

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年4月10日(2008.4.10)

【公表番号】特表2007-523910(P2007-523910A)

【公表日】平成19年8月23日(2007.8.23)

【年通号数】公開・登録公報2007-032

【出願番号】特願2006-554340(P2006-554340)

【国際特許分類】

C 0 7 D 205/04 (2006.01)

C 0 7 D 211/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/451 (2006.01)

C 0 7 D 213/74 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4535 (2006.01)

C 0 7 D 295/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

C 0 7 D 207/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/397 (2006.01)

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

C 0 7 D 237/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

C 0 7 D 239/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C 0 7 D 409/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4436 (2006.01)

C 0 7 D 413/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/4245 (2006.01)

A 6 1 K 31/662 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/14 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 7/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 C 0 7 F 9/576 (2006.01)

## 【 F I 】

C 0 7 D 205/04  
 C 0 7 D 211/22 C S P  
 A 6 1 K 31/451  
 C 0 7 D 213/74  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/4545  
 C 0 7 D 409/12  
 A 6 1 K 31/4535  
 C 0 7 D 295/14 A  
 A 6 1 K 31/495  
 C 0 7 D 207/08  
 A 6 1 K 31/40  
 A 6 1 K 31/397  
 C 0 7 D 401/06  
 A 6 1 K 31/454  
 C 0 7 D 237/22  
 A 6 1 K 31/501  
 C 0 7 D 239/47 Z  
 A 6 1 K 31/506  
 C 0 7 D 409/04  
 A 6 1 K 31/4436  
 C 0 7 D 413/08  
 A 6 1 K 31/4245  
 A 6 1 K 31/662  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 43/00 1 2 3  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 37/00  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 5/14

A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 21/04  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 9/14  
 A 6 1 P 7/06  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 17/14  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 17/02  
 A 6 1 P 11/02  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 17/08  
 A 6 1 P 27/14  
 A 6 1 P 7/04  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 31/00  
 A 6 1 P 11/16  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 35/00  
 C 0 7 F 9/576

【手続補正書】

【提出日】平成20年2月21日(2008.2.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

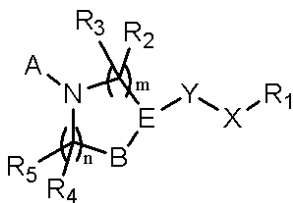
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



〔式中、

nは0、1および2から選択され；mは1、2および3から選択され；

$R_1$  は  $C_{6-10}$  アリールおよび  $C_{5-10}$  ヘテロアリールから選択され；ここで、 $R_1$  の任意のアリールまたはヘテロアリールは所望により  $C_{6-10}$  アリール  $C_{0-4}$  アルキル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリール  $C_{0-4}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{0-4}$  アルキル、 $C_{3-8}$  ヘテロシクロアルキル  $C_{0-4}$  アルキルまたは  $C_{1-10}$  アルキルから選択されるラジカルで置換されていてよく；ここで、 $R_1$  の任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基はハロ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルキルおよびハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルコキシから選択される 1 個から 5 個のラジカルで置換でき；そして  $R_1$  の任意のアルキルは所望により - S -、- S(O) -、- S(O)<sub>2</sub> -、- NR<sub>7</sub> - および - O - から選択される原子または基で置換されたメチレンを有することができ；ここで、 $R_7$  は水素および  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルキルおよびハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルコキシから選択され；

A は - X<sub>1</sub> C(O)OR<sub>7</sub>、- X<sub>1</sub> OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、- X<sub>1</sub> P(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、- X<sub>1</sub> P(O)OR<sub>7</sub>、- X<sub>1</sub> S(O)<sub>2</sub>OR<sub>7</sub>、- X<sub>1</sub> P(O)(R<sub>7</sub>)OR<sub>7</sub> および 1 H - テトラゾール - 5 - イルから選択され；ここで、X<sub>1</sub> は結合、 $C_{1-3}$  アルキレンおよび  $C_{2-3}$  アルケニレンから選択され、そして  $R_7$  は水素および  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；

B は CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> であり；ここで、 $R_8$  および  $R_9$  は独立して水素、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルキルおよびハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルコキシから選択され；

E は CR<sub>8</sub> または N から選択され；ここで、 $R_8$  は水素、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルキルおよびハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルコキシから選択されるか；または B は CR<sub>9</sub> であり、そして E は炭素であり、かつ B および E は二重結合を介して連結しており；

X は結合または - X<sub>1</sub>OX<sub>2</sub> -、- X<sub>1</sub>NR<sub>7</sub>X<sub>2</sub> -、- X<sub>1</sub>C(O)NR<sub>7</sub>X<sub>2</sub> -、- X<sub>1</sub>NR<sub>7</sub>C(O)X<sub>2</sub> -、- X<sub>1</sub>S(O)X<sub>2</sub> -、- X<sub>1</sub>S(O)<sub>2</sub>X<sub>2</sub> -、- X<sub>1</sub>SX<sub>2</sub> -、 $C_{4-6}$  ヘテロアリーレンおよび - X<sub>1</sub>ON = C(R<sub>7</sub>)X<sub>2</sub> - から選択され；ここで、X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> は独立して結合、 $C_{1-3}$  アルキレンおよび  $C_{2-3}$  アルケニレンから選択され； $R_7$  は水素および  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；そして X の任意のヘテロアリーレンは所望によりハロおよび  $C_{1-6}$  アルキルから選択される群のメンバーで置換されていてよく；

Y は  $C_{6-10}$  アリールおよび  $C_{5-10}$  ヘテロアリールから選択され、ここで、Y の任意のアリールまたはヘテロアリールは所望によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ハロ - 置換  $C_{1-10}$  アルキルおよびハロ - 置換  $C_{1-10}$  アルコキシから選択される 1 個から 3 個のラジカルで置換できる。]

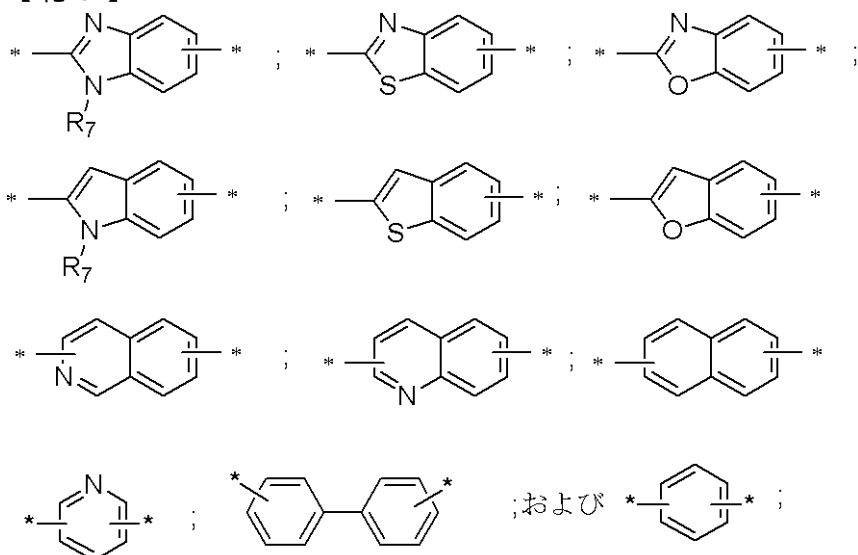
の化合物ならびにその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体およびプロドラッグ。

#### 【請求項 2】

$R_1$  が所望により  $C_{6-10}$  アリール  $C_{0-4}$  アルキル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリール  $C_{0-4}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{0-4}$  アルキル、 $C_{3-8}$  ヘテロシクロアルキル  $C_{0-4}$  アルキルまたは  $C_{1-10}$  アルキルで置換されていてよいフェニル、ナフチルおよびチオフェニルから選択され；ここで、 $R_1$  の任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は所望によりハロ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルキルおよびハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルコキシから選択される 1 個から 5 個のラジカルで置換されていてよく；そして  $R_1$  の任意のアルキルは所望により - S -、- S(O) -、- S(O)<sub>2</sub> -、- NR<sub>7</sub> - および - O - から選択される原子または基で置換されたメチレンを有することができ；ここで、 $R_7$  が水素または  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 記載の化合物。



## 【化 3】

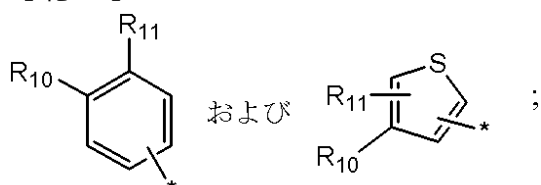


(ここで、 $R_7$  が水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり；そして Y の左右のアスタリスクは式 I の X および E の間の結合点を各々示す) から選択される、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 6】

$R_1$  が：

## 【化 4】



(ここで、アスタリスクは  $R_1$  と X の結合点を示し； $R_{10}$  が  $C_{6-10}$  アリール  $C_{0-4}$  アルキル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリール  $C_{0-4}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{0-4}$  アルキル、 $C_{3-8}$  ヘテロシクロアルキル  $C_{0-4}$  アルキルまたは  $C_{1-10}$  アルキルであり；ここで、 $R_{10}$  の任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は所望によりハロ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルキルおよびハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルコキシから選択される 1 個から 3 個のラジカルで置換でき；そして  $R_{10}$  の任意のアルキルは所望により - S - 、 - S(O) - 、 - S(O)<sub>2</sub> - 、 - NR<sub>7</sub> - および - O - から選択される原子または基で置換されたメチレンを有することができ；ここで、 $R_7$  が水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり；そして  $R_{11}$  がハロ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルキルおよびハロ - 置換 -  $C_{1-10}$  アルコキシから選択される) から選択される、請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 7】

3 - { 4 - [ 6 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシ ) - ピリジン - 3 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - プロピオン酸； 3 - { 4 - [ 6 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル ) - ピリジン - 3 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - プロピオン酸； 3 - { 4 - [ 6 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシ ) - ピリダジン - 3 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - プロピオン酸； 3 - { 4 - [ 2 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシ ) - ピリミジン - 5 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - プロピオン酸； 3 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [ 2 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル ) - ベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - プロピオン酸； 3 - { 4 - [ 2 - (

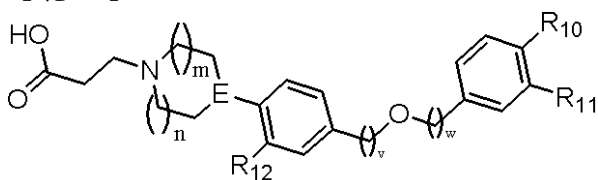
2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - ベンゾ[ b ]チオフェン - 5 - イル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル} - プロピオン酸 ; 3 - ( 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - [ 1, 2, 4 ]オキサジアゾル - 5 - イル] - フェニル} - ピロリジン - 1 - イル) - プロピオン酸 ; 3 - ( 3 - { 3 - [ 5 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - [ 1, 3, 4 ]オキサジアゾル - 2 - イル] - フェニル} - ピロリジン - 1 - イル) - プロピオン酸 ; 3 - ( 3 - { 3 - [ 5 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - [ 1, 3, 4 ]オキサジアゾル - 2 - イル] - フェニル} - ピロリジン - 1 - イル) - プロピオン酸 ; 3 - ( 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - [ 1, 2, 4 ]オキサジアゾル - 5 - イル] - フェニル} - ピロリジン - 1 - イル) - プロピオン酸 ; 3 - ( 4 - { 4 - [ 5 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - [ 1, 3, 4 ]オキサジアゾル - 2 - イル] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル) - プロピオン酸 ; 3 - ( 3 - { 4 - [ 5 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - [ 1, 3, 4 ]オキサジアゾル - 2 - イル] - フェニル} - ピロリジン - 1 - イル) - プロピオン酸 ; 3 - ( 3 - { 4 - [ 5 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - [ 1, 3, 4 ]オキサジアゾル - 2 - イル] - フェニル} - ピロリジン - 1 - イル) - プロピオン酸 ; 3 - ( 4 - { 4 - [ 5 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - [ 1, 3, 4 ]オキサジアゾル - 2 - イル] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル) - プロピオン酸 ; 3 - ( 3 - { 4 - [ 5 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - [ 1, 3, 4 ]オキサジアゾル - 2 - イル] - フェニル} - アゼチジン - 1 - イル) - プロピオン酸 ; 3 - ( 3 - { 4 - [ 5 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - [ 1, 3, 4 ]オキサジアゾル - 2 - イル] - フェニル} - アゼチジン - 1 - イル) - プロピオン酸 ; 3 - ( 4 - { 4 - [ 5 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - [ 1, 3, 4 ]オキサジアゾル - 2 - イル] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル) - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 6 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル)オキシメチル] - ピリジン - 3 - イル} - ピペラジン - 1 - イル} - プロピオン酸 ; および 3 - { 4 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル)スルファニルメチル] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル} - プロピオン酸

から選択される、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 8】

式 I a :

【化 5】



(Ia)

〔式中、

E は N および CH から選択され ;

m および n は独立して 0 および 1 から選択され ;

v および w は独立して 0 および 1 から選択され ;

R<sub>10</sub> はシクロヘキシル、ピペリジニル、テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル、フェニル、フェノキシおよびフェニルスルファニルから選択され ; ここで、R<sub>10</sub> の任意のシクロヘキシル、ピペリジニル、テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル、フェニル、フェノキシおよびフェニルスルファニルは所望によりメチルおよびイソプロピルから独立して選択される 1 個から 3 個のラジカルで置換でき ;

R<sub>11</sub> はメチル、トリフルオロメチルおよびエチルから選択され ; そして

R<sub>12</sub> は水素、エチルおよびメトキシから選択される。〕

である、請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 9】

3 - { 4 - [ 4 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - メチル - フェノキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 4 - ピペリジン - 1 - イル - 3 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - ( 4 - { 4 - [ 3 - メチル - 4 - ( テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル ) - フェノキシメチル ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシ ) - 2 - エチル - フェニル ] - ピペラジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 2 - メチル - ビフェニル - 4 - イルオキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルオキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 3' - メチル - 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルオキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 3 - [ 4 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル ) - フェニル ] - ピロリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - エチル - フェノキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 3 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルオキシメチル ) - フェニル ] - ピロリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - ( 4 - { 4 - [ 4 - ( 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピオン酸 ; 3 - { 3 - [ 4 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - アゼチジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 3 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルオキシメチル ) - フェニル ] - アゼチジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 2 - エチル - 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルオキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 3 - [ 4 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ピロリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシ ) - 2 - エチル - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 4' - メチル - 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルオキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 4 - フェノキシ - 3 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル ) - 2 - メトキシ - フェニル ] - ピペラジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 3 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ピロリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 3 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - アゼチジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 4 - イソブチル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 4 - フェニルスルファニル - 3 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 1 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル ) - 4 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ピペリジン ; 1 - [ 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - エチル ] - 4 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ピペリジン ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 2, 4' - ジメチル - ビフェニル - 4 - イルオキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 2, 4' - ジメチル - ビフェニル - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 2 - エチル - ビフェニル - 4 - イルオキシメチル )

- フェニル] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; 3 - { 4 - [ 4 - ( 2 - エチル - 3' - メチル - ビフェニル - 4 - イルオキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 ; ( 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルオキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エチル ) - ホスホン酸 ; 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルオキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタンスルホン酸 ; およびリン酸モノ - ( 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルオキシメチル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エチル ) エステル

から選択される、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

治療的有効量の請求項 1 記載の化合物を薬学的に許容される賦形剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項 11】

動物における EDG / S1P 受容体介在シグナル伝達の変更が疾患の病状および / または総合的症状を予防、阻止または軽減できる疾患の処置法であって、該動物に治療的有効量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 12】

対象におけるリンパ球が介在する障害または疾患の予防または処置、急性または慢性移植拒絶反応または T 細胞介在炎症または自己免疫疾患の予防または処置、調節解除された血管形成の阻害または制御、または新血管形成工程が介在するまたは調節解除された血管形成と関連する疾患の予防または処置の方法であって、それを必要とする対象に有効量の請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

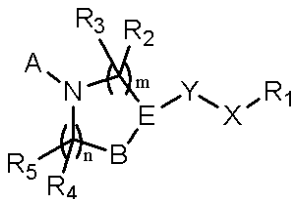
【請求項 13】

動物における EDG / S1P 受容体介在シグナル伝達の変更が疾患の病状および / または総合的症状に關与する疾患の処置用医薬の製造のための、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 14】

式 I :

【化 6】



〔式中、

n は 0、1 および 2 から選択され ; m は 1、2 および 3 から選択され ;

R<sub>1</sub> は C<sub>6-10</sub> アリールおよび C<sub>5-10</sub> ヘテロアリールから選択され、ここで、R<sub>1</sub> の任意のアリールまたはヘテロアリールは所望により C<sub>6-10</sub> アリール C<sub>0-4</sub> アルキル、C<sub>5-6</sub> ヘテロアリール C<sub>0-4</sub> アルキル、C<sub>3-8</sub> シクロアルキル C<sub>0-4</sub> アルキル、C<sub>3-8</sub> ヘテロシクロアルキル C<sub>0-4</sub> アルキルまたは C<sub>1-10</sub> アルキルから選択されるラジカルで置換されていてよく ; ここで、R<sub>1</sub> の任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は所望によりハロ、C<sub>1-10</sub> アルキル、C<sub>1-10</sub> アルコキシ、ハロ - 置換 - C<sub>1-10</sub> アルキルおよびハロ - 置換 - C<sub>1-10</sub> アルコキシから選択される 1 個から 5 個のラジカルで置換されていてよく ; そして R<sub>1</sub> の任意のアルキルは所望により - S -、- S(O) -、- S(O)<sub>2</sub> -、- NR<sub>7</sub> - および - O - から選択される原子または基で置換されたメチレンを有することができ ; ここで、R<sub>7</sub> は水素および C<sub>1-6</sub> アルキルから選択され ;

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-10</sub> アルキル、C<sub>1-10</sub> アルコキシ、ハロ - 置換 - C<sub>1-10</sub> アルキルおよびハロ - 置換 - C<sub>1-10</sub>

アルコキシから選択され；

Aは $-X_1C(O)OR_7$ 、 $-X_1OP(O)(OR_7)_2$ 、 $-X_1P(O)(OR_7)_2$ 、 $-X_1P(O)OR_7$ 、 $-X_1S(O)_2OR_7$ 、 $-X_1P(O)(R_7)OR_7$ および1H-テトラゾール-5-イルから選択され；ここで、 $X_1$ は結合、 $C_{1-3}$ アルキレンおよび $C_{2-3}$ アルケニレンから選択され、そして $R_7$ は水素および $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

Bは $CR_8R_9$ であり；ここで、 $R_8$ および $R_9$ は独立して水素、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、ハロ-置換- $C_{1-10}$ アルキルおよびハロ-置換- $C_{1-10}$ アルコキシから選択され；

Eは $CR_8$ またはNから選択され；ここで、 $R_8$ は水素、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、ハロ-置換- $C_{1-10}$ アルキルおよびハロ-置換- $C_{1-10}$ アルコキシから選択されるか；またはBは $CR_9$ であり、そしてEは炭素であり、そしてBおよびEは二重結合を介して連結しており；

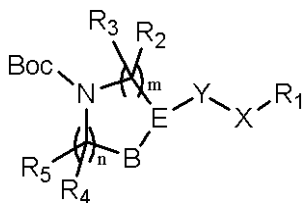
Xは結合または $-X_1OX_2-$ 、 $-X_1NR_7X_2-$ 、 $-X_1C(O)NR_7X_2-$ 、 $-X_1NR_7C(O)X_2-$ 、 $-X_1S(O)X_2-$ 、 $-X_1S(O)_2X_2-$ 、 $-X_1SX_2-$ 、 $C_{4-6}$ ヘテロアリーレンおよび $-X_1ON=C(R_7)X_2-$ から選択され；ここで、 $X_1$ および $X_2$ は独立して結合、 $C_{1-3}$ アルキレンおよび $C_{2-3}$ アルケニレンから選択され； $R_7$ は水素および $C_{1-6}$ アルキルから選択され；そしてXの任意のヘテロアリーレンは所望によりハロおよび $C_{1-6}$ アルキルから選択される群のメンバーで置換されていく；

Yは $C_{6-10}$ アリアルおよび $C_{5-10}$ ヘテロアリアルから選択され、ここで、Yの任意のアリアルまたはヘテロアリアルは所望によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、ハロ-置換 $C_{1-10}$ アルキルおよびハロ-置換 $C_{1-10}$ アルコキシから選択される1個から3個のラジカルで置換できる。]

の化合物の製造法であって：

(a)式2：

【化7】



(2)

[式中、B、E、Y、X、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ および $R_5$ は上記で定義の通りである。]

の化合物とt-ブチルアクリレート、アシロニトリル/ $NaN_3$ またはプロモアセトニトリル/ $NaN_3$ と反応させ；そして

(b)所望により本発明の化合物を薬学的に許容される塩に変換し；

(c)所望により塩形の本発明の化合物を塩ではない形に変換し；

(d)所望により非酸化形の本発明の化合物を薬学的に許容されるN-オキシドに変換し；

(e)所望によりN-オキシド形の本発明の化合物を非酸化形に変換し；

(f)所望により本発明の化合物の個々の異性体を異性体混合物から分割し；

(g)所望により誘導体ではない本発明の化合物を薬学的に許容されるプロドラッグ誘導体に変換し；そして

(h)所望により本発明の化合物のプロドラッグ誘導体をその誘導体ではない形に変換する；

工程を含む、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

免疫調節状態の処置のための方法および医薬組成物

遊離形または薬学的に許容される塩形の式Iの化合物は、価値ある薬理学的特性、例えば、実施例56のインビトロおよびインビボ試験で示される通りの、例えばリンパ球再循環調節特性を示し、故に治療に適応される。式Iの化合物は、好ましくは $1 \times 10^{-11}$ から $1 \times 10^{-5}$  Mの範囲、好ましくは50 nM未満の $EC_{50}$ を有する。本化合物は、1個またはそれ以上のEDG/S1P受容体、好ましくはEDG-1/S1P-1に選択性を有する。本発明のEDG-1/S1P-1選択的調節剤は、化合物のEDG-1/S1P-1へのおよび他のEDG/S1P受容体(例えば、EDG-3/S1P-3、EDG-5/S1P-2、EDG-6/S1P-4、およびEDG-8/S1P-5)の1個またはそれ以上への結合のアッセイにより同定できる。EDG-1/S1P-1選択的調節剤は、通常、EDG-1/S1P-1受容体に対して $1 \times 10^{-11}$ から $1 \times 10^{-5}$  M、好ましくは50 nM未満、より好ましくは5 nM未満の $EC_{50}$ を有する。それはまた、EDG-1/S1P-1に対する $EC_{50}$ よりも少なくとも5、10、25、50、100、500、または1000倍高い、他のEDG/S1P受容体の1個またはそれ以上に対する $EC_{50}$ を有する。故に、EDG-1/S1P-1調節性化合物のいくつかは、5 nM未満のEDG-1/S1P-1に対する $EC_{50}$ を有し、一方他のEDG/S1P受容体の1個またはそれ以上に対する $EC_{50}$ は、少なくとも100 nMまたはそれより高い。EDG/S1P受容体の結合活性をアッセイする以外に、EDG-1/S1P-1選択的薬剤はまたEDG/S1P受容体が介在する細胞過程または活性を修飾する試験薬剤の能力の試験により同定できる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0071

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0071】

本明細書で使用する用語“併用投与”または“組み合わせ投与”などは、選択した治療剤を単独の患者に投与することを包含することを意味し、薬剤を必ずしも同じ投与経路でまたは同時に投与するものではない処置レジメンを含むことを意図する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0109

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0109】

- 78 に冷却した4-[4-(4-プロモ-3-メチル-フェノキシメチル)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(409 mg、0.8884 mmol)の乾燥THF(5 mL)溶液に、n-BuLi(1.6 Mのヘキサン溶液、1.1当量、0.9772 mmol、0.61 mL)を添加する。得られた混合物を-78 で30分攪拌し、テトラヒドロ-チオピラン-4-オン(1.1当量、0.9772 mmol、1.14 mg)の乾燥THF(0.5 mL)溶液を次いで滴下する。30分後、反応混合物を飽和水性NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、室温に温める。反応混合物をEtOAcで希釈し、連続的にH<sub>2</sub>Oおよび飽和水性NaClで洗浄する。有機溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させる。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(3:1 ヘキサン/EtOAc)で部分的に精製し、粗4-{4-[4-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-チオピラン-4-イル)-3-メチル-フェノキシメチル]-フェニル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得る。