

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7301840号
(P7301840)

(45)発行日 令和5年7月3日(2023.7.3)

(24)登録日 令和5年6月23日(2023.6.23)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 261/08 (2006.01)

C 0 7 D 261/08

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 27 (全133頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-533679(P2020-533679)

(86)(22)出願日 平成30年12月18日(2018.12.18)

(65)公表番号 特表2021-507896(P2021-507896
A)

(43)公表日 令和3年2月25日(2021.2.25)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/066128

(87)国際公開番号 WO2019/126099

(87)国際公開日 令和1年6月27日(2019.6.27)

審査請求日 令和3年12月17日(2021.12.17)

(31)優先権主張番号 62/607,407

(32)優先日 平成29年12月19日(2017.12.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 391015708

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

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100162695

最終頁に続く

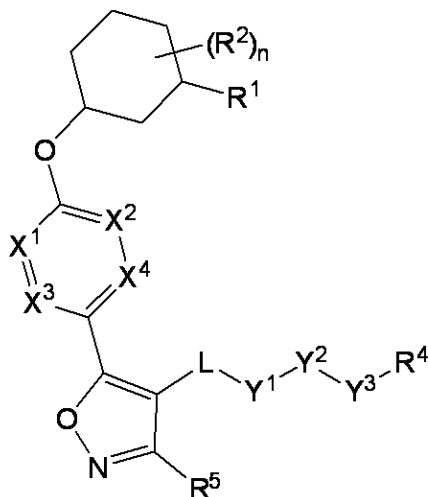
(54)【発明の名称】 LPAアンタゴニストとしてのイソキサゾールN結合カルバモイルシクロヘキシル酸

(57)【特許請求の範囲】

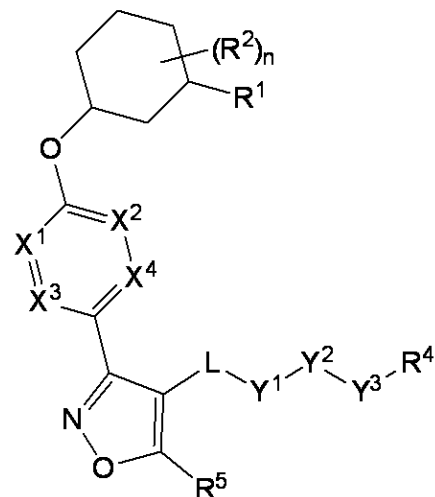
【請求項1】

式(Ia)または式(Ib)：

【化1】



(Ia) または



(Ib)

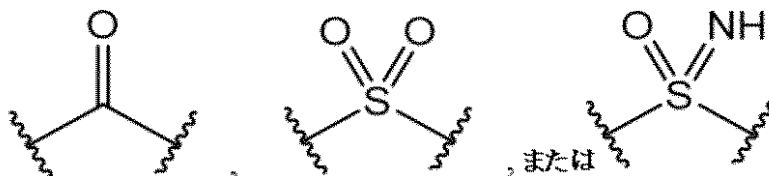
【式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、それぞれ独立して、 CR^6 またはNであり；但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 、または X^4 のうち2つ以下がNであり；

Y^1 は、Oまたは NR^3 であり；

Y^2 は、

【化2】



10

であり；

Y^3 は、Oまたは NR^{4a} であり；但し、(1) Y^1 および Y^3 は、同時にOでなく、(2) Y^2 がC(O)である場合、 Y^1 はOでなく；

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

R^1 は、 $(-CH_2)_a R^9$ であり；

aは、0または1の整数であり；

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

20

nは、0、1、または2の整数であり；

R^3 および R^{4a} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^4 は、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} 重水素化アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{1-10} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、6から10員のアリール、3から8員のヘテロシクリル、 $-(C_{1-6}$ アルキレン) $-(C_{3-8}$ シクロアルキル)、 $-(C_{1-6}$ アルキレン) $-(6から10員のアリール)$ 、 $-(C_{1-6}$ アルキレン) $-(3から8員のヘテロシクリル)$ 、または $-(C_{1-6}$ アルキレン) $-(5から6員のヘテロアリール)$ であり；ここで、アルキル、アルキレン、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールのそれぞれは、それ自体で、または基の一部として、独立して、0～3個の R^8 で置換され；あるいは、 R^3 および R^4 は、それらが結合するNおよびOと一緒にあって、0～3個の R^8 で置換された4～9員のヘテロ環式環基を形成し；

30

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；あるいは、 R^3 および R^5 は、それらが結合する原子と一緒にあって、5～8員のヘテロ環式環を形成し；

40

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

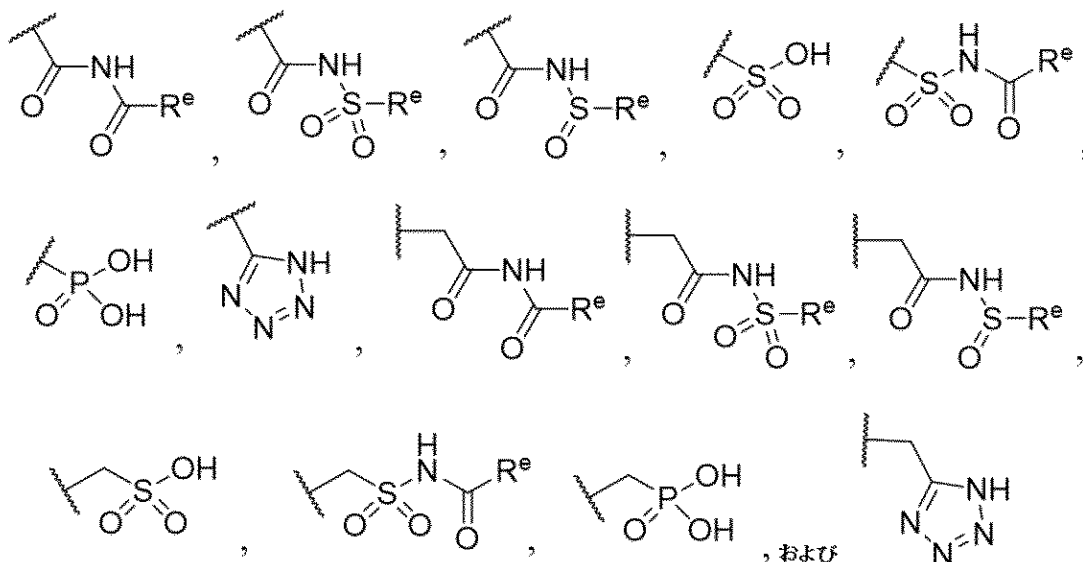
R^8 は、それぞれ独立して、重水素、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェニル、または5～6員のヘテロアリールであり；あるいは、2つの R^8 は、それらが結合する原子と一緒にあって、3～6員の炭素環式環、または3～6員のヘテロ環式環を形成し、これらのそれぞれは、独

50

立して、0～3個の R^{12} で置換され；

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

【化3】



10

20

から選択され；

R^e は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、またはハロアルコキシアルキルであり；

R^{10} は、水素または C_{1-10} アルキルであり；

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

R^{12} は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェニル、または5～6員のヘテロアリアルである。]

30

で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

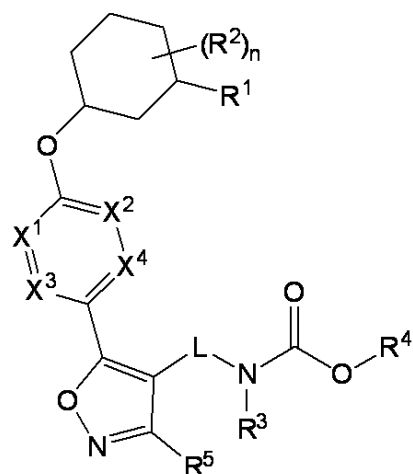
【請求項2】

式(I' a)または(I' b)：

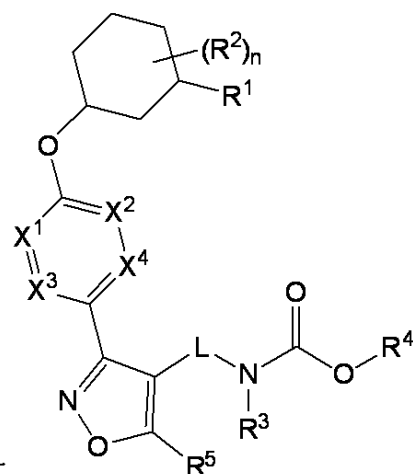
40

50

【化 4】



(I'a) または



(I'b)

によって表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

n が 0 である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

R^1 が CO_2H である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

R^5 が C_{1-4} アルキルであり；あるいは、 R^3 および R^5 が、それらが結合する原子と一緒に、5 ～ 8 員のヘテロ環式環を形成する、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

R^4 が、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-(\text{C}_{1-4}$ アルキレン) $-(\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル)、またはベンジルであり；ここで、アルキル、アルキレン、シクロアルキル、およびベンジルは、それぞれ独立して、0 ～ 3 個の R^8 で置換され；

R^8 が、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；あるいは、2 つの R^8 が、それらが結合する原子と一緒に、3 ～ 6 員の炭素環式環を形成する、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

X^1 が CR^6 であり、ここで、 R^6 が水素または C_{1-4} アルキルである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

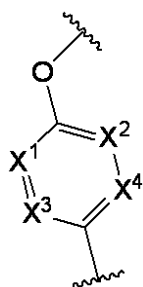
X^3 が N である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 が CR^6 であり、ここで、 R^6 がそれぞれ独立して、水素または C_{1-4} アルキルである、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

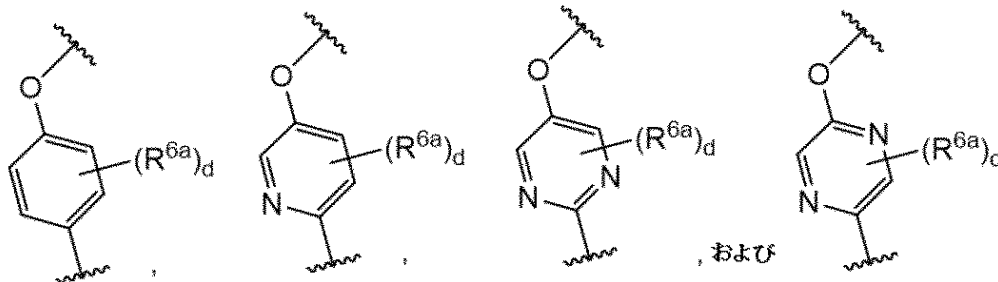
【化 5】



10

基が、

【化 6】



20

から選択され；

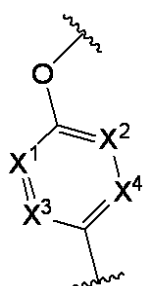
R^{6a} が、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

d が、0、1、または2の整数である、

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 11】

【化 7】



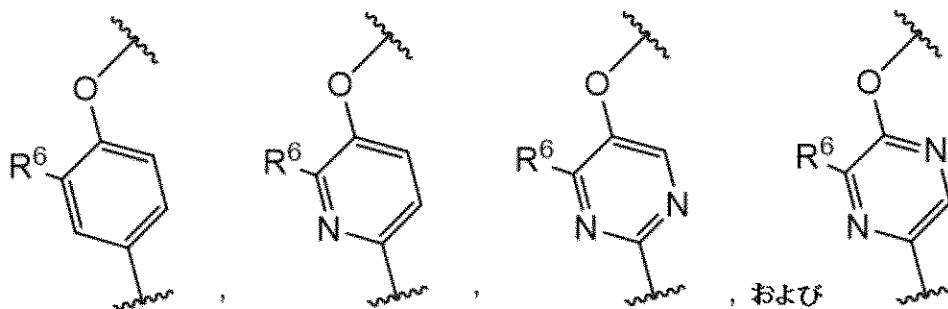
30

基が、

40

50

【化 8】



10

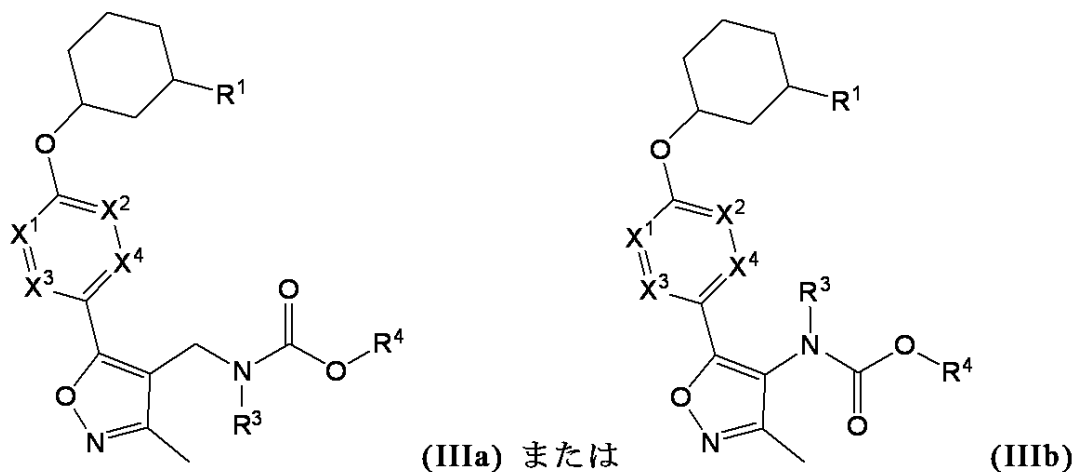
から選択され；

R^6 が、それぞれ独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシである、請求項 10 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 12】

式 (IIIa) または式 (IIIb)：

【化 9】



20

30

[式中、

R^3 は、水素または CH_3 であり；

R^1 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に定義されるものと同じである。]

によって表される、請求項 1 または 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

40

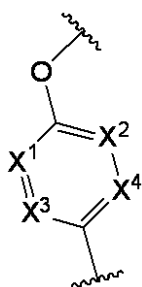
【請求項 13】

R^1 が CO_2H である、請求項 12 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 14】

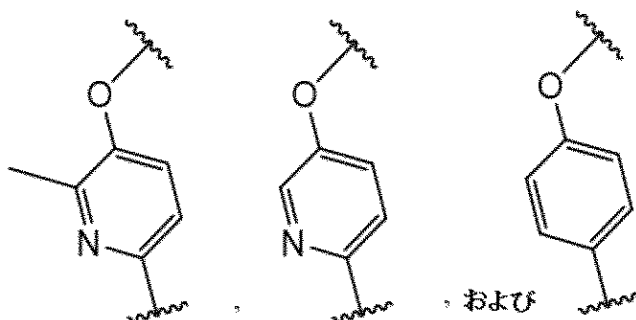
50

【化 10】



基が、

【化 11】



から選択される、請求項 12 または 13 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

R^4 が、 C_{3-10} アルキル、 C_{3-10} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-(C_{1-4}$ アルキレン) $-(C_{1-3}$ アルコキシ)、 $-(C_{1-4}$ アルキレン) $-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、または $-(C_{1-4}$ アルキレン) $-$ フェニルであり；ここで、アルキル、アルキレン、シクロアルキル、およびフェニルは、それぞれ独立して、0～3 個の R^8 で置換され；

R^8 が、それぞれ独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシである、

請求項 12 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 16】

R^4 が、 C_{3-10} アルキル、 C_{3-10} ハロアルキル、シクロブチル、シクロペンチル、 $-(CH_2)_{1-2}-(C_{1-3}$ アルコキシ)、 $-(CHR^{8a})_{1-2}$ シクロプロピル、 $-(CHR^{8a})$ シクロブチル、または $-(CHR^{8a})$ フェニルであり；ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびフェニルは、それぞれ独立して、0～3 個の R^8 で置換され、

R^{8a} が、それぞれ独立して、水素またはメチルであり；

R^8 が、それぞれ独立して、ハロまたは C_{1-4} アルキルである、

請求項 12 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 17】

下記：

(1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - ((((4 - フルオロベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 1) ；

(1 S, 3 S) - 3 - (4 - (4 - ((((3, 3 - ジメチルブトキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) フェノキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 2) ;

(1 S, 3 S) - 3 - ((6 - (4 - ((((3 - フルオロベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 3) ;

(1 S, 3 S) - 3 - ((6 - (4 - ((((3 - クロロベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 4) ;

(1 S, 3 S) - 3 - ((6 - (3 - メチル - 4 - ((((3 - メチルベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) メチル) イソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 5) ;

(1 S, 3 S) - 3 - ((6 - (4 - ((((3, 3 - ジメチル - ブトキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 6) ;

(1 S, 3 S) - 3 - ((6 - (4 - ((((シクロブチル - メトキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 7) ;

(1 S, 3 S) - 3 - ((6 - (4 - ((((3, 3 - ジメチル - シクロブチル) メトキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 8) ;

(1 R, 3 R) - 3 - (4 - (4 - ((((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) フェノキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 9) ;

(1 R, 3 R) - 3 - (4 - (4 - ((((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) フェノキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 10) ;

(1 S, 3 S) - 3 - (4 - (4 - ((((3 - クロロベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) フェノキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 11) ;

(1 S, 3 S) - 3 - (4 - (4 - ((((4 - クロロベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) フェノキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 12) ;

(1 S, 3 S) - 3 - (4 - (4 - ((((ベンジルオキシ) カルボニル) (メチル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) フェノキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 13) ;

(1 S, 3 S) - 3 - (4 - (3 - メチル - 4 - ((((2 - メチル - シクロプロピル) メトキシ) カルボニル) アミノ) メチル) イソキサゾール - 5 - イル) フェノキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 14) ;

(±) - トランス - 3 - (4 - (4 - ((((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) フェノキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 15) ;

(1 R, 3 R) - 3 - (4 - (3 - メチル - 4 - ((((S) - 1 - フェニルエトキシ) カルボニル) アミノ) メチル) イソキサゾール - 5 - イル) フェノキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 16) ;

(1 R, 3 R) - 3 - (4 - (3 - メチル - 4 - ((((R) - 1 - フェニルエトキシ) カルボニル) アミノ) メチル) イソキサゾール - 5 - イル) フェノキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 17) ;

トランス - (±) - 3 - (4 - (4 - ((((4 - フルオロ - ベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) フェノキシ) シク

10

20

30

40

50

ロヘキサンカルボン酸（実施例 18）；

（±）－トランス－3－（4－（4－（（（（2－フルオロベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－3－メチルイソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸（実施例 19）；

（±）－トランス－3－（4－（4－（（（（2－クロロベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－3－メチルイソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸（実施例 20）；

（±）－トランス－3－（4－（4－（（（（3－フルオロベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－3－メチルイソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸（実施例 21）；

（±）－トランス－3－（4－（4－（（（イソブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－3－メチルイソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸（実施例 22）；

（±）－トランス－3－（4－（4－（（（ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－3－メチルイソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸（実施例 23）；

（±）－トランス－3－（4－（4－（（（イソペンチルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－3－メチルイソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸（実施例 24）；

（1R, 3R）－3－（4－（3－メチル－4－（（（2－メチルブトキシ）カルボニル）アミノ）メチル）イソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸（実施例 25）；

（±）－トランス－3－（4－（3－メチル－4－（（（ネオペンチルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）イソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸（実施例 26）；

（1R, 3R）－3－（4－（4－（（（1－シクロプロピルエトキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－3－メチルイソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸（実施例 27）；

（±）－トランス－3－（4－（4－（（（2－シクロプロピルエトキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－3－メチルイソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸（実施例 28）；

（±）－トランス－3－（4－（4－（（（シクロブチルメトキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－3－メチルイソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸（実施例 29）；

（±）－トランス－3－（4－（3－メチル－4－（（（R）－1－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）イソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサン－1－カルボン酸（実施例 30）；

（±）－シス－3－（4－（3－メチル－4－（（（R）－1－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）イソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサン－1－カルボン酸（実施例 31）；

（±）－トランス－3－（4－（4－（（（R）－1－シクロプロピルエトキシ）カルボニル）アミノ）－3－メチルイソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサン－1－カルボン酸（実施例 32）；

（±）－シス－3－（4－（4－（（（R）－1－シクロプロピルエトキシ）カルボニル）アミノ）－3－メチルイソキサゾール－5－イル）フェノキシ）シクロヘキサン－1－カルボン酸（実施例 33）；

（1S, 3S）－3－（（6－（4－（（（R）－1－シクロプロピルエトキシ）カルボニル）アミノ）－3－メチルイソキサゾール－5－イル）ピリジン－3－イル）オキシ）シクロヘキサン－1－カルボン酸（実施例 34）；

（1S, 3S）－3－（（6－（4－（（3－ベンジルウレイド）メチル）－3－メチ

10

20

30

40

50

ルイソキサゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 35) ;

(1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - (((ヘキシロキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 36) ;

(1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - ((((3, 5-ジフルオロベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 37) ;

(1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - (((シクロペンチルオキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 38) ;

(1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - (((イソブトキシカルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール-5-イル) - 2 - メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 39) ;

(1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - (((イソブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール-5-イル) - 2 - メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 40) ;

(1S, 3S) - 3 - ((2 - メチル-6 - (3 - メチル-4 - ((プロボキシカルボニル) アミノ) メチル) イソキサゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 41) ;

(1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - (((ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール-5-イル) - 2 - メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 42) ;

(1S, 3S) - 3 - ((2 - メチル-6 - (3 - メチル-4 - (((ペンチルオキシ) カルボニル) アミノ) メチル) イソキサゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 43) ;

(1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - (((ヘキシロキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール-5-イル) - 2 - メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 44) ;

(1S, 3S) - 3 - ((2 - メチル-6 - (3 - メチル-4 - (((ネオペンチルオキシ) カルボニル) アミノ) メチル) イソキサゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 45) ;

(1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - (((2-メトキシエトキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール-5-イル) - 2 - メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 46) ;

(1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - (((イソプロポキシカルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール-5-イル) - 2 - メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 47) ;

(1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール-5-イル) - 4 - メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 48) ;

(1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) (メチル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール-5-イル) - 2 - メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (実施例 49) ;

(1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - (((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール-5-イル) - 2 - メチルピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 50) ;

(1S, 3S) - 3 - ((2 - メチル-6 - (3 - メチル-4 - ((フェニルメチル) スルホンアミド) メチル) イソキサゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例 51) ;

10

20

30

40

50

(±) -トランス-3-((5-(4-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピラジン-2-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例52) ;

(1S, 3S)-3-((6-(3-メチル-4-(((2-フェニルエチル)スルホンアミド)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例53) ;

(1S, 3S)-3-((6-(3-メチル-4-((3-フェニルプロパンアミド)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例54) ;

(1S, 3S)-3-((6-(3-メチル-4-(((S)-ペンタン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例55) ;

(1S, 3S)-3-((6-(4-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例56) ;

(1R, 3R)-3-((6-(4-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例57) ;

(1S, 3S)-3-((6-(3-メチル-4-(((R)-ペンタン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例58) ;

(1S, 3S)-3-((6-(4-(((3,3-ジメチルシクロブトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例59) ;

(1S, 3S)-3-((6-(4-(((ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例60) ;

(1S, 3S)-3-((6-(3-メチル-4-(((S)-2-メチルブトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例61) ;

(1S, 3S)-3-((6-(4-(((2-シクロプロピル-エトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例62) ;

(1S, 3S)-3-((6-(4-(((2,2-ジメチルシクロプロピル)メトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例63) ;

(1S, 3S)-3-((6-(4-(((ベンジルオキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例64) ; および

(1S, 3S)-3-((6-(4-(((ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (実施例65) ;

から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項18】

請求項1～17のいずれか1項に記載の1つ以上の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物；および薬学的に許容可能な担体、もしくは希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項19】

請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、

10

20

30

40

50

もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を含む、治療において用いるための医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を含む、リゾホスファチジン酸受容体 1 (LPA₁) の調節不全に関連する疾患、障害、または病状の治療に用いるための医薬組成物。

【請求項 21】

疾患、障害、または病状が、病理学的線維症、移植片拒絶、癌、骨粗鬆症、または炎症性疾患である、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

病理学的線維症が、肺、肝臓、腎臓、心臓、真皮、眼、または脾線維症である、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

疾患、障害、または病状が、特発性肺線維症 (IPF)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、および全身性硬化症である、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

癌が、膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、頸、結腸、子宮内膜、食道、胆嚢、生殖器、泌尿生殖器、頭部、腎臓、喉頭、肝臓、肺、筋肉組織、頸部、口腔または鼻粘膜、卵巣、脾臓、前立腺、皮膚、脾臓、小腸、大腸、胃、精巣、または甲状腺である、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を含む、その必要がある哺乳動物における線維症の治療に用いるための医薬組成物。

【請求項 26】

線維症が、特発性肺線維症 (IPF)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、および全身性硬化症である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を含む、その必要がある哺乳動物における肺線維症、特発性肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、腎線維症、急性腎障害、慢性腎臓病、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝炎、皮膚線維症、腸線維症、乳癌、脾臓癌、卵巣癌、前立腺癌、神経膠芽腫、骨癌、結腸癌、腸癌、頭頸部癌、黒色腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、癌性疼痛、腫瘍転移、移植臓器拒絶、強皮症、眼線維症、加齢黄斑変性症、糖尿病網膜症、コラーゲン性血管疾患、アテローム性動脈硬化症、レイノー現象、または神経障害性疼痛の治療において用いるための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、米国仮特許出願第 62 / 607, 407 号 (2017 年 12 月 19 日出願) の優先権の利益を主張し；その全体の内容が、参照によって本明細書に援用される。

【0002】

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

【背景技術】

【0003】

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

【0004】

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

【0005】

LPAは真核および原核細胞の両方において、リン脂質生合成の前駆体として長い間既知であったが、LPAは活性化細胞、特に血小板によって素早く生産および放出され、特定の細胞表面受容体に作用することによって標的細胞に影響を及ぼすシグナル伝達分子として、最近になって明らかになってきた (例えば、Moolenaar et al., BioEssays, 2004, 26, 870–881, and van Leewen et al., Biochem. Soc. Trans., 2003, 31, 1209–1212を参照されたい)。小胞体内でさらに複雑なリン脂質に合成および加工されることに加えて、LPAは細胞活性化に従い、既存のリン脂質の加水分解を通して生成することができる: 例えば、sn-2位は一般的に脱アシル化によって脂肪酸残基が無く、sn-1ヒドロキシルのみがエステル化されて脂肪酸になる。さらに、多くの腫瘍型がオートタキシンを増加させるため、LPAの生成において重要な酵素であるオートタキシン (LysopLD/NPP2) は癌遺伝子の産物でありうる (Brindley, D., J. Cell Biochem. 2004, 92, 900–12)。高感度および特異的LC/MSおよびLC/MS/MS法を用いた定量などの、ヒト血漿および血清、並びにヒト気管支肺胞洗浄液 (BALF) におけるLPAの濃度が報告されている (Baker et al. Anal. Biochem., 2001, 292, 287–295; Onorato et al., J. Lipid Res., 2014, 55, 1784–1796)。

【0006】

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

【0007】

線維症は、細胞外マトリックス (ECM) の過剰な蓄積および不十分な再吸収をもたらす、制御不能な組織治癒プロセスの結果であり、最終的に末端器官不全をもたらす (Rockey, D. C., et al., New Engl. J. Med., 2015, 372, 1138–1149)。LPA₁受容体が発性肺線維症 (IPF) 患者において過剰発現していることが報告されている。LPA₁受容体ノックアウトマウスは、ブレオマイシン誘導性肺線維症から保護された (Tager et

10

20

30

40

50

al., Nature Med., 2008, 14, 45–54)。L P A₁アンタゴニスト、BMS-986020は、I P F患者における26週間の臨床試験で、FVC率（努力肺活量）の低下を有意に減少させることが示された（Palmer et al., Chest, 2018, 154, 1061–1069）。L P A経路阻害剤（例えば、L P A₁アンタゴニスト）は、ラットモデルにおいて、肝細胞癌の治療における、化学防御抗線維化薬であることが示された（Nakagawa et al., Cancer Cell, 2016, 30, 879–890）。

【0008】

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

【発明の概要】

【0009】

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

本発明はまた、本発明の化合物を製造するための方法および中間体を提供する。

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

【0010】

本発明の化合物は、L P Aが役割を果たす病状の治療に用いられうる。

本発明の化合物は治療に用いられうる。

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

【0011】

別の局面において、本発明は臓器（肝臓、腎臓、肺、心臓など、並びに皮膚）の線維症、肝臓疾患（急性肝炎、慢性肝炎、肝線維症、肝硬変、門脈圧亢進症、再生不全、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、肝機能低下、肝臓血流障害など）、細胞増殖性疾患 [癌（固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維症、骨髄腫、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、白血病、慢性リンパ性白血病（C L L）など）および癌細胞の浸潤性転移など]、炎症性疾患（乾癬、腎症、肺炎など）、消化管疾患（過敏性腸症候群（I B S）、炎症性腸疾患（I B D）、膵臓分泌機能異常など）、腎臓疾患、尿路関連疾患（良性前立腺過形成または神経因性膀胱疾患に関連する症状、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病に由来する症状、下部尿路症状（下部尿路閉塞など）、下部尿路の炎症性疾患、排尿障害、頻尿など）、膵臓疾患、異常血管形成関連疾患（動脈性閉塞など）、強皮症、脳関連疾患（脳梗塞、脳出血など）、神経障害性疼痛、末梢ニューロパチーなど、眼疾患（加齢黄斑変性症（A M D）、糖尿病網膜症、増殖性硝子体網膜症（P V R）、瘢痕性類天疱瘡、緑内障手術傷痕など）を治療する方法を対象にする。

【0012】

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

【0013】

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

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

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

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

【0014】

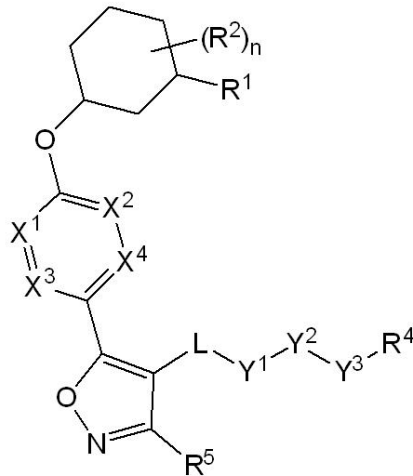
本発明の詳細な説明

I. 本発明の化合物

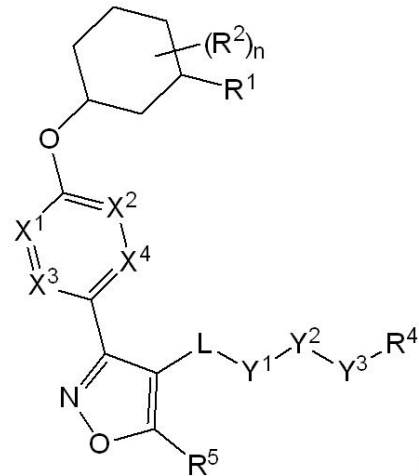
ある局面において、本発明は、とりわけ式(Ia)または(Ib)：

10

【化1】



(Ia) または



(Ib)

20

【式中、

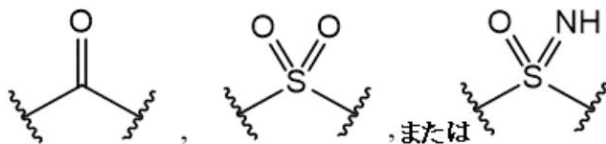
X¹、X²、X³、およびX⁴は、それぞれ独立して、C⁶またはNであり；但し、X¹、X²、X³、またはX⁴のうち2つ以上は、Nでなく；

Y¹は、OまたはNR³であり；

Y²は、

30

【化2】



であり；

Y³は、OまたはNR^{4a}であり；但し、(1) Y¹およびY³は、同時にOでなく、(2) Y²がC(O)である場合、Y¹はOでなく；

40

Lは、共有結合、または0～4個のR⁷で置換されたC₁₋₄アルキレンであり；

R¹は、(−CH₂)_aR⁹であり；

aは、0または1の整数であり；

R²は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆ヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、またはハロアルコキシであり；

nは、0、1、または2の整数であり；

R³およびR^{4a}は、独立して、水素、C₁₋₆アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、

50

またはハロアルコキシであり；

R^4 は、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} 重水素化アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{1-10} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、6～10員のアリール、3～8員のヘテロシクリル、 $-(C_{1-6}$ アルキレン) $-(C_{3-8}$ シクロアルキル)、 $-(C_{1-6}$ アルキレン) $-(6\sim 10$ 員のアリール)、 $-(C_{1-6}$ アルキレン) $-(3\sim 8$ 員のヘテロシクリル)、または $-(C_{1-6}$ アルキレン) $-(5\sim 6$ 員のヘテロアリール)であり；ここで、アルキル、アルキレン、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールのそれぞれは、それ自体で、または他の基の一部として、独立して、0～3個の R^8 で置換され；あるいは、 R^3 および R^4 は、それらが結合するNおよびOと一緒にあって、0～3個の R^8 で置換された4～9員のヘテロ環式環基を形成し；

10

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；あるいは、 R^3 および R^5 は、それらが結合する原子と一緒にあって、5～8員のヘテロ環式環を形成し；

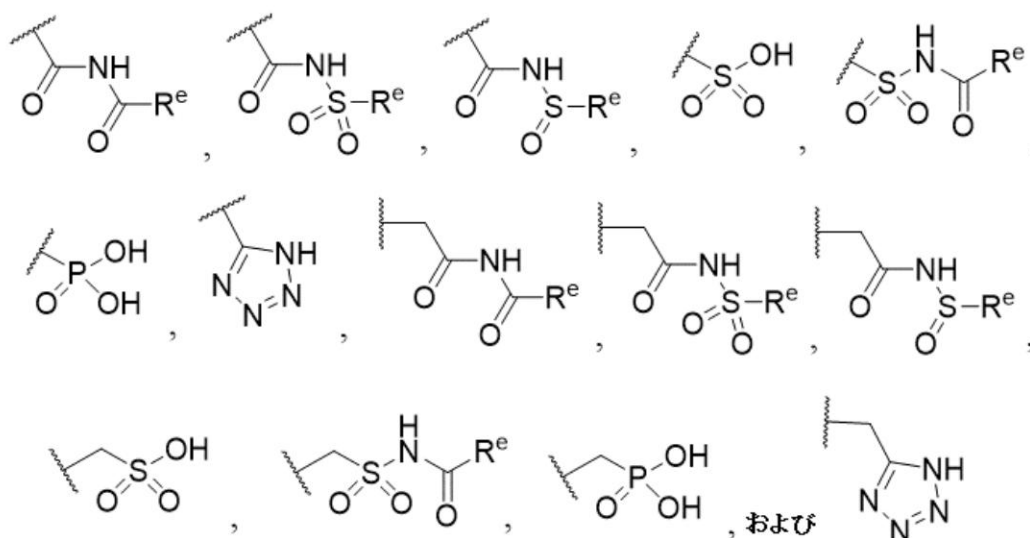
R^7 は、ハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^8 は、それぞれ独立して、重水素、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェニル、または5～6員のヘテロアリールであり；あるいは、2つの R^8 は、それらが結合する原子と一緒にあって、3～6員の炭素環式環、または3～6員のヘテロ環式環を形成し、これらのそれぞれは、独立して、0～3個の R^{12} で置換され；

20

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

【化3】



30

40

から選択され；

R^e は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、またはハロアルコキシアルキルであり；

R^{10} は、水素または C_{1-10} アルキルであり；

R^{11a} および R^{11b} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル

50

、アミノアルキル、アルコシアルキル、ハロアルコシアルキル、アルコシ、またはハロアルコシであり；

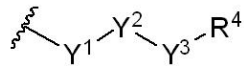
R^{12} は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロシアルキル、アミノアルキル、アルコシアルキル、ハロアルコシアルキル、アルコシ、ハロアルコシ、フェニル、または5～6員のヘテロアリールである。]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物提供する。

【0015】

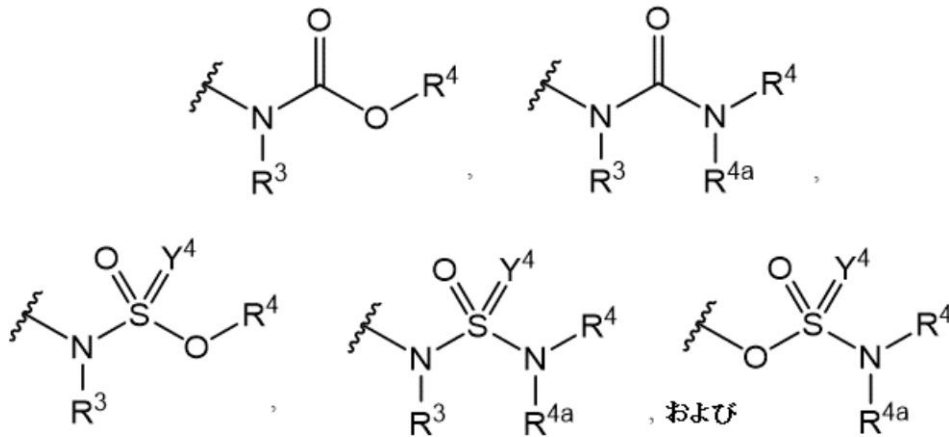
式 (I a) または (I b) のある実施態様において、

【化4】



基は、

【化5】



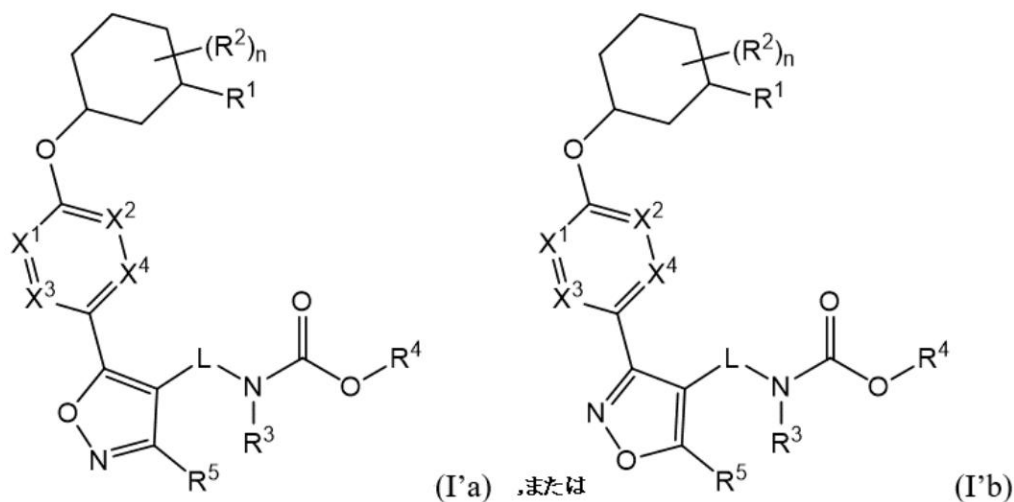
から選択され；

Y^4 は、OまたはNHである。

【0016】

式 (I a) または (I b) の前記の実施態様のいずれか1つにおいて、化合物は、式 (I' a) または (I' b) ；

【化6】



10

20

30

40

50

で表される。

【0017】

式 (I a)、(I b)、(I' a)、または (I' b) の前記の実施態様のいずれか1つにおいて、Lはメチレンである。

式 (I a)、(I b)、(I' a)、または (I' b) の前記の実施態様のいずれか1つにおいて、 X^1 は CR^6 であり、ここで、 R^6 は、水素または C_{1-4} アルキル、例えば、メチルである。

【0018】

式 (I a)、(I b)、(I' a)、または (I' b) の前記の実施態様のいずれか1つにおいて、nは0である。

式 (I a)、(I b)、(I' a)、または (I' b) の前記の実施態様のいずれか1つにおいて、aは0である。

【0019】

式 (I a)、(I b)、(I' a)、または (I' b) の前記の実施態様のいずれか1つにおいて、 R^1 は CO_2H である。

式 (I a)、(I b)、(I' a)、または (I' b) の前記の実施態様のいずれか1つにおいて、 R^5 は C_{1-4} アルキルであり；あるいは、 R^3 および R^5 は、それらが結合する原子と一緒に、5～8員のヘテロ環式環を形成する。ある実施態様において、 R^5 はメチルである。

【0020】

式 (I a)、(I b)、(I' a)、または (I' b) の前記の実施態様のいずれか1つにおいて、 R^4 は、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-(C_{1-4}$ アルキレン) $-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、またはベンジルであり；ここで、アルキル、アルキレン、シクロアルキル、およびベンジルは、それぞれ独立して、0～3個の R^8 で置換され； R^8 は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；あるいは、2つの R^8 は、それらが結合する原子と一緒に、3～6員の炭素環式環を形成する。アルキルおよびアルキレンは、それぞれ独立して、直鎖または分岐鎖であり；ベンジルのメチレンおよびフェニル基は、それぞれ独立して、0～3個の R^8 で置換されている。

【0021】

式 (I a)、(I b)、(I' a)、または (I' b) の前記の実施態様のいずれか1つにおいて、化合物は、式 (II a)、(II b)、(II c)、(II d)、(II e)、または (II f)：

10

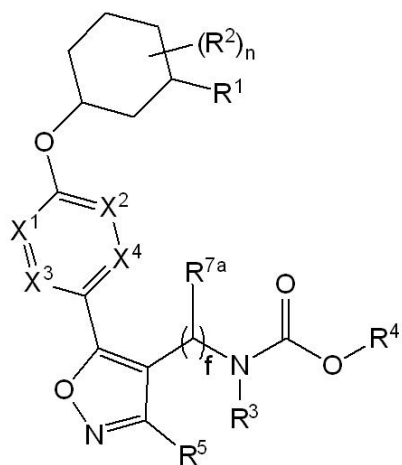
20

30

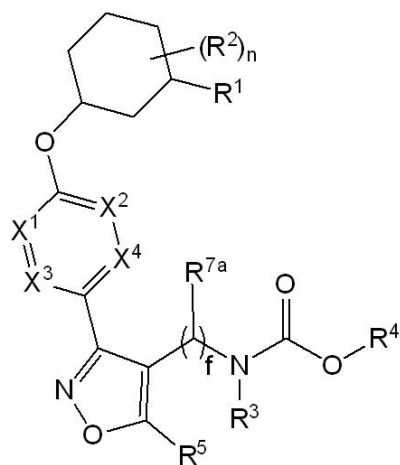
40

50

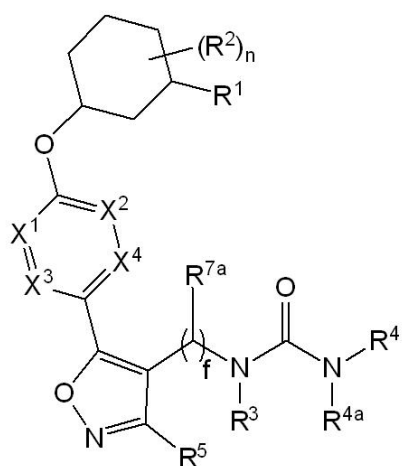
【化 7】



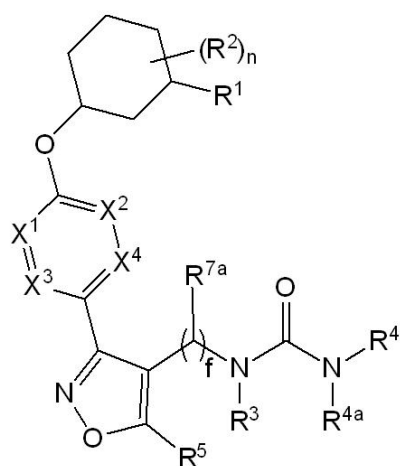
(IIa),



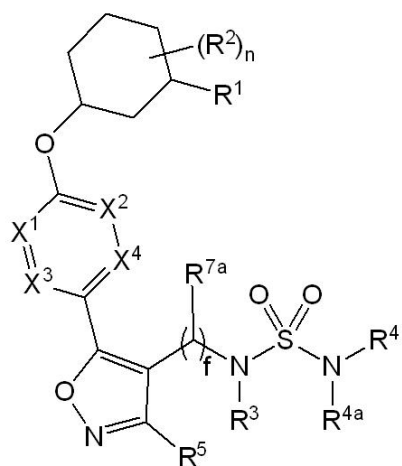
(IIb),



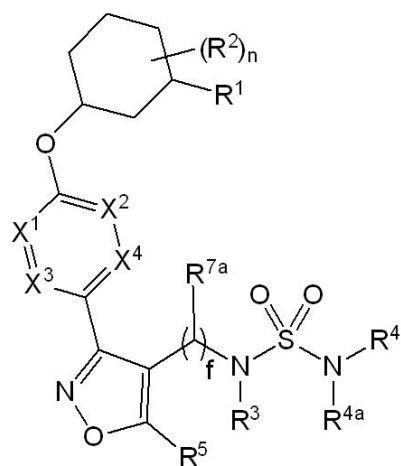
(IIc),



(IIId),



(IIe) または



(IIIf)

[式中、

R^{7a} は、それぞれ独立して、水素、ハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

f は、0、1、または2の整数であり；

n は、0または1であり；

R^3 および R^{4a} は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^5 は、 C_{1-4} アルキルであり；あるいは、 R^3 および R^5 は、それらが結合する原子

10

20

30

40

50

と一緒に、5～8員のヘテロ環式環を形成し；

R^1 、 R^2 、 n 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および Z は、前記に定義されるものと
同じである。]

によって表される。

【0022】

式(I a)、(I b)、(I' a)、(I' b)、(II a)、または(II b)のある
実施態様において、 R^1 は CO_2H である。

式(I a)、(I b)、(I' a)、(I' b)、(II a)、または(II b)の前記
の実施態様のいずれか1つにおいて、 X^1 は CR^6 であり、ここで、 R^6 は水素または C_{1-4}
アルキルである。ある実施態様において、 X^1 は CH または CH_3 である。

10

【0023】

式(I a)、(I b)、(I' a)、(I' b)、(II a)、または(II b)の前記
の実施態様のいずれか1つにおいて、 X^3 は N である。

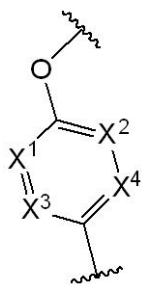
式(I a)、(I b)、(I' a)、(I' b)、(II a)、または(II b)の前記
の実施態様のいずれか1つにおいて、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は CR^6 であり、こ
こで、 R^6 は、それぞれ独立して、水素または C_{1-4} アルキルである。ある実施態様におい
て、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、 CH である。

【0024】

式(I a)、(I b)、(I' a)、(I' b)、(II a)、または(II b)の前記
の実施態様のいずれか1つにおいて、

20

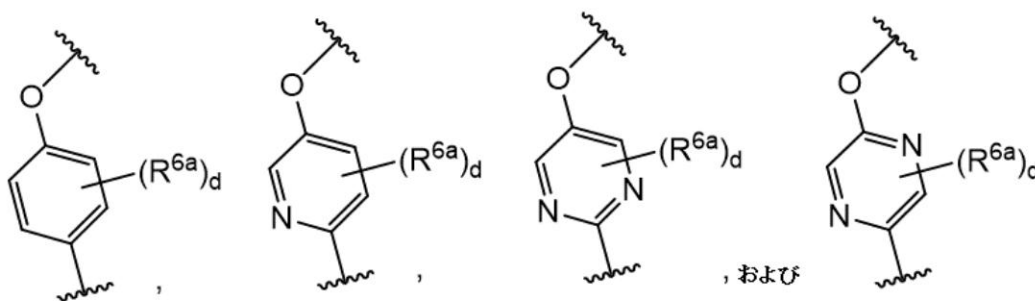
【化8】



30

基は、

【化9】



40

から選択され；

R^{6a} は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル
、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシア
ルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

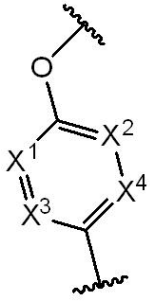
d は、0、1、または2の整数である。

【0025】

式(I a)、(I b)、(I' a)、(I' b)、(II a)、または(II b)の前記
の実施態様のいずれか1つにおいて、

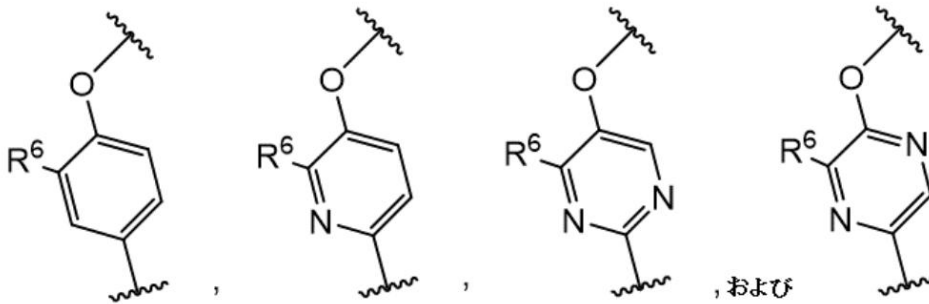
50

【化 10】



基は、

【化 11】



から選択され；

R^6 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシである。

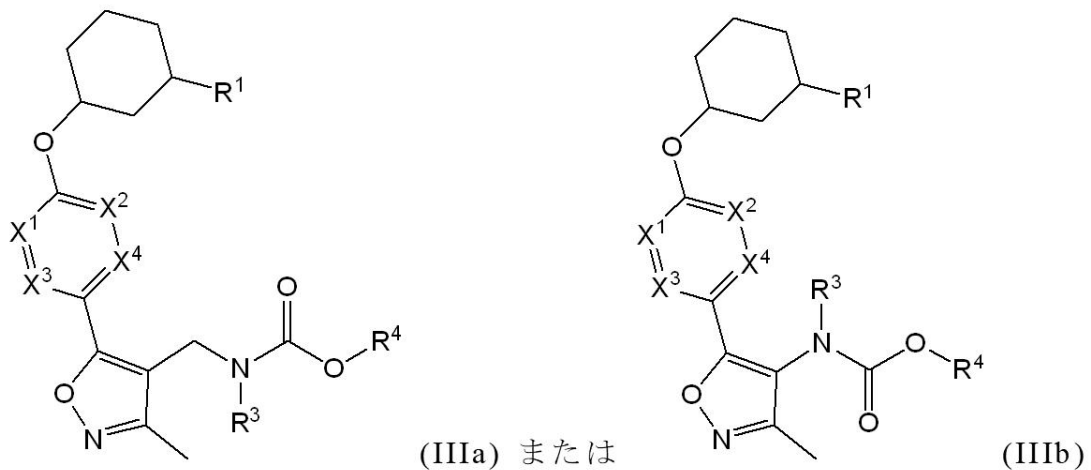
【0026】

式 (I a)、(I b)、(I' a)、(I' b)、(II a)、または (II b) の前記の実施態様のいずれか 1 つにおいて、L はメチレンであり、または f は 1 である。ある実施態様において、 R^{7a} は水素である。

【0027】

式 (I a)、(I b)、(I' a)、(I' b)、(II a)、または (II b) の前記の実施態様のいずれか 1 つにおいて、化合物は、式 (III a) または式 (III b)：

【化 12】



によって表され、

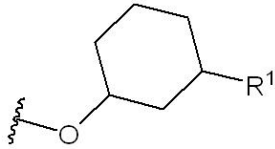
R^3 は、水素または CH_3 であり；

R^1 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、前記で定義されるものと同じである。

【0028】

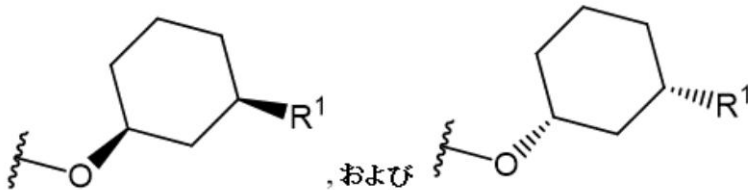
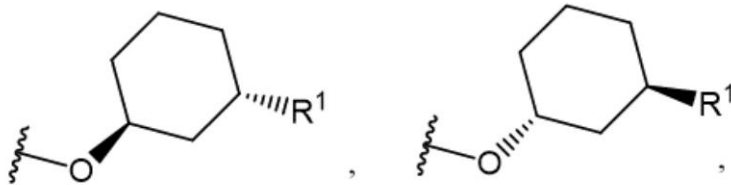
式(III a)または(III b)のある実施態様において、

【化13】



基は、

【化14】



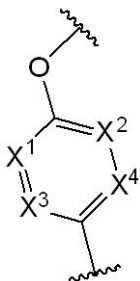
から選択される。

式(III a)または(III b)の前記の実施態様のいずれか1つにおいて、 R^1 は CO_2H である。

【0029】

式(III a)または(III b)の前記の実施態様のいずれか1つにおいて、

【化15】



基は、

10

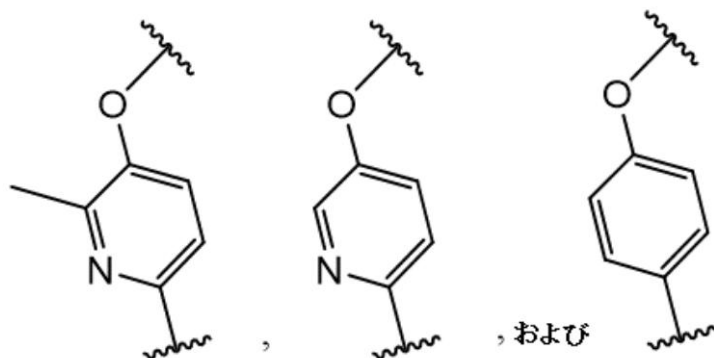
20

30

40

50

【化 16】



から選択される。

【0030】

式 (I I I a) または (I I I b) の前記の実施態様のいずれか 1 つにおいて、

R^4 は、 C_{3-10} アルキル、 C_{3-10} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-(C_{1-4}$ アルキレン) $-(C_{1-3}$ アルコキシ)、 $-(C_{1-4}$ アルキレン) $-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、または $-(C_{1-4}$ アルキレン) $-$ フェニルであり；ここで、アルキル、アルキレン、シクロアルキル、およびフェニルは、それぞれ独立して、0～3 個の R^8 で置換され；

R^8 は、それぞれ独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシである。アルキルおよびアルキレンは、それぞれ独立して、直鎖または分岐鎖であり；ベンジルのメチレン基およびフェニル基は、それぞれ独立して、0～3 個の R^8 で置換される。

【0031】

式 (I I I a) または (I I I b) の前記の実施態様のいずれか 1 つにおいて、 R^4 は、 C_{3-10} アルキル、 C_{3-10} ハロアルキル、シクロブチル、シクロペンチル、 $-(CH_2)_{1-2}-(C_{1-3}$ アルコキシ)、 $-(CHR^8a)_{1-2}$ シクロプロピル、 $-(CHR^8a)$ シクロブチル、または $-(CHR^8a)$ フェニルであり；ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびフェニルは、それぞれ独立して、0～3 個の R^8 で置換され； R^8a は、それぞれ独立して、水素またはメチルであり； R^8 は、それぞれ独立して、ハロまたは C_{1-4} アルキルである。

【0032】

本発明のある実施態様において、化合物は、明細書に記載される実施例、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物から選択される。

本発明の別の実施態様において、化合物は、明細書に記載される実施例 1～65、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物から選択される。

本発明の別の実施態様において、化合物は明細書に記載される実施例 1～35、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物から選択される。

【0033】

ある実施態様において、本発明の化合物は、 LPA_1 機能性アンタゴニストアッセイを用いて、 ≤ 5000 nM の $hLPA_1$ IC_{50} 値を有し；別の実施態様において、本発明の化合物は、 ≤ 1000 nM の $hLPA_1$ IC_{50} 値を有し；別の実施態様において、本発明の化合物は、 ≤ 500 nM の $hLPA_1$ IC_{50} 値を有し；別の実施態様において、本発明の化合物は、 ≤ 200 nM の $hLPA_1$ IC_{50} 値を有し；別の実施態様において、本発明の化合物は、 ≤ 100 nM の $hLPA_1$ IC_{50} 値を有し；別の実施態様におい

て、本発明の化合物は、 $\leq 50 \text{ nM}$ の $\text{hLPA}_1 \text{ IC}_{50}$ 値を有する。

【0034】

II. 本発明の他の実施態様

いくつかの実施態様において、式(Ia)または(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物は、少なくとも1つの LPA 受容体のアンタゴニストである。いくつかの実施態様において、式(Ia)または(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物は、 LPA_1 のアンタゴニストである。いくつかの実施態様において、式(Ia)または(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物は、 LPA_2 のアンタゴニストである。いくつかの実施態様において、式(Ia)または(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物は、 LPA_3 のアンタゴニストである。

10

【0035】

いくつかの実施態様において、式(Ia)または(Ib)の化合物の活性代謝物、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物から選択される化合物が、本明細書において提示される。

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

【0036】

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

20

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物の製造方法を提供する。

【0037】

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

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

【0038】

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

30

【0039】

別の実施態様において、本発明は、治療上の有効量の本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を、患者に投与することを含む、必要な患者における、リゾホスファチジン酸受容体1(LPA_1)の調節不全に関連する疾患、障害、または病状の治療方法を提供する。当該方法のある実施態様において、疾患、障害、または病状は、病理学的線維症、移植片拒絶、癌、骨粗鬆症、または炎症性疾患に関連する。当該方法のある実施態様において、病理学的線維症は、肺、肝臓、腎臓、心臓、真皮、眼、または脾線維症である。当該方法のある実施態様において、疾患、障害、または病状は、特発性肺線維症(IPF)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、および全身性硬化症である。当該方法のある実施態様において、癌は、膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、頸、結腸、子宮内膜、食道、胆嚢、生殖器、泌尿生殖器、頭部、腎臓、喉頭、肝臓、肺、筋肉組織、頸部、口腔または鼻粘膜、卵巣、脾臓、前立腺、皮膚、脾臓、小腸、大腸、胃、精巣、または甲状腺のものである。

40

【0040】

別の実施態様において、本発明は、治療上の有効量の本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を、必要な哺乳

50

動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における線維症の治療方法を提供する。当該方法のある実施態様において、線維症は、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、および全身性硬化症である。

【００４１】

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

【００４２】

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

【００４３】

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

【００４４】

ＩＩＩ．化学

明細書および付属の特許請求の範囲にわたって、示される化学式または名前は、異性体が存在する場合、その全ての立体異性体および光学異性体およびラセミ体を含むものとする。特に言及されない限り、全てのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびラセミ体は、本発明の範囲内である。Ｃ＝Ｃ二重結合、Ｃ＝Ｎ二重結合、環系などの多くの幾何異性体もまた、化合物中に存在することができ、そのような全ての安定な異性体が本発明において考慮される。本発明の化合物のシスおよびトランス（またはＥーおよびＺー）幾何異性体が記載され、異性体の混合物として、または分離された異性体として、単離されうる。本化合物は、光学活性体またはラセミ体に単離することができる。光学活性体はラセミ体の分割によって、または光学活性出発物質からの合成によって、製造されうる。本発明の化合物、およびその中で合成される中間体を製造するために用いられる全ての方法は、本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマー生成物が合成される場合、それらは従来の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分

別結晶によって、分離されうる。方法の条件に応じて、本発明の最終生成物は、遊離形態（中性）または塩形態のいずれかで得られる。それらの最終生成物の遊離形態および塩のいずれも、本発明の範囲内である。必要であれば、化合物のある形態は、他の形態に変換されうる。遊離塩基または酸は塩に変換されてもよく；塩は遊離化合物または他の塩に変換されてもよく；本発明の異性体化合物の混合物は、個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離形態および塩は、水素原子が分子の他の部位に移動し、それによって分子の原子間の化学結合が再配置される、多くの互変異性体で存在しうる。全ての互変異性体は、それら存在する限り、本発明に含まれることが理解されるべきである。

【0045】

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

【0046】

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

【0047】

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

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

【0048】

「ヘテロアルキル」は、1つ以上の炭素原子が、O、N、またはSなどのヘテロ原子で置き換えられたアルキル基をいう。例えば、親分子基に結合したアルキル基の炭素原子が

10

20

30

40

50

、ヘテロ原子（例えば、O、N、またはS）で置き換えられている場合、生じるヘテロアルキル基はそれぞれ、アルコキシ基（例えば、 $-\text{OCH}_3$ など）、アルキルアミノ（例えば、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ など）、またはチオアルキル基（例えば、 $-\text{SCH}_3$ ）である。親分子に結合していないアルキル基の非末端炭素原子が、ヘテロ原子（例えば、O、N、またはS）で置き換えられている場合、生じるヘテロアルキル基はそれぞれ、アルキルエーテル（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ など）、アルキルアミノアルキル（例えば、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ など）、またはチオアルキルエーテル（例えば、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ ）である。アルキル基の末端の炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、N、またはS）で置き換えられている場合、得られたヘテロアルキル基はそれぞれ、ヒドロキシアルキル基（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ ）、アミノアルキル基（例えば、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ）、またはアルキルチオール基（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$ ）である。ヘテロアルキル基は、例えば、1～20個の炭素原子、1～10個の炭素原子、または1～6個の炭素原子を有しうる。 C_1-C_6 ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子を有するヘテロアルキル基を意味する。

【0049】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、特定の数の炭素原子、および1つ以上、好ましくは1～2個の、鎖の任意の安定な部位に生じうる炭素-炭素二重結合を有する、直鎖または分岐鎖のいずれかの配置の炭化水素鎖を含むことが意図される。例えば、「 C_2-C_6 アルケニル」または「 C_{2-6} アルケニル」（またはアルケニレン）は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルケニル基を含むことが意図される。アルケニルの例としては、限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、および4-メチル-3-ペンテニルが挙げられる。

【0050】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、1つ以上、好ましくは1～3個の、鎖の任意の安定な部位に生じうる炭素-炭素三重結合を有する、直鎖または分岐鎖配置のいずれかの炭化水素鎖を含むことが意図される。例えば、「 C_2-C_6 アルキニル」または「 C_{2-6} アルキニル」（またはアルキニレン）は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルなどの、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルキニル基を含むことが意図される。

【0051】

本明細書で用いられる「アリールアルキル」（別名、アラルキル）、「ヘテロアリールアルキル」、「カルボシクリルアルキル」、または「ヘテロシクリルアルキル」は、水素原子の1つが炭素原子、一般に末端または sp^3 炭素原子に結合した、非環式アルキル基をいい、それぞれ、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリル基で置換されている。典型的なアリールアルキル基としては、限定されないが、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イルなどが挙げられる。アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリルアルキル、またはヘテロシクリルアルキル基は、4～20個の炭素原子、および0～5個のヘテロ原子を含んでもよく、例えば、アルキル基は1～6個の炭素原子を含みうる。

【0052】

本明細書で用いられる用語「ベンジル」は、水素原子の1つがフェニル基で置き換えられたメチル基をいい、ここで、前記フェニル基は適宜、1～5個の基、好ましくは1～3個の基、OH、 OCH_3 、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{H}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 SCH_3 、 $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CO_2H 、および CO_2CH_3 で置換されていてもよい。「ベンジル」はまた、式「Bn」で表すことができる。

【0053】

10

20

30

40

50

用語「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、 $-O-$ アルキル基をいう。「 C_1-C_6 アルコキシ」または「 C_1-6 アルコキシ」（またはアルキルオキシ）は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルコキシ基を含むことが意図される。アルコキシ基の例としては、限定はされないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n -プロポキシ、およびイソプロポキシ）、および t -ブトキシが挙げられる。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した、所定の数の炭素原子を有する、前記で定義されたアルキル基；例えば、メチル-S-およびエチル-S-を表す。

【0054】

本明細書で用いられる用語「アルカノイル」または「アルキルカルボニル」は、単体で、または他の基の一部として、カルボニル基に結合したアルキルをいう。例えば、アルキルカルボニルは、アルキル- $C(O)-$ によって表されうる。「 C_1-C_6 アルキルカルボニル」（またはアルキルカルボニル）は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルキル- $C(O)-$ 基を含むことが意図される。

【0055】

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

【0056】

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

【0057】

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

【0058】

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

【0059】

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

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

【0060】

「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲンで置換された、特定の数の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。「 C_1-C_6 ハロアルキル」または「 C_1-6 ハロアルキル」（またはハロアルキル）は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 ハロアルキル基を含むことが意図される。ハロアルキルの例

としては、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例としてはまた、1つ以上のフッ素原子で置換された、特定の数の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される、「フルオロアルキル」が挙げられる。本明細書で用いられる用語「ポリハロアルキル」は、2～9個、好ましくは2～5個の、FまたはClなどのハロ置換基、好ましくはFを含む、ポリフルオロアルキルなどの、前記で定義される「アルキル」基、例えば、 CF_3CH_2 、 CF_3 、または $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$ をいう。

【0061】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素架橋を介して結合した、所定の数の炭素原子を有する、前記で定義されたハロアルキル基を表す。例えば、「 C_1 – C_6 ハロアルコキシ」または「 C_1 – C_6 ハロアルコキシ」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 ハロアルコキシ基を含むことが意図される。ハロアルコキシの例としては、限定されないが、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロトキシ (pentafluorothoxy) が挙げられる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した、所定の数の炭素原子を有する、前記で定義されたハロアルキル基；例えば、トリフルオロメチル–S–、およびペンタフルオロエチル–S–を表す。本明細書で用いられる用語「ポリハロアルキルオキシ」は、2～9個、好ましくは2～5個の、FまたはCl、好ましくはFなどのハロ置換基を含む、ポリフルオロアルコキシなどの、前記で定義された「アルコキシ」または「アルキルオキシ」基、例えば、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 CF_3O 、または $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ をいう。

【0062】

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

【0063】

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

【0064】

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

【0065】

本明細書で用いられる「炭素環」、「カルボシクリル」、または「炭素環式基」は、任意の安定な3、4、5、6、7、または8員の単環式または二環式または7、8、9、10、11、12、または13員の二環式または三環式炭化水素環を意味することが意図さ

10

20

30

40

50

れ、これらのいずれかは、飽和、部分的に不飽和、不飽和、または芳香族でありうる。そのような炭素環の例としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0] ビシクロオクタン、[4.3.0] ビシクロノナン、[4.4.0] ビシクロデカン（デカリン）、[2.2.2] ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、およびテトラヒドロナフチル（テトラリン）が挙げられる。前記で示されるように、架橋環はまた、炭素環の定義に含まれる（例えば、[2.2.2] ビシクロオクタン）。好ましい炭素環は、特に言及されない限り、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、およびインダニルである。用語「カルボシクリル」が用いられる場合、「アリール」を含むことが意図される。架橋環は、1つ以上の炭素原子が、2つの非隣接炭素原子を結合する場合に生じる。好ましい架橋は、1または2個の炭素原子である。架橋は、常に単環式環を三環式環に変換することに注意されたい。環が架橋である場合、環について列挙される置換基はまた、架橋上に存在しうる。

【0066】

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

【化17】



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

【0067】

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

【0068】

本明細書において単体で、または他の基の一部として用いられる用語「アリール」は、単環式または多環式（二環式および三環式など）芳香族炭化水素、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、およびフェナントレニルなどをいう。アリール基は周知であり、例えば、Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edit

ion, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)において記載される。ある実施態様において、用語「アリール」は、環部分中に、6～10個の炭素を含む単環式および二環式芳香族基（フェニル、または1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチルなど）を表す。例えば、「C₆またはC₁₀アリール」または「C₆₋₁₀アリール」は、フェニルおよびナフチルをいう。特に言及されない限り、「アリール」、「C₆またはC₁₀アリール」、「C₆₋₁₀アリール」、または「芳香族基」は、非置換であってもよく、-OH、-OCH₃、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NH₂、-N(CH₃)H、-N(CH₃)₂、-CF₃、-OCF₃、-C(O)CH₃、-SCH₃、-S(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CO₂H、および-CO₂CH₃から選択される、1～5個の基、好ましくは1～3個の基で置換されていてもよい。
【0069】

10

本明細書で用いられる用語「ベンジル」は、メチル基上の水素原子の1つがフェニル基で置き換えられているものをいい、ここで、前記フェニル基は適宜、OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H、およびCO₂CH₃の1から5個の基、好ましくは1から3個の基で置換されていてもよい。

【0070】

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

20

30

【0071】

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

40

【0072】

二環式ヘテロ環式基は、安定な構造を生じる任意のヘテロ原子または炭素原子における

50

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

【0073】

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

【0074】

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

【0075】

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

インドニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアンスレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、およびキサンテニルが挙げられる。

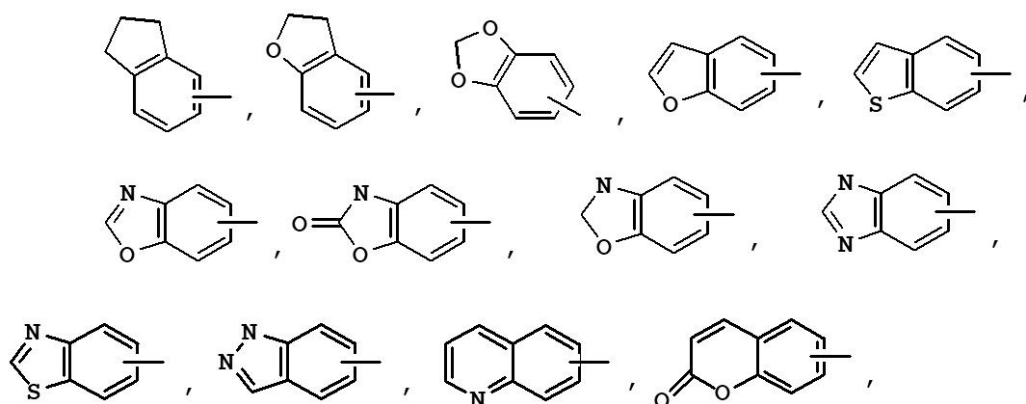
【0076】

5から10員のヘテロアリアルル例としては、これらに限定はされないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキシインドリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル (isatinoyl)、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、イソキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニルが挙げられる。5から6員のヘテロアリアルル例としては、限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルが挙げられる。いくつかの実施態様において、ヘテロアリアルルは、ベンズチアゾリル、イミダゾールピリジニル、ピロロピリジニル、キノリニル、およびインドリルから選択される。

【0077】

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

【化18】



であり、（可能である場合）利用可能な炭素または窒素原子を介して、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキル-アルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリアルル、ヘテロアリアルル、アリアルルアルキル、アリアルルオキシ、アリアルルオキシアルキル、アリアルルアルコキシ、アルコキシカルボニル、アリアルルカルボニル、アリアルルアルケニル、アミノカルボニルアリアルル、アリアルルチオ、アリアルルスルフィニル、アリアルルアゾ、ヘテロアリアルルアルキル、ヘテロア

リアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノ、およびアリールスルホンアミノカルボニル、および／または本明細書に記載される任意のアルキル置換基から選択される、1、2、または3個の基で、適宜置換されていてもよい

【0078】

用語アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールのいずれかが、他の基の一部として用いられる場合、炭素原子および環員の数、それ自体の用語において定義されたものと同じである。例えば、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアリル、アミノアルキル、ハロアルコキシ、アルコシアルコキシ、ハロアルキルアミノ、アルコシアルキルアミノ、ハロアルコシアルキルアミノ、アルキルチオなどは、それぞれ独立して、用語「アルキル」について定義されたものと同じ炭素原子の数、1～4個の炭素原子、1～6個の炭素原子、1～10個の炭素原子などを含む。同様に、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、アラキルアミノ、アリールアミノ、アリールオキシ、アラキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシなどは、それぞれ独立して、用語「シクロアルキル」、「ヘテロシクリル」、「アリール」、および「ヘテロアリール」について定義されたものと同じ環員の数、3から6員、4から7員、6から10員、5から10員、5または6員などを含む。

【0079】

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

【化19】

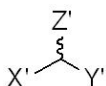


などの、太線を指す結合は、コアまたは骨格構造に対する当該部位または置換基の結合点である結合を表す。

【0080】

当技術分野において用いられる慣例に従って、

【化20】



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

【化21】



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

【0081】

炭素環式またはヘテロ環式基が、特定の結合点を示すことなく、異なる環原子を介して

、指定される基質に結合する、またはその他の方法で付加しうる場合、炭素原子、または、例えば三価の窒素原子を介するかに関わらず、全ての可能な点が意図されることが本明細書において理解される。例えば、用語「ピリジル」は、2-、3-または4-ピリジルを意味し、用語「チエニル」は、2-または3-チエニルなどを意味する。

【0082】

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

10

【0083】

本発明の化合物の置換基、および他の基は、許容可能な安定な医薬組成物に製剤化することができる、薬学的に有用な化合物を生じるのに十分に安定な化合物を提供するために、選択されるべきであることを、当業者は理解するであろう。そのような安定性を有する本発明の化合物は、本発明の範囲内に属すると考えられる。

【0084】

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

20

【0085】

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

30

【0086】

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

40

【0087】

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

また、置換基および／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合

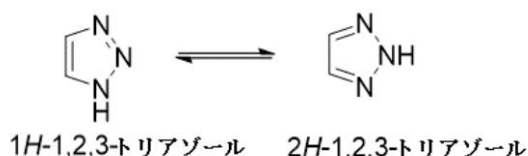
50

物を生じる場合にのみ、許容可能である。

【0088】

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

【化22】



10

【0089】

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

【0090】

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

20

【0091】

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

30

【0092】

本開示の化合物は、例えば、少なくとも1つの塩基性中心を有する場合、酸付加塩を形成することができる。これらは、例えば、鉱酸などの強無機酸、例えば、硫酸、リン酸、またはハロゲン化水素酸によって、1～4個の炭素原子のアルカンカルボン酸、例えば、置換されていない、または、例えばクロロ酢酸のようにハロゲンによって置換された酢酸など；飽和または不飽和ジカルボン酸、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸、またはテレフタル酸など；ヒドロキシカルボン酸、例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、またはクエン酸など；アミノ酸（例えば、アスパラギン酸、またはグルタミン酸、またはリシン、またはアルギニン）、または安息香酸などの有機カルボン酸によって、または置換されていない、あるいは、例えばハロゲンによって置換された、(C₁ - C₄) アルキルもしくはアリールスルホン酸、例えば、メチル-またはp-トルエンスルホン酸などの、有機スルホン酸によって、形成される。対応する酸付加塩はまた、必要な場合、さらに塩基性中心を有して形成することができる。少なくとも1つの酸基（例えば、COOH）を有する本発明の化合物はまた、塩基によって塩を形成することができる。塩基による適切な塩は、例えば、ナトリウム、カリウムまたはマグネシウム塩などの、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属塩などの金属塩、または、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ、ジ

40

50

またはトリ低級アルキルアミン、例えば、エチル、*tert*-ブチル、ジエチル、ジイソプロピル、トリエチル、トリブチル、またはジメチル-プロピルアミン、またはモノ、ジまたはトリヒドロキシ低級アルキルアミン、例えば、モノ、ジ、またはトリエタノールアミンなどの、アンモニアまたは有機アミンによる塩である。対応する内部塩が、さらに形成されうる。医薬用途に不適切であるが、例えば、式 (I a) または (I b) の遊離化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の単離または精製のために、用いることができる塩もまた、含まれる。

【0093】

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

10

【0094】

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

【0095】

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

20

a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309–396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Chapter 5, ' ' *Design and Application of Prodrugs* ' ', *A Text book of Drug Design and Development*, pp. 113–191, Krosgaard–Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1–38 (1992);

d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); および

e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

【0096】

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

30

40

【0097】

プロドラッグの製造は当技術分野において周知であり、例えば、King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley–VCH, Zurich,

50

Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999)において記述される。

【0098】

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

10

【0099】

同位体標識した本発明の化合物は一般に、当業者によって既知の従来の技術によって、または本明細書に記載されるものと類似の方法によって、そうでない場合に用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識した試薬を用いて、製造することができる。そのような化合物は、例えば、潜在的な医薬化合物の、標的タンパク質または受容体への結合能力の決定において、または本発明の化合物の、インビボまたはインビトロでの生物学的な受容体への結合をイメージングするための標準物質および試薬として、様々な潜在的な用途を有する。

【0100】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物からの利用可能な程度の純度への単離、および有効な治療剤への製剤化に耐える、十分に頑強な化合物を指すことを意図する。本発明の化合物は、N-ハロ、 $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、または $\text{S}(\text{O})\text{H}$ 基を含まないことが好ましい。

20

【0101】

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

30

【0102】

略語

本明細書で用いられる略語は、以下のように定義される：「1×」は1回、「2×」は2回、「3×」は3回、「 $^{\circ}\text{C}$ 」はセルシウス度、「eq」は当量、「g」はグラム、「mg」はミリグラム、「L」はリットル、「mL」はミリリットル、「 μL 」はマイクロリットル、「N」は通常、「M」はモラー、「mmol」はミリモル、「min」は分、「h」は時間、「rt」は室温、「RT」は保持時間、「RBF」は丸底フラスコ、「atm」は雰囲気、「psi」はポンド毎平方インチ、「conc.」は濃度、「RCM」は閉環メタセシス、「sat」または「sat'd」は飽和、「SFC」は超臨界流体クロマトグラフィー、「MW」は分子量、「mp」は融点、「ee」は鏡像体過剰率、「MS」または「Mass Spec」はマスペクトロメトリー、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」は高分解能、「HRMS」は高分解能マスペクトロメトリー、「LCMS」は液体クロマトグラフィーマスペクトロメトリー、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は逆相HPLC、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「NMR」は核磁気共鳴分光法、「noe」は核オーバーハウザー効果分光法、「 ^1H 」はプロトン、「 δ 」はデルタ、「s」はシングレット

40

50

、「d」はダブルット、「t」はトリプレット、「q」はカルテット、「m」はマルチプレット、「br」はブロード、「Hz」はヘルツ、並びに「 α 」、「 β 」、「 γ 」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は、当業者に知られた立体化学的記号である。

【表 1】

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

10

20

30

40

50

【表 2】

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

10

20

30

40

50

【表 3】

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

10

20

30

40

50

【表 4】

ジョーンズ試薬	CrO ₃ /H ₂ SO ₄ 水溶液、2 M 溶液
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
K ₂ HPO ₄	リン酸水素二カリウム (リン酸水素カリウム)
KOAc	酢酸カリウム
K ₃ PO ₄	リン酸三カリウム
LAH	水素化アルミニウムリチウム
LG	脱離基
LiOH	水酸化リチウム
MeOH	メタノール
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
MsOHまたはMSA	メチルスルホン酸/メタンスルホン酸
NaCl	塩化ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
Na ₂ SO ₃	亜硫酸ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NCS	N-クロロスクシンイミド
NH ₃	アンモニア
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム
NH ₄ ⁺ HCO ₂ ⁻	ギ酸アンモニウム
NMM	N-メチルモルホリン
OTf	トリフラートまたはトリフルオロメタン スルホネート
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラ ジウム(0)
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム(II)

10

20

30

40

50

【表 5】

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

10

20

30

【0103】

IV. 生物学

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

【0104】

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

【0105】

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

40

50

イバー形成、および細胞遊走などの広い範囲での細胞効果を有する。L P Aの効果は、主に受容体に介在される。

【0106】

L P AによるL P A受容体 (L P A₁、L P A₂、L P A₃、L P A₄、L P A₅、L P A₆)の活性化は、さまざまな下流のシグナル伝達カスケードを介在する。これらとしては、限定はされないが、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (M A P K) 活性化、アデニル酸シクラーゼ (A C) 阻害／活性化、ホスホリパーゼ C (P L C) 活性化／C a²⁺ 動員、アラキドン酸放出、A k t／P K B活性化、並びに低分子量G T Pアーゼ、R h o、R O C K、R a c、およびR a sの活性化が挙げられる。L P A受容体活性化によって影響される他の経路は、これらに限定はされないが、環状アデノシンーリン酸 (c A M P)、細胞分裂周期42／G T P結合タンパク質 (C d c 42)、癌原遺伝子セリン／スレオニン タンパク質キナーゼ R a f (c - R A F)、癌原遺伝子チロシン タンパク質キナーゼ S r c (c - s r c)、細胞外シグナル調節キナーゼ (E R K)、限局性接着キナーゼ (F A K)、グアニンヌクレオチド交換因子 (G E F)、グリコゲン合成酵素キナーゼ3b (G S K 3b)、c - j u n アミノ末端キナーゼ (J N K)、M E K、ミオシン軽鎖 I I (M L C I I)、核因子k B (N F - k B)、N - メチル - D - アスパラギン酸 (N M D A) 受容体活性化、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ (P I 3 K)、タンパク質キナーゼ A (P K A)、タンパク質キナーゼ C (P K C)、r a s 関連C 3ボツリヌストキシン基質1 (R A C 1) が挙げられる。実際の経路および実現された終点は、受容体の使用、細胞型、受容体またはシグナル伝達タンパク質の発現量、およびL P A濃度などの様々な変数に依存する。ほとんど全ての哺乳動物細胞、組織、および臓器は、いくつかのL P A受容体サブタイプを共発現しており、これはL P A受容体シグナルが協同的な様式であることを示す。L P A₁、L P A₂、およびL P A₃は、高いアミノ酸配列の類似性が共通する。

【0107】

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

【0108】

L P A受容体

L P A₁ (以前はV Z G - 1／E D G - 2／m r e c 1. 3と呼ばれていた) は、3種類のGタンパク質、G i/o、G q、およびG_{12/13}と共役する。これらのGタンパク質の活性化を通して、L P AはL P A₁を介して、これらに限定はされないが、細胞増殖、血清応答配列 (S R E) 活性化、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (M A P K) 活性化、アデニル酸シクラーゼ (A C) 阻害、ホスホリパーゼ C (P L C) 活性化、C a²⁺ 動員、A k t活性化、およびR h o活性化などの様々な細胞性応答を誘導する。

【0109】

L P A₁の幅広い発現が成体マウスにおいて観測され、精巣、脳、心臓、肺、小腸、胃、脾臓、胸腺、および骨格筋において明確に存在する。同様に、ヒトの組織はまたL P A₁を発現し、脳、心臓、肺、胎盤、結腸、小腸、前立腺、精巣、卵巣、脾臓、脾臓、腎臓

、骨格筋、および胸腺において存在する。

【0110】

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

【0111】

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

【0112】

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

【0113】

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

【0114】

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

【0115】

生物学的活性の説明

創傷治癒

通常の創傷治癒は、傷害を修復すると同時に、細胞性の可溶性因子、およびマトリクス成分が機能する、非常に組織的な一連の事象によって生じる。治癒応答は、4つの幅広い、重複するフェーズ-止血、炎症、増殖、およびリモデリングにおいて起こると説明す

ることができる。多くの増殖因子およびサイトカインが創傷部位に放出され、創傷治癒プロセスを開始し、持続させる。

【0116】

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

【0117】

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

【0118】

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

【0119】

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

【0120】

線維症

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

【0121】

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

【0122】

多くの筋ジストロフィーは、筋肉組織の進行性の衰弱および萎縮によって、および広範囲の線維症によって特徴付けられる。培養した筋芽細胞のLPA処理が、結合組織増殖因子（CTGF）の有意な発現を誘導することが示されている。CTCFは次いで、コラー

10

20

30

40

50

ゲン、フィブロネクチンおよびインテグリンの発現を誘導し、これらの筋芽細胞の脱分化を誘導する。様々な細胞型をLPAで処理することによって、再現可能な、高い程度のCTGFの誘導が誘発される(J.P. Pradere, et al., LPA1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis, J. Am. Soc. Nephrol. 18 (2007) 3110-3118; N. Wiedmaier, et al., Int J Med Microbiol; 298(3-4):231-43, 2008)。CTGFは、TGF β と共に下流のシグナル伝達を行う、線維化促進性のサイトカインである。

【0123】

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

【0124】

LPAは肺線維症の進行に関連する。インビトロにおいて、LPAは星細胞および肝細胞増殖を誘導する。これらの活性化細胞は、肝臓におけるECMの蓄積の原因となる主な細胞型である。さらにLPA血漿量は、齧歯類のCCl₄誘導性肝線維症、またはヒトのC型肝炎ウイルス誘導性肝線維症において上昇する(N. Watanabe, et al., Plasma lyso phosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity, Life Sci. 81 (2007) 1009-1015; N. Watanabe, et al., J. Clin. Gastroenterol. 41 (2007) 616-623)。

【0125】

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

【0126】

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

【0127】

肺線維症

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

【0128】

LPAは肺線維症において、線維芽細胞の動員に重要なメディエーターである。LPAおよびLPA₁は、肺線維症において重要な病原性の役割を示す。線維芽細胞の化学誘引物質活性は、肺線維症を有する患者の肺において重要な役割を示す。LPA₁受容体刺激の線維化促進性効果は、いずれも線維化促進性の事象である、LPA₁受容体介在性の血管漏出および線維芽細胞動員の増加によって説明される。LPA-LPA₁経路は、IPFにおける線維芽細胞遊走および血液漏出を介在する役割を有する。最終的な結果は、この線維化状態を特徴付ける、異常な治癒プロセスである。

【0129】

LPA₁受容体は、IPFを有する患者から得られる線維芽細胞において、最も高く発現しているLPA受容体である。さらに、IPF患者から得られるBALは、2つのLPA₁-LPA₃受容体アンタゴニストであるKi16425によって阻害される、ヒト胎児肺線維芽細胞の走化性を誘導した。実験的なブレオマイシン誘導性肺傷害マウスモデルにおいて、LPA量が非曝露対照と比較して、気管支肺胞洗浄サンプルにおいて、LPA量が高いことが示された。LPA₁ノックアウトマウスは、ブレオマイシン誘発の後、線維芽細胞の蓄積および血管漏出が減少し、線維症から保護される。IPFを有するヒト対象において、健康な対照と比較して、気管支肺胞洗浄サンプルにおいて高いLPA量が観測された。これらのサンプルにおける線維芽細胞の化学走性活性の上昇は、Ki16425によって阻害され、線維芽細胞の遊走はLPA-LPA受容体経路によって介在されることが示された(Tager et al. Nature Medicine, 2008, 14, 45-54)。

【0130】

LPA-LPA₁経路は、肺線維症における線維芽細胞動員および血管漏出に重要である。

$\alpha v \beta 6$ インテグリンによる潜在的なTGF- β の活性化は、肺傷害および線維症の発達に重要な役割を有する(Munger et al. Cell, vol. 96, 319-328, 1999)。LPAはヒトの肺上皮性細胞における、 $\alpha v \beta 6$ 介在性TGF- β 活性化を誘導する(Xu et al. Am. J. Pathology, 2009, 174, 1264-1279)。LPA誘導性 $\alpha v \beta 6$ 介在性TGF- β 活性化は、LPA₂受容体によって介在される。正常なヒト肺組織と比較して、IPF患者からの肺線維症領域における上皮性細胞および間葉性細胞において、LPA₂受容体の発現が上昇する。LPA-LPA₂経路は、肺線維症におけるTGF- β 経路の活性化に寄与する。いくつかの実施態様において、LPA₂を阻害する化合物は、肺線維症の治療において有効性を示す。いくつかの実施態様において、LPA₁およびLPA₂の両方を阻害する化合物は、LPA₁またはLPA₂のみを阻害する化合物と比較して、肺線維症の治療において改善された有効性を示す。

10

【0131】

LPA₁アンタゴニストBMS-986020は、IPF患者の26週の臨床試験において、FVC（努力肺活量）減少率の有意な減少を示した(Palmer et al., Chest, 2018, 154, 1061-1069)。

【0132】

腎線維症

LPAおよびLPA₁は、腎線維症の原因に関連する。LPAは糸球体メサンギウム細胞の増殖および収縮の両方に影響し、そのため、増殖性糸球体腎炎に関わる(C.N. Inoue, et al., Clin. Sci. (Colch.) 1999, 96, 431-436)。腎線維症の動物モデル[片側尿管結紮(UUO)]において、腎臓LPA受容体は基本条件下で、LPA₂>LPA₃=LPA₁>>LPA₄の発現順で発現されることが分かった。このモデルは、腎炎、線維芽細胞活性化、および尿細管間質における細胞外マトリクスの蓄積などの、腎線維症の発達の加速した様式を模倣するものである。UUOは有意にLPA₁受容体発現を誘導した。これは、腎臓の外植片から調整された培地において、腎臓LPA生産(3.3倍上昇)と同等であった。対側の腎臓は、LPA放出およびLPA受容体発現において、有意な変化を示さなかった。これは、線維症におけるLPAの機能の必要条件が満たされたことを示す：リガンド(LPA)の生産、およびその受容体(LPA₁受容体)の1つの誘導(J.P. Pradere et al., Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1781, 582-587)。

20

30

【0133】

LPA₁受容体がノックアウトされたマウス(LPA₁(-/-))において、腎線維症の発達が著しく減少した。LPA受容体アンタゴニストKi16425で処理されたUUOマウスは、LPA₁(-/-)マウスの特性によく類似していた。

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

【0134】

マウスの上皮性肝臓細胞株MCTのLPA処理により、線維化促進性サイトカインCTGFの発現の急速な上昇が誘導された。CTGFは、UUO誘導性の尿細管間質性線維症(TIF)において重要な役割を有し、TGF β の線維化促進性活性に関わる。この誘導は、LPA受容体アンタゴニストKi16425との併用療法によって、ほとんど完全に抑制された。ある局面において、腎臓におけるLPAの線維化促進性活性は、CTGFの誘導に関わる腎臓細胞における、LPAの直接的な機能に起因する。

40

【0135】

肝線維症

LPAは、肝臓の疾患および線維症に関わる。血漿LPA量および血清オートタキシン(LPA生産に重要な酵素)は、線維症の上昇に関連して、肝炎患者および肝臓傷害の動

50

物モデルにおいて上昇する。L P A はまた、肝臓細胞の機能を制御する。L P A₁ および L P A₂ 受容体は、マウスの肝臓星細胞によって発現され、L P A は肝臓の筋繊維芽細胞の遊走を刺激する。

【0136】

眼線維症

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

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

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

【0137】

心線維症

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

【0138】

線維症の治療

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

【0139】

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

【0140】

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

10

20

30

40

50

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

【0141】

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

【0142】

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

【0143】

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

【0144】

疼痛

組織傷害の後にLPAが放出されるため、LPA₁は神経障害性疼痛の開始に重要な役割を有する。LPA₁は、LPA₂またはLPA₃とは異なり、後根神経節（DRG）および後根ニューロンのいずれにおいても発現される。LPA₁およびLPA₁欠損マウスについて、アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド（AS-ODN）を用いることによって、LPA誘発性機械的アロディニアおよび痛覚過敏が、LPA₁依存性の様式で介在されることが分かった。LPA₁および下流のRho-ROCKの活性化は、神経障害性疼痛のシグナル伝達の開始において役割を有する。ボツリヌス菌C3細胞外酵素（BoTXC3、Rho阻害剤）またはY-27632（ROCK阻害剤）による前処理によって、神経損傷マウスにおけるアロディニアおよび痛覚過敏が完全に消失された。LPAはまた、BoTXC3によって予防される後根の脱髄を誘発した。傷害による後根の脱髄は、LPA₁欠損マウスまたはAS-ODN注射野生型マウスにおいては観察されなかった。LPAシグナル伝達は、LPA₁およびRho依存性の様式で、タンパク質キナーゼCγ（PKCγ）および電位開口型カルシウムチャネルα2δ1サブユニット（Caα2δ1）などの、重要な神経障害性疼痛マーカーを誘発するように思われる（M. Inoue, et al., Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling,

10

20

30

40

50

Nat. Med. 10 (2004) 712-718)。

【0145】

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

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

【0146】

癌

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

【0147】

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

【0148】

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

【0149】

LPAへの細胞性応答は、リゾホスファチジン酸受容体によって介在される。例えば、LPA受容体は、膵臓癌細胞株の遊走および侵襲の両方を介在し：LPA₁およびLPA₃ (K16425) のアンタゴニスト、およびLPA₁特異的siRNAは、LPAに対する応答におけるインビトロ遊走、および膵臓癌患者の腹水 (腹水症) を効率的に阻害し：さらに、K16425は、高い腹膜転移性の膵臓癌細胞株の、LPA誘発性および腹

10

20

30

40

50

水誘発性侵襲活性を阻害した(Yamada et al, J. Biol. Chem., 279, 6595-6605, 2004)。

【0150】

大腸癌細胞株は、有意なLPA₁ mRNA発現を示し、細胞遊走および血管新生因子の生産によって、LPAに応答する。LPA受容体の過剰発現は、甲状腺癌の病因において役割を有する。LPA₃は本来、LPAが前立腺癌細胞の自己分泌増殖を誘導する能力と併せて、前立腺癌細胞からクローン化された。

【0151】

LPAは多くの種類のがんにおいて、癌の進行の促進性の役割を有する。LPAは前立腺癌細胞株から生産され、その増殖を誘発する。LPAはLPA₁シグナル伝達を介して、ヒト結腸癌DLD1細胞増殖、遊走、接着、および血管新生因子の分泌を誘発する。他のヒト結腸癌細胞株(HT29およびWIDR)において、LPAは細胞増殖および血管新生因子の分泌を促進する。他の結腸癌細胞株において、LPA₂およびLPA₃受容体活性化によって、細胞の増殖が生じる。LPA代謝、受容体シグナル伝達の特定の阻害、および／または下流のシグナル導入経路の阻害の、遺伝的または薬理学的操作は、癌治療の手法を表している。

【0152】

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

【0153】

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

【0154】

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

【0155】

癌の限定されない例としてはさらに、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄白血病、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(骨肉腫および悪性線維性組織球腫)、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、脳および脊髄腫瘍、乳癌、気管腫瘍、バーキットリンパ腫、頸部癌、慢性リンパ性白血病、

10

20

30

40

50

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

10

20

【0156】

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

【0157】

呼吸器およびアレルギー性障害

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

30

40

【0158】

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

【0159】

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

50

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

【0160】

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

【0161】

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

【0162】

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

【0163】

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

10

20

30

40

50

喘息、運動誘発性喘息、等炭酸ガス性過換気症、小児発症喘息、成人発症喘息、咳喘息、職業性喘息、ステロイド抵抗性喘息、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、慢性気管支炎または気腫などの慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧、間質性肺線維症および／または気道炎症および嚢胞性線維症、および低酸素症が挙げられる。

【0164】

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

【0165】

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

【0166】

神経系

神経系は、L P A₁発現のための主要な部位である；脳の発達の間、そこで空間的および時間的に制御されている。オリゴデンドロサイト、中枢神経系（C N S）におけるミエリン形成細胞は、哺乳動物においてL P A₁を発現する。さらに、シュワン細胞、末梢神経系のミエリン形成細胞はまた、L P A₁を発現し、シュワン細胞の生存および形態の制御に関連する。これらの観測によって、神経形成、細胞の生存、およびミエリン形成において、受容体介在L P Aシグナル伝達のために重要な機能が特定される。

【0167】

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

【0168】

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

【0169】

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

【0170】

心血管障害

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

10

【0171】

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

【0172】

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

20

【0173】

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

30

【0174】

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

40

【0175】

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

【0176】

ある局面において、有効量の少なくとも1つの式(I a)または(I b)で示される化

50

合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することの特徴とする、心筋虚血および／または内毒素性ショック後の心臓の再灌流障害を軽減するための方法が、本明細書において提供される。

【0177】

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

【0178】

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

【0179】

炎症

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

【0180】

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

【0181】

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

【0182】

他の疾患、障害、または病状

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

【0183】

ある局面において、哺乳動物における $LP A_1$ の活性は、治療上有効量の少なくとも 1 つの式 (I a) および (I b) で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、(少なくとも 1 回) 投与することによって、直接的または間接的に調節される。そのような調節としては、これらに限定はされないが、 $LP A_1$ の活性を減少および／または阻害することが挙げられる。さらなる局面において、哺乳動物における $LP A$ の活性は、治療上の有効量の少なくとも 1 つの式 (I a) および (I b) で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、(少なくとも 1 回) 投与することによって、直接的、または間接的に、減少および／または阻害などで調節される。そのような調節としては、これらに限定はされないが、 $LP A$ 受容体の量および／または活性を減少および／または阻害することが挙げられる。ある局面において、 $LP A$ 受容体は $LP A_1$ である。

10

【0184】

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

【0185】

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

20

【0186】

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

【0187】

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

30

【0188】

ある局面において、 $LP A_1$ のアンタゴニストであり、これらに限定はされないが、肺線維症、腎線維症、肝線維症、瘢痕、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧、間質性肺線維症、関節炎、アレルギー、乾癬、炎症性腸疾患、成人呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、動脈瘤、脳卒中、癌、疼痛、増殖性障害および炎症性病状などの 1 つ以上の $LP A$ 依存性または $LP A$ 介在性の病状または疾患を患っている患者を治療するために用いられる、式 (I a) または (I b) で示される化合物、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なプロドラッグ、および薬学的に許容可能な溶媒和物が、本明細書において提供される。いくつかの実施態様において、 $LP A$ 依存性の病状または疾患としては、絶対的または相対的に過剰な $LP A$ が存在する、および／または観測されるものが挙げられる。

40

【0189】

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

【0190】

ある局面において、式 (I a) または (I b) で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、レーザー補助インサイチュ角膜曲率形成術 ($L A S I K$) または白内障手術などの角膜手術によって引き起こされる角膜感受性の低下、角膜変性によって引き起

50

こされる角膜感受性の低下、およびそれらによって引き起こされるドライアイ症状を改善するために用いられる。

【0191】

ある局面において、有効量の少なくとも1つの式(I a)または(I b)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することの特徴とする、哺乳動物における眼炎症およびアレルギー性結膜炎、春季角結膜炎、および乳頭結膜炎の治療または予防における、式(I a)または(I b)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が、本明細書において提示される。

【0192】

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

【0193】

ある局面において、L P AおよびL P A受容体(例えばL P A₁)は、骨関節症の病因に関連する(Kotani et al, Hum. Mol. Genet., 2008, 17, 1790-1797)。ある局面において、有効量の少なくとも1つの式(I a)または(I b)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することの特徴とする、哺乳動物における骨関節症の治療または予防における、式(I a)または(I b)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が、本明細書において提供される。

【0194】

ある局面において、L P A受容体(例えばL P A₁、L P A₃)は、リウマチ性関節炎の病因に寄与する(Zhao et al, Mol. Pharmacol., 2008, 73(2), 587-600)。ある局面において、有効量の少なくとも1つの式(I a)または(I b)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することの特徴とする、哺乳動物におけるリウマチ性関節炎の治療または予防における、式(I a)または(I b)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が、本明細書において提供される。

【0195】

ある局面において、L P A受容体(例えばL P A₁)は脂質生成に寄与する(Simon et al, J.Biol. Chem., 2005, vol. 280, no. 15, p.14656)。ある局面において、有効量の少なくとも1つの式(I a)または(I b)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に少なくとも1回投与することの特徴とする、哺乳動物の脂肪組織形成の促進における、式(I a)または(I b)で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が、本明細書において提供される。

【0196】

a. インビトロアッセイ

L P A₁阻害剤としての本発明の化合物の有効性は、以下のL P A₁機能性アンタゴニストアッセイにおいて決定することができる：

ヒトL P A₁過剰発現チャイニーズハムスター卵巣細胞を、D M E M / F 1 2培地(Gibco, Cat#11039)中で、ポリ-D-リシンコート384ウェルマイクロプレート(Greiner bio-one, Cat#781946)に一晩播種した(15, 000細胞/ウェル)。一晩培養した後、細胞をカルシウムインジケーター色素(AAT Bioquest Inc, Cat# 34601)と共に、30分間37℃で充填した。細胞を次いで、アッセイの前に30分間、室温で平衡化させた。D M S O中に溶解させた試験化合物を、Labcyte Echo アコースティック分注を用いて、384ウェル非結合性表面プレート(Corning, Cat# 3575)に移し、アッセイ緩衝液[カルシウム/マグネシウムを含む1X H B S S(Gibco Cat# 14025-092)、20mM H E P E S(Gibco Cat# 15630-080)および0.1%脂肪酸フリーB S A(Sigma Cat# A9205)]で、0.5%D M S Oの最終濃度に希釈した。希釈した化合物を、0.08nM

から 5 μ M の範囲の最終濃度で、F D S S 6 0 0 0 (Hamamatsu)によって細胞に加え、次いで細胞を刺激するために、L P A (Avanti Polar Lipids Cat#857130C)を 1 0 nM の最終濃度で加えて、室温で 2 0 分間インキュベートした。化合物の I C ₅₀ 値は、L P A のみによって誘導される、5 0 % のカルシウム流量を阻害する、試験化合物の濃度として定義した。I C ₅₀ 値は、4 パラメータロジスティック方程式(GraphPad Prism, San Diego CA)にデータを適合させることによって決定した。

【0197】

b. インビボアッセイ

血漿ヒスタミンの評価による L P A 負荷

L P A 負荷の 2 時間前に、化合物を C D - 1 メスマウスに経口投与する。次いでマウスに、0 . 1 % B S A / P B S (2 μ g / μ L) 中の 0 . 1 5 mL の L P A を、尾静脈 (I V) を介して投与する。L P A 負荷後ちょうど 2 分後、マウスを断頭により犠死させ、体幹の血液を回収する。これらのサンプルを合わせて遠心分離し、個々の 7 5 μ L のサンプルをヒスタミンアッセイ時まで - 2 0 $^{\circ}$ C で凍結させる。

【0198】

血漿ヒスタミン解析を、標準的な E I A (酵素免疫アッセイ) 法によって行った。血漿サンプルを溶解させ、P B S 中の 0 . 1 % B S A で 1 : 3 0 に希釈した。製造元によって概説される、ヒスタミン解析のための E I A プロトコルに従った(Histamine EIA, Oxford Biomedical Research, EA#31)。

【0199】

アッセイにおいて用いられる L P A は、以下のように調製する：L P A (1 - オレオイル - 2 - ヒドロキシ - s n - グリセロール - 3 - ホスフェート (ナトリウム塩)、857130P、Avanti Polar Lipids)は、0 . 1 % B S A / P B S 中に 2 μ g / μ L の総濃度に調製する。1 3 mg の L P A を秤量し、6 . 5 mL の 0 . 1 % B S A を加え、ボルテックスし、透明な溶液が得られるまで ~ 1 時間超音波処理する。

【0200】

V. 医薬組成物、製剤、および組み合わせ

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

【0201】

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

【0202】

いくつかの実施態様において、医薬組成物はさらに、コルチコステロイド (例えば、デキサメサゾンまたはフルチカゾン)、免疫抑制剤 (例えば、タクロリムス & ピメクロリムス)、鎮痛剤、抗癌剤、抗炎症剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、気管支拡張剤、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト (例えば、モンテルカストまたはザフィルカスト)、ロイコトリエン形成阻害剤、モノアシルグリセロールキナーゼ阻害剤、ホスホリパーゼ A 1 阻害剤、ホスホリパーゼ A 2 阻害剤、およびリゾホスホリパーゼ D (lysoPLD) 阻害剤、オートタキシン阻害剤、うっ血除去剤、抗ヒスタミン剤 (例えば、ロラタジン (loratidine))、粘液溶解薬、抗コリン薬、鎮咳剤、去痰薬、抗感染剤 (例えば、フシジン酸、特にアトピー性皮膚炎の治療のため)、抗真菌 (例えば、クロトリアゾール (clotriazole)、特にアトピー性皮膚炎のため)、抗 I g E 抗体製剤 (例えば、オマリズマブ)、 β - 2

10

20

30

40

50

アドレナリンアゴニスト（例えば、アルブテロールまたはサルメテロール）、D P アンタゴニストなどの他の受容体において機能する他の P G D 2 アンタゴニスト、P D E 4 阻害剤（例えば、シロミラスト）、サイトカイン生産を調節する薬剤、例えば、T A C E 阻害剤、T h 2 サイトカイン I L - 4 & I L - 5 の活性を調節する薬剤（例えば、モノクローナル抗体 & 可溶性受容体の阻害）、P P A R γ アゴニスト（例えば、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン）、5 - リボキシゲナーゼ阻害剤（例えば、ジロートン）から選択される、1 つ以上のさらなる治療活性薬剤を含む。

【0203】

いくつかの実施態様において、医薬組成物はさらに、ピルフェニドン、ニンテダニブ、サリドマイド、カルルマブ、F G - 3 0 1 9、フレソリムマブ、インターフェロンアルファ、レシチン化スーパーオキシドジスムターゼ、シムツズマブ (simtuzumab)、タンジセルチブ (tanzisertib)、トラロキヌマブ (tralokinumab)、h u 3 G 9、A M - 1 5 2、I F N - ガンマー 1 b、I W - 0 0 1、P R M - 1 5 1、P X S - 2 5、ペントキシフィリン / N - アセチル - システイン、ペントキシフィリン / ビタミン E、サルブタモール硫酸塩、[S a r 9, M e t (O 2) 1 1] - 物質 P、ペントキシフィリン、メルカプタミン酒石酸塩、オベチコール酸、アラミコール (aramchol)、G F T - 5 0 5、イコサペンタエン酸エチルエステル、メトホルミン、メトレレプチン、ムロモナブ - C D 3、オルチプラズ、I M M - 1 2 4 - E、M K - 4 0 7 4、P X - 1 0 2、R O - 5 0 9 3 1 5 1 から選択される、1 つ以上のさらなる抗線維化剤を含む。いくつかの実施態様において、L P A 依存性または L P A 介在性の疾患または病状を有するヒトに、式 (I a) または (I b) で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することの特徴とする方法が提供される。いくつかの実施態様において、ヒトは、式 (I a) または (I b) で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩以外の、1 つ以上のさらなる治療剤を既に投与されている。いくつかの実施態様において、当該方法はさらに、式 (I a) または (I b) で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩以外の、1 つ以上のさらなる治療活性薬剤を投与することの特徴とする。

【0204】

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

【0205】

いくつかの実施態様において、式 (I a) または (I b) で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩以外の、1 つ以上のさらなる治療活性薬剤は、ピルフェニドン、ニンテダニブ、サリドマイド、カルルマブ、F G - 3 0 1 9、フレソリムマブ、インターフェロン アルファ、レシチン化スーパーオキシドジスムターゼ、シムツズマブ (simtuzu

10

20

30

40

50

mab)、タンジセルチブ (tanzisertib)、トラロキヌマブ (tralokinumab)、h u 3 G 9、AM-152、IFN-ガンマー1b、IW-001、PRM-151、PXS-25、ペントキシフィリン／N-アセチル-L-システイン、ペントキシフィリン／ビタミンE、サルブタモール硫酸塩、[Sar9, Met(O2)11]-物質P、ペントキシフィリン、メルカプタミン酒石酸塩、オベチコール酸、アラミコール (aramchol)、GFT-505、エイコサペンタエン酸エチルエステル、メトホルミン、メトレプレチン、ムロモナブ-CD₃、オルチプラズ、IMM-124-E、MK-4074、PX-102、RO-5093151から選択される、他の抗線維化剤である。

【0206】

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

【0207】

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

【0208】

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

【0209】

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

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

10

20

30

40

50

緩衝液および防腐剤を含みうる。ある局面において、式 (I a) または (I b) で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、皮膚に局所投与される。

【0210】

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

【0211】

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

【0212】

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

【0213】

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

【0214】

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

【0215】

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

【0216】

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

【0217】

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

10

20

30

40

50

【0218】

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

【0219】

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

【0220】

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

10

【0221】

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

【0222】

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

20

【0223】

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

【0224】

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

30

40

【0225】

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

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

50

【0226】

ある局面において、臓器線維症は肺線維症、腎線維症、または肝線維症を含む。

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

【0227】

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

いくつかの実施態様において、本明細書で開示される化合物は、哺乳動物における汎発性実質性間質性肺炎：医原性薬物誘発性、職業性／環境性（農夫肺）、肉芽腫性疾患（サルコイドーシス、過敏性肺炎）、コラーゲン性血管疾患（強皮症および他）、肺胞タンパク質症、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、リンパ脈管筋腫症、ヘルマンズキー・パドラック症候群、結節性硬化症、神経線維腫症、代謝蓄積症、家族性間質性肺炎を治療するために用いられる。

10

【0228】

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

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

20

【0229】

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

【0230】

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

30

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

【0231】

本明細書において開示される任意の実施態様において、哺乳動物はヒトである。

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

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

40

【0232】

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

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

【0233】

50

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

【0234】

VI. スキームなどの一般的な合成

本発明の化合物は、有機合成の分野における当業者に既知の多くの方法によって合成することができる。本発明の化合物は、有機化学合成の分野において既知の合成方法と共に、以下に記載される方法を用いて、または当業者に理解されるそれらのバリエーションによって、合成することができる。好ましい方法としては、これらに限定はされないが、以下に記載されるものが挙げられる。反応は、用いられる試薬および物質に適切な、および生じる変換に適切な溶媒または溶媒の混合物中で行われる。分子上に存在する官能基は、提案される変換と一致するべきであることが、有機合成の当業者に理解されるであろう。時に、目的の本発明の化合物を得るために、合成ステップの順番を修正する、またはある特定のプロセスを他のものに変えて選択する判断が必要であるであろう。

【0235】

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

【0236】

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

【0237】

スキーム 1 は、N-カルバモイルイソキサゾール-アリアルオキシシクロヘキシル酸 15 および 16 の合成について記載する。4-ハロ (好ましくは、プロモ) フェニルまたはアジン (例えば、ピリジン) 安息香酸 1 は、(例えば、SOCl₂ または塩化オキサリル/触媒 DMF によって) 対応する酸クロライドに変換される。この酸クロライド中間体は、適切な β-エナミノエステル 2 と反応させ、次いでヒドロキシルアミンと縮合させて、対応する 5-ハロ (ヘテロ) アリアル-イソキサゾール 4-カルボキシレートエステル 3 を得る。エステルの脱保護、次いで得られた酸の還元 (例えば、ジボランによって直接、または酸をアルキルクロロホルメートと反応させ、次いで低い温度で、例えば NaBH₄ によって還元することによる、2 ステップの手順によって)、および得られたアルコー

ルの保護によって、5-ハロ（ヘテロ）アリーール-イソキサゾール保護アルコール4を得る。ブromoアリーールまたはブromoヘテロアリーール-イソキサゾール4を、適切なパラジウム触媒（例えば、Ishiyama, T. et al, J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510）の存在下で、ピナコールジボロネートと反応させて、対応するピナコールボロネート5を得て、これを次いで過酸化水素によって酸化させ、対応するフェノールまたはヒドロキシヘテロアレーン6（Fukumoto, S. et al, WO 2012137982）を得る。フェノール／ヒドロキシヘテロアレーン6を、光延反応条件下（Kumara Swamy, K. C., Chem. Rev., 2009, 109, 2551-2651）で、3-ヒドロキシシクロヘキシルエステル7と反応させて、対応するイソキサゾールシクロアルキルエーテルエステル8を得る。ヒドロキシメチルイソキサゾール8の脱保護によって、シクロヘキシルエステルイソキサゾールアルコール9を得る。イソキサゾールアルコール9を次いで、 PBr_3 （または $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$ などの他の穏やかな臭素化剤）と反応させて、対応するブロマイド10を得る。イソキサゾールブロマイド10を NaN_3 （または他のアジド等価試薬）によって置換して、イソキサゾールアジド11を得て、これを還元し（例えば、 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{水}$ によるシュタウディンガー還元）、イソキサゾールアミン12を得る。イソキサゾールアミン12を、適切なアシル化剤13（例えば、クロロホルメートまたは4-ニトロフェニルカルボネート）と反応させて、シクロヘキシルイソキサゾールN-Hカルバメートエステル14を得る。シクロヘキシルエステル14を脱保護して、NH-カルバモイルメチルイソキサゾール-アリーールオキシシクロヘキシル酸15を得る。シクロヘキシルイソキサゾールNH-カルバメートエステル14は、適切な塩基（例えば、 NaH ）による処理、次いでアルキルハライド（ R_3X ）との反応によって、イソキサゾールN,N-二置換カルバメートシクロヘキシルエステルを生じ、これを次いで脱保護して、N,N-ジアルキル-カルバモイルイソキサゾール-アリーールオキシシクロヘキシル酸16を得る。

10

20

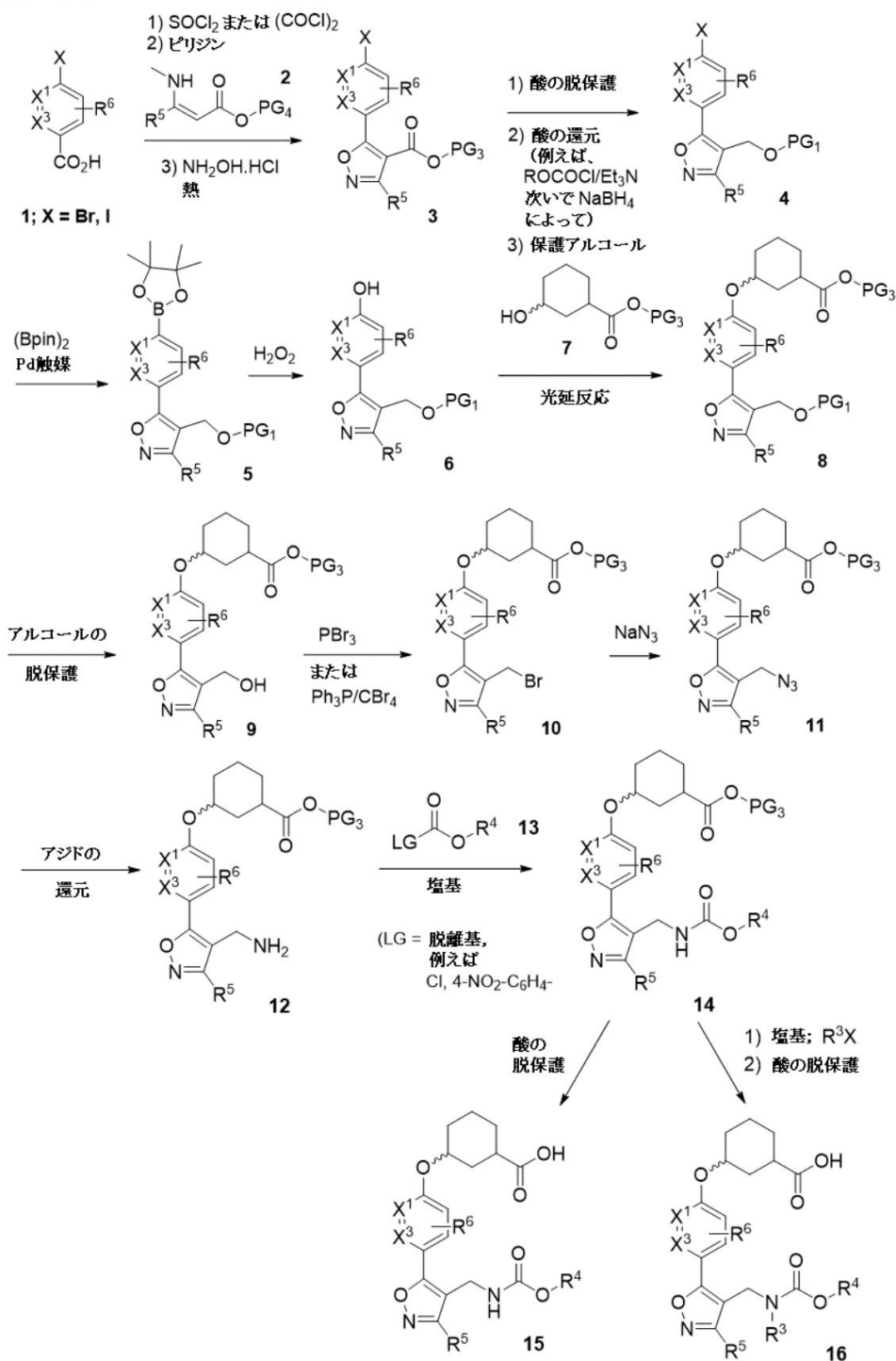
30

40

50

【化 2 3】

スキーム1



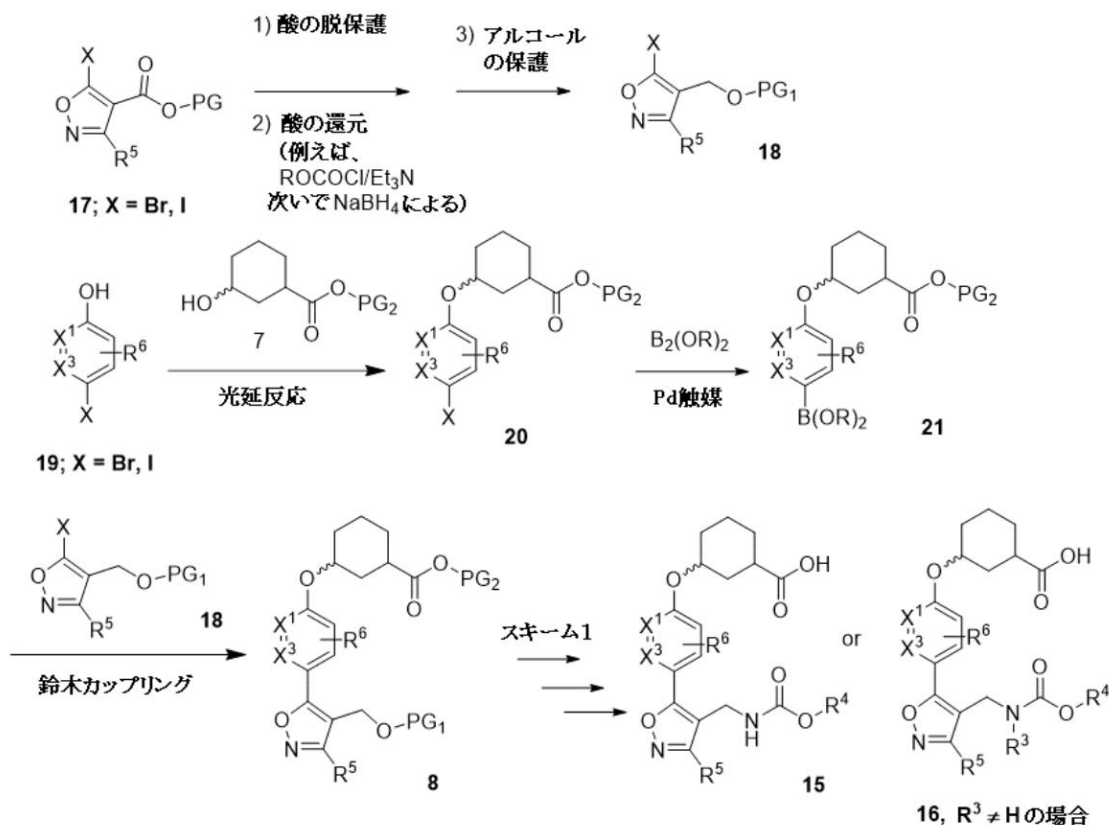
【0 2 3 8】

スキーム2は、N-カルバモイルイソキサゾール-アリールオキシシクロヘキシル酸15および16の別の合成を記載する。ハロ-イソキサゾールエステル17を脱保護し、酸を対応するアルコールに還元し（例えば、アルキルクロロホルメートを用いた反応、次いで NaBH_4 を用いた低温還元、2ステップ、1ポット反応によって、またはジボランによって直接）、これをハロ-イソキサゾールアルコール18として保護する。4-ヒドロキシアリール／ヘテロアリールハライド19を、3-ヒドロキシシクロヘキシルエステル7を用いた光延反応に付し、4-ハロ-アリールオキシシクロヘキシルエステル20を得る。この4-ハロ-アリールオキシエステル20を次いで、適切なパラジウム触媒の存在

下で、ピナコールジボロネートを用いて、対応する 4-ボロネート-アリアルオキシエステル 21 に変換する（例えば、Ishiyama, T. et al, J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510；ボロネートはまた、対応するボロン酸に変換することができる）。ボロネート 21 を次いで、ハローイソキサゾール 18 を用いた、鈴木-宮浦カップリングに付し、対応するイソキサゾール-アリアル/ヘテロアリアルオキシシクロアルキルエステル 8 を得る。イソキサゾールエーテル 8 を次いで、スキーム 1 に記載されたものと同様の合成方法によって、N-カルバモイルイソキサゾール-アリアルオキシシクロヘキシル酸 15 および 16 に変換する。

【化 2 4】

スキーム 2

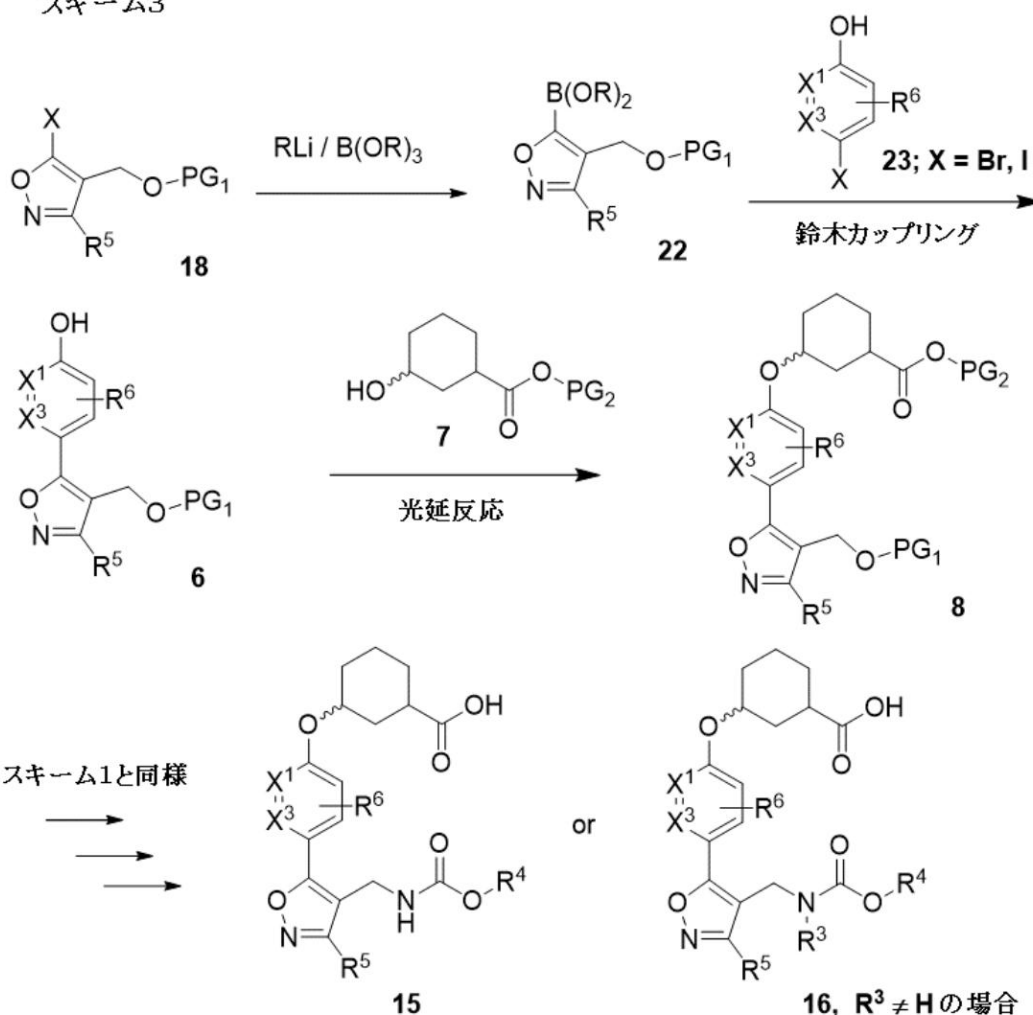


【0 2 3 9】

スキーム 3 は、N-カルバモイルイソキサゾール-アリアルオキシシクロヘキシル酸 15 および 16 への別の合成経路を記載する。適切に保護されたハローイソキサゾールアルコール 18 を（例えば、n-BuLi を用いて）金属化し、ホウ素化剤 B(OR)₃ と反応させ、イソキサゾール ボロネート 22 を得る。このイソキサゾール ボロネート 22 を次いで、適切な 4-ヒドロキシアリアル/ヘテロアリアルハライド 23 を用いて、鈴木-宮浦カップリングに付し、直接、4-ハロアリアル/ヘテロアリアル-イソキサゾール 6 を得る。フェノール/ヒドロキシヘテロアレン 6 を、光延反応条件下で、3-ヒドロキシシクロヘキシルエステル 7 と反応させて、対応するイソキサゾール オキシシクロアルキルエステル 8 を得て、これを次いで、スキーム 1 に記載されたものと同様の合成方法によって、N-カルバモイルイソキサゾール-アリアルオキシシクロヘキシル酸 15 および 16 に進める。

【化 2 5】

スキーム3

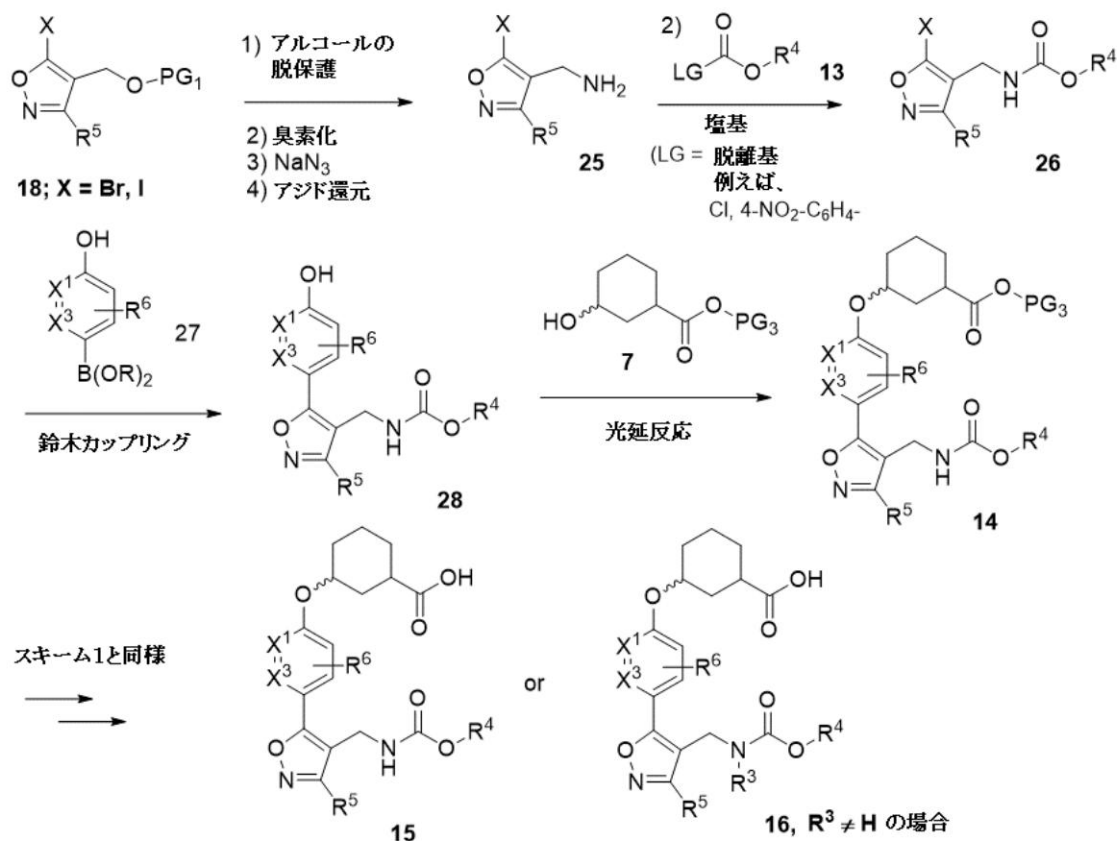


【0 2 4 0】

スキーム4は、完全に合成されたイソキサゾール N-カルバメート中間体の最初の合成に関する合成経路による、N-カルバモイルイソキサゾール-アリールオキシシクロヘキシル酸15および16の合成を記載する。イソキサゾールアルコール18を脱保護して、次いでスキーム1に記載されるものと同様の3ステップの手順 (Br₃またはCBr₄/Ph₃Pによるブロマイドへの変換、NaN₃によるブロマイド置換、およびPh₃P/水によるアジド還元による、アルコール9からアミン12)を用いて、対応するイソキサゾールアミン25に変換した。イソキサゾールアミン25は、適切なアシル化剤13 (例えば、クロロホルメートまたは4-ニトロフェニルカルボネート)と反応させて、イソキサゾールN-Hカルバメート26を得る。ハローイソキサゾールカルバメート26を次いで、適切に置換された4-ヒドロキシ-アリール/ヘテロアリールボロネート/ボロン酸27と共に、鈴木-宮原クロスカップリング反応に付し、対応するヒドロキシアリール/ヒドロキシヘテロアリールイソキサゾールカルバメート28を得て、これを次いで、3-ヒドロキシシクロヘキシルエステル7と共に光延反応に付し、対応するイソキサゾールオキシシクロアルキルエステル14を得る。イソキサゾールN-カルバメートシクロアルキルエステル14を次いで、スキーム1に記載されるものと同様の合成方法によって、N-カルバモイルイソキサゾール-アリールオキシシクロヘキシル酸15および16に進める。

【化 2 6】

スキーム4

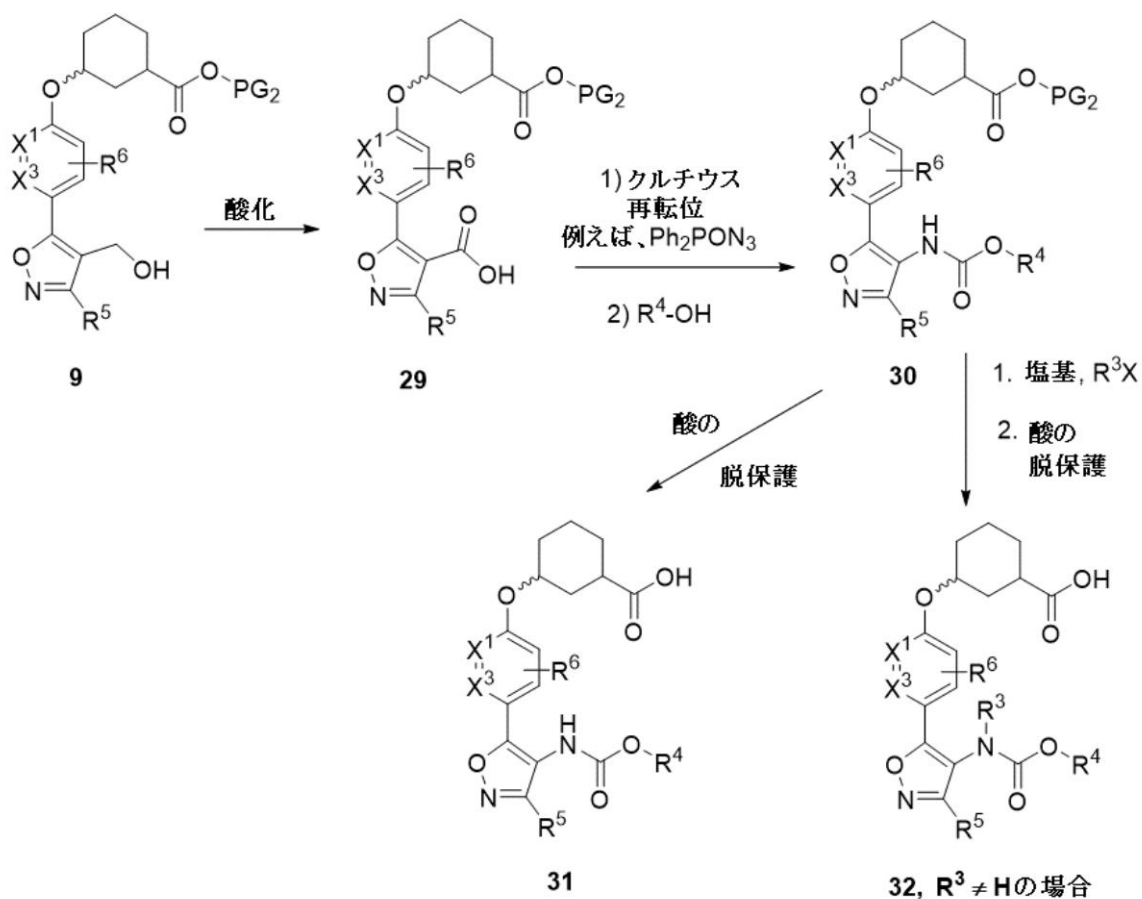


【0 2 4 1】

スキーム5は、イソキサゾールN-結合カルバメートシクロヘキシル酸31および32の合成を記載する。シクロヘキシルエーテルイソキサゾールアルコール9を、イソキサゾールカルボン酸29に酸化する（例えば、ピリジニウムジクロメートによって直接酸に、またはアルデヒドを介して2ステップの方法によって〔スワーン酸化、またはデス・マーチン・ペルヨージナン、次いで NaClO_2 酸化によって酸に、例えば、Lindgren, B. O., Acta Chem. Scand. 1973, 27, 888〕）。アルコール R^4-OH の存在下で、イソキサゾール酸29のクルチウス転移によって、イソキサゾールNH-カルバメート30を生じる。イソキサゾールNH-カルバメートシクロヘキシルエステル30の脱保護によって、イソキサゾールNH-カルバメートシクロヘキシル酸31を生じる。あるいは、イソキサゾールNH-カルバメートシクロヘキシルエステル30を、適切な塩基によって脱保護し、アルキル R^3 -ハライドによってアルキル化し（スキーム1と同様）、イソキサゾールN, N-ジアルキルカルバメート酸32を得る。

【化 2 7】

スキーム5

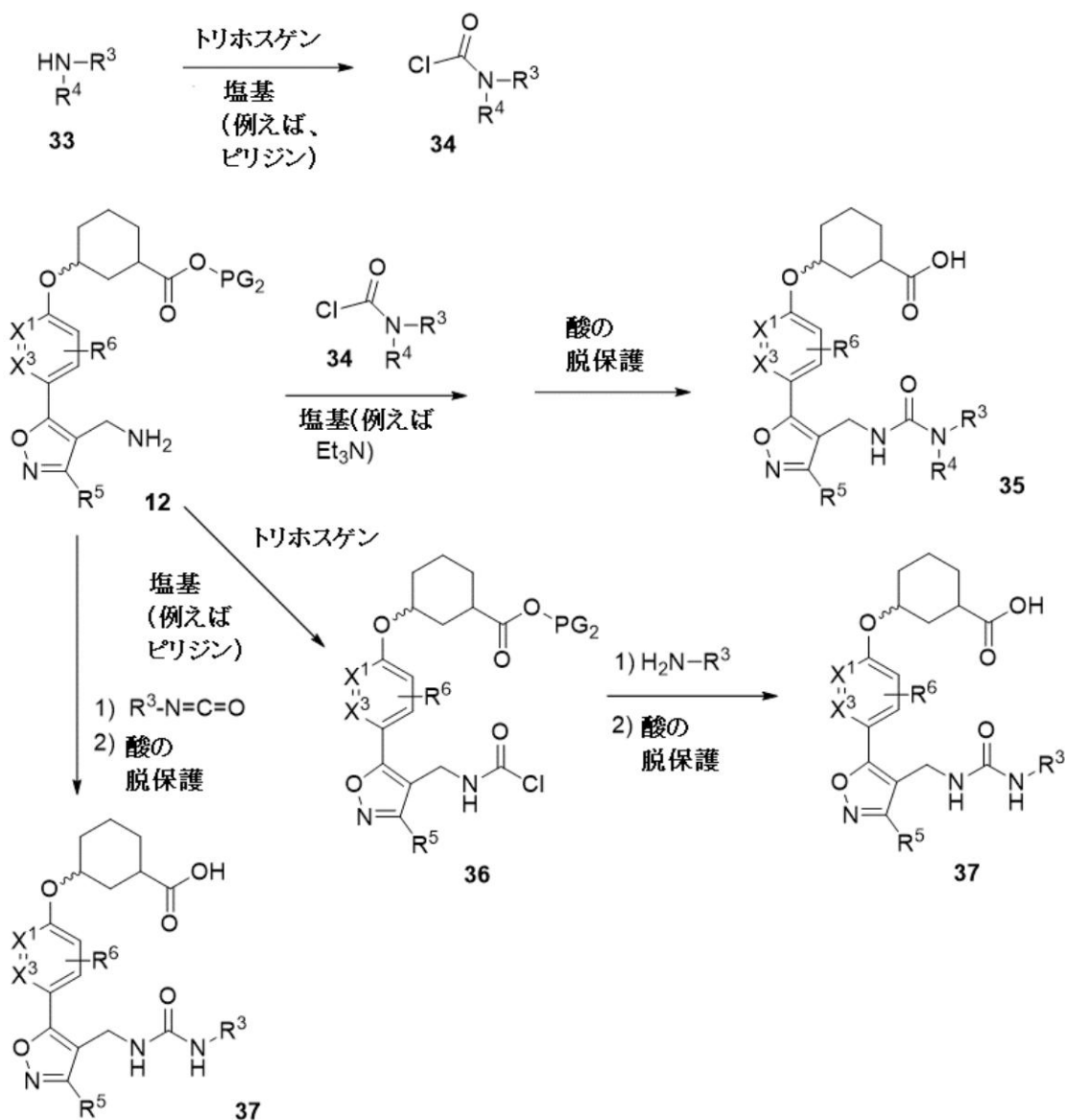


【0 2 4 2】

スキーム6は、N-ウレイドーイソキサゾール-アリールオキシシクロヘキシル酸35および37の合成を記載する。イソキサゾールアミン12を、カルバモイルクロライド34（二級アミン33とトリホスゲンとの反応から合成した、実施例）と反応させて、対応するウレイドーイソキサゾールシクロヘキシルエステルを得て、これを次いで脱保護し、N, N'-ジアルキル-ウレイドーイソキサゾール-アリールオキシシクロヘキシル酸35を得る。補完的な合成経路において、イソキサゾールアミン13を、トリホスゲンと直接反応させて、イソキサゾールカルバモイルクロライド36を得て、これを一級アミン $\text{R}^3\text{-NH}_2$ （または、二級アミン33）と反応させて、（エステル脱保護の後）対応するN-アルキル-ウレイドーイソキサゾール-アリールオキシシクロヘキシル酸37を得る（二級アミンによる生成物は、N, N'-ジアルキルウレイドーイソキサゾール酸35である）。あるいは、イソキサゾールアミン12はまた、イソシアネート R^3NCO と直接反応させて、エステル脱保護の後、N-アルキル-ウレイドーイソキサゾールシクロヘキシル酸37を得ることができる。

【化 2 8】

スキーム6



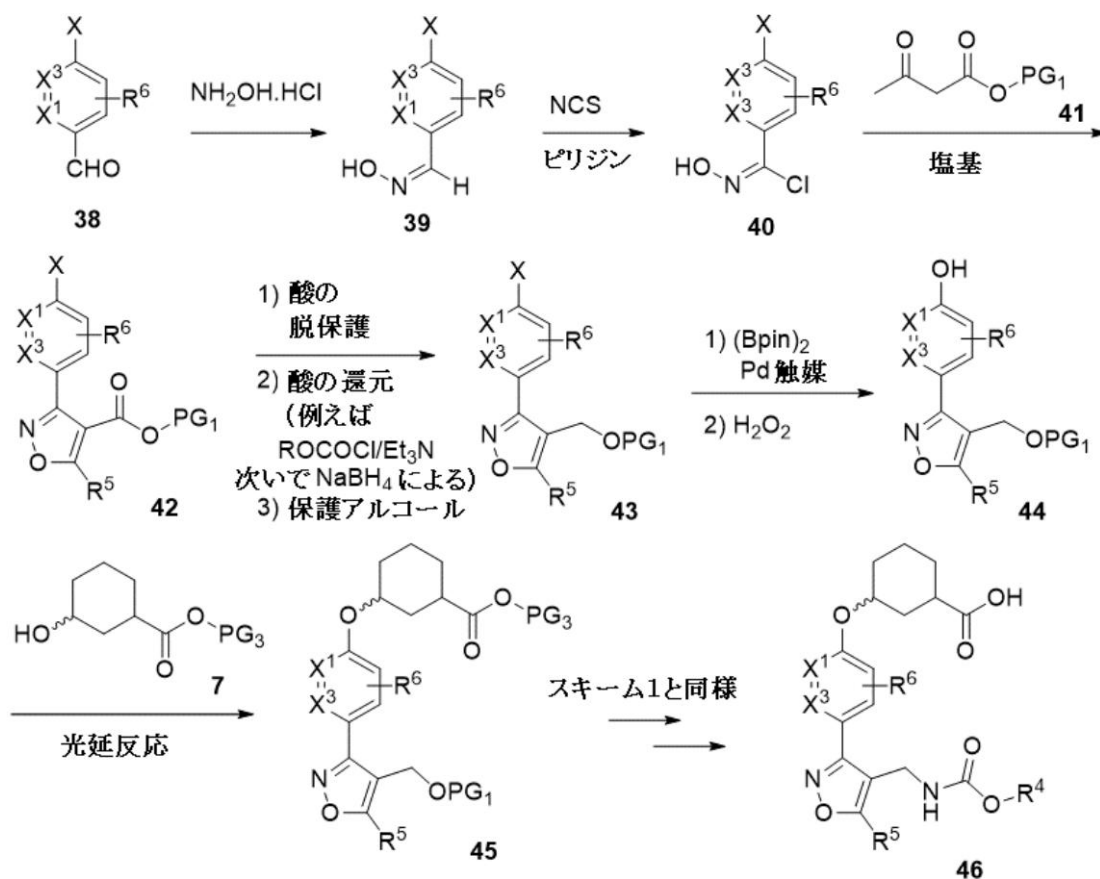
【0 2 4 3】

スキーム7は、異性体（3-アリール-4H-1λ³-イソキサゾール-4-イル）カルバメート45の合成を記載する。適切に置換された4-ハロ（例えばブromo）アリール／ヘテロアリールアルデヒド38を、ヒドロキシルアミンと反応させて、オキシム39を得て、これを塩素化（例えば、N-クロロスクシンイミドによって）し、イミドイルクロライド40を得る。イミドイルクロライド40を、塩基の存在下で、アセトアセテートエステル41と反応させて、イソキサゾールエステル42を得る。イソキサゾールエステル42の脱保護、次いでイソキサゾール酸の還元（ジボランによって直接、または対応するカルボン酸無水物の NaBH_4 還元による2ステップの手順によってのいずれか）およびアルコール保護によって、保護イソキサゾールアルコール43を得て、これを $\text{B}_2(\text{pin})_2$ によるPd触媒反応、次いで H_2O_2 酸化によって、対応するヒドロキシ-アリールイソキサゾール44に変換する。フェノール／ヒドロキシ-ヘテロアレール44を、光延反応条件下で、3-ヒドロキシシクロヘキシルエステル7と反応させて、対応するイソキサゾールシクロヘキシルエーテルエステル45を得て、これを次いで、スキーム1に記載された合成方法によって、シクロヘキシルイソキサゾールNH-カルバメート酸46に進

める。

【化 2 9】

スキーム7



【実施例】

【0244】

VII. 実施例

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

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

【0245】

超音波反応は、超音波（2.5 GHz）照射下、超音波反応容器中で、400W Biotage Initiator機器を用いて行った。

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

NMR（核磁気共鳴）スペクトルは一般に、示される溶媒中で、BrukerまたはJEOLの400 MHzおよび500 MHz機器において得た。全ての化学シフトは、内部標準として、溶媒共鳴によってテトラメチルシランからのppmで報告する。¹H NMRスペクトルデータは、一般に以下のように報告する：化学シフト、多重度（s = シングレット、br s = ブロード シングレット、d = ダブルレット、dd = ダブルレットのダブル

ト、t=トリプレット、q=カルテット、sep=セプテット、m=マルチプレット、app=見かけ)、カップリング定数(Hz)、および積分値。

【0246】

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

【0247】

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

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

移動相A：水：CH₃CN (95：5) 中の0.05% TFA

移動相B：CH₃CN：水 (95：5) 中の0.05% TFA

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

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

移動相A：水：CH₃CN (95：5) 中の0.05% TFA

移動相B：CH₃CN：水 (95：5) 中の0.05% TFA

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

HPLC-3：Chiralpak AD-H、4.6×250mm、5 μm。

移動相：30% EtOH-ヘプタン (1：1) / 70% CO₂

流速=40mL/分、100Bar、35℃；波長：220nm

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

移動相A：10mM NH₄OAcを含む、5：95 CH₃CN：水；

移動相B：10mM NH₄OAcを含む、95：5 CH₃CN：水；

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

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

移動相A：0.1% TFAを含む、5：95 CH₃CN：水；

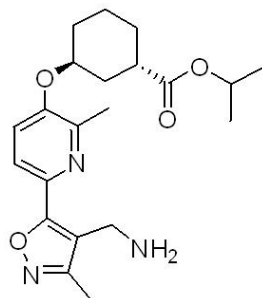
移動相B：0.1% TFAを含む、95：5 CH₃CN：水；

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

【0248】

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

【化30】



中間体1A. tert-ブチル (E)-2-(5-ブロモ-6-メチルピコリノイル)

10

20

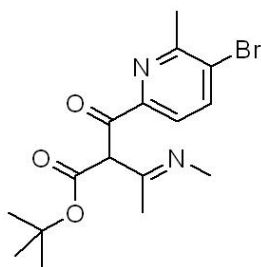
30

40

50

－ 3 － （メチルイミノ）ブタノエート

【化 3 1】

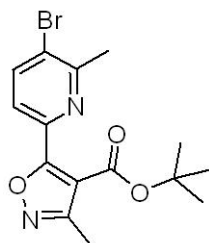


5-ブロモ-6-メチルピコリノイル クロライド (7.97 g、34 mmol) および (E)-tert-ブチル 3-(メチルイミノ)ブタノエート (6.40 g、37.4 mmol) の、THF (100 mL) 中の懸濁液に、0℃で、ピリジン (13.75 mL、170 mmol) を滴下して加えた。反応混合物をゆっくりと室温に昇温させ、室温で16時間攪拌し、次いで EtOAc (100 mL) および水 (100 mL) に分配した。水層を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮し、粗製の表題の化合物 (13.0 g、収率104%) を黄色の油状物として得た。[M+H]⁺ = 369.2。

【0249】

中間体 1B. tert-ブチル 5-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキシレート

【化 3 2】



中間体 1A (12.55 g、34 mmol) および NH₂OH・HCl (3.54 g、51.0 mmol) の、EtOH (136 mL) 中の混合物を、60℃で20時間攪拌し、次いで室温に冷却した。揮発性物質を真空で留去した。残留物を EtOAc (50 mL) および飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (50 mL) および水に分配した。有機層を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ (750 g SiO₂; 10分にわたり、0%から20%の EtOAc / DCM の連続的勾配)、表題の化合物 (6.73 g、19 mmol、収率56%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.57 (s, 9H). LCMS, [M+H]⁺ = 352.9。

【0250】

中間体 1C. 5-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸

10

20

30

40

50

【化 3 3】



TFA (20 mL) を、中間体 1 B (3.0 g、8.49 mmol) の DCM (40 mL) 中の溶液に、室温で滴下して加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、表題の化合物 (2.52 g、8.49 mmol、収率 100%) を褐色の固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). LC-MS, [M+H]⁺ = 297.1。

【0251】

中間体 1 D. (5-(5-ブromo-6-メチルピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル) メタノール

【化 3 4】



中間体 1 C (2.52 g、8.49 mmol) の、THF (50 mL) 中の 0℃ の溶液に、1 M BH₃・THF / THF (21.2 mL、21.2 mmol) を滴下して加えた。添加が完了した後、反応液を 60℃ で 2 時間加熱し、次いで室温に冷却した。反応混合物を HOAc (1 mL) および MeOH (10 mL) でクエンチした。混合物を室温で 30 分攪拌し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ (80 g SiO₂; 20 分にわたり、0 から 50% の EtOAc / ヘキサンの連続的勾配、10 分間、50% EtOAc で保持)、表題の化合物 (1.45 g、5.12 mmol、収率 60.3%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.93 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). LC-MS, [M+H]⁺ = 283.1。

【0252】

中間体 1 E. 5-(5-ブromo-6-メチルピリジン-2-イル)-3-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)イソキサゾール

【化 3 5】



中間体 1 D (1.45 g、5.12 mmol) の、DCM (30 mL) 中の室温の溶液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.17 mL、12.8 mmol) および PPT

S (64 mg、0.26 mmol) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc (2 x) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、H₂O、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにかけ (120 g SiO₂; 35 分にわたり、0–30% EtOAc / ヘキサンの連続的勾配)、表題の化合物 (1.4 g、収率 74%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.09 – 4.94 (m, 2H), 4.75 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 11.6、8.6、3.1 Hz, 1H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.85 – 1.48 (m, 8H). LC-MS, [M+H]⁺ = 367.2。

【0253】

中間体 1F. 2-メチル-6-(3-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-オール

【化36】



KOH (0.642 g、11.4 mmol) の H₂O (10 mL) 中の溶液に、中間体 1E (1.40 g、3.81 mmol) および 1,4-ジオキサン (10 mL) を加えた。溶液を N₂ で脱気し、次いでジ-tert-ブチル (2', 4', 6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフェン (0.259 g、0.61 mmol) および Pd₂dba₃ (0.140 g、0.152 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ で脱気し、85℃で一晩攪拌し、次いで室温に冷却し、1N HCl 水溶液で酸性化し、EtOAc (2 x) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、H₂O、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにかけ (80 g SiO₂; 20 分にわたり、0–50% EtOAc / ヘキサンの連続的勾配、次いで 15 分にわたり、50% EtOAc / ヘキサンで保持)、表題の化合物 (760 mg、2.50 mmol、収率 65.5%) をベージュ色の固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.07 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 4.3、3.0 Hz, 1H), 3.95 (ddd, J = 11.6、8.3、3.1 Hz, 1H), 3.56 (dt, J = 10.6、4.9 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.87 – 1.48 (m, 6H).

LCMS, [M+H]⁺ = 305.3。

【0254】

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

10

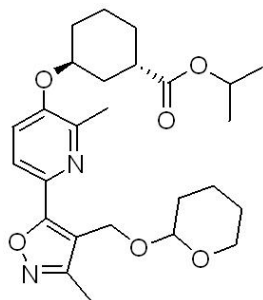
20

30

40

50

【化 37】

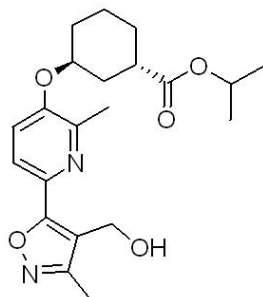


(E) - ジアゼン - 1, 2 - ジイルビス (ピペリジン - 1 - イルメタノン) (1.26 g、5.0 mmol) および Bu₃P (1.25 mL、5.0 mmol) の、1, 4 - ジオキサン (20 mL) 中の溶液を、室温で 30 分間攪拌した。中間体 1 F (760 mg、2.50 mmol) および イソプロピル (1 S, 3 R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (837 mg、4.49 mmol) を順次加えた。反応混合物を 1 atm の N₂ 下で、85 °C で 9 時間加熱し、室温に冷却し、DCM (10 mL) で希釈した。混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮した。粗製の油状物をクロマトグラフィーにかけ (80 g SiO₂; 25 分にわたり、0 - 50 % EtOAc / ヘキサン) の連続的勾配、20 分間 50 % で保持)、表題の化合物 (618 mg、1.308 mmol、収率 52.4 %) を淡黄色の油状物として得た。LC-MS, [M+H]⁺ = 473.2。

【0255】

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

【化 38】



中間体 1 G (618 mg、1.31 mmol) の MeOH (12 mL) 中の溶液に、PPTS (49 mg、0.20 mmol) を加えた。反応液を 60 °C で一晩加熱し、次いで室温に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で中性化し、真空で濃縮した。混合物を H₂O で希釈し、EtOAc (2 x) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、H₂O で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにかけ (40 g SiO₂; 15 分にわたり、0 - 100 % EtOAc / ヘキサンの連続的勾配、および 10 分間保持)、表題の化合物 (460 mg、収率 91 %) を白色の固形物として得た。LC-MS, [M+H]⁺ = 389.2。

【0256】

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

10

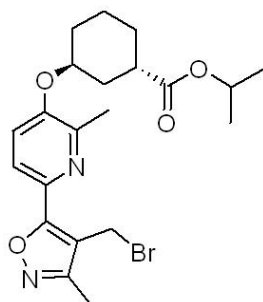
20

30

40

50

【化 3 9】

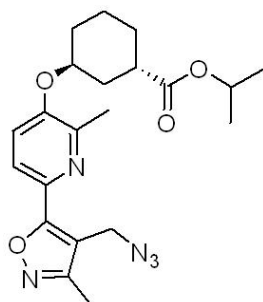


PBr₃ (0.21 mL、2.25 mmol) を、中間体 1 H (350 mg、0.90 mmol) の DME (8 mL) 中の溶液に、0℃で加えた。反応液を室温で一晩攪拌して、次いで 0℃に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で中性化した。混合物を DCM (10 mL) および H₂O (5 mL) に分配し、水層を DCM (3 x 5 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ (40 g SiO₂; 20 分にわたり、0% から 20% の EtOAc / ヘキサンの連続的勾配)、表題の化合物 (355 mg、0.79 mmol、収率 87%) を白色の固形物として得た。LC-MS, [M+H]⁺ = 451.0。

【0257】

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

【化 4 0】



中間体 1 I (350 mg、0.78 mmol) の、DMF (6 mL) 中の溶液に、NaN₃ (50 mg、0.78 mmol) を加えた。反応液を 80℃で 1 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、EtOAc および H₂O を加えた (それぞれ 10 mL)。得られた混合物を室温で 15 分間攪拌し、その後有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空で濃縮し、表題の化合物 (320 mg、0.78 mmol、収率 100%) を白色の固形物として得た。LC-MS, [M+H]⁺ = 414.1。

【0258】

中間体 1

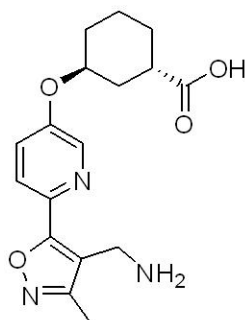
中間体 1 J (320 mg、0.775 mmol) の、THF (5 mL) および H₂O (1.67 mL) 中の溶液に、Ph₃P (203 mg、0.775 mmol) を加え、反応液を室温で一晩攪拌し、その後 EtOAc および ブライン を加えた (それぞれ 10 mL)。混合物を室温で 5 分間攪拌し、その後有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空で濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにかけ (12 g SiO₂; 20 分にわたり、0% から 10% の MeOH / CH₂Cl₂; 流速 = 30 mL / 分)、表題の化合物 (290 mg、0.748 mmol、収率 97%) を淡褐色の油状物として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 388.2。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.14 - 1.58 (m, 8H), 1.27 (dd, J=6.3

、2.2 Hz, 6H).

【0259】

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

【化41】



10

中間体2A. (5-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル)メタノール

【化42】



20

BH₃・THF (14.8 mLの1MのTHF溶液、14.8 mmol)を、5-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸 (1.67 g、5.90 mmol) (Nagase, H., JP 2017095366) のTHF (25 mL) 中の溶液に滴下して加えた。反応液を60℃で2時間攪拌し、次いで0℃に冷却し、HOAc (1 mL) およびMeOH (10 mL) によって0℃でクエンチした。混合物を室温に昇温させて、室温で30分間攪拌し、次いで真空で濃縮した。MeOH (30 mL) を加え、混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空で濃縮した。残留物を飽和NaHCO₃水溶液 (15 mL) で希釈し、EtOAc (5 x 20 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ (40 g SiO₂、15分にわたり、0から100%のEtOAc連続的勾配)、表題の化合物 (1.20 g、4.46 mmol、収率76%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (dd, J = 2.3、0.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.5、2.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.5、0.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). [M+H]⁺ = 269.

30

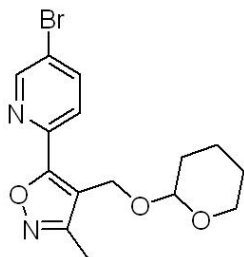
40

【0260】

中間体2B. 5-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)イソキサゾール

50

【化 4 3】

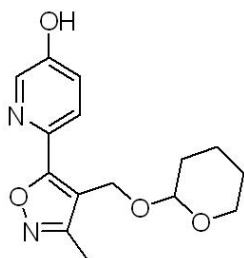


p-TsOH・H₂O (18 mg、0.096 mmol) を、中間体 2 A (516 mg、1.92 mmol) および 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (0.53 mL、5.75 mmol) の、DCM (6 mL) 中の溶液に 0℃ で加えた。反応液を室温で 48 時間攪拌し、次いで 0℃ に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH ~ 7 に中性化した。混合物を DCM (10 mL) および水 (10 mL) に分配し；水層を DCM (3 x 10 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにかけ (40 g SiO₂、15 分にわたり、0 から 50 % の EtOAc / ヘキサンの連続的勾配)、表題の化合物 (640 mg、1.81 mmol、収率 94 %) を無色の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (dd, J = 2.4、0.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.5、2.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5、0.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 11.5、8.5、3.1 Hz, 1H), 3.59 – 3.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.86 – 1.49 (m, 6H). [M+H]⁺ = 353.3.

【0261】

中間体 2 C. 6-(3-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-オール

【化 4 4】

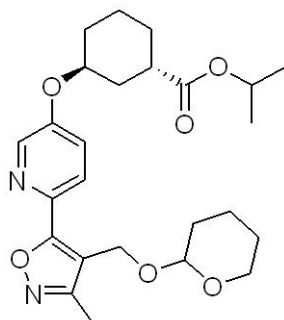


Pd₂(dba)₃ (100 mg、0.11 mmol)、ジ-tert-ブチル (2', 4', 6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン (185 mg、0.44 mmol)、KOH (610 mg、10.9 mmol) および中間体 2 B (640 mg、1.81 mmol) の、1,4-ジオキサン (5 mL) および水 (5 mL) 中の混合物を排気し、Ar (3 X) で通気した。反応混合物を 85℃ で 14 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、1 N HCl 水溶液で慎重に pH ~ 4 に酸性化した。EtOH (2 mL) を混合物に加え、これを EtOAc (8 x 5 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ (40 g SiO₂、14 分にわたり、0 から 100 % の EtOAc / ヘキサンの連続的勾配)、表題の化合物 (275 mg、0.95 mmol、収率 52.3 %) をわずかに着色した油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.6、2.8 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 4.5、2.9 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 11.5、8.0、3.2 Hz, 1H), 3.55 (dtd, J = 10.7、4.7、4.2、2.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.86 – 1.45 (m, 6H). [M+H]⁺ = 291.1.

【0262】

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

【化 4 5】



10

中間体 2 C (2 7 5 m g 、 0 . 9 5 m m o l) 、 (1 S , 3 R) - イソプロピル 3 - ヒ
ドロキシ - シクロヘキサンカルボキシレート (3 1 8 m g 、 1 . 7 m m o l) 、 E t ₃ N
(0 . 2 3 8 m L 、 1 . 7 m m o l) および P P h ₃ (4 4 7 m g 、 1 . 7 m m o l) の
、 T H F (4 m L) 中の混合物に、 0 ° C で、 D I A D (0 . 3 3 m L 、 1 . 7 m m o l)
を 5 分にわたり滴下して加えた。反応液を室温で 5 日間攪拌し、次いで H ₂ O (3 m L)
で希釈し、 E t O A c (3 x 5 m L) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させ (20
M g S O ₄) 、真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ (4 0 g S i O ₂
、 2 0 分にわたり、 0 から 6 0 % の E t O A c / ヘキサンの連続的勾配) 、表題の化合物
(2 1 7 m g 、 0 . 4 7 3 m m o l 、 収率 5 0 . 0 %) をわずかに着色した油状物として
得た。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 8.37 (d , J = 2.9 H z , 1 H) , 7.82 (d , J = 8.8
H z , 1 H) , 7.31 (d d , J = 8.8 , 3.0 H z , 1 H) , 5.08 - 4.97 (m , 2 H) , 4.96 - 4.90 (m ,
1 H) , 4.77 - 4.66 (m , 2 H) , 3.93 (d d d , J = 11.7 , 8.4 , 3.2 H z , 1 H) , 3.57 - 3.46
(m , 1 H) , 2.80 (t t , J = 8.7 , 4.4 H z , 1 H) , 2.40 (s , 4 H) , 2.03 - 1.48 (m , 14 H) , 1.
25 (d d , J = 6.2 , 2.4 H z , 6 H) . [M + H] ⁺ = 459.3 .

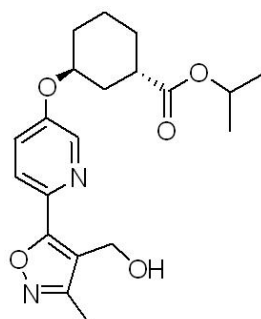
20

【 0 2 6 3 】

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

30

【化 4 6】



40

中間体 2 D (1 7 5 m g 、 0 . 3 8 2 m m o l) の M e O H (3 m L) 中の溶液に、 P
P T S (9 . 5 9 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l) を加えた。混合物を 6 0 ° C で 2 時間加熱し
、次いで室温に冷却し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 m L) でクエンチし、真空で濃縮し
て、 M e O H を除去した。残留物を E t O A c (3 x 5 m L) で抽出した。有機性抽出物
を合わせて、乾燥させ (M g S O ₄) 、真空で濃縮した。粗精製物をクロマトグラフィー
にかけ (1 2 g S i O ₂ ; 1 1 分にわたり、 0 % から 1 0 0 % の E t O A c : ヘキサンの
連続的勾配) 、表題の化合物 (7 5 m g 、 収率 5 3 %) を白色の固形物として得た。 ¹ H N
M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 8.35 (d , J = 2.9 H z , 1 H) , 7.93 (d , J = 8.7 H z , 1 H) , 7.

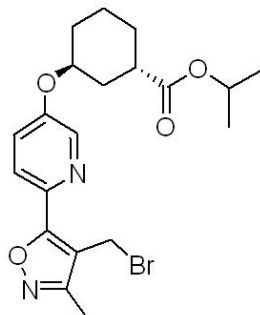
50

44 (dd, $J = 8.8$ 、 2.9 Hz, 1H), 6.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.04 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.74 (dp, $J = 5.8$ 、 2.8 Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.80 (tt, $J = 8.7$ 、 4.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.08 – 1.55 (m, 8H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H). $[M+H]^+ = 375.2$.

【0264】

中間体 2 F．イソプロピル (1 S, 3 S) – 3 – ((6 – (4 – (ブロモメチル) – 3 – メチルイソキサゾール – 5 – イル) ピリジン – 3 – イル) オキシ) シクロヘキサン – 1 – カルボキシレート

【化 4 7】



10

PBr_3 (0.16 mL, 1.67 mmol) を、中間体 2 E (208 mg、0.56 mmol) の DME (4 mL) 中の溶液に $0^\circ C$ で加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌し、次いで $0^\circ C$ に冷却し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で pH 7 に中性化した。混合物を DCM (5 mL) および H_2O (3 mL) に分配し；水層を CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させ ($MgSO_4$)、真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ (12 g SiO_2 ；11 分にわたり、0% から 60% の EtOAc：ヘキサンの連続的勾配)、表題の化合物 (198 mg、0.45 mmol、収率 80%) を白色の固形物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.8$ 、 2.9 Hz, 1H), 5.06 (dq, $J = 12.5$ 、 6.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.76 (qd, $J = 5.5$ 、 4.8 、 2.5 Hz, 1H), 2.82 (dtd, $J = 8.8$ 、 6.5 、 4.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.07 – 1.57 (m, 8H), 1.27 (dd, $J = 6.3$ 、 2.9 Hz, 6H). $[M+H]^+ = 438.0$.

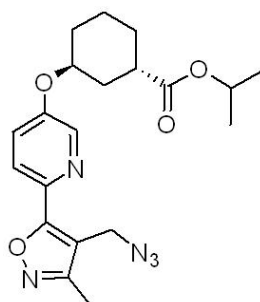
20

30

【0265】

中間体 2 G．イソプロピル (1 S, 3 S) – 3 – ((6 – (4 – (アジドメチル) – 3 – メチルイソキサゾール – 5 – イル) ピリジン – 3 – イル) オキシ) シクロヘキサン – 1 – カルボキシレート

【化 4 8】



40

中間体 2 F (192 mg、0.44 mmol) の DMF (2 mL) 中の溶液に、 NaN_3 (57 mg、0.88 mmol) を加え、反応液を $80^\circ C$ で 1 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、EtOAc および H_2O を加えた (それぞれ 10 mL)。得られた混合物を室温で 15 分間攪拌し、その後有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空で濃縮し、粗生成物を得た。この物質をクロマトグラフィーにかけ (4 g SiO_2 ；12 分にわた

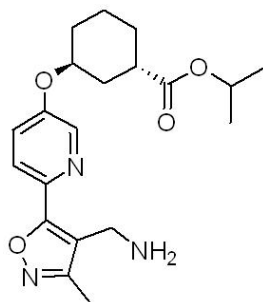
50

り、0%から60%のEtOAc／ヘキサン；流速＝18mL／分）、表題の化合物（148mg、0.368mmol、収率84%）を無色の油状物として得た。LC-MS, $[M+H]^+ = 400.2$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.8$ 、2.9 Hz, 1H), 4.96 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.67 (br s, 3H), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.97 – 1.47 (m, 8H), 1.19 – 1.16 (m, 6H)。

【0266】

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

【化49】



中間体2G（148mg、0.371mmol）のTHF（1.8mL）および H_2O （0.6mL）中の溶液に、 Ph_3P （146mg、0.556mmol）を加えた。反応液を60℃で3時間攪拌し、次いで室温に冷却し、真空で濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 に溶解させ、クロマトグラフィーにかけ（4g SiO_2 ；4分にわたり、100% EtOAc、40分にわたり、100%から20%のEtOAc／MeOH、次いで4分間保持；流速＝18mL／分）、表題の化合物（109mg、0.29mmol、収率79%）を無色の油状物として得た。LCMS, $[M+H]^+ = 374.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 1H), 7.21 (dt, $J = 9.3$ 、2.1 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.54 – 2.45 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.77 – 1.25 (m, 8H), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

【0267】

中間体2

中間体2H（16mg、0.043mmol）およびLiOH・ H_2O （36mg、0.86mmol）の、THF（0.2mL）、水（0.5mL）およびMeOH（0.5mL）中の溶液、室温で14時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。残留した混合物を1N HCl水溶液でpH＝3～4に中性化し、次いでEtOAc（5×5mL）で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、真空で濃縮し、粗生成物を得た。LCMS, $[M+H]^+ = 332.1$ 。

【0268】

中間体3．イソプロピル（1S, 3S）-3-（4-（4-（アミノメチル）-3-メチルイソキサゾール-5-イル）フェノキシ）シクロヘキサン-1-カルボキシレート

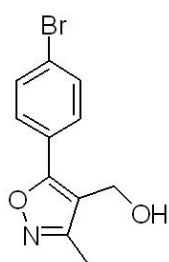
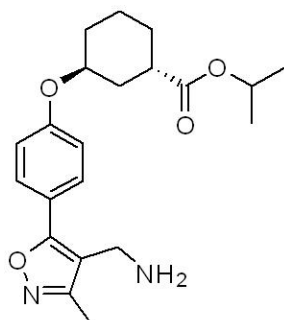
10

20

30

40

50



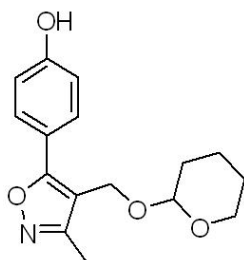
50

で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空で濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにかけ (SiO_2 ; 35–100%のEtOAc/ヘキサン)の連続的勾配)、表題の化合物 (811mg、収率99%)を白色の固形物として得た。LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.82 – 7.55 (m, 4H), 4.69 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.86 – 1.55 (m, 6H)。

【0270】

3C. 4-(3-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)イソキサゾール-5-イル)フェノール 167nmr-115

【化53】



10

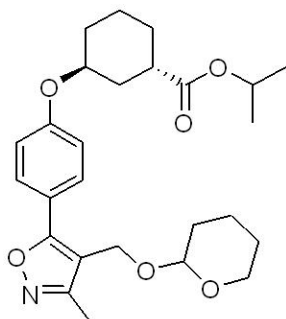
KOH (2.70g、48.1mmol)の H_2O (50mL)中の溶液に、中間体1B (5.65g、16.0mmol)およびジオキサン (50mL)を順次加え、溶液を N_2 で脱気した。t-BuXphos (0.545g、1.28mmol)および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.294g、0.321mmol)を加え、懸濁液を N_2 で脱気し、次いで90℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、1N HCl水溶液で酸性化し、EtOAc (2x)で抽出した。有機性抽出物を合わせて、 H_2O 、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空で濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにかけ (SiO_2 ; 25–75%のEtOAc/ヘキサンの連続的勾配)、表題の化合物 (3.63g、収率78%)を白色の固形物として得た。LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.66 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.88 – 1.70 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 4H)。

20

【0271】

3D. (1S, 3S)-イソプロピル 3-(4-(3-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)イソキサゾール-5-イル)フェノキシシクロヘキサン-1-カルボキシレート

【化54】



40

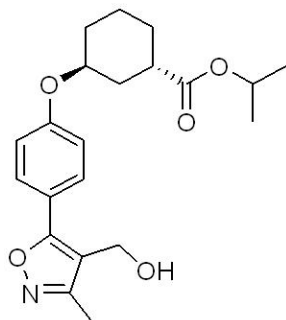
中間体3C (500mg、1.73mmol)、(1S, 3R)-イソプロピル 3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート (547mg、2.94mmol)、 Et_3N (0.41mL、2.94mmol)および Ph_3P (770mg、2.94mmol)の、THF (10mL)中の室温の溶液に、DEAD (1.34mL、2.94mmol)を15分にわたり少しずつ加えた。反応混合物を室温で2日間攪拌し、次いで真空で濃縮し、 H_2O で希釈し、1N HCl水溶液で酸性化し、EtOAc (2x)で抽出した。有機性抽出物を合わせて、 H_2O 、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空で

50

濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにかけ（ SiO_2 ；15－70%の EtOAc ／ヘキサンの連続的勾配）、表題の化合物（458mg、収率58%）を白色の固形物として得た。LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.66 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.08－1.97 (m, 2H), 1.93－1.80 (m, 3H), 1.78－1.52 (m, 10H), 1.24 (m, 6H)。

【0272】

3E. (1S, 3S)－イソプロピル 3－(4－(4－(ヒドロキシメチル)－3－メチルイソキサゾール－5－イル)フェノキシ)シクロヘキサン－1－カルボキシレート
【化55】



中間体3D（458mg、1.00mmol）の MeOH （10mL）中の室温の溶液に、PPTS（25mg、0.10mmol）を加えた。反応液を室温で一晩攪拌し、次いで50℃で2時間加熱し、室温に冷却した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で $\text{pH} \sim 7$ に塩基性化し、真空で濃縮した。混合物を H_2O で希釈し、 EtOAc （2x）で抽出した。有機性抽出物を合わせて、 H_2O で洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、真空で濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにかけ（ SiO_2 ；15－70%の EtOAc ／ヘキサンの連続的勾配）、表題の化合物（263mg、収率70%）を白色の固形物として得た。LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 374$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.82－1.58 (m, 5H), 1.27 (dd, $J=6.3, 1.4$ Hz, 6H)。

【0273】

中間体3

中間体3は、中間体1から中間体1Hの合成に用いたものと同様の合成方法を用いて、中間体3Eから合成した。LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373.2$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72－7.68 (m, 2H), 7.05－7.00 (m, 2H), 5.07－4.98 (m, 1H), 4.72－4.66 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.84－2.76 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.07－1.53 (m, 8H), 1.27－1.21 (m, 6H)。

【0274】

実施例1. (1S, 3S)－3－((6－(4－((4－フルオロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)メチル)－3－メチルイソキサゾール－5－イル)ピリジン－3－イル)オキシ)シクロヘキサンカルボン酸

10

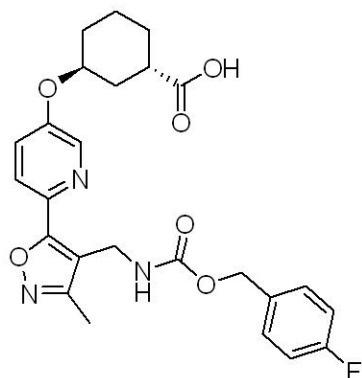
20

30

40

50

【化 5 6】

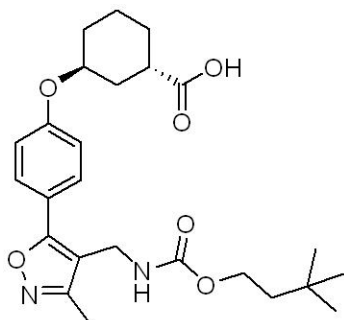


(4-フルオロフェニル)メタノール (8.1 mg、0.06 mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (10.4 mg、0.06 mmol) および LiOH・H₂O (3 mg、1.1 μmol) の、トルエン (0.5 mL) 中の溶液を、60℃で2時間撹拌した。混合物に中間体 (8 mg、0.02 mmol) を加え、反応液を60℃で一晩撹拌し、次いで室温に冷却した。混合物を EtOAc および H₂O に分配し；有機層を分離した。水層を EtOAc で抽出し、有機性抽出物を合わせて、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮した。LiOH・H₂O (7.1 mg、0.17 mmol) を、THF (0.8 mL)、H₂O (0.4 mL) および MeOH (0.4 mL) 中の粗生成物に室温で加えて、次いで反応混合物を室温で一晩撹拌し、真空中で濃縮した。H₂O (5 mL) を加え、混合物の pH を 1 N HCl 水溶液によって ~3 に調整した。混合物を EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブライン (2 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を分取 LC/MS：カラム：Waters XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相 A：0.1% TFA を含む、5：95 MeCN：H₂O；移動相 B：0.1% TFA を含む、95：5 MeCN：H₂O；勾配：15 分にわたり、20-80% B、次いで 5 分間、100% B で保持；流速：2.0 mL/分によって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって濃縮し、表題の化合物 (4.2 mg、8.69 μmol、収率 41%) を油状物として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 484.1。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (br s, 1H), 7.84 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 4.48 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.00 - 1.48 (m, 8H)。 hLPA₁ IC₅₀ = 9 nM。

【0275】

実施例 2. (1S, 3S)-3-(4-(4-((3,3-ジメチルブトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸

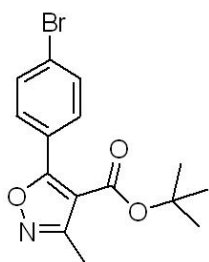
【化 5 7】



2A. tert-ブチル 5-(4-ブロモフェニル)-3-メチルイソキサゾール-4

ーカルボキシレート

【化 5 8】

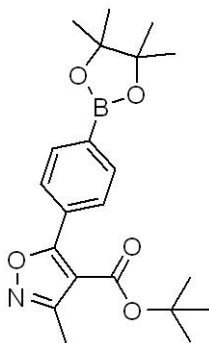


5-(4-ブロモフェニル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸 (5.0 g、17.7 mmol)、tert-ブチル 2,2,2-トリクロロアセトイミデート (4.76 mL、26.6 mmol)、および $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.23 mL、1.77 mmol) の、DCM (10 mL) / ヘキサン (10 mL) 中の混合物を、室温で 18 時間攪拌し、その後 5 g NaHCO_3 を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いでセライトを介して濾過し、これを EtOAc で洗浄し、洗浄液はもはや UV 活性ではなかった。濾液を合わせて、真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ (220 g SiO_2 35 分にわたり、0% から 20% の EtOAc / ヘキサンの連続的勾配)、表題の化合物 (5.50 g、収率 92%) を白色の固形物として得た。LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

【0276】

2B. tert-ブチル 3-メチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)イソキサゾール-4-カルボキシレート

【化 5 9】

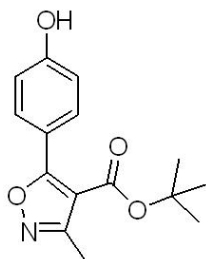


2A (5.50 g、16.3 mmol)、KOAc (4.79 g、48.8 mmol)、およびビス(ピナコラト)ジボロン (6.19 g、24.4 mmol) の THF (60 mL) 中の攪拌混合物を介して、Ar を激しく 5 分間バブリングした。Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.33 g、1.63 mmol) を加え、反応混合物を Ar で通気し、次いで 80 °C で 16 時間加熱し、室温に冷却した。この時点における LCMS 分析によって、反応が完了したことが示された。反応混合物を DCM および水に分配し、得られた混合物を激しく攪拌した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、次いで真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ (120 g SiO_2 ; 40 分にわたり、0 から 15% の EtOAc / ヘキサンの連続的勾配、10 分にわたり、15% EtOAc / hex で保持)、表題の化合物 (6.5 g、収率 98%) を白色の固形物として得た。LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 386.2$ 。

【0277】

2C. tert-ブチル 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキシレート

【化 60】

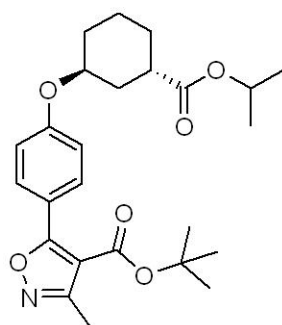


2 B (6.26 g、16.3 mmol)、THF (100 mL)、および HOAc (4.88 g、81 mmol) の溶液に、30% H₂O₂ 水溶液 (9 mL、105 mmol) を加え、反応液を室温で 1.5 時間攪拌し；この時点における TLC によって、反応が完了した。水 (25 mL) を加え、THF の大部分を真空で留去し；残った水溶液を EtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空で濃縮し、粗製の褐色の油状物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ (330 g SiO₂；40 分にわたり、0% から 35% の EtOAc / ヘキサンの連続的勾配)、表題の化合物 (3.48 g、収率 78%) を白色の固形物として得た。LCMS, [M+Na]⁺ = 298.0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.80 (m, 2H), 6.94 – 6.89 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

【0278】

2 D. tert-ブチル 5-((1S, 3S)-3-(イソプロポキシカルボニル)シクロヘキシル)オキシ)フェニル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキシレート

【化 61】



2 C (495 mg、2.66 mmol)、Et₃N (0.4 mL、2.95 mmol)、および Ph₃P (775 mg、2.95 mmol) の THF (10 mL) 中の 0°C の混合物に、15 分にわたり、DIAD (0.60 mL、2.95 mmol) を滴下して加えた。反応液を室温に昇温させ、室温で一晩攪拌させ、その後水を加え；混合物を 1 N HCl 水溶液で酸性化し、EtOAc (3 x) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮した。粗製の油状物をクロマトグラフィーにかけ (80 g SiO₂；30 分にわたり、0% から 20% の EtOAc / ヘキサンの連続的勾配、20 分間、20% EtOAc / ヘキサンで保持)、表題の化合物 (360 mg、収率 55%) を無色の油状物として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 444.1.

【0279】

2 E. 5-((1S, 3S)-3-(イソプロポキシカルボニル)シクロヘキシル)オキシ)フェニル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸

10

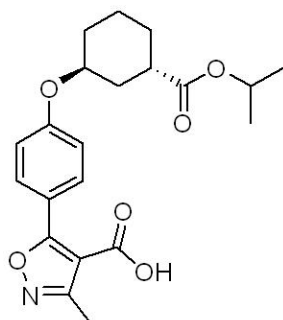
20

30

40

50

【化 6 2】



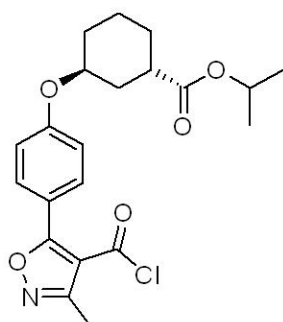
10

TFA (2.5 mL) を、2D (360 mg、0.81 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に、室温で滴下して加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、粗製の表題の化合物をベージュ色の油状物として得た。この物質を、さらに精製を行わず、次の反応に直接用いた。LCMS, $[M+H]^+ = 388.1$ 。

【0280】

2F. (1S, 3S) - イソプロピル 3 - (4 - (4 - (クロロカルボニル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) フェノキシ) シクロヘキサンカルボキシレート

【化 6 3】



20

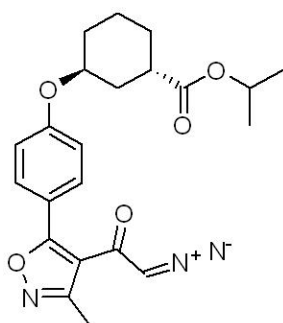
2E (0.32 g、0.81 mmol)、塩化オキサリル (0.10 mL、1.22 mmol)、および1滴のDMFの、DCM (5 mL) 中の混合物を、室温で24時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物をDCM (3 X) と共沸させ、粗製の表題の化合物をベージュ色の固形物として得て、これをさらに精製を行わず、次のステップに用いた。

30

【0281】

2G. (1S, 3S) - イソプロピル 3 - (4 - (4 - (2 - ジアゾアセチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) フェノキシ) シクロヘキサンカルボキシレート

【化 6 4】



40

粗製の2F (前記の反応からの物質) の THF (4 mL) / MeCN (4 mL) 中の溶液に、TMSCHN₂ (1.60 mLの2Mのヘキサン溶液、3.25 mmol) を0℃で加えた (ガスの発生)。反応混合物を室温に昇温させ、室温で一晩攪拌した (この時点

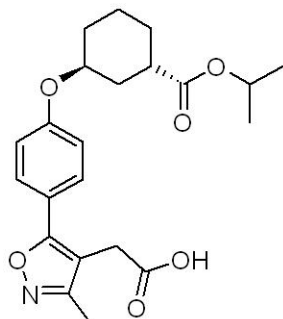
50

において、LCMSによって生成物の生成が示された)。反応混合物を真空で濃縮した。淡黄色の油状生成物をクロマトグラフィーにかけ(40 g SiO₂; 35分間にわたり、0から30%のEtOAc/ヘキサンの連続的勾配、10分間、30% EtOAcで保持)、表題の化合物(175 mg、0.43 mmol、収率52%)を褐色の油状物として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 412.1。

【0282】

2H. 2-(5-(4-((1S, 3S)-3-(イソプロポキシカルボニル)シクロヘキシル)オキシ)フェニル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル)酢酸

【化65】



10

2G(170 mg、0.41 mmol)のTHF(3 mL)および水(1.5 mL)中の溶液に、AgNO₃(74 mg、0.43 mmol)を加えた。黄緑色の溶液を一晩攪拌し、次いでEtOAc(100 mL)で希釈した。有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮し、表題の化合物(145 mg、0.36 mmol、収率87%)をベージュ色の固形物として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 402.1. ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.63(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.03(d, J=8.8 Hz, 2H), 5.08-4.98(m, 1H), 4.72-4.65(m, 1H), 3.57(s, 2H), 2.84-2.76(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.03-1.52(m, 8H), 1.24(dd, J=6.2, 2.1 Hz, 6H)。

20

【0283】

実施例2

2H(10 mg、0.03 mmol)の、トルエン(0.8 mL)中の溶液に、Et₃N(6 μL、0.04 mmol)、Ph₂PON₃(8 mg、0.03 mmol)および3,3-ジメチルブタン-1-オール(5 mg、0.05 mmol)を順次加えた。混合物を80℃で一晩加熱し、次いで室温に冷却し、EtOAcおよび水に分配した。有機層を分離し;水層をEtOAcで抽出し、有機性抽出物を合わせて、乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮し、粗製のN-ジメチルブトキシカルバメートエステルを得た。この物質を、THF(0.8 mL)/水(0.4 mL)/MeOH(0.4 mL)に溶解させ、LiOH·H₂O(8.4 mg、0.20 mmol)を室温に加えた。反応液を室温で一晩攪拌し、次いで真空で濃縮し;H₂O(5 mL)を加え、1N HCl水溶液でpHを〜3に調整した。混合物をEtOAc(3 x 5 mL)で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブライン(2 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮した。粗生成物を分取LC/MS:カラム:Waters XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm粒子;ガードカラム:Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm粒子;移動相A:0.1% TFAを含む、5:95 MeCN:H₂O;移動相B:0.1% TFAを含む、95:5 MeCN:H₂O;勾配:20分にかたり、40-80% B、次いで5分間、100% Bで保持;流速:20 mL/分によって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって濃縮し、表題の化合物(5.6 mg、0.01 mmol、収率49%)を油状物として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 459.1. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70(br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.58(br s, 1H), 7.12(br d, J=8.5 Hz, 2H), 4.79-4.73(m, 1H), 4.16(br d, J=5.2 Hz, 2H), 4.04(br t, J=6.7 Hz, 2H), 2.71-2.61(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.00-1.43(m, 10H), 0.91(br

30

40

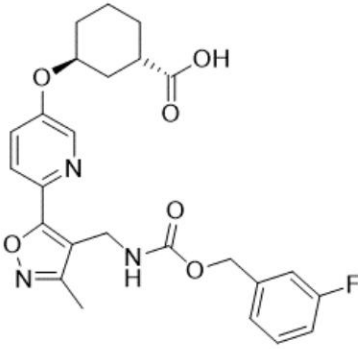
50

s, 9H). hLPA₁ IC₅₀ = 9.9 nM.

【0284】

以下の実施例は、実施例1および2の合成について記載される方法に従って合成した。

【表6】

実施例 #	構造&名前	分析&生物学的データ
3		LCMS [M+H] ⁺ = 484.0; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (br s, 1H), 7.85 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 4.88 – 4.76 (m, 1H), 4.49 (br d, J=5.2 Hz, 2H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.01 – 1.48 (m, 8H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 5 nM.

10

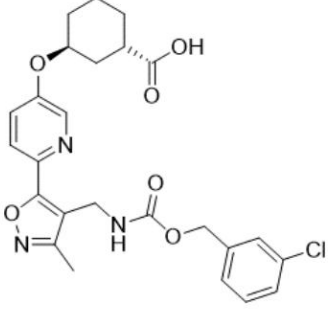
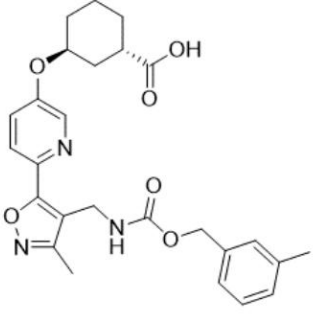
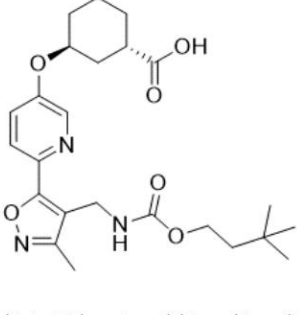
20

30

40

50

【表 7】

4	 (1S,3S)-3-((6-(4-((((3-クロロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 501.0; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (br s, 1H), 7.84 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.42 – 7.25 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 4.87 – 4.77 (m, 1H), 4.49 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.99 – 1.48 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 30 nM.
5	 (1S,3S)-3-((6-(3-メチル-4-((((3-メチルベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 480.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (br s, 1H), 7.84 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 3H), 4.98 (br s, 2H), 4.86 – 4.78 (m, 1H), 4.47 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.28 (m, 6H), 2.01 – 1.49 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 25 nM.
6	 (1S,3S)-3-((6-(4-((((3,3-ジメチルブトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 460.2; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (br s, 1H), 7.84 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.87 – 4.77 (m, 1H), 4.44 (br d, J=5.2 Hz, 2H), 3.99 (br t, J=6.6 Hz, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.00 – 1.39 (m, 10H), 0.88 (br s, 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 7 nM.

10

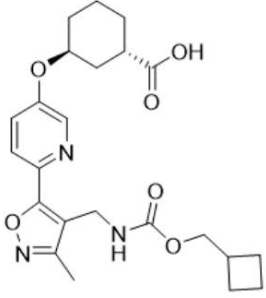
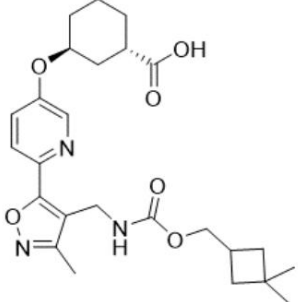
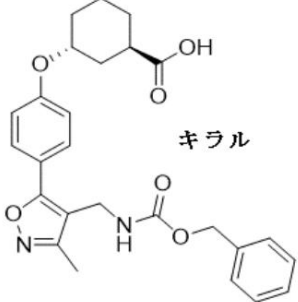
20

30

40

50

【表 8】

7	 (1S,3S)-3-((6-((4-(((シクロブチル-メトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 444.0; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 7.84 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 4.88 – 4.79 (m, 1H), 4.45 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 3.93 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.01 – 1.48 (m, 15H); hLPA₁ IC₅₀ = 16 nM.
8	 (1S,3S)-3-((6-((4-(((3,3-ジメチル-シクロブチル)メトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-3,3-ジメチルシクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 472.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (br s, 1H), 7.84 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.60 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 4.87 – 4.79 (m, 1H), 4.43 (br d, J=4.3 Hz, 2H), 3.90 (br d, J=5.2 Hz, 2H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.99 – 1.44 (m, 12H), 1.12 – 0.98 (m, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 5.5 nM.
9	 キラル (1R,3R)-3-((4-((4-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチル-イソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 465.1; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 6H), 7.00 (br d, J=6.1 Hz, 2H), 5.13 (br s, 2H), 4.87 – 4.77 (m, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.00 – 2.83 (m, 1H), 2.32 (br s, 3H), 2.17 – 1.56 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 1591 nM.

【 0 2 8 5 】

10

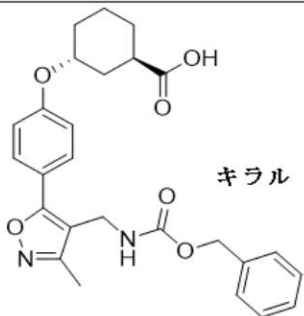
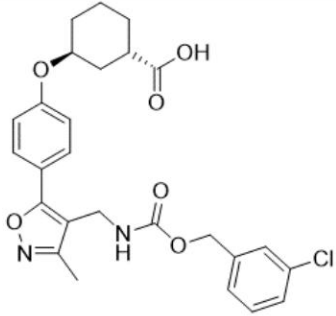
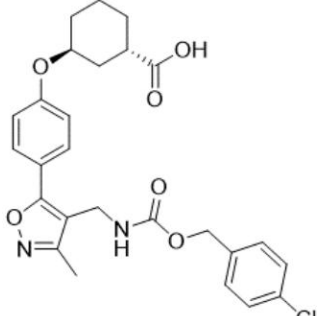
20

30

40

50

【表 9】

10	 (1R,3R)-3-(4-(4-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチル-イソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 465.0; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 6H), 7.00 (br d, J=6.1 Hz, 2H), 5.13 (br s, 2H), 4.88 – 4.78 (m, 1H), 4.37 (br s, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.32 (br s, 3H), 2.18 – 1.56 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 11 nM.
11	 (1S,3S)-3-(4-(4-(((3-クロロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 499.0; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.69 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.43 – 7.28 (m, 4H), 7.10 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.79 – 4.71 (m, 1H), 4.20 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.00 – 1.47 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 197 nM.
12	 (1S,3S)-3-(4-(4-(((4-クロロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 499.0; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.68 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 4H), 7.09 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.78 – 4.71 (m, 1H), 4.18 (br d, J=5.2 Hz, 2H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.00 – 1.47 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 277 nM.

10

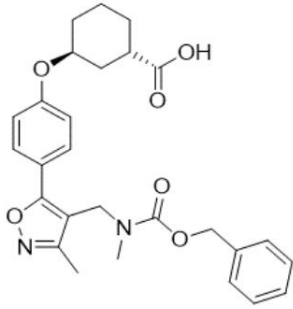
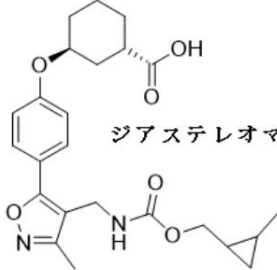
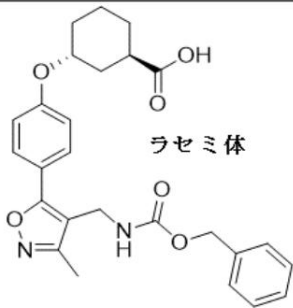
20

30

40

50

【表 10】

13	 (1S,3S)-3-(4-(4-(((ベンジルオキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシシクロヘキサノカルボン酸	LCMS, $[M+H]^+ = 479.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (br s, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 5H), 7.05 (br d, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.10 (br s, 2H), 4.76 – 4.68 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.70 – 2.61 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.00 – 1.47 (m, 8H); hLPA, $IC_{50} = 63$ nM.
14	 ジアステレオマー混合物 (1S,3S)-3-(4-(3-メチル-4-(((2-メチルシクロプロピル)メトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)フェノキシシクロヘキサノカルボン酸 (ジアステレオマーの混合物)	LCMS $[M+H]^+ = 443.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 – 7.62 (m, 3H), 7.12 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.80 – 4.71 (m, 1H), 4.17 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.82 (br d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.97 – 1.46 (m, 8H), 1.00 (br d, $J=5.5$ Hz, 3H), 0.84 – 0.62 (m, 2H), 0.44 – 0.20 (m, 2H); hLPA, $IC_{50} = 97$ nM.
15	 ラセミ体 (±)-トランス-3-(4-(4-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシシクロヘキサノカルボン酸	LCMS $[M+H]^+ = 465.0$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (br s, 1H), 7.70 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 5H), 7.11 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.80 – 4.72 (m, 1H), 4.20 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H), 2.67 (br s, 1H), 2.26 (br s, 3H), 2.01 – 1.48 (m, 8H); hLPA, $IC_{50} = 48$ nM.

10

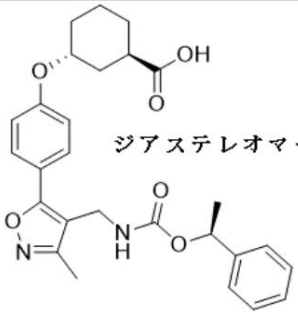
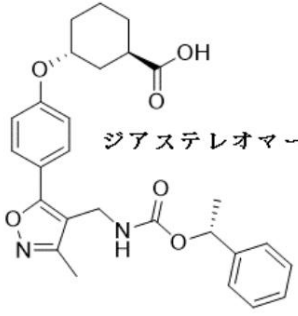
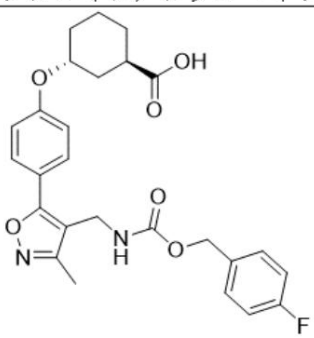
20

30

40

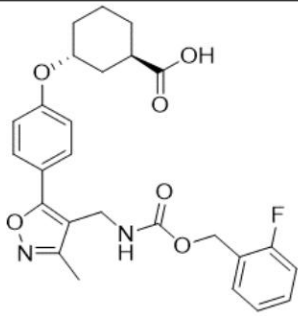
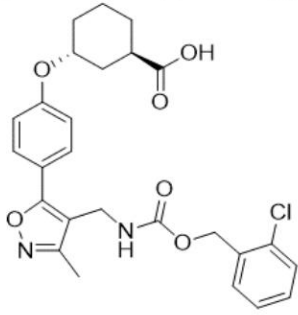
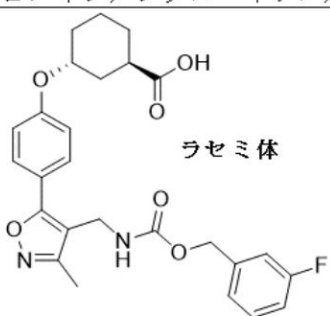
50

【表 1 1】

16	 ジアステレオマー混合物 (1R,3R)-3-(4-(3-メチル-4-((((S)-1-フェニルエトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 479.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (br s, 1H), 7.65 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.38 – 7.26 (m, 5H), 7.09 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 5.75 – 5.66 (m, 1H), 4.75 – 4.68 (m, 1H), 4.15 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.97 – 1.48 (m, 8H), 1.45 (br d, J=6.4 Hz, 3H), (COOHに結合した-CHは、DMSO-d₆に埋もれている); hLPA₁ IC₅₀ = 1614 nM.	10
17	 ジアステレオマー混合物 (1R,3R)-3-(4-(3-メチル-4-((((R)-1-フェニルエトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 479.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.67 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.39 – 7.26 (m, 5H), 7.08 (br d, J=8.9 Hz, 2H), 5.75 – 5.67 (m, 1H), 4.78 – 4.71 (m, 1H), 4.15 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.99 – 1.49 (m, 8H), 1.46 (br d, J=6.4 Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 293 nM.	20
18	 トランス-(±)-3-(4-(4-((((4-フルオロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 483.0; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (br s, 1H), 7.68 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.19 (br t, J=8.4 Hz, 2H), 7.11 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.77 – 4.69 (m, 1H), 4.18 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 2.62 – 2.58 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.96 – 1.47 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 159 nM.	30

【 0 2 8 6 】

【表 1 2】

19	 (±)-トランス-3-(4-(4-((((2-フルオロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシシクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 483.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (br s, 1H), 7.69 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 1H), 7.22 – 7.07 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.77 – 4.71 (m, 1H), 4.20 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.96 – 1.48 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 152 nM.
20	 (±)-トランス-3-(4-(4-((((2-クロロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシシクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 499.0; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (br s, 1H), 7.69 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.10 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.79 – 4.70 (m, 1H), 4.20 (br d, J=5.2 Hz, 2H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.99 – 1.46 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 244 nM.
21	 ラセミ体 (±)-トランス-3-(4-(4-((((3-フルオロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシシクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 483.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.70 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 1H), 7.23 – 7.07 (m, 5H), 5.08 (br s, 2H), 4.79 – 4.70 (m, 1H), 4.20 (br d, J=4.0 Hz, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.26 (br s, 3H), 2.00 – 1.47 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 257 nM.

10

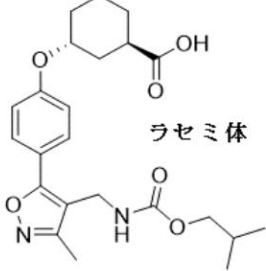
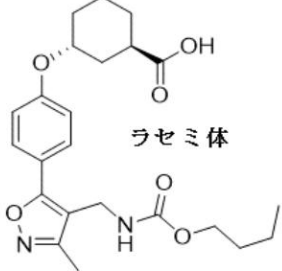
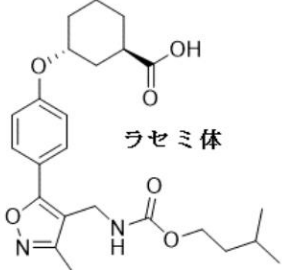
20

30

40

50

【表 13】

22	 ラセミ体 (±)-トランス-3-(4-(4-(((イソブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 431.0; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 – 7.57 (m, 3H), 7.12 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 4.80 – 4.72 (m, 1H), 4.17 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 3.77 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.00 – 1.47 (m, 9H), 0.88 (br d, J=5.8 Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 2127 nM.
23	 ラセミ体 (±)-トランス-3-(4-(4-(((ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 431.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 – 7.56 (m, 3H), 7.11 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 4.81 – 4.69 (m, 1H), 4.16 (br d, J=5.2 Hz, 2H), 4.03 – 3.91 (m, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.00 – 1.22 (m, 12H), 0.89 (br t, J=6.7 Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 319 nM.
24	 ラセミ体 (±)-トランス-3-(4-(4-(((イソペンチルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 445.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 – 7.55 (m, 3H), 7.11 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.79 – 4.73 (m, 1H), 4.16 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.01 (br t, J=6.3 Hz, 2H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.00 – 1.38 (m, 11H), 0.88 (br d, J=6.4 Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 63 nM.

10

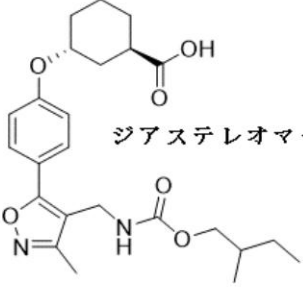
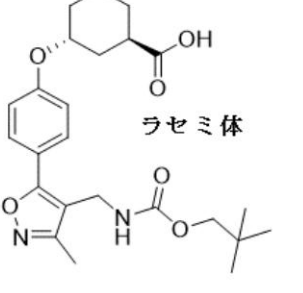
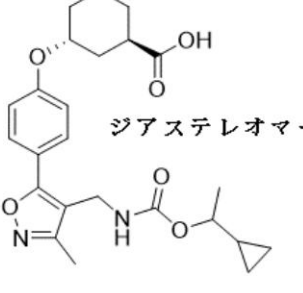
20

30

40

50

【表 1 4】

25	 ジアステレオマー混合物 (1R,3R)-3-(4-(3-メチル-4-((((2-メチルブトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 445.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 – 7.56 (m, 3H), 7.12 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 4.80 – 4.72 (m, 1H), 4.17 (br d, J=4.3 Hz, 2H), 3.90 – 3.74 (m, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.01 – 1.05 (m, 11H), 0.87 (br s, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 96 nM.
26	 ラセミ体 (±)-トランス-3-(4-(3-メチル-4-((((ネオペンチルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 445.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 – 7.58 (m, 3H), 7.12 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 4.80 – 4.72 (m, 1H), 4.19 (br s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.01 – 1.47 (m, 8H), 0.89 (br s, 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 334 nM.
27	 ジアステレオマー混合物 (1R,3R)-3-(4-(4-((((1-シクロプロピル-エトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 443.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.57 (br s, 1H), 7.12 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 4.80 – 4.73 (m, 1H), 4.17 (br s, 3H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.27 (br s, 3H), 2.00 – 1.47 (m, 8H), 1.23 (br d, J=4.9 Hz, 3H), 1.02 – 0.90 (m, 1H), 0.52 – 0.20 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 1141 nM.

10

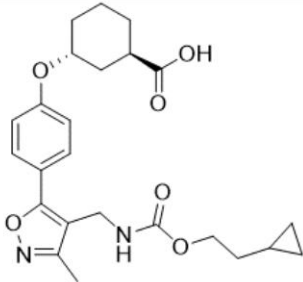
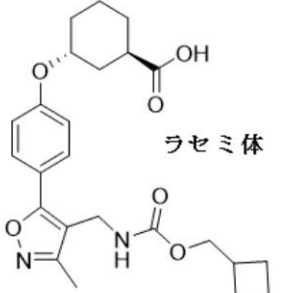
20

30

40

50

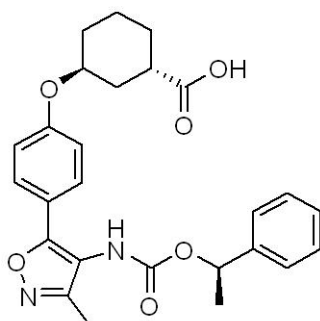
【表 15】

28	 (±)-トランス-3-(4-(4-(((2-シクロプロピルエトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシシクロヘキサンカルボン酸	LCMS $[M+H]^+ = 443.0$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.06 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.72 – 4.66 (m, 1H), 4.11 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H), 3.97 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.91 – 1.35 (m, 10H), 0.69 – 0.59 (m, 1H), 0.37 – 0.29 (m, 2H), 0.04 – –0.03 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 263 nM.
29	 ラセミ体 (±)-トランス-3-(4-(4-(((シクロブチルエトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシシクロヘキサンカルボン酸	LCMS $[M+H]^+ = 443.2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 – 7.60 (m, 3H), 7.12 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.80 – 4.73 (m, 1H), 4.17 (br d, $J=4.3$ Hz, 2H), 3.96 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.04 – 1.48 (m, 15H); hLPA₁ IC₅₀ = 407 nM.

【0287】

実施例30. (±)-トランス-3-(4-(3-メチル-4-(((R)-1-フェニルエトキシ)カルボニル)アミノ)イソキサゾール-5-イル)フェノキシシクロヘキサン-1-カルボン酸

【化66】



実施例31. (±)-シス-3-(4-(3-メチル-4-(((R)-1-フェニルエトキシ)カルボニル)アミノ)イソキサゾール-5-イル)フェノキシシクロヘキサン-1-カルボン酸

10

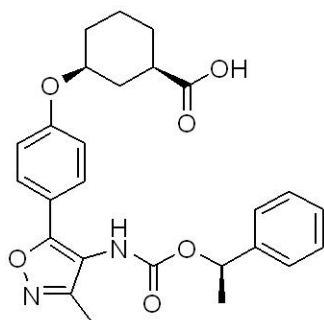
20

30

40

50

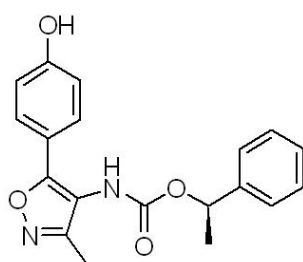
【化 6 7】



10

30A. (R)-1-フェニルエチル (5-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル) カルバメート

【化 6 8】



20

(R)-1-フェニルエチル (5-(4-ブロモフェニル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル) カルバメート (4.3 g、10.7 mmol; WO2010/141761、実施例1に従って合成した) および $B_2(OH)_2$ (1.25 g、13.9 mmol) の、THF (30 mL) および MeOH (12 mL) 中の溶液に、 iPr_2NEt (4.49 mL、25.7 mmol) を加えた。混合物を N_2 で脱気し、ビス(ジ-*t*-Bu(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)Pd(II)Cl₂ (0.152 g、0.21 mmol) を加えた。混合物を N_2 で脱気し、50℃で6時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を水で希釈し、1N HCl水溶液で酸性化し、EtOAc (3X) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残留物を MeOH (100 mL) および水 (30 mL) 中に取り込み、その後30% H₂O₂水溶液 (1.07 mL、10.5 mmol) を加えた。反応液を一晩攪拌し、次いで部分的に真空中で濃縮し、水で希釈し、EtOAc (3X) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにかけ (SiO₂; 25-75%のEtOAc/ヘキサンの連続的勾配)、表題の化合物 (1.62 g、収率45%) を白色の固形物として得た。LC-MS, $[M+H]^+ = 339$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.61 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48 – 7.32 (m, 5H), 6.85 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 5.83 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.62 (br d, J=6.4 Hz, 3H)。

30

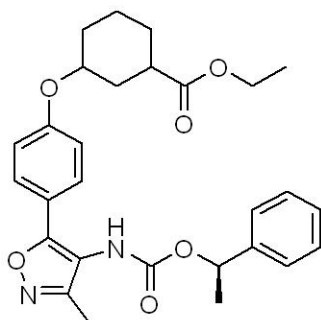
40

【0288】

30B. エチル 3-(4-(3-メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシ)カルボニル)アミノ)イソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

50

【化 6 9】



10

30 A (50 mg、0.15 mmol) およびエチル 3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート (25 mg、0.15 mmol) の、THF (2 mL) 中の溶液に、 Ph_3P (47 mg、0.18 mmol) および DEAD (28 μL 、0.18 mmol) を 0°C で加えた。反応液を室温に昇温させ、室温で 2 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにかけ (SiO_2 ; 15–70% EtOAc / ヘキサン) の連続的勾配)、表題の化合物 (27 mg、収率 37%) を、シスおよびトランス異性体の混合物として得た。LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493$ 。

【0289】

実施例 30 および実施例 31

20

30 B (26 mg、0.053 mmol) の、MeOH (0.75 mL) および THF (0.75 mL) 中の室温の溶液に、LiOH 水溶液 (0.75 mL の 2 M 溶液、1.50 mmol) を加えた。反応液を 50°C で 30 分間加熱し、次いで室温に冷却し、酸性化し (1 N HCl 水溶液)、EtOAc (3 X) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空中で濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC (Phenomenex Lumina Axia; 30 X 250 mm カラム; 0.1% TFA を含む、60–70% MeCN / H_2O の連続的勾配) によって精製し、表題の化合物の実施例 30 (ラセミ性シス異性体)、および実施例 31 (ラセミ性トランス異性体) を得た。

ピーク 1: 実施例 30 (12 mg、収率 50%)。LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (br s, 1H), 7.67 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.44 (br s, 5H), 6.97 (br d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.81 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 2.53 (br s, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.57 – 1.33 (m, 5H). hLPA₁ IC₅₀ = 434 nM。

30

ピーク 2: 実施例 31 (6 mg、収率 25%)。LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (br s, 1H), 7.68 (br d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.51 – 7.18 (m, 5H), 7.01 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.82 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 – 1.84 (m, 4H), 1.82 – 1.65 (m, 3H), 1.65 – 1.59 (m, 3H), 1.44 – 1.32 (m, 1H). hLPA₁ IC₅₀ = 41 nM。

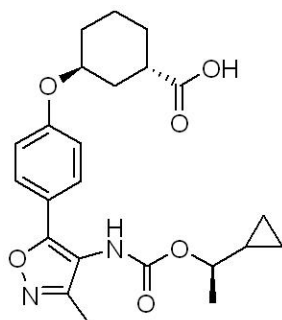
【0290】

40

実施例 32. (±)-トランス-3-(4-(4-(((R)-1-シクロプロピルエトキシ) カルボニル) アミノ)-3-メチルイソキサゾール-5-イル) フェノキシシクロヘキサン-1-カルボン酸

50

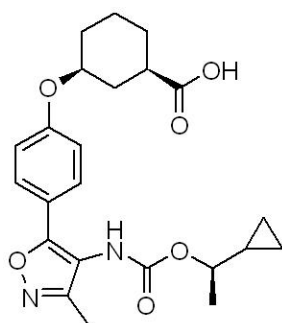
【化 7 0】



10

実施例 33. (±)-3-(4-(4-((R)-1-シクロプロピルエトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェノキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化 7 1】



20

表題の化合物を、(R)-1-シクロプロピルエチル (5-(4-ブロモフェニル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル)カルバメート (WO 2010/141761、実施例 3b の手順に従って合成した) から開始して、実施例 30 および 31 の合成に用いたものと同様の合成方法によって、合成した。2 つの粗製ジアステレオマー生成物を、逆相分取 HPLC によって精製し (Phenomenex Lumina Axia; 30 X 250 mm カラム; 0.1% TFA を含む、60-70% の MeCN/H₂O の連続的勾配)、表題の化合物の実施例 32 (ラセミ性トランス異性体)、および実施例 33 (ラセミ性シス異性体)を得た。

30

ピーク 1: 実施例 33、LC-MS, [M+H]⁺ = 429. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.31 (m, 2H), 2.54 - 2.40 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.57 - 1.12 (m, 7H), 1.11 - 0.80 (m, 1H), 0.61 - 0.18 (m, 4H). hLPA₁ IC₅₀ = 84 nM。

ピーク 2: 実施例 32、LC-MS, [M+H]⁺ = 429. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 4H), 1.81 - 1.59 (m, 4H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.10 - 0.83 (m, 1H), 0.61 - 0.25 (m, 4H). hLPA₁ IC₅₀ = 84 nM。

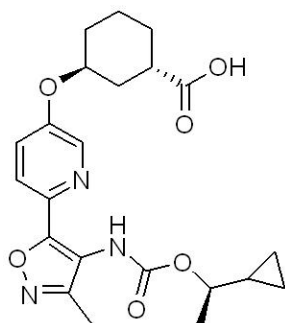
40

【0291】

実施例 34. (1S, 3S)-3-((6-(4-((R)-1-シクロプロピルエトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

50

【化 7 2】



10

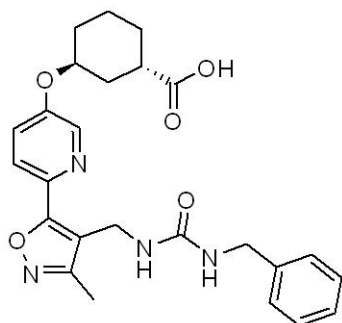
表題の化合物を、US 2011 / 301142（実施例 71）に記載される方法に従って、5-（5-ブロモピリジン-2-イル）-3-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸（US 2011 / 301142、実施例 71 から合成した）、および（R）-1-シクロプロピル-エタン-1-オール（Mendeleev Commun., 2003, 13, 124-125）から合成し、（R）-1-シクロプロピルエチル（5-（5-ブロモピリジン-2-イル）-3-メチルイソキサゾール-4-イル）カルバメートを得た。5-（5-ブロモピリジン-2-イル）-3-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸を、中間体 30A から実施例 30 および 31 の合成について用いたものと同様の合成方法によって、表題の化合物に変換した。LC-MS, $[M+H]^+ = 430$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (br s, 1 H), 8.13 (br s, 1 H), 7.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 4.56 (br s, 1 H), 2.39 (m, 1 H), 1.93 (s, 3 H), 1.75 - 1.20 (m, 9 H), 1.08 - 0.72 (m, 3 H), 0.29 - -0.08 (m, 4 H). hLPA₁ IC₅₀ = 30 nM。

20

【0292】

実施例 35. (1S, 3S)-3-((6-(4-((3-ベンジルウレイド)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化 7 3】



30

中間体 2 (3 mg、9 μ mol)、ベンジルイソシアネート (6 mg、0.045 mmol) および $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.047 mL、0.27 mmol) の、THF (0.2 mL) 中の溶液を、室温で一晩攪拌した。揮発性物質を真空で留去し、残留物を分取 LC/MS: カラム: XBridge C18、19 x 200 mm、5 μ m 粒子; 移動相 A: 10 mM NH_4OAc 水溶液を含む、5:95 MeCN:H₂O; 移動相 B: 10 mM NH_4OAc 水溶液を含む、95:5 MeCN:H₂O; 勾配: 19 分にわたり、15-55% B、次いで 5 分間、100% B で保持; 流速: 20 mL/分によって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、表題の化合物を得た (0.5 mg、収率 7%; LCMS によって推定した純度は 82%)。LCMS, $[M+H]^+ = 465.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1 H), 7.86 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.14 (m, 5 H), 6.61 (br s, 1 H), 6.35 (t, $J=6.0$ Hz, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 4.39 (d, $J=6.0$ Hz, 2 H), 4.19 (d, $J=6.0$ Hz, 2 H), 2.69 - 2.62 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.11 - 1.50 (m, 8 H). hLPA₁ IC₅₀ = 229 nM。

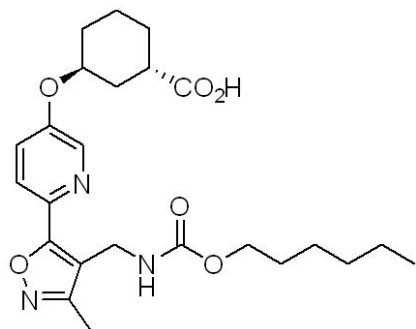
40

50

【0293】

実施例36. (1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - (((ヘキシルオキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸

【化74】



10

36A. 4 - (ブロモメチル) - 5 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルイソキサゾール

【化75】



20

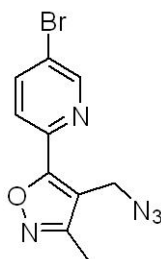
中間体2A (900mg、3.34mmol) のDCM (15mL) 中の0℃の溶液に、N₂下で、PBr₃ (0.64mL、6.69mmol) を滴下して加えた。反応液を0℃で30分間攪拌し、次いで水 (20mL) で希釈し、EtOAc (2 x 20mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (25mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空で濃縮し、表題の化合物 (900mg、81%) を白色の固形物として得た。LCMS [M+H]⁺ = 333.0。

30

【0294】

36B. 4 - (アジドメチル) - 5 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルイソキサゾール

【化76】



40

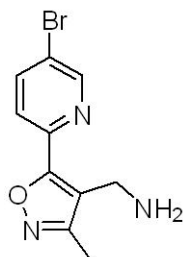
36A (1.0g、3.0mmol) およびNaN₃ (0.39g、6.0mmol) の、DMF (15mL) 中の混合物を、90℃で16時間、N₂下で攪拌し、次いで室温に冷却し、水 (75mL) に注いだ。固体の生成物を濾去し、水 (20mL) を洗浄し、真空で乾燥させ、表題の化合物 (0.80g、90%) を白色の固形物として得た。LCMS [M+H]⁺ = 296.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.29 (dd, J=8.40 Hz, 2.40 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.40 Hz, 2.40 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)。

50

【0295】

36C. (5-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル)メタンアミン

【化77】



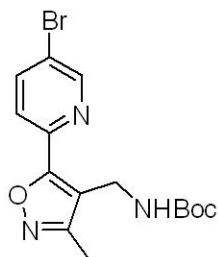
10

36B (1.0 g, 3.40 mmol) および Ph_3P (1.78 g, 6.8 mmol) の、THF (20 mL) および水 (10 mL) 中の混合物を、 N_2 下、室温で16時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、粗製の表題の化合物 (2.8 g) を黄色の油状液状物として得て、さらに精製を行わず、次のステップに用いた。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270.0$ 。

【0296】

36D. tert-ブチル ((5-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル)メチル)カルバメート

【化78】



20

36C (2.80 g, 3.13 mmol) の、THF (30 mL)、および水 (10 mL) 中の室温の溶液に、 NaHCO_3 (0.79 g, 9.40 mmol) および $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.95 mL, 4.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮し、表題の化合物 (0.8 g, 69%) を白色の固形物として得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368.0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 7.98 (dd, $J=8.60$ Hz, 2.40 Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.40$ Hz, 1H), 5.72 (br. s., 1H), 4.38 (d, $J=6.40$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

30

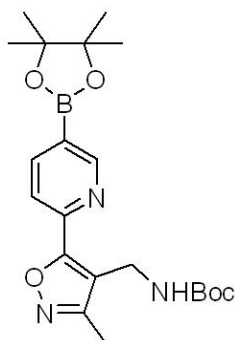
【0297】

36E. tert-ブチル ((3-メチル-5-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)イソキサゾール-4-イル)メチル)カルバメート

40

50

【化 79】



10

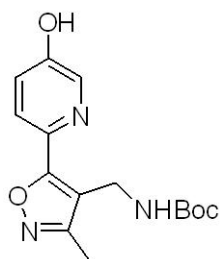
36D (700 mg、1.9 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(725 mg、2.85 mmol)およびKOAc(560 mg、5.70 mmol)の、1,4-ジオキサン(30 mL)中の脱気した溶液に、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロライド-CH₂Cl₂複合体(78 mg、0.095 mmol)を加えた。反応混合物を90℃で16時間攪拌し、次いで室温に冷却し、セライト(登録商標)を介して濾過した。フィルターパッドをEtOAc(50 mL)で洗浄した。濾液を合わせて、真空で濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーにかけ(SiO₂; 30% EtOAc/ヘキサン)、表題の化合物(2.10 g)を褐色の液状物として得て、これをさらに精製を行わず、次のステップに用いた。LCMS [M+H]⁺ = 416。

20

【0298】

36F. tert-ブチル((5-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル)メチル)カルバメート

【化 80】



30

36E (2.0 g、4.82 mmol)およびNaBO₃·H₂O(0.96 g、9.6 mmol)の、THF(25 mL)中の混合物を、室温で4時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、水(2 x 100 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ(40 g SiO₂、60% EtOAc/ヘキサンの定組成溶出液)、表題の化合物を淡黄色の液状物として得た。LC-MS [M+H]⁺ = 306.2

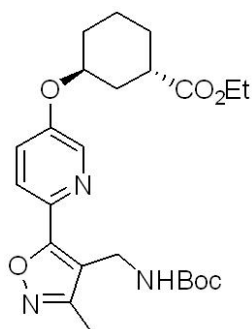
【0299】

36G. (1S, 3S)-エチル 3-((6-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート

40

50

【化 8 1】



10

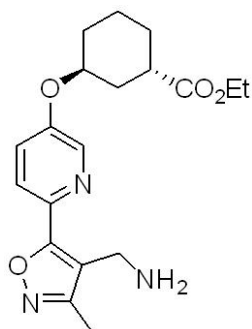
36F (0.60 g、1.97 mmol) の THF (25 mL) 中の溶液に、ジ-tert-ブチル アゾジカルボキシレート (1.36 g、5.9 mmol) および Ph_3P (1.55 g、5.9 mmol) を加えた。反応混合物を N_2 で 10 分間パージし；(1S, 3R) -エチル 3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート (0.68 g、3.94 mmol) を次いで加えた。反応混合物を 60℃ で 16 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ (24 g SiO_2 、35% EtOAc / ヘキサン) の定組成の溶出液)、表題の化合物 (0.60 g、57%) を淡黄色の液状物として得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460$ 。

【0300】

20

36H. (1S, 3S) -エチル 3-((6-(4-(アミノメチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート

【化 8 2】



30

36G (1.0 g、2.2 mmol) の、 CH_2Cl_2 (20 mL) 中の 0℃ の溶液に、 N_2 下で 4N HCl / ジオキサン (0.756 mL、21.8 mmol) を加えた。反応液を室温に昇温させ、室温で 12 時間攪拌し、次いで真空で濃縮し、表題の化合物を淡黄色の固形物として得た (0.42 g、54%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360$ 。

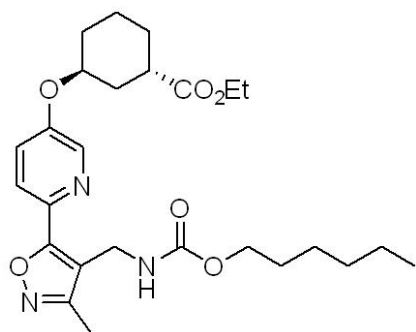
【0301】

36I. (1S, 3S) -エチル 3-((6-(4-(((ヘキシロキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート

40

50

【化 8 3】



10

36G (30 mg、0.083 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 中の室温の溶液に、ヘキシルクロロホルメート (14 mg、0.083 mmol)、 Et_3N (42 mg、0.42 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで水 (20 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空で濃縮し、表題の化合物 (30 mg) を淡黄色の液状物として得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 488.4$ 。

【0302】

実施例 36

36I (20 mg、0.041 mmol) の、THF/水/MeOH (それぞれ2 mL) 中の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 mg、0.08 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで水 (20 mL) で希釈し、1.5 N HCl 水溶液 (2 mL) で中性化し、5% MeOH/ CHCl_3 (25 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空で濃縮した。粗生成物を分取HPLC (X-Bridge フェニル (250 x 4.6) mm 5 μm カラム; 流速 1 mL/分; 移動相 A: 10 mM NH_4OAc 水溶液; 移動相 B: MeCN; 時間 (分)/%B: 0/20、20/100、30/100; 保持時間: 10.6 分) によって精製し、表題の化合物 (3 mg、16%) を白色の固形物として得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460.2$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.72 – 4.76 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.03 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.76 – 2.81 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.00 – 2.10 (m, 1H), 1.85 – 1.95 (m, 3H), 1.50 – 1.80 (m, 6H), 1.30 – 1.40 (m, 6H), 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 46 nM。

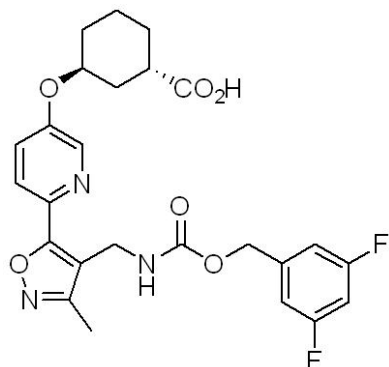
20

30

【0303】

実施例 37. (1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - ((((3, 5 - ジフルオロベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸

【化 8 4】



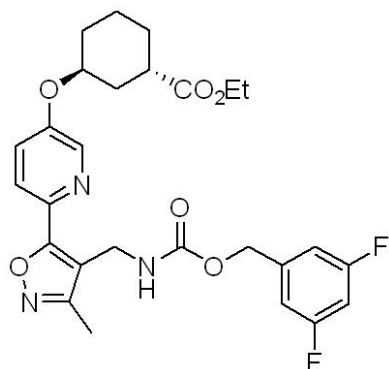
40

37A. (1S, 3S) - エチル 3 - ((6 - (4 - ((((3, 5 - ジフルオロベン

50

ンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル
) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサンカルボキシレート

【化 8 5】



36H (30 mg、0.083 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 中の溶液に、 Et_3N (58 μL 、0.417 mmol)、次いで 3,5-ジフルオロベンジル (4-ニトロフェニル) カルボネート (65 mg、0.083 mmol) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ (12 g SiO_2 、35% EtOAc / ヘキサン の定組成溶出液)、粗製の表題の化合物 (20 mg、45%) を淡黄色の液状物として得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 530.2$ 。

【0304】

実施例 37

37A (20 mg、0.041 mmol) の、THF / 水 / MeOH (それぞれ 2 mL) 中の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 mg、0.082 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで水 (20 mL) で希釈し、1.5 N HCl 水溶液 (2 mL) で中性化し、5% MeOH / CHCl_3 (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (Sunfire C18 (250 x 19) mm 5 μm カラム; 流速: 15 mL / 分; 移動相 A: 0.1% $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{NH}_4$ 水溶液; 移動相 B: MeCN; 時間 (分) / % B: 0 / 40、21 / 85; 保持時間: 12.31 分) によって精製し、表題の化合物 (4 mg、20%) を白色の固形物として得た。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.72 - 4.76 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.72 (br.s., 1H), 2.34 (s, 3H), 1.85 - 2.10 (m, 5H), 1.60 - 1.80 (m, 4H). $\text{hLPA}_1 \text{ IC}_{50} = 27 \text{ nM}$

【0305】

以下の実施例は、実施例 36 および 37 の合成について記載される方法に従って合成した。

10

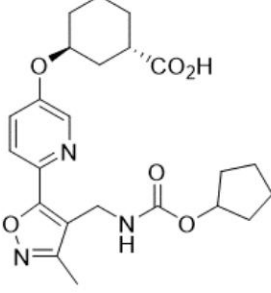
20

30

40

50

【表 1 6】

実施例 #	構造& 名前	分析 & 生物学的データ
38	 (1S,3S)-3-((6-(4-(((シクロペンチル オキシ) カルボニル) アミノ) メチル)-3- メチル-イソキサゾール-5-イル)ピリジン -3-イル)オキシ)シクロ-ヘキサン-1-カ ルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 444.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J= 8.8 Hz, 2.80 Hz, 1H), 5.00 – 5.05 (m, 1H), 4.49 (br.s., 2H), 2.72 – 2.80 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.50 – 2.10 (m, 17 H); hLPA₁ IC₅₀ = 63 nM.

10

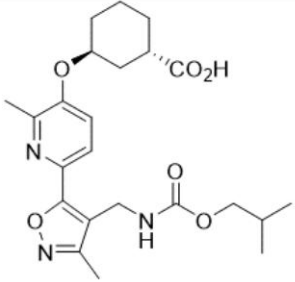
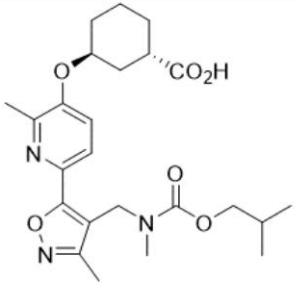
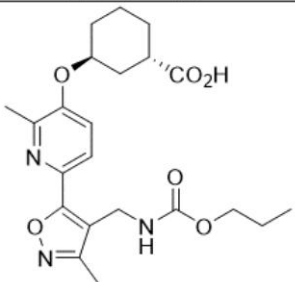
20

30

40

50

【表 17】

39	 (1S,3S)-3-((6-(4-(((イソプロトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS $[M+H]^+ = 446.2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.37 (br.s., 1H), 4.82 – 4.88 (br.s., 1H), 4.46 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.63 – 2.73 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.01 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 1.73 – 1.91 (m, 4H), 1.43 – 1.69 (m, 4H), 0.85 (d, $J=6.5$ Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 37 nM.
40	 (1S,3S)-3-((6-(4-(((イソプロトキシカルボニル)(メチル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS $[M+H]^+ = 460.1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.87 (br.s., 3H), 3.81 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.16 (br.s., 1H), 2.74 (s, 3H), 2.60 – 2.70 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.98 – 2.08 (m, 1H), 1.75 – 1.90 (m, 3H), 1.45 – 1.70 (m, 4H), 0.87 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 34 nM.
41	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(3-メチル-4-(((プロポキシカルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS $[M+H]^+ = 432.1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (br.s., 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.35 (m, 1H), 4.84 (br.s., 1H), 4.45 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.60 – 2.70 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 – 2.10 (m, 1H), 1.75 – 1.90 (m, 3H), 1.45 – 1.70 (m, 6H), 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 20 nM.

【0306】

10

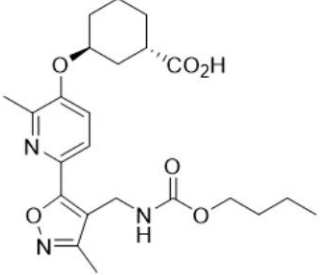
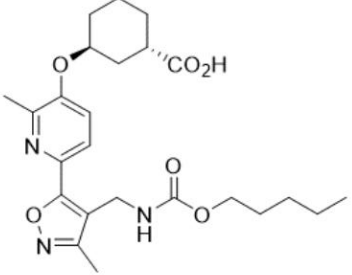
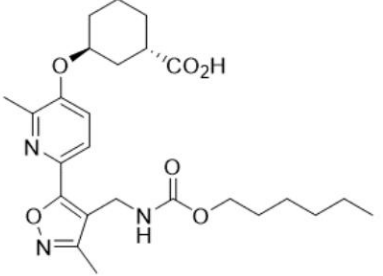
20

30

40

50

【表 18】

42	 (1S,3S)-3-((6-(4-(((ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LC-MS $[M+H]^+ = 446.1$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (br.s., 1H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.35 (m, 1H), 4.85 (br.s., 1H), 4.47 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.60 – 2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.98 – 2.08 (m, 1H), 1.75 – 1.90 (m, 3H), 1.45 – 1.70 (m, 6H) 1.25 – 1.35 (m, 2H), 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) hLPA₁ IC₅₀ = 8 nM
43	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(3-メチル-4-(((ペンチルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS $[M+H]^+ = 460.1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (br.s., 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.35 (m, 1H), 4.84 (br.s., 1H), 4.45 (br.s., 2H), 3.93 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.55 – 2.68 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 – 2.07 (m, 1H), 1.75 – 1.90 (m, 3H), 1.45 – 1.70 (m, 6H) 1.25 – 1.35 (m, 4H), 0.83 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 8 nM.
44	 (1S,3S)-3-((6-(4-(((ヘキシルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS $[M+H]^+ = 474.1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.35 (m, 1H), 4.84 (br.s., 1H), 4.44 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.60 – 2.70 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 – 2.10 (m, 1H), 1.75 – 1.90 (m, 3H), 1.45 – 1.70 (m, 6H), 1.25 – 1.42 (m, 6H), 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 6 nM.

10

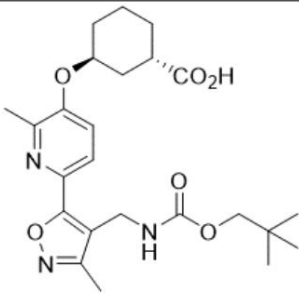
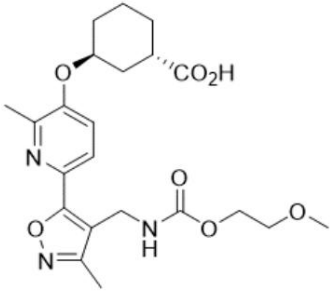
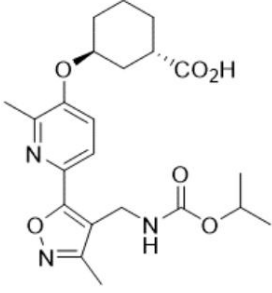
20

30

40

50

【表 19】

45	 (1S,3S)-3-((2-メチル-6-(3-メチル-4-((((ネオペンチルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 474.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.41 (m, 1H), 4.84 (br.s., 1H), 4.46 (s, 2H), 3.66 (br.s., 2H), 2.60 – 2.70 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.95 – 2.08 (m, 1H), 1.75 – 1.90 (m, 3H), 1.50 – 1.70 (m, 4H), 0.75 (s, 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 35 nM.	10
46	 (1S,3S)-3-((6-(4-(((2-メトキシエトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 448.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19 (br.s., 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.42 (m, 1H), 4.84 (br.s., 1H), 4.46 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.20 – 2.70 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.98 – 2.08 (m, 1H), 1.75 – 1.90 (m, 4H), 1.45 – 1.70 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 275 nM.	20
47	 (1S,3S)-3-((6-(4-(((イソプロポキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 432.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.20 – 7.30 (m, 1H), 4.80 – 4.90 (s, 1H), 4.70 – 4.80 (m, 1H), 4.45 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 2.60 – 2.70 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.95 – 2.08 (m, 1H), 1.75 – 1.90 (m, 3H), 1.45 – 1.70 (m, 4H), 1.14 (d, J=6.0 Hz, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 30 nM.	30

10

20

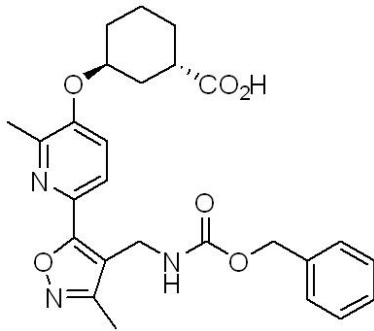
30

40

【0307】

実施例 48. (1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸

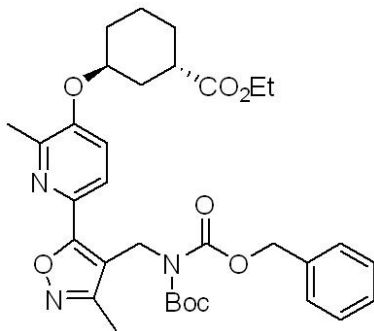
【化 8 6】



10

48A. (1S, 3S)-エチル 3-((6-((4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート

【化 8 7】



20

(1S, 3S)-エチル 3-((6-((4-((ヒドロキシメチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート(エチル (1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボキシレートを用いたこと以外は、実施例 1Hと同様に合成した；250mg、0.69mmol)の、トルエン(10mL)中の室温の溶液に、DEAD(233mg、1.34mmol)、 Ph_3P (350mg、1.34mmol)を加えた。反応液を室温で5分間攪拌し、その後ベンジル テーブチルイミノジカルボネート(235mg、0.94mmol)を加えた。反応混合物を75℃で22時間攪拌し、次いで室温に冷却し、真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ(24g SiO_2 、20% EtOAc/ヘキサン)の定組成溶出液)、表題の化合物(240mg、59%)を淡黄色の油状物として得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 608.6$ 。

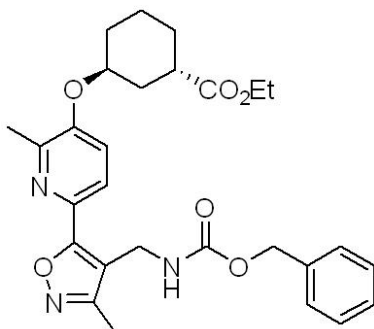
30

【0308】

48B. (1S, 3S)-エチル 3-((6-((4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート

40

【化 8 8】



50

48A (80 mg、0.13 mmol) の、CH₂Cl₂ (3 mL) 中の溶液に、TFA (0.20 mL、2.63 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで真空で濃縮し、表題の化合物 (45 mg、67%) を無色の油状物として得た。LCMS [M+H]⁺ = 508.5。

【0309】

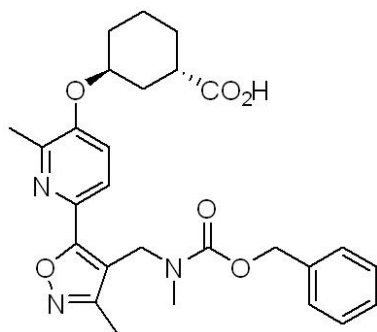
実施例 48

48B (40 mg、0.079 mmol) の、THF/MeOH (それぞれ1 mL) 中の溶液に、LiOH・H₂O (9 mg、0.39 mmol) / 水 (1 mL) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで1.5 N HCl 水溶液 (10 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空で濃縮した。粗生成物を分取HPLC (Sunfire C18 (150 X 19) mm 5 μm カラム; 流速: 15.0 mL/分; 移動相 A: 0.1% HCO₂H 水溶液; 移動相 B: MeCN; 時間 (分) / % B: 0 / 50、34 / 85; 保持時間: 10.8 分) によって精製し、表題の化合物 (8 mg、21%) を白色の固形物として得た。LCMS [M+H]⁺ = 480.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.20–7.40 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.70–2.80 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.50–2.20 (m, 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 5 nM。

【0310】

実施例 49. (1S, 3S)–3–((6–(4–((ベンジルオキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)メチル)–3–メチル–イソキサゾール–5–イル)–2–メチルピリジン–3–イル)オキシ)シクロヘキサンカルボン酸

【化 89】

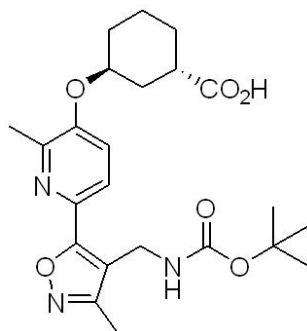


実施例 48 (22 mg、0.046 mmol) の無水 THF (2 mL) 中の 0℃ の溶液に、N₂ 下で、NaH (6 mg の 60% 油中分散液、0.28 mmol)、次いで CH₃I (29 μL、0.46 mmol) を加えた。反応液を室温に昇温させ、室温で16時間攪拌し、次いで水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空で濃縮した。残留物を THF/MeOH (それぞれ2 mL) 中に溶解させ、LiOH・H₂O (5.5 mg、0.23 mmol) の水 (2 mL) 中の溶液を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで1.5 N HCl 水溶液 (10 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し (15 mL)、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空で濃縮した。粗生成物を分取HPLC (Sunfire C18 (150 X 19) mm 5 μm カラム; 流速 17 mL/分; 移動相 A: 0.1% HCO₂H 水溶液; 移動相 B: MeCN; 時間 (分) / % B: 0 / 10、10 / 50、23 / 50、23.5 / 100、RT: 21.1 分) によって精製し、表題の化合物 (14 mg、49%) を白色の固形物として得た。LCMS [M+H]⁺ = 494.4; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.20–7.50 (m, 5H), 7.18 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 2.80–3.00 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.10–2.30 (m, 5H), 1.90–2.10 (m, 3H) 1.60–1.80 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 6 nM。

【0311】

実施例50. (1S, 3S) - 3 - ((6 - (4 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸

【化90】



10

実施例48 (70 mg、0.12 mmol) の水 (1 mL) 中の溶液に、47% HBr 水溶液 (13 μ L、0.23 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで水 (10 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、真空中で濃縮し、粗製のトリアゾールアミン (32 mg) を淡黄色の油状物として得た。このアミンをCH₂Cl₂ (4 mL)、およびTEA (0.129 mL、0.926 mmol) 中に溶解させ、二炭酸ジ-tert-ブチル (43 L、0.19 mmol) およびDMAP (5.7 mg、0.046 mmol) を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで水 (10.0 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLC (Sunfire C18 (150 X 19) mm 5 μ m カラム; 流速: 15.0 mL/分; 移動相A: 0.1% HCO₂H 水溶液; 移動相B: MeCN; 時間 (分) / %B: 0 / 50、32 / 80; 保持時間: 11.2 分) によって精製し、表題の化合物 (6 mg、14%) を淡桃色の固形物として得た。LCMS [M+H]⁺ = 446.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.75 - 4.80 (br.s., 1H), 4.43 (s, 2H), 2.70 - 2.90 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.00 - 2.20 (m, 1H), 1.84 - 2.00 (m, 2H), 1.60 - 1.80 (m, 4H), 1.20 - 1.40 (m, 1H), 1.43 (s, 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 44 nM。

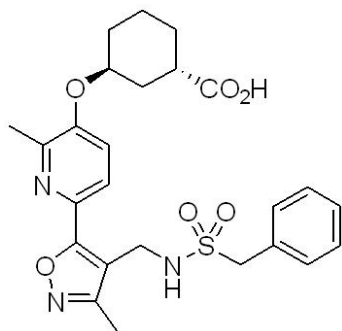
20

30

【0312】

実施例51. (1S, 3S) - 3 - ((2 - メチル - 6 - (3 - メチル - 4 - ((フェニルメチル) スルホンアミド) メチル) イソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸

【化91】

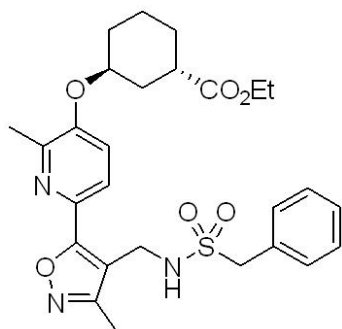


40

51A. エチル (1S, 3S) - 3 - ((2 - メチル - 6 - (3 - メチル - 4 - ((フェニルメチル) スルホンアミド) メチル) イソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

50

【化 9 2】



(1S, 3S) - エチル 3 - ((6 - (4 - (アミノメチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサンカルボキシレート (エチル (1S, 3R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート) を用いたこと以外は、中間体 1 と同様に合成した ; 40 mg、0.11 mmol) の、CH₂Cl₂ (3 mL) 中の溶液に、ベンジルスルホニルクロライド (20 mg、0.11 mmol) および Et₃N (75 μL、0.54 mmol) を順次加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し ; 水 (10 mL) を加え、混合物を CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空で濃縮し、表題の化合物 (40 mg、71%) を淡黄色の油状物として得た。LCMS [M+H]⁺ = 528.2。

【 0 3 1 3 】

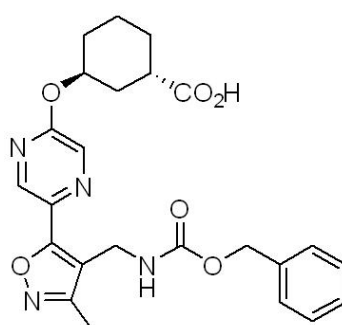
実施例 5 1

51A (40 mg、0.076 mmol) の THF / MeOH (それぞれ 1 mL) 中の溶液に、LiOH · H₂O (9 mg、0.38 mmol) の、水 (1 mL) 中の溶液を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで 1.5 N HCl 水溶液 (10 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (X - Bridge フェニル (250 X 19) mm 5 μm カラム ; 流速 1.7 mL / 分 ; 移動相 A : 10 mM NH₄OAc 水溶液 ; 移動相 B : MeCN ; 時間 (分) / % B : 0 / 10、10 / 80、18 / 80、18.5 / 100 ; 保持時間 : 13.2 分) によって精製し、表題の化合物を白色の固形物として得た。LCMS [M+H]⁺ = 500.1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ 7.70 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.50 (br.s., 1H), 7.31 (br.s., 5H), 4.83 (br.s., 1H), 4.41 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.72 (br.s., 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.75 - 2.00 (m, 4H), 1.45 - 1.75 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 620 nM。

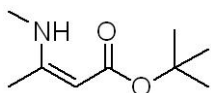
【 0 3 1 4 】

実施例 5 2. (±) - トランス - 3 - ((5 - (4 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸

【化 9 3】



52A. tert-ブチル (Z)-3-(メチルアミノ)ブト-2-エノエート
【化94】

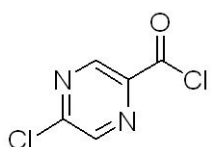


tert-ブチル 3-オキソブタノエート (14.5 mL、87 mmol) およびメチルアミン (33%の EtOH 溶液; 23.9 mL、192 mmol) の混合物を、室温で 16 時間攪拌し、次いで真空で濃縮し、表題の化合物 (15 g、88 mmol、収率 100%) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (br s, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.90 (d, J=5.2 Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

10

【0315】

52B. 5-クロロピラジン-2-カルボニルクロライド
【化95】

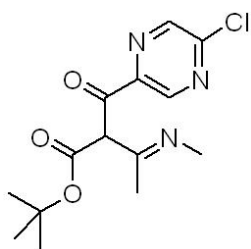


5-クロロピラジン-2-カルボン酸 (1.0 g、6.31 mmol) の、DCM (6.3 mL) 中の 0℃ の混合物に、塩化オキサリル (6.3 mL、12.6 mmol)、および数滴の DMF を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで真空で濃縮し、表題の化合物を得て、これをさらに精製を行わず、次のステップに用いた。

20

【0316】

52C. tert-ブチル (E)-2-(5-クロロピラジン-2-カルボニル)-3-(メチルイミノ)ブタノエート
【化96】



30

52B (1.0 g、5.65 mmol) の、DCM 中の溶液を、9A (0.97 g、5.65 mmol) およびピリジン (1.83 mL、22.6 mmol) の、THF (28 mL) 中の 0℃ の溶液に、10 分にわたり滴下して加えた。反応液を室温で 24 時間攪拌し、次いで真空で濃縮し、EtOAc および水に分配した。有機層を分離し；水層を EtOAc (3X) で抽出した。有機層を分離し；水層を EtOAc (3X) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮し、粗製の表題の化合物を黄色の油状物として得て、これをさらに精製を行わず、次の反応に用いた。

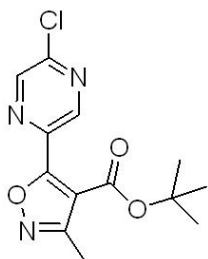
40

【0317】

52D. tert-ブチル 5-(5-クロロピラジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキシレート

50

【化 9 7】

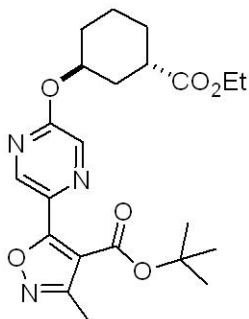


粗製の 52C (1.90 g、6.1 mmol) および $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.64 g、9.14 mmol) の、EtOH (58 mL) / 水 (2.9 mL) 中の混合物を、60 °C で 3 日間攪拌し、次いで真空で濃縮した。混合物を EtOAc および水に分配し；有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空で濃縮した。粗製物質をクロマトグラフィーにかけ (40 g SiO_2 ；15 分にわたり、0–50% EtOAc / ヘキサンの連続的勾配)、表題の化合物 (1.30 g、4.40 mmol、収率 72.1%) を灰白色の固形物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)

【0318】

52E. (±) -トランス-tert-ブチル 5-(5-(3-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル)オキシ)ピラジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキシレート

【化 9 8】



52D (166 mg、0.56 mmol)、ラセミ性のトランス-エチル 3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート (193 mg、1.12 mmol)、および Cs_2CO_3 (366 mg、1.12 mmol) の、MeCN (2.5 mL) 中の混合物を、80 °C で 18 時間攪拌し、次いで室温に冷却した。反応混合物を EtOAc および水に分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ (12 g SiO_2 ；10 分間にわたり、0% から 30% の EtOAc / ヘキサンの連続的勾配)、表題の化合物 (150 mg、0.348 mmol、収率 61.9%) を透明な油状物として得た。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 432.3$ ； ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 5.53 – 5.46 (m, 1H), 4.14 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.79 (tt, $J=10.9$ 、3.9 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.21 (dt, $J=14.0$ 、4.1 Hz, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.78 – 1.43 (m, 14H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

【0319】

52F. (±) -トランス-5-(5-(3-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル)オキシ)ピラジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸

10

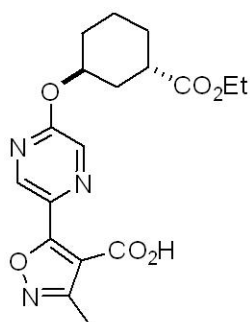
20

30

40

50

【化 9 9】



10

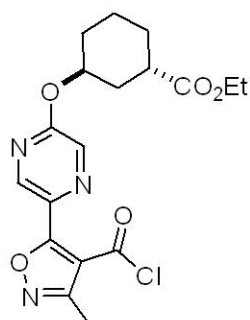
52E (150 mg、0.348 mmol) および TFA (0.268 mL、3.48 mmol) の DCM (3 mL) 中の混合物を、室温で4時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、表題の化合物 (130 mg、0.346 mmol、収率100%) を淡黄色の固形物として得た。LCMS $[M + H]^+ = 376.1$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.67 – 5.49 (m, 1H), 4.28 – 4.05 (m, 2H), 2.80 (tt, $J=10.4$ 、3.9 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.27 – 2.10 (m, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 3H), 1.84 – 1.36 (m, 4H), 1.32 – 1.19 (m, 3H)。

【0320】

52G. (±) -トランス-エチル 3-((5-(4-(クロロカルボニル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピラジン-2-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート

20

【化100】



30

52F (130 mg、0.346 mmol) および1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロパン-1-エン-1-アミン (0.055 mL、0.416 mmol) の、DCM (2 mL) 中の混合物を、室温で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、表題の化合物 (136 mg、0.345 mmol、収率100%) を黄色の油状物として得て、これをさらに精製を行わず、次の反応に用いた。

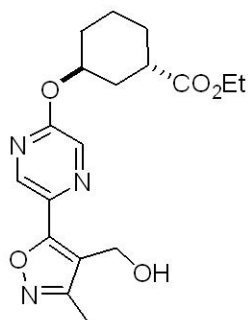
【0321】

52H. (±) -トランス-エチル 3-((5-(4-(ヒドロキシメチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピラジン-2-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート

40

50

【化 1 0 1】



10

5 2 G (136 mg、0.35 mmol) の THF (2 mL) 中の溶液を、NaBH₄ (20 mg、0.53 mmol) の EtOH (2 mL) 中の懸濁液に、-78℃で滴下して加えた。反応液を-78℃で1時間攪拌した (LCMS によって反応が完了したことが示された)。反応混合物の pH を 1 N HCl 水溶液で ~4 に調整し；混合物を EtOAc (2 X) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ (12 g SiO₂；10 分にわたり、0% から 50% の EtOAc / ヘキサンの連続的勾配)、表題の化合物 (72 mg、0.20 mmol、収率 58%) を透明な油状物として得た。LCMS [M + H]⁺ = 362.2；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.4 Hz, 1H), 5.59 – 5.44 (m, 1H), 4.66 – 4.51 (m, 2H), 4.21 – 4.07 (m, 2H), 2.87 – 2.69 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 2.03 – 1.38 (m, 7H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

20

【0 3 2 2】

実施例 5 2

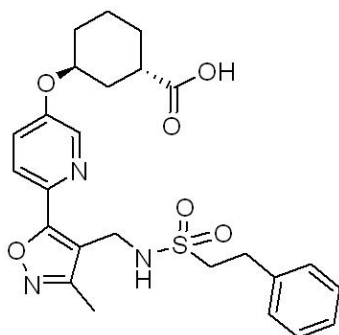
実施例 5 2 は、実施例 4 8 の合成について記載されたものと同様の方法を用いて、5 2 H から合成した。LCMS [M + H]⁺ = 467.1；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.75 – 8.59 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 5.93 (br s, 1H), 5.49 (br s, 1H), 5.18 – 4.94 (m, 2H), 4.41 (br s, 2H), 2.85 (tt, J=10.7、3.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31 – 1.36 (m, 8H)；hLPA₁ IC₅₀ = 111 nM。

30

【0 3 2 3】

実施例 5 3：(1S, 3S) - 3 - ((6 - (3 - メチル - 4 - ((2 - フェニルエチル) スルホンアミド) メチル) イソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸

【化 1 0 2】



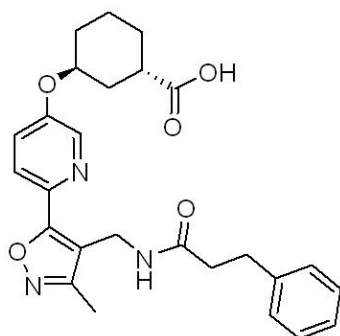
40

中間体 2 H (4 mg、10.7 μmol) の、EtOAc (0.5 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (0.5 mL) 中の溶液に、2 - フェニルエタンスルホンクロライド (6.6 mg、0.032 mmol) を加えた。混合物を 30 分間室温で攪拌し、次いで EtOAc (3 x 2 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮して、粗製のスルホンアミドシクロヘキシルエステルを得た。LCMS, [M +

50

H]⁺ = 542.3。そして、この粗製のエステルを、THF／MeOH／H₂O（それぞれ0.5 mL）中に溶解させ、LiOH・H₂O（9 mg、214 μmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、有機溶媒を留去した。残留した水層のpHを、1 N HCl水溶液で～4に調整し、混合物をEtOAc（3 x 2 mL）で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させ（MgSO₄）、真空中で濃縮し、シクロヘキシル酸を得た。粗製物質を分取LC／MS（カラム：XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm粒子；移動相A：10 mM NH₄OAc水溶液を含む、5：95 MeCN：H₂O；移動相B：10 mM NH₄OAc水溶液を含む、95：5 MeCN：H₂O；勾配：15分にわたり、0－100％B、次いで4分間、100％Bで保持；流速：20 mL／分）によって精製し、部分的に精製されたシクロヘキシル酸を得た。この物質をさらに、分取LC／M（カラム：XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm粒子；移動相A：0.1％TFAを含む、5：95 MeCN：H₂O；移動相B：0.1％TFAを含む、95：5 MeCN：H₂O；勾配：20分にわたり、30－70％B、次いで5分間、100％Bで保持；流速：20 mL／分）によって精製し、表題の化合物（3.0 mg、収率5.4％；LCMSによる純度＝97％）を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 500.0。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8、2.9 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.44 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.33－3.23 (m, 2H), 2.87 (dd, J = 10.3、6.4 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.98－1.44 (m, 8H)。hLPA₁ IC₅₀ = 4 nM。
【0324】

実施例54. (1S, 3S)－3－((6－(3－メチル－4－((3－フェニルプロパンアミド)メチル)イソキサゾール－5－イル)ピリジン－3－イル)オキシ)シクロヘキサン－1－カルボン酸
【化103】



表題の化合物は、実施例53の合成と同様の方法を用いて、中間体2Hおよび3－フェニルプロパノイルクロライドから合成した。LCMS, [M+H]⁺ = 463.9。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.8、2.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.49 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.70－2.61 (m, 1H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.01－1.46 (m, 8H)。hLPA₁ IC₅₀ = 255 nM。

【0325】

実施例55. (1S, 3S)－3－((6－(3－メチル－4－(((S)－ペンタン－2－イル)オキシ)カルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール－5－イル)ピリジン－3－イル)オキシ)シクロヘキサン－1－カルボン酸

10

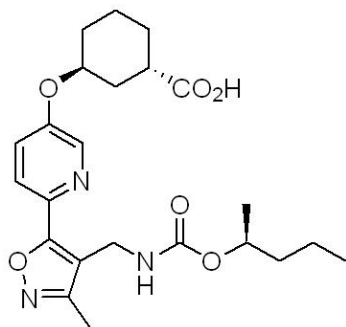
20

30

40

50

【化 104】



10

中間体 2 H (3 mg、8.03 μ mol) および (S)-4-ニトロフェニルペンタン-2-イル カルボネート (3 mg、0.012 mmol) の、THF (0.2 mL) 中の溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.011 mL、0.064 mmol) を加えた。混合物を室温で 12 時間攪拌し、次いで THF/MeOH/水 (それぞれ 0.5 mL)、次いで LiOH $\cdot$ H₂O (7 mg、16 μ mol) を加えた。反応混合物を室温で 14 時間攪拌し、次いで有機溶媒を真空で留去した。pH を 1 N HCl 水溶液で $\sim$ 4 に調整し、混合物を EtOAc (3 x 2 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮した。粗生成物を分取 LC/MS (カラム: XBridge C18、19 x 200 mm、5 μ m 粒子; 移動相 A: 10 mM NH₄OAc 水溶液を含む、5:95 MeCN:H₂O; 移動相 B: 10 mM NH₄OAc 水溶液を含む、95:5 MeCN:H₂O; 勾配: 19 分にわたり、20-60% B、次いで 5 分間、100% B で保持; 流速: 20 mL/分) によって精製し、表題の化合物 (2.9 mg、収率 7.9%; LCMS 純度 = 98%) を得た。LCMS [M+H]⁺ = 446.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.44 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.05 - 0.69 (m, 18H). hLPA₁ IC₅₀ = 23 nM.

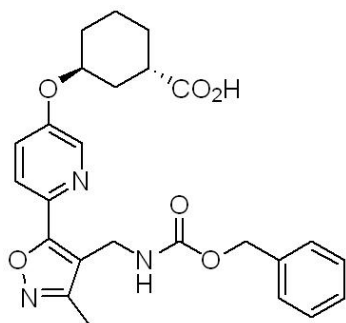
20

【0326】

実施例 56. (1S, 3S)-3-((6-((4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

30

【化 105】

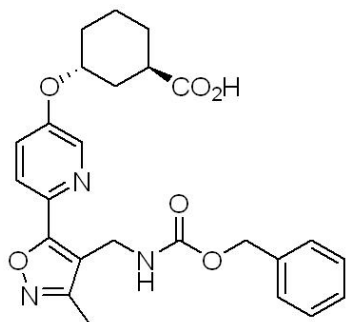


40

実施例 57. (1R, 3R)-3-((6-((4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

50

【化 106】



トランス-イソプロピル 3-((6-(4-(アミノメチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート (20 mg、0.054 mmol；シス-イソプロピル-3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボキシレートを用いたこと以外は、中間体 2H と同様の方法を用いて合成した) の、EtOAc (1 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 mL) 中の 0℃ の溶液に、ベンジルクロロホルメート (15 μL、0.11 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を室温で 48 時間攪拌し、次いで EtOAc (3 x 2 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮した。粗製のベンジルカルバメートをクロマトグラフィーにかけ (4 g SiO₂；10 分にわたり、0-70% EtOAc/ヘキサンの連続的勾配)、トランス-イソプロピル 3-((6-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート (23 mg、0.045 mmol、収率 85%) を得た。LCMS [M+H]⁺ = 508.1。

【0327】

粗製のシクロヘキシルエステルを、THF/MeOH (それぞれ 1 mL) 中に溶解させ；水 (1 mL) の LiOH・H₂O (38 mg、0.91 mmol) を加え、反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。有機溶媒を真空中で留去した。残留物の pH を 1 N HCl 水溶液で ~4 に調整し、混合物を EtOAc (3 x 2 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮した、粗製のシクロヘキシル酸を得た。粗製物質を、分取 LC/MS (カラム：XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：0.1% TFA を含む、5:95 MeCN:H₂O；移動相 B：0.1% TFA を含む、95:5 MeCN:H₂O；勾配：20 分にわたり、30-70% B、次いで 5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分) で精製し、部分的に精製された物質を得た。この物質をキラル分離 (機器：PIC 溶液 Prep-200；カラム：Chiralpak IC、21 x 250 mm、5 μm；移動相：25% EtOH/75% CO₂；流速条件：45 mL/分、150 Bar、40℃；検出波長：220 nm；注入詳細：0.5 mL の 8 mg/mL、EtOH 中) によってさらに精製し、2 つのエナンチオマーを得た。

【0328】

実施例 56：第一溶出エナンチオマーの分析純度は、LCMS 分析によって 96% であり、キラル純度は 83.2% ee であると推定した。LC-MS [M+H]⁺ = 466.3。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.49 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.04 - 1.48 (m, 8H)。hLPA₁ IC₅₀ = 4 nM

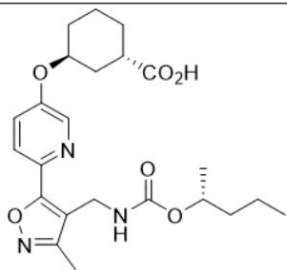
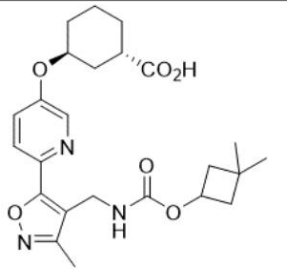
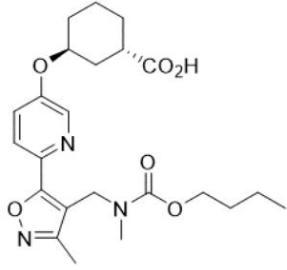
実施例 57：第二溶出エナンチオマーの分析純度は、LCMS 分析によって 95% であり、キラル純度は 75.6% ee であると推定した。LC-MS [M+H]⁺ = 466.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.

49 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.72 – 2.64 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.04 – 1.48 (m, 8H). hLPA₁ IC₅₀ = 49 nM.

【0329】

以下の実施例は、実施例36、49、および55の合成について記載された方法に従って合成した。

【表20】

実施例 #	構造&名前	分析&生物学的データ	方法
58	 (1S,3S)-3-((6-(3-メチル-4-((((R)-ペンタン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS $[M+H]^+ = 446.1$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.9$, 2.9 Hz, 1H), 4.89 – 4.73 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.94 (tt, $J = 9.3$, 4.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.23 – 1.09 (m, 15H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 37 nM.	実施例 55
59	 (1S,3S)-3-((6-(4-(((3,3-ジメチル-シクロブトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS $[M+H]^+ = 458.1$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 1H), 4.98 – 4.81 (m, 1H), 4.69 (dq, $J = 7.1$, 3.7, 3.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.84 (dp, $J = 9.1$, 3.9 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.19 – 1.52 (m, 12H), 1.04 (s, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 11 nM.	実施例 55
60	 (1S,3S)-3-((6-(4-(((ブトキシカルボニル)メチル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS $[M+H]^+ = 446.2$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.91 – 7.65 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.69 (p, $J = 4.1$, 3.5 Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.85 (tt, $J = 8.8$, 4.1 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.09 – 1.49 (m, 10H), 1.32 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 33 nM.	実施例 49

10

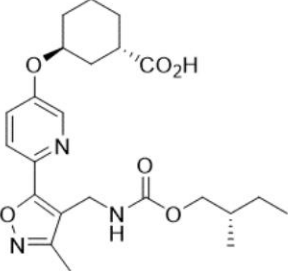
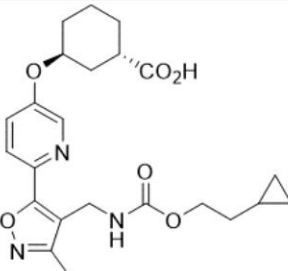
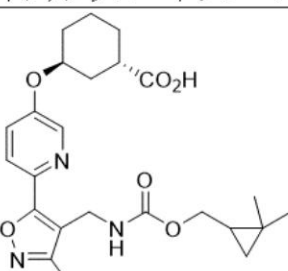
20

30

40

50

【表 2 1】

61	 (1S,3S)-3-((6-(3-メチル-4-((((S)-2-メチルブトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 446.1; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.79 (dq, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.02 – 3.79 (m, 2H), 2.94 (tt, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 – 1.63 (m, 9H), 1.43 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.24 – 1.10 (m, 1H), 1.00 – 0.84 (m, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 8 nM.	実施例 55
62	 (1S,3S)-3-((6-(4-(((2-シクロプロピル-エトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 444.1; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 4.85 – 4.73 (m, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 2H), 4.25 (br s, 2H), 2.94 (tt, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.25 – 1.60 (m, 8H), 1.41 – 1.23 (m, 2H), 0.97 (s, 1H), 0.63 – 0.36 (m, 3H), 0.25 (s, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 77 nM.	実施例 55
63	 (1S,3S)-3-((6-(4-(((2,2-ジメチル-シクロプロピル)メトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシシクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 458.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.27 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.97 – 3.82 (m, 1H), 3.63 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.54 – 2.45 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.85 – 1.28 (m, 8H), 0.86 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.68 (s, 1H), 0.27 (s, 1H), -0.00 (s, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 16 nM.	実施例 55

10

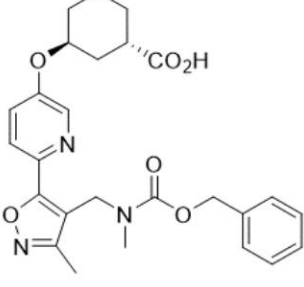
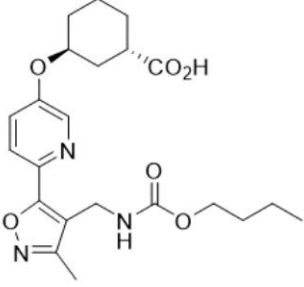
20

30

40

50

【表 2 2】

64	 (1S,3S)-3-((6-(4-(((ベンジルオキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 480.0; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 11.5 Hz, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.85 (br s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.02 – 1.47 (m, 8H); hLPA, IC₅₀ = 14 nM.	実施例 49
65	 (1S,3S)-3-((6-(4-(((ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸	LCMS [M+H]⁺ = 432.3; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.45 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.03 – 1.24 (m, 12H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H); hLPA, IC₅₀ = 14 nM.	実施例 36

【0330】

本発明の他の特徴は、本発明の説明のために示され、それを限定することを意図しない、例示的な実施態様の前記の記載の過程で明らかになるであろう。本発明は、その精神または本質的な性質から逸脱することなく、他の特定の形態において具体化されうる。本発明は、本明細書に記載される本発明の好ましい局面の全ての組み合わせを含む。本発明の任意のおよび全ての実施態様は、さらなる実施態様を記載するために、他の任意の実施態様と組み合わせられうる。実施態様のそれぞれの個々の要素は、それ自体の独立した実施態様であることが理解される。さらに、実施態様の任意の要素は、さらなる実施態様を記載するために、任意の実施態様からの任意のおよび他の全ての要素と組み合わせられることが意味される。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
C 0 7 D	413/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	C 0 7 D	413/04	C S P
A 6 1 K	31/42	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
			A 6 1 K	31/42	

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ピーター・タイ・ワー・チェン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ヤン・シ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ロバート・エフ・カルテンバッハ・ザ・サード

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 イン・ワン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジャン・ハオ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 早川 裕之

(56)参考文献

特表 2 0 1 3 - 5 0 1 0 6 4 (J P, A)

特表 2 0 1 6 - 5 1 5 5 3 6 (J P, A)

特表 2 0 1 3 - 5 0 6 6 8 0 (J P, A)

特表 2 0 2 1 - 5 0 7 8 9 9 (J P, A)

特表 2 0 2 1 - 5 0 6 8 6 3 (J P, A)

特表 2 0 2 1 - 5 0 8 6 8 6 (J P, A)

特表 2 0 2 1 - 5 0 7 8 9 5 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 3 / 0 7 0 8 7 9 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K 3 1 /
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)