

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-504120

(P2020-504120A)

(43) 公表日 令和2年2月6日 (2020. 2. 6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 4 A	4 C 0 6 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 C S P	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 140 頁) 最終頁に続く		

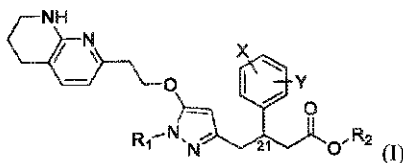
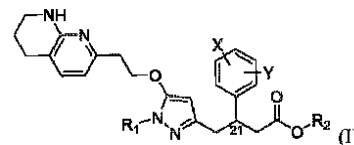
(21) 出願番号	特願2019-534956 (P2019-534956)	(71) 出願人	509039013
(86) (22) 出願日	平成29年12月28日 (2017. 12. 28)		セントルイス ユニバーシティ
(85) 翻訳文提出日	令和1年7月25日 (2019. 7. 25)		アメリカ合衆国 ミズーリ州 6 3 1 0 3
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/068801		セントルイス ノース グランド ブル
(87) 国際公開番号	W02018/132268		バード 2 2 1
(87) 国際公開日	平成30年7月19日 (2018. 7. 19)	(71) 出願人	519226791
(31) 優先権主張番号	62/440, 253		インダロ セラピューティクス, インコ
(32) 優先日	平成28年12月29日 (2016. 12. 29)		ーポレイテッド
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		アメリカ合衆国 ミズーリ 6 3 1 0 8,
(31) 優先権主張番号	62/471, 882		セント ルイス, フォレスト パーク
(32) 優先日	平成29年3月15日 (2017. 3. 15)		アベニュー 4 3 2 0, スイート 3
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インテグリンアンタゴニスト

(57) 【要約】

本開示は、変数が本明細書で定義される式 (I) のものを含む、医薬剤を提供する。そのような医薬剤を含む、医薬組成物、製造するキットおよび物品も提供される。医薬剤を使用する方法も提供される。化合物は、インテグリン v_1 および/または 5_1 の阻害または拮抗作用のために使用されてもよい。一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、インテグリン v_3 、 v_5 、 v_6 、 v_8 、および/または IIb_3 の低減した阻害または拮抗活性を示す。

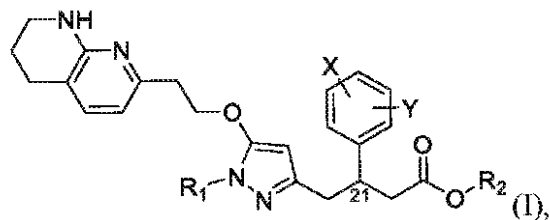


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1 5 5】



10

(式中、

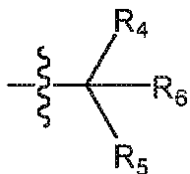
R_1 は、水素、非置換 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、置換 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、非置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、非置換 $C_{7 \sim 12}$ アラルキル、または置換 $C_{7 \sim 12}$ アラルキルであり、

R_2 は、水素、非置換 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、または置換 $C_{1 \sim 8}$ アルキルであり、

X は、水素、ハロ、シアノ、非置換 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、置換 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、非置換 $C_{1 \sim 12}$ アルコキシ、置換 $C_{1 \sim 12}$ アルコキシ、非置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、非置換 $C_{7 \sim 12}$ アラルキル、置換 $C_{7 \sim 12}$ アラルキル、非置換 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、置換 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、非置換 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、置換 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、非置換 C_6 もしくは C_{10} アリールオキシ、置換 C_6 もしくは C_{10} アリールオキシ、非置換 $C_{2 \sim 12}$ アシルオキシ、置換 $C_{2 \sim 12}$ アシルオキシ、または

20

【化 1 5 6】



(式中、 R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、非置換 $C_{1 \sim 8}$ アルキルまたは置換 $C_{1 \sim 8}$ アルキルであり、

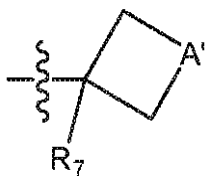
30

R_6 は、水素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-C_{1 \sim 8}$ アルキル、または $C_{1 \sim 8}$ アルコキシである)

であるか、または

X は、

【化 1 5 7】



40

(式中、 A' は、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルカンジイル、 $C_{1 \sim 8}$ アルコキシジイル、または共有結合(それにより、シクロプロパン環を形成する)であり、

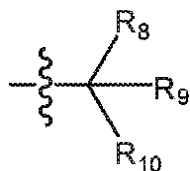
R_7 は、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、または $C_{1 \sim 8}$ アルコキシである)

であり、

Y は、 t -ブチル、または

50

【化 1 5 8】



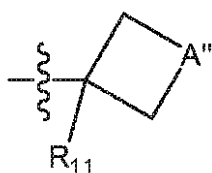
(式中、 R_8 および R_9 は、それぞれ独立して、非置換 $C_1 \sim 8$ アルキルまたは置換 $C_1 \sim 8$ アルキルであり、

R_{10} は、水素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_1 \sim 8$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $CH_2O-C_1 \sim 8$ アルキル、または $C_1 \sim 8$ アルコキシである)

であるか、または

Y は

【化 1 5 9】

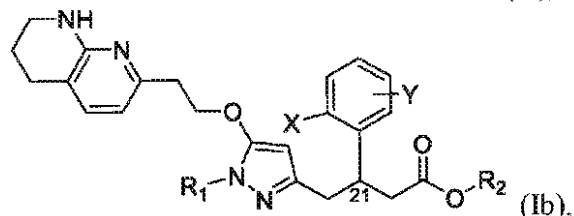
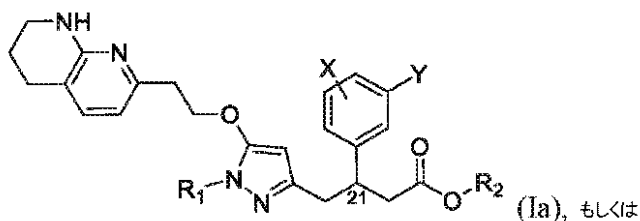


(式中、 A'' は、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイル、 $C_1 \sim 8$ アルコキシジイル、または共有結合(それにより、シクロプロパン環を形成する)であり; R_{11} は、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_1 \sim 8$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルキル、または $C_1 \sim 8$ アルコキシである)

である)
の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

【請求項 2】

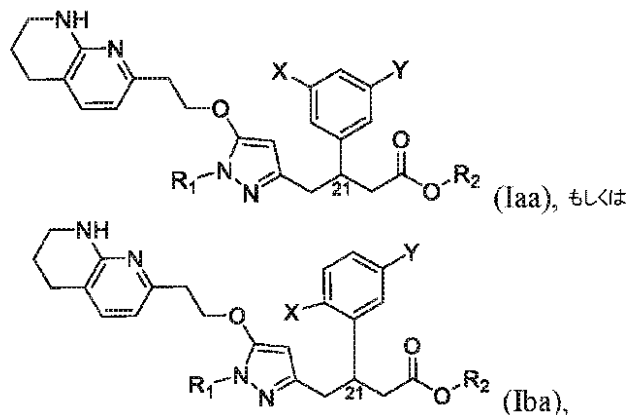
【化 1 6 0】



とさらに定義される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

【請求項 3】

【化 1 6 1】



10

(式中、

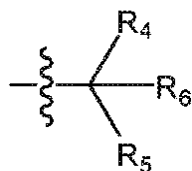
R_1 は、非置換 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、置換 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、非置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、非置換 $C_{7 \sim 10}$ アラルキル、または置換 $C_{7 \sim 10}$ アラルキルであり、

R_2 は、水素、非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、または置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

X は、ハロ、シアノ、非置換 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、置換 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、非置換 $C_{1 \sim 12}$ アルコキシ、置換 $C_{1 \sim 12}$ アルコキシ、非置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、非置換 $C_{7 \sim 10}$ アラルキル、置換 $C_{7 \sim 10}$ アラルキル、非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、非置換 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、置換 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、非置換 C_6 もしくは C_{10} アリールオキシ、置換 C_6 もしくは C_{10} アリールオキシ、非置換 $C_{2 \sim 12}$ アシルオキシ、置換 $C_{2 \sim 12}$ アシルオキシ、または

20

【化 1 6 2】

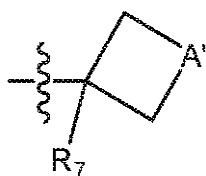


30

であるか、または

 X は、

【化 1 6 3】



40

であり、

式中、 A' は、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルカンジイル、 $C_{1 \sim 8}$ アルコキシジイル、または共有結合（それにより、シクロプロパン環を形成する）であり、

R_8 および R_9 は、それぞれ独立して、非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたは置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

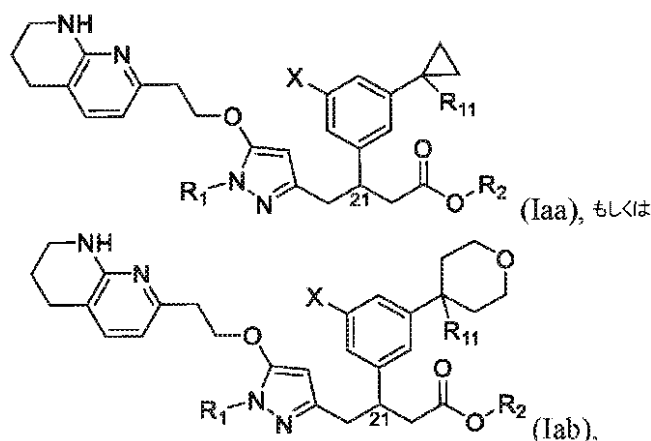
R_{10} は、水素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $CH_2O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、または $C_{1 \sim 6}$ アルコキシである）

とさらに定義される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

50

【請求項 4】

【化 1 6 4】



とさらに定義される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

【請求項5】

R₁ が非置換 C₁ ~ ₈ アルキルである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物

【請求項 6】

R₁ がメチルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R₂ が水素である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

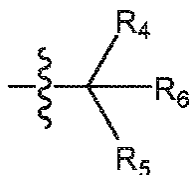
【請求項 8】

X が、水素、ハロ、シアノ、非置換 C₁ ~ C₁₂ アルキル、置換 C₁ ~ C₁₂ アルキル、非置換 C₁ ~ C₁₂ アルコキシ、置換 C₁ ~ C₁₂ アルコキシ、非置換 C₆ もしくは C₁₀ アリール、置換 C₆ もしくは C₁₀ アリール、非置換 C₇ ~ C₁₂ アラルキル、置換 C₇ ~ C₁₂ アラルキル、非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、非置換 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、置換 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、非置換 C₆ もしくは C₁₀ アリールオキシ、置換 C₆ もしくは C₁₀ アリールオキシ、非置換 C₂ ~ C₁₂ アシルオキシ、または置換 C₂ ~ C₁₂ アシルオキシである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

X が、水素、ハロ、シアノ、非置換 C_{1 ~ 12} アルコキシ、置換 C_{1 ~ 12} アルコキシ、非置換 C₆ もしくは C₁₀ アリール、置換 C₆ もしくは C₁₀ アリール、非置換 C_{7 ~ 12} アラルキル、置換 C_{7 ~ 12} アラルキル、非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、非置換 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、置換 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、非置換 C₆ もしくは C₁₀ アリールオキシ、置換 C₆ もしくは C₁₀ アリールオキシ、非置換 C_{2 ~ 12} アシルオキシ、置換 C_{2 ~ 12} アシルオキシ、または

【化 1 6 5】



である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

X がハロである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

X が、ブロモ、フルオロ、またはクロロである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 12】

X が $-CF_3$ である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

X が $-OH$ またはシアノである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

X が非置換 $C_{1 \sim 8}$ アルキルである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

X が非置換 $C_{3 \sim 6}$ アルキルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

X が *t*-ブチルである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

X が非置換 $C_{1 \sim 8}$ アルコキシである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

X がメトキシまたはイソプロポキシである、請求項 17 に記載の化合物。

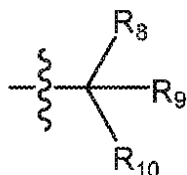
【請求項 19】

Y が *t*-ブチルである、請求項 1 から 3 および 5 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

Y が

【化 166】



である、請求項 1 から 3 および 5 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R_8 および R_9 が、それぞれ独立して、非置換 $C_{2 \sim 8}$ アルキルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

R_8 がメチルであり、 R_9 が非置換 $C_{2 \sim 8}$ アルキルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

R_8 および R_9 がそれぞれ $-CH_3$ である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 24】

R_{10} が、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、または $-CFH_2$ である、請求項 20 から 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R_{10} が $-CF_3$ である、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

R_{10} が水素または $-CH_3$ である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 27】

Y が

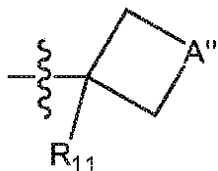
10

20

30

40

【化 1 6 7】



である、請求項 1 から 3 および 5 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

A'' が、C₁ ~ 3 アルカンジイル、C₁ ~ 4 アルコキシジイル、または共有結合（それにより、シクロプロパン環を形成する）である、請求項 2 7 に記載の化合物。

10

【請求項 2 9】

A'' が共有結合（それにより、シクロプロパン環を形成する）である、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

R₁₁ が、-CF₃、-CF₂H、-CH₂F、-CH₂O-C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキル、または C₁ ~ 8 アルコキシである、請求項 2 7 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 1】

R₁₁ が、-CF₃、-CF₂H、-CH₂F、C₁ ~ 6 アルキル、または C₁ ~ 6 アルコキシである、請求項 2 7 から 3 0 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 3 2】

R₁₁ が、-CF₃、-CF₂H、またはメトキシである、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

R₁₁ が、-CF₃ または -CF₂H である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

R₁₁ が、-CH₂O-CH₃ である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

炭素原子 2 1 が S 型立体配置にある、請求項 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 3 6】

X が 3 位にある、請求項 1 および 3 から 3 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 7】

Y が、4 または 5 位にある、請求項 1 および 5 から 3 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 8】

前記化合物が、インテグリンアンタゴニストである、請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 9】

前記インテグリンが、₅ ₁ インテグリンアンタゴニストである、請求項 3 8 に記載の化合物。

40

【請求項 4 0】

前記化合物が、₅ ₁ インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、₅ ₁ インテグリンに関して 50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、15 nM、もしくは 1 nM 未満、またはそれらのいずれかにより定められる範囲の IC₅₀ 値を示す、請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

前記インテグリンが、_v ₁ インテグリンアンタゴニストである、請求項 3 8 から 4 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 2】

50

前記化合物が、 v_1 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_1 インテグリンに関して 15 nM 未満の IC_{50} 値を示す、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

前記化合物が、 v_3 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_3 インテグリンに関して 10 nM 未満の IC_{50} 値を示す、請求項 1 から 42 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 44】

前記化合物が、 v_5 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_5 インテグリンに関して 10 nM 未満の IC_{50} 値を示す、請求項 1 から 43 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 45】

前記化合物が、 v_1 、 v_3 、および v_5 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_1 、 v_3 、および v_5 インテグリンに関して 10 nM 未満の IC_{50} 値を示す、請求項 1 から 44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 46】

前記化合物が、 v_6 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_6 インテグリンに関して 10 nM よりも大きい IC_{50} 値を示す、請求項 1 から 45 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 47】

前記化合物が、 v_8 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_8 インテグリンに関して 10 nM よりも大きい IC_{50} 値を示す、請求項 1 から 46 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 48】

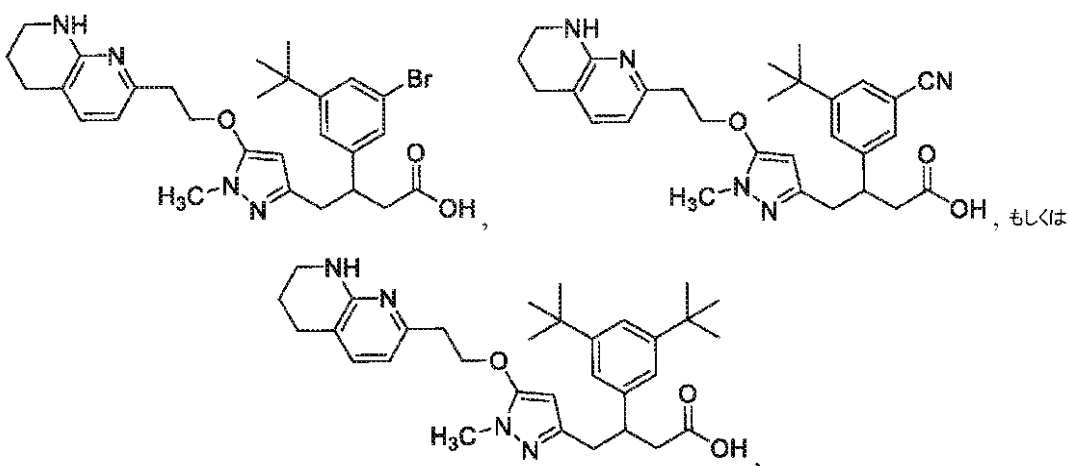
前記化合物が、 v_6 および v_8 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_6 および v_8 インテグリンに関して 10 nM よりも大きい IC_{50} 値を示す、請求項 1 から 47 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 49】

前記化合物が、

30

【化 168】

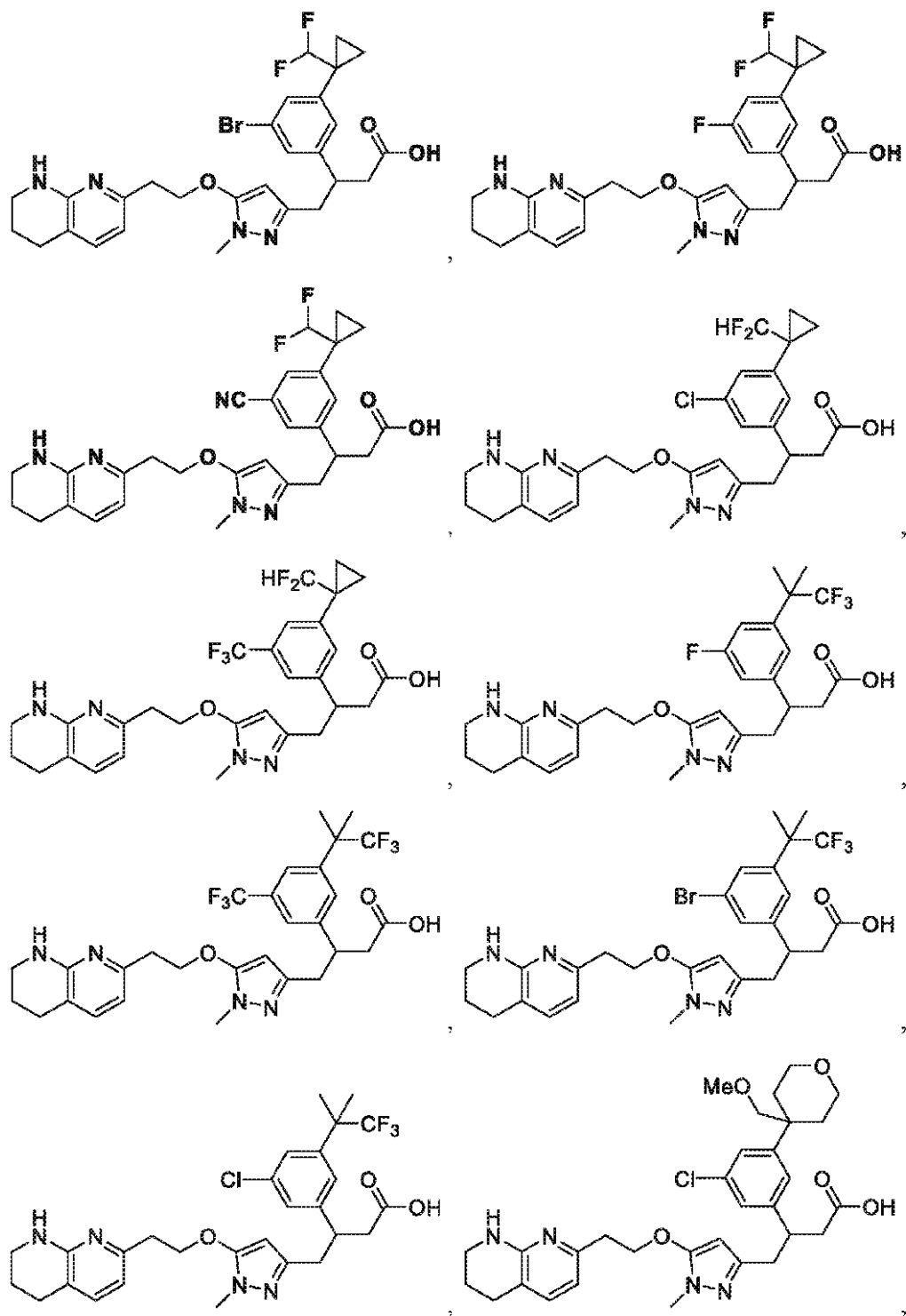


40

とさらに定義される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 50】

【化 1 6 9】



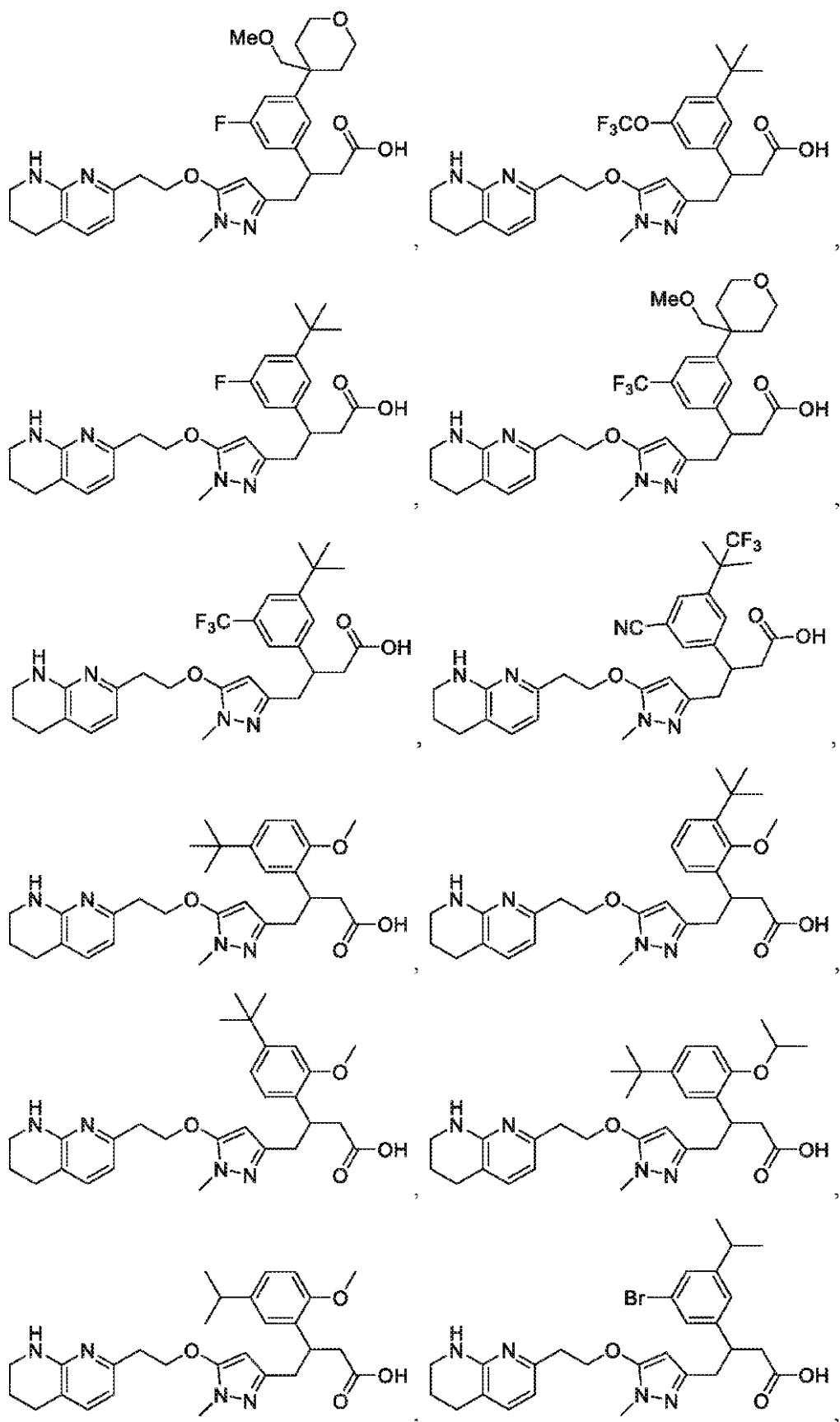
10

20

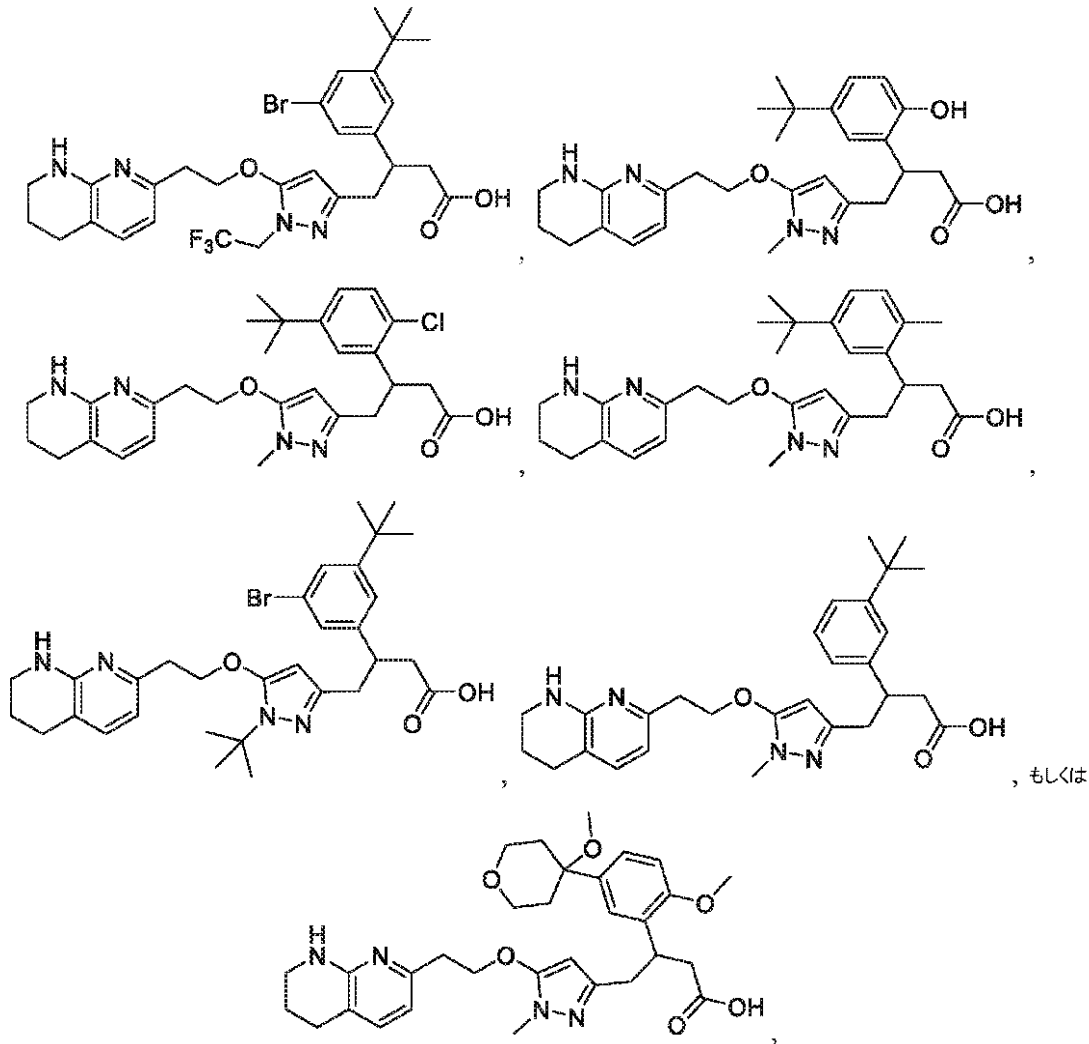
30

40

【化 170】



【化 1 7 1】



10

20

30

40

50

とさらに定義される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 1】

- a) 請求項 1 から 5 0 のいずれか一項に記載の化合物、および
- b) 賦形剤

を含む、医薬組成物。

【請求項 5 2】

前記医薬組成物が、経口的に、脂肪内に、動脈内に、関節内に、頭蓋内に、経皮的に、病巣内に、筋肉内に、鼻腔内に、眼内に、心膜内に、腹腔内に、胸膜腔内に、前立腺内に、直腸内に、くも膜下腔内に、気管内に、腫瘍内に、臍帯内に、腔内に、静脈内に、小胞内に、硝子体内に、リポソームで、局所的に、粘膜に、非経口的に、直腸に、結膜下に、皮下に、舌下に、局所的に、経類的に、経皮的に、腔に、クリームで、脂質組成物中、カテーテルを介して、洗浄を介して、連続輸液を介して、輸液を介して、吸入を介して、注射を介して、局在送達を介して、または局在化灌流を介して投与するために製剤化される、請求項 5 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

前記医薬組成物が、経口、局所、静脈内、または硝子体内投与のために製剤化される、請求項 5 1 または 5 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

前記医薬組成物が、単位用量として製剤化される、請求項 5 1 から 5 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 5】

請求項 1 から 5 4 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を、疾患または障害を処置および / または予防するのに十分な量で患者に投与することを含む、それを必要とする患者の疾患または障害を処置および / または予防する方法。

【請求項 5 6】

前記疾患または障害が、線維化に関連する、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記疾患または障害が、肺、肝臓、腎臓、心臓、皮膚、または脾臓の強皮症または線維症である、請求項 5 5 または 5 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 8】

前記疾患または障害が、肺の線維症である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記疾患または障害が、肝臓の線維症である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記疾患または障害が、心臓の線維症である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記疾患または障害が、腎臓の線維症である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記疾患または障害が、脾臓の線維症である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記疾患または障害が、皮膚の線維症である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記疾患または障害が、強皮症である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記患者が、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそれらのトランスジェニック種である、請求項 5 5 から 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記患者が、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、またはモルモットである、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記患者がヒトである、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記インテグリンと、請求項 1 から 5 4 のいずれか一項に記載の化合物または組成物とを接触させることを含む、インテグリンの結合を阻害する方法。

【請求項 6 9】

前記インテグリンが、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_V\beta_1$ 、 $\alpha_V\beta_3$ 、または $\alpha_V\beta_5$ である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記インテグリンが $\alpha_V\beta_1$ である、請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記インテグリンが $\alpha_5\beta_1$ である、請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記方法が、*in vitro*で行われる、請求項 6 8 から 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記方法が、*ex vivo*または *in vivo*で行われる、請求項 6 8 から 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記結合の阻害が、患者の疾患または障害を処置または予防するのに十分である、請求

10

20

30

40

50

項 6 8 から 7 1 および 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

任意の優先権出願に対する参照による引用

出願データシート (Application Data Sheet) に確認される任意のおよびすべての優先権の主張、またはそれらに対する任意の補正は、37 CFR 1.57の下、これにより参照により引用される。

【0002】

発明の背景

発明の分野

本開示は、医薬品、薬、および細胞生物学の分野に関する。より詳細には、本開示は、インテグリンアンタゴニストとして有用な医薬剤 (化合物) に関する。

【背景技術】

【0003】

関連分野の説明

インテグリンは、その他の細胞とのおよび細胞外基質との細胞相互作用を媒介する、内在性細胞質膜タンパク質のファミリーである。最近、インテグリン α_1 は、様々な線維状態で役割を演じることが明らかにされた。 α_3 および α_5 などのその他のインテグリンも線維状態に関連し、これら 2 種のインテグリンを阻害する化合物を、これらの状態の処置に役立ててもよい。

【0004】

インテグリン $\alpha_5 \beta_1$ は、第 9 および第 10 の III 型フィブロネクチン反復を組み込む領域でフィブロネクチンと結合し、その後者は、インテグリン結合に関する RGD モチーフを含有すると考えられる。フィブロネクチンに加え、 $\alpha_5 \beta_1$ は、フィブリノーゲン、変性コラーゲン、およびフィブリリン - 1 を含むその他の RGD 含有細胞外基質タンパク質と相互作用することが報告されている (Bax ら、J. Biol. Chem., 278 巻 (36 号) : 34605 ~ 34616 頁、2003 年、2003 年 ; Perdihi, Curr. Med. Chem., 17 巻 (22 号) : 2371 ~ 2392 頁、2010 年 ; Suehiro ら、J. Biochem., 128 巻 (4 号) : 705 ~ 710 頁、2000 年)。これらのリガンドは、組織における創傷治癒応答の部分として、細胞によって下に置かれた暫定基質の構成成分として一般に分類される。この応答の構成成分は、血管新生および線維化である。

【0005】

対照的に、 α_6 および α_8 などのいくつかのその他のインテグリンの阻害は、様々な望ましくない炎症関連副作用との関連が示されている (Huang ら、1996 年 ; Lacy-Hulbert ら、2007 年 ; Travis ら、2007 年 ; Worthington ら、2015 年)。 α_1 、 α_3 、 α_5 、および / または $\alpha_5 \beta_1$ の選択的阻害は、いくつかの適応症に望ましい。

インテグリン $\alpha_{IIb} \beta_3$ (糖タンパク質 $\alpha_{IIb} \beta_3$ または GPIIb / $\alpha_{IIb} \beta_3$ としても公知である) は、血小板上に見出されたインテグリン複合体である。インテグリン $\alpha_{IIb} \beta_3$ 阻害は、毒性に関連するか、および / またはある特定の疾患もしくは障害の処置の際に禁忌を示す、血小板凝集の破壊に関連する (King ら、2016 年 ; Bennet、2005 年 ; Giordano ら、2016 年 ; Cook ら、1997 年)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献 1】Bax ら、J. Biol. Chem., 278 巻 (36 号) : 34605 ~ 34616 頁、2003 年、2003 年

【非特許文献 2】Perdihi, Curr. Med. Chem., 17 巻 (22 号) : 2371 ~ 2392

10

20

30

40

50

頁、2010年

【非特許文献3】Suehiroら、J. Biochem.、128巻(4号):705~710頁、2000年

【非特許文献4】Huang, et al., J. Cell. Biol., 133(4):921-928, 1996.

【非特許文献5】Lacy-Hulbert, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104(40):15823-15828, 2007.

【非特許文献6】Travis, et al., Nature, 449(7160):361-365, 2007.

【非特許文献7】Worthington, et al., Immunity, 42(5):903-915, 2015.

【非特許文献8】King et al., Vascular Pharmacology, 78:10-16, 2016.

【非特許文献9】Bennet, J. Clin. Invest., 115(12):3363-69, 2005.

【非特許文献10】Giordano et al., Curr. Drug Metab., 17(2):194-203, 2016

【非特許文献11】Cook et al., JPET, 281:677-89, 1997.

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

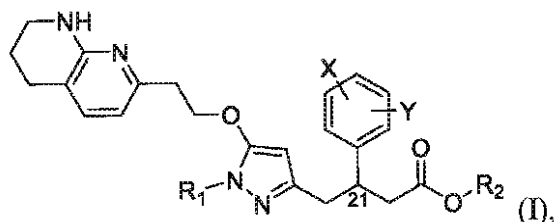
概要

本開示は、新規なインテグリン受容体アンタゴニスト、医薬組成物、およびそれらの製造方法と、およびそれらの使用方法を提供する。

【0008】

一部の態様では、本開示は、式：

【化1】



(式中： R_1 、 R_2 、 X 、および Y は、本明細書に記述される値のいずれかを有する)の化合物、または上記式の薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは互変異性体を提供する。

【0009】

一部の実施形態では、 R_1 が、水素、アルキル($C_1 \sim 8$)、アリール($C_1 \sim 12$)、アラルキル($C_1 \sim 12$)、置換アルキル($C_1 \sim 8$)、置換アリール($C_1 \sim 8$)、または置換アラルキル($C_1 \sim 12$)であり；

R_2 が、水素、アルキル($C_1 \sim 8$)、置換アルキル($C_1 \sim 8$)、またはin vivoで水素に変換可能な置換基であり；

X が、シアノ、ハロ、アルコキシ($C_1 \sim 8$)、置換アルコキシ($C_1 \sim 8$)、アルキル($C_1 \sim 8$)、または置換アルキル($C_1 \sim 8$)であり；

Y が、水素、シアノ、ハロ、アルコキシ($C_1 \sim 8$)、置換アルコキシ($C_1 \sim 8$)、アルキル($C_1 \sim 8$)、または置換アルキル($C_1 \sim 8$)である。

【0010】

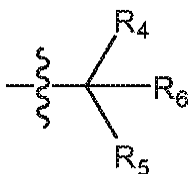
式(I)の、一部の他の実施形態では、 R_1 は、水素、非置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、非置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、非置換 $C_7 \sim 12$ アラルキル、または置換 $C_7 \sim 12$ アラルキルであってもよく；

R_2 は、水素、非置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、または置換 $C_1 \sim 8$ アルキルであってもよく；

X は、水素、ハロ、シアノ、非置換 $C_1 \sim 12$ アルキル、置換 $C_1 \sim 12$ アルキル、非置換 $C_1 \sim 12$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim 12$ アルコキシ、非置換 C_6 もしくは C_{10} アリ

ール、置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、非置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、非置換 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、置換 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、非置換 C_6 もしくは C_{10} アリールオキシ、置換 C_6 もしくは C_{10} アリールオキシ、非置換 C_{2-12} アシルオキシ、置換 C_{2-12} アシルオキシ、または

【化 2】



10

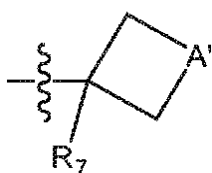
(式中、 R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、非置換 C_{1-8} アルキルまたは置換 C_{1-8} アルキルであり、

R_6 は、水素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-8}$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-C_{1-8}$ アルキル、または C_{1-8} アルコキシであってもよい)

であってもよく、または

X は、

【化 3】



20

(式中、 A' は、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 C_{1-6} アルカンジイル、 C_{1-8} アルコキシジイル、または共有結合(それにより、シクロプロパン環を形成する)であり、

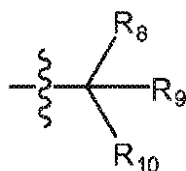
R_7 は、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-8}$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-C_{1-8}$ アルキル、 C_{1-8} アルキル、または C_{1-8} アルコキシであってもよい)

30

であり；

Y は、t - ブチル、または

【化 4】



(式中、 R_8 および R_9 は、それぞれ独立して、非置換 C_{1-8} アルキルまたは置換 C_{1-8} アルキルであり、

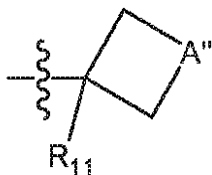
40

R_{10} は、水素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-8}$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-C_{1-8}$ アルキル、または C_{1-8} アルコキシであってもよい)

であってもよく、または

Y は

【化 5】



(式中、 A'' は、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイル、 $C_1 \sim 8$ アルコキシジイル、または共有結合(それにより、シクロプロパン環を形成する)であり； R_{11} は、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_1 \sim 8$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルキル、または $C_1 \sim 8$ アルコキシである)であつてもよい。

式(I)の、一部の他の実施形態では、：

R_1 が、水素、アルキル(C_8)、アリール(C_{12})、アラルキル(C_{12})、置換アルキル(C_8)、置換アリール(C_8)、または置換アラルキル(C_{12})であり；

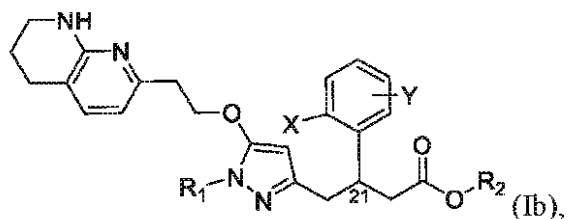
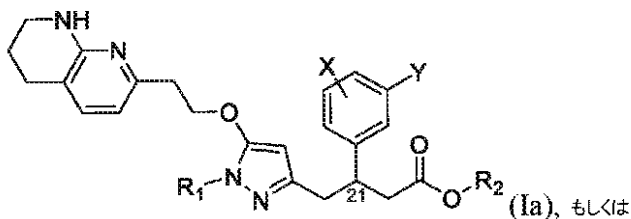
R_2 が、水素、アルキル(C_8)、置換アルキル(C_8)、または *in vivo* で水素に変換可能な置換基であり；

X および Y が、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、アルコキシ(C_8)、置換アルコキシ(C_8)、アルキル(C_8)、または置換アルキル(C_8)である；
または上記式の薬学的に許容される塩もしくは互変異性体である。

【0011】

一部の実施形態では、化合物は、さらに：

【化 6】

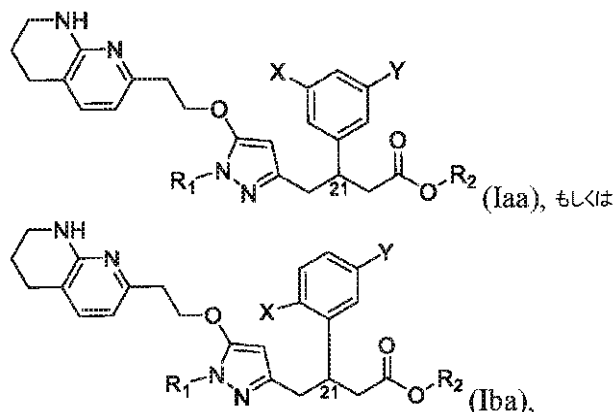


またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは互変異性体と定義され、式中： R_1 、 R_2 、 X 、および Y は、本明細書に記述される値のいずれかを有する。

【0012】

一部の実施形態では、化合物はさらに：

【化 7】

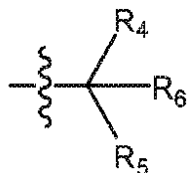


10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは互変異性体と定義され、式中：R₁、R₂、X、およびYは、本明細書に記述される値のいずれかを有する。一部の実施形態では、R₁は、非置換C₁～8アルキル、置換C₁～8アルキル、非置換C₆もしくはC₁₀アリール、置換C₆もしくはC₁₀アリール、非置換C₇～10アラルキル、または置換C₇～10アラルキルであってもよく；R₂は、水素、非置換C₁～6アルキル、または置換C₁～6アルキルであってもよく；Xは、ハロ、シアノ、非置換C₁～12アルキル、置換C₁～12アルキル、非置換C₁～12アルコキシ、置換C₁～12アルコキシ、非置換C₆もしくはC₁₀アリール、置換C₆もしくはC₁₀アリール、非置換C₇～10アラルキル、置換C₇～10アラルキル、非置換5～10員ヘテロアリール、置換5～10員ヘテロアリール、非置換3～10員ヘテロシクロアルキル、置換3～10員ヘテロシクロアルキル、非置換C₆もしくはC₁₀アリールオキシ、置換C₆もしくはC₁₀アリールオキシ、非置換C₂～12アシルオキシ、置換C₂～12アシルオキシ、または

20

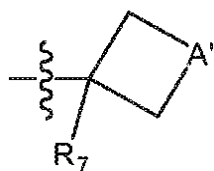
【化 8】



30

であってもよく、またはXは、

【化 9】



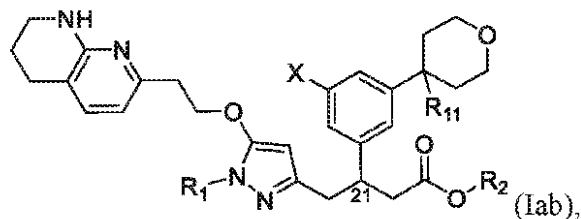
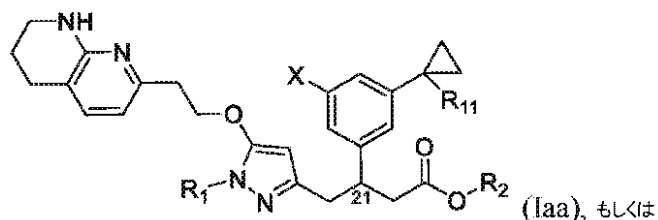
40

であってもよく、式中A'は、-CF₂-、-O-、C₁～6アルカンジイル、C₁～8アルコキシジイル、または共有結合（それにより、シクロプロパン環を形成する）であり；R₈およびR₉は、それぞれ独立して、非置換C₁～6アルキルまたは置換C₁～6アルキルであり；R₁₀は、水素、-OH、-CN、-NH₂、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CO₂H、-CO₂-C₁～6アルキル、-C(=O)NH₂、-CH₂OH、CH₂O-C₁～6アルキル、またはC₁～6アルコキシであってもよい。

【0013】

一部の実施形態では、化合物はさらに：

【化 10】



10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは互変異性体と定義され、式中： R_1 、 R_2 、 X 、および Y は、本明細書に記述された値のいずれかを有する。

【0014】

一部の実施形態では、 R_1 は、メチルなどのアルキル ($C_1 \sim 8$) である。一部の実施形態では、 R_2 が水素である。他の実施形態では、 R_2 は、プロドラッグをもたらす、*in vivo*で水素に変換可能な置換基である。

20

【0015】

一部の実施形態では、 X は、プロモ、フルオロ、またはクロロなどのハロである。他の実施形態では、 X がシアノである。他の実施形態では、 X がアルキル ($C_1 \sim 8$) である。一部の実施形態では、 X は、*t*-ブチルなどのアルキル ($C_3 \sim 6$) である。他の実施形態では、 X は、メトキシなどのアルコキシ ($C_1 \sim 8$) である。

【0016】

一部の実施形態では、 Y が水素である。他の実施形態では、 Y は、プロモ、フルオロ、またはクロロなどのハロである。他の実施形態では、 Y がシアノである。他の実施形態では、 Y がアルキル ($C_1 \sim 8$) である。一部の実施形態では、 Y は、*t*-ブチルなどのアルキル ($C_3 \sim 6$) である。他の実施形態では、 Y は、メトキシなどのアルコキシ ($C_1 \sim 8$) である。

30

【0017】

一部の実施形態では、炭素原子21は、*S*型立体配置にある。一部の実施形態では、 X は3位にある。一部の実施形態では、 Y は4または5位にある。

【0018】

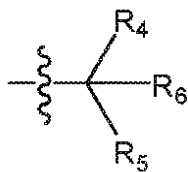
一部の実施形態では、 R_1 は、非置換 $C_1 \sim 8$ アルキルであってもよい。一部の実施形態では、 R_1 がメチルであってもよい。一部の実施形態では、 R_2 が水素であってもよい。一部の実施形態では、 X は、水素、ハロ、シアノ、非置換 $C_1 \sim 12$ アルキル、置換 $C_1 \sim 12$ アルキル、非置換 $C_1 \sim 12$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim 12$ アルコキシ、非置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、非置換 $C_7 \sim 12$ アラルキル、置換 $C_7 \sim 12$ アラルキル、非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、非置換 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、置換 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、非置換 C_6 もしくは C_{10} アリールオキシ、置換 C_6 もしくは C_{10} アリールオキシ、非置換 $C_2 \sim 12$ アシルオキシ、または置換 $C_2 \sim 12$ アシルオキシであってもよい。一部の実施形態では、 X は、水素、ハロ、シアノ、非置換 $C_1 \sim 12$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim 12$ アルコキシ、非置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、置換 C_6 もしくは C_{10} アリール、非置換 $C_7 \sim 12$ アラルキル、置換 $C_7 \sim 12$ アラルキル、非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、非置換 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、置換 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、非置換 C_6 もしくは C_{10} アリールオキシ、置換 C_6 もしくは C_{10} アリールオキシ、非置換 $C_2 \sim 12$ アシルオキシ、置換 $C_2 \sim 1$

40

50

2 アシルオキシ、または

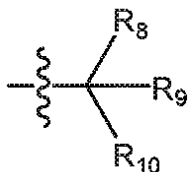
【化 1 1】



である。一部の実施形態では、X は、ハロであってもよい。一部の実施形態では、X は、
 プロモ、フルオロ、またはクロロであってもよい。一部の実施形態では、X は、 $-CF_3$
 であってもよい。一部の実施形態では、X は、 $-OH$ またはシアノであってもよい。一部
 の実施形態では、X は、非置換 C_{1-8} アルキルであってもよい。一部の実施形態では、
 X は、非置換 C_{3-6} アルキルであってもよい。一部の実施形態では、X は、*t*-ブチル
 であってもよい。一部の実施形態では、X は、非置換 C_{1-8} アルコキシであってもよい
 。一部の実施形態では、X は、メトキシまたはイソプロポキシであってもよい。一部の実
 施形態では、Y が *t*-ブチルであってもよい。一部の実施形態では、Y が

10

【化 1 2】

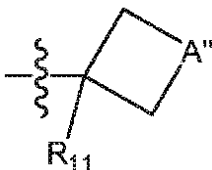


20

であってもよい。一部の実施形態では、 R_8 および R_9 は、それぞれ独立して、非置換 C_{2-8}
 アルキルである。一部の実施形態では、 R_8 はメチルであってもよく、 R_9 は非置
 換 C_{2-8} アルキルであってもよい。一部の実施形態では、 R_8 および R_9 は、それぞれ
 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、 R_{10} は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、または $-CFH_2$
 H_2 であってもよい。一部の実施形態では、 R_{10} は、 $-CF_3$ であってもよい。一部の
 実施形態では、 R_{10} は、水素または $-CH_3$ であってもよい。一部の実施形態では、Y
 は、

30

【化 1 3】



であってもよい。一部の実施形態では、 A'' は、 C_{1-3} アルカンジイル、 C_{1-4} アル
 コキシジイル、または共有結合（それにより、シクロプロパン環を形成する）であって
 もよい。一部の実施形態では、 A'' は、共有結合（それにより、シクロプロパン環を形成す
 る）であってもよい。一部の実施形態では、 R_{11} は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2O-C_{1-6}$
 アルキル、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-8} アルコキシであ
 ってもよい。一部の実施形態では、 R_{11} は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 C_{1-6}
 アルキル、または C_{1-6} アルコキシであってもよい。一部の実施形態では、 R_{11}
 は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、またはメトキシであってもよい。一部の実施形態では、 R_{11}
 は、 $-CF_3$ または $-CF_2H$ であってもよい。一部の実施形態では、 R_{11} は、 $-CH_2O-CH_3$
 であってもよい。一部の実施形態では、X は、3 位にあってよい。一部の
 実施形態では、Y は、4 または 5 位にあってよい。一部の実施形態では、化合物がイ
 ンテグリンアンタゴニストであってもよい。一部の実施形態では、インテグリンは、

40

1 インテグリンアンタゴニストであってもよい。一部の実施形態では、化合物は、

5

1 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、
 インテグリンに関して 50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、15 nM、もしくは 1 nM

50

未満、またはそれらのいずれかにより定められる範囲の IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、インテグリンが、 v_1 インテグリンアンタゴニストである。一部の実施形態では、化合物は、 v_1 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_1 インテグリンに関して 15 nM 未満の IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 v_3 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_3 インテグリンに関して 10 nM 未満の IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 v_5 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_5 インテグリンに関して 10 nM 未満の IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 v_1 、 v_3 、および v_5 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_1 、 v_3 、および v_5 インテグリンに関して 10 nM 未満の IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 v_6 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_6 インテグリンに関して 10 nM よりも大きい IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 v_8 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_8 インテグリンに関して 10 nM よりも大きい IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 v_6 および v_8 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_6 および v_8 インテグリンに関して 10 nM よりも大きい IC_{50} 値を示す。

10

【0019】

一部の実施形態では、化合物は、 v_1 インテグリンアンタゴニストなどの、インテグリンアンタゴニストである。一部の実施形態では、化合物は、 v_1 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_1 インテグリンに関して 15 nM 未満の IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 v_6 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_3 インテグリンに関して 10 nM 未満の IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 v_5 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_5 インテグリンに関して 10 nM 未満の IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 v_1 、 v_3 、および v_5 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_1 、 v_3 、および v_5 インテグリンに関して 10 nM 未満の IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 v_1 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_6 インテグリンに関して 10 nM よりも大きい IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 v_1 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_8 インテグリンに関して 10 nM よりも大きい IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 v_6 および v_8 インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 v_6 および v_8 インテグリンに関して 10 nM よりも大きい IC_{50} 値を示す。

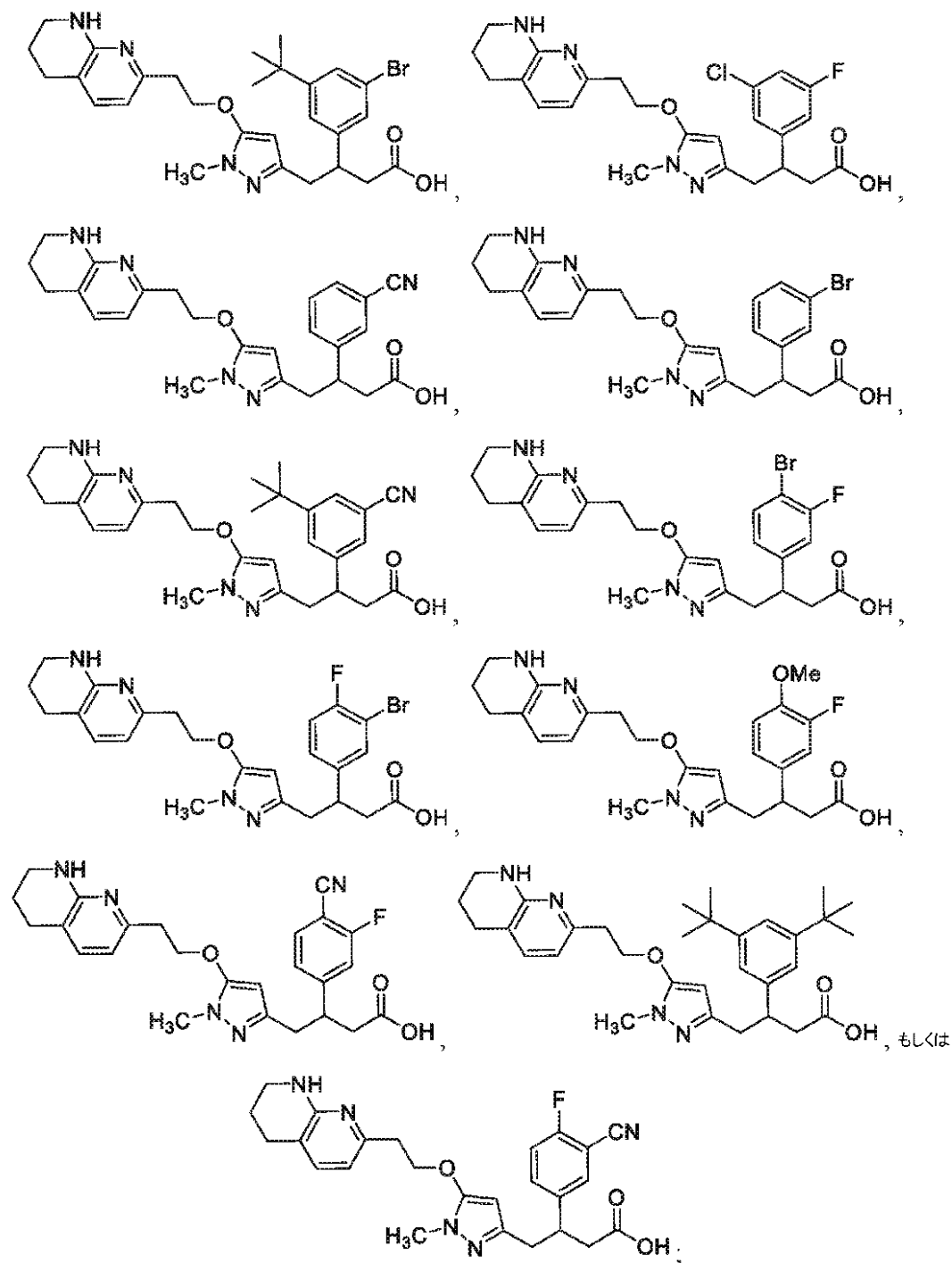
20

30

【0020】

一部の実施形態では、化合物はさらに：

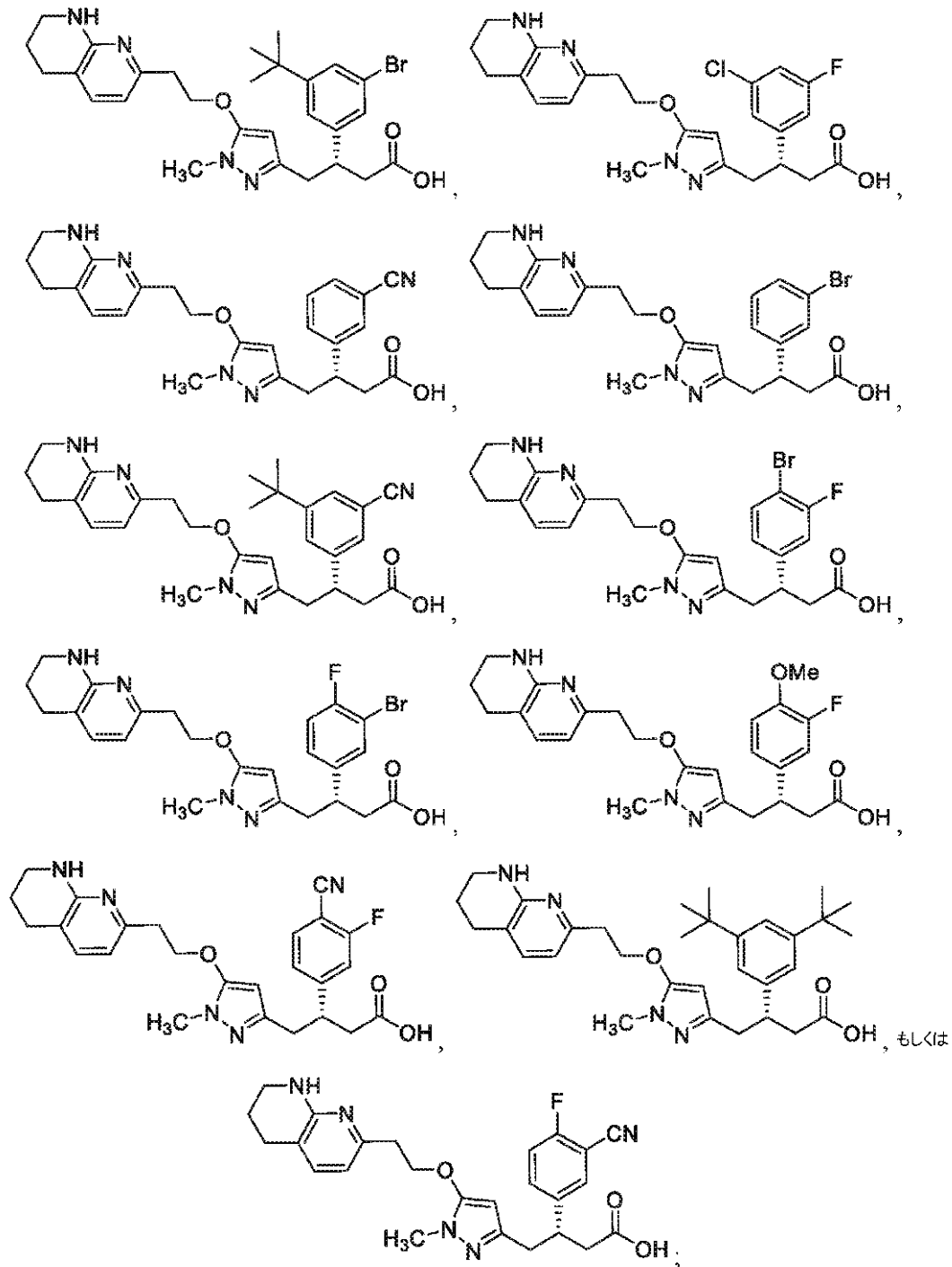
【化 1 4】



またはその薬学的に許容される塩と定義される。一部の実施形態では、化合物はさらに：

40

【化 1 5】



10

20

30

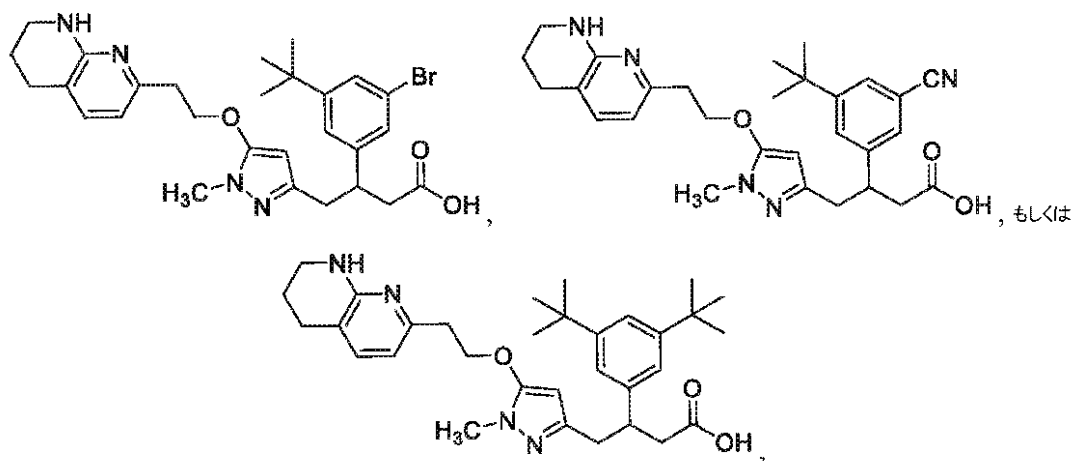
またはその薬学的に許容される塩と定義される。

40

【0021】

一部の実施形態では、化合物はさらに：

【化 1 6】



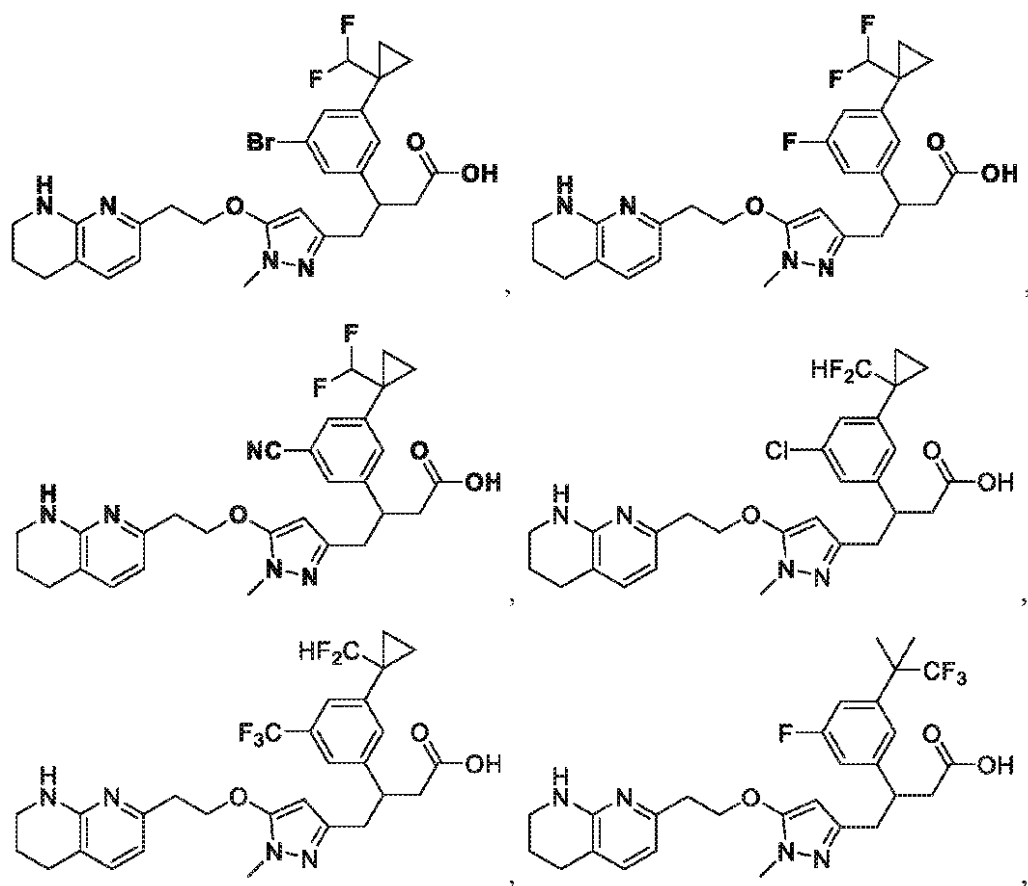
10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは互変異性体と定義される。

【 0 0 2 2】

一部の実施形態では、化合物はさらに：

【化 1 7】

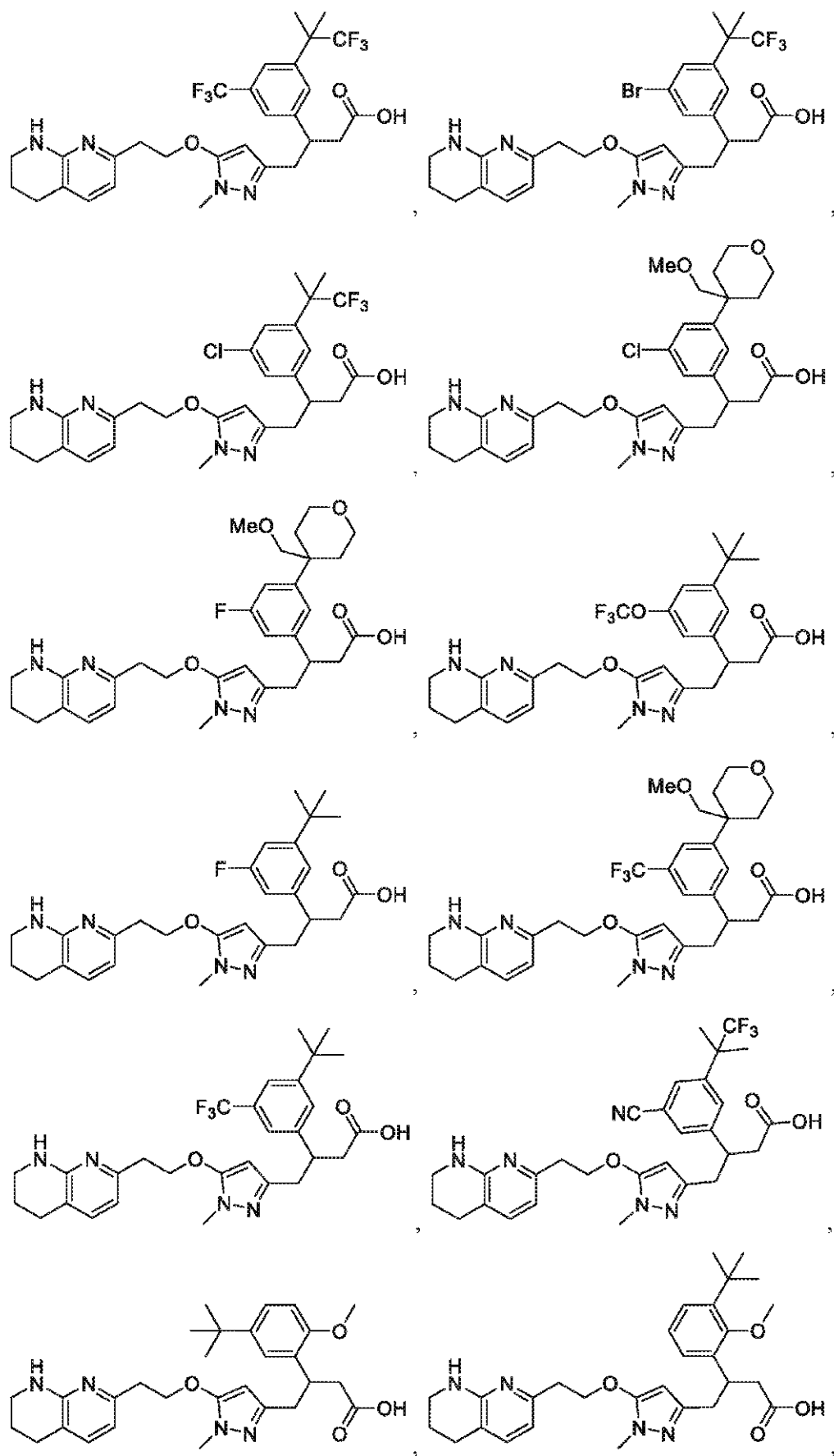


20

30

40

【化 18】



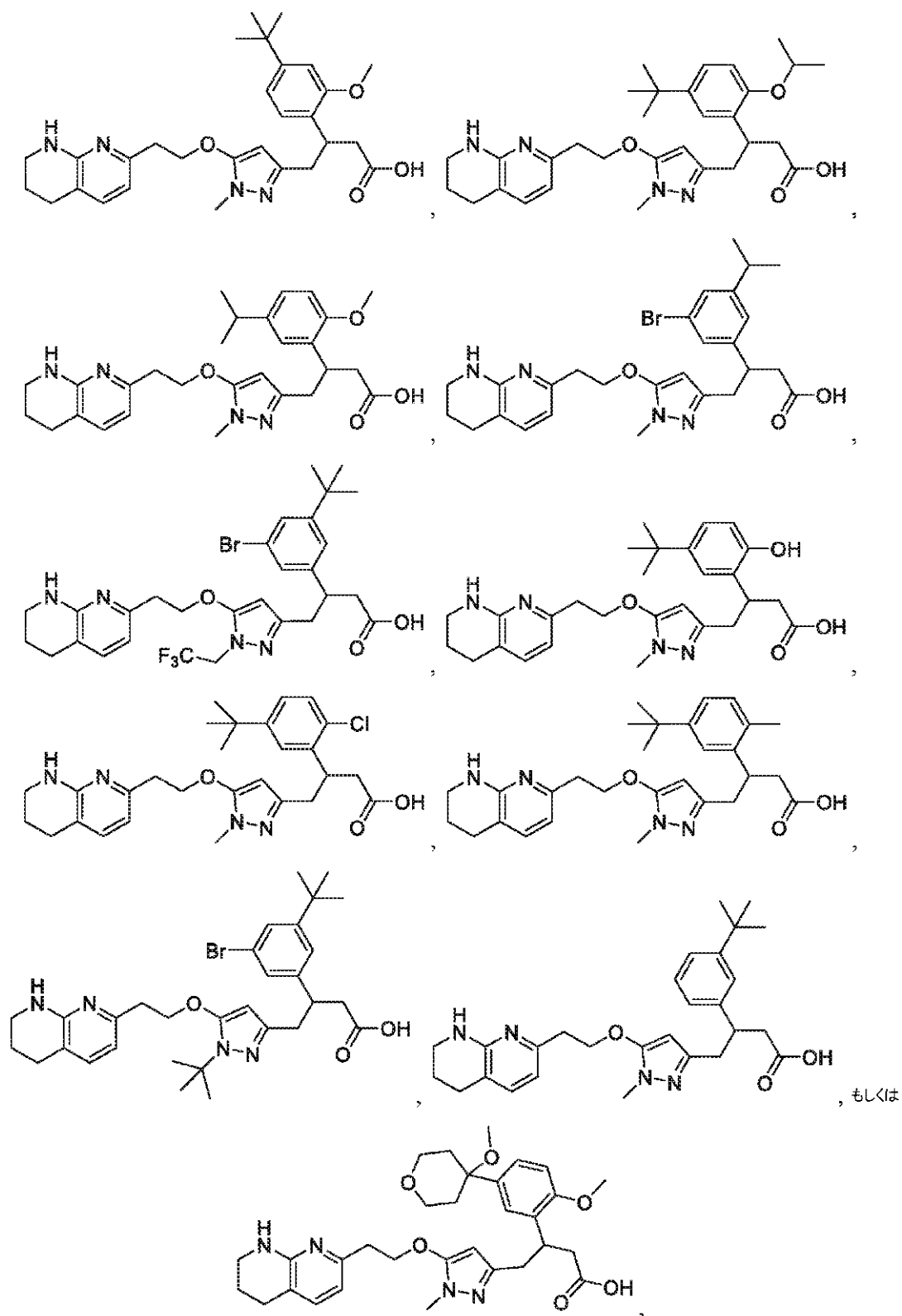
10

20

30

40

【化 19】



10

20

30

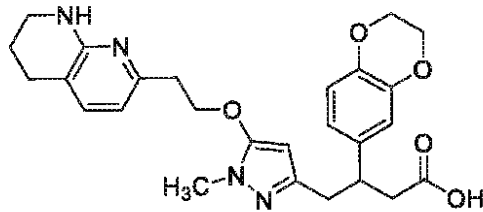
40

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは互変異性体と定義される。

【0023】

さらに別の態様では、本開示は、式：

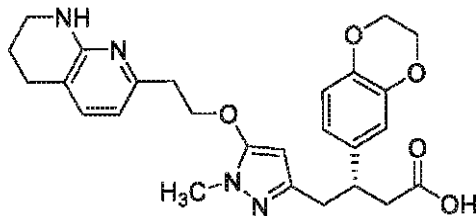
【化 2 0】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一部の実施形態では、化合物はさらに：

10

【化 2 1】



またはその薬学的に許容される塩と定義される。

20

【0024】

さらになお別の態様では、本開示は、

a) 本明細書に開示され記述される化合物、および

b) 賦形剤

を含む、医薬組成物を提供する。

【0025】

一部の実施形態では、医薬組成物は：経口的に、脂肪内に (intraadiposally)、動脈内に、関節内に、頭蓋内に、経皮的に、病巣内に、筋肉内に、鼻腔内に、眼内に、心膜内に、腹腔内に、胸膜腔内に、前立腺内に、直腸内に、くも膜下腔内に、気管内に、腫瘍内に、臍帯内に (intraumbilically)、腔内に、静脈内に、小胞内に、硝子体内に、リボソームで、局在的に、粘膜に、非経口的に、直腸に、結膜下に、皮下に、舌下に、局所的に、経類的に、経皮的に、腔に、クリームで、脂質組成物で、カテーテルを介して、洗浄を介して、連続輸液を介して、輸液を介して、吸入を介して、注射を介して、局在送達を介して、または局在化灌流を介して投与するために製剤化される。医薬組成物は、経口、局所、静脈内、または硝子体内投与のために製剤化されてもよい。一部の実施形態では、医薬組成物は、単位用量として製剤化される。

30

【0026】

さらに別の態様では、本開示は、本明細書に記述される化合物または組成物を、疾患または障害を処置および/または予防するのに十分な量で患者に投与することを含む、それを必要とする患者の疾患または障害を処置および/または予防する方法を提供する。一部の実施形態では、疾患または障害は、線維化に関連する。疾患または障害は、肺、肝臓、腎臓、心臓、皮膚、または脾臓の強皮症または線維症であってもよい。一部の実施形態では、疾患または障害が、肺の線維症である。他の実施形態では、疾患または障害が、肝臓の線維症である。他の実施形態では、疾患または障害が、心臓の線維症である。他の実施形態では、疾患または障害が、腎臓の線維症である。他の実施形態では、疾患または障害が、脾臓の線維症である。他の実施形態では、疾患または障害が、皮膚の線維症である。一部の実施形態では、疾患または障害が、強皮症である。

40

【0027】

一部の実施形態では、患者は、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそれらのトランスジェニック種である。患者は、サ

50

ル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、またはモルモットであってもよい。あるいは、患者はヒトであってもよい。

【0028】

さらになお別の態様では、本開示は、インテグリンと、本明細書に記述される化合物または組成物とを接触させることを含む、インテグリンの結合を阻害する方法を提供する。インテグリンは、 V_5 、 V_1 、 V_1 、 V_3 、または V_5 であってもよい。一部の実施形態では、インテグリンが V_5 である。一部のさらなる実施形態では、インテグリンが V_1 である。一部の実施形態では、方法は、*in vitro*で行われる。他の実施形態では、方法は、*ex vivo*または*in vivo*で行われる。一部の実施形態では、結合の阻害は、患者の疾患または障害を処置または予防するのに十分である。

10

【0029】

一部の実施形態は、本明細書に開示され記述される化合物または組成物を、疾患または障害を処置および／または予防するのに十分な量で患者に投与することを含む、それを必要とする患者の疾患または障害を処置および／または予防する方法を提供する。一部の実施形態では、疾患または障害は、線維化に関連する。一部の実施形態では、疾患または障害が、肺、肝臓、腎臓、心臓、皮膚、または脾臓の強皮症または線維症である。一部の実施形態では、疾患または障害が、肺の線維症である。一部の実施形態では、疾患または障害が、肝臓の線維症である。一部の実施形態では、疾患または障害が、心臓の線維症である。一部の実施形態では、疾患または障害が、腎臓の線維症である。一部の実施形態では、疾患または障害が、脾臓の線維症である。一部の実施形態では、疾患または障害が、皮膚の線維症である。一部の実施形態では、疾患または障害が、強皮症である。一部の実施形態では、患者は、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそれらのトランスジェニック種である。一部の実施形態では、患者は、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、またはモルモットである。一部の実施形態では、患者がヒトである。

20

【0030】

一部の実施形態は、インテグリンと、本明細書に開示され記述される化合物または組成物とを接触させることを含む、インテグリンの結合を阻害する方法を提供する。一部の実施形態では、インテグリンは、 V_5 、 V_1 、 V_1 、 V_3 、または V_5 である。一部の実施形態では、インテグリンが V_1 である。一部の実施形態では、インテグリンが V_5 である。一部の実施形態では、方法は、*in vitro*で行われる。一部の実施形態では、方法は、*ex vivo*または*in vivo*で行われる。一部の実施形態では、結合の阻害は、患者の疾患または障害を処置または予防するのに十分である。

30

【0031】

本開示の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかにされよう。しかし、詳細な説明および特定の実施例は本開示の特定の実施形態を示すものであるが、この詳細な記述から本開示の精神および範囲内の様々な変更例および改変例が当業者に明らかにされるので、詳細な説明および特定の実施例は単なる例示として示すものであることを理解すべきである。特定の化合物は1つの特定の一般式に帰せられるというだけの理由で、その化合物は別の一般式に属することもできないことを意味するものではないことに留意されたい。

40

【発明を実施するための形態】

【0032】

詳細な説明

本明細書には、インテグリンにより媒介される疾患または障害の処置および／または予防のためを含めた、 V_5 、 V_1 または V_1 インテグリンアンタゴニストとして作用し得る新しい化合物および組成物と、それらの製造方法と、それらの使用方法とが開示される。一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、インテグリン V_5 、 V_1 、 V_1 、 V_3 、および／または V_5 の選択的阻害または拮抗作用に使用されてもよい。

50

。一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、インテグリン ν_6 、 ν_8 、および / または $I I b_3$ の低減した阻害または拮抗活性を示す。

【0033】

I. 化合物および合成方法

本開示により提供される化合物は、以下に概説されるおよび実施例のセクションでさらに記述される方法を使用して、作製されてもよい。当業者なら、実施例に記述される条件およびプロセスの公知の変形例を、本開示の化合物を合成するのに使用できることが、容易に理解されよう。用いられる出発材料および設備は、市販のものであるか、または既に報告され当業者により容易に複製される方法によって調製した。そのような原理および技法は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007年) で教示される。

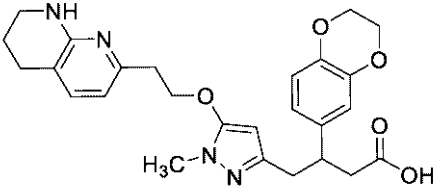
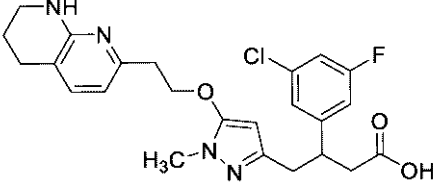
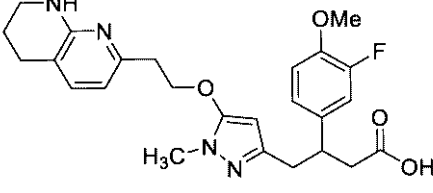
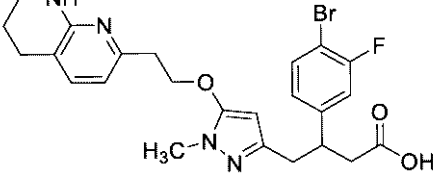
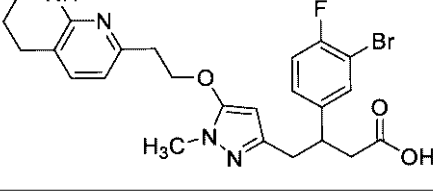
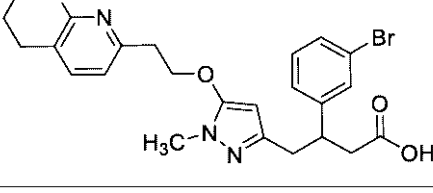
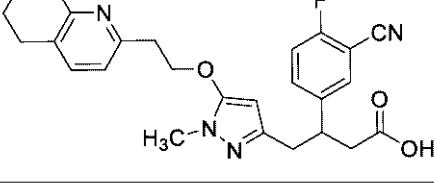
10

【0034】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、以下に列挙される実施例および特許請求の範囲に記述される化合物を含む。一部の実施形態は、以下の表1に列挙される化合物などのインテグリン ν_1 の阻害剤として活性な化合物を含む（嵩高くないXおよびY置換基を含有する）。一部の実施形態は、以下の表2に列挙される化合物など（嵩高いY置換基を含有する）、表1の化合物と比較してインテグリン ν_5 の阻害剤として増大した活性も一般に有する、インテグリン ν_1 の阻害剤として活性な化合物を含む。

【表 1 - 1】

表 1:本開示の例示的化合物

実施例番号	化合物の構造
実施例 1	
実施例 2	
実施例 3	
実施例 4	
実施例 5	
実施例 6	
実施例 7	

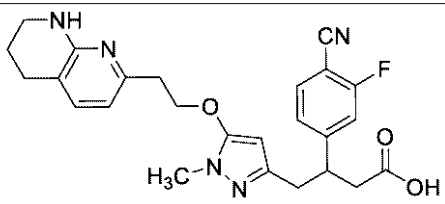
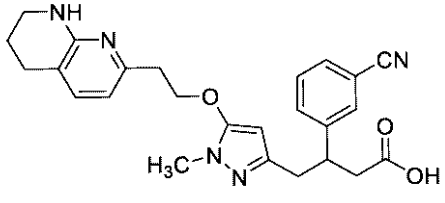
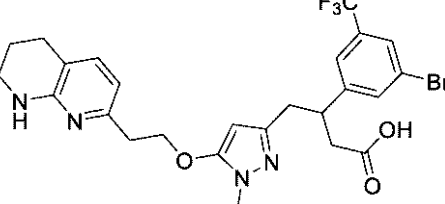
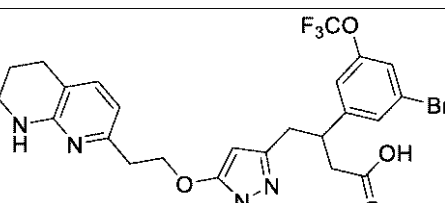
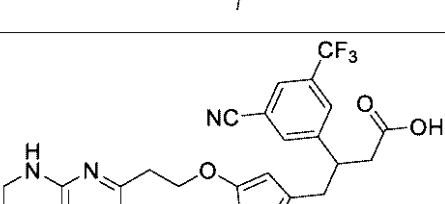
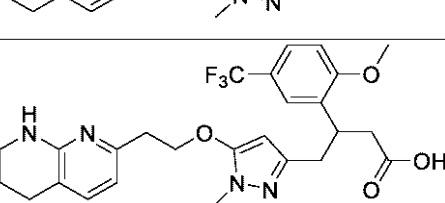
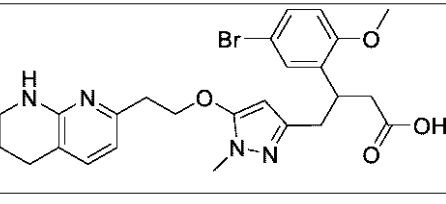
10

20

30

40

【表 1 - 2】

実施例番号	化合物の構造
実施例 8	
実施例 9	
実施例 10	
実施例 11	
実施例 12	
実施例 13	
実施例 14	

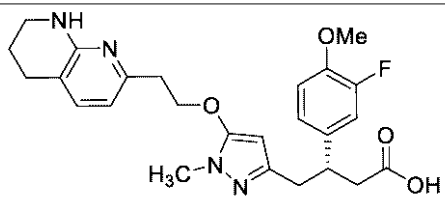
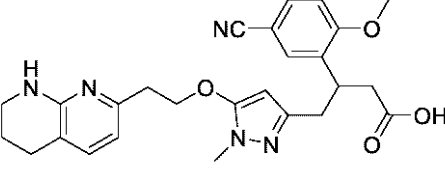
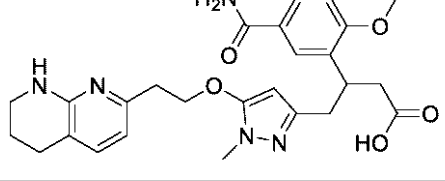
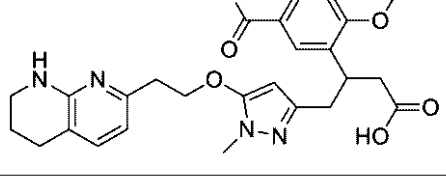
10

20

30

40

【表 1 - 3】

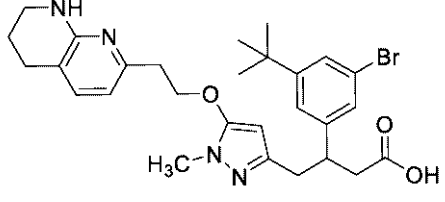
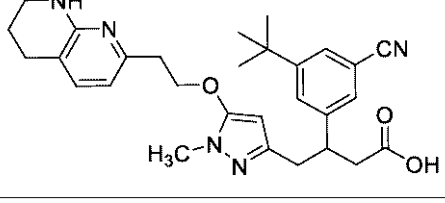
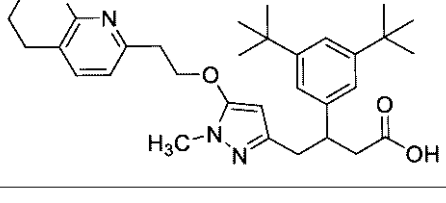
実施例番号	化合物の構造
実施例 15	
実施例 46	
実施例 47	
実施例 48	

10

20

【表 2 - 1】

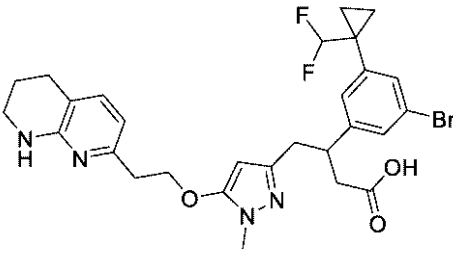
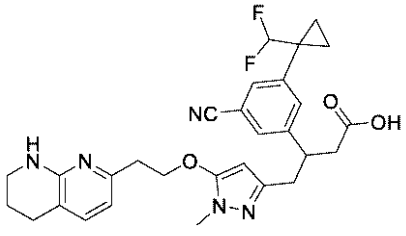
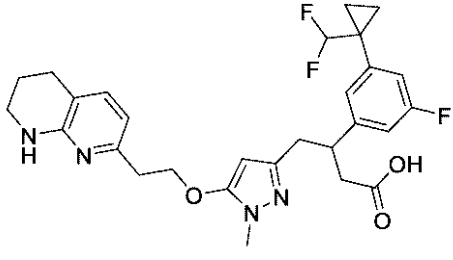
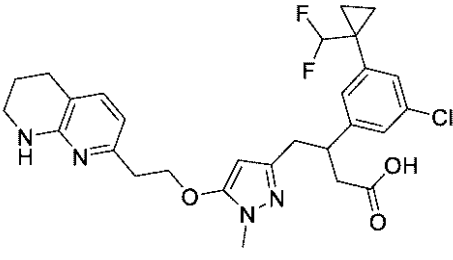
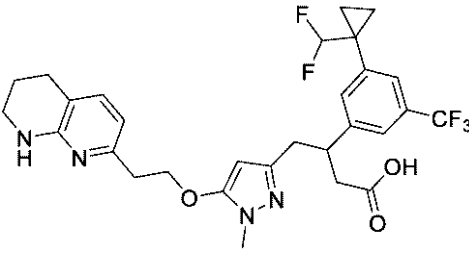
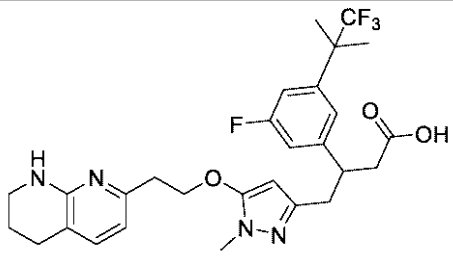
表 2: 本開示の例示的化合物

実施例番号	化合物の構造
実施例 16	
実施例 17	
実施例 18	

30

40

【表 2 - 2】

実施例番号	化合物の構造
実施例 19	
実施例 20	
実施例 21	
実施例 22	
実施例 23	
実施例 24	

10

20

30

40

【表 2 - 3】

実施例番号	化合物の構造
実施例 25	
実施例 26	
実施例 27	
実施例 28	
実施例 29	
実施例 30	

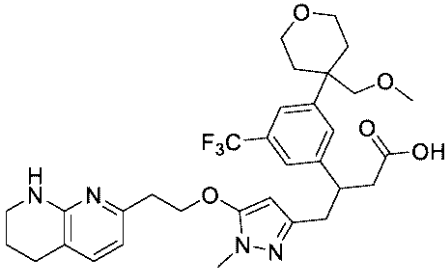
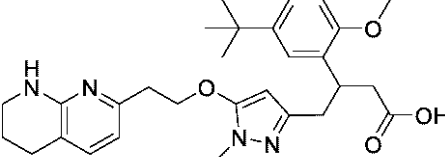
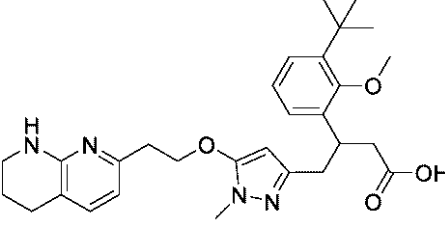
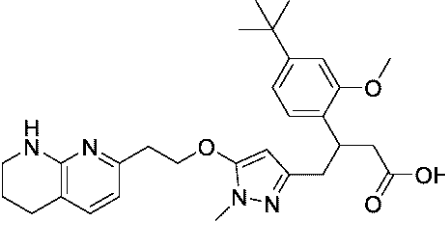
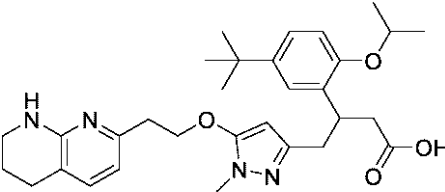
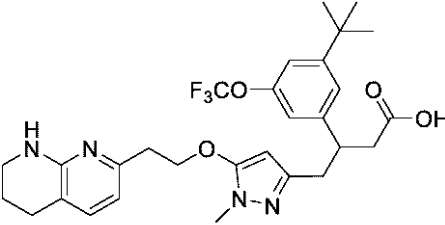
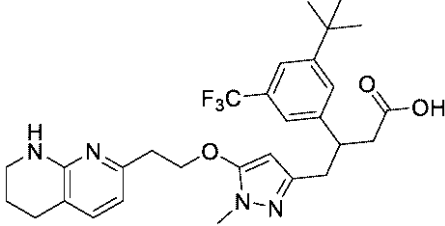
10

20

30

40

【表 2 - 4】

実施例番号	化合物の構造
実施例 31	
実施例 32	
実施例 33	
実施例 34	
実施例 35	
実施例 36	
実施例 37	

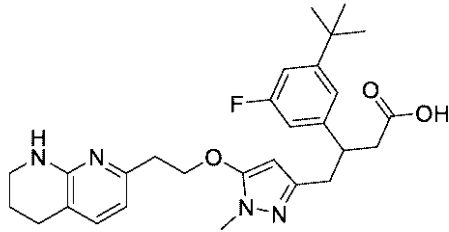
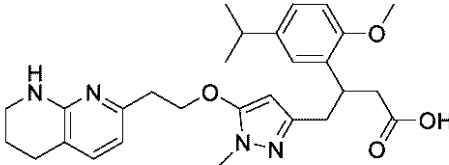
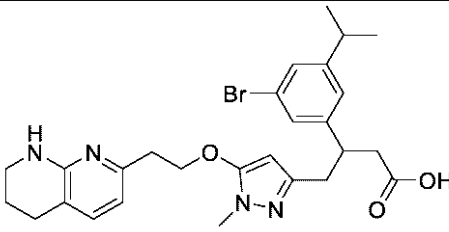
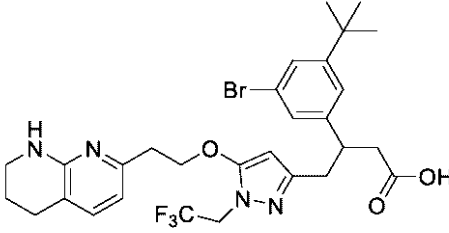
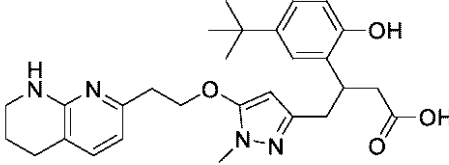
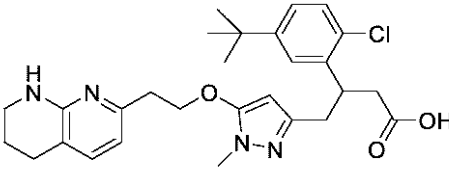
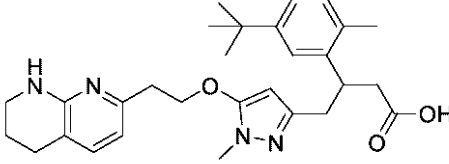
10

20

30

40

【表 2 - 5】

実施例番号	化合物の構造
実施例 38	
実施例 39	
実施例 40	
実施例 41	
実施例 42	
実施例 43	
実施例 44	

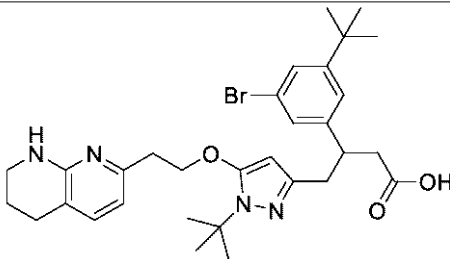
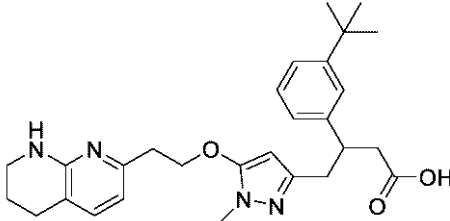
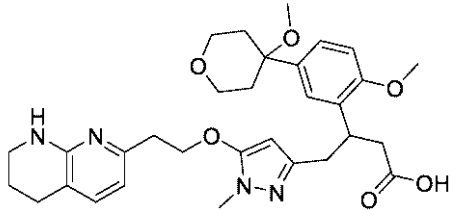
10

20

30

40

【表 2 - 6】

実施例番号	化合物の構造
実施例 45	
実施例 49	
実施例 50	

10

20

【0035】

本開示の化合物の全ては、本明細書でまたはその他で論じられる 1 つまたは複数の疾患または障害の予防および処置に役立てることができる。それにも関わらず、一部の実施形態では、中間体、代謝物、および / またはプロドラッグとして本明細書で特徴付けられるまたは具体化される化合物の 1 種または複数は、1 つまたは複数の疾患または障害の予防および処置に役立てることもできる。したがって、反対の内容を明示しない限り、本発明の化合物の全ては、活性医薬成分 (API) として使用することが企図される「活性化合物」および「治療用化合物」と見なされる。ヒトまたは動物での使用に関する実際の適切性は、典型的には、臨床試験プロトコールと規制手順、例えば食品医薬品局 (FDA) により管理されたものなどとの組合せを使用して決定される。米国において、FDA は、ヒトおよび動物用の薬物、ワクチン、およびその他の生物学的生成物、および医療デバイスの、安全性、有効性、品質、および保全を保証することによって、公衆衛生を守る責任がある。

30

【0036】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に記述される適応に使用されとしてもまたはその他の適応に使用されとしても、従来技術で公知の化合物よりも、より効力があり、毒性がより少なく、より長く作用し、より強力であり、より少ない副作用をもたらし、より容易に吸収され、および / またはより良好な薬物動態プロファイルを有し (例えば、より高い経口バイオアベイラビリティおよび / またはより低いクリアランス)、および / またはより優れたその他の有用な薬理学的、物理的、もしくは化学的性質を有していてもよいという利点を有する。

40

【0037】

本開示の方法に用いられる化合物は、1 個または複数の非対称に置換された炭素または窒素原子を含有していてもよく、光学的に活性なまたはラセミ形態で単離されてもよい。したがって、特定の立体化学または異性体が特に示されない限り、構造の全てのキラル、ジアステレオマー、ラセミ形態、エピマー形態、および全ての幾何学的異性体が意図される。化合物は、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単一鏡像異性体、ジアステレオマー混

50

合物、および個々のジアステレオマーとして生じてよい。一部の実施形態では、単一ジアステレオマーが得られる。本開示の化合物のキラル中心は、IUPAC 1974年勧告によって定義されるように、SまたはR立体配置を有することができる。一部の実施形態では、本開示の化合物は、S立体配置にある。例えば、立体異性体の混合物は、以下の実施例のセクションに教示される技法、ならびにその改変例を使用して、分離されてもよい。互変異性形態も、そのような異性体および互変異性体の薬学的に許容される塩と同様に含まれる。

【0038】

本開示の化合物を構成する原子は、そのような原子の全ての同位体形態を含むものとする。本開示の化合物は、同位体修飾されたまたは同位体濃縮された1個または複数の原子を含むもの、特に薬学的に許容される同位体を含むものまたは薬学的調査に有用なものを含む。本明細書で使用される同位体は、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有するような原子を含む。一般的な例として、限定することなく、水素の同位体には重水素およびトリチウムが含まれ、炭素の同位体には ^{13}C および ^{14}C が含まれる。同様に、本開示の化合物の1個または複数の炭素原子は、ケイ素原子により置き換えられてもよいことが企図される。さらに、本開示の化合物の1個または複数の酸素原子は、硫黄またはセレン原子により置き換えられてもよいことが企図される。

10

【0039】

本開示の化合物は、プロドラッグ形態で存在していてもよい。プロドラッグは、医薬品の数多くの所望の品質（例えば、溶解度、バイオアベイラビリティ、製造など）を高めることが公知であるので、本開示のいくつかの方法で用いられる化合物は、望む場合には、プロドラッグ形態で送達されてもよい。したがって本開示は、本開示の化合物のプロドラッグおよびプロドラッグを送達する方法を企図する。本開示で用いられる化合物のプロドラッグは、通例の手作業でまたは*in vivo*で修飾が切断されて親化合物になるように、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製されてもよい。したがってプロドラッグは、例えば、ヒドロキシ、アミノ、またはカルボキシ基が、プロドラッグが被験体に投与されたときに切断してヒドロキシ、アミノ、またはカルボン酸をそれぞれ形成する任意の基に結合される、本明細書に記述される化合物を含む。

20

【0040】

この開示の任意の塩の一部を形成する特定の陰イオンまたは陽イオンは、塩が全体として薬理学的に許容される限り、極めて重要というわけではないことが理解されるべきである。薬学的に許容される塩とその調製および使用方法の追加の例は、参照により本明細書に組み込まれるHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002年)に提示される。

30

【0041】

本開示の化合物は、*in vivo*で水素に変換可能な置換基を含むようにさらに修飾されたものを含むことが、さらに理解されるべきである。この化合物は、加水分解および水素化分解を含むがこれらに限定することのない、酵素学的または化学的手段によって、水素原子に変換可能であってもよいような基を含む。例には、加水分解性基、例えばアシル基、オキシカルボニル基を有する基、アミノ酸残基、ペプチド残基、*o*-ニトロフェニルスルフェニル、トリメチルシリル、テトラヒドロピラニル、およびジフェニルホスフィニルなどが含まれる。アシル基の例には、ホルミル、アセチル、およびトリフルオロアセチルなどが含まれる。オキシカルボニル基を有する基の例には、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル(-C(O)OC(CH₃)₃、Boc)、ベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、および(-*p*-トルエンスルホニル)エトキシカルボニルなどが含まれる。適切なアミノ酸残基には、Gly(グリシン)、Ala(アラニン)、Arg(アルギニン)、Asn(アスパラギン)、Asp(アスパラギン酸)、Cys(システイン)、Glu(グルタミン酸)、His(ヒスチジン)、Ile(イソロイシン)、Leu(ロイシン)、Lys(リシン)、Met(メチオニン)、Phe(フェニルアラニン)、Pro(プロリン)、

40

50

Ser (セリン)、Thr (トレオニン)、Trp (トリプトファン)、Tyr (チロシン)、Val (バリン)、Nva (ノルバリン)、Hse (ホモセリン)、4-Hyp (4-ヒドロキシプロリン)、5-Hyl (5-ヒドロキシリシン)、Orn (オルニチン)、および -Ala の残基が含まれるがこれらに限定するものではない。適切なアミノ酸残基の例には、保護基で保護されたアミノ酸残基が含まれる。適切な保護基の例には、アシル基 (ホルミルおよびアセチルなど)、アリールメトキシカルボニル基 (ベンジルオキシカルボニルおよび p-ニトロベンジルオキシカルボニル)、および tert-ブトキシカルボニル基 ($-C(O)OC(CH_3)_3$) などを含み、ペプチド合成に典型的に用いられるものが含まれる。適切なペプチド残基には、2 から 5 個のアミノ酸残基を含むペプチド残基が含まれる。これらのアミノ酸またはペプチドの残基は、D 型、L 型、またはこれらの混合物である立体化学配置で存在することができる。さらに、アミノ酸またはペプチド残基は、不斉炭素原子を有していてもよい。不斉炭素原子を有する適切なアミノ酸残基の例には、Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr、および Tyr の残基が含まれる。不斉炭素原子を有するペプチド残基には、不斉炭素原子を有する 1 個または複数の構成アミノ酸残基を有するペプチド残基が含まれる。適切なアミノ酸保護基の例には、アシル基 (ホルミルおよびアセチルなど)、アリールメトキシカルボニル基 (ベンジルオキシカルボニルおよび p-ニトロベンジルオキシカルボニルなど)、および tert-ブチルオキシカルボニル基 ($-C(O)OC(CH_3)_3$ 、Boc) などを含み、ペプチド合成で典型的に用いられるものが含まれる。「in vivo で水素に変換可能な」置換基のその他の例には、還元的になくすことが可能な水素化分解性基が含まれる。適切な、還元的になくすことが可能な水素化分解性基の例には、アリールスルホニル基 (o-トルエンスルホニルなど)；フェニルまたはベンジルオキシで置換されたメチル基 (ベンジル、トリチル、およびベンジルオキシメチル)；アリールメトキシカルボニル基 (ベンジルオキシカルボニルおよび o-メトキシ-ベンジルオキシカルボニルなど)；およびハロエトキシカルボニル基 (、-トリクロロエトキシカルボニルおよび -ヨードエトキシカルボニルなど) が含まれるが、これらに限定するものではない。

【0042】

I. 生物学的活性

本開示の別の目的は、 v_1 および / または v_5 インテグリンアンタゴニストとして作用し得る新しい化合物および組成物、それらの製造方法、およびそれらの使用方法を、インテグリンにより媒介される疾患または障害の処置および / または予防のためも含めて提供することである。一部の実施形態では、化合物は、インテグリン v_1 、 v_3 、および / または v_5 の選択的阻害または拮抗作用のために使用されてもよい。一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、インテグリン v_3 、 v_5 、 v_6 、 v_8 、および / または IIb_3 の低減した阻害または拮抗活性を示す。一部のさらなる実施形態では、本明細書で提供される化合物は、インテグリン v_3 および / または v_5 の低減した阻害または拮抗活性を示す。

【0043】

そのような化合物および組成物は、インテグリンを阻害しまたは拮抗するのに有用であり、したがって別の実施形態では、本開示は、 v_1 、 v_1 、 v_3 、および / または v_5 インテグリンを阻害しまたは拮抗するための方法を提供する。

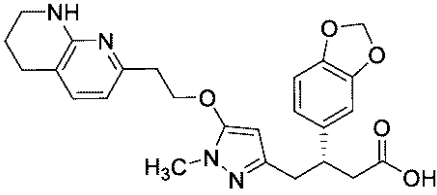
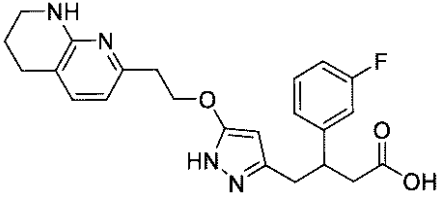
【0044】

任意の特定の理論に拘泥するものではないが、置換基 X および / または Y で少なくとも 1 個の嵩高い置換基を有する式 (I) の化合物は、インテグリン v_1 に対して著しく増大した活性を示すことが、予期せず発見された。嵩高い置換基の例には、非置換アルキル基、例えば分岐状アルキル基；置換アルキル基；環状基、例えばシクロアルキル；およびヘテロシクロアルキル基が含まれる。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの嵩高い置換基は、フェニル環のメタ位にある。そのような嵩高い置換基が欠けている従来の化合物は、主にその他のインテグリン受容体に作用し、一方、 v_1 に対する活性は相対的に

低い。一部の実施形態では、XまたはYに嵩高い基を有する式(I)の化合物は、そのような嵩高い置換基が欠けている構造的に関連する化合物と比較して、例えば表2の化合物(嵩高いY基を有する)を表1の化合物(嵩高いXまたはY基を有さない)および以下の表3のコンパレーター化合物と比較して、インテグリン 5 1 に対して増大した活性を示す。

【表3】

表3:コンパレーター化合物

コンパレーター番号	化合物の構造
コンパレーター1 (CC1)	
コンパレーター2 (CC2)	

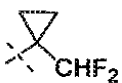
10

20

【0045】

置換基Xおよび/またはYに少なくとも1個の嵩高い基を有する式(I)の関連する化合物と、そのような嵩高い基が欠けている化合物との間の活性の差は、顕著である。例えば、コンパレーター2(CC2)に類似する化合物であるがピラゾール(R¹)メチルおよび嵩高い置換基をXおよび/またはYに有する化合物は、CC2と比較して、5 1 に対して増大した活性を提供した。詳細には、CC2は、5 1 に対し、770 nMの測定されたIC₅₀を与え、一方、実施例21(Y =

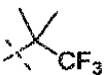
【化22】



30

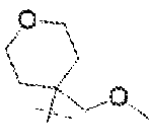
)は12 nMを与え、実施例24(Y =

【化23】



)は15 nMを与え、実施例30(Y =

【化24】



40

)は12 nMを与え、実施例38(Y = tert-ブチル)は23 nMを与えた。さらに、実施例6(表1より)は、5 1 に対して、158 nMの測定されたIC₅₀を与え、一方、tert-ブチル基の付加のみ異なる実施例16(表2より)は、5 1 に対して、30 nMの測定されたIC₅₀を与え、活性が数倍増大した。実施例17(表2より)と実施例9(表1より)との比較は、少なくとも1個の嵩高い基が式(I)の化合物

50

の X および / または Y に含まれるとき、類似した活性の増大を示す。特に、実施例 9 は、
5 1 に対し、1 1 0 n M の測定された I C 5 0 を与え、一方、実施例 1 7 は、5
1 に対して 1 1 n M の測定された I C 5 0 を与えた。

【0046】

このように、置換基 X および / または Y に少なくとも 1 個の嵩高い基を有する式 (I)
の化合物は、インテグリン 5 1 活性に関わる状態を処置するのに使用されてもよい。

5 1 を発現する細胞は、第 9 および第 1 0 の I I I 型フィブロネクチン反復を組み込む領域でフィブロネクチンと結合すると考えられ、その後者は、インテグリン結合のための R G D モチーフを含有すると考えられる。フィブロネクチンに加え、5 1 は、フィ
ブリノーゲン、変性コラーゲン、およびフィブリリン - 1 を含むその他の R G D 含有細胞
外基質タンパク質と相互作用することが報告されている (Bax ら、J. Biol. Chem.、2
7 8 巻 (3 6 号) : 3 4 6 0 5 ~ 3 4 6 1 6 頁、2 0 0 3 年、2 0 0 3 年 ; Perdihi、Curr
. Med. Chem.、1 7 巻 (2 2 号) : 2 3 7 1 ~ 2 3 9 2 頁、2 0 1 0 年 ; Suehiro ら、J
. Biochem.、1 2 8 巻 (4 号) : 7 0 5 ~ 7 1 0 頁、2 0 0 0 年)。これらのリガンド
は、組織における創傷治癒応答の部分として、細胞によって下に置かれた暫定基質の構成
成分として一般に分類される。この応答の構成成分は、急性損傷の治癒に有益であるが多
くの疾患の文脈では有害である可能性がある、血管新生 (新しい血管の形成) および線維
化 (瘢痕の形成) である。血管新生における 5 1 の重要な役割は、数多くの研究によ
って裏付けされる。例えば、このインテグリンに欠けるマウスは、胚性および胚体外血管
構造の両方に欠陥を含む表現型で、1 0 ~ 1 1 日目に胚性致死を示す (Yang ら、Developm
ent、1 1 9 巻 (4 号) : 1 0 9 3 ~ 1 1 0 5 頁、1 9 9 3 年)。b F G F、I L - 8、
T G F、および T N F などの血管新生サイトカインは、in vitro および in
vivo での内皮細胞での 5 1 発現を上方調節すると考えられ、免疫組織化学は、
様々なタイプのヒト腫瘍生検および動物における異種移植腫瘍からの血管内の 5 1 お
よびフィブロネクチン染色の両方で協調増加を示す (Collo、J. Cell Sci.、1 1 2 巻
(Pt 4) : 5 6 9 ~ 5 7 8 頁、1 9 9 9 年 ; Kim ら、Am. J. Pathol.、1 5 6 巻 (4 号) : 1 3 4 5 ~ 1 3 6 2 頁、2 0 0 0 年)。5 1 を特異的に阻害するモノクロー
ナル抗体、および 5 1 阻害剤として記述されてきた化合物は、いくつかの実験モデル
において血管新生を著しく低減させることが観察されてきた (Kim ら、Am. J. Pathol.
、1 5 6 巻 (4 号) : 1 3 4 5 ~ 1 3 6 2 頁、2 0 0 0 年 ; Bhaskar ら、J. Transl. Me
d.、5 巻 : 6 1 頁、2 0 0 7 年 ; Livant ら、J. Clin. Invest.、1 0 5 巻 (1 1 号) :
1 5 3 7 ~ 1 5 4 5 頁、2 0 0 0 年 ; Zahn ら、Arch. Ophthalmol.、1 2 7 巻 (1 0 号)
: 1 3 2 9 ~ 1 3 3 5 頁、2 0 0 9 年)。

【0047】

5 1 発現は内皮に限定されず、血管新生に加えてその他の機能的役割を有していてもよい。
5 1 は、線維芽細胞、造血および免疫細胞、平滑筋細胞、上皮細胞、および
腫瘍細胞を含む多くの細胞型で、様々な程度で発現する。腫瘍細胞上での発現は、腫瘍成
長および転移の進行に関わっている (Adachi ら、Clin. Cancer Res.、6 巻 (1 号) :
9 6 ~ 1 0 1 頁、2 0 0 0 年、2 0 0 0 年 ; Blase ら、Int. J. Cancer、6 0 巻 (6 号) :
8 6 0 ~ 8 6 6 頁、1 9 9 5 年 ; Danen ら、Histopathology、2 4 巻 (3 号) : 2 4
9 ~ 2 5 6 頁、1 9 9 4 年 ; Edward、Curr. Opin. Oncol.、7 巻 (2 号) : 1 8 5 ~ 1
9 1 頁、1 9 9 5 年)。ヒト線維芽細胞において、5 1 は、運動性および生存を促進
させることが見出された (Lobert ら、Dev. Cell、1 9 巻 (1 号) : 1 4 8 ~ 1 5 9 頁、
2 0 1 0 年)。臍臓の星細胞では、5 1 は、結合組織成長因子と相互作用して、接着
、移行、および線維新生を刺激する (Gao および Brigstock、Gut、5 5 巻 : 8 5 6 ~ 8 6
2 頁、2 0 0 6 年)。5 1 の薬理的拮抗は、in vitro でのヒト網膜上皮細胞
の付着移行、および増殖を阻害し、網膜剥離のウサギの硝子体内に投与したときに網膜
細胞増殖および瘢痕化を低減させることが示されてきた (Li ら、Invest. Ophthalmol.
Vis. Sci.、5 0 巻 (1 2 号) : 5 9 8 8 ~ 5 9 9 6 頁、2 0 0 9 年 ; Zahn ら、Invest.
Ophthalmol. Vis. Sci.、5 1 巻 (2 号) : 1 0 2 8 ~ 1 0 3 5 頁、2 0 1 0 年)。

【 0 0 4 8 】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、血管新生および / または関連ある状態の処置に役立てることができる。そのような関連ある状態には、線維化、例えばフィブロイド成長、および / または細胞増殖の疾患、例えば、がんが含まれる。一部の実施形態は、線維化および血管新生の両方の処置または予防において、式 (I) の化合物を使用することを含む。一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、がんにかかっている患者に投与される。さらなる実施形態では、式 (I) の化合物は、線維成長にかかっている患者に投与される。またさらなる実施形態では、式 (I) の化合物は、フィブロイドの成長を遅くし、フィブロイドの成長を停止させ、またはフィブロイドの成長を後退させる。さらなる実施形態では、フィブロイドが腫瘍である。

10

【 0 0 4 9 】

「腫瘍」という用語は、任意の非先天的、病理学的、局在化した組織成長を意味するよう、本明細書では広く使用される。腫瘍は、良性のもの、例えば血管腫、神経膠腫、奇形腫などとなることができ、または悪性のもの、例えば癌腫、肉腫、膠芽腫、星細胞腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫などとなることができる。腫瘍は、転移性であってもなくてもよい。「がん」という用語は、悪性腫瘍の出現に付随する疾患を指すのに、一般に使用される。腫瘍は、例えば肺がん、乳がん、前立腺がん、子宮頸がん、膵がん、結腸がん、もしくは卵巣がんの癌腫、または肉腫、例えば骨肉腫、もしくはカボジ肉腫となることができる。

【 0 0 5 0 】

さらなる実施形態では、フィブロイドが線維腫である。線維腫は、例えば、硬性線維腫または軟性線維腫であってもよい。線維腫は、さらなる例では、血管線維腫、嚢胞性線維腫、粘液線維腫、セメント質骨形成線維腫、軟骨粘液様線維腫、類腱形成線維腫 (desmoplastic fibroma)、非骨化性線維腫、骨化性線維腫、頂部線維腫、膠原性線維腫 (collagenous fibroma)、腱鞘の線維腫、毛包周囲線維腫、多形性線維腫、子宮線維腫、神経線維腫、または卵巣線維腫であってもよい。

20

【 0 0 5 1 】

インテグリン $\alpha_v \beta_1$ は、器官線維症の主細胞媒介物、活性化筋線維芽細胞の表面に発現する (Henderson ら、2013 年)。さらに、最近の研究は、細胞発現 $\alpha_v \beta_1$ が、線維化促進成長因子、トランスフォーミング成長因子 1 (TGF- β_1) に、*in vitro* で直接結合し活性化することを示した (Reed ら、2015 年)。この同じ研究は、 $\alpha_v \beta_1$ の選択的小分子阻害剤による治療的処置が、マウスの肺または肝臓の損傷誘導線維症を弱めることができることも示した。全体として、これらのデータは、組織線維症における $\alpha_v \beta_1$ の極めて重要な *in vivo* での役割に関する証拠を提供する。

30

【 0 0 5 2 】

$\alpha_v \beta_1$ のように、インテグリン $\alpha_v \beta_3$ および $\alpha_v \beta_5$ は、*in vitro* で潜在的 TGF- β に結合し活性化することもできる (Tatler ら、2011 年 ; Wipff ら、2007 年)。 $\alpha_v \beta_3$ の特異的遮断は、TGF- β シグナル伝達を低減させ、細胞における線維化促進遺伝子発現パターンを正規化することができる (Wipff ら、2007 年 ; Asano ら、2005 a ; Patsenker ら、2007 年)。ベータ - 3 サブユニット発現が不十分である、したがって $\alpha_v \beta_3$ 発現が欠乏しているマウスは、弱くなった CCL18 推進型肺コラーゲン蓄積を示し (Luzina ら、2009 年)、強皮症の形態であるヒト「皮膚硬化症候群」のマウルモデルで保護される (Gerber ら、2013 年)。細胞上のインテグリン $\alpha_v \beta_5$ 発現のレベルのモジュレーションは、TGF- β シグナル伝達経路の構成成分の核局在化に影響を及ぼし、アルファ平滑筋アクチンおよびコラーゲンなどの線維化マーカーの発現を変化させる (Luzina ら、2009 年 ; Asano ら、2005 b ; Scotton ら、2009 年)。

40

【 0 0 5 3 】

インテグリン $\alpha_v \beta_3$ および $\alpha_v \beta_5$ は、血管新生の促進に関与しており (Avraamides ら、2008 年)、したがって、それらの拮抗作用は、その他のインテグリンに加えて、

50

このプロセスの優れた遮断を提供すると予測され得る。インテグリン $\alpha_3\beta_1$ は、腫瘍細胞転移で、ならびに骨粗しょう症および一部のがんに関連した高度な骨吸収で、役割を演じることも公知である (Nakamuraら、2007年; Schneiderら、2011年)。

【0054】

さらに、一部の態様では、本開示のアンタゴニストは、 $\alpha_6\beta_1$ および $\alpha_8\beta_1$ などのその他のインテグリンに関して低減した活性を示す。これらの特定のインテグリンの失われたまたは過剰な阻害は、マウスにおける炎症関連副作用または自己免疫性の発症との関連が示されている (Huangら、1996年; Lacy-Hulbertら、2007年; Travisら、2007年; Worthingtonら、2015年)。

【0055】

10

さらに、一部の実施形態では、本開示の化合物は、血小板に見出されるインテグリン複合体であるインテグリン $\alpha_{IIb}\beta_3$ に関して、低減した阻害または拮抗活性を示す。インテグリン $\alpha_{IIb}\beta_3$ 阻害は、毒性に関連するか、および/またはある特定の疾患もしくは障害を処置するときに禁忌である、血小板凝集の破壊に関連する。一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、非標的インテグリン、例えばインテグリン $\alpha_{IIb}\beta_1$ よりも、インテグリン $\alpha_1\beta_1$ および $\alpha_5\beta_1$ に関して増大した特異性を示す。一部の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、出血障害に関連した毒性の可能性を最小限に抑える抗線維化剤として使用されてもよい。

【0056】

20

いかなる特定の理論にも拘泥するものではないが、嵩高いXおよび/またはY置換基を有する式(I)のある特定の化合物(X、Y置換パターンが2, 5二置換である)は、 $\alpha_3\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ 、および/または $\alpha_8\beta_1$ を放棄(spare)しながらも $\alpha_1\beta_1$ および $\alpha_5\beta_1$ に関する阻害活性を示すことが、予期せず発見された。例えば、実施例32は、 $\alpha_1\beta_1$ および $\alpha_5\beta_1$ で高い阻害活性を、 $\alpha_3\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ 、および $\alpha_8\beta_1$ で低活性を示す。このように、一部の実施形態は、式(Iba)による化合物を含む。

【0057】

30

多くのタイプのインテグリンがあり、多くの細胞は、それらの表面に複数のタイプを有する。インテグリンは、全ての動物に極めて重要なものであり、海綿から哺乳動物まで調査した全ての動物に見出されている。したがって、インテグリンを標的とする化合物には、コンパニオン動物、家畜動物、動物園の動物、および野生動物を含む種々の動物において数多くの用途が見出されている。インテグリンは、ヒトにおいて大規模に研究されてきた。インテグリンは、カドヘリン、免疫グロブリンスーパーファミリー細胞接着分子、セレクチン、およびシンデカンなどのその他のタンパク質と並行して働いて、細胞-細胞および細胞-マトリクスの相互作用および連絡を媒介する。インテグリンは、細胞表面、ならびにフィブロネクチン、ビトロネクチン、コラーゲン、およびラミニンなどのECM構成成分に結合する。

【0058】

40

各インテグリンは、アルファおよびベータ糖タンパク質サブユニットの非共有ヘテロ二量体化によって形成され、その組合せは、細胞付着、移行、増殖、分化、および生存などの、全く異なる生物活性を伝達する。現在、18個のサブユニットと8個のサブユニットとを対にすることによって形成され、表4に列挙された、24種のインテグリンが、哺乳動物において記述されている：

【表 4】

表 4-インテグリン

遺伝子	タンパク質	同義語	タイプ
ITGA1	CD49a	VLA1	アルファ
ITGA2	CD49b	VLA2	アルファ
ITGA3	CD49c	VLA3	アルファ
ITGA4	CD49d	VLA4	アルファ
ITGA5	CD49e	VLA5	アルファ
ITGA6	CD49f	VLA6	アルファ
ITGA7	ITGA7	FLJ25220	アルファ
ITGA8	ITGA8		アルファ
ITGA9	ITGA9	RLC	アルファ
ITGA10	ITGA10		アルファ
ITGA11	ITGA11	HsT18964	アルファ
ITGAD	CD11D	FLJ39841	アルファ
ITGAE	CD103	HUMINAE	アルファ
ITGAL	CD11a	LFA1A	アルファ
ITGAM	CD11b	MAC-1	アルファ
ITGAV	CD51	VNRA, MSK8	アルファ
ITGAW	ITGAW		アルファ
ITGAX	CD11c		アルファ
ITGB1	CD29	FNRB, MSK12, MDF2	ベータ
ITGB2	CD18	LFA-1, MAC-1, MFI7	ベータ
ITGB3	CD61	GP3A, GPIIIa	ベータ
ITGB4	CD104		ベータ
ITGB5	ITGB5	FLJ26658	ベータ
ITGB6	ITGB6		ベータ
ITGB7	ITGB7		ベータ
ITGB8	ITGB8		ベータ

【 0 0 5 9 】

さらに、サブユニットのいくつかの改変体が、差次的スプライシングによって形成され；例えばベータ - 1 サブユニットの 4 つの改変体が存在する。これら および サブユニットの種々の組合せを通して、およそ 2 4 種の独自のインテグリンが発生するが、その数が種々の研究に応じて様々である。

【 0 0 6 0 】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、化合物は、 $\alpha_5\beta_1$ インテグリンアンタゴニストなどのインテグリンアンタゴニストである。一部の実施形態では、化合物は、 $\alpha_5\beta_1$ インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 $\alpha_5\beta_1$ インテグリンに関して 20 nM 未満、 15 nM 未満、または 10 nM 未満の IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンアンタゴニストなどのインテグリンアンタゴニストである。一部の実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンに関して 15 nM 未満の IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに関して 10 nM 未満の IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_5$ インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 $\alpha_v\beta_5$ インテグリンに関して 10 nM 未満の IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、および $\alpha_v\beta_5$ インテグリン機能に関してそれぞれ固相受容体アッセイにより測定したときに、 $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、および $\alpha_v\beta_5$ インテグリンに関してそれぞれ 10 nM 未満の IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンに関して 10 nM よりも大きい IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_8$ インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 $\alpha_v\beta_8$ インテグリンに関して 10 nM よりも大きい IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、それぞれ $\alpha_v\beta_6$ および $\alpha_v\beta_8$ インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 $\alpha_v\beta_6$ および $\alpha_v\beta_8$ インテグリンのそれぞれに関して 10 nM よりも大きい IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 $IIb\beta_3$ インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 $IIb\beta_3$ インテグリンに関して $2,000\text{ nM}$ よりも大きい IC_{50} 値を示す。一部の実施形態では、化合物は、 $IIb\beta_3$ インテグリン機能に関して固相受容体アッセイにより測定したときに、 $IIb\beta_3$ インテグリンに関して $5,000\text{ nM}$ よりも大きい IC_{50} 値を示す。

【0061】

II. 治療方法

本開示は、医薬品、薬、および細胞生物学の分野に関する。より詳細には、本開示は、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、および / または $\alpha_v\beta_5$ インテグリンのアンタゴニストなど、1種または複数の特定のインテグリンのアンタゴニストとして使用され得る、医薬剤（化合物）およびその医薬組成物に関する。したがってこれらの化合物は、医薬組成物において、およびそのようなインテグリンの1種または複数によって、例えばこれらのインテグリンの1種または複数を阻害するかまたは拮抗することによって媒介される状態を処置するための方法において、使用されてもよい。本開示のいくつかの態様では、本明細書に提供される化合物は、これらのインテグリンの1種に関わる様々な生物学的、予防的、または治療的な領域で使用してもよい。本開示の一部の態様では、本明細書に記述される化合物は、炎症性副作用に関わってきた $\alpha_v\beta_6$ および $\alpha_v\beta_8$ などのその他のインテグリンで、低減した活性を示してもよい（Huangら、1996年；Lacy-Hulbertら、2007年；Travisら、2007年；Worthingtonら、2015年）。

【0062】

別の態様では、本開示は、本明細書に開示される化合物の1種または複数ならびにそれらの医薬組成物を使用して、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、および / または $\alpha_v\beta_5$ インテグリンの1種または複数を阻害するかまたは拮抗する方法を提供する。そのような医薬組成物はさらに、1種または複数の無毒性、薬学的に許容される担体および / または希釈剤および / またはアジュバント（本明細書ではまとめて「担体」材料と呼ぶ）と、望む場合にはその他の活性成分とを含む。一部の実施形態では、化合物は、薬学的に許容される担体をさらに含む医薬組成物の一部として投与される。一部の実施形態では、化合物および / またはその医薬組成物は、経口、非経口、もしくは吸入スプレーによって、または従来の薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルを含有する単位剤形とし

て局所的に投与されてもよい。本明細書で使用される非経口という用語は、例えば、皮下、静脈内、硝子体内、筋肉内、胸骨内、輸液技法、または腹腔内を含む。一部の実施形態では、本開示の化合物は、そのような経路に適応された医薬組成物の形で、および意図される処置に有効な用量で、任意の適切な経路によって投与される。医学的状態の進行を予防しもしくは停止させまたは処置するのに必要とされる、化合物の治療有効用量は、薬の分野に馴染みのある前臨床および臨床手法を使用して当業者により容易に確認される。

【0063】

当業者に周知であり理解されている標準的な研究室用実験技法および手順に基づいて、ならびに公知の有用性を有する化合物との比較により、上述の化合物を、上記病態に罹っている患者の処置に使用することができる。当業者なら、本開示の最も適当な化合物の選択は、当業者の能力の範囲内にあり、標準アッセイおよび動物モデルで得られた結果の評価を含む様々な要因に依存することになることが理解されよう。

10

【0064】

本開示のいくつかの態様では、本明細書で提供される化合物は、1種または複数の α_1 、 α_2 、 α_3 、および/または α_5 インテグリンが役割を演じるものも含む、様々な生物学的、予防的、または治療的な分野で使用されてもよい。

【0065】

本開示はさらに、肺線維症、腎臓、心臓、筋肉、および肝線維症などの線維症および線維疾患、強皮症、網膜、角膜、および皮膚瘢痕化などの瘢痕化など、それに関連する病態を処置しまたは阻害することを含む。さらに、そのようなインテグリンアンタゴニストは、骨粗しょう症、概要骨形成不全症、パジェット病、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、骨の原発性および転移性がん、ならびにリウマチ様関節炎を含む関節炎を含むがこれらに限定することのない、増大したまたは過剰な骨損失によって特徴付けられる状態を処置するのに役立てることができる。さらに、そのような医薬剤は、そのようながん、黄斑変性、硝子体網膜症、および糖尿病網膜症などの疾患に関連した病的血管新生および線維化を低減させるのに役立てることができる。

20

【0066】

III. 医薬製剤および投与経路

そのような処置を必要とする動物、特に哺乳動物に投与するために、治療有効量の化合物は通常、指示される投与経路に適切な1種または複数の賦形剤と組み合わせられる。本開示の化合物は、獣医学患者ならびにヒト患者の処置に受け入れられる手法で製剤化されることが企図される。一部の実施形態では、獣医学患者は、愛玩動物、家畜動物、動物園の動物、および野生動物であってもよい。化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および/またはポリビニルアルコールと混ぜてもよく、都合良い投与のために錠剤化してもカプセル封入してもよい。あるいは、化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、および/または様々な緩衝液に溶解されてもよい。その他の賦形剤および投与モードは、医薬分野において十分かつ広範に知られており、処置される動物のタイプに適応させることができる。

30

40

【0067】

本開示に有用な医薬組成物は、滅菌などの従来の医薬操作に供されてもよく、および/または保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液などの従来の医薬担体および賦形剤を含有していてもよい。

【0068】

本開示の化合物は、様々な方法によって、例えば経口的にまたは注射（例えば、皮下、静脈内、腹腔内など）によって投与されてもよい。投与経路に応じて、活性化合物は、酸の作用、および化合物を不活性化し得るその他の自然条件から、化合物を保護する材料で

50

被覆されてもよい。化合物は、疾患または創傷部位の連続灌流 / 輸液によって投与されてもよい。

【 0 0 6 9 】

非経口投与以外によって治療用化合物を投与するには、その不活性化を防止する材料で化合物を被覆し、または不活性化を防止する材料と共に化合物を同時投与することが必要と考えられる。例えば、治療用化合物は、適切な担体、例えばリポソーム、または希釈剤において患者に投与されてもよい。薬学的に許容される希釈剤は、食塩液および水性緩衝溶液を含む。リポソームは、水中油中水 C G F エマルジョンおよび従来のリポソームを含む。

【 0 0 7 0 】

治療用化合物は、非経口的、腹腔内、脊髄内、または脳内に投与されてもよい。分散物は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびこれらの混合物中に、ならびに油中で調製することができる。通常の貯蔵および使用条件下、これらの調製物は、微生物の増殖を防止するため保存剤を含有していてもよい。

【 0 0 7 1 】

注射可能な用途に適切であり得る医薬組成物は、滅菌注射溶液または分散物の即時調製のために、滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散物および滅菌粉末を含む。全ての場合において、組成物は無菌であるべきであり、容易な注射可能性（syringability）が存在する程度まで流体でなければならない。組成物は、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならない。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、これらの適切な混合物、および植物油を含有する、溶媒または分散媒とすることができる。適正な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散物の場合には必要な粒度の維持によって、および界面活性剤の使用によって、維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌および抗真菌剤によって、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、およびチメロサルなどによって、達成することができる。多くの場合、等張剤、例えば糖、塩化ナトリウム、またはマンニトールやソルビトールなどの多価アルコールを、組成物中に含むことが有用と考えられる。注射可能な組成物の長期吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物中に含むことによって果たすことができる。

【 0 0 7 2 】

滅菌注射液は、必要に応じて上記にて挙げられた成分の 1 種または組合せと共に適切な溶媒中に、必要な量で治療用化合物を組み込み、その後、濾過滅菌することによって、調製することができる。一般に分散物は、基本分散媒と、上記にて挙げられたものから必要なその他の成分とを含有する滅菌担体に、治療用化合物を組み込むことによって調製される。滅菌注射液の調製用の滅菌粉末の場合、調製方法は真空乾燥および凍結乾燥を含み、その結果、既に滅菌濾過されたその溶液から、活性成分（即ち、治療用化合物）に加えて任意の追加の所望の成分の粉末が得られる。

【 0 0 7 3 】

治療用化合物は、例えば、不活性希釈剤または同化食用担体と共に、経口投与することができる。治療用化合物およびその他の成分は、硬質または軟質シェルゼラチンカプセル剤に封入されてもよく、錠剤に圧縮されてもよく、または被験体の食餌に直接取り入れてもよい。経口治療投与の場合、治療用化合物は賦形剤に組み込まれてもよく、摂取可能な錠剤、パッカル錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、およびカシェ剤などの形で使用されてもよい。組成物および調製物中の治療用化合物のパーセンテージは、当然ながら変化してもよい。そのような治療上有用な組成物中の治療用化合物の量は、適切な投薬量が得られることになるようなものである。

【 0 0 7 4 】

投薬量の投与および均一性が容易になる単位剤形として、非経口組成物を製剤化するこ

10

20

30

40

50

【 0 0 7 5 】

【 0 0 7 6 】

【 0 0 7 7 】

$$HED (mg/kg) = \text{動物用量} (mg/kg) \times (\text{動物} K_m / \text{ヒト} K_m)$$

変換の際の K_m 係数の使用は、より正確な HED 値をもたらし、これらの値は、体重のみに基づくのではなく体表面積 (BSA) に基づく。ヒトおよび様々な動物に関する K_m 値は、周知である。例えば、平均 60 kg のヒト (BSA は 1.6 m^2 である) に関する K_m は 37 であり、それに対して 20 kg の子供 (BSA 0.8 m^2) は、25 の K_m を有する可能性がある。いくつかの関連ある動物モデルに関する K_m も周知であり：マウスの K_m が 3 (重量 0.02 kg および BSA 0.007 とする)；ハムスターの K_m が 5 (重量 0.08 kg および BSA 0.02 とする)；ラットの K_m が 6 (重量 0.15 kg および BSA 0.025 とする)、およびサルの K_m が 12 (重量 3 kg および BSA 0.24 とする) が含まれる。

【 0 0 7 8 】

【 0 0 7 9 】

【 0 0 8 0 】

有効量は、典型的には、１日または数日間 にわたり（上記論じた投与モードおよび要因の過程に応じて）、毎日１回または複数回の用量投与で、約 0.001 mg/kg から約 1000 mg/kg、約 0.01 mg/kg から約 750 mg/kg、約 100 mg/kg から約 500 mg/kg、約 1.0 mg/kg から約 250 mg/kg、約 10.0 mg/kg から約 50 mg/kg の範囲にあり得る。

g / k g から約 1 5 0 m g / k g まで様々になる。その他の適切な用量範囲には、1 日当たり 1 m g から 1 0 0 0 0 m g、1 日当たり 1 0 0 m g から 1 0 0 0 0 m g、1 日当たり 5 0 0 m g から 1 0 0 0 0 m g、および 1 日当たり 5 0 0 m g から 1 0 0 0 m g が含まれる。一部の特定の実施形態では、量は、1 日当たり 1 0 , 0 0 0 m g 未満であり、1 日当たり 7 5 0 m g から 9 0 0 0 m g の範囲である。

【 0 0 8 1 】

有効量は、1 m g / k g / 日未満、5 0 0 m g / k g / 日未満、2 5 0 m g / k g / 日未満、1 0 0 m g / k g / 日未満、5 0 m g / k g / 日未満、2 5 m g / k g / 日未満、または 1 0 m g / k g / 日未満であってもよい。あるいは、1 m g / k g / 日から 2 0 0 m g / k g / 日の範囲であってもよい。例えば、糖尿病患者の処置に関しては、単位投薬量は、処置していない被験体に比べて少なくとも 4 0 %、血糖を低減させる量であってもよい。別の実施形態では、単位投薬量は、非糖尿病被験体の血糖レベルの $\pm 1 0 \%$ のレベルに、血糖を低減させる量である。

10

【 0 0 8 2 】

他の非限定的な実施例では、用量は、投与当たり、体重 1 k g 当たり約 1 マイクログラム、体重 1 k g 当たり約 5 マイクログラム、体重 1 k g 当たり約 1 0 マイクログラム、体重 1 k g 当たり約 5 0 マイクログラム、体重 1 k g 当たり約 1 0 0 マイクログラム、体重 1 k g 当たり約 2 0 0 マイクログラム、体重 1 k g 当たり約 3 5 0 マイクログラム、体重 1 k g 当たり約 5 0 0 マイクログラム、体重 1 k g 当たり約 1 ミリグラム、体重 1 k g 当たり約 5 ミリグラム、体重 1 k g 当たり約 1 0 ミリグラム、体重 1 k g 当たり約 5 0 ミリグラム、体重 1 k g 当たり約 1 0 0 ミリグラム、体重 1 k g 当たり約 2 0 0 ミリグラム、体重 1 k g 当たり約 3 5 0 ミリグラム、体重 1 k g 当たり約 5 0 0 ミリグラム / から、体重 1 k g 当たり約 1 0 0 0 m g、またはそれよりも多い用量まで、およびそれらの範囲内で誘導可能な任意の範囲を含んでもよい。本明細書に列挙される数値から誘導可能な範囲の非限定的な例では、上述の数値に基づいて、体重 1 k g 当たり約 5 m g / から体重 1 k g 当たり約 1 0 0 m g、体重 1 k g 当たり約 5 マイクログラム / から体重 1 k g 当たり約 5 0 0 ミリグラム / の範囲などを投与することができる。

20

【 0 0 8 3 】

ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、例えば、本開示の化合物を少なくとも約 0 . 1 % 含んでもよい。他の実施形態では、本開示の化合物は、単位の重量の約 1 % から約 7 5 % の間、または例えば約 2 5 % から約 6 0 % の間、およびそれらの範囲内で誘導可能な任意の範囲を構成していてもよい。

30

【 0 0 8 4 】

薬剤の単回または多回用量が企図される。多回用量を送達するための所望の時間間隔は、単なる慣例的な実験を用いて当業者が決定することができる。例として、被験体は、約 1 2 時間の間隔で、2 回用量を毎日投与されてもよい。一部の実施形態では、薬剤は、1 日 1 回投与される。

【 0 0 8 5 】

薬剤は、慣例的なスケジュールで投与されてもよい。本明細書で使用される慣例的なスケジュールは、所定の指定された期間を指す。慣例的なスケジュールは、スケジュールが事前に決定されている限り、長さが同一のまたは異なる期間を包含していてもよい。例えば、慣例的なスケジュールは、1 日 2 回、毎日、2 日ごと、3 日ごと、4 日ごと、5 日ごと、6 日ごと、毎週基準、毎月基準、またはそれらの間の任意の設定された日数もしくは週数での投与を含んでもよい。あるいは、所定の慣例的なスケジュールで、最初の 1 週間にわたり毎日 2 回基準で投与し、その後、数カ月間にわたり毎日基準で投与するなどを含んでもよい。他の実施形態では、本開示は、薬剤を経口摂取すること、およびそのタイミングは食物摂取に依存するかまたは依存しないことを提供する。したがって例えば、薬剤は、被験体が食べたかまたは食べるのかに関係なく、毎朝および / または毎晩摂取することができる。

40

【 0 0 8 6 】

50

I V . 併用療法

単独療法として使用することに加え、本開示の化合物は、併用療法での使用を見出してもよい。有効な併用療法は、両方の薬剤を含む単一組成物または薬理的製剤で、あるいは、同時に投与される２種の別個の組成物または製剤で、達成されてもよく、この場合、１種の組成物は本開示の化合物を含み、その他は第２の薬剤を含むものである。あるいは治療は、何分から何カ月及び間隔で、その他の薬剤処置に先行するかまたは後続する。

【 0 0 8 7 】

そのような併用療法の非限定的な例には、本開示の１種または複数の化合物と、別の薬剤、例えば抗炎症剤、化学療法剤、放射線治療、抗うつ剤、抗精神病剤、抗痙攣剤、抗躁うつ病剤 (mood stabilizer)、抗感染剤、抗高血圧症剤、コレステロール低下剤または血中脂質の他のモジュレーター、減量を促進させる薬剤、抗血栓剤、心筋梗塞または卒中などの心血管事象を処置または予防するための薬剤、抗糖尿病剤、移植拒絶または移植片対宿主疾患を低減させる薬剤、関節炎治療剤、鎮痛剤、喘息治療剤または呼吸器疾患用の他の処置、あるいは皮膚障害を処置または予防するための薬剤との組合せが含まれる。本開示の化合物は、がんワクチンを含む（しかしこれに限定されない）、がんに対する患者の免疫応答を改善するように設計された薬剤と組み合わせてもよい。

10

【 0 0 8 8 】

V . 定義

化学基の文脈で使用されるとき：「水素」は - H を意味し；「ヒドロキシ」は - OH を意味し；「オキソ」は = O を意味し；「カルボキシ」は - C (= O) OH を意味し (- C O O H または - C O ₂ H と書かれる)；「ハロ」は独立して - F、- Cl、- Br、または - I を意味し；「アミノ」は - N H ₂ を意味し；「シアノ」は - C N を意味し；「アジド」は - N ₃ を意味し；「メルカプト」は - S H を意味し；「チオ」は = S を意味する。

20

【 0 0 8 9 】

化学式の文脈において、記号「 - 」は単結合を意味し、「 = 」は二重結合を意味し、「 ≡ 」は三重結合を意味する。記号「 - - - 」は、必要に応じた結合を表し、これは存在する場合には、単結合または二重結合のいずれかである。記号

【 化 2 5 】

「」

30

は単結合または二重結合を表す。したがって、例えば、式

【 化 2 6 】

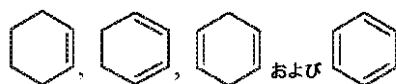


は

【 化 2 7 】



40



を含む。また、１つより多くの二重結合の部分形成するような環原子は存在しないことが理解される。さらに、共有結合の記号「 - 」は、１個または２個のステレオジェニック原子を接続する場合、いかなる好ましい立体化学も示さないことに留意されたい。代わりに、この記号は、全ての立体異性体ならびにこれらの混合物を包含する。記号

【化 2 8】



は、結合に垂直に交差して描かれる場合（例えば、メチルに関して

【化 2 9】



）、基の結合点を示す。結合点は、典型的には、結合点を明確に特定する際に読み手を支援するために、より大きい基に関してこのように特定されるだけであることに留意された。記号

【化 3 0】



は、楔の厚いほうの端部に結合した基が「紙面より上」にある単結合を意味する。記号

【化 3 1】



は、楔の厚いほうの端部に結合した基が「紙面より下」にある単結合を意味する。記号

【化 3 2】

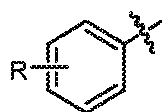


は、二重結合の周りの幾何形状（例えば、E または Z のいずれか）が定められていない単結合を意味する。したがって両方の選択肢ならびにこれらの組合せが意図される。本出願に示される構造の原子上の、任意の定められていない原子価は、その原子に結合された水素原子を暗黙的に表す。炭素原子上の太いドットは、その炭素に結合された水素が、用紙平面の外に向いていることを示す。

【0 0 9 0】

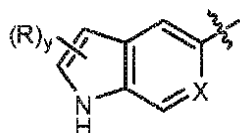
「R」基が、環系上の「浮遊基」、例えば式：

【化 3 3】



として示される場合、R は、安定構造が形成される限り、指示された、示唆された、または明らかに定義された水素を含めた環原子のいずれかに結合された任意の水素原子を置き換えてもよい。「R」基が、縮合環系上の「浮遊基」、例えば式：

【化 3 4】



として示される場合、R は、他に指示しない限り、縮合環のいずれかの環原子のいずれに結合された任意の水素原子を置き換えてもよい。置換え可能な水素には、安定構造が形成される限り、指示された水素（例えば、上式の窒素に結合された水素）、示唆された水素（例えば、図示されていないが存在すると理解されている上式の水素）、明らかに定義された水素、およびその存在が環原子の同一性に依存する必要に応じた水素（例えば、X 基に結合された水素（X が -CH- に等しい場合））が含まれる。示される例において、R は、縮合環系の 5 員または 6 員環のいずれかに存在していてもよい。上式において、括弧で閉じられた「R」基のすぐ後に続く下付き文字「y」は、数値変数を表す。他に指定さ

10

20

30

40

50

れない限り、この変数は、0、1、2、または環もしくは環系の置換え可能な水素原子の最大数によってのみ限定される2よりも大きい任意の整数にすることができる。

【0091】

化学基および化合物のクラスに関し、基またはクラスにおける炭素原子の数は、以下に示される通りである：「C_n」は、基/クラスにおける炭素原子の正確な数（n）を定義する。「C_n」は、基/クラスに存在することができる炭素原子の最大数（n）を定義し、それと共に、問題になっている基/クラスに関して可能な限り小さい最小数も定義され、例えば、「アルケニル（C₂₋₈）」基または「アルケン（C₂₋₈）」クラス中の炭素原子の最小数は、2であることが理解される。1から10個の炭素原子を有するアルコキシ基を示す、「アルコキシ（C₁₋₁₀）」と比較する。「C_{n-n'}」は、基内の炭素原子の最小数（n）および最大数（n'）の両方を定義する。したがって、「アルキル（C₁₋₁₀）」は、2から10個の炭素原子を有するようなアルキル基を示す。これらの炭素数指標は、意味のいかなる変化も示すことなく、それが修飾する化学基またはクラスに先行するかまたは後続してもよく、括弧で閉じても閉じなくてもよい。したがって、「C₅オレフィン」、「C₅-オレフィン」、「オレフィン（C₅）」、および「オレフィン（C₅）」という用語は、全て同義である。本明細書で定義された化学基または化合物のクラスのいずれかが、「置換えされた」という用語により修飾されたとき、水素原子を置き換える部分の任意の炭素原子は数えない。このように、合計7個の炭素原子を有するメトキシヘキシルは、置換えアルキル（C₁₋₆）の例である。

10

20

【0092】

「飽和した」という用語は、化合物または化学基を修飾するのに使用される場合、以下に記されることを除き、化合物または化学基が炭素-炭素二重結合を持たず、炭素-炭素三重結合を持たないことを意味する。用語が、原子を修飾するのに使用されるとき、原子は、任意の二重結合または三重結合の一部ではないことを意味する。飽和した基の、置換えされたバージョンの場合、1つまたは複数の炭素酸素二重結合または炭素窒素二重結合が存在していてもよい。また、そのような結合が存在する場合、ケト-エノール互変異性またはイミン/エナミン互変異性の一部として生じ得る炭素-炭素二重結合は、排除されない。「飽和した」という用語は、物質の溶液を修飾するのに使用される場合、物質がその溶液にもはや溶解できないことを意味する。

30

【0093】

「脂肪族」という用語は、「置換えした」という修飾語なしで使用される場合、そのように修飾された化合物または化学基は非環式または環式であるが、非芳香族炭化水素化合物または基であることを意味する。脂肪族化合物/基において、炭素原子は、直鎖、分岐鎖、または非芳香族環（脂環式）内で一緒に接合することができる。脂肪族化合物/基は、飽和させることができ、即ち炭素間単結合によって接合させることができ（アルカン/アルキル）、あるいは1つもしくは複数の炭素間二重結合で（アルケン/アルケニル）または1つもしくは複数の炭素間三重結合で（アルキン/アルキニル）不飽和にすることができる。

40

【0094】

「芳香族」という用語は、化合物または化学基を修飾するのに使用される場合、完全共役環状系内に4n+2個の電子を持つ原子の平面不飽和環を指す。

【0095】

「アルキル」という用語は、「置換えされた」という修飾語なしで使用される場合、結合点として炭素原子を持ち、直鎖または分岐状非環式構造であり、炭素および水素以外の原子がない、1価の飽和脂肪族基を指す。基-CH₃（Me）、-CH₂CH₃（Et）、-CH₂CH₂CH₃（n-Prまたはプロピル）、-CH（CH₃）₂（i-Pr、ⁱPr、またはイソプロピル）、-CH₂CH₂CH₂CH₃（n-Bu）、-CH（CH₃）CH₂CH₃（sec-ブチル）、-CH₂CH（CH₃）₂（イソブチル）、-C（CH₃）₃（tert-ブチル、t-ブチル、t-Bu、または^tBu）、および-CH₂C（CH₃）₃（neo-ペンチル）が、アルキル基の非限定的な例である。「アル

50

カンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、1個または2個の飽和炭素原子を結合点として持ち、直鎖または分岐状非環式構造であり、炭素-炭素二重または三重結合がなく、炭素および水素以外の原子がない、2価の飽和脂肪族基を指す。基- CH_2 -（メチレン）、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ は、アルカンジイル基の非限定的な例である。「アルキリデン」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、2価の基 $=\text{CRR}'$ （式中、RおよびR'は独立して水素またはアルキルである）を指す。アルキリデン基の非限定的な例には： $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、および $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ が含まれる。「アルカン」は、式 $\text{H}-\text{R}$ （式中、Rは、この用語が上記にて定義された通りのアルキルである）を有する化合物のクラスを指す。これらの用語のいずれかが、「置換された」という修飾語と共に使用される場合、1個または複数の水素原子が独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ により置き換えられている。下記の基は、置換アルキル基の非限定的な例である： $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 。「ハロアルキル」という用語は、置換アルキルのサブセットであり、水素原子の置換えは、炭素、水素、およびハロゲンを除くその他の原子が存在しないように、ハロ（即ち、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、または $-\text{I}$ ）に限定されたものである。基 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ は、ハロアルキルの非限定的な例である。「フルオロアルキル」という用語は、置換アルキルのサブセットであり、水素原子の置換えは、炭素、水素、およびフッ素を除くその他の原子が存在しないように、フルオロに限定される。基 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、および $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ は、フルオロアルキル基の非限定的な例である。

10

20

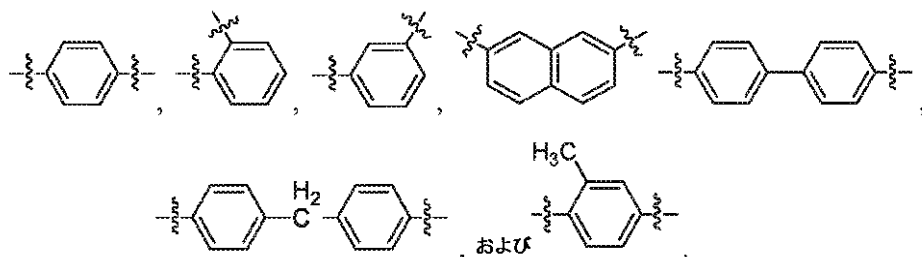
30

40

【0096】

「アリール」という用語は、「置換した」という修飾語なしで使用される場合、結合点として芳香族炭素原子を備えた1価の不飽和芳香族基を指し、前記炭素原子は、1つまたは複数の6員芳香環構造の部分を形成し、環原子は全て炭素であり、基は、炭素および水素以外の原子からなるものではない。1つより多くの環が存在する場合、環は、縮合されても縮合されなくてもよい。本明細書で使用される用語は、第1の芳香環または存在する任意の追加の芳香環に結合された1個または複数のアルキル、シクロアルキル、および/またはアラルキル基（炭素数の限定が可能）の存在を排除しない。アリール基の非限定的な例には、フェニル（Ph）、メチルフェニル、（ジメチル）フェニル、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ （エチルフェニル）、ナフチル、およびビフェニルから誘導された1価の基が含まれる。「置換された」という修飾語なしで使用する場合、「アレーンジイル」という用語は、結合点として2個の芳香族炭素原子を備えた2価の芳香族基を指し、前記炭素原子は、1つまたは複数の6員芳香環構造の部分を形成し、環原子は全て炭素であり、1価の基は、炭素および水素以外の原子から構成されない。本明細書で使用される用語は、第1の芳香環または存在する任意の追加の芳香環に結合された1個または複数のアルキル、アリール、および/またはアラルキル基（炭素数の限定が可能）の存在を排除しない。1つより多くの環が存在する場合、環は、縮合されても縮合されなくてもよい。非縮合環は、下記：共有結合、アルカンジイル、またはアルケンジイル基（炭素数の限定が可能）の1つまたは複数を通じて接続されてもよい。アレーンジイル基の非限定的な例には：

【化 3 5】



が含まれる。

10

【0097】

「アレーン」は、式 $H-R$ を有する化合物のクラスを指し、式中、 R は、その用語が上記定義された通りであるアリールである。ベンゼンおよびトルエンは、アレーンの実例である。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語と共に使用される場合、芳香環あるいはそこに結合した任意のアルキル、シクロアルキル、および/またはアラルキル基のいずれかにある1個または複数の水素原子は、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 、または $-S(O)_2NH_2$ によって独立して置き換えられている。

20

【0098】

「アラルキル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、1個の基-アルカンジイル-アリールを指し、この用語においてアルカンジイルおよびアリールはそれぞれ、上記にて提供された定義と矛盾のない手法で使用される。非限定的な例は：フェニルメチル（ベンジル、 Bn ）および2-フェニル-エチルである。アラルキルという用語が「置換された」という修飾語と共に使用される場合、アルカンジイルおよび/またはアリール基からの1個または複数の水素原子は、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 、または $-S(O)_2NH_2$ によって独立して置き換えられている。置換アラルキルの非限定的な例は：(3-クロロフェニル)-メチル、および2-クロロ-2-フェニル-エタ-1-イルである。

30

【0099】

「アルコキシ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用する場合、 $-OR$ 基（式中、 R はアルキルであり、その用語が上記にて定義された通りである）を指す。非限定的な例には： $-OCH_3$ （メトキシ）、 $-OCH_2CH_3$ （エトキシ）、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ （イソプロポキシ）、 $-OC(CH_3)_3$ （*tert*-ブトキシ）、 $-OCH(CH_2)_2$ 、 $-O$ -シクロペンチル、および $-O$ -シクロヘキシルが含まれる。「アルキルチオ」および「アシルチオ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、 $-SR$ 基（式中、 R はそれぞれアルキルおよびアシルである）を指す。「アルコール」という用語は、上記にて定義されたアルカンに対応し、水素原子の少なくとも1個がヒドロキシ基で置き換えられている。「エーテル」という用語は、上記にて定義されたアルカンに対応し、水素原子の少なくとも1個がアルコキシ基で置き換えられている。これらの用語のいずれかが、「置換された」という修飾語と共に使用される場合、1個または複数の水素原子は独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$

40

50

2 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 、または $-S(O)_2NH_2$ により置き換えられている。

【0100】

「1つの(a)」または「1つの(an)」という単語の使用は、特許請求の範囲および/または明細書において「含む」という用語と併せて使用される場合、「1つ」を意味すると考えられるが、「1つまたは複数」、「少なくとも1つ」、および「1つまたは1つよりも多く」の意味も含まれる。

【0101】

本出願の全体を通して、「約」という用語は、値が、その値を決定するのに用いられるデバイス、方法に関する固有の誤差変動、または研究対象の間で存在する変動を含むことを示すのに使用される。

【0102】

「活性成分」(AI)(活性化合物、活性物質、活性剤、医薬剤、薬剤、生物学的に活性な分子、または治療用化合物とも呼ばれる)は、生物学的に活性な、医薬薬物または農薬中の成分である。活性医薬成分(API)およびバルク活性という類似の用語は、薬にも使用され、活性物質という用語は、農薬製剤に使用されてもよい。

【0103】

「含む(comprise)」、「有する(have)」、および「含む(include)」という用語は、非限定的な連結動詞である。「含む(comprises)」、「含むこと(comprising)」、「有する(has)」、「有すること(having)」、「含む(includes)」、および「含むこと(including)」などのこれらの動詞の1つまたは複数の任意の形態または時制も、非限定的である。例えば、1つまたは複数のステップを「含む(comprises)」、「有する(has)」、または「含む(includes)」任意の方法は、それらの1つまたは複数のステップのみを保有することに限定されず、その他の列挙されていないステップも包含する。

【0104】

「有効な」という用語は、そのような用語が本明細書および/または特許請求の範囲で使用されるように、所望の、期待された、または意図される結果を実現するのに適切であることを意味する。「有効量」、「治療有効量」、または「薬学的に有効な量」は、化合物で患者または被験体を処置する文脈で使用される場合、疾患を処置または予防するために被験体または患者に投与されたときに疾患のそのような処置または予防を有効にするのに十分な量である、化合物の量を意味する。

【0105】

「賦形剤」は、薬、医薬組成物、製剤、または薬物送達系の活性成分と共に製剤化された、薬学的に許容される物質である。賦形剤は、例えば、組成物を安定化させて組成物を嵩上げするのに(この目的で使用される場合、しばしば、「増量剤」、「充填剤」、または「希釈剤」と呼ばれる)、または薬物吸収の促進、粘度の低減、または溶解度の増強など、最終剤形の活性成分に治療増強を与えるのに使用されてもよい。賦形剤は、薬学的に許容されるタイプの抗付着剤(antiadherent)、結合剤、コーティング、着色剤、崩壊剤、香料、滑剤、滑沢剤、保存剤、収着剤、甘味料、およびビヒクルを含む。活性成分を運ぶ媒体としての働きをする主な賦形剤は、通常、ビヒクルと呼ばれる。賦形剤は、例えば、予測される保存寿命にわたって変性または凝集の予防などのin vitro安定性を助けることに加え、粉末易流動性または非粘着特性を促進させることなどによって活性物質の取扱いを助けるために、製造プロセスで使用されてもよい。賦形剤の適切性は、典型的には、投与経路、剤形、活性成分、ならびにその他の要因に応じて変わることになる。

【0106】

「水和物」という用語は、化合物の修飾語として使用される場合、化合物が、化合物の固体形態にあるような、各化合物分子と会合する1個未満(例えば、半水和物)、1個(例えば、一水和物)、または1個よりも多い(例えば、二水和物)水分子を有することを

10

20

30

40

50

意味する。

【0107】

本明細書で使用される「 IC_{50} 」という用語は、得られる最大応答の50%である阻害用量を指す。この定量的尺度は、所与の生物学的、生化学的、または化学的プロセス（またはプロセスの構成成分、即ち酵素、細胞、細胞受容体、または微生物）を半分阻害するのに、特定の薬物またはその他の物質（阻害剤）がどの程度必要であることを示す。

【0108】

第1の化合物の「異性体」は、各分子が第1の化合物として同じ構成原子を含有するが、その原子の立体配置が3次元で異なる、別個の化合物である。

【0109】

本明細書で使用される「患者」または「被験体」という用語は、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそれらのトランスジェニック種などの、生きている哺乳類生物を指す。ある特定の実施形態では、患者または被験体が霊長類である。ヒト患者の非限定的な例は、成人、若年、乳児、および胎児である。

【0110】

本明細書で一般に使用される「薬学的に許容される」は、適正な医療判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比と釣り合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、またはその他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織、器官、および/または体液と接触させて使用するのに適した、化合物、材料、組成物、および/または剤形（dosage form）を指す。

【0111】

「薬学的に許容される塩」は、上記にて定義された、薬学的に許容されるおよび所望の薬理学的活性を保有する、本発明の化合物の塩を意味する。そのような塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸で；または1, 2 - エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、3 - フェニルプロピオン酸、4, 4' - メチレンビス(3 - ヒドロキシ - 2 - エン - 1 - カルボン酸)、4 - メチルピシクロ[2.2.2]オクタ - 2 - エン - 1 - カルボン酸、酢酸、脂肪族モノ - およびジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ヒドロキシナフトエ酸、乳酸、ラウリル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、o - (4 - ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、シュウ酸、p - クロロベンゼンスルホン酸、フェニル置換アルカン酸、プロピオン酸、p - トルエンスルホン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、第3級ブチル酢酸、トリメチル酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸で形成された、酸付加塩が含まれる。薬学的に許容される塩は、存在する酸性プロトンが無機または有機塩基と反応することが可能であるときに形成され得る塩基付加塩も含む。許容される無機塩基には、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム、および水酸化カルシウムが含まれる。許容される有機塩基には、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、およびN - メチルグルカミンなどが含まれる。本発明の任意の塩の一部を形成する特定の陰イオンまたは陽イオンは、塩が全体として薬理学的に許容される限り、重要ではないことを認識すべきである。薬学的に許容される塩と、その調製方法および使用方法の追加の例は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. StahlおよびC. G. Wermuth編、Verlag Helvetica Chimica Acta、2002年)に提示されている。

【0112】

「薬学的に許容される担体」、「薬物担体」、または単に「担体」は、化学剤の運搬、送達、および/または移送に関わる、活性成分の薬と共に製剤化された、薬学的に許容される物質である。薬物担体は、例えば薬物バイオアベイラビリティをモジュレートし、薬物代謝を減少させ、および/または薬物毒性を低減させる制御放出技法も含め、薬物の

10

20

30

40

50

送達および有効性を改善するのに使用されてもよい。いくつかの薬物担体は、特定の標的部位への薬物送達の有効性を増大させ得る。担体の例には：リボソーム、微小球（例えば、ポリ（乳酸 - グリコール酸共重合体）で作製される）、アルブミン微小球、合成ポリマー、ナノ繊維、タンパク質 - DNA 複合体、タンパク質複合体、赤血球、ピロソーム、およびデンドリマーが含まれる。

【0113】

「医薬薬物」（医薬品、医薬剤、医薬調製物、医薬組成物、医薬製剤、医薬製品、医薬品、薬、投薬（medication）、医薬、または単に薬物とも呼ばれる）は、疾患を診断し、治癒させ、処置し、または予防するのに使用される薬物である。活性成分（AI）（上記定義された）は、生物学的に活性な医薬薬物または農薬の成分である。活性医薬成分（API）およびバルク活性という類似の用語も薬に使用され、活性物質という用語は、農薬製剤に使用されてもよい。一部の投薬および農薬生成物は、1種よりも多くの活性成分を含有し得る。活性成分とは対照的に、不活性成分は、医薬品の文脈において通常は賦形剤（上記定義された）と呼ばれる。

10

【0114】

「予防」または「予防すること」は：（1）疾患のリスクがありおよび/または疾患への素因を有する可能性があるがまだ疾患の病理または徴候のいずれかまたは全てを経験しておらずまたは示してもいない、被験体または患者における疾患の発症の阻害、および/または（2）疾患のリスクがありおよび/または疾患への素因を有する可能性があるがまだ疾患の病理または徴候のいずれかまたは全てを経験しておらずまたは示してもいない、被験体または患者における疾患の病理または徴候の発症の遅延を含む。

20

【0115】

「プロドラッグ」は、本発明による阻害剤に、代謝的に *in vivo* で変換可能な化合物を意味する。プロドラッグ自体は、所与の標的タンパク質に関して活性を有していてもいなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物は、ヒドロキシ化合物に、*in vivo* で加水分解によって変換されるエステルとして投与されてもよい。ヒドロキシ化合物に、*in vivo* で変換され得る適切なエステルには、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、リン酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン - ビス - ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ - p - トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p - トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステル、およびアミノ酸のエステルなどが含まれる。同様に、アミン基を含む化合物は、アミン化合物に、*in vivo* で加水分解により変換されるアミドとして投与されてもよい。

30

【0116】

「立体異性体」または「光学異性体」は、同じ原子が同じその他の原子に結合されるがそれらの原子の立体配置が3次元で異なっている、所与の化合物の異性体である。「鏡像異性体」は、左手および右手のように互いの鏡像である所与の化合物の立体異性体である。「ジアステレオマー」は、鏡像異性体ではない所与の化合物の立体異性体である。キラル分子は、立体中心またはステレオジェン中心とも呼ばれるキラル中心を含有し、これは、必ずしも原子である必要はないが、任意の2個の基の相互交換が立体異性体をもたらすように基を保持する分子中の、任意の点である。有機化合物において、キラル中心は、典型的には炭素、リン、または硫黄原子であるが、その他の原子が有機および無機化合物の立体中心であることも可能である。分子は、複数の立体中心を有することができ、多くの立体異性体を得られる。その立体異性が4面体ステレオジェン中心（例えば、4面体炭素）に起因する化合物では、仮説上可能性のある立体異性体の総数が 2^n を超えない（式中、 n は、4面体立体中心の数である）。対称性を持つ分子は頻繁に、立体異性体の最大限可能な数よりも少ない。鏡像異性体の50:50混合物は、ラセミ混合物と呼ばれる。あるいは、鏡像異性体の混合物は、一方の鏡像異性体が50%よりも多い量で存在するよう

40

50

に、鏡像異性的に濃縮されている。典型的には、鏡像異性体および/またはジアステレオマーは、当技術分野で公知の技法を使用して分解または分離することができる。立体化学がまだ定義されていないキラリティーの任意の立体中心または軸に関し、キラリティーの立体中心または軸は、ラセミおよび非ラセミ混合物を含む、そのR体、S体で、またはR体およびS体の混合物として存在できることが企図される。本明細書で使用される「他の立体異性体を実質的に含まない」という語句は、組成物が、15%、より好ましくは10%、さらにより好ましくは5%、または最も好ましくは1%の別の立体異性体を含むことを意味する。

【0117】

「*in vivo*で水素に変換可能な置換基」は、加水分解および水素化分解を含むがこれらに限定されない酵素学的または化学的手段によって、水素原子に変換可能な任意の基を意味する。例には、加水分解性基、例えばアシル基、オキシカルボニル基を有する基、アミノ酸残基、ペプチド残基、*o*-ニトロフェニルスルフェニル、トリメチルシリル、テトラヒドロピラニル、およびジフェニルホスフィニルなどが含まれる。アシル基の例には、ホルミル、アセチル、およびトリフルオロアセチルなどが含まれる。オキシカルボニル基を有する基の例には、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル(-C(O)OC(CH₃)₃)、ベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、および-(*p*-トルエンスルホニル)エトキシカルボニルなどが含まれる。適切なアミノ酸残基には、Gly(グリシン)、Ala(アラニン)、Arg(アルギニン)、Asn(アスパラギン)、Asp(アスパラギン酸)、Cys(システイン)、Glu(グルタミン酸)、His(ヒスチジン)、Ile(イソロイシン)、Leu(ロイシン)、Lys(リシン)、Met(メチオニン)、Phe(フェニルアラニン)、Pro(プロリン)、Ser(セリン)、Thr(トレオニン)、Trp(トリプトファン)、Tyr(チロシン)、Val(バリン)、Nva(ノルバリン)、Hse(ホモセリン)、4-Hyp(4-ヒドロキシプロリン)、5-Hyl(5-ヒドロキシリシン)、Orn(オルニチン)、および-Alaの残基が含まれるが、これらに限定するものではない。適切なアミノ酸残基の例には、保護基で保護されたアミノ酸残基も含まれる。適切な保護基の例には、アシル基(ホルミルおよびアセチルなど)、アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよび*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルなど)、および*tert*-ブトキシカルボニル基(-C(O)OC(CH₃)₃)などを含む、ペプチド合成で典型的に用いられるものが含まれる。適切なペプチド残基には、2から5個のアミノ酸残基を含むペプチド残基が含まれる。これらのアミノ酸またはペプチドの残基は、D型、L型、またはこれらの混合物の立体化学配置で存在することができる。さらに、アミノ酸またはペプチド残基は、不斉炭素原子を有していてもよい。不斉炭素原子を有する適切なアミノ酸残基の例には、Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr、およびTyrの残基が含まれる。不斉炭素原子を有するペプチド残基には、不斉炭素原子を有する1個または複数の構成アミノ酸残基を有する、ペプチド残基が含まれる。適切なアミノ酸保護基の例には、アシル基(ホルミルおよびアセチルなど)、アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよび*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルなど)、および*tert*-ブトキシカルボニル基(-C(O)OC(CH₃)₃)などを含む、ペプチド合成で典型的に用いられるものが含まれる。「*in vivo*で水素に変換可能な」置換基のその他の例には、還元的に除去可能な水素化分解性基が含まれる。適切な、還元的に除去可能な水素化分解性基の例には、アリールスルホニル基(*o*-トルエンスルホニルなど)；フェニルまたはベンジルオキシで置換されたメチル基(ベンジル、トリチル、およびベンジルオキシメチルなど)；アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよび*o*-メトキシ-ベンジルオキシカルボニルなど)；および八口エトキシカルボニル基(, , -トリクロロエトキシカルボニルおよび -ヨードエトキシカルボニルなど)が含まれるが、これらに限定するものではない。

【0118】

10

20

30

40

50

「処置」または「処置すること」は、(1)疾患の病理または徴候を経験するまたは示す、被験体または患者における疾患を阻害すること(例えば、病理および/または徴候のさらなる発症を停止させる)、(2)疾患の病理または徴候を経験するまたは示す、被験体または患者における疾患を改善する(ameliorate)こと(例えば、病理および/または徴候を逆転させる)、および/または(3)疾患の病理または徴候を経験するまたは示す、被験体または患者における疾患の、任意の測定可能な低減を行うことを含む。

【0119】

本明細書で使用されるその他の略語は、下記の通りである：¹H NMRはプロトン核磁気共鳴であり、AcOHは酢酸であり、Ac₂Oは無水酢酸であり、ACNまたはCH₃CNはアセトニトリルであり、brはブロードであり、dは二重線であり、DCMはジクロロメタンであり、DIADはアゾジカルボン酸ジイソプロピルであり、DMAはN,N-ジメチルアセトアミドであり、DMFはN,N-ジメチルホルムアミドであり、DMSOはジメチルスルホキシドであり、EtOAcまたはEAは酢酸エチルであり、EtOHはエタノールであり、FAB MSは高速原子衝撃質量分光法であり、gはグラムであり、GC-MSはガスクロマトグラフ質量分光法であり、HOBtは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物であり、HPLCは高速液体クロマトグラフィーであり、Lはリットルであり、LAHはリチウムアルミニウム水和物であり、LC-MSは液体クロマトグラフ質量分光法であり、LDAはリチウムジイソプロピルアミドであり、LiHMDSはリチウムビス(トリメチルシリル)アミドであり、mは多重線であり、MeOHはメタノールであり、mgはミリグラムであり、mlはミリリットルであり、mLはミリリットルであり、MSは質量分光法であり、Nは規定であり、N₂は窒素であり、Na₂SO₄は硫酸ナトリウムであり、NMRは核磁気共鳴であり、PEは石油エーテルであり、qは五重線であり、rtは保持時間であり、tは三重線であり、THFはテトラヒドロフランであり、TLCは薄層クロマトグラフィーであり、は、反応混合物を加熱することを示す。

10

20

【0120】

上記定義は、本明細書に参照により組み込まれる参考文献のいずれかにおける定義との何等かの矛盾に対して優先するものである。しかし、ある特定の用語が定義されるという事実は、定義されていない任意の用語が不明確であることを示すとみなすべきではない。むしろ使用される全ての用語は、当業者が本開示の範囲および実施を理解することができるような用語で本開示について記述すると考えられる。

30

【実施例】

【0121】

VI. 実施例

下記の実施例は、本開示の好ましい実施形態を実証するために含まれる。後に続く実施例で開示される技術は、本開示の実践においてうまく機能するように本発明者らが発見した技術を表し、故に、その実践に好適なモードを構成するとみなされ得ることが、当業者にはわかるはずである。しかしながら、当業者ならば、本開示を考慮して、本開示の趣旨および範囲から逸脱することなく、開示される具体的な実施形態では多くの変更を行うことができ、類似または同様の結果を依然として得ることができることがわかるはずである。

40

【0122】

VII. 計測器および一般的な方法。

分析用HPLC分析はAgilent 1100システムで行い、LC-MS分析はAgilent 1100シリーズLC/MSD(G1946C)エレクトロスプレー質量分光計システムで実施した。逆相分取HPLC精製は、0.05%TFAを含有するアセトニトリル/水勾配を使用するBiota KPC-18-HS 120g SNAPカラム上およびRediSep Rf Gold C18カートリッジ上で、可変デュアル波長UV検出器を使用するBiota SP4 HPFCシステム上またはCombiflash Rf(Teledyne Isco)システム上のいずれかで行った。

50

順相分取 HPLC 精製は、Biotage KP-SIL SNAP カートリッジ上および Redi sep Rf シリカゲル (Isco) カートリッジ上で、可変デュアル波長 UV 検出器を使用する Biotage SP4 HPFC システム上または Combiflash Rf (Teledyne Isco) システム上のいずれかで行った。

【0123】

全ての最終化合物を、ダイオードアレイ検出器を備えた C18 分析カラムを使用する分析用 HPLC によって分析し、ピークを、それらの純度に関して 210、254、および 280 nm でモニターした。¹H および ¹⁹F NMR スペクトルを、広帯域 NMR プローブを備えた Bruker Avance-III / 400 MHz 分光計で、重水素化溶媒 (DMSO-d₆、CD₃OD、および CDCl₃) 中で記録した。重水素化溶媒のシグナルを内部基準として使用した。化学シフトは ppm () で表現し、カップリング定数 (J) はヘルツ (Hz) で報告する。反応は、別段の記載がない限り、乾燥窒素雰囲気下で行った。

10

【0124】

出発材料は、商業上の供給元から得られ、LC-MS 分析によりそれらの純度を検証した後に、さらなる精製を行うことなく使用した。溶媒は、分析グレードであり、供給されたままの状態で使用した。市販されていない出発材料は、文献の手順に従って合成され、さらなる精製後に使用され、¹H NMR および LC-MS 分析によってそれらの純度を検証した。

20

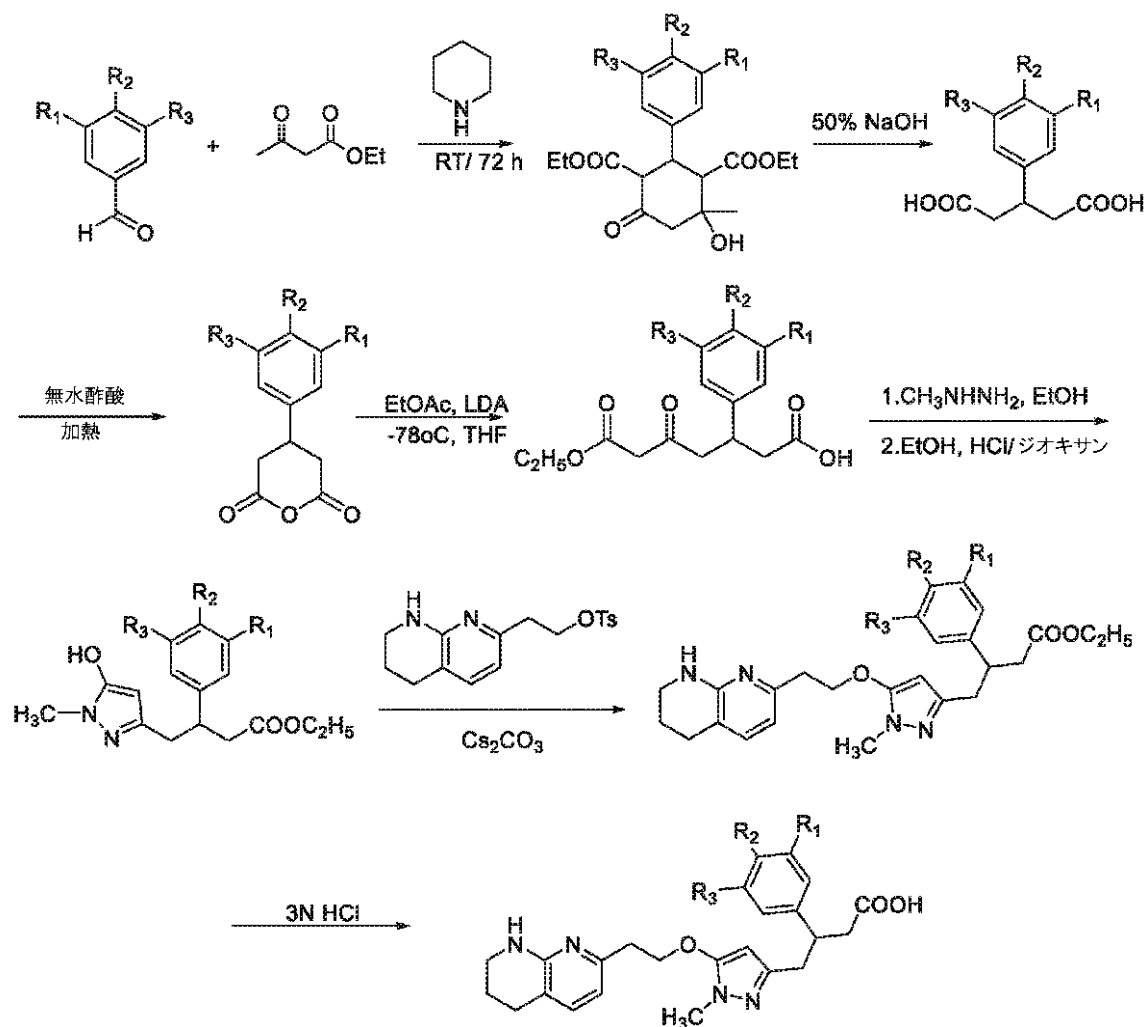
【0125】

VIII. 化合物の調製

スキーム 1

3 - (一および二置換フェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸を調製するための一般的手順

【化 3 6】



10

20

30

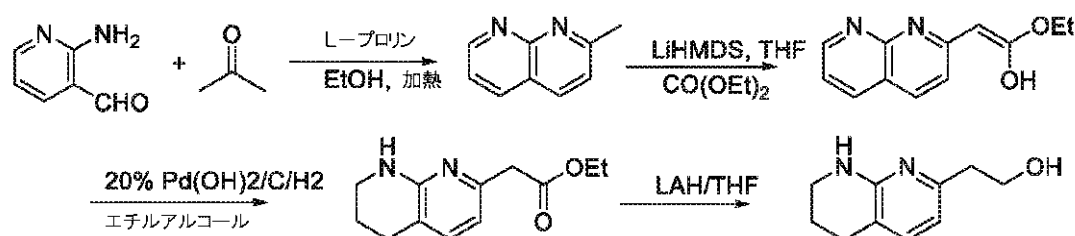
40

【 0 1 2 6】

(実施例 A)

スキーム 2 : 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イ
ル) エタノールの調製

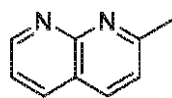
【化 3 7】



【 0 1 2 7】

ステップ 1 . 2 - メチル - 1 , 8 - ナフチリジンの調製

【化 3 8】



無水エチルアルコール (70 mL) 中の 2 - アミノピリジン - 3 - カルボキシアルデヒド (5 . 125 g 、 42 . 0 mmol) 、 アセトン (9 . 5 mL 、 126 . 0 mmol) 、 および L - プロリン (5 . 31 g 、 46 . 2 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下で終

50

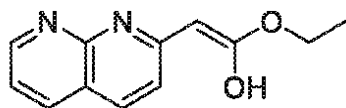
夜(15時間)加熱還流した。溶媒を真空中で蒸発させて、カナリア色の固体を得た。固体をジクロロメタン(50 mL)に溶解して白色の沈殿物を得、濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、合わせた濾液を真空中で蒸発させて、黄色がかった橙色の残留物を得た。固体をジクロロメタン(50 mL)に再溶解し、水で洗浄し(1×50 mL)、有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した(1×25 mL)。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し(1×50 mL)、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、くすんだ黄色の固体(6.04 g、収率99%)を得た。固体のGC-MS分析は、所望の生成物の質量： m/z 144 (M^+)； $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2$ の計算値：144.17を示す。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.83 (s, 3H), 7.38 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.09 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H). 試料の ^1H NMRスペクトルは、生成物の示唆された構造と一致していた。

10

【0128】

ステップ2. (E)-1-エトキシ-2-(1,8-ナフトリジン-2-イル)エタノールの調製

【化39】



窒素雰囲気下で-40の無水THF(140 mL)中の2-メチル-1,8-ナフトリジン(6.024 g、41.8 mmol)(ステップ1より)溶液に、THF(88.0 mL)中のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1.0 M溶液を添加し、反応混合物を-40で30分間攪拌して、血のように赤い溶液を得た。-40で30分間攪拌した後、ニートの炭酸ジエチル(5.60 mL)を、5分で溶液上に滴下添加し、反応混合物を0(氷浴)に温め、その温度で2時間攪拌して、濃い赤みがかった橙色の溶液を得た。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液(60.0 mL)でクエンチして、橙赤色の溶液を得、THFを真空中で除去して橙赤色の混合物を得た。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(3×50 mL)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 / MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、濃い橙赤色の結晶性固体(8.65 g)を得た。粗残留物を、Varian SF-40-120 g Super Flashシリカゲルカラムとn-ヘプタン中10~100%の酢酸エチルによる溶離とを使用して、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を黄色がかった橙色の結晶性固体(7.76 g、収率85%)として得た。固体のLC-MS分析は、所望の生成物の質量： m/z 217 ($M+H$)および m/z 239 ($M+Na$)； $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ の計算値：216.23を示す。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.89 (s, 1H), 6.77 (d, J = 9.38 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.46 (d, J = 9.36 Hz, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 11.80 (brs, 1H, -OH). 単離された生成物の ^1H NMRは、生成物の標準試料のデータと重ね合わせることが可能であった。

20

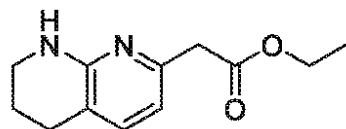
30

40

【0129】

ステップ3. エチル5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イルアセテートの調製

【化40】



無水エタノール(100 mL)中の(E)-1-エトキシ-2-(1,8-ナフチリジン-2-イル)エタノール(5.18 g、23.98 mmol)(ステップ2より)脱気

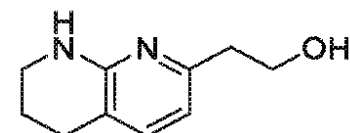
50

溶液に、水酸化パラジウムを担持する活性炭（1.44 g）を添加し、反応混合物を、水素ガスのバルーン下で終夜（16時間）、室温で撹拌した。反応混合物を、Celite（登録商標）のパッドに通して濾過して、 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ を除去した。残留物を無水エタノールで洗浄し（ $2 \times 25 \text{ mL}$ ）、濾液を真空中で蒸発させて黄色の粘性液体を得、淡黄色の固体（5.30 g、収率98%）にゆっくりと結晶化させた。生成物のLC-MS分析は、所望の生成物の質量： m/z 221（ $M+H$ ）； $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ の計算値：220.26を示す。生成物は、次のステップでそのまま使用されることになる。

【0130】

ステップ4. 2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エタノールの調製

【化41】



室温の窒素ガス雰囲気下で無水THF（95.0 mL）に、THF（95.0 mL）中のリチウムアルミニウム水素化物の1.0 M溶液を、撹拌しながら添加した。反応混合物の温度を15℃まで低下させ（氷水浴）、無水THF（50.0 mL）中のエチル2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）アセテート（ステップ3より）の溶液を、30分にわたり滴下添加して、黄色の溶液を得た。得られた反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し（塩水浴）、反応を、ブライン（25.0 mL）でゆっくりクエンチした。追加のTHF（30.0 mL）を、クエンチ中に添加して、エマルジョンを分解した。ブラインの添加が終了した後、反応混合物を室温で終夜撹拌した。無水硫酸ナトリウム（25.0 g）を上記反応混合物に添加し、混合物を室温でさらに30分間撹拌し、濾過した。固体塩残留物を酢酸エチルで洗浄した（ $3 \times 30 \text{ mL}$ ）。濾液を合わせ、濃縮して約150 mLにし、無水硫酸ナトリウムで再び乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させて、橙色の粘性液体（4.8063 g）を得た。粗生成物を、SF-40-120 g Super Flashシリカゲルカラムでのおよび酢酸エチル中の0~5%のメタノールによる溶離での、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を黄色の粘性液体（3.504 g、収率82%）として得た。精製された液体のLC-MS分析は、所望の生成物の質量： m/z 179（ $M+H$ ）； $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ の計算値：178.23を示す。液体は、冷蔵庫内で終夜保存することにより、凝固して淡黄色の蠟状/結晶性固体になった。

【0131】

（実施例1）

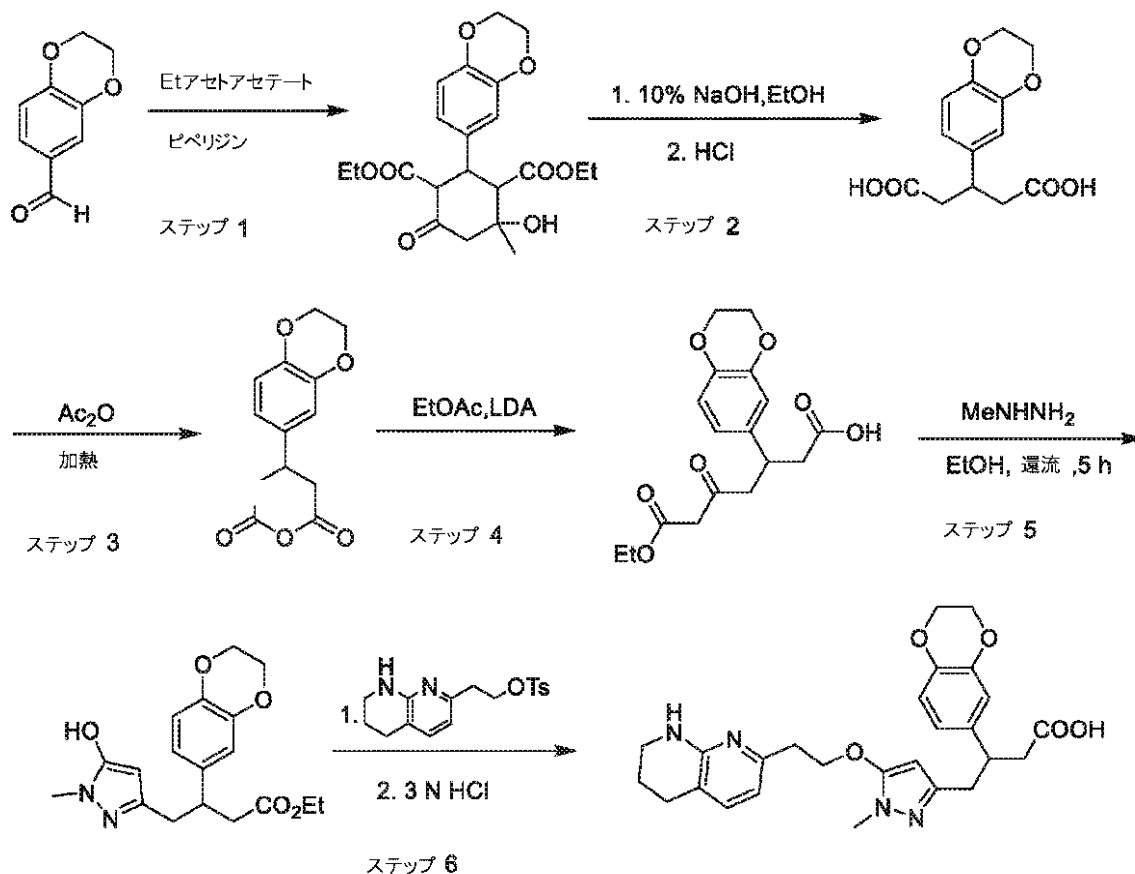
スキーム3: 3-（2, 3-ジヒドロベンゾ[*b*][1, 4]ジオキシン-6-イル）-4-（1-メチル-5-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エトキシ）-1*H*-ピラゾール-3-イル）ブタン酸の調製

10

20

30

【化 4 2】



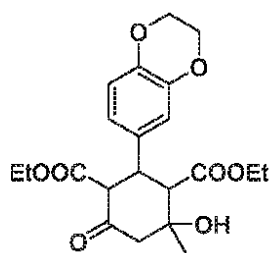
10

20

【 0 1 3 2】

ステップ 1 . ジエチル 2 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - オキソシクロヘキサン - 1 , 3 - ジカルボキシレートの調製

【化 4 3】



30

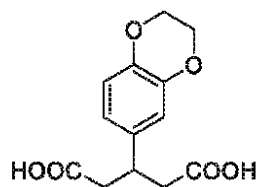
40

2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - カルバルデヒド (15 g 、 91 . 44 mmol) およびアセト酢酸エチル (41 . 6 g 、 320 . 04 mmol) の混合物の溶液に、ピペリジン (2 . 73 g 、 32 mmol) を、25℃で一度に添加した。次いで混合物を、25℃で72時間撹拌した。反応混合物を、EtOH (200 mL) で希釈し、-20℃に冷却し、濾過して、所望の生成物が白色の結晶性固体 (21 . 1 g 収率 57%) として得られた。

【 0 1 3 3】

ステップ 2 . 3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) ペンタン二酸の調製

【化 4 4】



EtOH (200 mL) 中のジエチル 2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - オキソシクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボキシレート (20.00 g、49.24 mmol) (ステップ 1 より) の溶液に、NaOH (3.94 g、98.48 mmol) を一度に添加した。混合物を、攪拌しながら 1.5 時間、100 に加熱した。反応混合物を 25 に冷却し、60 で、減圧下で濃縮した。上記残留物に、pH 1 になるまで濃 HCl を添加し、次いで混合物を水 (50 mL) に注ぎ、20 分間攪拌した。水性相を酢酸エチルで抽出した (3 × 100 mL)。合わせた有機相をブライン溶液で洗浄し (2 × 100 mL)、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させて、酸を茶色の固体 (10.00 g、収率 76.92%) として得た。

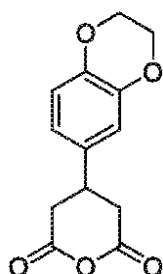
10

【0134】

ステップ 3. 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) ジヒドロ - 2H - ピラン - 2, 6 (3H) - ジオンの調製

20

【化 4 5】



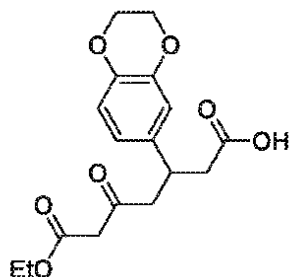
無水酢酸 (217.4 g、2.12 mol) 中の 3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) ペンタン二酸 (8 g、30.06 mmol) (ステップ 2 より) の溶液を、攪拌しながら 140 で 2.5 時間加熱した。混合物を 25 に冷却し、次いで真空中で蒸発させて、所望の生成物が茶色の油状物 (6.02 g、収率 80.04%) として得られた。

30

【0135】

ステップ 4. 3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 7 - エトキシ - 5, 7 - ジオキソヘプタン酸の調製

【化 4 6】



40

THF (50 mL) 中の 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) ジヒドロ - 2H - ピラン - 2, 6 (3H) - ジオン (6.00 g、24.19 mmol) (ステップ 3 より) の溶液に、LDA (5.18 g、48.38 mmol) を、N₂ 下で 2 分間にわたり -78 で滴下添加した。-60 で 1 時間攪拌後、乾燥 Et

50

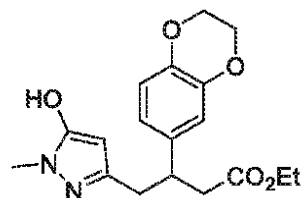
OA c (4 . 2 5 g、4 8 . 3 8 m m o l) を N_2 下で 2 分間にわたり - 7 8 で滴下添加した。反応混合物をさらに 5 時間、- 7 8 で撹拌した。T L C (P E : E t O A c = 2 0 : 1) は、出発材料が完全に消費されることを示した。反応を、p H = 1 になるまで 2 N H C l でクエンチし、次いで反応混合物を E t O A c で抽出した (3 × 8 0 m L) 。合わせた有機相を飽和ブライン溶液で洗浄し、無水 $N a_2 S O_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の生成物 (6 . 5 0 g、収率 8 0 . 0 %) が黄色の液体として得られ、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (P E : E A = 3 : 1) により精製した。

【 0 1 3 6 】

ステップ 5 . エチル 3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタノエートの調製

10

【 化 4 7 】



E t O H (1 2 0 m L) 中の 3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 7 - エトキシ - 5 , 7 - ジオキソヘプタン酸 (3 g、8 . 9 m m o l) (ステップ 4 より) の溶液に、メチルヒドラジン (4 5 0 . 3 4 m g、9 . 7 9 m m o l) を、 N_2 下で、4 0 で一度に添加した。次いで混合物を 1 0 0 で 5 時間撹拌した。T L C は、反応が終了したことを示した。混合物を 2 5 に冷却し、反応混合物を真空中で濃縮した。上記残留物に、E t O H (2 0 m L) およびジオキサン / H C l (2 0 m L) を添加し、得られた懸濁液を室温で 1 2 時間撹拌させ、次いで減圧下で濃縮して、所望の生成物 (2 . 2 g、収率 7 1 . 4 5 %) が黄色の油状物として得られ、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (D C M : E t O H = 8 : 1) により精製した。 1H N M R (4 0 0 M H z , C D C l _ 3) : 1.10 - 1.19 (m , 3 H) , 2.02 - 2.08 (m , 1 H) , 2.53 - 2.73 (m , 2 H) , 2.89 - 3.05 (m , 2 H) , 3.24 (s , 1 H) , 3.38 - 3.50 (m , 1 H) , 3.52 - 3.66 (m , 1 H) , 3.74 (br . s . , 2 H) , 3.95 - 4.07 (m , 2 H) , 4.16 - 4.23 (m , 4 H) , 5.78 (br . s . , 1 H) , 6.62 - 6.80 (m , 3 H) .

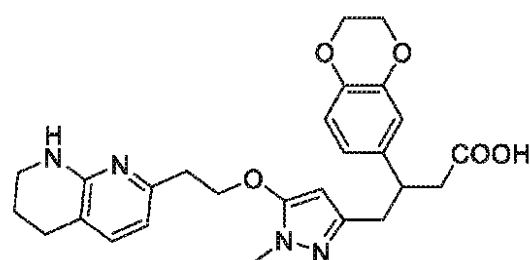
20

30

【 0 1 3 7 】

ステップ 6 . 3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製 (実施例 1)

【 化 4 8 】



40

C H _ 3 C N (1 0 m L) 中のエチル 3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタノエート (1 . 0 g、2 . 8 9 m m o l、1 . 0 0 当量) (ステップ 5 より) の溶液に、2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチ

50

ル 4 - メチルベンゼンスルホネート (9 6 0 m g 、 2 . 8 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量 ; 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エタノール (実施例 A 、 ステップ 4 より) と塩化トシルおよび塩基とを T H F 中で反応させることによって作製された) および Cs_2CO_3 (1 . 8 8 g 、 5 . 7 8 m m o l 、 2 . 0 0 当量) を添加し、次いで反応混合物を 8 0 ° で 8 時間撹拌させた。反応混合物を濾過して、不溶物を除去し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を 3 N H C l (1 0 m L) に懸濁し、次いでさらに 8 時間、 1 0 0 ° で撹拌させて、所望の生成物を得た。粗生成物を、逆相分取 H P L C により精製して、実施例 1 を黄色の油状物 (4 8 m g 、 収率 3 . 6 %) として得た。逆相分取 H P L C による液体の第 2 の精製および画分の凍結乾燥により、実施例 1 が無色の粉末 (2 3 . 2 m g) として得られた。固体の L C - M S 分析は、所望の生成物の質量 : m/z 4 7 9 (M + H) および m/z 5 0 1 (M + N a) ; $C_{26}H_{30}N_4O_5$ の計算値 : 4 7 8 . 5 4 を示した。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 1.75 - 1.86 (m, 2 H), 2.35 - 2.45 (m, 1 H), 2.62 (d, J = 7.53 Hz, 2 H), 2.73 (t, J = 5.77 Hz, 2 H), 3.11 (t, J = 6.02 Hz, 3 H), 3.15 - 3.23 (m, 2 H), 4.18 (s, 4 H), 4.32 (t, J = 6.15 Hz, 2 H), 5.49 (s, 1 H), 6.64 - 6.69 (m, 2 H), 6.69 - 6.74 (m, 2 H) 7.61 (d, J = 7.28 Hz, 1 H), 8.15 (br s, 1 H), 14.34-14.55 (m, 1 H).

10

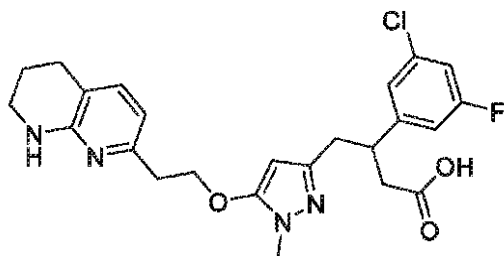
【 0 1 3 8 】

(実施例 2)

3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製

20

【 化 4 9 】



30

実施例 2 は、反応スキーム 3 において、必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - クロロ - 5 - フルオロベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、逆相分取 H P L C により精製し、画分を凍結乾燥した後、表題の化合物が無色の粉末 (3 9 . 4 m g) として得られた。固体の L C - M S 分析は、 r_t 、1 . 9 2 分で純度 > 9 8 % の所望の生成物を示し、所望の生成物の質量 : m/z 4 7 3 ($^{35}C^{1}M + H$)、 m/z 4 7 5 ($^{37}C^{1}M + H$)、 m/z 4 9 5 ($^{35}C^{1}M + N a$)、および m/z 4 9 7 ($^{37}C^{1}M + N a$) ; $C_{24}H_{26}ClFN_4O_3$ の計算値 : 4 7 2 . 9 4 を示した。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 1.81 (brs, 2 H), 2.54-2.64 (m, 2 H), 2.65- 2.77 (m, 5 H), 3.11 (brs, 3 H), 3.39 (brs, 6 H), 4.31 (brs, 2 H), 5.52 (s, 1 H), 6.66 (d, J = 6.78 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 9.91 Hz, 1 H), 7.16-7.22 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 6.15 Hz, 1 H), 8.13 (brs, 1 H), 14.32-14.57 (m, 1 H).

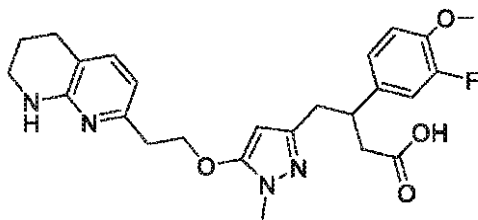
40

【 0 1 3 9 】

(実施例 3)

3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製

【化 5 0】



実施例 3 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - フルオロ - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、逆相分取 HPLC により精製し、画分を凍結乾燥した後、表題の化合物がクリーム色の粉末 (26.6 mg) として得られた。固体の LC-MS 分析は、rt、1.76 分で所望の生成物を示し、所望の生成物の質量： m/z 469 ($M+H$) および m/z 491 ($M+Na$)； $C_{25}H_{29}FN_4O_4$ の計算値：468.52 を示した。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.77 - 1.87 (m, 2 H), 2.54 - 2.69 (m, 3 H), 2.70 - 2.78 (m, 2 H), 3.09 (t, J = 6.09 Hz, 2 H), 3.17 - 3.29 (m, 1 H), 3.39 - 3.47 (m, 3 H), 3.78 (s, 4 H), 4.25 (t, J = 6.09 Hz, 2 H), 5.43 (s, 1 H), 6.69 (d, J = 7.28 Hz, 1 H), 6.95 - 7.06 (m, 2 H), 7.09 (dd, J = 12.86, 1.82 Hz, 1 H), 7.58 - 7.70 (m, 1 H), 8.26 (brs, 1 H).

10

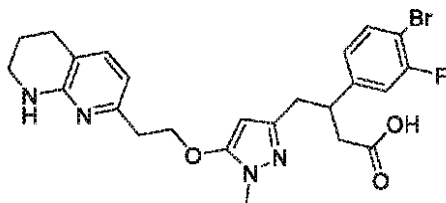
20

【0140】

(実施例 4)

3 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ブタン酸の調製

【化 5 1】



30

実施例 4 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - フルオロ - 4 - ブロモベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、逆相分取 HPLC により精製し、画分を凍結乾燥した後、実施例 5 がクリーム色の粉末 (84.7 mg) として得られた。固体の LC-MS 分析は、rt、1.93 分で所望の生成物を示し、所望の生成物の質量： m/z 517 (^{79}Br $M+H$)、 m/z 519 (^{81}Br $M+H$)、 m/z 539 (^{79}Br $M+Na$)、および m/z 541 (^{81}Br $M+Na$)； $C_{24}H_{26}BrFN_4O_3$ の計算値：517.39 を示した。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.88 - 2.02 (m, 2 H), 2.46 - 2.72 (m, 2 H), 2.78 (d, J = 5.84 Hz, 2 H), 2.86 - 3.02 (m, 2 H), 3.15 (brs, 2 H), 3.51 (brs, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 4.39 (brs, 2 H), 5.66 (s, 1 H), 6.43 (d, J = 6.97 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J = 18.65, 8.29 Hz, 2 H), 7.34 - 7.50 (m, 2 H), 9.13 (brs, 3 H), 9.59 - 9.94 (m, 1 H), 15.27 (brs, 1 H).

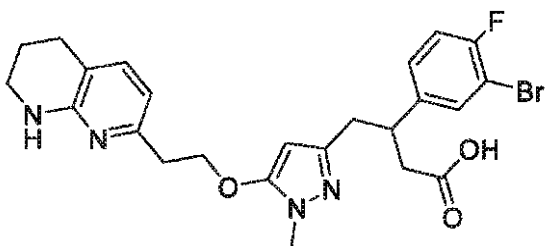
40

【0141】

(実施例 5)

3 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ブタン酸の調製

【化 5 2】



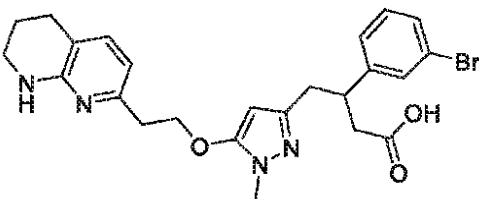
実施例 5 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - プロモ - 4 - フルオロベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、逆相分取 HPLC により精製し、画分を凍結乾燥した後、表題の化合物がクリーム色の粉末 (93.2 mg) として得られた。固体の LC-MS 分析は、rt、1.91 分で所望の生成物を示し、所望の生成物の質量： m/z 517 ($^{79}\text{Br M} + \text{H}$)、 m/z 519 ($^{81}\text{Br M} + \text{H}$)、 m/z 539 ($^{79}\text{Br M} + \text{Na}$)、および m/z 541 ($^{81}\text{Br M} + \text{Na}$)； $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{BrFN}_4\text{O}_3$ の計算値：517.39 を示した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.87 - 1.99 (m, 2 H), 2.55 - 2.72 (m, 2 H), 2.77 (t, $J = 5.83$ Hz, 2 H), 2.86 - 3.06 (m, 2 H), 3.13 (t, $J = 5.90$ Hz, 2 H), 3.38 - 3.45 (m, 1 H), 3.49 (brs, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 4.37 (t, $J = 6.02$ Hz, 2 H), 5.68 (s, 1 H), 6.43 (d, $J = 7.15$ Hz, 1 H), 6.97 - 7.04 (m, 1 H), 7.13 (brs, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.37 (d, $J = 7.15$ Hz, 2 H), 9.67 (brs, 1 H), 15.03 (brs, 1 H).

【0142】

(実施例 6)

3 - (3 - プロモフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ブタン酸の調製

【化 5 3】



実施例 6 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - プロモベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、逆相分取 HPLC により精製し、画分を凍結乾燥した後、表題の化合物がクリーム色の粉末 (64.9 mg) として得られた。固体の LC-MS 分析は、rt、1.89 分で所望の生成物を示し、所望の生成物の質量： m/z 499 ($^{79}\text{Br M} + \text{H}$)、 m/z 501 ($^{81}\text{Br M} + \text{H}$)、 m/z 521 ($^{79}\text{Br M} + \text{Na}$)、および m/z 523 ($^{81}\text{Br M} + \text{Na}$)； $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{O}_3$ の計算値：499.40 を示した。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 1.96 (brs, 2 H), 2.61 - 2.79 (m, 2 H), 2.84 (brs, 2 H), 2.93 - 3.09 (m, 1 H), 3.11 - 3.27 (m, 3 H), 3.52 (brs, 3 H), 3.61 - 3.78 (m, 3 H), 4.58 (brs, 2 H), 6.14 (brs, 1 H), 6.73 (d, $J = 6.40$ Hz, 1 H), 7.26 (brs, 2 H), 7.39 (d, $J = 6.41$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.63 (d, $J = 5.65$ Hz, 1 H).

【0143】

以下の実施例 7、8、9、および 12 は、N, N - ジメチルアセトアミド中でのシアン化亜鉛との置換反応によって合成した。実施例 5、4、11、および 6 は、それぞれ反応用の前駆体として使用した。

10

20

30

40

50

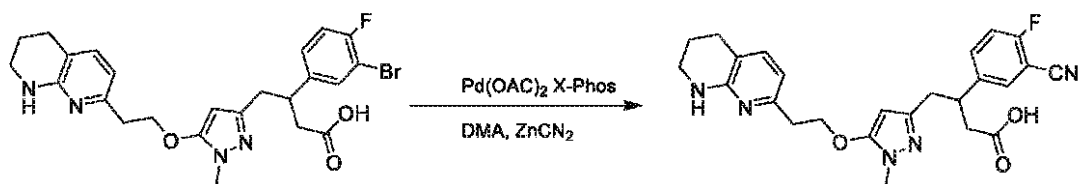
【 0 1 4 4 】

(実施例 7)

3 - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製

スキーム 4

【 化 5 4 】



実施例 5

実施例 7

10

20

30

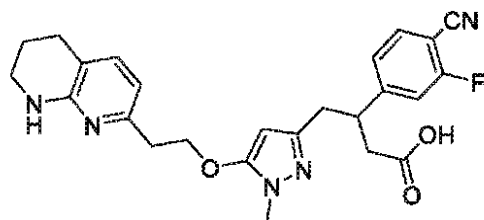
無水 N , N - ジメチルアセトアミド (DMA) (5 0 m L) を、使用前に 3 0 分間高真空下で脱気し、N₂ で交互に入れ替えた。丸底フラスコに Pd (O A c)₂ (1 . 5 g 、 6 . 8 m m o l) および X - p h o s (6 . 3 8 g 、 0 . 4 3 9 m m o l) を、N₂ 雰囲気下に入れ、その後、脱気した DMA を入れた。次いで混合物を、8 0 ° で 6 0 分間加熱して、濃色の溶液を得た。第 2 の丸底フラスコに、実施例 5 (5 0 0 m g 、 0 . 9 1 9 m m o l) 、Z n (C N)₂ (1 1 8 m g 、 1 . 0 1 m m o l) 、および Z n (5 m g 、 c a t .) を N₂ 雰囲気下に入れ、脱気した DMA (5 m L) を入れた。触媒溶液を上記溶液に 2 5 ° で添加し、得られた混合物を 9 0 ° で 1 時間加熱した。反応混合物を 2 5 ° に冷却し、溶媒を真空蒸発させることによって除去した。残留物を、水 (2 0 m L) と酢酸エチル (2 0 m L) との間で分配した。混合物を、最初に C e l i t e (登録商標) に通して濾過し、次いで層を分離した。水性層を酢酸エチルで抽出し (3 × 2 0 m L) 、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂ S O₄ で乾燥させ、次いで溶媒を真空中で蒸発させた。粗残留物に、3 N の L i O H 水溶液 (1 0 m L) を添加し、反応混合物を 1 0 0 ° で 8 時間撪拌させた。粗残留物を逆相分取 H P L C により精製し、凍結乾燥後に実施例 7 が黄色の油状物 (1 0 0 . 0 m g) として得られた。逆相分取 H P L C による液体の第 2 の精製および画分の凍結乾燥により、表題の化合物がクリーム色の粉末として得られた。固体の L C - M S 分析は、r t、1 . 8 0 分で所望の生成物を示し、所望の生成物の質量 : m / z 4 6 4 (M + H) 、および m / z 4 8 6 (M + N a) ; C₂₅ H₂₆ N₅ O₃ の計算値 : 4 6 3 . 5 0 を示した。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) : 1 . 7 8 - 1 . 8 6 (m , 2 H) , 2 . 3 3 (b r s , 1 H) , 2 . 5 5 - 2 . 7 0 (m , 3 H) , 2 . 7 1 - 2 . 7 8 (m , 3 H) , 3 . 1 0 (t , J = 6 . 1 5 H z , 2 H) , 3 . 3 7 (b r s , 5 H) , 4 . 2 8 (t , J = 6 . 2 7 H z , 2 H) , 5 . 4 4 (s , 1 H) , 6 . 6 7 (d , J = 7 . 4 0 H z , 1 H) , 7 . 4 1 (t , J = 9 . 1 6 H z , 1 H) , 7 . 6 1 - 7 . 6 7 (m , 2 H) , 7 . 8 1 - 7 . 8 7 (m , 1 H) , 7 . 9 8 (b r s , 1 H) 1 3 . 9 5 - 1 4 . 0 7 (m , 1 H) .

【 0 1 4 5 】

(実施例 8)

3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製

【 化 5 5 】



40

50

実施例 8 は、前駆体として実施例 4 を使用して、実施例 7 (スキーム 4) に類似した手法で調製した。粗生成物を、逆相分取 HPLC により精製し、画分を凍結乾燥した後、所望の表題の化合物が無色の粉末 (30.7 mg) として得られた。固体の LC-MS 分析は、rt、1.79 分で所望の生成物を示し、所望の生成物の質量: m/z 464 ($M+H$)、および m/z 486 ($M+Na$) ; $C_{25}H_{26}N_5O_3$ の計算値: 463.50 を示した。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.79 - 1.86 (m, 2 H), 2.53 - 2.70 (m, 3 H), 2.70 - 2.79 (m, 4 H), 3.08 (t, $J=5.96$ Hz, 2 H), 3.33 - 3.45 (m, 8 H), 4.23 (t, $J=6.09$ Hz, 2 H), 5.43 (s, 1 H), 6.68 (d, $J=7.28$ Hz, 1 H), 7.28 (dd, $J=8.09$ and 1.32 Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=10.16$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=7.40$ Hz, 1 H), 7.80 (t, $J=7.53$ Hz, 1 H) 8.08 (brs, 1 H).

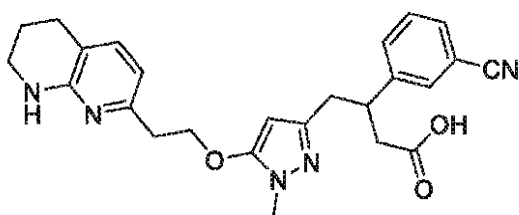
10

【0146】

(実施例 9)

3 - (3 - シアノフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ブタン酸の調製

【化 56】



20

実施例 9 は、前駆体として実施例 6 を使用して、実施例 7 (スキーム 4) に類似した手法で調製した。粗生成物を、逆相分取 HPLC により精製し、画分を凍結乾燥した後、所望の表題の化合物が無色の粉末 (65.5 mg) として得られた。固体の LC-MS 分析は、rt、1.72 分で所望の生成物を示し、所望の生成物の質量: m/z 446 ($M+H$)、および m/z 468 ($M+Na$) ; $C_{25}H_{27}N_5O_3$ の計算値: 445.51 を示した。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.78 - 1.86 (m, 2 H), 2.52 - 2.62 (m, 3 H), 2.63 - 2.78 (m, 6 H), 3.08 (t, $J=6.09$ Hz, 2 H), 3.31 - 3.38 (m, 4 H), 3.39 - 3.47 (m, 3 H), 4.24 (t, $J=6.15$ Hz, 4 H), 5.42 (s, 1 H), 6.68 (d, $J=7.28$ Hz, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 1 H), 7.58 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=7.40$ Hz, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 8.17 (brs, 1 H).

30

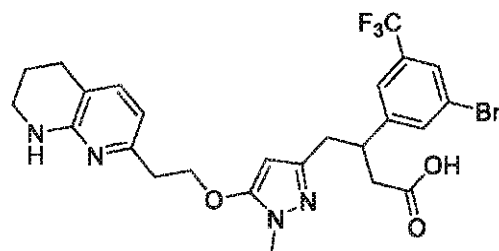
【0147】

(実施例 10)

3 - (3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ブタン酸の調製

【化 57】

40



実施例 10 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物は、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini C1

50

8 250 × 50 10 μ; 移動相: [水 (0.225% F A) - A C N]; B %: 15% ~ 45%、11.2 分) により精製した。H P L C 流出物を凍結乾燥することにより、表題の化合物が白色の固体 (29 mg) として、および回収された出発エステル (115 mg) が得られた。3 - [3 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸 (29 mg、51 μmol、収率 12%、純度 99.5%) が白色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

ppm 1.84 - 1.92 (m, 2 H) 2.53 - 2.63 (m, 1 H) 2.64 - 2.87 (m, 5 H) 2.94 - 3.09 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 5 H) 3.46 - 3.56 (m, 1 H) 4.30 (t, J=6.39 Hz, 2 H) 5.48 (s, 1 H) 6.50 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H).

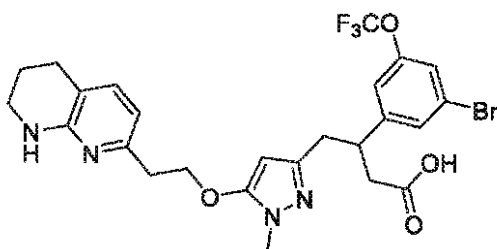
10

【0148】

(実施例 11)

3 - (3 - プロモ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製

【化 58】



20

実施例 11 は、表題の化合物の直接前駆体としてエチル 3 - [3 - プロモ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエートと共に、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - プロモ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物は、分取 H P L C (T F A 条件: カラム: B o s t o n pH - 1 e x 150 × 25 10 μm; 水 (0.1% T F A) - A C N 22 ~ 52; 勾配時間 (分): 8; 流量 (m L / 分) 2) により精製した。表題の化合物が、黄色の固体として得られた [L C - M S (E S 7911 - 26 - P 1 E)、¹H NMR (E S 7911 - 26 - P 1 A__01)、¹⁹F NMR (E S 7911 - 26 - P 1 A__02)、C O S Y (E S 7911 - 26 - P 1 C)]。固体の L C - M S 分析は、所望の生成物の質量: m / z 583.0 (M + H) を示した;¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 7.60 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J=1.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.68 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 6H), 3.16 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 3H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 2H).

30

40

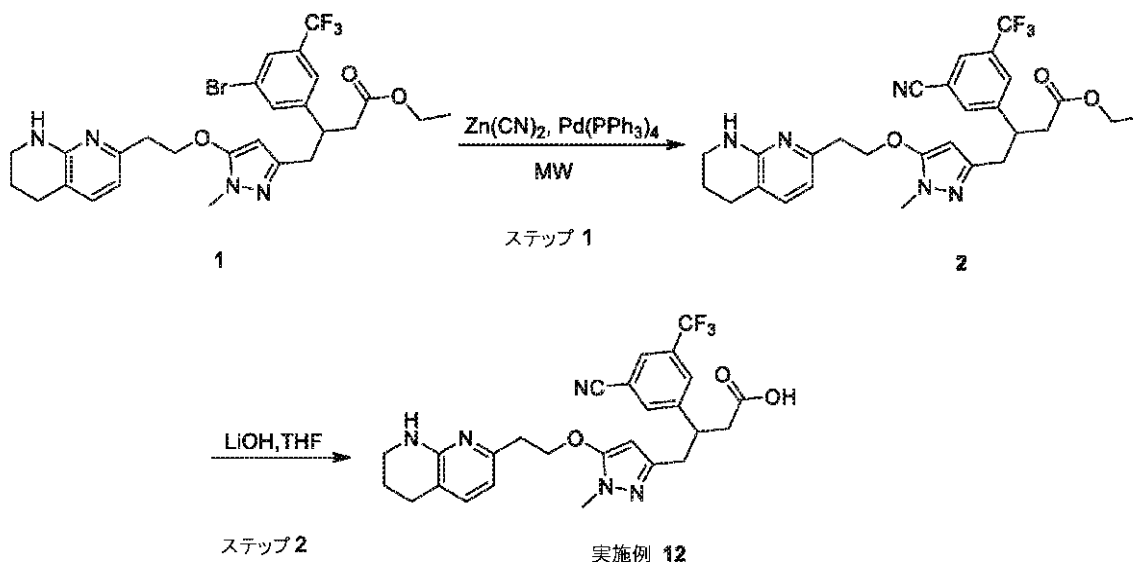
【0149】

(実施例 12)

3 - (3 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製

スキーム 5

【化 5 9】



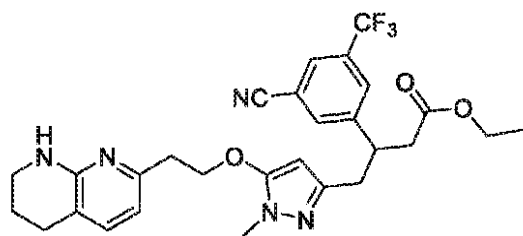
10

【 0 1 5 0】

ステップ 1 . エチル 3 - (3 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ブタノエートの調製

20

【化 6 0】



30

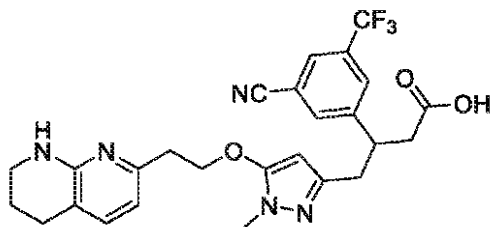
25 mL のマイクロ波バイアル中の DMF (8 mL) 中のエチル 3 - [3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エトキシ]ピラゾール - 3 - イル]ブタノエート (343 mg、576 μmol 、1 当量 実施例 10 の表題の化合物の直接前駆体) およびジシアノ亜鉛 (203 mg、1.73 mmol、110 μL 、3 当量) の混合物を、排気し、 N_2 を再充填した (3 \times)。パラジウムトリフェニルホスファン (67 mg、58 μmol 、0.1 当量) を添加した。反応バイアルを密閉し、反応混合物を再び脱気し、 N_2 で再充填し (3 \times)、次いで 120 $^\circ\text{C}$ で 90 分間、マイクロ波照射の下で撹拌した。溶媒を真空下で除去して、灰色のゴム状物を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 12 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、35 mL / 分で溶離液 0 ~ 80 % 酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製して、所望の物質を茶色のゴム状物 (181 mg) として得た。LCMS は、純度が 77.5 % であることを示した。固体の LC - MS 分析は、所望の生成物の質量 : m/z 542 ($M + H$) ; $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ の計算値 : 541.23 を示した。

40

【 0 1 5 1】

ステップ 2 . 3 - (3 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ブタン酸の調製

【化 6 1】



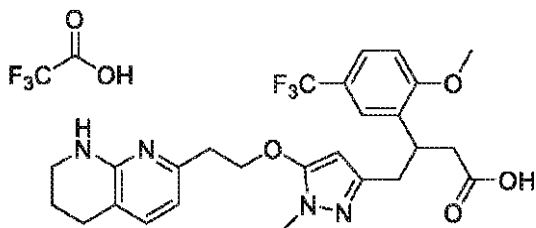
THF (3 mL) および MeOH (1 mL) の混合物中のエチル 3 - [3 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エトキシ]ピラゾール - 3 - イル]ブタノエート (90 mg、166 μ mol、1 当量) の攪拌溶液に、H₂O (2 mL) 中の LiOH \cdot H₂O (50 mg、1.19 mmol、7.17 当量) の溶液を添加し、25 で 3 時間、攪拌を維持した。有機溶媒を真空下で除去し、残留水溶液を 1 mL の AcOH で pH < 7 に酸性化した。溶媒を、真空下で蒸発乾固し、次いで MeOH (5 mL) に再懸濁し、2 分間攪拌した。非溶解沈殿物を濾別し、濾液を分取 HPLC (カラム: Boston Green ODS 150 \times 30 5 μ ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 28% ~ 38%、8 分) により精製した。HPLC 流出液を凍結乾燥して、表題の化合物を白色の固体 (43 mg、69 μ mol、収率 41%、純度 100%、TFA) として得た。固体の LC-MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 514 (M + H); C₂₆H₂₆F₃N₅O₃ の計算値: 513.20 を示した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 1.95 (dd, J=6.50, 5.18 Hz, 2 H) 2.68 - 2.86 (m, 5 H) 2.90 (d, J=6.61 Hz, 1 H) 3.15 (t, J=5.95 Hz, 2 H) 3.43 (s, 3 H) 3.45 - 3.52 (m, 2 H) 3.52 - 3.63 (m, 1 H) 4.31 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 5.48 (s, 1 H) 6.69 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=7.50 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.89 (d, J=13.23 Hz, 2 H); ¹⁹F NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm -64.44, -77.33.

【0152】

(実施例 13)

3 - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ブタン酸トリフルオロアセテートの調製

【化 6 2】



実施例 13 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Boston Green ODS 150 \times 30 5 μ ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 20% ~ 50%、8 分) により精製した。表題の化合物 (120 mg、189 μ mol、収率 55%、純度 99.6%、TFA 塩) が白色の固体として得られ、これを LCMS、HPLC、¹H NMR、および ¹⁹F NMR により確認した。固体の LC-MS 分析は、所望の質量: m/z 519.0 (M + H); C₂₆H₂₉N₄O₄F₃ の計算値: 518.53 を示した。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 H

z, 1H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 3.47-3.53 (m, 5H), 3.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86-2.97 (m, 2H), 2.82 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65-2.78 (m, 2H), 1.95 (quin, J = 6.0 Hz, 2H). ^{19}F NMR (CD_3OD , 376MHz) -62.86 (s, 1F), -77.37 (s, 1F).

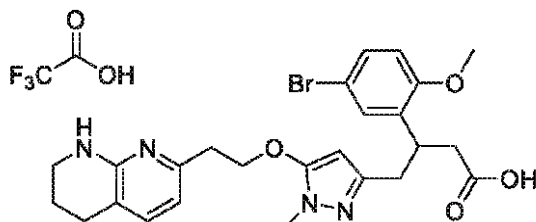
【0153】

(実施例14)

3-(5-ブromo-2-メトキシフェニル)-4-(1-メチル-5-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)ブタン酸トリフルオロアセテートの調製

10

【化63】



実施例14は、反応スキーム3で必要とされるベンズアルデヒドとして5-ブromo-2-メトキシ-ベンズアルデヒドを使用して、実施例1に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取HPLC(カラム: Boston Green ODS 150×30 5μ; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 20%~50%、8分)により精製した。表題の化合物(190mg、293μmol、収率84%、純度99.4%、TFA)が白色の固体として得られ、これをLCMS(m/z 529.0(M+H))、HPLC、 ^1H NMR、および ^{19}F NMRにより確認した。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 3.47-3.53 (m, 5H), 3.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85-2.94 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.61-2.73 (m, 2H), 1.95 (quin, J = 6.0 Hz, 2H), ^{19}F NMR (CD_3OD , 376MHz) -77.32 (br s, 1F).

20

30

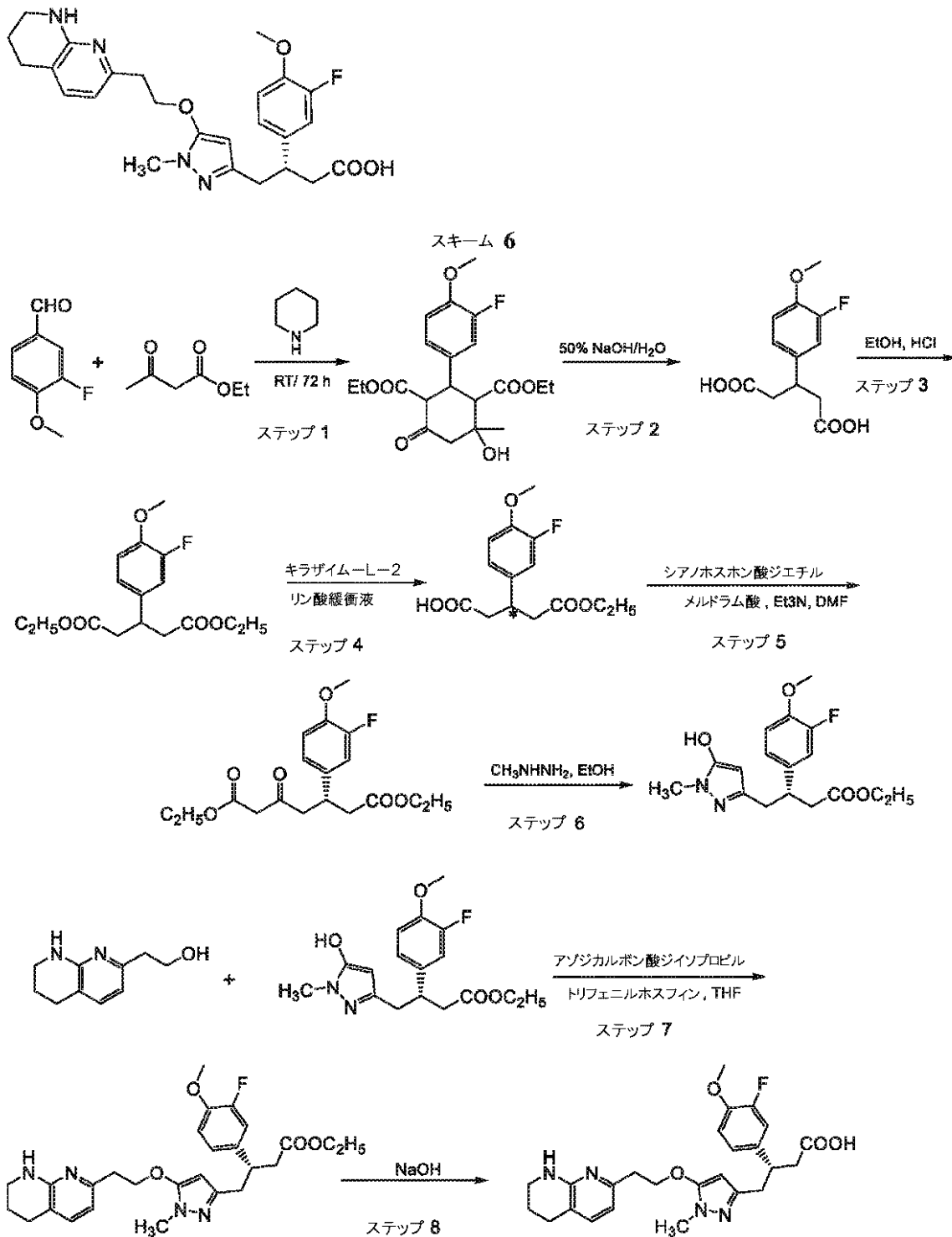
【0154】

(実施例15)

(3S)-3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-メチル-5-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)ブタン酸の調製

【0155】

【化 6 4】



【 0 1 5 6 】

ステップ 1 . ジエチル 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - オキソ - シクロヘキサン - 1 , 3 - ジカルボキシレート の調製

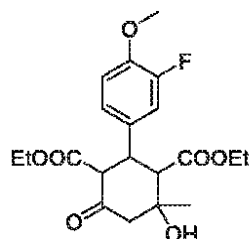
10

20

30

40

【化 6 5 - 1】



ピペリジン (310 μ L、3.13 mmol) を、3-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (5.0 g、31.14 mmol) およびアセト酢酸エチル (8.75 g、67.21 mmol) の混合物の溶液に添加した。反応混合物を室温で72時間攪拌して淡黄色の微結晶性固体を得た。粗生成物は、固体を沸騰している無水エチルアルコール (70 mL) に溶解し、黄色の溶液を室温まで冷却することによって再結晶させて、淡黄色の結晶性固体を得た。固体を濾過し、無水エチルアルコールで洗浄し (2 \times 100 mL)、真空中で乾燥することにより、無色の結晶性固体 (9.59 g、収率78%) が得られた。固体の LC-MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 397 (M+H)、 m/z 419 (M+Na)、および m/z 815 (2M+Na); $C_{20}H_{25}FO_7$ の計算値: 396.41 を示した。

【化 6 5 - 2】

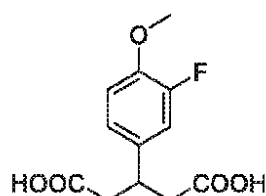
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.89 (t, J = 7.09 Hz, 3 H, CH_3 - CH_2 -), 0.98 (t, J = 7.09 Hz, 3 H, CH_3 - CH_2 -), 1.24 (s, 3 H, CH_3 -), 2.33 (d, J = 3.45 Hz, 1 H, -CH-), 2.88 (d, J = 13.45 Hz, 1 H, -CH-), 3.27 (d, J = 11.98 Hz, 1 H, -CH-) 3.78 (s, 3 H, -O- CH_3), 3.79 - 3.97 (m, 6 H, 2 \times - CH_2 - CH_3 + - CH_2 -C(CH_3)OH), 4.94 (s, 1 H, -OH), 6.99 - 7.11 (m, 2 H, H-5, H-6), 7.16 - 7.22 (m, 1 H, H-2).

生成物の 1H NMR スペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

【0157】

ステップ 2. 3-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)ペンタン二酸の調製

【化 6 6 - 1】



無水エチルアルコール (50.0 mL) 中のステップ 1 からジエチル 2-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-6-オキソ-シクロヘキサン-1,3-ジカルボキシレート (4.05 g、10.22 mmol) の懸濁液に、50%の水酸化ナトリウム溶液 (20 mL) を添加し、反応混合物を、還流条件下で1時間加熱して、ベージュ色の懸濁液を得た。1.5時間後、反応混合物を室温まで冷却し、エタノールを真空中で蒸発させて、水に懸濁させた茶色の沈殿物を得た。酢酸エチル (75 mL) を上記溶液に添加し、室温で30分間攪拌した。水性層および有機層を分離した。水性層を酢酸エチルで洗浄して (1 \times 25 mL)、残留副産物を除去した。水性層を、濃 HCl で、pH = 1 になるまで酸性化した。溶媒を真空中で蒸発させて、無色からクリーム色の固体を得た。固体を濾過し、水で洗浄し (2 \times 10 mL)、真空中で乾燥して、クリーム色から黄色の結晶性固体 (2.08 g、79%) を得た。固体の LC-MS 分析は、rt 1.51 分で所望の生成物を示し、所望の生成物の質量: m/z 239 (M+H- H_2O)、 m/z 257 (M+H) および m/z 279 (M+Na); C_{12}

$H_{13}FO_5$ の計算値：256.23を示した。

【化66-2】

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ

2.48 (dd, $J = 15.90$ Hz and 8.80 Hz, 2H, $-CH-CH_2-COOH$, DMSOピークの下に一部隠れている), 2.61 (dd, $J = 15.90$ Hz and 8.80 Hz, 2H, $HOOC-CH_2-CH-$), 3.34-3.39 (m, 1H, 水ピークの下に一部隠れている), $-CH-CH_2-COOH$), 3.79 (s, 3H, CH_3O-), 6.98-7.08 (dd/m, 2H, H-5 and H-6), 7.13 (dd, $J = 12.84$ and 1.83 Hz, Hz, 1H, H-2), 12.07 (s, 2H, $2 \times -COOH$);

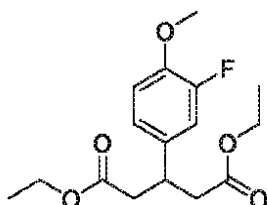
10

生成物の 1H NMRスペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

【0158】

ステップ3. ジエチル3-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)ペンタンジオエートの調製

【化67-1】



20

無水エタノール(25 mL)中のステップ2からの3-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)ペンタン二酸(2.04 g、7.94 mmol)の溶液に、ジエチルエーテル(20 mL)中の2.0 MのHCl溶液を添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌して、黄色がかった橙色の溶液を得た。真空中での溶媒の蒸発により、黄色の粘性液体が得られた。残留物を、水(50 mL)と酢酸エチル(50 mL)との間で分配した。水性および有機層を分離した。有機層を、 $NaHCO_3$ の飽和溶液(1 x 10 mL)、ブライン(1 x 25 mL)で洗浄し、無水硫酸で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、黄色がかった橙色の粘性液体(2.382 g、収率96%)を得た。液体のLC-MS分析は、rt 2.42分で所望の生成物を示し、所望の生成物の質量： m/z 267 ($M+H-C_2H_5O-$)、 m/z 313 ($M+H$)、 m/z 335 ($M+Na$)； $C_{16}H_{21}FO_5$ の計算値：312.34を示した。

30

【化67-2】

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H,

$2 \times CH_3-CH_2-$), 2.53-2.74 (m, 4H, $2 \times -CH_2-C=O-$), 3.59 (t, $J = 7.58$ Hz, 1H, $-CH_2-CH-CH_2-$), 3.86 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.99-4.12 (m, 4H, $2 \times CH_3-CH_2-O-$), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H).

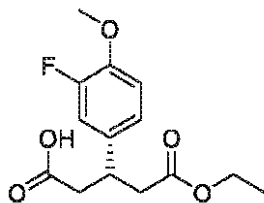
40

化合物の 1H NMRスペクトルは、生成物の示唆された構造と一致していた。

【0159】

ステップ4. (S)-5-エトキシ-3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-オキソペンタン酸の調製

【化 6 8 - 1】



28 mMの KH_2PO_4 溶液中のステップ3からのジエチル3-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)ペンタンジオエート(2.356 g、7.52 mmol)の懸濁液を、室温で撹拌した。水性相のpHを、1 Nの NaOH 溶液および50 mMの KH_2PO_4 溶液を添加することによって、pH 7.30に調整した。*Candida antarctica*からのリパーゼアクリル樹脂(203.0 mg)を添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。終夜撹拌(17時間)した後のクリーム色から黄色の懸濁液、反応混合物のLC-MS分析は、所望の生成物を r_t 1.98分(48%)で、未反応の出発材料を r_t 2.42分(52%)で示した。46時間後、リパーゼアクリル樹脂ビーズのさらに一部(142.0 mg)を添加し、反応混合物のpHを、1 N NaOH 溶液によって7.30に調整し、反応混合物を室温で撹拌した。6日間(138時間)撹拌した後の反応混合物のLC-MS分析は、所望の生成物を r_t 1.97分(>98%)で、未反応の出発材料を r_t 2.41分(<2%)で示した。144時間後、反応混合物をWhatman#1濾紙で濾過して、リパーゼアクリル樹脂を除去した。濾液のLC-MS分析は、所望の生成物を r_t 1.97分(>99%)で、未反応の出発材料のベースライントレースを r_t 2.41分(<1%)で示した。LC-MS分析は、所望の生成物の質量： m/z 267 ($M+H-H_2O$)、 m/z 285 ($M+H$)および m/z 307 ($M+Na$)；かなり純粋な反応混合物も示した。濾液を3 N HCl (5 mL)で酸性化して、無色の懸濁液を得た。懸濁液を固体の塩化ナトリウムで飽和させることにより、無色のゴム状懸濁液が得られた。塩化ナトリウムを濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出した(2×50 mL)。酢酸エチル層をブラインで洗浄し(2×50 mL)、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させることにより、淡黄色の粘性油状物が得られ、ゆっくりと凝固し始めることにより淡黄色の結晶性固体(2.14 g、収率99%)になった。固体のLC-MS分析は、所望の生成物を r_t 1.97分で示し、所望の生成物の質量： m/z 267 ($M+H-H_2O$)、 m/z 285 ($M+H$)および m/z 307 ($M+Na$)； $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FO}_5$ の計算値：284.28を示した。

【化 6 8 - 2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.18 (t, $J=7.09$ Hz, 3

H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CO-}$), 2.53-2.82 (m, 4H, $2\times\text{-CH}_2\text{-}$), 3.59 (quin/m, 1H, $\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-}$), 3.87

(s, 3H, -O-CH_3), 4.06 (qd, $J=7.09$ and 1.22 Hz, 2 H), 6.86-6.92 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 2

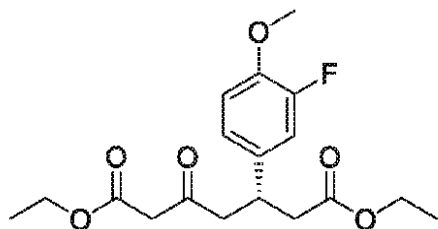
H),

-COOHピークはベースラインの下に隠れていた。生成物の ^1H NMRスペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

【0160】

ステップ5. ジエチル(3S)-3-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-5-オキソ-ヘプタンジオエートの調製

【化 6 9 - 1】



窒素雰囲気下および 0 の無水 DMF (15.0 mL) 中のステップ 4 からの (S) - 5 - エトキシ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 - オキシ - ペンタン酸 (2.06 g、7.246 mmol) およびメルドラム酸 (1.23 g、114.13 mmol) の溶液に、シアノホスホン酸ジエチル (1.61 g、163.11 mmol) をゆっくり添加し、その後、トリエチルアミン (3.5 mL、25.11 mmol) を添加した。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌して、橙色の溶液を得た。30 分後、反応混合物を室温に温め、室温で終夜、窒素雰囲気下で撹拌した。反応混合物を、氷冷 2 N HCl (20 mL) 中にクエンチし、5 分撹拌することにより、茶色の油状の残留物が得られた。混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (4 × 25 mL)。有機相を合わせ、水で洗浄し (1 × 50 mL)、ブラインで洗浄し (1 × 50 mL)、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、橙褐色の油状物 (6.21 g) を得た。油状物を無水エタノール (80.0 mL) に溶解し、反応混合物を 3 時間還流して橙色の溶液を得た。溶媒を真空中で蒸発させて、橙褐色の油状物 (3.34 g) を得た。粗生成物の LC - MS 分析は、所望の生成物を *r* *t* 2.36 分で、副産物を *r* *t* 2.46 分で示した。LC - MS は、所望の生成物の質量 : *m* / *z* 309 (M + H - C₂H₅O -)、*m* / *z* 355 (M + H)、*m* / *z* 377 (M + Na)、および副産物の質量 : *m* / *z* 430 (M + H)、*m* / *z* 452 (M + Na) および *m* / *z* 881 (2M + Na) も示した。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、80 g Redi Sep シリカカラムに適用し、ヘキサン中に 0 から 60 % の EtOAc を使用して、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を一緒に混合し、混合物を真空中で蒸発させて、無色から非常に淡い黄色の粘性液体 (1.767 g、収率 69 %) を得た。液体の LC - MS 分析は、所望の生成物を *r* *t* 2.35 分で示し、所望の生成物の質量 : *m* / *z* 309 (M + H - C₂H₅O -)、*m* / *z* 355 (M + H)、*m* / *z* 377 (M + Na) ; C₁₈H₂₃FO₆ の計算値 : 354.37 を示した。

【化 6 9 - 2】

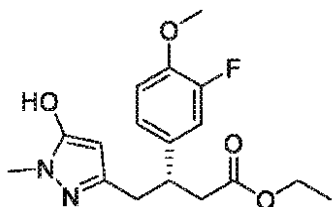
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (t, *J* = 7.21 Hz, 3 H, CH₃-CH₂-CO-), 1.25 (t, *J* = 7.21 Hz, 3 H, CH₃-CH₂-CO-), 2.48-2.72 (m, 4H), 2.83-3.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H, -O-CH₃), 4.05 (qd, *J* = 7.13 and 1.83 Hz, 2 H), 4.12-4.22 (m, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.25 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 6.92 - 6.94 (m, 2 H), 6.96 (t, *J* = 2.20 Hz, 1 H, -OH).

生成物の ¹H NMR スペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

【0161】

ステップ 6 . エチル (3S) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピラゾール - 3 - イル) ブタノエートの調製

【化 7 0 - 1】



無水エチルアルコール中のステップ 5 からのジエチル (3S) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 - オキシ - ヘプタンジオエート (1.756 g、4.955 mmol) の溶液に、メチルヒドラジン (300 μ L、5.697 mmol) を室温で添加して、淡黄色の溶液を得た。反応混合物を、還流条件下で 1.5 時間加熱して、淡黄色の溶液を得た。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で蒸発させて、黄色のゴム状の残留物 (1.82 g) を得た。粗生成物を、微量のエタノールを含有する酢酸エチルに溶解し、40 g Redi Sep シリカカラムに適用し、EtOAc 中 0 から 20 % のメタノールを使用してシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製することにより、非常に淡い黄色の粘性液体が得られ、真空ポンプで乾燥することにより、淡黄色の泡状固体 (1.347 g、収率 81 %) が得られた。固体の LC - MS 分析は、所望の生成物を r_t 1.84 分で示し、所望の生成物の質量： m/z 337 ($M + H$)、 m/z 359 ($M + Na$)、および m/z 695 ($2M + Na$)； $C_{17}H_{21}FN_2O_4$ の計算値：336.36 を示した。

10

20

【化 7 0 - 2】

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.18 (t, J = 7.21 Hz, 3 H, CH_3-CH_2-CO-), 2.55 - 2.62 (m, 1 H, $-CHH-CH-CH_2-$), 2.63 - 2.71 (m, 2 H, $-CHH-CH-CHH-$), 2.74 - 2.82 (m, 1 H, $-CHH-CH-CH_2-$), 3.23 (s, 3 H, $N-CH_3$), 3.34 - 3.46 (m, 1 H, $-CH_2-CH-CH_2-$), 3.88 (s, 3 H, $-OCH_3$), 4.06 (q, J = 7.09 Hz, 2 H, CH_3-CH_2-CO-), 6.85 - 6.92 (m, 3 H, $Ph-H-2, H-5, H-6$), 6.92 - 6.94 (m, 1 H, $Py-H-4$), 6.96 (s, 1 H, $-OH$).

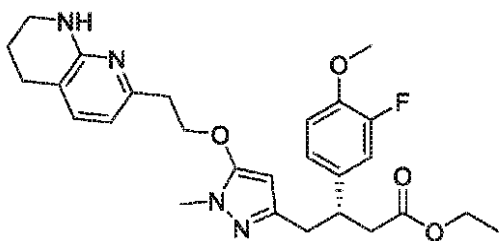
30

生成物の 1H NMR スペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

【0162】

ステップ 7: エチル (3S) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエートの調製

【化 7 1】



40

無水 THF (15 mL) 中の -10 (塩 - 氷浴) のトリフェニルホスフィン (1.15 g、4.388 mmol) の溶液に、DIAD (900 μ L、4.57 mmol) を滴下添加して、黄色の懸濁液を 5 ~ 10 分以内に得た。反応混合物を -10 でさらに 20 分間撹拌した。上記反応混合物に、THF (5.0 mL) 中の 2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エタノール (711.0 mg、3.987 mmol) (スキーム 2 より) の溶液を滴下添加した。反応混合物を -10 で 20 分間撹拌し、無水 THF (5.0 mL) 中のステップ 6 からのエチル (3S) - 3 - (3 -

50

フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピラゾール - 3 - イル) ブタノエート (1.341 g、3.987 mmol) の溶液を、一度に添加して、橙色の溶液を得た。反応混合物を、-10 で10分間撹拌した後、室温に温め、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、飽和 NH_4Cl 溶液 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (2 × 50 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し (1 × 50 mL)、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、黄色の泡状 / ゴム状の残留物を得た。粗生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、Red i Sep 80 g シリカカラムで精製し、酢酸エチル中 0 ~ 2 % のメタノールで溶離することにより、クリーム色の結晶性固体 (858.0 mg、収率 44 %) が得られた。固体の LC - MS 分析は、所望の生成物を r_t 2.04 分で示し、所望の生成物の質量 : m/z 497 (M + H) および m/z 519 (M + Na) ; $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_4$ の計算値 : 496.58 を示した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.12 (t, J = 7.21 Hz, 3 H), 1.92 (dt, J = 11.68, 6.02 Hz, 1 H), 2.52 (dd, J = 15.41, 10.03 Hz, 1 H), 2.65-2.84 (m, 5 H), 2.97 (t, J = 6.85 Hz, 2 H), 3.32-3.39 (m, 1 H), 3.40-3.46 (m, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.93-4.04 (m, 2 H), 4.26 (t, J = 6.85 Hz, 2 H), 4.89-5.03 (m, 1 H), 4.96 (br s, 1 H), 5.22 (s, 1 H) 6.39 (d, J = 7.09 Hz, 1 H), 6.83-6.89 (m, 1 H), 6.91-6.98 (m, 2 H), 7.09 (d, J = 7.34 Hz, 1 H). 生成物の ^1H NMR スペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

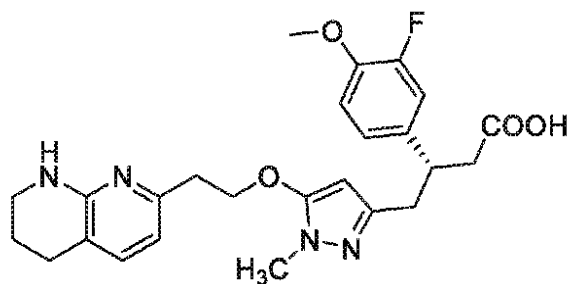
10

20

【0163】

ステップ 8 : (3S) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製

【化 72】



30

無水 THF (5 mL) 中のステップ 7 からのエチル (3S) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエート (806 mg、1.623 mmol) の溶液に、1.0 N の NaOH 水溶液 (8.0 mL) を添加し、得られた懸濁液を 50 で撹拌して、黄色の懸濁液を得た。8 時間撹拌した後の反応混合物の LC - MS 分析は、所望の生成物を r_t 1.78 分で示し ; 出発材料の痕跡は r_t 2.04 分で全くなかった。溶媒を真空中で蒸発させて、黄色のゴム状の残留物を得た。粗残留物を、Biotage KP-C18-HS (120 g) カラムでの逆相分取 HPLC により、0.05 % の TFA を含有する水中でのアセトニトリルの勾配 10 ~ 50 % を使用して精製することにより、所望の表題の化合物 (実施例 15) が淡黄色のゴム状の残留物として得られた。残留物の LC - MS 分析は、所望の生成物を r_t 1.77 分で示し、所望の生成物の質量 : m/z 469 (M + H) および m/z 491 (M + Na) ; $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_4$ の計算値 : 468.53 を示した。上記残留物を、数滴のアセトニトリルを含有する水に溶解し、凍結乾燥して、クリーム色から淡い黄色の凍結乾燥粉末 (708.0 mg、収率 93 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.77-1.87 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.65 (t, J = 6.97 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.11 Hz, 2H), 3.09 (t, J =

40

50

6.11 Hz, 2H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.41 (t, J = 5.38 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.25 (t, J = 6.11 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 6.68 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 12.96 and 1.71 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 8.44 (brs, 1H), 13.92 (brs, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): -135.81 (dd, J = 12.95 and 8.86 Hz, 1F, 3-F); TFAも -74.35 (s, 3F, CF_3COOH)に示された。

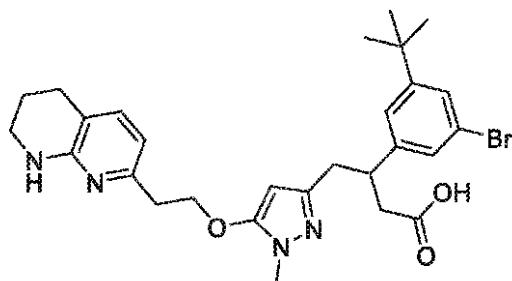
【0164】

(実施例16)

3-(3-プロモ-5-tert-ブチル-フェニル)-4-(1-メチル-5-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)ブタン酸の調製

10

【化73】



20

実施例16は、反応スキーム3で必要とされるベンズアルデヒドとして3-プロモ-5-tert-ブチルベンズアルデヒドを使用して、実施例1に類似した手法で調製した。粗生成物を、逆相分取HPLCにより精製し、画分の凍結乾燥後に表題の化合物が無色の粉末(75.2mg)として得られた。固体のLC-MS分析は、所望の生成物をrt 2.20分で、純度>95%で示し、所望の生成物の質量： m/z 555 ($^{79}\text{Br M} + \text{H}$)、 m/z 557 ($^{81}\text{Br M} + \text{H}$)、 m/z 577 ($^{79}\text{Br M} + \text{Na}$)および m/z 579 ($^{81}\text{Br M} + \text{Na}$)； $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{BrN}_4\text{O}_3$ の計算値：555.51を示した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.24-1.31 (m, 9H), 1.92-2.01 (m, 2H), 2.65-2.78 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 2.95 (dd, J = 14.62, 8.97 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.62, 6.59 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 5.90 Hz, 2H) 3.43-3.55 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.54 (t, J = 5.77 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.40 Hz, 1H).

30

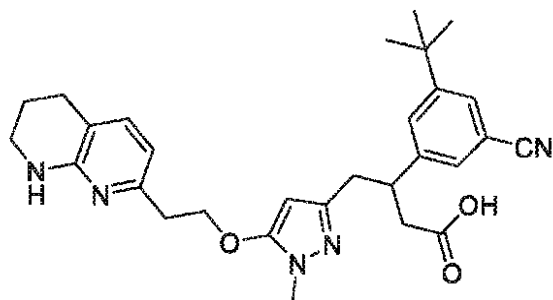
【0165】

(実施例17)

3-(3-tert-ブチル-5-シアノフェニル)-4-(1-メチル-5-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)ブタン酸の調製

【化74】

40



実施例17は、前駆体として実施例16を使用して、実施例7(スキーム4)に類似した手法で調製した。粗生成物を逆相分取HPLCにより精製し、画分の凍結乾燥後、表題

50

の化合物が無色の粉末 (38 . 2 m g) として得られた。固体の LC - MS 分析は、所望の生成物を t_R 2 . 04 分で示し、所望の生成物の質量 : m/z 502 (M + H)、および m/z 524 (M + Na) ; $C_{29}H_{35}N_5O_3$ の計算値 : 501 . 62 を示した。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.19 - 1.25 (m, 9 H), 1.78 - 1.88 (m, 2 H), 2.54 - 2.69 (m, 3 H), 2.70 - 2.80 (m, 3 H), 3.08 (t, J = 6.02 Hz, 2 H), 3.37 (s, 4 H), 3.39 - 3.45 (m, 4 H), 4.22 (t, J = 6.02 Hz, 2 H), 5.41 (s, 1 H), 6.68 (d, J = 7.40 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 7.40 Hz, 1 H), 8.18 (brs, 1 H).

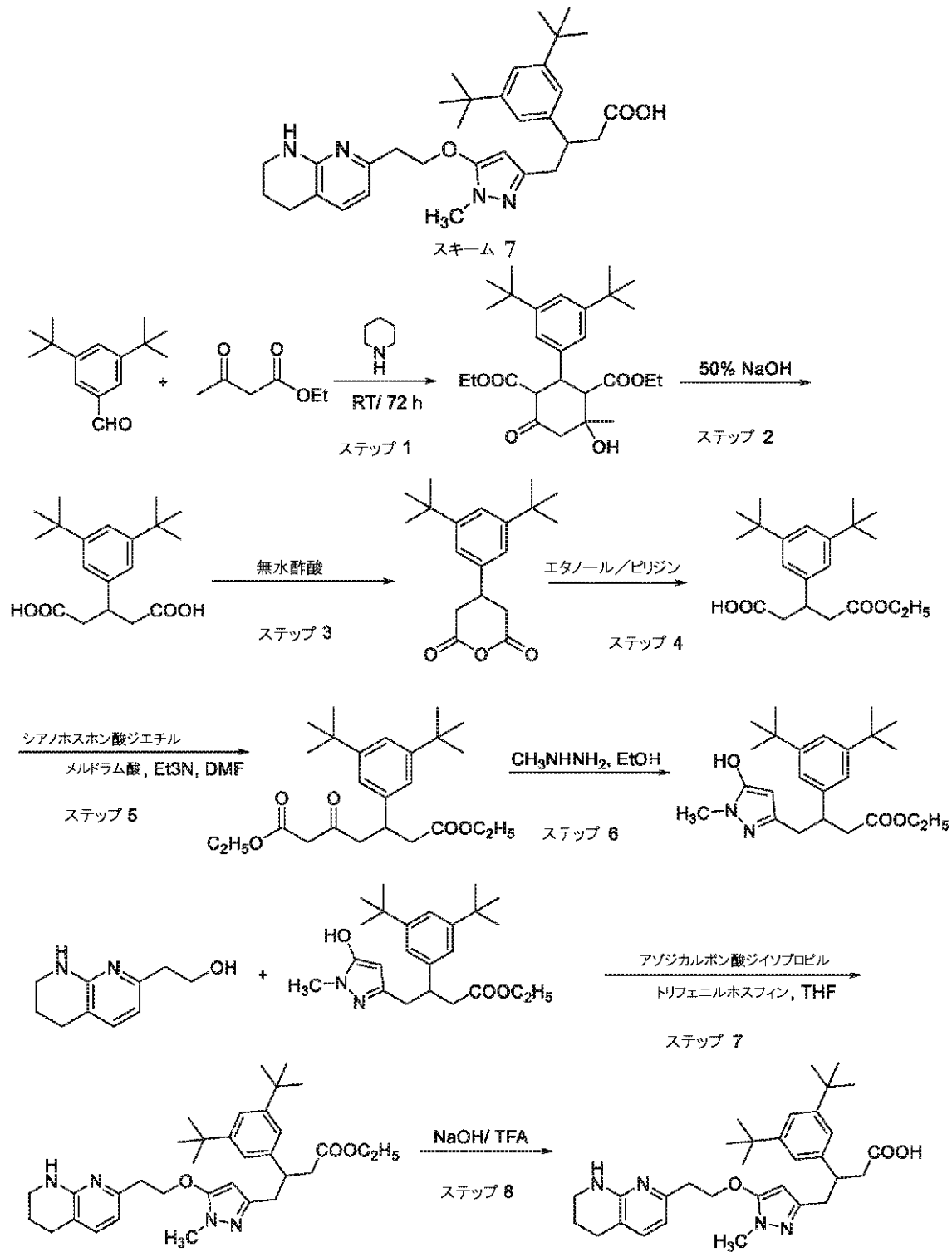
【 0 1 6 6 】

10

(実施例 18)

3 - (3 , 5 - ジ - t e r t - ブチルフェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸の調製

【化 7 5】



10

20

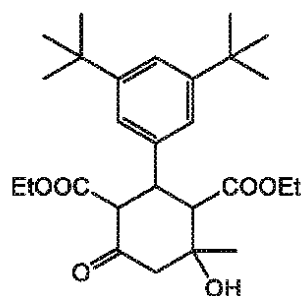
30

40

【0167】

ステップ 1. ジエチル 2 - (3 , 5 - ジ - tert - ブチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - オキソ - シクロヘキサン - 1 , 3 - ジカルボキシレートの調製

【化 7 6 - 1】



ピペリジン (90 μ L、0.91 mmol) を、3,5-ジ-tert-ブチルベンズアルデヒド (1.774 g、7.88 mmol) およびアセト酢酸エチル (2.57 g、19.76 mmol) の混合物の溶液に添加した。反応混合物を室温で92時間攪拌して、カナリア色の微結晶性固体を得た。粗生成物は、固体を沸騰ヘキサン (30 mL) に溶解し、黄色の溶液を室温まで冷却することによって再結晶させることにより、無色の結晶性固体が得られた。固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し (3 \times 10 mL)、真空中で乾燥することにより、無色の結晶性固体 (2.70 g、収率74%) が得られた。固体のLC-MS分析は、所望の生成物の質量: m/z 443 ($M + H - H_2O$)、 m/z 461 ($M + H$)、 m/z 483 ($M + Na$)、および m/z 943 ($2M + Na$) ; $C_{27}H_{40}O_6$ の計算値: 460.61を示した。

10

【化 7 6 - 2】

20

 1H NMR (400

MHz, $CDCl_3$): δ 0.72 (t, $J = 7.21$ Hz, 3 H, CH_3-CH_2-), 1.01 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H, CH_3-CH_2-), 1.29 (s, 18H, $2 \times t-C_4H_9-$), 1.36 (s, 3 H, CH_3-), 2.51 (dd, $J = 14.18$ Hz and 2.69 Hz, 1H, $-CH-$ at C-2), 2.72 (d, $J = 14.18$ Hz, 1 H, $-CH-$ at C-1), 3.03 (d, $J = 12.23$ Hz, 1 H, $-CH-$ at C-3), 3.70 (d, $J = 12.47$ Hz, 1 H, $-OH$), 3.73-3.89 (m, 3H, $-CH_2-CH_3 + -CHH-$), 3.94-3.99 (s, 1 H, $-CHH-$), 4.01 (q, 2H, $-CH_2-CH_3$), 7.03 (d, $J = 1.71$ Hz, 1H, Ar-H-4), 7.19 - 7.32 (m, 2H, Ar-H-2, H-6).

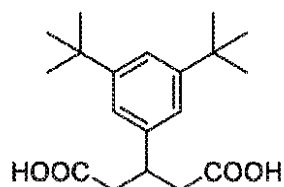
30

生成物の 1H NMRスペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

【0168】

ステップ2. 3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)ペンタン二酸の調製

【化 7 7 - 1】



40

無水エチルアルコール (15.0 mL) 中のステップ1からのジエチル2-(3,5-ジ-tert-ブチル-フェニル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-6-オキソ-シクロヘキサン-1,3-ジカルボキシレート (2.70 g、5.86 mmol) の溶液に、50%の水酸化ナトリウム溶液 (20 mL) を添加し、反応混合物を還流条件下1時間加熱して、ベージュ色の懸濁液を得た。1.5時間後、反応混合物を室温まで冷却し、エタノールを真空中で蒸発させて、クリーム色からベージュ色の沈殿物を得た。沈殿物を水 (50 mL) に溶解し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、室温で15分間攪拌した。水性層および有機層を分離した。水性層を酢酸エチルで洗浄して (1 \times 25 mL)、残留副産物を除去した。水性層を濃HClで、 $pH = 1$ になるまで酸性化して、クリーム色の結晶性

50

固体を得た。固体を濾過し、水で洗浄し (3 × 25 mL)、真空中で乾燥することにより、クリーム色から黄色の結晶性固体 (1.767 g、収率 94%) が得られた。固体の LC-MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 303 ($M + H - H_2O$)、 m/z 321 ($M + H$)、および m/z 343 ($M + Na$); $C_{19}H_{28}O_4$ の計算値: 320.43 を示した。

【化 77 - 2】

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.26 (s, 18H, $2 \times t-C_4H_9$), 2.50 (dd, $J = 15.75$ Hz and 7.0 Hz, 2H, $-CH-CH_2-COOH$, DMSOピークの下に一部隠れている), 2.62 (dd, $J = 15.75$ Hz and 7.0 Hz, 2H, $HOOC-CH_2-CH-$), 3.43 (quin, $J = 7.52$ Hz, 1H, $-CH_2-CH-CH_2-COOH$), 7.08 (d, $J = 1.71$ Hz, 2H, H-2 and H-6), 7.20 (t, $J = 1.71$ Hz, 1H, H-4), 12.04 (s, 2H, $2 \times -COOH$);

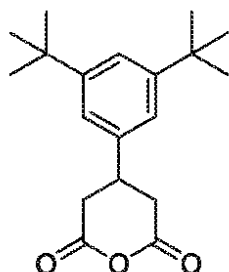
10

生成物の 1H NMR スペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

【0169】

ステップ 3. 4 - (3, 5 - ジ - tert - ブチルフェニル) テトラヒドロピラン - 2, 6 - ジオンの調製

【化 78 - 1】



20

無水酢酸 (40.0 mL) 中のステップ 2 からの 3 - (3, 5 - ジ - tert - ブチルフェニル) ペンタン二酸 (2.13 g、6.647 mmol) の懸濁液を、還流条件下で加熱して、黄色がかった橙色の溶液を 10 分以内に得た。加熱を 4 時間後に停止し、反応混合物を室温まで冷却した。溶媒を真空中で蒸発させることにより、薄茶色の粘性液体が得られ、これを室温で凝固して薄茶色の結晶性固体にした。粗生成物を、ジクロロメタンを含有するヘキサンから結晶化させることにより、ほぼ無色の結晶性固体が得られ、固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥して、ほぼ無色の結晶性固体 (1.90 g、収率 95%) を得た。結晶化固体の LC-MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 303 ($M + H$) および m/z 325 ($M + Na$); $C_{19}H_{26}O_3$ の計算値: 302.41 を示した。

30

【化 78 - 2】

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.33 (s, 18 H, $2 \times tert-C_4H_9$), 2.89 (dd, $J = 17.36$, 11.49 Hz, 2 H, $-CH_2-$), 3.14 (dd, $J = 17.36$, 4.40 Hz, 2 H, $-CH_2-$), 3.42 (tt, $J = 11.55$, 4.34 Hz, 1 H, $-CH_2-CH-CH_2-$), 7.02 (d, $J = 1.47$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.40 (t, $J = 1.71$ Hz, 1 H, H-3).

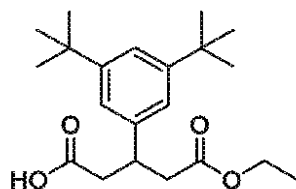
40

生成物の 1H NMR スペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

【0170】

ステップ 4. 3 - (3, 5 - ジ - tert - ブチルフェニル) - 5 - エトキシ - 5 - オキシ - ペンタン酸の調製

【化 79 - 1】



無水ピリジンおよび無水エチルアルコールの混合物中のステップ 3 からの 4 - (3 , 5 - ジ - *tert* - ブチルフェニル) テトラヒドロピラン - 2 , 6 - ジオンの溶液を、還流下で 1 . 5 時間加熱して、薄褐色の溶液を得た。溶媒を真空中で蒸発させて、薄褐色の粘性残留物を得た。残留物を酢酸エチル (25 mL) に溶解した。酢酸エチル層を最初に 1 N HCl (25 mL) で、次いで水で洗浄し (1 × 25 mL) 、最後にブラインで洗浄した (1 × 10 mL) 。酢酸エチル層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させることにより、薄褐色の粘性液体が得られ、これを薄褐色からクリーム色の泡状固体 (618 . 0 mg 、収率 98 %) に凝固させた。粗生成物の LC - MS 分析は、純度 > 95 % の所望の生成物と、所望の生成物の質量 : m/z 331 ($M + H - H_2O$) 、 m/z 349 ($M + H$) および m/z 371 ($M + Na$) ; C₂₁H₃₂O₄ の計算値 : 348 . 48 を示した。

10

【化 79 - 2】

¹H NMR

20

(400 MHz, CDCl₃): δ 1.14 (t, $J = 7.09$ Hz, 3H, CH₃-CH₂-), 1.31 (s, 18 H, 2× *tert*-C₄H₉-), 2.59-2.85 (m, 4H, -CH₂-CH-CH₂-), 3.64 (quin $J = 7.34$ Hz, 1H, -CH₂-CH-CH₂-), 4.05 (q, $J = 7.09$ Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃), 7.05 (d, $J = 1.71$ Hz, 2 H, *H*-2, *H*-6), 7.28 (s, 1 H, *H*-4),

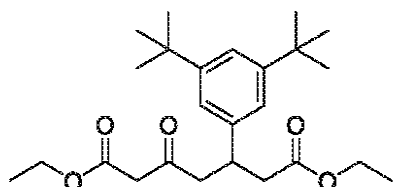
-COOH ピークはベースラインの下に隠れていた。生成物の ¹H NMR スペクトルは、生成物の示唆された構造と一致していた。

【0171】

ステップ 5 . ジエチル 3 - (3 , 5 - ジ - *tert* - ブチルフェニル) - 5 - オキシ - ヘプタンジオエートの調製

30

【化 80 - 1】



無水 DMF 中の窒素雰囲気下および 0 (氷浴) のステップ 4 からの 3 - (3 , 5 - ジ - *tert* - ブチルフェニル) - 5 - エトキシ - 5 - オキシ - ペンタン酸 (618 . 0 mg 、 1 . 773 mmol) およびメルドラム酸 (294 . 95 mg 、 2 . 047 mmol) の溶液に、シアノホスホン酸ジエチル (290 μL 、 1 . 911 mmol) をゆっくり添加し、その後、トリエチルアミン (900 μL 、 6 . 457 mmol) を添加した。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌して、黄色がかった橙色の溶液を得た。30 分後、反応混合物を室温まで温め、室温で終夜、窒素雰囲気下で攪拌して、濃い橙色の溶液を得た。反応混合物を、氷冷 2 N HCl (10 mL) 中にクエンチし、5 分攪拌して、クリーム色の蠟状の残留物を得た。混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (2 × 25 mL) 。有機層を合わせ、水で洗浄し (1 × 23 mL) 、ブラインで洗浄し (1 × 25 mL) 、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、黄色がかった橙色の粘性液体を得た。

40

【0172】

50

粘性油状物を無水エタノール (20.0 mL) に溶解し、反応混合物を3時間還流して、橙色の溶液を得た。3時間後の反応混合物のLC-MS分析は、所望の生成物の質量： m/z 373 ($M+H-C_2H_5O-$)、 m/z 419 ($M+H$)、および m/z 441 ($M+Na$)を示した。溶媒を、真空中で蒸発させて、黄色がかった橙色の粘性残留物 (696.3 mg) を得た。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、24 g Redi Sep シリカカラムに適用し、ヘキサン中0から30%のEtOAcを使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによりCombiflash Rf上で精製した。純粋な画分と一緒に混合し、混合物を真空中で蒸発させて、無色から非常に淡い黄色の泡状固体 (430.5 mg、収率58%) を得た。固体のLC-MS分析は、純度>95%の所望の生成物と、所望の生成物の質量： m/z 373 ($M+H-C_2H_5O-$)、 m/z 419 ($M+H$)、 m/z 441 ($M+Na$)； $C_{25}H_{38}O_5$ の計算値：418.57を示した。

10

【化80-2】

1H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.15 (t, $J=7.09$ Hz, 3 H, CH_3-CH_2-CO-), 1.25 (t, $J=7.09$ Hz, 3 H, CH_3-CH_2-CO-), 1.31 (s, 18 H, $2\times tert-C_4H_9-$), 2.59 - 2.74 (m, 2 H, $-CH_2-CH-CH_2-$), 2.86 - 3.04 (m, 2 H, $-CH_2-CH-CH_2-$), 3.33 (s, 2H, $b-CO-CH_2-CO-$), 3.70 (quin, $J=7.21$ Hz, 1 H, $-CH_2-CH-CH_2-$), 4.04 (q, $J=7.09$ Hz, 2 H, CH_3-CH_2-CO-), 4.16 (q, $J=7.17$ Hz, 2 H, CH_3-CH_2-CO-), 7.02-7.06 (m, 2 H, Ph-H-2, H-6), 7.25-7.28 (m, 1 H, Ph-H-4).

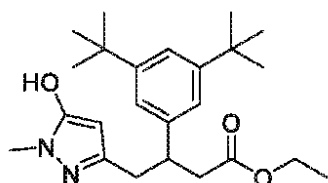
20

生成物の 1H NMRスペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

【0173】

ステップ6. エチル3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-4-(5-ヒドロキシ-1-メチル-ピラゾール-3-イル)ブタノエートの調製

【化81】



30

無水エチルアルコール (5.0 mL) 中のステップ5からのジエチル3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-5-オキソ-ヘプタンジオエート (430.50 mg、1.028 mmol) の溶液に、メチルヒドラジン (70 μ L、1.33 mmol) を室温で添加して、無色の溶液を得た。反応混合物を還流条件下で終夜加熱して、非常に淡い黄色の溶液を得た。溶媒を真空中で蒸発させて、くすんだ黄色の泡状固体を得た。粗生成物を、微量のDCMを含有する酢酸エチルに溶解し、12 g Redi Sep シリカカラムに適用し、EtOAc中0から20%のメタノールを使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分と一緒に混合し、混合物を真空中で蒸発させることにより、非常に淡い黄色の粘性液体が得られ、真空ポンプで乾燥して、淡い黄色からクリーム色の固体 (355.5 mg、収率86%) を得た。固体のLC-MS分析は、所望の生成物の質量： m/z 401 ($M+H$)、 m/z 423 ($M+Na$)、および m/z 823 ($2M+Na$)； $C_{24}H_{36}N_2O_3$ の計算値：400.56を示した。

40

【化 8 1 - 2】

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 1.18 (t, *J* = 7.09 Hz, 3 H, CH₃-CH₂-O-) 1.30 (s, 18 H, 2× *tert*-C₄H₉-), 2.64-2.88 (m, 4H, -CH₂-CH-CH₂-, ジアステレオトピックな2つの -CH₂-), 2.81 (s, 1H, -OH), 3.24 (s, 3H, N-CH₃), 3.46 (quin, *J* = 7.52 Hz, 1H, -CH₂-CH-CH₂-), 4.07 (q, *J* = 7.10 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃), 7.02 (d, *J* = 1.71 Hz, 2 H, *H*-2, *H*-6), 7.25-7.29 (m, 2 H, Py-*H*-4 and Ph-*H*4).

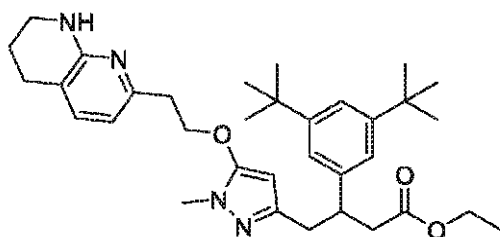
10

生成物の ¹H NMR スペクトルは、生成物の示唆された構造と一致していた。

【0174】

ステップ7. エチル 3 - (3 , 5 - ジ - *tert* - ブチルフェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエートの調製

【化 8 2 - 1】



20

無水 THF (5 mL) 中の - 10 (塩 - 氷浴) のトリフェニルホスフィン (262 . 5 mg 、 1 . 00 mmol) の溶液に、DIAD (200 μL 、 1 . 02 mmol) を滴下添加して、黄色の懸濁液を 5 分以内に得た。反応混合物を - 10 でさらに 20 分撹拌した。上記反応混合物に、THF (4 . 0 mL) 中の 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エタノール (155 . 7 mg 、 0 . 874 mmol) の溶液を滴下添加した。反応混合物を - 10 で 20 分間撹拌し、次いで無水 THF (5 . 0 mL) 中のステップ 6 からエチル 3 - (3 , 5 - ジ - *tert* - ブチルフェニル) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピラゾール - 3 - イル) ブタノエート (350 . 0 mg 、 0 . 874 mmol) の溶液を、一度に添加して、橙色の溶液を得た。 - 10 で 10 分撹拌後、反応混合物を室温まで温め、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、飽和 NH₄Cl 溶液 (25 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (2 × 25 mL) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し (1 × 25 mL) 、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、黄色の泡状 / ゴム状の残留物を得た。粗生成物を、Red i Sep 24 g シリカカラムを使用し、酢酸エチル中 0 ~ 2 % のメタノールで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって最初に精製して、所望の生成物を黄色の固体 (1 . 092 g) として得た。生成物の LC - MS 分析は、純度 > 70 % の所望の生成物を示した。Red i Sep C18 カラム、および 0 . 05 % の TFA を含有する水中でのアセトニトリルの勾配 10 ~ 60 % を使用する、逆相分取 HPLC による不純生成物の第 2 の精製によって、凍結乾燥後に淡黄色の泡状固体として所望の生成物 (244 . 3 mg ; 収率 50 %) が得られた。固体の LC - MS 分析は、所望の生成物の質量 : *m* / *z* 561 (*M* + *H*) および *m* / *z* 583 (*M* + *Na*) ; C₃₄H₄₈N₄O₃ の計算値 : 560 . 78 を示した。

30

40

【化 8 2 - 2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.08 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H), 1.29 (s, 18 H, $2 \times \text{tert-C}_4\text{H}_9$), 1.91-2.00 (m, 1 H), 2.56-2.72 (m, 2 H), 2.78 (t, $J = 6.24$ Hz, 2 H), 2.81-2.96 (m, 2 H), 3.16 (t, $J = 5.99$ Hz, 2 H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.52 (t, $J = 4.65$ Hz, 2H), 3.56 (s, 3 H, N- CH_3), 3.97 (q, $J = 7.17$ Hz, 2H), 4.29 (t, $J = 5.99$ Hz, 2 H), 5.36 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 7.34$ Hz, 1 H), 7.04 (t, $J = 1.71$ Hz, 2 H), 7.24 (t, $J = 1.71$ Hz, 2 H), 7.27 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 7.34$ Hz, 1 H), 10.39 (brs, 1H).

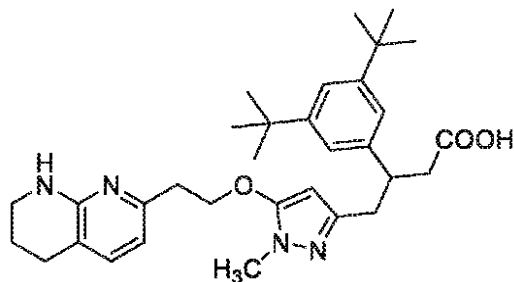
10

生成物の ^1H NMR スペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

【0175】

ステップ 8 . 3 - (3 , 5 - ジ - t e r t - ブチルフェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸の調製 (実施例 1 8)

【化 8 3 - 1】



20

無水 THF (3 mL) 中のステップ 7 からのエチル 3 - (3 , 5 - ジ - t e r t - ブチルフェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエート (2 3 5 . 0 mg 、 0 . 4 1 9 mmol) の溶液に、1 N の NaOH 水溶液 (4 . 0 mL) を添加し、得られた溶液を 50 で終夜撹拌した。反応混合物を 2 N HCl で酸性化し、溶媒を真空中で蒸発させて、非常に淡い黄色の結晶性 / ゴム状の残留物を得た。粗残留物を、Redi Sep C18 カラム、および 0 . 0 5 % の TFA を含有する水中でのアセトニトリルの勾配 10 ~ 60 % を使用する、逆相分取 HPLC により精製した。純粋な画分と一緒に混合し、混合物を真空中で蒸発させて、無色のゴム状の残留物を得た。残留物を、水およびアセトニトリルの混合物に溶解し、溶液を凍結乾燥して、所望の生成物、実施例 1 8 を無色の凍結乾燥粉末 (2 4 0 mg) として得た。

30

【0176】

固体の LC - MS 分析は、所望の生成物の質量 : m/z 533 ($M + H$) および m/z 555 ($M + Na$) を示した。 $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3$ の計算値 : 532 . 73 。

【化 8 3 - 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.24 (s, 18H, $2 \times \text{tert-C}_4\text{H}_9$), 1.78-1.87 (m, 2H), 2.58 (d, $J = 5.62$ Hz, 1H), 2.60-2.69 (m, 3H), 2.74 (t, $J = 6.11$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 5.99$ Hz, 2H), 3.24-3.34 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.40-3.44 (m, 1H), 4.23 (t, $J = 5.99$ Hz, 2H), 5.40 (s, 2 H), 6.69 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 1.71$ Hz, 1H), 7.11-7.22 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H), 8.12 (brs, 1H), 13.67 (brs; 1H).

40

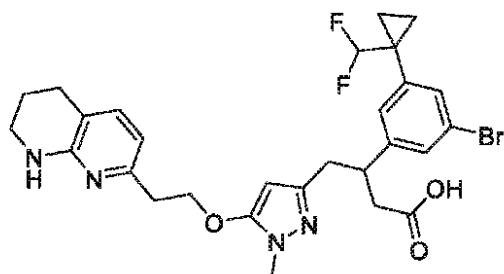
生成物の ^1H NMR スペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

【0177】

50

(実施例 19)

3 - (3 - ブロモ - 5 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ブタン酸の調製
【化 8 4】



10

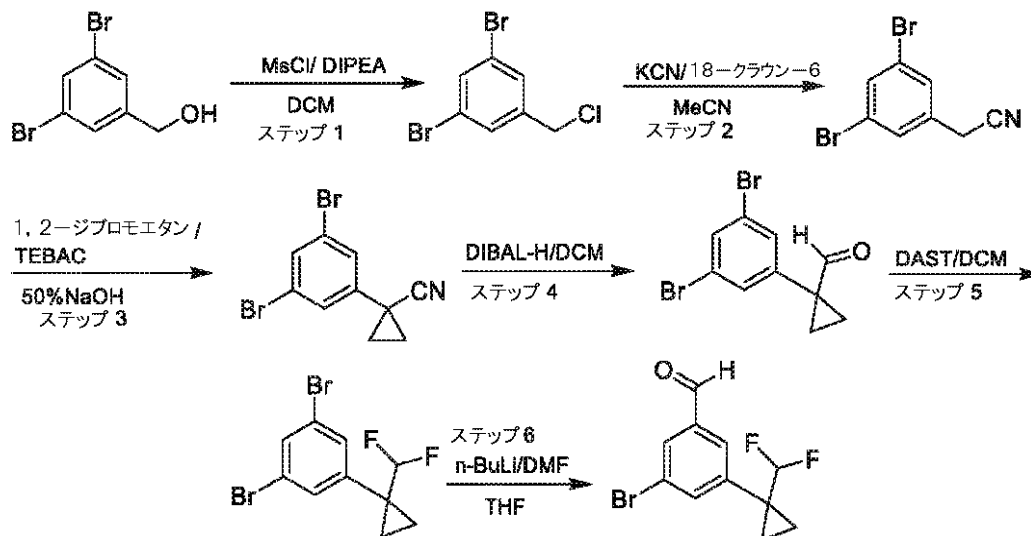
実施例 19 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - ブロモ - 5 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンズアルデヒド(スキーム 8 に従い合成)を使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini C18 250 × 50 10 μ; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 23% ~ 53%、11.2 分) により精製した。HPLC 流出物を凍結乾燥して、表題の化合物を白色の固体 (200 mg) として得た。固体の LC-MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 589 (M + H); C₂₈H₃₁BrF₂N₄O₃ の計算値: 589.47 を示した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): ppm 0.91 (br d, J=2.21 Hz, 2 H) 1.08 - 1.15 (m, 2 H) 1.84 - 1.96 (m, 2 H) 2.51 - 2.61 (m, 1 H) 2.62 - 2.85 (m, 5 H) 2.94 - 3.10 (m, 2 H) 3.34 - 3.47 (m, 6 H) 4.28 (t, J=6.28 Hz, 2 H) 5.40 (s, 1 H) 5.45 - 5.80 (m, 1 H) 6.52 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.34 - 7.39 (m, 2 H). ¹⁹F NMR (400 MHz, CD₃OD): ppm -117.89-118.04.

20

【0178】

スキーム 8

【化 8 5】

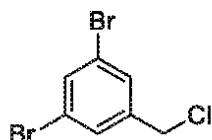


40

【0179】

ステップ 1. 1, 3 - ジブロモ - 5 - (クロロメチル)ベンゼンの調製

【化 8 6】



(3, 5 - ジブロモフェニル)メタノール (10 g、37.60 mmol、1 当量) を、窒素下で乾燥フラスコ中の無水 DCM (100 mL) に溶解した。反応混合物を 0 に冷却し、窒素雰囲気下で撹拌した。DIEA (9.72 g、75.21 mmol、1.3.10 mL、2 当量) を上記溶液に滴下添加し、0 で 10 分撹拌した後、MsCl (6.46 g、56.41 mmol、4.37 mL、1.5 当量) を上記反応混合物に滴下添加した。最後に、反応混合物を 26 で 2 時間撹拌させた。TLC (石油エーテル: EtOAc = 5 : 1、uv および KMnO₄ により染色) は、開始アルコールが消費され、2 つの新しいスポットが形成されることを示した。反応混合物を水 (80 mL) で洗浄し、その後、NaHCO₃ (80 mL) 溶液およびブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、所望の生成物を茶色の液体 (12.11 g) として得た。上記液体を、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.04 (s, 3 H) 4.49 (s, 2 H) 5.16 (s, 2 H) 7.48 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 7.50 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 7.63 (t, J=1.76 Hz, 1 H) 7.70 (t, J=1.76 Hz, 1 H).

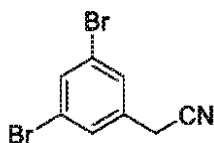
10

20

【0180】

ステップ 2. 2 - (3, 5 - ジブロモフェニル) アセトニトリルの調製

【化 8 7】



CH₃CN (150 mL) 中の 1, 3 - ジブロモ - 5 - (クロロメチル) ベンゼン (12.11 g、42.58 mmol、1 当量)、KCN (13.86 g、212.92 mmol、9.12 mL、5 当量)、および 1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサオキサシクロオクタデカン (1.13 g、4.26 mmol、0.1 当量) の懸濁液を、28 で 12 時間撹拌した。茶色の懸濁液を観察した。TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 7 : 1、uv および I₂ により染色) は、出発材料が消費され、1 つの主な新しいスポットが形成されることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を水 (100 mL) に溶かし、酢酸エチルで抽出し (3 × 80 mL)、有機層を、減圧下で濃縮された硫酸ナトリウムで乾燥させて、粗生成物を茶色の残留物として得た。残留物は、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 80 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、30 mL / 分で 0 ~ 9 % の酢酸エチル / 石油エーテル勾配) によって精製され、所望の生成物が薄黄色の固体 (7.58 g、27.57 mmol、収率 65 %) として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.73 (d, J=0.66 Hz, 2 H) 7.36 - 7.55 (m, 2 H) 7.67 (t, J=1.65 Hz, 1 H).

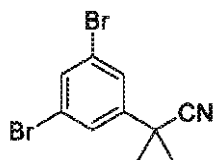
30

40

【0181】

ステップ 3. 1 - (3, 5 - ジブロモフェニル) シクロプロパンカルボニトリルの調製

【化 8 8】



NaOH (43 mL、50%) 中のベンジル(トリエチル)アンモニウム；クロライド (303.21 mg、1.33 mmol、0.05 当量) の攪拌溶液に、2-(3,5-ジブロモフェニル)アセトニトリル (7.32 g、26.62 mmol、1 当量)、1,2-ジブロモエタン (15 g、79.87 mmol、6.03 mL、3 当量) 溶液を 0 で添加した。得られた混合物を 26 で 12 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 15 : 1) は、出発材料が消費され、1つの主な新しいスポットが上方に形成されることを示した。反応混合物を氷水 (60 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3 × 80 mL)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、茶色の粗生成物を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 80 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、40 mL / 分で 0 ~ 5 % の酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製して、所望の生成物を黄色の固体 (7.1 g、23.59 mmol、収率 88.60%) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.39 - 1.47 (m, 2 H) 1.75 - 1.83 (m, 2 H) 7.37 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 7.61 (t, J=1.76 Hz, 1 H).

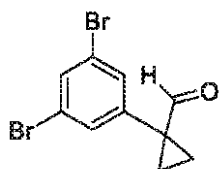
10

20

【0182】

ステップ 4 . 1-(3,5-ジブロモフェニル)シクロプロパンカルバルデヒドの調製

【化 8 9】



30

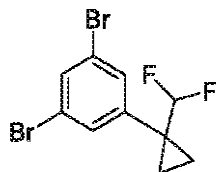
DCM (305 mL) 中の 1-(3,5-ジブロモフェニル)シクロプロパンカルボニトリル (8.3 g、27.58 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、DIBAL-H (1 M、38.61 mL、1.4 当量) を -78 で添加した。得られた混合物を -78 で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 4 : 0.2 mL、KMnO₄ による染色および UV) は、新しいスポットが出発材料の下方に形成され、出発材料は消費されたことを示した。反応混合物を 2 N HCl (100 mL) でクエンチし、6 分間攪拌し、H₂O (60 mL) で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した (3 × 150 mL)。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液 (150 mL) で洗浄し、その後、ブライン (150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、8.9 g の粗生成物が黄色の固体として得られた。粗製物を、さらなる精製なしに次のステップに直接使用した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.37 - 1.47 (m, 2 H) 1.55 - 1.69 (m, 2 H) 7.40 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 7.63 (t, J=1.76 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H).

40

【0183】

ステップ 5 . 1,3-ジブロモ-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼンの調製

【化 9 0】



D C M (1 2 6 m L) 中の 1 - (3 , 5 - ジブロモフェニル) シクロプロパンカルバル
 デヒド (8 . 9 g 、 2 9 . 2 8 m m o l 、 1 当量) の攪拌溶液に、D A S T (1 8 . 8 8
 g 、 1 1 7 . 1 1 m m o l 、 1 5 . 5 m L 、 4 当量) を 0 でゆっくり添加した。得られ
 た混合物を、2 6 で 1 2 時間攪拌した。T L C (石油エーテル : 酢酸エチル = 2 0 : 1
 、U V および I_2 による染色) は、出発材料が消費され、極性の低い新しい主なスポット
 が上方に形成されたことを示した。反応混合物を水で洗浄した (8 0 m L × 2) 。有機層
 を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、茶色の残留物を得た。残留物を、フラ
 ッシュシリカゲルクロマトグラフィー (I S C O (登録商標) ; 2 0 g S e p a F l a
 s h (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、3 0 m L / 分で 0 ~ 5 % の酢酸エ
 チル / 石油エーテル勾配) により精製して、所望の生成物をオフホワイトの固体 (5 . 9
 2 g 、 1 8 . 1 5 m m o l 、収率 6 1 . 9 9 %) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロ
 ロホルム-d) ppm 0.93 - 1.04 (m, 2 H) 1.13 - 1.22 (m, 2 H) 5.40
 - 5.75 (m, 1 H) 7.49 (d, $J=1.51$ Hz, 2 H) 7.61 (t, $J=1.63$ Hz, 1
 H); ^{19}F NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm -116.73.

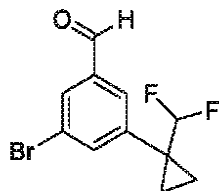
10

20

【 0 1 8 4】

ステップ 6 . 3 - ブロモ - 5 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズ
 アルデヒド

【化 9 1】



30

T H F (8 2 m L) 中の 1 , 3 - ジブロモ - 5 - [1 - (ジフルオロメチル) シクロブ
 ロピル] ベンゼン (5 . 5 2 g 、 1 6 . 9 3 m m o l 、 1 当量) の攪拌溶液に、n - B u
 L i (2 . 5 M 、 6 . 7 7 m L 、 1 . 0 当量) を - 7 8 で滴下添加した。得られた混
 合物を - 7 8 で 1 0 分間攪拌し、D M F (1 . 8 6 g 、 2 5 . 4 m m o l 、 1 . 9 5 m L
 、 1 . 5 当量) で、- 7 8 でクエンチし、- 7 8 で 1 時間攪拌した。T L C (石油エ
 ーテル : 酢酸エチル = 1 0 : 1 、u v および KMnO_4) は、出発材料が消費され、1 つ
 の主な新しいスポットが下方に形成されたことを示した。飽和 NH_4Cl (1 5 m L) を
 反応混合物に添加し、 H_2O (7 0 m L) で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した (3 ×
 6 0 m L) 。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色の残留物
 を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (I S C O (登録商標) ;
 1 2 g S e p a F l a s h (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、3 0 m L
 / 分で 0 ~ 1 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製して、所望の生成物をオ
 フホワイトの固体 (1 . 5 g 、 5 . 4 5 m m o l 、収率 3 2 . 2 0 %) として得た。 ^1H
 NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.01 - 1.08 (m, 2 H) 1.21 - 1
 .28 (m, 2 H) 5.43 - 5.74 (m, 1 H) 7.83 (dt, $J=11.30$, 1.63 Hz, 2
 H) 7.94 - 7.98 (m, 1 H) 9.96 (s, 1 H).

40

【 0 1 8 5】

(実施例 2 0)

3 - (3 - シアノ - 5 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) フェニル) - 4
 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン -

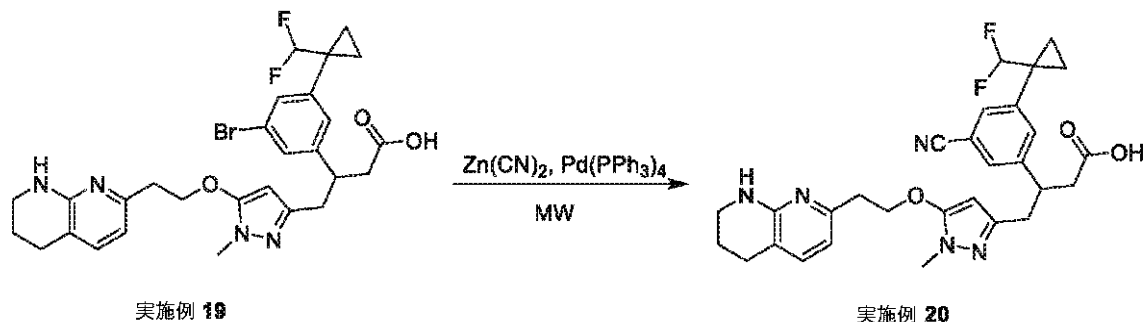
50

2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製

【 0 1 8 6 】

スキーム 9

【 化 9 2 】



10

20

30

25 mL のマイクロ波バイアル中の、DMF (6 mL) 中の 3 - [3 - ブロモ - 5 - [1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸 (100 mg、155.11 μmol 、1 当量、FA) およびジシアノ亜鉛 (54.6 mg、465.3 μmol 、29.5 μL 、3 当量) の混合物を、排気し、 N_2 で再充填した (3 \times)。パラジウムトリフェニルホスファン (17.9 mg、15.5 μmol 、0.1 当量) を添加した。反応バイアルを密閉し、反応混合物を再び脱気し、 N_2 で再充填し (3 \times)、次いで 120 $^\circ\text{C}$ で 90 分間、マイクロ波照射の下で撹拌した。LCMS は、出発臭化物が消費され、所望の生成物が主ピークであったことを示した。HPLC は、所望の生成物の 66% が形成されたことを示した。濾液を Pre-HPLC (カラム: Boston Green ODS 150 \times 30 5 μm ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 20% ~ 50%、7 分) によって精製した。凍結乾燥後、所望の生成物 85 mg が白色の固体 (85 mg、129.28 μmol 、収率 83%、純度 98.8%、TFA) として得られた。固体の LC-MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 536 (M+H); $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ の計算値: 535.24 を示した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 0.92 - 1.01 (m, 2 H) 1.13 - 1.20 (m, 2 H) 1.90 - 2.00 (m, 2 H) 2.62 - 2.94 (m, 6 H) 3.11 - 3.19 (m, 2 H) 3.42 - 3.53 (m, 6 H) 4.29 (td, $J=6.06$, 2.20 Hz, 2 H) 5.39 (s, 1 H) 5.45 - 5.78 (m, 1 H) 6.68 (d, $J=7.50$ Hz, 1 H) 7.48 - 7.53 (m, 2 H) 7.54 - 7.58 (m, 1 H) 7.60 (d, $J=7.28$ Hz, 1 H); ^{19}F NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm -77.3, -117.4.

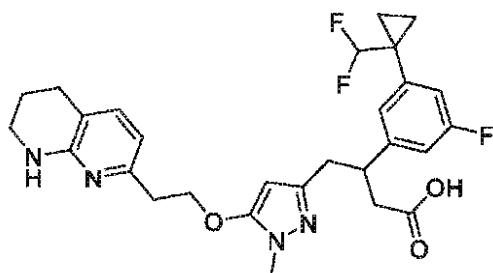
【 0 1 8 7 】

(実施例 2 1)

3 - (3 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 5 - フルオロフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製

【 化 9 3 】

40



実施例 21 を、反応スキーム 8 の 3, 5 - ジブロモフェニル) メタノールの代わりに (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) メタノールを使用して、実施例 19 に類似した手法

50

で調製した。粗生成物を、分取 HPLC (条件: カラム: Boston pH-lex 150 × 25 10 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 31% ~ 61%、8分) により精製して、所望の化合物 (118.6 mg、収率 45%、純度 97.2%) を白色の固体として得た。固体の LC-MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 529.1 (M+H); C₂₈H₃₁F₃N₄O₃ の計算値: 528.57 を示した。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : ppm = 7.60 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.67 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.78 - 5.45 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 3H), 3.14 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.89 - 2.57 (m, 7H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.14 - 1.07 (m, 2H), 0.92 (br d, J=2.2 Hz, 2H). ¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) : ppm = -77.39 (br s, 1F), -115.84 (t, J=9.5 Hz, 1F), -117.83 - -117.96 (m, 1F), -117.97 - -118.09 (m, 1F).

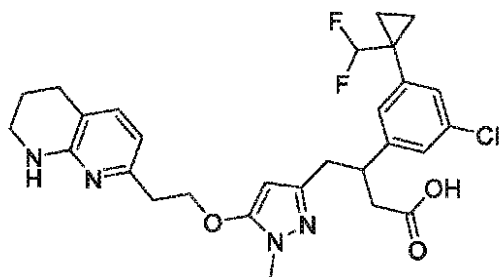
10

【0188】

(実施例 22)

3 - (3 - クロロ - 5 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ブタン酸の調製

【化 94】



20

実施例 22 は、反応スキーム 8 で 3, 5 - ジブロモフェニル)メタノールの代わりに (3 - ブロモ - 5 - クロロフェニル)メタノールを使用して、実施例 19 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 HPLC 条件: カラム: Boston Green ODS 150 × 30 5 μ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 25% ~ 55%、8分) により精製して、表題の化合物 (88 mg、133 μmol、収率 44%、純度 100%、TFA) を白色の固体として得た。液体の LC-MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 545 (M+H) を示した。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : ppm = 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.74 - 5.55 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.29 (td, J = 1.6, 3.3 Hz, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.91 - 2.60 (m, 6H), 1.93 (td, J = 6.1, 11.9 Hz, 2H), 1.14 - 1.06 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H).

30

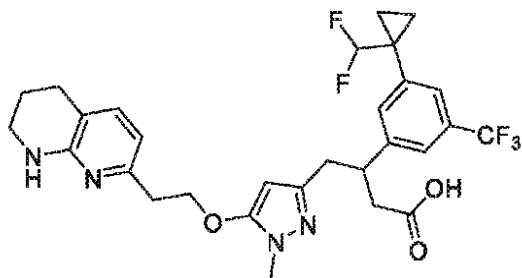
【0189】

40

(実施例 23)

3 - (3 - (1 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ブタン酸の調製

【化 9 5】



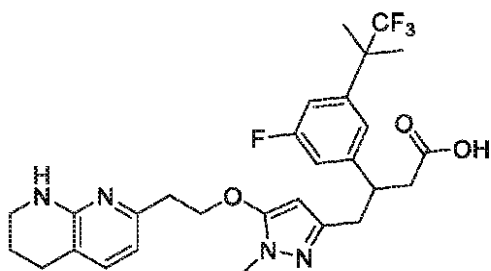
実施例 23 は、反応スキーム 8 の 3, 5 - ジブロモフェニル) メタノールの代わりに (10
 3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノールを使用して、実施例 19
 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 HPLC (TFA 条件: カラム: Boston
 Green ODS 150 × 30 5 μ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 20% ~ 50%、8 分) により精製した。表題の化合物 (55 mg、95
 μmol、収率 60%、純度 100%) を白色の固体として得た。¹H NMR、¹⁹F
 NMR、LC-MS、および HMB C は、表題の化合物の構造と一致していた。¹H NM
 R (400MHz, CD₃OD) ppm 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H),
 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.80 - 5.45
 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 3H),
 3.45 (s, 3H), 3.14 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.94 - 2.64 (m, 6H), 1. 20
 95 (quin, J = 6.0 Hz, 2H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 1.00 - 0.93 (m, 2H
); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) -63.9, -77.4, -117.4, -117.6.

【0190】

(実施例 24)

3 - (3 - フルオロ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) フェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1,
 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調
 製

【化 9 6】



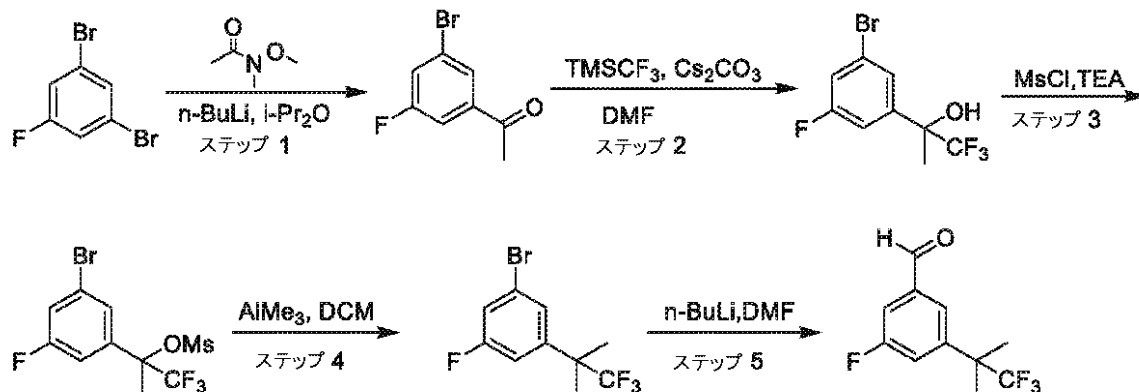
実施例 24 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - フルオロ -
 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (ス
 キーム 10 に従い合成された) を使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生
 成物を、分取 HPLC (カラム: Boston Green ODS 150 × 30 5 μ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 30% ~ 56%、7 分) により
 精製した。HPLC 流出物を凍結乾燥して、所望の生成物を白色の固体 (350 mg、5
 28 μmol、収率 65%、純度 100%、TFA) として得た。固体の LC-MS 分析
 は、所望の生成物の質量: m/z 549 (M + H); C₂₈H₃₂F₄N₄O₃ の計算
 値: 548.24 を示した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 1.52 (s, 6 H) 1.
 95 (dd, J=6.50, 5.18 Hz, 2 H) 2.59 - 2.93 (m, 6 H) 3.15 (t, J=5.9
 5 Hz, 2 H) 3.41 - 3.54 (m, 6 H) 4.30 (td, J=6.01, 1.87 Hz, 2 H)
 5.45 (s, 1 H) 6.67 (d, J=7.50 Hz, 1 H) 6.98 (dt, J=9.48, 1.76 Hz
 , 1 H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H) 7.04 - 7.13 (m, 1 H) 7.59 (d, J=7.28 50

Hz, 1 H); ^{19}F NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm -77.3, -115.1.

【0191】

スキーム 10

【化97】

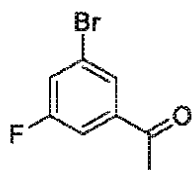


10

【0192】

ステップ 1. 1-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)エタノンの調製

【化98】



20

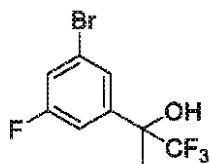
1, 3-ジブロモ-5-フルオロ-ベンゼン (20 g、78.77 mmol、1 当量) を、窒素下で、乾燥フラスコ中の $i\text{-Pr}_2\text{O}$ (200 mL) に溶解した。反応混合物を -78 まで冷却し、窒素雰囲気下で撹拌した。 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M、31.5 mL、1 当量) を、上記溶液に滴下添加し、反応混合物を -78 で 30 分間撹拌した。 $n\text{-BuLi}$ の添加が終了した後、反応混合物を -78 よりも低く保ちながら、 $N\text{-メチル}-N\text{-メチル}-アセトアミド$ (9.75 g、94.5 mmol、10.05 mL、1.2 当量) を上記反応混合物に滴下した。添加後、反応混合物を、30 分間にわたりゆっくりと 30 に温めた。反応混合物を水 (150 mL) に注ぎ、反応混合物を 15 分間撹拌した。有機相を分離し、水性相を酢酸エチル (150 mL) で抽出し、有機相を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させて、残留物 (16 g 粗製) を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 120 g Combiflash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、85 mL / 分で 0 ~ 10 % の酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製した。化合物が、オフホワイトの固体 (11.3 g、収率 66 %) として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.45 (td, $J=2.0$, 7.8 Hz, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 3H).

30

【0193】

ステップ 2. 2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール調製

【化99】



40

DMF (100 mL) 中の 1-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)エタノン (1.2 g、51.60 mmol、1 当量) および TMSCF_3 (14.68 g、103.2 mmol、1.2 当量) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、反応混合物を 15 分間撹拌した。有機相を分離し、水性相を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、有機相を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させて、残留物 (16 g 粗製) を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 120 g Combiflash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、85 mL / 分で 0 ~ 10 % の酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製した。化合物が、オフホワイトの固体 (11.3 g、収率 66 %) として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.45 (td, $J=2.0$, 7.8 Hz, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 3H).

50

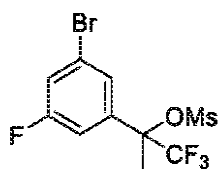
2 mmol、2 当量) の攪拌溶液に、 Cs_2CO_3 (33.63 g、103.2 mmol、2 当量) を少量ずつ、0 で添加した結果、茶色の懸濁液が得られた。反応混合物を 30 で 4 時間攪拌した。反応混合物を、水 (100 mL) によりクエンチし、分離し、酢酸エチルで抽出し (200 mL \times 2)、有機相を水で洗浄し (200 mL \times 2)、ブライン (200 mL) で洗浄した。混合反応物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させて、残留物を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 220 g Combiflash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、100 mL / 分で 0 ~ 30 % の酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製した。化合物が、黒茶色の液体 (18.4 g、粗製) として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.37 (s, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 2H), 1.60 (s, 3H).

10

【0194】

ステップ 3. 2 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルメタンスルホネートの調製

【化100】



2 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - プロパン - 2 - オール (18 g、62.71 mmol、1 当量) および TEA (19.04 g、188.1 mmol、26.2 mL、3 当量) の混合物を、窒素下で、乾燥フラスコ中の DCM (180 mL) に溶解した。反応混合物を 0 に冷却し、窒素雰囲気下で攪拌した。MscI (8.9 g、77.7 mmol、6 mL、1.24 当量) を、上記溶液に滴下添加し、反応混合物を 30 で 3 時間攪拌した。反応混合物を、 H_2O (100 mL) を添加することによってクエンチし、次いで分離し、DCM (250 mL) で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物 (15.6 g) を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 120 g Combiflash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、85 mL / 分で 0 ~ 10 % の酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製した。化合物が、黄色の固体 (11.6 g、収率 50.66 %) として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.48 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 3.22 - 3.17 (m, 3H), 2.28 (d, $J=1.1$ Hz, 3H).

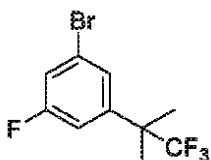
20

30

【0195】

ステップ 4. 1 - ブロモ - 3 - フルオロ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) ベンゼンの調製

【化101】



40

乾燥 DCM (10 mL) 中の [1 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] メタンスルホネート (1000 mg、2.74 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、トリメチルアルミニウム (1 M、5.48 mL、2 当量) を -78 で、 N_2 下で滴下添加した。反応混合物を、1 時間にわたり周囲温度 (26) にゆっくりと温め、この温度で 1 時間攪拌した。TLC (石油エーテル) は、出発材料が消費され、2 つの新しいスポットが上方に形成されたことを示した。混合物を飽和 NH_4Cl (30 mL) にゆっくりと注ぎ、次いで 15 分間攪拌した。非溶解沈殿物を、セライトのパッドに通して濾別した。濾液および洗浄液をブライン (15 mL) で洗浄

50

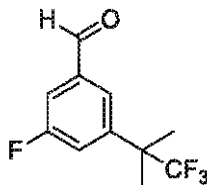
し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）；12 g SepaFlash（登録商標）シリカフラッシュカラム、溶離液は、32 mL / 分で100%の石油エーテル勾配）により精製して、所望の生成物が無色の油状物（649 mg、2.28 mmol、収率83%）として得られた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） ppm 1.56 (s, 6 H) 7.13 - 7.20 (m, 1 H) 7.23 (dt, J=7.83, 1.93 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H); ¹⁹F NMR（400 MHz, クロロホルム-d） ppm -76.1, -110.5.

【0196】

ステップ5. 3-フルオロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンズアルデヒドの調製

10

【化102】



ジイソプロピルエーテル（45 mL）中の1-ブロモ-3-フルオロ-5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)ベンゼン（3900 mg、13.68 mmol、1当量）の攪拌溶液に、n-BuLi（2.5 M、10.94 mL、2当量）を-78で滴下添加し、その結果、黄色の懸濁液が得られた。得られた混合物を-78で30分間攪拌し、DMF（2 g、27.36 mmol、2.11 mL、2当量）で、-78でクエンチした結果、黄色の透明な溶液が得られ、次いで30分間で室温（26）にゆっくりと温めた。TLC（石油エーテル、KMnO₄により染色）は、出発材料が消費され、1つの主な新しいスポットが下方に見出されたことを示した。飽和NH₄Cl（50 mL）を反応混合物に添加し、H₂O（15 mL）で希釈し、15分間攪拌し、次いで酢酸エチルで抽出した（3 x 40 mL）。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色の残留物を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）；24 g SepaFlash（登録商標）シリカフラッシュカラム、溶離液は、30 mL / 分で0~5%の酢酸エチル/石油エーテル勾配）により精製して、所望の生成物を薄黄色の油状物（1.0 g、4.27 mmol、収率31%）として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） ppm 1.63 (s, 7 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.51 - 7.57 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 10.01 (d, J=1.76 Hz, 1 H); ¹⁹F NMR（400 MHz, CDCl₃） ppm -76.1, -110.8.

20

30

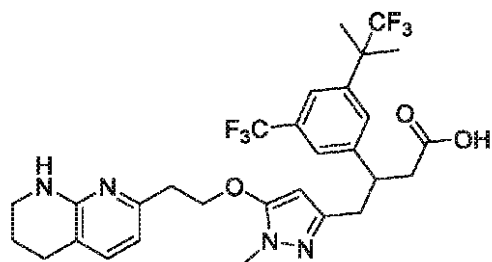
【0197】

（実施例25）

4-[1-メチル-5-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エトキシ]ピラゾール-3-イル]-3-[3-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン酸の調製

40

【化103】



実施例25は、反応スキーム10の1,3-ジプロモ-5-フルオロ-ベンゼンの代わりに1,3-ジプロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンを使用して、実施例24に

50

類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 H P L C (カラム: X b r i d g e 1 5 0 × 3 0 mm × 1 0 μ m ; 移動相: [水 (0 . 0 5 % 水酸化アンモニア v / v) - A C N] ; B % : 1 1 % ~ 5 1 % 、 1 2 分) により精製した。表題の化合物 (4 . 9 m g 、 8 . 1 9 μ m o l 、 収率 3 . 4 2 % 、 純度 1 0 0 %) が、白色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.55 (d, J=2.5 Hz, 6 H), 1.70 - 1.78 (m, 2 H), 2.61 - 2.66 (m, 2 H), 2.69 - 2.79 (m, 2 H), 2.82 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 3.24 (br s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 4.19 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 5.37 (s, 1 H), 6.25 - 6.36 (m, 2 H), 7.05 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.59 (br d, J=5.0 Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H). 固体の L C - M S 分析は、所望の生成物の質量: m / z 5 9 9 (M + H) を示す。

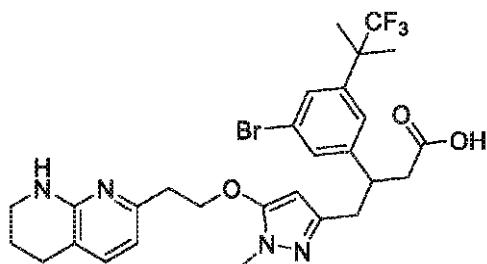
10

【 0 1 9 8 】

(実施例 2 6)

3 - [3 - プロモ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸の調製

【 化 1 0 4 】



20

実施例 2 6 は、反応スキーム 1 0 の 1 , 3 - ジプロモ - 5 - フルオロ - ベンゼンの代わりに 1 , 3 , 5 - トリプロモベンゼンを使用して実施例 2 4 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 H P L C (カラム: B o s t o n G r e e n O D S 1 5 0 × 3 0 5 μ ; 移動相: [水 (0 . 1 % T F A) - A C N] ; B % : 2 5 % ~ 5 5 % 、 8 分) により精製した。表題の化合物 (2 0 m g 、 3 3 μ m o l 、 収率 5 2 %) が、白色の固体として得られた。液体の L C - M S 分析は、所望の生成物の質量: m / z 6 1 1 (M + H) を示した。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 7.59 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1 H), 7.37 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.67 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.4 1 (s, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.14 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.86 - 2.62 (m, 6H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.50 (s, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) -77 .32, -77.36.

30

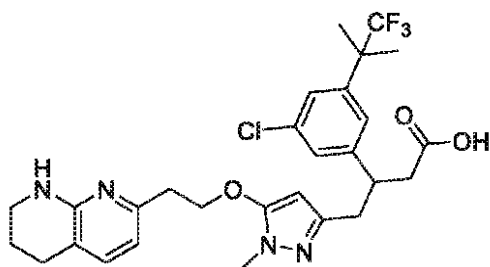
【 0 1 9 9 】

(実施例 2 7)

3 - (3 - クロロ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) フェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製

40

【化 1 0 5】



実施例 27 は、反応スキーム 10 の 1, 3 - ジブromo - 5 - フルオロ - ベンゼンの代わり
 1, 3 - ジブromo - 5 - クロロ - ベンゼンを使用して、実施例 24 に類似した手法で
 調製した。粗生成物を、分取 HPLC (TFA 条件: カラム: Boston Green
 ODS 150 × 30 5 μ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 1
 5% ~ 45%, 8 分) によって精製した。表題の化合物 (128 mg、226 μmol、
 収率 80%、純度 100%) が、白色の固体として得られた。¹H NMR (400MHz, CD₃OD)
 7.60 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.68
 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 3.52 - 3.4
 8 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.15 (t, J=5.9 Hz,
 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.83 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.78 - 2.70 (m,
 2H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.52 (s, 6H); ¹⁹F
 NMR (376 MHz, CD₃OD) -77.36. LCMS (質量: m/z 565.1 (M+H))

10

20

【0200】

(実施例 28)

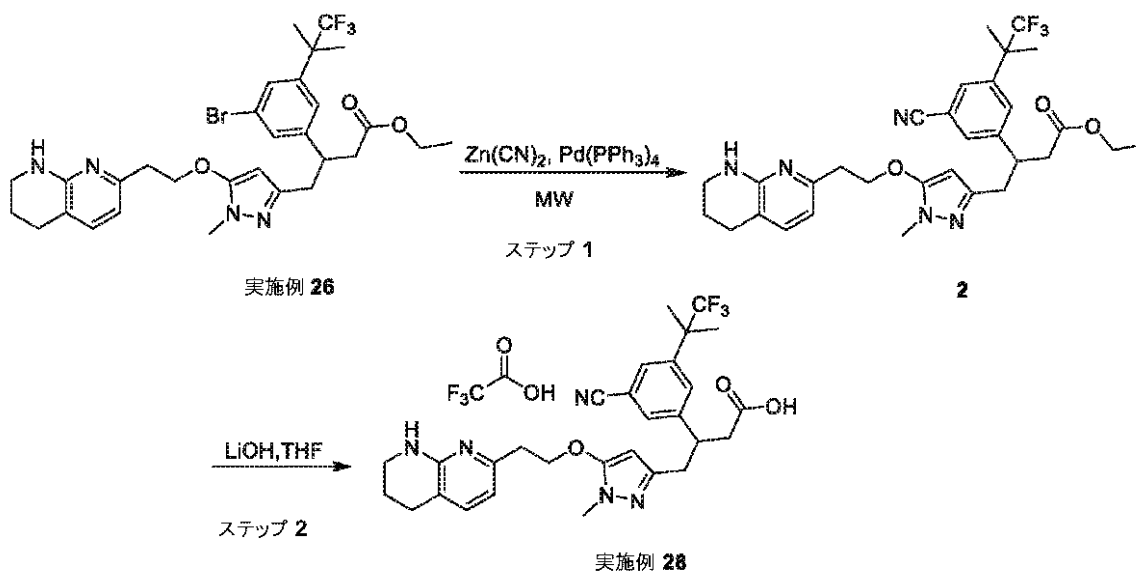
3 - [3 - シアノ - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナ
 フチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸トリフルオロアセテ
 ートの調製

【0201】

スキーム 11

30

【化 1 0 6】



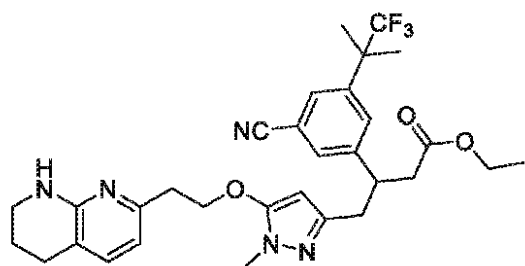
40

【0202】

ステップ 1. エチル 3 - [3 - シアノ - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テト

50

ラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノ
エートの調製
【化 1 0 7】



10

25 mL のマイクロ波バイアル中の、DMF (3 mL) 中のエチル 3 - [3 - ブロモ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエート (50 mg 、 78 μ mol 、 1 当量) および $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (27.6 mg 、 235 μ mol 、 14.93 μ L 、 3 当量) の混合物を、排気し、 N_2 で 3 回再充填した。Pd (PPh₃)₄ (9.06 mg 、 7.8 μ mol 、 0.1 当量) を添加した。反応バイアルを密閉し、反応混合物を再び脱気し、 N_2 で再充填し (3 回) 、次いでマイクロ波照射の下、120 で 1.5 時間撹拌した。LC - MS は、エチル 3 - [3 - ブロモ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエートのほとんどが消費され、所望の質量 (m / z 584.2 (M + H)) が検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取 HPLC (カラム : Phenomenex Gemini C18 250 x 50 mm x 10 μ m ; 移動相 : [水 (0.05 % HCl) - ACN] ; B % : 30 % ~ 60 % 、 10 分) により精製した。表題の化合物 (40 mg 、 69 μ mol 、 収率 87 %) が、白色の固体として得られた。液体の LC - MS 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 584.2 (M + H) を示す。

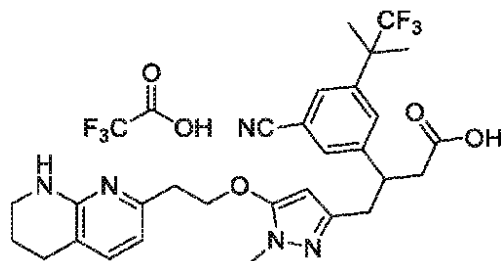
20

【 0 2 0 3 】

30

ステップ 2 . 3 - [3 - シアノ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸トリフルオロアセテートの調製

【化 1 0 8】



40

THF (2 mL) 中のエチル 3 - [3 - シアノ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエート (40 mg 、 68.54 μ mol 、 1 当量) の溶液に、LiOH \cdot H₂O (1 M 、 2.06 mL 、 30 当量) を添加した。混合物を 60 で 16 時間撹拌した。LC - MS は、エチルエチル 3 - [3 - シアノ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テ

50

ラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエートが完全に消費され、所望の質量 (m/z 556.1 ($M+H$)) が検出されたことを示した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、THFを除去した。残留物をAcOHでpH (約 5) に希釈し、EtOAc 50 mL (25 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC (カラム : Boston Green ODS 150 \times 30 5 μ ; 移動相 : [水 (0.1 % TFA) - ACN] ; B % : 30 % ~ 56.25 %、7分) により精製した。表題の化合物 (8.8 mg、15.5 μ mol、収率 23 %、純度 98 %) が、白色の固体として得られた。液体のLC-MS分析は、所望の生成物の質量 : m/z 556.1 ($M+H$) を示す。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 7.71 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 3H), 6.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 3.54 (br s, 1H), 3.52 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.95 - 2.71 (m, 1H), 2.95 - 2.71 (m, 5H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.57 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) -77.37 (s, 1F), -77.41 (s, 1F).

10

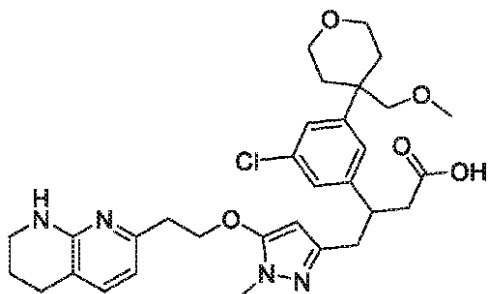
【 0 2 0 4 】

(実施例 2 9)

3 - (3 - クロロ - 5 - (4 - (メトキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) フェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製

20

【 化 1 0 9 】



30

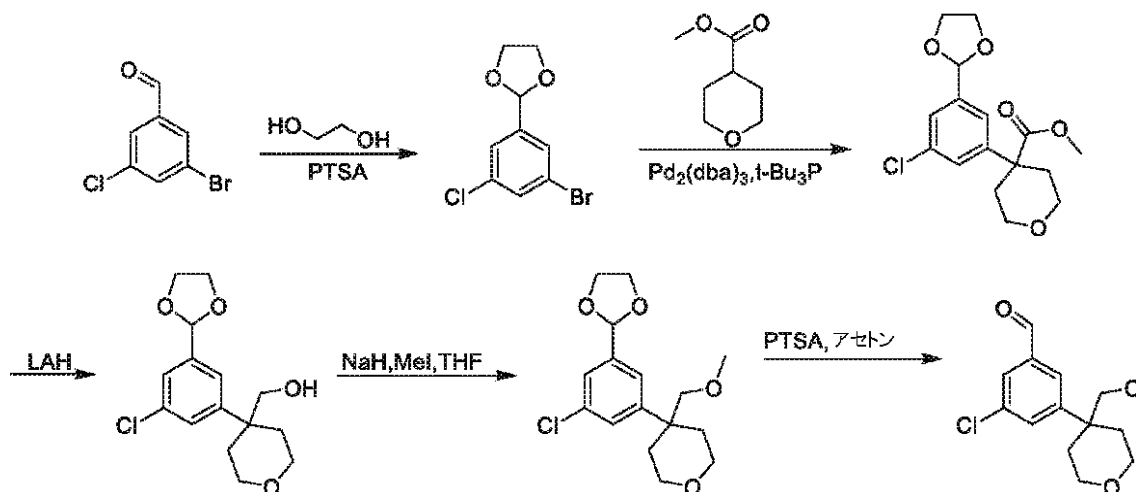
実施例 2 9 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - クロロ - 5 - (4 - (メトキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンズアルデヒド (スキーム 1 2 に従い合成された) を使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取HPLC (カラム : Boston Green ODS 150 \times 30 5 μ ; 移動相 : [水 (0.1 % TFA) - ACN] ; B % : 15 % ~ 45 %、8分) により精製した。表題の化合物が、薄黄色の固体 (112.5 mg、収率 83 %) として得られた。化合物のLC-MS分析は、所望の生成物の質量 : m/z 583 ($M+1$) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) = 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.30 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.75 - 3.62 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.47 - 3.32 (m, 6H), 3.29 - 3.12 (m, 5H), 2.92 - 2.80 (m, 3H), 2.77 - 2.60 (m, 3H), 2.07 - 1.84 (m, 6H) を示した。

40

【 0 2 0 5 】

スキーム 1 2

【化 1 1 0】

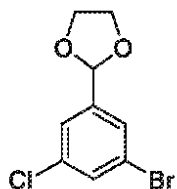


10

【 0 2 0 6】

ステップ 1 . 2 - (3 - ブロモ - 5 - クロロフェニル) - 1 , 3 - ジオキソランの調製

【化 1 1 1】



20

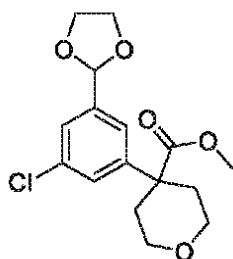
3 - ブロモ - 5 - クロロ - ベンズアルデヒド (10 g、45.57 mmol、1 当量) およびエチレングリコール (8.48 g、136.70 mmol、7.64 mL、3 当量)、PTSA (156.93 mg、911.32 μ mol、0.02 当量) の混合物を、窒素下で、乾燥フラスコ中の無水トルエン (100 mL) に溶解した。反応混合物を、140 で 2 時間還流した。飽和 NaHCO₃ 溶液 (100 mL) を添加した。トルエン層を分離し、NaCl 溶液 (150 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。表題の化合物が、薄黄色の液体 (12.8 g、粗製) として得られた。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.3 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.19 - 3.97 (m, 4H).

30

【 0 2 0 7】

ステップ 2 . メチル 4 - (3 - クロロ - 5 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシレートの調製

【化 1 1 2】



40

トルエン (70 mL) 中の N - シクロヘキシルシクロヘキサナミン (6.26 g、34.53 mmol、6.88 mL、1.3 当量) の混合物に、n-BuLi (2.5 M、13.8 mL、1.3 当量) を - 20 で、N₂ 下で添加した。混合物を 0 に温め、20 分間攪拌し、メチルテトラヒドロピラン - 4 - カルボキシレート (3.83 g、26.5

50

6 mmol、3.55 mL、1当量)を添加し、28 で10分間撹拌した。次いで2-(3-ブromo-5-クロロ-フェニル)-1,3-ジオキソラン(7 g、26.56 mmol、1当量)、Pd(dba)₂(458 mg、797 μmol、0.03当量)、およびt-Bu₃P(1.61 g、796.92 μmol、1.87 mL、純度10%、0.03当量)を添加した。混合物を28 で12時間撹拌した。混合物を、飽和NH₄Cl(50 mL)を28 で添加することによってクエンチし、次いでEtOAc(50 mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(1500 mL×2)。合わせた有機層をブライン(150 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); 80 g Combiflash(登録商標)シリカフラッシュカラム、溶離液は、65 mL/分で0~50%の酢酸エチル/石油エーテル勾配)により精製した。化合物が、薄黄色の液体(3.7 g、収率43%)として得られた。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) =7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.35 (d, J=1.8 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.94 (td, J=3.6, 12.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (dt, J=2.0, 11.7 Hz, 2H), 2.52 (dd, J=2.3, 13.6 Hz, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H).

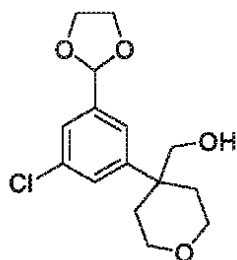
10

【0208】

ステップ3. (4-(3-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノールの調製

【化113】

20



メチル4-[3-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボキシレート(3.7 g、11.32 mmol、1当量)の混合物をTHF(40 mL)に溶解し、THF(20 mL)中のLAH(859.5 mg、22.7 mmol、2当量)の混合物に、25 で、N₂下で添加した。反応混合物を25 で8時間撹拌した。反応混合物を、H₂O(50 mL)でクエンチし、酢酸エチルで抽出した(2×100 mL)。合わせた有機相をブライン溶液(120 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); 40 g Combiflash(登録商標)シリカフラッシュカラム、溶離液は、35 mL/分で0~50%の酢酸エチル/石油エーテル勾配)により精製した。化合物は、白色の固体(2.4 g、収率71%)として得られた。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) =7.41 (t, J=1.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.5 Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.80 (ddd, J=3.9, 5.7, 11.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.57 (ddd, J=3.0, 8.8, 11.8 Hz, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H).

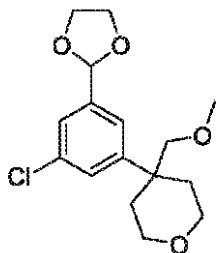
30

40

【0209】

ステップ4. 4-(3-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル)-4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピランの調製

【化 1 1 4】

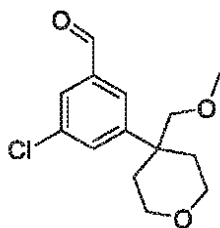


アルゴン雰囲気下、NaH (803 mg、20.1 mmol、純度60%、2.5当量)を、[4-[3-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]メタノール(2.4 g、8.03 mmol、1当量)を無水THF(30 mL)に溶解した溶液に添加し、得られた混合物を0 で30分間撹拌した。CH₃I(6.9 g、48.61 mmol、3.03 mL、6.05当量)を反応溶液に滴下添加し、得られた混合物を25 で2時間撹拌した。反応混合物を、ブライン(20 mL)でゆっくりとクエンチし、次いで酢酸エチルで抽出した(50 mL × 3)。合わせた有機相をブライン(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); 40 g Combiflash(登録商標)シリカフラッシュカラム、溶離液は、35 mL/分で0~50%の酢酸エチル/石油エーテル勾配)により精製した。表題の化合物が、薄黄色の液体(2.3 g、収率92%)として得られた。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) = 7.37 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.55 (ddd, J=3.0, 8.7, 11.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H).

【0 2 1 0】

ステップ5. 3-クロロ-5-(4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアルデヒドの調製

【化 1 1 5】



4-[3-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-4-(メトキシメチル)テトラヒドロピラン(2.3 g、7.35 mmol、1当量)およびPTSA(253 mg、1.47 mmol、0.2当量)を、窒素下で、乾燥フラスコ中のアセトン(30 mL)に溶解し、25 で12時間撹拌した。飽和NaHCO₃(30 mL × 2)を添加し、混合物をEtOAcで抽出し(50 mL × 2)、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、残留物を得た。表題の化合物が、薄黄色の液体(1.9 g、収率96%)として得られた。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 10.01 - 9.94 (m, 1H), 7.74 (td, J=1.5, 8.0 Hz, 2H), 7.58 (t, J=1.9 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J=3.8, 6.3, 11.8 Hz, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 2H).

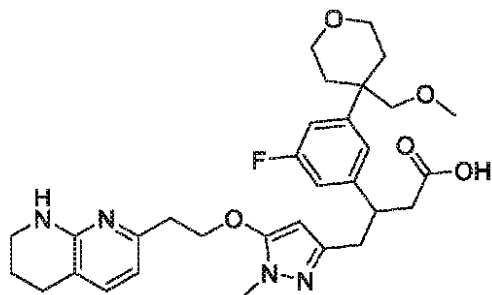
【0 2 1 1】

(実施例30)

3-(3-フルオロ-5-(4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4

-イル)フェニル)-4-(1-メチル-5-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)ブタン酸の調製

【化116】



10

実施例30は、反応スキーム12の3-ブロモ-5-クロロ-ベンズアルデヒドの代わりに3-ブロモ-5-フルオロベンズアルデヒドを使用して、実施例29に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取HPLC(カラム: Boston Green ODS 150×30 5μ; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 15%~45%、8分)により精製した。表題の化合物(6.7mg、9.8μmol、収率37%、純度100%、TFA)が、白色の固体として得られた。固体のLC-MS分析は、所望の生成物の質量: m/z 567.1 (M+H); C₃₁H₃₉FN₄O₅の計算値: 566.66を示した。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.60 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 6.85-6.90 (m, 1H), 6.69 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.30 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.61-3.75 (m, 2H), 3.46-3.55 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.32-3.44 (m, 4H), 3.12-3.19 (m, 5H), 2.60-2.91 (m, 6H), 1.85-2.06 (m, 6H).

20

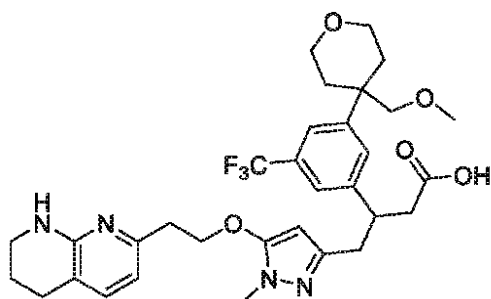
【0212】

(実施例31)

3-(3-(4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(1-メチル-5-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)ブタン酸の調製

30

【化117】



実施例31は、反応スキーム12の3-ブロモ-5-クロロ-ベンズアルデヒドの代わりに3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを使用して、実施例29に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取HPLC(カラム: Boston Green ODS 150×30 5μ; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 25%~51.25%)により精製した。表題の化合物(19mg、26μmol、収率15%、純度100%、TFA)が、黄色の固体として得られた。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): ppm = 7.58 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (br d, J=4.2 Hz, 2H), 6.66 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.28 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.29 (d, J=1.3 Hz, 3H), 3.21 - 3.07 (m, 5H), 2.90 (dd, J=6.6, 14.3 Hz, 1H), 2.84 - 2.62 (m, 5H), 2.11 - 1.99

40

50

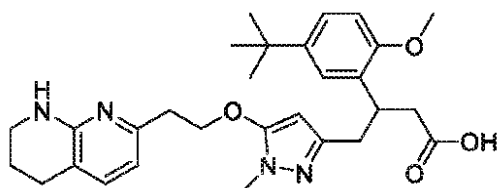
(m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 4H).

【0213】

(実施例32)

3-(5-(tert-ブチル)-2-メトキシフェニル)-4-(1-メチル-5-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)ブタン酸の調製

【化118】



10

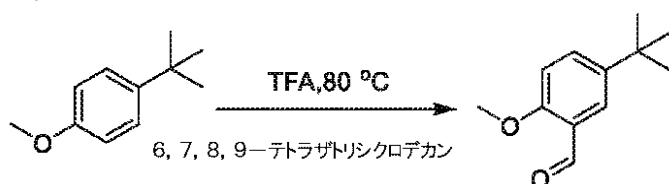
実施例32は、反応スキーム3で必要とされたベンズアルデヒドとして、5-(tert-ブチル)-2-メトキシベンズアルデヒド(スキーム13に従い合成された)を使用して、実施例1に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取HPLC(カラム: Boston Green ODS 150×30 5μ; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 25%~55%、8分)により精製した。表題の化合物(93mg、149μmol、収率27%、純度100%、TFA)が、白色の固体として得られた。液体のLC-MS分析は、所望の生成物の質量: m/z 507(M+H)を示す。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.16 (s, 9 H), 1.74 - 1.83 (m, 2 H), 2.51 (br dd, J=7.5, 4.6 Hz, 2 H), 2.55 - 2.67 (m, 2 H), 2.69 - 2.74 (m, 2 H), 3.05 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.36 - 3.42 (m, 2 H), 3.52 - 3.63 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 4.19 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 5.29 (s, 1 H), 6.65 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.05 - 7.11 (m, 2 H), 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 8.43 (br s, 1 H).

20

【0214】

スキーム13

【化119】



30

5-(tert-ブチル)-2-メトキシベンズアルデヒドの調製

TFA(30mL)中の1-tert-ブチル-4-メトキシ-ベンゼン(3g、18.27mmol、1当量)の溶液に、メタンアミン(5.12g、36.53mmol、6.83mL、2当量)を添加した。混合物を80で16時間撹拌した。LC-MSは、所望の化合物が検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); 40g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、溶離液は、30mL/分で0~3%の酢酸エチル/石油エーテル勾配)により精製した。5-tert-ブチル-2-メトキシ-ベンズアルデヒド(2.4g、12.5mmol、収率68%)が、黄色の液体として得られた。液体のLC-MS分析は、所望の生成物の質量: m/z 193(M+H)を示す。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.26 (s, 9 H), 2.43 - 2.57 (m, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.63 - 7.73 (m, 2 H), 10.28 - 10.38 (m, 1 H).

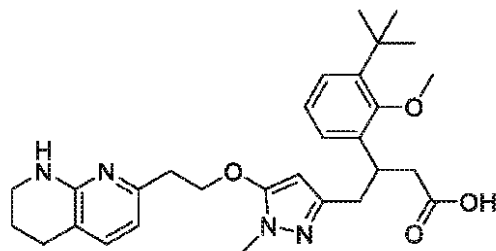
40

【0215】

(実施例33)

50

3 - (3 - (t e r t - ブチル) - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製
【化 1 2 0】



10

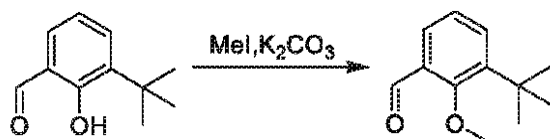
実施例 33 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして、3 - (t e r t - ブチル) - 2 - メトキシベンズアルデヒド (スキーム 14 に従い合成された) を使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 H P L C (カラム : B o s t o n G r e e n O D S 150 × 30 5 μ ; 移動相 : [水 (0 . 1 % T F A) - A C N] ; B % : 25 % ~ 55 %、8 分) により精製した。表題の化合物 (136 . 3 m g、219 . 25 μ m o l、収率 66 %、純度 99 . 8 %、T F A) が、白色の固体として得られた。油状物の L C - M S 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 507 . 1 (M + H) ; C₂₉H₃₈N₄O₄ の計算値 : 506 . 64 を示した。¹H NMR (CD₃OD, 40 20 0MHz) ppm 7.59 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.00-7.05 (m, 1H), 6.67 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.31 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47-3.53 (m, 5H), 3.15 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.93 (dd, J=14.4, 6.4 Hz, 1H), 2.83 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.64-2.79 (m, 3H), 1.95 (quin, J=6.0 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H).

20

【 0 2 1 6 】

スキーム 14

【化 1 2 1】



30

3 - (t e r t - ブチル) - 2 - メトキシベンズアルデヒドの調製

無水 T H F (75 m L) 中の 3 - t e r t - ブチル - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド (5 g、28 . 05 m m o l、1 当量) を、C s₂C O₃ (18 . 28 g、56 . 11 m m o l、2 当量) で、アルゴン雰囲気下で処理し、混合物を 20 で 30 分間攪拌した。その後、C H₃I (17 . 9 g、126 . 11 m m o l、7 . 85 m L、4 . 50 当量) を混合物に滴下添加し、得られた混合物を 20 で 16 時間攪拌した。T L C (石油エーテル : 酢酸エチル = 15 : 1、R f = 0 . 45) は、3 - t e r t - ブチル - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒドが完全に消費され、1 つの新しいスポットが形成されたことを示した。混合物を、水 (100 m L) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (100 m L × 3) 。合わせた有機相をブライン (150 m L) で洗浄し、無水 N a₂S O₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (I S C O (登録商標) ; 80 g S e p a F l a s h (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、60 m L / 分で 0 ~ 5 % の酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製した。表題の化合物 (4 . 2 g、21 . 7 m m o l、収率 77 %、純度 99 %) が、黄色い油状物として得られた。油状物の L C - M S 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 193 . 0 (M + H) ; C₁₂H₁₆O₂ の計算値 : 192 . 25 を示した。¹H NMR (C D C l₃, 400 40 Hz) ppm 10.35 (s, 1H), 7.71 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.42 (s, 50

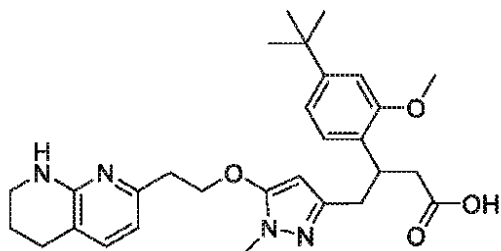
9H)。

【0217】

(実施例34)

3 - (4 - (tert - ブチル) - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製

【化122】



10

実施例34は、反応スキーム14の3 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒドの代わりに4 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒドを使用して、実施例33に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取HPLC (TFA条件: カラム: Boston Green ODS 150 x 30 5 μ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 30% ~ 60%, 8分) により精製した。表題の化合物 (88 mg, 138.6 μmol, 収率74%, 純度98%, TFA) が、白色の固体として得られた。LCMS分析は、所望の生成物の質量: m/z 507.1 (M + H) を示した。¹H NMR、¹⁹F NMR、およびHMBCは、表題の化合物と一致していた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.60 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.85 (m, 2H), 6.67 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.34 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 5H), 3.15 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.83 (br t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.29 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) -77.44 (s, 3F)。

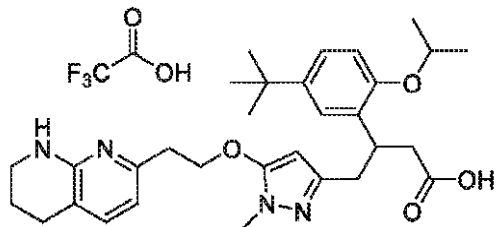
20

【0218】

(実施例35)

3 - (5 - tert - ブチル - 2 - イソプロポキシフェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸トリフルオロアセテートの調製

【化123】



40

実施例35は、反応スキーム14で、3 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒドの代わりに5 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒドを、CH₃Iの代わりに2 - プロモプロパンを使用して、実施例33に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取HPLC (カラム: Boston Green ODS 150 x 30 5 μ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 30% ~ 60%, 8分) により精製した。表題の化合物 (78.5 mg, 119 μmol, 収率44%, 純度98%, TFA) が、白色の固体として得られた。液体のLC - MS分析は、所望の生成物の質量: m/z 535.1 (M + H) を示す。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 7.58 (d,

50

$J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), $7.13 \text{ (dd, } J = 2.4, 8.6 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.09 \text{ (d, } J = 2.4 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $6.81 \text{ (d, } J = 8.6 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $6.66 \text{ (d, } J = 7.3 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $5.40 \text{ (s, } 1\text{H})$, $4.63 - 4.54 \text{ (m, } 1\text{H})$, $4.29 \text{ (t, } J = 6.0 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $3.69 \text{ (quin, } J = 7.4 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $3.49 \text{ (d, } J = 5.6 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $3.52 - 3.48 \text{ (m, } 1\text{H})$, $3.47 \text{ (s, } 3\text{H})$, $3.13 \text{ (t, } J=6.0 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $2.89 - 2.61 \text{ (m, } 6 \text{ H})$, $1.93 \text{ (quin, } J=6.0 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $1.32 \text{ (dd, } J = 6.0, 7.7 \text{ Hz, } 6\text{H})$, $1.22 \text{ (s, } 9\text{H})$. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) $-77.36 \text{ (s, } 1\text{F})$.

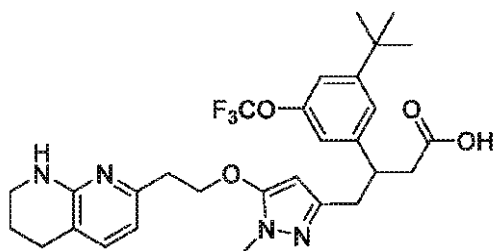
【0219】

(実施例36)

3 - [3 - *tert* - ブチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸の調製

10

【化124】



20

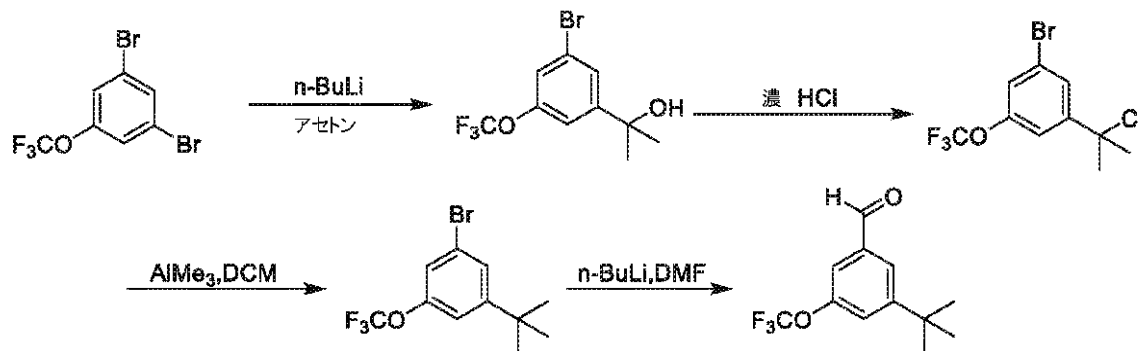
実施例36は、反応スキーム3で必要とされるベンズアルデヒドとして3 - *tert* - ブチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (スキーム15に従い合成された) を使用して、実施例1に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取HPLC (カラム: Boston pH-lex 150 × 25 10 μm ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 35% ~ 65%、8分) により精製した。表題の化合物 (14 mg、25 μmol 、収率37%、純度100%) が、白色の固体として得られた。液体のLC-MS分析は、所望の生成物の質量: m/z 561.3を示す。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.20 (s, 9 H), 1.72 - 1.84 (m, 2 H), 2.58 - 2.76 (m, 6 H), 3.06 (t, $J=5.8 \text{ Hz}$, 2 H), 4.18 (t, $J=6.1 \text{ Hz}$, 2 H), 5.36 (s, 1 H), 6.66 (d, $J=7.3 \text{ Hz}$, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.61 (d, $J=7.1 \text{ Hz}$, 1 H).

30

【0220】

スキーム15

【化125】

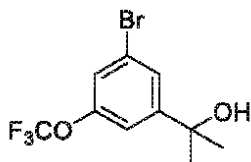


40

【0221】

ステップ1. 2 - [3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパン - 2 - オールの調製

【化 1 2 6】



i - P r ₂ O (5 0 m L) 中の 1 , 3 - ジブロモ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン (2 5 g 、 7 8 . 1 5 m m o l 、 1 当量) の溶液に、 n - B u L i (2 . 5 M 、 3 2 m L 、 1 . 0 2 当量) を - 7 8 で 0 . 5 時間 に わた り 添 加 し、次 い で アセ ト ン (7 . 9 g 、 1 3 6 m m o l 、 1 0 m L 、 1 . 7 4 当量) を 添 加 し た。混 合 物 を 2 0 で 2 時 間 攪拌 し た。反 応 混 合 物 を N H ₄ C l 水 溶 液 1 0 0 m L に 注 ぎ、得 ら れ た 混 合 物 を 1 5 分 間 攪拌 し た。有 機 相 を 分 離 し、無 水 N a ₂ S O ₄ で 乾 燥 さ せ、濾 過 し、真 空 中 で 蒸 発 さ せ て、残 留 物 を 得 た。残 留 物 を、フ ラ ッ シ ュ シ リ カ ゲ ル ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (I S C O (登 録 商 標) ; 8 0 g S e p a F l a s h (登 録 商 標) シ リ カ フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム、溶 離 液 は、5 0 m L / 分 で 0 ~ 1 % の 酢 酸 エ チ ル / 石 油 エ ー テ ル 勾 配) に よ り 精 製 し た。表 題 の 化 合 物 (8 g 、 2 6 . 7 5 m m o l 、 収 率 3 4 %) が、黄 色 の 液 体 と し て 得 ら れ た。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 1.94 (s , 6 H) , 5.90 (s , 1 H) , 7.91 - 8.01 (m , 2 H) , 8.19 - 8.25 (m , 1 H) .

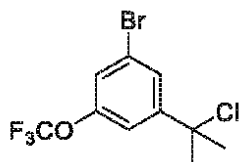
10

【 0 2 2 2】

ス テ ッ プ 2 . 1 - ブ ロ モ - 3 - (1 - ク ロ ロ - 1 - メ チ ル - エ チ ル) - 5 - (ト リ フ ル オ ロ メ ト キ シ) ベ ン ゼ ン の 調 製

20

【化 1 2 7】



2 - [3 - ブ ロ モ - 5 - (ト リ フ ル オ ロ メ ト キ シ) フ ェ ニ ル] プ ロ パ ン - 2 - オ ー ル (8 g 、 2 6 . 7 5 m m o l 、 1 当量) の 溶 液 に、 H C l (5 4 . 2 g 、 5 3 5 m m o l 、 5 3 . 1 m L 、 純 度 3 6 % 、 2 0 当量) を 添 加 し た。混 合 物 を、 2 0 で 2 時 間 攪 拌 し た。 T L C (石 油 エ ー テ ル : 酢 酸 エ チ ル = 2 0 : 1 、 U V) は、 2 - [3 - ブ ロ モ - 5 - (ト リ フ ル オ ロ メ ト キ シ) フ ェ ニ ル] プ ロ パ ン - 2 - オ ー ル が 完 全 に 消 費 さ れ、 1 つ の ス ポ ッ ト が 検 出 さ れ た こ と を 示 し た。反 応 混 合 物 を、 0 で H ₂ O 1 0 0 m L に 注 い た。次 い で 混 合 物 を D C M で 抽 出 し た (5 0 m L x 3)。合 わ せ た 有 機 層 を、減 圧 下 で 濃 縮 し て、さ ら に 精 製 す る こ と な く 生 成 物 を 得 た。表 題 の 化 合 物 (7 g 、 2 2 m m o l 、 収 率 8 2 %) が、黄 色 の 液 体 と し て 得 ら れ た。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 1.84 - 2.01 (m , 6 H) , 7.59 (b r d , J = 12.8 H z , 2 H) , 7.81 (t , J = 1.5 H z , 1 H) .

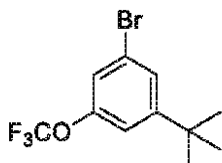
30

【 0 2 2 3】

ス テ ッ プ 3 . 1 - ブ ロ モ - 3 - t e r t - ブ チ ル - 5 - (ト リ フ ル オ ロ メ ト キ シ) ベ ン ゼ ン の 調 製

40

【化 1 2 8】



D C M (6 0 m L) 中の 1 - ブ ロ モ - 3 - (1 - ク ロ ロ - 1 - メ チ ル - エ チ ル) - 5 - (ト リ フ ル オ ロ メ ト キ シ) ベ ン ゼ ン (6 g 、 1 8 . 9 0 m m o l 、 1 当量) の 溶 液 に、 A l (C H ₃) ₃ (ヘ キ サ ン 中) (1 M 、 3 7 . 7 9 m L 、 2 当量) を - 7 8 で 添 加 し た

50

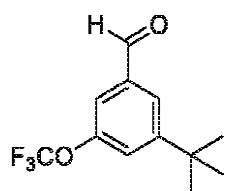
。混合物を 20 で 2 時間撹拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 0、UV) は、1 - ブロモ - 3 - (1 - クロロ - 1 - メチル - エチル) - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンが完全に消費され、極性の低い 1 つの新しいスポットが検出されたことを示した。反応混合物を、 NH_4Cl 水溶液 100 mL に注ぎ、反応混合物を 15 分間撹拌した。有機相を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、残留物を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 80 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、100 mL / 分で 0 ~ 1 % の酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製した。表題の化合物 (4.6 g、15.5 mmol、収率 82 %) が、黄色の液体として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.27 (s, 9 H), 7.36 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.61 (t, $J=1.6$ Hz, 1 H).

10

【0224】

ステップ 4. 3 - tert - ブチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒドの調製

【化129】



20

i - Pr_2O (50 mL) 中の 1 - ブロモ - 3 - tert - ブチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン (5.7 g、19.18 mmol、1 当量) の溶液に、n - BuLi (2.5 M、10 mL、1.30 当量) を添加し、-78 で 0.5 時間撹拌し、次いで DMF (2.1 g、28.8 mmol、2.21 mL、1.5 当量) を添加した。混合物を、20 で 2 時間撹拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 20 : 1、UV) は、1 - ブロモ - 3 - tert - ブチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンが完全に消費され、1 つのスポットが検出されたことを示した。反応混合物を、0 で H_2O 50 mL に注いだ。次いで混合物を DCM で抽出した (50 mL \times 3)。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、生成物の残留物を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 40 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、60 mL / 分で 0 ~ 1.5 % の酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製した。表題の化合物 (1.95 g、7.92 mmol、収率 41 %) が、黄色の液体として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.29 (s, 9 H), 7.63 (br d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 7.97 (t, $J=1.4$ Hz, 1 H), 9.90 - 10.06 (m, 1 H)

30

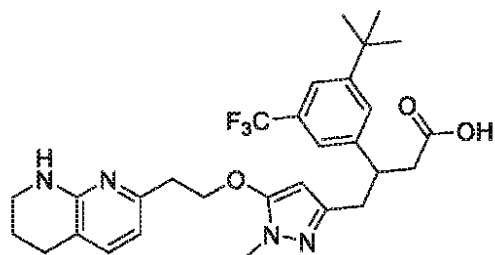
【0225】

(実施例 37)

3 - [3 - tert - ブチル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸の調製

40

【化130】



実施例 37 は、反応スキーム 15 の 1, 3 - ジブロモ - 5 - (トリフルオロメトキシ)

50

ベンゼンの代わりに 1, 3 - ジブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼンを使用して、実施例 36 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Boston Green ODS 150 × 30 5 μ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 35% ~ 65%、8 分) により精製した。表題の化合物 (12.4 mg、22.25 μmol、収率 51%、純度 98%) が、白色の固体として得られた。液体の LC-MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 545.3 を示す。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 1.28 (s, 9 H), 1.87 - 1.97 (m, 2 H), 2.65 - 2.88 (m, 6 H), 3.13 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.44 - 3.55 (m, 4 H), 4.28 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 5.42 (s, 1 H), 6.68 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.44 (s, 2 H), 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1 H)

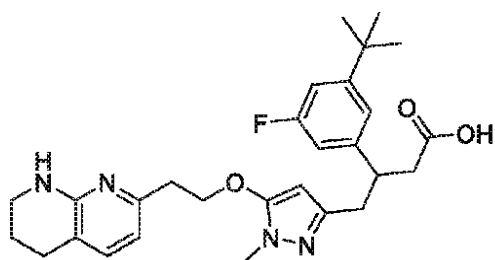
10

【0226】

(実施例 38)

3 - (3 - (tert - ブチル) - 5 - フルオロフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸の調製

【化 131】



20

実施例 38 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - tert - ブチル - 5 - フルオロ - ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Boston Green ODS 150 × 30 5 μ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 30% ~ 56.25%、7 分) により精製した。表題の化合物が、白色の固体 (57 mg、収率 41%) として得られた。化合物の LC-MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 495 (M + H) を示した;¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 6.79 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.35 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.52 - 3.37 (m, 5H), 3.17 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.94 - 2.57 (m, 6H), 1.95 (quin, J=5.9 Hz, 2H), 1.25 (s, 9H).

30

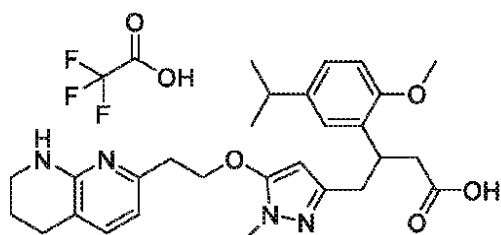
【0227】

(実施例 39)

3 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸トリフルオロアセテートの調製

40

【化 132】



実施例 39 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 5 - イソプロピ

50

ル - 2 - メトキシ - ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Boston Green ODS 150 × 30 5 μ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 25% ~ 55%、8 分) により精製した。表題の化合物 (105 mg、172 μmol、収率 55%、純度 99.1%、TFA) が白色の固体として得られ、これを LCMS (m/z 493.1 ($M+H$))、HPLC、 1H NMR、および ^{19}F NMR により確認した。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.34 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 3.47-3.53 (m, 5H), 3.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85-2.96 (m, 2H), 2.74-2.85 (m, 3H), 2.61-2.74 (m, 2H), 1.95 (quin, J = 6.0 Hz, 2H), 1.16 (d, J = 7.2 Hz, 6H); ^{19}F NMR (CD_3OD , 376MHz) -77.31 (s, 1F).

10

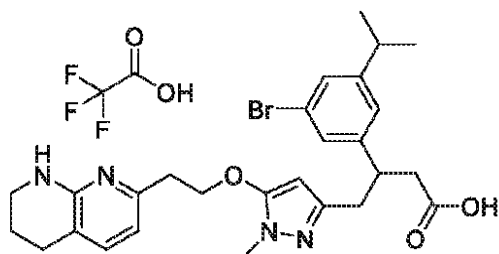
【0228】

(実施例 40)

3 - (3 - プロモ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸トリフルオロアセテートの調製

【化 133】

20



実施例 40 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - プロモ - 5 - イソプロピル - ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Boston Green ODS 150 × 30 5 μ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 35% ~ 59.4%、6.5 分) により精製した。表題の化合物が白色の固体として得られ、これを LCMS (m/z 543.0 ($M+H$))、HPLC、 1H NMR、および ^{19}F NMR により確認した。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) 7.60 (d, J =7.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J =7.3 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (d, J =7.3 Hz, 1H), 5.57 - 5.42 (m, 1H), 4.45 - 4.26 (m, 2H), 3.54 - 3.33 (m, 5H), 3.17 (t, J =6.0 Hz, 2H), 2.92 - 2.54 (m, 7H), 1.95 (quin, J =5.9 Hz, 2H), 1.19 (dd, J =1.4, 6.9 Hz, 6H). ^{19}F NMR (CD_3OD , 376MHz) -77.33 (s, 1F).

30

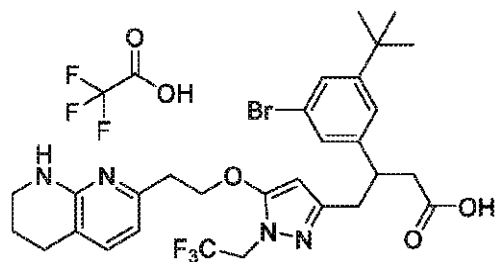
【0229】

(実施例 41)

40

3 - (3 - プロモ - 5 - tert - ブチル - フェニル) - 4 - [5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸トリフルオロアセテートの調製

【化 1 3 4】



実施例 41 は、反応スキーム 3 の必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - プロモ - 5 - tert - ブチルベンズアルデヒドをおよびメチルヒドラジンの代わりに (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ヒドラジンを使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 HPLC (TFA 条件 : カラム : Boston Green ODS 150 × 30 5 μ ; 移動相 : [水 (0 . 1 % TFA) - ACN] ; B % : 38 % ~ 68 % 、 8 分) により精製した。表題の化合物 (105 mg 、 134 μmol 、 収率 51 % 、 純度 95 % 、 TFA) が、白色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.60 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 1.6, 4.0 Hz, 2H), 6.72 - 6.63 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.50 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.15 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 3H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.94 (quin, J = 6.0 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H). ¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) -72.69 (t, J = 8.8 Hz, 3F), -77.33 (br s, 3F). LC - MS 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 625 . 1 (M + H) ; C₂₉ H₃₄ Br F₃ N₄ O₃ の計算値 : 624 . 17 を示す。

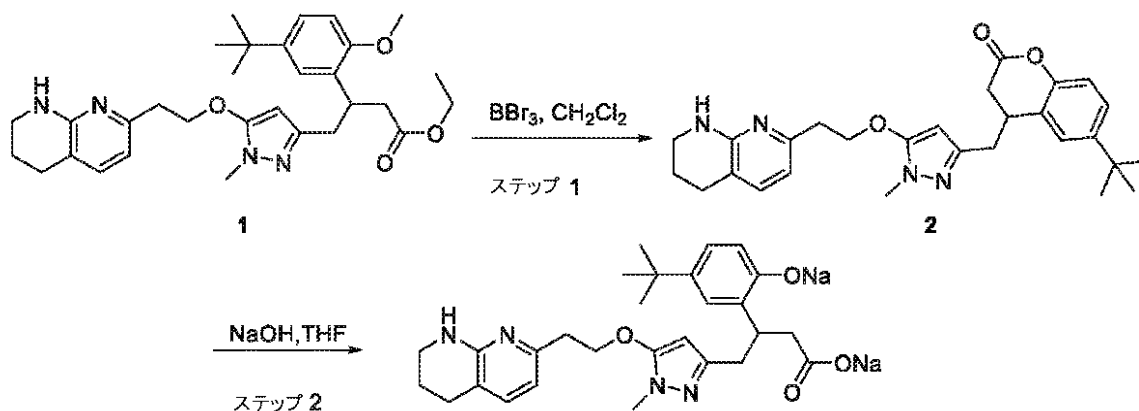
【 0 2 3 0 】

(実施例 42)

3 - (5 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸ナトリウム塩の調製

スキーム 16

【化 1 3 5】

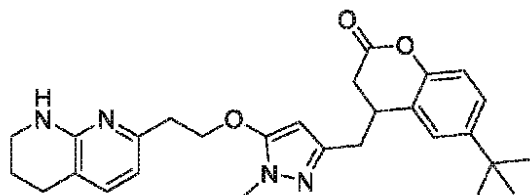


実施例 42

【 0 2 3 1 】

ステップ 1 . 6 - tert - ブチル - 4 [[1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] メチル] クロマン - 2 - オンの調製

【化 1 3 6】



CH₂Cl₂ (10 mL) 中のエチル 3 - (5 - tert - ブチル - 2 - メトキシ - フェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエート (30 mg 、 56 μmol 、 1 当量) の溶液に、CH₂Cl₂ (5 mL) 中の BBr₃ (14 . 06 mg 、 56 μmol 、 5 . 4 μL 、 1 当量) を - 78 で添加した。混合物を 25 に温め、この温度で 2 時間撹拌した。LC - MS は、エチル 3 - (5 - tert - ブチル - 2 - メトキシ - フェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエートが完全に消費され、所望の質量 (m / z 475 . 1 (M + H)) が検出されたことを示した。反応混合物を水 (60 mL) に注ぎ、得られた水性層を CH₂Cl₂ で抽出した (20 mL × 3) 。有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を真空中で蒸発させて、さらに精製することなく残留物を得た。表題の化合物 (25 mg 、 53 μmol 、 収率 94 %) が黄色ゴム状物として得られた。液体の LC - MS 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 475 . 1 (M + H) を示す。

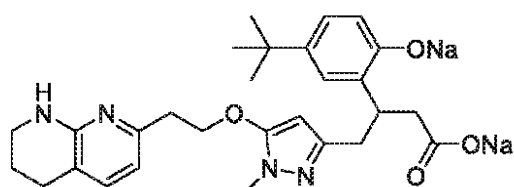
10

20

【 0 2 3 2 】

ステップ 2 . 3 - (5 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸ナトリウム塩の調製

【化 1 3 7】



30

THF (1 mL) 中の 6 - tert - ブチル - 4 - [[1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] メチル] クロマン - 2 - オン (25 mg 、 53 μmol 、 1 当量) の溶液に、NaOH (1 M 、 1 . 58 mL 、 30 当量) を添加した。混合物を 60 で 16 時間撹拌した。LC - MS は、6 - tert - ブチル - 4 - [[1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] メチル] クロマン - 2 - オンが完全に消費され、所望の質量 (m / z 493 . 1 (M + H)) が検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、THF を除去することにより、残留物を得られた。残留物を、分取 HPLC (カラム : X b r i d g e 150 × 30 mm × 10 μm ; 移動相 : [水 (0 . 05 % 水酸化アンモニウム v / v) - ACN] ; B % : 20 % ~ 60 % 、 7 分) により精製した。表題の化合物が、白色の固体として得られた。液体の LC - MS 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 493 . 1 (M + H) を示す。¹H NMR (400MHz , CD₃OD) 7.24 (d , J = 7.3 Hz , 1H) , 7.13 (d , J = 2.3 Hz , 1H) , 7.03 (dd , J = 2.4 , 8.4 Hz , 1H) , 6.69 (d , J = 8.5 Hz , 1H) , 6.45 (d , J = 7.3 Hz , 1H) , 5.40 (s , 1H) , 4.28 (t , J = 6.4 Hz , 2H) , 3.75 (quin , J = 7.3 Hz , 1H) , 3.42 (br s , 2H) , 3.40 (s , 3H) , 3.04 - 2.81 (m , 4H) , 2.77 - 2.59 (m , 4H) , 1.90 (quin , J = 5.9 Hz , 2H) , 1.25 (s , 9H) .

40

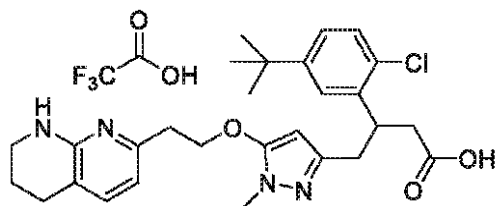
50

【 0 2 3 3 】

(実 施 例 4 3)

3 - (5 - (t e r t - ブチル) - 2 - クロロフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸トリフルオロアセテートの調製

【 化 1 3 8 】



10

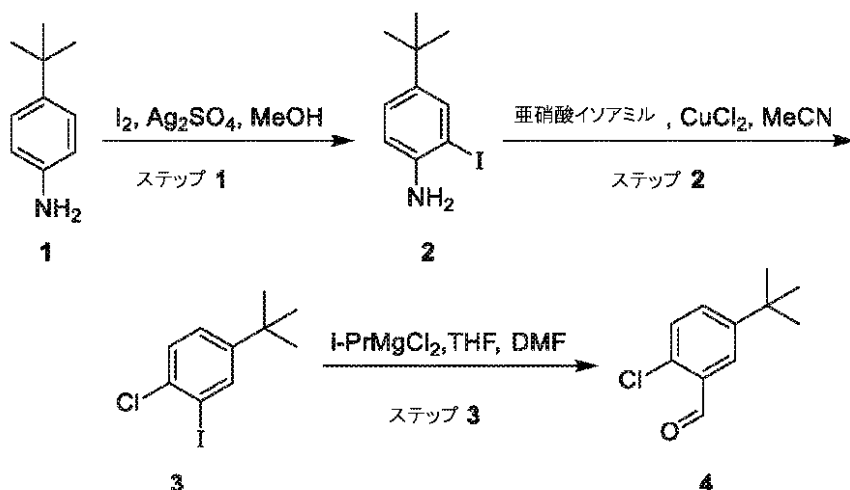
実施例 4 3 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 5 - (t e r t - ブチル) - 2 - クロロベンズアルデヒド (スキーム 1 7 に従い合成された) を使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 H P L C (カラム : B o s t o n Green ODS 150 × 30 5 μ ; 移動相 : [水 (0 . 1 % T F A) - A C N] ; B % : 30 % ~ 60 %、8 分) により精製した。表題の化合物 (50 . 5 m g、97 . 95 μ m o l、収率 41 %、純度 99 %) が、白色の固体として得られ、これは L C M S (m / z 511 . 1 (M + H))、H P L C、H M B C、¹ H N M R、および ¹⁹ F N M R によって確認された。¹ H N M R (C D ₃ O D , 400 M H z) 7.61 (d , J = 7.5 H z , 1 H) , 7.30 - 7.23 (m , 2 H) , 7.22 - 7.18 (m , 1 H) , 6.69 (d , J = 7.3 H z , 1 H) , 5.40 (s , 1 H) , 4.31 (t , J = 6.0 H z , 2 H) , 3.96 (q u i n , J = 7.4 H z , 1 H) , 3.54 - 3.44 (m , 5 H) , 3.15 (t , J = 6.0 H z , 2 H) , 2.92 - 2.64 (m , 6 H) , 1.96 (q u i n , J = 5.9 H z , 2 H) , 1.27 (s , 9 H) . ¹⁹ F N M R (C D ₃ O D , 376 M H z) -77.37 (b r s , 1 F) .

20

【 0 2 3 4 】

スキーム 1 7

【 化 1 3 9 】



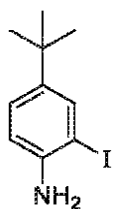
30

40

【 0 2 3 5 】

ステップ 1 . 4 - (t e r t - ブチル) - 2 - ヨードアニリンの調製

【化 1 4 0】



I₂ (17.01 g、67.01 mmol、13.5 mL、1 当量) を、MeOH (300 mL) 中の 4-tert-ブチルアニリン (10 g、67.01 mmol、10.6 mL、1 当量)、Ag₂SO₄ (20.89 g、67.01 mmol、11.4 mL、1 当量) の混合物に添加した。得られた混合物を 15 で 2 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。濃縮物を、飽和 Na₂SO₃ (150 mL) と Et₂O (200 mL) との間で分配した。水性層を分離し、Et₂O で抽出した (2 × 150 mL)。合わせた有機抽出物を、ブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 120 g Combiflash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、80 mL / 分で 0 ~ 10 % の酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製した。表題の化合物 (14.6 g、53.07 mmol、収率 79 %) が、黒茶色の液体として得られ、これは ¹H NMR により確認された。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.63 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 2H), 1.26 (s, 9H).

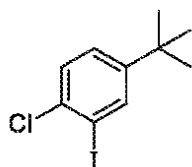
10

20

【0 2 3 6】

ステップ 2 . 4-(tert-ブチル)-1-クロロ-2-ヨードベンゼンの調製

【化 1 4 1】



亜硝酸 tert-ブチル (2.81 g、27.26 mmol、3.24 mL、1.5 当量) を、CH₃CN (30 mL) 中の CuCl₂ (2.93 g、21.81 mmol、1.2 当量) の混合物に、N₂ 下で添加した。得られた混合物を、CH₃CN (30 mL) 中の 4-tert-ブチル-2-ヨード-アニリン (5 g、18.17 mmol、1 当量) の溶液で処理し、次いで混合物を 65 で 2 時間加熱した。混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) で洗浄した。水性層を EtOAc で抽出した (100 × 2 mL)。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 80 g Combiflash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、65 mL / 分で 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製した。表題の化合物 (3.9 g、13.24 mmol、収率 73 %) が、赤色の液体として得られ、これは ¹H NMR により確認された。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 1.32 - 1.27 (m, 9H).

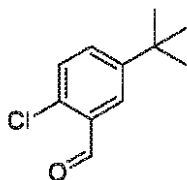
30

40

【0 2 3 7】

ステップ 3 . 5-(tert-ブチル)-2-クロロベンズアルデヒドの調製

【化 1 4 2】



50

THF (20 mL) および EtOAc (20 mL) 中の 4-tert-ブチル-1-クロロ-2-ヨード-ベンゼン (3.9 g、13.24 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、i-PrMgCl (2.0 M、6.62 mL、1 当量) を -78 で滴下添加した。得られた混合物を -78 で 2 時間攪拌し、次いで DMF (1.94 g、26.48 mmol、2.04 mL、2 当量) で、-78 で滴下処理した。添加終了後、混合物を、12 時間にわたって 15 までゆっくり温めた。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、有機層を分離し、水性層を EtOAc で抽出し (30 mL × 3)、合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 40 g Combiflash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、35 mL / 分で 0% の酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製した。表題の化合物 (1.3 g、6.61 mmol、収率 50%) が、¹H NMR により確認された無色の液体として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 10.52 - 10.44 (m, 1H), 7.95 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 9H).

10

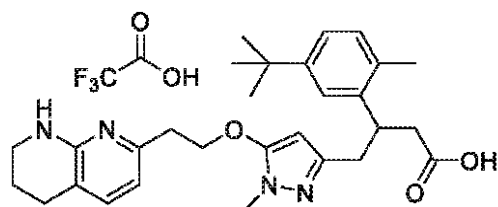
【0238】

(実施例 44)

3-(5-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-4-[1-メチル-5-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エトキシ]ピラゾール-3-イル]ブタン酸トリフルオロアセテートの調製

【化143】

20



実施例 44 は、反応スキーム 3 で必要とされたベンズアルデヒドとして 5-tert-ブチル-2-メチル-ベンズアルデヒド (スキーム 18 に従い合成された) を使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Xbridge BEH C18、250 × 50 mm、10 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 25% ~ 41%、9 分) により精製した。表題の化合物 52 mg、87 μmol、収率 15.5%、TFA が、黄色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): ppm = 7.60 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.67 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 3.71 (quin, J=7.5 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 5H), 3.14 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.83 (br t, J=6.1 Hz, 2H), 2.77 (dd, J=2.8, 7.5 Hz, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.95 (td, J=6.0, 11.8 Hz, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 9H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) = -77.34 (s, 1F) ..

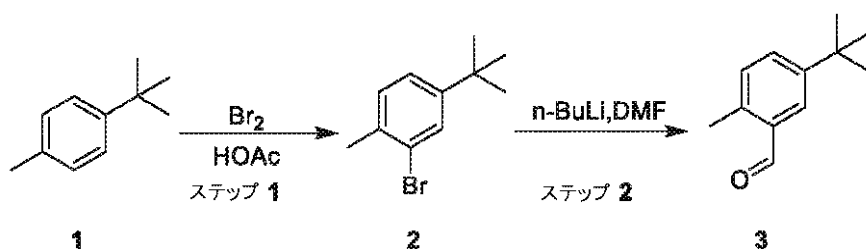
30

【0239】

40

スキーム 18

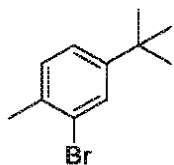
【化144】



【0240】

50

ステップ 1 . 2 - ブロモ - 4 - tert - ブチル - 1 - メチル - ベンゼンの調製
【化 1 4 5】



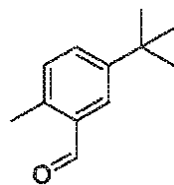
Br₂ (12.94 g、80.95 mmol、4.17 mL、1.2 当量) の溶液に、HOAc (30 mL) 中の 1 - tert - ブチル - 4 - メチル - ベンゼン (10 g、67.46 mmol、11.66 mL、1 当量) の溶液を 20 で滴下添加した。得られた混合物を、50 で 120 時間加熱した。混合物を室温まで冷まし、次いで水 (100 mL) および亜硫酸水素ナトリウム水溶液を添加した。混合物を、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液のロータリーエバポレーションにより残留物が得られた。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 120 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、40 mL / 分で 100 % の石油エーテル勾配) により精製した。表題の化合物 (12.5 g、54.9 mmol、収率 81 %) が、無色の液体として得られた。

10

【0241】

ステップ 2 . 5 - tert - ブチル - 2 - メチル - ベンズアルデヒドの調製
【化 1 4 6】

20



THF (170 mL) 中の 2 - ブロモ - 4 - tert - ブチル - 1 - メチル - ベンゼン (12.5 g、54.9 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、n - BuLi (2.5 M、26.35 mL、1.2 当量) を -78 で滴下添加した。得られた混合物を、-78 で 10 分間攪拌し、DMF (6.02 g、82.35 mmol、6.34 mL、1.5 当量) で、-78 でクエンチし、1 時間攪拌した。室温まで温めた後、飽和 NH₄Cl (100 mL) を混合物に添加した。得られた水性混合物を酢酸エチルで抽出した (3 × 100 mL)。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 40 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、35 mL / 分で 100 % の石油エーテル勾配) により精製した。表題の化合物 (4.09 g、23.2 mmol、収率 42 %) が、薄黄色の液体として得られた。

30

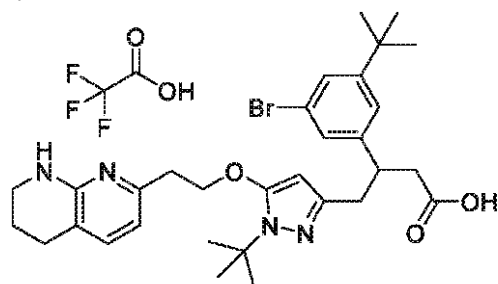
【0242】

(実施例 45)

3 - (3 - ブロモ - 5 - tert - ブチル - フェニル) - 4 - [1 - tert - ブチル - 5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸トリフルオロアセテートの調製

40

【化 1 4 7】



実施例 45 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - プロモ - 5 - tert - ブチルベンズアルデヒドをおよびメチルヒドラジンの代わりに tert - ブチルヒドラジンを使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 HPLC (TFA 条件：カラム：X bridge BEH C18、250 × 50 mm、10 μm；移動相：[水 (0.1% TFA) - ACN]；B%：25% ~ 55%、9 分) により精製した。表題の化合物 (0.016 g、21.81 μmol、収率 44%、純度 97%、TFA) が、白色の固体として得られた。LC-MS 分析は、所望の生成物の質量：m/z 599.1 (M + 3H)；C₃₂H₄₃BrN₄O₃ の計算値：596.24 を示す。LCMS および HPLC、¹H NMR および ¹⁹F NMR、2D NMR は、それが目標生成物であったことを確認した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.16 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.31 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.39 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89 - 2.56 (m, 6H), 1.94 (quin, J = 6.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (s, 9H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) -77.24 (br s, 3F).

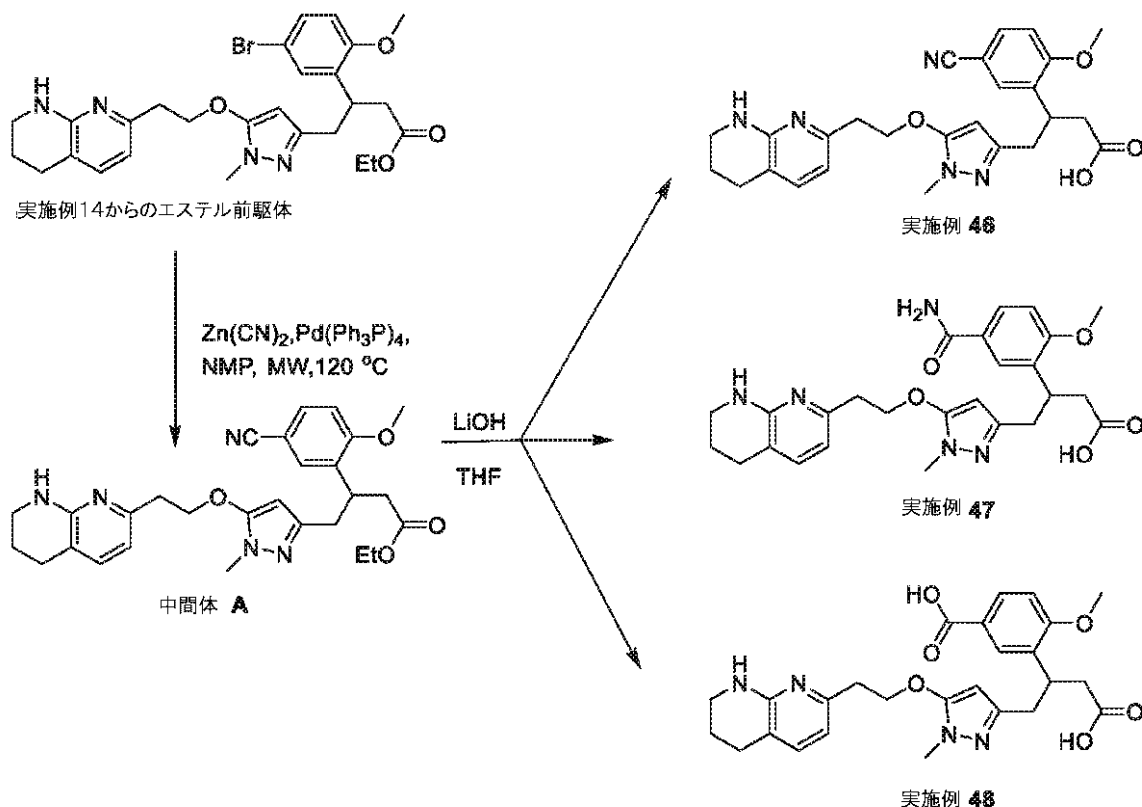
【0243】

実施例 46、47、および 48 は、スキーム 19 に従い調製する

【0244】

スキーム 19

【化 1 4 8】



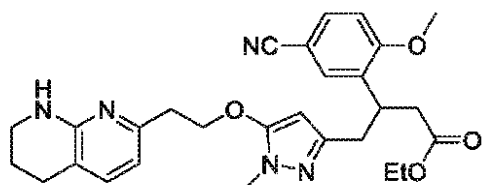
10

20

【 0 2 4 5】

ステップ 1 . エチル 3 - (5 - シアノ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタノエートの調製

【化 1 4 9】



30

マイクロ波バイアル中の、DMF (5 mL) 中の実施例 1 4 の合成中に調製されたエチル 3 - (5 - プロモ - 2 - メトキシ - フェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエート (380 mg、666 μmol 、1 当量) および $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (234 mg、2 mmol、1267 μL 、3 当量) の混合物を、排気し、 N_2 で再充填した (3 \times) 。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (77 mg、67 μmol 、0 . 1 当量) を添加した。反応バイアルを密閉し、反応混合物を再び脱気し、 N_2 で再充填し (3 \times) 、次いで 120 で 1 . 5 時間、マイクロ波照射の下で撹拌した。次いで混合物を水 (80 mL) に注ぎ、EtOAc で抽出した (3 \times 50 mL) 。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残留物を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 12 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液は、30 mL / 分で 0 ~ 100 % 酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製した。表題 (135 mg、245 μmol 、収率 37 %、純度 91 %) が無色の油状物として得られ、これは LCMS (m/z 526 . 1 ($\text{M} + \text{Na}$)) によって確認された。

40

50

【 0 2 4 6 】

ステップ 2 . 実施例 4 6、4 7、および 4 8 の調製

THF (5 m L) 中の上記ステップ 1 からエチル 3 - (5 - シアノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエート (1 3 5 m g 、 2 4 5 μ m o l 、 1 当量) の溶液に、LiOH (1 M 、 8 m L 、 3 2 . 6 9 当量) を添加した。反応混合物を、6 0 で 1 6 時間撹拌した。LC - MS は、1 3 . 8 % の 3 - (5 - シアノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸 (実施例 4 6) 、 5 4 . 2 % の 3 - (5 - カルバモイル - 2 - メトキシ - フェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸 (実施例 4 7) 、 2 2 . 8 % の 3 - [1 - (カルボキシメチル) - 2 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] エチル] - 4 - メトキシ - 安息香酸 (実施例 4 8) を示した。混合物を減圧下で濃縮することにより残留物が得られ、残留物を、AcOH で pH = 5 に調整し、酢酸エチルで抽出した (1 0 m L \times 2) 。合わせた有機相を真空中で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム : X b r i d g e B E H C 1 8 、 2 5 0 \times 5 0 m m 、 1 0 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 1 % T F A) - A C N] ; B % : 1 5 % ~ 4 5 % 、 9 分) により精製した。実施例 4 6 の化合物 (1 6 . 2 m g 、 2 7 μ m o l 、 収率 1 1 % 、 純度 9 8 % 、 T F A) が白色の固体として得られ ; 実施例 4 7 の化合物 (5 3 m g 、 8 6 μ m o l 、 収率 3 5 % 、 純度 9 9 % 、 T F A) が白色の固体として得られ ; 実施例 4 8 の化合物 (2 0 m g 、 3 0 μ m o l 、 収率 1 2 % 、 純度 9 1 % 、 T F A) が白色の固体として得られた。

10

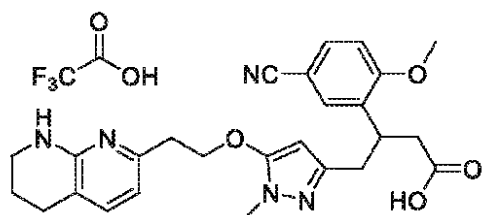
20

【 0 2 4 7 】

(実施例 4 6)

3 - (5 - シアノ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸トリフルオロアセテートの調製

【 化 1 5 0 】



30

実施例 4 6 は、エチル 3 - (5 - プロモ - 2 - メトキシ - フェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエートを使用して調製され、反応スキーム 1 9 に示されるように実施例 1 4 の合成中に調製され、(1 6 . 2 m g 、 2 7 μ m o l 、 収率 1 1 % 、 純度 9 8 % 、 T F A) が白色の固体として得られた。

40

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) 7.55-7.62 (m , 2H) , 7.46 (d , $J=2.0$ Hz , 1H) , 7.09 (d , $J=8.4$ Hz , 1H) , 6.67 (d , $J=7.6$ Hz , 1H) , 5.56 (s , 1H) , 4.33-4.39 (m , 2H) , 3.92 (s , 3H) , 3.73-3.84 (m , 1H) , 3.47-3.53 (m , 5H) , 3.17 (t , $J=6.0$ Hz , 2H) , 2.78-2.96 (m , 4H) , 2.63-2.77 (m , 2H) , 1.91-1.99 (m , 2H) . (m/z 476.1 (M+H)) .

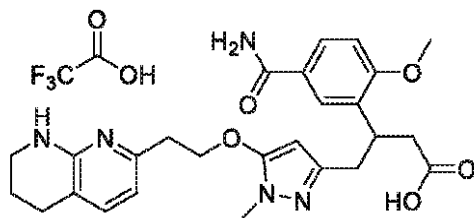
【 0 2 4 8 】

(実施例 4 7)

3 - (5 - カルバモイル - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン酸トリフルオロアセテートの調製

50

【化 1 5 1】



実施例 47 は、エチル 3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェニル) - 4 - [1 - メチ
ル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エ
トキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエートを使用して調製され、反応スキーム 19 に
示されるように実施例 14 の合成中に調製され、(53 mg、86 μ mol、収率 35 %
、純度 99 %、TFA) が白色の固体として得られた。

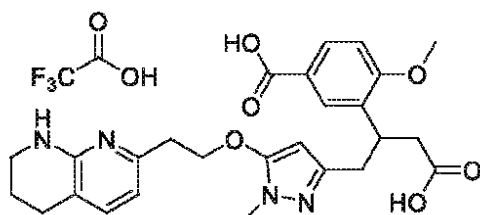
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 13.88 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.83 (b
r s, 1H), 7.70-7.77 (m, 2H), 7.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.16 (br s, 1
H), 6.94-7.01 (m, 1H), 6.67 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.24 (b
r t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (quin, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.34-
3.44 (m, 5H), 3.08 (br t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.52-2.78 (m, 6H), 1.77-1.8
6 (m, 2H) ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) -74.61 (s, 1F). LCMS (m/z 494.
1 (M+H)).

【 0 2 4 9】

(実施例 48)

3 - (1 - カルボキシ - 3 - (1 - メチル - 5 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒド
ロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロ
パン - 2 - イル) - 4 - メトキシ安息香酸トリフルオロアセテートの調製

【化 1 5 2】



実施例 48 は、エチル 3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェニル) - 4 - [1 - メチ
ル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エ
トキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタノエートを使用して調製され、反応スキーム 19 に
示されるように実施例 14 の合成中に調製され、(20 mg、30 μ mol、収率 12 %
、純度 91 %、TFA) が白色の固体として得られた。

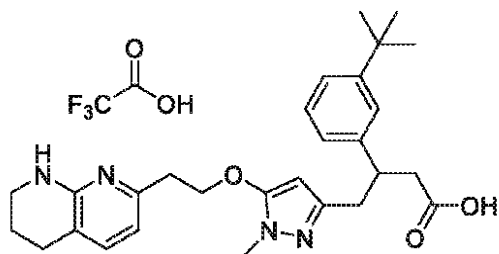
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 13.88 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.79
(dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.2$ H
z, 1H), 7.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1
H), 4.25 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (quin, $J=7.6$ Hz, 1H)
, 3.36-3.44 (m, 5H), 3.08 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.54-2.77 (m, 6H), 1.77
-1.86 (m, 2H) ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) -74.74 (s, 1F). LCMS (m/z
495.1 (M+H)).

【 0 2 5 0】

(実施例 49)

3 - (3 - tert - ブチルフェニル) - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7
, 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イ
ル] ブタン酸トリフルオロアセテートの調製

【化 1 5 3】



実施例 49 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 3 - t e r t -
 ブチルベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、
 分取 H P L C (カラム : B o s t o n G r e e n O D S 1 5 0 × 3 0 5 μ ; 移動
 相 : [水 (0 . 1 % T F A) - A C N] ; B % : 2 5 % ~ 5 0 % 、 8 分) により精製した
 。表題の化合物 (2 1 . 7 m g 、 4 5 μ m o l 、 純度 9 9 . 7 % 、 T F A 塩) が白色の固
 体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.59 (br d, J=7.6 Hz, 1
 H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 7.04 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.2
 Hz, 1H), 5.62 - 5.43 (m, 1H), 4.34 (br d, J=3.2 Hz, 2H), 3.54 -
 3.45 (m, 5H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.16 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.96
 - 2.75 (m, 4H), 2.75 - 2.56 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.31 -
 1.19 (m, 9H). ¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) -77.33 (br d, J=5.6 Hz, 3F
) LCMS (m/z 477.1 (M+H)).

10

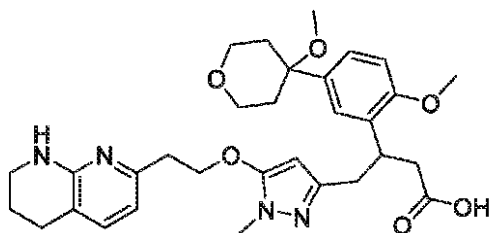
20

【 0 2 5 1】

(実施例 5 0)

3 - [2 - メトキシ - 5 - (4 - メトキシテトラヒドロピラン - 4 - イル) フェニル]
 - 4 - [1 - メチル - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジ
 ン - 2 - イル) エトキシ] ピラゾール - 3 - イル] ブタン酸の調製

【化 1 5 4】



30

実施例 50 は、反応スキーム 3 で必要とされるベンズアルデヒドとして 2 - メトキシ -
 5 - (4 - メトキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンズアルデヒドを使用し
 て、実施例 1 に類似した手法で調製した。粗生成物を、分取 H P L C (T F A 条件 : カラ
 ム : B o s t o n P r i m e C 1 8 1 5 0 × 3 0 m m 5 μ m ; 移動相 : [水 (0
 . 0 5 % 水酸化アンモニア v / v) - A C N] ; B % : 2 0 % ~ 5 0 % 、 7 分により精製
 した。表題の化合物 (5 5 . 5 m g 、 9 4 . 6 μ m o l 、 純度 9 7 % 、 ナトリウム塩) が
 、白色の固体として得られた。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 7.19 (d, J=7.3 Hz,
 1H), 7.15 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.89 (d,
 J=8.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.21 (t, J
 =6.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.64 (m,
 4H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.99 - 2.80 (m, 4H), 2.79
 (s, 3H), 2.70 (br t, J=6.1 Hz, 2H), 2.63 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.94
 - 1.88 (m, 4H), 1.88 - 1.82 (m, 2H).

40

【 0 2 5 2】

2 - メトキシ - 5 - (4 - メトキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンズアル
 デヒドを、3 - プロモ - 5 - クロロ - ベンズアルデヒドを 5 - プロモ - 2 - メトキシベ
 ンズアルデヒドで代用し、メチルテトラヒドロピラン - 4 - カルボキシレートをとトラヒ

50

ドロ - 4 H - ピラン - 4 - オンで代用して、スキーム 1 2 のベンズアルデヒドと同様の手法で合成した。

【 0 2 5 3 】

I X . 生物学的アッセイ結果

本開示の化合物のインテグリン阻害活性を、表 3 に記述されたコンパレーター化合物 1 および 2 (C C 1 および C C 2) からのデータと共に表 5 に示す。

【 0 2 5 4 】

各アッセイを実施するための方法について、以下に記述する。

【表 5 - 1】

表 5:インテグリン阻害アッセイデータ

実施例	$\alpha_v\beta_1$ SPRA IC ₅₀ (nM)	$\alpha_v\beta_3$ SPRA IC ₅₀ (nM)	$\alpha_v\beta_5$ SPRA IC ₅₀ (nM)	$\alpha_v\beta_6$ SPRA IC ₅₀ (nM)	$\alpha_v\beta_8$ SPRA IC ₅₀ (nM)	$\alpha_5\beta_1$ SPRA IC ₅₀ (nM)
実施例 1	6	5	0.9	35	52	229
実施例 2	5	4	0.3	43	32	192
実施例 3	5	3	0.4	99	114	114
実施例 4	5	3	0.5	189	79	343
実施例 5	11	6	0.4	73	16	140
実施例 6	10	5	0.4	8	19	158
実施例 7	7	7	0.6	50	23	224
実施例 8	12	6	1	52	48	166
実施例 9	9	6	0.2	12	62	110
実施例 10	17	3.6	1	25	12	120
実施例 11	11	6	0.8	60	42	150
実施例 12	4.5	4.3	0.1	27	14	NT
実施例 13	5.8	11	16	51	26	59
実施例 14	5	6.7	7.9	22	12	44
実施例 15	3.8	2.6	0.3	49	90	85
実施例 16	3	7.7	3.1	80	7.8	30
実施例 17	4.4	7.4	0.4	28	6.9	11
実施例 18	1.4	84	180	620	85	6.4
実施例 19	6.3	6.4	1.2	45	8.5	15
実施例 20	3.9	3.6	0.2	17	14	5.5
実施例 21	3.7	2.5	0.2	47	53	12
実施例 22	2.2	3.3	0.6	26	17	8.8
実施例 23	3.8	7.5	6.5	38	7.9	8.8
実施例 24	4.4	4.5	0.2	110	89	15
実施例 25	3.1	4.6	2.9	25	12	12
実施例 26	6.8	9.6	1.8	45	9.3	16
実施例 27	4.4	5.6	0.5	47	11	18
実施例 28	3.9	10	0.8	15	3.5	8.5
実施例 29	9.4	5.3	0.5	52	9.5	5.1
実施例 30	6.6	8.1	0.5	180	81	12
実施例 31	1.4	6.5	3.3	63	9.9	12
実施例 32	0.9	380	280	230	87	33

10

20

30

40

【表 5 - 2】

実施例	$\alpha_v\beta_1$ SPRA IC ₅₀ (nM)	$\alpha_v\beta_3$ SPRA IC ₅₀ (nM)	$\alpha_v\beta_5$ SPRA IC ₅₀ (nM)	$\alpha_v\beta_6$ SPRA IC ₅₀ (nM)	$\alpha_v\beta_8$ SPRA IC ₅₀ (nM)	$\alpha_5\beta_1$ SPRA IC ₅₀ (nM)
実施例 33	2400	150	3.1	2400	970	3900
実施例 34	47	4.6	2.3	130	42	550
実施例 35	7.6	10000	10000	1100	120	75
実施例 36	6.5	10	1.1	120	40	7.1
実施例 37	7.5	7.3	6.2	140	18	7.9
実施例 38	4.5	7.9	0.3	110	140	23
実施例 39	3.2	290	96	230	110	31
実施例 40	6.3	7.2	1.1	79	9	21
実施例 41	4.5	9	2.2	85	6.9	6.5
実施例 42	2.4	18	6.6	20	3.1	2.1
実施例 43	7.3	94.4	16.6	800	88	77
実施例 44	14	270	76	7100	360	230
実施例 45	3	7.7	3.1	80	7.8	30
実施例 46	8.1	9.9	1	30	31	51
実施例 47	4.9	4.9	0.3	77	3.6	13
実施例 48	19	5	0.7	680	92	230
実施例 49	4.4	7	0.4	94	73	12
CC1	7	3	0.3	132	100	79
CC2	19	3.1	0.2	54	680	770

NT=未試験

【 0 2 5 5 】

A . 5 1 機能についての固相受容体アッセイ (S P R A)

TBS + 緩衝液 (25 mM トリス pH 7 . 4 、 137 mM NaCl 、 2 . 7 mM KCl 、 1 mM CaCl₂ 、 1 mM MgCl₂ 、 1 mM MnCl₂) 中で 2 μg / mL に希釈した精製ヒトフィブロネクチン (R & D Systems 、 1918 - FN) を、96 ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート (Costar 3690) のウェル (50 μL / ウェル) に添加し、4 で終夜インキュベートした。ウェルを 150 μL の TBS + で 3 回洗浄し、次いで 150 μL のブロッキング緩衝液 (TBS + に 1 % ウシ血清アルブミンを加えたもの、Sigma A7906) を添加した。プレートを 37 で 1 時間インキュベートし、次いで、TBS + 緩衝液で 3 回洗浄した。組換えヒトインテグリン 5 1 (R & D Systems 、 3230 - A5) を、TBS + / 0 . 1 % ウシ血清アルブミン中で 0 . 1 μg / mL に希釈し、49 μL を各ウェルに添加した。化合物を 20 μM に希釈し、次いで 1 μL を、標準鑄型に従ってプレートの各ウェルに添加し、各試料について三連で繰り返した。室温で 2 時間インキュベーション後、プレートを 150 μL の TBS + 緩衝液で 3 回洗浄した。各ウェルに、50 μL のビオチン化抗 5 抗体 (R & D Systems 、 BAF1864) を TBS + / 0 . 1 % BSA 中 0 . 5 μg / mL で添加し、プレートにカバーをし、室温で 1 時間インキュベートした。プレートを 150 μL の TBS + 緩衝液で 3 回洗浄した後、TBS + ブロッキング緩衝液中で希釈した 50 μL のストレプトアビジンコンジュゲート西洋ワサビペルオキシダーゼ (R

&D Systems、DY998)をウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液で3回洗浄し、続いて、50 μ Lの室温のTMB基質(Sigma、T4444)を各ウェルに暗所で添加し、プレートを室温で25分間インキュベートした。25 μ Lの1.0Mリン酸を停止液として添加し、プレートを、Spectramaxプレートリーダーを使用して450nmで読み取った。濃度-応答曲線を非線形回帰(最良適合)分析によって構築し、IC₅₀値を各化合物について計算した。

【0256】

B. v₁機能についての固相受容体アッセイ(SPRA)

TBS+緩衝液(25mMトリスpH7.4、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM CaCl₂、1mM MgCl₂、1mM MnCl₂)中で5 μ g/mLに希釈した精製ヒトフィブロネクチン(R&D Systems、1918-FN)を、96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート(Costar 3690)のウェル(50 μ L/ウェル)に添加し、4で終夜インキュベートした。ウェルを150 μ LのTBS+で3回洗浄し、次いで150 μ Lのブロッキング緩衝液(TBS+に1%ウシ血清アルブミンを加えたもの、Sigma A7906)を添加した。プレートを37で1時間インキュベートし、次いで、TBS+緩衝液で3回洗浄した。組換えヒトインテグリン v₁(R&D Systems、6579-AV)を、TBS+/0.1%ウシ血清アルブミン中で2.0 μ g/mLに希釈し、49 μ Lを各ウェルに添加した。化合物を20 μ Mに希釈し、1 μ Lを、標準鋳型に従ってプレートの各ウェルに添加し、各試料について三連で繰り返した。室温で2時間インキュベーション後、プレートを150 μ LのTBS+緩衝液で3回洗浄した。各ウェルに、50 μ Lのビオチン化抗 v 抗体(R&D Systems、BAF1219)をTBS+/0.1%BSA中1 μ g/mLで添加し、プレートにカバーをし、室温で1時間インキュベートした。プレートを150 μ LのTBS+緩衝液で3回洗浄した後、TBS+ブロッキング緩衝液中で希釈した50 μ Lのストレプトアビジンコンジュゲート西洋ワサビペルオキシダーゼ(R&D Systems、DY998)をウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液で3回洗浄し、続いて、50 μ LのTMB基質(Sigma、T4444)を各ウェルに暗所で添加し、プレートを室温で25分間インキュベートした。25 μ Lの1.0Mリン酸を停止液として添加し、プレートを、Spectramaxプレートリーダーを使用して450nmで読み取った。濃度-応答曲線を非線形回帰(最良適合)分析によって構築し、IC₅₀値を各化合物について計算した。

【0257】

C. v₃機能についての固相受容体アッセイ(SPRA)

TBS+緩衝液(25mMトリスpH7.4、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM CaCl₂、1mM MgCl₂、1mM MnCl₂)中で1 μ g/mLに希釈した組換えヒトピトロネクチン(R&D Systems、2308-VN)を、96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート(Costar 3690)のウェル(50 μ L/ウェル)に添加し、4で終夜インキュベートした。ウェルを150 μ LのTBS+で3回洗浄し、次いで150 μ Lのブロッキング緩衝液(TBS+に1%ウシ血清アルブミンを加えたもの、Sigma A7906)を添加した。プレートを37で1時間インキュベートし、次いで、TBS+緩衝液で3回洗浄した。組換えヒトインテグリン v₃(R&D Systems、3050-AV)を、TBS+/0.1%ウシ血清アルブミン中で1 μ g/mLに希釈し、49 μ Lを各ウェルに添加した。化合物を20 μ Mに希釈し、次いで、1 μ Lを、標準鋳型に従ってプレートの各ウェルに添加し、各試料について三連で繰り返した。室温で2時間インキュベーション後、プレートを150 μ LのTBS+緩衝液で3回洗浄した。各ウェルに、50 μ Lのビオチン化抗 v 抗体(R&D Systems、BAF1219)をTBS+/0.1%BSA中0.5 μ g/mLで添加し、プレートにカバーをし、室温で1時間インキュベートした。プレートを150 μ LのTBS+緩衝液で3回洗浄した後、TBS+ブロッキング緩衝液中で希

10

20

30

40

50

釈した50 μ Lのストレプトアビジンコンジュゲート西洋ワサビペルオキシダーゼ(R & D Systems、DY998)をウェルに添加し、プレート室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液で3回洗浄し、続いて、50 μ LのTMB基質(Sigma、T4444)を各ウェルに暗所で添加し、プレートを室温で25分間インキュベートした。25 μ Lの1.0Mリン酸を停止液として添加し、プレートを、Spectramaxプレートリーダーを使用して450nmで読み取った。濃度-応答曲線を非線形回帰(最良適合)分析によって構築し、IC₅₀値を各化合物について計算した。

【0258】

D. v 5機能についての固相受容体アッセイ(SPRA)

TBS+緩衝液(25mMトリスpH7.4、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM CaCl₂、1mM MgCl₂、1mM MnCl₂)中の0.25 μ g/mLの組換えヒトビトロネクチン(R & D Systems、2308-VN)を96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート(Costar 3690)のウェル(50 μ L/ウェル)に添加し、4で終夜インキュベートした。ウェルを150 μ LのTBS+で3回洗浄し、次いで150 μ Lのブロッキング緩衝液(TBS+に1%ウシ血清アルブミンを加えたもの、Sigma A7906)を添加した。プレートを37で1時間インキュベートし、次いで、TBS+緩衝液で3回洗浄した。組換えヒトインテグリン v 5(R & D Systems、2528-AV)を、TBS+/0.1%ウシ血清アルブミン中で0.1 μ g/mLに希釈し、49 μ Lを各ウェルに添加した。化合物を20 μ Mに希釈し、次いで、1 μ Lを、標準鋳型に従ってプレートの各ウェルに添加し、各試料について三連で繰り返した。室温で2時間インキュベーション後、プレートを150 μ LのTBS+緩衝液で3回洗浄した。各ウェルに、50 μ Lのビオチン化抗 v 抗体(R & D Systems、BAF1219)をTBS+/0.1%BSA中0.5 μ g/mLで0.5 μ g/mLで添加し、プレートにカバーをし、室温で1時間インキュベートした。プレートを150 μ LのTBS+緩衝液で3回洗浄した後、TBS+ブロッキング緩衝液中で希釈した50 μ Lのストレプトアビジンコンジュゲート西洋ワサビペルオキシダーゼ(R & D Systems、DY998)をウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液で3回洗浄し、続いて、50 μ LのTMB基質(Sigma T4444)を各ウェルに暗所で添加し、プレートを室温で5分間インキュベートした。25 μ Lの1.0Mリン酸を停止液として添加し、プレートを、Spectramaxプレートリーダーを使用して450nmで読み取った。濃度-応答曲線を非線形回帰(最良適合)分析によって構築し、IC₅₀値を各化合物について計算した。

【0259】

E. v 6機能についての固相受容体アッセイ(SPRA)

TBS+緩衝液(25mMトリスpH7.4、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM CaCl₂、1mM MgCl₂、1mM MnCl₂)中で0.25 μ g/mLに希釈した組換えヒトLAP(R & D Systems、246-LP)を、96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート(Costar 3690)のウェル(50 μ L/ウェル)に添加し、4で終夜インキュベートした。ウェルを150 μ LのTBS+で3回洗浄し、次いで150 μ Lのブロッキング緩衝液(TBS+に1%ウシ血清アルブミンを加えたもの、Sigma A7906)を添加した。プレートを37で1時間インキュベートし、次いで、TBS+緩衝液で3回洗浄した。組換えヒトインテグリン v 6(R & D Systems、3817-AV)を、TBS+/0.1%ウシ血清アルブミン中で0.1 μ g/mLに希釈し、49 μ Lを各ウェルに添加した。化合物を20 μ Mに希釈し、次いで1 μ Lを、標準鋳型に従ってプレートの各ウェルに添加し、各試料について三連で繰り返した。室温で2時間インキュベーション後、プレートを150 μ LのTBS+緩衝液で3回洗浄した。各ウェルに、50 μ Lのビオチン化抗 v 抗体(R & D Systems、BAF1219)をTBS+/0.1%BSA中0.5 μ g/mLで添加し、プレートにカバーをし、室温で1時間インキュベートした。プレート

を150 μ LのTBS + 緩衝液で3回洗浄した後、TBS + ブロッキング緩衝液中で希釈した50 μ Lのストレプトアビジンコンジュゲート西洋ワサビペルオキシダーゼ(R & D Systems、DY998)をウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS + 緩衝液で3回洗浄し、続いて、50 μ LのTMB基質(Sigma T4444)を各ウェルに暗所で添加し、プレートを室温で10分間インキュベートした。25 μ Lの1.0 Mリン酸を停止液として添加し、プレートを、Spectramaxプレートリーダーを使用して450 nmで読み取った。濃度 - 応答曲線を非線形回帰(最良適合)分析によって構築し、IC₅₀値を各化合物について計算した。

【0260】

F. v 8機能についての固相受容体アッセイ(SPRA)

TBS + 緩衝液(25 mM トリス pH 7.4、137 mM NaCl、2.7 mM KCl、1 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、1 mM MnCl₂)中で0.5 μ g/mLに希釈した組換えヒトLAPタンパク質(R & D Systems, Inc、246-LP)を、96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート(Costar 3690)のウェル(50 μ L/ウェル)に添加し、4で終夜インキュベートした。ウェルを150 μ LのTBS + で3回洗浄し、次いで150 μ Lのブロッキング緩衝液(TBS + に1%ウシ血清アルブミンを加えたもの、Sigma A7906)を添加した。プレートを37で1時間インキュベートし、次いで、TBS + で3回洗浄した。組換えヒトインテグリン v 8(R & D Systems、4135-AV)を、TBS + / 0.1%ウシ血清アルブミン中で0.1 μ g/mLに希釈し、49 μ Lを各ウェルに添加した。化合物を20 μ Mに希釈し、1 μ Lを、標準鋳型に従ってプレートの各ウェルに添加し、各試料について三連で繰り返した。室温で2時間インキュベーション後、プレートを150 μ LのTBS + で3回洗浄した。各ウェルに、50 μ Lのビオチン化抗 v 抗体(R & D Systems、BAF1219)をTBS + / 0.1%BSA中1 μ g/mLで添加し、プレートにカバーをし、室温で1時間インキュベートした。プレートを150 μ LのTBS + 緩衝液で3回洗浄した後、TBS + ブロッキング緩衝液中で希釈した50 μ Lのストレプトアビジンコンジュゲート西洋ワサビペルオキシダーゼ(R & D Systems、DY998)をウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS + で3回洗浄し、続いて、50 μ LのTMB基質(Sigma T4444)を各ウェルに暗所で添加し、プレートを室温で10分間インキュベートした。25 μ Lの1.0 Mリン酸を停止液として添加し、プレートを、Spectramaxプレートリーダーを使用して450 nmで読み取った。濃度 - 応答曲線を非線形回帰(最良適合)分析によって構築し、IC₅₀値を各化合物について計算した。

【0261】

本開示は、いくつかの実施形態に焦点を当ててきたと考えられまたは好ましい実施形態の観点から記述してきたと考えられるが、本発明の精神、範囲、および概念を逸脱することなく、化合物、組成物、および方法に変形形態および改変が適用され得ることが、当業者には明らかとなると予想される。当業者に明らかな全ての変形形態および改変形態は、添付の特許請求の範囲によって定義される通り、本発明の精神、範囲、および概念に含まれると考えられる。

【0262】

X. 参考文献

下記の参考文献は、本明細書で説明されているものを補足する例示的な手順のまたは他の詳細を提供する限りでは、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。

米国特許公開第2005/0004200号

PCT公開 WO 2004/058761

Adachi et al., Clin. Cancer Res., 6(1):96-101, 2000.

Asano et al., J. Immunol., 175(11):7708-7718, 2005a.

Asano, et al., Arthritis Rheum., 52(9):2897-2905, 2005b.

Avraamides et al., Nat. Rev. Cancer, 8(8):604-617, 2008.

10

20

30

40

50

- Bax et al., J. Biol. Chem., 278(36):34605-34616, 2003.
- Becker et al., Tetrahedron, 39:4189-4192, 1983.
- Bennet, J. Clin. Invest., 115(12):3363-69, 2005.
- Bhaskar et al., J. Transl. Med., 5:61, 2007.
- Blase et al., Int. J. Cancer, 60(6):860-866, 1995.
- Bouzeghrane, et al., J. Mol. Cell. Cardiology, 36:343-353, 2004.
- Clark, et al., Organic Process Research & Development, 8:51-61, 2004.
- Clark, et al., Organic Process Research & Development, 8:571-575, 2004.
- Collo, J. Cell Sci., 112(Pt 4):569-578, 1999.
- Cook et al., JPET, 281:677-89, 1997. 10
- Danen et al., Histopathology, 24(3):249-256, 1994.
- Edward, Curr. Opin. Oncol., 7(2):185-191, 1995.
- Engleman et al., J. Clin. Invest., 99(9):2284-2292, 1997.
- Faulconbridge et al., Tetrahedron Lett., 41:2679-2681, 2000.
- Ferrari et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103(46):17260-17265, 2006.
- Gao and Brigstock, Gut, 55:856-862, 2006.
- Gerber, et al., Nature, 503(7474):126-130, 2013.
- Girsch et al., J. Med. Chem., 50:1658-1667, 2007.
- Girsch et al., J. Med. Chem., 51:6752-6760, 2008.
- Giordano et al., Curr. Drug Metab., 17(2):194-203, 2016. 20
- Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley, 1999.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl and Wermuth (Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Henderson, et al., Nat. Med., 19(12):1617-1624, 2013.
- Herlt, et al., Austr. J. Chem., 34(6):1319-1324, 1981.
- Horan et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 177(1):56-65, 2008.
- Huang, et al., J. Cell. Biol., 133(4):921-928, 1996.
- Joergensen, et al., J. Am. Chem. Soc., 124(42):12557-12565, 2002.
- Kim et al., Am. J. Pathol., 156(4):1345-1362, 2000. 30
- King et al., Vascular Pharmacology, 78:10-16, 2016.
- Lacy-Hulbert, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104(40):15823-15828, 2007.
- Landis et al., Organic Process Research & Development, 6:539-546, 2002.
- Levine, et al., Am. J. Pathol., 156:1927-1935, 2000.
- Li et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 50(12):5988-5996, 2009.
- Livant et al., J. Clin. Invest., 105(11):1537-1545, 2000.
- Lobert et al., Dev. Cell, 19(1):148-159, 2010.
- Lu, et al., J. Cell Sci., 115:4641-4648, 2002.
- Luzina, et al., Arthritis Rheum., 60(5):1530-1539, 2009. 40
- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 2007.
- Melton et al., J. Clin. Invest., 120(12):4436-4444, 2010.
- Millard et al., Theranostics, 1:154-88, 2011.
- Mu et al., Cell Biol., 157(3):493-507, 2002.
- Munger et al., Cell., 96(3):319-328, 1999.
- Munger et al., Mol. Biol. Cell, 9:2627-2638, 1998.
- Nakamura, et al., J. Bone Miner. Metab., 25(6):337-334, 2007.
- Nishimura, Am. J. Pathol., 175(4):1362-1370, 2009.
- Patsenker, et al., J. Hepatol., 46(5):878-887, 2007. 50

- Penning, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16:3156-3161, 2006.
- Perdih, *Curr. Med. Chem.*, 17(22):2371-2392, 2010.
- Popov et al., *J. Hepatol.*, 48(3):453-464, 2008.
- Reagan-Shaw et al., *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008
- Reed, et al., *Sci. Transl. Med.*, 7(288):288ra79, 2015.
- Schneider, et al., *Bone*, 48(1):54-65, 2011.
- Scotton et al., *J. Clin. Invest.*, 119(9):2550-2563, 2009.
- Suehiro et al., *J. Biochem.*, 128(4):705-710, 2000.
- Sun, et al., *Am. J. Therapeutics*, 2014.
- Tatler, et al, *J. Immunol.*, 187(11):6094-6107, 2011.
- Travis, et al., *Nature*, 449(7160):361-365, 2007.
- Wipff et al., *J. Cell Biol.*, 179(6):1311-1323, 2007.
- Worthington, et al., *Immunity*, 42(5):903-915, 2015.
- Yang et al., *Development*, 119(4):1093-1105, 1993.
- Yoshimura, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 350:127-147, 2011.
- Zahn et al., *Arch. Ophthalmol.*, 127(10):1329-1335, 2009.
- Zahn et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 51(2):1028-1035, 2010.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/068801
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01) A61P 17/02 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
REGISTRY, CAPLUS: Sub-structure search covering full scope of formula I		
Google/ Espacenet: Applicant/ Inventor search: SAINT LOUIS UNIVERSITY; INDALO THERAPEUTICS; RUMINSKI, Peter; GRIGGS, David; SEIWERT, Scott		
Google: Search query integrin fibrosis; Search query: integrin scleroderma		
Applicant(s)/Inventor(s) name searched in internal databases provided by IP Australia.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 20 June 2018	Date of mailing of the international search report 20 June 2018	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	Authorised officer Jean Todd AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61399359608	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2017/068801
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2001/096334 A2 (PHARMACIA CORPORATION) 20 December 2001 abstract; page 8, lines 25-30; page 253, example 130; page 255, example 132; and claims 1, 16 and 20	1-3, 5-26, 35-55 & 65-74
Y	abstract; page 8, lines 25-30; page 253, example 130; page 255, example 132; and claims 1, 16 and 20	56-64
Y	Reed, N. I. ET AL., "The $\alpha_v\beta_1$ integrin plays a critical in vivo role in tissue fibrosis", Science Translational Medicine, 2015, Vol. 7 (288), 288ra79, pages 1-8 abstract; figure 1; page 5, right column	56-64
Y	Conroy, K.P. ET AL., "αv integrins: key regulators of tissue fibrosis, Cell and Tissue Research, 2016, Vol. 365 (3), pages 511-519 Abstract; Table 1; figure 1; and Concluding remarks	56-64
Y	Gerber, E. E. ET AL., "Integrin-modulating therapy prevents fibrosis and autoimmunity in mouse models of scleroderma," Nature, 2013, Vol. 503, pages 126-132 abstract; page 126, left column, first paragraph, and paragraph bridging left and right column; Figure 2; and page 130, left column	56-64
A	STRAGIES, R. ET AL., "Design and Synthesis of a New Class of Selective Integrin α5β1 Antagonists," Journal of Medicinal Chemistry, 2007, Vol. 50, pages 3786-3794 abstract; figure 1; and tables 1-3	1-74
A	PITTS, W. J. ET AL., "Isoxazolines as Potent Antagonists of the Integrin αvβ3," Journal of Medicinal Chemistry, 2000, Vol. 43, pages 27-40 abstract; figures 1 and 2; and tables 1 and 2	1-74
A	MARINELLI, L. ET AL., "Ligand Binding Analysis for Human α5β1 Integrin: Strategies for Designing New α5β1 Integrin Antagonists," Journal of Medicinal Chemistry, 2005, Vol. 48, pages 4204-4207 abstract; and table 1	1-74
<p>Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (January 2015)</p>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/068801	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2001/096334 A2	20 December 2001	WO 0196334 A2	20 Dec 2001
		AR 030701 A1	03 Sep 2003
		AR 031109 A1	10 Sep 2003
		AU 6982101 A	24 Dec 2001
		AU 6987601 A	24 Dec 2001
		EP 1289960 A2	12 Mar 2003
		EP 1289983 A2	12 Mar 2003
		JP 2004511434 A	15 Apr 2004
		JP 2004525069 A	19 Aug 2004
		PE 03822002 A1	10 May 2002
		PE 06652002 A1	14 Aug 2002
		US 2002077321 A1	20 Jun 2002
		US 6900232 B2	31 May 2005
		US 2004092538 A1	13 May 2004
		US 6921767 B2	26 Jul 2005
		US 2002133023 A1	19 Sep 2002
		US 6933304 B2	23 Aug 2005
		US 2004259869 A1	23 Dec 2004
		US 6949578 B2	27 Sep 2005
		US 2004092497 A1	13 May 2004
		US 7119098 B2	10 Oct 2006
		US 2004043988 A1	04 Mar 2004
		UY 26778 A1	31 Jan 2002
		UY 26780 A1	31 Jan 2002
		WO 0196307 A2	20 Dec 2001
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(January 2015)			

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(January 2015)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)		A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)		A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 1/18	
A 6 1 K 9/127 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
		A 6 1 K 9/127	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74) 代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74) 代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74) 代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74) 代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72) 発明者 ルミンスキ, ピーター ジー.

アメリカ合衆国 ミズーリ 6 3 1 0 8, セント ルイス, フォレスト パーク アベニュー
4 3 2 0, スイート 3 0 4

(72) 発明者 グリッグス, デイビッド ダブリュー.

アメリカ合衆国 ミズーリ 6 3 1 0 8, セント ルイス, フォレスト パーク アベニュー
4 3 2 0, スイート 3 0 4

(72) 発明者 シーワート, スコット

アメリカ合衆国 ミズーリ 6 3 1 0 8, セント ルイス, フォレスト パーク アベニュー
4 3 2 0, スイート 3 0 4

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB09 CC05 DD02 EE02 HH04 JJ01 KK01 LL01 PP03
PP04 PP07 PP09 PP18
4C076 AA06 AA19 BB01 BB02 BB13 BB14 BB15 BB16 BB21 BB24
BB25 BB29 BB30 BB31 CC29 FF68
4C086 AA01 AA02 CB09 MA01 MA04 MA24 MA28 MA52 MA55 MA56
MA58 MA60 MA63 MA65 NA14 ZC42