

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7027437号

(P7027437)

(45)発行日 令和4年3月1日(2022.3.1)

(24)登録日 令和4年2月18日(2022.2.18)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

C 0 7 D 401/06

C S P

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/04

請求項の数 13 (全116頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-544789(P2019-544789)

(86)(22)出願日 平成29年10月27日(2017.10.27)

(65)公表番号 特表2019-535813(P2019-535813
A)

(43)公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/058755

(87)国際公開番号 WO2018/081558

(87)国際公開日 平成30年5月3日(2018.5.3)

審査請求日 令和2年10月23日(2020.10.23)

(31)優先権主張番号 62/413,907

(32)優先日 平成28年10月27日(2016.10.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 519154601

エスカリア バイオサイエンス、ビ
ービーアメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォル
ニア州 エンシニータス エンシニータス
・ブルバード 6 6 2 スイート 2 5 0

(74)代理人 100082072

弁理士 清原 義博

(72)発明者 ナス, ジョン

アメリカ合衆国 9 2 0 0 9 カリフォル
ニア州 カールスバッド コルテ・プレゾ
3 4 1 4

(72)発明者 ハリス, ジェイソン

アメリカ合衆国 9 2 0 0 9 カリフォル
ニア州 カールスバッド コルテ・バーソ
最終頁に続く

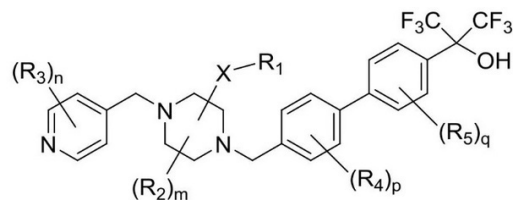
(54)【発明の名称】 R O R - モジュレーター

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ⅰa)の構造を有する化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物であつて、

【化1】



式 (Ia).

Xは単結合又はC₁-C₆アルキレンであり、R₁は、-C(=O)OR₆であり、各R₂は独立してハロゲン、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₆アルコキシであり、各R₃、各R₄、及び各R₅はそれぞれ独立して、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇SO₂R₈、-SO₂R₈、又は-SO₂N(R₇)₂であり、

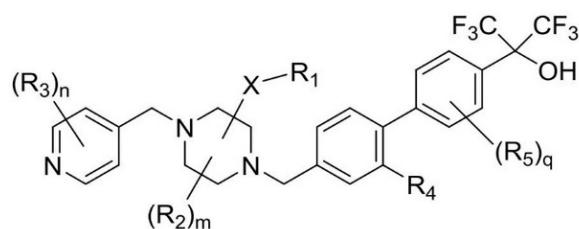
R₆ は、C₁ - C₆ アルキル又は - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり、
Y は、- O -、- S -、又は - N (R₁₀) - であり、
 各 R₇ は独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、又は C₁ - C₆ ハロアルキルであり、
 各 R₈ は独立して、C₁ - C₆ アルキルであり、
R₉ は水素又は C₁ - C₆ アルキルであり、
R₁₀ は水素又は C₁ - C₆ アルキルであり、
 m は 0、1、2、3、又は 4 であり、
 n は 0、1、2、3、又は 4 であり、
 p は 0、1、2、3、又は 4 であり、及び
 q は 0、1、2、又は 3 である、化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

10

【請求項 2】

式 (I b) の構造を有しており、

【化 2】



式 (Ib);

20

式中：

X は単結合又は C₁ - C₆ アルキレンであり、
 R₁ は、- C (= O) O R₆ であり、
 各 R₂ は独立してハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、又は C₁ - C₆ アルコキシであり、
 各 R₃ は独立して、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、- O R₇、- N (R₇)₂、- C N、- C (= O) R₈、- C (= O) O R₇、- C (= O) N (R₇)₂、- N R₇ C (= O) R₈、- N R₇ S O₂ R₈、- S O₂ R₈、又は - S O₂ N (R₇)₂ であり、
 R₄ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり、
 各 R₅ は独立して、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、- O R₇、- N (R₇)₂、- C N、- C (= O) R₈、- C (= O) O R₇、- C (= O) N (R₇)₂、- N R₇ C (= O) R₈、- N R₇ S O₂ R₈、- S O₂ R₈、又は - S O₂ N (R₇)₂ であり、
R₆ は、C₁ - C₆ アルキル又は - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり、
Y は、- O -、- S -、又は - N (R₁₀) - であり、
 各 R₇ は独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、又は C₁ - C₆ ハロアルキルであり、
 各 R₈ は独立して、C₁ - C₆ アルキルであり、
R₉ は水素又は C₁ - C₆ アルキルであり、
R₁₀ は水素又は C₁ - C₆ アルキルであり、
 m は 0、1、2、3、又は 4 であり、
 n は 0、1、2、3、又は 4 であり、及び
 q は 0、1、2、又は 3 である、請求項 1 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

30

40

【請求項 3】

R₆ は C₁ - C₆ アルキルである、請求項 2 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

【請求項 4】

R₁ は - C (= O) O C H₃、- C (= O) O C H₂ C H₃、又は - C (= O) O C H (

50

C H 3) 2 である、請求項 3 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

【請求項 5】

X は単結合である、請求項 2 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

【請求項 6】

X は C 1 - C 6 アルキレンである、請求項 2 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

【請求項 7】

m は 0 であり、n は 0 であり、q は 0 である、請求項 2 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

10

【請求項 8】

R 4 は水素である、請求項 2 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

【請求項 9】

R 4 は C 1 - C 6 アルキルである、請求項 2 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

【請求項 10】

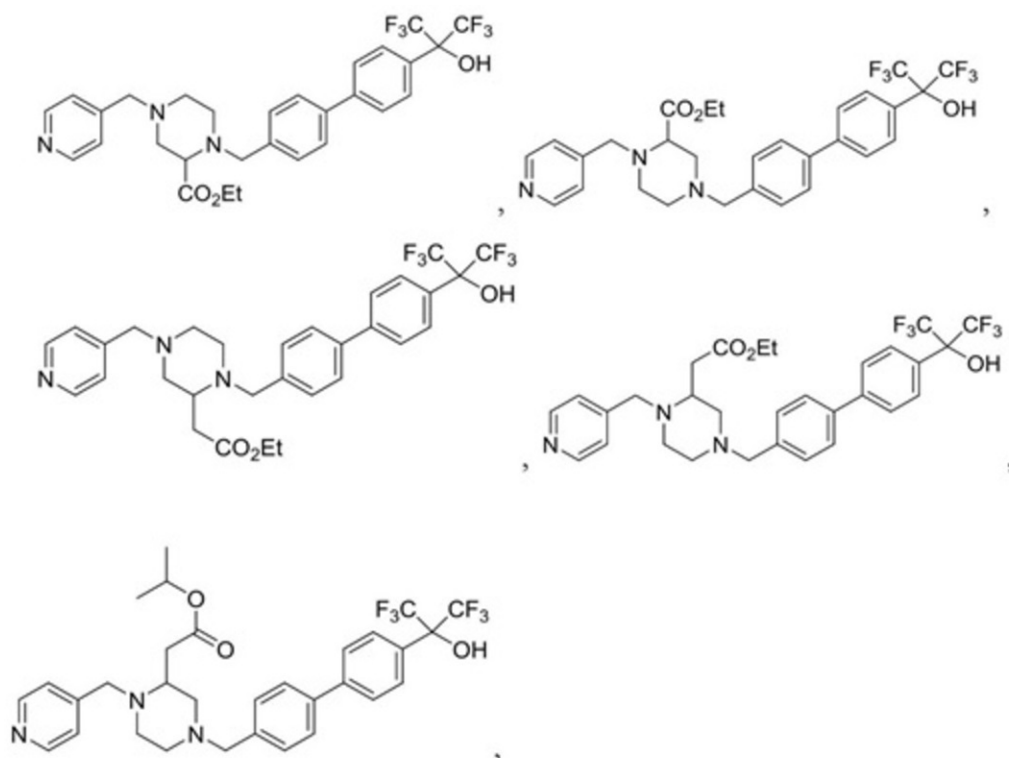
R 4 は - C H 3 である、請求項 9 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

20

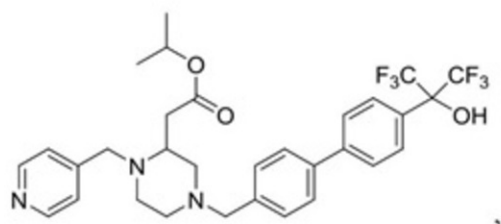
【請求項 11】

以下から選択される、請求項 1 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物：

【化 3】



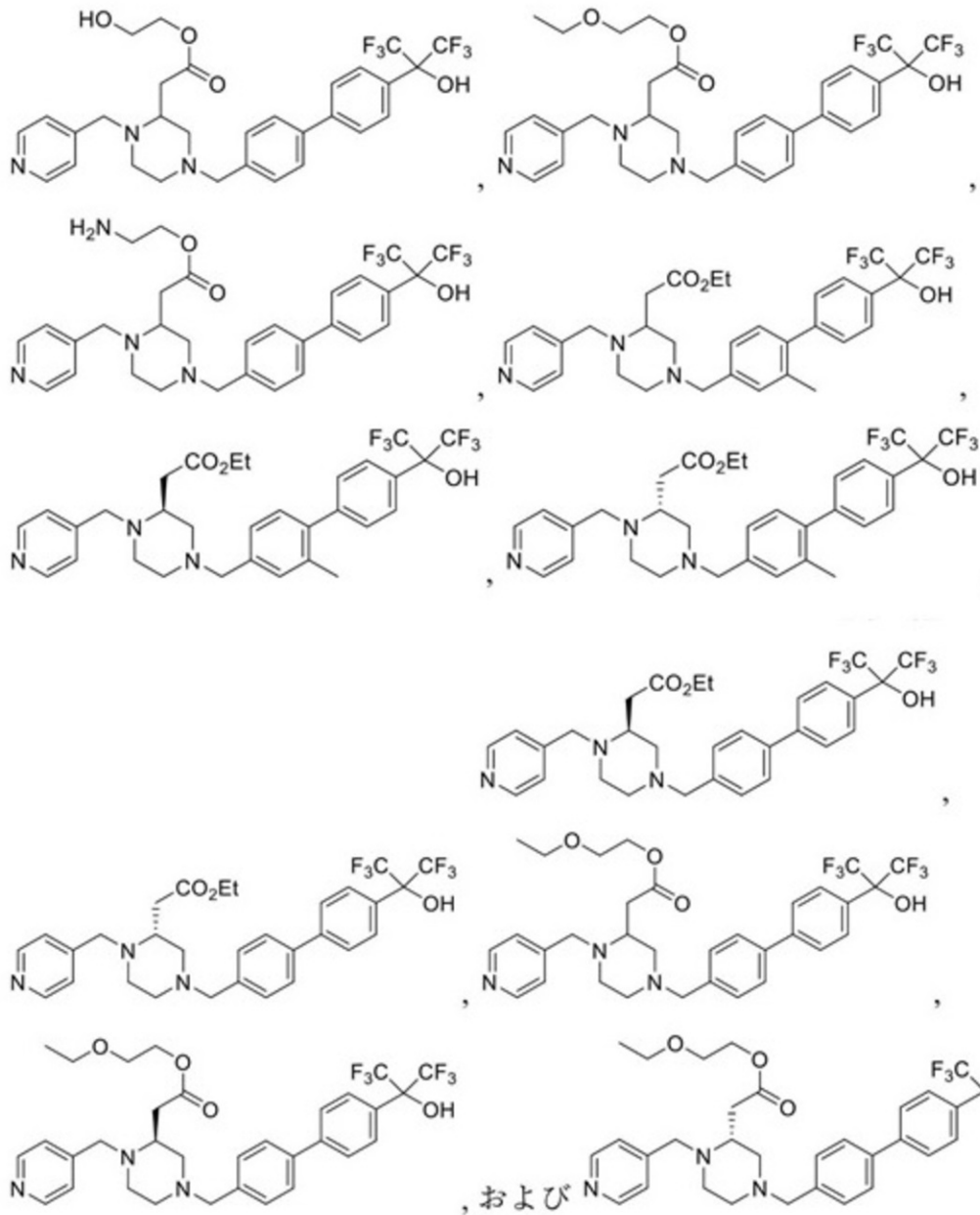
30



40

50

【化 4】



10

20

30

【請求項 1 2】

薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、又は結合剤、及び、請求項 1 乃至 1.1 の何れか 1 つに記載の化合物或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を含む、医薬組成物。

40

【請求項 1 3】

皮膚老化、瘢痕化、乾癬、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、酒さ、熱傷、及びざ瘡から成る群から選択される、皮膚の疾患、障害、又は疾病の処置に使用される、請求項 1.2 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2016年10月27日に出願された米国仮特許出願第62/413,907号の利益を主張するものであり、当該文献は参照により全体として本明細書に組み込まれ

50

る。

【背景技術】

【0002】

レチン酸関連のオーファン核内受容体 (ROR) には3つのメンバー: ROR α 、ROR β 、及びROR γ がある。ROR α の発現は脳及び網膜に大半が限定される一方、ROR β 及びROR γ の発現は広範囲である。ROR α には、免疫系に大半が発現される更に短いアイソフォームであるROR α tもある。

【0003】

ROR α tは、特定のリンパ節及びパイエル板における二次リンパ組織の成長に不可欠である。近年の研究は、Tc17 (細胞毒性) T細胞の開発と同様に、Th17細胞への未分化 (uncommitted) のCD4 + Tヘルパー細胞の系統の特異化においてROR α tに重大な役割を同定した。Th17反応は、乾癬、炎症性腸疾患、関節炎、及び多発性硬化症などの無数の自己免疫疾患に関与している。Th17及びTc17反応の阻害は、癌細胞が様々な実験用の腫瘍モデルにおける抗腫瘍免疫性を回避するための機構にも示されている。これらの所見は、様々な疾患の潜在的治療としてROR α アゴニスト及びインバースアゴニストの両方を関係づける。

【発明の概要】

【0004】

本明細書には、ROR α を調整するための、式 (I)、(Ia)、又は (Ib) の化合物、このような化合物を含む医薬組成物、及びその使用方法が記載される。一態様において、皮膚の疾患、障害又は、疾病の処置における、本明細書に記載される少なくとも1つのROR α モジュレーターの哺乳動物の皮膚への局所投与がある。

【0005】

本明細書には、皮膚の疾患、障害、又は疾病の処置のためのROR α モジュレーターの局所投与を含む方法及び組成物が提供される。皮膚の疾患、障害、又は疾病には、限定されないが、皮膚老化、瘢痕化、乾癬、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、酒さ、熱傷、ざ瘡、又は本明細書に記載される他のあらゆる疾病が挙げられる。皮膚の疾患又は障害はまた、白斑を含むがこれに限定されない色素の障害を指す。皮膚の疾患はまた、黒色腫及びこれら疾患の転移性の形態を含む皮膚悪性病変及び癌を指す。

【0006】

従って、本明細書には、皮膚バリアの維持、皮膚バリアの正常化、皮膚バリアへの損傷の減少、及び/又は皮膚バリアの再生のための方法及び組成物が提供される。

【0007】

一態様において、本明細書には、表皮バリア機能の攪乱に悩む哺乳動物被験体の表皮を処置する方法が提供され、該方法は典型的に、ROR α のモジュレーターである有効成分を含む局所用組成物を前記表皮に投与する工程を含み、前記有効成分は、バリアの発達を増強するのに有効な濃度で存在する。

【0008】

別の態様において、本明細書には、分化障害又は過剰増殖の疾病に悩む陸上の哺乳動物被験体の表皮又は粘膜を処置する方法が提供され、該方法は典型的に、ROR α のモジュレーターである有効成分を含む局所用組成物を前記表皮又は粘膜に投与する工程を含み、前記有効成分は、バリアの発達を増強するのに有効な濃度で存在する。

【0009】

上述の方法又は組成物の幾つかの実施形態において、ROR α のモジュレーターは、本明細書に記載されるような式 (I)、(Ia)、又は (Ib) の化合物である。上述の方法又は組成物の幾つかの実施形態において、ROR α のモジュレーターは、本明細書に記載されるような式 (I)、(Ia)、又は (Ib) の化合物である。上述の方法又は組成物の幾つかの実施形態において、局所用組成物中の前記有効成分の濃度は約0.1 μ M ~ 100 μ Mである。

【0010】

10

20

30

40

50

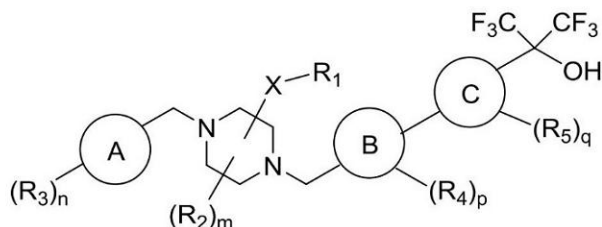
一態様において、哺乳動物の皮膚の疾患、障害、又は疾病の処置に使用するための局所製剤の製造における R O R モジューラーの使用がある。一態様において、哺乳動物の皮膚の疾患、障害、又は疾病の処置に使用するための局所製剤の製造における R O R モジューラー及び第 2 の治療薬の使用がある。

【 0 0 1 1 】

一態様において、式 (I) の化合物、或いはその薬学的の許容可能な塩又は溶媒和物であって：

【 0 0 1 2 】

【 化 1 】



式 (I);

式中：

【 0 0 1 3 】

【 化 2 】



は、フェニル、或いは 5 員又は 6 員のヘテロアリール環であり；

【 0 0 1 4 】

【 化 3 】



は、フェニル、或いは 5 員又は 6 員のヘテロアリール環であり；

【 0 0 1 5 】

【 化 4 】



は、フェニル、或いは 5 員又は 6 員のヘテロアリール環であり；

X は単結合、C₁ - C₆ アルキル、又は C₁ - C₆ ヘテロアルキルであり；

R₁ は、- C (= O) O R₆ 又は - C (= O) N (R₆)₂ であり；

各 R₂ は独立してハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、又は C₁ - C₆ アルコキシであり；

各 R₃、各 R₄、及び各 R₅ はそれぞれ独立して、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、- O R₇、- N (R₇)₂、- C N、- C (= O) R₈、- C (= O) O R₇、- C (= O) N (R₇)₂、- N R₇ C (= O) R₈、- N R₇ S O₂ R₈、- S O₂ R₈、又は - S O₂ N (R₇)₂ であり；

各 R₆ は独立して水素、C₁ - C₆ アルキル、又は - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり；

各 Y は独立して、- O -、- S -、又は - N (R₁₀) - であり、

10

20

30

40

50

各 R₇ は独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、又は C₁ - C₆ ヘテロアルキルであり；

各 R₈ は独立して、C₁ - C₆ アルキル又は C₁ - C₆ ヘテロアルキルであり；

各 R₉ は独立して水素又は C₁ - C₆ アルキルであり；

各 R₁₀ は独立して水素又は C₁ - C₆ アルキルであり；

m は 0、1、2、3、又は 4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

p は 0、1、2、3、又は 4 であり；及び

q は 0、1、2、又は 3 である。

【0016】

10

1つの実施形態において、

【0017】

【化5】



がフェニル又は6員ヘテロアリール環である、式(I)の化合物がある。更なる実施形態において、

【0018】

20

【化6】



がフェニルである、式(I)の化合物がある。更なる実施形態において、

【0019】

【化7】



30

が6員ヘテロアリール環である、式(I)の化合物がある。更なる実施形態において、

【0020】

【化8】



がピリジルである、式(I)の化合物がある。別の実施形態において、

40

【0021】

【化9】



がフェニル又は6員ヘテロアリール環である、式(I)の化合物がある。更なる実施形態において、

【0022】

50

【化 1 0】

B

がフェニルである、式 (I) の化合物がある。更なる実施形態において、

【 0 0 2 3】

【化 1 1】

B

10

が 6 員ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物がある。更なる実施形態において、

【 0 0 2 4】

【化 1 2】

B

がピリジルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

20

【 0 0 2 5】

【化 1 3】

C

がフェニル又は 6 員ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物がある。更なる実施形態において、

【 0 0 2 6】

【化 1 4】

C

30

がフェニルである、式 (I) の化合物がある。更なる実施形態において、

【 0 0 2 7】

【化 1 5】

C

が 6 員ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物がある。更なる実施形態において、

【 0 0 2 8】

【化 1 6】

C

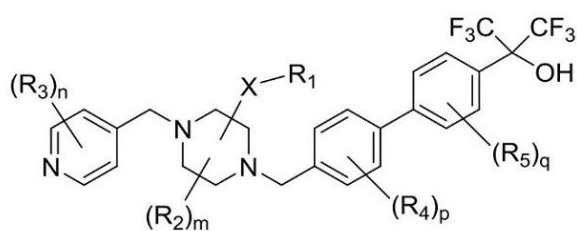
40

がピリジルである、式 (I) の化合物がある。更なる実施形態において、以下の構造を有する式 (I a) の化合物がある：

【 0 0 2 9】

50

【化 17】



式 (Ia).

10

別の実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OR_6$ である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。更なる実施形態において、 R_6 が C_1-C_6 アルキルである、式(I)又は(Ia)の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、又は $-C(=O)OCH(CH_3)$ である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OCH_3$ 又は $-C(=O)OCH_2CH_3$ である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OR_6$ であり、且つ R_6 が $-C_1-C_6$ アルキル- $Y-R_9$ である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が $-C_1-C_6$ アルキル- $Y-R_9$ であり、且つ Y が $-O-$ である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が $-C_1-C_6$ アルキル- $Y-R_9$ であり、 Y が $-O-$ であり、且つ R_9 が水素である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OCH_2CH_2OH$ である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が $-C_1-C_6$ アルキル- $Y-R_9$ であり、 Y が $-O-$ であり、且つ R_9 が C_1-C_6 アルキルである、式(I)又は(Ia)の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が $-C_1-C_6$ アルキル- $Y-R_9$ であり、且つ Y が $-N(R_{10})-$ である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が $-C_1-C_6$ アルキル- $Y-R_9$ であり、 Y が $-N(R_{10})-$ であり、且つ R_9 が水素である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OCH_2CH_2NH_2$ である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(R_6)_2$ である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(R_6)_2$ であり、且つ R_6 が $-C_1-C_6$ アルキルである、式(I)又は(Ia)の化合物がある。別の実施形態において、 X が単結合である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。別の実施形態において、 X が $-C_1-C_6$ アルキルである、式(I)又は(Ia)の化合物がある。更なる実施形態において、 X が $-CH_2-$ である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。別の実施形態において、各 R_3 、各 R_4 、及び各 R_5 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである、式(I)又は(Ia)の化合物がある。別の実施形態において、 m が0又は1であり、且つ n が0又は1である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。別の実施形態において、 m が0であり、且つ n が0である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。別の実施形態において、 m が0であり、 n が0であり、且つ q が0である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。別の実施形態において、 p が0又は1であり、且つ q が0である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。別の実施形態において、 p が1であり、 R_4 が C_1-C_6 アルキルであり、且つ q が0又は1である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。別の実施形態において、 m が0又は1であり、 n が0又は1であり、 p が0又は1であり、且つ q が0又は1である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。

20

30

40

50

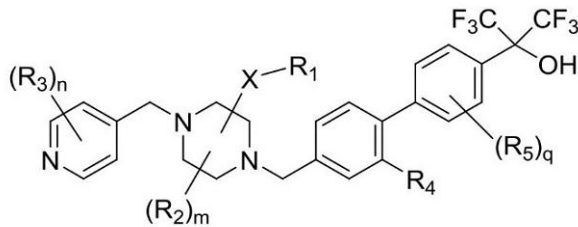
物がある。別の実施形態において、 m が0であり、 n が0であり、 p が0であり、且つ q が0である、式(I)又は(Ia)の化合物がある。

【0030】

別の態様において、式(Ib)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物であって：

【0031】

【化18】



式(Ib);

式中：

X は単結合、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり；

R_1 は、 $-C(=O)OR_6$ 又は $-C(=O)N(R_6)_2$ であり；

各 R_2 は独立してハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシであり；

各 R_3 は独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-SO_2R_8$ 、又は $-SO_2N(R_7)_2$ であり；

R_4 は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり、

各 R_5 は独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-SO_2R_8$ 、又は $-SO_2N(R_7)_2$ であり；

各 R_6 は独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $-C_1 - C_6$ アルキル- Y - R_9 であり；

各 Y は独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-N(R_{10})-$ であり、

各 R_7 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり；

各 R_8 は独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり；

各 R_9 は独立して水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R_{10} は独立して水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

m は0、1、2、3、又は4であり；

n は0、1、2、3、又は4であり；及び

q は0、1、2、又は3である。

【0032】

別の実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OR_6$ である、式(Ib)の化合物がある。

更なる実施形態において、 R_6 が $C_1 - C_6$ アルキルである、式(Ib)の化合物がある。

更なる実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、又は $-C(=O)OCH(CH_3)$ である、式(Ib)の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OCH_3 - C(=O)OCH_2CH_3$ である、式(Ib)の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OR_6$ であり、且つ R_6 が $-C_1 - C_6$ アルキル- Y - R_9 である、式(Ib)の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が $-C(=O)OR_6$ であり、 R_6 が $-C_1 - C_6$ アルキル- Y - R_9 で

10

20

30

40

50

あり、且つ Y が - O - である、式 (I b) の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が - C (= O) O R₆ であり、 R_6 が - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり、Y が - O - であり、且つ R₉ が水素である、式 (I b) の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が - C (= O) O C H₂ C H₂ O H である、式 (I b) の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 が - C (= O) O R₆ であり、 R_6 が - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり、Y が - O - であり、且つ R₉ が C₁ - C₆ アルキルである、式 (I b) の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が - C (= O) O C H₂ C H₂ O C H₂ C H₃ である、式 (I b) の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 が - C (= O) O R₆ であり、 R_6 が - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり、且つ Y が - N (R₁₀) - である、式 (I b) の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が - C (= O) O R₆ であり、 R_6 が - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり、Y が - N (R₁₀) - であり、且つ R₉ が水素である、式 (I b) の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が - C (= O) O C H₂ C H₂ N H₂ である、式 (I b) の化合物がある。更なる実施形態において、 R_1 が - C (= O) N (R₆)₂ である、式 (I b) の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 が - C (= O) N (R₆)₂ であり、且つ R_6 が - C₁ - C₆ アルキルである、式 (I b) の化合物がある。別の実施形態において、X が単結合である、式 (I b) の化合物がある。別の実施形態では、X が - C₁ - C₆ アルキルである、式 (I b) の化合物がある。更なる実施形態において、X が - C H₂ - である、式 (I b) の化合物がある。別の実施形態において、各 R_3 及び各 R_5 がそれぞれ独立して、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、又は C₁ - C₆ アルコキシである、式 (I b) の化合物がある。別の実施形態において、m が 0 であり、n が 0 又は 1 であり、且つ q が 0 又は 1 である、式又は (I b) の化合物がある。別の実施形態において、m が 0 であり、n が 0 であり、且つ q が 0 である、式 (I b) の化合物がある。別の実施形態において、 R_4 が水素である、式 (I b) の化合物がある。別の実施形態において、 R_4 が C₁ - C₆ アルキルである、式 (I b) の化合物がある。別の実施形態において、 R_4 が - C H₃ である、式 (I b) の化合物がある。

【 0 0 3 3 】

別の実施形態において、以下から選択される化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物がある：

【 0 0 3 4 】

10

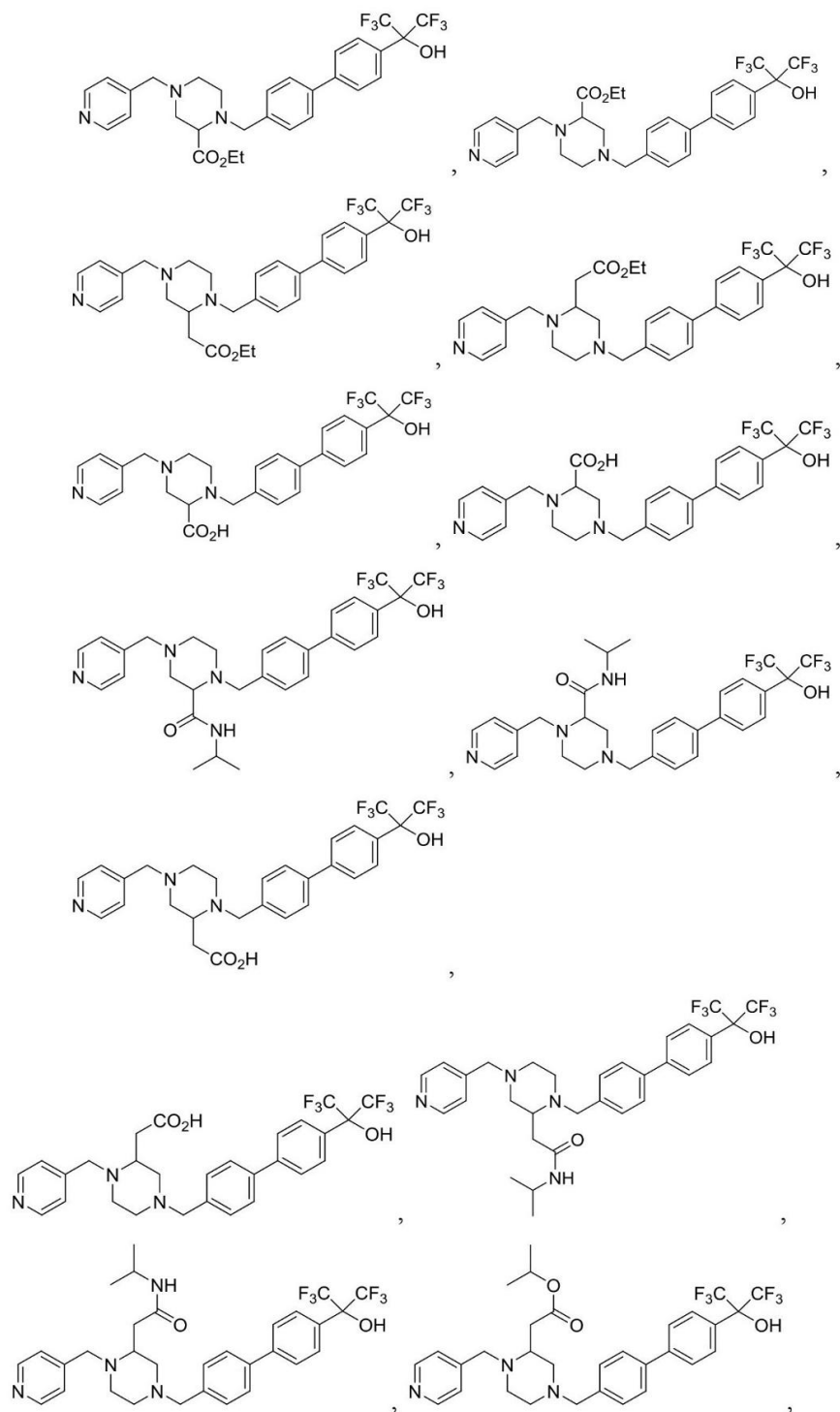
20

30

40

50

【化 19 - 1】



【 0 0 3 5 】

10

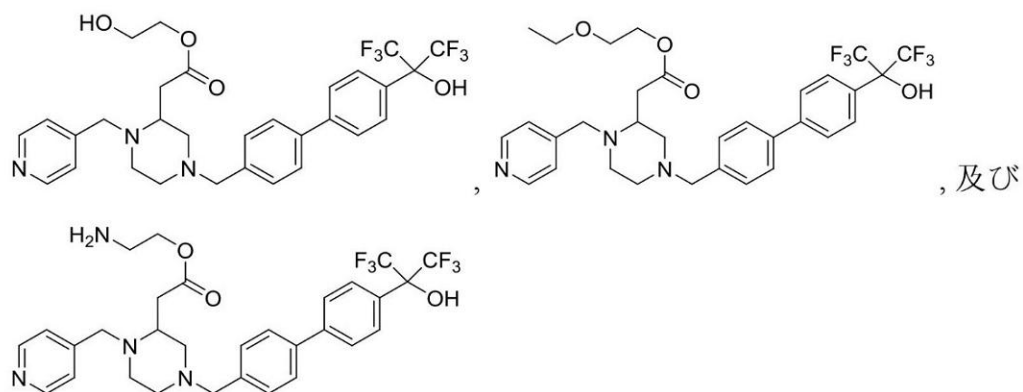
20

30

40

50

【化 19 - 2】



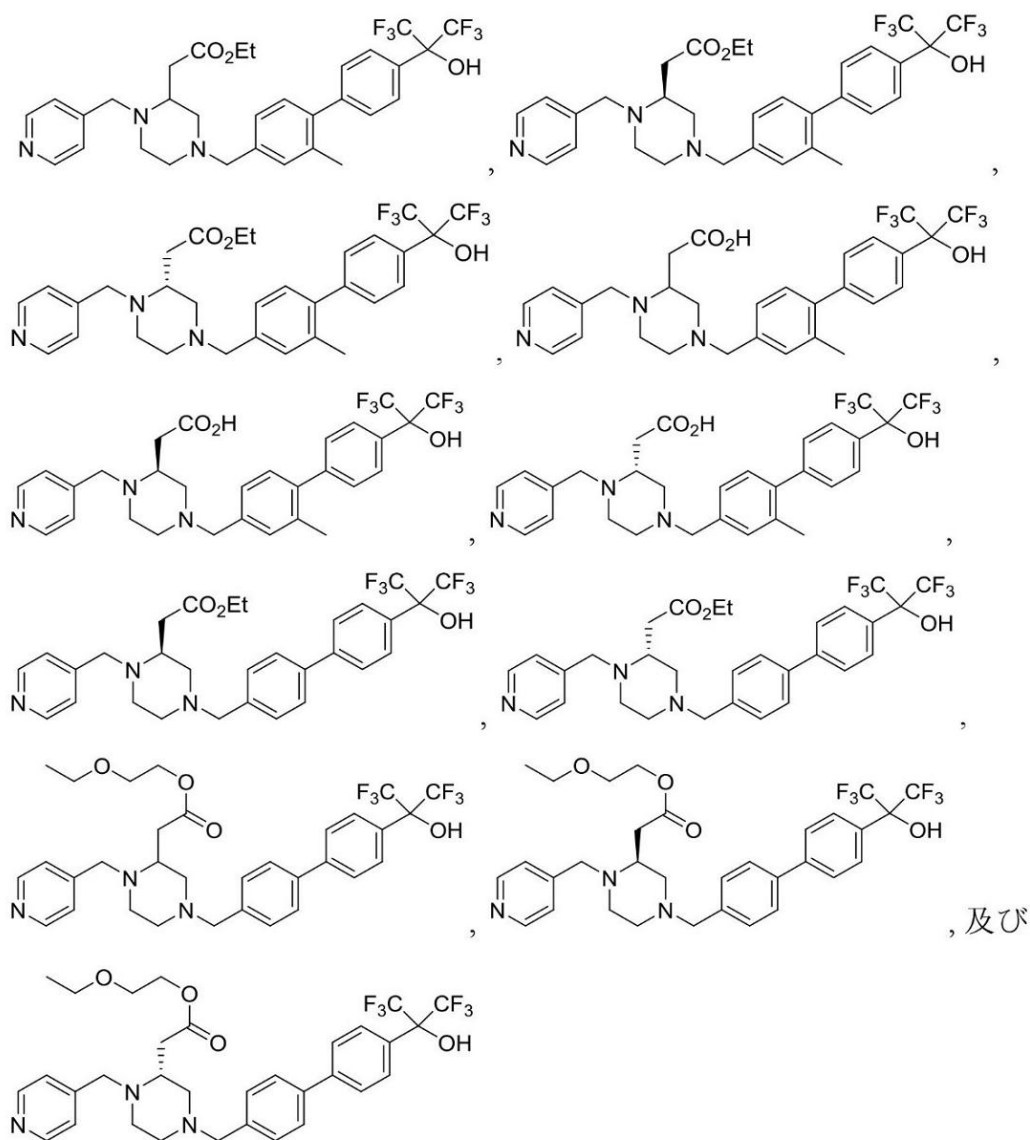
10

【0036】

別の実施形態において、以下から選択される化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物がある：

【0037】

【化 20】



20

30

40

【0038】

50

他の態様において、薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、担体、又は結合剤、及び式 (I)、(Ia)、又は (Ib) の化合物或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を含む、医薬組成物がある。

【0039】

他の態様において、必要とする個体の疾患、障害、又は疾病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の式 (I)、(Ia)、又は (Ib) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を個体に投与する工程を含み、疾患、障害、又は疾病は、皮膚老化、瘢痕化、乾癬、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、酒さ、熱傷、及びざ瘡から成る群から選択される、皮膚の疾患、障害、又は疾病である。

【0040】

引用による組み込み

本明細書で言及される出願公開、特許、及び特許出願は全て、あたかも個々の出願公開、特許、或いは特許出願がそれぞれ参照により組み込まれるように具体的且つ個々に指示されるように同じ程度にまで、参照により本明細書に組込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】式 (I) の化合物 (化合物 B) の存在下での IL-17A + 細胞の減少を伴う Th17 細胞分化の阻害を示す。

【図2】ラットに投与される式 (I) の化合物 (化合物 A) の薬物動態プロットを示す。

【図3】イミキモド (IMQ) 誘発マウス乾癬モデルにおける、式 (I) の化合物 (化合物 A) で処置されたマウスに対する全乾癬スコアを示す。

【図4】イミキモド (IMQ) 誘発マウス乾癬モデルにおける、式 (I) の化合物 (化合物 A) で処置されたマウスに対する背中の皮膚の厚みを示す。

【図5】イミキモド (IMQ) 誘発マウス乾癬モデルにおける、式 (I) の化合物 (化合物 A) で処置されたマウスに対する耳の厚みを示す。

【図6】イミキモド (IMQ) 誘発マウス乾癬モデルにおける、式 (I) の化合物 (化合物 A) で処置されたマウスに対する全組織病理学スコアを示す。

【発明を実施するための形態】

【0042】

本明細書には、局所投与のために薬学的に容認可能な製剤中に有効成分として ROR モジューレーターを含む方法及び組成物が提供される。

【0043】

本明細書に記載される ROR モジューレーターを含む局所製剤は、皮膚及び/又は粘膜への有益な効果に適用される。活性剤は、局所適用を可能にするローション剤、溶液、ゲル剤、クリーム剤、皮膚軟化用クリーム、軟膏、スプレー、又は他のあらゆる形態として製剤される。製剤はまた、影響を受けた領域上での製剤の核酸を促進するが、そうでなければ生物学的に不活性である、1つ以上の薬剤を含み得る。これら薬剤の例は界面活性剤、保水剤、湿潤剤、乳化剤、又は噴射剤である。

【0044】

バリアの発達を増強するのに有効なものとして本明細書に言及される量は、経時的に繰り返し適用されたときに、分裂した又は機能障害の表皮の透過障害の症状の実質的な軽減を引き起こす量である。所定の場合における最適量は、当業者に容易に明らかになる、又は慣例的な実験による判定が可能になる。

【0045】

ROR モジューレーターでの局所処置に敏感な皮膚疾病の例は次のとおりである：アトピー性及び脂漏性皮膚炎；口唇炎、唇のひび割れ、鼻の刺激、及び外陰部炎症などの粘膜の炎症；アレルギー性及び刺激性接触、亀裂性湿疹、放射性及びうつ血性皮膚炎から結果として生じる湿疹性皮膚炎；化学熱傷又は熱傷、水疱性障害、又は静脈、動脈、塞栓、又は糖尿病性の潰瘍を含む血管障害 (vascular compromise) 又は血流不全による、潰瘍及び侵食；関連するバリア異常を伴う又は伴わない魚鱗癬；表皮水泡症；

10

20

30

40

50

乾癬；過形成性癬痕及びケロイド；内因性の老化、光老化、及び／又は皮膚日射病；リグニン黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線性角化症、及びウイルス誘導性腫瘍形成（いぼ及び尖圭コンジローマ）を含む黒色腫及び非黒色腫性の皮膚癌。

【 0 0 4 6 】

投与の最適な方法及び頻度は、当該技術分野における、又は慣例的な実験による判定が可能な当業者に容易に明らかになる。大半の場合の有効な結果は、影響を受けた領域、又は望ましい効果の達成が求められる領域上での薄層の局所適用により達成される。対処されている疾病、そのステージ又は程度、及び治療又は予防の理由で適用が行われるかどうかに応じて、有効な結果は、2又は3日おきに1回の適用から、1日あたり4回以上の適用までの適用割合により達成される。

10

【 0 0 4 7 】

本明細書に記載される方法及び組成物は通常、例えばヒト、家庭用ペット、家畜（*livestock*）、及び他の家畜（*farm animals*）を含む哺乳動物の皮膚の処置に適用可能である。

【 0 0 4 8 】

定義

本開示の文脈において、多数の用語が活用されるものとする。

【 0 0 4 9 】

別段の定めのない限り、本明細書で使用される技術用語と科学用語は、本願の主題が属するものと一般に理解されるのと同じ意味を持っている。本明細書の用語に複数の定義がある場合、この項の定義が優先される。本明細書で引用される特許、特許出願、公開、及び公開されたヌクレオチドとアミノ酸配列（例えばGenBank又は他のデータベースで入手可能な配列）は全て、参照により組み込まれる。URL又は他のそのような識別子或いはアドレスが言及される場合、そのような識別子は変更する場合があります、且つインターネット上の特定の情報は現れたり消えたりし得るが、同等の情報をインターネット検索により発見できることが理解される。これらに対する言及は、そのような情報の利用可能性と公的な普及を証拠づけるものである。

20

【 0 0 5 0 】

前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明は、典型的且つ例示的なものにすぎず、請求された主題の内容を限定するものではないことを理解されたい。本出願において、単数形の使用は、特に別記しない限り複数を含む。明細書と添付の特許請求の範囲で使用されるように、単数形「a」、「an」、及び「the」は、他にその内容が明確に指示しない限り、複数の指示対象を含むということに留意しなければならない。本出願において、「又は」の使用は、特に明記しない限り、「及び／又は」を意味する。更に、用語「含むこと（*including*）」の使用は、「含む（*include*）」、「含む（*includes*）」、及び「含まれる（*included*）」といった他の形態と同じく、制限はない。

30

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用されるセクションの見出しは、構成上の目的のためのものであり、記載される主題を制限すると解釈されるものではない。

40

【 0 0 5 2 】

標準的な化学用語の定義は、限定されないが、Carey and Sundberg “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED.” Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New Yorkを含む参考文献において見られることもある。別段の定めのない限り、質量分光法、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組み換えDNA技術、及び薬理学の従来方法である。

【 0 0 5 3 】

特定の定義が提供されない限り、本明細書に記載される分析化学、有機合成化学、及び医薬品化学と製薬化学に関連して採用された命名法、及びこれらの検査法と技術は、当該技

50

術分野で認識されているものである。標準的な技術は、化学合成、化学分析、薬剤の調整、製剤、及び送達、並びに患者の処置に使用することができる。標準的な技術は、組み換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、及び組織の培養と形質転換（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション）に使用することができる。反応及び精製の技術は、例えば、メーカーの仕様書のキットを用いて、又は当該技術分野において一般に遂行されるように、或いは本明細書に記載されるように、実施することができる。前述の技術と手順は、一般に従来の方法で、及び、本明細書全体にわたって引用且つ議論される様々な一般的及びより具体的な文献に記載されるように、行うことができる。

【0054】

本明細書に記載される方法と組成物は、本明細書に記載される特定の方法、プロトコル、細胞系統、構築物及び試薬に限定されず、そのようなものとして変わり得ることが理解されよう。更に、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態だけを記載することを目的としており、本明細書に記載される方法、化合物、組成物の範囲を制限することを意図していない。

【0055】

本明細書で使用されるように、 $C_1 - C_x$ は、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$. . . $C_1 - C_x$ を含む。 $C_1 - C_x$ は、それが指定する（任意の置換基以外の）部分を構成する炭素原子数を指す。

【0056】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を表す。アルキル基は、不飽和の単位を含むこともあれば含まないこともある。アルキル部分は「飽和アルキル」基であってもよく、このことは、アルキル部分が不飽和（つまり炭素炭素二重結合又は炭素炭素三重結合）の単位を含まないことを意味する。アルキル基は更に「不飽和アルキル」部分であってもよく、このことは、アルキル基が少なくとも1つの不飽和の単位を含むことを意味する。アルキル部分は、飽和であれ不飽和であれ、分枝鎖、直鎖、又は環状であってもよい。

【0057】

「アルキル」基は1～6の炭素原子を有し得る（本明細書でアルキルが現われる場合は常に、「1～6」などの数の範囲は所定の範囲中の各整数を指す；例えば、「1～6つの炭素原子」とは、アルキル基が1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子など、最大で6つの炭素原子からなることがあることを意味し、数の範囲が指定されていない場合には本定義は用語「アルキル」の発生も包含する）。本明細書に記載される化合物のアルキル基は、「 $C_1 - C_6$ アルキル」又は類似の名称として指定されてもよい。ほんの一例として、「 $C_1 - C_6$ アルキル」は、アルキル鎖中に1～6つの炭素原子があること、即ち、アルキル鎖が、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、ヘキシル、プロペン-3-イル（アリル）、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルからなる群から選択される。アルキル基は置換型又は非置換型であり得る。アルキル基は、構造によって、モノラジカル又はジラジカル（つまりアルキレン基）であり得る。

【0058】

「アルコキシ」は「-O-アルキル」基を指し、アルキルは本明細書で定義される通りである。

【0059】

用語「アルケニル」は、アルキル基の最初の2つの原子が芳香族基の一部でない二重結合を形成するアルキル基の一種を指す。即ち、アルケニル基は、原子- $C(R)=CR_2$ から始まり、Rは、同じこともあれば異なることもあるアルケニル基の残りの部分を指す。アルケニル基の非限定的な例は、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、及び $-C(CH_3)=CHCH_3$ を含んでいる。アルケニル部分は分枝鎖、直鎖、又は環状であってもよい（いずれの場合でも、それは「シクロアルケニル」基として知られる）。アルケニル基は2～6つの炭素を有し得る。アル

10

20

30

40

50

ケニル基は置換型又は非置換型であり得る。アルケニル基は、構造によっては、モノラジカル又はジラジカル（つまりアルケニレン基）であり得る。

【 0 0 6 0 】

用語「アルキニル」は、アルキル基の最初の 2 つの原子が三重結合を形成するアルキル基の一種を指す。即ち、アルキニル基は原子 - C C R から始まり、ここで、R はアルキニル基の残りの部分を指す。アルキニル基の非限定的な例は、- C C H、- C C C H₃、- C C C H₂ C H₃、及び - C C C H₂ C H₂ C H₃ を含んでいる。アルキニル部分の「R」部分は、分枝鎖、直鎖、又は環状であり得る。アルキニル基は 2 ~ 6 つの炭素を有し得る。アルキニル基は置換型又は非置換型であり得る。アルキニル基は、構造によっては、モノラジカル又はジラジカル（つまりアルキニレン基）であり得る。

10

【 0 0 6 1 】

「アミノ」は - N H₂ 基を指す。

【 0 0 6 2 】

用語「アルキルアミン」又は「アルキルアミノ」とは、- N (アルキル) x H y 基を指し、アルキルは本明細書に定義される通りであり、x と y は、群 x = 1、y = 1、及び x = 2、y = 0 から選択される。x = 2 の場合、アルキル基は、それらが結合している窒素と一緒に、随意に環状の環系を形成することができる。「ジアルキルアミノ」は - N (アルキル) 2 基を指し、アルキルは本明細書に定義される通りである。

【 0 0 6 3 】

用語「芳香族」とは、4 n + 2 電子を含む非局在化された π 電子系を有する平面環を指し、n は整数である。芳香環は、5、6、7、8、9、又は 9 より多い原子から形成され得る。芳香族は、随意に置換され得る。用語「芳香族」はアリール基（例えば、フェニル、ナフタレニル）とヘテロアリール群（例えば、ピリジニル、キノリニル）の両方を含んでいる。

20

【 0 0 6 4 】

本明細書に使用されるように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香環を表す。アリール環は、5、6、7、8、9、又は 9 より多い炭素原子によって、形成され得る。アリール基は、随意に置換され得る。アリール基の例は、フェニル、及びナフタレニルを含むが、これらに限定されない。構造によっては、アリール基は、モノラジカル又はジラジカル（即ち、アリーレン基）となり得る。

30

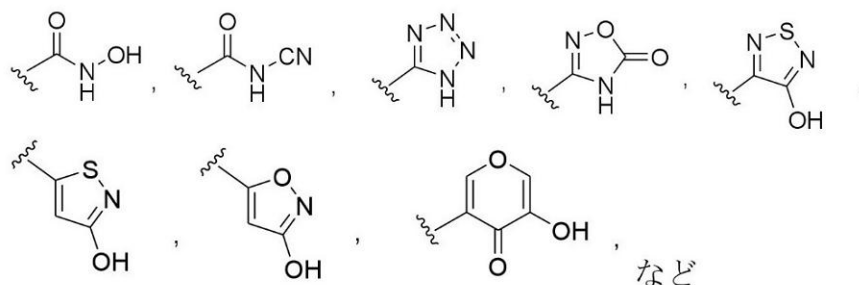
【 0 0 6 5 】

「カルボキシ」は - C O₂ H を指す。幾つかの実施形態において、カルボキシ部分は、「カルボン酸バイオイソスター (bioisostere)」と取り替えられることもあり、これは、カルボン酸部分として同様の物理的及び/又は化学的な性質を示す官能基又は部分を指す。カルボン酸バイオイソスターは、カルボン酸基と同様の生物学的性質を持つ。カルボン酸部分を伴う化合物は、カルボン酸バイオイソスターと交換されたカルボン酸部分を持つことができ、カルボン酸含有化合物と比較した場合に同様の物理的及び/又は生物学的性質を持つことができる。例えば、1 つの実施形態において、カルボン酸バイオイソスターは、生理学的な pH にて、略同じ範囲までカルボン酸基としてイオン化する。カルボン酸のバイオイソスターの例は、限定されないが、以下を含む。

40

【 0 0 6 6 】

【化 2 1】



10

【0067】

用語「シクロアルキル」とは、単環式又は多環式の非芳香族ラジカルを指し、ここで、環を形成する原子（つまり骨格原子）の各々は炭素原子である。シクロアルキルは飽和されているか、又は部分的に不飽和でもよい。シクロアルキルは芳香族環で縮合されることがある（その場合にはシクロアルキルは非芳香族環炭素原子によって結合する）。シクロアルキル基は、3～10の環原子を有する基を含む。

【0068】

用語「ヘテロアリール」又は代替的に「ヘテロ芳香族」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を表す。N含有「ヘテロ芳香族」又は「ヘテロアリール」部分は、環の骨格原子の少なくとも1つが窒素原子である芳香族基を指す。

20

【0069】

「ヘテロシクロアルキル」基又は「ヘテロ脂環式」基とは、少なくとも1つの骨格環原子が窒素、酸素、及び硫黄から選択されたヘテロ原子である、シクロアルキル基を指す。ラジカルは、アリール又はヘテロアリールと縮合することもある。用語「ヘテロ脂環式」はまた、限定されないが、単糖類、二糖類、及びオリゴ糖類を含む、炭水化物の全ての環形を含む。他に明記されない限り、ヘテロシクロアルキルは環の中に2～10の炭素を有する。ヘテロシクロアルキルにおける炭素原子の数を指す場合、ヘテロシクロアルキルにおける炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構築する原子（ヘテロ原子を含む）（即ち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じでないことが理解される。

30

【0070】

用語「ハロ」又は代替的に「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを意味する。

【0071】

用語「ハロアルキル」は1つ以上のハロゲンで置換されるアルキル基を指す。ハロゲンは同じこともあれば異なることもある。ハロアルキルの非限定的な例は、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ などを含む。

【0072】

用語「フルオロアルキル」及び「フルオロアルコキシ」は、1つ以上のフッ素原子で置換される、アルキルとアルコキシの基をそれぞれ含む。フルオロアルキルの非限定的な例は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ などを含む。フルオロアルコキシ基の非限定的な例は、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ などを含む。

40

【0073】

用語「ヘテロアルキル」とは、1つ以上の骨格鎖原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リン、シリコン、又はこれらの組み合わせから選択されている、アルキルラジカルを指す。ヘテロ原子はヘテロアルキル基の任意の内部位置に置かれることもある。例としては、限定されないが、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$

50

CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、
-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、
-CH₂-NH-OCH₃、-CH₂O-Si(CH₃)₃、
-CH₂-CH=N-OCH₃、および-CH=CH-N(CH₃)-CH₃が挙げられる。
加えて、最大で2つのヘテロ原子は、一例として-CH₂NH-OCH₃及び-CH₂O-Si(CH₃)₃などのように連続することがある。ヘテロ原子の数以外に、「ヘテロアルキル」には1～6つの炭素原子を有することがある。

【0074】

用語「単結合(single bond)」又は「単結合(single bond)」は、結合により連結された原子がより大きな部分構造の一部であると考えられるとき、二つの原子又は二つの部分間の化学結合を指す。

10

【0075】

用語「部分」は、分子の特定の区域又は官能基を表す。化学部分は、しばしば、分子に埋め込まれた又は付加された化学物質と認識される。

【0076】

本明細書で使用されるように、単独で現れて数の指示のない置換基「R」は、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素によって結合)、及びヘテロシクロアルキルの中から選択された置換基を指す。

【0077】

用語「随意に置換された」又は「置換された」とは、参照された基が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、-OH、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、-CN、アルキン、C₁-C₆アルキルアルキン、ハロ、アシル、アシルオキシ、-CO₂H、-CO₂-アルキル、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、及び、一置換と二置換のアミノ基(例えば、-NH₂、-NHR、-N(R)₂)とその保護された誘導体とを含むアミノから個々に独立して選択された、1つ以上の追加の基で置換されてもよいことを意味する。一例として、随意的置換基はL s R sであってもよく、L sはそれぞれ、単結合、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-(C₁-C₆アルキル)-、又は-(C₂-C₆アルキニル)-から独立して選択され；R sはそれぞれ、H、(C₁-C₆アルキル)、(C₃-C₈シクロアルキル)、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、及びC₁-C₆ヘテロアルキルから独立して選択される。上記の置換基の保護誘導体を形成することがある保護基は、上のGreene and Wutsなどのソースで見られる。

20

30

【0078】

本明細書で使用されるように、用語「約」又は「およそ」は、与えられた値又は範囲の20%以内、好ましくは10%以内、及びより好ましくは5%以内を意味する。

【0079】

本明細書で使用されるような用語「治療上有効な量」は、必要としている哺乳動物に投与されたときに、皮膚老化に関連する疾病を少なくとも部分的に改善するか、又は少なくとも部分的に予防するのに有効であるROR モジュレーターの量を指す。

40

【0080】

本明細書で使用されるように、用語「発現」は、ポリヌクレオチドが、mRNAへ転写され、ペプチド、ポリペプチド、又はタンパク質に翻訳されるプロセスを含む。

【0081】

用語「調節する」は、標的分子に応じた活性又は発現の減少又は増加のいずれかを含む。

【0082】

用語「活性化因子」は、本明細書において、分子種自体が受容体に結合するかどうか、又は分子種が局所投与される時に分子種の代謝産物が受容体に結合するかどうかに関わらず

50

、示された受容体の活性化を結果としてもたらず分子種を示すために使用される。故に、活性化因子は、受容体のリガンドであり得るか、或いは受容体のリガンドに代謝される活性化因子、即ち、組織中に形成される及び実際のリガンドである代謝産物であり得る。

【 0 0 8 3 】

用語「哺乳動物」は、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、豚、マウス、又は他の獣医学或いは実験用の哺乳動物を指す。当業者は、哺乳動物の一種における病状の重要度を低下させる治療が、哺乳動物の別の種に対する治療の効果を予測することを認識している。

【 0 0 8 4 】

用語「軟薬物 (s o f t - d r u g) 」は、本明細書で使用されるように、望ましい標的組織において生物学的に活性であり、且つ、標的組織にその効果を及ぼした後に、生物学的標的に対し不活性の化合物に代謝される、薬物及び / 又は科学化合物を指す。幾つかの実施形態において、軟薬物は体循環における標的生物学的活性を持たない。

【 0 0 8 5 】

用語「皮膚老化」は、内因性の編年的な老化（例えば、深くなった表情線、皮膚の厚さの減少、弾力のなさ、及び / 又は傷がない滑らかな表面）、光線加齢（例えば、深いしわ、黄色で皮質の表面、皮膚の硬化、弾力線維症、荒れ、色素沈着異常（顔のシミ）、及び / 又は腫物のできた皮膚）に由来する疾病、及びステロイドで誘導された皮膚の菲薄化に由来する疾病を含む。

【 0 0 8 6 】

R O R モジューレーター

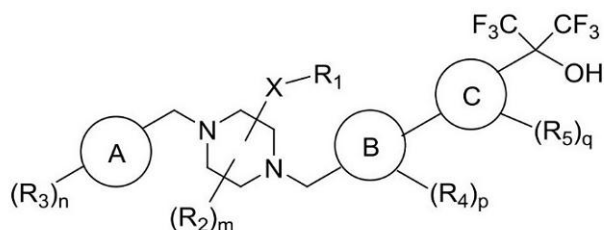
本明細書に記載される組成物及び方法に使用するために企図された R O R モジューレーターは、R O R モジューレーター活性を持つ化合物である。用語「R O R モジューレーター」は、R O R 及び / 又は R O R t アゴニスト、及びインパースアゴニストを含む。

【 0 0 8 7 】

幾つかの実施形態において、式 (I) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物であって：

【 0 0 8 8 】

【 化 2 2 】



式 (I);

式中：

【 0 0 8 9 】

【 化 2 3 】



は、フェニル、或いは 5 員又は 6 員のヘテロアリール環であり；

【 0 0 9 0 】

10

20

30

40

50

【化 2 4】

B

は、フェニル、或いは 5 員又は 6 員のヘテロアリール環であり；

【0091】

【化 2 5】

C

10

は、フェニル、或いは 5 員又は 6 員のヘテロアリール環であり；

X は単結合、C₁ - C₆ アルキル、又は C₁ - C₆ ヘテロアルキルであり；

R₁ は、- C(=O)OR₆ 又は - C(=O)N(R₆)₂ であり；

各 R₂ は独立してハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、又は C₁ - C₆ アルコキシであり；

各 R₃、各 R₄、及び各 R₅ はそれぞれ独立して、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、- OR₇、- N(R₇)₂、- CN、- C(=O)R₈、- C(=O)OR₇、- C(=O)N(R₇)₂、- NR₇C(=O)R₈、- NR₇SO₂R₈、- SO₂R₈、又は - SO₂N(R₇)₂ であり；

20

各 R₆ は独立して水素、C₁ - C₆ アルキル、又は - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり；

各 Y は独立して、- O -、- S -、又は - N(R₁₀) - であり、

各 R₇ は独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、又は C₁ - C₆ ヘテロアルキルであり；

各 R₈ は独立して、C₁ - C₆ アルキル又は C₁ - C₆ ヘテロアルキルであり；

各 R₉ は独立して水素又は C₁ - C₆ アルキルであり；

各 R₁₀ は独立して水素又は C₁ - C₆ アルキルであり；

m は 0、1、2、3、又は 4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

30

p は 0、1、2、3、又は 4 であり；及び

q は 0、1、2、又は 3 である。

【0092】

幾つかの実施形態において、X が単結合である、式 (I) の化合物がある。幾つかの実施形態において、X が C₁ - C₆ アルキルである、式 (I) の化合物がある。幾つかの実施形態において、式 (I) の化合物があり、ここで X は - CH₂ - である。いくつかの実施形態では、X が C₁ - C₆ ヘテロアルキルである、式 (I) の化合物がある。

【0093】

幾つかの実施形態において、R₁ が - C(=O)OR₆ である、式 (I) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C(=O)OR₆ であり、且つ R₆ が水素である、式 (I) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C(=O)OR₆ であり、且つ R₆ が C₁ - C₆ アルキルである、式 (I) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C(=O)OR₆ であり、且つ R₆ が - CH₃ である、式 (I) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C(=O)OR₆ であり、且つ R₆ が - CH₂CH₃ である、式 (I) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C(=O)OR₆ であり、且つ R₆ が - CH(CH₃)₂ である、式 (I) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C(=O)OR₆ であり、且つ R₆ が - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ である、式 (I) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C(=O)OR₆ であり、R₆ が - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり、且つ Y が - O - である、式 (I) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C(

40

50

10

20

30

40

50

【 0 0 9 5 】

【 0 0 9 6 】

幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)N(H)CH_3$ である、式(I)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$ である、式(I)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)N(H)CH(CH_3)_2$ である、式(I)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ である、式(I)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OCH_3$ である、式(I)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OCH_2CH_3$ である、式(I)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)N(H)CH_2CH_2NH_2$ である、式(I)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)N(H)CH_3$ である、式(I)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_3$ である、式(I)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)N(H)CH(CH_3)_2$ である、式(I)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ である、式(I)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2OCH_3$ である、式(I)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2OCH_2CH_3$ である、式(I)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2NH_2$ である、式(I)の化合物がある。

50

20

40

50

(I) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 0 であり、 n が 1 であり、 p が 0 であり、 q が 0 であり、且つ R_3 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである、式 (I) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 0 であり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、 q が 0 であり、且つ R_4 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである、式 (I) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 0 であり、 n が 0 であり、 p が 0 であり、 q が 1 であり、且つ R_5 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである、式 (I) の化合物がある。

【 0 1 0 2 】

別の実施形態において、

【 0 1 0 3 】

【 化 2 6 】



10

がフェニル、或いは 5 員又は 6 員ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 0 4 】

【 化 2 7 】



20

がフェニル又は 5 員ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 0 5 】

【 化 2 8 】



30

がフェニル又は 6 員ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 0 6 】

【 化 2 9 】



40

が 5 員又は 6 員ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 0 7 】

【 化 3 0 】



がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 0 8 】

50

【化 3 1】



が 6 員ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 0 9】

【化 3 2】



10

がピリジルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 1 0】

【化 3 3】



がピリミジニル (p y r i m i d y l) である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

20

【 0 1 1 1】

【化 3 4】



がピラジニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 1 2】

【化 3 5】

30



がピリダジニル (p y r i d i z i n y l) である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 1 3】

【化 3 6】



40

が 5 員環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 1 4】

【化 3 7】



がピラゾリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

50

【 0 1 1 5 】

【 化 3 8 】

A

がピロリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 1 6 】

【 化 3 9 】

A

10

がイミダゾリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 1 7 】

【 化 4 0 】

A

20

がオキサゾリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 1 8 】

【 化 4 1 】

A

がチアゾリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 1 9 】

【 化 4 2 】

A

30

がチオフェニルである、式 (I) の化合物がある。

【 0 1 2 0 】

別の実施形態において、

【 0 1 2 1 】

【 化 4 3 】

B

40

がフェニル、或いは5員又は6員ヘテロアリアル環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 2 2 】

【 化 4 4 】

B

50

がフェニル又は5員ヘテロアリール環である、式(Ⅰ)の化合物がある。別の実施形態において、

【0123】

【化45】



がフェニル又は6員ヘテロアリール環である、式(Ⅰ)の化合物がある。別の実施形態において、

【0124】

【化46】



10

が5員又は6員ヘテロアリール環である、式(Ⅰ)の化合物がある。別の実施形態において、

【0125】

【化47】



20

がフェニルである、式(Ⅰ)の化合物がある。別の実施形態において、

【0126】

【化48】



30

が6員ヘテロアリール環である、式(Ⅰ)の化合物がある。別の実施形態において、

【0127】

【化49】



がピリジルである、式(Ⅰ)の化合物がある。別の実施形態において、

【0128】

【化50】



40

がピリミジニルである、式(Ⅰ)の化合物がある。別の実施形態において、

【0129】

50

【化 5 1】

B

がピラジニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 3 0 】

【化 5 2】

B

10

がピリダジニル (p y r i d i z i n y l) である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 3 1 】

【化 5 3】

B

20

が 5 員環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 3 2 】

【化 5 4】

B

がピラゾリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 3 3 】

【化 5 5】

B

30

がピロリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 3 4 】

【化 5 6】

B

40

がイミダゾリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 3 5 】

【化 5 7】

B

がオキサゾリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 3 6 】

50

【化 5 8】

(B)

がチアゾリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【0 1 3 7】

【化 5 9】

(B)

10

がチオフェニルである、式 (I) の化合物がある。

【0 1 3 8】

別の実施形態において、

【0 1 3 9】

【化 6 0】

(C)

20

がフェニル、或いは5員又は6員ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【0 1 4 0】

【化 6 1】

(C)

がフェニル又は5員ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【0 1 4 1】

【化 6 2】

(C)

30

がフェニル又は6員ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【0 1 4 2】

【化 6 3】

(C)

40

が5員又は6員ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【0 1 4 3】

【化 6 4】

(C)

がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【0 1 4 4】

50

【化 6 5】



が 6 員ヘテロアリアル環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【0 1 4 5】

【化 6 6】



10

がピリジルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【0 1 4 6】

【化 6 7】



がピリミジニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【0 1 4 7】

【化 6 8】



20

がピラジニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【0 1 4 8】

【化 6 9】



がピリダジニル (pyridiziny l) である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【0 1 4 9】

【化 7 0】



30

が 5 員環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【0 1 5 0】

【化 7 1】



40

がピラゾリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【0 1 5 1】

【化 7 2】



がピロリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【0 1 5 2】

50

【化 7 3】



がイミダゾリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 5 3 】

【化 7 4】



10

がオキサゾリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 5 4 】

【化 7 5】



がチアゾリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 5 5 】

【化 7 6】



20

がチオフェニルである、式 (I) の化合物がある。

【 0 1 5 6 】

別の実施形態において、

【 0 1 5 7 】

【化 7 7】



30

がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 5 8 】

【化 7 8】



が 6 員ヘテロアリアル環であり、

【 0 1 5 9 】

【化 7 9】

40



がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 6 0 】

50

【化 8 0】

A

がピリジルであり、

【 0 1 6 1】

【化 8 1】

B 及び C

10

がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 6 2】

【化 8 2】

B

が 6 員ヘテロアリール環であり、

【 0 1 6 3】

【化 8 3】

A 及び C

20

がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 6 4】

【化 8 4】

B

がピリジルであり、

【 0 1 6 5】

【化 8 5】

A 及び C

30

がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 6 6】

【化 8 6】

C

が 6 員ヘテロアリール環であり、

【 0 1 6 7】

40

50

【化 8 7】



がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 6 8】

【化 8 8】



10

がピリジルであり、

【 0 1 6 9】

【化 8 9】



がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

20

【 0 1 7 0】

【化 9 0】



が 6 員ヘテロアリアル環であり、

【 0 1 7 1】

【化 9 1】



30

がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 7 2】

【化 9 2】



40

がピリジルであり、

【 0 1 7 3】

【化 9 3】



がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 7 4】

50

【化 9 4】



が 6 員ヘテロアリール環であり、

【 0 1 7 5】

【化 9 5】



10

がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 7 6】

【化 9 6】



がピリジルであり、

【 0 1 7 7】

【化 9 7】



20

がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 7 8】

【化 9 8】



30

が 6 員ヘテロアリール環であり、

【 0 1 7 9】

【化 9 9】



40

がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 8 0】

【化 1 0 0】



がピリジルであり、

【 0 1 8 1】

50

【化 1 0 1】



がフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 8 2】

【化 1 0 2】



10

が 6 員ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 8 3】

【化 1 0 3】



がピリジルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態において、

【 0 1 8 4】

【化 1 0 4】



20

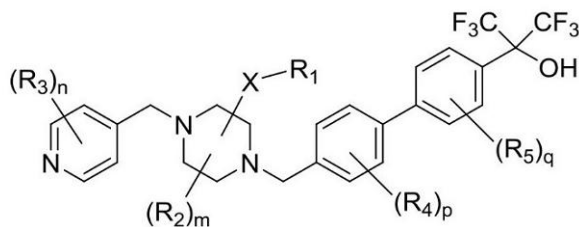
がフェニル、或いは 5 員又は 6 員ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物がある。

【 0 1 8 5】

別の態様において、式 (I a) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物であって：

【 0 1 8 6】

【化 1 0 5】



式 (Ia);

30

式中：

X は単結合、C₁ - C₆ アルキル、又は C₁ - C₆ ヘテロアルキルであり；

R₁ は、- C (= O) O R₆ 又は - C (= O) N (R₆)₂ であり；

各 R₂ は独立してハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、又は C₁ - C₆ アルコキシであり；

各 R₃、各 R₄、及び各 R₅ はそれぞれ独立して、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、- O R₇、- N (R₇)₂、- C N、- C (= O) R₈、- C (= O) O R₇、- C (= O) N (R₇)₂、- N R₇ C (= O) R₈、- N R₇ S O₂ R₈、- S O₂ R₈、又は - S O₂ N (

40

50

R₇) 2 であり ;

各 R₆ は独立して水素、C₁ - C₆ アルキル、又は - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり ;

各 Y は独立して、- O -、- S -、又は - N (R₁₀) - であり、

各 R₇ は独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、又は C₁ - C₆ ヘテロアルキルであり ;

各 R₈ は独立して、C₁ - C₆ アルキル又は C₁ - C₆ ヘテロアルキルであり ;

各 R₉ は独立して水素又は C₁ - C₆ アルキルであり ;

各 R₁₀ は独立して水素又は C₁ - C₆ アルキルであり ;

m は 0、1、2、3、又は 4 であり ;

n は 0、1、2、3、又は 4 であり ;

p は 0、1、2、3、又は 4 であり ; 及び

q は 0、1、2、又は 3 である。

【 0 1 8 7 】

幾つかの実施形態において、X が単結合である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、X が C₁ - C₆ アルキルである、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、X が - CH₂ - である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、X が C₁ - C₆ ヘテロアルキルである、式 (I a) の化合物がある。

【 0 1 8 8 】

幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、且つ R₆ が水素である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、且つ R₆ が C₁ - C₆ アルキル又は - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、且つ R₆ が C₁ - C₆ アルキルである、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、且つ R₆ が - CH₃、CH₂CH₃、又は - CH (CH₃)₂ である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、且つ R₆ が - CH₃ である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、且つ R₆ が - CH₂CH₃ である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、且つ R₆ が - CH (CH₃)₂ である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、R₆ が C₁ - C₆ アルキル又は - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり、Y が - O - であり、且つ R₉ が水素又は C₁ - C₆ アルキルである、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、且つ R₆ が - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、R₆ が - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり、且つ Y が - O - である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、R₆ が - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり、Y が - O - であり、且つ R₉ が水素である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、R₆ が - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり、Y が - O - であり、且つ R₉ が C₁ - C₆ アルキルである、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、R₆ が - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり、且つ Y が - S - である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、R₆ が - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり、且つ Y が - N (R₁₀) - である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁ が - C (= O) OR₆ であり、R₆ が - C₁ - C₆ アルキル - Y - R₉ であり、且つ Y が - N (H) - である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₉ が水素である、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₉ が C₁ - C₆ アルキルである、式 (I a) の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₉ が - CH₃ である、式 (I a)

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

20

40

50

10

20

40

50

がある。幾つかの実施形態において、 m が1であり、 n が0であり、 p が0であり、 q が0であり、且つ R_2 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである、式(I a)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0であり、 n が1であり、 p が0であり、 q が0であり、且つ R_3 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである、式(I a)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0であり、 n が0であり、 p が1であり、 q が0であり、且つ R_4 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである、式(I a)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0であり、 n が0であり、 p が0であり、 q が1であり、且つ R_5 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである、式(I a)の化合物がある。

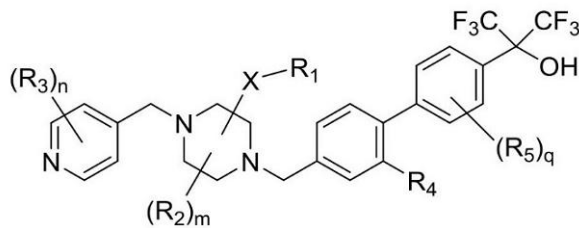
10

【0198】

別の態様において、式(I b)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物であって：

【0199】

【化106】



20

式(Ib);

式中：

X は単結合、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり；

R_1 は、 $-C(=O)OR_6$ 又は $-C(=O)N(R_6)_2$ であり；

各 R_2 は独立してハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシであり；

各 R_3 は独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-SO_2R_8$ 、又は $-SO_2N(R_7)_2$ であり；

30

R_4 は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R_5 は独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-SO_2R_8$ 、又は $-SO_2N(R_7)_2$ であり；

各 R_6 は独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $-C_1 - C_6$ アルキル- Y - R_9 であり；

各 Y は独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-N(R_{10})-$ であり、

40

各 R_7 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり；

各 R_8 は独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり；

各 R_9 は独立して水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R_{10} は独立して水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

m は0、1、2、3、又は4であり；

n は0、1、2、3、又は4であり；及び

q は0、1、2、又は3である。

【0200】

幾つかの実施形態において、 X が単結合である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実

50

施形態において、XがC₁-C₆アルキルである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、Xが-CH₂-である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、XがC₁-C₆ヘテロアルキルである、式(I b)の化合物がある。

【0201】

幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、且つR₆が水素である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、且つR₆がC₁-C₆アルキル又は-C₁-C₆アルキル-Y-R₉である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、且つR₆がC₁-C₆アルキルである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、且つR₆が-CH₃、CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、且つR₆が-CH₃である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、且つR₆が-CH₂CH₃である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、且つR₆が-CH(CH₃)₂である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、R₆がC₁-C₆アルキル又は-C₁-C₆アルキル-Y-R₉であり、Yが-O-であり、且つR₉が水素又はC₁-C₆アルキルである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、且つR₆が-C₁-C₆アルキル-Y-R₉である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、R₆が-C₁-C₆アルキル-Y-R₉であり、且つYが-O-である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、R₆が-C₁-C₆アルキル-Y-R₉であり、Yが-O-であり、且つR₉が水素である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、R₆が-C₁-C₆アルキル-Y-R₉であり、Yが-O-であり、且つR₉がC₁-C₆アルキルである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、R₆が-C₁-C₆アルキル-Y-R₉であり、且つYが-S-である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、R₆が-C₁-C₆アルキル-Y-R₉であり、且つYが-N(R₁₀)-である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OR₆であり、R₆が-C₁-C₆アルキル-Y-R₉であり、且つYが-N(H)-である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₉が水素である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₉がC₁-C₆アルキルである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₉が-CH₃である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₉が-CH₂CH₃である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₉が-CH(CH₃)₂である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OCH₂CH₂OHである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OCH₂CH₂OCH₃である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OCH₂CH₂OCH₂CH₃である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OCH₂CH₂NH₂である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OCH₂CH₂N(H)CH₃である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)OCH₂CH₂N(H)CH₂CH₃である、式(I b)の化合物がある。

【0202】

幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)N(R₆)₂である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)N(R₆)₂であり、且つ各R₆が水素である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₁が-C(=O)N(R₆)₂であり、1つのR₆が水素であり、且つ1つのR₆がC₁-C₆ア

10

20

30

40

50

ルキルである、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(R_6)_2$ であり、1つの R_6 が水素であり、且つ1つの R_6 が $-CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(R_6)_2$ であり、1つの R_6 が水素であり、且つ1つの R_6 が $-CH_2CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(R_6)_2$ であり、1つの R_6 が水素であり、且つ1つの R_6 が $-CH(CH_3)_2$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(R_6)_2$ であり、且つ各 R_6 が $-CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(R_6)_2$ であり、1つの R_6 が水素であり、且つ R_6 が $-C_1-C_6$ アルキル- $Y-R_9$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(R_6)_2$ であり、1つの R_6 が水素であり、1つの R_6 が $-C_1-C_6$ アルキル- $Y-R_9$ であり、且つ Y が $-O-$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(R_6)_2$ であり、1つの R_6 が水素であり、1つの R_6 が $-C_1-C_6$ アルキル- $Y-R_9$ であり、且つ Y が $-S-$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(R_6)_2$ であり、1つの R_6 が水素であり、1つの R_6 が $-C_1-C_6$ アルキル- $Y-R_9$ であり、且つ Y が $-N(R_{10})-$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(R_6)_2$ であり、1つの R_6 が水素であり、1つの R_6 が $-C_1-C_6$ アルキル- $Y-R_9$ であり、且つ Y が $-N(H)-$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_9 が水素である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_9 が C_1-C_6 アルキルである、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_9 が $-CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_9 が $-CH_2CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_9 が $-CH(CH_3)_2$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OCH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(H)CH_2CH_2NH_2$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(H)CH_2CH_2N(H)CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 R_1 が $-C(=O)N(H)CH_2CH_2N(H)CH_2CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。

【0203】

幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)OH$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)OCH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)OCH_2CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)OCH(CH_3)_2$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)OCH_2CH_2OH$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)OCH_2CH_2NH_2$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)OH$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)OCH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)OCH(CH_3)_2$ である、式 (I b) の化合物

がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)OCH_2CH_2OH$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)OCH_2CH_2OCH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)OCH_2CH_2NH_2$ である、式 (I b) の化合物がある。

【0204】

幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)N(H)CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)N(H)CH(CH_3)_2$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OCH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OCH_2CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-C(=O)N(H)CH_2CH_2NH_2$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)N(H)CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)N(H)CH(CH_3)_2$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2OCH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2OCH_2CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $-X-R_1$ が $-CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2NH_2$ である、式 (I b) の化合物がある。

【0205】

幾つかの実施形態において、 m が 0、1、2、又は 3 である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 0、1、又は 2 である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 0 又は 1 である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 0 である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 1 である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 2 である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 3 である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 4 である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 1、2、又は 3 であり、且つ各 R_2 が独立してハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 1 又は 2 であり、且つ各 R_2 が独立してハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 1 であり、且つ R_2 がハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 1 であり、 R_2 がハロゲンである、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 1 であり、 R_2 が $-Cl$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 1 であり、 R_2 が C_1-C_6 アルキルである、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 1 であり、 R_2 が $-CH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 1 であり、 R_2 が C_1-C_6 アルコキシである、式 (I b) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が 1 であり、 R_2 が $-OCH_3$ である、式 (I b) の化合物がある。

【0206】

幾つかの実施形態において、 n が 0、1、2、又は 3 である、式 (I b) の化合物がある

20

幾つかの実施形態において、R₄が水素である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₄がC₁ - C₆アルキルである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、R₄がCH₃である、式(I b)の化合物がある。

50

【 0 2 0 9 】

幾つかの実施形態において、 m が0又は1であり、 n が0又は1であり、且つ q が0又は1である、式又は(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0又は1であり、 n が0又は1であり、 q が0又は1であり、且つ R_4 が水素である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0又は1であり、 n が0又は1であり、 q が0又は1であり、且つ R_4 が $C_1 - C_6$ アルキルである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0又は1であり、 n が0又は1であり、 q が0又は1であり、且つ R_4 が $-CH_3$ である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0であり、 n が0であり、 q が0であり、且つ R_4 が水素である、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0であり、 n が0であり、 q が0であり、且つ R_4 が $C_1 - C_6$ アルキルである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0であり、 n が0であり、 q が0であり、且つ R_4 が $-CH_3$ である、式(I b)の化合物がある。

10

幾つかの実施形態において、 m が1であり、 n が0であり、 q が0であり、且つ R_2 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0であり、 n が1であり、 q が0であり、 R_4 が水素であり、且つ R_3 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0であり、 n が1であり、 q が0であり、 R_4 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、且つ R_3 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0であり、 n が1であり、 q が0であり、 R_4 が $-CH_3$ であり、且つ R_3 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0であり、 n が0であり、 q が1であり、 R_4 が水素であり、且つ R_5 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0であり、 n が0であり、 q が1であり、 R_4 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、且つ R_5 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである、式(I b)の化合物がある。幾つかの実施形態において、 m が0であり、 n が0であり、 q が1であり、 R_4 が $-CH_3$ であり、且つ R_5 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである、式(I b)の化合物がある。

20

30

【 0 2 1 0 】

幾つかの実施形態において、以下から選択される化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物がある：

【 0 2 1 1 】

40

50

Chemical structures of compounds 1 and 2 are shown. Compound 1 is a piperazine derivative with a pyridine ring, a benzyl group, and an ethyl ester group. Compound 2 is a piperazine derivative with a pyridine ring, a benzyl group, and a tert-butyl group.

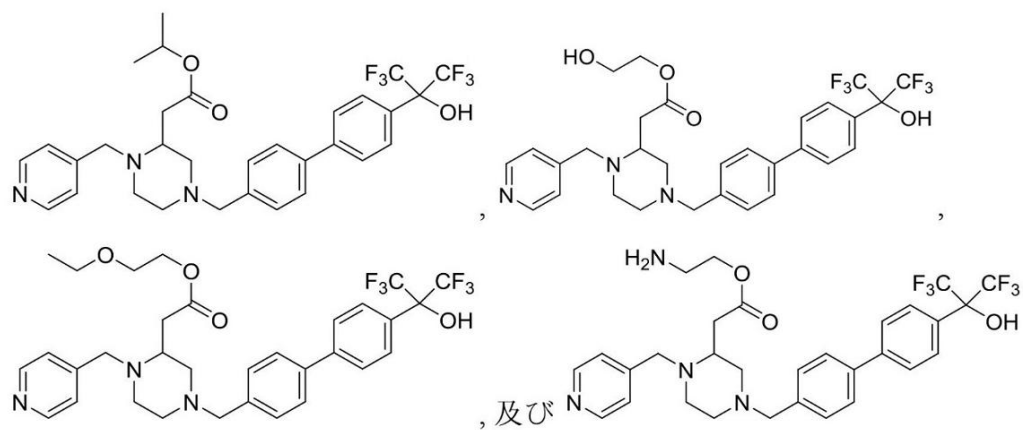
Chemical structures of two compounds are shown. The left structure is a piperazine derivative with a 4-pyridylmethyl group, a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl group, and an isopropylamide group. The right structure is a piperazine derivative with a 4-pyridylmethyl group, a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl group, and an isopropylamide group.

Chemical structures of compound 1 and compound 2 are shown. Compound 1 is 2-(4-(4-(trifluoromethyl)-4-hydroxyphenyl)benzyl)piperidine-4-carboxylic acid. Compound 2 is 2-(4-(4-(trifluoromethyl)-4-hydroxyphenyl)benzyl)piperidine-3-carboxylic acid.

Chemical structures of compounds 1 and 2 are shown. Compound 1 is a piperazine derivative with a 4-pyridylmethyl group, a 4-(4-(trifluoromethyl)-4-hydroxyphenyl)methyl group, and an isobutyramide side chain. Compound 2 is a piperazine derivative with a 4-pyridylmethyl group, a 4-(4-(trifluoromethyl)-4-hydroxyphenyl)methyl group, and an isopropylamide side chain.

【 0 2 1 2 】

【化 1 0 7 - 2】



10

【 0 2 1 3】

幾つかの実施形態において、以下から選択される化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物がある：

【 0 2 1 4】

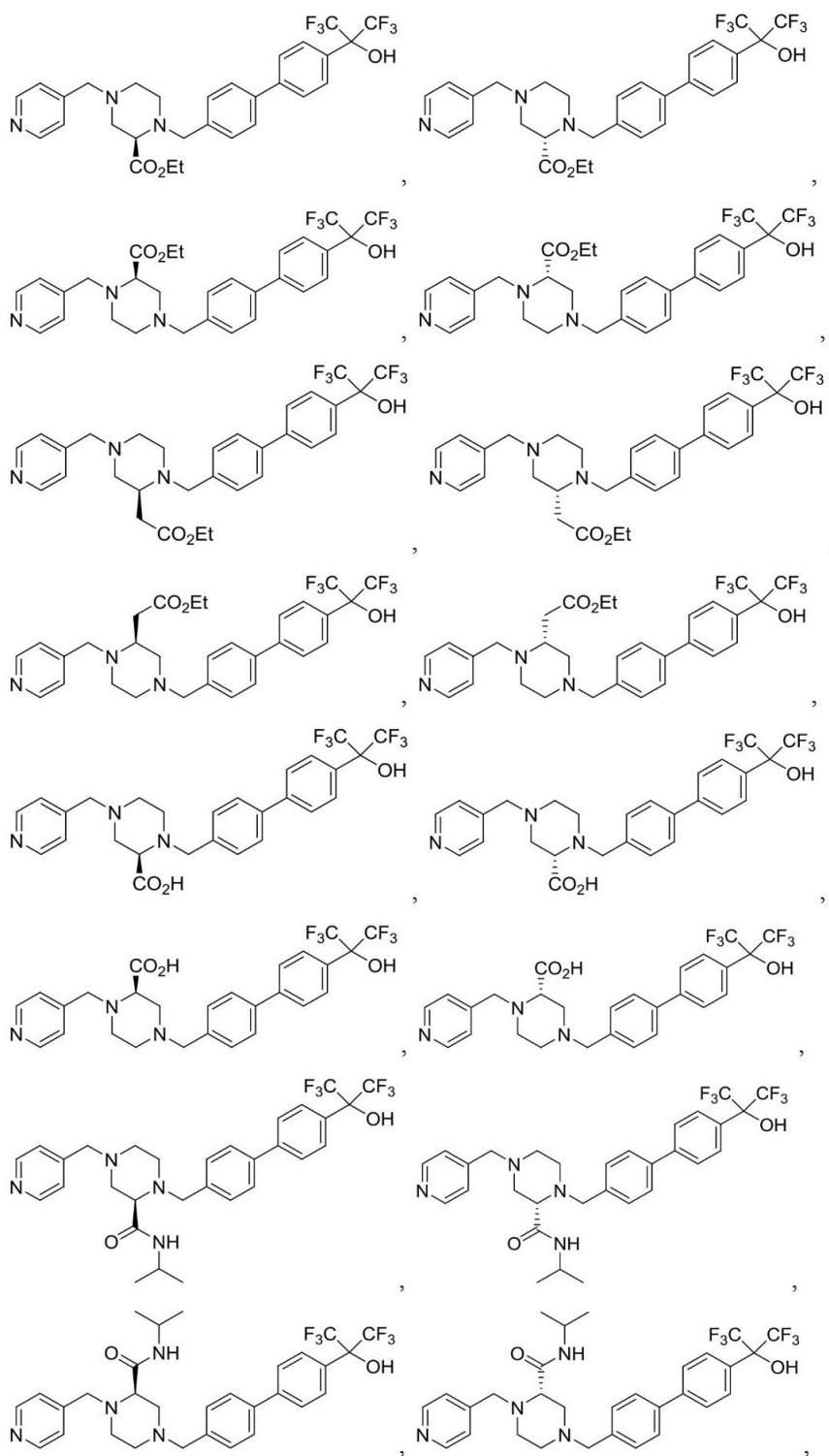
20

30

40

50

【化 1 0 8 - 1】



10

20

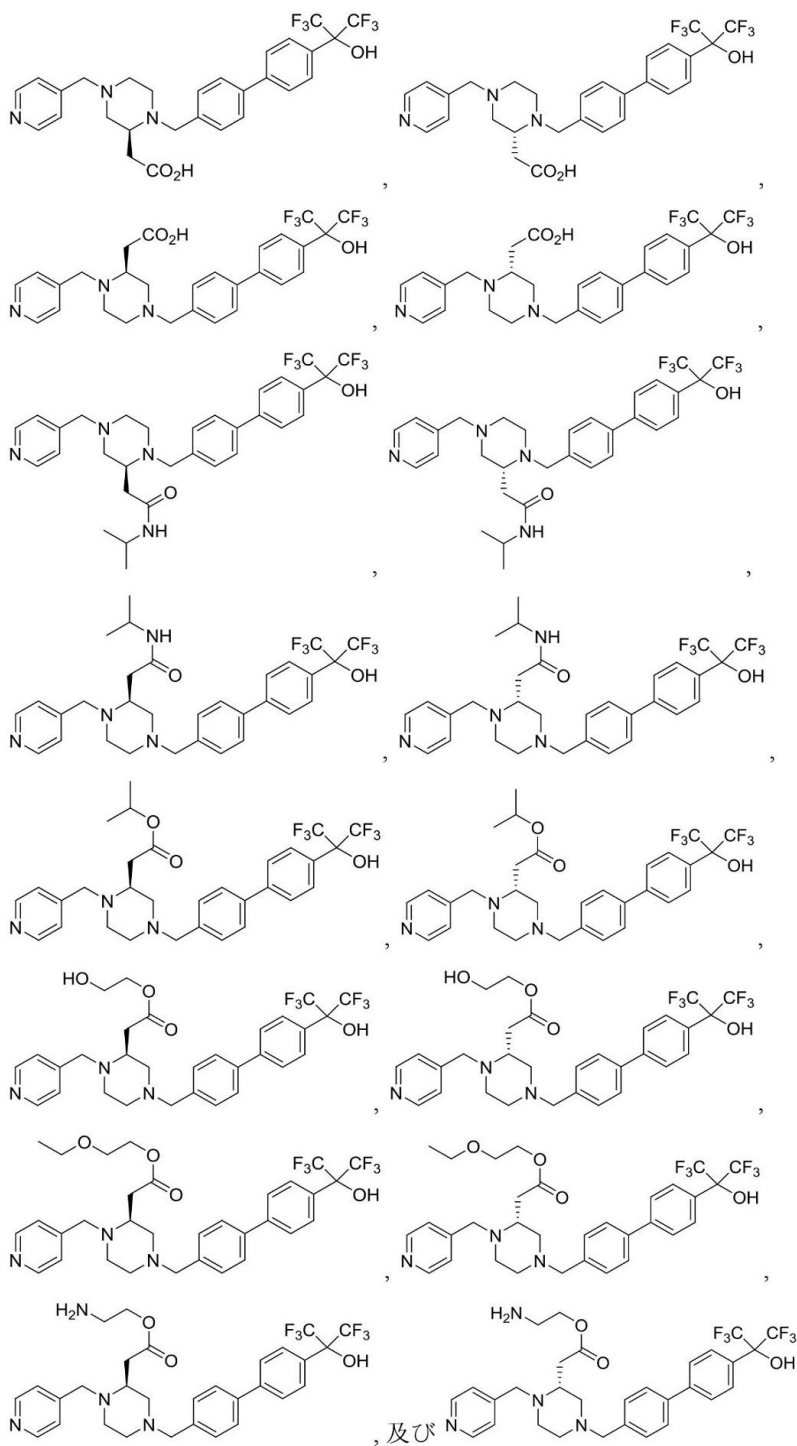
30

40

【 0 2 1 5】

50

【化 1 0 8 - 2】



【 0 2 1 6】

幾つかの実施形態において、以下から選択される化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物がある：

【 0 2 1 7】

様々な変数について上に記載された基のあらゆる組み合わせも本明細書で企図されている。本明細書全体を通じて、基とそれらの置換基は、安定した部分と化合物を提供するために当業者により選択され得る。

幾つかの実施形態において、治療薬（例えば、式（I）、（I a）、又は（I b）の化合物）は、薬学的に許容可能な塩として医薬組成物に存在する。幾つかの実施形態において、上述のあらゆる化合物が、本明細書に記載の方法又は組成物に適している。

特定の実施形態において、本明細書に提示される化合物は、1以上の立体中心を備えており、各々の中心は、R又はS配置のどちらかに独立的に存在する。本明細書に提示される化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマーの形態、同様にそれらの適切な混合物全てを含む。必要に応じて、立体選択合成及び/又はキラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離などの方法によって、立体異性体が得られる。幾つかの実施形態において、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物は単一のエナンチオマーとして使用される。幾つかの実施形態において、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物はラセミ混合物として使用される。

【 0 2 2 1 】

本明細書に記載される方法及び製剤は、本明細書に提示される構造を持つ化合物の N - オキシド（適切である場合）、又は薬学的に許容可能な塩の他に、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝産物の使用も含む。幾つかの状況において、化合物は互変異性体として存在することもある。全ての互変異性体は、本明細書に記載される化合物の範囲内に含まれる。具体的な実施形態において、本明細書に記載の化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を備える溶媒和形態に存在する。他の実施形態において、本明細書に記載される化合物は非溶媒和形態に存在する。

【 0 2 2 2 】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される式（ I ）、（ I a ）、又は（ I b ）の化合物は、その溶媒付加形態を含む。溶媒和物は、水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を有する、化学量論又は非化学量論の量の溶媒を含んでいる。溶媒が水であるときに水和物が形成されるか、或いは溶媒がアルコールであるときにアルコラートが形成される。

10

【 0 2 2 3 】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される式（ I ）、（ I a ）、又は（ I b ）の化合物上の部位は、様々な代謝反応に敏感である。それ故、代謝反応の場所での適切な置換基の組み込みは、代謝経路を減らし、最小化し、又は除去する。具体的な実施形態において、代謝反応に対する芳香環の感受性を減少させるか、最小限にするか、又は除去するための適切な置換基は、ほんの一例ではあるが、ハロゲン、重水素又はアルキル基である。

20

【 0 2 2 4 】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される式（ I ）、（ I a ）、又は（ I b ）の化合物は、同位体的に標識化され、1つ以上の原子が、通常自然に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子により置換されるという事実を除けば、本明細書に示される様々な式及び構造において列挙されるものと同一である。幾つかの実施形態において、1つ以上の水素原子は、重水素で置換される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物上の代謝部位は、重水素化される。幾つかの実施形態において、重水素での置換は、例えば、増加したインビボの半減期又は減少した必要用量などの、より大きな代謝安定性から結果的に生じる特定の治療上の利点を与える。

【 0 2 2 5 】

本明細書全体にわたって、安定した部分と化合物をもたらしように基とその置換基を選択することができる。

30

【 0 2 2 6 】

R O R 軟薬物

本明細書に開示される幾つかの実施形態において、R O R 軟薬物を産生するためにカルボン酸エステル官能基を組み込むように構造的に修飾される、R O R モジュレーターがある。本明細書に記載されるカルボン酸エステル R O R モジュレーターは R O R 活性を保持する。しかし、エステル誘導体の対応するカルボン酸はかなりの R O R 活性を欠いている。故に、本明細書に記載されるカルボン酸エステルは、局所投与された R O R モジュレーターに対して最適な送達を提供する。カルボン酸エステルは、皮膚細胞における R O R の発現及び / 又はタンパク質レベルを誘導する有力な R O R モジュレーターである。しかし、加水分解に際して、対応するカルボン酸はかなりの R O R 活性を欠いている。故に、カルボン酸エステルは、体循環への進入に際して容易に加水分解されると、全身性の曝露がほとんど又は全くなくなる（スキーム A ）。

40

【 0 2 2 7 】

【化 1 1 0】

スキームA



10

【0 2 2 8】

化合物の合成

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成は、化学文献に記載される手段を用いて、本明細書に記載される方法を用いて、或いはこれらの組み合わせによって達成される。更に、本明細書に示された溶媒、温度及び他の反応条件は変動し得る。

【0 2 2 9】

他の実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質及び試薬は合成されるか、或いは、限定されないが、Sigma - Aldrich、Fischer Scientific (Fischer Chemicals)、及びAcros Organicsなどの民間ソースから得られる。

20

【0 2 3 0】

更なる実施形態において、本明細書に記載される化合物、及び様々な置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載される技術や材料、及び、例えば、以下の文献に記載されるような当該技術分野で認識されている技術や材料を用いて合成される：Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1 - 17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1 - 5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1 - 40 (John Wiley and Sons, 1991); Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)、及びGreen and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999) (これら全ては、このような開示のために参照によって組み込まれる)。本明細書で開示されるような化合物の調製のための一般的な方法は反応に由来することもあり、反応は、本明細書で提供されるような式に見られる様々な部分を導入するために適切な試薬と条件を用いて修飾されることもある。ガイドとして、以下の合成法が利用されてもよい。

30

40

【0 2 3 1】

保護基の使用

記載された反応において、反応性官能基、例えば、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ、カルボキシの基が反応において望ましくない形で参加することを回避するために、最終生成物中に望まれる場合には、これらを保護することが必要なこともある。保護基は、幾つ

50

かの又は全ての反応部分を遮断するため、及び、保護基が除去されるまでこのような基が化学反応に関与するのを防ぐために使用される。保護基がそれぞれ異なる手段によって除去可能であることが好まれる。総合的に異なる反応条件下で切断される保護基は、差動的な除去の要件を満たす。

【0232】

保護基は酸、塩基、還元条件（例えば、水素化分解など）及び/マ酸化条件によって除去することができる。トリチル、ジメトキシトリチル、アセチル、及び *t*-ブチルジメチルシリル等の基は、酸分解性であり、且つ、水素化分解により除去可能な *Cbz* 基、及び塩基分解性である *Fmoc* 基で保護されたアミノ基の存在下で、カルボキシ及びヒドロキシ反応部分を保護するために使用され得る。カルボン酸とヒドロキシの反応的な部分は、*t*-ブチルカルバマートなどの酸に不安定な基で、又は安定しているが加水分解で除去可能な酸と塩基の両方であるカルバマートで遮断されたアミンの存在下で、メチル、エチル、及びアセチルなどの塩基に不安定な基で遮断されることもある。

10

【0233】

カルボン酸及びヒドロキシ反応部分はまた、ベンジル基等の加水分解的に除去可能な保護基で遮断される一方で、酸と水素結合できる能力を持つアミン基は、*Fmoc* 等の塩基分解性の基で遮断され得る。カルボン酸の反応的な部分は、アルキルエステルへの転換を含む本明細書で例証されるような単純エステル化合物への転換によって保護され得るか、或いは、2, 4-ジメトキシベンジルなどの酸化的に除去可能な保護基で遮断されることもあるが、共存しているアミノ基はフッ化物に不安定なシリルカルバマートで遮断されることもある。

20

【0234】

アリル遮断基は、酸 - 及び塩基 - 保護基の存在下で役立ち、これは前者が安定し、金属又は *pi*-酸触媒により引き続き除去可能なためである。例えば、アリルにより遮断されたカルボン酸は、酸分解性 *t*-ブチルカルバマート又は塩基分解性酢酸アミン保護基の存在下で、*Pd*0-触媒反応で脱保護され得る。保護基のまた別の形態は、化合物又は中間体が付く樹脂である。残基が樹脂に付く限り、その官能基は遮断され、反応できない。一旦樹脂から放出されると、官能基は反応に利用可能となる。

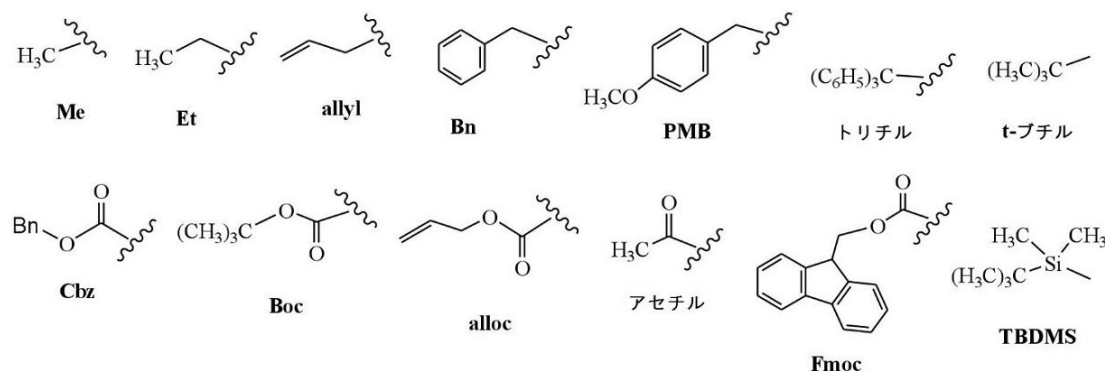
【0235】

典型的に、遮断/保護基は下記のものから選択されてもよい：

30

【0236】

【化111】



40

【0237】

他の保護基に加え、保護基の生成とその除去に適用可能な技術の詳細な記載は、以下に記載されている：Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994 (当該文献は開示のために参照により本明細書に組み込まれる)。

50

【 0 2 3 8 】

処置及び予防の方法

一実施形態において、本明細書には、細胞を R O R モジュレーターと接触させることにより細胞中の R O R 活性を調節する方法が提供される。そのような R O R モジュレーターの例は上述されている。

【 0 2 3 9 】

幾つかの実施形態において、必要とする個体の疾患、障害、又は疾病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を個体に投与する工程を含み、疾患、障害、又は疾病は、皮膚の疾患、障害、又は疾病である。幾つかの実施形態において、必要とする個体の疾患、障害、又は疾病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を個体に投与する工程を含み、疾患、障害、又は疾病は、皮膚老化、瘢痕化、乾癬、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、酒さ、熱傷、及びざ瘡から成る群から選択される、皮膚の疾患、障害、又は疾病である。幾つかの実施形態において、必要とする個体の疾患、障害、又は疾病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を個体に投与する工程を含み、疾患、障害、又は疾病は、皮膚老化である。幾つかの実施形態において、必要とする個体の疾患、障害、又は疾病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を個体に投与する工程を含み、疾患、障害、又は疾病は、瘢痕化である。幾つかの実施形態において、必要とする個体の疾患、障害、又は疾病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を個体に投与する工程を含み、疾患、障害、又は疾病は、乾癬である。幾つかの実施形態において、必要とする個体の疾患、障害、又は疾病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を個体に投与する工程を含み、疾患、障害、又は疾病は、湿疹である。幾つかの実施形態において、必要とする個体の疾患、障害、又は疾病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を個体に投与する工程を含み、疾患、障害、又は疾病は、蕁麻疹である。幾つかの実施形態において、必要とする個体の疾患、障害、又は疾病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を個体に投与する工程を含み、疾患、障害、又は疾病は、酒さである。幾つかの実施形態において、必要とする個体の疾患、障害、又は疾病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を個体に投与する工程を含み、疾患、障害、又は疾病は、熱傷である。幾つかの実施形態において、必要とする個体の疾患、障害、又は疾病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を個体に投与する工程を含み、疾患、障害、又は疾病は、ざ瘡である。

【 0 2 4 0 】

R O R モジュレーターの医薬組成物及び投与方法

本明細書に記載される R O R モジュレーターは、皮膚の疾患、障害、又は疾病を処置又は予防するために、局所投与に適切な生物学的に適合可能な形態で被験体に投与される。

「局所投与に適切な生物学的に適合可能な形態」は、毒作用が R O R モジュレーターの治療効果を上回る、投与されるモジュレーターの形態を意味する。本明細書に記載される

10

20

30

40

50

ような R O R モジュレーターの投与は、治療上有効な量の R O R モジュレーターを単独で、又は薬学的に許容可能な担体と組み合わせて含む、薬理的形態であり得る。

【 0 2 4 1 】

R O R モジュレーターの局所投与は、エアロゾル、半固形医薬組成物、粉末剤、又は溶液の形態で提供され得る。用語「半固形組成物」は、軟膏、クリーム、膏薬、ゼリー、又は皮膚への適用に適している実質的に同様の一貫性の他の医薬組成物を意味する。半固形組成物の例は、LeaとFebigerにより発行されたThe Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman, Lieberman and Kanigの第17章(1970)、及びMack Publishing Companyにより発行されたRemington's Pharmaceutical Sciences, 15th Editionの第67章(1975)にて提供される。

10

【 0 2 4 2 】

皮膚の(Dermal or skin)貼付剤は、本明細書に記載される治療用組成物又は医薬組成物の経皮送達のための別の方法である。貼付剤は、化合物の吸収を増大するためにDMSOなどの吸収エンハンサーを提供することができる。貼付剤は、皮膚への薬物輸送の速度を制御するものを含み得る。貼付剤は、リザーバシステム又は単体システムそれぞれを含む、様々な投薬システムを提供し得る。リザーバ設計には例えば、4つの層があってもよい：皮膚に直接接触する接着層、薬物分子の拡散を制御する制御薄膜、薬物分子のリザーバ、及び耐水性バックリング(backing)。そのような設計は、特定の期間にわたり一定量の薬物を送達し、送達速度は、様々なタイプの皮膚の飽和限界未満でなければならない。例えば単体設計には、典型的に3つの層しかない：接着層、化合物を含むポリマーマトリクス、及び水を通さないバックリング。この設計は、皮膚に飽和量の薬物をもたらす。それにより、送達は皮膚により制御される。薬物量がパッチにおいて飽和レベルより下に減少すると、送達速度が低下する。

20

【 0 2 4 3 】

R O R モジュレーターの治療上有効な量は、皮膚老化状態、個体の年齢、性別及び重量などの要因、及びR O R モジュレーターが個体の望ましい反応を誘発する能力に従って、変動し得る。投与量の管理体制は、最適の表面的な(cosmetic)反応を提供するように調整され得る。例えば、様々な分割量が毎日投与され、又は、用量は皮膚老化の緊迫状態によって示されるように比例して減少し得る。

30

【 0 2 4 4 】

R O R モジュレーターはまた、望ましい医薬品特性又は薬力学的特性を提供する薬剤と結合、又は抱合され得る。例えば、R O R モジュレーターは、溶解性、安定性、半減期の望ましい特性、及び他の薬学的に都合の良い効果的特性を得るために、ポリエチレングリコールなどのポリマーに安定して結合することができる(例えば、Davis et al., Enzyme Eng., 4:169-73 (1978); Burnham NL, Am. J. Hosp. Pharm., 51:210-18 (1994)を参照)。

【 0 2 4 5 】

R O R モジュレーターは、細胞の細胞質ゾルへの送達を補助する組成物中であってもよい。例えば、R O R モジュレーターは、細胞の細胞質ゾルへとモジュレーターを送達することができるリポソームなどの担体部分と抱合され得る。そのような方法は当該技術分野で周知である(例えば、Amselem S et al., Chem. Phys. Lipids 64:219-37 (1993)を参照)。

40

【 0 2 4 6 】

R O R モジュレーターは医薬品の形態で利用することができる。そのような調製物は医薬品分野で周知の方式で作成される。好ましい1つの調製物は、生理食塩水溶液のビヒクルを活用するが、他の非毒性の塩、5パーセントのグルコース水溶液、滅菌水などの生理的濃度などの他の薬学的に許容可能な担体も使用され得ることが、考慮される。本明細書で使用されるように、「薬学的に許容可能な担体」は、全ての溶媒和物、分散媒体、コー

50

ティング、抗菌剤と抗真菌剤、等張剤と吸収遅延剤などを含んでいる。薬学的に活性な物質用のこうした媒体と薬剤の使用は当該技術分野では周知である。任意の従来の媒体又は薬剤が R O R モジュレーターと適合しない限り、審美的組成物中でのその使用が企図される。補足の活性化化合物も組成物に組み込むことが可能である。適切な緩衝液が組成物中にあることも望ましい場合がある。そのような溶液は、望ましい場合、凍結乾燥され、即座の注射用の滅菌水の添加による再構成の用意ができた滅菌アンプル中に保管され得る。初期の溶媒は水溶性、又は代替的に非水性であり得る。

【 0 2 4 7 】

一実施形態において、本明細書に開示される抗皮膚老化組成物は更にレチノイン酸受容体 (R A R) リガンドを含み得る。有用な R A R リガンドには、例えば、オールトランス型レチノイン酸 (トレチノイン) 及び / 又は合成レチノイン酸受容体リガンドが挙げられる。トレチノインは、A t r a g e n (登録商標)、A v i t a (登録商標)、R e n o v a (登録商標)、R e t i n - A (登録商標)、V e s a n o i d (登録商標)、及び V i t i n o i n (登録商標) などの商標の下で販売されている。典型的な合成レチノイン酸受容体リガンドには、タザロテン (A v a g e (登録商標) ; エチル 6 - [2 - (4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル) エチニル] ピリジン - 3 - カルボン酸塩) 及び D i f f e r i n (登録商標) (アダパレン ; 6 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - メトキシフェニル] - 2 - ナフトエ酸 ; C D 2 7 1) が挙げられる。

【 0 2 4 8 】

局所用組成物は、抗皮膚老化組成物を、局所用の乾燥、液体、クリーム、及びエアロゾルの製剤に共通して使用される、従来の薬学的に許容可能な希釈剤及び担体及び単体と組み合わせることにより調製することができる。軟膏及びクリーム剤は、例えば、適切な増粘剤及び / 又はゲル化剤を添加した水性又は油性の基材により製剤することができる。典型的な基材は水である。基材の性質に従って使用可能な増粘剤には、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、水素化ラノリンなどが挙げられる。ローション剤は塩基水溶液により製剤することができ、通常は以下の 1 つ以上も含む : 安定化剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、着色料、香料など。粉末剤は、任意の適切な粉末基材、例えばタルク、ラクトース、デンプンなどの補助により形成され得る。点滴剤は、水性基材又は非水性基材により製剤することができ、1 つ以上の分散剤、懸濁化剤、可溶化剤などを含み得る。

【 0 2 4 9 】

一実施形態において、局所用組成物は、例えば、ポリアクリル酸又はポリアクリルアミドに基づいてヒドロゲルの形態をとり ; 標準的な軟膏 D A B 8 (5 0 % の P E G 3 0 0 、 5 0 % の P E G 1 5 0 0) のような、例えば担体としてポリエチレングリコール (P E G) を含む軟膏として ; 或いは、エマルジョン、具体的には、随意にリポソームを添加した油中水型又は水中油型に基づくマイクロエマルジョンとしての形態をとることができる。適切な浸透促進物質 (同調因子) は、ジメチルスルホキシド (D M S O) 又はデシルメチルスルホキシド (デシル - M S O) などのスルホキシド誘導体、並びにトランスクトール (ジエチレングリコールモノエチルエーテル) 又はシクロデキストリン ; 同様に、ピロリドン、例えば 2 - ピロリドン、N - メチル - 2 - ピロリドン、2 - ピロリドン - 5 - カルボン酸、又は生物分解性の N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - ピロリドン、及びそれらの脂肪酸エステル ; ドデシル尿素、1 , 3 - ジドデシル尿素、及び 1 , 3 - ジフェニル尿素などの尿素誘導体 ; テルペン、例えば D - リモネン、メントン、α - テルピノール、カルボール、リモネンオキシド、1 , 8 - シネオールを含む。

【 0 2 5 0 】

軟膏、ペースト、クリーム剤、及びゲルはまた、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、及びタルクなどの賦形剤、又はそれらの混合物を含み得る。粉末剤と噴霧剤はまた、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末などの賦形剤、或いはこれら物質の混合物を含み得る。ナノ結晶の抗菌金属の溶液は、エアロゾル製剤の製造

10

20

30

40

50

のために慣例的に使用される既知の手段の何れかによってエアロゾル又は噴霧剤に変換することができる。一般的に、そのような方法は、通常は不活性な担体気体を用いて溶液の容器を加圧する工程又はその加圧のための手段を提供する工程、及び加圧した気体を小さな開口部に通す工程を含む。噴霧剤は加えて、クロロフルオロ炭化水素 (chlorofluorohydrocarbons) などの従来の噴射剤と、ブタンやプロパンなどの揮発性の非置換型炭化水素とを含み得る。

【0251】

担体はまた、製剤の pH、浸透性、粘度、鮮明度、色、無菌性、安定性、溶解速度、又は芳香を修飾又は維持するために他の薬学的に許容可能な賦形剤を含み得る。抗皮膚老化組成物は更に、抗酸化剤、日焼け止め、天然レチノイド (例えばレチノール)、及び皮膚処置組成物に共通して見出される他の添加剤を含み得る。

10

【0252】

投与は、投与製剤の薬物動態学的パラメータ及び使用される投与経路に依存して繰り返され得る。

【0253】

投与を容易にする及び投薬量を均一にするために、投与単位剤形で組成物を製剤することは特に都合が良い。本明細書で使用されるような投与単位剤形は、処置される哺乳動物の被験体用の単位投薬量 (unitary dosages) として適した、物理的に個別の単位を指し、単位はそれぞれ、必要とされる医薬担体に関連する望ましい治療効果をもたらすように計算された予め決められた量の活性化合物を含有している。投与単位剤形に関する仕様は、(a) ROR モジュレーターの固有の特性及び達成される特定の治療効果、並びに (b) 個体の感度の処置のためにそのような活性化合物を配合する当該技術分野で固有の限定によって決定され、且つそれらに直接依存する。特定の投与量は、例えば、患者のおよその体重又は体表面積或いは占められる身体空間の容積に従って、当業者によって容易に計算され得る。投与量はまた、選択される特定の投与経路に依存して計算される。処置のための適切な投薬量を判定するのに必要とされる計算の更なる改善が、当業者によって慣例的に行われる。そのような計算は、標的細胞のアッセイ調製物における本明細書に開示された ROR モジュレーターの活性を考慮して当業者によって不要な実験なしで行われ得る。正確な投薬量は、標準的な用量反応試験とともに判定される。実際に投与される組成物の量は、処置される疾病、投与される組成物の選択、個々の患者の年齢、体重、及び反応、患者の症状の重症度、並びに選択される投与経路を含む、関連する環境を考慮して、実務者によって決定されることが理解される。

20

30

【0254】

そのような ROR モジュレーターの毒性及び治療効率は、例えば、LD50 (集団の 50% に致死的な用量) 及び ED50 (集団の 50% に治療上有効な用量) の判定のために、細胞培養物又は実験動物における標準的な薬学的処置によって判定され得る。毒性と治療効果との間の用量比は治療指数であり、これは比率 $LD50 / ED50$ として表わすことができる。大きな治療指数を示す ROR モジュレーターが好ましい。毒性の副作用を示す ROR モジュレーターを使用してもよいが、非感染細胞に対する損傷の可能性を最小限にし、それによって、副作用を低減するために、そのようなモジュレーターを罹患組織の部位に対する標的とする送達システムを設計することに注意が払われるべきである。

40

【0255】

細胞培養アッセイと動物研究から得られたデータは、ヒトで使用される一連の投与量を製剤するのに使用可能である。そのような ROR モジュレーターの投薬量は、毒性がほとんどないか又は全くない ED50 を含む血中濃度の範囲内にあるのが好ましい。投与量は、利用された剤形及び利用された投与経路に依存して、この範囲内で変動し得る。本明細書に記載される方法に使用される ROR モジュレーターに関して、治療上有効量は、最初に細胞培養アッセイから予測され得る。細胞培養物中で判定された IC50 を含む血中血漿濃度 (即ち、症状の最大半量の阻害を達成する ROR モジュレーターの濃度) の範囲を達成するための投与量が、動物モデルにおいて製剤され得る。そのような情報は、ヒ

50

トにおいて有用な投与量をより正確に判定するために使用され得る。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定され得る。

【実施例】

【0256】

以下の実施例は、例示目的のために提供され、本明細書に提供される請求項の範囲を限定するようには意図されていない。これらの実施例における及び本明細書の全体にわたる引用文献はすべて、それによって提供されるすべての法的目的のための引用によって本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質および試薬は、合成されるか、あるいは限定されないが、Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka、およびFischer Scientificなどの商

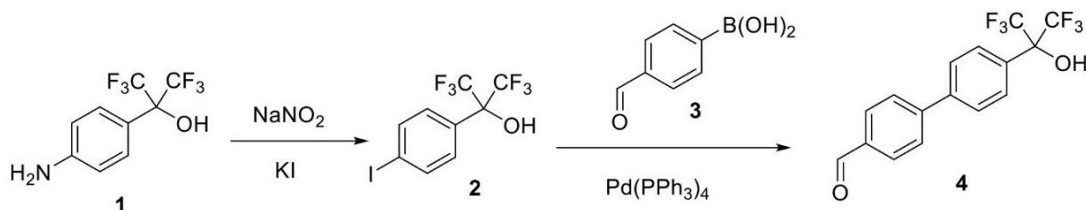
10

【0257】

<実施例1：中間体4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルバルデヒド(4)の合成>

【0258】

【化112】



20

【0259】

工程A：DMF(120mL)中の1(15g、1.0eq)の溶液に、水(30mL)中のNaNO₂(4.4g、1.1eq)の溶液を加えた。混合物を15分間かけて0に冷やし、6N HCl(29mL、3.0eq)を0で15分かけて、反応混合物に液滴で加えた。結果として生じる混合物を、0で1時間攪拌した。KI(10.1g、1.05eq)を小分けにして(15分かけて)加えた。反応混合物を0で1時間攪拌し、その後、室温で一晩中攪拌した。反応混合物を、水(～500mL)で希釈し、EtOAc/ヘキサン(2:1、3×150mL)で抽出した。組み合わせた有機相を、NaHSO₃、水、およびブラインで洗浄した。粗製混合物をシリカゲルカラム上で精製することによって、浅黄色油として2(18.85g、88%)を得た。

30

【0260】

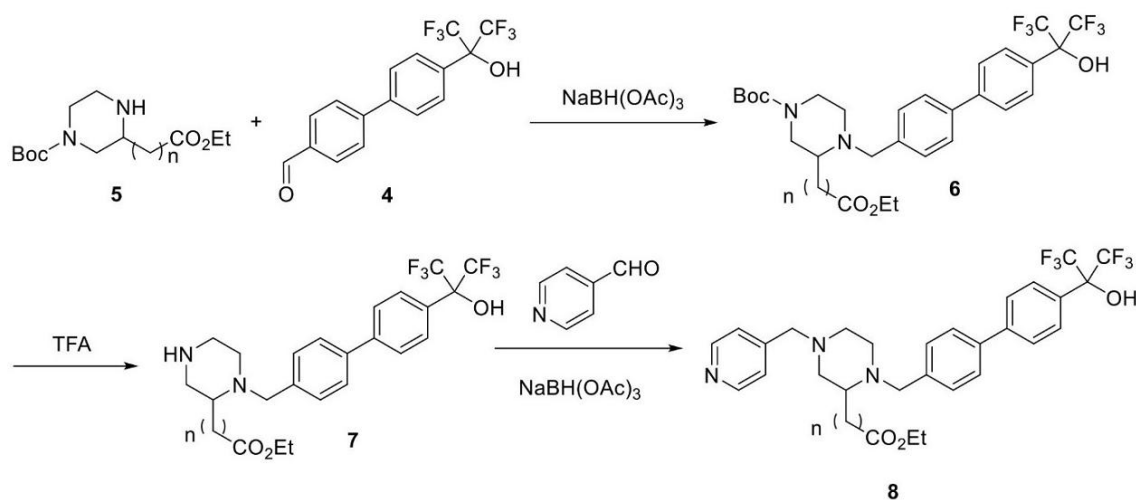
工程B：2(6.6g、1.0eq)に対し、3(3.21g、1.2eq)、Pd(PPh₃)₄(2.05g、0.1eq)、K₂CO₃(7.4g、3.0eq)とを、ジオキサン(150mL)および水(40mL)中で組み合わせた。混合物をN₂で5分間洗い流し、その後、N₂の下で80で8時間加熱した。反応混合物を冷やし、EtOAc(2×200mL)で抽出した。組み合わせた有機相を、1N HClとブラインで洗浄した。粗製混合物をシリカゲルカラム上で精製することによって、白色固形物として表題化合物4(4.6g、74%)を得た。

40

【0261】

【化 1 1 3】

合成プロトコルA



10

【 0 2 6 2】

Boc-ピペラジン 5 (1.0 eq) およびアルデヒド 4 (1.0 eq) を 1, 2-DCE に溶解し、TFA (0.2 eq) を加えた。混合物を室温で 3 時間撹拌し、その後、NaBH(OAc)₃ (3.0 eq) を加えた。結果として生じる混合物を室温で一晩中撹拌した。反応混合物を MeOH でクエンチし、飽和 NaHCO₃、水、およびブラインで洗浄した。粗製混合物をシリカゲルカラム上で精製し、化合物 6 を得た。

20

【 0 2 6 3】

化合物 6 を CH₂Cl₂ および TFA (1:1) に溶解した。混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶媒を真空内で除去した。残留物を CH₂Cl₂ に溶解し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、化合物 7 を得た。

【 0 2 6 4】

4-ピリジン・アルデヒド (1.0 eq) および化合物 7 (1.0 eq) を 1, 2-DCE に溶解し、TFA (0.2 eq) を加えた。混合物を室温で 3 時間撹拌した。その後、NaBH(OAc)₃ (3.0 eq) を加えた。結果として生じる混合物を、室温で一晩中撹拌した。反応混合物を MeOH でクエンチし、飽和 NaHCO₃、水、およびブラインで洗浄した。粗製混合物をシリカゲルカラム上で精製し、化合物 8 を得た。

30

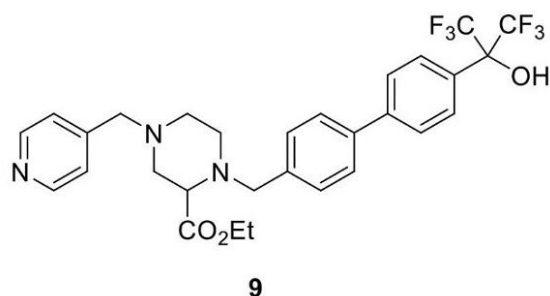
【 0 2 6 5】

<実施例 2: エチル 1-((4'-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩 (9) の合成>

【 0 2 6 6】

【化 1 1 4】

40



9

【 0 2 6 7】

50

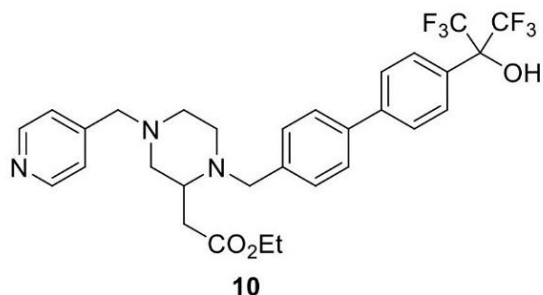
表題化合物 9 は、 n が 0 である合成プロトコル A で記載されているように調製された。LC-MS: 582.4 [M+H]⁺。

【0268】

<実施例 3: エチル 2 - (1 - ((4' - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)メチル) - 4 - (ピリジン - 4 - イルメチル)ピペラジン - 2 - イル)酢酸塩 (10) の合成>

【0269】

【化 115】



10

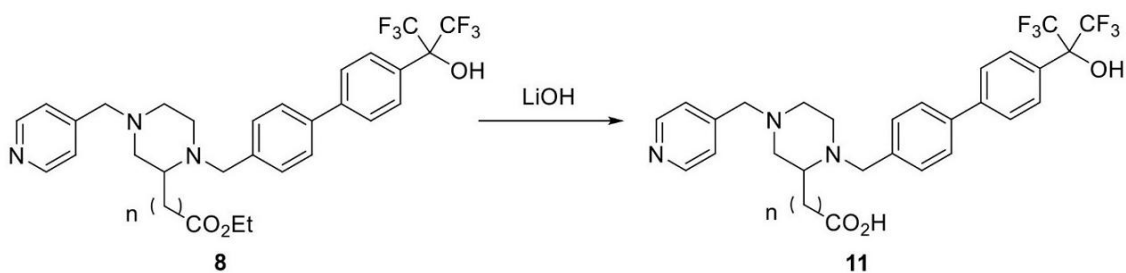
【0270】

表題化合物 10 は、 n が 1 である合成プロトコル A で記載されているように調製された。LC-MS: 596.3 [M+H]⁺。

【0271】

【化 116】

合成プロトコル B



30

【0272】

化合物 8 を、標準条件下で、水性の LiOH で処置し、対応する酸 11 を得た。

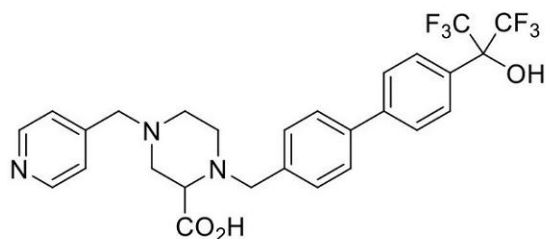
【0273】

<実施例 4: 1 - ((4' - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)メチル) - 4 - (ピリジン - 4 - イルメチル)ピペラジン - 2 - カルボン酸 (12) の合成>

【0274】

40

【化 1 1 7】



12

10

【 0 2 7 5】

表題化合物 1 2 は、n が 0 である合成プロトコル B で記載されているように調製された。

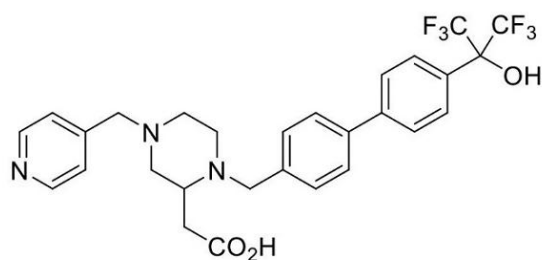
LC-MS: 554.4 [M+H]⁺。

【 0 2 7 6】

<実施例 5: 2-(1-(4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸(13)の合成>

【 0 2 7 7】

【化 1 1 8】



13

20

【 0 2 7 8】

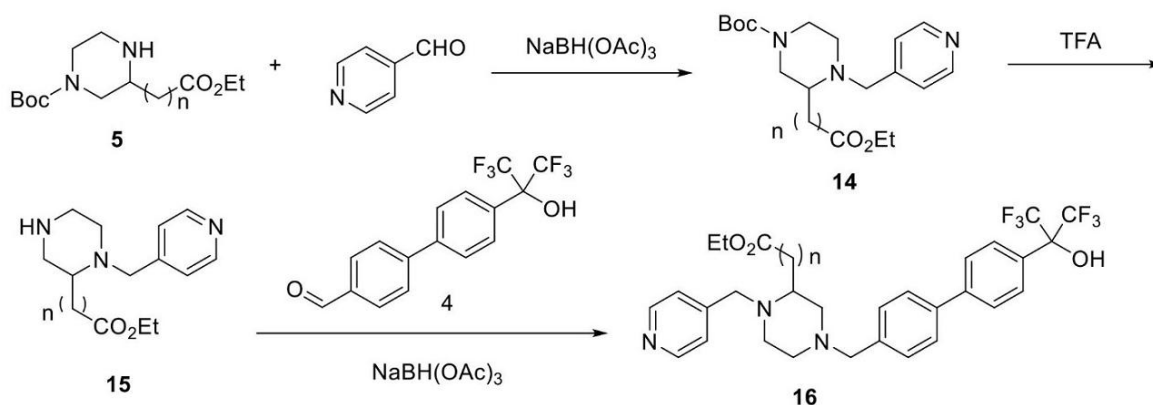
表題化合物 1 3 は、n が 1 である合成プロトコル B で記載されているように調製された。

LC-MS: 568.3 [M+H]⁺。

【 0 2 7 9】

【化 1 1 9】

合成プロトコルC



40

【 0 2 8 0】

工程 A: Boc-ピペラジン 5 (1.0 eq) および 4-ピリジン・アルデヒド (1.0

50

e q) を、1, 2 - D C E に溶解し、T F A (0 . 2 e q) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後、N a B H (O A c)₃ (3 . 0 e q) を加えた。結果として生じる混合物を、室温で一晩中攪拌した。反応混合物を M e O H でクエンチし、飽和 N a H C O₃、水およびブラインで洗浄した。粗製混合物をシリカゲルカラム上で精製し、化合物 1 4 を得た。化合物 1 4 を C H₂ C l₂ および T F A (1 : 1) に溶解した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空内で除去した。残留物を C H₂ C l₂ に溶解し、飽和 N a H C O₃ で洗浄し、化合物 1 5 を得た。

【 0 2 8 1 】

工程 B : 化合物 4 (1 . 0 e q) および化合物 1 5 (1 . 0 e q) を、1, 2 - D C E に溶解し、T F A (0 . 2 e q) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。その後、N a B H (O A c)₃ (3 . 0 e q) を加えた。結果として生じる混合物を、室温で一晩中攪拌した。反応混合物を M e O H でクエンチし、飽和 N a H C O₃、水およびブラインで洗浄した。粗製混合物をシリカゲルカラム上で精製し、化合物 1 6 を得た。

10

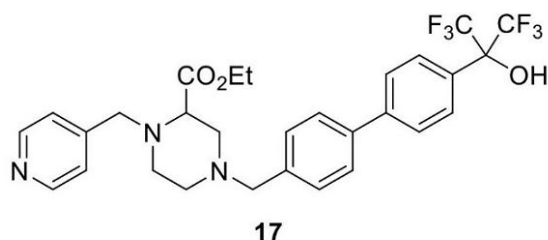
【 0 2 8 2 】

< 実施例 6 : エチル 4 - ((4 ' - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - カルボン酸塩 (1 7) の合成 >

【 0 2 8 3 】

【 化 1 2 0 】

20



【 0 2 8 4 】

表題化合物 1 7 は、n が 0 である合成プロトコル C で記載されているように調製された。

L C - M S : 5 8 2 . 4 [M + H]⁺。

30

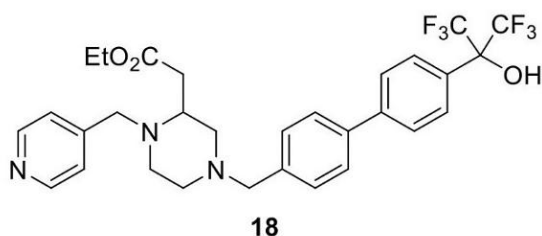
【 0 2 8 5 】

< 実施例 7 : エチル 2 - (4 - ((4 ' - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸塩 (1 8) の合成 >

【 0 2 8 6 】

【 化 1 2 1 】

40



【 0 2 8 7 】

表題化合物 1 8 は、n が 1 である合成プロトコル C で記載されているように調製された。

L C - M S : 5 9 6 . 3 [M + H]⁺。

【 0 2 8 8 】

50

合成プロトコルD



【化 1 2 3】



30

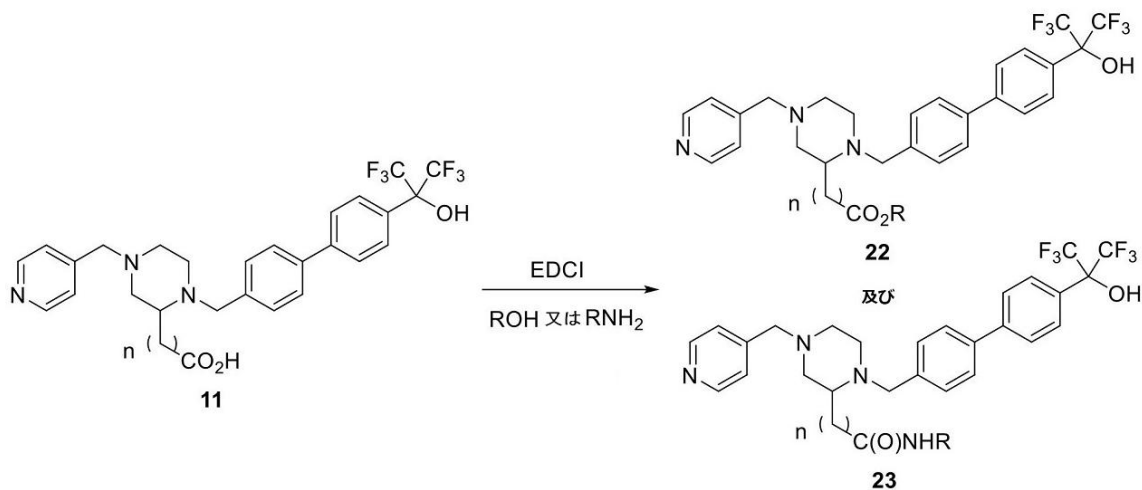
【化 1 2 4】



【 0 2 9 6 】

【化 1 2 5】

合成プロトコルE



10

【 0 2 9 7】

化合物 11 を、EDCI の存在下で、ROH または RNH₂ と結合し、エステル 22 またはアミド 23 のそれぞれを得た。

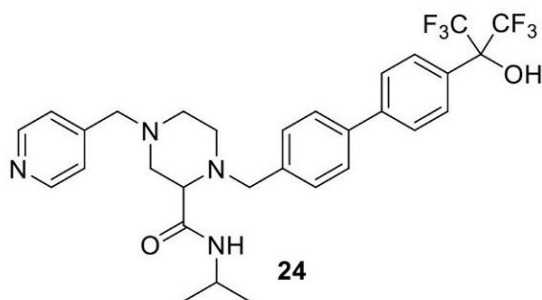
20

【 0 2 9 8】

< 実施例 10 : 1 - ((4 ' - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - N - イソプロピル - 4 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド (24) の合成 >

【 0 2 9 9】

【化 1 2 6】



30

【 0 3 0 0】

表題化合物 24 は、n が 0 である合成プロトコル E で記載されているように調製された。

LC - MS : 595 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 3 0 1】

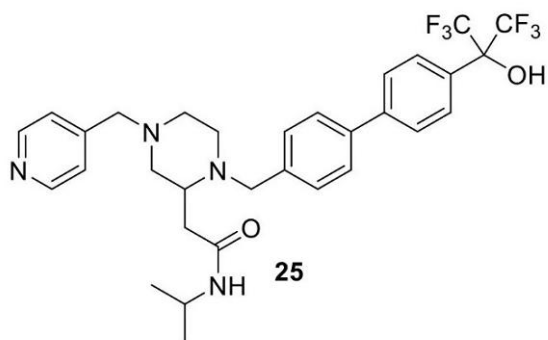
< 実施例 11 : 2 - (1 - ((4 ' - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 4 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド (25) の合成 >

【 0 3 0 2】

40

50

【化 1 2 7】



10

【 0 3 0 3】

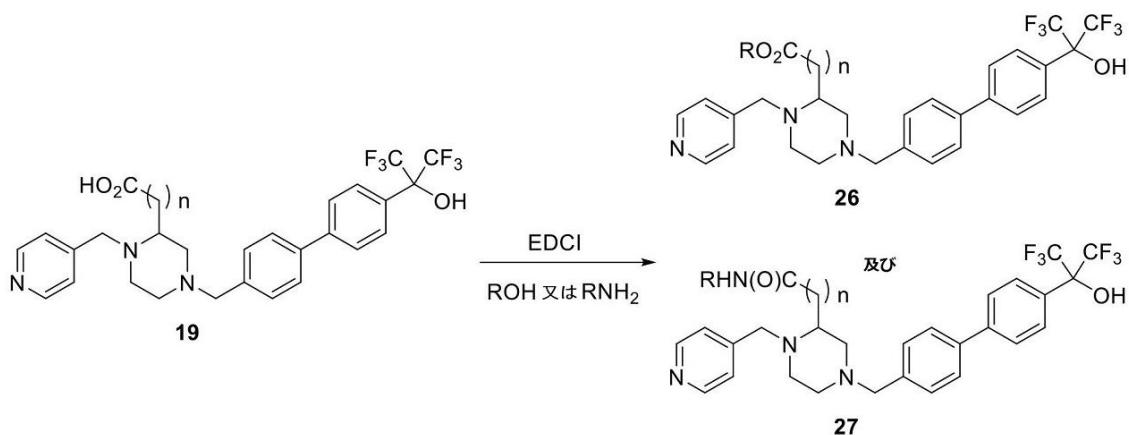
表題化合物 25 は、 n が 1 である合成プロトコル E で記載されているように調製された。

LC-MS: 609.2 [M+H]⁺。

【 0 3 0 4】

【化 1 2 8】

合成プロトコル F



20

30

【 0 3 0 5】

化合物 19 を、EDCI の存在下で、ROH または RNH₂ と結合し、エステル 26 またはアミド 27 のそれぞれを得た。

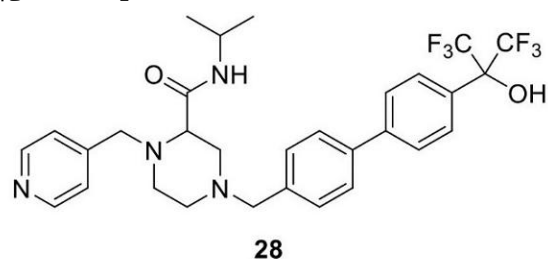
【 0 3 0 6】

<実施例 12: 4 ((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)メチル)-N-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボキサミド(28)の合成>

40

【 0 3 0 7】

【化 1 2 9】



50

【 0 3 0 8 】

表題化合物 28 は、n が 0 である合成プロトコル F で記載されているように調製された。

LC - MS : 595 . 3 [M + H] ⁺。

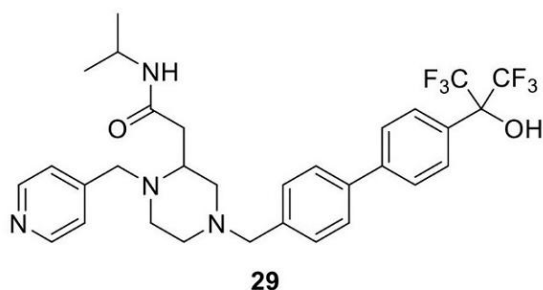
【 0 3 0 9 】

< 実施例 13 : 2 - (4 ((4 ' - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド (29) の合成 >

【 0 3 1 0 】

【 化 1 3 0 】

10



【 0 3 1 1 】

20

表題化合物 29 は、n が 1 である合成プロトコル F で記載されているように調製された。

LC - MS : 609 . 3 [M + H] ⁺。

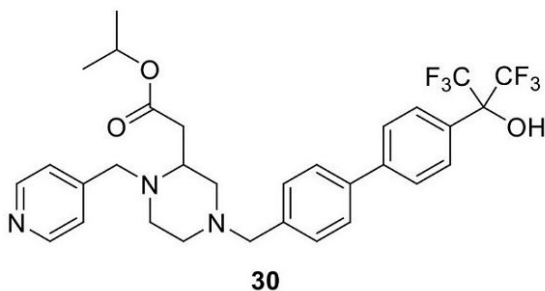
【 0 3 1 2 】

< 実施例 14 : イソプロピル 2 - (4 ((4 ' - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸塩 (30) の合成 >

【 0 3 1 3 】

【 化 1 3 1 】

30



【 0 3 1 4 】

表題化合物 30 は、n が 1 である合成プロトコル F で記載されているように調製された。

LC - MS : 610 . 3 [M + H] ⁺。

40

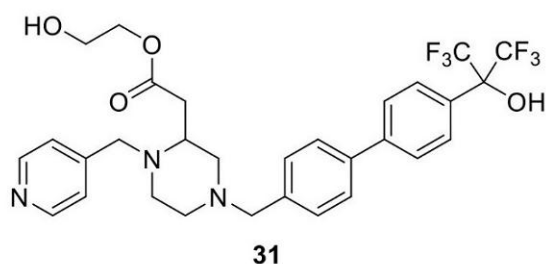
【 0 3 1 5 】

< 実施例 15 : 2 - ヒドロキシエチル 2 - (4 ((4 ' - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸塩 (31) の合成 >

【 0 3 1 6 】

50

【化 1 3 2】



10

【 0 3 1 7】

表題化合物 3 1 は、n が 1 である合成プロトコル F で記載されているように調製された。

LC - MS : 6 1 2 . 4 [M + H] ⁺。

【 0 3 1 8】

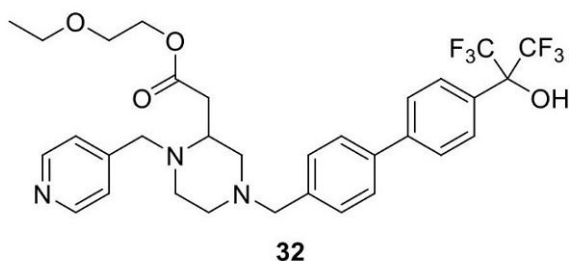
<実施例 1 6 : 2 - エトキシエチル 2 - (4 ((4 ' - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸塩 (3 2)

の合成 >

【 0 3 1 9】

20

【化 1 3 3】



30

【 0 3 2 0】

表題化合物 3 2 は、n が 1 である合成プロトコル F で記載されているように調製された。

LC - MS : 6 4 0 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 3 2 1】

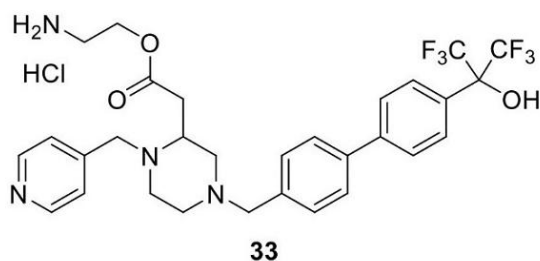
<実施例 1 7 : 2 - アミノエチル 2 - (4 ((4 ' - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸塩塩酸塩 (3

3) の合成 >

【 0 3 2 2】

【化 1 3 4】

40



【 0 3 2 3】

50

工程 A。DMF 中の実施例 9 (1.0 eq) からの化合物 29 は出発物質である表題化合物 33 は、合成プロトコル F で記載されているように調整され、これに EDCI (2.5 eq) および tert-ブチル (2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸塩 (10 eq) を加えた。混合物を室温で一晩中撹拌した。粗製混合物をシリカゲルカラムの上で精製し、エステル中間物 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル 2 - (4 - ((4' - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸塩を得た。

【0324】

工程 B。エステルをジオキサン中の 4N HCl で処置し、表題化合物を得た。LC-MS: 611.3 [M+H]⁺。

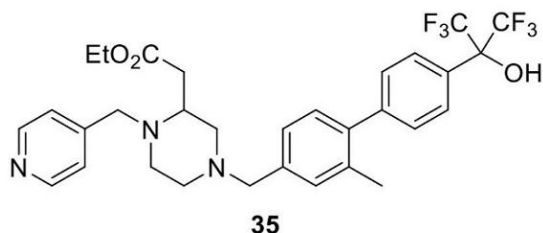
10

【0325】

<実施例 18: エチル 2 - (4 - ((4' - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸塩 (35) の合成>

【0326】

【化135】



20

【0327】

工程 A: アルデヒド中間物 4' - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルバルデヒド (化合物 34) を、実施例 1 の工程 B で記載されているように合成したが、化合物 3 の代わりに (4 - ホルミル - 2 - メチルフェニル) ボロン酸を用いた。

30

【0328】

工程 B: 表題化合物を合成プロトコル C で記載されているように調整したが、化合物 4 の代わりに 4' - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルバルデヒド (化合物 34) を用いて、n が 1 である。LC-MS: 610.2 [M+H]⁺。

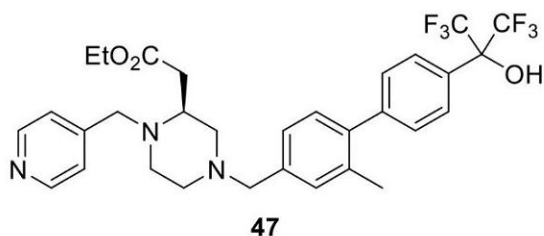
【0329】

<実施例 19: エチル (S) - 2 - (4 - ((4' - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸塩 (47) の合成>

40

【0330】

【化136】



50

【0331】

350 mL のジオキサン中および200 mL のDMF中の、市販で入手可能な(R)-ピペラジン-2-カルボン酸ジヒドロクロリド36(25 g、1.0 eq)の懸濁液に、Et₃N(83.7 mL、5.0 eq)およびベンジル臭化物(73 mL、5.0 eq)を加えた。結果として生じる混合物を100 で8時間加熱した。反応物を室温まで冷やした後、混合物を水(1 L)で希釈し、その後、EtOAc/ヘキサン(1:1、3×500 mL)で抽出した。組み合わせた有機相を、飽和NaHCO₃(200 mL)、水(3×500 mL)、ブライン(500 mL)とで洗浄した。粗製混合物をシリカゲルカラム上で精製し、ベンジル(R)-1,4-ジベンジルピペラジン-2-カルボン酸塩37(22.18 g、45%)油を得た。

10

【0332】

THF(80 mL)中のベンジル(R)-1,4-ジベンジルピペラジン-2-カルボン酸塩37(19 g、1.0 eq)の溶液に、N₂下で0 で15分かけて1M LAH(72 mL、1.5 eq)を液滴で加えた。結果として生じる混合物を、0 で30分間撹拌し、その後、室温で1時間撹拌した。反応混合物を氷水槽で冷やし、水(4 mL)、NaOH(20%、4 mL)および水6 mLでクエンチした。反応物を100 mLの酢酸塩および100 mLのヘキサンで希釈し、無機固体をろ過し、酢酸塩(2×30 mL)で洗浄した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、真空中で濃縮し、油を得た。油を50 mLのDCMに溶解し、エーテル(80 mL)中に2M HClをゆっくり加え、混合物を室温で20分間撹拌した。白色固形物を濾過によって集め、ジヒドロクロリド塩として(R)-(1,4-ジベンジルピペラジン-2-イル)メタノール38(17.3 g、97%)を得た。

20

【0333】

(R)-(1,4-ジベンジルピペラジン-2-イル)メタノール ジヒドロクロリド38(17.3 g、1.0 eq)を120 mLのSOCl₂中で懸濁した。混合物を60 で4時間加熱した。過剰SOCl₂を真空内で除去し、残留物を200 mLの氷水で希釈した。混合物に固体Na₂CO₃を加え、pHを9に調節し、その後、3×50 mLのDCMで抽出し、浅黄色油(R)-1,4-ジベンジル-2-(クロロメチル)ピペラジン39(13.6 g、93%)を得て、これを精製なしで使用した。

【0334】

30

(R)-1,4-ジベンジル-2-(クロロメチル)ピペラジン39(13.6 g、1.0 eq)を100 mLのDMSOに溶解し、これをNaCN(7.0 g、2.5 eq)およびKI(200 mg)を加えた。結果として生じる混合物を3時間65 まで加熱した。反応混合物を、氷水(300 mL)で希釈し、その後、EtOAc/ヘキサン(1:1、2×120 mL)で抽出した。組み合わせた有機相を、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、浅黄色油40(13.2 g、100%)として、(S)-2-(1,4-ジベンジルピペラジン-2-イル)アセトニトリルを得て、これを精製なしで使用した。

【0335】

(S)-2-(1,4-ジベンジルピペラジン-2-イル)アセトニトリル40(13.2 g、1.0 eq)を120 mLの絶対EtOHに溶解した。溶液に、80 mLのH₂SO₄を慎重に加えた。反応混合物を110 で3時間加熱し、その後、500 gの氷で希釈した。混合物に0 で10%のNaOHを加えることによりpHを8から9に塩基化した。生成物をEtOAc/ヘキサン(1:1、3×150 mL)で抽出し、真空内で乾かし、浅黄色油41(14.6 g、96%)としてエチル(S)-2-(1,4-ジベンジルピペラジン-2-イル)酢酸塩を得て、これを精製することなく使用した。

40

【0336】

エチル(S)-2-(1,4-ジベンジルピペラジン-2-イル)酢酸塩41(14.6 g、1.0 eq)を100 mLのEtOHに溶解し、2M HClをEtOH(75 mL)およびPd/C(2.5 g、10%)中に加えた。混合物を、60 PSI H₂で8時間水素化した。触媒を除去し、混合物を真空内で濃縮した。残留物白色固形物をEtOAc

50

C / ヘキサン (1 : 5 , 2 x 2 0 m L) で洗浄し、ジヒドロクロリド塩としてエチル (S) - 2 - (ピペラジン - 2 - イル) 酢酸塩 4 2 (9 . 2 g 、 9 1 %) を得た。

【 0 3 3 7 】

エチル (S) - 2 - (ピペラジン - 2 - イル) 酢酸塩 4 2 (9 . 2 g 、 1 . 0 e q) を T H F (5 0 m L) および水 (5 0 m L) に溶解した。混合物に 2 M K_2CO_3 を加え、0 で pH を 9 から 1 0 に調節し、その後、Boc - ON (2 - (tert - ブトキシカルボニルオキシイミノ) - 2 - フェニルアセトニトリル (9 . 4 g 、 1 . 0 e q) を加えた。結果として生じる混合物を 0 で 2 時間、その後、室温で一晩撹拌した。T H F を真空内で除去し、その後、酢酸塩 (3 x 1 0 0 m L) で抽出した。混合物をシリカゲルカラム上で精製し、油 tert - ブチル (S) - 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 4 3 (6 . 6 5 g 、 5 9 %) を得た。

10

【 0 3 3 8 】

tert - ブチル (S) - 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 4 3 (1 . 0 e q) および 4 - ピリジン・アルデヒド (1 . 0 e q) を 1 , 2 - D C E に溶解して、これに T F A (0 . 2 e q) を加えた。混合物を室温で 3 時間撹拌し、その後、 $NaBH(OAc)_3$ (3 . 0 e q) を加えた。結果として生じる混合物を、室温で一晩中撹拌した。反応混合物を Me O H でクエンチし、飽和 $NaHCO_3$ 、水およびブラインで洗浄した。粗製混合物をシリカゲルカラム上で精製し、tert - ブチル (S) - 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 4 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 4 4 を得た。

20

【 0 3 3 9 】

tert - ブチル (S) - 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 4 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 4 4 を CH_2Cl_2 および T F A (1 : 1) に溶解した。混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶媒を真空内で除去した。残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、飽和 $NaHCO_3$ で洗浄し、エチル (S) - 2 - (1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸塩 4 5 を得た。

【 0 3 4 0 】

4 ' - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルバルデヒド (実施例 1 8 に記載される化合物 3 4) (1 . 0 e q) およびエチル (S) - 2 - (1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸塩 4 5 (1 . 0 e q) を 1 , 2 - D C E に溶解し、T F A (0 . 2 e q) を加えた。混合物を室温で 3 時間撹拌した。その後、 $NaBH(OAc)_3$ (3 . 0 e q) を加えた。結果として生じる混合物を室温で一晩中撹拌した。反応混合物を Me O H でクエンチし、飽和 $NaHCO_3$ 、水およびブラインで洗浄した。粗製混合物をシリカゲルカラム上で精製し、表題化合物 4 7 を得た。L C - M S : 6 1 0 . 5 [M + H] ⁺。

30

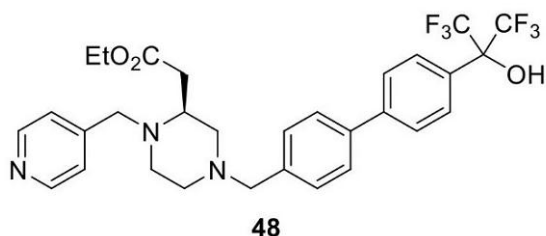
【 0 3 4 1 】

< 実施例 2 0 : エチル (S) - 2 - (4 - ((4 ' - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸塩 (4 8) の合成 >

40

【 0 3 4 2 】

【化 1 3 7】



【 0 3 4 3】

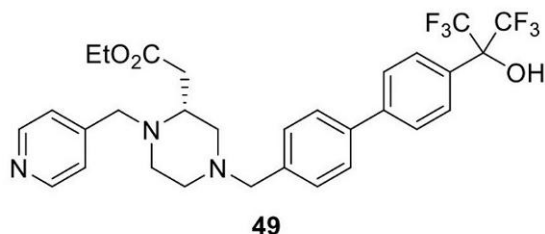
表題化合物は、実施例 19 で記載されているように調製されたが、最終の反応工程で 4' - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルバルデヒドの代わりにアルデヒド化合物 4 を用いた。LC - MS : 596 . 3 [M + H]⁺。

【 0 3 4 4】

<実施例 21 : エチル (R) - 2 - (4 - ((4' - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル)ピペラジン - 2 - イル)酢酸塩 (49) の合成 >

【 0 3 4 5】

【化 1 3 8】



【 0 3 4 6】

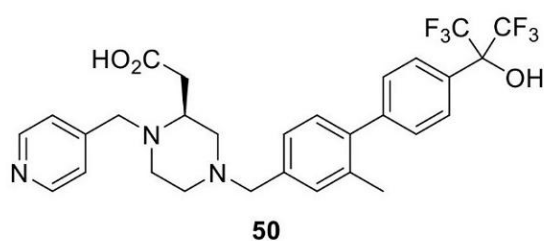
表題化合物を実施例 19 で記載されているように調整したが、第 1 の反応工程で (R) - ピペラジン - 2 - カルボン酸ジヒドロクロリドの代わりに市販で入手可能な (S) - ピペラジン - 2 - カルボン酸を用い、最終の反応工程で 4' - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルバルデヒドの代わりにアルデヒド化合物 4 を用いた。LC - MS : 596 . 4 [M + H]⁺。

【 0 3 4 7】

<実施例 22 : (S) - 2 - (4 - ((4' - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル)ピペラジン - 2 - イル)酢酸 (50) の合成 >

【 0 3 4 8】

【化 1 3 9】



10

20

30

40

50

【 0 3 4 9 】

実施例 19 の化合物 47 をメタノール中の 1 N $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 溶液で処置し、表題化合物を得た。LC - MS : 582 . 4 [M + H] $^+$ 。

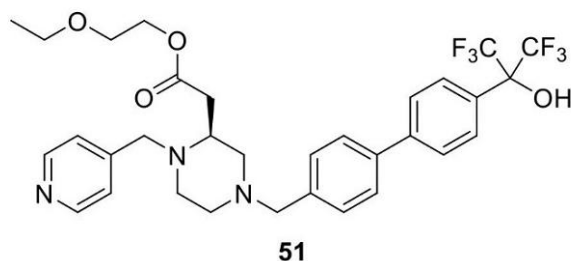
【 0 3 5 0 】

< 実施例 23 : 2 - エトキシエチル (S) - 2 - (4 - ((4 ' - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸塩 (51) の合成 >

【 0 3 5 1 】

【 化 1 4 0 】

10



【 0 3 5 2 】

20

実施例 20 の化合物 48 をメタノール中の 1 N $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ で処置し、(S) - 2 - (4 - ((4 ' - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸を得た。先の工程からの酢酸中間物 (1 . 0 e q) と 2 - エトキシエタン - 1 - o l (1 0 e q) を、DMF に溶解した。混合物に EDCI (2 . 5 e q) を加えた。混合物を室温で一晩中攪拌し、その後、55 で 8 時間加熱した。粗製混合物をシリカゲルカラム上で精製し、表題化合物を得た。LC - MS : 640 . 5 [M + H] $^+$ 。

【 0 3 5 3 】

< 実施例 24 : さらなる実施例の合成 >

30

【 0 3 5 4 】

表 1 は、上述されたプロトコルと中間物を使用して調製された表 (I) の追加の化合物を示す。

【 0 3 5 5 】

40

50

【表 1 - 1】

表 1

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
52		(R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-N-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボキサミド	179 を使用するプロトコル F
53		(S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-N-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボキサミド	180 を使用するプロトコル F
54		(R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-N-イソプロピル-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボキサミド	181 を使用するプロトコル E
55		(S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-N-イソプロピル-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボキサミド	181 を使用するプロトコル E
56		(S)-2-(4-(4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)-N-イソプロピルアセトアミド	183 を使用するプロトコル F

【 0 3 5 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
57		(R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)-N-イソプロピルアセトアミド	184 を使用するプロトコル F
58		(S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)-N-イソプロピルアセトアミド	185 を使用するプロトコル E
59		(R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)-N-イソプロピルアセトアミド	186 を使用するプロトコル E
60		4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-N-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボキサミド	187 を使用するプロトコル F
61		(R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-N-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボキサミド	188 を使用するプロトコル F

【 0 3 5 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
62		(S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-N-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボキサミド	189 を使用するプロトコル F
63		1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-N-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボキサミド	190 を使用するプロトコル E
64		(R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-N-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボキサミド	191 を使用するプロトコル E
65		(S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-N-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボキサミド	192 を使用するプロトコル E
66		2-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)-N-イソプロピルアセトアミド	193 を使用するプロトコル F

【 0 3 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
67		(S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)-N-イソプロピルアセトアミド	50 を使用するプロトコル F
68		(R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)-N-イソプロピルアセトアミド	194 を使用するプロトコル F
69		2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)-N-イソプロピルアセトアミド	195 を使用するプロトコル E
70		(S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)-N-イソプロピルアセトアミド	196 を使用するプロトコル E

10

20

30

40

【 0 3 5 9 】

50

【表 1 - 5】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
71		(R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)-N-イソプロピルアセトアミド	197 を使用するプロトコル E
72		イソプロピル 4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	20 を使用するプロトコル F
73		イソプロピル (R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	179 を使用するプロトコル F
74		イソプロピル (S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	180 を使用するプロトコル F
75		イソプロピル 1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	12 を使用するプロトコル E

【 0 3 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
76		イソプロピル (R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	181 を使用するプロトコル E
77		イソプロピル (S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	182 を使用するプロトコル E
78		イソプロピル (S)-2-(4-(4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	183 を使用するプロトコル F
79		イソプロピル (R)-2-(4-(4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	184 を使用するプロトコル F
80		イソプロピル 2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	13 を使用するプロトコル E

【 0 3 6 1 】

10

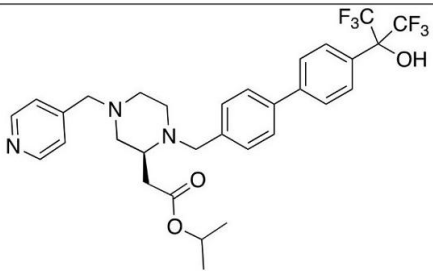
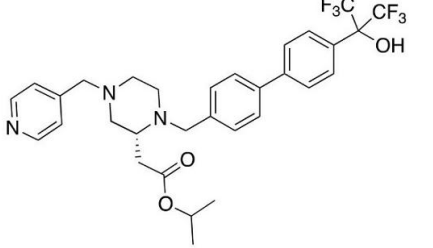
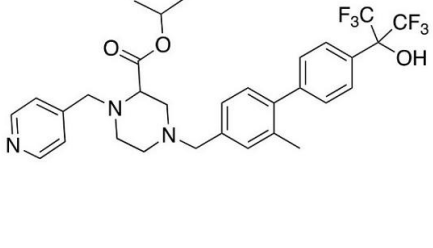
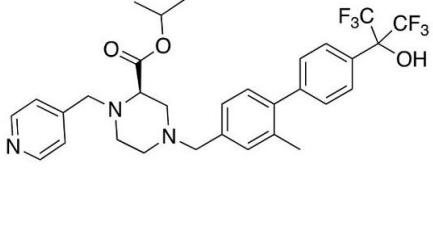
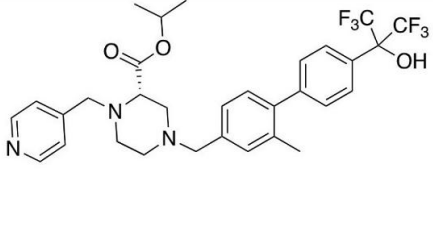
20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
81		イソプロピル (S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	185 を使用するプロトコル E
82		イソプロピル (R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	186 を使用するプロトコル E
83		イソプロピル 4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	187 を使用するプロトコル F
84		イソプロピル (R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	188 を使用するプロトコル F
85		イソプロピル (S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	189 を使用するプロトコル F

【 0 3 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
86		イソプロピル 1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	190 を使用するプロトコル E
87		イソプロピル (R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	191 を使用するプロトコル E
88		イソプロピル (S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	192 を使用するプロトコル E
89		イソプロピル 2-(4'-(4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	193 を使用するプロトコル F
90		イソプロピル (S)-2-(4'-(4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	50 を使用するプロトコル F

【 0 3 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
91		イソプロピル (R)-2- (4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	194 を使用するプロトコル F
92		イソプロピル 2-(1- (4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	195 を使用するプロトコル E
93		イソプロピル (S)-2- (1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	196 を使用するプロトコル E
94		イソプロピル (R)-2- (1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	197 を使用するプロトコル E
95		エチル (R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	36 の代わりに 1-(tert-ブチル) 3-エチル (R)-ピペラジン-1,3-ジカルボン酸塩を用いるプロトコル C

【 0 3 6 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
96		エチル (S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	36 の代わりに 1-(<i>tert</i> -ブチル) 3-エチル (S)-ピペラジン-1,3-ジカルボン酸塩を用いるプロトコル C
97		エチル (R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	5 の代わりに 1-(<i>tert</i> -ブチル) 3-エチル (R)-ピペラジン-1,3-ジカルボン酸塩を用いるプロトコル A
98		エチル (S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	5 の代わりに 1-(<i>tert</i> -ブチル) 3-エチル (S)-ピペラジン-1,3-ジカルボン酸塩を用いるプロトコル A
99		エチル (S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	5 の代わりに <i>tert</i> -ブチル (S)-3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボン酸塩を用いるプロトコル A
100		エチル (R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	5 の代わりに <i>tert</i> -ブチル (R)-3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボン酸塩を用いるプロトコル A
101		エチル 4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン	4 の代わりにアルデヒド 34 を用いるプロトコル C、5 は 1-(<i>tert</i> -ブチル) 3-エチル ピペラジン-1,3-ジカルボン酸塩で

【 0 3 6 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
		-4-イルメチル)ピペ ラジン-2-カルボン 酸塩	ある
102		エチル (S)-4-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-1-(ピリジン -4-イルメチル)ピペ ラジン-2-カルボン 酸塩	4 の代わりにアル デヒド 34 を用い るプロトコル C、5 は 1-(<i>tert</i> -ブ チル) 3-エチル (S)-ピペラジン- 1,3-ジカルボン酸 塩である
103		エチル (R)-4-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-1-(ピリジン -4-イルメチル)ピペ ラジン-2-カルボン 酸塩	4 の代わりにアル デヒド 34 を用い るプロトコル C、5 は 1-(<i>tert</i> -ブ チル) 3-エチル (R)-ピペラジン- 1,3-ジカルボン酸 塩である
104		エチル (R)-2-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-1-(ピリジン -4-イルメチル)ピペ ラジン-2-イル)酢酸 塩	4 の代わりにアル デヒド 34 を用い るプロトコル C、5 は <i>tert</i> -ブチ ル (R)-3-(2-エト キシ-2-オキソエ チル)ピペラジン- 1-カルボン酸塩 である
105		エチル 1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-4-(ピリジン -4-イルメチル)ピペ ラジン-2-カルボン 酸塩	4 の代わりにアル デヒド 34 を用い るプロトコル A、5 は 1-(<i>tert</i> -ブ チル) 3-エチル ピ ペラジン-1,3-ジ カルボン酸塩で ある

【 0 3 6 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
106		エチル (R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	4 の代わりにアルデヒド 34 を用いるプロトコル A、5 は 1-(<i>tert</i> -ブチル) 3-エチル (R)-ピペラジン-1,3-ジカルボン酸塩である
107		エチル (S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	4 の代わりにアルデヒド 34 を用いるプロトコル A、5 は 1-(<i>tert</i> -ブチル) 3-エチル (S)-ピペラジン-1,3-ジカルボン酸塩である
108		エチル 2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	4 の代わりにアルデヒド 34 を用いるプロトコル A、5 は <i>tert</i> -ブチル 3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボン酸塩である
109		エチル (R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	4 の代わりにアルデヒド 34 を用いるプロトコル A、5 は <i>tert</i> -ブチル (R)-3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボン酸塩である
110		エチル (S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	4 の代わりにアルデヒド 34 を用いるプロトコル A、5 は <i>tert</i> -ブチル (S)-3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボン酸塩である

10

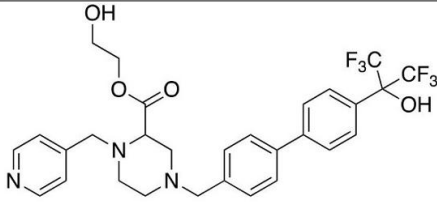
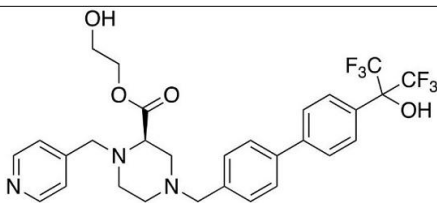
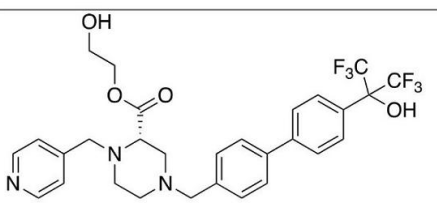
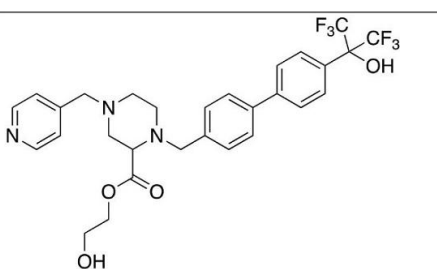
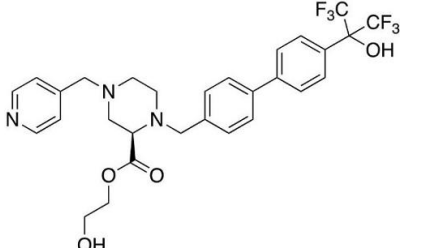
20

30

40

【 0 3 6 7】

【表 1 - 13】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
111		2-ヒドロキシエチル 4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	20 を使用するプロトコル F
112		2-ヒドロキシエチル (R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	179 を使用するプロトコル F
113		2-ヒドロキシエチル (S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	180 を使用するプロトコル F
114		2-ヒドロキシエチル 1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	12 を使用するプロトコル E
115		2-ヒドロキシエチル (R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	181 を使用するプロトコル E

【 0 3 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
116		2-ヒドロキシアチル (S)-1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニ ル]-4-イル)メチル)- 4-(ピリジン-4-イル メチル)ピペラジン- 2-カルボン酸塩	182 を使用するプ ロトコル E
117		2-ヒドロキシアチル (S)-2-(4-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニ ル]-4-イル)メチル)- 1-(ピリジン-4-イル メチル)ピペラジン- 2-イル)酢酸塩	183 を使用するプ ロトコル F
118		2-ヒドロキシアチル (R)-2-(4-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニ ル]-4-イル)メチル)- 1-(ピリジン-4-イル メチル)ピペラジン- 2-イル)酢酸塩	184 を使用するプ ロトコル F
119		2-ヒドロキシアチル 2-(1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニ ル]-4-イル)メ チル)-4-(ピリジン- 4-イルメチル)ピペ ラジン-2-イル)酢酸 塩	13 を使用するプ ロトコル E
120		2-ヒドロキシアチル (S)-2-(1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニ ル]-4-イル)メチル)- 4-(ピリジン-4-イル メチル)ピペラジン- 2-イル)酢酸塩	185 を使用するプ ロトコル E

【 0 3 6 9 】

10

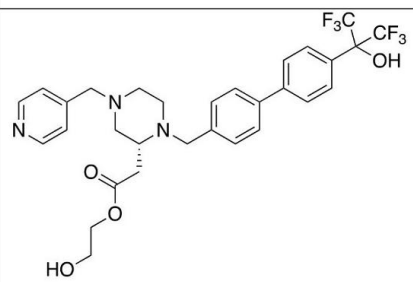
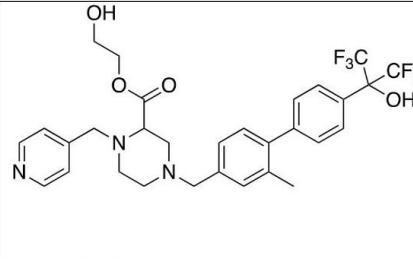
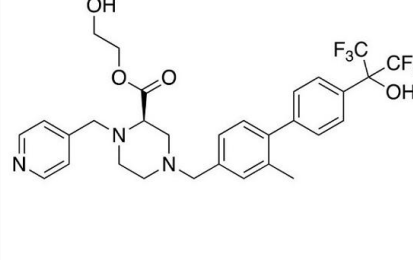
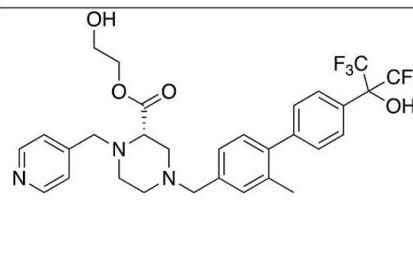
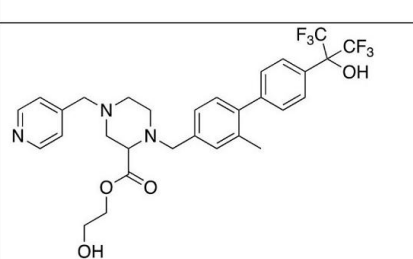
20

30

40

50

【表 1 - 15】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
121		2-ヒドロキシエチル (R)-2-(1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニ ル]-4-イル)メチル)- 4-(ピリジン-4-イル メチル)ピペラジン- 2-イル)酢酸塩	186 を使用するプ ロトコル E
122		2-ヒドロキシエチル 4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘ キサフルオロ-2-ヒ ドロキシプロパン- 2-イル)-2-メチル- [1,1'-ビフェニル]-4- イル)メチル)-1-(ピ リジン-4-イルメチ ル)ピペラジン-2-カ ルボン酸塩	187 を使用するプ ロトコル F
123		2-ヒドロキシエチル (R)-4-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)- 2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-1-(ピリジン -4-イルメチル)ピペ ラジン-2-カルボン 酸塩	188 を使用するプ ロトコル F
124		2-ヒドロキシエチル (S)-4-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)- 2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-1-(ピリジン -4-イルメチル)ピペ ラジン-2-カルボン 酸塩	189 を使用するプ ロトコル F
125		2-ヒドロキシエチル 1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘ キサフルオロ-2-ヒ ドロキシプロパン- 2-イル)-2-メチル- [1,1'-ビフェニル]-4- イル)メチル)-4-(ピ リジン-4-イルメチ ル)ピペラジン-2-カ	190 を使用するプ ロトコル E

【 0 3 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 16】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
126		2-ヒドロキシエチル (R)-1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-4-(ピリジン 4-イルメチル)ピペ ラジン-2-カルボン 酸塩	191 を使用するプ ロトコル E
127		2-ヒドロキシエチル (S)-1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-4-(ピリジン 4-イルメチル)ピペ ラジン-2-カルボン 酸塩	192 を使用するプ ロトコル E
128		2-ヒドロキシエチル 2-(4-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-2-メチル -[1,1'-ビフェニル]- 4-イル)メチル)-1- (ピリジン-4-イルメ チル)ピペラジン-2- イル)酢酸塩	193 を使用するプ ロトコル F
129		2-ヒドロキシエチル (S)-2-(4-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-1-(ピリジン 4-イルメチル)ピペ ラジン-2-イル)酢酸 塩	50 を使用するプ ロトコル F
130		2-ヒドロキシエチル (R)-2-(4-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-1-(ピリジン 4-イルメチル)ピペ ラジン-2-イル)酢酸 塩	194 を使用するプ ロトコル F

【 0 3 7 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 17】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
		ラジン-2-イル)酢酸 塩	
131		2-ヒドロキシエチル 2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3- ヘキサフルオロ-2- ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-2-メチル -[1,1'-ビフェニル]- 4-イル)メチル)-4- (ピリジン-4-イルメ チル)ピペラジン-2- イル)酢酸塩	195 を使用するブ ロトコル E
132		2-ヒドロキシエチル (S)-2-(1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-4-(ピリジン -4-イルメチル)ピペ ラジン-2-イル)酢酸 塩	196 を使用するブ ロトコル E
133		2-ヒドロキシエチル (R)-2-(1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-4-(ピリジン -4-イルメチル)ピペ ラジン-2-イル)酢酸 塩	197 を使用するブ ロトコル E
134		2-アミノエチル 4- ((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキ サフルオロ-2-ヒド ロキシプロパン-2- イル)-[1,1'-ビフェニ ル]-4-イル)メチル)- 1-(ピリジン-4-イル メチル)ピペラジン- 2-カルボン酸塩	出発物質として 20 を使用する、 実施例 17 に記載 の合成方法
135		2-アミノエチル (R)- 4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘ キサフルオロ-2-ヒ ドロキシプロパン- 2-イル)-[1,1'-ビフェ ニル]-4-イル)メチ ル)-1-(ピリジン-4- イルメチル)ピペラ	出発物質として 179 を使用する、 実施例 17 に記載 の合成方法

【 0 3 7 2 】

10

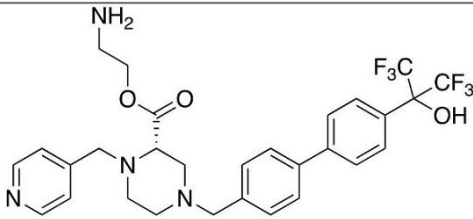
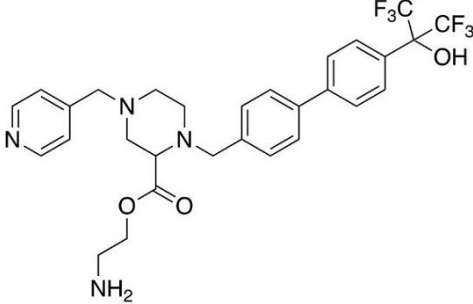
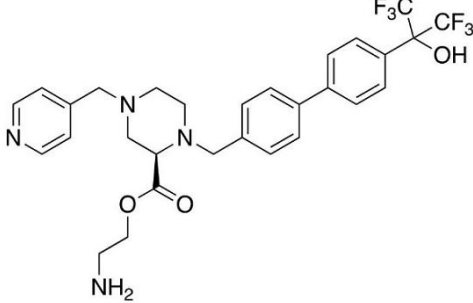
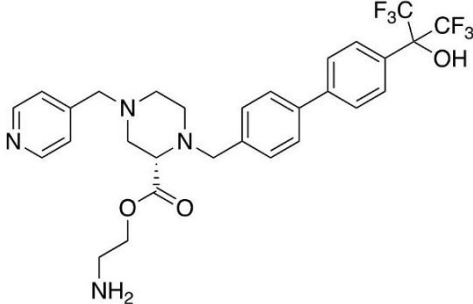
20

30

40

50

【表 1 - 18】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
136		2-アミノエチル (S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	出発物質として180を使用する、実施例17に記載の合成方法
137		2-アミノエチル 1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	出発物質として12、その後に実施例17の工程Bを使用するプロトコルE
138		2-アミノエチル (R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	出発物質として181、その後に実施例17の工程Bを使用するプロトコルE
139		2-アミノエチル (S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	出発物質として182、その後に実施例17の工程Bを使用するプロトコルE

【0373】

10

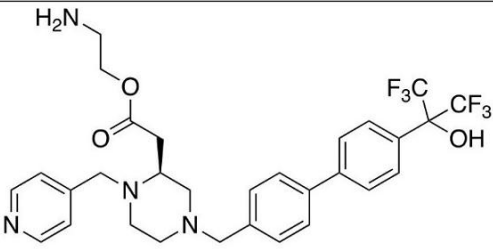
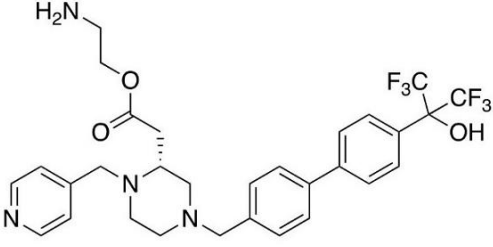
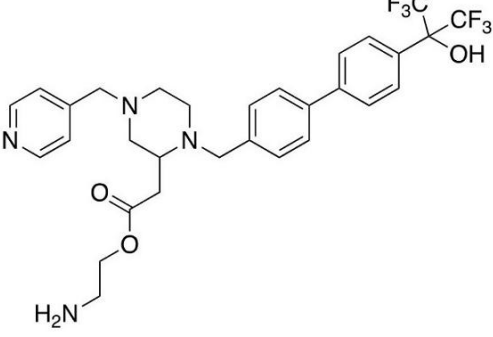
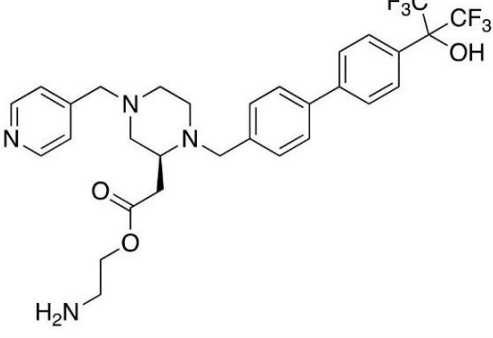
20

30

40

50

【表 1 - 19】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
140		2-アミノエチル (S)- 2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3- ヘキサフルオロ-2- ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-[1,1'-ビ フェニル]-4-イル)メ チル)-1-(ピリジン- 4-イルメチル)ピペ ラジン-2-イル)酢酸 塩	出発物質として 183 を使用する実 施例 17 に記載の 合成方法
141		2-アミノエチル (R)- 2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3- ヘキサフルオロ-2- ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-[1,1'-ビ フェニル]-4-イル)メ チル)-1-(ピリジン- 4-イルメチル)ピペ ラジン-2-イル)酢酸 塩	出発物質として 184 を使用する実 施例 17 に記載の 合成方法
142		2-アミノエチル 2- (1-((4'-(1,1,1,3,3,3- ヘキサフルオロ-2- ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-[1,1'-ビ フェニル]-4-イル)メ チル)-4-(ピリジン-4- イルメチル)ピペラ ジン-2-イル)酢酸塩	13、その後で実 施例 17 の工程 B を使用するプロ トコル E
143		2-アミノエチル (S)- 2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3- ヘキサフルオロ-2- ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-[1,1'-ビ フェニル]-4-イル)メ チル)-4-(ピリジン- 4-イルメチル)ピペ ラジン-2-イル)酢酸 塩	185、その後で実 施例 17 の工程 B を使用するプロ トコル E

【 0 3 7 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 20】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
144		2-アミノエチル (R)- 2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3- ヘキサフルオロ-2- ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-[1,1'-ビ フェニル]-4-イル)メ チル)-4-(ピリジン- 4-イルメチル)ピペ ラジン-2-イル)酢酸 塩	186、その後で実 施例 17 の工程 B を使用するプロ トコル E
145		2-アミノエチル 4- ((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキ サフルオロ-2-ヒド ロキシプロパン-2- イル)-2-メチル- [1,1'-ビフェニル]-4- イル)メチル)-1-(ピ リジン-4-イルメチ ル)ピペラジン-2-カ ルボン酸塩	出発物質として 187 を使用する実 施例 17 に記載の 合成方法
146		2-アミノエチル (R)- 4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘ キサフルオロ-2-ヒ ドロキシプロパン- 2-イル)-2-メチル- [1,1'-ビフェニル]-4- イル)メチル)-1-(ピ リジン-4-イルメチ ル)ピペラジン-2-カ ルボン酸塩	出発物質として 188 を使用する実 施例 17 に記載の 合成方法
147		2-アミノエチル (S)- 4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘ キサフルオロ-2-ヒ ドロキシプロパン- 2-イル)-2-メチル- [1,1'-ビフェニル]-4- イル)メチル)-1-(ピ リジン-4-イルメチ ル)ピペラジン-2-カ ルボン酸塩	出発物質として 189 を使用する実 施例 17 に記載の 合成方法
148		2-アミノエチル 1- ((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキ サフルオロ-2-ヒド ロキシプロパン-2- イル)-2-メチル- [1,1'-ビフェニル]-4- イル)メチル)-4-(ピ リジン-4-イルメチ ル)ピペラジン-2-カ ルボン酸塩	出発物質として 190 を使用する実 施例 17 に記載の 合成方法

【 0 3 7 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
149		2-アミノエチル (R)- 1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	191、その後で実施例 17 の工程 B を使用するプロトコル E
150		2-アミノエチル (S)- 1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	192、その後で実施例 17 の工程 B を使用するプロトコル E
151		2-アミノエチル 2- (4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	出発物質として 193 を使用する実施例 17 に記載の合成方法
152		2-アミノエチル (S)- 2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	出発物質として 50 を使用する実施例 17 に記載の合成方法
153		2-アミノエチル (R)- 2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	出発物質として 194 を使用する実施例 17 に記載の合成方法

【 0 3 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
154		2-アミノエチル 2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	195、その後で実施例 17 の工程 B を使用するプロトコル E
155		2-アミノエチル (S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	196、その後で実施例 17 の工程 B を使用するプロトコル E
156		2-アミノエチル (R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	197、その後で実施例 17 の工程 B を使用するプロトコル E
157		2-エトキシエチル 4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	20 を使用するプロトコル F
158		2-エトキシエチル (R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イル	179 を使用するプロトコル F

【 0 3 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
		メチル)ピペラジン- 2-カルボン酸塩	
159		2-エトキシエチル (S)-4-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニ ル]-4-イル)メチル)- 1-(ピリジン-4-イル メチル)ピペラジン- 2-カルボン酸塩	180 を使用するプ ロトコル F
160		2-エトキシエチル 1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘ キサフルオロ-2-ヒ ドロキシプロパン- 2-イル)-[1,1'-ビフェ ニル]-4-イル)メチ ル)-4-(ピリジン-4- イルメチル)ピペラ ジン-2-カルボン酸 塩	12 を使用するプ ロトコル E
161		2-エトキシエチル (R)-1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニ ル]-4-イル)メチル)- 4-(ピリジン-4-イル メチル)ピペラジン- 2-カルボン酸塩	181 を使用するプ ロトコル E
162		2-エトキシエチル (S)-1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニ ル]-4-イル)メチル)- 4-(ピリジン-4-イル メチル)ピペラジン- 2-カルボン酸塩	182 を使用するプ ロトコル E

【 0 3 7 8 】

10

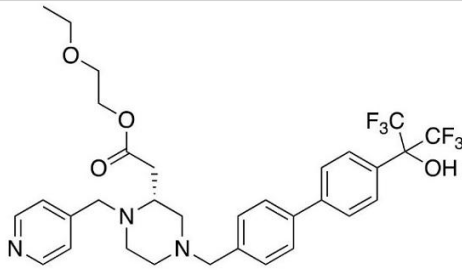
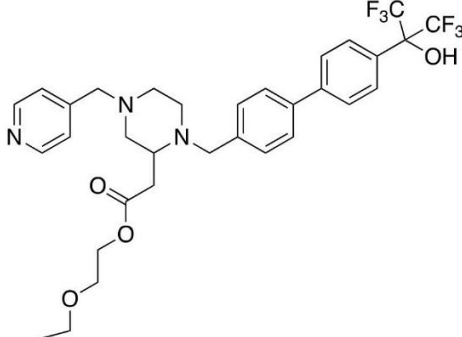
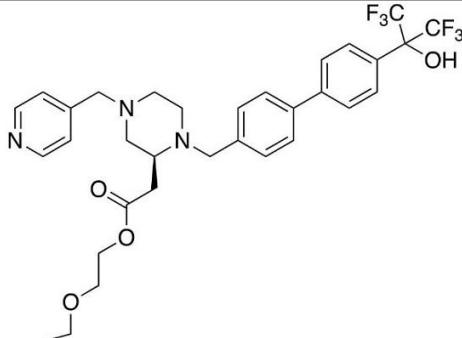
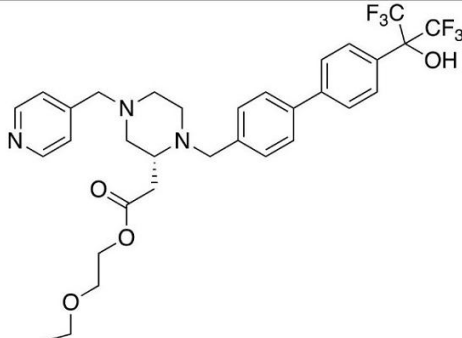
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
163		2-エトキシエチル (R)-2-(4-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニ ル]-4-イル)メチル)- 1-(ピリジン-4-イル メチル)ピペラジン- 2-イル)酢酸塩	184 を使用するプ ロトコル F
164		2-エトキシエチル 2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3- ヘキサフルオロ-2- ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-[1,1'-ビ フェニル]-4-イル)メ チル)-4-(ピリジン- 4-イルメチル)ピペ ラジン-2-イル)酢酸 塩	13 を使用するプ ロトコル E
165		2-エトキシエチル (S)-2-(1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニ ル]-4-イル)メチル)- 4-(ピリジン-4-イル メチル)ピペラジン- 2-イル)酢酸塩	185 を使用するプ ロトコル E
166		2-エトキシエチル (R)-2-(1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニ ル]-4-イル)メチル)- 4-(ピリジン-4-イル メチル)ピペラジン- 2-イル)酢酸塩	186 を使用するプ ロトコル E

【 0 3 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 25】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
167		2-エトキシエチル 4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	187 を使用するプロトコル F
168		2-エトキシエチル (R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	188 を使用するプロトコル F
169		2-エトキシエチル (S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	189 を使用するプロトコル F
170		2-エトキシエチル 1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸塩	190 を使用するプロトコル E

10

20

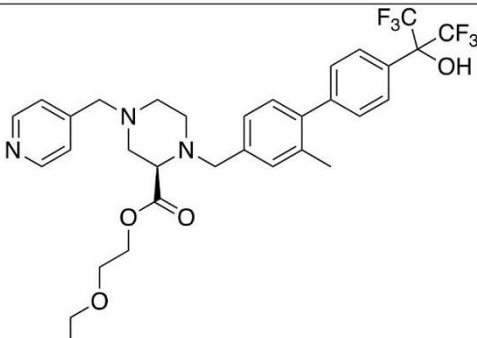
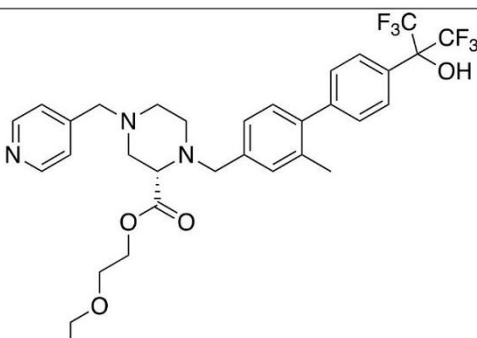
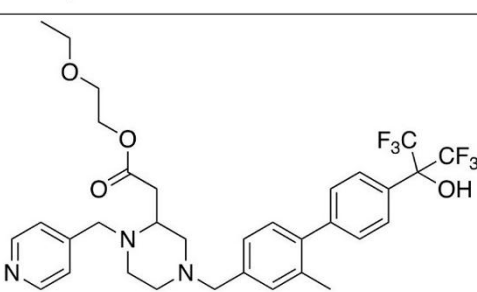
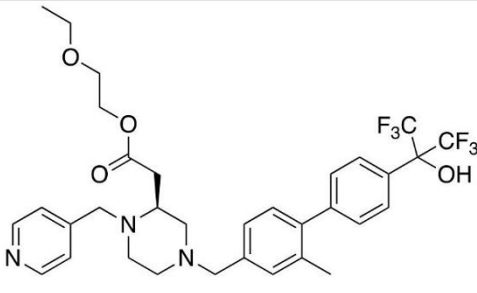
30

40

【0380】

50

【表 1 - 2 6】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
171		2-エトキシエチル (R)-1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-4-(ピリジン -4-イルメチル)ピペ ラジン-2-カルボン 酸塩	191 を使用するプ ロトコル E
172		2-エトキシエチル (S)-1-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-4-(ピリジン -4-イルメチル)ピペ ラジン-2-カルボン 酸塩	192 を使用するプ ロトコル E
173		2-エトキシエチル 2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3- ヘキサフルオロ-2- ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-2-メチル -[1,1'-ビフェニル]- 4-イル)メチル)-1- (ピリジン-4-イルメ チル)ピペラジン-2- イル)酢酸塩	193 を使用するプ ロトコル F
174		2-エトキシエチル (S)-2-(4-((4'- (1,1,1,3,3,3-ヘキサ フルオロ-2-ヒドロ キシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'- ビフェニル]-4-イル) メチル)-1-(ピリジン -4-イルメチル)ピペ ラジン-2-イル)酢酸 塩	50 を使用するプ ロトコル F

【 0 3 8 1 】

10

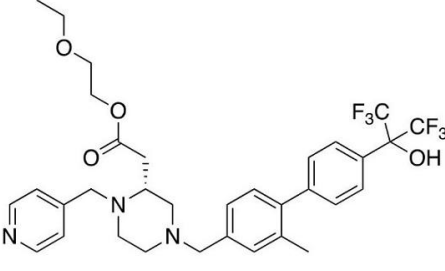
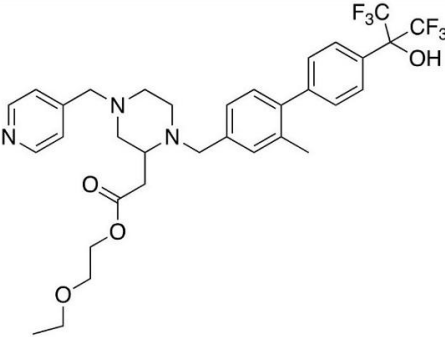
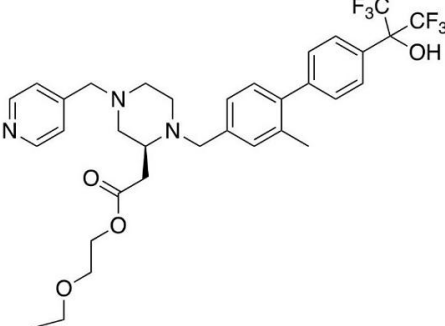
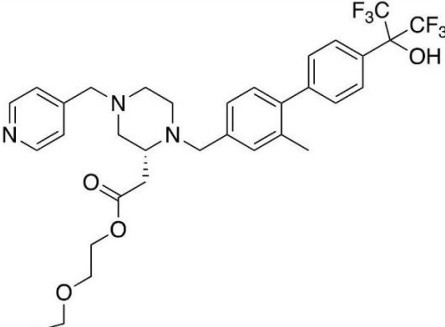
20

30

40

50

【表 1 - 27】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
175		2-エトキシエチル (R)-2-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	194 を使用するプロトコル F
176		2-エトキシエチル 2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	195 を使用するプロトコル E
177		2-エトキシエチル (S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	196 を使用するプロトコル E
178		2-エトキシエチル (R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸塩	189 を使用するプロトコル E

【0382】

10

20

30

40

50

【表 1 - 28】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
179		(R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸	95 を使用するプロトコル D
180		(S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸	96 を使用するプロトコル D
181		(R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸	97 を使用するプロトコル B
182		(S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸	98 を使用するプロトコル B
183		(S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸	48 を使用するプロトコル D
184		(R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-	49 を使用するプロトコル D

【 0 3 8 3 】

10

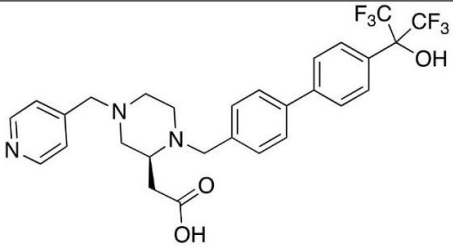
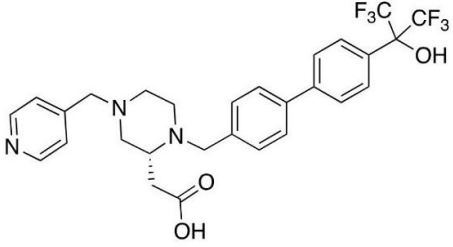
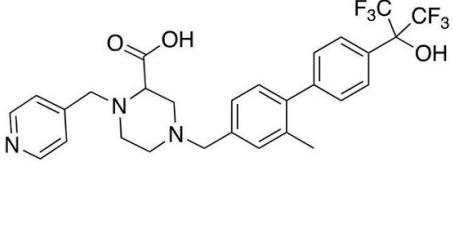
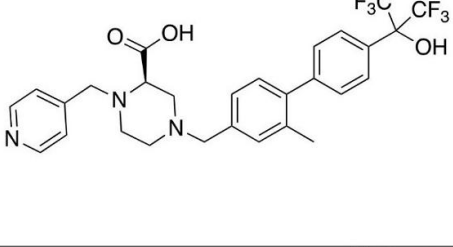
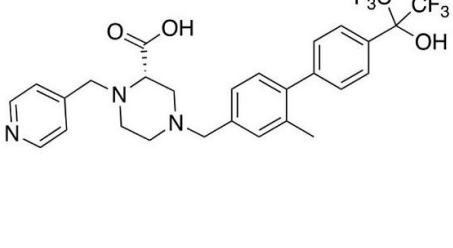
20

30

40

50

【表 1 - 29】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
185		(S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸	99 を使用するプロトコル B
186		(R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸	100 を使用するプロトコル B
187		4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸	101 を使用するプロトコル D
188		4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸	103 を使用するプロトコル D
189		(S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸	102 を使用するプロトコル D

【 0 3 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 30】

化合物 No.	構造	化合物の名称	使用される合成 プロトコル/中間 体
190		1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸	105 を使用するプロトコル B
191		(R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸	106 を使用するプロトコル B
192		(S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸	107 を使用するプロトコル B
193		2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸	18 を使用するプロトコル D
194		(R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-2-イル)酢酸	104 を使用するプロトコル D

【 0 3 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2. ROR γ t Gal 融合アッセイにおける ROR γ t インバーサアゴニストの IC₅₀ 値

化合物	ROR γ t (IC ₅₀)	化合物	ROR γ t (IC ₅₀)
9	A	29	NT
10	A	30	A
12	B	31	A
13	B	32	A
17	A	33	B
18	A	35	A
20	C	47	A
21	C	48	A
24	C	49	A
25	NT	50	B
28	B	51	A

A: IC₅₀ < 1 μ M; B: IC₅₀ = 1-10 μ M; C: IC₅₀ > 10 μ M; NT: 試験なし

【0388】

実施例 26: Gal 4 のマウスの初代 CD4⁺ T 細胞 Th17 の分化アッセイ

マウス初代リンパ球を、TH17 偏光条件下で刺激及び培養した。CD4⁺ T 細胞は、ROR γ t の発現、及び IL-17A などのこの主要な転写制御因子によって制御されたサイトカインの産生により、TH17 細胞へと分化する。ROR γ t インバーサアゴニストの存在下で、TH17 細胞分化を阻害し、IL-17A 産生の減少を ROR γ t 阻害の効率に定量的に関連づける。

【0389】

24 ウェルの組織培養プレートに 4 \times 10⁵ で一晩、2 μ g/mL の抗マウス CD3 で覆い、インキュベーション後に PBS により洗浄した。C57BL/6 マウス脾細胞の単個細胞浮遊液を、250 μ L の容量の 2 \times 10⁶ 細胞/ウェルでプレートに加えた。培地で希釈した化合物ストックを、4 倍の濃度及び 250 μ L の容量でウェルに加えた。Th17 極性化カクテル（最終濃度 10 μ g/mL の抗 CD28、5 μ g/mL の抗-IL-4、5 μ g/mL の抗 IFN γ 、1 μ g/mL の抗-IL-2、及び 40 ng/mL の rIL-6、10 ng/mL の rTGF- β 1）を、2 倍の濃度及び 500 μ L の容量でウェルに加え、4 日間にわたり、湿らされた 5% CO₂ インキュベーターの中、37 $^{\circ}$ C で細胞をインキュベートした。4 日目に、ゴルジ輸送体（Golgi Transporter）阻害剤を有する 2 μ L の 500 \times 細胞刺激カクテル（PMA/I）を 3 時間にわたり各ウェルに加え、その後で細胞内サイトカイン染色のために細胞を採取した。IL-17、IFN γ 、及び生存度染料に対して細胞を染色した。図 1 には、3 日間で 1.25 μ M の式（I）の化合物（化合物 B）の存在下での IL-17A + 細胞の 50% の減少を伴う Th17 細胞分化の阻害が示される。

【0390】

実施例 27: ラット薬物動態

式（I）、（Ia）、又は（Ib）の化合物の血漿薬物動態を、単回の静脈内投与及び異

なる経口製剤投与の後にオスのスプライングドローリーラットにおいて調べ、各投薬群のマウスは3匹である。静脈内投与のために1 mg / kgの投与量で2.5%のNMP、5%のSoluto1 HS-15、及び92.5%の通常生理食塩溶液で構成された溶液中で、及び、経口投与のために10 mg / kg投与量でクエン酸の溶液製剤（RO水中の6% w / v溶液）中で、化合物を製剤する。血液サンプル（およそ60 µL）を、抗凝固剤としてK2EDTAを用いて、0.08、0.25、0.5、1、2、4、8、12、及び24時間（静脈内）並びに0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、及び24時間（経口）で集めた。血漿サンプルを全血の遠心分離によって分離し、生物分析まで-70以下で保存した。アセトニトリル（ACN）を使用したタンパク質沈殿により分析のために全てのサンプルを処理し、目的にかなったLC / MS / MS方法により分析した。Phoenix WinNonlinの非コンパートメント分析ツール（バージョン6.3）を使用して薬物動態パラメータを算出した。

10

【0391】

図2は、式（I）の化合物（化合物A）の薬物動態プロットを示す。1 mg / kgの投与量でのラットへの単回静脈内投与の後、化合物Aは、0.58時間の平均排出半減期を伴う、高い血漿クリアランス（90.01 mL / 分 / kg、ラットにおける正常な肝臓血流 = 55 mL / 分 / kg）を示した。Vssは、体内全水分量（0.7 L / kg）の標準体積よりも4.2倍多かった。化合物Aの非活性化代謝産物の血漿濃度は最大12時間定量可能であった。

【0392】

10 mg / kgの投与量でのオスのスプライングドローリーラットへの単回経口投与の後、化合物Aの血漿濃度は、1.67時間の平均Tmaxにより最大8時間定量可能であった。経口溶液のバイオアベイラビリティは27%であった。化合物Aの非活性化代謝産物の血漿濃度は、2時間のTmaxにより最大24時間定量可能であった。

20

【0393】

実施例28：イミキモド（IMQ）で誘導されたマウス乾癬モデルにおけるインビボの効果式（I）、（Ia）、又は（Ib）の化合物を、マウスにおけるイミキモド（IMQ）で誘導された乾癬モデルにおいて試験し、それらの局所薬剤としてのインビボの効果を判定した。8 - 10週齢のメスのBalb / cマウスを、実験開始前に少なくとも7日間、順応させた。この期間中に、臨床的症状についてマウスを毎日観察した。麻酔前の0日目（D0）に動物を研究群へと無作為に割り当て、脱毛クリームを用いて背中の中毛を完全に除いた。動物の1つの群はナリーブ対照（未処置）として役立った。残り3つの群について、5%のイミキモドを含む62.5 mgのクリーム調製物の毎日の局所投与：マウスの毛のない背中への47 mgの投与、及び右耳への15.5 mgの投与を行い、IMQで誘導された乾癬のモデルを立証した。IMQ適用の前に4時間、5日間毎日、w / w 4%のエタノール、15%のDMI、0.5%のBHT（固体）、5%のプロピレングリコール、8.5%のグリセロール、10%のHPC（固体）、及び57%のPEG400（ビヒクル対照群における）の製剤、0.3、1、及び3%（w / v）での式（I）、（Ia）、又は（Ib）の代表的な化合物（研究群における）、或いは標準的なクロベタゾール（陽性対照群における）で、動物を処置した。乾癬の重症度をモニタリングし、修飾されたヒトスコアリングシステム、即ち、耳及び皮膚の紅斑、スケーリング及び厚みに関する測度からなる乾癬領域及び重症度の指標（PASI）を使用して毎日等級をつけた。研究機関の終わりに、最後の投与の24時間五、全ての動物を人道的に殺し、盲検的な組織病理学的スコアリングを、耳及び背中のH & E染色した組織切片上で病理学者によって実行した。

30

40

【0394】

図3 - 6は、この乾癬モデルにおける式（I）の化合物（化合物A）での処置から得られたインビボの効果の結果を示す。化合物Aで処置した全ての動物は、処置期間中に正常且つ活性である（皮膚刺激の兆候なし、姿勢、歩行、及び取扱い挙動に対する応答の変化なし、分泌物及び排泄物なし、正常な身体動作の表示）ことが分かった。病的状態又は死亡

50

は見られなかった。I M Qで処置したビヒクル対照群は、顕著な紅斑、鱗屑、及び厚みの増加を伴う全乾癬スコアの著しい増加を示した。背中 of 皮膚と耳の組織学切片は、大規模な免疫浸潤、角化症、及び膿疱形成を示した。クロベタゾールでの事前処置は、組織病理学スコアリングと同様に、乾癬スコア、耳及び背中 of 皮膚の厚みを著しく減少させた。化合物 A での事前処置は、3 つ全ての読み出しの用量依存性の減少を示した（化合物 A の 1 % の投与量は図面に示されない）。高用量の化合物 A で処置した群（3 % 投与量の化合物 A）からの応答は、クロベタゾール処置からの応答とは統計的に異ならなかった。

【0395】

実施例 29：軽度から中程度の乾癬の患者における式（I）、（I a）、又は（I b）の化合物の安全性、耐用性、及び薬物動態学を評価する第 I 相試験

10

この第 I 相試験の目的は、軽度から中程度の乾癬の患者における式（I）、（I a）、又は（I b）の化合物の局所投与の安全性、耐用性、及び薬物動態学を評価することである。

【0396】

患者：適格な被験体は、18 歳以上の男女である。

【0397】

基準：

包含基準：

- ・全体表領域（BSA）の 10 % 未満を覆う、尋常性乾癬の多数の治療可能な領域（即ち、病変が顔、頭皮、生殖器、又は皮下脂肪の上だけではない）、四肢及び / 又は胴 1 % の BSA における影響を受けた領域を有する、少なくとも 6 ヶ月間の尋常性乾癬の臨床診断。標的プラーク領域（TPA） 9 cm²、標的プラーク重症度（TPSS） 5、及び硬結サプスコア 2。

20

- ・男性参加者は 50 kg であり、女性参加者は 45 kg であるべきである；

BMI は 19 ~ 28 kg / m²（包括的）であるべきである。

- ・良好な健康において、主な臓器の疾患の病歴がなく、及び身体検査及びバイタルサインに異常が見られない

- ・非アレルギー性、薬物アレルギーの既知の履歴がない

- ・出産の可能性のある男性及び女性は、試験中に医師によって同意された避妊レジメンを使用することに合意しなければならない。ホルモン避妊薬を受ける女性の被験体は、研究中に同じ投与経路及び同じ投与量を用いて、過去 3 ヶ月に使用されたのと同じホルモン避妊薬を使用し続けなければならない

30

- ・研究参加前に書面のインフォームド・コンセントに署名をした。

除外基準：

- ・滴状乾癬、点状乾癬、紅皮性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬関節炎

- ・乾癬の臨床評価を妨げ又は被験体を危険に晒しかねない任意の皮膚科学的疾患、或いは、乾癬以外の他の深刻な皮膚科学的疾患を抱える。

- ・試験参加前に基礎的な処置を受けたことがある：2 週間の局所の抗乾癬処置、例えばコルチコステロイド、レチノイド酸、アントラノール（anthranol）、タール、角質溶解剤。4 週間のビタミン D アナログ又は局所的免疫調節因子での処置；24 時間の皮膚軟化剤又は化粧品；任意の乾癬ワクチン、又は任意の乾癬ワクチン試験に参加したことがある；12 週間のバイオリジクス処置、例えばアレファセプト、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、ウスチキヌマブ、エファリズマブ；4 週間の任意の光線療法又は全身療法、例えばコルチコステロイド、メトトレキサート、レチノイド酸、シクロスポリン；自然光又は人工 UV への長時間暴露、或いは、そのような曝露を受けることになる；12 週間の特定の臓器を傷つけると知られる薬物の使用；4 週間の任意の臨床試験に参加した、又は処置期間中に任意の試験に参加する予定がある；

40

- ・試験結果を混乱させかねない、任意の臨床的に有意な中枢神経、心臓、肝臓、腎、胃腸、呼吸器、代謝、又は筋骨格系の疾患の履歴、或いは他の病理学的 / 生理学的な疾病

- ・アラントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン > 1.5 の正常上限（ULN）、クレアチニン > ULN

50

・起立性低血圧、又はアレルギー性疾患（喘息、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎又は鼻炎）の履歴

- ・胸部 X 線検査によって実証された肺疾患
- ・物理的又は精神的な障害
- ・B 型肝炎表面抗原（H B s A g）、C 型肝炎、又は抗 H I V の試験に対して陽性
- ・治験薬の有効成分又は賦形剤に対しアレルギーがあると知られる
- ・過度の喫煙者（1 日当たり > 1 0 本のたばこ）、又は過度のアルコール摂取（4 5 0 m l のビール、1 5 0 m l のワイン、又は 5 0 m l の低アルコール中国酒に等しい、1 日当たり > 1 5 g の無水アルコール）
- ・茶、コーヒー、又はカフェイン含有飲料の過剰摂取（1 日当たり > 8 杯）
- ・薬物乱用者
- ・服薬遵守が低い
- ・妊娠中又は授乳期間中
- ・調査者の見解において登録が不適切な他の被験体。

10

【0398】

研究設計：

- ・割り当て：無作為化
- ・エンドポイント分類：安全性試験
- ・介入モデル：平行な割付
- ・遮蔽：二重盲検（被験体、調査者）
- ・主な目的：処置

20

【0399】

主要評価項目：

- ・軽度から中程度の乾癬の患者の安全性：有害事象（A E）の発生及び重症度、身体検査、生命徴候（温度、心拍数（H R）、B P、及び呼吸）；臨床検査室評価；（血清化学、血液学、C 反応性タンパク質、糞便、及び尿検査）；E C G

【0400】

副次的評価項目：

- ・処置部位における、軽度から中程度の乾癬の患者における耐性に関連する皮膚反応：等級ごとに記録される皮膚の刺激及びアレルギーの観察（赤み、腫れ、発疹、そう痒、疼痛を含む）

30

【0401】

他の評価項目：

- ・病変重症度

紅斑、鱗屑、軽度から中程度の乾癬の患者上の標的部位の厚み

- ・病変領域 [時間枠：2 8 日] [安全性問題として指定：なし]
- ・軽度から中程度の乾癬の患者における乾癬領域及び重症度の指標（P A S I）スコア [時間枠：2 8 日] [安全性問題として指定：なし]
- ・軽度から中程度の乾癬の患者における医師総合評価（P G A）[時間枠：2 8 日] [安全性問題として指定：なし]
- ・軽度から中程度の乾癬の患者における皮膚科学的な生活の質の指標（D L Q I）[時間枠：2 8 日] [安全性問題として指定：なし]
- ・軽度から中程度の乾癬の患者における式（I）、（I a）、又は（I b）の化合物のクリーム の 1 回量の観察された時間最大濃度（t m a x）[時間枠：1 2 時間] [安全性問題として指定：なし]
- ・軽度から中程度の乾癬の患者における式（I）、（I a）、又は（I b）の化合物のクリーム の 1 回量のされたピーク血漿濃度（C m a x）[時間枠：1 2 時間] [安全性問題として指定：なし]
- ・軽度から中程度の乾癬の患者における、時間ゼロ（0）から時間（t）までの、式（I）、（I a）、又は（I b）の化合物のクリーム の 1 回量の血漿濃度対時間曲線下面積（

40

50

AUC) [時間枠: 12時間] [安全性問題として指定: なし]

・軽度から中程度の乾癬の患者における、ゼロ(0)から無限()までの、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のクリーム of 1回量の血漿濃度対時間曲線下面積(AUC) [時間枠: 12時間] [安全性問題として指定: なし]

・軽度から中程度の乾癬の患者における式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のクリーム of 1回量の半減期($t_{1/2}$) [時間枠: 12時間] [安全性問題として指定: なし]

・軽度から中程度の乾癬の患者における式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のクリームの反復量の観察された時間最大濃度(t_{max}) [時間枠: 24時間] [安全性問題として指定: なし]

10

・軽度から中程度の乾癬の患者における式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のクリームの反復量の安定したピーク血漿濃度(C_{max}) [時間枠: 24時間] [安全性問題として指定: なし]

・軽度から中程度の乾癬の患者における、時間ゼロ(0)から時間(t)までの、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のクリームの反復量の血漿濃度対時間曲線下面積(AUC) [時間枠: 24時間] [安全性問題として指定: なし]

・軽度から中程度の乾癬の患者における、ゼロ(0)から無限()までの、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のクリームの反復量の血漿濃度対時間曲線下面積(AUC) [時間枠: 24時間] [安全性問題として指定: なし]

・軽度から中程度の乾癬の患者における式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のクリームの反復量の半減期($t_{1/2}$) [時間枠: 24時間] [安全性問題として指定: なし]

20

【0402】

30

40

50

【表 3 - 1】

群	割り付けられた介入
<p>実験: コホート 1-実験</p> <p>軽度から中程度の乾癬を抱える 8 人の患者を、4 週連続で毎日 2 回投与される、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の 0.5% 化合物のクリームを受けるように無作為化する。薬物を乾癬部位に局所投与する。</p>	<p>薬物: 式(I)、(Ia)、又は(Ib)の 0.5% 化合物のクリーム</p> <p>毎日 2 回の局所投与</p> <p>他の名称: 他の名称なし</p>
<p>プラセボ比較対照: コホート 1-プラセボ</p> <p>軽度から中程度の乾癬を抱える 2 人の患者を、4 週連続で毎日 2 回投与される、マッチングプラセボ (matching placebo) を受けるように無作為化する。薬物を乾癬部位に局所投与する。</p>	<p>薬物: プラセボ</p> <p>毎日 2 回の局所投与</p> <p>他の名称: ブランククリーム (Blank cream)</p>
<p>実験: コホート 2-実験</p> <p>軽度から中程度の乾癬を抱える 8 人の患者を、4 週連続で毎日 2 回投与される、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の 1.0% 化合物のクリームを受けるように無作為化する。薬物を乾癬部位に局所投与する。</p>	<p>薬物: 式(I)、(Ia)、又は(Ib)の 1.0% 化合物のクリーム</p> <p>毎日 2 回の局所投与</p> <p>他の名称: 他の名称なし</p>
<p>プラセボ比較対照: コホート 2-プラセボ</p> <p>軽度から中程度の乾癬を抱える 2 人の患者を、4 週連続で毎日 2 回投与される、マッチングプラセボを受けるように無作為化する。薬物を乾癬部位に局所投与する。</p>	<p>薬物: プラセボ</p> <p>毎日 2 回の局所投与</p> <p>他の名称: ブランククリーム</p>
<p>実験: コホート 3-実験</p> <p>軽度から中程度の乾癬を抱える 8 人の患者を、4 週連続で毎日 2 回投与される、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の 2.0% 化合物のクリームを受けるように無作為化する。薬物を乾癬部位に局所投与する。</p>	<p>薬物: 式(I)、(Ia)、又は(Ib)の 2.0% 化合物のクリーム</p> <p>毎日 2 回の局所投与</p> <p>他の名称: 他の名称なし</p>

【 0 4 0 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

<p>プラセボ比較対照: コホート 3-プラセボ</p> <p>軽度から中程度の乾癬を抱える 2 人の患者を、4 週連続で毎日 2 回投与される、又はを受けるように無作為化する。薬物を乾癬部位に局所投与する。</p>	<p>薬物: プラセボ</p> <p>毎日 2 回の局所投与</p> <p>他の名称: ブランククリーム</p>
<p>実験: コホート 4-実験</p> <p>軽度から中程度の乾癬を抱える 8 人の患者を、4 週連続で毎日 2 回投与される、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の 4.0% 化合物のクリームを受けるように無作為化する。薬物を乾癬部位に局所投与する。</p>	<p>薬物: 式(I)、(Ia)、又は(Ib)の 4.0% 化合物のクリーム</p> <p>毎日 2 回の局所投与</p> <p>他の名称: 他の名称なし</p>
<p>プラセボ比較対照: コホート 4-プラセボ</p> <p>軽度から中程度の乾癬を抱える 2 人の患者を、4 週連続で毎日 2 回投与されるマッチングプラセボを受けるように無作為化する。薬物を乾癬部位に局所投与する。</p>	<p>薬物: プラセボ</p> <p>毎日 2 回の局所投与</p> <p>他の名称: ブランククリーム</p>

10

20

【 0 4 0 4 】

本明細書に記載の実施例及び実施形態は、例示目的のためだけのものであり、幾つかの実施形態では、様々な修正又は変更は、開示の範囲、及び添付の請求項の範囲に含まれるべきものである。

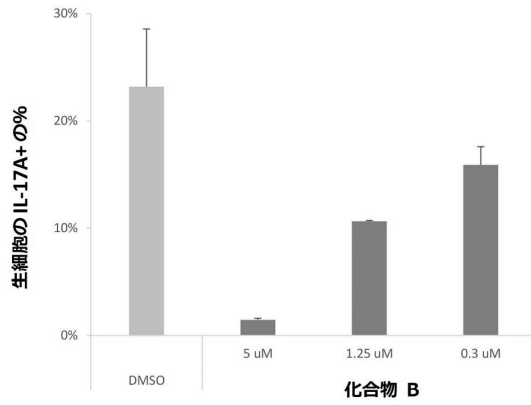
30

40

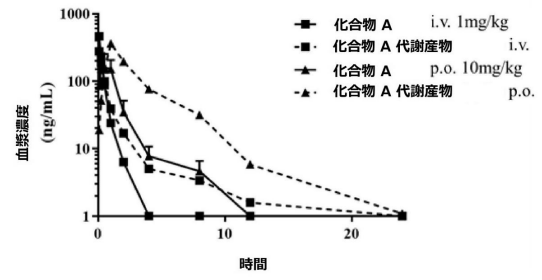
50

【図面】

【図 1】

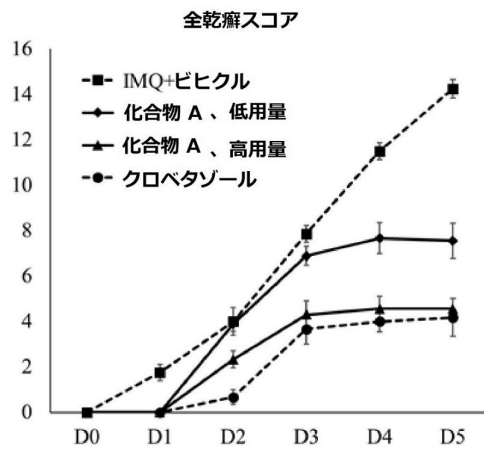


【図 2】

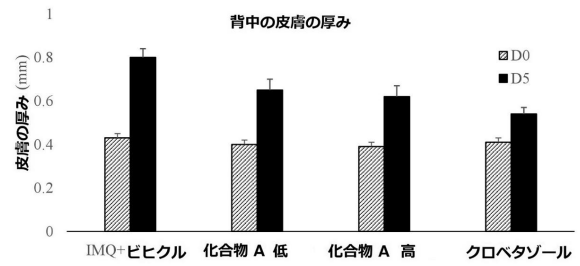


10

【図 3】



【図 4】



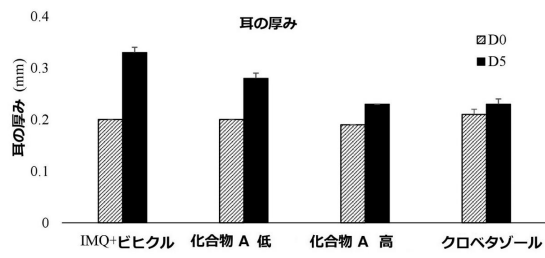
20

30

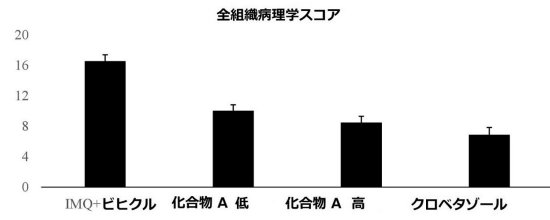
40

50

【図 5】



【図 6】



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	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/08	(2006.01)	A 6 1 P	17/08	
A 6 1 P	17/10	(2006.01)	A 6 1 P	17/10	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

3 3 3 2

(72)発明者 モハン , ラジュ

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニータス カミニート・リカルド 3 1 2 5

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献

米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 1 8 7 5 5 4 (U S , A 1)

特表 2 0 1 5 - 5 2 2 0 5 7 (J P , A)

特表 2 0 1 1 - 5 2 0 8 3 7 (J P , A)

Xue, Xiao-xian; Zhang, Yan; Xu, Yong; Song, Hong-rui , Synthesis and preliminary bioactivities evaluation of retinoic acid-related orphan receptor inhibitors , Zhongguo Yaowu Huanxue Zazhi , 2014年 , 24(4) , 279-285

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)