

(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2006-528980

(P2006-528980A)

(43) 公表日 平成18年12月28日(2006.12.28)

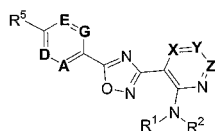
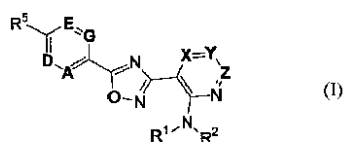
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 413/04 (2006.01)	C O 7 D 413/04 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C O 8 6
C O 7 D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 114 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-532984 (P2006-532984)	(71) 出願人	390023526
(86) (22) 出願日	平成16年5月12日 (2004.5.12)		メルク エンド カムパニー インコーポ
(85) 翻訳文提出日	平成18年1月11日 (2006.1.11)		レーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/014837		MERCK & COMPANY INC
(87) 国際公開番号	W02004/103279		OPORATED
(87) 国際公開日	平成16年12月2日 (2004.12.2)		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
(31) 優先権主張番号	60/470, 659		ウエイ, イースト リンカーン アヴェニ
(32) 優先日	平成15年5月15日 (2003.5.15)		ュー 1 2 6
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062007
			弁理士 川口 義雄
		(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢敦
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 S 1 P 受容体作働薬としての 3 - (2 - アミノ - 1 - アザシクロ) - 5 - アリール - 1, 2, 4 - オキサジアゾール類

(57) 【要約】

本発明は、式 I の化合物ならびにその製薬上許容される塩を包含する。その化合物は、骨髄、臓器および組織移植片拒絶などの免疫が介在する疾患および状態を治療する上で有用である。医薬組成物および使用方法が含まれる。

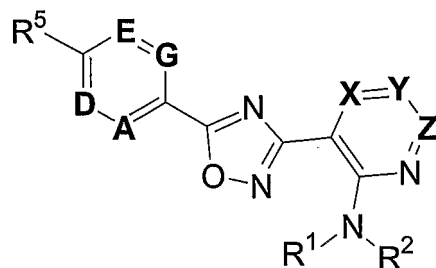


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I によって表される化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 1】



I

[式中、

A は、C - R³ または N であり；

D は、C - R⁴ または N であり；

E は、C - R⁶ または N であり；

G は、C - R⁷ または N であり；

ただし、A、D、E および G のうちの少なくとも一つは N ではなく；

X、Y および Z は独立に、N および C - R⁸ からなる群から選択され；ただし、X、Y および Z のうちの少なくとも一つは N ではなく；

R¹ および R² はそれぞれ独立に、

(1) 水素および

(2) 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良い C₁ - 6 アルキル

からなる群から選択されるか、

あるいは R¹ および R² は、それらが結合している窒素原子と一体となって、3 ~ 6 員の飽和単環式環を形成していても良く；

R³、R⁴、R⁶ および R⁷ はそれぞれ独立に、

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) シアノおよび

(4) それぞれ 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良い C₁ - 4 アルキルまたは C₁

- 4 アルコキシ

からなる群から選択され；

R⁵ は、

(1) C₁ - 6 アルキル、

(2) C₂ - 6 アルケニル、

(3) C₂ - 6 アルキニル、

(4) C₃ - 6 シクロアルキル、

(5) C₁ - 6 アルコキシ、

(6) C₃ - 6 シクロアルコキシ、

(7) C₁ - 6 アシル、

(8) ハロ、

(9) アリールおよび

(10) H E T

からなる群から選択され；

上記の基 (1) ~ (7) は、1 個 ~ 最大数の置換可能位置でハロによって置換されていても良く；

10

20

30

40

50

上記の基 (9) および (10) は、

(a) ハロ、および

(b) それぞれオキソ、ヒドロキシまたは 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ

からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；

あるいは R^4 および R^5 は、それらが結合している原子と一体となって、O、S および $N R^8$ から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有していても良い 5 または 6 員の単環式環を形成していても良く；前記環は、独立に、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；前記 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシは、1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良く；

各 R^8 は独立に、水素、ハロおよび C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；前記 C_{1-4} アルキルは、1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良く；

H E T は、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルからなる群から選択される。]

【請求項 2】

A が N であり、

D が $C - R^4$ であり、

E が $C - R^6$ であり、

G が $C - R^7$ である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A が $C - R^3$ であり、

D が $C - R^4$ であり、

E が $C - R^6$ であり、

G が $C - R^7$ である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

X、Y および Z が $C - R^8$ である請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^3 、 R^6 および R^7 が水素である請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^4 がトリフルオロメチルまたはシアノである請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 および R^2 がそれぞれ独立に、水素、メチルおよびエチルからなる群から選択される請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^5 が

- (1) C_{2-6} アルキル、
- (2) C_{3-6} シクロアルキル、
- (3) C_{2-6} アルコキシ、
- (4) C_{3-6} シクロアルコキシおよび
- (5) C_{3-6} アシル

からなる群から選択され；

上記の基 (1) ~ (5) が 1 ~ 5 個のフルオロ基で置換されていても良い請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^5 が 1 ~ 5 個のフルオロ基で置換されていても良い C_{2-6} アルコキシである請求項 10 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^5 が

- (1) 独立にハロ、メチル、メトキシおよびヒドロキシメチルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良いフェニル、
- (2) オキサジアゾリル、
- (3) オキサゾリル、
- (4) フラニルおよび
- (5) チエニル

からなる群から選択される請求項 3 に記載の化合物。

20

【請求項 11】

X が N であり；Y および Z がいずれも $C - R^8$ である請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 12】

X および Z がいずれも $C - R^8$ であり；Y が N である請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^1 および R^2 がそれぞれ独立に、水素およびメチルからなる群から選択され、

R^3 、 R^6 および R^7 が水素であり、

R^4 がトリフルオロメチルまたはシアノであり、

R^5 が 1 ~ 5 個のフルオロ基で置換されていても良い C_{2-6} アルコキシである請求項 3 に記載の化合物。

30

【請求項 14】

R^5 が 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシおよび 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエトキシから選択される請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

X、Y および Z が $C - R^8$ であり；各 R^8 が独立に水素、メチルおよびハロから選択される請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

X が N であり；Y および Z がいずれも $C - R^8$ であり；各 R^8 が独立に水素、メチルおよびハロから選択される請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 17】

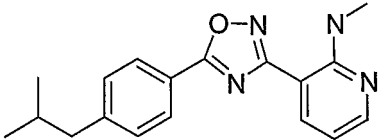
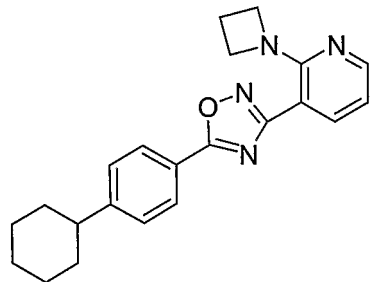
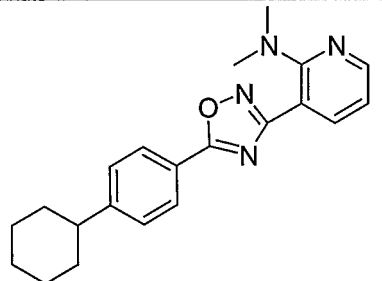
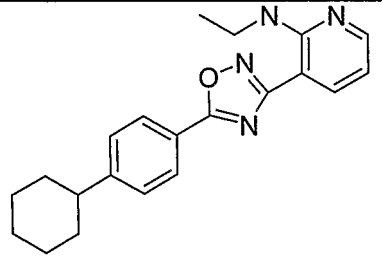
X および Z がいずれも $C - R^8$ であり；Y が N であり；各 R^8 が独立に水素、メチルおよびハロから選択される請求項 14 に記載の化合物。

40

【請求項 18】

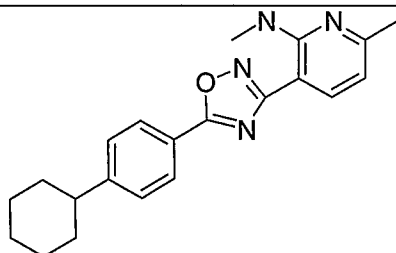
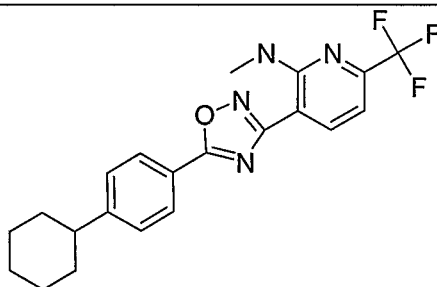
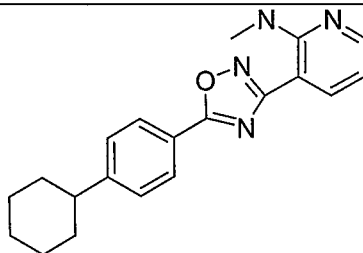
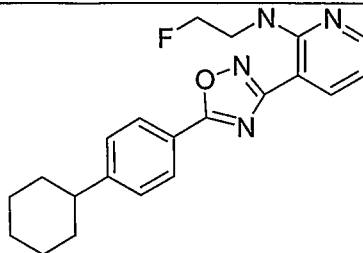
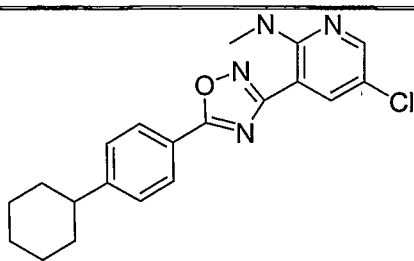
下記の表から選択される化合物または該化合物のいずれかの製薬上許容される塩。

【表 1】

10

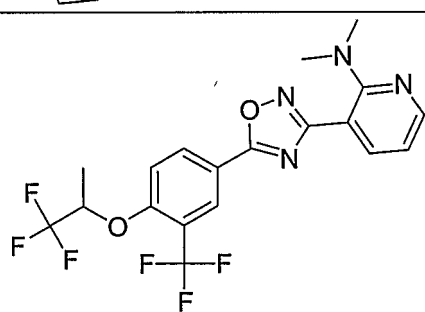
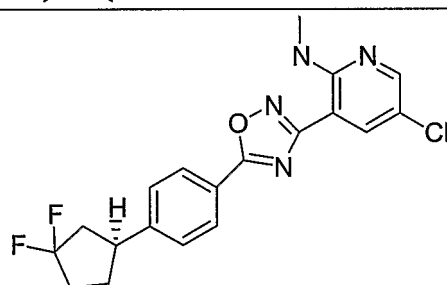
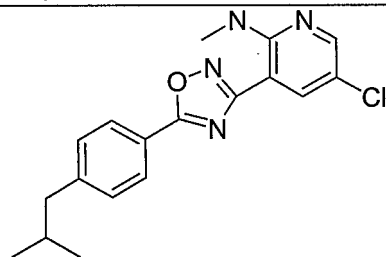
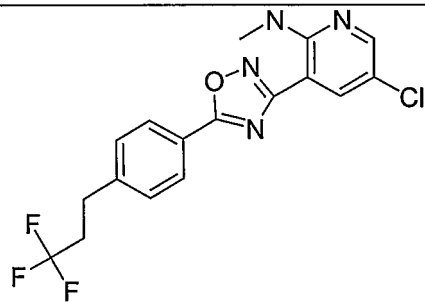
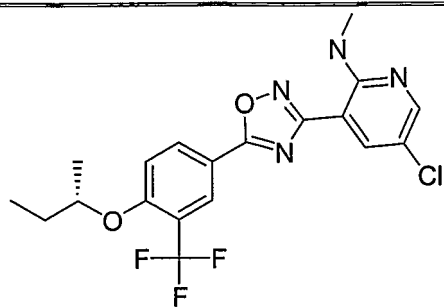
20



10

20

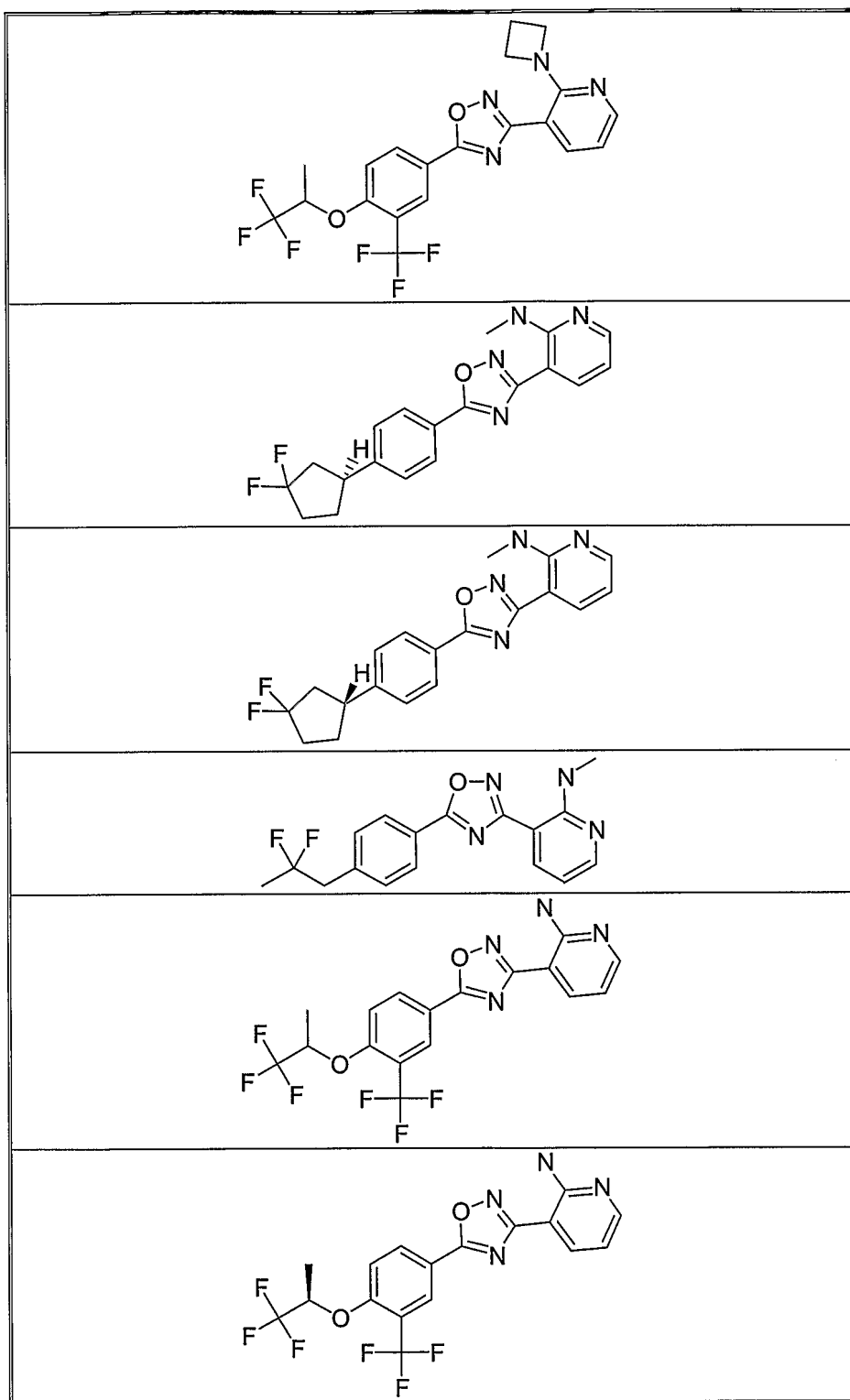
30

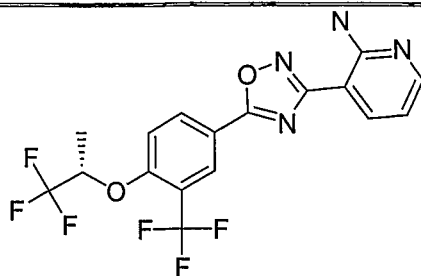


10

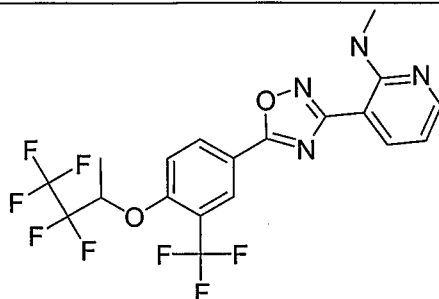
20

30

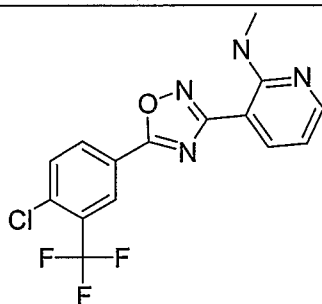




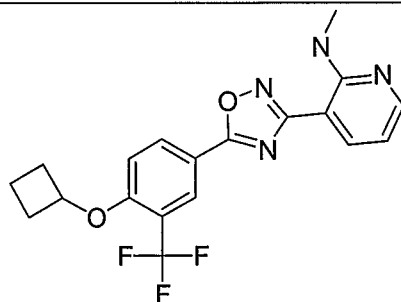
10



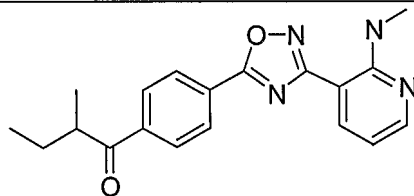
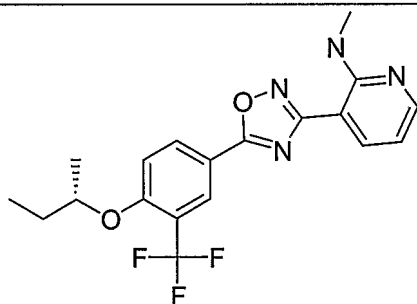
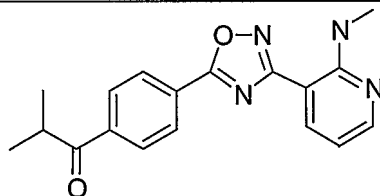
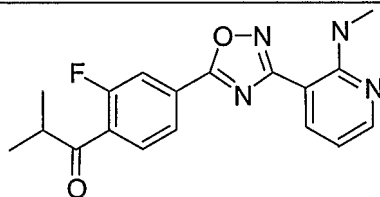
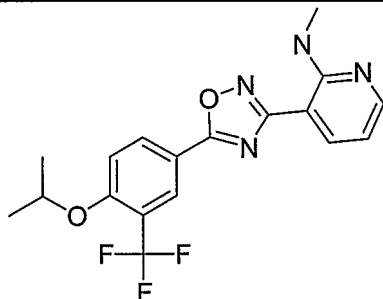
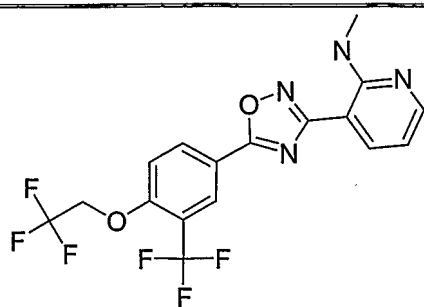
20



30



40

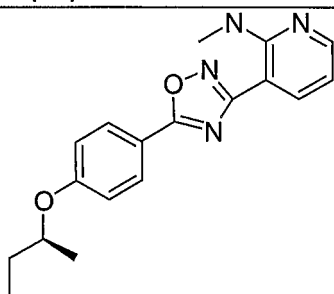
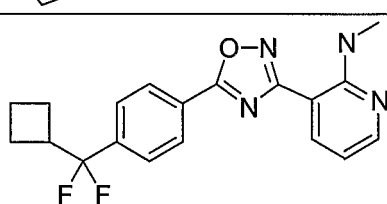
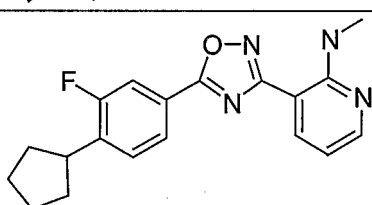
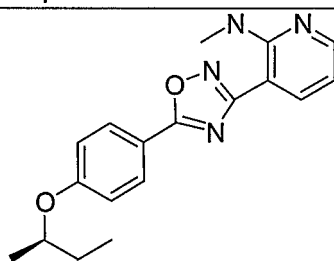
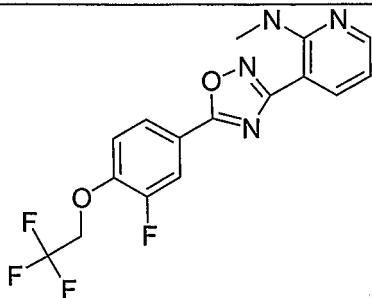
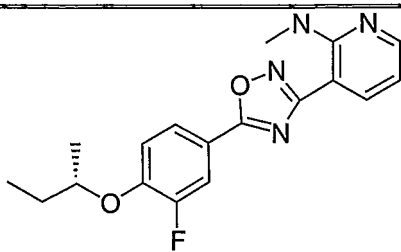


10

20

30

40

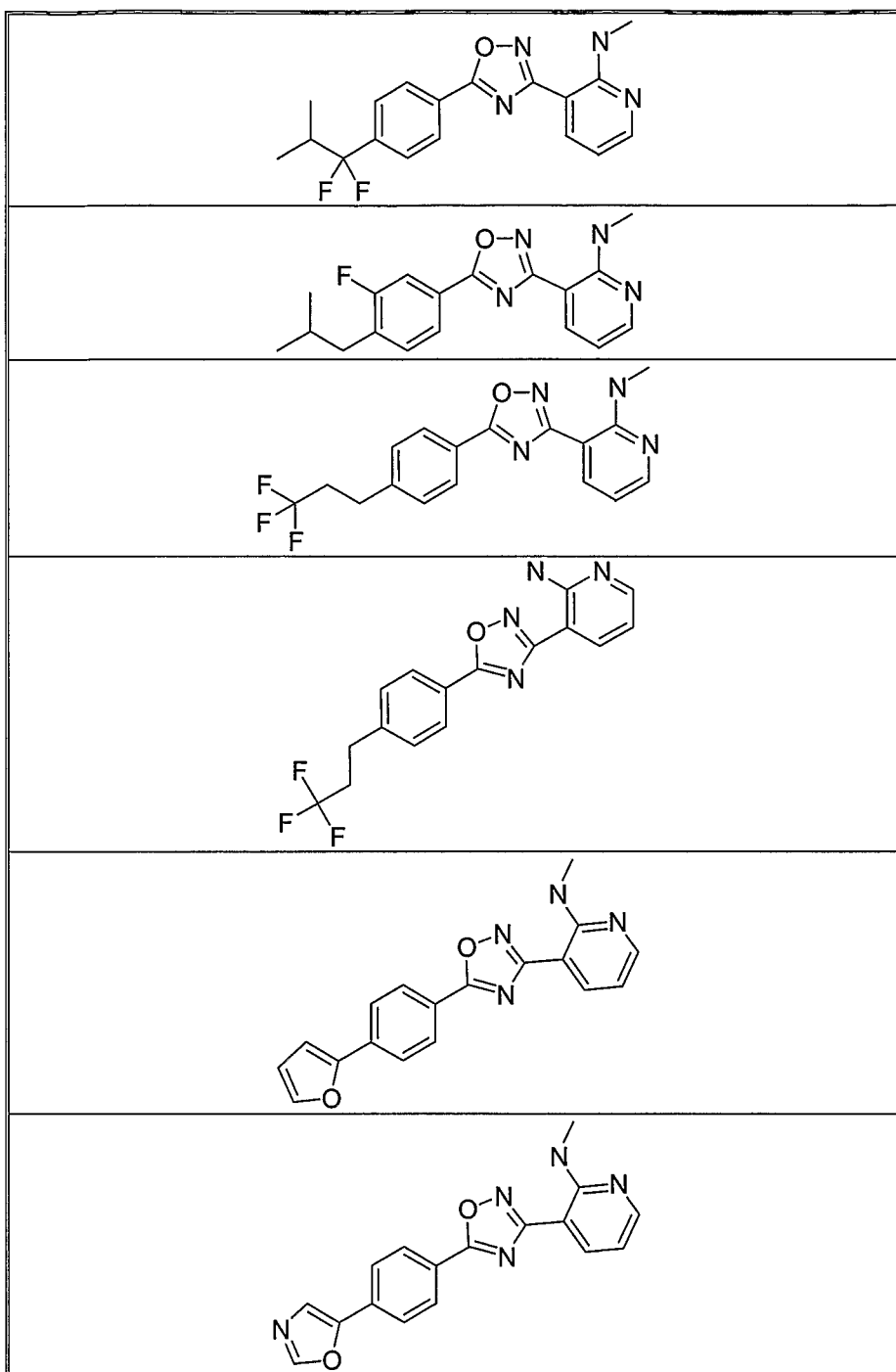


10

20

30

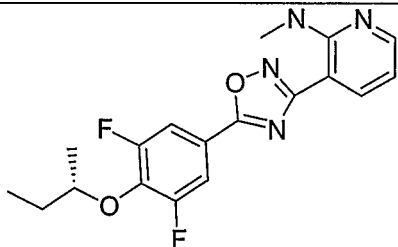
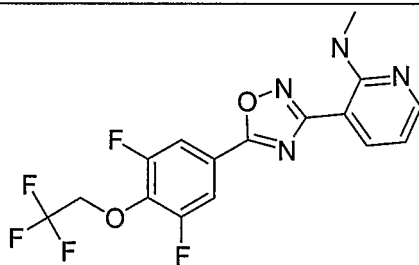
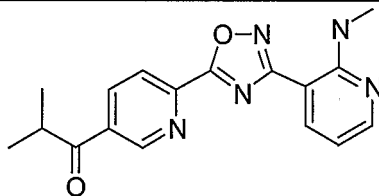
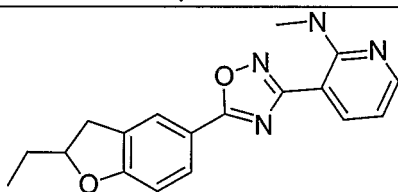
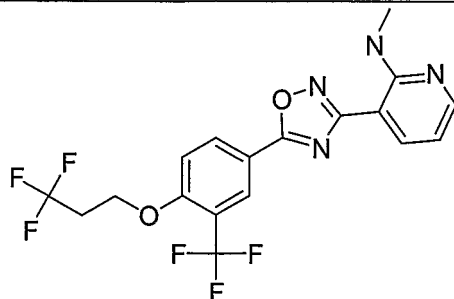
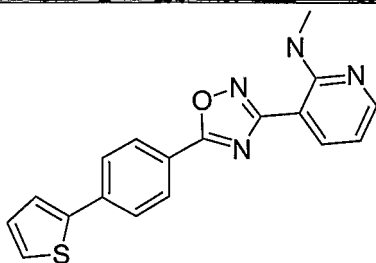
40



10

20

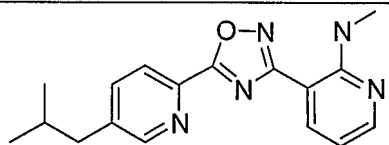
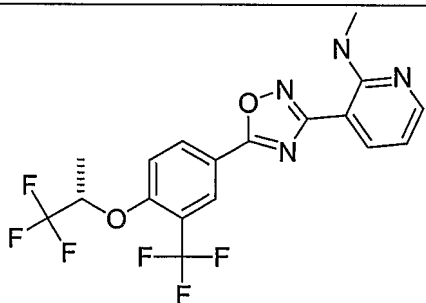
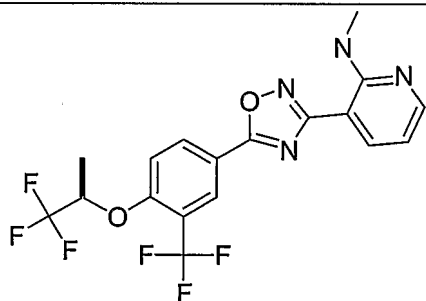
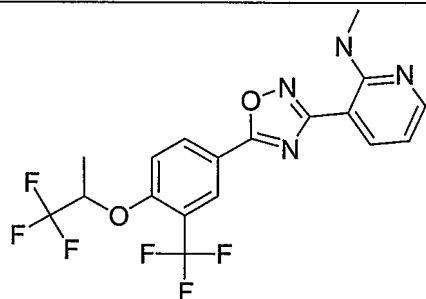
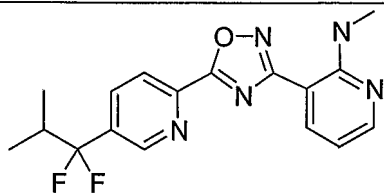
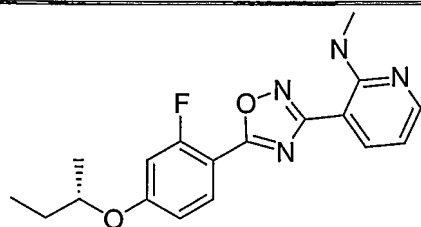
30



10

20

30

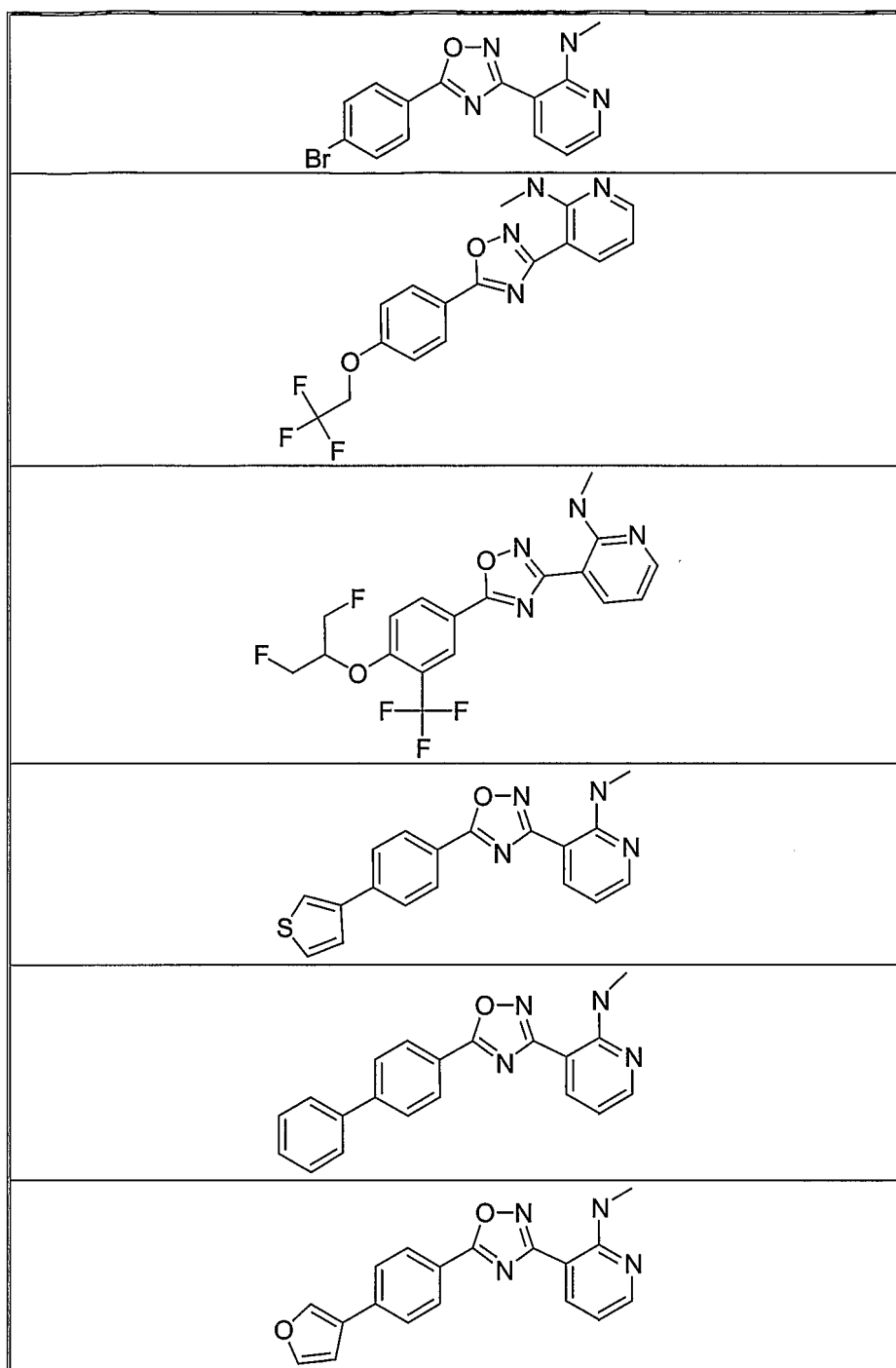


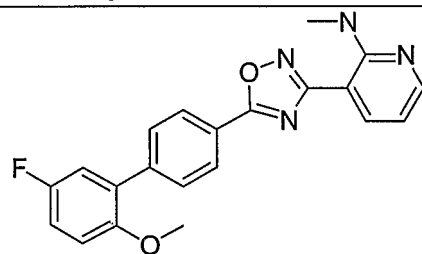
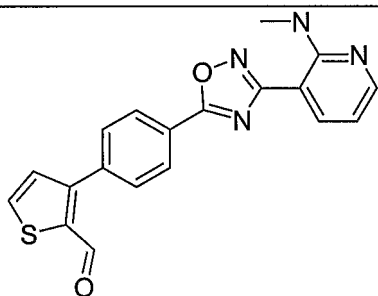
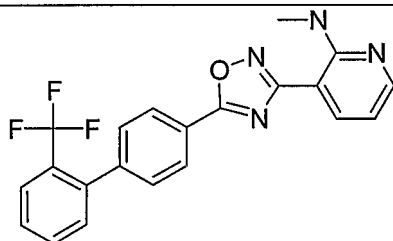
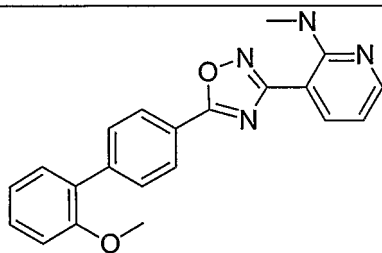
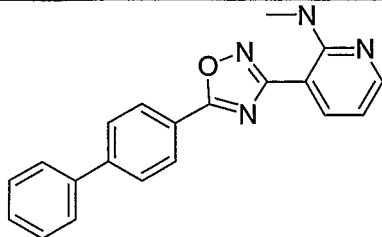
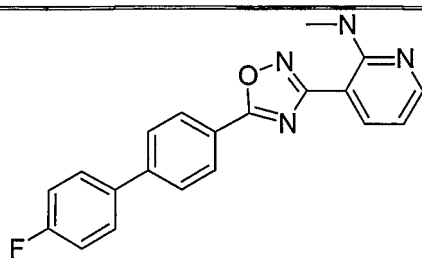
10

20

30

40



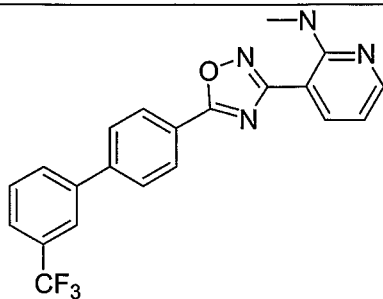
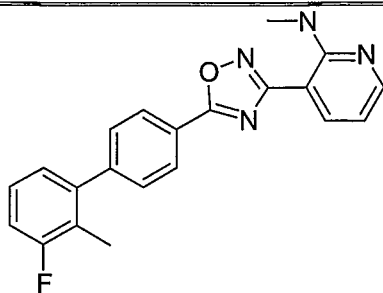


10

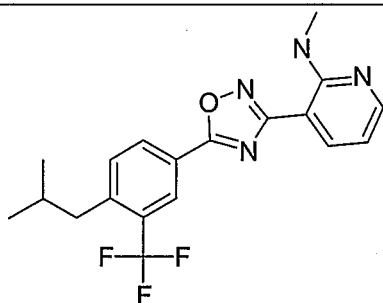
20

30

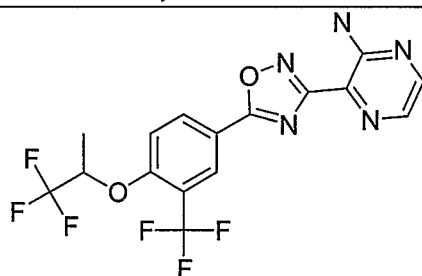
40



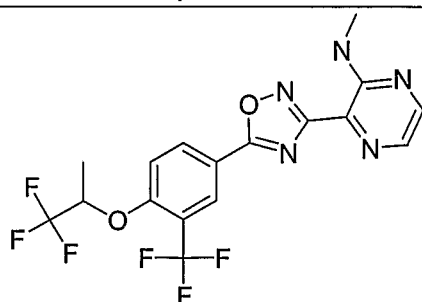
10

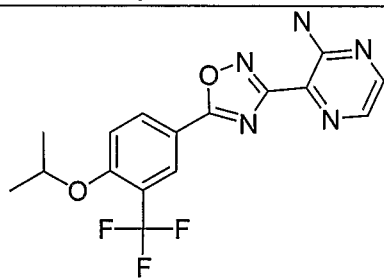
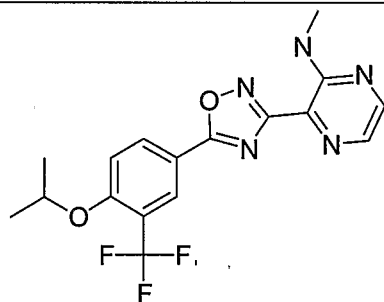
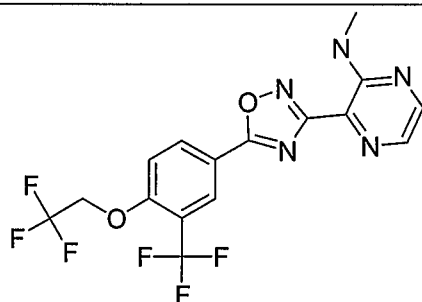
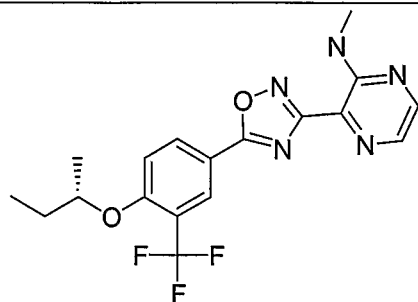
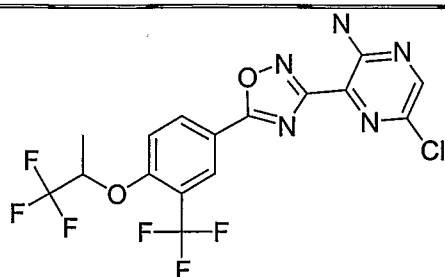


20



30

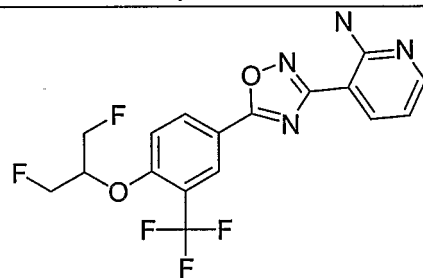
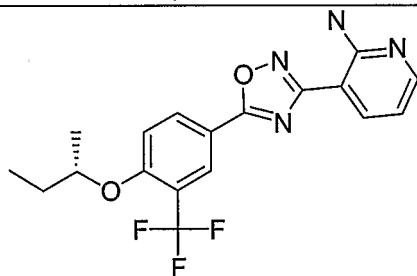
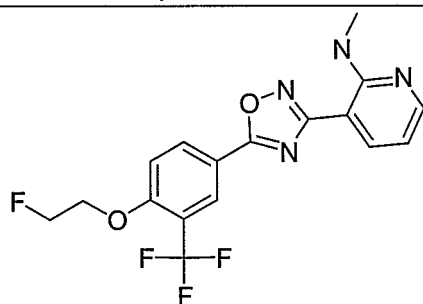
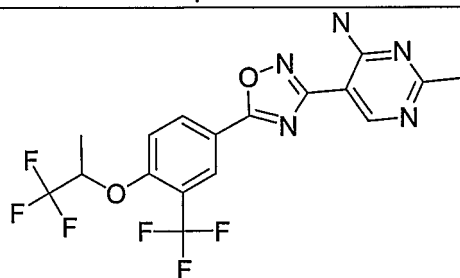
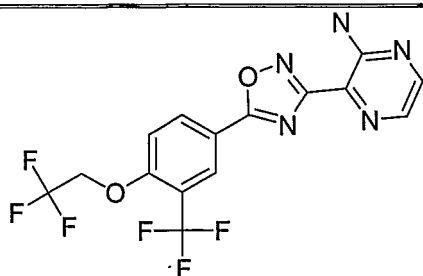




10

20

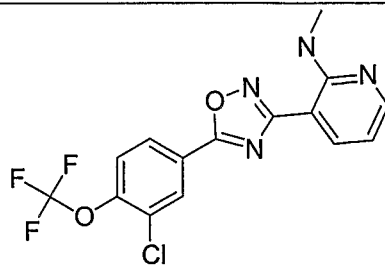
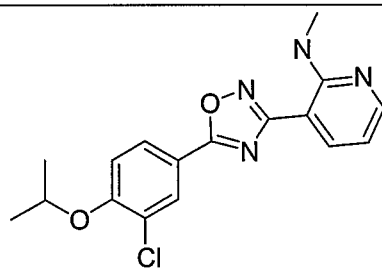
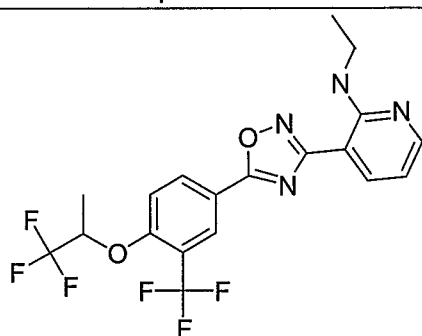
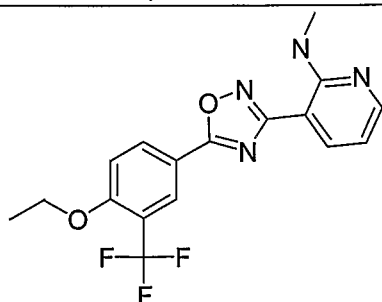
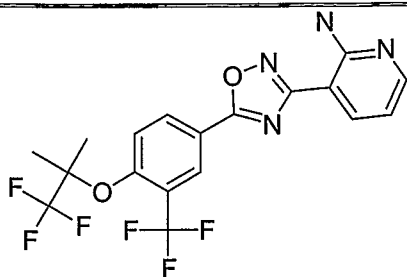
30



10

20

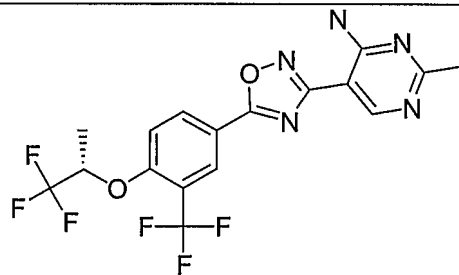
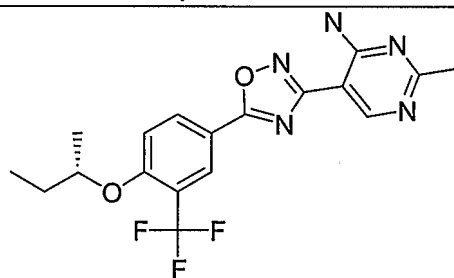
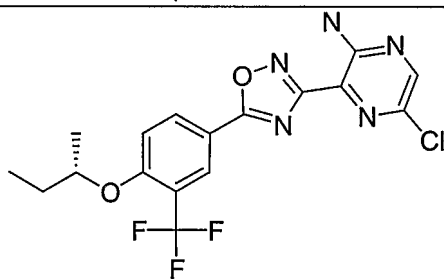
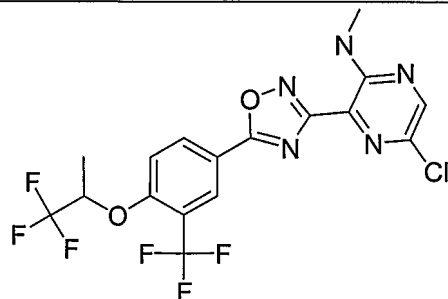
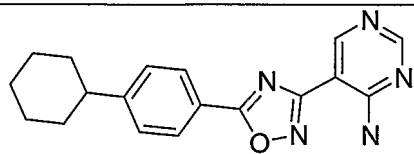
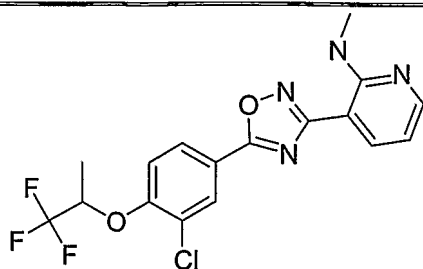
30



10

20

30

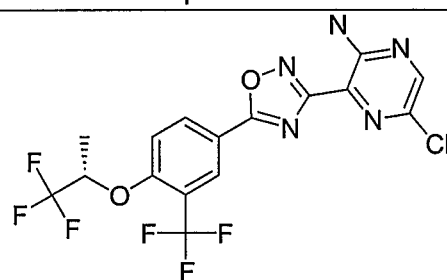
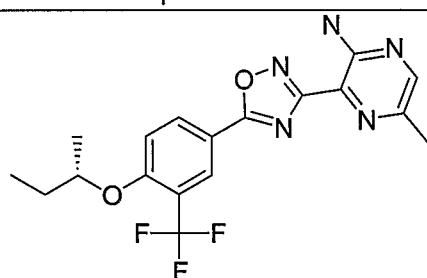
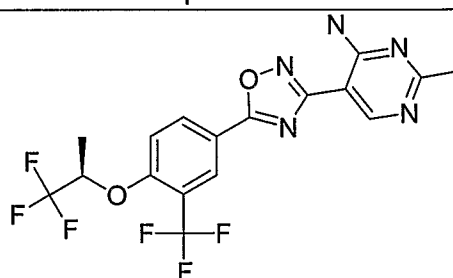
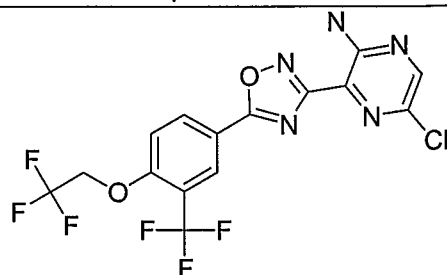
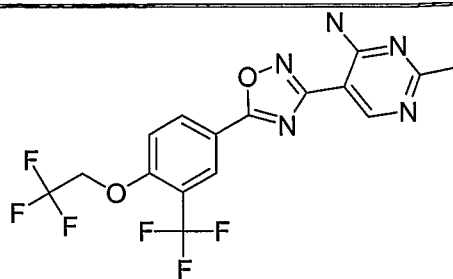


10

20

30

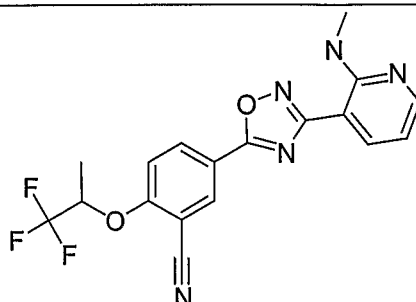
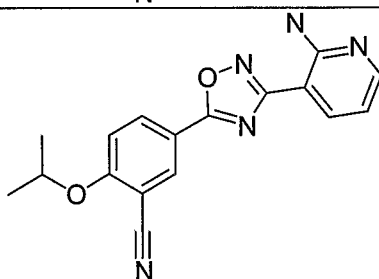
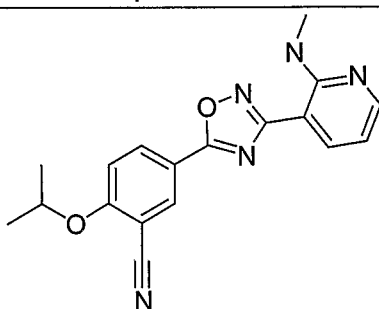
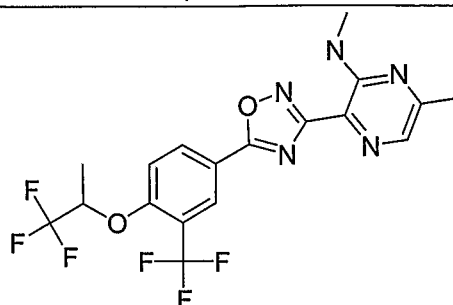
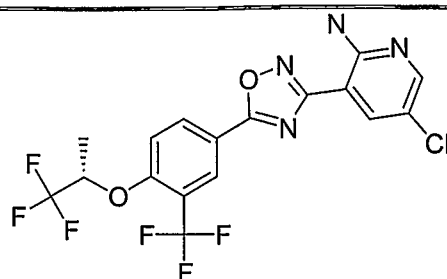
40



10

20

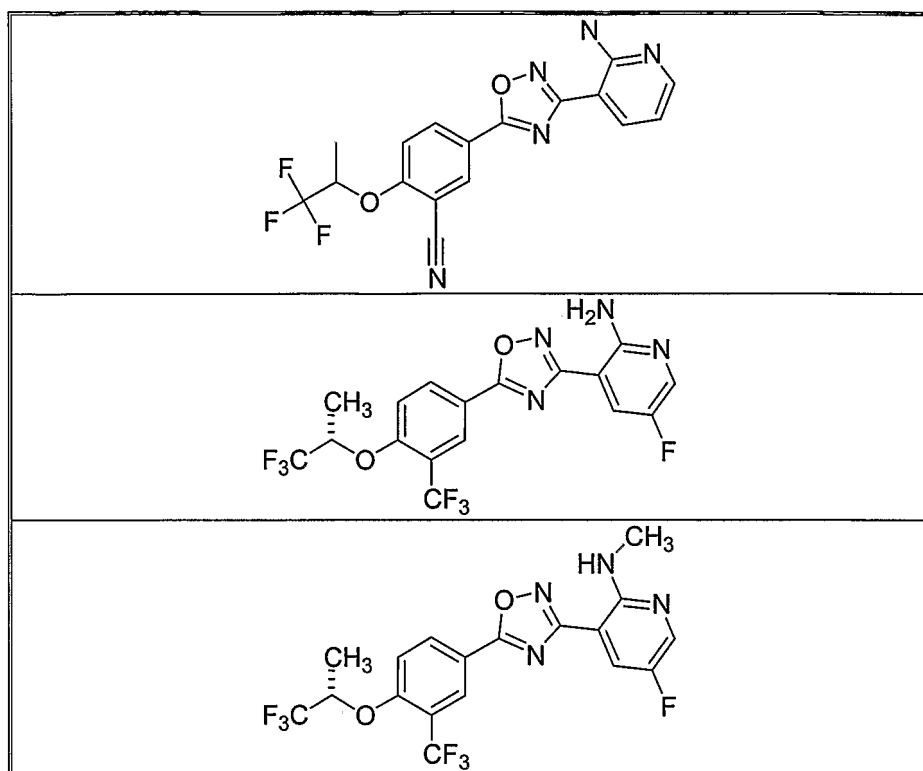
30



10

20

30



【請求項 19】

処置を必要とする哺乳動物患者における免疫調節異常の治療方法であって、前記患者に対して、前記免疫調節異常を治療する上で有効な量で請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項 20】

前記免疫調節異常が、全身紅斑性狼瘡、慢性関節リウマチ、Ⅰ型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫筋肉炎、ヴェグナー肉芽腫、魚鱗癬、グレーブス眼症および喘息からなる群から選択される自己免疫疾患または慢性炎症性疾患である請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

前記免疫調節異常が、骨髄もしくは臓器の移植片拒絶または移植片対宿主病である請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

前記免疫調節異常が、臓器もしくは組織の移植、移植によって生じる移植片対宿主病、慢性関節リウマチなどの自己免疫症候群、全身紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、Ⅰ型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎などの感染後自己免疫疾患、炎症性および高増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、アクネ、円形脱毛症、角結膜炎、春季結膜炎、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮異栄養症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト - 小柳 - 原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆的閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発性喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症によって生じる血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性小腸大腸炎、熱傷に関連する腸病変、腹腔疾患、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラ

10

20

30

40

50

ンバレー症候群、メニエール病、多発性神経炎、多発性神経炎、単発神経炎、神経根症、甲状腺機能亢進、バセドー病、純赤血球無形成症、無形成性貧血、形成不全性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨大赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常魚鱗癬、光アレルギー性過敏、皮膚T細胞リンパ腫、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ヴェグナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪過多症、好酸球増加症性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛防止もしくは毛髪萌芽の提供および/または毛髪発生および毛髪成長の促進による男性型脱毛症もしくは老人性脱毛、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザール症候群、アジソン氏病、防腐、移植もしくは虚血疾患時に起こる臓器の虚血 - 再灌流損傷、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬剤もしくは放射線照射によって生じる大腸炎、虚血性急性腎機能不全、慢性腎機能不全、肺 - 酸素もしくは薬剤によって生じる中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄肺症、色素性網膜炎、老年斑点性変性、ガラス体瘢痕化、角膜アルカリやけど、多形紅斑性皮膚炎、線状IgA水疱症およびセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、脾炎、環境汚染、加齢、癌発生、癌の転移および高山病によって生じる疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリエン - C4放出によって生じる疾患、ベーチェット病、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分肝臓切除術、急性肝臓壊死、毒物、ウイルス性肝炎、ショックもしくは無酸素によって生じる壊死、B型ウイルス肝炎、非A非B肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、急性肝不全、遅発性肝不全、「慢性急性化」肝不全、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染、AIDS、癌、老人性痴呆、外傷ならびに慢性細菌感染からなる群から選択される請求項19に記載の方法。

10

20

【請求項23】

前記免疫調節異常が、

- 1) 多発性硬化症、
- 2) 関節リウマチ、
- 3) 全身紅斑性狼瘡、
- 4) 乾癬、
- 5) 移植臓器もしくは組織の拒絶、
- 6) 炎症性腸疾患、
- 7) リンパを起源とする悪性腫瘍、
- 8) 急性および慢性のリンパ球性白血病およびリンパ腫、
- 9) インシュリン依存型および非インシュリン依存型の糖尿病

からなる群から選択される請求項19に記載の方法。

30

【請求項24】

免疫抑制を必要とする哺乳動物患者での免疫系の抑制方法であって、その患者に対して免疫抑制上有効量の請求項1に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項25】

製薬上許容される担体との組み合わせで請求項1に記載の化合物からなる医薬組成物。

【請求項26】

処置を必要とする哺乳動物患者での呼吸器の疾患または状態を治療する方法であって、該患者に対して、前記呼吸器の疾患または状態を治療する上で有効な量の請求項1に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

40

【請求項27】

前記呼吸器の疾患または状態が、喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫性症候群、乳児呼吸窮迫性症候群、咳、好酸球性肉芽腫、呼吸器合包体ウイルス細気管支炎、気管支拡張症、特発性肺線維症、急性肺傷害および閉塞性細気管支炎器質化肺炎からなる群から選択される請求項26に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本発明は、S1P₁/Edg1受容体作働薬である化合物、従って、白血球の往来を調節し、二次リンパ組織においてリンパ球隔離を生じさせ、効率的な免疫応答に必要な細胞：細胞相互作用を妨害することによって免疫抑制活性を有する化合物に関する。本発明はまた、そのような化合物を含有する医薬組成物、および処置方法または防止方法に関する。

【背景技術】

【0002】

免疫抑制剤は、非常に多様な自己免疫および慢性炎症疾患において有用であることが明らかになっており、それには全全身性紅斑性狼瘡、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症ならびにクローン疾患、潰瘍性大腸炎、類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋肉炎、ヴェグナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症、アトピー性皮膚炎および喘息などの他の障害などがある。それらはまた、癌、リンパ腫および白血病用の化学療法投与方法の一部として有用であることも明らかになっている。

10

【0003】

それら各状態の基礎となる病因はかなり異なっている可能性があるが、それらには共通して、各種の自己抗体および/または自己反応性リンパ球の出現がある。そのような自己反応性は一部には、正常な免疫系が働く恒常性制御の喪失が原因である場合がある。同様に、骨髄移植または臓器移植後に、宿主リンパ球が外来組織抗原を認識し、抗体、サイトカインおよび細胞傷害性リンパ球などの細胞応答および体液応答の両方を生じ始めることで、移植片拒絶反応に至る。

20

【0004】

自己免疫または拒絶プロセスの一つの最終結果は、炎症細胞およびそれらが放出する介在物質によって生じる組織破壊である。NSAID類などの抗炎症剤は主として、それらの介在物質の効果または分泌を遮断することで作用するが、疾患の免疫的基礎を変えることはない。他方、シクロホスファミドなどの細胞傷害剤は、正常な応答および自己免疫応答の両方を停止させるという非特異的な形で作用する。実際、そのような非特異的免疫抑制剤を投与した患者は、自己免疫疾患に対してと同様に、感染に負ける可能性がある。

【0005】

シクロスポリンAは、移植臓器の拒絶を予防するのに使用される。FK-506は、移植臓器拒絶、特に肝臓移植について承認された別の薬剤である。シクロスポリンAおよびFK-506は、身体の免疫系が自然の保護剤の膨大な兵器庫を動員して移植片の外来タンパク質を拒絶するのを阻害することで作用する。シクロスポリンAは重度の乾癬の治療用に承認されており、アトピー性皮膚炎の治療について欧州の規制当局による承認を受けている。

30

【0006】

シクロスポリンAおよびFK-506は、移植片の拒絶を遅らせるか、または抑制することにおいて有効であるが、腎毒性、神経毒性および胃腸障害を含む望ましくない副作用をいくつか生じさせることが知られている。従って、これらの副作用を有しない免疫抑制剤は依然として開発されておらず、そのような免疫抑制剤が非常に望ましい。

40

【0007】

免疫抑制化合物FTY720は、臨床試験が現在行われているリンパ球隔離剤である。FTY720は、哺乳動物では、スフィンゴシン1-リン酸受容体の強力な作働薬である化合物に代謝される。スフィンゴシン1-リン酸受容体の作働薬作用により、白血球の往来が調節され、リンパ節およびパイエル板におけるリンパ球(T細胞およびB細胞)の隔離がリンパ枯渇を伴うことなく誘発され、脾臓の構造が崩壊することで、T細胞依存性および非依存性の抗体応答が妨害される。そのような免疫抑制は、臓器移植後の拒絶を防止するために望ましく、また、自己免疫障害を処置することにおいて望ましい。

【0008】

50

スフィンゴシン 1 - リン酸は、造血細胞によって分泌され、保存され、活性化された血小板から放出される生理活性スフィンゴ脂質代謝物である (Yatomi, Y., T. Ohmori, G. Rile, F. Kazama, H. Okamoto, T. Sano, K. Satoh, S. Kume, G. Tigyi, Y. Igarashi, and Y. Ozaki. 2000. *Blood*. 96: 3431-8)。それは、G 蛋白結合受容体のファミリーに対して作働薬として働いて、細胞の増殖、分化、生存および運動性を調節する (Fukushima, N., I. Ishii, J. J. A. Contos, J. A. Weiner, and J. Chun. 2001. *Lysophospholipid receptors*. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41: 507-34; Hla, T., M. -J. Lee, N. Ancellin, J. H. Paik, and M. J. Kluk. 2001. *Lysophospholipids-Receptor revelations*. *Science*. 294: 1875-1878; Spiegel, S., and S. Milstien. 2000. *Functions of a new family of sphingosine-1-phosphate receptors*. *Biochim. Biophys. Acta*. 1484 : 107-16; Pyne, S., and N. Pyne. 2000. *Sphingosine 1-phosphate signalling via the endothelial differentiation gene family of G-protein coupled receptors*. *Pharm. & Therapeutics*. 88: 115-131)。5 種類のスフィンゴシン 1 - リン酸受容体が確認されており (S 1 P₁、S 1 P₂、S 1 P₃、S 1 P₄ および S 1 P₅、内皮分化遺伝子 Edg 1、Edg 5、Edg 3、Edg 6、Edg 8 とともに称される)、それらは広い細胞および組織分布を有し、ヒトおよび齧歯類で良好に保存されている (表を参照)。S 1 P 受容体への結合は、G q -、G i / o、G 1 2 -、G 1 3 - および R h o - 依存性の経路による信号変換を誘発する。S 1 P₁ および S 1 P₃ のリガンド誘発活性化が、血管形成、走化性および R a c - および R h o - による接着結合組立を促進することが明らかになっているが (Lee, M. -J., S. Thangada, K. P. Claffey, N. Ancellin, C. H. Liu, M. Kluk, M. Volpi, R. I. Sha'afi, and T. Hla. 1999. *Cell*. 99: 301-12 参照)、S 1 P₂ の作働作用が神経突起収縮を促進し (Van Brocklyn, J. R., Z. Tu, L. C. Edsall, R. R. Schmidt, and S. Spiegel. 1999. *J. Biol. Chem.* 274: 4626-4632 参照)、R a c 活性化を遮断することで走化性を阻害する (Okamoto, H., N. Takuwa, T. Yokomizo, N. Sugimoto, S. Sakurada, H. Shigematsu, and Y. Takuwa. 2000. *Mol. Cell. Biol.* 20: 9247-9261 参照)。S 1 P₄ は、造血細胞および組織に局在しているが (Graeler, M. H., G. Bernhardt, and M. Lipp. 1999. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 246: 131-6)、S 1 P₅ は主としてリンパ組織である程度発現されるニューロン受容体である (Im, D. S., C. E. Heise, N. Ancellin, B. F. O'Dowd, G. J. Shei, R. P. Heavens, M. R. Rigby, T. Hla, S. Mandala, G. McAllister, S. R. George, and K. R. Lynch. 2000. *J. Biol. Chem.* 275: 14281-6 参照)。

【 0 0 0 9 】

動物へのスフィンゴシン 1 - リン酸の投与は、二次リンパ器官への末梢血リンパ球の全身的な隔離を誘発し、従って、治療的に有用な免疫抑制をもたらす (Mandala, S., R. Hajdu, J. Bergstrom, E. Quackenbush, J. Xie, J. Milligan, R. Thornton, G. -J. Shei, D. Card, C. Keohane, M. Rosenbach, J. Hale, C. L. Lynch, K. Rupprecht, W. Parsons, H. Rosen. 2002. *Science*. 296: 346-349. 参照)。しかしながら、スフィンゴシン 1 - リン酸はまた、治療剤としてのその有用性を制限する心臓血管作用および気管支収縮作用を有している。スフィンゴシン 1 - リン酸の静脈内投与は、ラットにおいて心拍、血管収縮および血圧を低下させる (Sugiyama, A., N. N. Aye, Y. Yatomi, Y. Ozaki, and K. Hashimoto. 2000. *Jpn. J. Pharmacol.* 82: 338-342. 参照)。ヒト気道平滑筋細胞では、スフィンゴシン 1 - リン酸は、喘息における気管支収縮、気道炎症および再構築を促進する収縮、細胞成長およびサイトカイン産生を調節する (Ammit, A. J., A. T. Hastie, L. C. Edsall, R. K. Hoffman, Y. Amrani, V. P. Krymskaya, S. A. Kane, S. P. Peters, R. B. Penn, S. Spiegel, R. A. Panettieri, Jr. 2001, *FASEB J.* 15: 1212-1214. 参照)。スフィンゴシン 1 - リン酸の望ましくない作用は、すべての S 1 P 受容体に対するその非選択的かつ強力な作働薬活性に伴うものである。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 0 】

本発明は、 $S1P_3$ / $Edg3$ 受容体と比較して選択性を有する $S1P_1$ / $Edg1$ 受容体の作働薬である化合物を含む。 $S1P_1$ / $Edg1$ 受容体選択的作働薬は、現行の治療法にまさる長所を有し、リンパ球隔離剤の治療の幅を広げ、比較的高い用量でより良好な耐容性を可能とすることから、単独療法としての効力を高めるものである。

【0011】

免疫抑制剤の主要な用途は、骨髄、臓器および組織移植片拒絶を治療する点にあるが、そのような化合物の他の用途には、関節炎、特に慢性関節リウマチ、インシュリンおよび非インシュリン依存型糖尿病、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、クローン疾患、紅斑性狼瘡などの治療等がある。

【0012】

そこで本発明は、先行技術の化合物より安全かつ有効な免疫抑制化合物を提供することに関するものである。上記および他の目的は、本明細書の記載から当業者には明らかであろう。

【0013】

【表2】

S1P 受容体の要約

名称	同義語	結合Gタンパク質	mRNA 発現
$S1P_1$	$Edg1$, LP_{B1}	$G_{i/o}$	広く分布する内皮細胞
$S1P_2$	$Edg5$, LP_{B2} , $AGR16$, $H218$	$G_{i/o}$, G_q , $G_{12/13}$	広く分布する血管平滑筋細胞
$S1P_3$	$Edg3$, LP_{B3}	$G_{i/o}$, G_q , $G_{12/13}$	広く分布する内皮細胞
$S1P_4$	$Edg6$, LP_{C1}	$G_{i/o}$	リンパ組織、リンパ球系
$S1P_5$	$Edg8$, LP_{B4} , $NRG1$	$G_{i/o}$	脳、脾臓

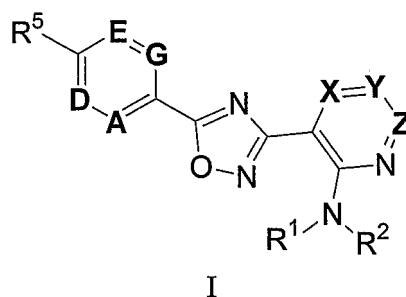
【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、下記式 I の化合物およびその化合物の製薬上許容される塩を包含する。

【0015】

【化2】



【0016】

前記化合物は、骨髄、臓器および組織移植片拒絶などの免疫が介在する疾患および状態を治療する上で有用である。医薬組成物および使用方法も含まれる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明は、下記式 I によって表される化合物またはその化合物の製薬上許容される塩を包含する。

【0018】

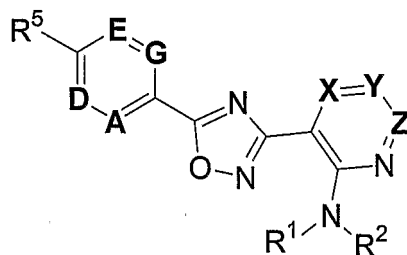
10

20

30

40

【化 3】



I

10

式中、

A は、C - R³ または N であり；

D は、C - R⁴ または N であり；

E は、C - R⁶ または N であり；

G は、C - R⁷ または N であり；

ただし、A、D、E および G のうちの少なくとも一つは N ではなく；

X、Y および Z は独立に、N および C - R⁸ からなる群から選択され；ただし、X、Y および Z のうちの少なくとも一つは N ではなく；

R¹ および R² はそれぞれ独立に、

20

(1) 水素および

(2) 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良い C₁ - 6 アルキル

からなる群から選択されるか、

あるいは R¹ および R² は、それらが結合している窒素原子と一体となって、3 ~ 6 員の飽和単環式環を形成していても良く；

R³、R⁴、R⁶ および R⁷ はそれぞれ独立に、

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) シアノおよび

(4) それぞれ 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良い C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 アルコキシ

30

からなる群から選択され；

R⁵ は、

(1) C₁ - 6 アルキル、

(2) C₂ - 6 アルケニル、

(3) C₂ - 6 アルキニル、

(4) C₃ - 6 シクロアルキル、

(5) C₁ - 6 アルコキシ、

(6) C₃ - 6 シクロアルコキシ、

(7) C₁ - 6 アシル、

40

(8) ハロ、

(9) アリールおよび

(10) H E T

からなる群から選択され；

上記の基 (1) ~ (7) は、1 個 ~ 最大数の置換可能位置でハロによって置換されていても良く；

上記の基 (9) および (10) は、

(a) ハロ、および

(b) それぞれオキソ、ヒドロキシまたは 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良い C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 アルコキシ

50

からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；

あるいは R^4 および R^5 は、それらが結合している原子と一体となって、O、S および NR^8 から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有していても良い 5 または 6 員の単環式環を形成していても良く；前記環は、独立に、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；前記 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシは、1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良く；

各 R^8 は独立に、水素、ハロおよび C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；前記 C_{1-4} アルキルは、1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良く；

HET は、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルからなる群から選択される。

【0019】

本発明の 1 実施形態は、

A が N であり、

D が $C - R^4$ であり、

E が $C - R^6$ であり、

G が $C - R^7$ である式 I の化合物を包含する。

【0020】

本発明の別の実施形態は、

A が $C - R^3$ であり、

D が $C - R^4$ であり、

E が $C - R^6$ であり、

G が $C - R^7$ である式 I の化合物を包含する。

【0021】

本発明の別の実施形態は、

A が $C - R^3$ であり、

D が $C - R^4$ であり、

E が $C - R^6$ であり、

G が $C - R^7$ であり、

X、Y および Z が $C - R^8$ である式 I の化合物を包含する。

【0022】

本発明の別の実施形態は、

A が $C - R^3$ であり、

D が $C - R^4$ であり、

E が $C - R^6$ であり、

G が $C - R^7$ であり

10

20

30

40

50

R^3 、 R^6 および R^7 が水素である式 I の化合物を包含する。この実施形態には、 R^4 がトリフルオロメチルまたはシアノである式 I の化合物が包含される。

【0023】

本発明の別の実施形態は、

A が $C - R^3$ であり、

D が $C - R^4$ であり、

E が $C - R^6$ であり、

G が $C - R^7$ であり、

R^1 および R^2 がそれぞれ独立に、水素、メチルおよびエチルからなる群から選択される式 I の化合物を包含する。

10

【0024】

本発明の別の実施形態は、

A が $C - R^3$ であり、

D が $C - R^4$ であり、

E が $C - R^6$ であり、

G が $C - R^7$ であり、

R^5 が

(1) C_{2-6} アルキル、

(2) C_{3-6} シクロアルキル、

(3) C_{2-6} アルコキシ、

(4) C_{3-6} シクロアルコキシおよび

(5) C_{3-6} アシル

からなる群から選択され；

上記の基 (1) ~ (5) が 1 ~ 5 個のフルオロ基で置換されていても良い式 I の化合物を包含する。この実施形態には、 R^5 が 1 ~ 5 個のフルオロ基で置換されていても良い C_{2-6} アルコキシである式 I の化合物が包含される。

20

【0025】

本発明の別の実施形態は、

A が $C - R^3$ であり、

D が $C - R^4$ であり、

E が $C - R^6$ であり、

G が $C - R^7$ であり、

R^5 が

(1) 独立にハロ、メチル、メトキシおよびヒドロキシメチルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良いフェニル、

(2) オキサジアゾリル、

(3) オキサゾリル、

(4) フラニルおよび

(5) チエニル

からなる群から選択される式 I の化合物を包含する。

30

40

【0026】

本発明の別の実施形態は、

A が $C - R^3$ であり、

D が $C - R^4$ であり、

E が $C - R^6$ であり、

G が $C - R^7$ であり、

X が N であり；Y および Z がいずれも $C - R^8$ である式 I の化合物を包含する。

【0027】

本発明の別の実施形態は、

A が $C - R^3$ であり、

50

D が C - R⁴ であり、
E が C - R⁶ であり、
G が C - R⁷ であり、
X および Z がいずれも C - R⁸ であり； Y が N である式 I の化合物を包含する。

【 0 0 2 8 】

本発明の別の実施形態は、

A が C - R³ であり、

D が C - R⁴ であり、

E が C - R⁶ であり、

G が C - R⁷ であり、

R¹ および R² がそれぞれ独立に、水素およびメチルからなる群から選択され、

R³、R⁶ および R⁷ が水素であり、

R⁴ がトリフルオロメチルまたはシアノであり、

R⁵ が 1 ~ 5 個のフルオロ基で置換されていても良い C₂ - ₆ アルコキシである式 I の化合物を包含する。この実施形態には、R⁵ が 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシおよび 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエトキシから選択される発明も包含される。この実施形態には、R⁵ が 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシおよび 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエトキシから選択され；X、Y および Z が C - R⁸ であり；各 R⁸ が独立に水素、メチルおよびハロゲンから選択される発明も包含される。この実施形態には、R⁵ が 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシおよび 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエトキシから選択され；X が N であり；Y および Z がいずれも C - R⁸ であり；各 R⁸ が独立に水素、メチルおよびハロゲンから選択される発明も包含される。この実施形態には、R⁵ が 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシおよび 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエトキシから選択され；X および Z がいずれも C - R⁸ であり；Y が N であり；各 R⁸ が独立に水素、メチルおよびハロゲンから選択される発明も包含される。

10

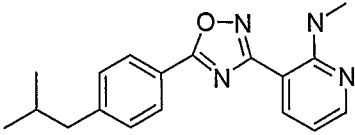
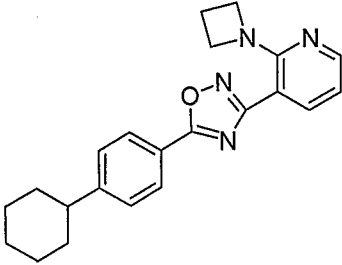
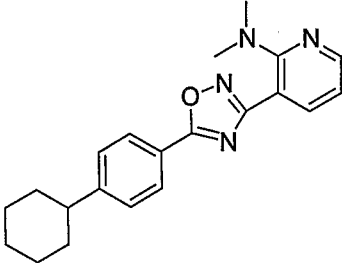
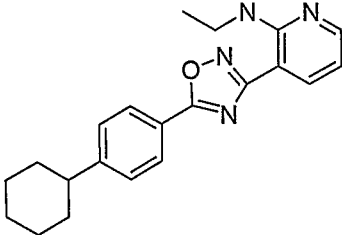
20

【 0 0 2 9 】

本発明の例には、以下の化合物あるいはこれらのいずれかの製薬上許容される塩がある。

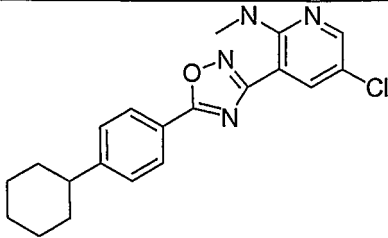
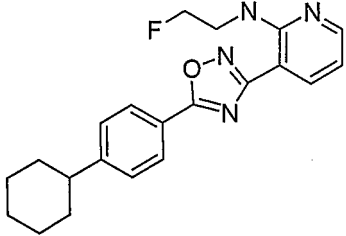
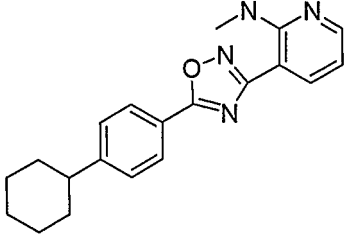
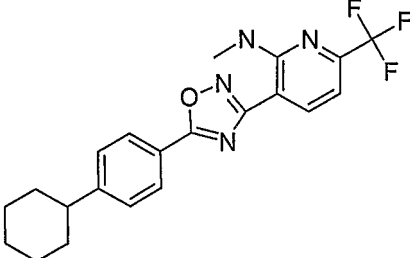
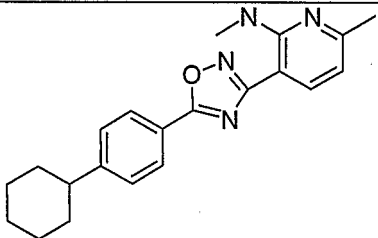
【 0 0 3 0 】

【表 3】

実施例番号	構造
1	
2	
3	
4	

10

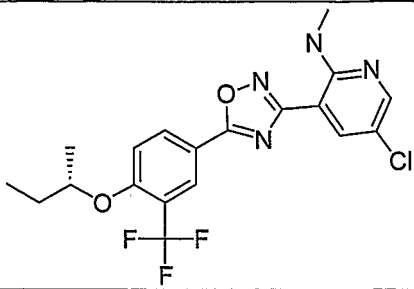
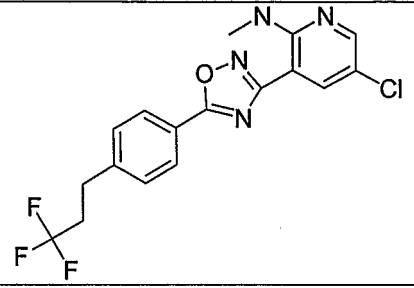
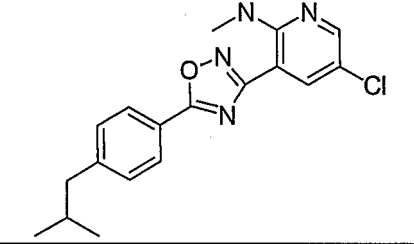
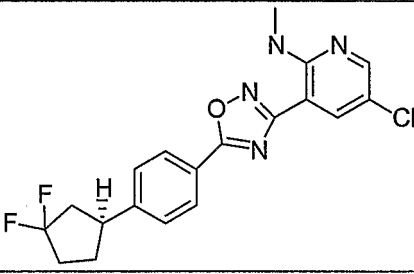
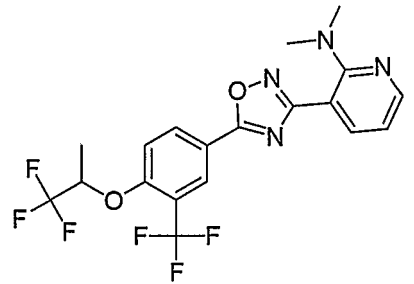
20

実施例番号	構造
5	 <chem>Clc1ccc2nc3c(ncn3O2)c4ccc(cc4)C5=CC=CC=C5C6=CCCCC6</chem>
6	 <chem>FCNCC1=CC=CC=C1N2C(=CN2O3C=CC=CC=C3C4=CCCCC4)C5=CC=CC=C5N</chem>
7	 <chem>c1ccc2nc3c(ncn3O2)c4ccc(cc4)C5=CC=CC=C5C6=CCCCC6</chem>
8	 <chem>Fc1cc2nc3c(ncn3O2)c4ccc(cc4)C5=CC=CC=C5C6=CCCCC6</chem>
9	 <chem>Cc1ccc2nc3c(ncn3O2)c4ccc(cc4)C5=CC=CC=C5C6=CCCCC6</chem>

10

20

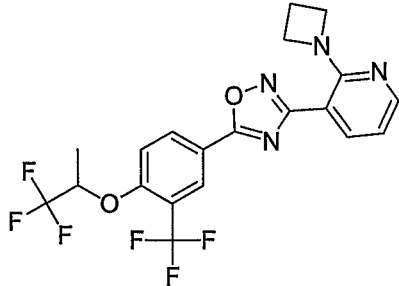
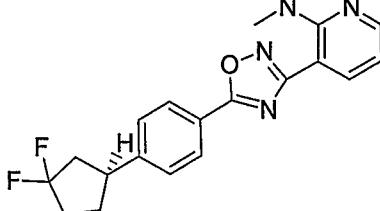
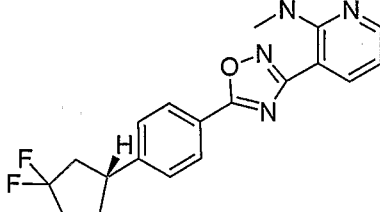
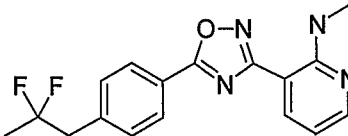
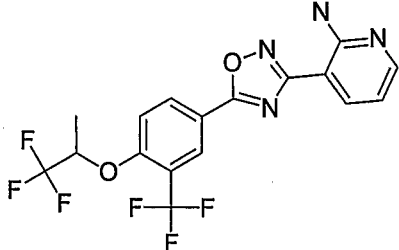
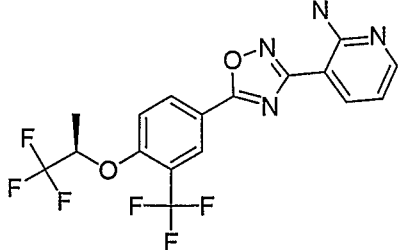
30

実施例番号	構造
10	
11	
12	
13	
14	

10

20

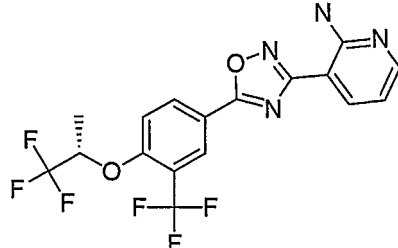
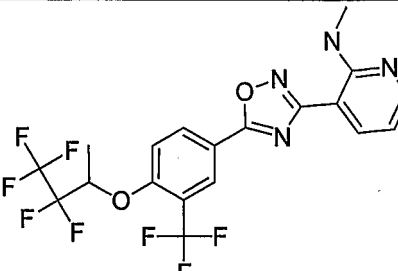
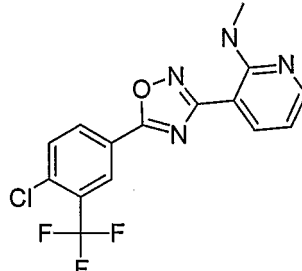
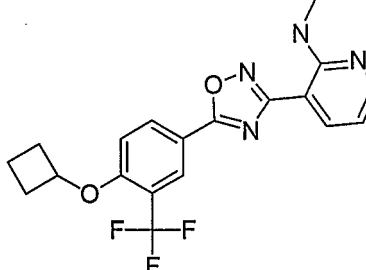
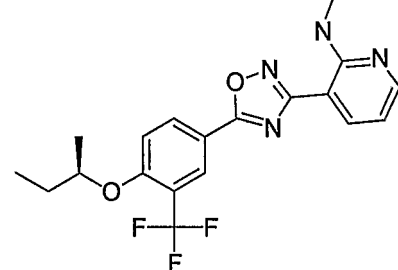
30

実施例番号	構造
15	
16	
17	
19	
20	
21	

10

20

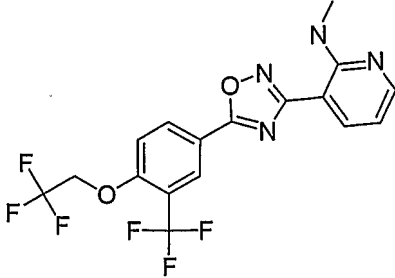
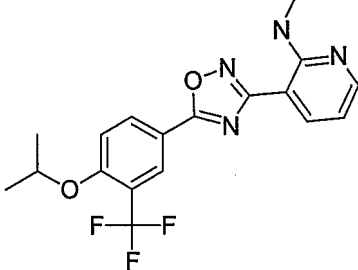
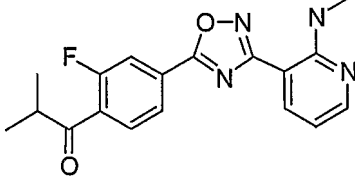
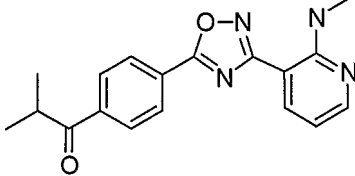
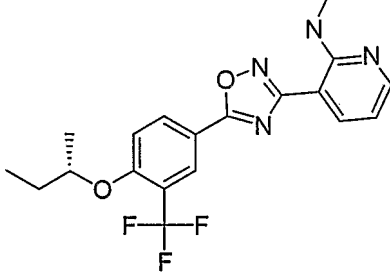
30

実施例番号	構造
22	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N3C=CC=CC=C3N4C(=N1)O=N4)OCC(F)(F)F</chem>
23	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N3C=CC=CC=C3N4C(=N1)O=N4)OCC(F)(F)F</chem>
24	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N3C=CC=CC=C3N4C(=N1)O=N4)Oc1ccc(Cl)cc1</chem>
25	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N3C=CC=CC=C3N4C(=N1)O=N4)OC2CCC2</chem>
26	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N3C=CC=CC=C3N4C(=N1)O=N4)C(F)(F)F</chem>

10

20

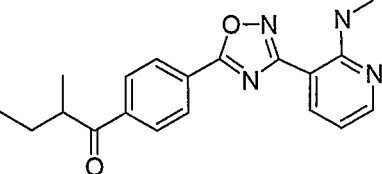
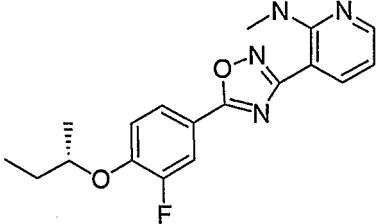
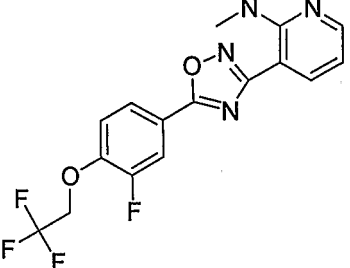
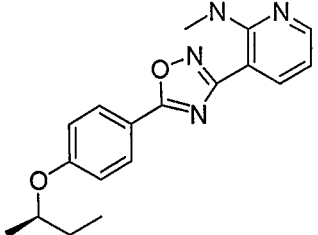
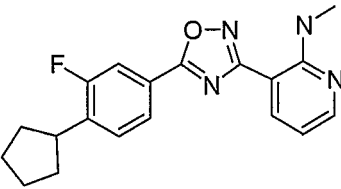
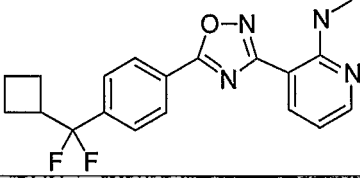
30

実施例番号	構造
27	
28	
29	
30	
31	

10

20

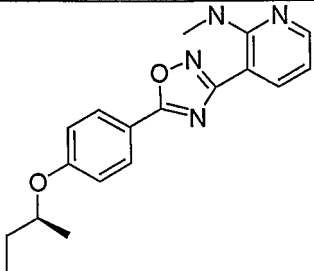
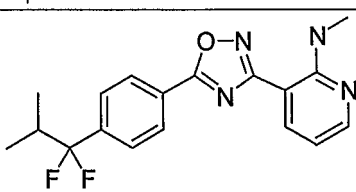
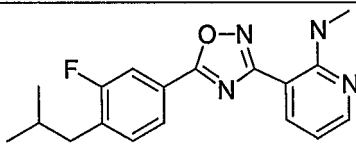
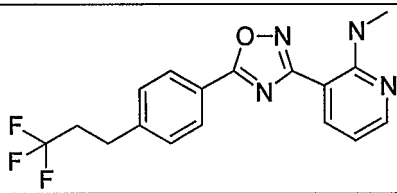
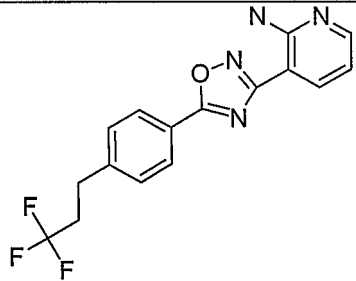
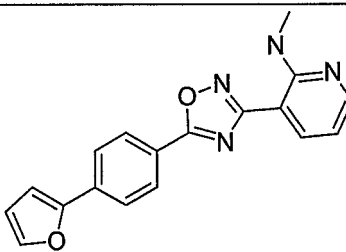
30

実施例番号	構造
32	 <chem>CC(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2nn(c3cc(N)ccn3)oc2</chem>
33	 <chem>CC[C@H](CO)c1ccc(F)cc1-c2nn(c3cc(N)ccn3)oc2</chem>
34	 <chem>CC(F)(F)FOc1ccc(cc1)-c2nn(c3cc(N)ccn3)oc2</chem>
35	 <chem>CC[C@H](CO)c1ccc(cc1)-c2nn(c3cc(N)ccn3)oc2</chem>
36	 <chem>C1CCCCC1c1cc(F)ccc1-c2nn(c3cc(N)ccn3)oc2</chem>
37	 <chem>CC1(C(F)(F)C1)c2ccc(cc2)-c3nn(c4cc(N)ccn4)oc3</chem>

10

20

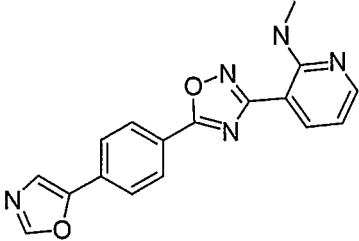
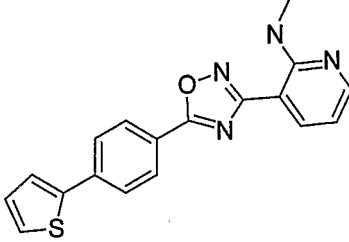
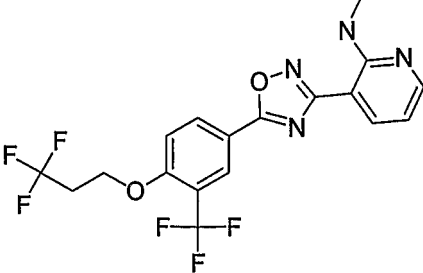
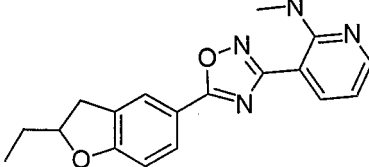
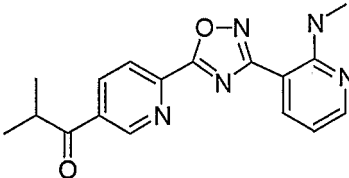
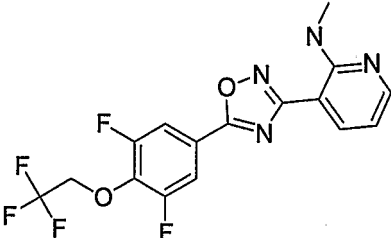
30

実施例番号	構造
38	
39	
40	
41	
42	
43	

10

20

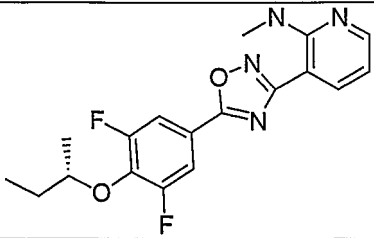
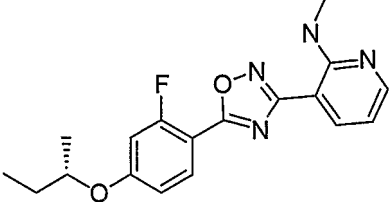
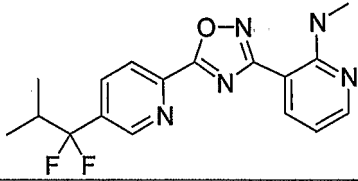
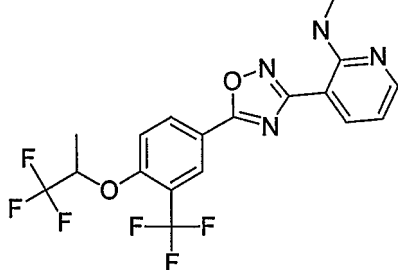
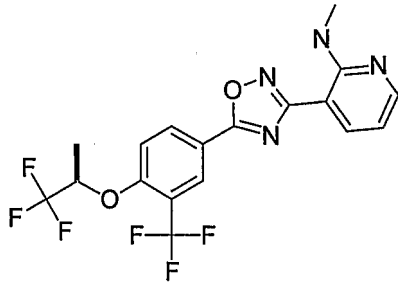
30

実施例番号,	構造
44	 <chem>CN1C=CC=C(C=C1)/N=N/c2ccc(cc2)c3ncoc3</chem>
45	 <chem>CN1C=CC=C(C=C1)/N=N/c2ccc(cc2)c3ccsc3</chem>
46	 <chem>CN1C=CC=C(C=C1)/N=N/c2cc(C(F)(F)F)c(OC(F)(F)F)cc2</chem>
47	 <chem>CC1CC2C(=C1)OC3=CC=C(C=C3C2)/N=N/c4ccc(C5=CC=CC=C5N)cc4</chem>
48	 <chem>CC(=O)c1ccc(C2=CC=CC=C2N)cc1/N=N/c3ccc(C4=CC=CC=C4N)cc3</chem>
49	 <chem>CN1C=CC=C(C=C1)/N=N/c2cc(F)c(OC(F)(F)F)c(F)c2</chem>

10

20

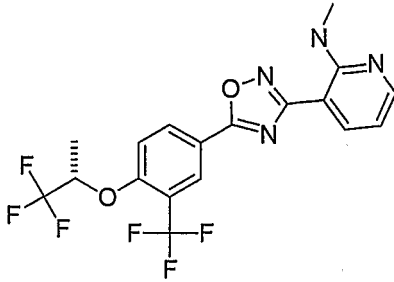
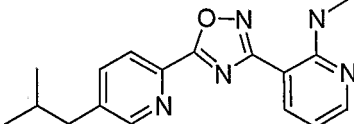
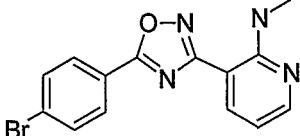
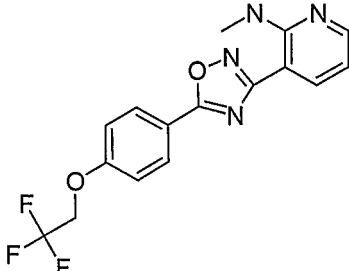
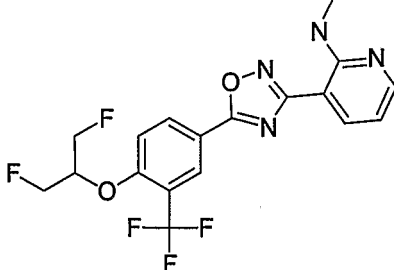
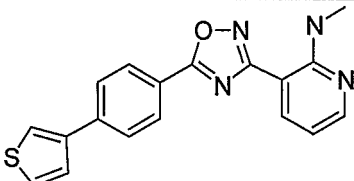
30

実施例番号	構造
50	 <chem>CC[C@H](C)Oc1cc(F)cc(cc1C2=NN=C3C(=N2)N(C)C=C3)F</chem>
51	 <chem>CC[C@H](C)Oc1ccc(F)cc1C2=NN=C3C(=N2)N(C)C=C3</chem>
52	 <chem>CC(C)(F)Fc1ccc(C2=NN=C3C(=N2)N(C)C=C3)cn1</chem>
54	 <chem>COCC(F)(F)Fc1ccc(C2=NN=C3C(=N2)N(C)C=C3)cc1C(F)(F)F</chem>
55	 <chem>COCC(F)(F)Fc1ccc(C2=NN=C3C(=N2)N(C)C=C3)cc1C(F)(F)F</chem>

10

20

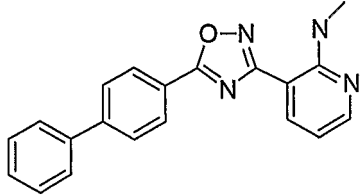
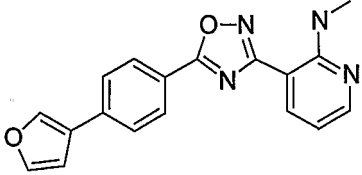
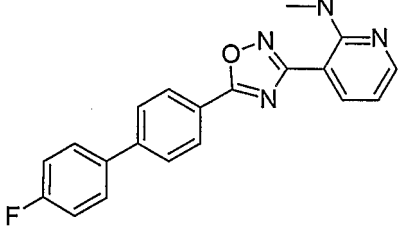
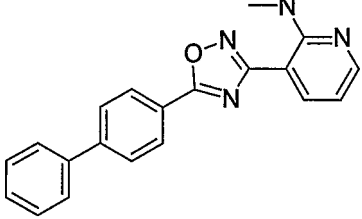
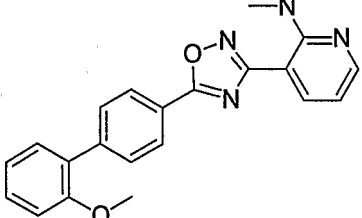
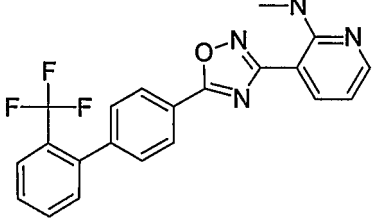
30

実施例番号	構造
56	
58	
59	
60	
60a	
61	

10

20

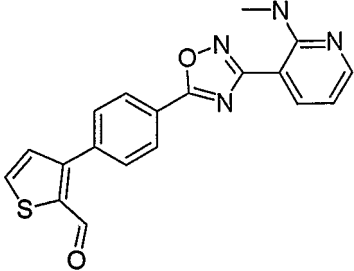
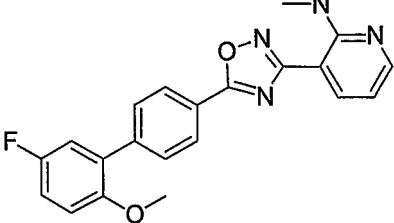
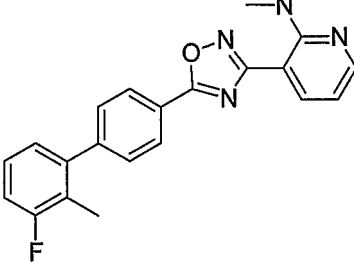
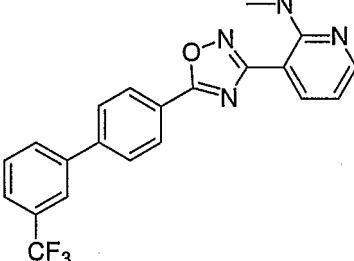
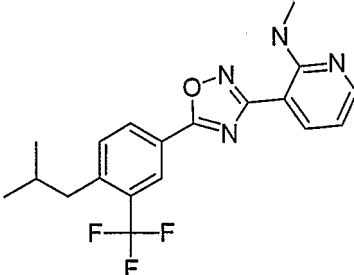
30

実施例番号	構造
62	
63	
64	
65	
66	
67	

10

20

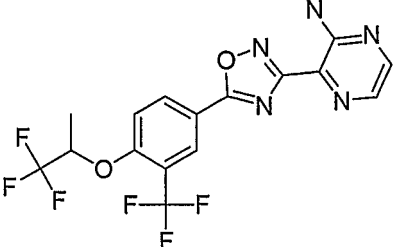
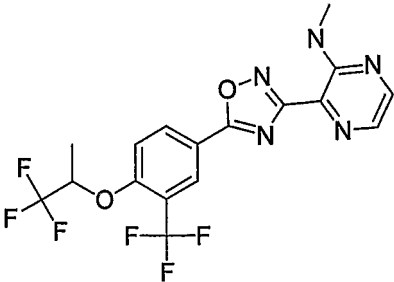
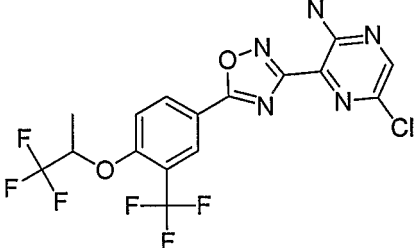
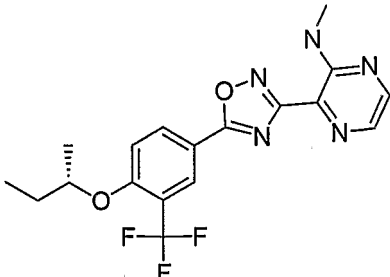
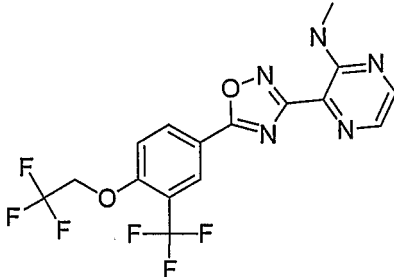
30

実施例番号	構造
68	 <chem>Cc1ccncc1-c1nc2c(c1)oc(c2)-c3ccc(cc3-c4cc5c(s4)C(=O)O5)C(=O)O</chem>
69	 <chem>Cc1ccncc1-c1nc2c(c1)oc(c2)-c3ccc(cc3-c4ccc(OC)c(F)c4)C(=O)O</chem>
70	 <chem>Cc1ccncc1-c1nc2c(c1)oc(c2)-c3ccc(cc3-c4ccc(F)c(C)c4)C(=O)O</chem>
71	 <chem>Cc1ccncc1-c1nc2c(c1)oc(c2)-c3ccc(cc3-c4ccc(C(F)(F)F)cc4)C(=O)O</chem>
72	 <chem>CC(C)Cc1ccc(cc1-c2ccc(C(F)(F)F)cc2)-c3cc4c(c1)oc(c3)N4C</chem>

10

20

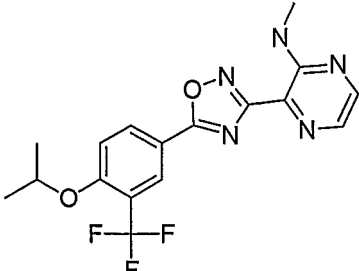
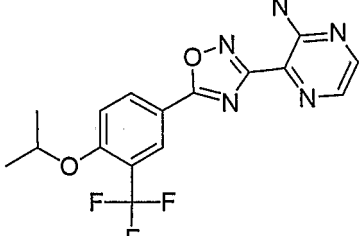
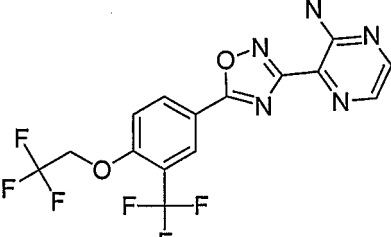
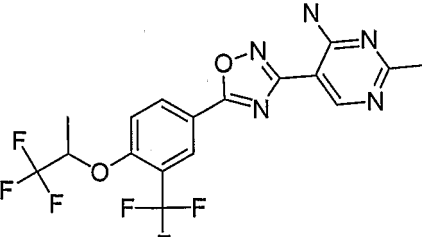
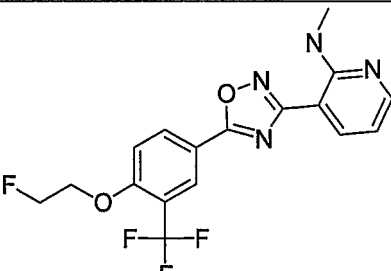
30

実施例番号	構造
73	 <chem>CC(C)(F)(F)FOc1ccc(cc1C(F)(F)F)c2nn(c3nncc4ncc34)o2</chem>
74	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2c3nn(c4ccc(OC(C)C(F)(F)F)cc4C(F)(F)F)o3</chem>
75	 <chem>Clc1ncc2ncc(N2C1)c3nn(c4ccc(OC(C)C(F)(F)F)cc4C(F)(F)F)o3</chem>
76	 <chem>CCOC[C@H](C)Oc1ccc(cc1C(F)(F)F)c2nn(c3nncc4ncc34)o2</chem>
77	 <chem>COCC(F)(F)FOc1ccc(cc1C(F)(F)F)c2nn(c3nncc4ncc34)o2</chem>

10

20

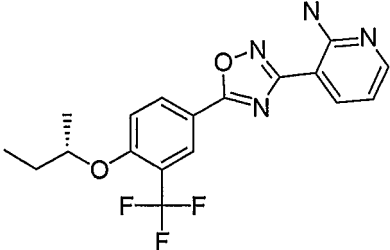
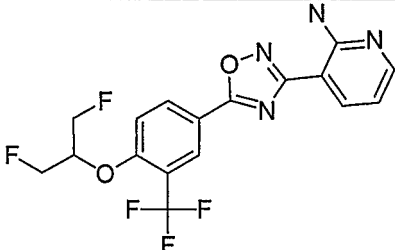
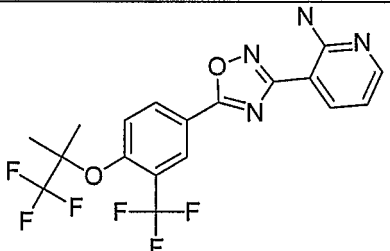
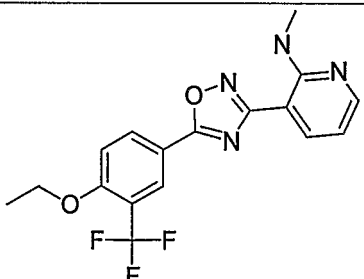
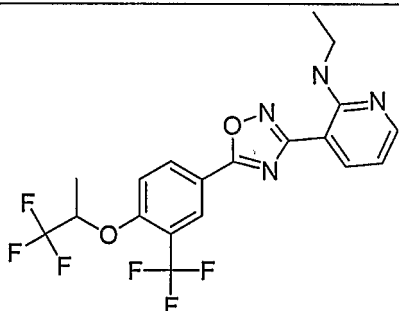
30

実施例番号	構造
78	 <chem>CC1=NC=CC2=C1N=CN2c3nn(Oc4ccc(cc4)C(F)(F)F)cc3OC(C)C</chem>
79	 <chem>CC1=NC=CC2=C1N=CN2c3nn(Oc4ccc(cc4)C(F)(F)F)cc3OC(C)C</chem>
80	 <chem>CC1=NC=CC2=C1N=CN2c3nn(Oc4ccc(cc4)C(F)(F)F)cc3OCC(F)(F)F</chem>
81	 <chem>CC1=NC=CC2=C1N=CN2c3nn(Oc4ccc(cc4)C(F)(F)F)cc3OCC(F)(F)F</chem>
82	 <chem>CC1=NC=CC2=C1N=CN2c3nn(Oc4ccc(cc4)C(F)(F)F)cc3OCCF</chem>

10

20

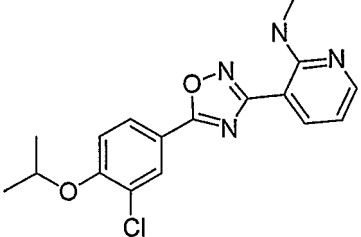
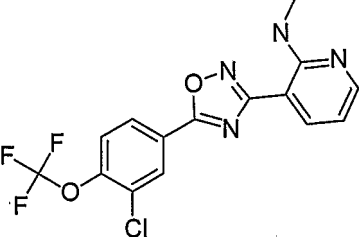
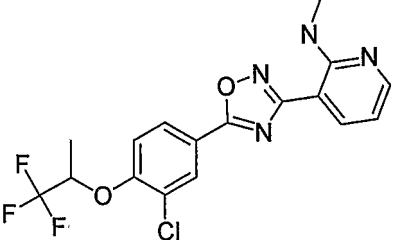
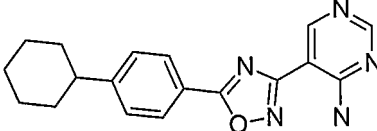
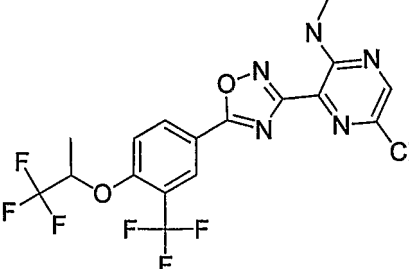
30

実施例番号	構造
83	
84	
85	
86	
87	

10

20

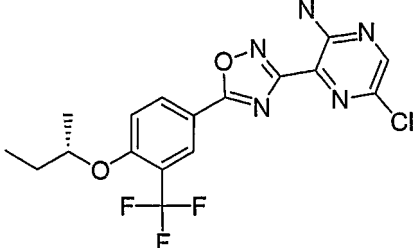
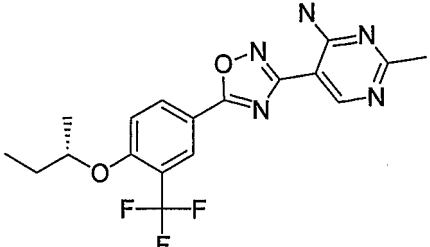
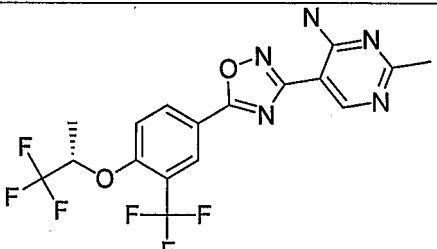
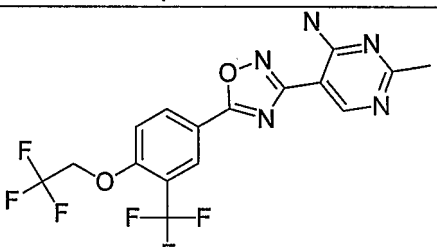
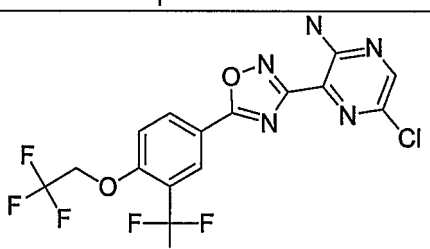
30

実施例番号	構造
88	 <chem>CC(C)Oc1ccc(Cl)cc1-c2nc3ccn(c3o2)c4ccncc4</chem>
89	 <chem>COc1ccncc1-c2nc3ccn(c3o2)c4ccc(Cl)c(OC(F)(F)F)c4</chem>
90	 <chem>CC(C)(OC(F)(F)F)c1ccc(Cl)cc1-c2nc3ccn(c3o2)c4ccncc4</chem>
91	 <chem>C1=NC2=C(N1)N=CN=C2-c3nc4ccn(c4o3)c5ccccc5C6CCCCC6</chem>
92	 <chem>COc1ccc(C(F)(F)F)cc1-c2nc3cc(Cl)n(c3o2)c4ncncc4</chem>

10

20

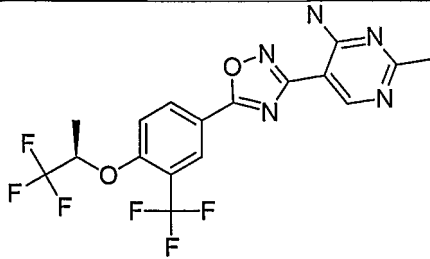
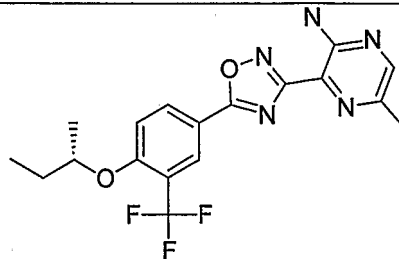
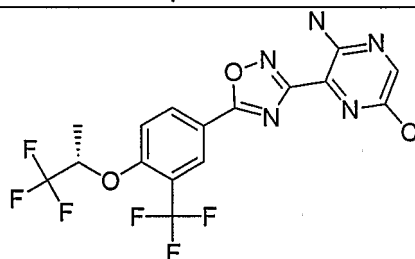
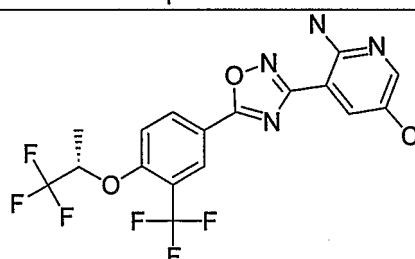
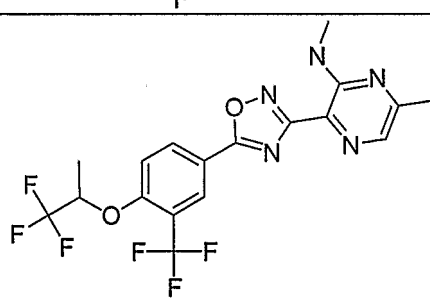
30

実施例番号	構造
93	 <chem>CCOC(c1ccc(C(F)(F)F)cc1)c2nn(c3nc(Cl)nc3)n2</chem>
94	 <chem>CCOC(c1ccc(C(F)(F)F)cc1)c2nn(c3nc(C)nc3)n2</chem>
95	 <chem>FC(F)(F)COc1ccc(C(F)(F)F)cc1c2nn(c3nc(C)nc3)n2</chem>
96	 <chem>FC(F)(F)COc1ccc(C(F)(F)F)cc1c2nn(c3nc(C)nc3)n2</chem>
97	 <chem>FC(F)(F)COc1ccc(C(F)(F)F)cc1c2nn(c3nc(Cl)nc3)n2</chem>

10

20

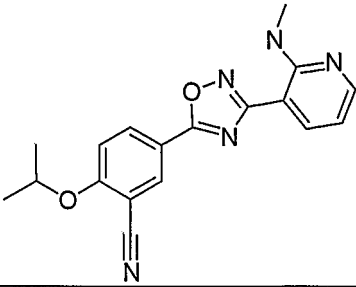
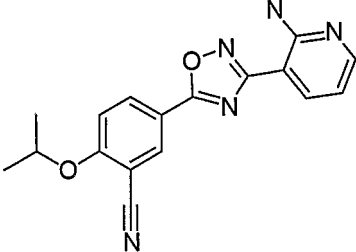
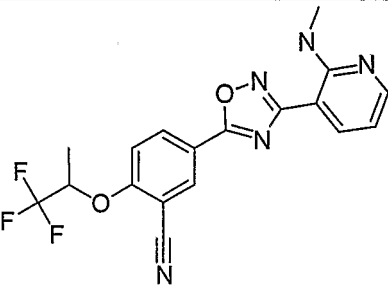
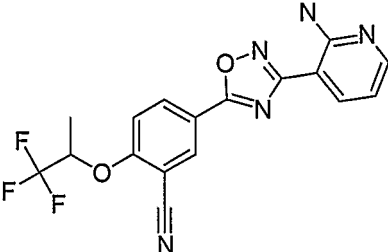
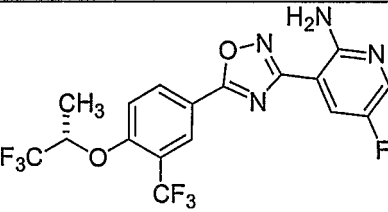
30

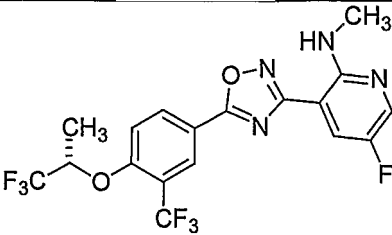
実施例番号	構造
98	
99	
100	
101	
102	

10

20

30

実施例番号	構造
103	
104	
105	
106	
107	

実施例番号	構造
108	

【 0 0 3 1 】

本発明には、処置を必要とする哺乳動物患者における免疫調節異常の治療方法であって、前記患者に対して、前記免疫調節異常を治療する上で有効な量で式 I の化合物を投与する段階を有する方法も包含される。

【 0 0 3 2 】

この実施形態には、前記免疫調節異常が、全身紅斑性狼瘡、慢性関節リウマチ、I 型糖

10

20

30

40

50

尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫筋肉炎、ヴェグナー肉芽腫、魚鱗癬、グレーブス眼症および喘息からなる群から選択される自己免疫疾患または慢性炎症性疾患である上記方法が包含される。

【0033】

この実施形態には、前記免疫調節異常が、骨髄もしくは臓器の移植片拒絶または移植片対宿主病である上記方法が包含される。

【0034】

この実施形態には、前記免疫調節異常が、臓器もしくは組織の移植、移植によって生じる移植片対宿主病、慢性関節リウマチなどの自己免疫症候群、全身紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎などの感染後自己免疫疾患、炎症性および高増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、アクネ、円形脱毛症、角結膜炎、春季結膜炎、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮異栄養症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト-小柳-原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆的閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発性喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症によって生じる血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性小腸大腸炎、熱傷に関連する腸病変、腹腔疾患、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病、多発性神経炎、多発性神経炎、単発神経炎、神経根症、甲状腺機能亢進、バセドー病、純赤血球無形成症、無形成性貧血、形成不全性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨大赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常魚鱗癬、光アレルギー性過敏、皮膚T細胞リンパ腫、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ヴェグナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪過多症、好酸球増加症性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛防止もしくは毛髪萌芽の提供および/または毛髪発生および毛髪成長の促進による男性型脱毛症もしくは老人性脱毛、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザール症候群、アジソン氏病、防腐、移植もしくは虚血疾患時に起こる臓器の虚血-再灌流損傷、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬剤もしくは放射線照射によって生じる大腸炎、虚血性急性腎機能不全、慢性腎機能不全、肺-酸素もしくは薬剤によって生じる中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄肺症、色素性網膜炎、老年斑点性変性、ガラス体(vitreous)癒着化、角膜アルカリやけど、多形紅斑性皮膚炎、線状IgA水疱症およびセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、肺炎、環境汚染、加齢、癌発生、癌の転移および高山病によって生じる疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリエン-C4放出によって生じる疾患、ベーチェット病、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分肝臓切除術、急性肝臓壊死、毒物、ウィルス性肝炎、ショックもしくは無酸素によって生じる壊死、B型ウィルス肝炎、非A非B肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、激症肝不全、遅発性肝不全、「慢性急性化(acute-on-chronic)」肝不全、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染、AIDS、癌、老人性痴呆、外傷ならびに慢性細菌感染からなる群から選択される上記方法も包含される。

【0035】

この実施形態には、前記免疫調節異常が、

- 1) 多発性硬化症、
- 2) 関節リウマチ、

- 3) 全身紅斑性狼瘡、
 - 4) 乾癬、
 - 5) 移植臓器もしくは組織の拒絶、
 - 6) 炎症性腸疾患、
 - 7) リンパを起源とする悪性腫瘍、
 - 8) 急性および慢性のリンパ球性白血病およびリンパ腫、
 - 9) インシュリン依存型および非インシュリン依存型の糖尿病
- からなる群から選択される上記方法も包含される。

【0036】

本発明には、免疫抑制を必要とする哺乳動物患者での免疫系の抑制方法であって、その患者に対して免疫抑制上有効量の式 I の化合物を投与する段階を有する方法も包含される。

【0037】

本発明には、製薬上許容される担体との組み合わせで式 I の化合物からなる医薬組成物も包含される。

【0038】

本発明はまた、処置を必要としている哺乳動物患者における呼吸器の疾患または状態を処置する方法であって、前記の呼吸器の疾患または状態を処置するために有効である量で式 I の化合物を前記患者に投与することを含む前記方法を包含する。この実施態様には、呼吸器の疾患または状態が、喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫性症候群、乳児呼吸窮迫性症候群、咳、好酸球性肉芽腫、呼吸器合包体ウィルス細気管支炎、気管支拡張症、特発性肺線維症、急性肺傷害および閉塞性細気管支炎器質化肺炎からなる群から選択される上記方法が含まれる。

【0039】

この実施態様にはまた、前記患者がまた呼吸器の疾患または状態を有する上記方法が含まれる。

【0040】

この実施態様にはまた、前記患者がまた心臓血管の疾患または状態を患っている上記方法が含まれる。

【0041】

別段の断りがない限り、下記の定義を用いて本発明を説明する。

【0042】

本明細書の式において窒素原子がある場合、その窒素原子の原子価を満足させるだけの水素原子または置換基が存在することは明らかである。

【0043】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、Br および I を含む。

【0044】

「アルキル」という用語は、指定数の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐の構造およびそれらの組み合わせを意味する。そこで例えば、C₁₋₆ アルキルにはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、s-およびt-ブチル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、1,1-ジメチルエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどがある。

【0045】

「アルコキシ」という用語は、指定数の炭素原子を有する直鎖、分岐もしくは環状の形状のアルコキシ基を意味する。例えば C₁₋₆ アルコキシには、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどがある。

【0046】

「アルキルチオ」という用語は、直鎖、分岐または環状の形状の指定数の炭素原子を有するアルキルチオ基を意味する。例えば C₁₋₆ アルキルチオには、メチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオなどがある。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 7 】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合を有し、水素がさらに別の炭素 - 炭素二重結合によって置き換わっていても良い指定数の炭素原子の直鎖もしくは分岐の構造およびそれらの組み合わせを意味する。例えば C_{2-6} アルケニルには、エテニル、プロペニル、1 - メチルエテニル、ブテニルなどがある。

【 0 0 4 8 】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1個の炭素 - 炭素三重結合を有する指定数の炭素原子の直鎖もしくは分岐の構造およびそれらの組み合わせを意味する。例えば C_{3-6} アルキニルには、プロペニル、1 - メチルエテニル、ブテニルなどがある。

【 0 0 4 9 】

「シクロアルキル」という用語は、直鎖もしくは分岐の構造を組み合わせても良い指定数の炭素原子を有する単環式、二環式もしくは三環式の構造を意味する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロドデシルメチル、2 - エチル - 1 - ビシクロ [4 . 4 . 0] デシル、シクロブチルメチルなどがある。

【 0 0 5 0 】

「シクロアルコキシ」という用語は、シクロアルキルが上記で定義の通りであるシクロアルキル - O - を意味する。

【 0 0 5 1 】

「アシル」という用語は、1 位がオキソで置換された上記で定義のアルキル基を意味する。例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリルおよびヘキサノイルなどがある。

【 0 0 5 2 】

「アリール」という用語は、単環式もしくは二環式芳香環系と定義され、例えばフェニル、ナフチルなどを含む。

【 0 0 5 3 】

「アラルキル」という用語は、アルキル水素原子の一つに代えて上記で定義のアリール基を有する1 ~ 6 個の炭素原子の上記で定義のアルキル基を意味し、例えばベンジルなどがある。

【 0 0 5 4 】

「アリールオキシ」という用語は、酸素原子によって分子に結合している上記で定義のアリール基 (アリール - O) を意味し、例えば、フェノキシ、ナフトキシなどがある。

【 0 0 5 5 】

「アラルコキシ」という用語は、酸素原子によって分子に結合した上記で定義のアラルキル基 (アラルキル - O) を意味し、例えばベンジロキシなどがある。

【 0 0 5 6 】

「アリールチオ」という用語は、硫黄原子によって分子に結合した上記で定義のアリール基 (アリール - S) を意味し、例えばチオフェニオキシ (thiophenyoxy)、チオナフトキシなどがある。

【 0 0 5 7 】

「アロイル」という用語は、カルボニル基によって分子に結合した上記で定義のアリール基 (アリール - C (O) -) を意味し、例えば、ベンゾイル、ナフトイルなどがある。

【 0 0 5 8 】

「アロイルオキシ」という用語は、酸素原子によって分子に結合した上記で定義のアロイル基 (アロイル - O) を意味し、例えばベンゾイルオキシまたはベンゾキシ、ナフトイルオキシなどがある。

【 0 0 5 9 】

「治療」という用語は、患者に処置を行って、患者の疾患または状態の徴候および症状を改善することだけでなく、無症候の患者を予防的に処置して、疾患または状態の発症もしくは進行を防止することをも包含する。「治療上有効量」という用語は、研究者、獣医

10

20

30

40

50

、医師その他の臨床関係者が追求する組織、系、動物またはヒトの生理的もしくは医学的応答を誘発する薬剤または医薬の量を意味する。その用語は、研究者、獣医、医師その他の臨床関係者が追求する組織、系、動物またはヒトで予防すべき生理的もしくは医学的事象の発生を防止またはリスク低下させる医薬の量をも包含する。

【0060】

本明細書に記載の本発明は、製薬上許容される塩および水和物を含むものである。製薬上許容される塩には、金属（無機）塩および有機塩の両方があり、そのリストがレミングトンの著作にある（Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, pg.1418 (1985)）。適切な塩の形態は、物理的および化学的安定性、流動性、含水性および溶解性に基づいて選択されることは、当業者には公知である。当業者には明らかなように、製薬上許容される塩には、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩および硝酸塩などの無機酸の塩、あるいはリンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩もしくはパモ酸塩、サリチル酸塩およびステアリン酸塩などの有機酸の塩などがあるが、これらに限定されるものではない。同様に製薬上許容されるカチオンには、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムおよびアンモニウム（特に、2級アミンとのアンモニウム塩）などがあるが、これらに限定されるものではない。上記で記載の理由で好ましい本発明の塩には、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびアンモニウム塩などがある。本発明の範囲には、式Iの化合物の結晶型、水和物および溶媒和物も含まれる。

10

20

【0061】

本明細書に関して、「製薬上許容される水和物」とは、1以上の水分子によって結晶化して水和型を形成する本発明の化合物を意味する。

【0062】

本発明はまた、1以上の立体異性体の形態、実質的に純粋な形態、または立体異性体の混合物の形態で式Iの範囲に包含される化合物をも含むものである。そのような異性体はいずれも、本発明の範囲に包含される。

【0063】

S1P₁ / Edg1 作動薬活性があることで本発明の化合物は、自己免疫または慢性炎症性疾患の治療または予防に有用な免疫調節剤である。本発明の化合物は、骨髄、臓器もしくは移植片拒絶、全身紅斑性狼瘡、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫筋肉炎、ヴェグナー肉芽腫、魚鱗癬、グレーブス眼症および喘息などの自己免疫および慢性炎症性疾患での場合のように、免疫抑制が望ましい場合において免疫系を抑制する上で有用である。

30

【0064】

より詳細には本発明の化合物は、臓器もしくは組織の移植、移植によって生じる移植片対宿主病、慢性関節リウマチなどの自己免疫症候群、全身紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎などの感染後自己免疫疾患、炎症性および高増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、アクネ、円形脱毛症、角結膜炎、春季結膜炎、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮異栄養症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォクト-小柳-原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆的閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発性喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症によって生じる血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性小腸大腸炎、熱傷に関連する腸病変、腹腔疾患、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、

40

50

湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病、多発性神経炎、多発性神経炎、単発神経炎、神経根症、甲状腺機能亢進、バセドー病、純赤血球無形成症、無形成性貧血、形成不全性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨大赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常魚鱗癬、光アレルギー性過敏、皮膚T細胞リンパ腫、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ヴェグナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪過多症、好酸球増加症性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛防止もしくは毛髪萌芽の提供および/または毛髪発生および毛髪成長の促進による男性型脱毛症もしくは老人性脱毛、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザール症候群、アジソン氏病、防腐、移植もしくは虚血疾患時に起こる臓器の虚血 - 再灌流損傷、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬剤もしくは放射線照射によって生じる大腸炎、虚血性急性腎機能不全、慢性腎機能不全、肺 - 酸素もしくは薬剤によって生じる中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄肺症、色素性網膜炎、老年斑点性変性、ガラス体 (vitreous) 癰痕化、角膜アルカリやけど、多形紅斑性皮膚炎、線状IgA水疱症およびセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、脾炎、環境汚染、加齢、癌発生、癌の転移および高山病によって生じる疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリエン - C₄放出によって生じる疾患、ベーチェット病、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分肝臓切除術、急性肝臓壊死、毒物、ウィルス性肝炎、ショックもしくは無酸素によって生じる壊死、B型ウィルス肝炎、非A非B肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、激症肝不全、遅発性肝不全、「慢性急性化 (acute-on-chronic)」肝不全、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染、AIDS、癌、老人性痴呆、外傷ならびに慢性細菌感染からなる群から選択される疾患または障害を治療または予防する上で有用である。

【0065】

本発明の化合物は、アルツハイマー病の治療または予防においても有用である。

【0066】

本発明の実施形態には、処置を必要とする哺乳動物患者での臓器もしくは組織の移植に対する抵抗または移植拒絶を予防または治療する方法において、治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法もある。

【0067】

処置を必要とする哺乳動物患者で免疫系を抑制する方法において、その患者に対して免疫系を抑制する量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法が、さらに別の実施形態である。

【0068】

特に詳細には本明細書に記載の方法は、骨髄もしくは臓器移植片拒絶の治療または予防方法において、そのような治療または予防を必要とする哺乳動物患者に対して、骨髄もしくは臓器移植片拒絶の治療または予防において有効な量で式Iの化合物またはその製薬上許容される塩もしくは水和物を投与する段階からなる方法を包含する。

【0069】

本発明の化合物はまた、喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫性症候群、乳児呼吸窮迫性症候群、咳、好酸球性肉芽腫、呼吸器合包体ウイルス細気管支炎、気管支拡張症、特発性肺線維症、急性肺傷害および閉塞性細気管支炎器質化肺炎などの呼吸器の疾患または状態を処置する上で有用である。

【0070】

さらに、本発明の化合物は、S₁P₃/Edg₃受容体を上回る選択性を有する、S₁P₁/Edg₁受容体の選択的作動薬である。Edg₁選択的作動薬は、現在の治療法を上回る様々な利点を有しており、また、リンパ球隔離剤の治療範囲を広げ、これにより、より高用量に関してより良好な耐容性を得ることができ、従って、単独療法としての効力が向上する。

10

20

30

40

50

【0071】

本発明はまた、製薬上許容される担体および式 I の化合物またはその製薬上許容される塩もしくは水和物を含む医薬組成物をも包含する。その製剤の好ましい実施形態は、第 2 の免疫抑制剤も含まれているものである。そのような第 2 の免疫抑制剤の例には、アザチオプリン、ブレキナー (brequinar) ナトリウム、デオキシスベルグアリン (deoxyspergualin)、ミザリビン (mizaribine)、マイコフェノール酸モルホリノエステル、シクロスポリン、FK-506、ラパマイシン、FTY720 および ISA t x 247 (Isotekhnika) があるが、これらに限定されるものではない。上記の 1 以上のものを含む第 2 の免疫抑制剤との式 I の化合物の同時投与方法も、本発明の範囲に包含される。

【0072】

10

塩および水和物を含む本発明の化合物は、骨髄移植、外来臓器移植の拒絶および / または関連する苦痛、疾患および病気の予防を含めた自己免疫疾患の治療において有用である。

【0073】

本発明の化合物は、温血動物の身体における作用部位と有効成分化合物との接触を行うあらゆる手段によって投与することができる。例えば投与は、経口、局所 (経皮など)、眼球、口腔内、経鼻、吸入、膣、直腸、大槽内および非傾向投与であることができる。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈、筋肉、関節内の注射もしくは注入、胸骨内および腹腔内投与などの投与形態を指す。

【0074】

20

前記化合物は、個々の治療薬としてあるいは併用治療薬での医薬と組み合わせて使用するのに利用可能な従来の手段によって投与することができる。その化合物は単独で投与することができるが、通常は選択される投与経路および標準的な医薬上の実務に基づいて選択される医薬担体とともに投与される。

【0075】

投与される用量は、被投与者の年齢、健康状態および体重、疾患の程度、行っている場合には併用治療の種類、投与回数および所望の効果の性質によって決まる。通常、有効成分化合物の 1 日用量は約 0.1 ~ 2000 mg / 日である。通常では、1 以上の用途において 1 ~ 100 mg / 日が所望の結果を得る上で効果的である。その用量は、自己免疫疾患の治療、外来臓器移植の拒絶および / または関連する苦痛、疾患および病気の予防に有効な量である。

30

【0076】

前記有効成分は、カプセル、錠剤、トローチ、糖衣丸、粒剤および粉剤などの固体制剤で、あるいはエリキシル剤、シロップ、乳濁液、分散液および懸濁液などの液体制剤で経口投与することができる。有効成分はまた、分散液、懸濁液または液剤などの無菌液体制剤の形態で非経口投与することもできる。有効成分を投与するのにやはり用いることができる他の製剤には、軟膏、クリーム、滴剤、局所投与用の経皮貼付剤もしくは粉剤として、眼科溶液または懸濁液の形態、すなわち眼球投与用の点眼剤として、吸入もしくは経鼻投与用のエアロゾル噴霧剤もしくは粉末組成物として、あるいは直腸投与もしくは膣投与用のクリーム、軟膏、噴霧剤もしくは坐剤としてのものがある。

40

【0077】

ゼラチンカプセルは、有効成分ならびに乳糖、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などの粉末担体を含む。同様の希釈剤を用いて、圧縮錠を製造することができる。錠剤およびカプセルのいずれも、徐放剤として製造して、長時間にわたる医薬品の連続放出を行うことができる。圧縮錠は、糖コーティングまたは薄膜コーティングを施して、不快な味覚を隠し、雰囲気から錠剤を保護したり、あるいは消化管での選択的崩壊のために腸溶コーティングすることができる。

【0078】

経口投与用の液体制剤は、着色剤および香味剤を含んで、患者による許容度を高めることができる。

50

【 0 0 7 9 】

通常、水、好適なオイル、生理食塩水、水性ブドウ糖（グルコース）および関連する糖溶液ならびにプロピレングリコールもしくはポリエチレングリコール類などのグリコール類が、非経口液剤に好適な担体である。非経口投与用の液剤は好ましくは、有効成分の水溶性塩、好適な安定剤、および必要に応じて緩衝物質を含む。単独または組み合わせでの重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムもしくはアスコルビン酸などの酸化防止剤が、好適な安定剤である。クエン酸およびその塩ならびにナトリウム E D T A も使用される。さらに非経口溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチルもしくはプロピルパラベンおよびクロロブタノールなどの保存剤を含むことができる。

【 0 0 8 0 】

10

好適な医薬担体は、当該分野での標準的な参考文献であるレミングトンの著作（Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol）に記載されている。

【 0 0 8 1 】

吸入による投与の場合、本発明の化合物は簡便には、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾル噴霧剤の形態で投与することができる。その化合物は、製剤可能な粉剤として投与することもでき、その粉末組成物を通気粉剤吸入装置の助けを借りて吸入することができる。吸入に好ましい投与系は、フルオロカーボン類または炭化水素などの好適な推進剤中の式 I の化合物の懸濁液もしくは溶液として製剤することができる計量吸入（M D I）エアロゾルである。

【 0 0 8 2 】

20

眼球投与の場合、適切な眼科媒体中の式 I の化合物の適切な重量パーセントの溶液もしくは懸濁液を用いて眼科製剤を調製して、その化合物が眼球の角膜領域および内部領域を透過できるだけの期間にわたり、その化合物が眼球表面と接触状態に維持されるようにすることができる。

【 0 0 8 3 】

本発明の化合物の投与に有用な医薬製剤は、下記のように示すことができる。

【 0 0 8 4 】

カプセル

標準的な 2 ピース硬ゼラチンカプセルそれぞれに粉末状の有効成分 1 0 0 m g、乳糖 1 5 0 m g、セルロース 5 0 m g およびステアリン酸マグネシウム 6 m g を充填することで、多数の単位カプセルを製造する。

【 0 0 8 5 】

軟ゼラチンカプセル

大豆油、綿実油またはオリーブ油などの食用油中の有効成分の混合物を調製し、容積移送式ポンプによってゼラチン中に注入して、有効成分 1 0 0 m g が入った軟ゼラチンカプセルを形成する。カプセルを洗浄および乾燥する。

【 0 0 8 6 】

錠剤

従来法によって多数の錠剤を製造し、単位製剤が有効成分 1 0 0 m g、コロイド状二酸化ケイ素 0 . 2 m g、ステアリン酸マグネシウム 5 m g、微結晶セルロース 2 7 5 m g、デンプン 1 1 m g および乳糖 9 8 . 8 m g となるようにする。適切なコーティングを施して、嗜好性を高めたり、吸収を遅らせることができる。

40

【 0 0 8 7 】

注射剤

注射による投与に好適な非経口組成物は、1 0 体積 % のプロピレングリコール中で 1 . 5 重量 % の有効成分を撹拌することで調製される。その溶液を注射用水で規定量とし、滅菌する。

【 0 0 8 8 】

懸濁液

各 5 m L が微粉碎した有効成分 1 0 0 m g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 1

50

0.0 mg、安息香酸 5 mg、ソルビトール溶液 USP 1.0 g およびバニリン 0.025 mL を含むように、経口投与用に水系懸濁液を調製する。

【0089】

本発明の化合物を段階的にまたは別の治療薬との併用で投与する場合には、同じ製剤を用いることができる。薬剤を物理的に組み合わせて投与する場合、製剤および投与経路は、組み合わせる薬剤の適合性に応じて選択すべきである。従って、共投与という用語は、2 薬剤を同時または順次に投与すること、あるいは 2 種類の活性成分の固定用量の組み合わせとして投与することを含むものと理解される。

【0090】

合成方法

本発明の化合物の製造方法は、下記の実施例に説明している。当分野の専門家であれば、別の経路は容易にわかるであろう。

【0091】

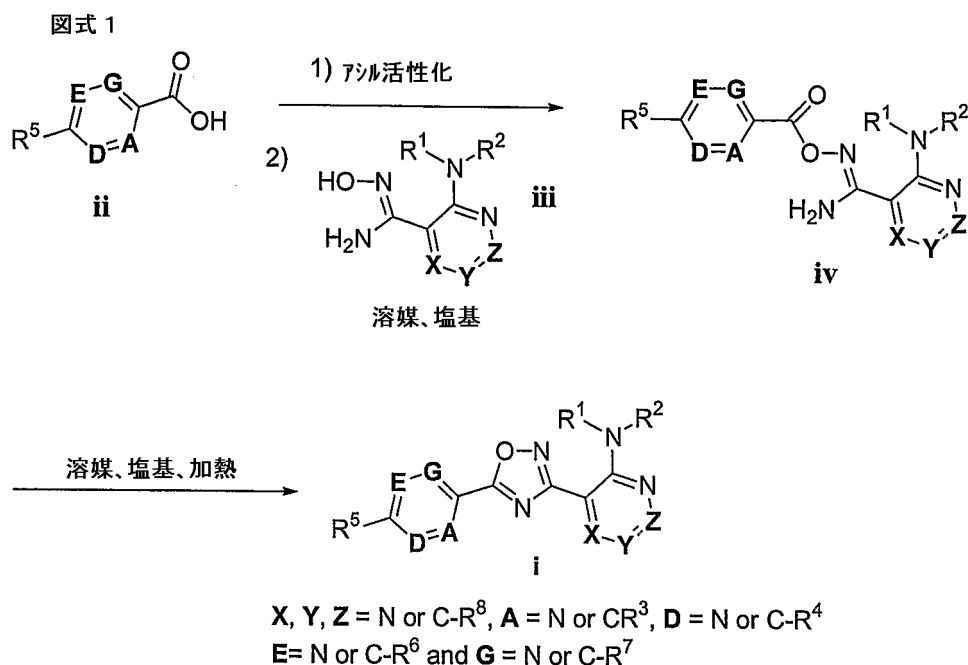
本発明における一般構造 i の化合物を製造する簡便な方法を図式 1 に示した。カルボン酸 i i は、1, 2 - ジクロロエタン、トルエン、キシレン、N, N - ジメチルホルムアミドまたは N - メチルピロリジノンなどの溶媒中、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミンまたは重炭酸ナトリウムなどの好適な塩基（必要に応じて）の存在下に N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド、1, 1 - カルボニルジイミダゾールまたはビス(2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロライドなどの試薬でアシル化のために活性化
20
することができる。次に、一般構造 i i i の 2 - (アミノ)アリアル N - ヒドロキシアミジンを加えることで、アシル N - ヒドロキシアミジン i v を形成することができる。その中間体を、当業者には公知の方法（例：結晶化、シリカゲルクロマトグラフィー、HPLC）を用いて単離することができ、そして次の段階で、好適な溶媒（例：1, 2 - ジクロロエタン、トルエン、キシレン、N, N - ジメチルホルムアミドまたは N - メチルピロリジノン）中で加熱することで環化/脱水して、構造 i の 1, 2, 4 - オキサジアゾールを得ることができる。i i i の i v への変換では追加の塩基が必要な場合があるが、その場合にはピリジン、N, N - ジイソプロピルエチルアミンまたはフッ化テトラブチルアンモニウムなどの試薬を用いることができる。N - ヒドロキシアミジン i v を単離しないことがより簡便または望ましい場合があるが、その場合には i i から i への変換を連続工程として行うことができる。
30

【0092】

活性化カルボン酸 i i 以外のアシル化剤を用いて化合物 i を得ることが可能である。具体的には、カルボン酸 i i およびアシル活性化剤に代えてカルボン酸クロライド、カルボン酸無水物、カルボキサミドまたはカルボニトリルを用いて、上記の 1, 2, 4 - オキサジアゾール化合物 i を得ることが有利または望ましいものと考えられる。それらの他のアシル化剤を用いる 1, 2, 4 - オキサジアゾール類の製造方法ならびに本発明に係る他の方法は当業者には公知であり、文献に総説が記載されている（Clapp, L. B., 1,2,3 - and 1,2,4-Oxadiazoles, pp. 366-91 in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volume 6, Potts, K. T., Editor, Pergamon Press, 1984 参照）。
40

【0093】

【化 4】



10

【0094】

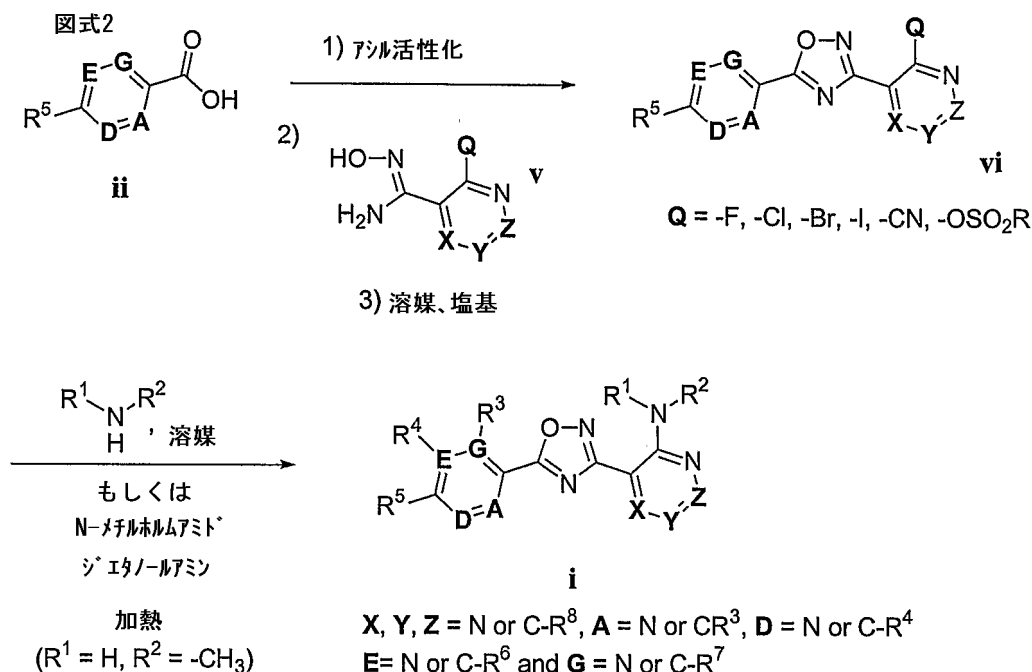
本発明における一般構造 i の化合物の製造に用いることができる第 2 の方法を図式 2 に示した。カルボン酸 ii を図式 1 に記載の方法に従って活性化し、2 - (置換) アリール N - ヒドロキシアミジン v のアシル化に用いることができ、式中において官能基 X はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、アルキルスルホニルオキシまたはアリールスルホニルオキシなどの脱離基である。化合物 iv への変換および閉環による i の取得は、上記の方法を用いて行う。脱離基 X の置き換えを、室温以上にて好適な溶媒（例：メタノール、エタノール、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド）中アンモニア、アルキルアミンまたはジアルキルアミンで iv を処理することで行って、1, 2, 4 - オキサジアゾール i を得る。別法として、パークらの報告（Park and Cho, Tetrahedron Letters, 1997, 38, 8331-34）に報告されている方法によって、高温でジエタノールアミンの存在下に iv を N - メチルホルムアミドで処理することで、 $-NR^1R^2$ が $-NHCH_3$ である化合物 i を得ることができる。

20

30

【0095】

【化 5】



10

20

【0096】

基 R³ ~ R⁸ の化学構造を化合物 i で操作できることは明らかである。その例には、1) R³ ~ R⁸ のうちの 1 以上が -OH である場合、室温以上で好適な溶媒（塩化メチレン、アセトニトリル、トルエン、N, N - ジメチルホルムアミド）中にて適切な塩基（例：N, N - ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム）の存在下にアルキルハライドまたはアルキルスルホン酸エステルで i を処理することで、R³ ~ R⁸ のうちの 1 以上がアルコキシである化合物 i を得ることができる場合；2) R³ ~ R⁸ のうちの 1 以上が -Cl、-Br、-I または -OSO₂CF₃ である場合、室温以上で好適な溶媒（例：エタノール、N, N - ジメチルホルムアミド、ジオキサン、トルエン）中にてパラジウム触媒（例：テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムまたはジクロロパラジウムビス（トリフェニルホスフィン））の存在下にアリールボロン酸および好適な塩基（水酸化ナトリウム、重炭酸カリウム）で i を処理することで、R³ ~ R⁸ のうちの 1 以上がアリールである化合物 i を得ることができる場合などがある（それらに限定されるものではない）。

30

【0097】

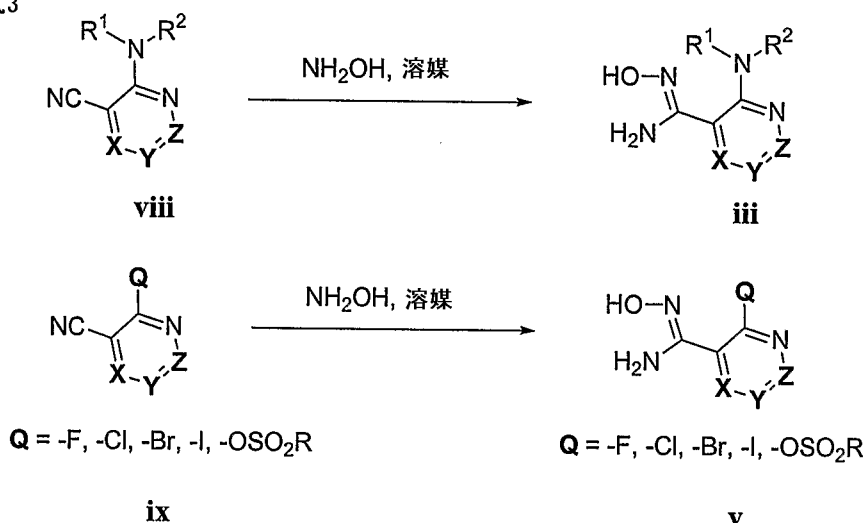
本発明の化合物の製造で使用する N - ヒドロキシアミジン中間体 i i i または v を製造する上での簡便な方法を図式 3 に示した。いずれの中間体においても、室温以上で適切な溶媒（メタノール、エタノール、水、N, N - ジメチルホルムアミド）中にてヒドロキシルアミン（ヒドロキシルアミン水溶液から、あるいはトリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミンまたは重炭酸ナトリウムなどの塩基でヒドロキシルアミン塩酸塩を処理することで発生）によって相当するカルボニトリル v i i i または i x を処理する。カルボニトリル v i i i または i x ならびにカルボン酸 i i のうちの多くが、商業的入手先から入手可能であるか、あるいは報告されている文献法を用いて当業者が製造することができる。

40

【0098】

【化 6】

図式3



10

【0099】

一般構造 i はアキラルであるが、基 $\text{R}^1 \sim \text{R}^8$ のいずれかが不斉中心を有する可能性があることは明らかであり、その場合には i の個々の立体異性体は、立体特異的合成、エナンチオマー的に純粋な酸もしくは塩基を用いる i の塩またはその製造で用いられるいずれかの中間体の分割、エナンチオマー的に純粋な固定相を用いる HPLC による i またはその製造で用いられるいずれかの中間体の分割など（これらに限定されるものではない）の当業者には公知の方法によって得ることができる。

20

【0100】

代表例

本発明の化合物を以下に例示する。

【0101】

全般的説明

溶液の濃縮は、減圧下にロータリーエバポレータによって行った。従来のフラッシュクロマトグラフィーは、シリカゲル（230～400メッシュ）で行った。フラッシュクロマトグラフィーは、記載された大きさのプレバックカートリッジ中のシリカゲル（32～63 mM、孔径60）でのバイオテージ（Biotage）フラッシュクロマトグラフィー装置（ダイアクス（Dyax）社）を用いても行った。別段の記載がない限り、NMRスペクトラムは CDCl_3 溶液中で得たものである。カップリング定数（J）はヘルツ（Hz）単位である。略称：ジエチルエーテル（エーテル）、トリエチルアミン（TEA）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）、飽和水溶液（sat d）、室温（rt）、時間（h）、分（min）。

30

【0102】

HPLC法

HPLC A：YMC ODS A、5 μ 、4.6 \times 50 mmカラム、勾配：4.5分間かけて10：90から95：5（体積比） $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} + 0.05\% \text{TFA}$ 、次に95：5（体積比） $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} + 0.05\% \text{TFA}$ で1.5分間保持；2.5 mL / 分、ダイオードアレイ検出200～400 nm。

40

【0103】

HPLC B：アナリティカル・セールズ・アンド・サービス（Analytical Sales and Service）のアーマー（ARMOR）C18 5 m、2 \times 25 mmカラム、勾配：15分かけて10：90から100：0（体積比） $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} + 0.05\% \text{TFA}$ 、次に100：0（体積比） $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} + 0.05\% \text{TFA}$ で10分間保持；20 mL / 分、ダイオードアレイ検出200～400 nm。

【0104】

50

N - ヒドロキシアミジン中間体の製造N - ヒドロキシアミジン 12 - クロロ - N - ヒドロキシ - ニコチンアミジン

2 - クロロ - 3 - ピリジン - カルボニトリル (5 . 0 0 g 、 3 7 m m o l) 、 ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3 . 7 3 g 、 5 4 m m o l) および重炭酸ナトリウム (9 . 1 0 g 、 1 0 8 m m o l) の混合物と一緒に、 CH_3OH (2 5 0 m L) 中で 5 0 にて 1 6 時間攪拌した。反応液を冷却し、濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄し、濾液を濃縮して、黄色固体を得た。 ^1H NMR (5 0 0 M H z 、 CD_3OD) 8 . 4 3 (d d 、 $J = 1 . 9 , 7 . 6$ 、 1 H) 、 7 . 8 8 (d d 、 $J = 1 . 9 , 7 . 6$ 、 1 H) 、 7 . 4 4 (d d 、 $J = 4 . 5 , 7 . 5$ 、 1 H) 。

10

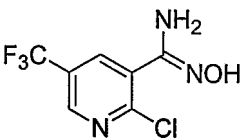
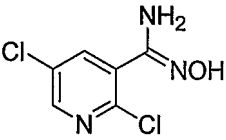
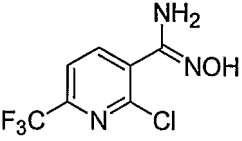
【 0 1 0 5 】

N - ヒドロキシアミジン 2 ~ 6

2 - クロロ - 3 - ピリジン - カルボニトリルに代えて適切なニトリルを用い、N - ヒドロキシアミジン 1 について記載のものと同様の手順を用いて下記の N - ヒドロキシアミジン中間体を製造した。

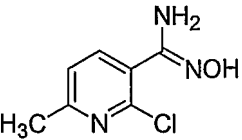
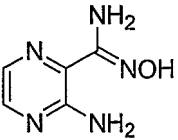
【 0 1 0 6 】

【 表 4 】

N-ヒドロキシアミジン	構造	ESI-MS (M+H)
2		239.8
3		206.0
4		240.0

20

30

5		186.0
6		154.1

40

50

【0107】

N - ヒドロキシアミジン 72 - (N - メチルアミノ) - N - ヒドロキシ - ニコチンアミジン

2 - クロロ - 3 - ピリジン - カルボニトリル 10 g (72 mmol)、40%メチルアミンのH₂O溶液40 mLおよびiPrOH 20 mLの混合物を、55 で1.5時間攪拌した。ヒドロキシルアミン水溶液(6.0 mL、50重量%/H₂O)を加え、得られた混合物を55 で1時間攪拌した。溶液を冷却して室温とした。沈殿した固体を濾過し、冷(0) 1:1(体積比) iPrOH/H₂O 50 mLで洗浄し、乾燥して、標題化合物7.52 gを得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO) 9.88 (br s、1H)、8.11 (q、J = 4.5、1H)、8.02 (dd、J = 1.5、5.0、1H)、7.75 (dd、J = 1.5、7.5、1H)、6.54 (dd、J = 5.0、7.5、1H)、5.90 (s、2H)、2.89 (d、J = 4.5、3H); ESI-MS 167 (M+H)。

10

【0108】

N - ヒドロキシアミジン 82 - (アミノ) - N - ヒドロキシ - ニコチンアミジン

2 - アミノ - 3 - ピリジン - カルボニトリル(0.50 g、4.2 mmol)およびヒドロキシルアミン(0.42 g、50% H₂O溶液)のMeOH(10 mL)溶液を、50 で16時間攪拌した。反応液を冷却し、濃縮した。溶離液としてEtOAcを用いるバイオテージ40Sカートリッジでのクロマトグラフィーによって、標題化合物0.50 gを得た。¹H NMR(500 MHz、CD₃OD) 7.91 (dd、J = 1.8、5.0、1H)、7.76 (dd、J = 1.9、7.8、1H)、6.66 (dd、J = 5.2、7.7、1H)。

20

【0109】

N - ヒドロキシアミジン 93 - (N - メチルアミノ) - ピラジン - 2 - (N - ヒドロキシアミジン)段階A: 2 - (N - メチルアミノ) - 3 - シアノピラジン

40%メチルアミン水溶液3.0 mLおよびTEA 3.8 mL(27 mmol)のTHF(20 mL)溶液を、ピラジン - 2, 3 - ジカルボニトリル1.35 g(10.4 mmol)のTHF(25 mL)溶液に45分間かけて滴下した。得られた混合物を15分間攪拌し、濃縮した。残留物をCH₂Cl₂ 100 mLと1N HCl 50 mLとの間で分配した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂ 100 mLで抽出した。有機抽出液を合わせ、脱水し、濃縮した。9:1(体積比)ヘキサン/EtOAcを溶離液として用いるバイオテージ40Sカートリッジでのクロマトグラフィーによって、標題化合物446 mgを得た。ESI-MS 135 (M+H); HPLC A: 3.03分。

30

【0110】

段階B: 3 - (N - メチルアミノ) - ピラジン - 2 - (N - ヒドロキシアミジン)

3 - (N - メチルアミノ) - ピラジン - 2 - (N - ヒドロキシアミジン)(段階Aから)446 mg(3.3 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩486 mg(7 mmol)およびDIEA 1.2 mL(7 mmol)のEtOH(15 mL)中混合物を、30分間加熱還流した。混合物を冷却して0 とした。沈殿した固体を濾過し、冷EtOHで洗い、乾燥させて、標題化合物340 mgを得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO) 10.2 (s、1H)、8.36 (q、J = 4.5、1H)、8.07 (d、J = 2.5、1H)、7.77 (d、J = 2.5、1H)、5.97 (s、2H)、2.93 (d、J = 4.5、3H); ESI-MS 135 (M+H)。

40

【0111】

N - ヒドロキシアミジン 102 - (N - メチルアミノ) - 5 - フルオロ - N - ヒドロキシニコチンアミジン段階A: 2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチンアミド

2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチンアミド(5.50 g、26.2 mmol)の

50

塩化メチレン (50 mL) およびジメチルホルムアミド (2 滴) 中混合物を冷却して 0 とし、それにオキサリクロライド (6.72 mL、78.6 mmol) を滴下し、冷却浴を外した。2 時間後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をトルエンとともに共沸脱水した (10 mL で 1 回)。得られた褐色残留物をジオキサン (50 mL) に溶かし、濃 NH_4OH を滴下した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、減圧下に濃縮し、50% $\text{Et}_2\text{O} / i\text{-PrOH}$ (30 mL) から 0 で磨砕して、標題化合物 5.48 g をベージュ固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) 6.27 (br、1H)、6.78 (br、1H)、8.11 (d、1H、 $J = 7.3\text{ Hz}$)。

【0112】

段階 B : 2 - クロロ - 5 - フルオロニコチンアミド

N_2 雰囲気下に、2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチンアミド (500 mg、2.39 mmol)、酢酸カリウム (258 mg、2.63 mmol) および PtO_2 (25 mg) を合わせた。 EtOAc (2.5 mL) および CH_3OH (2.5 mL) を加え、次に風船で 1 気圧の水素を加えた。26 時間後、反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を EtOAc (10 mL) で処理し、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー (1、2% $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) によって精製して、標題化合物 130 mg を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) 7.79 (dd、1H、 $J = 2.8$ 、7.7 Hz)、8.37 (d、1H、 $J = 2.8\text{ Hz}$)。

【0113】

段階 C : 2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 3 - カルボニトリル

2 - クロロ - 5 - フルオロニコチンアミド (880 mg、5.04 mmol)、トリエチルアミン (1.55 mL、11.1 mmol) および塩化メチレン (15 mL) の混合物を冷却して 0 とし、それに無水トリフルオロ酢酸 (783 μL 、5.55 mmol) を滴下した。得られた黄色溶液を 0 で 1 時間攪拌し、塩化メチレン (5 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 (10 mL で 2 回)、ブライン (10 mL で 1 回) で洗浄し、 MgSO_4 で脱水した。混合物を濾過し、減圧下に濃縮し、 SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー (5、10% $\text{EtOAc} / \text{ヘキサン}$) によって精製して、標題化合物 770 mg を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) 7.77 (dd、1H $J = 3.0$ 、6.9 Hz)、8.49 (d、1H $J = 3.0\text{ Hz}$) ; ^{13}C NMR (500 MHz、 CDCl_3) 111.3、113.3、129.4 ($J = 21.1\text{ Hz}$)、141.5、($J = 26.9\text{ Hz}$)、147.6、157.2 ($J = 26.0\text{ Hz}$)。

【0114】

段階 D : 5 - フルオロ - 2 - メチルアミノピリジン - 3 - カルボニトリル

封管中、2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 3 - カルボニトリル (59 mg、0.377 mmol) をジオキサン (1.5 mL) に溶かした。2.0 M メチルアミンの THF 溶液 (283 μL 、0.565 mmol) を加え、管を封止し、加熱して 60 とした。3 時間後、追加のメチルアミンの THF 溶液 (283 μL 、0.565 mmol) を加え、反応混合物を 16 時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮し、 SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー (5、7、10% $\text{EtOAc} / \text{ヘキサン}$) によって精製して、標題化合物 21 mg を白色フィルム状物として得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) 2.93、(s、3H)、7.68 (dd、1H $J = 3.0$ 、7.9 Hz)、8.19 (d、1H $J = 3.0$ 、Hz) ; HPLC / MS (HPLC A) : 152 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、1.97 分。

【0115】

段階 E : 2 - (N - メチルアミノ) - 5 - フルオロ - N - ヒドロキシニコチンアミジン

5 - フルオロ - 2 - メチルアミノピリジン - 3 - カルボニトリルの純粋エタノール (1 mL) およびトリエチルアミン (28 μL 、0.198 mmol) 中溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (12 mg、0.172 mmol) を加え、混合物を加熱還流した。6 時

間後、反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮し、 SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー（10, 20, 40% EtOAc / ヘキサン）によって精製して、標題化合物 8.0 mg を白色フィルム状物として得た。HPLC / MS (HPLC A) : 152 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、0.33分。

【0116】

N - ヒドロキシアミジン 1 1

2 - アミノ - 5 - フルオロ - N - ヒドロキシニコチンアミジン

段階 A : 2 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 3 - カルボニトリル

封管中、2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 3 - カルボニトリル（100 mg、0.639 mmol、N - ヒドロキシアミジン 10 段階 C から）のジオキサン（1 mL）溶液に濃アンモニア（0.6 mL）を加え、反応混合物を加熱して110とした。5時間後、反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（10, 20, 30, 50% EtOAc / ヘキサン）によって精製して、標題化合物 31 mg を白色フィルム状物として得た（35%）。¹H NMR（500 MHz、 CDCl_3 ）5.16（br、2H）、7.45（dd、1H、 $J = 2.4, 7.6 \text{ Hz}$ ）、8.15（d、1H、 $J = 2.1 \text{ Hz}$ ）。 10

【0117】

段階 B : 2 - アミノ - 5 - フルオロ - N - ヒドロキシニコチンアミジン

2 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 3 - カルボニトリル（38 mg、0.277 mmol）のエタノール（2 mL）およびトリエチルアミン（58 μL 、0.416 mmol）溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（23 mg、0.333 mmol）を加え、混合物を加熱還流した。6時間後、反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮し、 SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー（30, 50% EtOAc / ヘキサン）によって精製して、標題化合物 35 mg を白色フィルム状物として得た（74%）。HPLC / MS (HPLC A) : 171 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。 20

【0118】

カルボン酸中間体の製造

カルボン酸 1

3 - フルオロ - 4 - シクロペンチル - 安息香酸

3 - フルオロ - 4 - ブロモ - 安息香酸ベンジル 0.45 g（1.45 mmol）（0.45 g、1.45 mmol）の0.5 Mシクロペンチル亜鉛ブロマイドのTHF溶液（4.4 mL）中溶液を、ビス（トリ - t - ブチルホスフィン）パラジウム（0）約5 mgで処理し、得られた混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を、溶離液として1:1ヘキサン / EtOAcを用いるバイオージ40Sカートリッジで直接精製した。得られた固体（0.27 g、0.91 mmol）および10% Pd / CのMeOH（5 mL）中混合物を、1気圧の H_2 下に3時間攪拌した。反応液を濾過し、濃縮した。HPLC Bによる精製によって、標題化合物を得た。¹H NMR（500 MHz、 CDCl_3 ）7.83（dd、 $J = 1.6, 8.0, 1 \text{ Hz}$ ）、7.72（dd、 $J = 1.6, 10.5, 1 \text{ Hz}$ ）、7.36（t、 $J = 7.7, 1 \text{ Hz}$ ）、3.30（m、1H）、2.05 ~ 2.14（m、2H）、1.58 ~ 1.90（m、6H）。 30 40

【0119】

カルボン酸 2

(+ / -) - 4 - (1 - オキソ - 2 - メチルブチル) 安息香酸

段階 A : (+ / -) - 4 - (1 - オキソ - 2 - メチルブチル) 安息香酸エチル

(+ / -) - 2 - メチルブチリルクロライド 0.58 g（4.5 mmol）の0.5 Mの4 - (エトキシカルボニル)フェニル亜鉛ヨージドのTHF溶液（10 mL）中溶液を、ビス（トリ - t - ブチルホスフィン）パラジウム（0）約5 mgで処理し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をEtOAc酢酸エチル50 mLと2N HCl 25 mLとの間で分配し、層を分離した。有機層を飽和NaCl 25 mLで洗浄し、脱水し、濃縮した。15:1（体積比）ヘキサン / 酢酸エチル（15:1）を溶離液と 50

して用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) 8.12 (d、 $J = 8.4$ 、2H)、7.98 (d、 $J = 8.5$ 、2H)、4.40 (q、 $J = 7.2$ 、2H)、3.40 (m、1H)、1.83 (m、1H)、1.51 (m、1H)、1.41 (t、 $J = 7.2$ 、3H)、1.20 (d、 $J = 6.83$ H)、0.91 (t、 $J = 7.5$ 、3H)。

【0120】

段階B：(+/-)-4-(1-オキソ-2-メチルブチル)安息香酸

(+/-)-4-(1-オキソ-2-メチルブチル)安息香酸エチル(段階Aから) 0.57 g (2.4 mmol)のMeOH(10 mL)、THF(3 mL)および5 N NaOH(2.4 mL)溶液を、室温で16時間攪拌した。混合物を H_2O 20 mLで希釈し、 CH_2Cl_2 25 mLで抽出した。水層を酸性とし(pH 1)、EtOAc 50 mLで抽出した。有機層を飽和NaCl 25 mLで洗浄し、脱水し、濃縮して、標題化合物0.41 gを得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) 8.21 (d、 $J = 8.4$ 、2H)、8.03 (d、 $J = 8.5$ 、2H)、3.41 (m、1H)、1.85 (m、1H)、1.52 (m、1H)、1.21 (d、 $J = 6.9$ 、3H)、0.93 (t、 $J = 7.5$ 、3H)。

【0121】

カルボン酸3

4-(1-オキソ-2-メチルプロピル)安息香酸

段階Aで(+/-)-2-メチルブチリルクロライドに代えてイソブチリルクロライドを用い、カルボン酸2について記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) 8.21 (d、 $J = 8.5$ 、2H)、8.03 (d、 $J = 8.5$ 、2H)、3.57 (m、1H)、1.24 (d、 $J = 6.9$ 、6H)。

【0122】

カルボン酸4

4-(シクロブチルジフルオロメチル)安息香酸

段階A：4-(シクロブチルカルボニル)安息香酸エチル

段階Aで(+/-)-2-メチルブチリルクロライドに代えてシクロブタンカルボニルクロライドを用い、カルボン酸2について記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) 8.10 (d、 $J = 8.2$ 、2H)、7.93 (d、 $J = 8.5$ 、2H)、4.40 (q、 $J = 7.2$ 、2H)、4.01 (m、1H)、2.37~2.46 (m、2H)、2.28~2.36 (m、2H)、2.04~2.15 (m、1H)、1.88~1.97 (m、1H)、1.41 (t、 $J = 7.1$ 、3H)。

【0123】

段階B：4-(シクロブチルジフルオロメチル)安息香酸エチル

4-(シクロブチルカルボニル)安息香酸エチル(段階Aから) 810 mg (3.5 mmol)のトルエン(5 mL)溶液を[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]硫黄トリフルオリド1.30 g (5.9 mmol)およびEtOH 0.41 mL (0.7 mmol)で処理し、得られた混合物を80℃で18時間加熱した。反応液を濃縮した。20:1(体積比)ヘキサン/EtOAcを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって標題化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) 8.07 (d、 $J = 8.2$ 、2H)、7.51 (d、 $J = 8.5$ 、2H)、4.39 (q、 $J = 7.2$ 、2H)、2.96 (m、1H)、2.15~2.27 (m、2H)、1.80~1.99 (m、4H)、1.40 (t、 $J = 7.1$ 、3H)。

【0124】

段階C：4-(シクロブチルジフルオロメチル)安息香酸

4-(シクロブチルジフルオロメチル)安息香酸エチル(段階Bから) 360 mg (1.4 mmol)の1:1(体積比)MeOH/THF(4 mL)溶液を、1.0 N Na

10

20

30

40

50

OH 2.1 mLで処理した。得られた混合物を50 で3時間攪拌し、冷却し、濃縮した。残留物をEtOAcと2N HClとの間で分配した。有機層を2N HCl (25 mL)、飽和NaCl 25 mLで洗浄し、脱水し、濃縮して、標題化合物280 mgを得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.15 (d、J = 8.5, 2H)、7.56 (d、J = 8.4, 2H)、2.97 (m、1H)、2.17 ~ 2.27 (m、2H)、1.80 ~ 2.02 (m、4H)。

【0125】

カルボン酸5

4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロピル)安息香酸

段階Bで4 - (シクロブチルカルボニル)安息香酸エチルに代えて4 - (イソプロピルカルボニル)安息香酸エチルを用い、カルボン酸4について記載のものと同様の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.17 (d、J = 8.3, 2H)、7.56 (d、J = 8.4, 2H)、2.34 (m、1H)、1.00 (d、J = 6.8, 6H)。

【0126】

カルボン酸6

3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルプロピオニル)安息香酸

段階A：1 - プロモ - 3 - フルオロ - 4 - (2 - メチル)プロピオフェノン

N - メトキシ - N - メチル (4 - プロモ - 2 - フルオロ)ベンズアミド1.00 g (3.8 mmol)のTHF (10 mL)溶液を-78 で、2.0 MイソプロピルマグネシウムクロライドのTHF溶液2.3 mLで処理した。反応液を昇温させて室温とし、3時間攪拌した。反応液をエチルエーテル50 mLで希釈し、2N HCl 25 mL、飽和NaCl 25 mLで洗浄し、脱水し、濃縮した。50 : 1ヘキサン / EtOAcを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物143 mgを得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 7.67 (t、J = 8.2, 1H)、7.38 (dd、J = 1.8, 8.4, 1H)、7.33 (dd、J = 1.6, 10.3, 1H)、3.35 (m、1H)、1.19 (d、J = 6.9, 6H)。

【0127】

段階B：3 - フルオロ - 4 - イソブチリル安息香酸

1 - プロモ - 3 - フルオロ - 4 - (2 - メチル)プロピオフェノン (段階Aから) 143 mg (0.58 mmol)、シアン化亜鉛41 mg (0.35 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) 11 mg (0.011 mmol)および1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン (15 mg、0.026 mmol) 15 mg (0.026 mmol)のDMF (2 mL)および水 (0.030 mL)中溶液を、85 で3時間加熱した。反応液を冷却し、シリカゲルに乗せ、ヘキサン / 酢酸エチル (20 : 1)で溶離して、生成物を黄色固体として得た (36 mg)。その固体のメタノール (2 mL)溶液を、過剰の5N NaOHで処理し、60 で3時間加熱した。反応液を冷却し、EtOAc 50 mLで希釈し、2N HCl 25 mLで洗浄し、脱水し、濃縮して、標題化合物を得た。

【0128】

カルボン酸7

3 - トリフルオロメチル - 4 - (2 - (S) - ブトキシ)安息香酸

段階A：3 - トリフルオロメチル - 4 - (2 - (S) - ブトキシ)ベンゾニトリル

4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンゾニトリル1.1 g (5.9 mmol)および(S) - (+) - 2 - ブタノール485 mg (6.5 mmol)のTHF (10 mL)溶液を-10 で、水素化ナトリウム235 mg (5.9 mmol)で処理した。得られた混合物を冷却下に2時間攪拌し、H₂O 10 mLで反応停止した。反応停止した溶液をEt₂O 30 mLで抽出し、MgSO₄で脱水し、濃縮した。4 : 1 (体積比)ヘキサン / 酢酸エチルを溶離液として用いるバイオテージ40 Mカートリッジでのクロマトグラフィーによって、標題化合物550 mgを得た。¹H NMR (500 MHz) 0

・ 9 9 (t、J = 7 . 6、3 H)、1 . 3 5 (d、J = 6 . 2、3 H)、1 . 5 8 ~ 1 . 8 3 (m、2 H)、4 . 5 1 (7 重線、1 H)、7 . 0 4 (d、J = 8 . 7、1 H)、7 . 7 5 (d、J = 8 . 7、1 H)、7 . 8 5 (s、1 H)。

【 0 1 2 9 】

段階 B : 3 - トリフルオロメチル - 4 - (2 - (S) - ブトキシ) 安息香酸

3 - トリフルオロメチル - 4 - (2 - (S) - メチルプロピルオキシ) ベンゾニトリル (段階 A から) 5 5 0 m g (2 . 2 m m o l) のエタノール (5 m L) 溶液を、5 . 0 N NaOH 1 . 5 m L で処理し、8 0 で 3 時間加熱した。反応液を濃縮し、2 N HCl で処理し、EtOAc 3 0 m L で抽出し、脱水し、濃縮して、標題化合物 6 0 0 m g を得た。¹ H NMR (5 0 0 M H z) 0 . 9 9 (t、J = 7 . 3、3 H)、1 . 4 3 (d、J = 5 . 9、3 H)、1 . 7 3 ~ 1 . 8 3 (m、2 H)、4 . 5 4 (7 重線、1 H)、7 . 0 2 (d、J = 8 . 9、1 H)、8 . 2 1 (d、J = 8 . 9、1 H)、8 . 3 2 (s、1 H)。

10

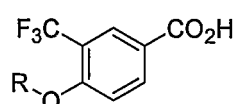
【 0 1 3 0 】

カルボン酸 8 ~ 1 4

段階 A で (S) - 2 - ブタノールに代えて適切なアルコールを用い、カルボン酸 7 について記載のものと同様の手順を用いて、下記の間体を製造した。

【 0 1 3 1 】

【表 5】



カルボン酸	R	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ
8		8.37 (s, 1H), 8.26 (d, J= 8.9 , 1H), 7.07 (d, J= 8.4 , 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.40 (d, J= 6.0 , 3H), 1.04 (t, J= 7.4 , 3H)
9		8.42 (s, 1H), 8.33 (d, J= 8.5 , 1H), 7.09 (d, J= 8.5 , 1H), 4.52-4.60 (m, 2H)
10		8.44 (s, 1H), 8.34 (d, J= 8.5 , 1H), 7.13 (d, J= 8.5 , 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 1.63 (d, J= 5.9 , 3H)
11		8.36 (s, 1H), 8.26 (d, J= 8.7 , 1H), 7.08 (d, J= 8.7 , 1H), 4.75-4.82 (m, 1H), 1.44 (d, J= 5.9 , 6H)
12		8.41 (d, J= 2.1 , 1H), 8.31 (dd, J= 2.1, 6.6 , 1H), 7.14 (d, J= 8.7 , 1H), 4.89-4.96 (m, 1H), 1.63 (d, J= 6.4 , 3H)
13		8.36 (s, 1H), 8.24 (d, J= 8.4 , 1H), 6.92 (d, J= 8.7 , 1H), 4.80-4.89 (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 1H), 1.72-1.85 (m, 1H)
14		

【 0 1 3 2 】

カルボン酸 1 5

3 - トリフルオロメチル - 4 - (1 - (S) - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) 安息香酸

10

20

30

40

50

段階 A : 1 - (S) - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール

標題化合物を、ラマチャンドランら (Ramachandran, P. V. , et. al. in Tetrahedron , 1993, 49 (9), 1725-38) が報告している手順を用いて製造した。

【 0 1 3 3 】

段階 B : 3 - トリフルオロメチル - 4 - (1 - (S) - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) 安息香酸

カルボン酸 7 段階 A で (S) - 2 - ブタノールに代えて 1 - (S) - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (段階 A から) を用い、カルボン酸 7 について記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。標題化合物を相当するメチルエステル (過剰の 2 . 0 M トリメチルシリルジアゾメタンのシクロヘキサン溶液、THF / MeOH、5 分) に変換し、HPLC によって定量することで、標題化合物のエナンチオマー純度を求めた。条件 : キラルセル OD 4 . 6 × 250 mm カラム、98 : 2 (体積比) ヘプタン / iPrOH、1 . 0 mL / 分、 = 254 nM。 (R) - エナンチオマー = 8 . 5 分、 (S) - エナンチオマー = 10 . 4 分。

【 0 1 3 4 】

カルボン酸 1 6

3 - フルオロ - 4 - (2 - (S) - ブトキシ) 安息香酸

段階 A : 3 - フルオロ - 4 - (2 - (S) - ブトキシ) ベンズアルデヒド

3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド 750 mg (5 . 4 mmol)、 (R) - (-) - 2 - ブタノール 403 mg (5 . 4 mmol) およびトリフェニルホスフィン 2 g (7 . 5 mmol) の THF (10 mL) 溶液を、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート 1 . 5 mL で処理した。得られた

【 0 1 3 5 】

段階 C : 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - (S) - ブトキシ) 安息香酸

3 - トリフルオロメチル - 4 - (2 - (S) - メチルプロピルオキシ) ベンゾニトリルに代えて 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - (S) - ブトキシ) ベンゾニトリル (段階 B から) を用い、カルボン酸 7 段階 B に記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。¹ H NMR (500 MHz) 1 . 0 (t、J = 7 . 3、3 H)、1 . 32 (d、J = 5 . 9、3 H)、1 . 68 (m、1 H)、1 . 79 (m、1 H)、4 . 45 (m、1 H)、7 . 65 (d、J = 8 . 3、2 H)。

【 0 1 3 6 】

カルボン酸 1 8

4 - (2 - (S) - ブトキシ) 安息香酸

段階 A : 4 - (2 - (S) - ブトキシ) 安息香酸メチル

3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドに代えて 4 - ヒドロキシ安息香酸メチルを用い、カルボン酸 1 6 段階 A に記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。

【 0 1 3 7 】

段階 B : 4 - (2 - (S) - ブトキシ) 安息香酸

4 - (2 - (S) - ブトキシ) 安息香酸メチル 1 . 0 g (4 . 8 mmol) の MeOH (15 mL) 溶液を、室温で 1 時間にわたり 5 . 0 N NaOH 1 mL で処理した。溶液を濃縮し、2 N HCl 6 mL で酸性とし、EtOAc で抽出し、脱水し、濃縮して、標題化合物 800 mg (86 %) を得た。

【 0 1 3 8 】

カルボン酸 1 9

4 - (2 - (S) - ブトキシ - 2 - フルオロ - 安息香酸

段階 A : 4 - (2 - (S) - ブトキシ - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル

3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドに代えて 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルを用い、カルボン酸 1 6 段階 A に記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。

10

20

30

40

50

【0139】

段階B：4 - (2 - (S) - ブトキシ - 2 - フルオロ - 安息香酸

4 - (2 - (S) - ブトキシ - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル (段階Aから) 770 mg (4.0 mmol)、EtOH 20 mL および 5 N NaOH 8 mL (8 mL) の混合物を、80 で20時間攪拌した。溶液を濃縮し、2 N HClで酸性とし、EtOAcで抽出し、脱水し、濃縮して、標題化合物 0.57 gを得た。¹H NMR (500 MHz) 7.99 (t、J = 8.8、1H)、6.75 (dd、J = 2.0、6.9、1H)、6.66 (dd、J = 2.1、11.0、1H)、4.38 ~ 4.44 (m、2H)、1.75 ~ 1.85 (m、1H)、1.65 ~ 1.75 (m、1H)、1.37 (d、J = 6.0、3H)、1.02 (t、J = 7.4、3H)。

10

【0140】

カルボン酸 20

3, 5 - ジフルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) 安息香酸

段階A：5 - ブロモ - 1, 3 - ジフルオロ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンゼン

4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロフェノール 1.25 g (6 mmol) および炭酸セシウム 3.93 g (12 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 中混合物を、トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2 - トリフルオロエチル 1.4 g (6 mmol) で処理し、室温で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、2 N HClで洗浄した。有機層を脱水し、濃縮した。9 : 1 ヘキサン / EtOAcを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物 230 mgを得た。¹H NMR (500 MHz) 7.16 (d、J = 7.3、2H)、4.41 ~ 4.50 (m、2H)。

20

【0141】

段階B：3, 5 - ジフルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンゾニトリル

5 - ブロモ - 1, 3 - ジフルオロ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンゼン (段階Aから) 230 mg (1.8 mmol)、シアン化亜鉛 63 mg (1.1 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 41 mg (0.09 mmol) および 1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン 60 mg (0.21 mmol) のDMF (1.5 mL) および水 (15 μL) 中混合物を、95 で2時間加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮した。9 : 1 ヘキサン / EtOAcを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物 50 mgを得た。

30

【0142】

段階C：3, 5 - ジフルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) 安息香酸

3 - トリフルオロメチル - 4 - (2 - (S) - メチルプロピルオキシ) ベンゾニトリルに代えて3, 5 - ジフルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンゾニトリルを用い、カルボン酸7段階Bに記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz) 7.71 (d、J = 8.1、2H)、4.58 ~ 4.64 (m、2H)。

【0143】

カルボン酸 21

5 - (2 - メチル - 1 - オキソプロピル) ピリジン - 2 - カルボン酸

段階A：(+/-) - 5 - (2 - メチル - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ブロモピリジン

2, 5 - ジブロモピリジン 1.00 g (4.4 mmol) のTHF (10 mL) 溶液を0 で、2 M イソプロピルマグネシウムクロライドのTHF溶液 2.5 mLで処理し、得られた混合物を冷却下に1時間攪拌した。混合物をイソブチルアルデヒド 0.46 mL (5.1 mmol) で処理し、昇温させて室温とし、16時間攪拌した。混合物をEtOAc 50 mLと水 50 mLとの間で分配し、層を分離した。有機層を飽和NaCl 25 mLで洗浄し、脱水し、濃縮した。3 : 1 (体積比) ヘキサン / EtOAcを溶離液として

40

50

用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物 290 mg を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.29 (d、J = 2.3、1H)、7.55 (dd、J = 2.3、8.0、1H)、7.47 (d、J = 8.3、1H)、4.45 (d、J = 6.7、1H)、1.94 (m、1H)、0.97 (d、J = 6.6、3H)、0.85 (d、J = 6.9、3H)。

【0144】

段階 B : 5 - (2 - メチル - 1 - オキソプロピル) - 2 - プロモピリジン

5 - (2 - メチル - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - プロモピリジン (段階 A から) 290 mg (1.25 mmol) および N - メチルモルホリン - N - オキサイド 220 mg (1.9 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 中混合物を、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム 20 mg で処理した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。10 : 1 (体積比) ヘキサン / EtOAc を溶離液として用いる反応混合物のシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物 230 mg を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.29 (d、J = 2.5、1H)、8.07 (dd、J = 2.6、8.3、1H)、7.61 (d、J = 8.5、1H)、3.45 (m、1H)、1.23 (d、J = 6.8、6H)。

【0145】

段階 C : 5 - (2 - メチル - 1 - オキソプロピル) ピリジン - 2 - カルボニトリル

5 - (2 - メチル - 1 - オキソプロピル) - 2 - プロモピリジン (段階 B から) 300 mg (1.3 mmol)、シアン化亜鉛 (0.093 g、0.789 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) (24 mg、0.026 mmol) および 1,1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン (33 mg、0.059 mmol) の DMF (2 mL) および水 (0.03 mL) 溶液を、80 で 2.5 時間加熱した。反応液を冷却し、シリカゲルに乗せ、5 : 1 (体積比) ヘキサン / EtOAc で溶離して、生成物 224 mg を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 9.21 (d、J = 1.8、1H)、8.34 (dd、J = 2.3、8.0、1H)、7.83 (d、J = 8.0、1H)、3.50 (m、1H)、1.25 (d、J = 6.8、6H)。

【0146】

段階 D : 5 - (2 - メチル - 1 - オキソプロピル) ピリジン - 2 - カルボン酸

5 - (2 - メチル - 1 - オキソプロピル) ピリジン - 2 - カルボニトリル (段階 C から) 125 mg (0.7 mmol) および 5.0 N NaOH 0.7 mL の EtOH (2.5 mL) 溶液を 75 で 1 時間攪拌した。反応液を冷却し、EtOAc 50 mL で希釈し、2 N HCl 20 mL、飽和 NaCl 25 mL で洗浄し、脱水し、濃縮して、標題化合物 108 mg を得た。

【0147】

カルボン酸 22

5 - (1,1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロピル) ピリジン - 2 - カルボン酸

カルボン酸 4 段階 B および C に記載のものと同様の手順を用いて、5 - (2 - メチル - 1 - オキソプロピル) ピリジン - 2 - カルボニトリル (カルボン酸 21 段階 C から) から標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.71 (s、1H)、8.30 (d、J = 8.0、1H)、8.01 (dd、J = 2.1、8.3、1H)、2.37 (m、1H)、1.04 (d、J = 6.9、6H); ESI-MS: 216.7 (M + H)。

【0148】

カルボン酸 23

(S) - 4 - (3,3 - ジフルオロシクロペンチル) 安息香酸

段階 A : (S) - 3 - (4 - プロモフェニル) シクロペンタノン

4 - プロモフェニルボロン酸 7.2 g (35.8 mmol)、アセチルアセトナトビス (エチレン) ロジウム (I) 186 mg (0.72 mmol) および (S) - 2,2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1,1 - ビナフチル (BINAP) 446 mg (0.72 mmol) を、

71 mmol) のジオキサン (60 mL) および H_2O (6 mL) 中混合物に窒素下にて、2-シクロペンテン-1-オン 1.0 mL (11.9 mmol) を加えた。5.5 時間還流させた後、反応液を濃縮した。残留物を、EtOAc 300 mL と 1N $NaHCO_3$ 300 mL との間で分配した。相を分離した後、有機層をブライン 300 mL で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、9:1 (体積比) ヘキサン/EtOAc を溶離液として用いる 40 M バイオテジカラムで精製して、標題化合物 1.90 g を白色固体として得た。 1H -NMR (500 MHz) 1.97 (m, 1H)、2.29 ~ 2.37 (m, 2H)、2.43 ~ 2.52 (m, 2H)、2.69 (m, 1H)、3.40 (m, 1H)、7.16 (d, $J = 8.5$, 2H)、7.49 (d, $J = 8.5$, 2H)。

10

【0149】

段階 B: (S)-3-(4-ブロモフェニル)-1,1-ジフルオロシクロペンタン

[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]硫黄トリフルオリド 2.1 mL (11.4 mmol) および三フッ化ホウ素・エーテラート 0.10 mL (0.7 mmol) のトルエン (7 mL) 中混合物を 0 で、時々攪拌しながら 1.3 時間放置した。(S)-3-(4-ブロモフェニル)シクロペンタノン (段階 A から) 1.9 g (7.9 mmol) のトルエン (13 mL) 溶液を加えた。反応液を 55 で 2 日間攪拌した。冷却後、混合物を、2N $NaOH$ 250 mL および Et_2O 250 mL に 0 で加えた。30 分間攪拌後、相を分離した。有機層を 1N $NaOH$ 250 mL および H_2O 250 mL で洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濃縮した。残留物を、49:1 (体積比) ヘキサン/ Et_2O を溶離液として用いる 40 M バイオテジカラムで精製して、標題化合物 1.47 g を得た。 1H -NMR (500 MHz) 1.85 (m, 1H)、2.09 ~ 2.26 (m, 3H)、2.35 (m, 1H)、2.56 (m, 1H)、3.30 (m, 1H)、7.13 (d, $J = 8.3$, 2H)、7.46 (d, $J = 8.3$, 2H)。

20

【0150】

段階 C: (S)-4-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)安息香酸

(S)-3-(4-ブロモフェニル)-1,1-ジフルオロシクロペンタン (段階 B から) 1.0 g (3.8 mmol) の THF (15 mL) 溶液を -78 で、2.5 M BuLi のヘキサン溶液 1.6 mL (4.0 mmol) で処理した。15 分間攪拌後、反応液をドライアイス の Et_2O 200 mL 中の懸濁液に加えた。混合物を昇温させて室温とした。反応混合物を 1N $NaOH$ 100 mL で抽出した。相を分離した後、水層を濃 HCl で pH 1 ~ 2 の酸性とした。水相を、 CH_2Cl_2 100 mL で 3 回抽出した。合わせた有機相を脱水し、濃縮して、標題化合物 0.67 g を得た。 1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) 1.87 (m, 1H)、2.13 ~ 2.37 (m, 4H)、2.54 (m, 1H)、3.41 (m, 1H)、7.39 (d, $J = 8.2$, 2H)、7.97 (d, $J = 8.2$, 2H)。

30

【0151】

カルボン酸 24

(R)-4-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)安息香酸

段階 A で (S)-2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1-ピナフチル (BINAP) に代えて (R)-2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1-ピナフチル (BINAP) を用いた以外は、カルボン酸 23 におけるものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。

40

【実施例】

【0152】

実施例化合物の製造

実施例 1

3-(2-(N-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-((2-メチルプロピル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール

段階 A: 3-(2-(クロロ)ピリジン-3-イル)-5-(4-(2-メチルプロピ

50

ル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

4 - (2 - メチルプロピル)安息香酸 500 mg (2.8 mmol)、1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 600 mg (3.1 mmol) および 1 - ヒドロキシアミジン (0.42 g、3.09 mmol) 420 mg (3.1 mmol) の DMF (10 mL) 中混合物を、室温で 10 分間攪拌した。N - ヒドロキシアミジン 1 (620 mg、3.6 mmol) を加え、得られた混合物を 120 で 3 時間加熱した。反応液を冷却し、濃縮した。3 : 1 (体積比) ヘキサン / EtOAc を溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物 103 mg を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.56 (dd、J = 2.0, 4.8、1H)、8.38 (dd、J = 2.1, 7.6、1H)、8.12 (d、J = 8.2、2H)、7.42 (dd、J = 4.8、7.6、1H)、7.35 (d、J = 8.2、2H)、2.59 (d、J = 7.1、2H)、1.94 (m、1H)、0.94 (d、J = 6.7、6H) ; ESI-MS 314.1 (M + H)。

10

【0153】

段階 B : 3 - (2 - (N - メチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - (2 - メチルプロピル)フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

3 - (2 - (クロロ)ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - (2 - メチルプロピル)フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (段階 A から) 50 mg (0.12 mmol) およびジエタノールアミン 0.05 mL の N - メチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液を、120 で 16 時間攪拌した。反応液を冷却し、濃縮した。5 : 1 (体積比) ヘキサン / EtOAc を溶離液として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって、標題化合物 20 mg を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.43 (dd、J = 2.1、7.8、1H)、8.33 (dd、J = 1.8、8.3、1H)、8.12 (d、J = 8.3、2H)、7.33 (d、J = 8.2、2H)、7.14 - 7.20 (bs、1H)、6.70 (dd、J = 5.0、7.5、1H)、3.18 (d、J = 4.6、3H)、2.58 (d、J = 7.1、2H)、1.94 (m、1H)、0.94 (d、J = 6.6、6H) ; ESI-MS 309.1 (M + H)。

20

【0154】

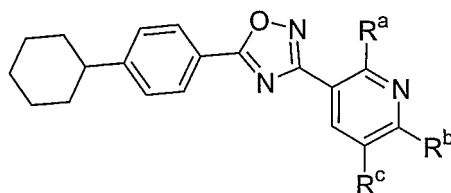
実施例 2 ~ 9

段階 A で 4 - (2 - メチルプロピル)安息香酸に代えて 4 - (シクロヘキシル)安息香酸を、そして N - ヒドロキシアミジン 1 に代えて適切な N - ヒドロキシアミジンを用い、段階 B で N - メチルホルムアミドに代えて適切なアミンを用い、実施例 1 に記載のものと同様の手順を用いて、下記の化合物を製造した。

30

【0155】

【表 6】

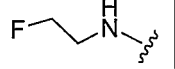


実施例	R ^a	R ^b	R ^c	HPLC A (分)	ESI-MS (M+H)
2		-H	-H	3.7	362.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (d, J= 3.5, 1H), 8.17 (d, J= 8.0, 2H), 7.95 (d, J= 6.9, 1H), 7.42 (d, J= 8.0, 2H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.06 (t, J= 7.6, 4H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 4H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 4H), 1.28-1.39 (m, 1H)					
3	(CH ₃) ₂ N-	-H	-H	3.8	349.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.34 (d, J= 3.2, 1H), 8.16 (d, J= 8.3, 2H), 8.03 (d, J= 7.6, 1H), 7.42 (d, J= 8.0, 2H), 6.81-6.84 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.60-2.67 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 4H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.40-1.54 (m, 4H), 1.26-1.36 (m, 1H)					
4	CH ₃ CH ₂ NH-	-H	-H	3.6	349.1
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.45 (d, J= 7.6, 1H), 8.33 (d, J= 3.5, 1H), 8.15 (d, J= 8.0, 2H), 7.43 (d, J= 8.0, 2H), 7.20-7.29 (m, 1H), 6.70-6.72 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 2H), 2.60-2.69 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 4H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.42-1.52 (m, 4H), 1.39 (t, J= 7.3, 3H), 1.28-1.32 (m, 1H)					

10

20

30

5	CH ₃ NH-	-H	-Cl	4.9	369.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (d, J= 8.0, 2H), 7.43 (d, J= 8.0, 2H), 7.20 (s, 1H), 3.18 (d, J= 4.4, 3H), 2.60-2.78 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 4H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 4H), 1.26-1.36 (m, 1H)					
6		-H	-H	4.3	367.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.47 (d, J= 7.3, 1H), 8.30 (d, J= 3.2, 1H), 8.15 (d, J= 8.0, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J= 8.0, 2H), 6.75-6.78 (m, 1H), 4.76-4.78 (m, 1H), 4.67-4.69 (m, 1H), 4.04-4.05 (m, 1H), 3.98-4.00 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 4H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 4H), 1.28-1.36 (m, 1H)					
7	CH ₃ NH-	-H	-H	3.3	335.0
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.47 (d, J= 7.4, 1H), 8.36 (d, J= 3.4, 1H), 8.16 (d, J= 8.0, 2H), 7.44 (d, J= 8.0, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.71-6.76 (m, 1H), 3.22 (d, J= 4.6, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 1.98-2.00 (m, 4H), 1.79-1.98 (m, 1H), 1.40-1.58 (m, 4H), 1.28-1.40 (m, 1H)					
8	CH ₃ NH-	-CF ₃	-H	5.3	403.3
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.57 (d, J= 7.5, 1H), 8.16 (d, J= 7.8, 2H), 7.44 (d, J= 7.8, 2H), 7.06 (d, J= 7.7, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.88-1.98 (m, 4H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 1H)					
9	CH ₃ NH-	-CH ₃	-H	3.9	349.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.32 (d, J= 7.7, 1H), 8.15 (d, J= 8.0, 2H), 7.42 (d, J= 8.0, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.58 (d, J= 7.6, 1H), 3.20 (d, J= 4.4, 3H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.86-1.98 (m, 4H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 4H), 1.28-1.36 (m, 1H)					

10

20

30

40

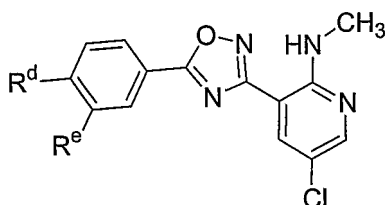
【 0 1 5 6 】

実施例 10 ~ 13

段階 A で 4 - (2 - メチルプロピル) 安息香酸に代えて適切なカルボン酸を、そして N - ヒドロキシアミジン 1 に代えて適切な N - ヒドロキシアミジン 3 を用い、実施例 1 に記載のものと同様の手順を用いて、下記の化合物を製造した。

【 0 1 5 7 】

【表 7】



実施例	R ^d	R ^e	HPLC A (分)	ESI-MS (M+H)
10		-CF ₃	5.0	427.3
11		-H	4.8	383.1
12		-H	5.2	343

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, 2H), 8.34 (d, J= 8.4, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.18 (d, J= 9.0, 2H), 4.58-4.65 (m, 1H), 3.19 (d, J= 4.3, 3H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.42 (d, J= 5.9, 3H), 1.05 (t, J= 7.4, 3H)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, J= 8.0, 2H), 7.45 (d, J= 7.7, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.19 (d, J= 4.6, 3H), 3.03 (t, J= 8.1, 2H), 2.46-2.55 (m, 2H)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J= 2.3, 1H), 8.28 (d, J= 2.0, 1H), 8.15 (d, J= 8.0, 2H), 7.38 (d, J= 7.8, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.18 (d, J= 4.8, 3H), 2.62 (d, J= 7.1, 2H), 1.94-2.00 (m, 1H), 0.97 (d, J= 6.6, 6H)

13		-H	4.8	391.1
----	--	----	-----	-------

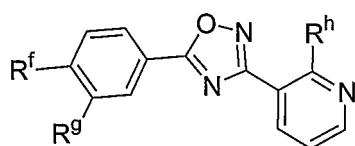
【0158】

実施例 14 ~ 17

段階 A で 4 - (2 - メチルプロピル) 安息香酸に代えて適切なカルボン酸を、段階 B で N - メチルホルムアミドに代えて適切なアミンを用い、実施例 1 に記載のものと同様の手順を用いて、下記の化合物を製造した。

【0159】

【表 8】



実施例	R ^f	R ^g	R ^h	HPLC A (分)	ESI-MS (M+H)
14	CF ₃ (CH ₃)CHO-	-CF ₃	(CH ₃) ₂ N-	3.5	446.9
15	CF ₃ (CH ₃)CHO-	-CF ₃		3.4	458.9
16		-H	CH ₃ NH-	3.2	357.2

¹H NMR (500 M, CDCl₃) δ 1.94 (m, 1H), 2.18-2.45 (m, 4H), 2.64 (m, 1H), 3.24 (d, J = 4.8, 3H), 3.45 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 7.5, 5.0, 1H), 7.30 (br, 1H), 7.46 (d, J = 8.2, 2H), 8.19 (d, J = 8.2, 2H), 8.36 (dd, J = 5.0, 1.7, 1H), 8.48 (d, J = 7.5, 1H)

17		-H	CH ₃ NH-	3.2	357.2
¹ H NMR (500 M, CDCl ₃) δ 1.94 (m, 1H), 2.18-2.45 (m, 4H), 2.64 (m, 1H), 3.24 (d, J = 4.8, 3H), 3.45 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 7.5, 5.0, 1H), 7.30 (br, 1H), 7.46 (d, J = 8.2, 2H), 8.19 (d, J = 8.2, 2H), 8.36 (dd, J = 5.0, 1.7, 1H), 8.48 (d, J = 7.5, 1H)					

【0160】

実施例 19

3 - (2 - (N - メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール

4 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) 安息香酸 50 mg (0 . 25 mmol)、N - ヒドロキシアミジン 150 mg (0 . 3 mmol) および 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 72 mg (0 . 37 mmol) の 1 , 2 - ジクロロエタン (1 mL) 中混合物を、室温で 6 時間、次に 80 で 16 時間攪拌した。反応液を冷却し、濃縮した。10 : 1 (体積比) ヘキサン / EtOAc を溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物 19 mg を得た。 ¹ H NMR

10

20

30

40

50

(5 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 4 5 (d 、 J = 6 . 7 , 1 H) 、 8 . 3 4 (d d 、 J = 1 . 9 , 4 . 8 、 1 H) 、 8 . 1 8 (d 、 J = 8 . 2 , 2 H) 、 7 . 4 8 (d 、 J = 8 . 3 、 2 H) 、 6 . 7 2 (d d 、 J = 4 . 8 , 7 . 6 、 1 H) 、 3 . 2 0 ~ 3 . 3 0 (m 、 5 H) 、 1 . 6 0 (d 、 J = 1 8 . 3 、 3 H) ; E S I - M S 3 3 1 . 3 (M + H)
。

【 0 1 6 1 】

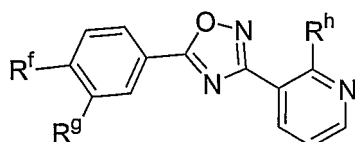
実施例 2 0 ~ 4 6

4 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) 安息香酸に代えて適切なカルボン酸を、そして N - ヒドロキシアミジン 1 に代えて適切な N - ヒドロキシアミジンをを用い、実施例 1 9 に記載のものと同様の手順を用いて下記の化合物を製造した。

10

【 0 1 6 2 】

【表 9】



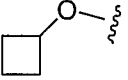
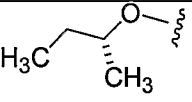
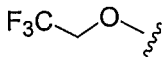
実施例	R ^f	R ^g	R ^h	HPLC A (分)	ESI-MS (M+H)
20	CF ₃ (CH ₃)CHO-	-CF ₃	-NH ₂	3.8	419
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, J= 7.4, 1H), 8.40 (d, J= 8.3, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.24 (d, J= 8.5, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.90-4.98 (m, 1H), 1.65 (d, 3H)					
EXAMPLE 20 was resolved by Preparative Chiral HPLC: Chiralcel OD2 ´ 25 cm column, 80:20v/v heptane/iPrOH, 8.0 mL/min, l=254 nm. :実施例20は、分取キラルHPLC:キラルセルOD2×25cmカラム、80:20(体積比)ヘプタン/iPrOH、8.0mL/分、λ=254nmによって分割した。					
21		-CF ₃	-NH ₂	3.8	419
保持時間 = 16.1 分					
22		-CF ₃	-NH ₂	3.8	419
保持時間 = 19.7 分					
23	CF ₃ CF ₂ (CH ₃)CH O-	-CF ₃	-NHCH ₃	3.7	483.3
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, J= 6.9, 1H), 8.41 (d, J= 8.7, 1H), 8.37 (d, J= 3.5, 1H), 7.22 (d, J= 8.7, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 3.22 (d, J= 4.1, 3H), 1.64 (d, J= 6.2, 3H)					
24	Cl-	-CF ₃	-NHCH ₃	3.4	355.2

10

20

30

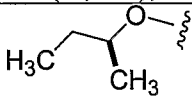
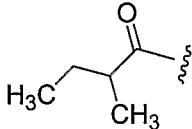
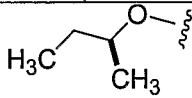
40

¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, J= 5.9, 1H), 8.40 (d, J= 3.4, 1H), 8.35 (d, J= 8.0, 1H), 7.77 (d, J= 8.2, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H), 3.23 (d, J= 3.4, 3H)					
25		-CF ₃	-NHCH ₃	3.6	391.3
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.45 (s, 2H), 8.37 (d, J= 3.6, 1H), 8.32 (d, J= 8.5, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (d, J= 8.7, 1H), 6.72-6.77 (m, 1H), 4.85-4.90 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.28-2.38 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.29 (s, 1H)					
26		-CF ₃	-NHCH ₃	3.6	393.4
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.45 (s, 2H), 8.37 (d, J= 3.7, 1H), 8.33 (d, J= 8.7, 1H), 7.17 (d, J= 8.5, 2H), 6.72-6.78 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.42 (d, J= 6.0, 3H), 1.05 (t, J= 7.3, 3H)					
27		-CF ₃	-NHCH ₃	3.5	419.4
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.47 (d, J= 6.8, 1H), 8.43 (d, J= 8.7, 1H), 8.38 (d, J= 3.0, 1H), 7.20 (d, J= 8.7, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 4.60 (d, J= 7.5, 2H), 3.23 (d, J= 3.2, 3H)					
28	(CH ₃) ₂ CHO-	-CF ₃	-NHCH ₃	3.6	379.4
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.46 (s, 2H), 8.32-8.39 (m, 2H), 7.19 (d, J= 8.7, 2H), 6.72-6.76 (m, 1H), 4.80-4.85 (m, 1H), 3.22 (d, J= 3.8, 3H), 1.48 (d, J= 5.9, 6H)					
29	(CH ₃) ₂ CHCO-	-F	-NHCH ₃	3.5	341.3

10

20

30

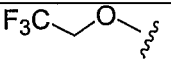
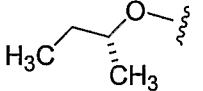
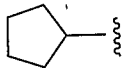
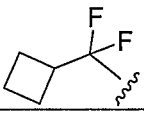
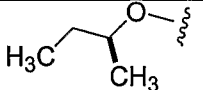
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 (dd, J= 1.8, 7.6, 1H), 8.35 (dd, J= 1.8, 4.8, 1H), 8.07 (dd, J= 1.4, 8.0, 1H), 7.99 (dd, J= 1.4, 10.8, 1H), 7.94 (t, J= 7.6, 1H), 7.06-7.10 (bs, 1H), 6.72 (dd, J= 5.0, 7.8, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.20 (d, J= 4.8, 3H), 1.23 (d, J= 6.7, 6H)					
30	(CH ₃) ₂ CHCO-	-H	-NHCH ₃	3.3	323.4
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 (dd, J= 1.8, 7.5, 1H), 8.35 (dd, J= 1.8, 4.8, 1H), 8.31 (d, J= 8.5, 2H), 8.12 (d, J= 8.4, 2H), 7.10-7.16 (bs, 1H), 6.72 (dd, J= 4.8, 7.6, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.20 (d, J= 4.8, 3H), 1.26 (d, J= 6.9, 6H)					
31		-CF ₃	-NHCH ₃	3.8	393.4
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.46 (s, 2H), 8.37 (d, J= 3.6, 1H), 8.33 (d, J= 8.7, 1H), 7.17 (d, J= 8.7, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.42 (d, J= 6.0, 3H), 1.05 (t, J= 7.5, 3H)					
32		-H	-NHCH ₃	3.7	337.3
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 (dd, J= 1.6, 7.5, 1H), 8.35 (dd, J= 1.6, 4.8, 1H), 8.32 (d, J= 8.3, 2H), 8.11 (d, J= 8.5, 2H), 7.12-7.18 (bs, 1H), 6.72 (dd, J= 4.8, 7.6, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.20 (d, J= 4.5, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.23 (d, J= 6.9, 3H), 0.95 (t, J= 7.5, 3H)					
33		-F	-NHCH ₃	3.1	343.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.38 (d, J= 3.6, 1H), 7.96 (t, 2H), 7.13 (t, J= 8.4, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.48-4.54 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.82-1.92 (s, 1H), 1.70-1.79 (s, 1H), 1.42 (d, J= 6.2, 3H), 1.06 (t, J= 7.5, 3H)					

10

20

30

40

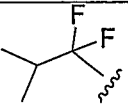
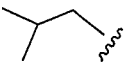
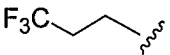
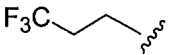
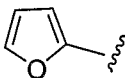
34		-F	-NHCH ₃		
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (d, J= 9.1, 2H), 7.21 (t, J= 8.0, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.53-4.62 (m, 2H), 3.30 (s, 3H)					
35		-H	-NHCH ₃	3.4	325.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.37 (d, J= 3.9, 1H), 8.16 (d, J= 8.5, 2H), 7.05 (d, J= 8.5, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.78-1.88 (s, 1H), 1.78-1.87 (s, 1H), 1.38 (d, J= 6.0, 3H), 1.03 (t, J= 7.3, 3H)					
36		-F	-NHCH ₃	3.6	339.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 (d, J= 7.5, 1H), 8.34 (dd, J= 1.6, 4.8, 1H), 7.93 (dd, J= 1.8, 8.0, 1H), 7.84 (dd, J= 1.6, 10.8, 1H), 7.45 (t, J= 7.7, 1H), 7.16-7.24 (bs, 1H), 6.72 (dd, J= 5.0, 7.5, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.21 (d, J= 4.8, 3H), 2.08-2.16 (m, 2H), 1.60-1.90 (m, 6H)					
37		-H	-NHCH ₃	3.4	357.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.45 (dd, J= 1.6, 7.6, 1H), 8.35 (dd, J= 2.0, 5.0, 1H), 8.25 (d, J= 8.3, 2H), 7.64 (d, J= 8.2, 2H), 7.16-7.25 (bs, 1H), 6.72 (dd, J= 4.8, 7.6, 1H), 3.22 (d, J= 4.8, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 2H), 1.82-2.04 (m, 4H)					
38		-H	-NHCH ₃	2.7	325.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.51 (d, J= 6.5, 1H), 8.37 (d, J= 3.8, 1H), 8.16 (d, J= 8.7, 2H), 7.06 (d, J= 8.7, 3H), 6.75-6.81 (m, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.39 (d, J= 6.0, 3H), 1.04 (t, J= 7.6, 3H)					

10

20

30

40

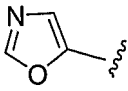
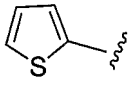
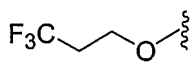
39		-H	-NHCH ₃	3.3	346.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.45 (dd, J= 1.8, 7.8, 1H), 8.34 (dd, J= 1.8, 5.0, 1H), 8.27 (d, J= 8.3, 2H), 7.65 (d, J= 8.2, 2H), 7.17-7.24 (bs, 1H), 6.73 (dd, J= 5.0, 7.6, 1H), 3.21 (d, J= 4.8, 3H), 2.37 (m, 1H), 1.03 (d, J= 7.9 H, 6H)					
40		-F	-NHCH ₃	3.5	327.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.45 (d, J= 7.3, 1H), 8.34 (dd, J= 1.8, 5.0, 1H), 7.92 (dd, J= 1.6, 7.8, 1H), 7.85 (dd, J= 1.6, 10.0, 1H), 7.36 (t, J= 7.7, 1H), 6.73 (dd, J= 5.1, 7.3, 1H), 3.23 (d, J= 4.1, 3H), 2.62 (d, J= 7.1, 2H), 1.97 (m, 1H), 0.96 (d, J= 6.6, 6H)					
41		-H	-NHCH ₃	3.4	349.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 (dd, J= 1.8, 7.6, 1H), 8.33 (dd, J= 1.9, 4.8, 1H), 8.17 (d, J= 8.3, 2H), 7.41 (d, J= 8.0, 2H), 7.12-7.18 (bs, 1H), 6.70 (dd, J= 4.8, 7.5, 1H), 3.18 (d, J= 4.8, 3H), 2.97-3.00 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 2H)					
42		-H	-NH ₂	3.4	335.1
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.47 (d, J= 7.3, 1H), 8.26 (d, J= 3.7, 1H), 8.20 (d, J= 7.8, 2H), 7.44 (d, J= 7.8, 2H), 6.80-6.85 (m, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.00-3.05 (m, 2H), 2.45-2.54 (m, 2H)					
43		-H	-NHCH ₃	3.6	319.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.47 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, J= 8.0, 2H), 7.88 (d, J= 8.0, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.23 (s, 3H)					

10

20

30

40

44		-H	-NHCH ₃	2.9	320.3
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.50 (d, 1H), 8.40 (d, J= 3.5, 1H), 8.34 (d, J= 8.3, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, J= 8.3, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.75-6.80 (m, 1H), 3.25 (d, J= 3.2, 3H)					
45		-H	-NHCH ₃	3.7	335.3
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.48 (d, J= 7.1, 1H), 8.38 (d, J= 3.2, 1H), 8.26 (d, J= 8.4, 2H), 7.84 (d, J= 8.0, 2H), 7.51 (d, J= 3.4, 1H), 7.44 (d, J= 4.8, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 6.72-6.78 (m, 1H), 3.23 (d, J= 4.6, 3H)					
46		-CF ₃	-NHCH ₃	3.2	433.1
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 8.42-8.47 (m, 1H), 8.35-8.42 (m, 2H), 7.19 (d, J= 8.5, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.72-6.77 (m, 1H), 4.40-4.46 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 3H), 2.74-2.84 (m, 2H)					

10

20

【 0 1 6 3 】

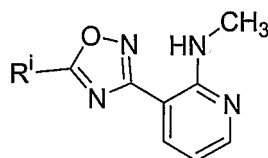
実施例 4 7 ~ 5 6

4 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) 安息香酸に代えて適切なカルボン酸を、そして N - ヒドロキシアミジン 1 に代えて N - ヒドロキシアミジン 7 を用い、実施例 1 9 に記載のものと同様の手順を用いて下記の化合物を製造した。

30

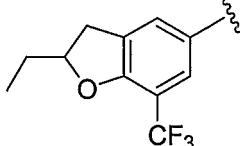
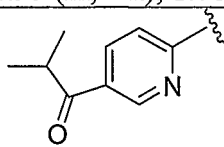
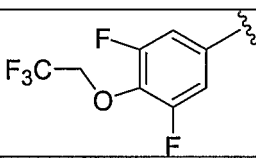
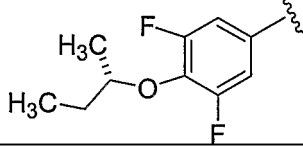
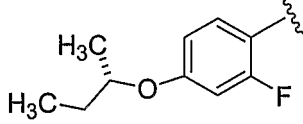
【 0 1 6 4 】

【 表 1 0 】



実施例	R ⁱ	HPLC A (分)	ESI-MS (M+H)
-----	----------------	---------------	-----------------

40

47		3.3	323.4
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.32-8.38 (m, 1H), 8.02-8.07 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.88-4.95 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.09 (t, J= 7.2, 3H)			
48		3.0	324.3
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.40 (d, J= 1.4, 1H), 8.55 (dd, J= 1.6, 7.6, 1H), 8.51 (dd, J= 2.1, 8.0, 1H), 8.47 (dd, J= 0.7, 8.2, 1H), 8.41 (dd, J= 1.9, 4.8, 1H), 7.11-7.18 (bs, 1H), 6.73 (dd, J= 4.8, 7.5, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.22 (d, J= 4.6, 3H), 1.29 (d, J= 6.9, 6H)			
49		3.5	387.3
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.40-8.45 (m, 1H), 8.38 (d, J= 3.4, 1H), 7.86 (d, J= 7.6, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.72-6.77 (m, 1H), 4.59-4.67 (m, 2H), 3.22 (s, 3H)			
50		3.6	361.3
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 (d, J= 7.2, 1H), 8.37 (d, J= 3.7, 1H), 7.80 (d, J= 7.5, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.48-4.55 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.37 (d, J= 6.5, 3H), 1.07 (t, J= 7.5, 3H)			
51		3.6	343.4
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.45 (d, J= 7.1, 1H), 8.35 (d, J= 3.4, 1H), 8.13 (t, J= 8.6, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.70-6.75 (m, 1H), 4.39-4.48 (m, 2H), 3.22 (d, J= 4.3, 3H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.39 (d, J= 5.9, 3H), 1.03 (t, J= 7.4, 3H)			

10

20

30

40

52		3.1	346.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (d, J= 1.6, 1H), 8.51 (d, J= 7.8, 1H), 8.35-8.38 (m, 2H), 8.01 (dd, J= 2.1, 8.0, 1H), 7.14-7.20 (bs, 1H), 6.73 (dd, J= 5.0, 7.5, 1H), 3.23 (d, J= 4.3, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.05 (d, J= 6.8, 6H)			
54		3.5	433.3
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, J= 7.1, 1H), 8.36-8.42 (m, 2H), 7.24 (d, J= 8.7, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 4.89-4.98 (m, 1H), 3.22 (d, J= 5.3, 3H), 1.65 (d, J= 6.2, 3H)			
EXAMPLE 54 was resolved by Preparative Chiral HPLC: Chiralcel OD2, 25 cm column, 80:20v/v heptane/iPrOH, 8.0 mL/min, λ=254 nm. 実施例54は、分取キラルHPLC:キラルセルOD2×25cmカラム、80:20(体積比)ヘプタン/iPrOH、8.0mL/分、λ=254nmによって分割した。			
55		3.5	433.3
保持時間 = 12.7分			
56		3.5	433.3
保持時間 = 15.6 分			

10

20

30

【 0 1 6 5 】

実施例 5 8

3 - (2 - (N - メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (5 - (2 - メチルプロピル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール

段階 A : 3 - (2 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール

5 - プロモピリジン - 2 - カルボン酸 3 0 0 m g (1 . 4 5 m m o l)、1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 3 1 0 m g (1 . 6 m m o l) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 2 2 g、1 . 6 4 m m o l) 2 2 0 m g (1 . 6 m m o l) の DMF (2 m L) 溶液を、室温で 2 時間攪拌した。混合物を N - ヒドロキシアミジン 1 3 1 0 m g (1 . 8 m m o l) で処理し、室温で 1 時間、8 0 ° C で 1 6 時間攪拌した。反応液を冷却し、濃縮した。1 : 1 (体積比) ヘキサン / E t O A c を溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物 1 9 0 m g を得た。E S I - M S 4 3 7 . 9 (M + H) 。

40

【 0 1 6 6 】

段階 B : 3 - (2 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (5 - (2 - メチルプロピル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール

50

ル

3 - (2 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (段階 A から) 190 mg (0.43 mmol) の (1.0 mL) 0. M イソブチル亜鉛プロマイドの THF 溶液を、ビス (トリ - t - ブチルホスフィン) パラジウム (0) 約 2 mg で処理し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。3 : 2 (体積比) ヘキサン / EtOAc を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物を得た。ESI - MS 414.1 (M + H)。

【 0167 】

段階 C : 3 - (2 - (N - メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (5 - (2 - メチルプロピル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール 10

3 - (2 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (5 - (2 - メチルプロピル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (段階 B から) 100 mg (0.24 mmol)、ジエタノールアミン 100 mg の N - メチルホルムアミド (0.5 mL) (0.5 mL) 中混合物を、130 で 16 時間攪拌した。反応液を冷却し、濃縮した。HPLC B による精製によって標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.91 (dd、J = 1.3、7.5、1H)、8.70 (bs、1H)、8.48 (d、J = 6.2、1H)、8.43 (bs、1H)、8.25 (d、J = 8.0、1H)、7.77 (dd、J = 1.6、8.1、1H)、7.02 (t、J = 6.2、1H)、3.44 (s、3H)、2.65 (d、J = 7.1、2H)、1.97 (m、1H)、0.98 (d、J = 6.6、6H)；ESI - MS 310.2 (M + H)。 20

【 0168 】

実施例 59

3 - (2 - (N - メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - プロモフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール
N - ヒドロキシアミジン 75.0 g (31.6 mmol) およびトリエチルアミン 4.6 mL (33.1 mmol) の DMF (50 mL) 溶液を 0 で、4 - プロモベンゾイルクロライド 6.9 g (31.6 mmol) で処理した。反応液を 0 で 1 時間攪拌し、次に加熱して 120 で 2 時間経過させた。反応液を冷却し、メタノール (50 mL) で希釈し、生成物を濾過によって回収した (3.1 g)。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.41 (dd、J = 1.8、7.6、1H)、8.34 (dd、J = 1.9、4.8、1H)、8.08 (d、J = 8.5、2H)、7.71 (d、J = 8.7、2H)、7.08 ~ 7.14 (bs、1H)、6.70 (dd、J = 4.8、7.5、1H)、3.18 (d、J = 4.8、3H)；ESI - MS 333.1 (M + H)。 30

【 0169 】

実施例 60

3 - ((N - メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール
段階 A : 3 - (2 - (クロロ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール 40

4 - (2 - メチルプロピル) 安息香酸に代えて 4 - ヒドロキシ安息香酸を用い、実施例 1 段階 A に記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。

【 0170 】

段階 B : 3 - (2 - (クロロ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール

3 - (2 - (クロロ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (段階 A から) 35 mg および炭酸セシウム 210 mg (0.38 mmol) のアセトニトリル (0.7 mL) および THF (0.3 mL) 中混合物を、2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシトリフルオロメタンスルホネート 90 mg (0.3 50

8 mmol) で処理した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。3 : 1 (体積比) ヘキサン / EtOAc を溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物 15 mg を得た。ESI-MS 356.1 (M + H)。

【0171】

段階 C : 3 - (2 - (N - メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

3 - (2 - (クロロ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (段階 B から) 15 mg、2 M メチルアミンの THF 溶液 0.11 mL およびメチルアミン (2.0 M の THF 溶液) (0.11 mol、0.21 mmol) および 0.037 mL (0.21 mmol) の混合物を、65 で 48 時間攪拌した。反応液を冷却し、濃縮した。8 : 1 ヘキサン / EtOAc を溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物 6.2 mg を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.55 (s、1H)、8.39 (d、J = 4.1、1H)、8.24 (d、J = 8.5、2H)、7.16 (d、J = 8.5、2H)、6.82 (s、1H)、4.46 ~ 4.54 (m、2H)、3.33 (s、3H) ; ESI-MS 351.1 (M + H)。

【0172】

実施例 60 a

3 - (2 - (N - メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル) エトキシ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

段階 A : 3 - (2 - (N - メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

N - ヒドロキシアミジン 7200 mg および TEA 0.44 mL (3.1 mmol) のトルエン (0.4 mL) および DMF (1.4 mL) 中混合物を 0 で、3 - トリフルオロメチル - 4 - フルオロベンゾイルクロライド 360 mg (1.6 mmol) で処理した。得られた混合物を 120 で 2.5 時間攪拌した。混合物を冷却し、CH₂Cl₂ と水との間で分配した。有機層を分離し、脱水し、濃縮した。4 : 1 (体積比) ヘキサン / EtOAc を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物 150 mg を得た。ESI-MS 340.2 (M + H)。

【0173】

段階 B : 3 - (2 - (N - メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル) エトキシ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

2 - (S) - ブタノールに代えて 1, 3 - ジフルオロ - 2 - プロパノールを用い、カルボン酸 7 段階 A に記載のものと同様の手順を用いて、3 - (2 - (N - メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (段階 A から) から標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.51 (s、1H)、8.41 (d、J = 7.1、3H)、7.37 (d、J = 8.7、2H)、6.80 (s、1H)、4.95 ~ 5.09 (m、1H)、4.84 (s、2H)、4.75 (s、2H)、3.21 ~ 3.30 (m、3H) ; ESI-MS 415.2 (M + H)。

【0174】

実施例 61

3 - (2 - (N - メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - (3 - チエニル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

3 - (2 - (N - メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (実施例 61 から) 50 mg (0.15 mmol)、3 - チオフェンボロン酸 29 mg (0.23 mmol) およびフッ化カリウム 26 mg (0.45 mmol) の THF (1 mL) 溶液を、酢酸パラジウム (II) 7 mg (0.00

3 mmol) および 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル 2.1 mg (0.006 mmol) で処理した。得られた混合物を 50 で 2 時間攪拌し、冷却し、濃縮した。7 : 1 (体積比) ヘキサン / EtOAc を溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物 30 mg を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (dd, J = 1.9, 7.8, 1H), 8.34 (dd, J = 1.8, 4.8, 1H), 8.23 (d, J = 8.5, 2H), 7.78 (d, J = 8.5, 2H), 7.63 (dd, J = 1.4, 2.7, 1H), 7.45 ~ 7.48 (m, 2H), 7.16 ~ 7.20 (bs, 1H), 6.71 (dd, J = 5.0, 7.8, 1H), 3.20 (d, J = 4.8, 3H); ESI-MS 335.2 (M + H)。

【0175】

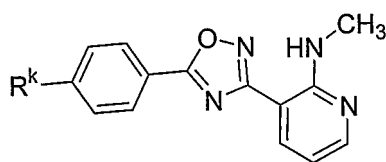
10

実施例 62 ~ 71

チオフェン - 3 - ボロン酸に代えて適切なアリールボロン酸を用い、実施例 61 に記載のものと同様の手順を用いて下記の化合物を製造した。

【0176】

【表 11】

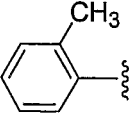
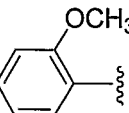
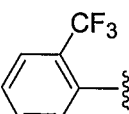
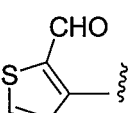
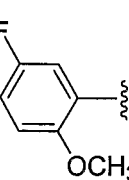
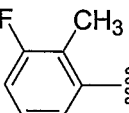
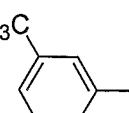


20

実施例	R ^k	HPLC A (分)	ESI-MS (M+H)
62		3.8	330.3
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.45 (dd, J = 1.8, 7.5, 1H), 8.34 (dd, J = 1.9, 4.8, 1H), 8.28 (d, J = 8.4, 2H), 7.79 (d, J = 8.5, 2H), 7.67 (d, J = 8.1, 2H), 7.50 (t, J = 7.7, 2H), 7.43 (t, J = 7.4, 1H), 7.16-7.21 (bs, 1H), 6.71 (dd, J = 4.8, 7.5, 1H), 3.20 (d, J = 4.8, 3H)			
63		2.9	319.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 (dd, J = 2.1, 7.6, 1H), 8.34 (dd, J = 1.8, 4.8, 1H), 8.21 (d, J = 8.2, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5, 2H), 7.54 (t, J = 1.6, 1H), 7.14-7.20 (bs, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 5.0, 7.8, 1H), 3.19 (d, J = 4.8, 3H)			
64		-	347.1

30

40

65		-	343.1
66		-	359.1
67		-	397.1
68		-	363.1
69		-	377.1
70		-	361.1
71		-	397.1

10

20

30

【0177】

実施例 7 2

3 - (2 - (N - メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - (2 - メチルプロピル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール

3 - (2 - (N - メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (実施例 2 4 から) 3 0 mg (0 . 0 8 5 mmol) の 0 . 5 M イソブチル亜鉛プロマイドの THF 溶液 (1 . 0 mL) 中混合物を、ビス (トリ - t - ブチルホスフィン) パラジウム (0) 2 mg (結晶 2 個) で処理した。得られた混合物を室温で 2 0 時間攪拌し、濃縮した。9 : 1 ヘキサン / EtOAc を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物 2 . 5 mg を得た。¹H NMR (5 0 0 MHz , CDCl₃) 8 . 5 1 (s , 1 H) , 8 . 4 7 (d , J = 6 . 4 , 1 H) , 8 . 3 8 (s , 1 H) , 8 . 3 1 (d , J = 7 . 3 , 1 H) , 7 . 5 7 (d , J = 7 . 8 , 1 H) , 7 . 1 4 (s , 1 H) , 3 . 2 3 (s , 3 H) , 2 . 8 0 (d , J = 6 . 6 , 2 H) , 2 . 0 0 ~ 2 . 1 0 (m , 1 H) , 1 . 0 1 (d , J = 6 . 2 , 6 H) ; ESI - MS 3 7 7 . 3 (M + H) 。

40

【0178】

実施例 7 3 ~ 8 0

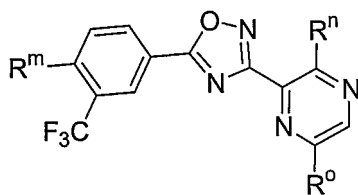
N - ヒドロキシアミジン 1 に代えて適切な N - ヒドロキシアミジンを、そして 4 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) 安息香酸に代えて適切なカルボン酸を用い、実施例 1 9 に記

50

載のものと同様の手順を用いて下記の化合物を製造した。

【 0 1 7 9 】

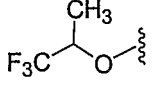
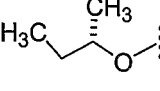
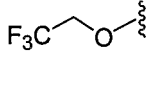
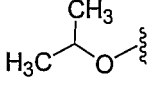
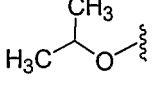
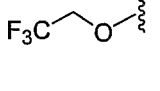
【 表 1 2 】



実施例	R ^m	R ⁿ	R ^o	HPLC A (分)	ESI-MS (M+H)
73		-NH ₂	-H	4.2	422.1
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, J= 8.5, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.25 (d, J= 8.7, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.90-4.98 (m, 1H), 1.65 (d, J= 6.4, 3H)					
74		-NHCH ₃	-H	4.3	434.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.59 (s, 1H), 8.50 (d, J= 8.5, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.25 (d, J= 8.7, 1H), 4.90-4.98 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.65 (d, J= 6.4, 3H)					

10

20

75		-NH ₂	-Cl	4.2	424.1
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, J= 8.5, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.25 (d, J= 8.7, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.90-4.98 (m, 1H), 1.65 (d, J= 6.4, 3H)					
76		-NHCH ₃	-H	4.2	394.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J= 8.5, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.16 (d, J= 8.7, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.42 (d, J= 5.7, 3H), 1.05 (t, J= 7.2, 3H)					
77		-NHCH ₃	-H	3.8	420.1
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.62 (s, 1H), 8.55 (d, J= 8.0, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.20 (d, J= 8.7, 1H), 4.56-4.63 (m, 2H), 3.22-3.23 (m, 3H)					
78		-NHCH ₃	-H	4.0	380.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 4.79-4.89 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.47 (s, 6H)					
79		-NH ₂	-H	3.6	366.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J= 8.7, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.19 (d, J= 8.7, 1H), 6.50-6.60 (m, 1H), 4.78-4.87 (m, 1H), 1.47 (d, J= 5.7, 6H)					
80		-NH ₂	-H	3.5	406.1
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.62 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.20 (d, J= 8.4, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.58-4.63 (m, 2H)					

10

20

30

40

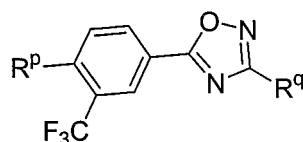
【 0 1 8 0 】

実施例 8 1 ~ 8 7

N - ヒドロキシアミジン 1 に代えて適切な N - ヒドロキシアミジンを、4 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) 安息香酸に代えてそして適切なカルボン酸を用い、実施例 1 9 に記載のものと同様の手順を用いて下記の化合物を製造した。

【 0 1 8 1 】

【表 1 3】



実施例	R ^p	R ^q	HPLC A (分)	ESI-MS (M+H)
81			3.7	434.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.14 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, J= 8.3, 1H), 7.25 (d, J= 8.7, 1H), 4.90-5.00 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.65 (d, J= 6.2, 3H)				
82			3.5	383.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.48 (s, 1H), 8.46 (d, J= 7.0, 1H), 8.37-8.40 (m, 2H), 7.21 (d, J= 8.5, 2H), 6.72-6.78 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.23 (d, J= 3.9, 3H)				
83			4.1	379.3
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.87 (d, J= 7.1, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (d, J= 8.2, 1H), 8.01 (d, J= 5.3, 1H), 7.19 (d, J= 8.7, 1H), 7.01 (t, J= 6.7, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.43 (d, J= 6.0, 3H), 1.06 (t, J= 7.3, 3H)				

10

20

30

84			3.7	401.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.53 (s, 1H), 8.50-8.51 (m, 1H), 8.39 (d, J= 8.3, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.35 (d, J= 8.5, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.73 (s, 2H)				
85			3.3	433.1
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.88 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, J= 8.0, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48 (d, J= 8.6, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 1.70 (s, 6H)				
86			3.1	365.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.46 (s, 2H), 8.34-8.40 (m, 2H), 7.18 (d, J= 8.7, 2H), 6.72-6.78 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.54 (t, J= 6.9, 3H)				
87			3.40	447.1
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.52 (s, 1H), 8.46-8.47 (m, 1H), 8.39 (d, J= 8.7, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.24 (d, J= 8.7, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 6.71-6.76 (m, 1H), 4.90-4.98 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 1.65 (d, J= 6.1, 3H), 1.40 (t, J= 7.1, 3H)				

10

20

30

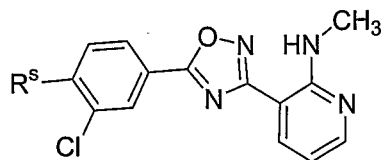
【 0 1 8 2 】

実施例 8 8 ~ 9 0

N - ヒドロキシアミジン 1 に代えて適切な N - ヒドロキシアミジンを、4 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) 安息香酸に代えてそして適切なカルボン酸を用い、実施例 1 9 に記載のものと同様の手順を用いて下記の化合物を製造した。

【 0 1 8 3 】

【表 1 4】



実施例	R ^s	HPLC A (分)	ESI-MS (M+H)
88	(CH ₃) ₂ CHO-	3.12	345.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.45 (d, J= 6.2, 1H), 8.36 (d, J= 3.9, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, J= 7.5, 1H), 7.09 (d, J= 8.7, 2H), 6.72-6.78 (m, 1H), 4.71-4.80 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.48 (d, J= 5.9, 6H)			
89	CF ₃ O-	3.9	371.7
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.45 (d, J= 6.7, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.19 (d, J= 8.3, 1H), 7.56 (d, J= 8.1, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.72-6.79 (m, 1H), 3.24 (s, 3H)			
90	CF ₃ (CH ₃)CHO-	3.9	399.3
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.67 (d, J=5.9 Hz, 3H)			

10

20

30

40

【0184】

実施例 9 1

3 - (4 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 5 - (4 - シクロヘキシルフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール

N - ヒドロキシアミジン 1 に代えて N - ヒドロキシ (4 - アミノピリミジン - 5 - イル) アミジンを、そして 4 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) 安息香酸に代えて適切な 4 - シクロヘキシル安息香酸を用い、実施例 19 に記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。¹ H NMR (CD₃ OD) 1 . 3 1 ~ 1 . 5 6 、 (m 、 5 H) 、 1 . 7 7 ~ 1 . 9 0 (m 、 5 H) 、 2 . 6 6 (t 、 1 H 、 J = 5 . 8 H z) 、 7 . 4 9 (d 、 2 H 、 J = 8 . 2 H z) 、 8 . 1 6 (d 、 2 H 、 J = 8 . 2 H z) 、 8 . 6 9 (s 、 1 H) 、 9 . 1 0 (s 、 1 H) ; E S I - M S 3 2 2 (M + H) 。

【0185】

実施例 9 2 ~ 1 0 2

N - ヒドロキシアミジン 1 に代えて適切な N - ヒドロキシアミジンを、そして 4 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) 安息香酸に代えて適切なカルボン酸を用い、実施例 19 に記載のものと同様の手順を用いて下記の化合物を製造した。

【0186】

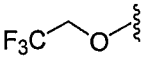
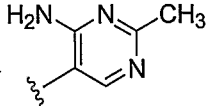
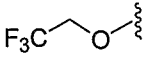
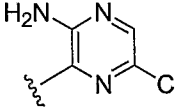
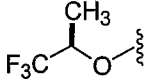
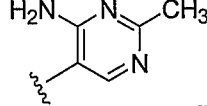
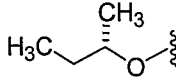
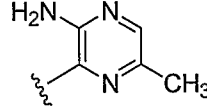
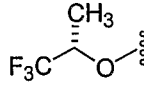
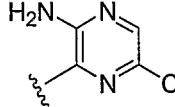
【表 1 5】

実施例	R ^t	R ^u	HPLC A (分)	ESI-MS (M+H)
92			4.7	468.1
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.92-5.00 (m, 1H), 3.23 (d, J=4.6 Hz, 3H), 1.67 (d, J=6.2 Hz, 3H)				
93			4.3	414.0
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.59-4.67 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.44 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.07 (t, J=7.5 Hz, 3H)				
94			3.1	394.0
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.16 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.58-4.67 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.43 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.05 (t, J=7.4 Hz, 3H)				
95			3.0	433.9

10

20

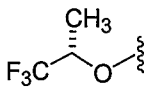
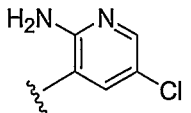
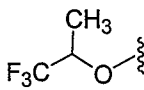
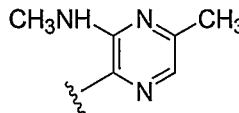
30

¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.17 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.92-5.00 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.67 (d, J=6.4 Hz, 3H)				
96			3.0	420.0
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.18 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.58-4.65 (m, 2H), 2.75 (s, 3H)				
97			5.3	440.1
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.58-4.63 (m, 2H)				
98			3.0	434.1
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 9.30 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 4.92-5.00 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.66 (d, J=5.9 Hz, 3H)				
99			4.6	394.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.58-4.65 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.43 (d, J=5.8 Hz, 3H), 1.05 (t, J=7.0 Hz, 3H)				
100			3.9	454.1
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.90-5.02 (m, 1H), 1.65 (d, J=6.4 Hz, 3H)				

10

20

30

101			4.1	453.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.90-4.99 (m, 1H), 1.65 (d, J=5.7 Hz, 3H)				
102			4.0	448.4
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.89-4.97 (m, 1H), 3.22 (d, J=3.7 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.0 Hz, 3H)				

10

【 0 1 8 7 】

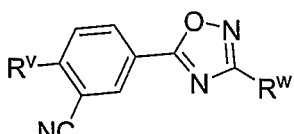
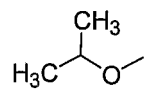
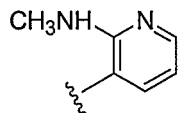
実施例 1 0 3 ~ 1 0 6

20

N - ヒドロキシアミジン 1 に代えて適切な N - ヒドロキシアミジンを、そして 4 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) 安息香酸に代えて適切なカルボン酸を用い、実施例 1 9 に記載のものと同様の手順を用いて下記の化合物を製造した。

【 0 1 8 8 】

【 表 1 6 】

				
実施例	R ^V	R ^W	HPLC A (分)	ESI-MS (M+H)
103			3.6	336.4
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.51 (d, J=6.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36-8.43 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.80-4.92 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.53 (d, J=5.7 Hz, 6H)				

30

40

104			2.8	322.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.62 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.90-6.96 (m, 1H), 4.82-4.89 (m, 1H), 1.53 (d, J=5.9 Hz, 6H)				
105			2.9	390.0
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.51 (s, 1H), 8.45-8.49 (m, 1H), 8.43 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.78 (s, 2H), 4.90-4.99 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.70 (d, J=5.9 Hz, 3H)				
106			4.7	376.2
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.87 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J=5.2 Hz, 2H), 7.02-7.07 (m, 1H), 4.92-4.99 (m, 1H), 1.72 (d, J=6.1 Hz, 3H)				

10

20

30

40

50

【 0 1 8 9 】

実施例 1 0 7

3 - (2 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - (3 - トリフルオロメチル - 4 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - (S) - プロピルオキシ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール

カルボン酸 1 5 (5 3 m g 、 0 . 1 7 6 m m o l) のアセトニトリル (1 . 0 m L) 中混合物に、EDC - HCl (3 4 m g 、 0 . 1 7 6 m m o l) を加えた。30分後、得られた溶液を、封管中の N - ヒドロキシアミジン 1 1 とアセトニトリル (1 . 0 m L) の混合物に加え、加熱して 40 とした。4時間後、反応混合物を 120 で 20時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮し、SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (10 , 15 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物 40 m g を白色フィルム状物として得た。この取得物を、HPLC によってさらに精製した。条件：キラルセル OD 4 . 6 × 250 mm カラム、60 : 40 (体積比) ヘプタン / i Pr OH、1 . 0 m L / 分、 = 210 n M。(R) - エナンチオマー = 12 . 6 分、(S) - エナンチオマー = 13 . 7 分。¹ H NMR (500 M H z 、 C D C l ₃) 1 . 6 1 (d 、 3 H 、 J = 6 . 4 H z) 、 4 . 9 1 (7 重線 、 1 H 、 J = 6 . 1 H z) 、 6 . 0 6 (b r 、 2 H) 、 7 . 2 2 (d 、 1 H 、 J = 8 . 9 H z) 、 8 . 1 3 、 (d 、 1 H 、 J = 3 . 0 H z) 、 8 . 2 0 (d d 、 1 H 、 J = 3 . 0 、 8 . 7 H z) 、 8 . 3 7 (d 、 1 H 、 J = 2 . 0 、 8 . 7 H z) 、 8 . 4 8 (d 、 1 H 、 J = 2 . 0 H z) ; H P L C / M S (H P L C A) : 437 (M + H) ⁺ 、 3 . 89 分。

【 0 1 9 0 】

実施例 1 0 8

3 - (2 - (N - メチルアミノ) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - (3 - トリフルオロメチル - 4 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - (S) - プロピルオキシ)) フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール

N - ヒドロキシアミジン 11 に代えて N - ヒドロキシアミジン 10 を用い、実施例 107 に記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.62 (d, 3H, $J = 6.6\text{ Hz}$)、3.15 (d, 3H, $J = 4.8\text{ Hz}$)、4.91 (7重線, 1H, $J = 6.0\text{ Hz}$)、6.95 (d, 1H, $J = 4.1\text{ Hz}$)、7.21 (d, 1H, $J = 8.9\text{ Hz}$)、8.19 (dd, $J = 3.0$ 、 8.7 Hz)、8.22 (d, 1H, $J = 2.9\text{ Hz}$)、8.36 (dd, 1H, $J = 2.1$ 、 8.7 Hz)、8.47 (d, 1H, $J = 2.1\text{ Hz}$) ; HPLC/MS (HPLC A) : 451 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、4.18分。

【0191】

生理活性

本発明の化合物の S1P₁ / Edg1、S1P₃ / Edg3、S1P₂ / Edg5、S1P₄ / Edg6 または S1P₅ / Edg8 活性を、下記のアッセイを用いて評価することができる。

【0192】

Edg / S1P 受容体へのリガンド結合アッセイ

50 mM KH_2PO_4 、1 mM メルカプトエタノール、1 mM Na_3VO_4 、25 mM K₂F、2 mM セミカルバジド、1 mM Na_2EDTA 、5 mM MgCl_2 、50 mM スフィンゴシン、0.1% トリトン (Triton) X-114 および 1 mCi ^3H -P-ATP (NEN; 比放射能 3000 Ci/mmol) を含む反応混合物中で、スフィンゴシンキナーゼ活性を有する粗酵母抽出物を用いて、 ^3H -P-ATP および スフィンゴシンから ^3H -スフィンゴシン-1-リン酸を酵素的に合成した。反応生成物をブタノールで抽出し、 ^3H -スフィンゴシン-1-リン酸を HPLC によって精製した。

【0193】

Edg / S1P 受容体を発現する細胞を、酵素を含まない解離溶液 (Specialty Media, Lavallette, NJ) で回収した。それを冷 PBS で 1 回洗浄し、50 mM HEPES-Na、pH 7.5、5 mM MgCl_2 、1 mM CaCl_2 および 0.5% 脂肪酸非含有 BSA からなる結合アッセイ緩衝液に懸濁させた。 ^3H -スフィンゴシン-1-リン酸を結合アッセイ緩衝液中で、0.1 nM スフィンゴシン-1-リン酸とともに超音波処理した。リガンド混合物 100 μL を、96 ウェル微量定量皿中の細胞 100 μL (細胞 1×10^6 個/mL) に加えた。緩やかに混和しながら、室温で 60 分間結合を行った。次に、細胞をパックード (Packard) フィルターメート・ユニバーサル・ハーベスタ (Filtermate Universal Harvester) で GF/B フィルタープレート上に回収した。フィルタープレートを 30 分間乾燥後、マイクロシンチ (Microscint) 20 40 μL を各ウェルに加え、ワラック (Wallac) マイクロベータ (Microbeta) シンチレーションカウンタで結合を測定した。非特異的結合は、0.5 μM の冷スフィンゴシン-1-リン酸存在下での残留放射能の量と定義した。

【0194】

別法として、リガンド結合アッセイを、Edg / S1P 受容体を発現する細胞から得た膜で実施した。細胞を、酵素を含まない解離溶液で回収し、冷 PBS で 1 回洗浄した。キネマティカ (Kinematica) ポリトロン (polytron) (設定 5、10 秒間) を用いて氷冷 20 mM HEPES (pH 7.4)、10 mM EDTA 中での均質化によって、細胞を破壊した。ホモジネートを 48000 $\times g$ で 4 にて 15 分間遠心し、ペレットを 20 mM HEPES (pH 7.4)、0.1 mM EDTA 中に懸濁させた。第 2 の遠心後に、最終ペレットを、20 mM HEPES (pH 7.4)、100 mM NaCl、10 mM MgCl_2 に懸濁させた。膜タンパク質 0.5 ~ 2 μg を用いて、上記の方法に従ってリガンド結合アッセイを行った。

【0195】

Edg / S1P 受容体の作働薬および拮抗薬は、 ^3H -スフィンゴシン-1-リン酸結合アッセイで確認することができる。DMSO、メタノールその他の溶媒に溶解させた化合物を、微量定量皿中で ^3H -スフィンゴシン-1-リン酸および結合アッセイ緩衝

液を含むプローブと混合した。E d g / S 1 P 受容体を発現する細胞から得た膜を加え、³ ³ P - スフィンゴシン - 1 - リン酸に対する結合を上記の方法に従って実施した。各種濃度の化合物存在下での結合量の測定および M R L C a l c (Merck Research Laboratories) または P R I S M (GraphPad Software) などの非線形回帰ソフトウェアによるデータ解析を用いて、受容体に対する化合物の親和性を測定した。各個々の受容体 (S 1 P₁ / E d g 1、S 1 P₃ / E d g 3、S 1 P₂ / E d g 5、S 1 P₄ / E d g 6、S 1 P₅ / E d g 8) でトランスフェクションした細胞から得た膜を用いて、化合物存在下での³ ³ P - スフィンゴシン - 1 - リン酸結合のレベルを測定することで、E d g / S 1 P 受容体についての化合物の選択性を確認した。

【0196】

³ ⁵ S - G T P S 結合アッセイ

S 1 P / E d g 受容体の G タンパク質への機能的カップリングを、³ ⁵ S - G T P S 結合アッセイで測定した。E d g / S 1 P 受容体に対するリガンド結合アッセイに記載の方法に従って製造される膜 (膜タンパク質 1 ~ 10 μg) を、96 ウェル微量定量皿で、20 mM H E P E S pH 7.4、100 mM N a C l、10 mM M g C l₂、5 μM G D P、0.1% 脂肪酸非含有 B S A (Sigma、カタログ番号 A 8806)、各種濃度のスフィンゴシン - 1 - リン酸および 125 pM ³ ⁵ S - G T P S (N E N; 非放射能 1250 Ci / mmol) を含む容量 200 μL 中でインキュベートした。緩やかに混合しながら結合を室温で 1 時間行い、パッカード・フィルターメート・ユニバーサル・ハーベスタによって G F / B フィルタープレート上に膜を回収することで終了した。フィルタープレートを 30 分間乾燥後、マイクロシンチ 20 40 μL を各ウェルに加え、結合をワラック・マイクロベータ・シンチレーションカウンタで測定した。

【0197】

S 1 P / E d g 受容体の作働薬および拮抗薬を、³ ⁵ S - G T P S 結合アッセイで識別することができる。D M S O、メタノールその他の溶媒で希釈した化合物を微量定量皿に加えて、0.01 nM ~ 10 M の最終アッセイ濃度を得た。S 1 P / E d g 受容体を発現する細胞から得た膜を加え、³ ⁵ S - G T P S への結合を上記の方法に従って行った。天然リガンドその他の公知の作働薬の非存在下でアッセイを行った場合に、内因性レベルより高く ³ ⁵ S - G T P S 結合を刺激する化合物は作働薬と見なし、³ ⁵ S - G T P S 結合の内因性レベルを阻害する化合物を逆作働薬と見なした。亜最大レベルの天然リガンドまたは公知の S 1 P / E d g 受容体作働薬の存在下での ³ ⁵ S - G T P S 結合アッセイで拮抗薬を検出し、その化合物は ³ ⁵ S - G T P S 結合のレベルを低下させた。各種濃度の化合物の存在下での結合量の測定を用いて、S 1 P / E d g 受容体の作働薬、逆作働薬または拮抗薬としての化合物の効力を測定した。作働薬を評価するため、基底線レベルを超えての刺激パーセントを、化合物存在下での結合をリガンド非存在下での結合で割り、それに 100 を掛けた値として計算した。非線形回帰曲線適合プログラム M R L C a l c (Merck Research Laboratories) を用いて用量応答曲線をプロットし、E C₅₀ 値を作働薬の最大刺激の 50% を与えるのに必要なその作働薬の濃度と定義した。S 1 P / E d g 受容体に対する化合物の選択性を、各個々の受容体でトランスフェクションした細胞から得られた膜を用いて化合物存在下での ³ ⁵ S - G T P S 結合のレベルを測定することで求めた。

【0198】

細胞内カルシウムフラックスアッセイ

S 1 P / E d g 受容体の G タンパク質に対する機能的結合に関連する細胞内カルシウム動員を、F L I P R (蛍光画像プレート読取装置 (Fluorescence Imaging Plate Reader)、Molecular Devices) を用いて測定した。S 1 P / E d g 受容体を発現する細胞を回収し、20 mM H E P E S、0.1% B S A および 710 μg / mL プロベニシド (pr obenicid) (Sigma) を含むアッセイ緩衝液 (ハンクス緩衝生理食塩水溶液 (B R L)) で 1 回洗浄した。500 nM のカルシウム感受性色素 F l u o - 4 (Molecular Probes) を含む同じ緩衝液中で、37 °C および 5% C O₂ で 1 時間にわたって細胞を標識した。細

10

20

30

40

50

胞を緩衝液で2回洗浄してから、96ウェルのポリリジンコーティングを施した黒色の微量定量皿で 1.5×10^5 個/ウェル(90 μ L)で平板培養した。スフィンゴシン-1-リン酸その他の作働薬をアッセイ緩衝液200 μ Lで希釈することで96ウェルリガンプレートを作製して、最終試験濃度の2倍の濃度を得た。リガンプレートと細胞プレートをFLIPR装置に入れて分析を行った。プレートを、37で平衡状態とした。等量のリガンドを細胞プレートに移すことでアッセイを開始し、3分間の間隔をかけてカルシウムフラックスを記録した。細胞応答を、面積(合計)または最大ピーク高さ(最大)として定量した。適切な溶媒での化合物の希釈およびFluo-4標識細胞への移動によって、天然リガンドの非存在下で作働薬を評価した。Fluo-4標識細胞を各種濃度の化合物で15分間前処理してから、天然リガンドその他のS1P/Edg受容体作働薬を加えることでカルシウムフラックスを開始することによって、拮抗薬を評価した。

10

【0199】

S1P/Edg受容体を発現する細胞の取得

各種方法のいずれかを用いて、S1P₁/Edg1、S1P₃/Edg3、S1P₂/Edg5、S1P₄/Edg6またはS1P₅/Edg8をクローニングすることができる。その方法には、(1)RACE PCRクローニング法(Frohman, et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 8998-9002) [5 および/または3 RACEを行って、全長cDNA配列を形成することができる]; (2)適切な発現ベクター系におけるS1P/Edg含有cDNAライブラリの構築後のEdg/S1P cDNAの直接機能的発現; (3)S1P/Edgタンパク質のアミノ酸配列から設計された標識縮重オリゴヌクレオチドプローブを用いたバクテリオファージもしくはプラスミドベクター中で構築されたS1P/Edg含有cDNAライブラリのスクリーニング; (4)S1P/Edgタンパク質をコードする部分cDNAを用いたバクテリオファージもしくはプラスミドベクター中で構築されたS1P/Edg含有cDNAライブラリのスクリーニング [この部分cDNAは、S1P/Edgタンパク質に関連する他のタンパク質について知られているアミノ酸配列からの縮重オリゴヌクレオチドプライマーの設計によるS1P/Edg DNA断片の特異的PCR増幅によって得られる]; (5)哺乳動物S1P/Edgタンパク質に対する相同性を有する部分cDNAまたはオリゴヌクレオチドを用いたバクテリオファージもしくはプラスミドベクター中で構築されたS1P/Edg含有cDNAライブラリのスクリーニング [この戦略では、S1P/Edg cDNAのPCR増幅において遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマーを使用する場合もある]; あるいは(6)S1P/Edgヌクレオチド配列を鋳型として用いて5 および3 遺伝子特異的オリゴヌクレオチドを設計して、公知のRACE法によって全長cDNAを形成することができるか、あるいはその同じ公知のRACE法によってコード領域の一部を形成して、コード領域の一部を形成および単離して、多くの種類のcDNAおよび/またはゲノムライブラリのうちのひとつをスクリーニングするためのプローブとして用いて、S1P/Edgをコードするヌクレオチド配列の全長版を単離する方法などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

30

【0200】

他の種類のライブラリならびに他の細胞種もしくは動物種から構築されたライブラリが、S1P/EdgをコードするDNAまたはS1P/Edg同族体を単離する上で有用となり得ることは、当業者には容易に理解されるものである。他の種類のライブラリには、他の細胞由来のcDNAライブラリなどがあるが、それに限定されるものではない。

40

【0201】

好適なcDNAライブラリがS1P/Edg活性を有する細胞または細胞系から取得可能であることは、当業者には容易に理解されるものである。S1P/EdgをコードするcDNAを単離するためのcDNAライブラリを得るのに使用される細胞または細胞系の選択は、最初にそのような目的に利用可能な公知のアッセイを用いて細胞関連のS1P/Edg活性を測定することで行うことができる。

【0202】

50

c D N Aライブラリの取得は、当業界で公知の標準的な方法によって行うことができる。公知のc D N Aライブラリ構築法は、例えばサムブロックらの著作 (Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual; Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York) に記載されている。相補的D N Aライブラリは、クローンテック・ラボラトリーズ社 (Clontech Laboratories, Inc.) およびストラタジーン (Stratagene) など (それらに限定されるものではない) の多くの商業的入手先からも得ることができる。

【0203】

S 1 P / E d g 様タンパク質をコードするD N Aを含む発現ベクターを、組換え宿主細胞におけるS 1 P / E d gの発現に用いることができる。そのような組換え宿主細胞を公的な条件下で培養することで、S 1 P / E d gまたは生物学的に等価なものを得ることができる。発現ベクターには、クローニングベクター、変性クローニングベクター、特異的に設計されたプラスミドまたはウィルスなどがあり得るが、これらに限定されるものではない。商業的に入手可能な哺乳動物発現ベクターが、組換えS 1 P / E d g発現に好適である場合がある。

10

【0204】

組換え宿主細胞は、原核細胞または真核細胞であることができ、大腸菌などの細菌、酵母などの真菌細胞、ウシ、ブタ、サルおよび齧歯類起源の細胞系など (それらに限定されるものではない) の哺乳動物細胞 ; ならびにショウジョウバエおよびカイコ由来の細胞系など (それらに限定されるものではない) の昆虫細胞などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0205】

各種S 1 P / E d g受容体についてのヌクレオチド配列が当業界では公知である。例えば下記のもの参照する。

【0206】

S 1 P₁ / E d g 1 ヒト

Hla, T. and T. Maciag 1990 An abundant transcript induced in differentiating human endothelial cells encodes a polypeptide with structural similarities to G-protein coupled receptors. J. Biol Chem. 265: 9308-9313 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

30

1991年10月17日公開のWO 91 / 15583 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1999年9月16日公開のWO 99 / 46277 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

【0207】

S 1 P₁ / E d g 1 マウス

2000年10月12日公開のWO 0059529 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2001年11月27日認可の米国特許第6323333号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

40

【0208】

S 1 P₁ / E d g 1 ラット

Lado, D. C., C. S. Browe, A. A. Gaskin, J. M. Borden, and A. J. MacLennan. 1994 Cloning of the rat EDG-1 immediate-early gene: expression pattern suggests diverse functions. Gene 149: 331-336 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1996年12月17日認可の米国特許第5585476号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1999年1月5日認可の米国特許第5856443号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

50

【0209】

S1P₃ / Edg3 ヒト

An, S., T. Bleu, W. Huang, O. G. Hallmark, S. R. Coughlin, E. J. Goetzl 1997 Identification of cDNAs encoding two G protein-coupled receptors for lysosphingo lipids FEBS Lett. 417: 279-282 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1999年11月25日公開のWO99/60019 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2000年10月10日認可の米国特許第6130067号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) 。

10

【0210】

S1P₃ / Edg3 マウス

2001年2月15日公開のWO01/11022 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) 。

【0211】

S1P₃ / Edg3 ラット

2001年4月19日公開のWO01/27137 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) 。

【0212】

S1P₂ / Edg5 ヒト

An, S., Y. Zheng, T. Bleu 2000 Sphingosine 1-Phosphate-induced cell proliferation, survival, and related signaling events mediated by G Protein-coupled receptors Edg3 and Edg5. J. Biol. Chem 275: 288-296 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1999年7月15日公開のWO99/35259 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1999年10月28日公開のWO99/54351 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2000年9月28日公開のWO00/56135 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) 。

20

30

【0213】

S1P₂ / Edg5 マウス

2000年10月12日公開のWO00/60056 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) 。

【0214】

S1P₂ / Edg5 ラット

Okazaki, H., N. Ishizaka, T. Sakurai, K. Kurokawa, K. Goto, M. Kumada, Y. Takawa 1993 Molecular cloning of a novel putative G protein-coupled receptor expressed in the cardiovascular system. Biochem. Biophys. Res. Comm. 190: 1104-1109 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

40

MacLennan, A. J., C. S. Browe, A. A. Gaskin, D. C. Lado, G. Shaw 1994 Cloning and characterization of a putative G-protein coupled receptor potentially involved in development. Mol. Cell. Neurosci. 5: 201-209 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1996年12月17日認可の米国特許第5585476号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1999年1月5日認可の米国特許第5856443号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) 。

【0215】

S1P₄ / Edg6 ヒト

50

Graler, M. H., G. Bernhardt, M. Lipp 1998 Edg6, a novel G-protein-coupled receptor related to receptors for bioactive lysophospholipids, is specifically expressed in lymphoid tissue. Genomics 53: 164-169 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1998年10月29日公開のWO98/48016 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1999年6月15日認可の米国特許第5912144号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1998年11月12日公開のWO98/50549 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2000年5月9日日認可の米国特許第6060272号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1999年7月15日公開のWO99/35106 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2000年3月23日公開のWO00/15784 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2000年3月16日公開のWO00/14233 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

【0216】

S1P₄ / Edg6 マウス

2000年3月20日公開のWO00/15784 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

【0217】

S1P₅ / Edg8 ヒト

Im, D. -S., J. Clemens, T. L. Macdonald, K. R. Lynch 2001 Characterization of the human and mouse sphingosine 1-phosphate receptor, S1P₅ (Edg-8): Structure-Activity relationship of sphingosine 1-phosphate receptors. Biochemistry 40: 14053-14060 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2000年3月2日公開のWO00/11166 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2000年6月2日公開のWO00/31258 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2001年1月18日公開のWO01/04139 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2001年4月11日公開のEP1090925 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

【0218】

S1P₅ / Edg8 ラット

Im, D. -S., C. E. Heise, N. Ancellin, B. F. O Dowd, G. -J. Shei, R. P. Heavens, M. R. Rigby, T. Hla, S. Mandala, G. McAllister, S. R. George, K. R. Lynch 2000 Characterization of a novel sphingosine 1-phosphate receptor, Edg-8. J. Biol. Chem. 275: 14281-14286 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2001年1月25日公開のWO01/05829 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

【0219】

心血管効果の測定

心血管パラメータに対する本発明の化合物の効果を、以下の手順によって評価することができる。成体雄ラット (体重約350g) に、それぞれ動脈血圧測定および静脈化合物投与のための大腿動脈および静脈カテーテルを取り付けた。ネンブータル (55mg/kg、腹腔内投与) で動物に麻酔を施した。血圧および心拍数を、グールド (Gould) P o

10

20

30

40

50

- N e - M a h データ獲得系で記録した。心拍数は、動脈パルス波由来であった。馴致期間後、基底線値読み取りを行い（約 20 分）、データの平均を求めた。化合物を静脈投与し（約 5 秒間のボラス注射または 15 分間の注入）、データを化合物投与後に 1 分ごとに 60 分間にわたって記録した。データを、心拍数におけるピーク変化または平均動脈血圧として計算するか、あるいは時間に対する心拍数もしくは血圧における変化における曲線下の面積として計算する。データは、平均 S E M として表現する。片側の対応のある学生 t 検定を基底線値に対する統計的比較に用い、 $p < 0.05$ で有意と見なした。

【0220】

ラット心血管系に対する S 1 P 効果がスギヤマらの報告に記載されている（Sugiyama, A., N. N. Aye, Y. Yatomi, Y. Ozaki, K. Hashimoto 2000 Effects of Sphingosine-1-P hosphate, a naturally occurring biologically active lysophospholipid, on the rat cardiovascular system. Jpn. J. Pharmacol. 82: 338-342; 参照によって全体が本明細書に組み込まれる）。

10

【0221】

マウス急性毒性の測定

1 匹のマウスに、無毒性媒体に溶かした被験化合物 0.1 mL を静脈投与し（尾静脈）、毒性の徴候を評価する。重度の徴候には、死亡、発作、麻痺または意識喪失などがあり得る。比較的軽度の徴候も記録し、それには運動失調、荒い呼吸、苛立ちまたは正常と比較して低下した活動などがあり得る。徴候を記録する際、投与溶液は同じ媒体で希釈する。希釈用量液を第 2 のマウスに同様に投与し、同様に徴候の観察を行う。徴候を生じない用量に達するまでそのプロセスを繰り返す。それを、推定無効果レベルと見なす。別のマウスにそのレベルで投与を行って、徴候がないことを確認する。

20

【0222】

リンパ球減少症の評価

マウス急性毒性の評価に記載の方法に従って化合物を投与し、リンパ球減少症を以下のように投与 3 時間後にマウスで評価する。CO₂ によってマウスの意識を喪失させた後、胸部を開き、直接心臓穿刺によって血液 0.5 mL を抜き取り、EDTA によって血液を直ちに安定化させ、マウス百分率実施用に校正した臨床血液検査値自動分析装置（H2000, Careside, Culver City CA）を用いて、血液検査値を評価する。試験処置によるリンパ球減少を、マウス 3 匹と媒体投与マウス 3 匹の血液学パラメータを比較することで確認する。その評価に用いる用量は、上記の希釈方法の変法を用いた耐容性によって決定する。それに関しては、効果なしが望ましく、軽度の効果は許容され、重度に有毒な用量については一連の希釈を行って、ごく軽度の効果を生じるレベルとする。

30

【0223】

実施例化合物の in vitro 活性

本明細書中に開示された実施例化合物は、上記に記載されるアッセイによる測定で、S 1 P₃ / E d g 3 受容体を上回る、S 1 P₁ / E d g 1 受容体の強力かつ選択的な作働薬としての活性によって示される免疫調節剤としての有用性を有している。特に、本明細書中に開示された実施例化合物は、上記に記載された³⁵ S - G T P S 結合アッセイで評価した場合の S 1 P₁ / E d g 1 受容体に対する E C₅₀ と S 1 P₃ / E d g 3 受容体に対する E C₅₀ との比率による測定で、S 1 P₃ / E d g 3 受容体より S 1 P₁ / E d g 1 受容体に対して 100 倍を超える選択性を有し、上記に記載された³⁵ S - G T P S 結合アッセイでの評価では、S 1 P₁ / E d g 1 受容体に対する結合について 50 nM 未満の E C₅₀ を有する。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/14837
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 413/04 US CL : 546/269.4 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) U.S. : 546/269.4 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) CAS Online		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3,647,809 A (REITER et al) 7 March 1972 (07.03.1972), see entire document.	18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 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	"Z" 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 02 December 2004 (02.12.2004)	Date of mailing of the international search report 03 MAR 2005	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Patricia L. Morris Telephone No. (571) 272-1600	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/14837

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-17 and 19-27
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US04/14837

Continuation of Box II Reason 2:

In these claims, the numerous variables and their voluminous, complex meanings and their seemingly endless permutations and combinations plus the proviso clauses (claim 1), make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be made on the first discernable invention of claim 18, the first compound therein.

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	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02		
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10		
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06		
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00		
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02		
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06		
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/06		
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/08		
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	7/06		
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/10		
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	11/00		
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10		
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/00		
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/04		
A 6 1 P	27/12	(2006.01)	A 6 1 P	3/06		
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00		
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	27/12		
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00		
A 6 1 P	31/20	(2006.01)	A 6 1 P	1/18		
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/20		
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	31/14		
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/18		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/28		
			A 6 1 P	31/04		
			A 6 1 P	43/00	1 1 1	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74) 代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72) 発明者 コランドレーア, ビンセント・ジエイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72) 発明者 ドハーティ, ジョージ・エイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン

ン・アベニュー・１２６

(72)発明者 ヘイル, ジェフリー・ジェイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５ - ０９０７、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・１２６

(72)発明者 リンチ, クリストファー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５ - ０９０７、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・１２６

(72)発明者 ミルズ, サンダー・ジイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５ - ０９０７、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・１２６

(72)発明者 ニューウェイ, ウィリアム・エドワード, ザ・サード

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５ - ０９０７、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・１２６

(72)発明者 トス, レスリー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５ - ０９０７、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・１２６

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB06 CC58 CC75 CC92 DD12 DD58 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC71 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 MA01

MA04 NA14 ZA02 ZA33 ZA45 ZA55 ZA59 ZA61 ZA67 ZA68

ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB11

ZB13 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35