、54%) を白色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 154.1; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 4.61–4.26 (m, 2 H)、2.87–2.66 (m, 3 H)、2.21–2.10 (m, 2 H)、1.95–1.66 (m, 4 H)

40

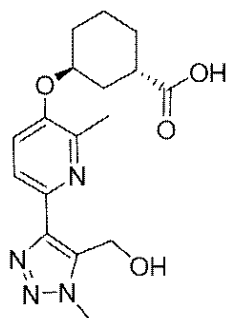
【0309】

中間体12: (1S,3S)-3-((6-(5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1

50

H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化78】



10

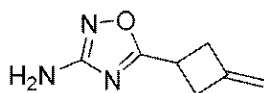
中間体1 (0.62 g、1.596ミリモル)のMeOH (2 mL)中溶液に、KOH (0.448 g、7.98ミリモル)／水 (2 mL)を室温にて滴下して加えた。該反応混合物を室温で一晩攪拌し、ついで真空下で濃縮して、濃HClでpHが約3の酸性にした。該固体を濾過し、水で洗浄し、室温で乾燥させ、表記化合物 (0.45 g、1.30ミリモル、収率81%)を白色の固体として得た。LCMS: $[M+H]^+ = 347.1$; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 7.83 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.49 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、4.96 (s, 2H)、4.77 (s, 1H)、4.03 (s, 3H)、2.64-2.57 (m, 1H)、2.42 (s, 3H)、2.05-1.40 (m, 8H)

20

【0310】

中間体13. 5-(3-メチレンシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン

【化79】



30

3-メチレンシクロブタン-1-カルボン酸 (1.22 g、10.88ミリモル)のDCM (9.1 mL)中溶液に、DMF (0.042 mL、0.544ミリモル)を、つづいて塩化オキサリル (0.95 mL、10.88ミリモル)を添加した。該反応物を室温で4時間攪拌した。該反応混合物をナトリウム水素シアナミド (2.09 g、32.6ミリモル)の0℃でのTHF (21.8 mL)中懸濁液に、滴下して加えた。添加した後、該反応物を室温までの加温に供した。18時間後、該反応物を濃縮した。得られた黄色固体を蒸留水 (25 mL)に溶かし、そのアルカリ性溶液を10% HClでpHを6.5に調整した。該混合物を次にEtOAc (2 x 25 mL)で抽出した。水層を10% HClでpHを1.5の酸性にし、DCM (3 x 25 mL)で抽出した。該DCM層を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4)させ、濾過し、真空下で濃縮してN-シアノ-3-メチレンシクロブタン-1-カルボキシアミド (1.48 g、100%)を黄色の液体として得た。

40

【0311】

N-シアノ-3-メチレンシクロブタン-1-カルボキシアミド (1.48 g、10.88ミリモル)のEtOH (43.5 mL)中溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.13 g、16.32ミリモル)を、つづいてピリジン (3.5 mL、43.5ミリモル)を添加した。該反応物を室温で18時間攪拌し、ついで該反応物を濃縮した。残渣をDCMと水との間に分配させ、次に層を分離した。水層をDCM (2 x)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4)させ、濾過して濃縮させた。該粗生成物を順相クロマトグラフィー (40 g SiO_2 カラム、0-100% EtOAc／ヘキサンで溶出する)に付して精製し、表記化合物 (1.2 g、73%)を白色の固体として得た。LCMS: $[M+H]^+$

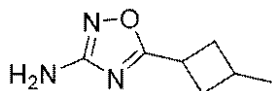
50

$^+ = 152.0$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.96–4.85 (m, 2H)、4.40 (brs, 2H)、3.64 (quin, $J = 8.3$ Hz, 1H)、3.21–3.05 (m, 4H)

【0312】

中間体14. 5-(3-メチルシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン

【化80】



10

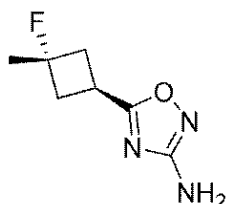
5-(3-メチレンシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン (50 mg、0.331ミリモル) の EtOH (2 mL) 中溶液に、10%パラジウム炭素 (35.2 mg、0.033ミリモル) を添加した。反応混合物を水素ガス (バルーン) で5分間にわたって泡立たせ、次に該反応物を水素バルーン下で2時間にわたって攪拌した。該反応混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、MeOHで濯いだ。濾液を濃縮し、表記化合物 (50 mg、99%) を白色の固体として得た。LCMS: $[M+H]^+ = 153.9$; 該材料をさらに精製することなく次の工程に持ち越した。

【0313】

中間体15. 5-((1R,3R)-3-フルオロ-3-メチルシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン

20

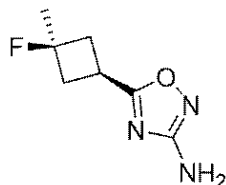
【化81】



5-(シス-3-フルオロ-3-メチルシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン

30

【化82】



シュウ酸鉄 (III)・6水和物 (726 mg、1.50ミリモル) の水 (30 mL) 中の0℃での黄色懸濁液を、 N_2 を反応混合物に通して泡立たせることにより脱気処理に付した。セレクトフルオール (Selectfluor) (531 mg、1.50ミリモル) および MeCN (15 mL) を加え、つづいて5-(3-メチレンシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン (113 mg、0.75ミリモル) の MeCN (15 mL) 中溶液を添加した。最後に、 NaBH_4 (91 mg、2.40ミリモル) を加え、該反応混合物を2分間攪拌し、その後でさらに NaBH_4 (91 mg、2.40ミリモル) を添加した。該反応混合物を30分間攪拌し、次に30%水性 NH_4OH (12 mL) を添加することでクエンチさせ、DCM中10% MeOH (2x) で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (12 g SiO_2 、ヘキサン中0–100% EtOAcの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (38 mg、30%) を白色の固体として得た。LCMS: $[M+H]^+ = 172.0$; ^1H

40

50

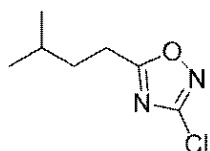
NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.58 (brs, 2H)、3.72 (tt, J = 9.8, 6.8 Hz, 1H)、2.92–2.76 (m, 2H)、2.63–2.45 (m, 2H)、1.54 (d, J = 22.3 Hz, 3H) ; 加えて、5-((3-フルオロ-3-メチルシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン (38 mg、30%) も白色の固体として得られた。LCMS: [M+H]⁺ = 172.0; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.59 (brs, 2H)、3.16–3.08 (m, 1H)、2.84–2.72 (m, 2H)、2.63–2.52 (m, 2H)、1.57 (d, J = 21.7 Hz, 3H)

[シス/トランス異性体はWO2013/134298にある¹H NMR (オキサジアゾールに隣接するトランスメチンがさらに低磁場にある) によって割り当てられた]

【0314】

中間体16. 3-クロロ-5-イソペンチル-1,2,4-オキサジアゾール

【化83】

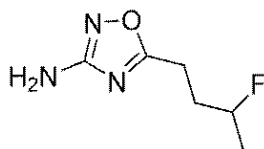


5-イソペンチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン (400 mg、2.58 ミリモル) の 37% HCl (25.8 mL) 中の冷却 (0°C) した溶液に、亜硝酸ナトリウム (445 mg、6.44 ミリモル) の水 (2 mL) 中溶液を滴下して加えた。該反応物を 0°C で 2 時間攪拌した。該反応混合物を水で希釈し、ついで DCM (3 x) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過して濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (12 g SiO₂ カラム、n-ヘキサン中 0–100% EtOAc で溶出する) に供し、表記化合物 (320 mg、71%) を黄色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H)、1.79–1.61 (m, 3H)、0.98 (d, J = 6.3 Hz, 6H) ; 該材料をさらに精製することなく次の工程に持ち越した。

【0315】

中間体17. 5-((3-フルオロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン

【化84】



5-((3-フルオロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン (38 mg、32%、白色の固体) は、5-((ブタ-3-エン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン (104 mg、0.75 ミリモル) から、5-((1R,3R)-3-フルオロ-3-メチルシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミンの合成について記載される操作に従って製造された。LCMS: [M+H]⁺ = 160.0; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.88–4.64 (m, 1H)、4.48 (brs, 2H)、3.06–2.81 (m, 2H)、2.17–1.97 (m, 2H)、1.44–1.35 (m, 3H)

【0316】

中間体18. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-アミノ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボキシレート

10

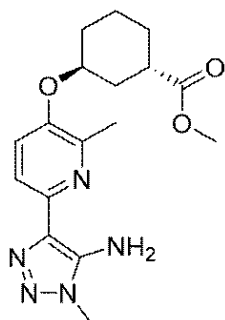
20

30

40

50

【化 8 5】

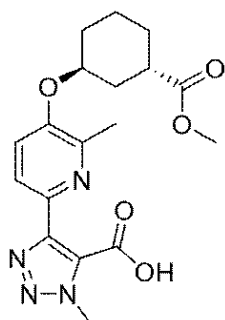


10

【0317】

中間体 18 A. 4-(5-((1S,3S)-3-(メトキシカルボニル)シクロヘキシル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸

【化 8 6】



20

中間体 8 (2.36 g、6.58 ミリモル)、 NaH_2PO_4 (3.95 g、32.9 ミリモル)、2-メチル-2-ブテン、(26.35 mL、THF 中 2 M 溶液; 52.7 ミリモル)、水 (1.7 mL)、および *t*-BuOH (8.4 mL) の室温での混合物に、 NaClO_2 (1.489 g、13.17 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次にブライン中に注ぎ、EtOAc (3 x) で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮して粗表記化合物 (2.40 g、97%) を白色の固体として得た。この粗酸をさらに精製することなく次の反応において使用した。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375.0$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.52–8.19 (m, 1H)、7.67–7.40 (m, 1H)、4.85–4.75 (m, 1H)、4.52–4.40 (m, 3H)、3.78–3.63 (m, 3H)、2.90–2.77 (m, 1H)、2.67–2.53 (m, 3H)、1.99–1.83 (m, 3H)、1.80–1.62 (m, 5H)

30

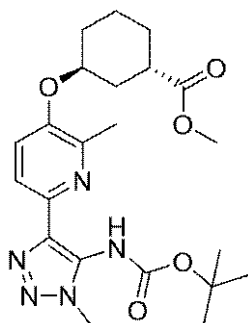
【0318】

中間体 18 B. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-methyl-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサノン-1-カルボキシレート

40

50

【化 8 7】



10

中間体 18 A (0.60 g、1.6 ミリモル)、(PhO)₂PON₃ (0.63 mL、2.9 ミリモル)、*t*-ブタノール (0.46 mL、2.4 ミリモル)、TEA (0.89 mL、6.4 ミリモル) のトルエン (5.3 mL) 中混合物を、80℃で1時間攪拌し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (40 g SiO₂; *n*-ヘキサン中0%~60% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (0.44 g、62%) を白色の泡沫体として得た。LC-MS: [M+H]⁺ = 446.4

【0319】

中間体 18

中間体 18 B (0.44 g、0.99 ミリモル) のCH₂Cl₂ (9 mL) およびTFA (1 mL) 中溶液を室温で16時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。該粗生成物をDCMに溶かし、NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮した。該粗生成物をクロマトグラフィー (24 g SiO₂; 30分間に及ぶヘキサン中0%~100% EtOAc の連続勾配および20分間に及ぶ100% EtOAc に付す) に供し、表記化合物 (0.20 g、59%) を白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺ = 346.2; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、5.29 (br s, 2H)、4.69–4.64 (m, 1H)、3.85 (s, 3H)、3.69 (s, 3H)、2.83 (tt, J = 10.5、3.9 Hz, 1H)、2.49 (s, 3H)、2.18–2.10 (m, 1H)、2.00–1.84 (m, 3H)、1.81–1.69 (m, 1H)、1.66–1.54 (m, 3H)

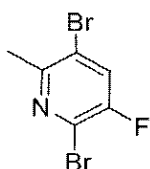
20

30

【0320】

中間体 19. 2,5-ジブロモ-3-フルオロ-6-メチルピリジン

【化 8 8】

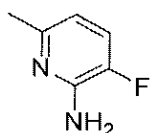


40

【0321】

中間体 19 A. 3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-アミン

【化 8 9】



2-ブロモ-3-フルオロ-6-メチルピリジン (5.0 g、26.3 ミリモル) のエチレングリコール (50 mL) および水性28% NH₄OH (63 mL; 450 ミリモル)

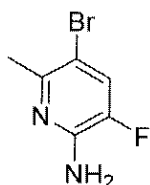
50

中溶液に、 Cu_2O (0.19 g、1.32ミリモル)、 K_2CO_3 (0.73 g、5.26ミリモル)、およびN1,N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (0.29 mL、2.63ミリモル) を添加した。反応混合物を N_2 でバージし、次に密封した試験管中にて80℃で加熱し、その後で室温に冷却し、 CH_2Cl_2 (3x) で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO_2 ; ヘキサン中0-100% EtOAcの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (2.81 g、収率85%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 7.11 (dd, $J=10.6, 8.1\text{ Hz}$, 1H)、6.47 (dd, $J=8.0, 3.0\text{ Hz}$, 1H)、4.55 (brs, 2H)、2.38 (s, 3H)

【0322】

中間体19B. 5-ブromo-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-アミン

【化90】



中間体19A (3.91 g、31.0ミリモル) の0℃での CH_3CN (100 mL) 中溶液に、反応温度を $\leq 5^\circ\text{C}$ に維持しながら、NBS (5.52 g、31.0ミリモル) を少しずつ添加した。該反応混合物を室温で30分間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO_2 ; ヘキサン中均一の30% EtOAc) に付し、表記化合物 (6.14 g、収率97%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 7.37 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H)、4.59 (brs, 2H)、2.48 (d, $J=1.1\text{ Hz}$, 3H)

【0323】

中間体19

水性48% HBr の0℃での溶液 (23.7 mL、210ミリモル、48%) に、中間体19B (6.14 g、29.9ミリモル) をゆっくりと少しずつ添加した。 Br_2 (3.09 mL、59.9ミリモル) を、反応温度を $\leq 5^\circ\text{C}$ に維持しながら、滴下して加えた。該反応混合物を0℃で30分間攪拌し、その後で NaNO_2 (5.17 g、74.9ミリモル) の水 (10 mL) 中溶液を、反応温度を $\leq 5^\circ\text{C}$ に維持しながら、滴下して加えた。該反応混合物を0℃で30分間攪拌し、ついで氷水中に注ぎ、50%水性NaOHで塩基性にし、EtOAc (2x) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水性10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO_2 ; ヘキサン中0-25% EtOAcの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (3.90 g、収率48%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 7.60 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H)、2.64 (d, $J=1.4\text{ Hz}$, 3H)

【0324】

中間体20. イソプロピル (1S,3S)-3-((5-フルオロ-6-(5-ホルミル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボキシレート

10

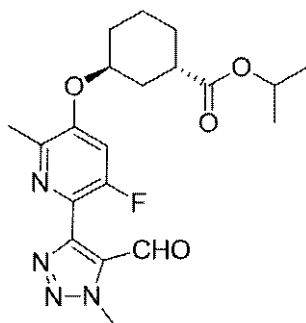
20

30

40

50

【化 9 1】



10

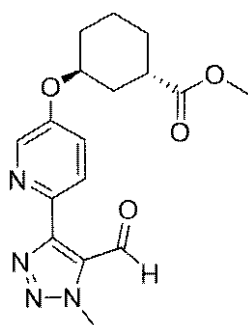
表記化合物は、2,5-ジブロモ-6-メチルピリジン（中間体1Aの製造について記載される）の代わりに中間体19を用いることを除き、中間体9を合成するのに使用されるのと同じ操作を用いて合成された。LCMS: $[M+H]^+ = 405$ 、 ^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) δ 10.59 (s, 1H)、7.12 (d, $J=11.7$ Hz, 1H)、5.05 (quin, $J=6.2$ Hz, 1H)、4.68 (m, 1H)、4.38 (s, 3H)、2.78 (m, 1H)、2.49 (d, $J=0.9$ Hz, 3H)、2.05 (m, 2H)、1.96–1.88 (m, 2H)、1.81–1.61 (m, 4H)、1.27 (m, 6H)

【0325】

20

中間体21. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-ホルミル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

【化 9 2】



30

メチル (1S,3S)-3-((6-(5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート（出発材料として2,5-ジブロモ-6-メチルピリジンの代わりに2,5-ジブロモピリジンが使用されるのを除き、中間体4と同じ方法にて製造された；660 mg、1.90 ミリモル）のDCM (10 mL) 中溶液に、 $NaHCO_3$ (800 mg、9.53 ミリモル) を、つづいてデスーマーチン・ペルヨージナン (970 mg、2.29 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で1時間攪拌し、次にセライト（登録商標）のプラグを通して濾過し、それをEtOAc (2 x 3 mL) で洗浄した。濾液を合わせ、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液とEtOAcとの間に分配させた。水層をEtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水、ブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、真空下で濃縮させた。残渣をクロマトグラフィー (SiO_2 ；20 分間に及ぶヘキサン中0%~100% EtOAcの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (650 mg、収率99%) を得た。LCMS: $[M+H]^+ = 345.1$ ； ^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) δ 10.89 (s, 1H)、8.36 (d, $J=3.1$ Hz, 1H)、8.25 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.38 (dd, $J=8.8$ 、3.1 Hz, 1H)、4.87–4.69 (m, 1H)、4.38 (s, 3H)、3.73 (s, 3H)、3.01–2.79 (m, 1H)、2.17–2.08 (m, 1H)、2.03–1.91 (m, 3H)、1.8

40

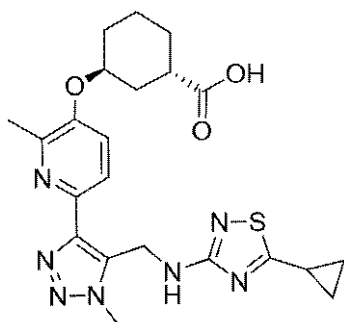
50

2-1.61 (m, 4H)

【0326】

実施例1. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-シクロプロピル-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化93】



中間体8 (15mg、0.04ミリモル)、5-シクロプロピル-1,2,4-チアジアゾール-3-アミン (8.9mg、0.06ミリモル) のMeOH (0.8mL) 中溶液に、HOAc (0.01mL、0.21ミリモル) を添加し、該反応物を65℃までの加温に2時間供し、次に室温に冷却し、NaBH₃CN (5.3mg、0.08ミリモル) を添加した。該混合物を室温で2時間攪拌し、その後で飽和水性NaHCO₃を加えた。水層をEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、真空下で濃縮させた。残渣を逆相HPLC (フェノメネックス・ルナ・アキシス (Phenomenex Luna Axis) 5μ 30x100mm; 流速40mL/分; 検出 220nm; 12分間にわたって0%B~100%Bの勾配溶出に付す) (A=10%MeCN、90%H₂O、0.1%TFA & B=90%MeCN、10%H₂O、0.1%TFA) に付して精製し、メチル (1S,3S)-3-((6-(5-((5-シクロプロピル-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート
を無色の固体として得た。この材料をTHF (0.8mL) / MeOH (0.4mL) / H₂O (0.4mL) に溶かした。LiOH・H₂O (5mg、0.12ミリモル) を室温で該反応物に加え、該反応物を室温で一夜攪拌した。揮発物を真空下で除去し、残渣をH₂O (5mL) に溶かした。そのpHを1N 水性HClで約5に調整し、該混合物をEtOAc (3x5mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン (2mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を逆相HPLC (サンファイア 5μ 30x100mm; 流速40mL/分; 検出 220nm; 12分間に及ぶ0%B~100%Bの勾配に付す) (A=10%MeCN、90%H₂O、0.1%TFA & B=90%MeCN、10%H₂O、0.1%TFA) に付して精製し、表記化合物 (7.1mg、0.02ミリモル、収率60%) を油として得た。LCMS: [M+H]⁺=470.1; ¹H NMR (500MHz、CDCl₃) δ 8.09 (d, J=8.8Hz, 1H)、7.72 (d, J=8.8Hz, 1H)、4.92 (s, 2H)、4.88-4.82 (m, 1H)、4.25 (s, 3H)、2.97-2.90 (m, 1H)、2.78 (s, 3H)、2.19-1.67 (m, 9H)、1.23-1.16 (m, 2H)、1.05-0.99 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀=1184nM

【0327】

実施例2. (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-プロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボン酸

℃で80分間攪拌し、次に室温に冷却した。THF (0.8 mL) / H₂O (0.4 mL) / MeOH (0.4 mL) およびLiOH・H₂O (3 mg、0.07ミリモル)を加え、該混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を真空下で除去し；残渣をH₂O (5 mL)に溶かし、そのpHを1N 水性HClで約5に調整し、EtOAc (3 x 5 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン (2 mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取LC/MS (カラム：ウォーターズ・エクスブリッジC18、19 x 200 mm、5-μm粒子；ガードカラム：ウォーターズ・エクスブリッジC18、19 x 10 mm、5-μm粒子；移動相A：5：95 MeCN：H₂O + 0.1 % TFA；移動相B：95：5 MeCN：H₂O + 0.1 % TFA；勾配：20分間にわたって15-55 % Bとし、次に100 % Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分)に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して濃縮し、表記化合物 (6.5 mg、0.013ミリモル、収率96 %)を油として得た。LCMS：[M+H]⁺ = 486.1；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.84 (brd, J = 8.5 Hz, 1H)、7.50 (brd, J = 8.8 Hz, 1H)、5.10 (brd, J = 4.5 Hz, 2H)、4.79-4.73 (m, 1H)、4.17 (s, 3H)、2.58-2.55 (m, 1H)、2.43 (s, 3H)、2.00-1.45 (m, 8H)、1.19 (s, 9H)；hLPA₁ IC₅₀ = 236 nM
【0329】

以下の表1に列挙される実施例は上記した操作に従って合成された。

表1

10

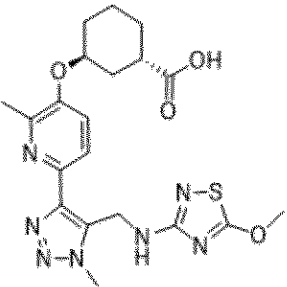
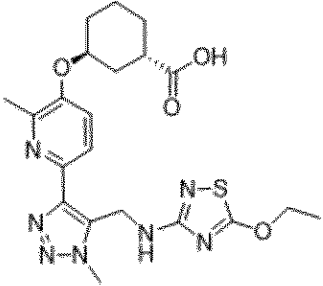
20

30

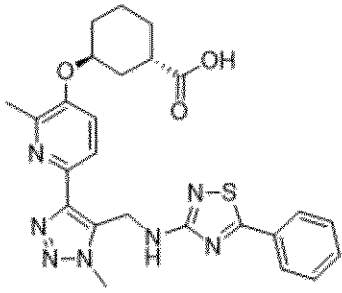
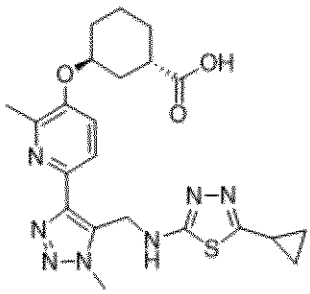
40

50

【表 6】

Ex #	構造&名称	分析&生物学的データ	方法
4	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-メトキシ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 460.1$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.21 - 1.65 (m, 8H); hLPA, $IC_{50} = 1121$ nM.	実施例1
5	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-エトキシ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 474.1$; ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.85 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 4.35 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.07 - 1.44 (m, 8H), 1.33 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); hLPA, $IC_{50} = 28$ nM.	実施例1

【表 7】

6	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-フェニル-1,2,4チアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 506.3$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 3H), 7.59 - 7.45 (m, 4H), 4.96 (br d, $J=5.7$ Hz, 2H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.96 - 1.42 (m, 8H). hLPA₁ IC₅₀ = 18 nM.	実施例 2
7	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-シクロプロピル-1,3,4-チアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 470.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.98 (br d, $J=3.7$ Hz, 2H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.44 (m, 8H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.83 - 0.77 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 2241 nM.	実施例 1

10

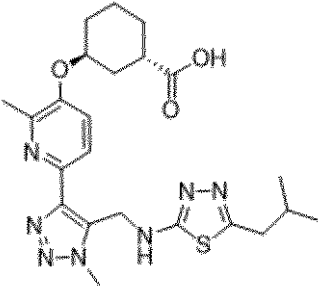
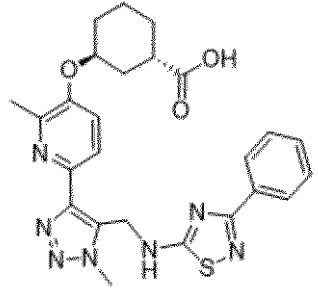
20

30

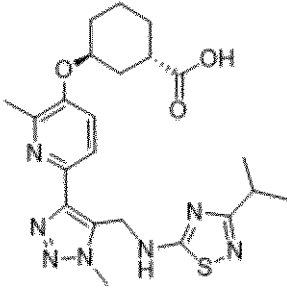
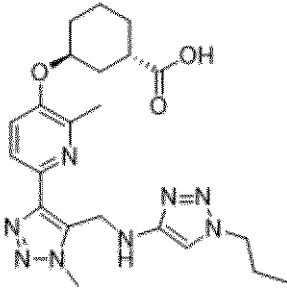
40

50

【表 8】

8	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-イソブチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 485.9$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.66 (br d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.05 - 1.40 (m, 9H), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 6H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 455$ nM.	実施例 2
9	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 506.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (br d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.86 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 5.22 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.00 - 1.44 (m, 8H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 38$ nM.	実施例 3

【表 9】

10	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-イソプロピル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 472.0$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.06 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.97 - 1.42 (m, 8H), 1.15 (d, $J=6.7$ Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 71 nM.	実施例 3
11	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 455.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.50 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 1H), 4.68 (br d, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 5H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.04 - 1.42 (m, 10H), 0.74 (br t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 705 nM.	実施例 2

10

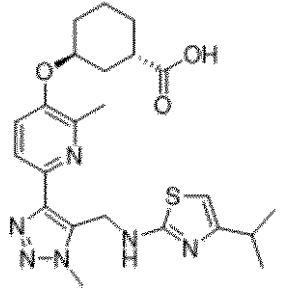
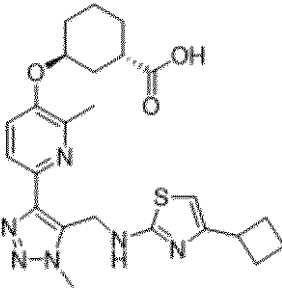
20

30

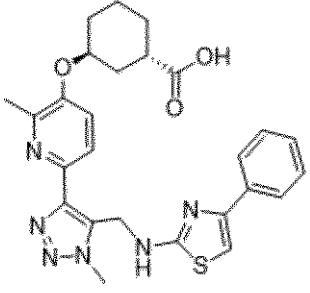
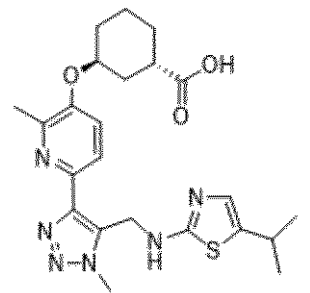
40

50

【表 10】

12	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-イソプロピルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチル-ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 470.9$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.59 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.97 (br d, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 1.99 - 1.46 (m, 8H), 1.12 (d, $J=6.7$ Hz, 6H). hLPA₁ IC₅₀ = 745 nM.	実施例 1
13	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-シクロブチルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサノール	LCMS, $[M+H]^+ = 482.9$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.96 (br d, $J=4.7$ Hz, 2H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 4H), 2.16 - 1.44 (m, 14H); hLPA₁ IC₅₀ = 13 nM.	実施例 2

【表 1 1】

14	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((4-フェニルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 505.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.68 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.51 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 5.14 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.08 - 1.44 (m, 8H); hLPA1 $\text{IC}_{50} = 130$ nM.	実施例 3
15	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-イソプロピルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチル-ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 471.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.09 - 1.52 (m, 8H), 1.18 (d, $J=6.7$ Hz, 6H), (Theイソプロピル C-Hは水抑制のために観察されない); hLPA1 $\text{IC}_{50} = 55$ nM.	実施例 1

10

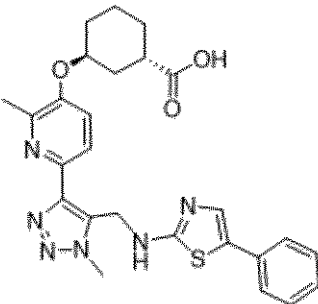
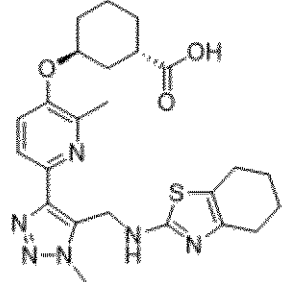
20

30

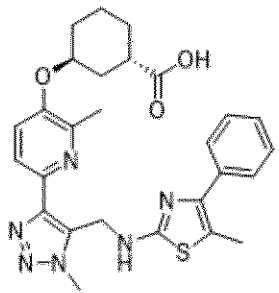
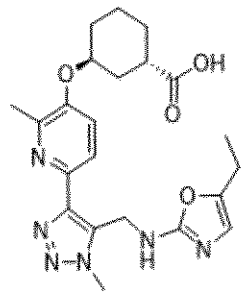
40

50

【表 1 2】

16	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-フェニルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 505.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (br t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.05 (br s, 2H), 4.82 - 4.74 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.08 - 1.43 (m, 8H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 67$ nM.	実施例 3
17	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 483.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (br d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.86 (br s, 2H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 7H), 2.00 - 1.36 (m, 12H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 1197$ nM.	実施例 2

【表 1 3】

18	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 519.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.48 (br d, $J=7.4$ Hz, 3H), 7.36 (br t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 5.00 (br d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.06 - 1.42 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 15 nM.	実施例 2
19	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-エチルオキサゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 441.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.87 - 4.74 (m, 3H), 4.13 (s, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 5H), 2.02 - 1.45 (m, 8H), 1.05 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 106 nM.	実施例 1

10

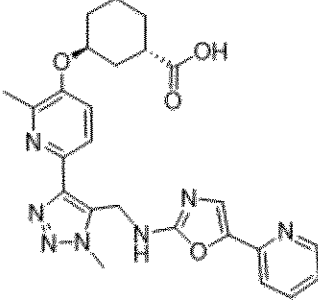
20

30

40

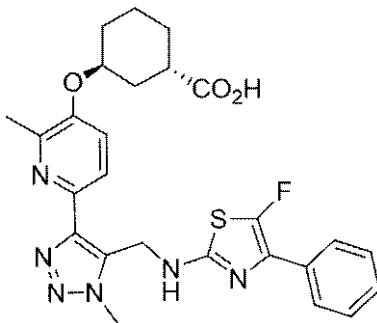
50

【表 1 4】

20	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサンカルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 490.0$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (br d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.87 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.71 (br t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 5.02 (br d, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.02 - 1.43 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 99 nM.	実施例 3

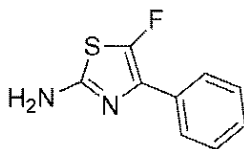
【0330】

実施例 21. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-フルオロ-4-フェニルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸
【化 9 6】



【0331】

21A. 5-フルオロ-4-フェニルチアゾール-2-アミン
【化 9 7】



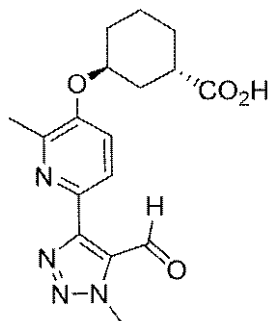
1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボレートボレート) (1.17 g、3.29ミリモル)を4-フェニルチアゾール-2-アミン (580 mg、3.29ミリモル)の無水MeCN (20 mL)中の0℃での攪拌した溶液に添加した。該反応混合物を室温までの加温に供し、室温で一夜攪拌し、ついで真空下で濃縮し、CH₂Cl₂ (15 mL)に溶かした。沈殿したキヌクリジン塩を濾過し、濾液およびCH₂Cl₂濯ぎ液を合わせ、真空下で濃縮した。残りの粗生成物をクロマトグラフィー (40 g SiO₂; 20分間に及ぶヘキサン中0%~2

0% EtOAcの連続勾配に付す)に供し、表記化合物(300mg、1.55ミリモル、収率46.9%)を明桃色の固体として得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 7.81(d, J=7.7Hz, 2H)、7.44(t, J=7.7Hz, 2H)、7.36–7.30(m, 1H)、5.07(brs, 2H); ¹⁹F NMR(471MHz、CDCl₃) δ –153.50(s, F)

【0332】

21B. (1S,3S)–3–((6–(5–ホルミル–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–2–メチルピリジン–3–イル)オキシ)シクロヘキサン–1–カルボン酸

【化98】



10

20

中間体9(149mg、0.386ミリモル)および1.0N 水性NaOH(1.16mL、1.16ミリモル)のTHF(2mL)/MeOH(1mL)中混合物を、室温で18時間攪拌し、次にTFA(0.089mL、1.16ミリモル)を用いて酸性にした。該溶液を分取HPLC(サンファイア C18 30x100mm–再生カラム; 220nmで検出; 流速=40mL/分; 10分間に及ぶ0%B~100%Bの連続勾配に付し、かつ100%Bで2分間保持し、ここでA=90:10:0.1 H₂O:MeCN:TFA、およびB=90:10:0.1 MeCN:H₂O:TFA)に付して精製し、表記化合物(TFA塩; 125mg、0.273ミリモル、収率70.7%)を白色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺=345.2; ¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 10.89(s, 1H)、8.11(d, J=8.5Hz, 1H)、7.35–7.30(m, 1H)、4.79(brs, 1H)、4.40(s, 3H)、2.97–2.88(m, 1H)、2.57(s, 3H)、2.20(brd, J=13.2Hz, 1H)、2.09–1.62(m, 7H)

30

【0333】

実施例21

21B(TFA塩; 60mg; 0.13ミリモル)、TFA(40mg、0.087ミリモル)、5–フルオロ–4–フェニルチアゾール–2–アミン(25mg、0.13ミリモル)の室温でのDCM(1mL)中の溶液に、Ti(OiPr)₃Cl(0.071mL、0.262ミリモル)を添加した。該混合物を室温で2時間攪拌し、その後でNaBH(OAc)₃(37.0mg、0.175ミリモル)およびTFA(0.03mL)を少しずつ添加した。該反応混合物を室温で5日間攪拌し、次にN₂下で濃縮させた。残渣をMeCN(1mL)に溶かし、TFAおよび水でクエンチさせ、次に真空下で濃縮した。残渣を分取HPLC(サンファイア C18 30x100mm–再生カラム; 220nmで検出; 流速=40mL/分; 10分間に及ぶ0%B~100%Bの連続勾配に付し、かつ100%Bで2分間保持し、ここでA=90:10:0.1 H₂O:MeCN:TFA、およびB=90:10:0.1 MeCN:H₂O:TFA)に付して精製し、表記化合物(TFA塩; 5mg、7.7マイクロモル、収率8.8%)を黄色がかった油として得た。LCMS: [M+H]⁺=523.2; ¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 8.11(d, J=8.8Hz, 1H)、7.65(brd, J=8.8Hz, 1H)、7.39–7.21(m, 5H)、5.01(s, 2H)、4.79(brs, 1H)、4.27(s, 3H)

40

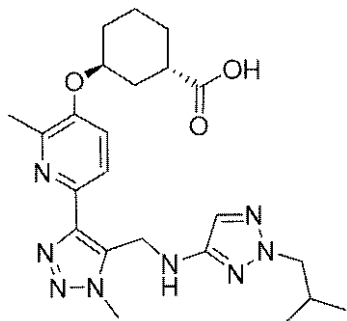
50

、2.87–2.76 (m, 1H)、2.11–1.62 (m, 11H) ; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -75.90 (s, TFA)、-154.94 (s, F) ; hLPA_1 $\text{IC}_{50}=18\text{ nM}$

【0334】

実施例22. (1S,3S)-3-((6-(5-((2-イソブチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化99】



10

【0335】

22A & 22B. (2-イソブチル-4-ニトロ-2H-1,2,3-トリアゾールおよび1-イソブチル-4-ニトロ-1H-1,2,3-トリアゾール

【化100】



20

4-ニトロ-1,2,3-トリアゾール (0.50 g、4.38ミリモル)、2-メチル-1-プロパノール (0.61 mL、6.58ミリモル)、 Ph_3P (1.73 g、6.58ミリモル)、およびDIAD (1.28 mL、6.58ミリモル)のTHF (10 mL)中混合物を、室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。その粗油をクロマトグラフィー (逆ISCO C18 100 g ゴールドカラム; 220 nmで検出; 流速=60 mL/分; 20分間に及ぶ0% B~100% Bの連続勾配に付し、100% Bで5分間保持する、ここでA=95:5:0.05 H_2O :MeCN:TFA、およびB=95:5:0.05 MeCN: H_2O :TFA)に供し、2つの分離したN-イソブチル-トリアゾール回転異性体: 1-イソブチル-4-ニトロ-1H-1,2,3-トリアゾール 22A (0.10 g、0.588ミリモル、収率13.4%) (^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H)、4.28 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H)、2.30 (dt, $J=13.6$ 、6.8 Hz, 1H)、1.01 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 6H))、および2-イソブチル-4-ニトロ-2H-1,2,3-トリアゾール 22B (0.40 g、2.35ミリモル、収率53.6%) (^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H)、4.33 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)、2.42 (dt, $J=13.7$ 、6.9 Hz, 1H)、0.98 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 6H))を得た。

30

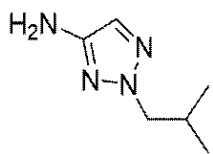
40

【0336】

22C. 2-イソブチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-アミン

50

【化101】



2-イソブチル-4-ニトロ-2H-1,2,3-トリアゾール (0.40 g、2.35ミリモル)、および10% Pd/C (0.025 g、0.24ミリモル) のMeOH (10 mL) 中混合物をH₂の雰囲気下にて室温で3時間攪拌し、その後で触媒を濾去した。濾液を真空下で濃縮し、表記化合物 (0.32 g、2.283ミリモル、収率97%) を透明な油として得た。LCMS: [M+H]⁺=141.2; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 6.96 (s, 1H)、4.02 (d, J=7.3 Hz, 2H)、3.62 (br s, 2H)、2.26 (dt, J=13.7、6.9 Hz, 1H)、0.91 (d, J=6.8 Hz, 6H)

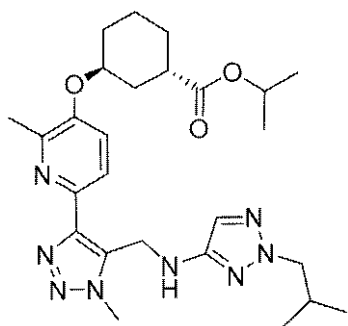
10

【0337】

22D. イソプロピル (1S,3S)-3-((6-(5-((2-イソブチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) アミノ) メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボキシレート

【化102】

20



中間体9 (60 mg、0.155ミリモル)、22C (33 mg、0.23ミリモル) の室温でのDCM (0.5 mL) 中溶液に、Ti(OiPr)₃Cl (0.126 mL、0.47ミリモル) を添加した。室温で2時間攪拌した後、NaBH(OAc)₃ (66 mg、0.31ミリモル) およびTFA (0.05 mL) を該混合物に少しずつ連続して添加した。該反応混合物を室温で18時間攪拌し、その後でNaHCO₃飽和水溶液を加えた。水層をEtOAc (3 x) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (4 g SiO₂; 10分間に及ぶ0%~50% EtOAc/ヘキサンの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (60 mg、0.117ミリモル、収率76%) を明黄色がかった油として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.03 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.34-7.22 (m, 1H)、5.04 (dt, J=12.4、6.3 Hz, 1H)、4.71 (br s, 1H)、4.62 (s, 2H)、4.26 (s, 3H)、4.01 (d, J=7.2 Hz, 2H)、2.84-2.74 (m, 1H)、2.56 (s, 3H)、2.24 (dq, J=13.8、6.9 Hz, 1H)、2.15-2.06 (m, 1H)、2.02-1.88 (m, 3H)、1.82-1.59 (m, 4H)、1.32-1.21 (m, 7H)、0.88 (d, J=6.9 Hz, 6H)

30

40

【0338】

実施例22

22D (60 mg、0.117ミリモル) および1.0 M 水性NaOH (0.47 mL、0.47ミリモル) のTHF (0.5 mL)/MeOH (0.5 mL) 中混合物を、室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。該粗生成物を分取HPLC (サンファイア C18

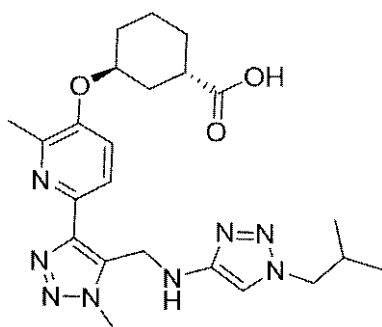
50

30 x 100 mmカラム；220 nmで検出；流速＝40 mL／分；10分間に及ぶ30 % B～100 % Bの連続勾配に付し、かつ100 % Bで2分間保持し、ここでA＝90：10：0.1 H₂O：MeCN：TFA、およびB＝90：10：0.1 MeCN：H₂O：TFA) に付して精製し、表記化合物（ビスTFA塩；61 mg、0.086ミリモル、収率73.0 %）を油として得た。LCMS：[M+H]⁺＝469.1；¹H NMR（500 MHz、CDCl₃） δ 8.28（d, J＝8.8 Hz, 1H）、7.80（d, J＝8.8 Hz, 1H）、7.23（s, 1H）、4.82（brs, 1H）、4.75（s, 2H）、4.26（s, 3H）、4.01（d, J＝7.2 Hz, 2H）、2.92－2.81（m, 1H）、2.68（s, 3H）、2.22－2.08（m, 2H）、2.04－1.73（m, 6H）、1.68（brs, 1H）、0.85（d, J＝6.9 Hz, 6H）；hLPA₁ IC₅₀＝42 nM

【0339】

実施例23. (1S,3S)－3－((6－(5－((1－イソブチル－1H－1,2,3－トリアゾール－4－イル)アミノ)メチル)－1－メチル－1H－1,2,3－トリアゾール－4－イル)－2－メチルピリジン－3－イル)オキシ)シクロヘキサン－1－カルボン酸

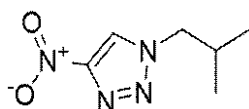
【化103】



【0340】

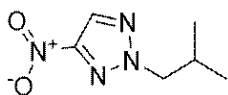
23A. 1－イソブチル－4－ニトロ－1H－1,2,3－トリアゾール

【化104】



23B. 2－イソブチル－4－ニトロ－2H－1,2,3－トリアゾール

【化105】



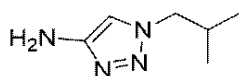
4－ニトロ－1,2,3－トリアゾール（0.5 g、4.38ミリモル）、2－メチル－1－プロパノール（0.61 mL、6.58ミリモル）、Ph₃P（1.73 g、6.58ミリモル）、およびDIAD（1.28 mL、6.58ミリモル）のTHF（10 mL）中混合物を、室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。その粗油を分取HPLC（C18 100 g レジセップ（RediSep）ゴールドカラム；検出：214／254 nm；流速＝60 mL／分；20分間に及ぶ0 % B～100 % Bの連続勾配に付し、100 % Bで5分間保持する、ここでA＝95：5：0.05 H₂O：MeCN：TFA、およびB＝95：5：0.05 MeCN：H₂O：TFA) に付して精製し、実施例23A（0.10 g、0.59ミリモル、収率13.4 %）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） δ 8.28（s, 1H）、4.28（d, J＝7.0 Hz, 2H）、2.30（dt, J＝13.6、6.8 Hz, 1H）、1.01（d, J＝6.6 Hz, 6H））および実施例23B（0.

40 g、2.35ミリモル、収率53.6%) ; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H)、4.33 (d, $J=7.3$ Hz, 2H)、2.42 (dt, $J=13.7$ 、6.9 Hz, 1H)、0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 6H) ; 化合物は両方共に白色の固体として得られた。

【0341】

23C. 1-イソブチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-アミン

【化106】



10

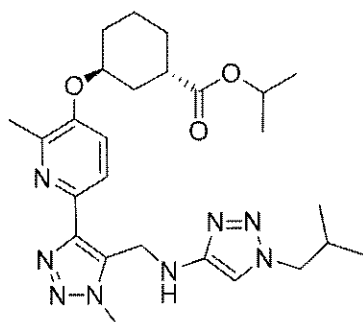
実施例23A (0.1 g、0.588ミリモル) のMeOH (5 mL) 中混合物を、 H_2 の雰囲気下にて室温で3時間攪拌し、次に濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表記化合物 (80 mg、0.571ミリモル、収率97%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 6.92 (s, 1H)、4.03 (d, $J=7.3$ Hz, 2H)、3.72 (brs, 2H)、2.16 (dt, $J=13.5$ 、6.9 Hz, 1H)、0.93 (d, $J=6.6$ Hz, 6H) ; $[\text{M}+\text{H}]^+=141.3$

【0342】

23D. イソプロピル (1S,3S)-3-((6-(5-((1-イソブチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

20

【化107】



30

中間体9 (30 mg、0.078ミリモル) および実施例23C (16.3 mg、0.116ミリモル) のDCM (0.5 mL) 中溶液に、 $\text{Ti}(\text{OiPr})_3\text{Cl}$ (0.07 mL、0.233ミリモル) を添加した。該反応物を室温で2時間攪拌し、その後で $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (33 mg、0.155ミリモル) を少しずつ添加し、つづいてTFA (0.1 mL) を少しずつ加えた。該反応混合物を室温で18時間攪拌し、次に NaHCO_3 飽和水溶液 (5 mL) でクエンチさせた。水層をEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO_4)させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (4 g SiO_2 ; 10分間に及ぶヘキサン中0%~50% EtOAcの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (24 mg、0.047ミリモル、収率60.5%) を明黄色の油として得た。 $[\text{M}+\text{H}]^+=511.1$

40

【0343】

実施例23

実施例23D (24 mg、0.047ミリモル) および1.0 M 水性NaOH (0.19 mL、0.188ミリモル) のTHF/MeOH (各0.5 mL) を室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を分取HPLC (サンファイア C18 30 x 100 mm カラム ; 220 nmで検出 ; 流速=40 mL/分 ; 10分間に及ぶ30%B~100%Bの連続勾配に付し、かつ100%Bで2分間保持し、ここでA=90:10:0.1 H_2O :MeCN:TFA、およびB=90:10:0.1 MeCN: H_2O :TFA) に付

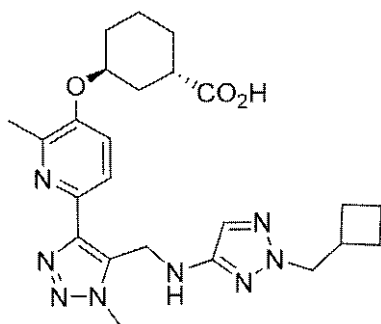
50

して精製し、表記化合物（24 mg、0.034ミリモル、収率72.6%）を油として得た。LCMS：[M+H]⁺=469.1；¹H NMR（500 MHz、CDCl₃） δ 8.14（d，J=8.8 Hz，1H）、7.92（d，J=8.8 Hz，1H）、7.37（s，1H）、4.91（br s，1H）、4.70（s，2H）、4.24（s，3H）、4.09（d，J=7.2 Hz，2H）、2.98–2.88（m，1H）、2.85（s，3H）、2.30–1.64（m，9H）、0.96（d，J=6.6 Hz，6H）；hLPA₁ IC₅₀=435 nM

【0344】

実施例24. (1S,3S)-3-((6-(5-((2-(シクロブチルメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサノ-1-カルボン酸

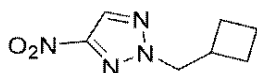
【化108】



【0345】

24A. 2-(シクロブチルメチル)-4-ニトロ-2H-1,2,3-トリアゾール

【化109】

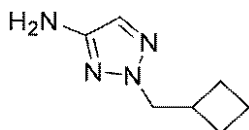


4-ニトロ-1,2,3-トリアゾール（0.43 g、3.77ミリモル）、（ブロモメチル）シクロブタン（0.847 mL、7.54ミリモル）、およびK₂CO₃（2.084 g、15.08ミリモル）のMeCN（20 mL）中混合物を、60℃で18時間攪拌し、次に室温に冷却し、DCM（20 mL）に溶かして濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（40 g SiO₂；20分間に及ぶヘキサン中0%~30% EtOAcの連続勾配に付す）に供し、表記化合物（222 mg、1.22ミリモル、収率32.3%）を透明な油として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） δ 8.15（s，1H）、4.52（d，J=7.5 Hz，2H）、3.18–2.85（m，1H）、2.23–1.76（m，6H）

【0346】

24B. 2-(シクロブチルメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-アミン

【化110】



24A（0.22 g、1.208ミリモル）および10% Pd/C（0.013 g、0.121ミリモル）のMeOH（10 mL）中混合物を、H₂雰囲気下にて室温で3時間攪拌し、その後で触媒を濾去した。濾液を真空下で濃縮し、表記化合物（0.18 g、1.18ミリモル、収率98%）を明黄色がかった油として得た。LCMS：[M+H]⁺=153.2；¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） δ 6.95（s，1H）、4.22（d

, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H)、 $2.96 - 2.78$ (m, 1 H)、 $2.14 - 2.01$ (m, 2 H)、 $1.97 - 1.76$ (m, 4 H)

【0347】

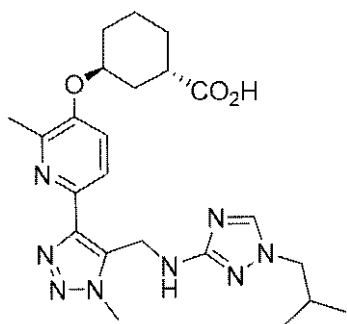
実施例 24

中間体 9 (25 mg、0.065 ミリモル)、24B (15 mg、0.097 ミリモル) の DCM (0.5 mL) 中溶液に、 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_3\text{Cl}$ (0.053 mL、0.194 ミリモル) を添加した。2 時間後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (27 mg、0.13 ミリモル) を該混合物に少しずつ添加し、つづいて TFA (0.05 mL) を少しずつ加えた。該混合物を室温で 18 時間攪拌し、その後で飽和水性 NaHCO_3 を加えた。水層を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、真空下で濃縮させた。粗残渣をクロマトグラフィー (4 g SiO_2 ; 10 分間に及ぶヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、アミノトリアゾールシクロヘキシルエステルを透明な油として得た。この粗生成物を THF (1 mL) / MeOH (0.2 mL) 中 1.0 M 水性 NaOH (0.54 mL、0.54 ミリモル) と一緒に室温で 18 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。該粗生成物を分取 HPLC (サンファイア C18 30 x 100 mm カラム; 220 nm で検出; 流速 = 40 mL / 分; 10 分間に及ぶ 10% B ~ 100% B の連続勾配に付し、かつ 100% B で 2 分間保持する、ここで A = 90 : 10 : 0.1 $\text{H}_2\text{O} : \text{MeCN} : \text{TFA}$ 、および B = 90 : 10 : 0.1 $\text{MeCN} : \text{H}_2\text{O} : \text{TFA}$) に付して精製し、表記化合物 (ビス TFA 塩; 18 mg、0.025 ミリモル、収率 38.5%) を明黄色がかった油として得た。LCMS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 481.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H)、7.77 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1 H)、7.19 (s, 1 H)、4.82 (br s, 1 H)、4.73 (s, 2 H)、4.27 (s, 3 H)、4.20 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H)、2.95 - 2.84 (m, 1 H)、2.76 (dt, $J = 15.2, 7.7 \text{ Hz}$, 1 H)、2.67 (s, 3 H)、2.18 - 1.61 (m, 15 H); $h\text{LPA}_1 \text{ IC}_{50} = 33 \text{ nM}$

【0348】

実施例 25. (1S,3S) - 3 - ((6 - (5 - ((1 - イソブチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸

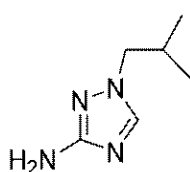
【化 111】



【0349】

25A. 1 - イソブチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - アミン

【化 112】



NaOMe の MeOH 中溶液を、ナトリウム (1.37 g、59.5 ミリモル) を MeO

H (100 mL) に溶かすことで生成した。N,1-ジイソブチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン (5 g、59.5 ミリモル) を添加し、得られた溶液を 25℃ で 10 分間攪拌し、その後で 1-ブロモ-2-メチルプロパン (6.49 mL、59.5 ミリモル) を添加した。得られた溶液を還流の下で 24 時間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。残渣を EtOAc (50 mL) に溶かし、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮させた。得られた固体をクロマトグラフィー (80 g SiO₂; 20 分間に及ぶ 0% ~ 10% MeOH / DCM の連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (1.80 g、12.8 ミリモル、収率 22%) を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H)、4.80 (br s, 2H)、3.75–3.70 (m, 2H)、2.21–2.12 (m, 1H)、0.93–0.86 (m, 6H); ¹³C NMR (126 MHz、CDCl₃) δ 163.8、142.2、56.5、28.4、19.6

【0350】

実施例 25

中間体 9 (25 mg、0.065 ミリモル)、1-イソブチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン (13.60 mg、0.097 ミリモル) の DCM (0.5 mL) 中溶液に、Ti(OiPr)₃Cl (0.053 mL、0.194 ミリモル) を添加した。2 時間後、NaBH(OAc)₃ (27.4 mg、0.129 ミリモル) および TFA (0.02 mL) を該混合物に少しずつ連続して添加した。該混合物を室温で 18 時間攪拌し、その後で飽和水性 NaHCO₃ を加えた。水層を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮させた。この粗エステル生成物を THF (1 mL) / MeOH (0.2 mL) 中 1.0 M 水性 NaOH (0.54 mL、0.54 ミリモル) と一緒に室温で 18 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。該粗生成物を分取 HPLC (サンファイア C18 30 x 100 mm-カラム; 220 nm で検出; 流速 = 40 mL / 分; 10 分間に及ぶ 10% B ~ 100% B の連続勾配に付し、かつ 100% B で 2 分間保持する、ここで A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeCN : TFA、および B = 90 : 10 : 0.1 MeCN : H₂O : TFA) に付して精製し、表記化合物 (ビス TFA 塩; 24 mg、0.034 ミリモル、収率 86%) を油として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 469.0; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H)、7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、4.85–4.73 (m, 3H)、4.23 (s, 3H)、3.81 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、2.93–2.85 (m, 1H)、2.71 (s, 3H)、2.23–1.60 (m, 9H)、0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 125 nM

【0351】

以下の表 2 に列挙される実施例は、実施例 21–25 で具現化されるのと同じ操作によって合成された。

【0352】

表 2

10

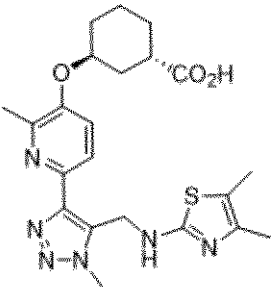
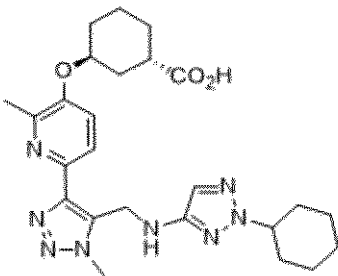
20

30

40

50

【表 15】

Ex #	構造&名称	分析&生物学的データ	方法
26	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 457.0$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.78 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.95 - 4.83 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.23 - 1.64 (m, 14H); hLPA, $IC_{50} = 3650$ nM.	実施例 21
27	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-シクロヘキシル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 495.2$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.19 (tt, $J=11.4, 3.9$ Hz, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.13 - 1.58 (m, 15H), 1.47 - 1.17 (m, 3H); hLPA, $IC_{50} = 100$ nM	実施例 22

10

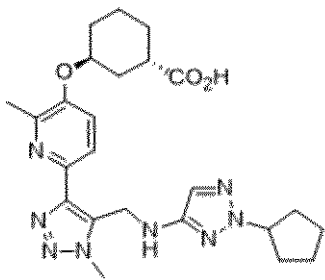
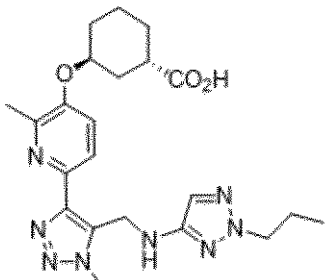
20

30

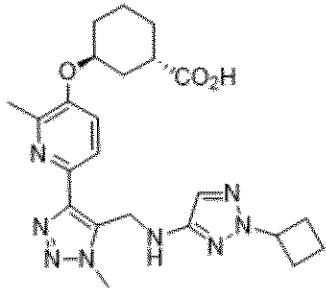
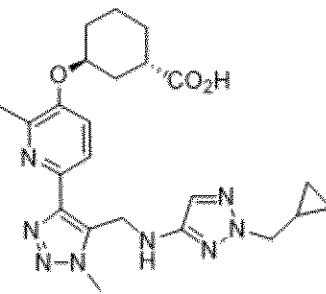
40

50

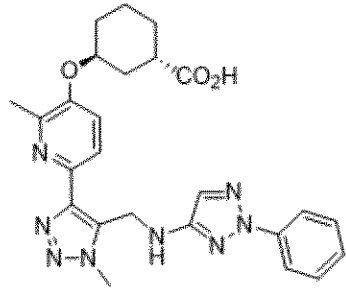
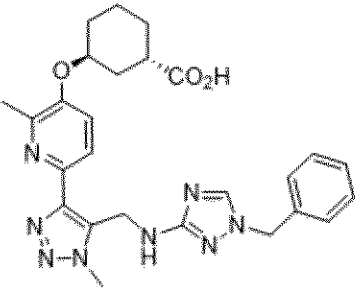
【表 1 6】

28	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-シクロペンチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 481.2$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.78 - 4.69 (m, 3H), 4.24 (s, 3H), 2.85 (dt, $J=7.8, 3.8$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.18 - 1.58 (m, 16H); hLPA₁ IC₅₀ = 39 nM.	実施例 22
29	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((2-プロピル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 455.2$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.14 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.17 - 1.57 (m, 10H), 0.84 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 297 nM.	実施例 22

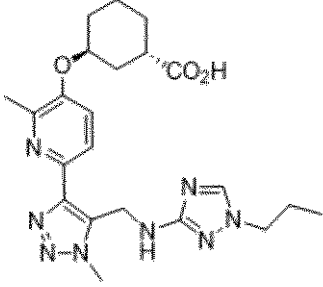
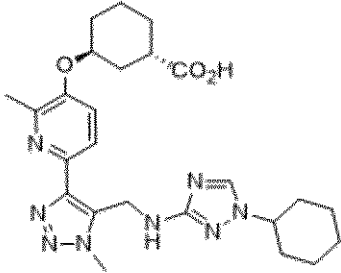
【表 1 7】

30	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-シクロ プチル-2H-1,2,3- トリアゾール-4-イル)アミノ)メチル)-1-メ チル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチ ルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン -1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 467.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.28 (s, 3H), 2.88 (dt, $J=8.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.52 - 2.35 (m, 4H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.58 (m, 10H); hLPA_i IC₅₀ = 91 nM.	実施例 22
31	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-シクロ プロピル-メチ ル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ) メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4- イル)-2-メチル-ピリジン-3-イル)オキシ)シ クロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 467.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.05 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.21 - 1.57 (m, 9H), 1.29 - 1.15 (m, 1H), 0.60 - 0.54 (m, 2H), 0.35 - 0.29 (m, 2H); hLPA_i IC₅₀ = 54 nM.	実施例 22

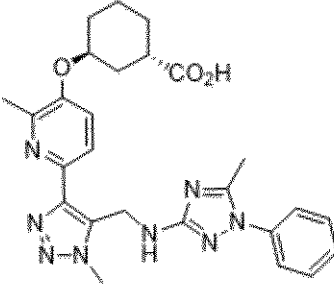
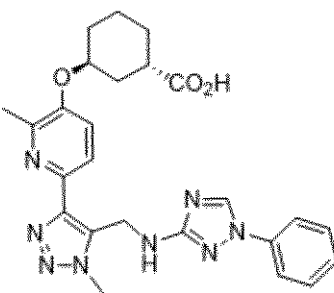
【表 1 8】

32	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((2-フェニル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 489.0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.6, 1.1$ Hz, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 4.87 - 4.74 (m, 3H), 4.30 (s, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.57 (m, 8H); hLPA_i IC₅₀ = 10 nM.	実施例 22
34	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 503.0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.84 - 4.70 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.17 - 1.61 (m, 9H); hLPA_i IC₅₀ = 332 nM.	実施例 25

【表 19】

35	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((1-プロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 455.1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 2H), 5.03 - 4.97 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.98 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 4H), 1.86 - 1.58 (m, 6H), 0.88 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 309 nM.	実施例 25
36	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-シクロヘキシル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 495.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.51 (br dd, $J=6.5$, 2.1 Hz, 1H), 4.81 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.98 (tt, $J=11.5$, 3.7 Hz, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.17 - 1.53 (m, 15H), 1.47 - 1.33 (m, 2H), 1.29 - 1.16 (m, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 147 nM.	実施例 25

【表 20】

37	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-メチル-1-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 503.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 4H), 7.35 (dd, $J=6.5$, 3.2 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.88 (br s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.13 - 1.63 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 46 nM.	実施例 25
38	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((1-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 489.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.60 - 7.31 (m, 5H), 4.94 - 4.77 (m, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.21 - 4.01 (m, 1H), 2.90 (br dd, $J=7.8$, 4.0 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.61 - 2.43 (m, 1H), 2.25 - 1.62 (m, 7H); hLPA₁ IC₅₀ = 34 nM.	実施例 25

10

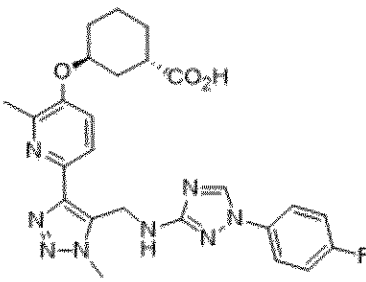
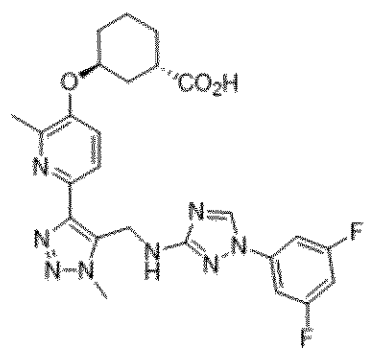
20

30

40

50

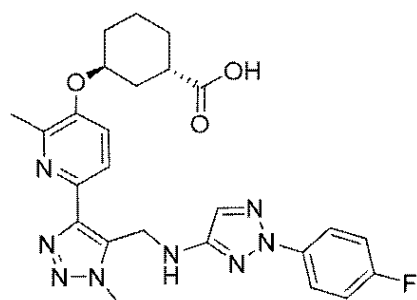
【表 2 1】

39	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(4-フルオロ-フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 507.1$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.13 - 1.62 (m, 8H); ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -75.93 (s, TFA), -112.06 (s, F); hLPA, $IC_{50} = 61$ nM.	実施例 25
40	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 525.2$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=7.7, 2.2$ Hz, 2H), 6.78 (tt, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.30 (s, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.17 - 1.60 (m, 8H); ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -75.97 (s, TFA), -106.31 (s, F); hLPA, $IC_{50} = 46$ nM.	実施例 25

【0353】

実施例 33. (1S,3S)-3-((6-(5-((2-(4-フルオロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化113】



【0354】

10

20

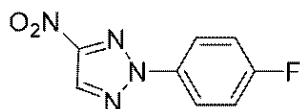
30

40

50

実施例 33A. 2-(4-フルオロフェニル)-4-ニトロ-2H-1,2,3-トリアゾール

【化 114】

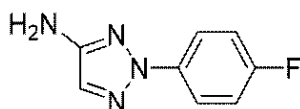


5-ニトロ-1H-1,2,3-トリアゾール (140 mg、1.23 ミリモル)、(4-フルオロフェニル) ボロン酸 (172 mg、1.23 ミリモル)、Cu(OAc)₂ (268 mg、1.47 ミリモル)、TEA (0.34 mL、2.46 ミリモル)、ピリジン (1 mL、12.3 ミリモル)、および 4 Å モレキュラーシーブ (1 g) の DCM (5 mL) 中混合物を、大気中の室温で 4 日間攪拌し、次に濾過した。濾液を真空下で濃縮した。該粗生成物を EtOAc (5 mL) に溶かし、それを 1 N 水性 HCl および水で洗浄し、次に真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (24 g SiO₂; 10 分間に及ぶヘキサン中 0%~30% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、実施例 33A (50 mg、0.240 ミリモル、収率 19.6%; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H)、7.83-7.75 (m, 2H)、7.36-7.28 (m, 2H); ¹⁹F NMR (377 MHz、CDCl₃) δ -108.80 (s, F)) を得、実施例 XX B (140 mg、0.673 ミリモル、収率 54.8%) (¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H)、8.16-8.08 (m, 2H)、7.28-7.19 (m, 2H); ¹⁹F NMR (377 MHz、CDCl₃) δ -110.50 (s, F)) を白色の固体として得た。

【0355】

33B. 2-(4-フルオロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-アミン

【化 115】



実施例 33A (140 mg、0.673 ミリモル)、および 10% Pd/C (72 mg、0.067 ミリモル) の AcOH (5 mL) 中混合物を、H₂ 雰囲気下にて室温で 18 時間攪拌し、ついで濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表記化合物 (60 mg、0.337 ミリモル、収率 50.1%) を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、MeOH-d₄) δ 7.93-7.79 (m, 2H)、7.24 (s, 1H)、7.21-7.09 (m, 2H); ¹⁹F NMR (471 MHz、MeOH-d₄) δ -119.17 (s, 1F); MS (ESI) m/z: 179.2 (M+H)⁺

【0356】

実施例 33

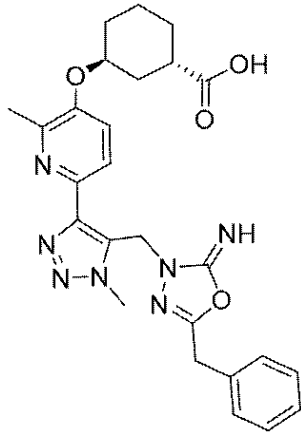
中間体 2 (30 mg、0.066 ミリモル)、実施例 33B (18 mg、0.10 ミリモル)、および DIPEA (35 μL、0.199 ミリモル) の DMF (1 mL) 中混合物を、マイクロ波反応器中にて 150 °C で 15 分間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。残渣を THF/MeOH (各 0.5 mL) 中 1.0 M 水性 NaOH (0.2 mL、0.2 ミリモル) と一緒に室温で 18 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。その粗油を分取 HPLC (サンファイア C18 30 x 100 mm カラム; 220 nm で検出; 流速 = 40 mL/分; 10 分間に及ぶ 0%B~100%B の連続勾配に付し、かつ 100%B で 2 分間保持し、ここで A = 90:10:0.1 H₂O:MeCN:TFA、および B = 90:10:0.1 MeCN:H₂O:TFA) に付して精製し、表記化合物 (13.9 mg、0.018 ミリモル、収率 27.7%) を透明な油として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 507.4; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.86 (br d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.69 (br dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 2H)、7.53 (d, J =

8.5 Hz, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.26 (brt, $J=8.7$ Hz, 2H)、4.90 (s, 2H)、4.80 (brs, 1H)、4.16 (s, 3H)、2.64 (brt, $J=10.4$ Hz, 1H)、2.45 (s, 3H)、2.09–1.99 (m, 1H)、1.91–1.44 (m, 7H); hLPA₁ IC₅₀=84 nM

【0357】

実施例41. (1S,3S)-3-((6-(5-(5-ベンジル-2-イミノ-1,3,4-オキサジアゾール-3(2H)-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビスTFA塩

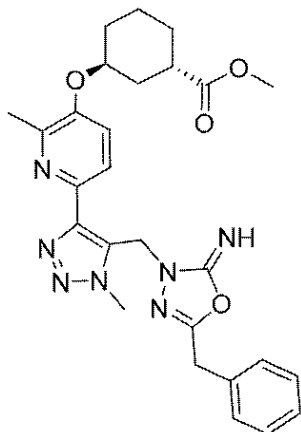
【化116】



【0358】

41A. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-(5-ベンジル-2-イミノ-1,3,4-オキサジアゾール-3(2H)-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート・ビスTFA塩

【化117】



中間体5 (28 mg、0.066ミリモル)、5-ベンジル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン (34.8 mg、0.198ミリモル) およびDIEA (0.035 mL、0.198ミリモル) のDMF (1 mL) 中溶液を150℃で15分間マイクロ波処理に付し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取HPLC (カラム：サンファイア プレプC18 OBD 30x100 mm、5-μm粒子; 移動相A: 10:90 MeCN:H₂O+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 MeCN:H₂O+0.1% TFA; 勾配: 12分間にわたって20-100%Bとする; 流速: 40 mL/分) に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (9 mg、18%) を得た。LCMS: [M+H]⁺=518.1; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)

、7.61 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.42–7.30 (m, 5H)、5.70 (s, 2H)、4.91–4.87 (m, 1H)、4.22–4.17 (m, 5H)、3.70 (s, 3H)、2.90–2.79 (m, 1H)、2.53 (s, 3H)、2.19–2.08 (m, 1H)、2.03–1.90 (m, 3H)、1.83–1.61 (m, 4H)

【0359】

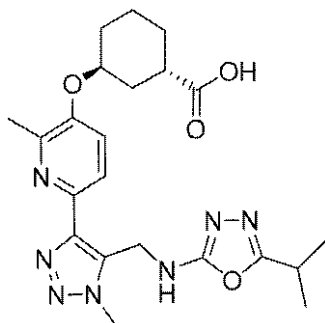
実施例41

中間体41A (9mg、0.012ミリモル)のTHF (1mL)／水 (0.5mL)中溶液に、2M水性LiOH (0.030mL、0.060ミリモル)を添加した。該混合物を室温で18時間攪拌し、その後でそのpHを1N水性HClを用いて約4に調整し、EtOAc (3x5mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)させ、真空下で濃縮させた。該粗材料を分取HPLC (カラム：エクスブリッジC18、19x200mm、5- μ m粒子；移動相A：5：95 MeCN：H₂O+0.1%TFA；移動相B：95：5 MeCN：H₂O+0.1%TFA；勾配：20分間にわたって12–52%Bとし、次に100%Bで5分間保持する；流速：20mL／分)に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (4mg、45%)を得た。LCMS：[M+H]⁺=504.3；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 7.90 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.60 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.40–7.27 (m, 5H)、5.68 (s, 2H)、4.83 (brs, 1H)、4.19 (s, 2H)、4.14 (s, 3H)、2.68–2.59 (m, 1H)、2.43 (s, 3H)、2.09–2.00 (m, 1H)、1.93–1.77 (m, 3H)、1.71–1.47 (m, 4H)；hLPA₁ IC₅₀=221nM

【0360】

実施例42. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA塩

【化118】



【0361】

42A. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-((5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート・ビスTFA塩

10

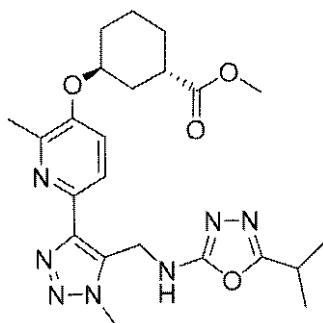
20

30

40

50

【化 1 1 9】



10

中間体 8 (35 mg、0.098 ミリモル)、5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン (19 mg、0.146 ミリモル) の MeOH (1.1 mL) 中溶液に、HOAc (0.028 mL、0.488 ミリモル) を添加した。反応物を反応バイアル中にて 65 °C で 2 時間攪拌し、次に室温に冷却した。NaBH₃CN (12 mg、0.195 ミリモル) を加え、該反応物を室温で 2 時間攪拌し、次に飽和水性 NaHCO₃ でクエンチさせた。水層を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗材料を分取 HPLC (カラム：サンファイア プレブ C18 OBD、30 x 100 mm、5-μm 粒子；移動相 A：10：90 MeCN：H₂O + 0.1% TFA；移動相 B：90：10 MeCN：H₂O + 0.1% TFA；勾配：12 分間にわたって 20-100% B とし、次に 100% B で 3 分間保持する；流速：40 mL/分) に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (10 mg、15%) を得た。LCMS：[M+H]⁺ = 470.2；¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.17-8.07 (m, 2H)、5.09-5.00 (m, 1H)、4.85-4.81 (m, 2H)、4.24 (s, 3H)、3.71 (s, 3H)、3.09 (quin, J = 6.9 Hz, 1H)、2.91-2.79 (m, 4H)、2.18 (dt, J = 14.0、4.4 Hz, 1H)、2.09-1.95 (m, 3H)、1.89-1.65 (m, 4H)、1.34 (d, J = 7.0 Hz、6H)

20

【0362】

30

実施例 42

表記化合物は、実施例 41 の合成について記載される操作に従って中間体 42A より合成された。LCMS：[M+H]⁺ = 456.1；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.95-7.80 (m, 1H)、7.48 (brd, J = 8.5 Hz, 1H)、4.91 (brd, J = 4.3 Hz, 2H)、4.76 (brs, 1H)、4.12 (s, 3H)、2.97-2.87 (m, 1H)、2.67-2.59 (m, 1H)、2.41 (brs, 3H)、2.08-1.95 (m, 1H)、1.90-1.76 (m, 3H)、1.70-1.38 (m, 4H)、1.14 (d, J = 7.0 Hz、6H)；hLPA₁ IC₅₀ = 1410 nM

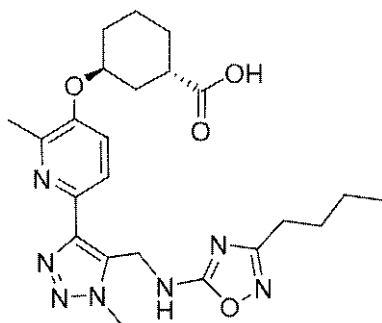
【0363】

40

実施例 43. (1S,3S)-3-((6-(5-((3-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビスTFA塩

50

【化 1 2 0】

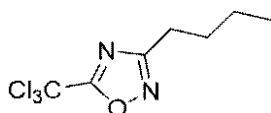


10

【 0 3 6 4】

4 3 A. 3-ブチル-5-(トリクロロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール.

【化 1 2 1】



(Z)-N'-ヒドロキシペンタニミダミド (166 mg、1.43 ミリモル) および
 ピリジン (0.14 mL、1.72 ミリモル) のジオキサン (6 mL) 中の冷却 (0°C) した
 溶液に、2,2,2-トリクロロアセチルクロリド (0.19 mL、1.72 ミリモル) を滴下
 して加えた。該反応物を室温までの加温に供し、室温で18時間攪拌し、ついで濾過して
 ピリジン-HCl を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を EtOAc に溶かし、水
 性飽和 NaHCO₃ (2x)、水 (2x) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で
 濃縮し、表記化合物 (300 mg、86%) を無色の油として得た。LCMS: [M+H]⁺=242.9; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 2.87-2.77 (m, 2H)、1.86-1.72 (m, 2H)、1.44 (dq, J=15.0、7.4 Hz, 2H)、0.97 (t, J=7.4 Hz, 3H)

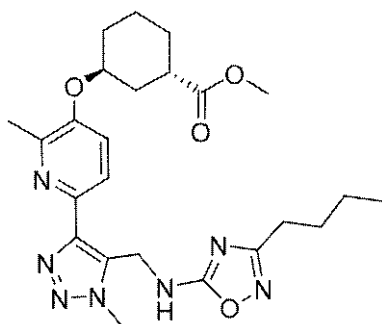
20

【 0 3 6 5】

4 3 B. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-((3-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート・2TFA塩

30

【化 1 2 2】



40

メチル (1S,3S)-3-((6-(5-(アミノメチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート (31 mg、0.086 ミリモル) および 4 3 A (25 mg、0.10 ミリモル) の DMF (1 mL) 中溶液に、Cs₂CO₃ (56 mg、0.17 ミリモル) を添加した。該反応物を室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。該粗生成物を分取 HPLC (カラム: サンファイア プレプ C18 OBD、30 x 100 mm; 5-μm 粒子; 移動相 A: 10:90 MeCN:H₂O+0.1% TFA; 移動相 B: 90:1

50

0 MeCN : H₂O + 0.1% TFA ; 勾配 : 12 分間にわたって 20 – 100% B とし、
 ついで 100% B で 3 分間保持する ; 流速 : 40 mL / 分) に付して精製した。所望の生
 成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合
 物 (26 mg、42%) を褐色の固体として得た。LCMS : [M+H]⁺ = 484.3 ;
¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 8.06 (brd, J = 8.5 Hz, 1H)
)、7.92 (brd, J = 8.5 Hz, 1H)、4.99 – 4.92 (m, 3H)、4.24
 (s, 3H)、3.70 (s, 3H)、2.90 – 2.83 (m, 1H)、2.68 (s, 3H)
)、2.51 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、2.19 – 2.09 (m, 1H)、2.06 – 1.
 91 (m, 3H)、1.85 – 1.53 (m, 6H)、1.40 – 1.28 (m, 2H)、0.
 92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

10

【0366】

実施例 43

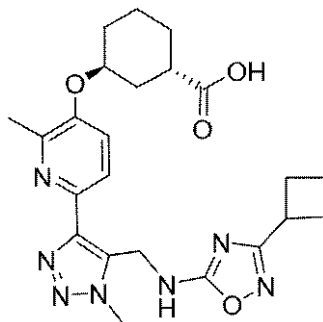
表記化合物は、中間体 43B より、実施例 41 の合成について記載される操作に従って
 製造された。LCMS : [M+H]⁺ = 470.3 ; ¹H NMR (500 MHz、DMS
 O-d₆) δ 8.48 – 8.42 (m, 1H)、7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、
 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、5.02 (brd, J = 5.1 Hz, 2H)、4.7
 6 (brs, 1H)、4.10 (s, 3H)、2.70 – 2.61 (m, 1H)、2.47 – 2.
 39 (m, 5H)、2.07 – 1.97 (m, 1H)、1.90 – 1.77 (m, 3H)、1.
 70 – 1.48 (m, 6H)、1.37 – 1.27 (m, 2H)、0.88 (t, J = 7.4 H
 z, 3H) ; hLPA₁ IC₅₀ = 76 nM

20

【0367】

実施例 44. (1S,3S) – 3 – ((6 – (5 – ((3 – シクロブチル – 1,2,4 –
 オキサジアゾール – 5 – イル) アミノ) メチル) – 1 – メチル – 1H – 1,2,3 – トリア
 ザゾール – 4 – イル) – 2 – メチルピリジン – 3 – イル) オキシ) シクロヘキサン – 1 – カ
 ルボン酸・2TFA 塩

【化123】



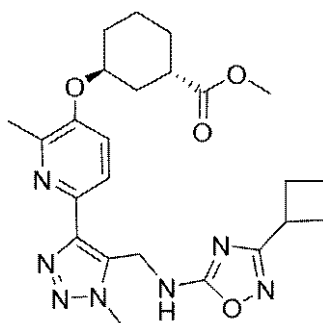
30

【0368】

44A. メチル (1S,3S) – 3 – ((6 – (5 – ((3 – シクロブチル – 1,2,4 –
 オキサジアゾール – 5 – イル) アミノ) メチル) – 1 – メチル – 1H – 1,2,3 – トリア
 ザゾール – 4 – イル) – 2 – メチルピリジン – 3 – イル) オキシ) シクロヘキサン – 1 –
 カルボキシレート

40

【化124】



50

中間体 7 (20 mg、0.056 ミリモル)、5-クロロ-3-シクロブチル-1,2,4-オキサジアゾール (13 mg、0.083 ミリモル) および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.029 mL、0.167 ミリモル) の EtOH (1 mL) 中溶液を 80 °C で 15 分間マイクロ波処理に付し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。該粗生成物をさらに精製することなく次の工程にて用いた。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=482.2$

【0369】

実施例 44

表記化合物は、中間体 44A から、実施例 41 の合成について記載される操作に従って製造された。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=468.3$; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 8.57 (brt, $J=5.0\text{ Hz}$, 1H)、7.85 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H)、7.49 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H)、5.06 (brd, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H)、4.78 (brs, 1H)、4.12 (s, 3H)、2.69–2.60 (m, 1H)、2.41 (s, 3H)、2.25–2.12 (m, 4H)、2.06–1.95 (m, 2H)、1.91–1.74 (m, 4H)、1.68–1.44 (m, 4H); 留意点: 29 個のうち 2 個のプロトンは水抑制または溶媒干渉のために観察されなかった; $h\text{LPA}_1$ IC₅₀ = 105 nM

【0370】

以下の表 3 にて列挙される実施例は、実施例 41 ~ 44 について記載される操作と同様にして合成された。

【0371】

表 3

10

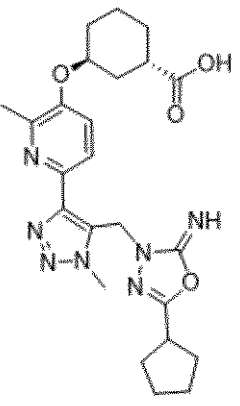
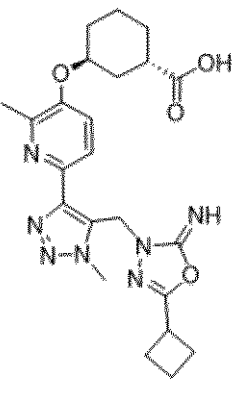
20

30

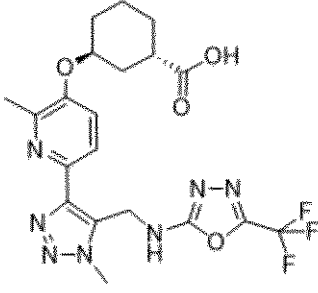
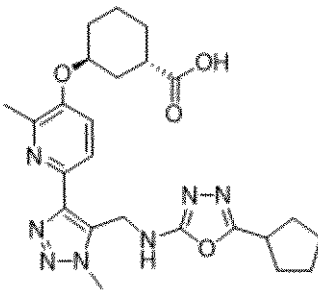
40

50

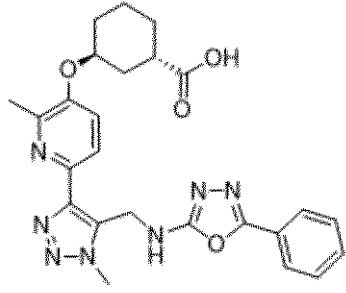
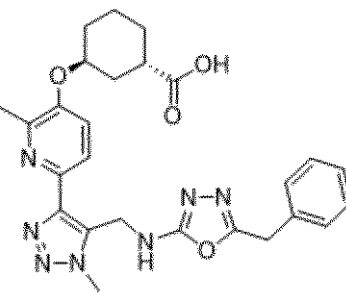
【表 2 2】

Ex #	構造&名称	分析&生物学的データ	方法
45	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-シクロペンチル-2-イミノ-1,3,4-オキサジアゾール-3(2H)-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビスTFA塩	LCMS, $[M + H]^+ = 482.1$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.92 - 4.87 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 5H), 1.88 - 1.65 (m, 8H); hLPA_i IC₅₀ = 228 nM.	実施例41
46	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-シクロブチル-2-イミノ-1,3,4-オキサジアゾール-3(2H)-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビスTFA塩	LCMS, $[M + H]^+ = 468.1$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.70 (quind, $J=8.4$, 1.0 Hz, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.51 - 2.39 (m, 4H), 2.26 - 1.90 (m, 6H), 1.83 - 1.63 (m, 4H); hLPA_i IC₅₀ = 137 nM.	実施例41

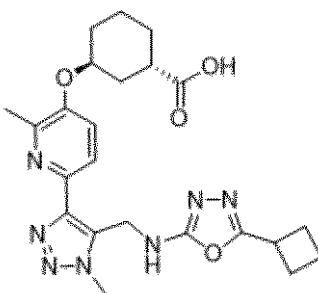
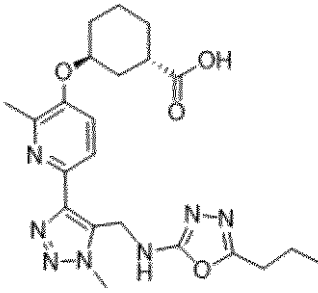
【表 2 3】

47	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 482.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 - 8.81 (m, 1H), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.10 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.69 - 1.44 (m, 4H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 595 nM.	実施例 42
48	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-シクロペンチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 482.1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD$_3$OD) δ 8.14 - 8.04 (m, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 4H), 2.21 - 1.94 (m, 6H), 1.92 - 1.66 (m, 10H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 209 nM.	実施例 42

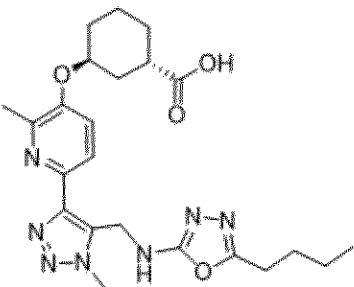
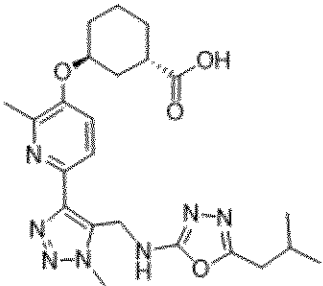
【表 2 4】

49	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1<i>H</i>-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 490.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 4H), 5.05 (br s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 3H), 1.71 - 1.46 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 180 nM.	実施例 42
50	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-(((5-ベンジル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1<i>H</i>-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 503.9$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 5H), 4.89 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.66 - 1.44 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 96 nM.	実施例 42

【表 2 5】

51	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-シクロブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 468.0$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.92 (br d, $J=4.5$ Hz, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.61 - 3.37 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29 - 2.10 (m, 4H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 4H), 1.70 - 1.45 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 59 nM.	実施例 42
52	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-プロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 456.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.83 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.47 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.70 - 2.57 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.70 (m, 3H), 1.66 - 1.43 (m, 6H), 0.84 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 396 nM.	実施例 42

【表 2 6】

53	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 470.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.92 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.67 - 2.57 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 3H), 1.69 - 1.45 (m, 6H), 1.33 - 1.23 (m, 2H), 0.86 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 297 nM.	実施例 42
54	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-イソブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 470.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.92 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 4H), 1.68 - 1.45 (m, 4H), 0.88 (d, $J=6.4$ Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 191 nM.	実施例 42

10

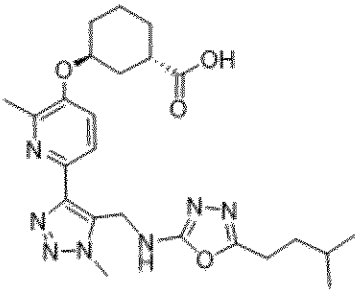
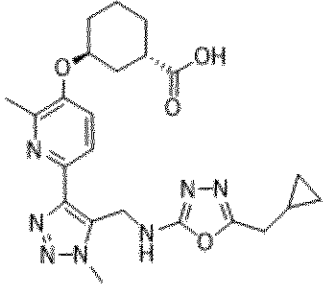
20

30

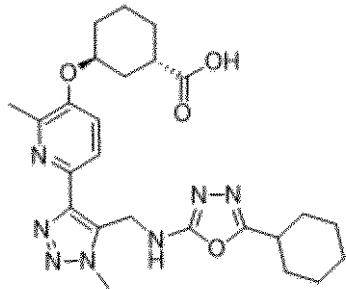
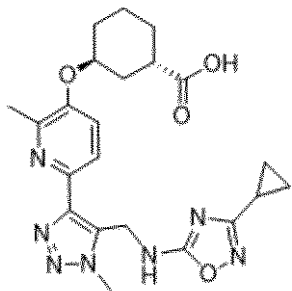
40

50

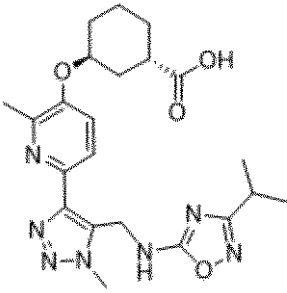
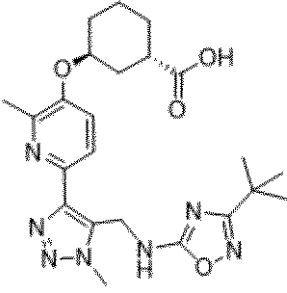
【表 2 7】

55	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-イソペンチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 484.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.80 (br s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.67 - 2.57 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.67 - 1.39 (m, 7H), 0.85 (d, $J=6.4$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 45 nM.	実施例 42
56	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-シクロプロピルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 468.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 - 7.77 (m, 1H), 7.48 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.90 (br s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.57 - 3.31 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.41 (br s, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.70 - 1.44 (m, 4H), 1.01 - 0.88 (m, 1H), 0.46 (br d, $J=7.7$ Hz, 2H), 0.16 (br d, $J=4.7$ Hz, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 136 nM.	実施例 42

【表 2 8】

57	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-シクロヘキシル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 496.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 - 7.77 (m, 1H), 7.47 (br d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.90 (br s, 2H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 3H), 1.71 - 1.46 (m, 7H), 1.41 - 1.13 (m, 7H); hLPA₁ IC₅₀ = 204 nM	実施例 42
58	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 454.1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 4H), 1.69 - 1.45 (m, 4H), 0.95 - 0.86 (m, 2H), 0.75 - 0.68 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 316 nM	実施例 43

【表 2 9】

59	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 456.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (br t, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 3H), 1.69 - 1.46 (m, 4H), 1.16 (d, $J=6.9$ Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 495 nM.	実施例 43
60	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-(<i>tert</i>-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 470.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (br t, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.82 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.47 (br s, 1H), 4.99 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.39 (br s, 3H), 2.08 - 1.40 (m, 8H), 1.15 (s, 9H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 478 nM.	実施例 43

10

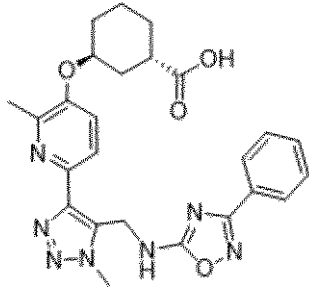
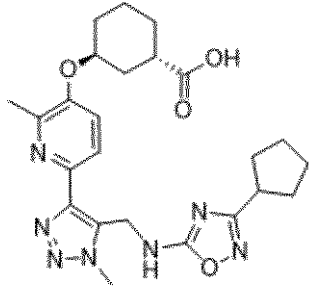
20

30

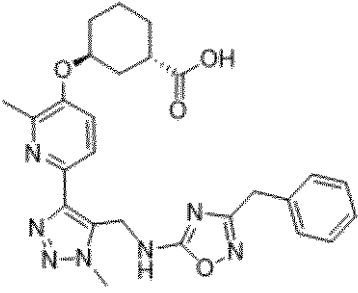
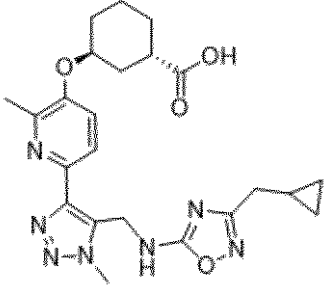
40

50

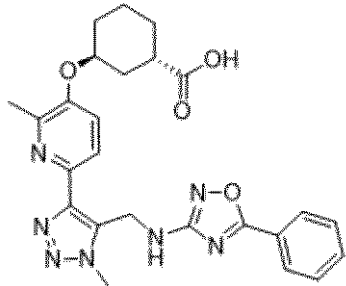
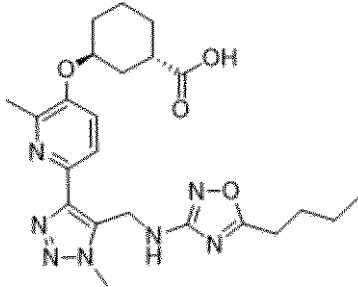
【表 3 0】

61	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 490.0$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (br t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 3H), 7.57 - 7.47 (m, 4H), 5.16 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.74 - 2.58 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.69 - 1.43 (m, 4H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 26 nM.	実施例 44
62	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-シクロペンチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 482.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 - 8.51 (m, 1H), 7.83 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.01 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 5H), 1.69 - 1.45 (m, 10H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 43 nM.	実施例 43

【表 3 1】

63	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 504.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 5H), 4.99 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 3H), 1.68 - 1.45 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 38 nM.	実施例 43
64	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-(シクロプロピルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 468.2$; ^1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.84 - 4.81 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 3H), 1.86 - 1.62 (m, 4H), 1.13 - 1.04 (m, 1H), 0.59 - 0.53 (m, 2H), 0.27 - 0.22 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 105 nM.	実施例 43

【表 3 2】

65	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 490.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.86 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.87 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 3H), 1.68 - 1.43 (m, 4H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 23$ nM.	実施例 42
66	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 470.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br s, 1H), 7.53 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.80 (br s, 3H), 4.13 (s, 3H), 2.73 (br t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.46 (br s, 3H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.49 (m, 6H), 1.39 - 1.23 (m, 2H), 0.89 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 15$ nM.	実施例 42

10

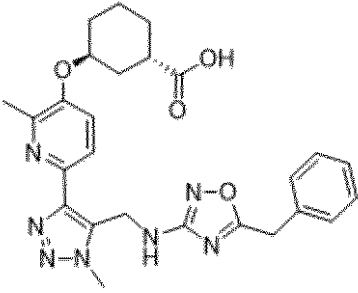
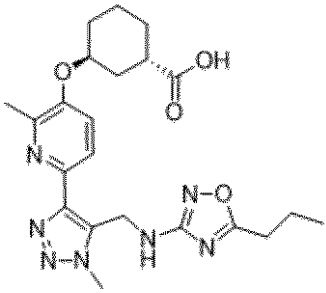
20

30

40

50

【表 3 3】

67	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 504.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 5H), 4.81 - 4.72 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 3H), 1.68 - 1.46 (m, 4H); hLPA_i IC₅₀ = 14 nM.	実施例 42
68	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 456.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.13 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.80 - 4.73 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 3H), 1.72 - 1.46 (m, 6H), 0.91 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); hLPA_i IC₅₀ = 42 nM.	実施例 42

10

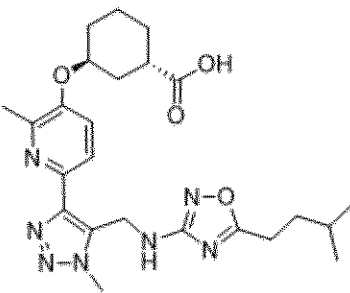
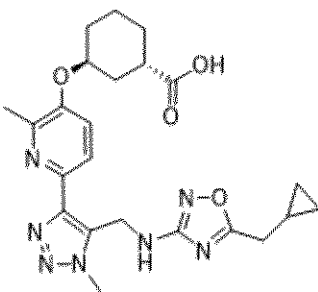
20

30

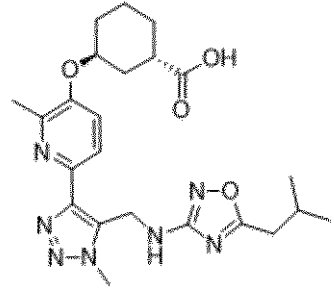
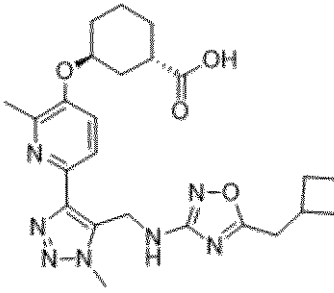
40

50

【表 3 4】

69	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-イソペンチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 484.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.70 (br t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.63 (br t, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.68 - 1.45 (m, 7H), 0.85 (br d, $J=5.8$ Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 15 nM.	実施例 42
70	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(シクロプロピル-メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビスTFA塩	LCMS, $[M+H]^+ = 468.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD$_3$OD) δ 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.67 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 3H), 1.86 - 1.67 (m, 4H), 1.14 - 1.06 (m, 1H), 0.64 - 0.54 (m, 2H), 0.32 - 0.23 (m, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 15 nM, CD-1マウスにおける急性インビボヒスタミンアッセイ、1 mg/kg 用量の実施例 70 で -39%ヒスタミン	実施例 42

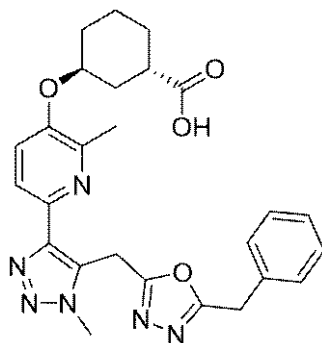
【表 3 5】

71	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-イソブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート	LCMS, $[M+H]^+ = 470.4$; ^1H NMR (500 MHz, METHANOL-d_4) δ 8.10 - 8.02 (m, 2H), 5.04 - 4.97 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.64 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.20 - 1.93 (m, 5H), 1.86 - 1.67 (m, 4H), 0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 33 nM.	実施例 42
72	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(シクロブチルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 482.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.21 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.79 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 5H), 1.72 - 1.42 (m, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 4 nM	実施例 42

【0372】

実施例 73. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ベンジル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化 125】



【0373】

73A. メチル (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((E

10

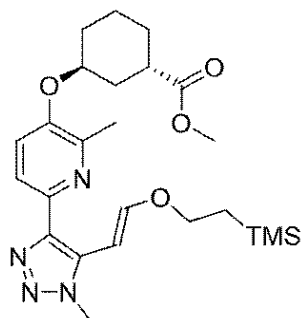
20

30

40

50

) - 2 - ((トリメチルシリル) オキシ) ビニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート
【化 1 2 6】



10

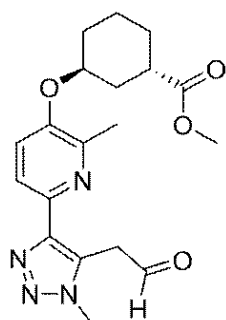
トリフェニル ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ホスホニウムクロリド (1.62 g、3.77ミリモル) の0℃でのTHF (25 mL) に、KOtBu (338 mg、3.01ミリモル) を加え、30分間攪拌し、つづいて中間体9 (900 mg、2.51ミリモル) / THF (10 mL) を添加した。該反応物を0℃で30分間攪拌し、次に室温まで加温に供し、室温で1時間攪拌し、その後でそれを飽和水性NH₄Clを0℃で添加してクエンチさせ、ついで室温まで加温に供した。EtOAcを加え、水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮した。該粗生成物をクロマトグラフィー (80 g SiO₂; 30分間に及ぶヘキサン中0%~80% EtOAcの連続勾配に付し、20分間に及ぶヘキサン中80% EtOAcに付す) に供し、表記化合物 (650 mg、1.38ミリモル、収率55%) を油として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 463.2

20

【0374】

73B. メチル (1S, 3S) - 3 - ((2 - メチル - 6 - (1 - メチル - 5 - (2 - オキソエチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

【化 1 2 7】



30

中間体73A (600 mg、1.269ミリモル) の23℃でのCH₂Cl₂ (12 mL) / TFA (1.15 mL) 中溶液を室温で16時間攪拌し、次に真空下で濃縮して粗表記化合物を得、それを次の工程にさらに精製することなく用いた。LCMS: [M+H]⁺ = 373.1

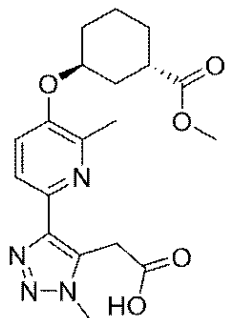
40

【0375】

73C. 2 - (4 - (5 - ((1S, 3S) - 3 - (メトキシカルボニル) シクロヘキシル) オキシ) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) 酢酸

50

【化 1 2 8】



10

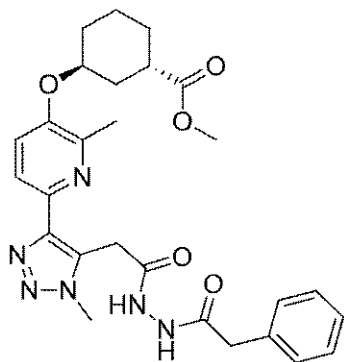
粗中間体 73B (43 mg、0.115 ミリモル)、 NaH_2PO_4 (69 mg、0.577 ミリモル)、2-メチル-2-ブタン (THF 中 2.0 M、0.10 mL、0.20 ミリモル)、水 (0.2 mL)、および *t*-BuOH (2 mL) の室温での混合物に、 NaClO_2 (21 mg、0.23 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次にブライン中に注ぎ、EtOAc (3 x) で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮させた。粗表記化合物をさらに精製することなく次の反応において使用した。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389.1$

【0 3 7 6】

73D. メチル (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(2-オキソ-2-(2-(2-フェニルアセチル)ヒドラジニル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

20

【化 1 2 9】



30

中間体 73C (16 mg、0.041 ミリモル) および 2-フェニルアセトヒドラジド (6 mg、0.041 ミリモル) の MeCN (0.82 mL) 中溶液に、HATU (19 mg、0.049 ミリモル) および *N*-エチル-*N*-イソプロピルプロパン-2-アミン (7.3 μL 、0.041 ミリモル) を添加した。該混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。該粗生成物をクロマトグラフィー (12 g SiO_2 ; 30 分間に及ぶヘキサン中 0%~80% EtOAc の連続勾配に、20 分間に及ぶヘキサン中 80% EtOAc に付す) に供し、表記化合物 (16 mg、0.031 ミリモル、収率 74.6%) を得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521.1$

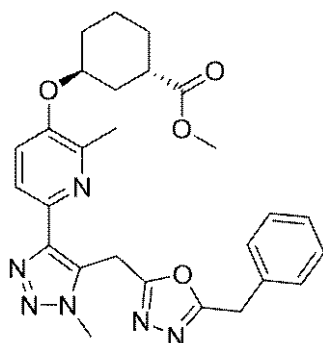
40

【0 3 7 7】

73E. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-(5-ベンジル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

50

【化 130】



10

中間体 73D (16 mg、0.03 ミリモル)、DCM (1 mL)、およびバージェス試薬 (15 mg、0.06 ミリモル) の混合物を 40℃ で 4 時間加熱し、次に室温に冷却した。該反応混合物を真空下で濃縮した。該粗生成物をクロマトグラフィー (12 g SiO₂ ; 30 分間に及ぶヘキサン中 0% ~ 80% EtOAc の連続勾配、および 20 分間に及ぶヘキサン中 80% EtOAc に付す) に供し、粗表記化合物 (10 mg、0.020 ミリモル、収率 64.7%) を油として得た。

【0378】

実施例 73

中間体 73E (10 mg、0.020 ミリモル) の THF (1.5 mL)、MeOH (0.100 mL) および水 (0.15 mL) 中の室温での攪拌溶液に、2.0 M 水性 LiOH (0.030 mL、0.060 ミリモル) を添加した。該反応混合物を 50℃ で 1 時間攪拌し、その後で LCMS は出発材料が残っていないことを示した。該反応混合物を室温に冷却し、1 M 水性 HCl を滴下して加えることで pH を 2.3 の酸性にした。該混合物を真空下で濃縮し、該粗生成物を分取 HPLC ((サンファイア C18 (150 x 19) mm ; 5 μm ; 移動相 A : 水中 10 mM NH₄OAc (pH : 4.5) ; 移動相 B : MeCN、流速 : 15 mL / 分 ; 時間 (分) / % B : 0 / 20、25 / 60 ; 保持時間 : 15.19 分間) に付して精製し、表記化合物 (TFA 塩 ; 2 mg、3.32 マイクロモル、収率 16.7%) を得た。LCMS : [M+H]⁺ = 489.0 ; ¹H NMR (500 MHz、CD₃CN) δ 7.97–7.87 (m, 1H)、7.58–7.50 (m, 1H)、7.40–7.23 (m, 5H)、4.86–4.80 (m, 1H)、4.78–4.69 (m, 2H)、4.21–4.16 (m, 2H)、4.11–4.02 (m, 3H)、2.85–2.74 (m, 1H)、2.47–2.41 (m, 3H)、2.15–2.06 (m, 1H)、1.92–1.85 (m, 3H)、1.79–1.56 (m, 5H) ; hLPA₁ IC₅₀ = 55 nM

20

30

【0379】

以下の表 4 に列挙される実施例は、実施例 73 の製造によって具現化されるのと同じ方法によって合成された。

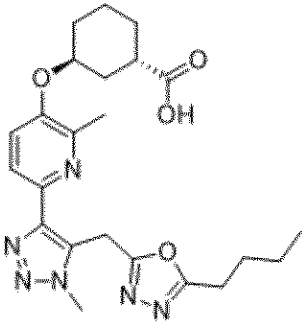
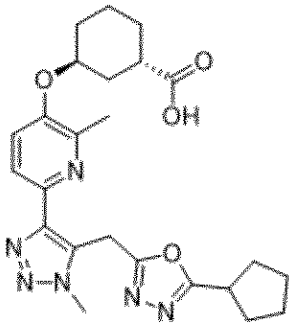
【0380】

表 4

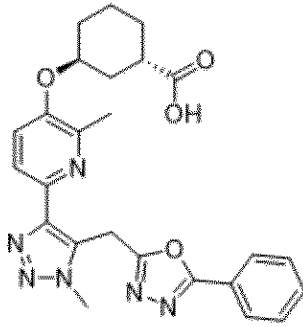
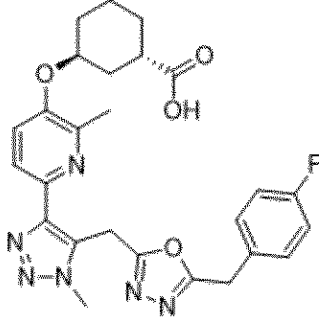
40

50

【表 3 6】

Ex #	構造&名称	分析 & 生物学的データ
74	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 455.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 - 7.75 (m, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 1H), 4.99 - 4.87 (m, 2H), 4.78 - 4.64 (m, 1H), 4.27 - 4.01 (m, 3H), 2.95 - 2.71 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 3H), 2.02 - 1.49 (m, 9H), 1.37 - 1.19 (m, 2H), 1.00 - 0.78 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 227 nM.
75	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-シクロペンチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 467.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 - 7.73 (m, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 1H), 5.01 - 4.81 (m, 2H), 4.75 - 4.60 (m, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 3H), 2.57 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 4H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.86 - 1.45 (m, 13H); hLPA₁ IC₅₀ = 289 nM).

【表 3 7】

76	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 475.0$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 – 7.78 (m, 3H), 7.69 – 7.46 (m, 4H), 5.21 – 4.89 (m, 2H), 4.76 – 4.54 (m, 1H), 4.27 – 4.02 (m, 3H), 2.67 – 2.54 (m, 3H), 2.42 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 1.42 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 290 nM
77	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-フルオロ-ベンジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 507.0$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 – 7.69 (m, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 2H), 7.19 – 7.03 (m, 2H), 5.01 – 4.81 (m, 2H), 4.76 – 4.59 (m, 1H), 4.36 – 4.11 (m, 2H), 4.13 – 3.94 (m, 3H), 2.61 – 2.55 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 3H), 1.85 – 1.46 (m, 5H); hLPA₁ IC₅₀ = 260 nM

【0381】

実施例 78. (1S,3S)-3-((6-(5-((1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

10

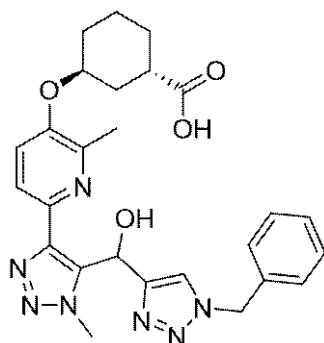
20

30

40

50

【化 1 3 1】

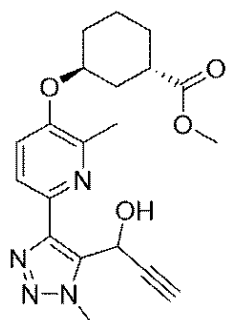


10

【0 3 8 2】

78A. メチル (1S,3S) - 3 - ((6 - (5 - (1 - ヒドロキシプロパー 2 - イ
ン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチル
ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

【化 1 3 2】



20

中間体 8 (100mg、0.279ミリモル) の -78℃での THF (2.79mL) 中
溶液に、臭化エチニルマグネシウム (558μL、THF 中 0.5M 溶液; 0.279ミリ
モル) を添加した。反応物を 0℃への加温に供し、0℃で 30 分間攪拌し、次に室温まで
の加温に供し、室温で 1 時間攪拌した。ついで該反応物を飽和水性 NH₄Cl を 0℃で添
加することでクエンチさせ、次に室温まで加温に供した。EtOAc を加え、水層を Et
OAc (2x) で抽出した。合わせた有機層を一緒にし、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na
₂SO₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (12g SiO
₂; 30 分間に及ぶヘキサン中 0% ~ 80% EtOAc の連続勾配、および 20 分間に及
ぶヘキサン中 80% EtOAc に付す) に供し、表記化合物 (86mg、0.22ミリモル
、収率 80%) を得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 9.90 - 9.3
7 (m, 1H)、8.24 - 8.05 (m, 1H)、7.36 - 7.30 (m, 1H)、5.8
2 - 5.49 (m, 1H)、4.83 - 4.66 (m, 1H)、4.13 - 4.11 (m, 3H
)、3.78 - 3.64 (m, 3H)、2.93 - 2.75 (m, 1H)、2.64 - 2.51 (m, 3H)、2.48 - 2.43 (m, 1H)、2.21 - 2.10 (m, 1H)、2.02 -
1.84 (m, 3H)、1.81 - 1.48 (m, 4H)

30

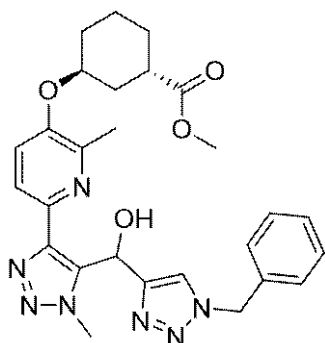
40

【0 3 8 3】

78B. メチル (1S,3S) - 3 - ((6 - (5 - ((1 - ベンジル - 1H - 1,2,3
- トリアゾール - 4 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - ト
リアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1
- カルボキシレート

50

【化 1 3 3】



78A (63mg、0.164ミリモル) および (アジドメチル) ベンゼン (144mg、1.081ミリモル)、tBuOH (0.5mL) 中のアスコルビン酸ナトリウム (1.966mg、0.016ミリモル) の室温でのH₂O (0.5mL) 中混合物に、CuSO₄ (3mg、0.016ミリモル) を添加した。該反応混合物を40℃で18時間攪拌し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (12g SiO₂ ; 30分間に及ぶヘキサン中0%~80% EtOAcの連続勾配、および20分間に及ぶヘキサン中80% EtOAcに付す) に供し、表記化合物 (28mg、0.054ミリモル、収率33%) を得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 9.76–9.49 (m, 1H)、8.14 (dd, J=8.7、1.7Hz, 1H)、7.46–7.38 (m, 1H)、7.38–7.31 (m, 2H)、7.30–7.25 (m, 2H)、7.23–7.12 (m, 2H)、6.29–6.14 (m, 1H)、5.60–5.34 (m, 2H)、4.77–4.64 (m, 1H)、4.26 (s, 3H)、3.76–3.67 (m, 3H)、2.93–2.73 (m, 1H)、2.44–2.35 (m, 3H)、2.21–2.07 (m, 1H)、2.04–1.87 (m, 3H)、1.81–1.63 (m, 4H)

【0384】

実施例 78

中間体78B (20mg、0.039ミリモル) のTHF (1.5mL)、MeOH (0.10mL) および水 (0.15mL) 中の室温での攪拌した溶液に、2.0M水性LiOH (0.058mL、0.116ミリモル) を添加した。該反応混合物を50℃で1時間攪拌し、次に室温に冷却し、1M水性HClを滴下して加えることでpH2.3の酸性にした。該混合物を真空下で濃縮し、残りの粗生成物を分取HPLC ((サンファイア C18 (150x19) mm; 5μm; 移動相A: H₂O中10mM NH₄OAc (pH: 4.5) ; 移動相B: MeCN、流速: 15mL/分; 時間 (分) /%B: 0/20、25/60; 保持時間: 15.19分間)) に付して精製し、表記化合物 (TFA塩; 20mg、0.032ミリモル、収率84%) を得た。LCMS: [M+H]⁺=504.1; ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 8.54–8.33 (m, 1H)、7.95–7.80 (m, 2H)、7.44–7.34 (m, 3H)、7.32–7.29 (m, 2H)、6.71–6.59 (m, 1H)、6.37–5.82 (m, 2H)、5.58–5.45 (m, 2H)、4.95–4.74 (m, 1H)、4.11 (d, J=1.5Hz, 3H)、3.00–2.81 (m, 1H)、2.70–2.59 (m, 3H)、2.30–2.10 (m, 1H)、2.04–1.62 (m, 7H); hLPA₁ IC₅₀=88nM

【0385】

実施例 79. (1S,3S)-3-((6-(5-((4-ブチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

10

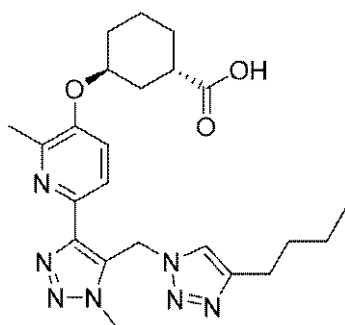
20

30

40

50

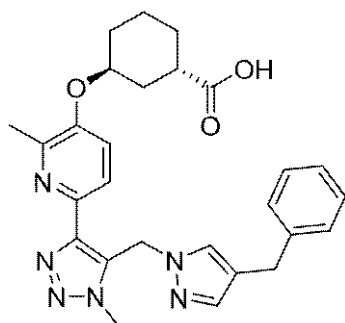
【化134】



アジド中間体6 (25 mg、0.065ミリモル) およびヘキサ-1-イン (27 mg、0.32ミリモル) の1:1 tBuOH/H₂O (0.65 mL) 中溶液をアスコルビン酸ナトリウム (3 mg、0.013ミリモル) およびCuSO₄・5H₂O (2 mg、6.5マイクロモル) で処理した。該反応混合物を37℃で3時間加熱し (その後でLCMSは該反応が完了していることを示した)、次に室温に冷却し、EtOAc (2 x) で抽出した。有機抽出液を合わせ、真空下で濃縮し、残りの粗生成物を水性LiOH (162 μL、0.649ミリモル) のTHF/MeOH (0.5 mL/0.1 mL) 中溶液に添加した。該反応物を室温で一夜攪拌し、その後でLC/MSは該反応の完了を示した。反応物を濾過し、真空下で濃縮させた。残りの粗生成物を分取HPLC (フェノメネックス (PHENOMENEX) (登録商標)、アキシア (Axia) 5 μ C18 30 x 100 mmカラム; 220 nmで検出; 流速=40 mL/分; 10分間に及ぶ0% B~100% Bの連続勾配に付し、かつ100% Bで2分間保持する、ここでA=90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA、およびB=90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA) に付して精製し、表記化合物 (18 mg、0.038ミリモル、収率58.2%) を油として得た。[M+H]⁺=454.1; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H)、7.89 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.51 (d, J=8.9 Hz, 1H)、6.17 (s, 2H)、4.80 (br s, 1H)、4.14 (s, 3H)、2.58 (br t, J=7.5 Hz, 3H)、2.49 (s, 3H)、2.03 (br d, J=13.7 Hz, 1H)、1.91-1.76 (m, 3H)、1.70-1.45 (m, 6H)、1.27 (sxt, J=7.4 Hz, 2H)、0.86 (t, J=7.3 Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀=44 nM [0386]

実施例80. (1S,3S)-3-((6-(5-((4-ベンジル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化135】



4-ベンジル-1H-ピラゾール (17 mg、0.11ミリモル) を中間体5 (30 mg、0.071ミリモル) のDMF (1 mL) 中溶液に室温に添加し、つづいてNaH (6 mg、油中60%分散液、0.11ミリモル) を加えた。該反応物を室温で一夜攪拌し、その後でLCMSは反応が完了していることを示した。反応物を水 (3 mL) でクエンチさせ、次にEtOAcと水との間に分配させ、EtOAc (3 x 8 mL) で抽出した。有機抽

出液を合わせ、乾燥 (MgSO_4) させ、真空下で濃縮させた。残渣を THF / MeOH (0.5 mL / 0.1 mL) 中の水性 LiOH (177 μL 、0.709 ミリモル) と室温で 2 時間攪拌し、その後で LCMS は該反応が完了していることを示した。該反応物を濾過し、真空下で濃縮し、分取 HPLC (フェノメネックス、アキシア 5 μm C18 30 x 100 mm カラム; 220 nm で検出; 流速 = 40 mL / 分; 10 分間に及ぶ 0% B ~ 100% B の連続勾配に付し、さらに 100% B で 2 分間保持する、ここで A = 90 : 10 : 0.1 $\text{H}_2\text{O} : \text{MeOH} : \text{TFA}$ 、および B = 90 : 10 : 0.1 $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O} : \text{TFA}$) に付して精製し、表記化合物 (11 mg、収率 30.4%) を得た。LCMS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 487.0$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.87 (brd, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H)、7.65 (brd, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H)、7.44 – 7.58 (m, 2H)、7.10 – 7.34 (m, 6H)、5.87 (s, 2H)、4.79 (brs, 1H)、4.34 – 4.52 (m, 1H)、4.14 (s, 3H)、3.72 (s, 2H)、2.59 – 2.72 (m, 1H)、2.33 – 2.43 (m, 3H)、1.21 – 2.18 (m, 8H); ^1H NMR PA_1 IC50 = 15 nM

【0387】

以下の表 5 に列挙される実施例は、表示される実施例の製造によって具現化されるのと同じ操作によって合成された。

【0388】

表 5

10

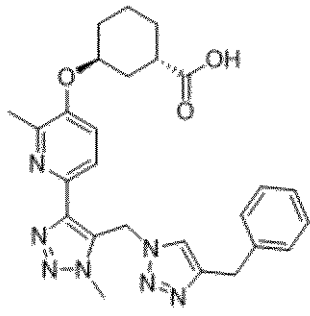
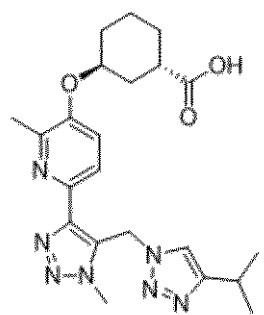
20

30

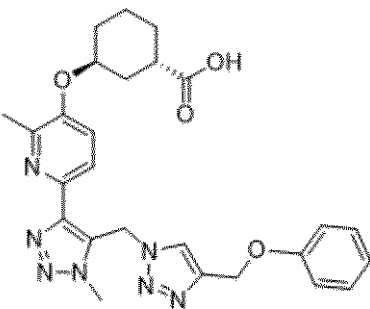
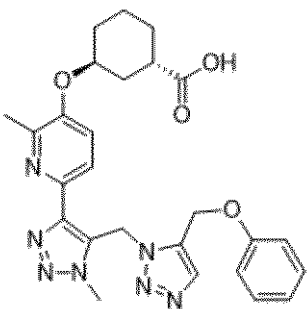
40

50

【表 3 8】

Ex #	構造&名称	分析 & 生物学的データ	方法
81	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 488.0$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.93-7.99 (m, 1H), 7.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.10-7.36 (m, 5H), 6.14 (s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 2.64 (br t, $J=10.7$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.43-2.13 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 37 nM.	実施例79
82	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 440.1$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.80 (br s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.83-3.09 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.41-2.16 (m, 8H), 1.19 (d, $J=7.0$ Hz, 5H); hLPA₁ IC₅₀ = 821 nM.	実施例79

【表 3 9】

83	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((4-フェノキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 504.3$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 8.33 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.99 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.80 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.64 (br t, $J=10.2$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.42-2.20 (m, 8H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 135 nM.	実施例 79
84	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-フェノキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 504.2$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 8.34 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.28 (br t, $J=7.9$ Hz, 3H), 7.00 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.80 (br s, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.59-2.74 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.43-2.17 (m, 8H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 172 nM.	実施例 79

10

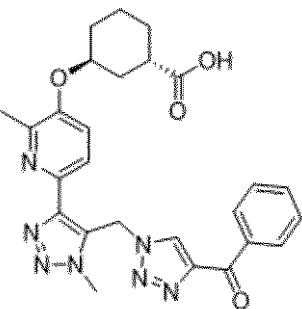
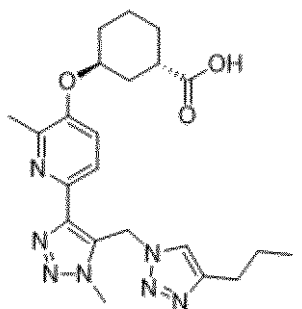
20

30

40

50

【表 40】

85	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-ベンゾイル-1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル- 1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチル -ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサ ン-1-カルボン酸	LCMS, $[2M + H]^+ = 1003.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.18 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 3H), 6.30 (s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.63 (br t, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.02 (br d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 3H), 1.69 - 1.42 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 241 nM.	実施例 79
86	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((4-プ ロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メ チル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピ リジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサ ン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 440.3$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.87- 8.22 (m, 2H), 7.43-7.74 (m, 1H), 6.13-6.40 (m, 2H), 4.75- 5.05 (m, 1H), 4.11-4.39 (m, 3H), 2.78 (br d, $J=9.8$ Hz, 1H), 2.63-2.68 (m, 5H), 1.42- 2.29 (m, 10H), 0.82-1.12 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 187 nM.	実施例 79

10

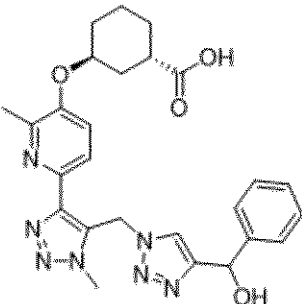
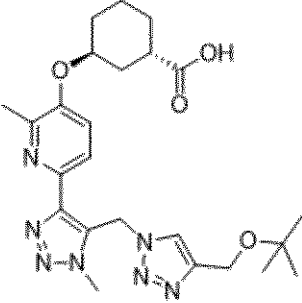
20

30

40

50

【表 4 1】

87	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(ヒドロキシメチル)-(フェニル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 504.2$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.18-7.40 (m, 6H), 6.13 (br s, 2H), 5.78 (br d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.65 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.20-2.14 (m, 8H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 363 nM.	実施例 79
88	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(tert-ブトキシ-メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 484.2$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.43-2.11 (m, 8H), 1.15 (s, 9H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 2928 nM.	実施例 79

10

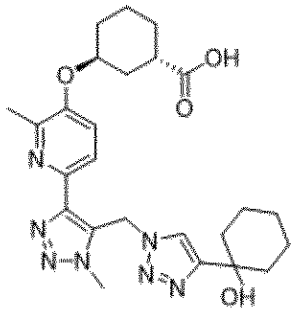
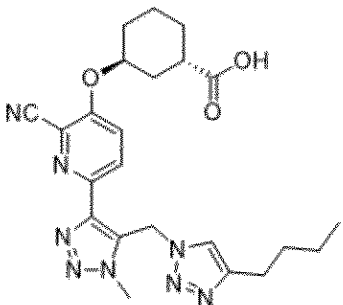
20

30

40

50

【表 4 2】

89	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 496.2$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.04 (s, 1H), 7.90 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.53 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.80 (br s, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.58-2.77 (m, 1H), 2.48-2.51 (m, 3H), 1.09-2.14 (m, 18H); hLPA, $IC_{50} = 3270nM$.	実施例 79
90	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-ブチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-シアノピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 465.4$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.32 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.99 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.02 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.67 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 2.56-2.61 (m, 2H), 1.18-2.13 (m, 12H), 0.86 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA, $IC_{50} = 78$ nM.	実施例 79

10

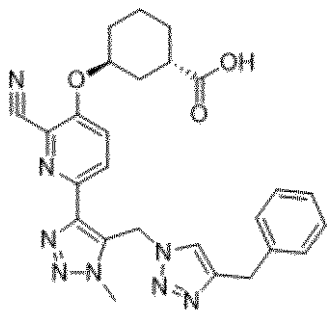
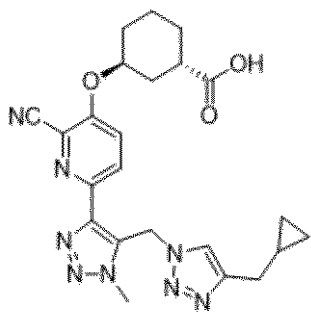
20

30

40

50

【表 4 3】

91	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-シアノ-ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 499.3$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 8.31 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.90-8.01 (m, 2H), 7.03-7.34 (m, 5H), 6.08 (s, 2H), 5.02 (br s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 2.60-2.76 (m, 1H), 1.39-2.15 (m, 8H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 109$ nM.	実施例 79
92	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(シクロプロピル-メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-シアノピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 463.3$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 8.19 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.89 (br s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.52 (br t, $J=10.8$ Hz, 1H), 2.38-2.40 (m, 2H), 1.24-2.03 (m, 8H), 0.72-0.87 (m, 1H), 0.31 (br d, $J=6.7$ Hz, 2H), 0.01 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 110$ nM.	実施例 79

10

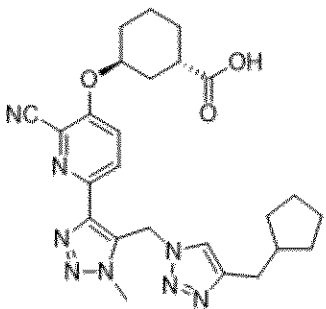
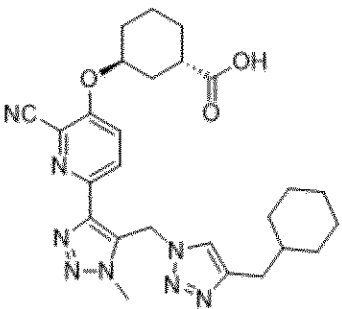
20

30

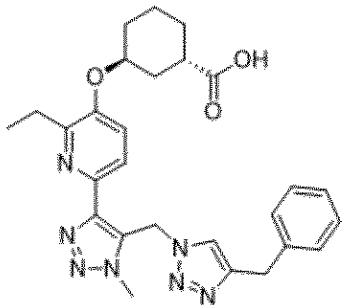
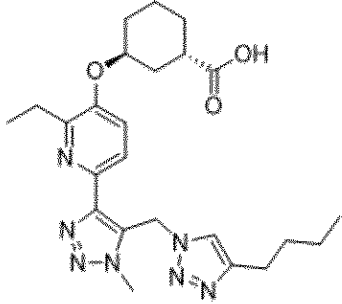
40

50

【表 4 4】

93	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4(シクロペンチル-メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-シアノピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 491.2$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 8.32 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.02 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.62-2.72 (m, 1H), 2.58 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.04-2.19 (m, 17H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 60$ nM.	実施例 79
94	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4(シクロヘキシル-メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-シアノピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 505.3$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 8.30 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.93 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.99 (br s, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.46 (br d, $J=6.7$ Hz, 2H), 0.77-2.12 (m, 19 H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 54$ nM.	実施例 79

【表 4 5】

95	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-エチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 502.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.16 (br d, $J=6.6$ Hz, 3H), 6.15 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.65 (br s, 1H), 2.74 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.61 (br t, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.01 (br d, $J=17.4$ Hz, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 3H), 1.63 (br d, $J=9.8$ Hz, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.10 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 7 nM.	実施例 79
96	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-ブチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-エチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 468.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.55 (br s, 1H), 2.83 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 1H), 1.85 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.60 (br s, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 3H), 1.27 - 1.13 (m, 6H), 0.82 (br t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 9 nM.	実施例 79

10

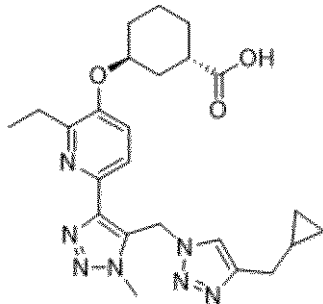
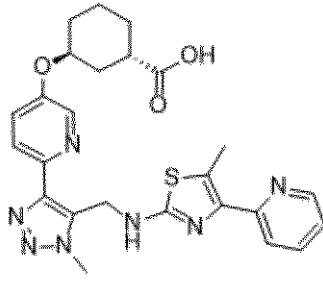
20

30

40

50

【表 4 6】

97	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(シクロプロピル-メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-エチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 466.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.16 (br d, $J=6.6$ Hz, 3H), 6.15 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 2.74 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.61 (br t, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.01 (br d, $J=17.4$ Hz, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 3H), 1.63 (br d, $J=9.8$ Hz, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.10 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 8 nM.	実施例 79
98	 (1S,3S)-3-((6-(1-メチル-5-(((5-メチル-4-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 506.0$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.26 - 7.12 (m, 1H), 5.07 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.03 - 1.44 (m, 8H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 1050 nM.	実施例2 (アミノ-チアゾール-NaH)

10

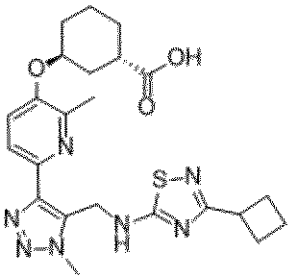
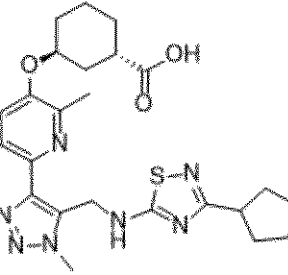
20

30

40

50

【表 4 7】

99	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-シクロブチル-1,2,4-チアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 484.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.71 (br s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.18 (td, $J = 8.6$, 6.0 Hz, 4H), 1.98 – 1.42 (m, 10H). (酸に対してα位にあるプロトンおよびシクロブチル上のメチンプロトンは水抑制のために観察されない); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 73 nM.	実施例3 (C1-ヘテロアリール i-Pr$_3$Net, 180°C, 2 h)
100	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-シクロペンチル-1,2,4-チアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 498.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.09 – 2.93 (m, 1H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.02 – 1.19 (m, 16H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 77 nM.	実施例3

10

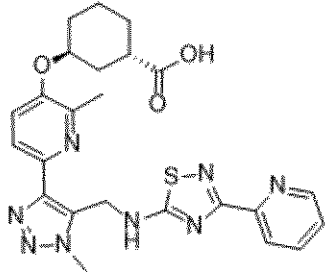
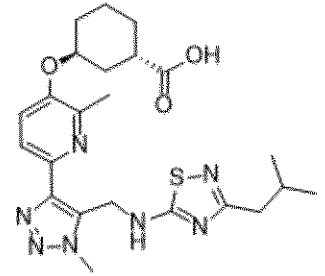
20

30

40

50

【表 4 8】

101	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((3-ピリジン-2-イル)-1,2,4-チアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 507.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.07 – 1.43 (m, 8H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 483 nM.	実施例3
102	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-イソプロピル)-1,2,4-チアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 485.9$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.09 – 1.46 (m, 9H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). (チアゾール-CH_2-は水抑制のために観察されない); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 98 nM.	実施例3

10

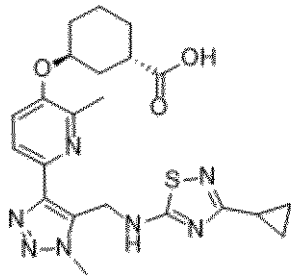
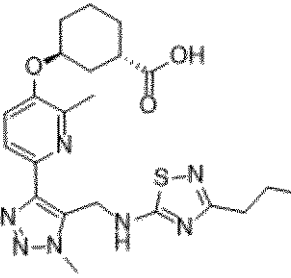
20

30

40

50

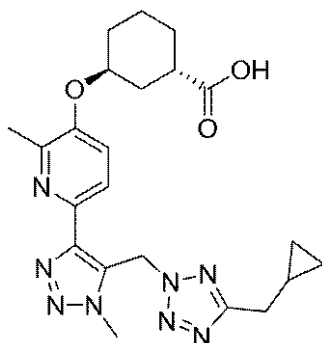
【表 4 9】

103	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-シクロプロピル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 470.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.80 (s, 1H), 2.69–2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.07–1.45 (m, 8H), 0.86 (br s, 2H), 0.78 (br s, 2H). (シクロプロピル上のメチンプロトンは水抑制のために観察されない); hLPA$_1$ IC$_{50} = 510$ nM.	実施例3
104	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((3-プロピル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 472.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.62–2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.00–1.44 (m, 10H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). (チアジアゾールの-CH$_2$-は水抑制のために観察されない) hLPA$_1$ IC$_{50} = 109$ nM.	実施例3

【0389】

実施例105. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(シクロプロピルメチル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化136】



10

20

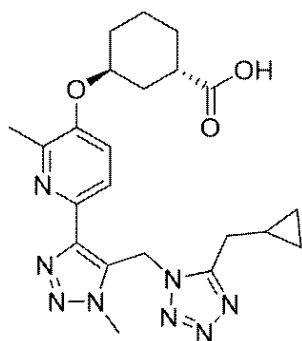
30

40

50

実施例 106. (1S,3S)-3-((6-(5-(5-(シクロプロピルメチル)-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化137】

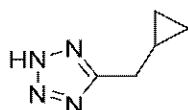


10

【0390】

105A. 5-(シクロプロピルメチル)-2H-テトラゾール

【化138】



20

2-シクロプロピルアセトニトリル (0.225 mL、2.47ミリモル)、NaN₃ (0.176 g、2.71ミリモル) および ZnBr₂ (0.555 g、2.47ミリモル) の水 (4 mL) 中混合物をマイクロ波反応器中にて 150 °C で 3 時間加熱し、次に室温に冷却した。水性 6 N HCl および EtOAc (10 mL) を加え、該混合物を、すべての固体が溶解し、水層の pH が 1 になるまで、激しく攪拌した。有機層を分離し；水層を EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮して粗表記化合物 (0.16 g、1.29ミリモル、収率 52.3%) を得、それをさらに精製することなく次の工程にて用いた。

30

【0391】

実施例 105 および 106

中間体 4 (26 mg、0.072ミリモル) の DCM (721 μL) 中溶液に、105A (18 mg、0.14ミリモル) および Ph₃P (38 mg、0.14ミリモル) を、つづいて DIAD (29 mg、0.14ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で一夜攪拌し、その後で LCMS は該反応が完了していることを示した。該反応混合物を真空下で濃縮して、残渣をクロマトグラフィー (4 g SiO₂；ヘキサン中 0%–100% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、2つの位置異性体のテトラゾール異性体を得た。溶出した第1の異性体はメチル (1S,3S)-3-((6-(5-(5-(シクロプロピルメチル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート (20 mg、0.034ミリモル、収率 47.5%) であった。溶出した第2の異性体はメチル (1S,3S)-3-((6-(5-(5-(シクロプロピルメチル)-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート (30 mg、粗製物) であり、Ph₃PO と混合しており；この材料をさらに精製することなく次の工程にて用いた。

40

【0392】

メチル (1S,3S)-3-((6-(5-(5-(シクロプロピルメチル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4

50

ール) - 2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (20 mg、0.034 ミリモル) の THF (0.5 mL) 中溶液に、MeOH (0.1 mL) を、つづいて水性 LiOH (0.047 mL、0.189 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で一夜攪拌し；この時点で LCMS は該反応が完了していることを示した。反応物を濾過し、真空下で濃縮させた。残渣を分取 HPLC (フェノメネックス (登録商標)、アキシア 5 μ C18 30 x 100 mm カラム；220 nm で検出；流速 = 40 mL/分；10 分間に及ぶ 0% B ~ 100% B の連続勾配に付し、さらに 100% B で 2 分間保持する、ここで A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA、および B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA) に付して精製し、実施例 105 (4.6 mg、9.9 マイクロモル、収率 21%) を得た。LCMS : [M+H]⁺ = 453.1 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.36 (s, 2H)、4.61 (brs, 1H)、4.00 (s, 3H)、2.56 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、2.44-2.50 (m, 1H)、2.22 (s, 3H)、0.72-1.95 (m, 9H)、0.20-0.42 (m, 2H)、-0.06-0.12 (m, 2H) ; LCMS : [M+H]⁺ = 453.1 ; hLP1 IC₅₀ = 29 nM

【0393】

メチル (1S,3S) - 3 - ((6 - (5 - ((5 - (シクロプロピル-メチル) - 1H-テトラゾール-1-イル) メチル) - 1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) - 2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (30 mg、Ph₃PO の不純物を含む) の THF (0.5 mL) 中溶液に、MeOH (0.1 mL) を、つづいて水性 LiOH (0.043 mL、0.171 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で一夜攪拌し；この時点で LCMS は該反応が完了していることを示した。該反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (フェノメネックス (登録商標)、アキシア 5 μ C18 30 x 100 mm カラム；220 nm で検出；流速 = 40 mL/分；10 分間に及ぶ 0% B ~ 100% B の連続勾配に付し、さらに 100% B で 2 分間保持する、ここで A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA、および B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA) に付して精製し、実施例 106 (17.5 mg、0.033 ミリモル、収率 77%) を得た。LCMS : [M+H]⁺ = 453.3 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.17 (s, 2H)、4.67 (brs, 1H)、4.03 (s, 3H)、2.76 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、2.50 (brt, J = 10.4 Hz, 1H)、2.29 (s, 3H)、0.80-1.98 (m, 9H)、0.34 (brd, J = 7.3 Hz, 2H)、0.01 (brd, J = 4.6 Hz, 2H) ; [M+H]⁺ = 453.3 ; hLP1 IC₅₀ = 147 nM

【0394】

以下の表 7 に列挙される実施例は、実施例 105 および 106 の製造によって具現化されるのと同じ操作によって合成された。

【0395】

表 7

10

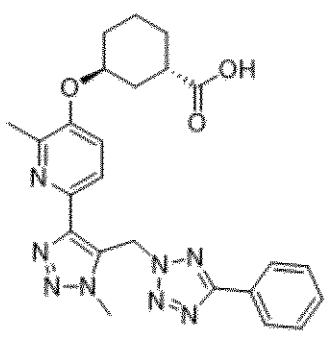
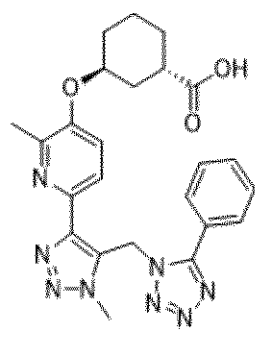
20

30

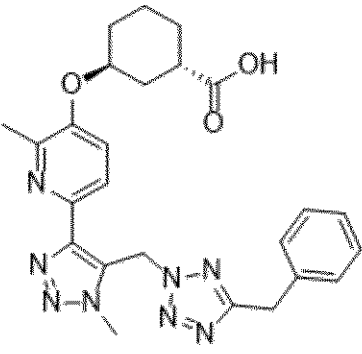
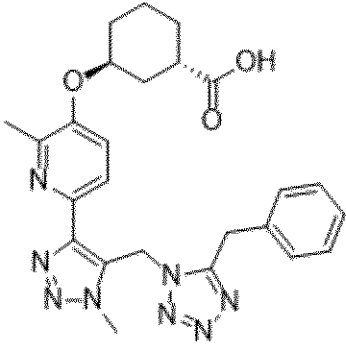
40

50

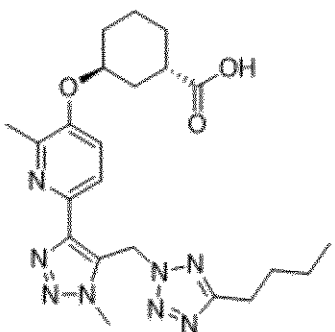
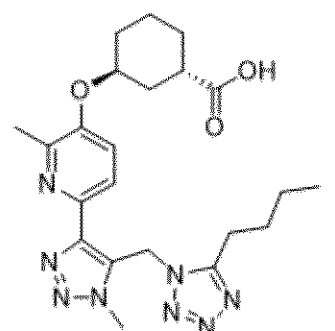
【表 5 0】

Ex #	構造&名称	分析&生物学的データ
107	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-フェニル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 475.3$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.98-8.10 (m, 2H), 7.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50-7.62 (m, 3H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.61 (br s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.37-2.07 (m, 8H); hLPA_i IC₅₀ = 42 nM.
108	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-フェニル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 475.3$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.83 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.53-7.67 (m, 3H), 7.38 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.70 (br s, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.38-2.09 (m, 8H); hLPA_i IC₅₀ = 239 nM.

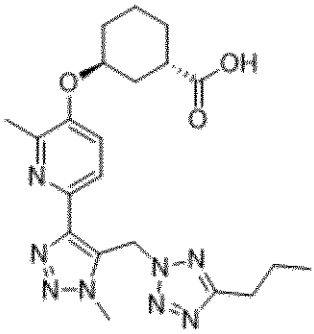
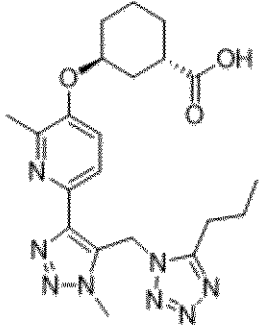
【表 5 1】

109	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ベンジル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 489.2$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.12-7.32 (m, 5H), 6.47 (s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.58-2.71 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.37-2.11 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 14 nM.
110	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ベンジル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 489.2$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.17-7.33 (m, 3H), 7.07 (br d, $J=6.7$ Hz, 2H), 6.31 (br s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.36-2.06 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 207 nM.

【表 5 2】

111	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ブチル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 455.1$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.85 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.70-2.83 (m, 2H), 2.59 (br d, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.14-2.08 (m, 12H), 0.82 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 34 nM.
112	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ブチル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 455.1$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.90 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.86 (br t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.62 (br t, $J=10.7$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.07-2.11 (m, 12H), 0.78 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 176 nM.

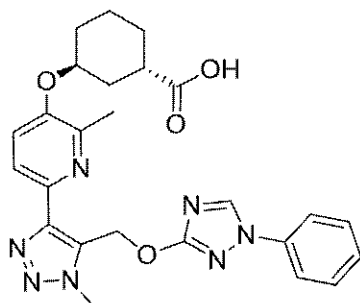
【表 5 3】

113	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-プロピル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 441.2$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.75 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.62 (br t, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.38-2.10 (m, 10H), 0.86 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 30$ nM.
114	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-プロピル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 441.2$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 7.90 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.87 (br t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.59 (br d, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.38-2.13 (m, 10H), 0.82 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 125$ nM.

【0396】

実施例 115. (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((1-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化 139】

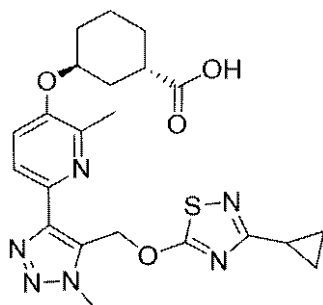


中間体 4 (20 mg、0.055 ミリモル)、1-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾ

ールー3-オール (9 mg、0.055ミリモル)、および Ph_3P (29 mg、0.111ミリモル) の室温でのDCM (0.3 mL) 中溶液に、DEAD (0.018 mL、0.111ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で16時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (4 g SiO_2 ; 13分間に及ぶヘキサン中0~100% EtOAcの連続勾配に付し、次に100% EtOAcで5分間保持する) に供し、純粋でない生成物を油として得た。その純粋でない生成物をTHFおよび水 (各0.5 mL) に溶かした。 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12 mg、0.28ミリモル) を加え、該反応物を室温で3時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣をEtOAc (2 mL) / 水 (1 mL) に溶かし、そのpHを1N 水性HClで約5に調整し、EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥 (MgSO_4) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取LC/MS (カラム: エクスブリッジC18、200 mm x 19 mm、5- μm 粒子; 移動相A: 5:95 MeCN:H₂O+10 mM 水性NH₄OAc; 移動相B: 95:5 MeCN:H₂O+10 mM 水性NH₄OAc; 勾配: 11%Bで0分間保持し、20分間にわたって11-51%Bとし、次に100%Bで6分間保持する; 流速: 2.0 mL/分; カラム温度: 25°C) に付して精製した。フラクションの収集はMSシグナルによってトリガーに供された。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (14.4 mg、LCMSによる純度=99%) を得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490.4$; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H)、7.85 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H)、7.64 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H)、7.48 (t, $J=7.9\text{ Hz}$, 3H)、7.35 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H)、6.04 (s, 2H)、4.76 (s, 1H)、4.15 (s, 3H)、2.61-2.56 (m, 1H)、2.33 (s, 3H)、2.01-1.42 (m, 8H); $h\text{LPA}_1$ IC₅₀ = 47 nM

【0397】

実施例116. (1S,3S)-3-((6-(5-((3-シクロプロピル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸



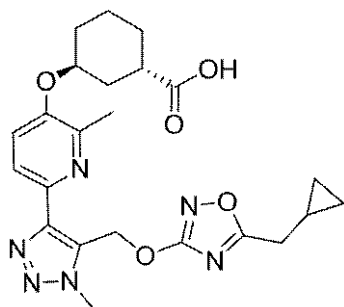
中間体12 (25 mg、0.072ミリモル) の1,4-ジオキサン (1.5 mL) 中溶液に、NaH (17 mg、油中60%分散液、0.43ミリモル) を添加した。該混合物を室温で10分間攪拌し、次に5-クロロ-3-シクロプロピル-1,2,4-チアジアゾール (23 mg、0.14ミリモル) を添加した。該反応物をマイクロ波反応器にて160°Cで1時間攪拌し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。該粗生成物をEtOAc (2 mL) / 水 (1 mL) に溶かし、1N 水性HClでpHを約5に調整した。該混合物をEtOAc (3 x 2 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥 (MgSO_4) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取LC/MS: カラム (エクスブリッジC18、200 mm x 19 mm、5- μm 粒子; 移動相A: 5:95 MeCN:H₂O+0.1% TFA; 移動相B: 95:5 MeCN:H₂O+0.1% TFA; 勾配: 19%Bで0分間保持し、20分間にわたって19-59%Bとし、次に100%Bで4分間保持する; 流速: 2.0 mL/分; カラム温度: 25°C) に付して精製した。フラクションの収集はMS

シグナルによってトリガーに供された。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物（ビスTFA塩；4.2 mg、収率8%；LCMSによる純度=97%）を得た。LCMS：[M+H]⁺=471.2；¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） δ 7.79（d, J=8.7 Hz, 1H）、7.45（d, J=8.6 Hz, 1H）、5.70（s, 2H）、4.75（s, 1H）、3.98（s, 3H）、2.64–2.56（m, 1H）、2.39（s, 3H）、2.05–1.40（m, 9H）、0.77–0.71（m, 2H）、0.53（dd, J=8.3、2.8 Hz, 2H）；hLPA₁ IC₅₀=405 nM

【0398】

実施例117. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(シクロプロピルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化140】



ブレットホス（BrettPhos）（0.8 mg、1.665マイクロモル）およびNaOtBu（11 mg、0.12ミリモル）の混合物をエバキュエートし、N₂で埋め戻し（3回繰り返した）、その後で中間体4（30 mg、0.083ミリモル）および3-ブromo-5-（シクロプロピルメチル）-1,2,4-オキサジアゾール（17 mg、0.083ミリモル）を添加した。別のフラスコにPdプレ触媒のt-Bu-ブレットホスPd G3（1.4 mg、1.67マイクロモル）をチャージし、それをエバキュエートし、Arで埋め戻し（3回繰り返した）、その後で1,4-ジオキサン（0.3 mL）を添加した；該混合物を室温で、それが均質な溶液になるまで、撹拌した。このプレ触媒溶液を反応混合物に滴下して加え、それを速やかにエバキュエートし、Arで埋め戻し、次に室温で18時間撹拌した。次に、THF／水（各0.5 mL）およびLiOH・H₂O（18 mg、0.43ミリモル）を該反応混合物に加え、それを室温で18時間撹拌し、次に真空下で濃縮した。残渣をEtOAc（2 mL）／水（1 mL）に溶かし、1 N水性HClでpHを約5に調整した。該混合物をEtOAc（3 x 2 mL）で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥（MgSO₄）させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取LC／MS（カラム：エクスブリッジC18、200 mm x 19 mm、5-μm粒子；移動相A：5：95 MeCN：H₂O+0.1% TFA；移動相B：95：5 MeCN：H₂O+0.1% TFA；勾配：10%Bで0分間保持し、20分間にわたって10-70%Bとし、次に100%Bで4分間保持する；流速：20 mL／分；カラム温度：25℃）に付して精製した。フラクションの収集はMSシグナルによってトリガーに供された。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させた。この材料をさらに分取LC／MS（カラム：エクスブリッジC18、200 mm x 19 mm、5-μm粒子；移動相A：5：95 MeCN：H₂O+10 mM水性NH₄OAc；移動相B：95：5 MeCN：H₂O+10 mM水性NH₄OAc；勾配：15%Bで0分間保持し、35分間にわたって15-40%Bとし、次に100%Bで4分間保持する；流速：20 mL／分；カラム温度：25℃）に付して精製した。フラクションの収集はMSシグナルによってトリガーに供された。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ表記化合物（3.4 mg、収率9%；LCMS分析による純度=100

%)を得た。注入1条件：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジC18、2.1mm x 50mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95 MeCN：H₂O+10mM水性NH₄OAc；移動相B：95：5 MeCN：H₂O+10mM水性NH₄OAc；温度：50℃；勾配：3分間にわたって0%B～100%Bとし、次に100%Bで0.50分間保持する；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV（220nm）；注入1結果：純度：100.0%；観察された質量：469.23；保持時間：1.45分間；注入2条件：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジC18、2.1mm x 50mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95 MeCN：H₂O+0.1%TFA；移動相B：95：5 MeCN：H₂O+0.1%TFA；温度：50℃；勾配：3分間にわたって0%B～100%Bとし、次に100%Bで0.50分間保持する；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV（220nm）；注入2結果：純度：100.0%；観察された質量：469.23；保持時間：1.67分間.LCMS：[M+H]⁺=469.2；¹H NMR（500MHz、DMSO-d₆）δ 7.87（d，J=8.5Hz，1H）、7.53（d，J=8.6Hz，1H）、5.99（s，2H）、4.74（s，1H）、4.15（s，3H）、2.78（d，J=7.1Hz，2H）、2.49-2.44（m，1H）、2.31（s，3H）、1.90-1.48（m，8H）、1.11-1.03（m，1H）、0.53（dd，J=7.9、1.8Hz，2H）、0.26（d，J=5.0Hz，2H）；hLPA₁ IC₅₀=11nM【0399】

以下の表に列挙される実施例は、実施例1-5の製造について記載される操作によって合成された。

10

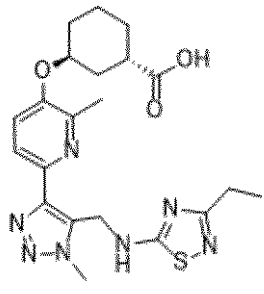
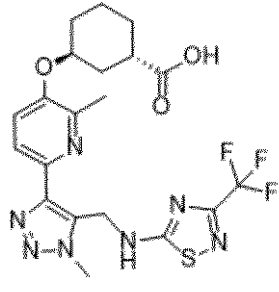
20

30

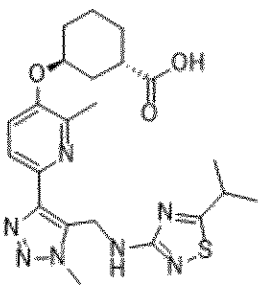
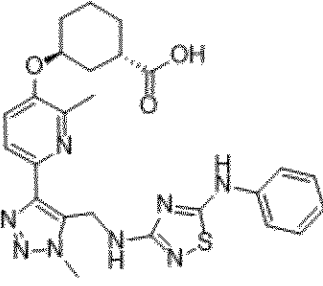
40

50

【表 5 4】

Ex #	構造 & 名称	分析 & 生物学的データ	方法
118	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-エチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 458.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.68 – 2.61 (m, 1H), 2.58 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.06 – 1.42 (m, 8H), 1.16 (td, $J = 7.6$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 919 nM.	実施例3 180°C, 2h
119	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 498.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04 – 1.47 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 60 nM.	実施例3 180°C, 2h

【表 5 5】

120	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-イソプロピル-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 472.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.03 – 1.42 (m, 8H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 25 nM	実施例3 180°C, 4h
121	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(フェニルアミノ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 521.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.01 – 1.48 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 470 nM.	実施例1

10

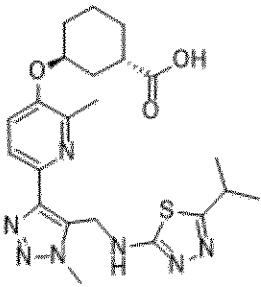
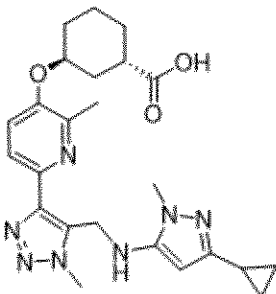
20

30

40

50

【表 5 6】

122	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 472.0$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.14 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.09 - 1.45 (m, 8H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 555 nM.	実施例1
123	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 466.2$; $^1\text{H NMR}$ (回転異性体) (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 4.79 (br s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.48 (s, 1.3H), 2.46 (s, 1.7H), 2.09 - 1.46 (m, 9H), 0.76 - 0.61 (m, 3H), 0.37 (dt, $J = 6.3, 3.1$ Hz, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 1287 nM.	実施例1

10

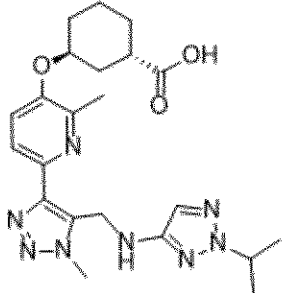
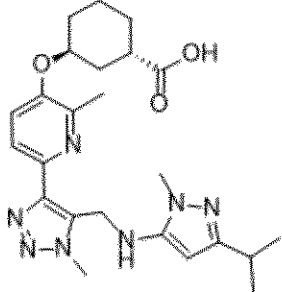
20

30

40

50

【表 5 7】

124	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-イソプロピル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 455.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.73 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.49 (sep, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.67 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.07 – 1.46 (m, 8H), 1.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 337 nM.	実施例1
125	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 468.2$; $^1\text{H NMR}$ (回転異性体) (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.6H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.4H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.4H), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.6H), 5.65 (s, 0.8H), 4.96 (s, 1.2H), 4.81 (s, 1H), 4.27 (s, 0.6H), 4.09 (s, 1.8H), 3.88 (s, 1.2H), 3.62 (s, 0.4H), 2.74 – 2.67 (m, 1H), 2.66 – 2.58 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.13 – 1.42 (m, 8H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 2.4H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3.6H); (ピラゾール N-CH₃は水抑制のために観察されない) hLPA₁ IC₅₀ = 627 nM.	実施例1

10

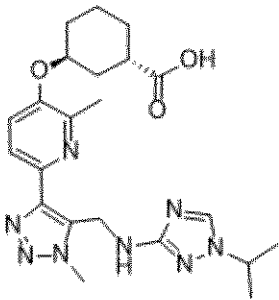
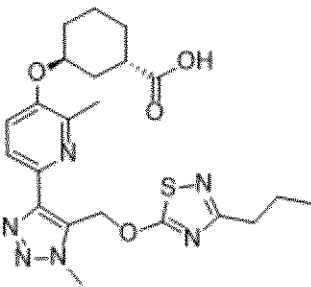
20

30

40

50

【表 5 8】

126	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 455.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.64 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.29 (sep, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.06 – 1.44 (m, 8H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); hLPA, $IC_{50} = 1488$ nM.	実施例1
127	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((3-プロピル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 473.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.07 – 1.39 (m, 10H), 0.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); hLPA, $IC_{50} = 425$ nM.	実施例5 160°C 0.5 h

10

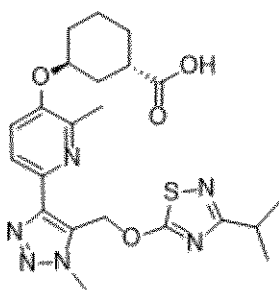
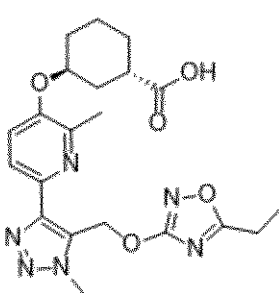
20

30

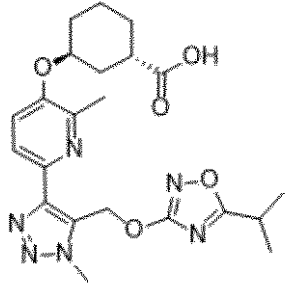
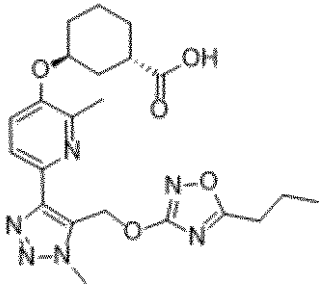
40

50

【表 5 9】

128	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-イソプロピル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 473.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.25 – 1.09 (m, 9H), 0.98 – 0.90 (m, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 98 nM.	実施例5 160°C 1h
129	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 443.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl$_3$) δ 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 2.97 – 2.90 (m, 1H), 2.83 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.18 – 1.65 (m, 8H), 1.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 41 nM.	実施例5 160°C 3h

【表 6 0】

130	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 457.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.23 – 3.08 (m, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.06 – 1.40 (m, 8H), 1.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 26 nM.	実施例5 160°C, 3h
131	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 457.5$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.05 – 1.43 (m, 10H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 19 nM.	実施例5 100°C 6h

10

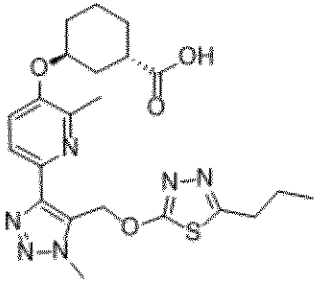
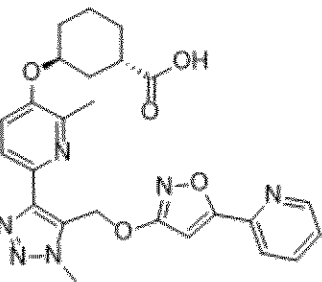
20

30

40

50

【表 6 1】

132	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-プロピル-1,3,4-チアゾール-2-イル)オキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 473.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.03 – 1.38 (m, 12H), 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 97 nM.	実施例5 150°C 2h
133	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(ピリジン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 491.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 14.5, 8.2$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 7.3, 5.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.04 – 1.41 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 208 nM.	実施例5 180°C 6h

10

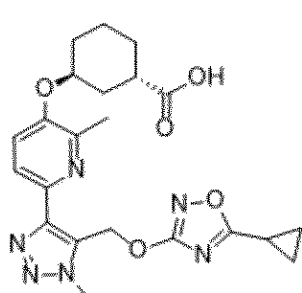
20

30

40

50

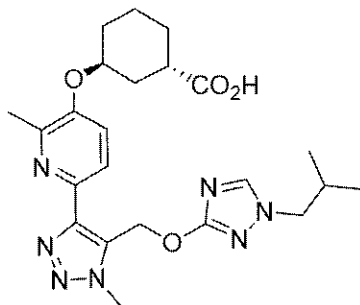
【表 6 2】

134	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 455.4$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.18 – 1.61 (m, 9H), 1.28 – 1.15 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 25 nM.	実施例5 160°C 2h

【0400】

実施例 135. (1S,3S)-3-((6-(5-((1-イソブチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

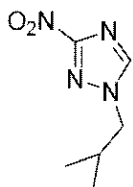
【化 141】



【0401】

135A. 1-イソブチル-3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール

【化 142】



40 mL のシンチレーションバイアル中の、3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール (1 g、8.77 ミリモル) の EtOH (20 mL) 中懸濁液に、NaH (0.88 g、油中 60% 分散液、21.9 ミリモル) を添加した。該懸濁液を 30 分間攪拌し、その後で 1-ブromo-2-メチルプロパン (2.86 mL、26.3 ミリモル) を添加した。該反応物を 70°C で一夜加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。残渣を EtOAc (100 mL) に溶かし、1.0 M 水性 KH_2PO_4 、水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮させた。黄色の粗油性生成物をクロマトグラフィー (80 g SiO_2 、ヘキサン中 0 – 50% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、表記化

合物 (240 mg、1.41 ミリモル、収率 16%) を透明な油として得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H)、4.10 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H)、2.41–2.28 (m, 1H)、1.01 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 6H); LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=171.2$

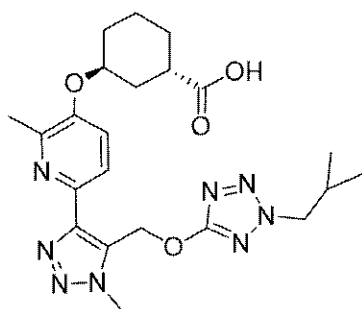
【0402】

実施例 135

中間体 12 (20 mg、0.06 ミリモル) の THF (0.4 mL) 中溶液を 1-イソブチル-3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール (15 mg、0.09 ミリモル) および NaH (5 mg、60% 油性分散液、0.12 ミリモル) の室温での THF (0.4 mL) 中溶液に滴下して加えた。該反応混合物を室温で 15 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を EtOAc (2 mL) / 水 (1 mL) に溶かし、1N 水性 HCl で pH を約 5 に調整した。該混合物を EtOAc (3 x 2 mL) で抽出し; 有機抽出液を合わせ、乾燥 (MgSO_4) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取 LC/MS (カラム: エックスブリッジ C18、200 mm x 19 mm、5- μm 粒子; 移動相 A: 5:95 MeCN: H_2O +0.1% TFA; 移動相 B: 95:5 MeCN: H_2O +0.1% TFA; 勾配: 9% B で 0 分間保持し、20 分間にわたって 9–49% B とし、次に 100% B で 4 分間保持する; 流速: 20 mL/分; カラム温度: 25°C) に付して精製した。フラクションの収集は MS シグナルによってトリガーに供された。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、表記化合物 (14 mg、0.02 ミリモル、収率 35%) を白色の固体として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=469.9$; ^1H NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20 (s, 1H)、7.85 (brd, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H)、7.47 (brd, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H)、5.90 (s, 2H)、4.79–4.74 (m, 1H)、4.12 (s, 3H)、3.80 (brd, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H)、2.67–2.57 (m, 1H)、2.33 (s, 3H)、2.06–1.41 (m, 9H)、0.81 (brd, $J=6.7\text{ Hz}$, 6H); hLPA_1 $\text{IC}_{50}=32\text{ nM}$

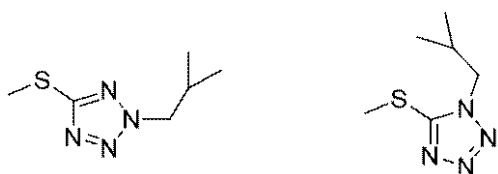
【0403】

実施例 136. (1S,3S)-3-((6-(5-((2-イソブチル-2H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸
【化 143】



【0404】

136A. 2-イソブチル-5-(メチルチオ)-2H-テトラゾール; 136B. 1-イソブチル-5-(メチルチオ)-1H-テトラゾール
【化 144】



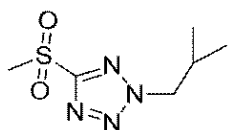
5-(メチルチオ)-1H-テトラゾール (500 mg、4.31 ミリモル) の DCM (

30 mL) 中溶液に、2-メチルプロパン-1-オール (0.80 mL、8.61ミリモル)、 Ph_3P (2.0 g、7.75ミリモル)、 Et_3N (0.90 mL、6.46ミリモル) を、つづいてDIAD (1.52 mL、7.75ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で一夜攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (120 g SiO_2 ; 25分間に及ぶヘキサン中0%~20% EtOAc の連続勾配に付し、次に10分間にわたって20% EtOAc /ヘキサンとする) に供し、実施例126A (502 mg、2.91ミリモル、収率68%) を無色の油として得た: LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173.2$; ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 4.40 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、2.70 (s, 3H)、2.45–2.32 (m, 1H)、0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)、および実施例126B (400 mg、2.32ミリモル、収率54%) を無色の油として得た: LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173.2$; ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 4.04 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、2.84 (s, 3H)、2.38–2.22 (m, 1H)、0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)

【0405】

136C. 2-イソブチル-5-(メチルスルホニル)-2H-テトラゾール

【化145】



136A (150 mg、0.87ミリモル)、 Bu_4NBr (14 mg、0.04ミリモル)、10%水性 HOAc (5 mL) および CHCl_3 (5 mL) の混合物を、溶液が均一になるまで、攪拌し、その後で KMnO_4 (275 mg、1.74ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で10時間攪拌し、相を分離し、有機層を水 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮して粗表記化合物 (170 mg、収率96%) を暗褐色の油として得、それをさらに精製することなく次の工程にて用いた。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 4.58 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、3.41 (s, 3H)、2.54–2.35 (m, 1H)、1.03 (d, $J=6.9$ Hz, 7H)

【0406】

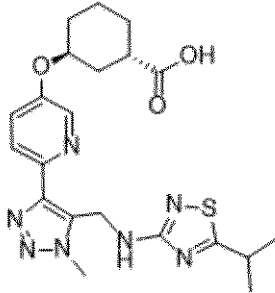
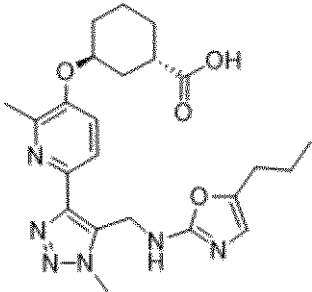
実施例136

中間体12 (15 mg、0.04ミリモル)、136C (11 mg、0.05ミリモル) および NaOH (9 mg、0.22ミリモル) の MeCN (1 mL) 中溶液を室温で一夜攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を H_2O (5 mL) で希釈し、該混合物を1N水性 HCl を用いてpHを約5調整し、 EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン (2 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取LC/MS (カラム: エクスブリッジC18、200 mm x 19 mm、5- μm 粒子; 移動相A: 5:95 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}+0.1\%\text{TFA}$; 移動相B: 95:5 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}+0.1\%\text{TFA}$; 勾配: 21%Bで0分間保持し、20分間にわたって21–61%Bとし、ついで100%Bで4分間保持する; 流速: 20 mL/分; カラム温度: 25°C) に付して精製した。フラクションの収集はMSシグナルによってトリガーに供された。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (14 mg、収率47%) を無色の油として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470.9$; ^1H NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.88 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.49 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、6.08 (s, 2H)、4.82–4.74 (m, 1H)、4.35 (d, $J=7.1$ Hz, 2H)、4.16 (s, 3H)、2.67–2.57 (m, 1H)、2.28 (s, 3H)、2.05–1.40 (m, 9H)、0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 6H); $h\text{LPA}_1$ $\text{IC}_{50}=20\text{ nM}$

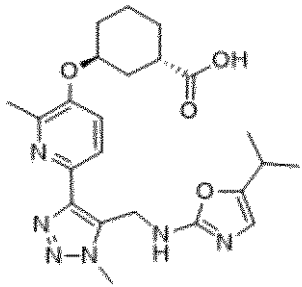
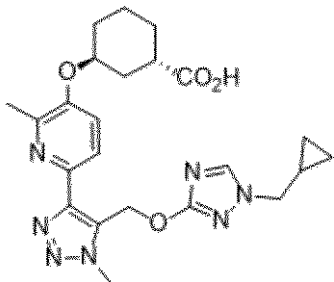
【0407】

以下の表に列挙される実施例は、表示される実施例の製造について記載される操作によって合成された。

【表 6 3】

Ex #	構造&名称	分析&生物学的データ	方法
137	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-イソプロピル-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 458.4$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.59 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.89 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.01 - 1.47 (m, 8H), 1.24 (d, $J=6.7$ Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 320 nM.	実施例 2
138	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-プロピルオキサゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 455.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.44 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 4.80 - 4.63 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.55 - 2.47 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 5H), 1.99 - 1.28 (m, 10H), 0.74 (br t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 36 nM.	実施例 1

【表 6 4】

139	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-イソプロピルオキサゾール-2-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 455.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.04 - 1.40 (m, 8H), 1.03 (br d, $J=6.7$ Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 38 nM.	実施例 1
140	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(シクロプロピル-メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 468.4$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.82 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.04 - 1.38 (m, 8H), 1.20 - 1.09 (m, 1H), 0.52 - 0.45 (m, 2H), 0.32 - 0.25 (m, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 57 nM.	実施例 135

10

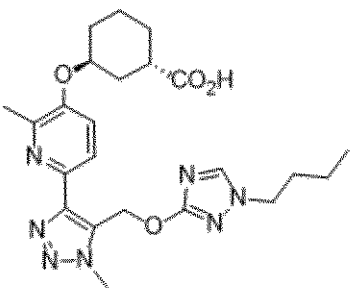
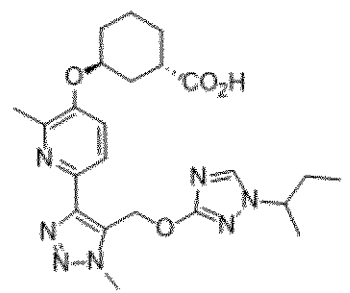
20

30

40

50

【表 6 5】

141	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-ブチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 470.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (br s, 1H), 7.93 - 7.78 (m, 1H), 7.48 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.90 (br s, 2H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.99 (br t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.33 (br s, 3H), 2.06 - 1.42 (m, 8H), 1.30 - 1.13 (m, 4H), 0.86 (br t, $J=7.2$ Hz, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 71$ nM.	実施例 135
142	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(sec-ブチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(CH_3でのジアステレオマー混合物)	LCMS, $[M+H]^+ = 470.5$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.82 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.45 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05 - 1.42 (m, 10H), 1.27 (br d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.63 (br t, $J=7.2$ Hz, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 509$ nM.	実施例 135

10

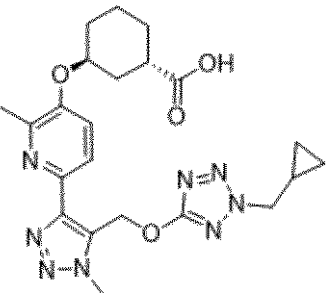
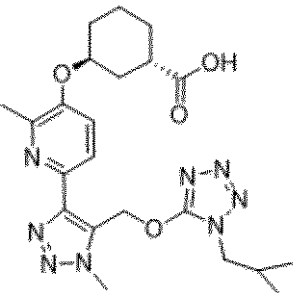
20

30

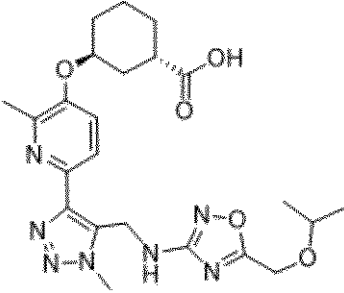
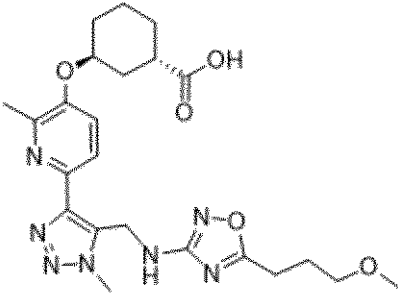
40

50

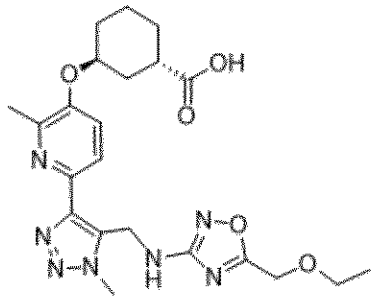
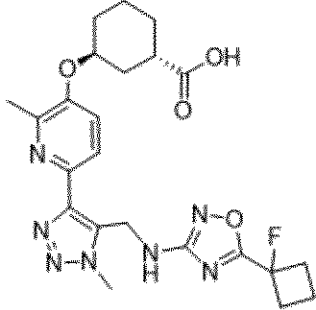
【表 6 6】

143	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(シクロプロピルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 469.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.39 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.99 - 1.46 (m, 8H), 1.35 - 1.24 (m, 1H), 0.60 - 0.53 (m, 2H), 0.44 - 0.38 (m, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 24 nM.	実施例 136
144	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-イソブチル-1H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 471.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.76 - 4.70 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.81 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.98 - 1.38 (m, 9H), 0.66 (dd, $J=6.7, 2.7$ Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 94 nM.	実施例 136

【表 6 7】

145	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(イソプロポキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチル-ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 486.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.69 (quin, $J=6.1$ Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.44 (m, 4H), 1.11 (d, $J=6.1$ Hz, 6H). 31 個の中 29 個のプロトンが見つかった; hLPA₁ IC₅₀ = 31 nM.	実施例 42
146	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-メトキシ-プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチル-ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 486.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.75 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.73 (m, 5H), 1.71 - 1.44 (m, 4H). 31 個の中 28 個のプロトンが見つかった; hLPA₁ IC₅₀ = 103 nM.	実施例 42

【表 6 8】

147	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(エトキシ-メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 472.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.88 - 4.75 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.54 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.70 - 1.45 (m, 4H), 1.13 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). 29個の中 27個のプロトンが見つかった; hLPA₁ IC₅₀ = 45 nM.	実施例 42
148	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(1-フルオロ-シクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 486.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.68 - 7.44 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.83 - 4.64 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.08 - 1.44 (m, 10H); 28個の中 27個のプロトンが見つかった; hLPA₁ IC₅₀ = 19 nM.	実施例 42

10

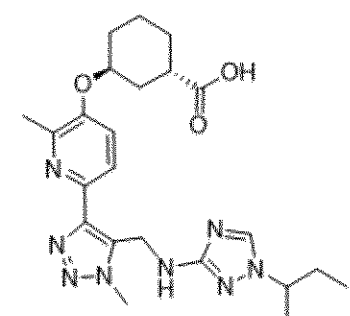
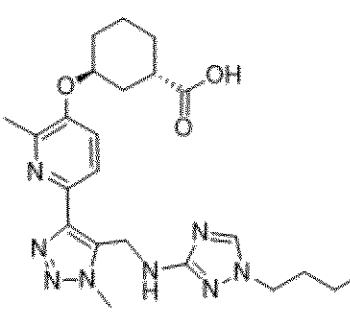
20

30

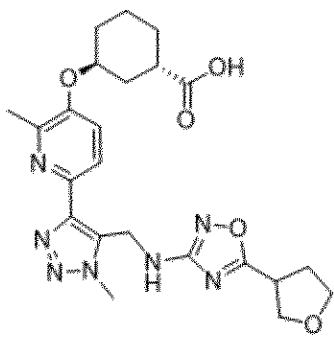
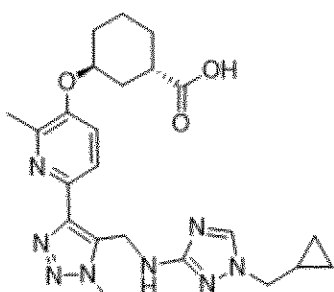
40

50

【表 6 9】

149	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(sec-ブチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩 (ジアステレオマー混合物)	LCMS, $[M+H]^+ = 469.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.87 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.55 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 3H), 1.72 - 1.45 (m, 6H), 1.30 (br d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.64 (br t, $J=7.2$ Hz, 3H); 32 個の中 30 個のプロトンが見つかった; hLPA, $\text{IC}_{50} = 221$ nM.	実施例 42
150	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-ブチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 469.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.85 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.69 - 1.44 (m, 4H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 1.20 - 1.04 (m, 2H), 0.83 (br t, $J=7.2$ Hz, 3H). 32 個の中 30 個のプロトンが見つかった; hLPA, $\text{IC}_{50} = 68.2$ nM.	実施例 42

【表 70】

151	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩 (ジアステレオマー混合物)	LCMS, $[M+H]^+ = 484.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.80 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 3H), 1.70 - 1.46 (m, 4H). 29 個の中 27 個のプロトンが見つかった; hLPA, $\text{IC}_{50} = 114$ nM.	実施例 42
152	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 467.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.86 - 4.81 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.80 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 3H), 1.72 - 1.46 (m, 4H), 1.23 - 1.12 (m, 1H), 0.55 - 0.48 (m, 2H), 0.35 - 0.28 (m, 2H). 30 個の中 25 個のプロトンが見つかった; hLPA, $\text{IC}_{50} = 179$ nM.	実施例 42

10

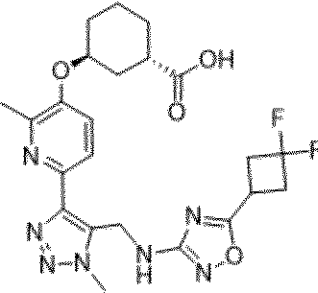
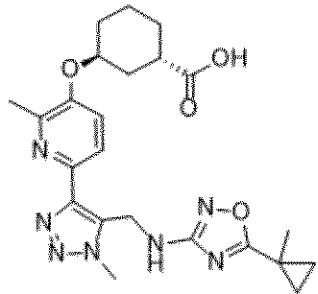
20

30

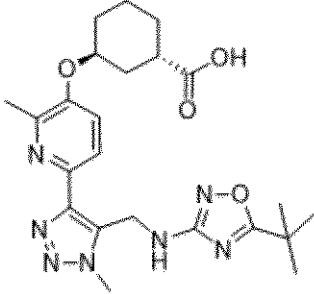
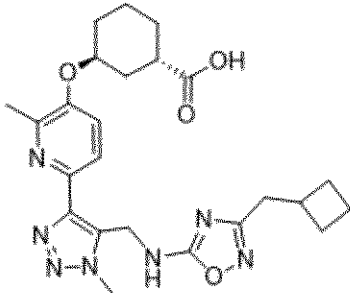
40

50

【表 7 1】

153	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 504.5$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 2H), 2.96 - 2.79 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.68 - 1.45 (m, 4H). 27 個の中 25 個のプロトンが見つかった; hLPA, $\text{IC}_{50} = 46.1$ nM.	実施例 42
154	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(1-メチル-シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 468$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 3H), 1.68 - 1.44 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.20 - 1.12 (m, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 2H). 29 個の中 27 個のプロトンが見つかった; hLPA, $\text{IC}_{50} = 441$ nM.	実施例 42

【表 7 2】

155	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 470.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.72 (m, 3H), 1.69 - 1.43 (m, 4H), 1.27 (s, 9H). 31 個の中 29 個のプロトンが見つかった; hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 85 nM.	実施例 42
156	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-(シクロブチルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M-H]^- = 480.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 - 8.47 (m, 1H), 7.84 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.48 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.99 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 4H), 1.90 - 1.72 (m, 5H), 1.71 - 1.44 (m, 6H). 31 個の中 28 個のプロトンが見つかった; hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 29 nM.	実施例 43

10

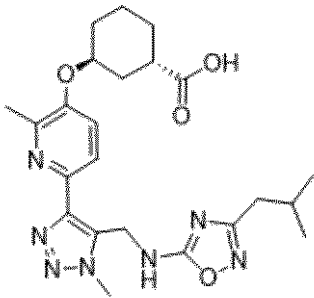
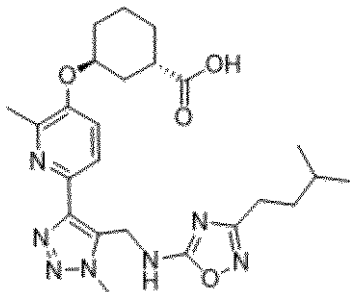
20

30

40

50

【表 7 3】

157	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-イソブチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 470.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.08 - 4.98 (m, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.70 - 1.45 (m, 4H), 0.90 (d, $J=6.6$ Hz, 6H). 31 個の中 30 個のプロトンが見つかった; hLPA, $\text{IC}_{50} = 53$ nM.	実施例 43
158	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-イソペンチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 484.3$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.74 - 1.50 (m, 4H), 0.92 (d, $J=6.6$ Hz, 6H). 33 個の中 31 個のプロトンが見つかった; hLPA, $\text{IC}_{50} = 21$ nM.	実施例 43

【0408】

実施例 159. (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-((E)-プロパー-1-エン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩

10

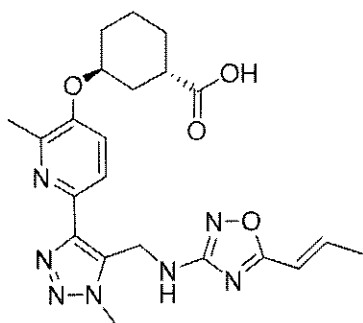
20

30

40

50

【化 1 4 6】



10

実施例 162 (43 mg、0.089 ミリモル；実施例 42 の合成について記載される操作に従って 5-(2-フルオロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミンより製造される) の THF (2 mL) / 水 (1 mL) 中溶液に、2 M 水性 LiOH (0.23 mL、0.46 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 18 時間攪拌し；その pH を 1 N 水性 HCl を用いて約 4 に調整した。該混合物を EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取 HPLC (カラム：サンファイア プレブ C18 OBD 5 μ 30 x 100 mm；移動相 A：10% MeCN-90% H₂O-0.1% TFA；移動相 B：90% MeCN-10% H₂O-0.1% TFA；勾配：12 分間にわたって 20-100% B とする；流速：40 mL / 分) に付して精製し、表記化合物 (5.5 mg、8.8%) を得た。LCMS：[M+H]⁺ = 454.3；¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.07-6.99 (m, 1H)、6.32 (dd, J = 15.8、1.8 Hz, 1H)、4.97 (brs, 1H)、4.74 (s, 2H)、4.25 (s, 3H)、2.87-2.79 (m, 1H)、2.72 (s, 3H)、2.18-2.10 (m, 1H)、2.07-1.93 (m, 6H)、1.86-1.65 (m, 4H)

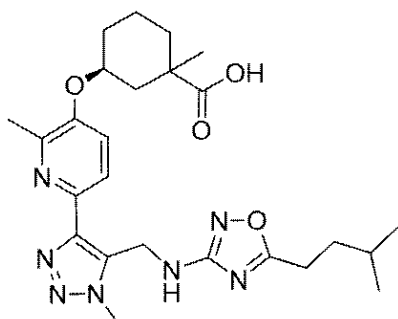
20

【0409】

実施例 160. (3S)-3-((6-(5-((5-イソペンチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)-1-メチルシクロヘキサン-1-カルボン酸・ビスTFA 塩 (ジアステレオマー混合物)

30

【化 1 4 7】



40

実施例 69 (32 mg、0.044 ミリモル) の 0℃での THF (2 mL) 中溶液に、ヨードメタン (5.5 μL、0.088 ミリモル) および NaHMDS (THF 中 1 M、0.13 mL、0.132 ミリモル) を添加した。該反応物を 0℃で 2 時間攪拌し、ついで飽和水性 NH₄Cl でクエンチさせ、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮させた。残渣を THF (2 mL) / 水 (1 mL) に溶かし、2 M 水性 LiOH (0.098 mL、0.195 ミリモル) を添加した。該反応物を室温で 18 時間攪拌し、その後で MeOH (1 mL) および 2 M 水性 LiOH (98 μL、0.195 ミリモル) を添加した。該反応物を 50℃で 5 時間攪拌し、次に室温に冷却

50

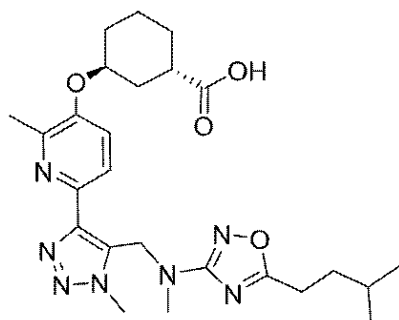
した。そのpHを1N水性HClを用いてpH4に調整し；該混合物をEtOAc（3 x 5 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（2 mL）で洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取HPLC（カラム：サンファイア プレブC18 OBD 5 μ 30 x 100 mm；移動相A：10% MeCN-90% H₂O-0.1% TFA；移動相B：90% MeCN-10% H₂O-0.1% TFA；勾配：12分間にわたって20-100%Bとする；流速：40 mL/分）に付して精製し、表記化合物（9 mg、32%）を得た。LCMS：[M+H]⁺=498.3；¹H NMR（500 MHz、CD₃OD） δ 8.13-8.05（m, 2H）、4.74-4.63（m, 3H）、4.25（s, 3H）、2.81-2.72（m, 2H）、2.69（s, 3H）、2.67-2.55（m, 1H）、2.27-2.16（m, 2H）、1.92-1.83（m, 1H）、1.66-1.47（m, 5H）、1.35-1.24（m, 5H）、0.94（d, J = 6.3 Hz、6H）

10

【0410】

実施例161. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-イソペンチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)(メチル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサノ-1-カルボン酸・2TFA塩

【化148】



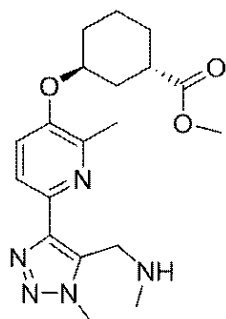
20

【0411】

161A. メチル (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((メチルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサノ-1-カルボキシレート

30

【化149】



40

中間体8（325 mg、0.91ミリモル）のMeOH（3.6 mL）中溶液に、MeNH₂・HCl（92 mg、1.36ミリモル）を添加した。該反応物を室温で20分間攪拌し、その後でNaBH₃CN（85 mg、1.36ミリモル）を添加した。該反応混合物を室温で2時間攪拌し、ついでEtOAcと1.0M水性K₂HPO₄との間に分配させた。水層をEtOAc（2 x）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）させ、真空下で濃縮させた。その粘性の黄色の油性生成物をクロマトグラフィー（SiO₂；0-10% MeOH/DCMの連続勾配に付す）に供し、表記化合物（180 mg、53%）を透明な無色の油として得た。LCMS：[M+H]⁺=374.2。¹H

50

NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.47 (d, J=8.5 Hz, 1H)、4.84–4.79 (m, 1H)、4.16 (s, 3H)、4.09 (s, 2H)、3.70 (s, 3H)、2.89–2.82 (m, 1H)、2.53 (s, 3H)、2.46 (s, 3H)、2.19–2.09 (m, 1H)、2.01–1.90 (m, 3H)、1.82–1.61 (m, 4H)

【0412】

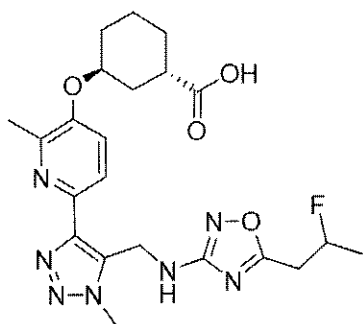
実施例161

実施例161A (20 mg、0.054ミリモル)、3-クロロ-5-イソペンチル-1,2,4-オキサジアゾール (18.70 mg、0.107ミリモル) および iPr₂NEt (0.028 mL、0.161ミリモル) の EtOH (1 mL) 中溶液をマイクロ波反応器中にて100℃で30分間加熱し、次に室温に冷却した。さらなる3-クロロ-5-イソペンチル-1,2,4-オキサジアゾール (18.7 mg、0.107ミリモル) を添加し、該反応物をマイクロ波反応器中にて100℃でさらに2時間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。残渣をTHF (2 mL) / 水 (1 mL) に溶かし、2 M水性LiOH (0.135 mL、0.270ミリモル) を添加した。該反応物を室温で18時間攪拌し、次に50℃で1時間攪拌し、次に室温に冷却した。そのpHを1 N水性HClを用いて約4に調整し；該混合物をEtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取HPLC (カラム：サンファイア プレプC18 OBD 5 μ 30 x 100 mm；移動相A：10 % MeCN–90 % H₂O–0.1 % TFA；移動相B：90 % MeCN–10 % H₂O–0.1 % TFA；勾配：12分間にわたって20–100 % Bとする；流速：40 mL / 分) に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (7.5 mg、18 %) を得た。LCMS：[M+H]⁺ = 498.4；¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.04–7.97 (m, 2H)、5.05–4.96 (m, 3H)、4.19 (s, 3H)、2.98 (s, 3H)、2.87–2.77 (m, 3H)、2.70 (s, 3H)、2.19–2.10 (m, 1H)、2.08–1.92 (m, 3H)、1.88–1.57 (m, 7H)、0.96 (d, J=6.3 Hz, 6H)

【0413】

実施例162. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(2-フルオロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2 TFA 塩 (ジアステレオマー混合物)

【化150】



【0414】

162A. tert-ブチル (1S,3S)-3-((6-(5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

10

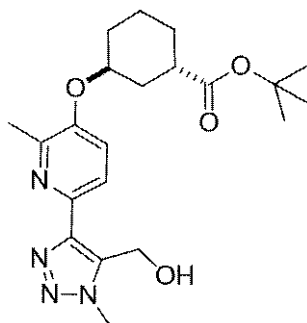
20

30

40

50

【化 1 5 1】



10

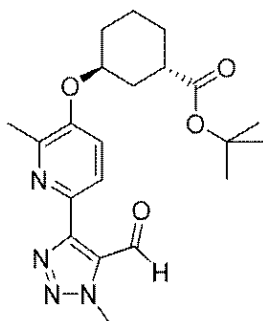
中間体 1 2 (250 mg、0.72 ミリモル) および *tert*-ブチル (Z)-N,N'-ジイソプロピル カルバミミデート (434 mg、2.17 ミリモル) の *t*-BuOH/THF (各 5 mL) 中混合物を、室温で 18 時間攪拌した。該反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。該粗生成物をクロマトグラフィー (24 g SiO₂; ヘキサン中 0-100% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (210 mg、72%) を白色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 403.1

【0 4 1 5】

162 B. *tert*-ブチル (1S,3S)-3-((6-(5-ホルミル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

20

【化 1 5 2】



30

162 A (0.21 g、0.522 ミリモル) の DCM (2.6 mL) 中溶液に、NaHCO₃ (219 mg、2.61 ミリモル) およびデスーマーチン・ペルヨージナン (0.266 g、0.63 ミリモル) を添加した。該反応物を室温で 1 時間攪拌し、ついでセライト (登録商標) を通して濾過し; その濾過ケーキを EtOAc で洗浄した。濾液を合わせ、飽和水性 NaHCO₃、水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (12 g SiO₂; ヘキサン中 0-100% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (180 mg、86%) を白色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 401.1

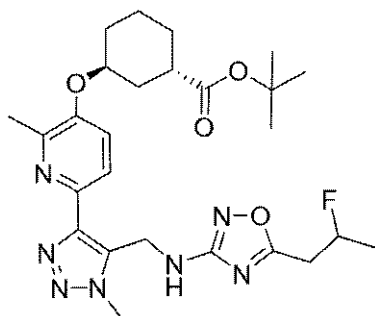
40

【0 4 1 6】

162 C. *tert*-ブチル (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(2-フルオロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート (ジアステレオマー混合物)

50

【化 1 5 3】



162B (30 mg、0.075ミリモル)、5-(2-フルオロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン (11 mg、0.075ミリモル、5-(3-フルオロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミンの合成について記載される操作に従って、5-アリル-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミンより製造される) および HOAc (21 μ L、0.38ミリモル) の MeOH (1.5 mL) 中溶液を含有する密封した試験管を 65℃ で 2 時間攪拌した。該反応物を室温に冷却し; NaBH₃CN (9.4 mg、0.15ミリモル) を添加した。該反応物を室温で 2 時間攪拌し、ついで NaHCO₃ 飽和水溶液を加えた。該混合物を EtOAc で抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物をさらに精製することなく次の工程にて用いた。

【0417】

実施例 162

162C の DCM (1 mL) および TFA (0.40 mL、5.2ミリモル) 中溶液を室温で 18 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。該粗材料を分取 LC/MS (カラム: エックスブリッジ C18、200 mm x 19 mm、5- μ m 粒子; 移動相 A: 5:95 MeCN:H₂O+0.1% TFA; 移動相 B: 95:5 MeCN:H₂O+0.1% TFA; 勾配: 15% B で 0 分間保持し、20 分間にわたって 15-55% B とし、次に 100% B で 4 分間保持する; 流速: 20 mL/分; カラム温度: 25℃) に付して精製し、表記化合物 (2 mg、4%) を得た。LCMS: [M+H]⁺ = 474.2; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.85 (brd, J=8.2 Hz, 1H)、7.49 (brd, J=8.5 Hz, 1H)、5.14-4.95 (m, 1H)、4.81-4.75 (m, 3H)、4.10 (s, 3H)、3.19-3.04 (m, 2H)、2.66-2.59 (m, 1H)、2.42 (s, 3H)、2.05-1.96 (m, 1H)、1.91-1.74 (m, 3H)、1.68-1.44 (m, 4H)、1.41-1.31 (m, 3H)

【0418】

実施例 163. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(3-(フルオロメチル)シクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2 TFA 塩 (ジアステレオマー A)

実施例 164. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(3-(フルオロメチル)シクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2 TFA 塩 (ジアステレオマー B)

10

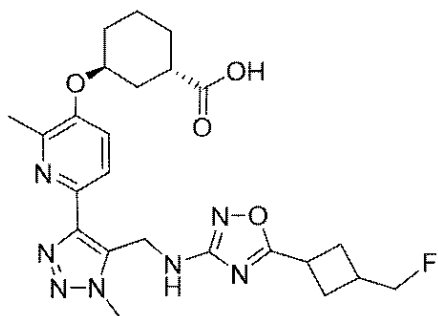
20

30

40

50

【化 1 5 4】

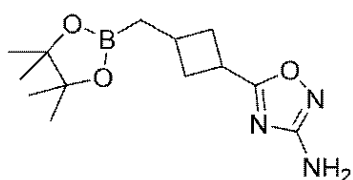


10

【0 4 1 9】

1 6 3 A. 5 - (3 - ((4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) メチル) シクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - アミン

【化 1 5 5】



20

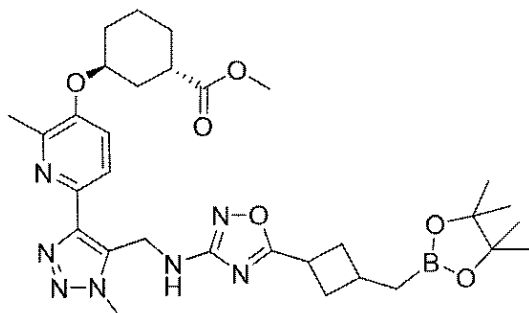
クロロ (1, 5 - シクロオクタジエン) イリジウム (I) 二量体 (1 5 m g 、 0. 0 2 2 ミリモル) および 1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (1 8 m g 、 0. 0 4 4 ミリモル) を含有するフラスコを A r でフラッシュ処理に付した。D C M (5 m L) 、ピナコールボラン (1. 0 m L 、 7. 3 4 ミリモル) 、および 5 - (3 - メチレンシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - アミン (2 2 2 m g 、 1. 4 7 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 3 日間攪拌し、次に水でクエンチさせ；該混合物を、ガスの発生が止むかで、室温で 3 0 分間攪拌した。水層を D C M (2 x) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (1 2 g S i O ₂ 、ヘキサン中 0 - 1 0 0 % E t O A c の連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (8 0 m g 、 2 0 %) を褐色の固体として得た。L C M S : [M + H] ⁺ = 2 8 0. 0

30

【0 4 2 0】

1 6 3 B. メチル (1 S, 3 S) - 3 - ((2 - メチル - 6 - (1 - メチル - 5 - ((5 - (3 - ((4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) メチル) シクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (ジアステレオマー混合物)

【化 1 5 6】



40

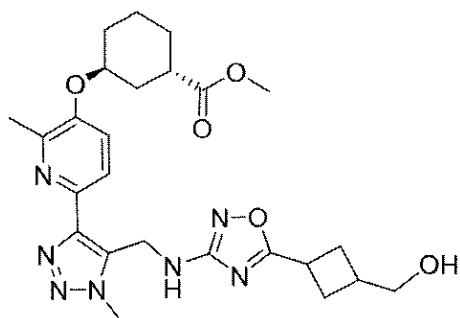
1 6 3 B (4 0 m g 、 5 1 %) は、実施例 4 2 の合成について記載される操作に従って 1 6 3 A より製造された。L C M S : [M + H] ⁺ = 6 2 2. 3

【0 4 2 1】

50

163C. メチル (1S,3S) - 3 - ((6 - (5 - ((5 - (3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (ジアステレオマー混合物)

【化157】



10

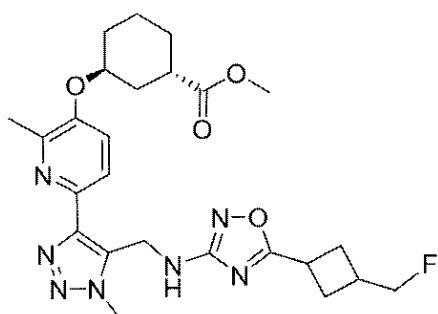
163B (40 mg、0.064ミリモル) の0℃でのTHF (1 mL) 中溶液に、過ホウ素酸ナトリウム・4水和物 (39.6 mg、0.257ミリモル) の水 (1 mL) 中溶液を添加した。反応物を室温までの加温に供し、室温で18時間攪拌し、次に水でクエンチさせた。水層をEtOAc (2 x) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮して表記化合物 (29 mg、88%) を無色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 512.5; この材料をさらに精製することなく次の工程にて用いた。

20

【0422】

163D. メチル (1S,3S) - 3 - ((6 - (5 - ((5 - (3 - (フルオロメチル) シクロブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート・2TFA塩 (ジアステレオマー混合物)

【化158】



30

163C (29 mg、0.057ミリモル)、DMAP (0.69 mg、5.67マイクロモル) およびTEA (17 μL、0.125ミリモル) の0℃でのDCM (0.57 mL) 中溶液に、塩化p-トルエンスルホン (13 mg、0.068ミリモル) を添加した。該反応溶液を室温までの加温に供し、室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣をBu₄NF (THF中1.0 M、0.57 mL、0.57ミリモル) に溶かした。該反応物を室温で3日間攪拌し、ついで水とEtOAcとの間に分配させた。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取HPLC (カラム: サンファイア プレップC18 OBD 5 μ 30 x 100 mm; 移動相A: 10% MeCN - 90% H₂O - 0.1% TFA; 移動相B: 90% MeCN - 10% H₂O - 0.1% TFA; 勾配: 12分間にわたって20 - 100% Bとする; 流速: 40 mL/分) に付して精製し、表記化合物 (18 mg、43%) を無色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 514.2

40

【0423】

50

実施例 163 および 164

実施例 163 および 164 は、実施例 41 の合成について記載される操作に従って中間体 163 D より製造された。ジアステレオマー混合物 (12 mg) は、分取クロマトグラフィー (カラム: キラル (chiral) AD 25 x 3 cm ID、5 μ m; 流速: 85.0 mL/分; 移動相: 65/35 CO₂/MeOHw 0.1% DEA; 検出器波長: 256 nm; 注入: 12 mL 中に 12 mg のサンプルの 1000 μ L の注入液) に付して分離され、2 種のジアステレオマーを得た。

【0424】

実施例 163. 最初に溶出する異性体 (ジアステレオマー A): (3.1 mg、18%); LCMS: [M+H]⁺ = 500.3; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.15 (brt, J = 5.8 Hz, 1H)、4.84–4.72 (m, 3H)、4.42–4.28 (m, 2H)、4.11 (s, 3H)、3.66–3.46 (m, 1H)、2.77–2.63 (m, 2H)、2.48–2.32 (m, 5H)、2.15–1.98 (m, 3H)、1.93–1.77 (m, 3H)、1.70–1.48 (m, 4H)

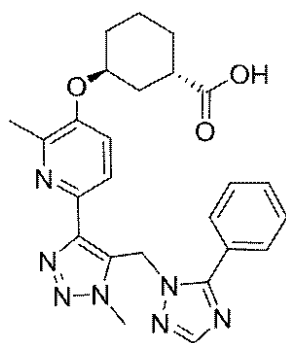
【0425】

実施例 164. 次に溶出する異性体 (ジアステレオマー B): (2.3 mg、13%); LCMS: [M+H]⁺ = 500.2; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.18 (brt, J = 5.7 Hz, 1H)、4.84–4.75 (m, 3H)、4.56–4.43 (m, 2H)、4.12 (s, 3H)、3.69–3.59 (m, 1H)、2.78–2.63 (m, 2H)、2.46 (s, 3H)、2.42–2.22 (m, 4H)、2.07–1.99 (m, 1H)、1.94–1.76 (m, 3H)、1.73–1.49 (m, 4H)

【0426】

実施例 207. (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2 TFA 塩

【化159】



実施例 208. (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2 TFA 塩

10

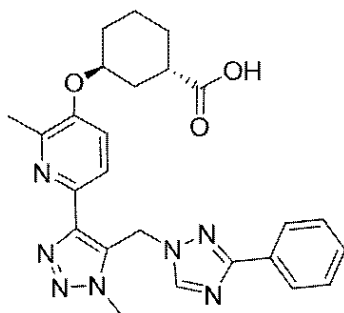
20

30

40

50

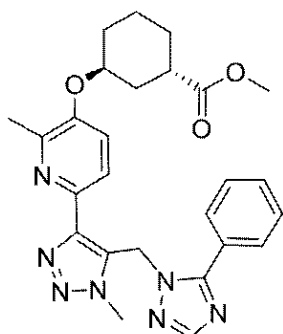
【化160】



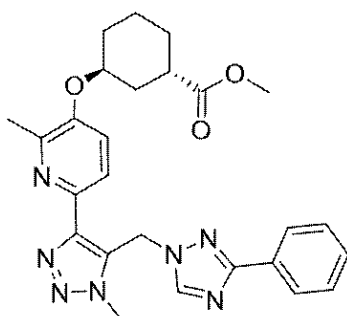
【0427】

207Aおよび208A

【化161】



207A



208A

3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール (27 mg、0.18ミリモル) の THF (1.40 mL) 中溶液に、THF 中 1.0 M NaHMDs (142 μ L; 0.14ミリモル) を添加した。該反応物を室温で1時間攪拌し、その後で中間体5 (60 mg、0.14ミリモル) を添加した。該反応物を室温で1時間攪拌し (懸濁液となる)、次に飽和水性 NH_4Cl でクエンチさせた。該混合物を EtOAc と水との間に分配させ、水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮させた。透明で無色の残渣を逆相クロマトグラフィー (サンファイア、5 μ C18 OBD 30x100 mm カラム; 220 nm で検出; 流速 = 40 mL/分; 10 分間に及ぶ 30% B ~ 100% B の連続勾配に付し、かつ 100% B で 5 分間保持する、ここで A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA、および B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA) に付して精製した。最初に溶出する位置異性体が 207A・2TFA (11.4 mg、11%、透明な無色の残渣) であった。次に溶出する位置異性体が 208A・2TFA (43 mg、43%、透明な無色の残渣) であった。

【0428】

実施例 207

207A (11.4 mg、0.016ミリモル) の THF (0.10 mL) および 1.0 M 水性 LiOH (80 μ L、0.080ミリモル) 中溶液を室温で 16 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を 1 : 1 MeCN/水に溶かし、TFA で酸性にした。逆相クロマトグラフィー (サンファイア、5 μ C18 OBD 30x100 mm カラム; 220 nm で検出; 流速 = 40 mL/分; 10 分間に及ぶ 10% B ~ 100% B の連続勾配に付し、さらに 100% B で 2 分間保持する、ここで A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeCN : TFA、および B = 90 : 10 : 0.1 MeCN : H_2O : TFA) に付して精製し、表記化合物 (1.5 mg、13%) を白色の固体として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474.2$; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H)、7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)、7.61–7.56 (m, 2H)、7.54–7.49 (m,

1 H)、7.48–7.39 (m, 3 H)、6.21–6.09 (m, 2 H)、4.78–4.71 (m, 1 H)、4.07 (s, 3 H)、2.94–2.77 (m, 1 H)、2.28 (s, 3 H)、2.14–1.61 (m, 8 H) ; 27のうち26個のプロトンが見つかり、カルボン酸プロトンを喪失した。h L P A₁ I C₅₀ = 213 nM

【0429】

実施例208

208A (43.4 mg、0.061ミリモル) のTHF (0.40 mL) および1.0 M LiOH (0.20 mL、0.20ミリモル) 中溶液を室温で16時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を1:1 MeCN/水に溶かし、TFAで酸性にした。逆相クロマトグラフィー (サンファイア、5 μ C18 OBD 30x100 mmカラム; 220 nmで検出; 流速=40 mL/分; 10分間に及ぶ10% B~100% Bの連続勾配に付し、さらに100% Bで2分間保持する、ここでA=90:10:0.1 H₂O:MeCN:TFA、およびB=90:10:0.1 MeCN:H₂O:TFA) に付して精製し、表記化合物 (24.2 mg、57%) を白色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 474.2; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1 H)、7.98–7.94 (m, 2 H)、7.89 (d, J=8.5 Hz, 1 H)、7.51 (d, J=8.8 Hz, 1 H)、7.48–7.38 (m, 3 H)、6.13–6.01 (m, 2 H)、4.82–4.77 (m, 1 H)、4.30 (s, 3 H)、2.71–2.60 (m, 1 H)、2.54 (s, 3 H)、2.08–1.98 (m, 1 H)、1.92–1.74 (m, 3 H)、1.71–1.46 (m, 4 H) ; 27のうち26個のプロトンが見つかり、カルボン酸プロトンを喪失した。h L P A₁ I C₅₀ = 370 nM

【0430】

以下の表に列挙される実施例は、表示される実施例の製造について記載される操作によって合成された。

10

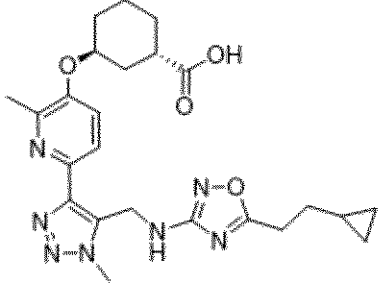
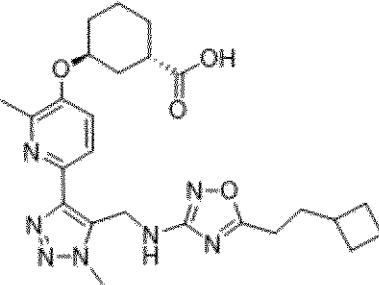
20

30

40

50

【表 7 4】

Ex. #	構造&名称	分析 & 生物学的データ	方法
165	 (1S,3S)-3-((6-[5-((5-(2-シクロ-プロピルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 482.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.77 (br t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.68 - 1.45 (m, 6H), 0.73 - 0.63 (m, 1H), 0.39 - 0.31 (m, 2H), 0.04 - -0.04 (m, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 6 nM.	実施例 72
166	 (1S,3S)-3-((6-[5-((5-(2-シクロブチルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 496.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.80 - 4.73 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.69 - 2.57 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 3H), 1.89 - 1.70 (m, 7H), 1.70 - 1.49 (m, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 5 nM.	実施例 72

10

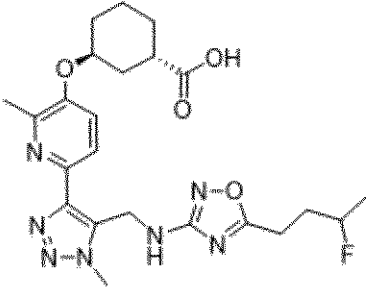
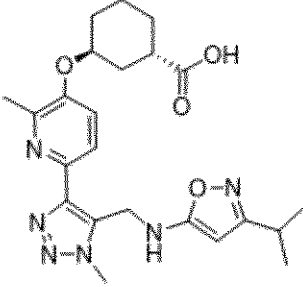
20

30

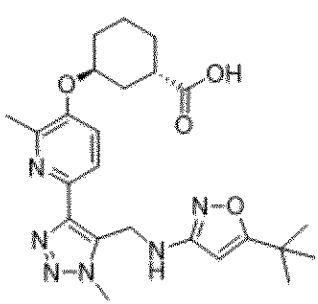
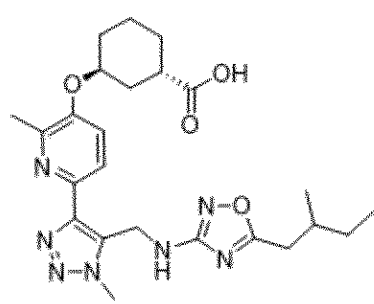
40

50

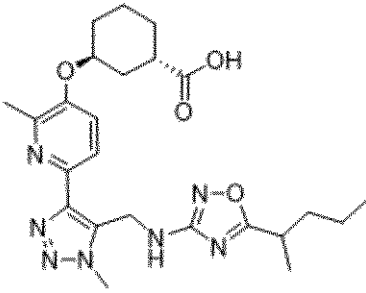
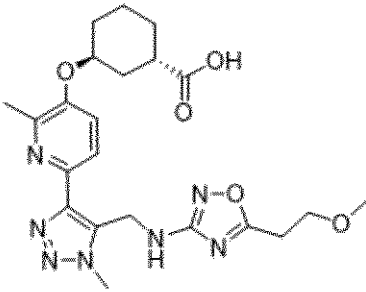
【表 7 5】

167	 (1S,3S)-3-({6-[5-({[5-(3-フルオロ-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]アミノ}メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA塩 (ジアステレオマー混合物)	LCMS, $[M + H]^+ = 488.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.47 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.80 - 4.58 (m, 4H), 3.91 (br s, 3H), 2.78 (br t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04 - 1.71 (m, 6H), 1.64 - 1.40 (m, 4H), 1.28 - 1.17 (m, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 16 nM.	実施例 71
168	 (1S,3S)-3-({2-メチル-6-[1-メチル-5-({[3-(プロパン-2-イル)-1,2-オキサゾール-5-イル]アミノ}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA塩	LCMS, $[M + H]^+ = 455$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.69 - 1.45 (m, 4H), 1.02 (d, $J=6.9$ Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 84 nM.	実施例 42

【表 7 6】

169	 (1S,3S)-3-([6-(5-((5-tert-ブチル-1,2-オキサゾール-3-イル)アミノ]メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 469.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.42 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 3H), 1.73 - 1.48 (m, 4H), 1.19 (s, 9H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 63 nM.	実施例 42
170	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-[1-メチル-5-((5-(2-メチルブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 · 2TFA 塩 (ジアステレオマー混合物)	LCMS, $[M + H]^+ = 484.4$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 4H), 1.68 - 1.45 (m, 4H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.21 - 1.15 (m, 1H), 0.88 - 0.82 (m, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 18 nM.	実施例 203

【表 7 7】

171	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-[1-メチル-5-((5-(ペンタン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]アミノ}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩 (ジアステレオマー混合物)	LCMS, $[M + H]^+ = 484.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 3H), 1.68 - 1.45 (m, 6H), 1.28 - 1.15 (m, 5H), 0.83 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 12 nM.	実施例 203
172	 (1S,3S)-3-((6-[5-((5-(2-メトキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]アミノ}メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M + H]^+ = 472.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.74 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.01 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 3H), 1.87 - 1.64 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 120 nM.	実施例 203

10

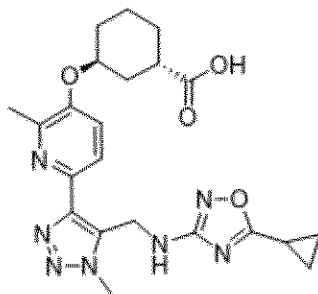
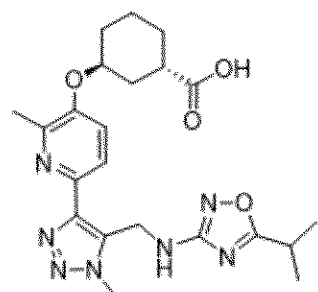
20

30

40

50

【表 7 8】

173	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 453.9$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.64 (br t, $J=10.2$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 3H), 1.70 - 1.45 (m, 4H), 1.16 - 1.09 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 266 nM.	実施例 69
174	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 456.0$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.69 - 1.45 (m, 4H), 1.23 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 223 nM.	実施例 69

10

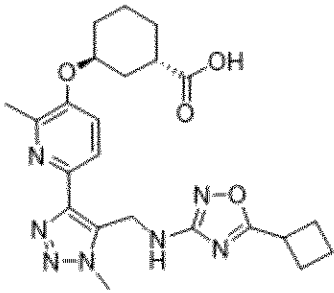
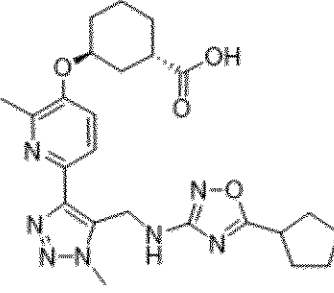
20

30

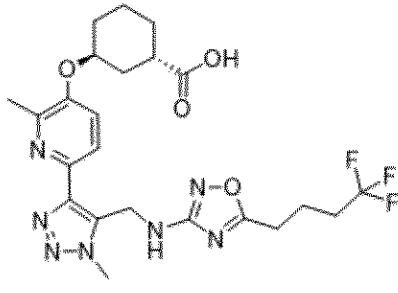
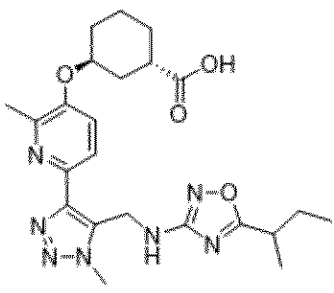
40

50

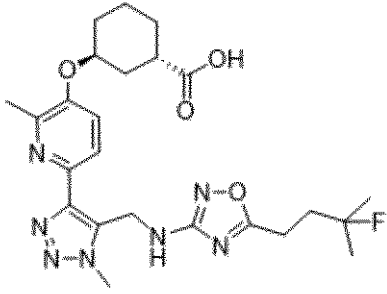
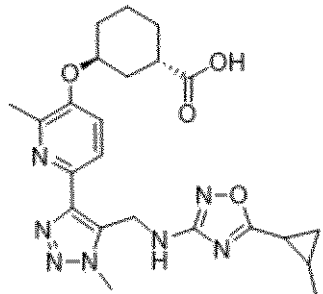
【表 7 9】

175	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-シクロブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 468.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.53 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 - 2.19 (m, 4H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 4H), 1.70 - 1.45 (m, 4H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 20.0 nM.	実施例 69
176	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-シクロペンチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 482.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 3H), 1.73 - 1.44 (m, 10H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 25.4 nM.	実施例 69

【表 8 0】

177	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 524.2$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.13 - 8.00 (m, 2H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.40 - 2.21 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 5H), 1.87 - 1.67 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 9.1 nM.	実施例 72
178	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(sec-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩 (ジアステレオマー混合物)	LCMS, $[M+H]^+ = 470.1$; ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.86 (br d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.78 (br s, 3H), 4.11 (s, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 3H), 1.72 - 1.47 (m, 6H), 1.21 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.87 - 0.79 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 27.4 nM.	実施例 69

【表 8 1】

179	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-フルオロ-3-メチルブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 502.3$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 5.01 - 4.95 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.17 - 1.95 (m, 6H), 1.86 - 1.66 (m, 4H), 1.37 (d, $J=21.2$ Hz, 6H); hLPA, $IC_{50} = 43.5$ nM.	実施例 200
180	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(2-メチルシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩 (ジアステレオマー混合物)	LCMS, $[M+H]^+ = 468.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.02 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 4H), 1.69 - 1.45 (m, 4H), 1.40 - 1.32 (m, 1H), 1.11 (br d, $J=5.8$ Hz, 4H), 1.02 - 0.94 (m, 1H); hLPA, $IC_{50} = 42.1$ nM.	実施例 72

10

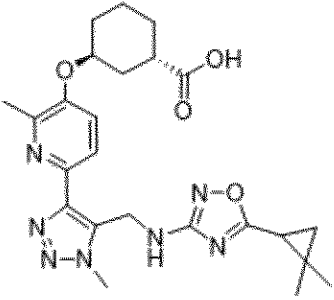
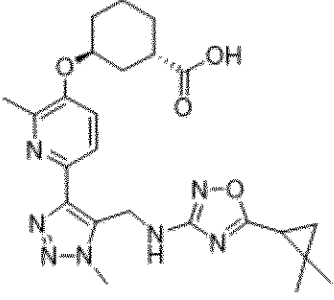
20

30

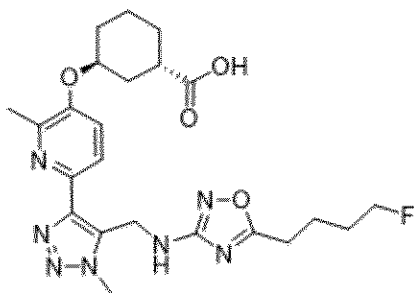
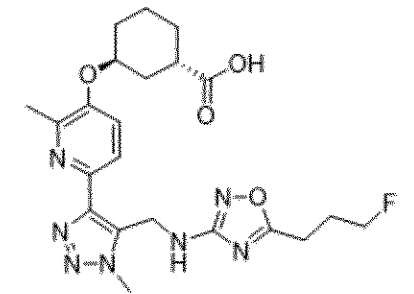
40

50

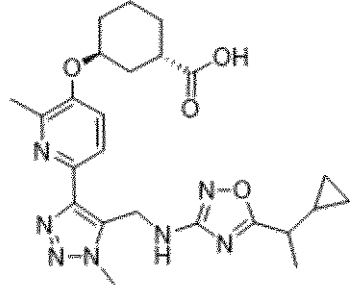
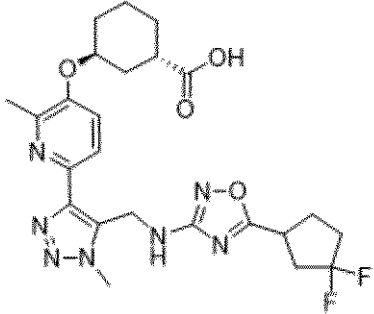
【表 8 2】

181	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2,2-ジメチルシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩, 第 1 溶出異性体	LCMS, $[M+H]^+ = 482.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.79 - 4.74 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 3H), 1.68 - 1.43 (m, 4H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (br dd, $J=8.1, 4.4$ Hz, 1H), 1.06 - 0.97 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 24.1 nM.	実施例 72
182	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2,2-ジメチルシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩, 第 2 溶出異性体	LCMS, $[M+H]^+ = 482.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.95 (br dd, $J=8.4, 5.7$ Hz, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.49 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.17 - 1.09 (m, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 17 nM.	実施例 72

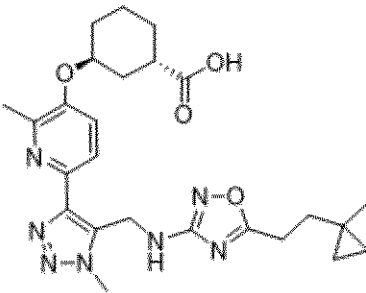
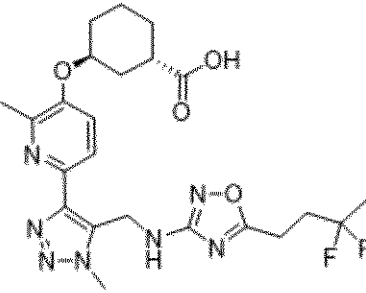
【表 8 3】

183	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(4-フルオロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 488.3$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.45 (td, $J=47.3, 5.7$ Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 3H), 1.91 - 1.66 (m, 8H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 32$ nM.	実施例 163
184	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(3-フルオロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 474.2$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 - 8.06 (m, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.50 (td, $J=47.1, 5.7$ Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 2.92 - 2.80 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.21 - 1.93 (m, 6H), 1.88 - 1.66 (m, 4H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 74$ nM.	実施例 163

【表 8 4】

185	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-シクロプロピルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩、(ジアステレオマー混合物)	LCMS, $[M+H]^+ = 482.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 2.65 (br t, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 3H), 1.69 - 1.47 (m, 4H), 1.28 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.95 (dt, $J=8.5, 4.4$ Hz, 1H), 0.55 - 0.40 (m, 2H), 0.24 (ddt, $J=13.6, 9.2, 4.4$ Hz, 2H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 24$ nM.	実施例 203
186	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩 (ジアステレオマー混合物)	LCMS, $[M+H]^+ = 518.2$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.84 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.96 - 4.91 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.55 (quin, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.66 - 2.51 (m, 1H), 2.42 (qd, $J=15.2, 8.1$ Hz, 1H), 2.33 - 1.93 (m, 8H), 1.86 - 1.64 (m, 4H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 79$ nM.	実施例 203

【表 8 5】

187	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-((1-メチル-5-(((5-(2-(1-メチルシクロプロピル)エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 496.0$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 3H), 1.67 - 1.43 (m, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.24 - 0.14 (m, 4H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 31 nM.	実施例 203
188	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3,3-ジフルオロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 · 2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 506.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.76 (br s, 3H), 4.08 (s, 3H), 2.87 (br t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (tt, $J=16.1, 7.9$ Hz, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.67 - 1.42 (m, 7H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 42 nM.	実施例 203

10

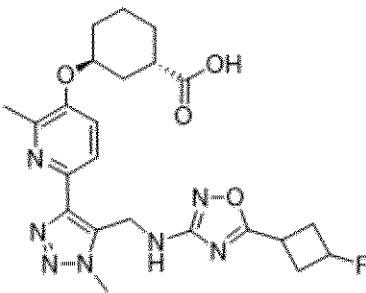
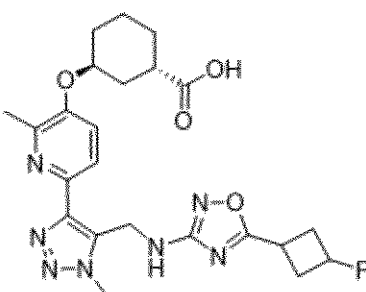
20

30

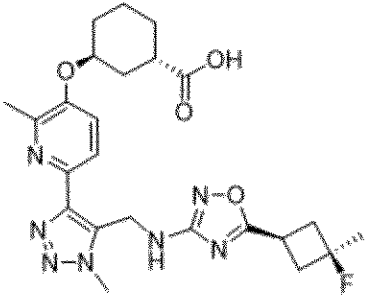
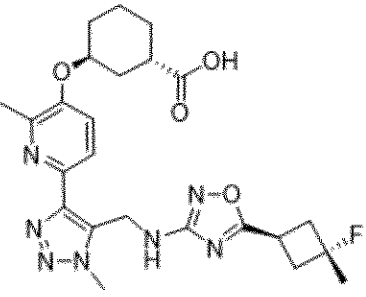
40

50

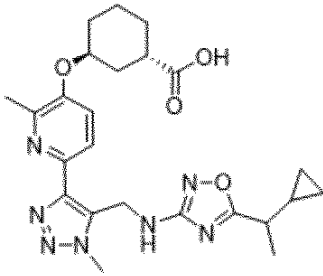
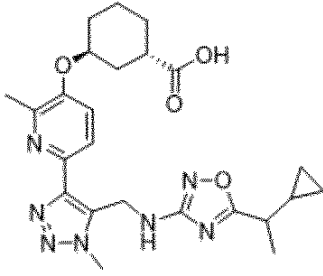
【表 8 6】

189	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(3-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩, 第 1 溶出異性体	LCMS, $[M+H]^+ = 486.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.15 - 4.96 (m, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.15 (quin, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.76 (br s, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 5H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 3H), 1.69 - 1.44 (m, 4H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 74$ nM.	実施例 203
190	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(3-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸, 2 TFA, 第 2 溶出異性体	LCMS, $[M+H]^+ = 486.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.33 - 5.11 (m, 1H), 4.81 - 4.76 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.02 (br d, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 3H), 1.70 - 1.43 (m, 4H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 55$ nM.	実施例 203

【表 8 7】

191	 (1S,3S)-3-((8-(5-(((5-((1S,3R)-3-フルオロ-3-メチルシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキササン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 500.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.30 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.93 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.68 - 1.39 (m, 7H); hLPA$_1$ IC$_{50} = 112$ nM.	実施例 42
192	 (1S,3S)-3-((8-(5-(((5-((1R,3S)-3-フルオロ-3-メチルシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキササン-1-カルボン酸・2TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 500.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 5H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.69 - 1.36 (m, 7H); hLPA$_1$ IC$_{50} = 52$ nM.	実施例 42

【表 8 8】

193	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-シクロプロピルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサ-ン-1-カルボン酸・2TFA 塩 第 1 溶出異性体(キラル分取クロマトグラフィー: カラム: OX 25 X 2 cm ID, 5μm; 流速: 50.0 mL/分; 移動相: 85/15 CO₂/MeOH; 検出器の波長: 278 nm; 注入液: 20 mL MeOH 中に 60mg のサンプルを含む 1mL の注入液)	LCMS, [M+H]⁺ = 482.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.50 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.25 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 3H), 1.68 - 1.44 (m, 4H), 1.27 (br d, J=7.0 Hz, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 1H), 0.52 - 0.42 (m, 2H), 0.27 - 0.19 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 33 nM.	実施例 42
194	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-シクロプロピルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサ-ン-1-カルボン酸・2TFA 塩, 第 2 溶出異性体	LCMS, [M+H]⁺ = 482.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.50 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.25 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 3H), 1.67 - 1.46 (m, 4H), 1.27 (br d, J=7.0 Hz, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 1H), 0.53 - 0.40 (m, 2H), 0.28 - 0.18 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 25 nM.	実施例 42

10

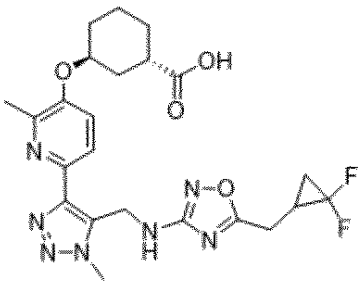
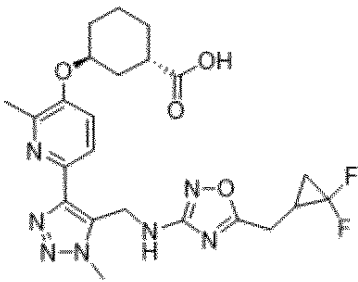
20

30

40

50

【表 8 9】

195	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩, 第 1 溶出異性体(キラル分取クロマトグラフィー: カラム: Chiral AD, 30 x 250 mm, 5 micron; 流速: 100 mL/分; 移動相: 83% CO₂/17% iPrOH w/0.1% DEA; 検出器の波長: 220 nm; 注入液: 12.8 mg を 3 mL MeOH に溶かした 750 μL)	LCMS, $[M+H]^+ = 504.4$; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.33 (br t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.09 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.44 (m, 8H), 1.39 - 1.29 (m, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 25 nM.	実施例 162
196	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩, 第 2 溶出異性体	LCMS, $[M+H]^+ = 504.4$; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.32 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.09 - 1.89 (m, 2H), 1.85 - 1.43 (m, 8H), 1.39 - 1.29 (m, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 28 nM.	実施例 162

10

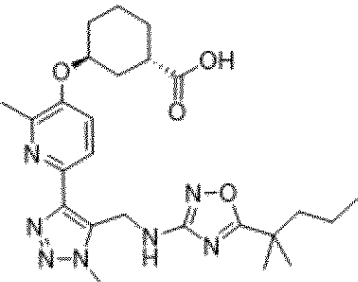
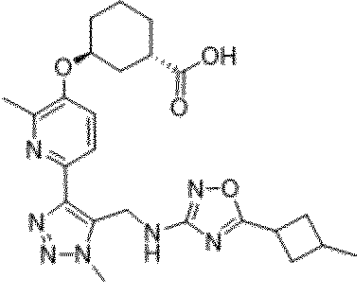
20

30

40

50

【表 90】

197	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(2-メチルペンタン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA塩	LCMS, $[M+H]^+ = 498.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 3H), 1.68 - 1.43 (m, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.12 - 1.04 (m, 2H), 0.79 (br t, $J=7.2$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 42 nM.	実施例 203
198	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(3-メチルシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 第1異性体の溶出(キラル分取クロマトグラフィー: カラム: Chiral AD, 30 x 250 mm, 5 micron; 流速: 100 mL/分; 移動相: 80% CO₂/ 20% IPA w/0.1%DEA; 検出器の波長: 220 nm; 注入液: 20.3 mg を 3 mL MeOH に溶かした 750 μL)	LCMS, $[M+H]^+ = 482.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 4.79 - 4.74 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 6H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 5H), 1.68 - 1.44 (m, 4H), 1.01 (br d, $J=6.1$ Hz, 3H), シクロブタン-CH-から1個のプロトンが水抑制のために見つからなかった; hLPA₁ IC₅₀ = 28 nM.	実施例 42

10

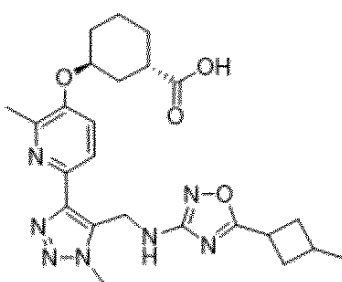
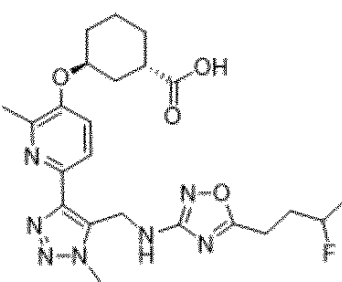
20

30

40

50

【表 9 1】

199	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(3-メチルシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸, 第2異性体の溶出	LCMS, $[M+H]^+ = 481.9$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.24 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 4H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.68 - 1.43 (m, 4H), 1.11 (br d, $J=6.7$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 33 nM.	実施例 42
200	 (1S,3S)-3-((8-(5-(((5-(3-フルオロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA塩 第1溶出異性体(キラル分取クロマトグラフィー: カラム: Chiral AD, 30 x 250 mm, 5 ミクロン; 流速: 100 mL/分; 移動相: 75% CO₂/ 25% IPA w/0.1%DEA; 検出器の波長: 220 nm; 注入液: 21.3 mg を 3 mL MeOH に溶かした 500 μL)	LCMS, $[M+H]^+ = 488.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.26 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.81 - 4.63 (m, 4H), 4.10 (s, 3H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.07 - 1.73 (m, 6H), 1.68 - 1.45 (m, 4H), 1.32 - 1.22 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 31 nM.	実施例 191

10

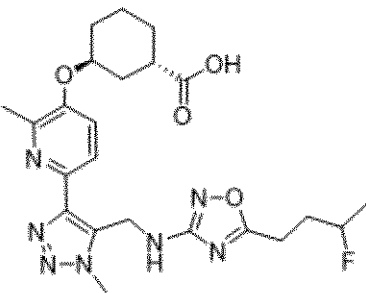
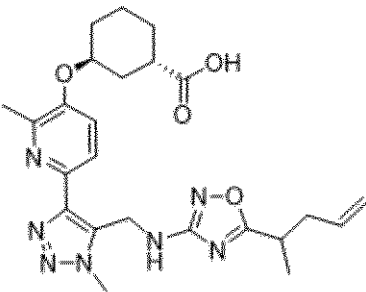
20

30

40

50

【表 9 2】

201	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-フルオロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩 第 2 溶出異性体	LCMS, $[M+H]^+ = 488.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.26 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.84 - 4.61 (m, 4H), 4.10 (s, 3H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.08 - 1.74 (m, 6H), 1.69 - 1.44 (m, 4H), 1.32 - 1.21 (m, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 32$ nM.	実施例 191
202	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(ペンタ-4-エン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA 塩 (ジアステレオマー混合物)	LCMS, $[M+H]^+ = 482.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.26 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.75 - 5.66 (m, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 2H), 4.83 - 4.76 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 4H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.69 - 1.45 (m, 4H), 1.21 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 8.4$ nM.	実施例 203

10

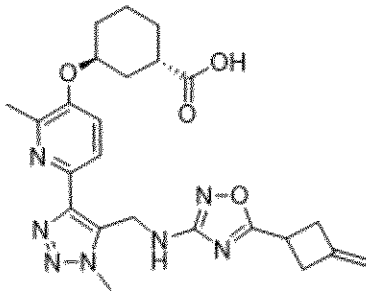
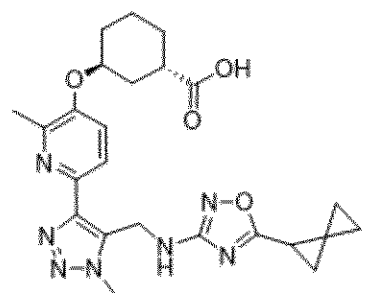
20

30

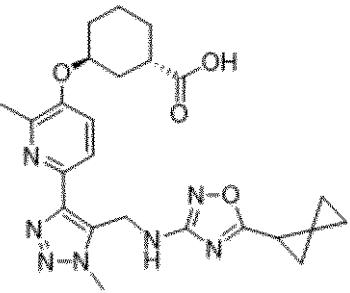
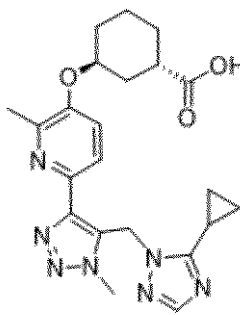
40

50

【表 9 3】

203	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(3-メチレンシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA塩	LCMS, $[M+H]^+ = 480.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.54 (br d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 5H), 4.11 (s, 3H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.44 (br s, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.68 - 1.44 (m, 4H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 11.5$ nM.	実施例 42
204	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(スピロ [2.2]ペンタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA塩, 第1溶出異性体	LCMS, $[M+H]^+ = 480.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.79 - 4.74 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.68 - 1.41 (m, 6H), 1.02 - 0.88 (m, 3H), 0.79 - 0.73 (m, 1H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 18.1$ nM.	実施例 203

【表 9 4】

205	 (1S,3S)-3-((2-メチル-8-(1-メチル-5-(((5-(スピロ[2.2]ペンタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA塩, 第2溶出異性体	LCMS, $[M+H]^+ = 480.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.79 - 4.74 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.69 - 1.40 (m, 6H), 1.03 - 0.88 (m, 3H), 0.79 - 0.74 (m, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 24.0 nM.	実施例 203
206	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 438.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.71 (m, 3H), 1.68 - 1.41 (m, 4H), 0.99 - 0.80 (m, 4H). 27個の中 26個のプロトンが見つかった; hLPA₁ IC₅₀ = 1,090 nM.	実施例 207 208

10

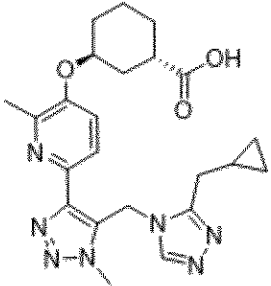
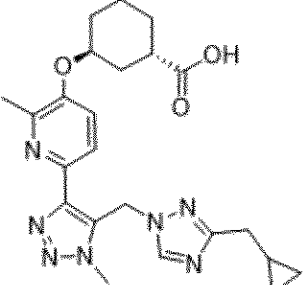
20

30

40

50

【表 9 5】

209	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(シクロプロピルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 452.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.99 - 5.94 (m, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.49 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 3H), 1.71 - 1.45 (m, 4H), 1.05 - 0.94 (m, 1H), 0.44 - 0.37 (m, 2H), 0.17 - 0.10 (m, 2H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 2,080$ nM.	実施例 207 208
210	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 452.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.99 - 5.94 (m, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.49 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 3H), 1.71 - 1.45 (m, 4H), 1.05 - 0.94 (m, 1H), 0.44 - 0.37 (m, 2H), 0.17 - 0.10 (m, 2H). 29 個の中 25 個のプロトンが見つかった; hLPA, $\text{IC}_{50} = 191$ nM.	実施例 207 208

【0431】

実施例 211. (1S,3S)-3-((6-(5-((1-(3,5-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

10

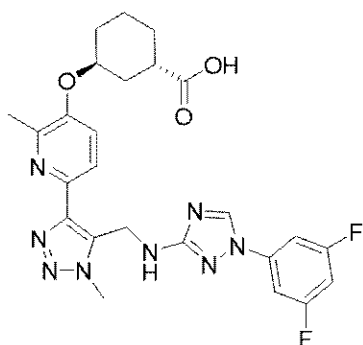
20

30

40

50

【化 1 6 2】

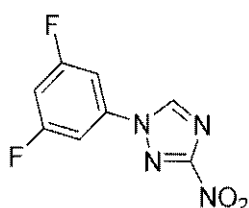


10

【0 4 3 2】

2 1 1 A. 1 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - ニトロ - 1 H - 1,2,4 - トリアゾール

【化 1 6 3】



20

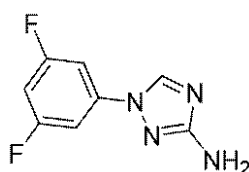
3 - ニトロ - 1 H - 1,2,4 - トリアゾール (570 mg、5.00 ミリモル)、(3,5 - ジフルオロフェニル) ボロン酸 (789 mg、5.00 ミリモル)、Cu (OAc)₂ (1089 mg、6.00 ミリモル)、ピリジン (4.0 mL、50.0 ミリモル)、および 4 Å モレキュラーシーブ (1 g) の DCM (5 mL) 中混合物を、大気中にて室温で 4 日間攪拌し、次に濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を EtOAc (5 mL) に溶かし、1 N 水性 HCl および水で洗浄し；有機層を真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (12 g SiO₂；10 分間に及ぶヘキサン中 0% ~ 50% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (300 mg、1.33 ミリモル、収率 26.5%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H)、7.45 - 7.35 (m, 2H)、7.01 (tt, J = 8.5、2.2 Hz, 1H)；¹⁹F NMR (377 MHz、CDCl₃) δ -104.41 (s, F)

30

【0 4 3 3】

2 1 1 B. 1 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 1 H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - アミン

【化 1 6 4】



40

実施例 2 1 1 A (300 mg、1.33 ミリモル) および 10% Pd - C (14 mg、0.013 ミリモル) の MeOH (10 mL) 中混合物を、H₂ 雰囲気下の 50 psi で 18 時間攪拌し、次に濾過し、真空下で濃縮し、表記化合物 (250 mg、1.27 ミリモル、収率 96%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃CN) δ 8.42 (s, 1H)、7.44 - 7.22 (m, 2H)、6.90 (tt, J = 9.2、2.4 Hz, 1H)、5.38 - 3.45 (m, 2H)；¹⁹F NMR (377 MHz、CD₃CN) δ -109.53 (s, F)；ESI - MS m/z 197.2 [M + 1]⁺

50

【0434】

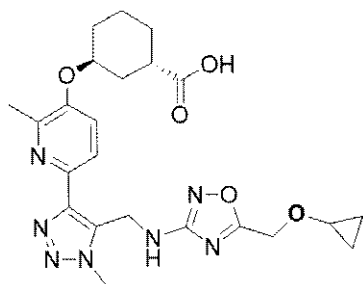
実施例211

中間体2 (31mg、0.069ミリモル)、実施例211B (27mg、0.137ミリモル) およびDIP EA (0.04mL、0.206ミリモル) のDMF (1mL) 中混合物を、マイクロ波反応器中にて150℃で15分間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。該粗生成物の1N水性NaOH (0.3mL) と合わせたTHF (1mL) およびMeOH (0.5mL) 中混合物を、室温で3日間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を分取HPLC (サンファイア C18 30x100mmカラム; 220nmで検出; 流速=40mL/分; 10分間に及ぶ0%B~100%Bの連続勾配に付し、かつ100%Bで2分間保持し、ここでA=90:10:0.1 H₂O:MeCN:TFA、およびB=90:10:0.1 MeCN:H₂O:TFA) に付して精製し、表記化合物 (27mg、0.036ミリモル、収率51.7%) を油として得た。LCMS: [M+H]⁺=525.2; ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H)、7.99 (d, J=8.8Hz, 1H)、7.39 (d, J=8.6Hz, 1H)、7.11 (dd, J=7.7、2.2Hz, 2H)、6.78 (tt, J=8.6、2.3Hz, 1H)、4.78 (s, 2H)、4.73 (brs, 1H)、4.30 (s, 3H)、2.94-2.85 (m, 1H)、2.65 (s, 3H)、2.17-1.60 (m, 8H); ¹⁹F NMR (377MHz、CDCl₃) δ -106.31 (s, F); hLPA₁ IC₅₀=45nM

【0435】

実施例212. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(シクロプロポキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

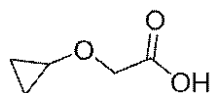
【化165】



【0436】

212A. 2-シクロプロポキシ酢酸

【化166】



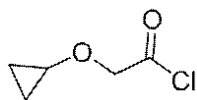
シクロプロパノール (1.10mL、17.3ミリモル) の0℃でのTHF (5mL) 中溶液に、NaH (1.44g、油中60%分散液、36.0ミリモル) を添加した。該反応物を室温で2時間攪拌し、その後でBrCH₂CO₂H (2.0g、14.4ミリモル) を加え、該反応物を室温で20時間攪拌し、その後で白色の固体が形成された。水 (30mL) を注意して加え、該混合物を、透明な溶液が得られるまで、攪拌した。該溶液をEt₂O (2x) で抽出した。水層を濃HCl (1.80mL、21.6ミリモル) でpH=1の酸性にし、Et₂O (3x5mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮し、表記化合物 (1.30g、11.2ミリモル、収率78%) を明黄色の液体として得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 4.17 (s, 2H)、3.56-3.50 (m, 1H)、0.72-0.67 (m, 2H)、0.58-0.51

(m, 2 H)

【0437】

212B. 2-シクロプロポキシアセチルクロリド

【化167】



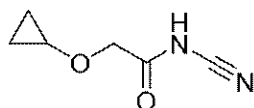
実施例212A (1.30 g、11.2ミリモル)の室温でのDCM (5 mL) 中溶液に、DMF (43 μ L、0.56ミリモル)を、つづいてDCM中2.0M塩化オキサリル (5.6 mL、11.2ミリモル)を添加した。該反応物を室温で2時間攪拌し、表記化合物 / DCMを得、それをさらに精製することなく次の工程にて用いた。

10

【0438】

212C. N-シアノ-2-シクロプロポキシアセトアミド

【化168】



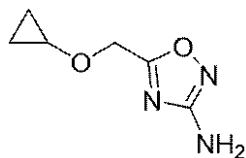
ナトリウム水素シアナミド (2.85 g、44.6ミリモル)のTHF (22.3 mL) 中の0℃での懸濁液に、実施例212B (1.50 g、11.2ミリモル)のDCM (5 mL) 中溶液を滴下して加えた。該反応物を室温で一夜攪拌し、次に真空下で濃縮した。黄色の固体の残留物を水 (20 mL) に溶かし、該溶液のpHを10%水性HClで約6.5に調整した。その水溶液をEtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。水層を10%水性HClでpH1.5の酸性にし、CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) で抽出した。CH₂Cl₂抽出液を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮し、表記化合物 (0.32 g、2.28ミリモル、収率20.5%) を明黄色の油として得、それをさらに精製することなく次の工程にて用いた。

20

【0439】

212D. 5-(シクロプロポキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン

【化169】



30

実施例212C (320 mg、2.283ミリモル)のEtOH (10 mL) 中溶液に、NH₂OH·HCl (238 mg、3.43ミリモル) およびピリジン (0.74 mL、9.13ミリモル)を添加した。該反応物を室温で3日間攪拌し、次に真空下で濃縮した。黄色の固体の残留物を水 (10 mL) に溶かし、DCM (5 x 5 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮させた。その粗油を分取HPLC (C18 30 x 100 mmカラム; 220 nmで検出; 流速=40 mL/分; 10分間に及ぶ30%B~100%Bの連続勾配に付し、かつ100%Bで2分間保持する、ここでA=90:10:0.1 H₂O:MeCN:TFA、およびB=90:10:0.1 MeCN:H₂O:TFA) に付して精製し、表記化合物 (28 mg、0.104ミリモル、収率4.56%) を白色の固体 (TFA塩) として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 4.64 (s, 4H)、3.55 (tt, J=5.9、2.9 Hz, 1H)、0.76-0.67 (m, 2H)、0.60-0.48 (m, 2H); LCMS: [M+H]⁺=156.1

40

【0440】

50

実施例 212

中間体 8 (30 mg、0.084 ミリモル)、実施例 212 D (28 mg、0.10 ミリモル)、および AcOH (17 μ L、0.29 ミリモル) の MeOH (1 mL) 中溶液を 65 °C で 2 時間攪拌し、次に室温に冷却し、その後で NaBH₃CN (10.52 mg、0.167 ミリモル) を添加した。該反応物を室温で 1 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を 1 N 水性 NaOH (0.2 mL) / THF (1 mL) と室温にて 2 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (サンファイア C18 30 x 100 mm カラム; 220 nm で検出; 流速 = 40 mL / 分; 10 分間に及ぶ 0 % B ~ 100 % B の連続勾配に付し、かつ 100 % B で 2 分間保持する、ここで A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeCN : TFA、および B = 90 : 10 : 0.1 MeCN : H₂O : TFA) に付して精製し、表記化合物 (31 mg、0.043 ミリモル、収率 51.5 %) を透明な油として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.82 (brd, J = 8.8 Hz, 1H)、4.86 (brs, 1H)、4.73 (s, 2H)、4.63 (s, 2H)、4.26 (s, 3H)、3.52 (tt, J = 6.0、2.8 Hz, 1H)、2.90 (brs, 1H)、2.76 (s, 3H)、2.20–1.64 (m, 8H)、0.72–0.65 (m, 2H)、0.58–0.52 (m, 2H); LCMS: [M+H]⁺ = 483.3; hLPA₁ IC₅₀ = 34 nM

【0441】

以下の表に列挙される実施例は、実施例 212 の合成について上記される操作に従って製造された。

10

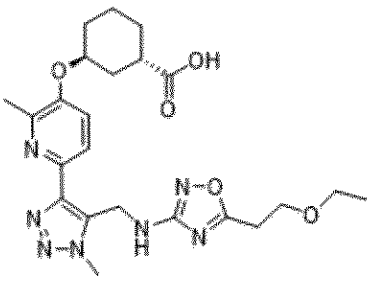
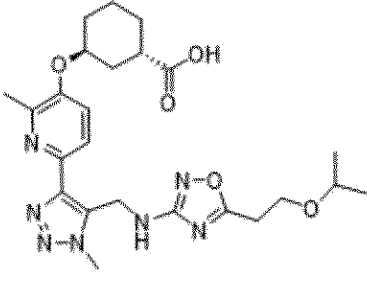
20

30

40

50

【表 9 6】

Ex #	構造 & 名称	分析 & 生物学的データ
213	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-エトキシ-エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 486.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.77 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.81 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.53 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.18 - 1.64 (m, 9H), 1.19 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 98 nM.
214	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-イソプロポキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 500.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.81 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.63 (dt, $J=12.3, 6.1$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.77 (m, 5H), 1.70 (br s, 1H), 1.15 (d, $J=6.3$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 246 nM.

【0442】

実施例 215. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(R)-1-メトキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

10

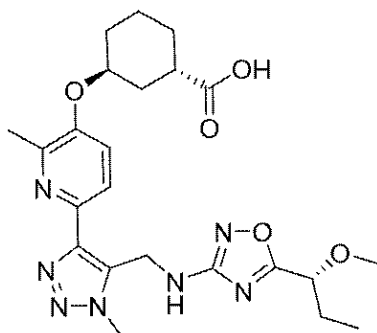
20

30

40

50

【化 170】

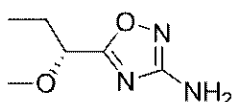


10

【0443】

215A. (R)-5-(1-methoxycyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-amine

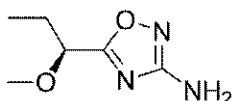
【化 171】



215B. (S)-5-(1-methoxycyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-amine

20

【化 172】



エナンチオマーの実施例 215A (213mg、1.36ミリモル、収率 42.6%、最初の溶出ピーク) および 215B (234mg、1.489ミリモル、収率 46.8%、次の溶出ピーク) が、キラル SFC 分離 (装置: PIC ソリューション SFC プレブ-200 (PIC Solution SFC Prep-200); カラム: キラルパック (Chiralpak) AD-H、21 x 250mm、5 μm; 移動相: 10% MeOH / 90% CO₂; 流れ条件: 4.5 mL / 分、150 バール、40 °C; 検出器波長: 226 nm; 注入の詳細: 0.4 mL、約 25 mg / 1 mL の MeOH) によって、(±)-5-(1-methoxycyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-amine (500mg、3.18ミリモル) から得られた。これら 2 種の化合物の絶対立体化学は恣意的に割り当てられた。

30

【0444】

215A: $[\alpha]^{24}_{589\text{nm}}$: +92° (1%, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.44 (br s, 2H), 4.30 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.02–1.87 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

40

215B: $[\alpha]^{24}_{589\text{nm}}$: -91° (1%, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.44 (br s, 2H), 4.30 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.02–1.87 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

【0445】

実施例 215

中間体 8 (30mg、0.084ミリモル)、実施例 215A (20mg、0.13ミリモル)、および AcOH (14 μL、0.25ミリモル) の MeOH (1mL) 中溶液を 65 °C で 2 時間攪拌し、次に室温に冷却した。NaBH₃CN (10.5mg、0.167ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を

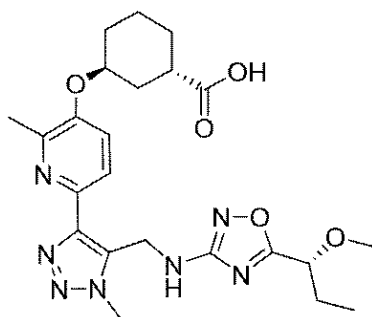
50

THF (1 mL) 中 1 N 水性 NaOH (0.2 mL) に添加し；該反応物を室温で 2 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。該粗生成物を分取 HPLC (サンファイア C18 30 x 100 mm カラム；220 nm で検出；流速 = 40 mL / 分；10 分間に及ぶ 0% B ~ 100% B の連続勾配に付し、かつ 100% B で 2 分間保持する、ここで A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeCN : TFA、および B = 90 : 10 : 0.1 MeCN : H₂O : TFA) に付して精製し、表記化合物 (30 mg、0.042 ミリモル、収率 49.7%) を透明な油として得た。オキサジアゾールのキラル中心の絶対立体化学は決定されず、恣意的に割り当てられた。LCMS : [M+H]⁺ = 486.3 ; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.87 (brs, 1H)、4.73 (s, 2H)、4.32–4.22 (m, 4H)、3.39 (s, 3H)、2.92–2.84 (m, 1H)、2.77 (s, 3H)、2.19–2.09 (m, 1H)、2.04 (brdd, J = 9.1、4.1 Hz, 1H)、1.99–1.74 (m, 7H)、1.74–1.62 (m, 1H)、0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ; hLPA₁ IC₅₀ = 154 nM

【0446】

実施例 216. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(S)-1-メトキシプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸

【化173】



実施例 216 は、実施例 215 の実施例 215 A からの製造について記載される操作に従って、実施例 215 B より合成された。LCMS : [M+H]⁺ = 486.3 ; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.87 (brs, 1H)、4.73 (s, 2H)、4.32–4.22 (m, 4H)、3.39 (s, 3H)、2.92–2.84 (m, 1H)、2.77 (s, 3H)、2.19–2.09 (m, 1H)、2.04 (brdd, J = 9.1、4.1 Hz, 1H)、1.99–1.74 (m, 7H)、1.74–1.62 (m, 1H)、0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ; hLPA₁ IC₅₀ = 121 nM

【0447】

以下の表に列挙される実施例は、実施例 215 の合成について上記される操作に従って製造された。

10

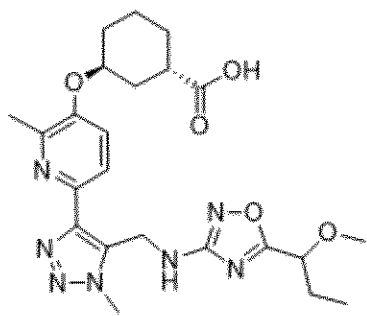
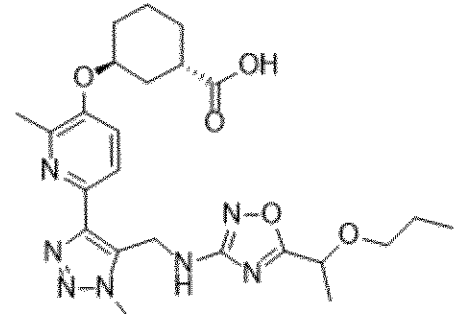
20

30

40

50

【表 9 7】

Ex #	構造&名称	分析&生物学的データ
217	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(1-メトキシ-プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 2個のジアステレオマー混合物	LCMS, $[M + H]^+ = 486.5$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 4H), 3.37 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 2.87 (br s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.74 (m, 8H), 1.67 (br s, 1H), 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 84 nM.
218	 (1S,3S)-3-(((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(1-プロポキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 2個のジアステレオマー混合物	LCMS, $[M + H]^+ = 500.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.57 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 2.87 (br s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.74 (m, 6H), 1.72 - 1.48 (m, 6H), 0.89 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 35 nM.

10

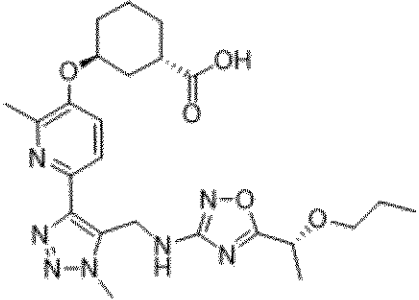
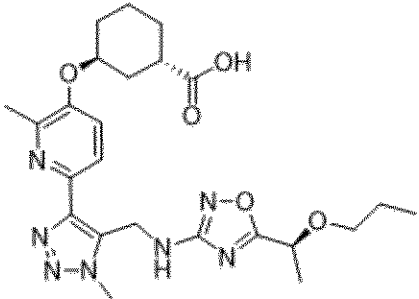
20

30

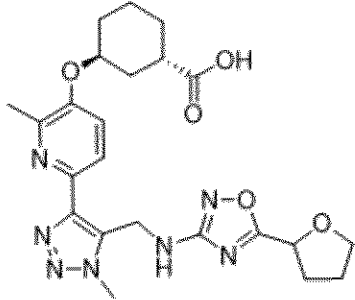
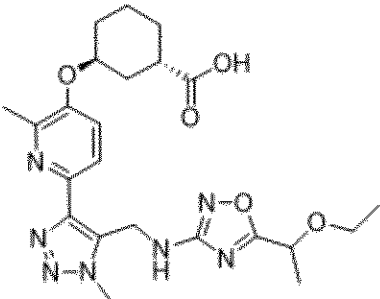
40

50

【表 9 8】

219	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(R)-1-プロポキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 ジアステレオマー#1; α-メトキシオキサジアゾール立体中心の立体化学を任意に帰属させる	LCMS, $[M + H]^+ = 500.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.56 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.16 - 1.76 (m, 7H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.59 (sxt, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.53 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 63$ nM.
220	 5-((S)-1-プロポキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 ジアステレオマー#2; α-メトキシオキサジアゾール立体中心の立体化学を任意に帰属させる	LCMS, $[M + H]^+ = 500.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.56 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.16 - 1.76 (m, 7H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.59 (sxt, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.53 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 160$ nM.

【表 9 9】

221	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサ-ン-1-カルボン酸 2個のジアステレオマー混合物	LCMS, $[M + H]^+ = 484.2$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 2.86 (br d, $J=4.2$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.22 - 1.60 (m, 11H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 144$ nM.
222	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-エトキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサ-ン-1-カルボン酸 2個のジアステレオマー混合物	LCMS, $[M + H]^+ = 486.2$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.57 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.17 - 1.60 (m, 8H), 1.52 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.20 (td, $J=7.0, 0.7$ Hz, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 92$ nM.

10

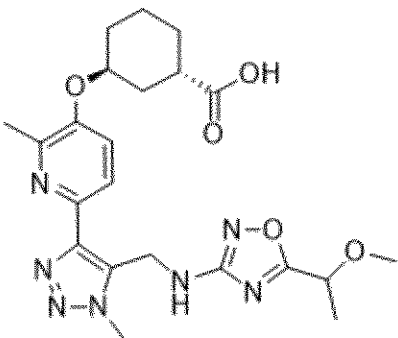
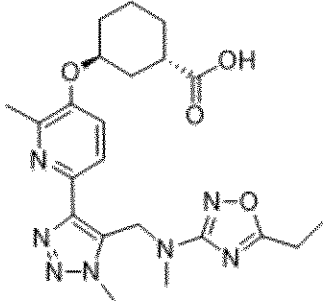
20

30

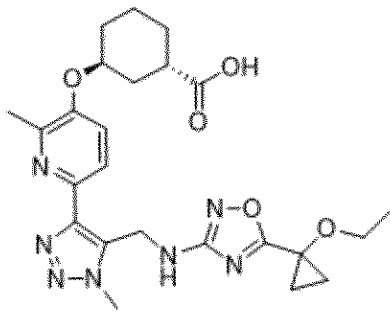
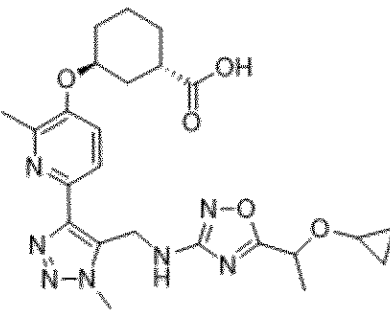
40

50

【表 100】

223	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-メトキシ-エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル) オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 2個のジアステレオマー混合物	LCMS, $[M + H]^+ = 472.5$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.48 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.18 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.74 (m, 5H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.52 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 466 nM.
224	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)(メチル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 456.4$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.85 - 2.72 (m, 5H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.01 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.66 - 1.42 (m, 4H), 1.22 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), (1個のCH₃-が水抑制のために観察されない); hLPA₁ IC₅₀ = 2715 nM.

【表 1 0 1】

225	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-エトキシ-シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 498.3$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.64 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.61 (m, 6H), 1.49 - 1.35 (m, 4H), 1.18 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 1316 nM.
226	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-シクロプロポキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 2個のジアステレオマー混合物	LCMS, $[M + H]^+ = 498.3$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.86 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 3H), 4.24 (s, 3H), 3.41 (br d, $J=2.2$ Hz, 1H), 2.88 (br s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.22 - 1.75 (m, 8H), 1.68 (br s, 1H), 1.52 (br d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.65 - 0.46 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 123 nM.

【0 4 4 8】

実施例 227. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(3,3-ジフルオロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

10

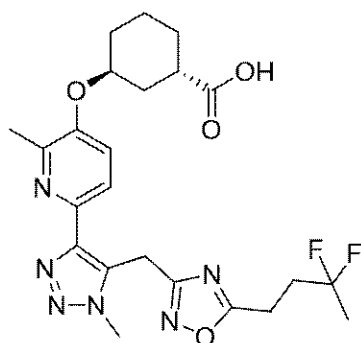
20

30

40

50

【化 1 7 4】

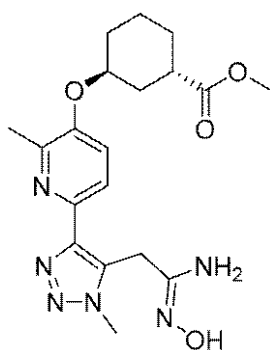


10

【0 4 4 9】

2 2 7 A. メチル (1 S, 3 S) - 3 - ((6 - (5 - ((Z) - 2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシイミノ) エチル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

【化 1 7 5】



20

メチル (1 S, 3 S) - 3 - ((6 - (5 - (シアノメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (中間体 3 A の中間体 2 からの合成と同様にして NaCN を代わりに使用することで中間体 5 より合成された; 102 mg、0.28 ミリモル)、NH₂OH・HCl (24 mg、0.35 ミリモル) および NaHCO₃ (29.0 mg、0.35 ミリモル) の EtOH (2 mL) 中溶液を 75℃ で 18 時間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮し、表記化合物 (120 mg、純度 90%、収率 97%) を白色の固体として得た。LCMS (+): MS = 403.1、¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.62 - 9.11 (m, 2H)、7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.83 (brs, 1H)、4.23 (s, 2H)、4.16 (s, 3H)、3.74 (s, 3H)、2.86 (dt, J = 8.8、4.6 Hz, 1H)、2.61 (s, 3H)、1.87 - 2.20 (m, 4H)、1.60 - 1.85 (m, 4H)

30

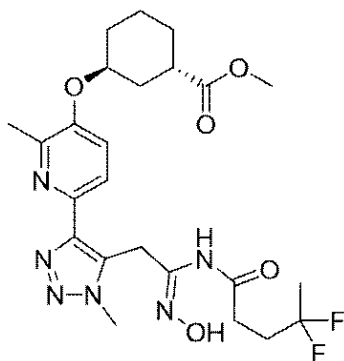
【0 4 5 0】

2 2 7 B. メチル (1 S, 3 S) - 3 - ((6 - (5 - ((Z) - 2 - (4,4-ジフルオロペンタンアミド) - 2 - (ヒドロキシイミノ) エチル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

40

50

【化 176】

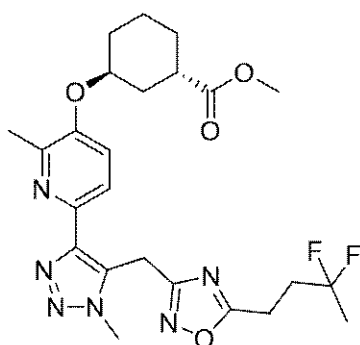


227A (18 mg、0.045ミリモル)、4,4-ジフルオロペンタン酸 (6.2 mg、0.045ミリモル) および DIEA (8 μ L、0.045ミリモル) の MeCN (1.5 mL) 中混合物に、HATU (17.0 mg、0.045ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。該粗生成物をクロマトグラフィー (SiO₂ ; 20分間に及ぶDCM中0%~15% MeOHの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (20 mg、0.038ミリモル、収率86%) を得た。LCMS (+) : MS 523.0、¹H NMR (CDCl₃) δ : 8.12–8.45 (m, 1H)、7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.92–5.39 (m, 1H)、4.57–4.73 (m, 1H)、4.09 (s, 3H)、3.84 (s, 2H)、3.63 (s, 3H)、2.75–2.81 (m, 1H)、2.53–2.60 (m, 2H)、2.43 (s, 3H)、2.06–2.29 (m, 5H)、1.81–1.97 (m, 3H)、1.60–1.63 (m, 2H)、1.33–1.43 (m, 3H)

【0451】

227C. メチル (1S,3S) - 3 - ((6 - (5 - ((5 - (3,3-ジフルオロプロチル) - 1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) メチル) - 1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) - 2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボキシレート

【化 177】



227B (20 mg、0.038ミリモル) のトルエン (1.5 mL) および HOAc (50 μ L) 中混合物を105℃で6時間加熱し、次に室温に冷却して真空下で濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (SiO₂ ; 20分間に及ぶヘキサン中0%~100% EtOAcの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (14 mg、0.028ミリモル、収率72.5%) を無色の油として得た。MS (+) : MS = 505.0 ; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.98 (d, 1H)、7.19 (d, 1H)、4.87 (s, 2H)、4.67–4.72 (m, 1H)、4.10 (s, 3H)、3.70 (s, 3H)、3.02–3.13 (m, 2H)、2.83 (s, 3H)、2.48 (s, 3H)、1.87–2.04 (m, 4H)、1.65 (d, 5H)、1.29 (br s, 2H)

【0452】

実施例 227

227C (14 mg、0.028ミリモル) のTHF中溶液に、2 M水性LiOH (0.069 mL、0.14ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣をH₂O (1 mL) に溶かし、そのpHを1 N水性HClを用いて約3に調整し、EtOAc (2 x 1 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン (1 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取LC/MS (カラム：ウォーターズ・エクスブリッジC18、19 x 200 mm、5-μm粒子；ガードカラム：ウォーターズ・エクスブリッジC18、19 x 10 mm、5-μm粒子；移動相A：5：95 MeCN：H₂O + 0.1% TFA；移動相B：95：5 MeCN：H₂O + 0.1% TFA；勾配：20分間にわたって50-90%Bとし、次に100%Bで5分間保持する；流速：20 mL/分) に付して精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発によって真空下で濃縮して表記化合物 (5.2 mg、0.086ミリモル、収率31%) をTFA塩として得た。LCMS (+)：MS=491.0；¹H NMR (CDCl₃) δ：8.01 (d, 1H)、7.72 (brd, 1H)、7.58-7.64 (m, 1H)、4.84 (brs, 1H)、4.55 (s, 2H)、4.18 (s, 3H)、3.05-3.13 (m, 2H)、2.93 (brd, 1H)、2.73 (s, 3H)、2.29-2.47 (m, 2H)、2.10 (brs, 2H)、1.89-2.01 (m, 2H)、1.77-1.89 (m, 3H)、1.67 (m, 3H)；hLPA₁ IC₅₀=2 nM
【0453】

以下の表に列挙される実施例は、実施例227の合成について記載される合成式および中間体と同じ合成式および中間体を用いて製造された。

10

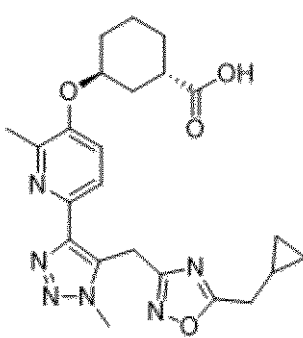
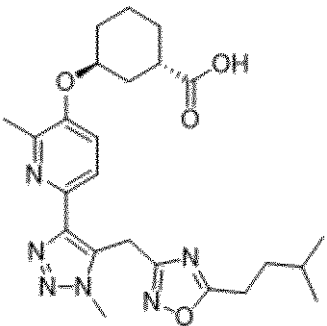
20

30

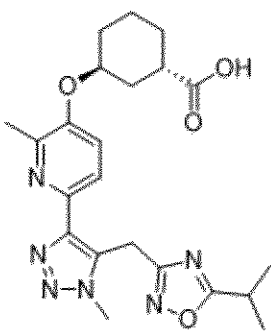
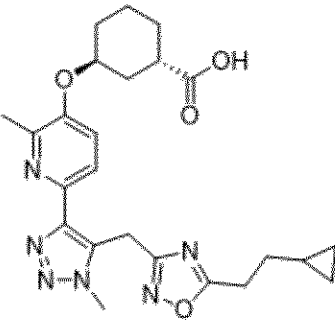
40

50

【表 1 0 2】

Ex #	構造&名称	分析&生物学的データ
228	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-シクロプロピルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 453.0$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 9.63-10.87 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.89 (br s, 1H), 2.78 (d, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.04-2.12 (m, 2H), 1.88-2.01 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 3H), 1.58-1.72 (m, 1H), 1.07-1.19 (m, 1H), 0.58-0.69 (m, 2H), 0.24-0.33 (m, 2H); hLPA_i IC₅₀ = 19 nM.
229	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-イソペンチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 469.2$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 8.61-8.63 (m, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.79-2.99 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.02-2.20 (m, 2H), 1.74-2.01 (m, 5H), 1.63-1.72 (m, 3H), 0.95 (d, $J=6.4$ Hz, 6H); hLPA_i IC₅₀ = 11 nM.

【表 1 0 3】

230	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 441.1$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta = 9.30$ (br s, 1H), 8.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.21 (spt, $J=7.0$ Hz, 1H), $2.94 - 2.84$ (m, 1H), 2.78 (s, 3H), $2.22 - 2.00$ (m, 2H), $1.99 - 1.76$ (m, 5H), 1.69 (br d, $J=6.2$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 95 nM.
231	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(2-シクロプロピルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 467.2.1$; ^1H NMR (CDCl_3) δ: 7.98 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (br s, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), $2.79-2.87$ (m, 1H), 2.67 (s, 3H), $1.96-2.15$ (m, 2H), $1.69-1.95$ (m, 5H), 1.62 (m, 3H), $0.58-0.75$ (m, 1H), $0.36-0.45$ (m, 2H), $-0.07-0.08$ (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 15 nM.

10

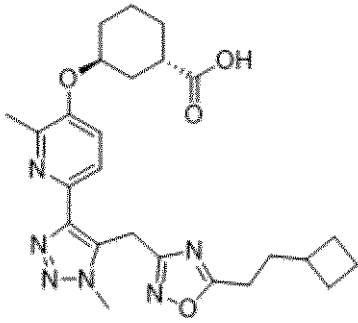
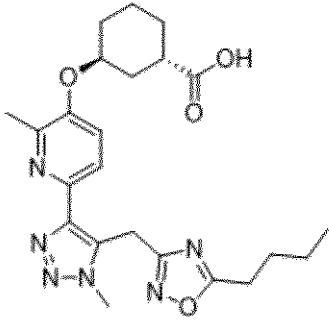
20

30

40

50

【表 1 0 4】

232	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(2-シクロブチル エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル) オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 481.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 8.03 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.54 (br s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 5H), 2.22-2.37 (m, 1H), 1.75-2.17 (m, 13H), 1.54-1.74 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 8 nM.
233	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル) オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 455.2$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 10.07 (br s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.88 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.01-2.21 (m, 2H), 1.64-2.00 (m, 8H), 1.41 (m, 2H), 0.95 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 8 nM.

10

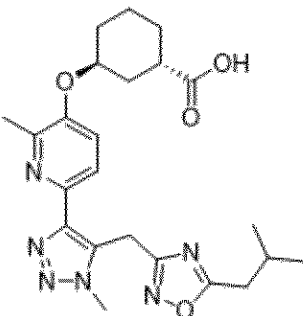
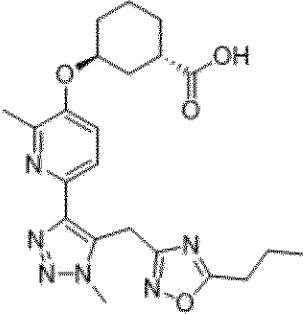
20

30

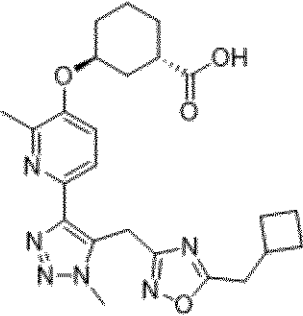
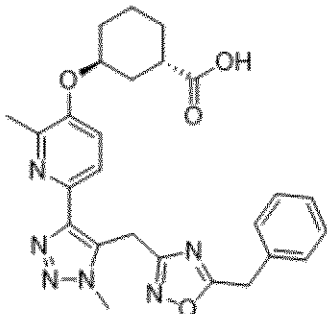
40

50

【表 105】

234	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-イソブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 455.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 10.53 (br s, 1H), 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.86-2.95 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 5H), 2.04-2.30 (m, 3H), 1.75-2.02 (m, 5H), 1.69 (br d, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J=6.6$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 52 nM.
235	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 441.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 10.63 (br s, 1H), 8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 2.82-2.97 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.03-2.28 (m, 2H), 1.77-2.00 (m, 7H), 1.70 (br s, 1H), 1.02 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 59 nM.

【表 1 0 6】

236	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(シクロプロピル-メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 467.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 10.78 (br s, 1H), 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.97 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 4H), 2.01-2.29 (m, 4H), 1.57-1.98 (m, 10H); hLPA₁ IC₅₀ = 28 nM.
237	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 489.0$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 10.04-10.92 (m, 1H), 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.81-2.94 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.05-2.20 (m, 2H), 1.77-2.00 (m, 5H), 1.70 (br s, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 8 nM.

10

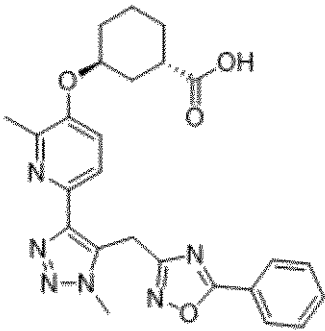
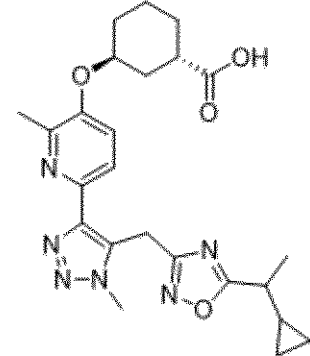
20

30

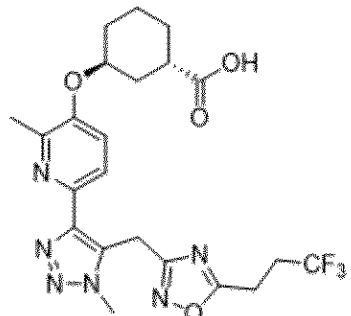
40

50

【表 107】

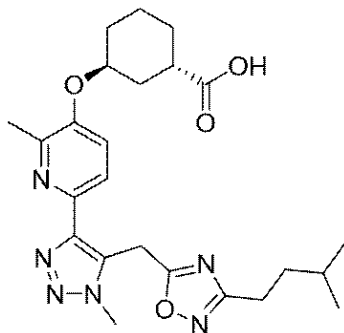
238	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 475.0$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 7.92-7.99 (m, 3H), 7.60 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 4.71 (br s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.80 (br d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.92-2.12 (m, 2H), 1.77-1.91 (m, 2H), 1.64-1.77 (m, 3H), 1.49-1.62 (m, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 161 nM.
239	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(1-シクロプロピル-エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸; ジアステレオマーの混合物	LCMS, $[M + H]^+ = 467.2$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 7.59 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.51 (br s, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.22-2.25 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.74 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.47-1.64 (m, 3H), 1.18-1.42 (m, 4H), 1.08 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.62-0.81 (m, 1H), 0.14-0.36 (m, 2H), -0.09-0.06 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 28 nM.

【表 108】

240	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 495.0$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.12-3.25 (m, 2H), 2.72-2.87 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.00 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 1.73-1.91 (m, 3H), 1.41-1.70 (m, 4H); hLPA, $IC_{50} = 61$ nM.

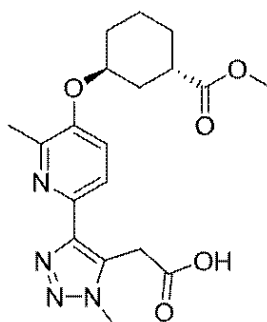
【0454】

実施例 241. (1S,3S)-3-((6-(5-((3-イソペンチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸
【化 178】



【0455】

241A. 2-(4-(5-((1S,3S)-3-(メトキシカルボニル)シクロヘキシル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)酢酸
【化 179】

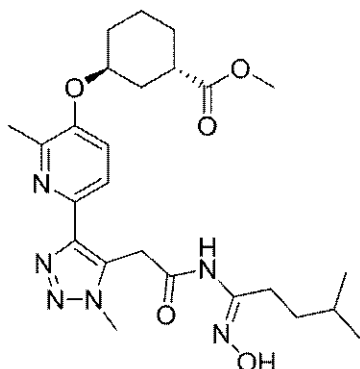


実施例 73B (80 mg、0.22 ミリモル)、THF 中 2 M 2-メチル-2-ブテン

(859 μ L、1.72ミリモル)、および NaH_2PO_4 (129mg、1.07ミリモル) の $t\text{-BuOH}$ (2mL) / 水 (0.5mL) 中の室温での混合物に、 NaClO_2 (48.6mg、0.43ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で18時間攪拌し、ついでブライン中に注ぎ、 EtOAc (3 x 5mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン (5mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮して表記化合物 (72mg、0.19ミリモル、収率86%) を得た。LCMS (+) MS = 389.1 [0456]

241B. メチル (1S,3S) - 3 - ((6 - (5 - (2 - ((E) - N' - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタンイミダミド) - 2 - オキソエチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

【化180】

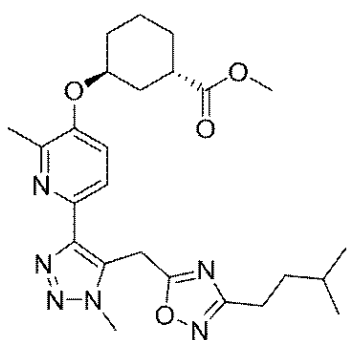


241A (15mg、0.039ミリモル)、(Z) - N' - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタンイミダミド (5mg、0.039ミリモル) および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (14 μ L、0.077ミリモル) の MeCN (2mL) 中混合物に、 HATU (14.7mg、0.039ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。該粗生成物をクロマトグラフィー (SiO_2 ; 20分間に及ぶヘキサン中0%~100% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (12mg、0.024ミリモル、収率62.1%) を得た。LCMS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 501.1$

【0457】

241C. メチル (1S,3S) - 3 - ((6 - (5 - ((3 - イソペンチル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

【化181】



実施例241B (12mg、0.024ミリモル) のトルエン (1mL) / HOAc (0.05mL) 中混合物を、100℃で18時間加熱し、次に真空下で濃縮した。該粗生成物をクロマトグラフィー (SiO_2 ; 20分間に及ぶヘキサン中0%~100% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (6mg、0.012ミリモル、収率52%) を得

た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.00 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H)、7.20 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H)、4.99 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 2H)、4.67–4.73 (m, 1H)、4.12 (s, 3H)、3.71 (s, 3H)、2.78–2.90 (m, 1H)、2.66–2.73 (m, 2H)、2.46 (s, 3H)、2.10–2.21 (m, 1H)、1.85–2.07 (m, 3H)、1.70–1.82 (m, 1H)、1.60 (brd, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H)、1.53–1.58 (m, 1H)、0.93 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 6H) [0458]

実施例 241

241C (6mg、0.012ミリモル)のTHF (1mL)中溶液に、2M水性LiOH (31 μL 、0.062ミリモル)を添加した。該反応混合物を室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を H_2O (1mL)に溶かし、そのpHを1N水性HClを用いて約3に調整し、EtOAc (2x1mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン (1mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO_4)させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取LC/MS (カラム: ウォーターズ・エクスブリッジC18、19x200mm、5- μm 粒子; ガードカラム: ウォーターズ・エクスブリッジC18、19x10mm、5- μm 粒子; 移動相A: 5:95 MeCN: H_2O +0.1%TFA; 移動相B: 95:5 MeCN: H_2O +0.1%TFA; 勾配: 20分間にわたって50–90%Bとし、次に100%Bで5分間保持する; 流速: 20mL/分)に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発により真空下で濃縮して表記化合物 (3.5mg、0.006ミリモル、収率47.4%)をTFA塩として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=469.1$; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.96 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H)、7.68 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H)、4.82 (brs, 1H)、4.74 (s, 2H)、4.18 (s, 3H)、2.92 (brd, $J=3.7\text{ Hz}$, 1H)、2.71 (brd, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)、2.68 (s, 3H)、2.05–2.17 (m, 2H)、1.90–2.04 (m, 2H)、1.77–1.89 (m, 3H)、1.69 (brd, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H)、1.59 (dd, $J=7.4$ 、4.5 Hz, 3H)、0.94 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 6H); hLPA₁ IC₅₀=33nM [0459]

以下の表に列挙される実施例は、実施例241の合成について記載される合成式および中間体と同じ合成式および中間体を用いて製造された。

10

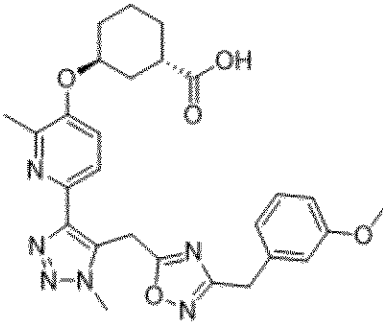
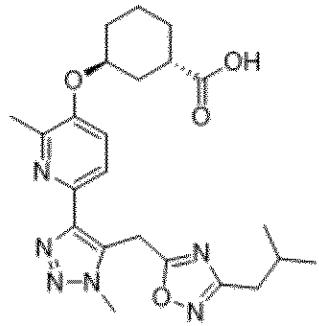
20

30

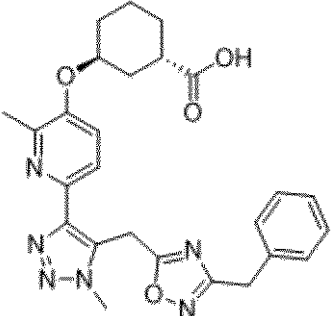
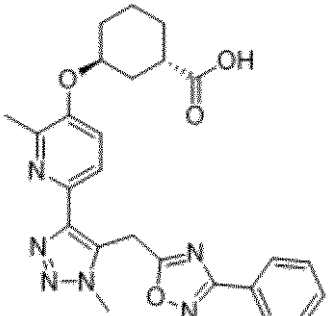
40

50

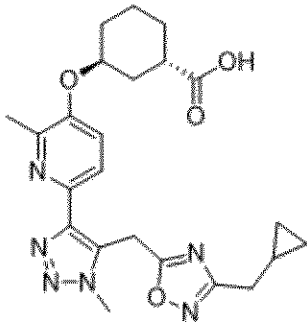
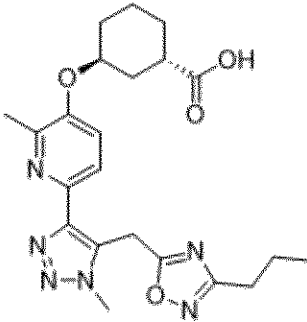
【表 109】

Ex #	構造 & 名称	分析 & 生物学的データ
242	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(3-メトキシベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 519.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 6.78-6.93 (m, 3H), 4.80 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 4.76 (br d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.86-2.96 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.88-2.16 (m, 4H), 1.64-1.83 (m, 4H); hLPA₁ $\text{IC}_{50} = 2015$ nM.
243	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-イソブチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 455.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 7.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.80 (br d, $J=0.7$ Hz, 3H), 4.17 (s, 3H), 2.92 (br dd, $J=8.5$, 4.1 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.57 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.89-2.20 (m, 5H), 1.64-1.86 (m, 4H), 0.95 (d, $J=6.6$ Hz, 6H); hLPA₁ $\text{IC}_{50} = 58$ nM.

【表 1 1 0】

244	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 489.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 7.82 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.29-7.30 (m, 1H), 7.27-7.27 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 4.77 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 2.83-2.97 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.87-2.15 (m, 4H), 1.61-1.85 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 40 nM.
245	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 475.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 7.99-8.05 (m, 2H), 7.97 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.41-7.56 (m, 4H), 4.96 (d, $J=3.5$ Hz, 2H), 4.65-4.81 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.87-2.92 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.86-2.20 (m, 4H), 1.61-1.84 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 79 nM.

【表 1 1 1】

246	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(シクロプロピル-メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 453.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.59 (br d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.60-2.73 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.64-1.81 (m, 2H), 1.40-1.63 (m, 4H), 0.75-0.92 (m, 1H), 0.27-0.40 (m, 2H), -0.06-0.07 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 40 nM.
247	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((3-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 441.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 7.84-8.02 (m, 1H), 7.47-7.58 (m, 1H), 4.82-4.85 (m, 2H), 4.74-4.81 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.68 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.89-2.17 (m, 4H), 1.65-1.85 (m, 6H), 0.97 (t, $J=7.5$ Hz); hLPA₁ IC₅₀ = 82 nM.

10

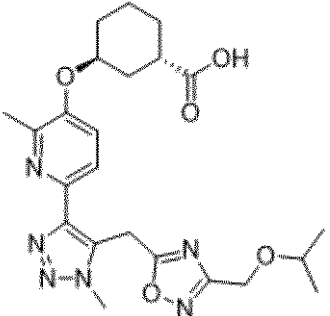
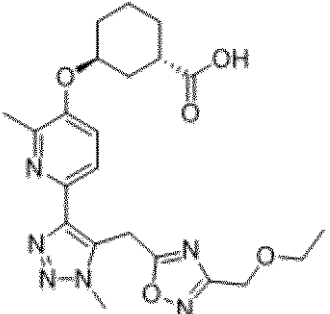
20

30

40

50

【表 1 1 2】

248	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(イソプロポキシ-メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 471.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.78 (spt, $J=6.1$ Hz, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.02-2.30 (m, 2H), 1.61-2.00 (m, 6H), 1.24 (d, $J=5.9$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 61 nM.
249	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(エトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 471.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.67 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.61-2.20 (m, 8H), 1.27 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 76 nM.

【0460】

実施例 250. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(シクロプロピルメチル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

10

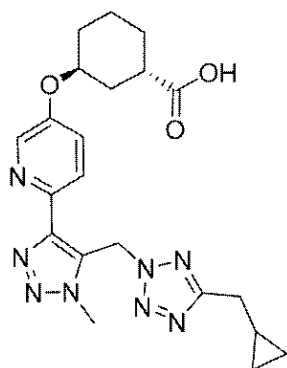
20

30

40

50

【化 1 8 2】

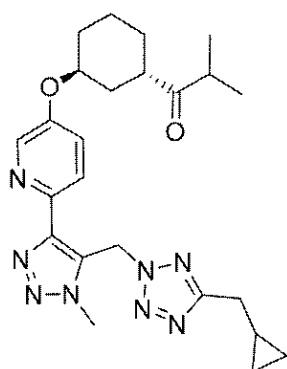


10

【 0 4 6 1】

250A. イソプロピル (1S,3S)-3-((6-(5-(5-(シクロプロピルメチル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

【化 1 8 3】

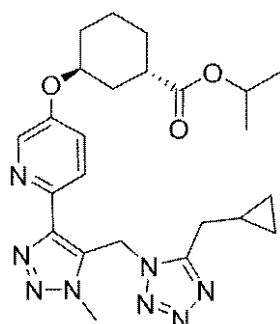


20

250B. イソプロピル (1S,3S)-3-((6-(5-(5-(シクロプロピルメチル)-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

30

【化 1 8 4】



40

中間体 1 (20 mg、0.053 ミリモル) および Et₃N (37 μL、0.267 ミリモル) の DCM (534 μL) 中溶液に、5-(シクロプロピルメチル)-2H-テトラゾールおよび 5-(シクロプロピル-メチル)-1H-テトラゾールの 1:1 混合液 (33 mg、0.27 ミリモル) および Ph₃P (70 mg、0.27 ミリモル) を、つづいてジイソプロピル (E)-ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート (54 mg、0.27 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、ついで濾過して真空下で濃縮させ

50

た。生成物をクロマトグラフィー（ SiO_2 ；20分間に及ぶヘキサン中0%～100% EtOAc の連続勾配に付す）に供し、2種の異性体のテトラゾール生成物を得た。最初に溶出する異性体が実施例250A（9mg、0.019ミリモル、35.1%）； $[\text{M}+\text{H}]^+=481.2$ であった； $^1\text{H NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ：8.10（d， $J=2.4\text{ Hz}$ ，1H）、7.93（d， $J=8.8\text{ Hz}$ ，1H）、7.11（dd， $J=8.7$ 、 3.0 Hz ，1H）、6.34（s，2H）、4.74–4.88（m，1H）、4.48（tt， $J=5.3$ 、 2.9 Hz ，1H）、3.92（s，3H）、2.58（dt， $J=9.0$ 、 4.7 Hz ，1H）、2.53（d， $J=7.0\text{ Hz}$ ，2H）、1.72–1.87（m，2H）、1.62–1.71（m，2H）、1.33–1.57（m，5H）、1.03（dd， $J=6.4$ 、 2.0 Hz ，6H）、0.26–0.40（m，2H）、–0.02–0.04（m，2H）。次に溶出する異性体が実施例250B（11mg、0.023ミリモル、42.9%）； $[\text{M}+\text{H}]^+=481.2$ であった； $^1\text{H NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ：8.06（d， $J=2.9\text{ Hz}$ ，1H）、8.01（d， $J=8.8\text{ Hz}$ ，1H）、7.19（dd， $J=8.8$ 、 2.9 Hz ，1H）、6.08（s，2H）、4.76–4.91（m，1H）、4.52（brd， $J=3.1\text{ Hz}$ ，1H）、4.06（s，3H）、2.73（d， $J=7.0\text{ Hz}$ ，2H）、2.57–2.67（m，1H）、1.84（brdd， $J=7.6$ 、 2.5 Hz ，2H）、1.69（td， $J=6.2$ 、 3.6 Hz ，2H）、1.49–1.60（m，3H）、1.40（ddd， $J=9.2$ 、 6.2 、 3.3 Hz ，1H）、1.06（dd， $J=6.2$ 、 1.1 Hz ，6H）、0.79–0.93（m，1H）、0.31–0.42（m，2H）、–0.04–0.04（m，2H）

【0462】

実施例250

実施例250A（9mg、0.019ミリモル）のTHF／MeOH（各0.5mL）中溶液に、2M水性LiOH（0.047mL、0.094ミリモル）を添加した。該反応混合物を50℃で1時間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。残渣を H_2O （1mL）に溶かし、そのpHを1N水性HClを用いて約3に調整し、 EtOAc （2×1mL）で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン（1mL）で洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取LC／MS（カラム：ウォーターズ・エクスブリッジC18、19×200mm、5- μm 粒子；ガードカラム：ウォーターズ・エクスブリッジC18、19×10mm、5- μm 粒子；移動相A：5：95 MeCN： H_2O +0.1% TFA；移動相B：95：5 MeCN： H_2O +0.1% TFA；勾配：20分間にわたって50–90%Bとし、次に100%Bで5分間保持する；流速：20mL／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発によって真空下で濃縮し、表記化合物（7mg、0.013ミリモル、収率64.3%）をTFA塩として得た。LCMS： $[\text{M}+\text{H}]^+=439.0$ ； $^1\text{H NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ：8.65（d， $J=2.8\text{ Hz}$ ，1H）、8.27（d， $J=8.8\text{ Hz}$ ，1H）、7.84（dd， $J=8.9$ 、 2.9 Hz ，1H）、6.27（s，2H）、4.80–4.97（m，1H）、4.29（s，3H）、2.92–3.06（m，1H）、2.79（d， $J=7.2\text{ Hz}$ ，2H）、2.15–2.25（m，1H）、2.01–2.12（m，1H）、1.75–1.97（m，4H）、1.61–1.74（m，1H）、1.01–1.21（m，1H）、0.54–0.66（m，2H）、0.20–0.31（m，2H）；NOEが δ 6.27および δ 4.3でプロトン間にて観察された；hLPA₁ IC₅₀=44nM

【0463】

実施例251. (1S,3S)–3–((6–(5–((5–(シクロプロピルメチル)–1H–テトラゾール–1–イル)メチル)–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)ピリジン–3–イル)オキシ)シクロヘキサン–1–カルボン酸

10

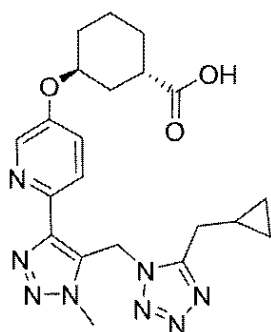
20

30

40

50

【化 185】



10

実施例 250B (12 mg、0.023 ミリモル) の THF / MeOH (各 0.5 mL) 中溶液に、2 M 水性 LiOH (0.062 mL、0.13 ミリモル) を添加した。該反応混合物を 50 °C で 1 時間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。残渣を H₂O (1 mL) に溶かし、その pH を 1 N 水性 HCl を用いて約 3 に調整し、EtOAc (2 x 1 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン (1 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取 LC / MS (カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5-μm 粒子；ガードカラム：ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19 x 10 mm、5-μm 粒子；移動相 A：5：95 MeCN：H₂O + 0.1% TFA；移動相 B：95：5 MeCN：H₂O + 0.1% TFA；勾配：20 分間にわたって 50-90% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分) に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発により真空下で濃縮して表記化合物 (11.4 mg、0.021 ミリモル、収率 90%) を TFA 塩として得た。LCMS：[M+H]⁺ = 439.0；¹H NMR (CDCl₃) δ：8.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.47 (dd, J = 8.9、2.9 Hz, 1H)、6.25 (s, 2H)、4.72-4.80 (m, 1H)、4.32 (s, 3H)、2.98 (d, J = 6.9 Hz, 2H)、2.90-2.95 (m, 1H)、1.89-2.16 (m, 4H)、1.72-1.86 (m, 2H)、1.63-1.72 (m, 1H)、1.01-1.13 (m, 1H)、0.56-0.70 (m, 2H)、0.20-0.26 (m, 2H)；NOE が δ 6.25、δ 4.32、δ 2.98 でプロトン間にて観察された。hLPA₁ IC₅₀ = 125 nM

20

30

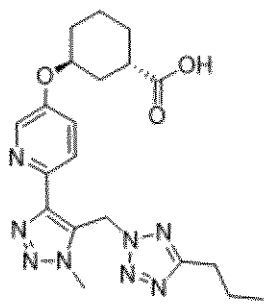
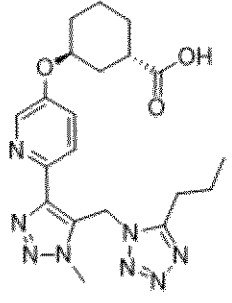
【0464】

以下の表に列挙される実施例は、実施例 250 または 251 の合成について記載される合成式および中間体と同じ合成式および中間体を用いて製造された。

40

50

【表 1 1 3】

Ex #	構造&名称	分析&生物学的データ	方法
252	 (1S,3S)-3-((6-(1-メチル-5-((5-プロピル-1H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 427.1$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 8.27 (br s, 1H), 8.02 (br d, 1H), 7.54 (br d, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.74 (br m, 2H), 2.58-2.66 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.45-1.69 (m, 6H), 0.85 (m, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 531 \text{ nM}$.	実施例 250
253	 (1S,3S)-3-((6-(1-メチル-5-((5-プロピル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 427.1$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 8.27 (br s, 1H), 8.03 (br d, 1H), 7.56 (br d, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.99 (br m, 2H), 2.60-2.76 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 1.60-1.88 (m, 7H), 1.46-1.58 (m, 2H), 0.91 (br m, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 264 \text{ nM}$.	実施例 251

10

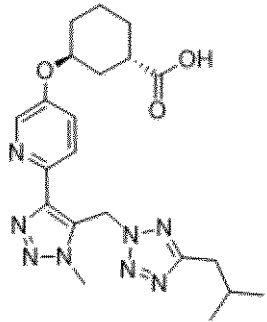
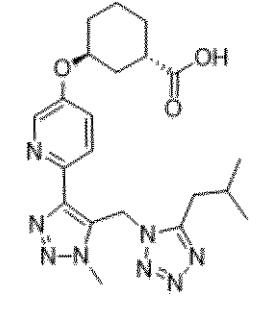
20

30

40

50

【表 1 1 4】

254	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-イソブチル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 441.1$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 8.25 (br s, 1H), 8.02 (br d, 1H), 7.53 (br d, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.65 (br d, 3H), 1.89-2.00 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 3H), 1.45-1.68 (m, 4H), 0.83 (br d, 6H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 288 \text{ nM}$.	実施例 250
255	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-イソブチル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 441.1$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 8.28 (br d, $J=2.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.04 (br d, $J=8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.57 (br dd, $J=8.5$, 2.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.91 (br d, $J=7.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.06 (dt, $J=13.3$, 6.8 Hz, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 3H), 1.65 (br d, $J=9.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.45-1.58 (m, 2H), 0.88 (br d, $J=6.7 \text{ Hz}$, 6H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 237 \text{ nM}$.	実施例 251

10

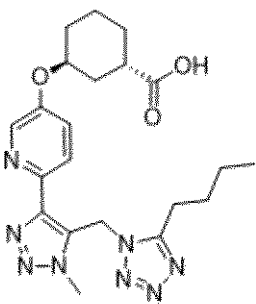
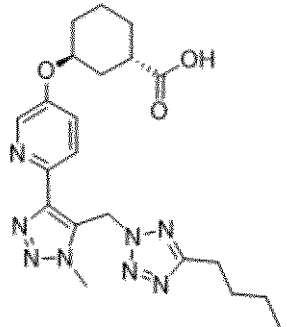
20

30

40

50

【表 1 1 5】

256	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ブチル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 441.1$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 8.27 (br s, 1H), 8.03 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.99 (br t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.57-2.67 (m, 1H), 1.88 (br s, 2H), 1.45-1.81 (m, 8H), 1.25-1.33 (m, 2H), 0.86 (br t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 111$ nM.	実施例 251
257	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ブチル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 441.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ: 8.59 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.83 (br s, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.92-3.03 (m, 1H), 2.81-2.90 (m, 2H), 2.12-2.27 (m, 1H), 2.08 (br t, $J=5.1$ Hz, 1H), 1.78-1.99 (m, 5H), 1.59-1.76 (m, 3H), 1.37 (dq, $J=14.9, 7.4$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 12.5$ nM.	実施例 250

10

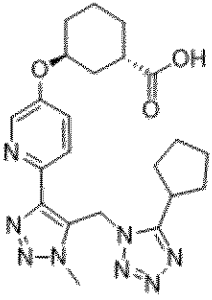
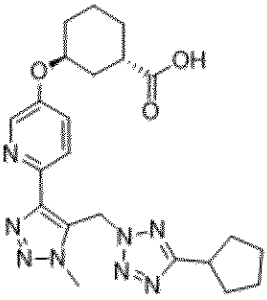
20

30

40

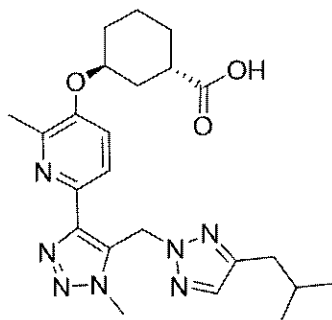
50

【表 1 1 6】

258	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-シクロペンチル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 453.1$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.23 (br s, 1H), 8.02 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.56 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.53 (br s, 1H), 2.59-2.73 (m, 1H), 1.99 (br s, 2H), 1.81-1.94 (m, 2H), 1.75 (br s, 6H), 1.46-1.67 (m, 6H); hLPA, $IC_{50} = 433$ nM.	実施例 251
259	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-シクロペンチル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 453.1$; ^1H NMR (CDCl$_3$) δ: 8.57 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=8.9, 2.8$ Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.82 (br s, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.26-3.44 (m, 1H), 2.89-3.06 (m, 1H), 2.04-2.35 (m, 4H), 1.89-2.02 (m, 2H), 1.73-1.87 (m, 7H), 1.60-1.72 (m, 3H); hLPA, $IC_{50} = 31$ nM.	実施例 250

【0 4 6 5】

実施例 260. (1S,3S)-3-((6-(5-((4-イソブチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸
【化 1 8 6】



【0 4 6 6】

10

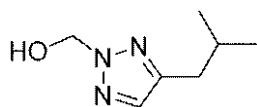
20

30

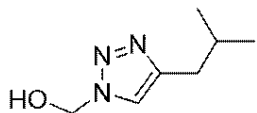
40

50

260A. (4-イソブチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) メタノール
【化187】



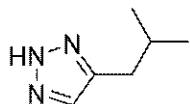
260B. (4-イソブチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) メタノール
【化188】



パラホルムアルデヒド (9.88 g、122ミリモル)、氷HOAc (1.05 mL、18.26ミリモル)、および1,4-ジオキサン (10 mL) の混合物を、室温で15分間攪拌し、その後でNaN₃ (1.19 g、18.26ミリモル) および4-メチルペンター-1-イン (1.43 mL、12.17ミリモル) を連続して添加した。室温で10分後、アスコルビン酸ナトリウム (4.82 g、24.35ミリモル) を加え、つづいてCuSO₄・5H₂O (1.52 g、6.09ミリモル) のH₂O (8 mL) 中溶液を添加した。該反応混合物を室温で18時間攪拌し、次にH₂O (10 mL) で希釈し、CHCl₃ (3 x 25 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、セライト (Celite) (登録商標) を通して濾過して固体を除去し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮して2種の表記化合物の混合物 (1.26 g、収率67%) を得た。その粗生成物をさらに精製することなく次の工程にて用いた。LCMS: [M+H]⁺ = 156.2

【0467】

260C. 4-イソブチル-2H-1,2,3-トリアゾール
【化189】



260Aおよび260B (100 mg、0.64ミリモル) ならびに活性化MnO₂ (0.56 g、6.44ミリモル) のCHCl₃ (2.5 mL) 中混合物を、還流温度で20時間攪拌し、次に室温に冷却した。混合物をセライト (登録商標) を介して濾過し、それをCHCl₃:MeOH (1:1) で洗浄した。濾液を合わせ、真空下で濃縮し、表記化合物 (75 mg、収率93%) を黄色がかった油として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.49 (s, 1H)、2.62 (d, J=7.0 Hz, 2H)、2.11-1.86 (m, 1H)、0.95 (d, J=6.6 Hz, 6H)

【0468】

260D. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-((4-イソブチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボキシレート

10

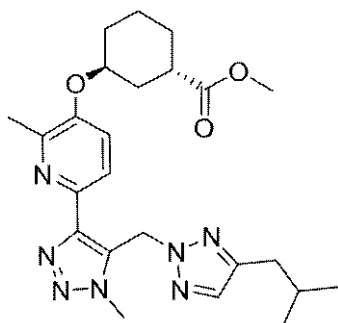
20

30

40

50

【化190】

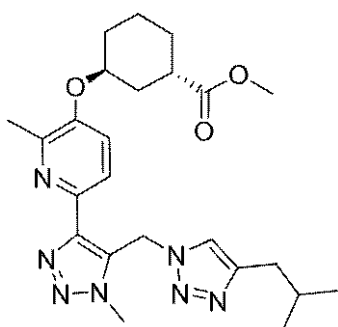


10

【0469】

260E. メチル (1S,3S) - 3 - ((6 - (5 - ((4 - イソブチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

【化191】



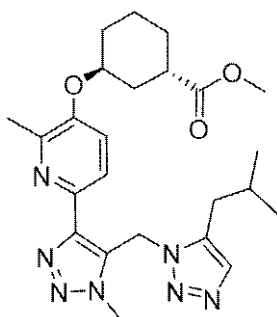
20

【0470】

260F. メチル (1S,3S) - 3 - ((6 - (5 - ((5 - イソブチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

30

【化192】



40

中間体5 (30mg、0.07ミリモル)、260C (9.76mg、0.08ミリモル) および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.02mL、0.11ミリモル) の $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0.4mL) 中溶液をマイクロ波反応器中にて100℃で1時間加熱し、次に室温に冷却し、真空中で濃縮させた。残渣をクロマトグラフィー (12g SiO_2 ; 15分間に及ぶヘキサン中0%~70% EtOAc の連続勾配に付し、次に70% EtOAc /ヘキサンで10分間保持する) に供し、260D (4.6mg、収率14%) を無色の油として得、260E および 260F の混合物 (8.2mg、収率25%) を無色の油として得た。

【0471】

50

実施例 260

実施例 260D (4.6 mg、9.84 マイクロモル) および $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 mg、0.05 ミリモル) の THF (0.8 mL) / H_2O (0.4 mL) 中混合物を、室温で一夜攪拌し、次に真空下で濃縮し；その pH を 1 N 水性 HCl で約 5 に調整し、EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン (2 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取 LC/MS (カラム：エクスブリッジ C18、200 mm x 19 mm、5- μm 粒子；移動相 A：5：95 MeCN： H_2O + 10 mM 水性 NH_4OAc ；移動相 B：95：5 MeCN： H_2O + 10 mM 水性 NH_4OAc ；勾配：25% B で 0 分間保持し、20 分間にわたって 25-65% B とし、ついで 100% B で 4 分間保持する；流速：20 mL/分；カラム温度：25°C) に付して精製した。フラクションの収集は MS シグナルによってトリガーに供された。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させた。表記化合物 (3.2 mg、収率 69%) を無色の油として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454.3$ ； ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 7.84 (brd, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.45 (brd, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)、6.28 (s, 2H)、4.79-4.73 (m, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.65-2.56 (m, 1H)、2.43 (brd, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H)、2.40 (s, 3H)、2.03-1.43 (m, 9H)、0.81 (brd, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 6H)； ^1H LPA₁ IC₅₀ = 35 nM
【0472】

以下の実施例は、実施例 260 の製造について記載される一般的操作に従って合成された。

10

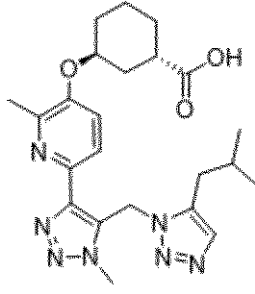
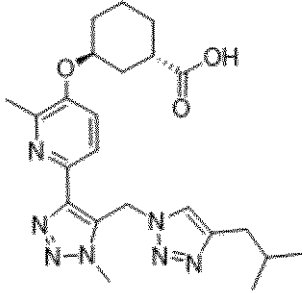
20

30

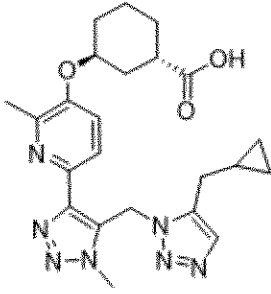
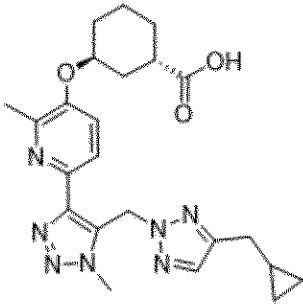
40

50

【表 1 1 7】

Ex #	構造&名称	分析&生物学的データ
261	 (1S,3S)-3-((6-((5-((5-イソブチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチル-ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 453.9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.53 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.13 - 1.64 (m, 9H), 0.84 (d, $J=6.6$ Hz, 5H); hLPA₁ IC₅₀ = 115 nM.
262	 (1S,3S)-3-((6-((5-((4-イソブチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 454.4$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 5H), 2.19 - 1.65 (m, 9H), 0.90 (d, $J=6.6$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 86 nM.

【表 1 1 8】

263	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(シクロプロピル-メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 452.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.75 - 4.69 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.57 - 2.51 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.96 - 1.45 (m, 8H), 0.89 - 0.80 (m, 1H), 0.45 - 0.37 (m, 2H), 0.02 - -0.04 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 41 nM.
264	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(シクロプロピル-メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 452.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.53 - 2.41 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.92 - 1.30 (m, 8H), 0.87 - 0.76 (m, 1H), 0.31 (br d, $J=7.0$ Hz, 2H), 0.01 (br d, $J=4.3$ Hz, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 14 nM.

10

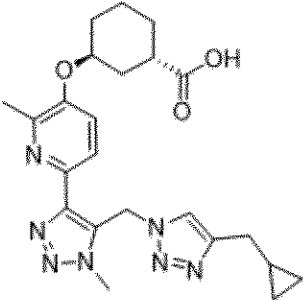
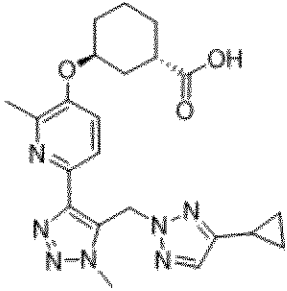
20

30

40

50

【表 1 1 9】

265	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(シクロプロピル-メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 452.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.38 (br d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.52 - 2.40 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.89 - 1.36 (m, 8H), 0.86 - 0.76 (m, 1H), 0.32 - 0.26 (m, 2H), 0.02 - -0.04 (m, 2H); hLPA_i IC₅₀ = 40 nM.
266	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(シクロプロピル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチル-ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 437.9$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 4.79 - 4.74 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 - 1.47 (m, 9H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.70 - 0.63 (m, 2H); hLPA_i IC₅₀ = 90 nM.

10

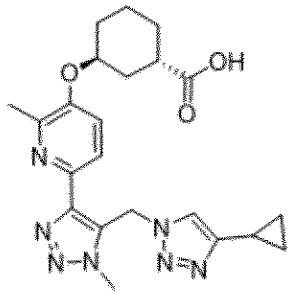
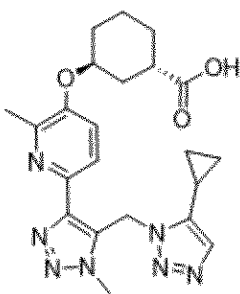
20

30

40

50

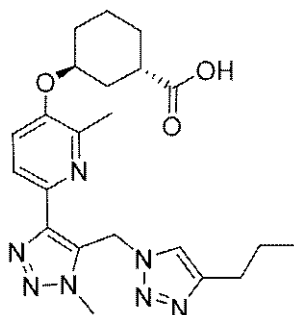
【表 1 2 0】

267	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 438.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.10 - 1.46 (m, 9H), 0.91 - 0.82 (m, 2H), 0.72 - 0.62 (m, 2H); hLPA_1 $\text{IC}_{50} = 2215$ nM.
268	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 438.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.82 - 4.77 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.07 - 1.46 (m, 9H), 0.82 - 0.76 (m, 2H), 0.65 - 0.58 (m, 2H); hLPA_1 $\text{IC}_{50} = 301$ nM.

【0 4 7 3】

実施例 269. (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((4-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化 1 9 3】



【0 4 7 4】

269A. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-((4-ブromo-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

10

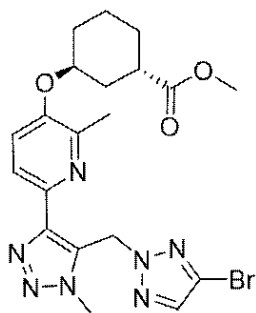
20

30

40

50

【化194】

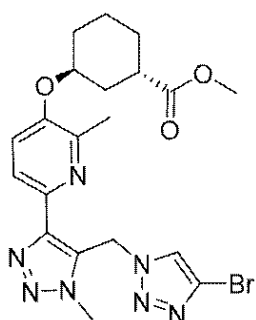


10

【0475】

269B. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-(4-ブロモ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

【化195】



20

【0476】

中間体5 (100mg、0.24ミリモル)、4-ブロモ-2H-1,2,3-トリアゾール (53mg、0.35ミリモル) および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (62 μL 、0.35ミリモル) の1,2-ジクロロエタン (1.5mL) 中溶液をマイクロ波反応器中にて100℃で1時間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。残渣をクロマトグラフィー (12g SiO_2 、13分間に及ぶヘキサン中0-100% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、269A (前期に溶出する異性体、30mg、0.061ミリモル、収率25.9%) および269B (後期に溶出する異性体、70mg、0.143ミリモル、収率60.4%) を無色の油として得た。269Bの位置化学がNOE ^1H NMR分析によって決定された。

30

【0477】

269A、LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490.0$; ^1H NMR (500MHz、 CDCl_3) δ 8.00 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H)、6.39 (s, 2H)、4.71 (dq, $J=5.0$ 、2.5Hz, 1H)、4.12 (s, 3H)、3.71 (s, 3H)、2.85 (tt, $J=10.5$ 、3.9Hz, 1H)、2.52 (s, 3H)、2.21-1.57 (m, 8H)

40

269B、LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490.0$. ^1H NMR (500MHz、 CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H)、8.07 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H)、7.29 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)、6.24 (s, 2H)、4.76 (dq, $J=5.9$ 、3.5、2.9Hz, 1H)、4.21 (s, 3H)、3.72 (s, 3H)、2.86 (tt, $J=10.4$ 、3.9Hz, 1H)、2.56 (s, 3H)、2.21-1.60 (m, 8H)

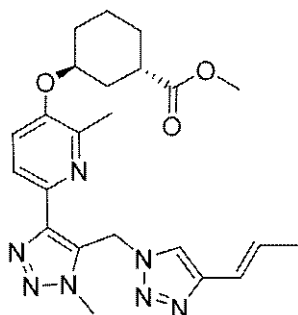
【0478】

269C. メチル (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(4-(E)-プロパ-1-エン-1-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イ

50

ル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ
シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

【化 1 9 6】



269B (24 mg、0.049ミリモル)、(E)-4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパー-1-エン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (33 mg、0.20ミリモル)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂-アダクト (2 mg、2.5マイクロモル)、およびK₃PO₄ (31 mg、0.15ミリモル) の1,4-ジオキサン (1 mL) 中混合物を脱気処理に付しN₂で埋め戻した (3 x)。該反応混合物を50℃で15時間加熱し、次に室温に冷却した。該混合物をEt₂O (5 mL) で希釈し、セライト (登録商標) を通して濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (12 g SiO₂、12分間に及ぶヘキサン中0-100% EtOAcの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (10 mg、0.022ミリモル、収率45%) を得た。LCMS: [M+H]⁺ = 452.1

【0479】

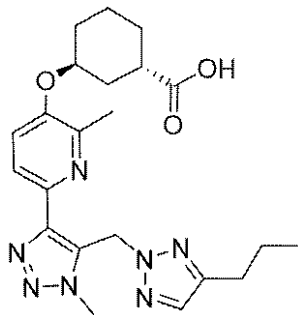
実施例 269

化合物 269C (10 mg、0.022ミリモル) および10% Pd/炭素 (2 mg) の MeOH (1 mL) 中混合物を、H₂の1 atm下にて14時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して粗メチル (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((4-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート (10 mg、0.022ミリモル、収率100%) を淡色の油として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 454.0。その粗メチルエステルをTHF (0.5 mL) および水 (0.5 mL) に溶かした。LiOH・H₂O (9 mg、0.22ミリモル) を加え、該反応混合物を室温で5時間攪拌した。該混合物のpHを1N 水性HClで約5に調整し、次にEtOAc (3 x 2 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮させた。残渣をDMFに溶かし、分取LC/MS (カラム: エクスブリッジC18、200 mm x 19 mm、5 μm粒子; 移動相A: 5:95 MeCN:H₂O+0.1% TFA; 移動相B: 95:5 MeCN:H₂O+0.1% TFA; 勾配: 18%Bで0分間保持し、20分間にわたって18-58%Bとし、次に100%Bで4分間保持する; 流速: 20 mL/分; カラム温度: 25℃) に付して精製した。フラクションの収集はMSシグナルによってトリガーに供された。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (TFA塩、8.5 mg、収率57.2%; LCMS純度=99%) を得た。LC/MS [M+H]⁺ = 440.5; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H)、7.88 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.50 (d, J=8.7 Hz, 1H)、6.16 (s, 2H)、4.78 (s, 1H)、4.13 (s, 3H)、2.62 (t, J=10.8 Hz, 1H)、2.57-2.52 (m, 2H)、2.47 (s, 3H)、2.06-1.45 (m, 10H)、0.85 (t, J=7.4 Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀=76 nM

【0480】

実施例 270. (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((4-プロピル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリア

ゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸
【化197】



10

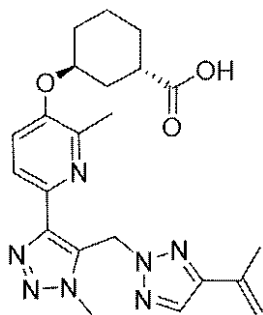
表記化合物は、実施例269の製造の反応式と同じ式に従って、中間体269Aより合成された。LCMS: $[M+H]^+ = 440.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.48 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、6.28 (s, 2H)、4.74 (s, 1H)、4.03 (s, 3H)、2.40 (s, 3H)、1.99–1.42 (m, 10H)、0.85 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); (トリアゾールのプロピル- CH_2 -およびカルボン酸の α -プロトンは水抑制のために観察されない); hLPA₁ IC₅₀ = 61 nM

【0481】

実施例271. (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((4-(プロパ-1-エン-2-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

20

【化198】

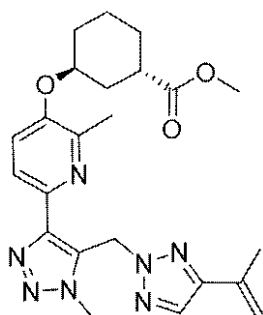


30

【0482】

271A. メチル (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((4-(プロパ-1-エン-2-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

【化199】



40

269A (24 mg、0.049ミリモル)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (21 mg、0.12ミリモル)、

50

$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ -アダクト (2 mg、2.5 マイクロモル)、および K_3PO_4 (31 mg、0.15 ミリモル) の 1,4-ジオキサン (1 mL) 中混合物を脱気処理に付し、 N_2 で埋め戻した (3 x)。該反応混合物を 70°C で 24 時間加熱し、次に室温に冷却した。該混合物を Et_2O (5 mL) で希釈し、セライト (登録商標) を通して濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (12 g SiO_2 、12 分間に及ぶヘキサン中 0-100% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (16 mg、0.035 ミリモル、収率 72.4%) を得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452.4$. ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.01 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.63 (s, 1H)、7.20 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、6.37 (s, 2H)、5.55 (t, $J=1.1$ Hz, 1H)、5.15 (t, $J=1.5$ Hz, 1H)、4.71 (dt, $J=5.2$ 、2.4 Hz, 1H)、4.10 (s, 3H)、3.71 (s, 3H)、2.85 (tt, $J=10.4$ 、3.8 Hz, 1H)、2.54 (s, 3H)、2.17 (dd, $J=13.9$ 、4.5 Hz, 1H)、2.12 (t, $J=1.3$ Hz, 3H)、2.05-1.55 (m, 7H)

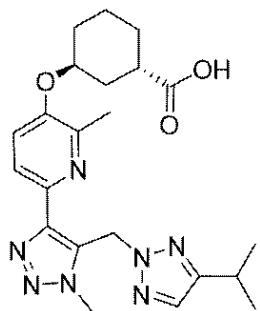
【0483】

実施例 271

271A (3.5 mg、7.8 マイクロモル) の THF/水 (各 0.5 mL) 中溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 mg、0.07 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 16 時間攪拌し；その pH を 1 N 水性 HCl で約 5 に調整した。該混合物を EtOAc (3 x 2 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥 (MgSO_4) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を DMF に溶かし、分取 LC/MS (カラム：エクスブリッジ C18、200 mm x 19 mm、5- μm 粒子；移動相 A：5：95 MeCN： H_2O + 0.1% TFA；移動相 B：95：5 MeCN： H_2O + 0.1% TFA；勾配：18% B で 0 分間保持し、20 分間にわたって 18-58% B とし、ついで 100% B で 4 分間保持する；流速：20 mL/分；カラム温度：25°C) に付して精製した。フラクションの収集は MS シグナルによってトリガーに供された。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (2.2 mg、収率 42.6%；LCMS 純度 = 100%) を得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 438.2$ ； ^1H NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.92 (s, 1H)、7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.46 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、6.31 (s, 2H)、5.57 (s, 1H)、5.14 (s, 1H)、4.76 (s, 1H)、4.10 (s, 3H)、2.65-2.58 (m, 1H)、2.41 (s, 3H)、2.08-1.40 (m, 11H)； ^1H LPA₁ IC₅₀ = 136 nM

【0484】

実施例 272. (1S,3S)-3-((6-(5-((4-イソプロピル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸
【化 200】

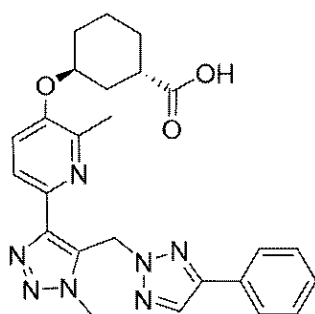


表記化合物は、実施例 271 の製造について使用されるのと同じ反応式を用い、269A より合成された。該化合物を分取 LC/MS (カラム：フェノメネックス・ルナ (Phenomenex Luna) 5 μ C18 30 x 250 mm；溶媒 A：10% MeCN-90% H_2

0-0.1% TFA; 溶媒 B: 90% MeCN-10% H₂O-0.1% TFA; 勾配: 30 分間にわたって 0-100% B とする; 流速: 40 mL/分; カラム温度: 25°C; UV 検出 波長: 220 nm) に付して精製した。フラクションを集め、濃縮して表記化合物 (11 mg、0.016 ミリモル、収率 56.9%; LC/MS による純度 99%) を無色の油として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 440.4; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、5.89 (s, 2H)、4.91 (s, 1H)、4.28 (s, 3H)、3.04 (dt, J = 13.9、7.0 Hz, 1H)、2.91 (br s, 1H)、2.82 (s, 3H)、2.03 (s, 8H)、1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 35 nM
【0485】

10

実施例 273. (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((4-フェニル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサノ-1-カルボン酸
【化201】



20

4-フェニル-2H-1,2,3-トリアゾール (10 mg、0.071 ミリモル) の THF (0.5 mL) 中溶液に、NaH (6 mg、鉍油中 60% 分散液; 0.14 ミリモル) を添加した。該混合物を 5 分間攪拌し、その後で中間体 5 (15 mg、0.035 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 72 時間攪拌し、その後で THF/水 (各 0.5 mL) および LiOH·H₂O (2 mg、0.05 ミリモル) を添加した。該反応物を室温で 4 日間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を EtOAc (2 mL)/水 (1 mL) に溶かし、1 N 水性 HCl で pH を約 5 に調整した。該混合物を EtOAc (3 x 2 mL) で抽出し; 有機抽出液を合わせ、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮させた。残渣を DMF に溶かし、分取 LC/MS (カラム: エクスブリッジ C18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 MeCN:H₂O+10 mM 水性 NH₄OAc; 移動相 B: 95:5 MeCN:H₂O+10 mM 水性 NH₄OAc; 勾配: 15% B で 0 分間保持し、25 分間にわたって 15-55% B とし、ついで 100% B で 4 分間保持する; 流速: 20 mL/分; カラム温度: 25°C) に付して精製した。フラクションの収集は MS シグナルによってトリガーに供された。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (1.3 mg、収率 8%; LCMS により 100% 純度) (1.3 mg の他の位置異性体も単離された) を無色の油として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 474.2; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H)、7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.79 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H)、6.41 (s, 2H)、4.73 (s, 1H)、4.15 (s, 3H)、2.66-2.62 (m, 1H)、2.44 (s, 3H)、1.94-1.48 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 57 nM
【0486】

30

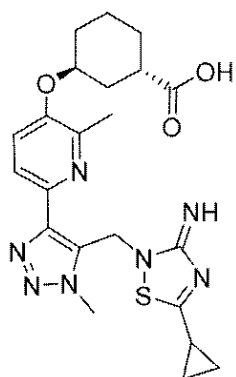
40

実施例 274. (1S,3S)-3-((6-(5-(5-シクロプロピル-3-イミノ-1,2,4-チアジアゾール-2(3H)-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサ

50

ン-1-カルボン酸

【化202】



10

中間体5 (16 mg、0.038ミリモル)、5-シクロプロピル-1,2,4-チアジアゾール-3-アミン・塩酸塩 (13 mg、0.075ミリモル) および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (7 μL 、0.038ミリモル) のDMF (0.5 mL) 中混合物を、マイクロ波反応器中にて130℃で30分間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。残渣をTHF/水 (各0.5 mL) に溶かした。LiOH $\cdot$ H₂O (8 mg、0.19ミリモル) を添加し、該反応物を室温で5時間攪拌し、ついでEtOAc (2 mL) / 水 (1 mL) で希釈した。そのpHを1 N水性HClでpHを約5に調整した。該混合物をEtOAc (3 x 2 mL) で抽出し；有機抽出液を合わせ、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物をDMFに溶かし、分取LC/MS (カラム：エクスブリッジC18、19 x 200 mm、5- μm 粒子；移動相A：5：95 MeCN：H₂O + 10 mM 水性NH₄OAc；移動相B：95：5 MeCN：H₂O + 10 mM NH₄OAc；勾配：20分間にわたって5-45% Bとし、ついで100% Bで4分間保持する；流速：20 mL/分) に付して精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (5.5 mg、収率30%；LCMSにより96%純度) を無色の油として得た。LCMS：[M+H]⁺ = 470.3；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、5.54 (s, 2H)、4.76 (s, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.66-2.59 (m, 1H)、2.44 (s, 3H)、2.04-1.46 (m, 9H)、0.88 (td, J = 6.9、4.3 Hz, 2H)、0.64-0.58 (m, 2H)；hLPA₁ IC₅₀ = 1000 nM

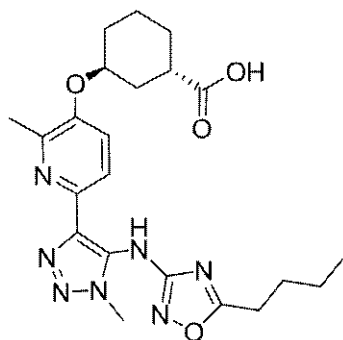
20

30

【0487】

実施例275. (1S,3S)-3-((6-(5-(5-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2 TFA塩

【化203】



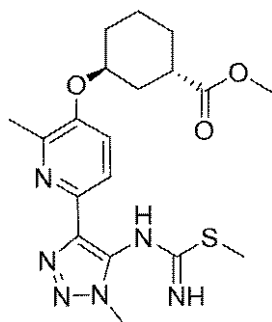
40

【0488】

50

275A. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-(イミノ(メチルチオ)メチル)アミノ)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

【化204】



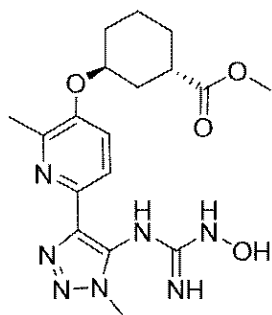
10

中間体18 (170mg、0.49ミリモル) および1,1'-チオカルボニルジ-2 (1H)-ピリドン (343mg、1.48ミリモル) のDCM (6.5mL) 中混合物を、室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。MeOH中2Mアンモニア (6.2mL、12.4ミリモル) を加え、該反応物を室温で4時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣をEtOH (2.5mL) に溶かし、MeI (0.092mL、1.48ミリモル) を添加した。該混合物を密封した試験管中にて50℃で2時間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。残渣をEtOAcに溶かし、NaHCO₃ 飽和水溶液 (2x) およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (12g SiO₂、ヘキサン中0-100% EtOAcの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (143mg、69%) を白色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 419.1; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.23 (d, J=8.5 Hz, 1H)、6.18 (brs, 2H)、4.73-4.67 (m, 1H)、3.89 (s, 3H)、3.71 (s, 3H)、2.84 (tt, J=10.4、3.9 Hz, 1H)、2.57 (s, 3H)、2.46 (s, 3H)、2.21-2.11 (m, 1H)、2.03-1.87 (m, 3H)、1.82-1.56 (m, 4H) [0489]

20

30

275B. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-(3-ヒドロキシグアニジノ)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート
【化205】



40

275A、iPr₂NEt (0.36mL、2.1ミリモル) およびNH₂OH·HCl (71mg、1.02ミリモル) のMeOH (3mL) 中混合物を、マイクロ波反応器中にて140℃で1時間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (12g SiO₂、DCM中0-10% MeOHの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (163mg、118%) を褐色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 404.1; ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.88 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.50 (d, J=8.8 Hz, 1H)、4.86-4.81 (m, 1H)、

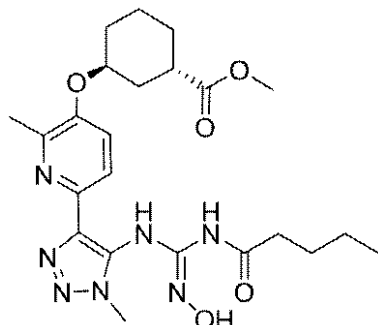
50

4.05 (s, 3H)、3.70 (s, 3H)、2.89–2.79 (m, 1H)、2.54 (s, 3H)、2.18–2.04 (m, 1H)、2.04–1.90 (m, 4H)、1.83–1.62 (m, 5H)

【0490】

275C. メチル (1S,3S)–3–((6–(5–((Z)–2–ヒドロキシ–3–ペンタノイルグアニジノ)–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–2–メチルピリジン–3–イル)オキシ)シクロヘキサン–1–カルボキシレート

【化206】



10

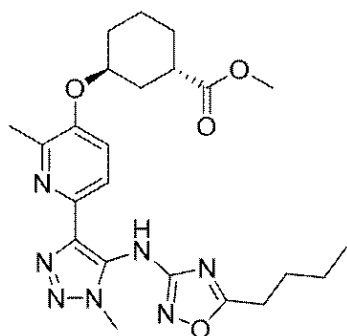
275B (70mg、0.17ミリモル)、ペンタン酸 (18mg、0.17ミリモル) および iPr_2NEt (36 μ L、0.21ミリモル) の $MeCN$ (1mL) 中溶液に、 $HATU$ (79mg、0.21ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で18時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。該粗生成物をクロマトグラフィー (4g SiO_2 、ヘキサン中0–100% $EtOAc$ の連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (32mg、38%) を白色の固体として得た。LCMS: $[M+H]^+ = 488.3$

20

【0491】

275D. メチル (1S,3S)–3–((6–(5–((5–ブチル–1,2,4–オキサジアゾール–3–イル)アミノ)–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–2–メチルピリジン–3–イル)オキシ)シクロヘキサン–1–カルボキシレート・2TFA塩

【化207】



30

275C (32mg、0.066ミリモル) および $HOAc$ (0.75 μ L、0.013ミリモル) のトルエン (2mL) 中混合物を、密封した試験管中にて110°Cで18時間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。該粗材料を分取HPLC: カラム: サンファイア プレプC18 OBD 5 μ 30x100mm; 移動相A: 10% $MeCN$ –90% H_2O –0.1% TFA; 移動相B: 90% $MeCN$ –10% H_2O –0.1% TFA; 勾配: 12分間にわたって20–100%Bとする; 流速: 40mL/分) に付して精製し、表記化合物 (12mg、26%) を白色の固体として得た。LCMS: $[M+H]^+ = 470.2$; ^1H NMR (500MHz、 CD_3OD) δ 7.80 (s, 2H)、4.97–4.88 (m, 1H)、4.06 (s, 3H)、3.70 (s, 3H)、2.88–2.75 (m, 3H)、2.62 (s, 3H)、2.16–2.07 (m, 1H)、2.02–1.

40

50

8.9 (m, 3H)、1.81–1.62 (m, 6H)、1.38 (dq, $J=15.0$ 、7.5 Hz, 2H)、0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

【0492】

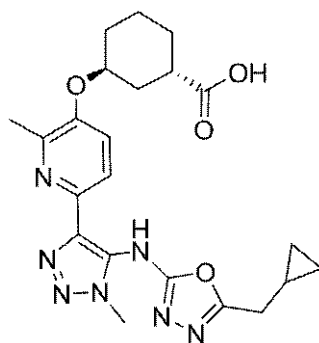
実施例 275

275D (12 mg、0.017 ミリモル) の THF (2 mL) / 水 (1 mL) 中溶液に、2 M 水性 LiOH (0.043 mL、0.086 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 18 時間攪拌し；その pH を 1 N 水性 HCl を用いて約 4 に調整した。該混合物を EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空下で濃縮した。該粗生成物を分取 HPLC (カラム：サンファイア プレプ C18 OBD 5 μ 30 x 100 mm；移動相 A：10% MeCN–90% H₂O–0.1% TFA；移動相 B：90% MeCN–10% H₂O–0.1% TFA；勾配：12 分間にわたって 20–100% B とする；流速：40 mL/分) に付して精製し、表記化合物 (2.5 mg、22%) を白色の固体として得た。LCMS：[M+H]⁺ = 456.1；¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 7.84–7.78 (m, 2H)、4.97–4.89 (m, 1H)、4.06 (s, 3H)、2.83–2.77 (m, 3H)、2.62 (s, 3H)、2.15–2.06 (m, 1H)、2.04–1.90 (m, 3H)、1.82–1.63 (m, 6H)、1.43–1.33 (m, 2H)、0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)；hLPA₁ IC₅₀ = 18 nM

【0493】

実施例 276. (1S,3S)–3–((6–(5–((5–(シクロプロピルメチル)–1,3,4–オキサジアゾール–2–イル)アミノ)–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–2–メチルピリジン–3–イル)オキシ)シクロヘキサン–1–カルボン酸・2 TFA 塩

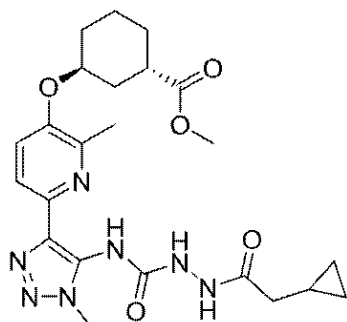
【化 208】



【0494】

276A. メチル (1S,3S)–3–((6–(5–(2–(2–シクロプロピルアセチル)ヒドラジン–1–カルボキシアミド)–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–2–メチルピリジン–3–イル)オキシ)シクロヘキサン–1–カルボキシレート

【化 209】



10

20

30

40

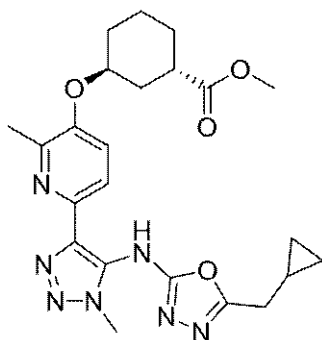
50

中間体 18 (30 mg、0.087 ミリモル) および NaHCO_3 (0.022 g、0.26 ミリモル) の 0°C での DCM/MeCN (各 1 mL) 中混合物に、トルエン中 20% ホスジン (0.14 mL、0.26 ミリモル) を添加した。該反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を DCM/MeCN (各 1 mL) に溶かし、その溶液 (0°C に冷却する) に、2-シクロプロピルアセトヒドラジド (0.030 g、0.26 ミリモル) および Et_3N (0.024 mL、0.17 ミリモル) を添加した。得られた混濁した混合物を 0°C で 30 分間、室温で 18 時間、および 65°C で 36 時間攪拌し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。該粗生成物をクロマトグラフィー (4 g SiO_2 、ヘキサン中 0–100% EtOAc の連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (13 mg、31%) を白色の固体として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486.2$; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 9.02 (br s, 1H)、8.29 (br s, 2H)、7.83 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H)、7.17 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H)、4.70–4.62 (m, 1H)、3.98 (s, 3H)、3.69 (s, 3H)、2.90–2.70 (m, 1H)、2.43 (s, 3H)、2.33–2.07 (m, 3H)、2.02–1.81 (m, 3H)、1.79–1.55 (m, 4H)、1.13–0.89 (m, 1H)、0.65–0.54 (m, 2H)、0.28–0.14 (m, 2H)

【0495】

276B. メチル (1S,3S)–3–((6–(5–((5–(シクロプロピルメチル)–1,3,4–オキサジアゾール–2–イル)アミノ)–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–2–メチルピリジン–3–イル)オキシ)シクロヘキサン–1–カルボキシレート・2TFA 塩

【化210】

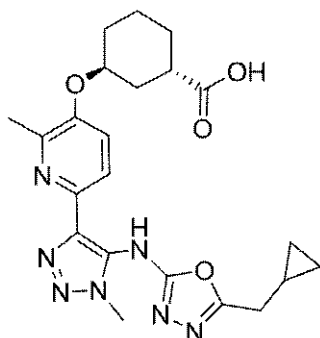


276A (13 mg、0.027 ミリモル)、 Et_3N (11 μL 、0.080 ミリモル) および 2,4,6-トリプロピル–1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン–2,4,6-トリオキシド (EtOAc 中 50%、0.048 mL、0.080 ミリモル) の MeCN (1 mL) 中混合物を、 100°C で 30 分間、ついでマイクロ波反応器中にて 135°C で 30 分間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取 HPLC (カラム: サンファイア プレプ C18 OBD 5 μ 30 x 100 mm; 移動相 A: 10% MeCN –90% H_2O –0.1% TFA; 移動相 B: 90% MeCN –10% H_2O –0.1% TFA; 勾配: 12 分間にわたって 20–100% とする; 流速: 40 mL/分) に付して精製し、表記化合物 (3 mg、16%) を白色の固体として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468.1$; ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) δ 7.90 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H)、7.80 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H)、4.95–4.91 (m, 1H)、4.00 (s, 3H)、3.73–3.67 (m, 3H)、2.90–2.80 (m, 1H)、2.67–2.50 (m, 5H)、2.18–2.05 (m, 1H)、2.03–1.89 (m, 3H)、1.84–1.61 (m, 4H)、0.95–0.86 (m, 1H)、0.54–0.47 (m, 2H)、0.24–0.16 (m, 2H)

【0496】

実施例 276. (1S,3S)–3–((6–(5–((5–(シクロプロピルメチル)–1,3,4–オキサジアゾール–2–イル)アミノ)–1–メチル–1H–1,2,3–ト

リアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2 T F A 塩
 【化 2 1 1】



10

表記化合物 (1.7 mg、53%、白色の固体) は、実施例 275 の合成について記載される操作に従って 276 B より製造された。LCMS: $[M+H]^+ = 454.1$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、5.10–4.93 (m, 1H)、4.00 (s, 3H)、3.56–3.46 (m, 1H)、2.84–2.74 (m, 1H)、2.58–2.49 (m, 5H)、2.15–2.05 (m, 1H)、2.05–1.87 (m, 3H)、1.82–1.63 (m, 4H)、0.94–0.85 (m, 1H)、0.55–0.45 (m, 2H)、0.23–0.15 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 446 nM
 【0497】

20

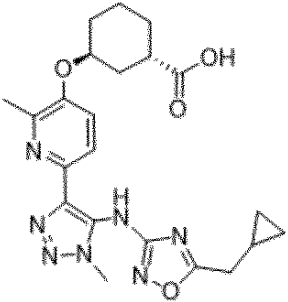
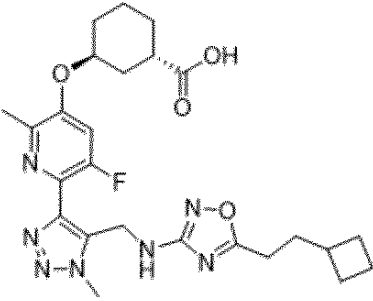
以下の実施例は表示される操作に従って合成された。

30

40

50

【表 1 2 1】

Ex #	構造 & 名称	分析 & 生物学的データ	方法
277	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(シクロプロピルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・ビス TFA 塩	LCMS, $[M+H]^+ = 454.3$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 - 7.74 (m, 2H), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.70 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 3H), 1.81 - 1.61 (m, 4H), 1.13 - 1.01 (m, 1H), 0.61 - 0.53 (m, 2H), 0.29 - 0.20 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 33 nM.	実施例 275
278	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(2-シクロプロピルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 514$; ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.56 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.64 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.61 - 2.56 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 3H), 1.81 - 1.53 (m, 13H); hLPA₁ IC₅₀ = 30 nM.	実施例42 中間体20

10

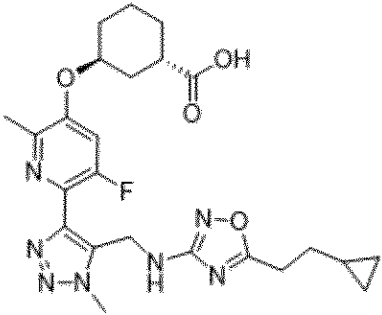
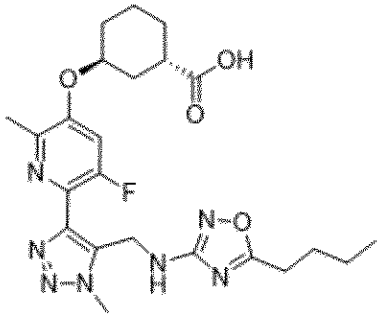
20

30

40

50

【表 1 2 2】

279	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-シクロプロピル-エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 500$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 7.14 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.63 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.74 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.96 - 1.76 (m, 4H), 1.67 - 1.47 (m, 6H), 0.75 - 0.63 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.00 (m, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 51 nM.	実施例42 中間体20
280	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 488$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 7.16 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.64 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.68 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.68 - 1.50 (m, 6H), 1.30 (m, 2H), 0.86 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 143 nM.	実施例42 中間体20

10

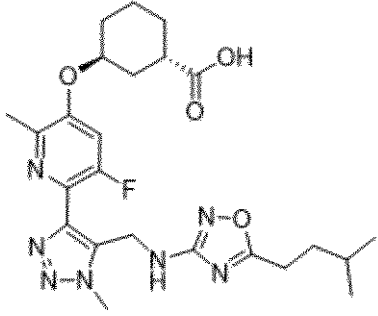
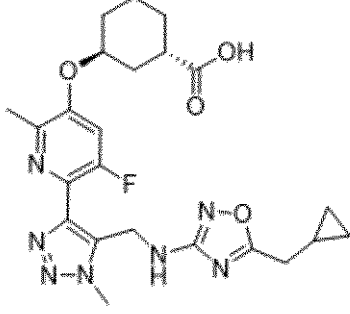
20

30

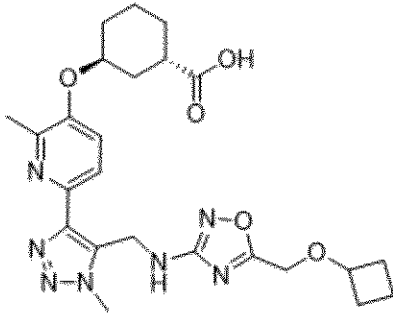
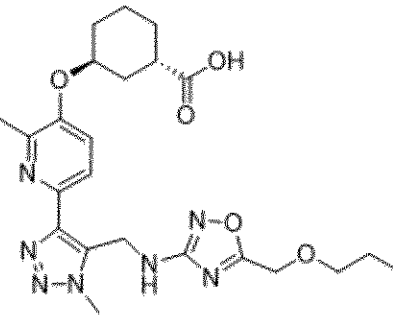
40

50

【表 1 2 3】

281	 (1S,3S)-3-((5-フルオロ-6-((5-((5-イソペンチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 502$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.62 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.68 - 2.62 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 3H), 1.66 - 1.45 (m, 7H), 0.84 (d, $J=5.5$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 67 nM.	実施例 42
282	 (1S,3S)-3-((6-((5-((5-シクロプロピルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 486$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 7.18 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.64 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.60 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 3H), 1.67 - 1.46 (m, 4H), 1.05 - 0.93 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.18 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 236 nM.	実施例42 中間体20

【表 1 2 4】

283	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(シクロブトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・TFA塩	LCMS, $[M+H]^+ = 498$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 5H), 1.66 - 1.39 (m, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 19 nM.	実施例 283
284	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((5-(プロポキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・TFA塩	LCMS, $[M+H]^+ = 486$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.68 - 1.46 (m, 6H), 0.85 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 24 nM.	実施例 285

【0498】

実施例 285. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-イソペンチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

10

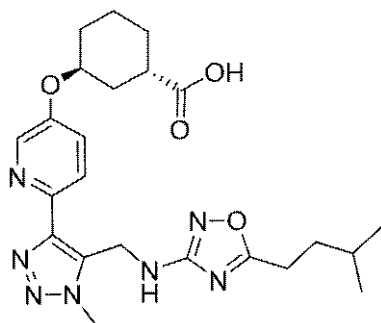
20

30

40

50

【化 2 1 2】

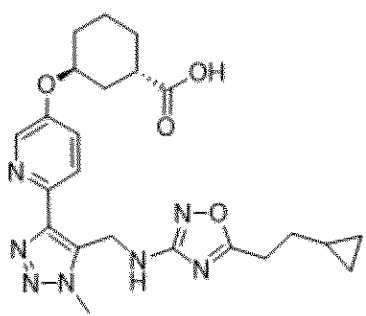
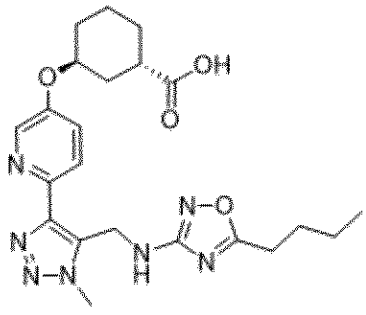


中間体 21 (32 mg、0.093 ミリモル)、5-イソペンチル-1,2,4-オキサジ
アゾール-3-アミン (14.4 mg、0.093 ミリモル) の MeOH (1 mL) 中溶液
に、HOAc (0.027 mL、0.46 ミリモル) を添加した。該反応物を 65℃ で 2 時
間加熱し、次に室温に冷却し、その後で NaBH₃CN (12 mg、0.19 ミリモル) を
添加した。該反応物を室温で 18 時間攪拌し；次に NaHCO₃ 飽和水溶液を添加した。
水層を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真
空下で濃縮した；生成物の LCMS: [M+H]⁺ = 484.2；残渣を THF/MeOH
(各 0.5 mL) に溶かし、2 M 水性 LiOH (0.13 mL、0.25 ミリモル) を添加し
た。該反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を H₂O (1 mL)
に溶かし、その pH を 1 N 水性 HCl を用いて約 3 に調整し、EtOAc (2 x 1 mL)
で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン (1 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)
させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取 LC/MS (カラム：ウォーターズ・エッ
クスブリッジ C18、19 x 200 mm、5-μm 粒子；ガードカラム：ウォーターズ・
エクスブリッジ C18、19 x 10 mm、5-μm 粒子；移動相 A：5：95 MeCN：
H₂O + 0.1% TFA；移動相 B：95：5 MeCN：
H₂O + 0.1% TFA；勾
配：20 分間にわたって 50-90% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する；流速：
20 mL/分) に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心
分離による蒸発を介して真空下で濃縮し、表記化合物 (ビス TFA 塩) (18.5 mg、0.
026 ミリモル、収率 41.9%) を無色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 4
70.2；¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.34 (br d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.09 (br d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.37 (dd, J = 8.8、2.
4 Hz, 1H)、4.67 (br s, 1H)、4.60 (s, 3H)、4.21 (s, 3H)、2.84 (dq, J = 8.8、4.4 Hz, 1H)、2.68-2.58 (m, 2H)、2.1
1-1.79 (m, 4H)、1.78-1.48 (m, 7H)、0.84 (d, J = 6.4 Hz、6H)；hLPA₁ IC₅₀ = 93 nM

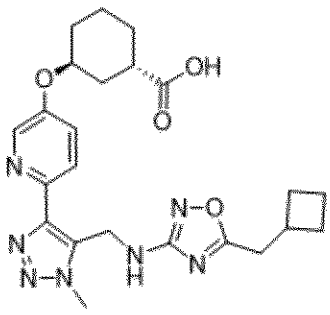
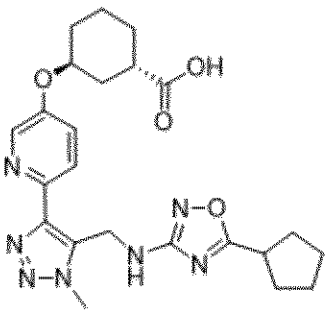
【 0 4 9 9 】

以下の表に列挙される実施例は、実施例 285 の合成について記載される合成式および中間体と同じ合成式および中間体を用い、（また、スキーム 1 にて示される合成式にて記載されるように）製造された。

【表 1 2 5】

Ex #	構造 & 名称	分析 & 生物学的データ
286	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-シクロプロピル-エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 468.3$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (br s, 1H), 8.12 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.54 - 7.31 (m, 1H), 5.78 (br s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.86 (dq, $J=8.8$, 4.3 Hz, 1H), 2.76 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.15 - 1.82 (m, 4H), 1.81 - 1.50 (m, 6H), 0.79 - 0.57 (m, 1H), 0.43 - 0.30 (m, 2H), -0.01 (d, $J=5.3$ Hz, 2H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 10$ nM.
287	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 456.2$; ^1H NMR (CDCl_3) δ: 8.54 (br s, 1H), 8.21 (br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.64 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.79 (br d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.30 (s, 3H), 2.74 (br t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.52-2.27 (m, 10H), 1.20-1.50 (m, 3H), 0.95 (br t, $J=7.2$ Hz, 3H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 124$ nM.

【表 1 2 6】

288	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(シクロブチルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 468.1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.22 (br s, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.87 (tt, $J=8.5, 4.3$ Hz, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 2H), 2.65 (dt, $J=15.3, 7.8$ Hz, 1H), 2.22 - 1.48 (m, 14H); hLPA₁ IC₅₀ = 34.1 nM.
289	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(シクロペンチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 468.1$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 8.37 (br s, 1H), 8.00 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.91-7.26 (m, 1H), 4.77 (br d, $J=4.5$ Hz, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.05-3.35 (m, 1H), 2.69 (br s, 1H), 1.99 (br d, $J=8.6$ Hz, 3H), 1.47-1.92 (m, 13H); hLPA₁ IC₅₀ = 50.7 nM.

10

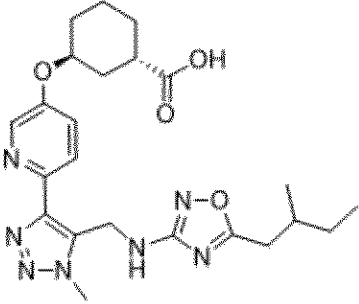
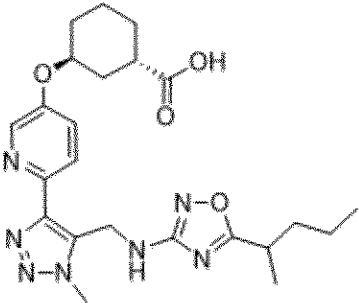
20

30

40

50

【表 1 2 7】

290	 (1S,3S)-3-((6-(1-メチル-5-(((5-(2-メチルブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸, ラセミ体	LCMS, $[M + H]^+ = 470.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=9.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.01 - 2.85 (m, 1H), 2.74 (dd, $J=15.0, 6.2$ Hz, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.75 (m, 6H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.46 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.19 (m, 1H), 0.99 - 0.87 (m, 6H); hLPA₁ $\text{IC}_{50} = 37.3$ nM.
291	 (1S,3S)-3-((6-(1-メチル-5-(((5-(ペンタン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸, ラセミ体	LCMS, $[M + H]^+ = 470.1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=9.0, 2.9$ Hz, 1H), 6.17 (br s, 1H), 4.80 (br d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.04 - 2.87 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.47 (m, 6H), 1.31 (d, $J=7.0$ Hz, 5H), 0.91 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); hLPA₁ $\text{IC}_{50} = 59.4$ nM.

10

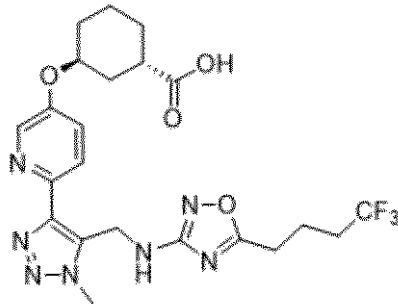
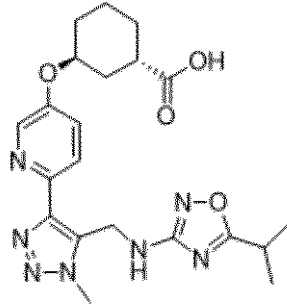
20

30

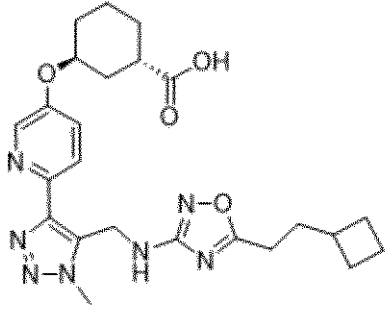
40

50

【表 1 2 8】

292	 (1S,3S)-3-((6-(1-メチル-5-(((5-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 510.2$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.36 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.20 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.77 (br d, $J=5.8$ Hz, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.82 (br t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.65 (br d, $J=3.4$ Hz, 1H), 2.25-2.40 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 1H), 1.73-1.90 (m, 5H), 1.66 (br d, $J=9.5$ Hz, 2H), 1.44-1.59 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 48.7 nM.
293	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 442.0$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 8.37 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.05 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.78 (br d, $J=5.6$ Hz, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.05 (dt, $J=13.9, 6.9$ Hz, 1H), 2.66-2.75 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.75-1.93 (m, 3H), 1.69 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 1.56 (br d, $J=10.7$ Hz, 2H), 1.23 (d, $J=6.9$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 613 nM.

【表 1 2 9】

294	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(2-シクロブチル-エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサ-ン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 482.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=9.0, 2.6$ Hz, 1H), 6.92 - 6.53 (m, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 1.99 (m, 4H), 1.98 - 1.75 (m, 9H), 1.73 - 1.53 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 33.4 nM.

【0500】

以下の実施例は、実施例 105 および 106 の製造について記載される操作に従って合成された。

10

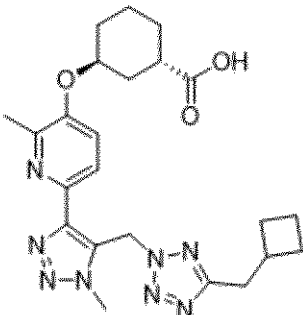
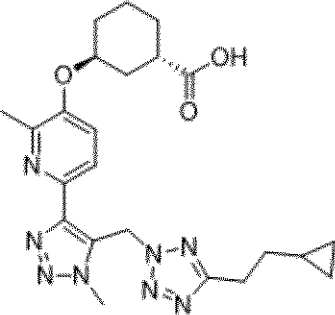
20

30

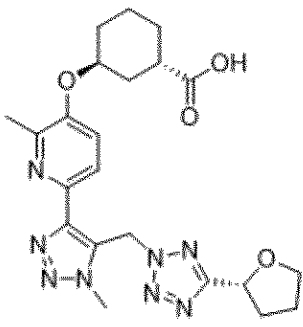
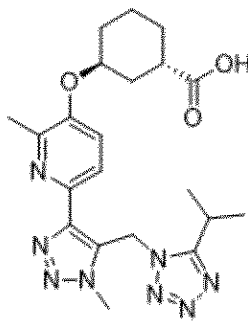
40

50

【表 1 3 0】

Ex #	構造&名称	分析&生物学的データ
295	 (1S,3S)-3-({[6-(5-{[5-(シクロブチル-メチル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル}-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 467.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.45 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.85 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.03 - 1.44 (m, 14H); hLPA₁ IC₅₀ = 102 nM.
296	 (1S,3S)-3-({[6-(5-{[5-(2-シクロプロピル-エチル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル}-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 467.4; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.45 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.84 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 3H), 1.64 - 1.44 (m, 6H), 0.67 - 0.60 (m, 1H), 0.28 (br d, J=7.6 Hz, 2H), -0.06 (br d, J=4.3 Hz, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 96 nM.

【表 1 3 1】

297	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-[1-メチル-5-({5-[(2R)-オキソラン-2-イル]-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 469; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.49 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.39 (br d, J=15.3 Hz, 1H), 6.25 (br d, J=15.3 Hz, 1H), 5.41 (br t, J=6.6 Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 3H), 1.65 - 1.44 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 92 nM.
298	 (1S,3S)-3-([2-メチル-6-([1-メチル-5-({5-(プロパン-2-イル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 441.4; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.51 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 3H), 1.66 - 1.46 (m, 4H), 1.21 (br t, J=5.8 Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 96 nM.

10

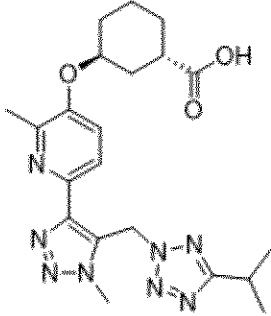
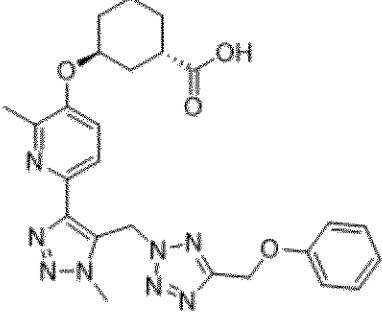
20

30

40

50

【表 1 3 2】

299	 (1S,3S)-3-([2-メチル-6-(1-メチル-5-([5-(プロパン-2-イル)-2-イル]-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 441.2; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.67 - 1.44 (m, 4H), 1.25 (d, J=7.0 Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 99 nM.
300	 (1S,3S)-3-([2-メチル-6-(1-メチル-5-([5-(フェノキシメチル)-2-イル]-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 505.3; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.45 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.02 - 6.90 (m, 3H), 6.57 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 3H), 1.64 - 1.43 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 98 nM.

10

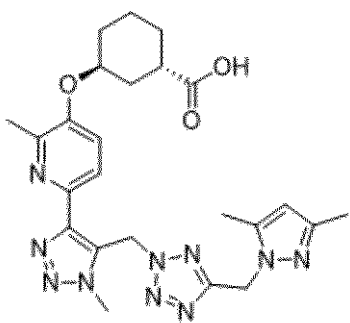
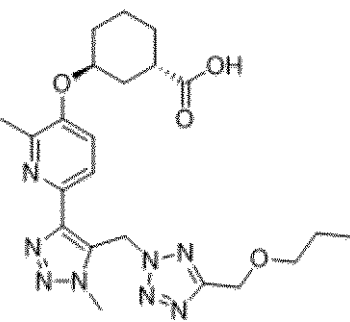
20

30

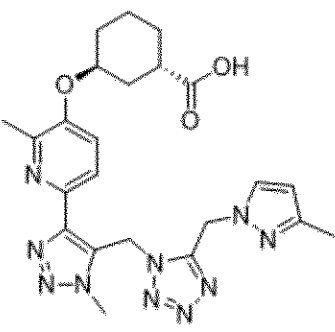
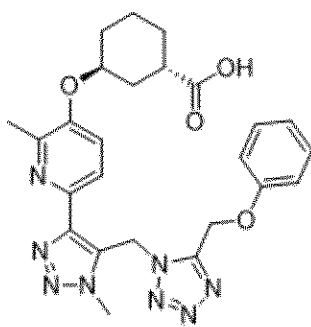
40

50

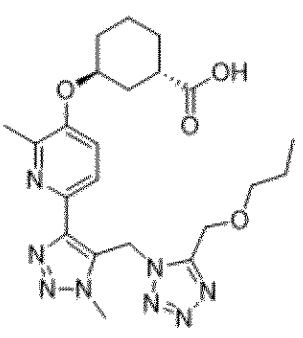
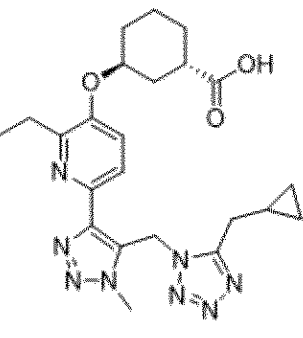
【表 1 3 3】

301	 (1S,3S)-3-({6-[5-({5-[(3,5-di メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル}メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 506.9; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.48 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 3H), 1.63 - 1.43 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 963 nM.
302	 (1S,3S)-3-({2-メチル-6-(1-メチル-5-({5-(プロポキシメチル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 471.3; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.44 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 4H), 1.61 - 1.42 (m, 6H), 0.76 (br t, J=7.3 Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 63 nM.

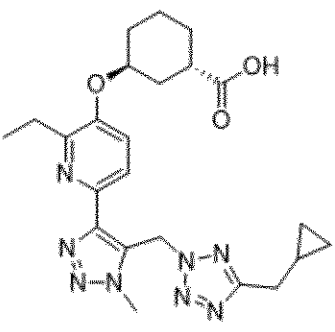
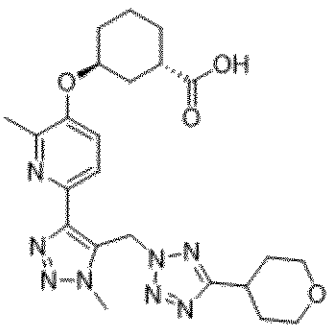
【表 1 3 4】

303	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-[1-メチル-5-({5-[(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $(M+H)^+ = 493.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.40 (br s, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 3H), 1.63 - 1.42 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 951 nM.
304	 (1S,3S)-3-([2-メチル-6-(1-メチル-5-({5-(フェノキシメチル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $(M+H)^+ = 505$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.35 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.84 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.69 (br s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.63 - 1.42 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 124 nM.

【表 1 3 5】

305	 (1S,3S)-3-([2-メチル-6-(1-メチル-5-([5-(プロポキシメチル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル]メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 471.2; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.29 (br t, J=6.6 Hz, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 3H), 1.63 - 1.39 (m, 6H), 0.76 (br t, J=7.3 Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 243 nM.
306	 (1S,3S)-3-([6-(5-([5-(シクロプロピル-メチル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル]メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-エチルピリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 467.3; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.51 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.84 - 2.72 (m, 4H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.67 - 1.43 (m, 4H), 1.13 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.04 - 0.95 (m, 1H), 0.44 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 0.08 (br d, J=4.6 Hz, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 205 nM.

【表 1 3 6】

307	 (1S,3S)-3-([6-(5-([5-(シクロプロピル-メチル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-エチルピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサ-ン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 467; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 4H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.64 - 1.44 (m, 4H), 1.19 (br t, J=7.5 Hz, 3H), 1.06 - 0.98 (m, 1H), 0.43 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 0.16 (br d, J=4.6 Hz, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 32 nM.
308	 (1S,3S)-3-([2-メチル-6-(1-メチル-5-([5-(オキサン-4-イル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサ-ン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 483.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.45 (m, 11H); hLPA₁ IC₅₀ = 714 nM.

10

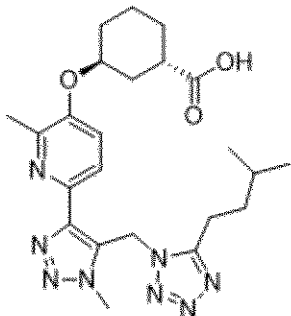
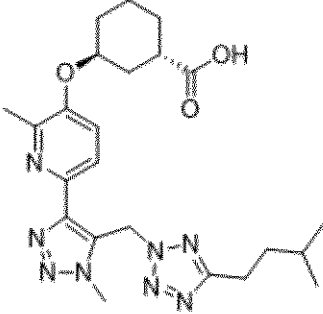
20

30

40

50

【表 1 3 7】

309	 (1S,3S)-3-([2-メチル-6-(1-メチル-5-([5-(3-メチルブチル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル]メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 469.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.65 - 1.37 (m, 7H), 0.75 (d, J=6.4 Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 191 nM.
310	 (1S,3S)-3-([2-メチル-6-(1-メチル-5-([5-(3-メチルブチル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 469.3; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.76 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.64 - 1.42 (m, 7H), 0.84 (d, J=6.1 Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 24 nM.

10

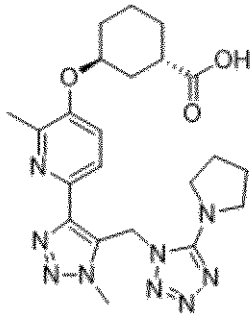
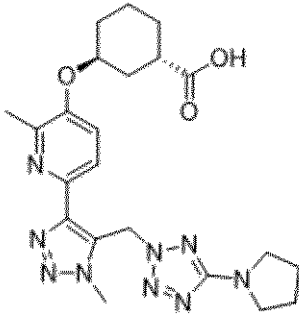
20

30

40

50

【表 1 3 8】

311	 (1S,3S)-3-{[2-メチル-6-(1-メチル-5-{[5-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル]メチル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 468.2; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.46 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.07 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 6H), 1.83 - 1.72 (m, 3H), 1.63 - 1.43 (m, 4H); hLPA_i IC₅₀ = 605 nM.
312	 (1S,3S)-3-{[2-メチル-6-(1-メチル-5-{[5-(ピロリジン-1-イル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 468.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.46 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.35 (br d, J=1.8 Hz, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 8H), 1.65 - 1.44 (m, 4H); hLPA_i IC₅₀ = 234 nM.

10

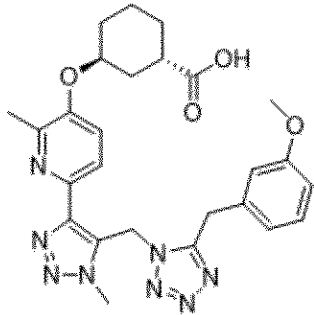
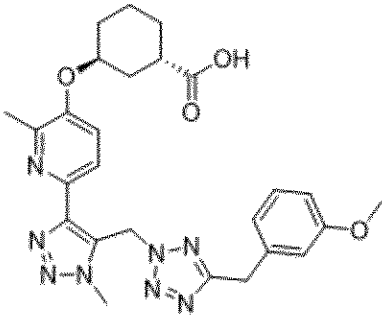
20

30

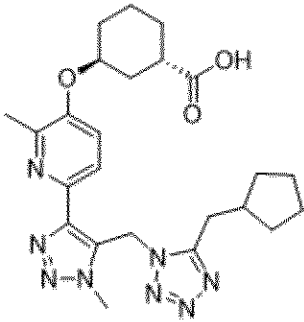
40

50

【表 1 3 9】

313	 (1S,3S)-3-((6-((5-((3-メトキシ-フェニル)メチル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル}メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 519.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.80 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 2H), 6.32 (br d, J=6.1 Hz, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 3H), 1.65 - 1.47 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 277 nM.
314	 (1S,3S)-3-((6-((5-((3-メトキシ-フェニル)メチル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル}メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 519.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 3H), 6.50 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.65 - 1.44 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 12 nM.

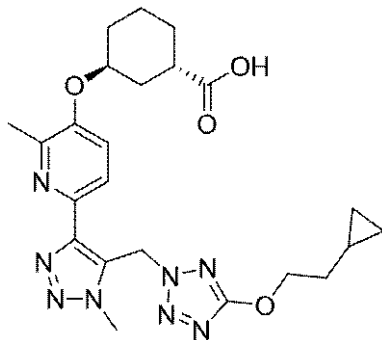
【表 140】

315	 (1S,3S)-3-({[6-(5-{[5-(シクロペンチル-メチル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル]メチル}-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキサ-ン-1-カルボン酸	LCMS, (M+H)⁺ = 480.9; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.84 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.66 - 1.38 (m, 11H); hLPA₁ IC₅₀ = 154 nM.

【0501】

実施例 316. (1S,3S)-3-((6-(5-(5-(2-シクロプロピルエトキシ)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサ-ン-1-カルボン酸

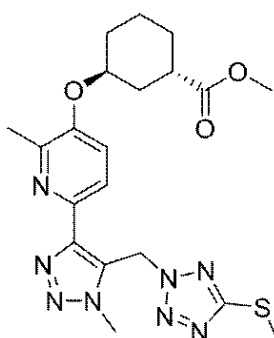
【化 213】



【0502】

316A. メチル (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(5-(メチルチオ)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサ-ン-1-カルボキシレート

【化 214】

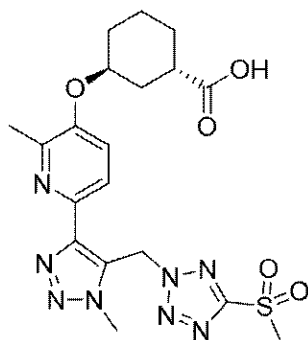


中間体 5 (1.80 g、4.25 ミリモル)、5-(メチルチオ)-2H-テトラゾール (1.09 g、9.35 ミリモル)、および iPr_2NEt (3.0 mL、17.0 ミリモル) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 中混合物を、マイクロ波反応器中にて 100℃ で 1 時間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。残渣をクロマトグラフィー (80 g SiO_2 、15 分間に及ぶヘキサン中 0-100% $EtOAc$ の連続勾配に付す、60 mL/分) に供し、表記化合物 (1.14 g、59%) を無色の粘性の油として得た。LCMS: $[M+H]^+ = 459.1$

【0503】

316B. (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-(メチルスルホニル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化215】



316A (0.360 g、0.785 ミリモル) の THF (3 mL) および MeOH (1 mL) 中溶液に、4 M 水性 LiOH (0.981 mL、23.9 ミリモル) を添加した。該反応物を室温で 2 時間攪拌し、その後でオキソン (0.531 g、0.864 ミリモル) および水/MeOH (各 1 mL) を添加した。該反応物を室温で一夜攪拌し、ついで濾過し；濾液を真空下で濃縮した。残渣を分取 HPLC: フェノメネックス・アキシア・ルナカラム (30 x 75 mm) ; 15 分間に及ぶ 0-100% B に付し、ついで 40 mL/分で、B で 3 分間保持する；溶媒 A = 10% MeCN、90% H_2O 、0.10% TFA；溶媒 B = 90% MeCN、10% H_2O 、0.10% TFA) に付して精製し、表記化合物 (0.211 g、56%) を無色の粘性の油として得た。LCMS: $[M+H]^+ = 477.2$

【0504】

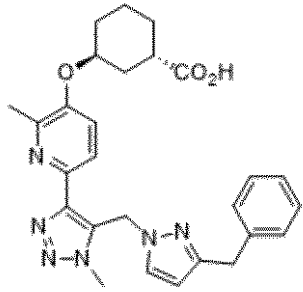
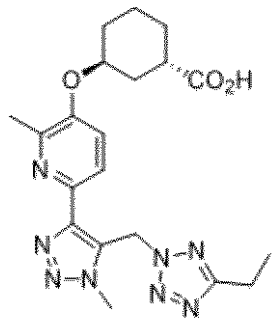
実施例 316

316B (15 mg、0.031 ミリモル) および 2-シクロプロピルエタン-1-オール (0.008 mg、0.094 ミリモル) の室温での THF (0.32 mL) 中溶液に、トルエン中 0.5 M $KN(TMS)_2$ (0.264 mL、0.132 ミリモル) を滴下して加えた。該反応物を室温で一夜攪拌し、次に DCM と 1 N 水性 HCl との間に分配させ、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した。その pH を 1 N 水性 HCl で約 3-4 に調整した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取 LC/MS (カラム: エクスブリッジ C18、200 mm x 19 mm、5- μm 粒子；移動相 A: 5:95 MeCN: H_2O : 10 mM 水性 NH_4OAc ；移動相 B: 95:5 MeCN: H_2O : 10 mM 水性 NH_4OAc ；勾配: 15% B で 0 分間保持し、20 分間にわたって 15-55% B とし、ついで 100% B で 4 分間保持する；流速: 20 mL/分；カラム温度: 25℃) に付して精製した。フラクションの収集は MS シグナルによってトリガーに供された。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させた。表記化合物 (10 mg、62%) を無色の粘性油として得た。LCMS: $[M+H]^+ = 483.32$. ^1H NMR (500 MHz、 $DMSO-d_6$) δ 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)、7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)、6.41 (s, 2H)、4.76 (brs, 1H)、4.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)、4.14 (s, 3H)、2.64-2.58 (m, 1H)、2.38 (s, 3H)、1.99 (brd,

$J = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H), 1.84 (br d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1 H), $1.81 - 1.73$ (m, 2 H), 1.58 (q, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 4 H), $1.55 - 1.42$ (m, 2 H), 0.72 (br d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H), $0.39 - 0.34$ (m, 2 H), $0.06 - 0.02$ (m, 2 H); hLPA₁ IC₅₀ = 22 nM
【0505】

以下の実施例は、表中にて特定される実施例の製造について記載される操作に従って合成された。

【表141】

Ex #	構造&名称	分析&生物学的データ	方法
317	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-ベンジル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 487.1$; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (br s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 6H), 7.00 (br d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.06 - 5.85 (m, 4H), 4.78 (br s, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.54 (br s, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.44 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 63 nM.	実施例 80
318	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-エチル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 427.0$; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.01 (br d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.45 (m, 4H), 1.24 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 414 nM.	実施例 105,106

10

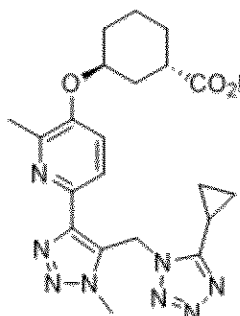
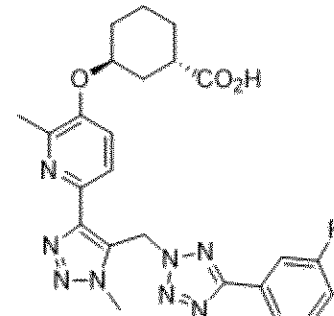
20

30

40

50

【表 1 4 2】

319	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-シクロプロピル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 439.0$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.92 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.06 - 1.41 (m, 8H), 1.08 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 0.99 (br s, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 673 nM.	実施例 105,106
320	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-フルオロ-フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 493.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.76 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.60 (q, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.38 (br t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.98 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 3H), 1.66 - 1.42 (m, 4H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 58 nM.	実施例 105,106

10

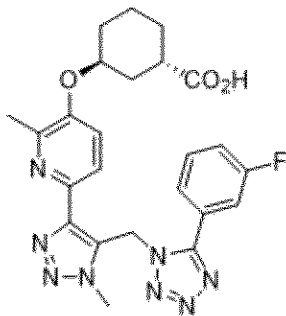
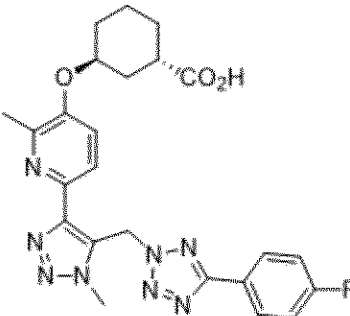
20

30

40

50

【表 1 4 3】

321	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(3-フルオロ-フェニル)-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 493.0$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.45 (br t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.71 (br s, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 3H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.00 - 1.79 (m, 5H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.62 - 1.37 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 428 nM.	実施例 105,106
322	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-フルオロ-フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 492.9$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (br t, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45 (br d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.36 (br t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.60 (s, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.62 (br t, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.99 (br d, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.70 - 1.43 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 243 nM.	実施例 105,106

10

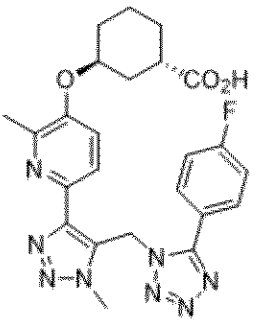
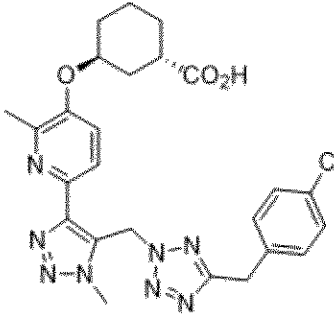
20

30

40

50

【表 1 4 4】

323	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-フルオロ-フェニル)-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 493.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (br t, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 6.37 (s, 2H), 4.70 (br s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.00 - 1.67 (m, 7H), 1.62 - 1.37 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 414 nM.	実施例 105,106
324	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-クロロ-ベンジル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 523.1$ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.24 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.54 - 6.45 (m, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.95 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 3H), 1.67 - 1.43 (m, 4H), 1個のプロトンが水抑制領域にある; hLPA₁ IC₅₀ = 38 nM.	実施例 105,106

10

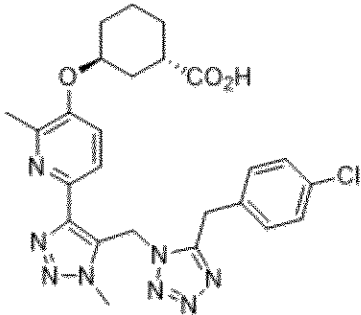
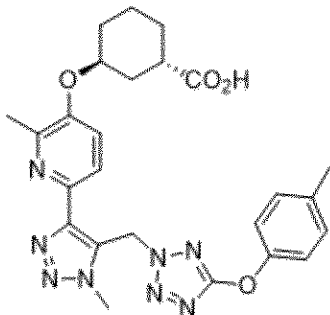
20

30

40

50

【表 1 4 5】

325	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-クロロベンジル)-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 523.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.09 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.36 - 6.24 (m, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.61 (br t, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.00 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 3H), 1.67 - 1.42 (m, 4H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 167 nM.	実施例 105,106
326	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((5-(p-トリルオキシ)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 505.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.20 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.08 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.45 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.01 (br d, $J=13.3$ Hz, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.69 - 1.44 (m, 4H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 23 nM.	実施例 316

10

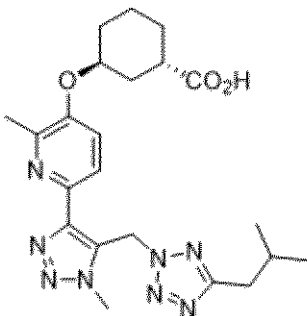
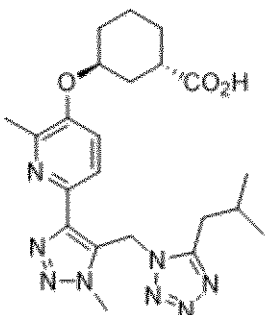
20

30

40

50

【表 1 4 6】

327	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-イソブチル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 455.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.71 - 2.57 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.06 - 1.71 (m, 5H), 1.67 - 1.43 (m, 4H), 0.83 (d, $J=6.7$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 28 nM.	実施例 105,106
328	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-イソブチル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 455.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.76 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.60 (br t, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.67 - 1.42 (m, 4H), 0.77 (d, $J=6.4$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 118 nM.	実施例 105,106

10

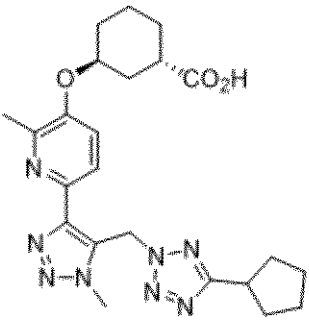
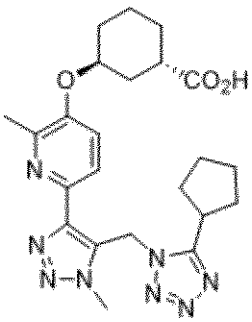
20

30

40

50

【表 1 4 7】

329	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-シクロペンチル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 467.0$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.01 (br d, $J=8.1$ Hz, 3H), 1.91 - 1.44 (m, 14H); hLPA₁ IC₅₀ = 14 nM.	実施例 105,106
330	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-シクロペンチル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 467.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.58 (br d, $J=10.7$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.98 (br d, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.91 - 1.41 (m, 16H); hLPA₁ IC₅₀ = 385 nM.	実施例 105,106

10

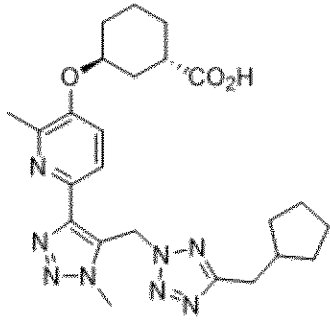
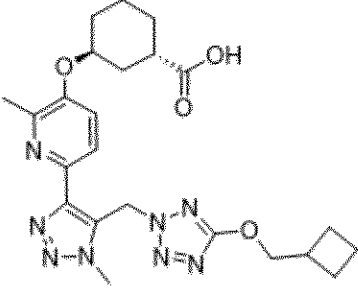
20

30

40

50

【表 1 4 8】

331	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(シクロペンチル-メチル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 480.9$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.54 - 6.45 (m, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.77 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (dt, $J=15.1$, 7.5 Hz, 1H), 2.00 (br d, $J=13.6$ Hz, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.67 - 1.40 (m, 10H), 1.20 - 1.09 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 7 nM.	実施例 105,106
332	 (1S,3S)-3-([6-(5-([5-(シクロブチル-メトキシ)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 482.9$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.23 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.98 (br d, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 7H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 30 nM.	実施例 316

10

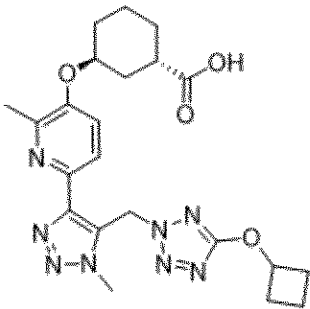
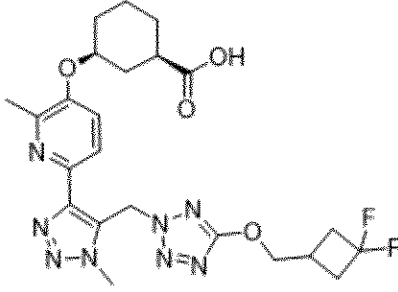
20

30

40

50

【表 1 4 9】

333	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-シクロプロトキシ-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 469.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 4.92 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.58 (br s, 1H), 2.40 - 2.36 (m, 3H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.96 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.64 - 1.46 (m, 5H); hLPA₁ IC₅₀ = 48 nM.	実施例 316
334	 (1R,3S)-3-[(6-{5-[(5-{(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)メトキシ]-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル}メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 519.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.39 (br s, 1H), 4.32 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.68 - 2.52 (m, 3H), 2.47 - 2.36 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 2.01 (br d, $J=12.2$ Hz, 1H), 1.82 (br t, $J=14.3$ Hz, 2H), 1.45 - 1.23 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 258 nM.	実施例 316

10

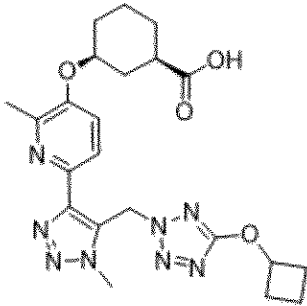
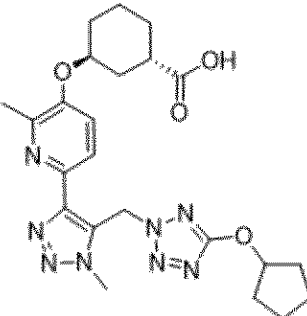
20

30

40

50

【表 1 5 0】

335	 (1R,3S)-3-[(6-{5-[(5-シクロブトキシ-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 469.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.90 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.31 (s, 5H), 2.21 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 3H), 1.86 - 1.70 (m, 3H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 405 nM.	実施例 316
336	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-(シクロペンチル-オキシ)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 483.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.53 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 2H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.71 (br s, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 3H), 1.79 (br s, 1H), 1.76 - 1.61 (m, 7H), 1.57 (br s, 4H), 1.50 (br s, 1H); 水抑制のため ^1H NMRにおいてトリアゾール-CH₃を失う; hLPA₁ IC₅₀ = 67 nM.	実施例 316

10

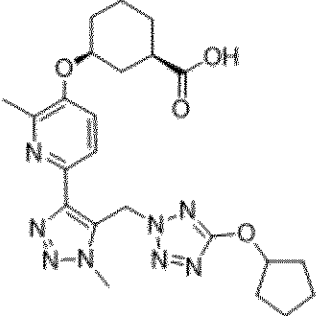
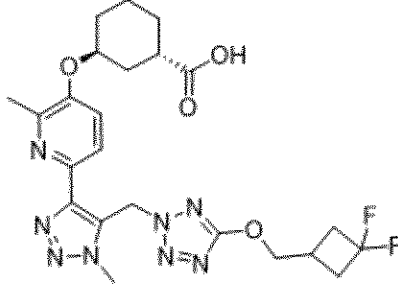
20

30

40

50

【表 1 5 1】

337	 (1R,3S)-3-({[6-(5-{[5-(シクロペンチルオキシ)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル}-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 483.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.39 - 6.34 (m, 2H), 5.06 (br s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.32 (s, 4H), 2.21 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 2.01 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 4H), 1.74 - 1.53 (m, 6H), 1.37 (q, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.32 - 1.19 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 546 nM.	実施例 316
338	 (1S,3S)-3-({[6-[5-({[3,3-ジフルオロ-シクロブチル]メトキシ}-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 519.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.34 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.70 - 2.57 (m, 4H), 2.48 - 2.36 (m, 5H), 1.99 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.51 (br d, $J=15.9$ Hz, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 43 nM.	実施例 316

10

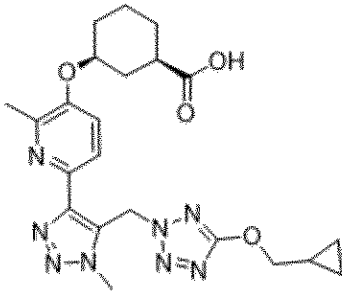
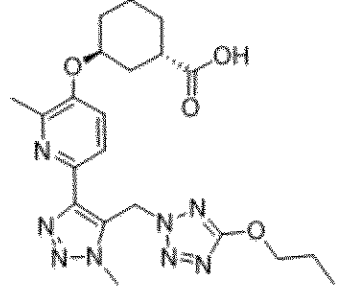
20

30

40

50

【表 1 5 2】

339	 (1R,3S)-3-[[6-(5-[[5-(シクロプロピルメトキシ)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 469$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.38 (br s, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 3H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (br d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.00 (br s, 1H), 1.91 - 1.69 (m, 2H), 1.46 - 1.23 (m, 4H), 1.19 (br s, 1H), 0.51 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 0.29 (br d, $J=4.3$ Hz, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 192 nM.	実施例 316
340	 (1S,3S)-3-[(2-メチル-6-(1-メチル-5-[(5-プロポキシ-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 457.22$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.21 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.98 (br d, $J=14.3$ Hz, 1H), 1.84 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 3H), 1.47 (br s, 1H), 0.89 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 97 nM.	実施例 316

10

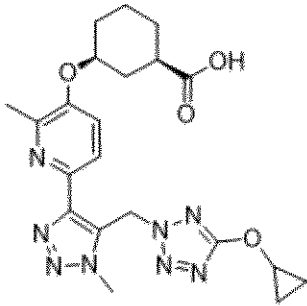
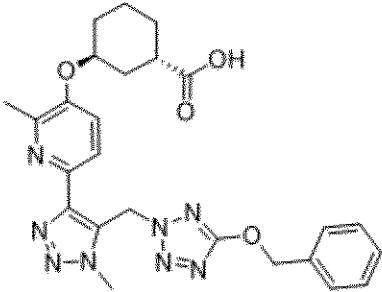
20

30

40

50

【表 1 5 3】

341	 (3S)-3-[(6-{5-[(5-シクロプロポキシ-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 455.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.46 - 6.39 (m, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.61 (br t, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.00 (br d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.85 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.64 - 1.42 (m, 4H), 0.74 (d, $J=4.6$ Hz, 4H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 81$ nM.	実施例 316
342	 (1S,3S)-3-[[6-{5-[(5-(ベンジルオキシ)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル}オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 505.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.46 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.40 (br s, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 6.42 (br s, 2H), 5.33 (br s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.59 (br s, 1H), 2.36 (br s, 3H), 1.98 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 1.84 (br d, $J=10.6$ Hz, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.64 - 1.43 (m, 4H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 11$ nM.	実施例 316

10

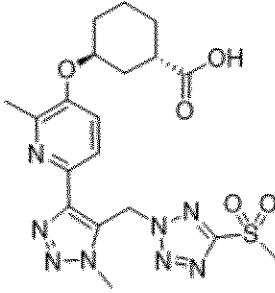
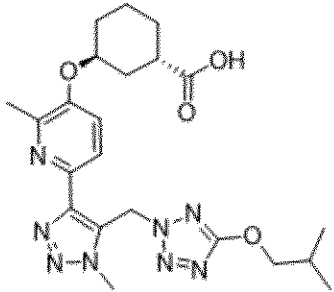
20

30

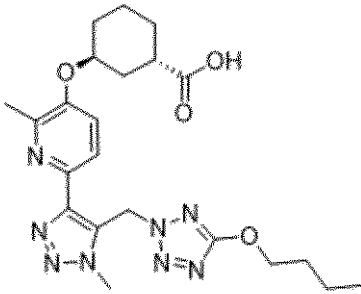
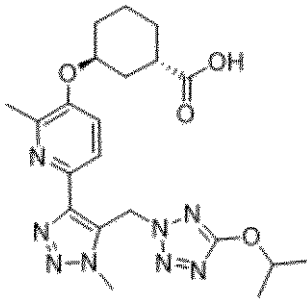
40

50

【表 1 5 4】

343	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-メタン-スルホニル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 477.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (br d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.83 (br d, $J=11.3$ Hz, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 2H), 1.46 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 1100$ nM.	実施例 316
344	 (1S,3S)-3-[[2-メチル-6-(1-メチル-5-[(5-(2-メチルプロポキシ)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 471.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.45 (br d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.38 (br s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.04 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.59 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.82 (br s, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 3H), 1.47 (br s, 1H), 0.93 - 0.86 (m, 7H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 25$ nM.	実施例 316

【表 1 5 5】

345	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-ブトキシ-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 471.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.26 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.60 (br s, 2H), 2.48 - 2.30 (m, 3H), 1.99 (br d, $J=14.3$ Hz, 1H), 1.84 (br d, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 5H), 1.47 (br d, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.41 - 1.28 (m, 2H), 0.86 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 32 nM.	実施例 316
346	 (1S,3S)-3-{[2-メチル-6-(1-メチル-5-[[5-(プロパン-2-イルオキシ)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 457.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.83 (dt, $J=12.3$, 6.2 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 1.99 (br d, $J=14.6$ Hz, 1H), 1.84 (br d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.52 (br s, 1H), 1.47 (br d, $J=12.2$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J=6.1$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 49 nM.	実施例 316

10

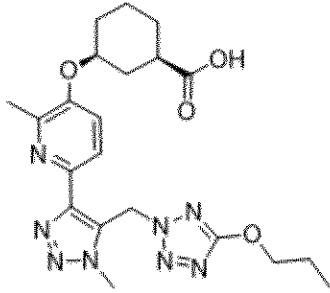
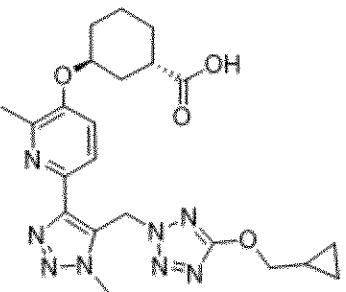
20

30

40

50

【表 1 5 6】

347	 (1R,3S)-3-[(2-メチル-6-{1-メチル-5-[(5-プロポキシ-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}ピリジン-3-イル)オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 457.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.40 (br t, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.43 (br t, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (br d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.03 (br d, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.88 - 1.66 (m, 4H), 1.47 - 1.24 (m, 4H), 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 270 nM.	実施例 316
348	 (1S,3S)-3-[[6-{5-[[5-(シクロプロピル-メトキシ)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 469.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 5H), 2.60 (br s, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 3H), 1.99 (br d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.84 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 3H), 1.48 (br s, 1H), 1.27 - 1.07 (m, 1H), 0.52 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 0.30 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 26 nM.	実施例 316

10

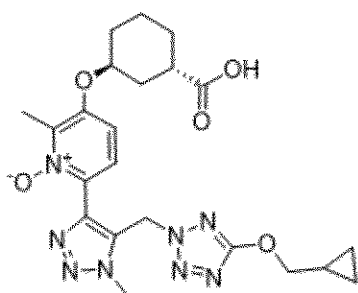
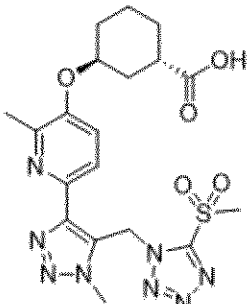
20

30

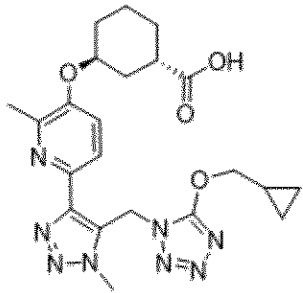
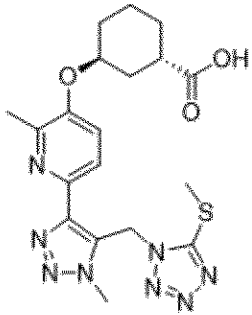
40

50

【表 1 5 7】

349	 3-(((1S,3S)-3-カルボキシシクロヘキシル) オキシ)-6-(5-([5-(シクロプロピルメトキシ)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-1-イル)ウム-1-オレート	LCMS, $[M+H]^+ = 485.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.82 (br s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.97 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.78 - 2.57 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.02 (br d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 3H), 1.67 - 1.45 (m, 4H), 1.14 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 0.57 - 0.43 (m, 2H), 0.26 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 304 nM.	実施例 316
350	 (1S,3S)-3-(((6-((5-((5-(メタンスルホニル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサ-1-カルボン酸	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.57 - 6.49 (m, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.55 (s, 5H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.66 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 1238 nM.	実施例 316

【表 1 5 8】

351	 (1S,3S)-3-({[6-(5-{[5-(シクロプロピル-メトキシ)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル]メチル}-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 469.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.03 - 5.96 (m, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.26 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 2.47 - 2.32 (m, 4H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 5H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.52 (br s, 2H), 0.54 - 0.48 (m, 2H), 0.33 - 0.29 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 152 nM.	実施例 316
352	 (1S,3S)-3-({[2-メチル-6-(1-メチル-5-({[5-(メチルスルファニル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル]メチル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 445.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (br s, 1H), 1.75 (br d, $J=11.0$ Hz, 3H), 1.62 - 1.41 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 580 nM.	実施例 316

10

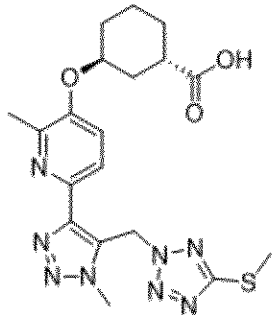
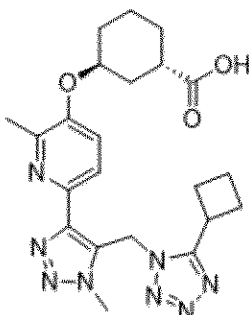
20

30

40

50

【表 1 5 9】

353	 (1S,3S)-3-([2-メチル-6-(1-メチル-5-([5-(メチルスルファニル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 445.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.59 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.99 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.84 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.77 (br d, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.60 (br d, $J=9.8$ Hz, 2H), 1.50 (br d, $J=18.6$ Hz, 2H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 800$ nM.	実施例 316
354	 (1S,3S)-3-([6-{5-[(5-シクロブチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 453.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.00 - 3.86 (m, 1H), 2.61 (br s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.19 (m, 4H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.64 (br d, $J=9.5$ Hz, 2H), 1.54 (br d, $J=7.7$ Hz, 2H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 226$ nM.	実施例 316

10

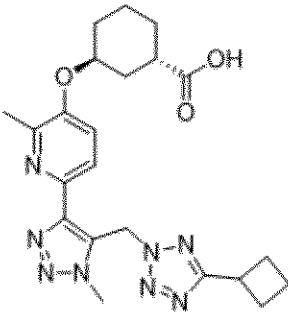
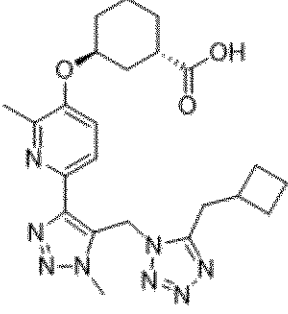
20

30

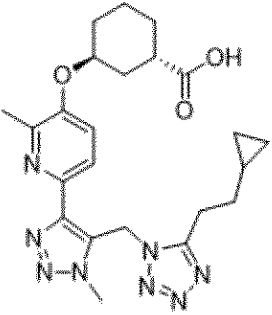
40

50

【表 160】

355	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-シクロブチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 453.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 2.63 (br s, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 5H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.92 (br d, $J=5.0$ Hz, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 3H), 1.63 (br d, $J=10.4$ Hz, 2H), 1.53 (br d, $J=11.5$ Hz, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 32 nM.	実施例 316
356	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-(シクロブチル-メチル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル]メチル}-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 467$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.98 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.01 (br d, $J=14.3$ Hz, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 4H), 1.65 - 1.44 (m, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 146 nM.	実施例 316

【表 1 6 1】

357	 (1S,3S)-3-({6-(5-({5-(2-シクロプロピル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル]メチル}-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 467.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.29 (br s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.91 (br s, 1H), 1.80 (br d, $J=11.9$ Hz, 3H), 1.61 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 1.53 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 0.59 (br s, 1H), 0.30 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), -0.09 (br d, $J=4.3$ Hz, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 332 nM.	実施例 316

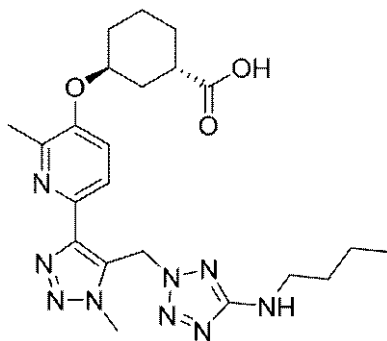
10

20

【0506】

実施例 362. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ブチルアミノ)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化 2 1 6】



30

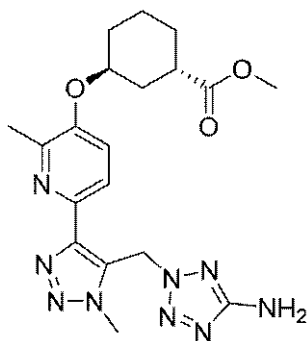
【0507】

362A. メチル (1S,3S)-3-((6-(5-((5-アミノ-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

40

50

【化 2 1 7】

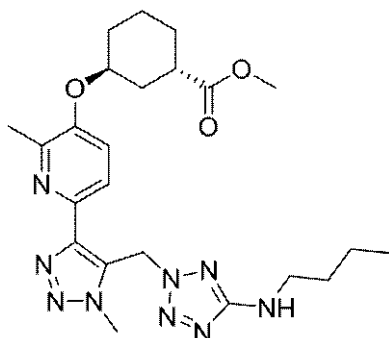


中間体 5 (200 mg、0.472 ミリモル)、2H-テトラゾール-5-アミン (48 mg、0.567 ミリモル)、および Cs_2CO_3 (185 mg、0.567 ミリモル) の MeCN (4.7 mL) 中混合物を、室温で一夜攪拌し、次に真空下で部分的に濃縮した。該混合物を DCM と 50% 飽和水性 NH_4Cl との間に分配させ、室温で 15 分間攪拌した。有機層を分離し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮させた。残渣をクロマトグラフィー (12 g SiO_2 ; 20 分間に及ぶ DCM 中 0–25% MeOH の連続勾配に付す、30 mL/分) に供し、表記化合物 (204 mg、100%) を白色の泡沫体として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428.3$

【0508】

362B. メチル (1S,3S)-3-(6-(5-(5-(ブチルアミノ)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボキシレート

【化 2 1 8】



362A (40 mg、0.094 ミリモル)、1-ブロモブタン (15 mg、0.103 ミリモル)、 Bu_4NI (3 mg、0.009 ミリモル)、および Cs_2CO_3 (0.037 g、0.112 ミリモル) の MeCN (0.94 mL) 中混合物を、室温で一夜攪拌し、ついで真空下で部分的に濃縮させた。残渣を DCM と 50% 飽和水性 NH_4Cl との間に分配させ、室温で 15 分間攪拌した。有機層を分離し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮させた。残渣をクロマトグラフィー (12 g SiO_2 ; 10 分間に及ぶヘキサン中 0–100% EtOAc の連続勾配に付す、30 mL/分) に供し、表記化合物 (17 mg、39%) を無色の粘性の油として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484.2$

【0509】

実施例 362

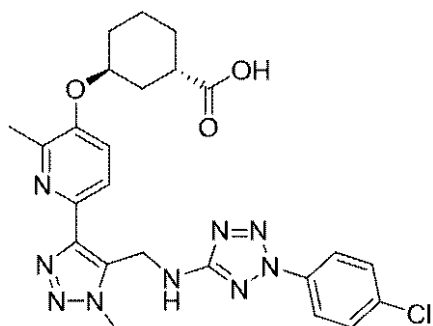
362B (5 mg、0.010 ミリモル) の室温での THF/MeOH (0.16 mL/0.05 mL) 中溶液に、2M 水性 LiOH (50 μL 、0.10 ミリモル) を添加した。該反応物を室温で一夜攪拌し、次に DCM と 1N 水性 HCl との間に分配させた。該混合物を室温で 15 分間攪拌し、その pH を 1N 水性 HCl で 3–4 に調整した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、次に真空下で濃縮した。該粗生成物を分取 LC/MS (カラム

：エクスブリッジ C18、200mm x 19mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 MeCN：H₂O + 10mM 水性 NH₄OAc；移動相 B：95：5 MeCN：H₂O + 10mM 水性 NH₄OAc；勾配：15% B で 0 分間保持し、20 分間にわたって 15 – 55% B とし、次に 100% B で 4 分間保持する；流速：20mL / 分；カラム温度：25℃) に付して精製した。フラクションの収集は MS シグナルによってトリガーに供され；所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (2mg、33%) を無色の粘性の油として得た。LCMS：[M+H]⁺ = 470.4；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 7.90 (d, J=8.5Hz, 1H)、7.57 (d, J=8.9Hz, 1H)、7.45 (t, J=5.5Hz, 1H)、5.93–5.85 (m, 2H)、4.79 (brs, 1H)、4.07 (s, 3H)、3.29–3.23 (m, 2H)、2.62–2.52 (m, 1H)、2.48–2.45 (m, 3H)、1.96 (brd, J=14.0Hz, 1H)、1.84–1.75 (m, 3H)、1.62 (brd, J=8.9Hz, 2H)、1.52 (brd, J=15.6Hz, 2H)、1.39 (quin, J=7.2Hz, 2H)、1.13–1.05 (m, 2H)、0.73 (t, J=7.3Hz, 3H)；hLPA₁ IC₅₀=316nM

【0510】

実施例 384. (1S,3S)–3–((6–(5–((2–(4–クロロフェニル)–2H–テトラゾール–5–イル)アミノ)メチル)–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–2–メチルピリジン–3–イル)オキシ)シクロヘキサン–1–カルボン酸

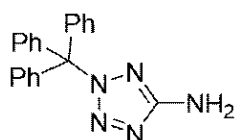
【化219】



【0511】

384A. 2–トリチル–2H–テトラゾール–5–アミン

【化220】

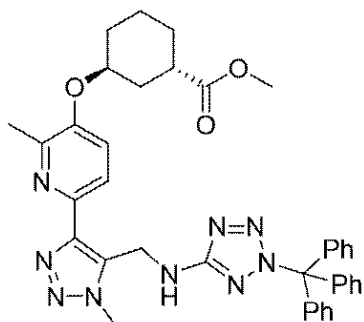


2H–テトラゾール–5–アミン (5.00g、58.8ミリモル)、塩化トリチル (19.7g、70.5ミリモル)、DMAP (0.36g、2.94ミリモル)、および iPr₂NEt (15.4mL、88.0ミリモル) の DCM (294mL) 中混合物を、室温で 7 日間攪拌した。固体の生成物を濾過し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (12.1g、63%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 7.39–7.27 (m, 9H)、7.24–7.11 (m, 6H)、4.36 (brs, 2H)

【0512】

384B. メチル (1S,3S)–3–((2–メチル–6–(1–メチル–5–((2–トリチル–2H–テトラゾール–5–イル)アミノ)メチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)ピリジン–3–イル)オキシ)シクロヘキサン–1–カルボキシレート

【化 2 2 1】



10

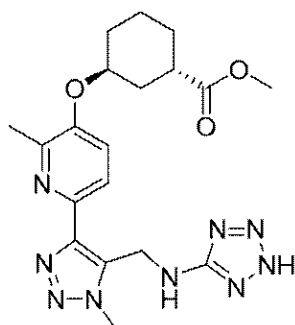
中間体 8 (500 mg、1.40 ミリモル)、348A (695 mg、1.50 ミリモル)、および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (591 mg、2.79 ミリモル) の室温での DCE (14 mL) 中溶液に、HOAc (16 μL 、0.279 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に DCM と 50% 飽和水性 NaHCO_3 との間に分配させた。該混合物を室温で 15 分間攪拌した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮させた。残渣をクロマトグラフィー (40 g SiO_2 ; 20 分間に及ぶヘキサン中 0–100% EtOAc の連続勾配に付す、40 mL/分) に供し、表記化合物 (0.703 g、75%) を無色の粘性の油として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 670.4$

【0513】

20

384C. メチル (1S,3S)–3–((6–(5–((2H–テトラゾール–5–イル) アミノ) メチル)–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–2–メチルピリジン–3–イル) オキシ) シクロヘキサン–1–カルボキシレート

【化 2 2 2】



30

LJK4 (0.700 g、1.05 ミリモル) および Et_3SiH (0.501 mL、3.14 ミリモル) の室温での DCM (9.4 mL) 中溶液に、TFA (1 mL) を添加した。該反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (24 g SiO_2 ; 20 分間に及ぶ DCM 中 0–50% MeOH の連続勾配に付す、30 mL/分) に供し、表記化合物 (0.442 g、99%) を無色の粘性の油として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428.2$

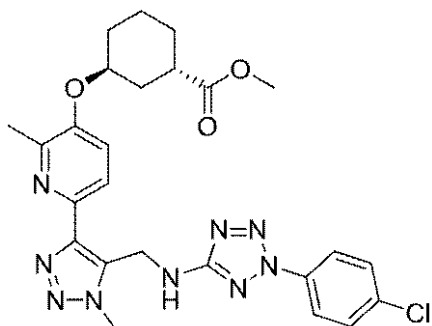
40

【0514】

384D. メチル (1S,3S)–3–((6–(5–((2–(4–クロロフェニル)–2H–テトラゾール–5–イル) アミノ) メチル)–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–2–メチルピリジン–3–イル) オキシ) シクロヘキサン–1–カルボキシレート

50

【化 2 2 3】



L J K 5 (20 mg、0.047 ミリモル)、(4-クロロフェニル) ボロン酸 (9 mg、0.056 ミリモル)、およびピリジン (15 μ L、0.19 ミリモル) の室温での D C M (0.23 mL) 中溶液に、Cu (O A c)₂ (10 mg、0.056 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で一夜攪拌し、ついでセライト (登録商標) を通して濾過し；濾液を真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (12 g S i O₂；10 分間に及ぶヘキサン中 0-100 % E t O A c の連続勾配に付す、30 mL / 分) に供し、表記化合物 (12 mg、47 %) を無色の粘性の油として得た。L C M S : [M + H]⁺ = 538.2

【 0 5 1 5 】

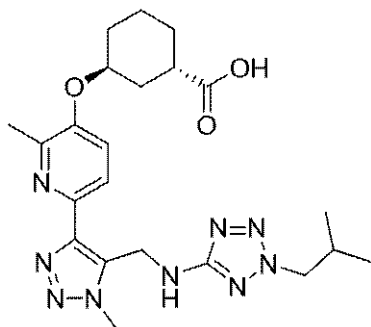
实施例 384

384C (11mg、0.020ミリモル)の室温でのTHF/MeOH (0.30mL/0.10mL)中溶液に、2M水性LiOH (0.10mL、0.20ミリモル)を添加した。該反応物を室温で一夜攪拌し、ついでDCMと1N水性HClとの間に分配させ；得られた混合物を室温で15分間攪拌した。そのpHを1N水性HClで3-5に調整した。有機層を分離し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空中で濃縮させた。該粗生成物を分取LC/MS (カラム：エックスブリッジC18、200mm x 19mm、5-μm粒子；移動相A：5：95 MeCN：H₂O+10mM水性NH₄OAc；移動相B：95：5 MeCN：H₂O+10mM水性NH₄OAc；勾配：15%Bで0分間保持し、20分間にわたって15-55%Bとし、ついで100%Bで4分間保持する；流速：20mL/分；カラム温度：25℃)に付して精製した。フラクションの収集はMSシグナルによってトリガーに供され；所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物(5mg、49%)を無色の粘性の油として得た。LCMS：[M+H]⁺=524.3；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J=8.5Hz, 1H)、7.61 (d, J=8.9Hz, 2H)、7.51-7.47 (m, 4H)、4.93 (brd, J=5.8Hz, 2H)、4.76 (brs, 1H)、4.17 (s, 3H)、2.61-2.55 (m, 1H)、2.11 (s, 3H)、1.97 (brd, J=12.5Hz, 1H)、1.85-1.75 (m, 3H)、1.64-1.48 (m, 4H)；hLPA₁ IC₅₀=41nM

【 0 5 1 6 】

実施例 388. (1S,3S)-3-(6-(5-(2-イソブチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化 2 2 4】

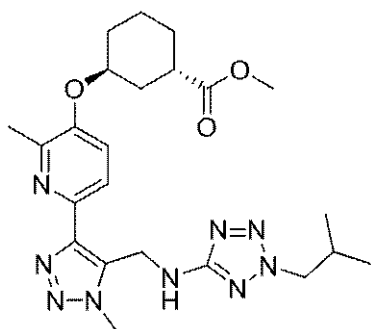


10

【0 5 1 7】

388A. メチル (1S,3S) - 3 - ((6 - (5 - ((2 - イソブチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

【化 2 2 5】



20

384C (14 mg、0.033ミリモル)、イソブタノール (4 mg、0.049ミリモル)、および Ph_3P (13 mg、0.049ミリモル) の室温での溶液に、DEAD (DCM中10%溶液、77 μL 、0.049ミリモル) を滴下して加えた。該反応混合物を室温で一夜攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (12 g SiO_2 ; 15分間に及ぶヘキサン中0-100% EtOAcの連続勾配に付す、30 mL/分) に供し、表記化合物 (6 mg、37%) を無色の粘性の油として得た。LCMS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 484.1$

30

【0 5 1 8】

実施例 388

388A (5 mg、0.010ミリモル) の室温での THF/MeOH (0.16 mL/0.05 mL) 中溶液に、2 M 水性 LiOH (52 μL 、0.103ミリモル) を添加した。該反応物を室温で一夜攪拌し、ついで DCM と 1 N 水性 HCl との間に分配させ、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌させた。その pH を 1 N 水性 HCl で 3-4 に調整した。有機層を分離し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮させた。残渣を分取 LC/MS (カラム: エックスブリッジ C18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 MeCN:H₂O + 10 mM 水性 NH_4OAc ; 移動相 B: 95:5 MeCN:H₂O + 10 mM 水性 NH_4OAc ; 勾配: 15% B で 0 分間保持し、20 分間にわたって 15-55% B とし、ついで 100% B で 4 分間保持する; 流速: 20 mL/分; カラム温度: 25°C) に付して精製した。フラクションの収集は MS シグナルによってトリガーに供され; 所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (0.005 g、93%) を無色の粘性の油として得た。LCMS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 469.9$; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 7.84 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.49 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H)、7.13 (

40

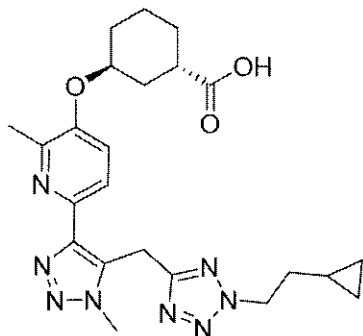
50

b r t, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H)、4.83 (b r d, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H)、4.77 (b r s, 1H)、4.19 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)、4.11 (s, 3H)、2.67–2.57 (m, 1H)、2.42 (s, 3H)、2.15–1.95 (m, 2H)、1.94–1.82 (m, 1H)、1.82–1.71 (m, 2H)、1.68–1.52 (m, 3H)、1.49 (b r d, $J=10.4\text{ Hz}$, 1H)、0.80 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 6H)

【0519】

実施例400. (1S,3S)–3–((6–(5–((2–(2–シクロプロピルエチル)–2H–テトラゾール–5–イル)メチル)–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–2–メチルピリジン–3–イル)オキシ)シクロヘキサン–1–カルボン酸

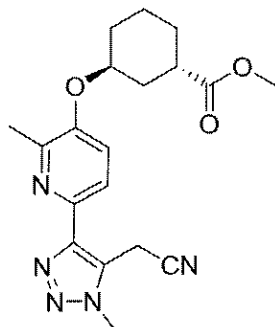
【化226】



【0520】

400A. メチル (1S,3S)–3–((6–(5–(シアノメチル)–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–2–メチルピリジン–3–イル)オキシ)シクロヘキサン–1–カルボキシレート

【化227】



中間体5 (1.10 g、2.60ミリモル) のMeCN (10mL) 中溶液に、NaCN (0.127 g、2.60ミリモル) / DMSO (10mL) を少しずつ添加した。該反応混合物を0℃で30分間攪拌し、ついでEtOAcと水との間に分配させた。水相をEtOAc (3 x 20mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、真空下で濃縮した。該粗生成物をクロマトグラフィー (SiO₂; 20分間に及ぶヘキサン中0%~100% EtOAcの連続勾配に付す) に供し、表記化合物 (0.864 g、2.34ミリモル、収率90%) を白色の固体として得た。LCMS: $[M+H]^+ = 370.2$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28–7.77 (m, 1H)、7.23 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H)、4.79–4.55 (m, 3H)、4.20 (s, 3H)、3.72 (s, 3H)、3.06–2.72 (m, 1H)、2.53 (s, 3H)、2.25–2.08 (m, 1H)、2.03–1.59 (m, 7H)

【0521】

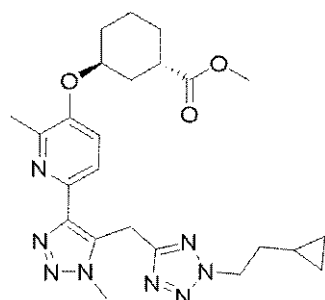
400B. メチル (1S,3S)–3–((6–(5–((2H–テトラゾール–5–イル)メチル)–1–メチル–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–2–メチル

Cc1nc(C2=CC=C(C=C2)Oc3ccccc3C(=O)OC)c4nn[nH]4Cc5nn[nH]5

中間体400A (230mg、0.623ミリモル)、 TMSN_3 (717mg、6.23ミリモル)、および Bu_2SnO (0.310g、1.24ミリモル)のトルエン(12.5mL)中混合物を、90℃で一夜攪拌し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。残渣をクロマトグラフィー(12g SiO_2 ; 20分間に及ぶDCM中0–25% MeOHの連続勾配に付す、30mL/分)に供し、表記化合物(201mg、79%)を白色の泡沫体として得た。 $[\text{LCMS}, \text{M}+\text{H}]^+=413.2$

400C. メチル (1S,3S) - 3 - ((6 - (5 - ((2 - (2 - シクロプロピル
エチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル) - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - ト
リアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1
- カルボキシレート

【化 2 2 9】



400B (20mg、0.048ミリモル)、2-シクロプロピルエタン-1-オール (8mg、0.097ミリモル)、および Ph_3P (25mg、0.097ミリモル) の室温での溶液に、DEAD (DCM中10%溶液、0.150mL、0.097ミリモル) を滴下して加えた。該反応物を室温で一夜攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (12g SiO_2 ; 15分間に及ぶヘキサン中0-100% EtOAcの連続勾配に付す、30mL/分) に供し、表記化合物 (Ph_3PO との分離できない混合物として; 収率推定100%) を得た。この材料をさらに精製することなく次の工程にて用いた。

【 0 5 2 3 】

400℃ (23mg、0.048ミリモル)の室温でのTHF/MeOH (0.72mL/0.24mL)中溶液に、2M水性LiOH (0.24mL、0.48ミリモル)を添加した。該反応物を室温で一夜攪拌し、ついでDCMと1N水性HClとの間に分配させ、得られた混合物を室温で15分間攪拌した。そのpHを1N 水性HClで3-4に調整し；有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、次に真空下で濃縮した。該粗生成物を分取LC/MS (カラム：エクスブリッジC18、200mm x 19mm、5-μm粒子；移動相A：5：95 MeCN：H₂O+10mM水性NH₄OAc；移動相B：95：5 MeCN：H₂O+10mM水性NH₄OAc；勾配：15%Bで0分間保持し、20分間

50

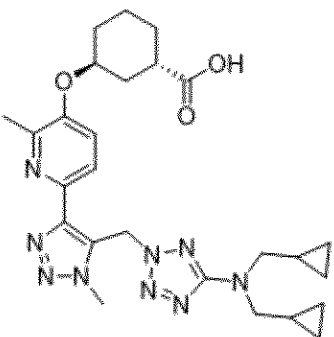
にわたって15-55% Bとし、ついで100% Bで4分間保持する；流速：20 mL / 分；カラム温度：25℃）に付して精製し；フラクションの収集はMSシグナルによってトリガーに供され；所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物（11 mg、46%、2工程）を無色の粘性の油として得た。LCMS: $[M+H]^+ = 457.4$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.43 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H)、4.94 (s, 2H)、4.73 (br s, 1H)、4.62 (t, $J=6.7$ Hz, 2H)、4.03 (s, 3H)、2.59 (br s, 1H)、2.32 (s, 3H)、1.98 (br d, $J=12.2$ Hz, 1H)、1.83 (br s, 1H)、1.80-1.68 (m, 4H)、1.63-1.45 (m, 4H)、0.50 (br s, 1H)、0.23-0.19 (m, 2H)、-0.16 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 129 nM

10

【0524】

以下の表に列挙される実施例は、示される実施例の製造について記載される操作に従って合成された。

【表162】

Ex #	構造&名称	分析&生物学的データ	方法
358	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(bis(シクロ-プロピルメチル)アミノ)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 522.4$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.17 (br d, $J=7.1$ Hz, 5H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 (br d, $J=13.8$ Hz, 1H), 1.85 (br d, $J=11.3$ Hz, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 3H), 1.48 (br s, 1H), 0.90 (br s, 2H), 0.35 (br d, $J=7.7$ Hz, 4H), 0.05 (br d, $J=4.2$ Hz, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 949 nM.	実施例 362

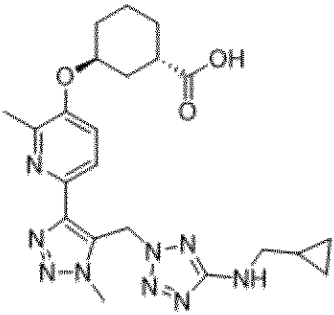
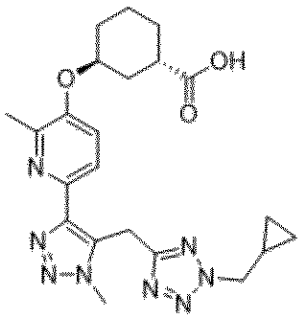
20

30

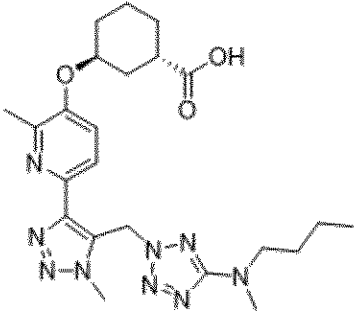
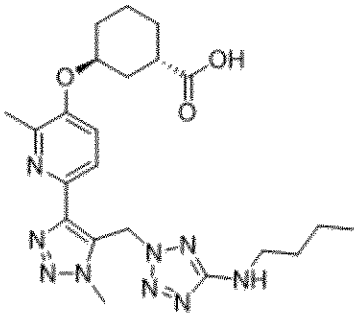
40

50

【表 1 6 3】

359	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-((シクロプロピルメチル)アミノ)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 468.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.94 - 5.87 (m, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.17 - 3.10 (m, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.79 (br d, $J=11.6$ Hz, 4H), 1.64 - 1.44 (m, 4H), 0.91 (br s, 1H), 0.27 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 0.04 (br d, $J=4.3$ Hz, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 428 nM.	実施例 362
360	 (1S,3S)-3-((6-(5-((2-(シクロプロピル-メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 453.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.46 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.98 (br d, $J=14.3$ Hz, 1H), 1.84 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.63 - 1.43 (m, 4H), 1.26 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 0.54 - 0.48 (m, 2H), 0.37 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 92 nM.	実施例 400

【表 1 6 4】

361	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ブチル(メチル)アミノ)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 484.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.28 (br t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.96 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 3H), 1.63 - 1.45 (m, 6H), 1.25 - 1.17 (m, 2H), 0.85 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 228 nM.	実施例 362
362	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ブチルアミノ)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 470.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.93 - 5.85 (m, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 3H), 1.96 (br d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 3H), 1.62 (br d, $J=8.9$ Hz, 2H), 1.52 (br d, $J=15.6$ Hz, 2H), 1.39 (quin, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.13 - 1.05 (m, 2H), 0.73 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 316 nM.	実施例 362

10

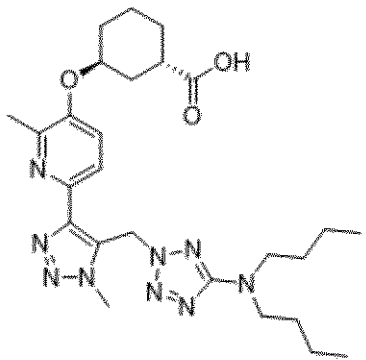
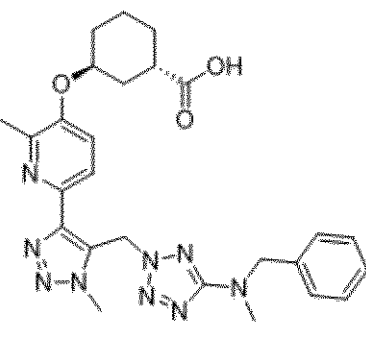
20

30

40

50

【表 1 6 5】

363	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ジブチルアミノ)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチル-ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 526.5$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 4H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.95 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 3H), 1.58 (br d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.50 (br d, $J=19.8$ Hz, 2H), 1.39 (quin, $J=7.6$ Hz, 4H), 1.11 (sxt, $J=7.4$ Hz, 4H), 0.77 (t, $J=7.5$ Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 229 nM.	実施例 362
364	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ベンジル (メチル) アミノ)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 518.42$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 5H), 6.10 (s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.84 (br s, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (br d, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.82 (br d, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 3H), 1.44 (br s, 1H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 273 nM.	実施例 362

10

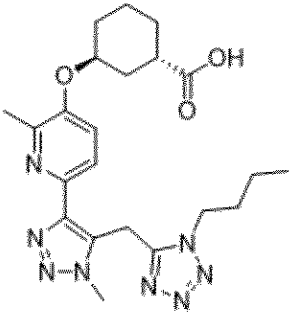
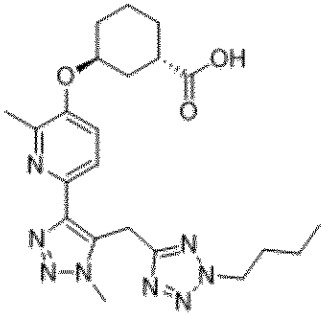
20

30

40

50

【表 1 6 6】

365	 (1S,3S)-3-((6-(5-((1-ブチル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 455.24$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.43 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 3H), 1.95 (br d, $J=14.3$ Hz, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 4H), 1.59 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 1.50 (br d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.39 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.30 - 1.10 (m, 3H), 0.85 - 0.78 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 322 nM.	実施例 400
366	 (1S,3S)-3-((6-(5-((2-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 455.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.72 (br s, 1H), 4.55 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.96 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 5H), 1.62 - 1.43 (m, 4H), 1.13 (sxt, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.79 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 43 nM.	実施例 400

10

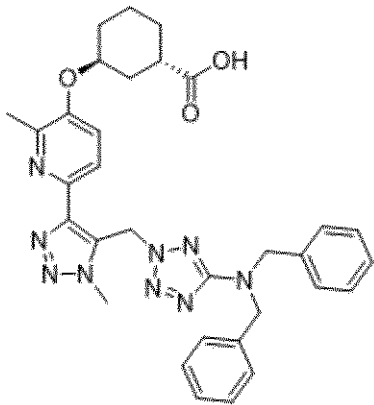
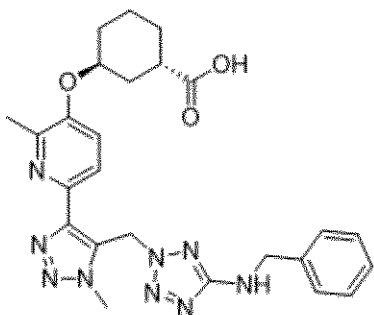
20

30

40

50

【表 1 6 7】

367	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ジベンジル-アミノ)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 594.4$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 6H), 7.14 - 7.07 (m, 4H), 6.31 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 4.76 (br s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (br s, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 3H), 1.60 (br d, $J=11.3$ Hz, 2H), 1.52 (br s, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 1584 nM.	実施例 362
368	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ベンジルアミノ)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 504.12$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (br t, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.55 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 5H), 6.03 - 5.88 (m, 2H), 4.72 (br s, 1H), 4.49 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.84 (br s, 2H), 1.73 (br s, 2H), 1.61 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.54 (br d, $J=9.2$ Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 1023 nM.	実施例 362

10

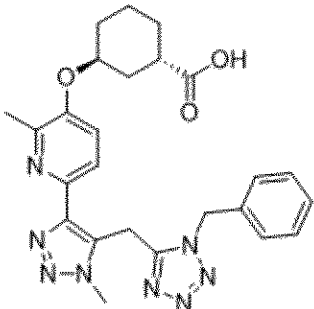
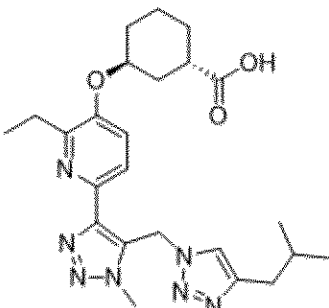
20

30

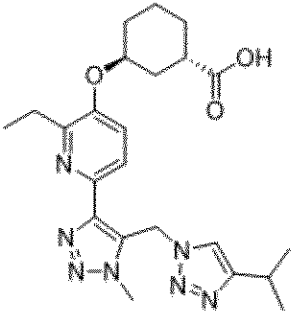
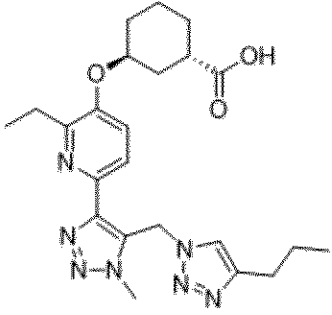
40

50

【表 1 6 8】

369	 (1S,3S)-3-((6-(5-((1-ベンジル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 489.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.43 (br d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.34 (br s, 3H), 7.19 (br s, 2H), 5.78 (br s, 2H), 5.05 (br s, 2H), 4.71 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.83 (br s, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 3H), 1.93 (br s, 1H), 1.80 (br s, 1H), 1.75 (br s, 2H), 1.57 (br s, 2H), 1.51 (br s, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 123 nM.	実施例 400
370	 (1S,3S)-3-((2-エチル-6-(5-((4-イソプロチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 468.21$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.63 (br t, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.02 (br d, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.88 (br s, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 3H), 1.69 - 1.48 (m, 4H), 1.25 - 1.18 (m, 3H), 0.82 (d, $J=6.6$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 66 nM.	実施例79

【表 1 6 9】

371	 (1S,3S)-3-((2-エチル-6-(5-((4-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 454.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.97 - 2.80 (m, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 4H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.55 (br s, 2H), 1.26 - 1.11 (m, 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 1541 nM.	実施例79
372	 (1S,3S)-3-((2-エチル-6-(1-メチル-5-((4-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 454.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 1.98 (br d, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.65 (br d, $J=9.8$ Hz, 2H), 1.55 (dq, $J=14.7, 7.3$ Hz, 4H), 1.21 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 303 nM.	実施例79

10

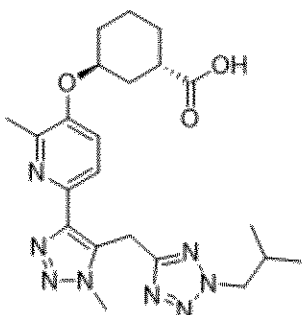
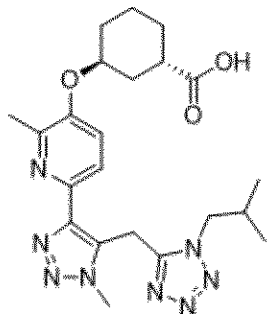
20

30

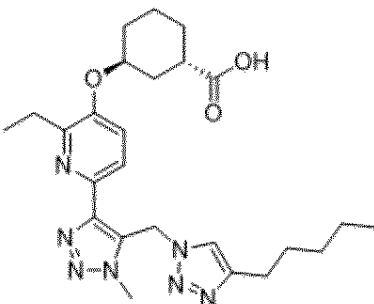
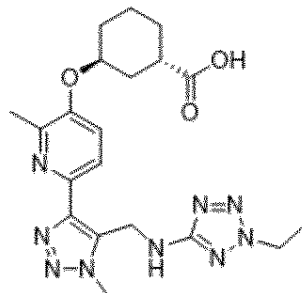
40

50

【表 1 7 0】

373	 (1S,3S)-3-((6-(5-((2-イソブチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 455.5$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.39 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.98 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.84 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.63 - 1.43 (m, 4H), 0.77 (d, $J=6.7$ Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 136 nM.	実施例 400
374	 (1S,3S)-3-((6-(5-((1-イソブチル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 455.5$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.27 (br d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.99 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.84 (br d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 3H), 1.47 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 0.79 (br d, $J=6.4$ Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 207 nM.	実施例 400

【表 1 7 1】

375	 (1S,3S)-3-((2-エチル-6-(1-メチル-5-((4-ペンテニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサノ-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 482.4$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 7.89 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.55 (br s, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.90 (br t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.80 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.59 (br s, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.83 (br s, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 4H), 1.48 (br s, 2H), 1.21 (br s, 2H), 1.13 (br t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.86 (br t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 585 nM.	実施例 79
376	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサノ-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 442.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.88 - 4.71 (m, 3H), 4.39 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.61 (br t, $J=10.6$ Hz, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 3H), 2.09 - 1.93 (m, 1H), 1.85 (br d, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.43 (m, 5H), 1.37 (t, $J=7.3$ Hz, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 2108 nM.	実施例 388

10

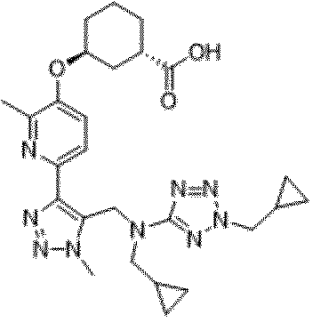
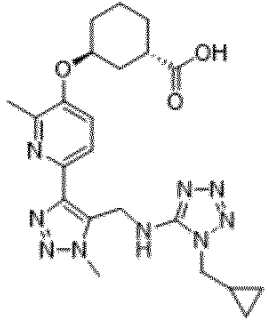
20

30

40

50

【表 1 7 2】

377	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((シクロプロピルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 522.5$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (br d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.99 (br d, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 3H), 1.48 (br s, 1H), 0.98 (br d, $J=12.5$ Hz, 2H), 0.38 - 0.25 (m, 4H), 0.15 (br s, 2H), -0.08 (q, $J=4.7$ Hz, 2H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 1238$ nM.	実施例 388
378	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-シクロプロピルメチル)-1H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 468.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.49 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.98 (br s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.94 (br d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.60 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.00 (br d, $J=13.3$ Hz, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 3H), 1.47 (br d, $J=11.8$ Hz, 1H), 1.03 (br s, 1H), 0.36 (br d, $J=8.1$ Hz, 2H), 0.20 (br d, $J=3.0$ Hz, 2H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 300$ nM.	実施例 388

10

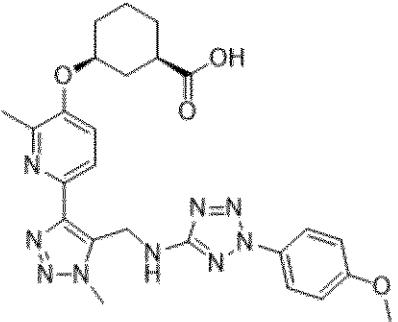
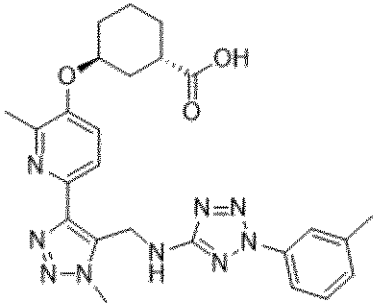
20

30

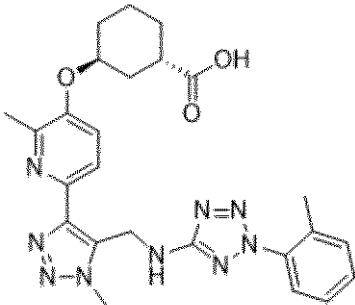
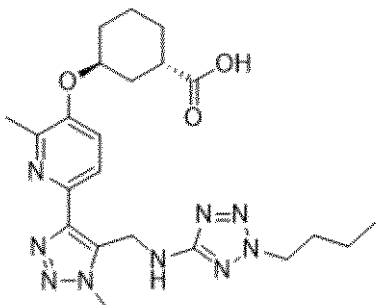
40

50

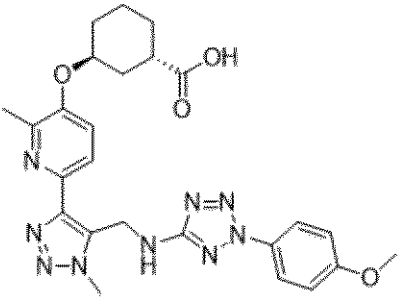
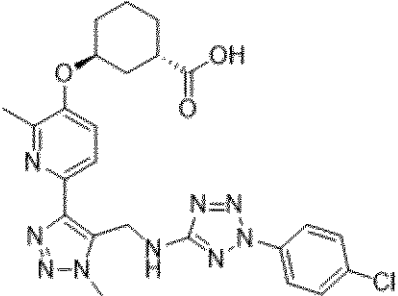
【表 1 7 3】

379	 (1R,3S)-3-((6-(5-(((2-(4-メトキシ-フェニル)-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 520.4$; hLPA₁ IC₅₀ = 2076 nM.	実施例 384
380	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((2-(m-トリル)-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 504.32$; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 4H), 7.19 (br d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.85 (br d, <i>J</i>=6.1 Hz, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 4H), 1.85 (br d, <i>J</i>=11.6 Hz, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.63 - 1.43 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 183 nM.	実施例 384

【表 1 7 4】

381	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((2-(<i>o</i>-トリル)-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 504.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.20 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.81 (br d, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.94 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 7H), 1.65 (s, 3H), 1.63 - 1.46 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 313 nM	実施例 384
382	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 470.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.03 (br t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.63 (br s, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.57 - 1.43 (m, 4H), 1.27 - 1.08 (m, 3H), 0.75 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 521 nM	実施例 388

【表 1 7 5】

383	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-(4-メトキシ-フェニル)-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 520.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8.9$ Hz, 3H), 4.86 (br d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 4H), 1.85 (br d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 3H), 1.50 (br s, 1H), 1.25 (br d, $J=6.1$ Hz, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 513 nM.	実施例 384
384	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-(4-クロロ-フェニル)-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 524.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 4H), 4.93 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 3H), 1.64 - 1.48 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 41 nM.	実施例 384

10

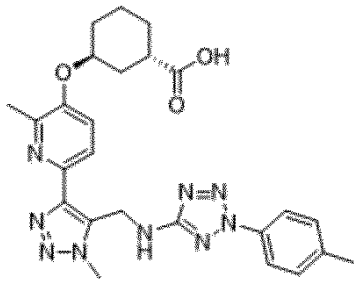
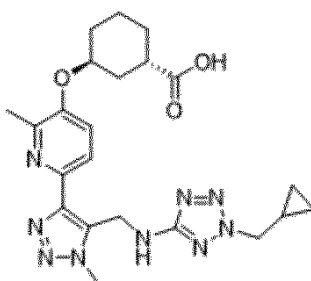
20

30

40

50

【表 1 7 6】

385	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((2-(p-トリル)-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 504.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.41 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.31 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.85 (br d, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.58 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (br s, 1H), 1.85 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 3H), 1.50 (br s, 1H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 158$ nM	実施例 384
386	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(シクロプロピル-メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 468.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.12 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.82 (br d, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.23 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.62 (br t, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 3H), 2.00 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 1.85 (br d, $J=12.2$ Hz, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.53 (br s, 1H), 1.48 (br d, $J=10.1$ Hz, 1H), 1.33 - 1.12 (m, 1H), 0.54 - 0.46 (m, 2H), 0.33 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 26$ nM	実施例 384

10

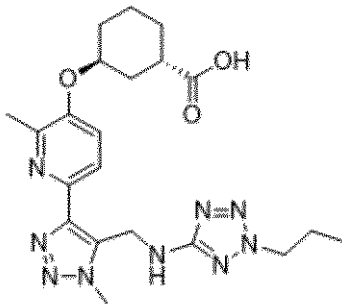
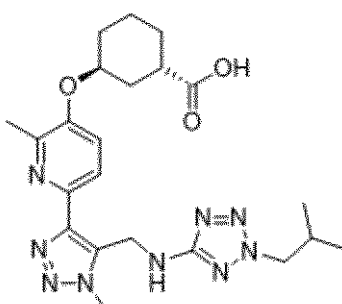
20

30

40

50

【表 1 7 7】

387	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((2-プロピル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 456.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.14 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.84 (br d, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.34 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 3H), 2.02 (br d, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 5H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.49 (br d, $J=11.6$ Hz, 1H), 0.78 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 285 nM.	実施例 388
388	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-イソブチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 469.9$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.13 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.83 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.19 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.15 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 3H), 1.49 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 0.80 (d, $J=6.7$ Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 43 nM.	実施例 388

10

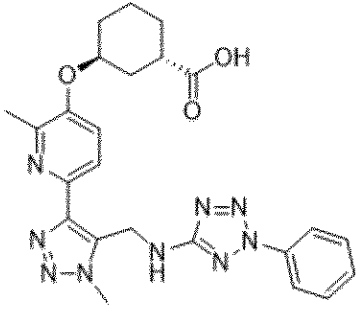
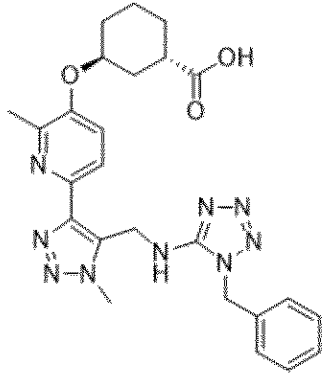
20

30

40

50

【表 1 7 8】

389	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-(((2-フェニル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 490.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 4H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 4.88 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (br d, $J=16.5$ Hz, 2H), 1.79 (br d, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.73 (br s, 1H), 1.66 - 1.46 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 84 nM.	実施例 384
390	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-ベンジル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 504.4$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.47 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.18 (br d, $J=5.5$ Hz, 4H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.02 - 4.98 (m, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.61 (br s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.36 (m, 5H); hLPA₁ IC₅₀ = 375 nM.	実施例 388

10

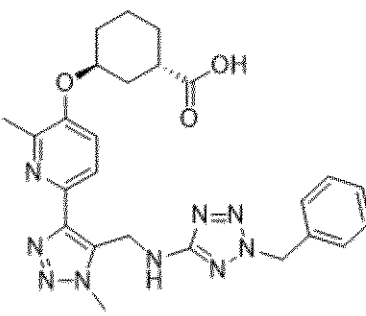
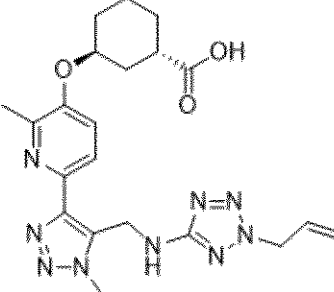
20

30

40

50

【表 1 7 9】

391	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-ベンジル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 504.1$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.73 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 3H), 0.07 - 0.03 (m, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 23 nM.	実施例 388
392	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-アリル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 454.2$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 5.97 (qd, $J=11.1, 6.0$ Hz, 1H), 5.27 (br d, $J=10.3$ Hz, 1H), 5.20 (br d, $J=17.1$ Hz, 1H), 5.02 (br d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.64 (br t, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.01 (br d, $J=17.7$ Hz, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 167 nM.	実施例 388

10

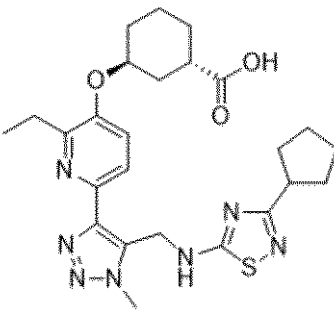
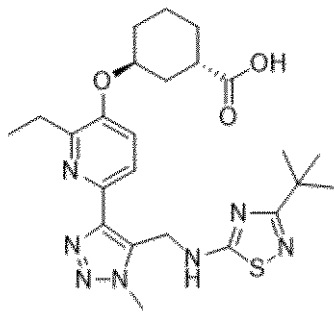
20

30

40

50

【表 180】

393	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-シクロペンチル)-1,2,4-チアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-エチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 511.9$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.12 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.01 - 2.97 (m, 1H), 2.81 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.00 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 5H), 1.69 - 1.57 (m, 6H), 1.57 - 1.49 (m, 4H), 1.20 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 35 nM.	実施例44
394	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-tert-ブチル)-1,2,4-チアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-エチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 500.4$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.82 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.01 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.65 - 1.53 (m, 3H), 1.50 (br s, 1H), 1.25 - 1.19 (m, 3H), 1.19 - 1.13 (m, 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 66 nM.	実施例44

10

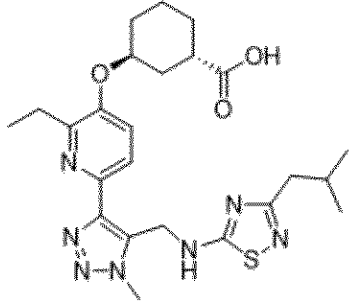
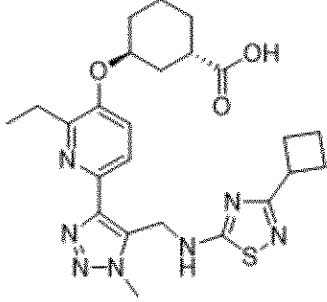
20

30

40

50

【表 1 8 1】

395	 (1S,3S)-3-((2-エチル-6-((3-((3-イソブチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 500.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.10 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.80 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.40 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.85 (br d, $J=11.3$ Hz, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 3H), 1.48 (br s, 1H), 1.26 - 1.13 (m, 3H), 0.83 (d, $J=6.4$ Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 22 nM.	実施例44
396	 (1S,3S)-3-((6-((5-((3-シクロブチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-エチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 498.04$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.14 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.82 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.61 (br t, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 4H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 3H), 1.65 - 1.45 (m, 4H), 1.21 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 33 nM.	実施例44

10

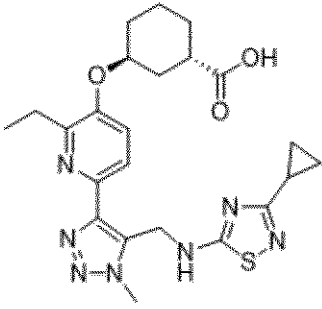
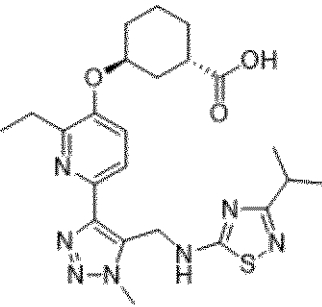
20

30

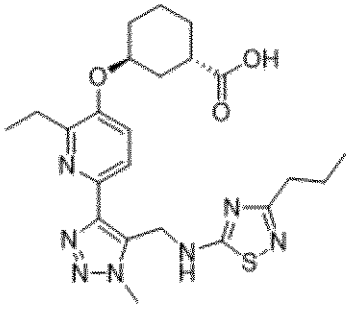
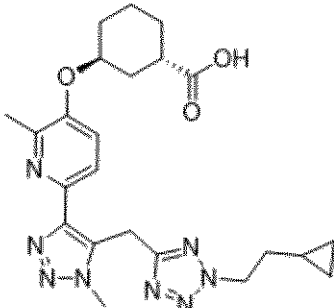
40

50

【表 1 8 2】

397	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-シクロ プロピル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-エチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 484.3$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.09 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.82 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.61 (br t, $J=10.7$ Hz, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 4H), 1.21 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.85 - 0.77 (m, 2H), 0.76 - 0.72 (m, 2H); hLPA_i IC₅₀ = 931 nM.	実施例44
398	 (1S,3S)-3-((2-エチル-6-(5-(((3-イソプロピル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 486.4$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (br s, 1H), 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.12 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.88 - 2.78 (m, 3H), 2.60 (br t, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 3H), 1.48 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.21 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J=6.7$ Hz, 6H); hLPA_i IC₅₀ = 59 nM.	実施例44

【表 1 8 3】

399	 (1S,3S)-3-((2-エチル-6-(1-メチル-5-(((3-プロピル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 486.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.11 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.81 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.60 (br t, $J=10.7$ Hz, 1H), 2.01 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.85 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 6H), 1.48 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 1.22 - 1.16 (m, 3H), 0.85 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 73 nM.	実施例44
400	 (1S,3S)-3-([6-(5-([2-(2-シクロ-プロピルエチル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル]メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 467.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.43 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.62 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.59 (br s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (br d, $J=12.2$ Hz, 1H), 1.83 (br s, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 4H), 1.63 - 1.45 (m, 4H), 0.50 (br s, 1H), 0.23 - 0.19 (m, 2H), -0.16 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 128 nM.	実施例 400

10

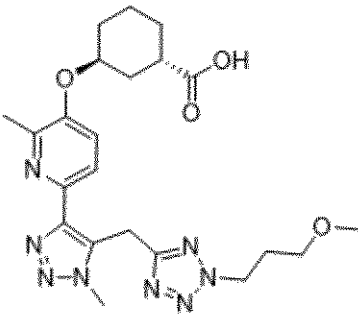
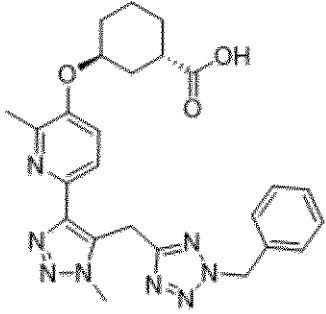
20

30

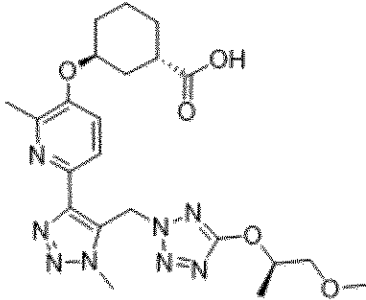
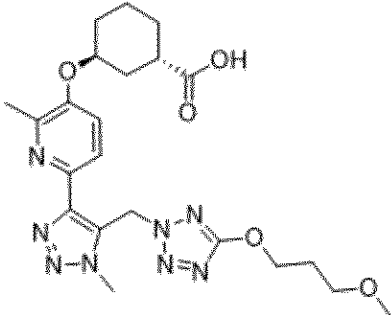
40

50

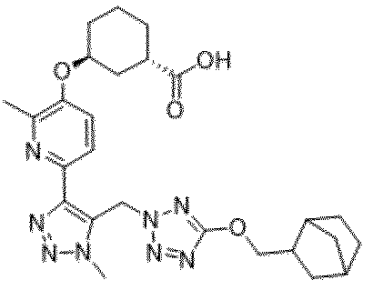
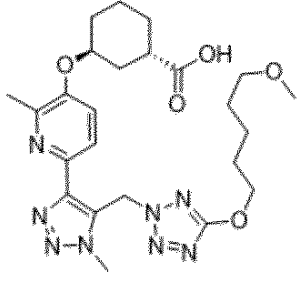
【表 1 8 4】

401	 (1S,3S)-3-([6-(5-{[2-(3-メトキシ-プロピル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル]メチル}-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 471.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.59 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.25 - 3.13 (m, 2H), 3.12 - 3.08 (m, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 3H), 1.83 (br d, $J=12.2$ Hz, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 3H), 1.46 (br d, $J=10.9$ Hz, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 1124 nM.	実施例 400
402	 (1S,3S)-3-([6-(5-{[2-(ベンジル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル]メチル}-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 489.1$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.40 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.30 (br d, $J=3.7$ Hz, 3H), 7.20 (br s, 2H), 5.80 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.71 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.57 - 2.55 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.95 (br d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.82 (br d, $J=10.1$ Hz, 1H), 1.75 (br d, $J=10.3$ Hz, 2H), 1.56 (br d, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.51 (br s, 1H), 1.46 (br s, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 47 nM.	実施例 400

【表 185】

403	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-{[(2R)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 487.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.98 - 4.82 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.49 (br s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.60 (br t, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.99 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.85 (br d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.64 - 1.43 (m, 4H), 1.24 (d, $J=6.3$ Hz, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 250 nM.	実施例 316
404	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-{3-メトキシ-プロポキシ}-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 487.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.31 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 3H), 2.60 (br t, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.02 - 1.81 (m, 4H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 365 nM.	実施例 316

【表 1 8 6】

405	 (1S,3S)-3-([6-(5-([5-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサ-ン-1-カルボン酸]メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-2-メチル	LCMS, $[M+H]^+ = 523.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.45 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.38 (br s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.58 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.48 - 2.31 (m, 3H), 2.23 (br s, 1H), 2.15 (br d, $J=15.5$ Hz, 2H), 1.98 (br d, $J=13.8$ Hz, 1H), 1.83 (br d, $J=11.1$ Hz, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.64 (br s, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 3H), 1.46 (br d, $J=12.9$ Hz, 2H), 1.39 (br s, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 3H), 1.10 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 1.04 (br s, 1H), 0.67 (br d, $J=7.4$ Hz, 1H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 47 nM.	実施例 316
406	 (1S,3S)-3-([6-(5-([5-(5-メトキシ-ペンチル)オキシ]-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ)シクロヘキサ-ン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 515$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.45 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.44 - 6.31 (m, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.25 (br t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.25 (br t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.57 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.97 (br d, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.42 (m, 5H), 1.41 - 1.20 (m, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 681 nM.	実施例 316

10

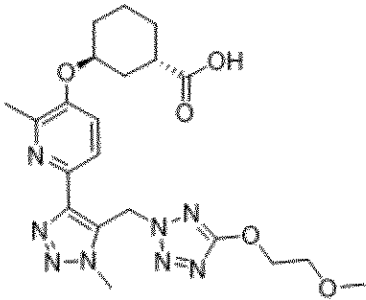
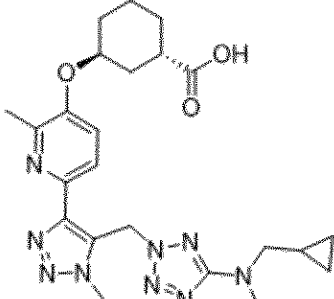
20

30

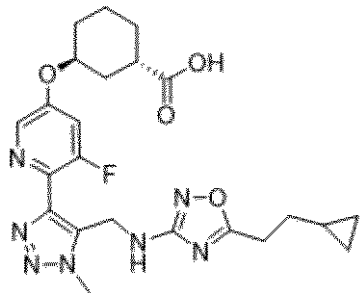
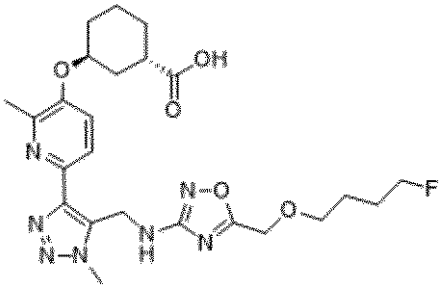
40

50

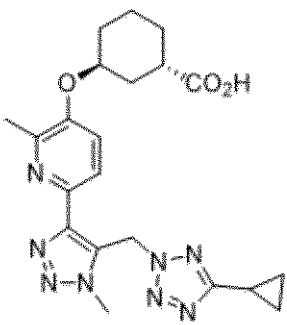
【表 1 8 7】

407	 (1S,3S)-3-({[6-(5-{[5-(2-メトキシ-エトキシ)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]メチル}-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 473.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.46 (br d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.41 (br s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.38 (br d, $J=4.2$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.60 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.99 (br d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.84 (br d, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.52 (br s, 1H), 1.47 (br d, $J=9.6$ Hz, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 142 nM.	実施例 316
408	 (1S,3S)-3-({[6-(5-{[5-(シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ]-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル}メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 482.1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.17 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.97 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 3H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 0.99 (br s, 1H), 0.48 - 0.42 (m, 2H), 0.17 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 339 nM.	実施例 362

【表 188】

409	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-シクロプロピルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 486$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.57 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 7.17 (br t, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.62 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.73 (br t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 4H), 0.72 - 0.63 (m, 1H), 0.36 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 0.01 (br d, $J=4.3$ Hz, 2H); hLPA, $\text{IC}_{50} = 1920$ nM.	実施例 42
410	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(4-フルオロ-ブトキシ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 518.3$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.78 (br d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.54 (br t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.62 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.09 - 1.89 (m, 5H), 1.88 - 1.64 (m, 9H); ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -218.68 (s, 1F); hLPA, $\text{IC}_{50} = 43$ nM.	実施例 42

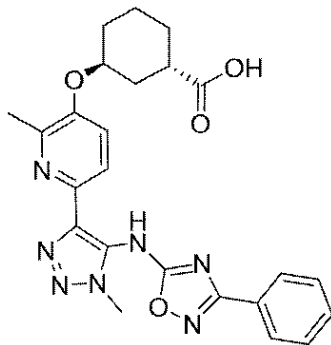
【表 189】

412	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-シクロプロピル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチル-ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS, $[M + H]^+ = 439.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.47 - 6.34 (m, 2H), 4.71 (br s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.46 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.11 (tt, $J=8.6, 4.7$ Hz, 1H), 1.88 (br d, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.64 - 1.39 (m, 4H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.82 (t, $J=3.4$ Hz, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 384 nM.	実施例 105, 106

【0525】

実施例 411. (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸・2TFA

【化230】



【0526】

411A. メチル (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(1-メチル-5-((3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート・2TFA

10

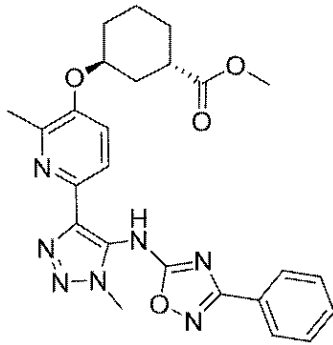
20

30

40

50

【化 2 3 1】



中間体 18 (20 mg、0.058 ミリモル) の 1,4-ジオキサン (1 mL) 中溶液に、5-クロロ-3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール (10 mg、0.058 ミリモル)、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (6 mg、0.035 ミリモル)、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン (3.7 mg、6.37 マイクロモル)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$ アダクト (3 mg、2.90 マイクロモル) および K_2CO_3 (16 mg、0.116 ミリモル) を添加した。反応容器をエバキュエートさせ、Ar で埋め戻した (3 回)。該反応混合物を 100℃ で 18 時間攪拌し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮させた。該粗生成物を分取 HPLC (カラム: サンファイア プレプ C18 OBD 5 μ 30 x 100 mm; 移動相 A: 10% MeCN-90% H_2O -0.1% TFA; 移動相 B: 90% MeCN-10% H_2O -0.1% TFA; 勾配: 12 分間にわたって 20-100% B とする; 流速: 40 mL/分) に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (4 mg、10%) を白色の固体として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490.2$; ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) δ 7.88-7.82 (m, 3H)、7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.56-7.44 (m, 3H)、4.83-4.78 (m, 1H)、4.13 (s, 3H)、3.68 (s, 3H)、2.83-2.75 (m, 1H)、2.45 (s, 3H)、2.10-2.02 (m, 1H)、1.97-1.81 (m, 3H)、1.74-1.52 (m, 4H)

【0527】

実施例 411

表記化合物 (3.1 mg、収率 79%、白色の固体) は、実施例 275 の合成について記載される操作に従って、411A より製造された。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476.1$; ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) δ 7.87-7.82 (m, 3H)、7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.54-7.43 (m, 3H)、4.83-4.77 (m, 1H)、4.12 (s, 3H)、2.79-2.70 (m, 1H)、2.44 (s, 3H)、2.09-1.99 (m, 1H)、1.97-1.80 (m, 3H)、1.73-1.57 (m, 4H); hLPA_1 $\text{IC}_{50} = 1440 \text{ nM}$

【0528】

本発明の別の特徴が、発明を説明するために記載され、それを限定しないものとする、例示としての実施態様の上記した記載を読む過程で明らかとなるであろう。本発明は、その精神または本質的属性から逸脱することなく、他の特定の形態にて具現化され得る。本発明は本明細書に記載の発明の好ましい態様のあらゆる組み合わせを包含する。本発明のありとあらゆる実施態様は、他のいずれの実施態様とも一緒になってさらなる実施態様を記載し得ることが理解される。実施態様の各々個々の構成要素がそれ自体独立した実施態様であることも理解される。その上、実施態様のいずれの構成要素もいずれかの実施態様からのありとあらゆる他の構成要素と合わさってさらなる実施態様を記載するものとする。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 ヤン・シ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ピーター・タイ・ワー・チェン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 イン・ワン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジュン・リ

アメリカ合衆国 1 5 2 3 7 ペンシルベニア州ピッツバーグ、ソウ・グラス・コート 1 7 0 0 番

(72)発明者 ファン・ティアナン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジェイムズ・アール・コート

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 シ・ジュン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジャン・ハオ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ローレンス・ジェイ・ケネディ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 シーウェイ・タオ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特開 2 0 1 6 - 1 3 5 7 7 8 (J P, A)

特表 2 0 1 4 - 5 2 7 9 9 6 (J P, A)

特表 2 0 1 1 - 5 1 6 4 8 5 (J P, A)

特表 2 0 1 5 - 5 2 0 2 0 2 (J P, A)

(58)調査した分野 国際公開第2012/138648 (WO, A1)
(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
A61P
CAplus/REGISTRY (STN)