

(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2016-509604

(P2016-509604A)

(43) 公表日 平成28年3月31日(2016.3.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 229/08 (2006.01)	C07C 229/08 CSP	4C054
A61K 31/198 (2006.01)	A61K 31/198	4C069
A61K 31/197 (2006.01)	A61K 31/197	4C084
C07D 205/04 (2006.01)	C07D 205/04	4C086
A61K 31/397 (2006.01)	A61K 31/397	4C206
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-555428 (P2015-555428)	(71) 出願人	398050098
(86) (22) 出願日	平成26年1月29日 (2014.1.29)		バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年9月28日 (2015.9.28)		Biogen MA Inc.
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/013591		アメリカ合衆国02142 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート250番
(87) 国際公開番号	W02014/120764	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開日	平成26年8月7日 (2014.8.7)		弁理士 小野 新次郎
(31) 優先権主張番号	61/757, 952	(74) 代理人	100075270
(32) 優先日	平成25年1月29日 (2013.1.29)		弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100101373
(31) 優先権主張番号	61/865, 846		弁理士 竹内 茂雄
(32) 優先日	平成25年8月14日 (2013.8.14)	(74) 代理人	100118902
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 修
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 S1P調節剤

(57) 【要約】

式(I)の化合物は、1つ以上のS1P受容体の活性を調節することができる。スフィンゴシン1-リン酸(S1P)は、内皮細胞分化遺伝子(EDG)受容体ファミリーのうちの5種類、即ちS1P1、S1P2、S1P3、S1P4、及びS1P5(旧称EDG1、EDG5、EDG3、EDG6、及びEDG8)を刺激することによって様々な細胞応答を引き起こすリゾリン脂質メディエーターである。EDG受容体はGタンパク質共役受容体(GPCR)であって、刺激を受けると、ヘテロ三量体Gタンパク質のアルファ(Gα)サブユニット及びベータ-ガンマ(Gβγ)二量体を活性化させることによって、セカンドメッセンジャーシグナルを伝達する。

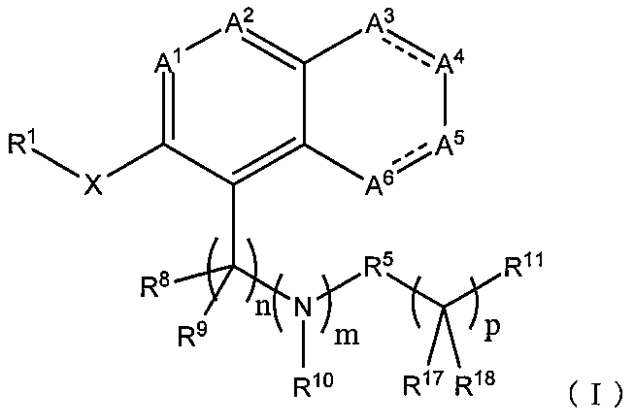
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

X は O、S(O)_r、NR^{1 2}、C(O)、または CH₂ であり；A¹ は CR² または N であり；A² は CR³ または N であり；A³、A⁴、A⁵、及び A⁶ はそれぞれ互いに独立して CR²、C(R²)₂、N、または NR^{1 9} であり；

20

「 - - - - - 」は二重結合または単結合を示し；

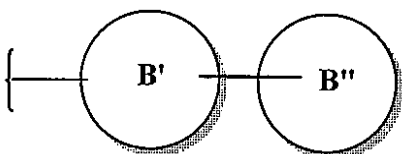
R¹ は C₆₋₂₀ アルキル、C₃₋₁₄ カルボシクリル、3員環～15員環ヘテロシクリル、C₆₋₁₀ アリール、または5員環～14員環ヘテロアリールであり、前記ヘテロシクリル及び前記ヘテロアリールは、互いに独立してN、S、またはOより選択される1～10のヘテロ原子を含み、R¹ は1～6の互いに独立して選択されるR⁶で置換されてもよく；R² 及び R³ は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₃₋₈ シクロアルキル、C₃₋₈ ハロシクロアルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₃₋₈ シクロアルコキシ、C₃₋₈ ハロシクロアルコキシ、C₁₋₆ アルカノイル、アミノ、N-(C₁₋₆ アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁₋₆ アルキル)アミノ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₁₋₆ アルカノイルオキシ、カルバモイル、N-(C₁₋₆ アルキル)カルバモイル、N,N-ジ-(C₁₋₆ アルキル)カルバモイル、C₁₋₆ アルキルアミド、メルカプト、C₁₋₆ アルキルチオ、C₁₋₆ アルキルスルホニル、スルファモイル、N-(C₁₋₆ アルキル)スルファモイル、N,N-ジ-(C₁₋₆ アルキル)スルファモイル、及びC₁₋₆ アルキルスルホンアミドからなる群より選択され；

30

R⁵ は、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₈ カルボシクリル、3員環～8員環ヘテロシクリル、C₆₋₁₀ アリール、5員環～10員環ヘテロアリール、6～12の環員を含む架橋環構造、5～14の環員を含むスピロ環構造；または次の式：

40

【化 2】

(式中、B' 及び B'' は、互いに独立して、単環式 C₃₋₈ カルボシクリル、単環式 3員環～8員環ヘテロシクリル、フェニル、または5員環～6員環ヘテロアリールからなる群より選択され；R⁵ は1～4の互いに独立して選択されるR⁷で置換されてもよい)

50

で表される二環式環構造であり；

R^6 は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、及びトリ- (C_{1-6} アルキル) シリルからなる群より選択され；または同じ炭素原子に結合する2つの R^6 は、 C_{3-8} スピロシクロアルキルまたは3員環~8員環スピロヘテロシクロアルキルを形成してもよく；

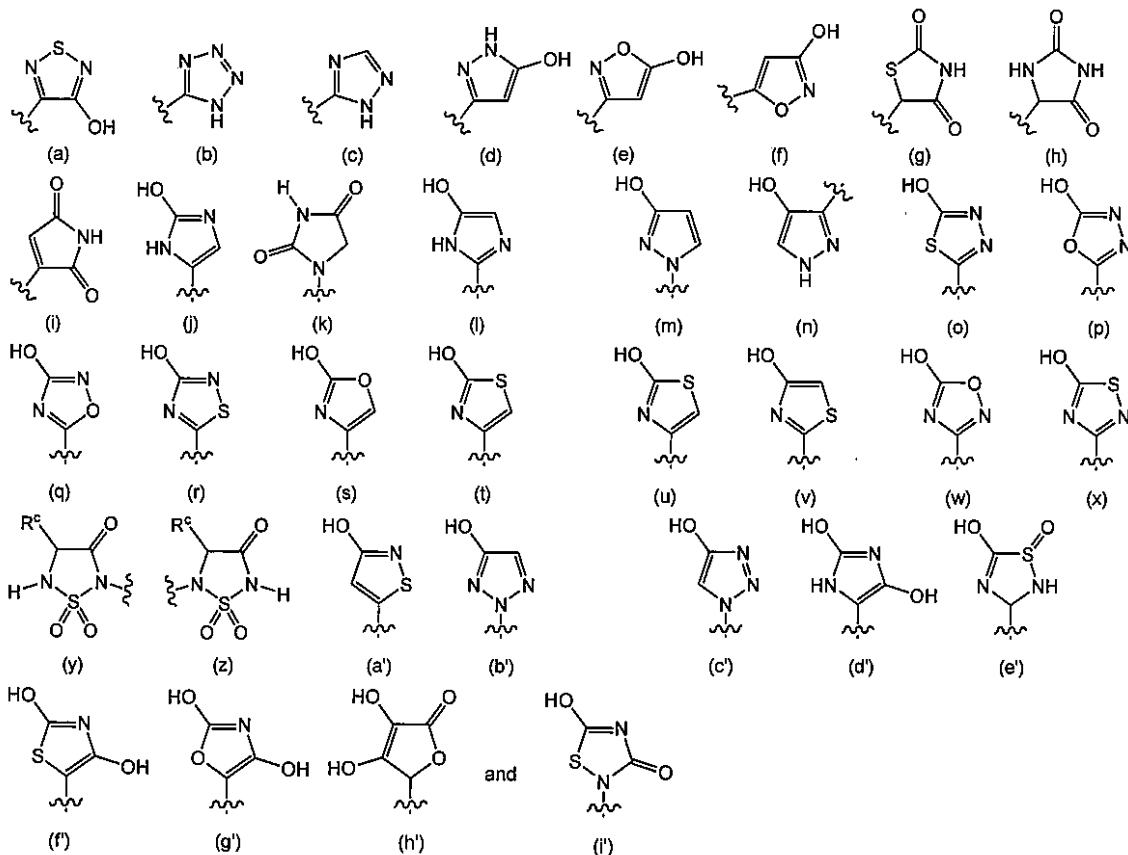
R^7 は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ハロシクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{3-8} ハロシクロアルコキシ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-S(O)_rR^a$ 、または $-N(R^a)S(O)_2R^b$ であり；

R^8 及び R^9 は、それぞれ互いに独立して水素、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル、または C_{2-6} アルケニルであり；または R^8 及び R^9 は、それらが結合している炭素と一緒に $-C(=O)-$ 、 C_{3-8} スピロシクロアルキル、または3員環~8員環スピロヘテロシクロアルキルであり；

R^{10} 及び R^{12} は、それぞれ互いに独立して水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{11} は、 $-OH$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2OR^{15}$ 、 $-C(O)NHC(O)R^{15}$ 、 $-Si(O)OH$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-O-P(O)(OR^{15})_2$ 、 $-P(O)(OR^{15})_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NHC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NHCN$ 、またはヘテロアリール若しくは式 (a) ~ (i') ；

【化3】



からなる群より選択されるヘテロシリルであり；

R^{15} は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル

、 C_{6-10} アリール、5員環～14員環ヘテロアリール、及び3員環～15員環ヘテロシクリルからなる群より選択され；前記ヘテロアリールまたは前記ヘテロシクリルは、互いに独立してO、N、またはSより選択される1～10のヘテロ原子を含み； R^{15} は、互いに独立してハロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、N-(C_{1-4} アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C_{1-4} アルキル)アミノ、カルバモイル、N-(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、N,N-ジ-(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、 C_{1-4} アルキルアミド、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、スルファモイル、N-(C_{1-4} アルキル)スルファモイル、及びN,N-(C_{1-4} ジアルキル)-スルファモイルからなる群より選択される1～3の置換基で置換されてもよく；

R^{16} は R^{15} であるか；2つの R^{16} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5員環～14員環ヘテロアリールまたは3員環～15員環ヘテロシクリルを形成し；前記ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、互いに独立してO、N、またはSより選択される1～10のヘテロ原子を含み；前記ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、互いに独立してハロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、N-(C_{1-4} アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C_{1-4} アルキル)アミノ、カルバモイル、N-(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、N,N-ジ-(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、 C_{1-4} アルキルアミド、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、スルファモイル、N- C_{1-4} アルキルスルファモイル、及びN,N-(C_{1-4} ジアルキル)-スルファモイルからなる群より選択される1～3の置換基で置換されてもよく；

R^{17} 及び R^{18} は、それぞれ存在ごとに、それぞれ互いに独立して水素、ハロ、または C_{1-4} ハロアルキルであり；

R^{19} は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、水素、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ハロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、N,N-ジ-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、スルファモイル、N-(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、及びN,N-ジ-(C_{1-6} アルキル)スルファモイルからなる群より選択され；

R^a 及び R^b は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、または C_{3-8} ハロシクロアルキルであり；

R^c は水素または C_{1-4} アルキルであり；

mは0または1であり、但し、mが0である場合には R^5 は少なくとも1つの窒素を含み；

nは1～6の整数であり；

pは0、または1～6の整数であり；及び

rは、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、0、1、または2であり；

但し、前記化合物は、

2-(((2-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン-1-イル)メチル)アミノ)酢酸メチル；

2-(((2-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン-1-イル)メチル)アミノ)酢酸；

4-(((2-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン-1-イル)メチル)アミノ)ブタン酸；

1-((2-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン-1-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボン酸メチル；

1-((2-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン-1-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボン酸；

3-(((2-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチル

10

20

30

40

50

ナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)プロパン酸エチル ;

3 - (((2 - ((4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)プロパン酸 ;

1 - ((2 - ((4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナ
フタレン - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル ; または

1 - ((2 - ((4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナ
フタレン - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸でない]

で表される化合物またはその薬剂的に許容できる塩。

【請求項 2】

R³ が、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、またはシアノである、請求
項 1 に記載の化合物またはその薬剂的に許容できる塩。 10

【請求項 3】

R⁵ が、- (C R^{1 7} R^{1 8})_p - R⁷ で置換され、1 ~ 3 の互いに独立して選択され
る R^{1 1} で置換される、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬剂的に許容できる
塩。

【請求項 4】

R¹ が、1 ~ 3 の互いに独立して選択される R⁶ で置換されるシクロヘキシルである、
請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剂的に許容できる塩。

【請求項 5】

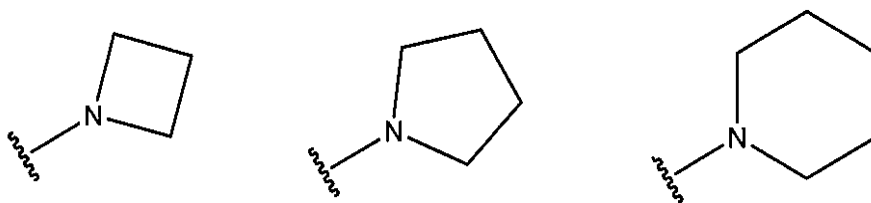
m が 1 であり、R⁵ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の
化合物またはその薬剂的に許容できる塩。 20

【請求項 6】

m が 0 であり、及び

R⁵ が

【化 4】



30

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剂的
に許容できる塩。

【請求項 7】

R⁷ が COOH である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剂的
に許容できる塩。

【請求項 8】

A¹ が C R² であり、A² が C R³ である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合
物またはその薬剂的に許容できる塩。

【請求項 9】

A⁴ 及び A⁶ が、それぞれ互いに独立して C R² である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項
に記載の化合物またはその薬剂的に許容できる塩。 40

【請求項 10】

A² は C R³ であり、A¹、A³、A⁴、A⁵、及び A⁶ のそれぞれは互いに独立して
C R² である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剂的に許容でき
る塩。

【請求項 11】

X が O である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剂的に許容
できる塩。

【請求項 12】

50

- 2 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) 酢酸 ;
- 4 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) ブタン酸 ;
- 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 ;
- 3 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) プロパン酸 ;
- 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 ; 10
- 3 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - ヨードナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) プロパン酸 ;
- 1 - ((2 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 4 - (((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) パイシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸 ;
- 3 - (((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) シクロブタンカルボン酸 ;
- 4 - (((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) シクロヘキサンカルボン酸 ; 20
- 3 - (((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) シクロペンタンカルボン酸 ;
- 2 - (1 - ((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) 酢酸 ;
- 2 - (1 - ((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - イル) 酢酸 ;
- 2 - (1 - ((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) 酢酸 ;
- 1 - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ; 30
- 1 - ((4 - メチル - 2 - ((トランス - 4 - (tert - ペンチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((4 - メチル - 2 - ((トランス - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((4 - メチル - 2 - (スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((4 - メチル - 2 - (スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((2 - ((シス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ; 40
- 1 - ((4 - メチル - 2 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((2 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((4 - メチル - 2 - ((シス - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((4 - メチル - 2 - ((トランス - 4 - (トリメチルシリル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((4 - メチル - 2 - ((シス - 4 - (トリメチルシリル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ; 50

シ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - ヨードナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - クロロナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(R) - 1 - ((6 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 8 - メチルナフタレン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;

(S) - 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 ; 及び

1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

からなる群より選択される化合物またはその薬剂的に許容できる塩。

【請求項 13】

薬剂的に許容できる担体または賦形剤と、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剂的に許容できる塩とを含む医薬組成物。

【請求項 14】

哺乳動物で S 1 P 活性によって媒介される状態の症状の予防、治療、または軽減方法であって、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を前記哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 15】

前記状態が、多発性硬化症、自己免疫性疾患、慢性炎症性障害、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植拒絶反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、紅斑性狼瘡、乾癬、虚血再灌流障害、固形腫瘍、腫瘍転移、血管形成関連疾患、血管疾患、疼痛状態、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、非インスリン依存性糖尿病、肺の線維症、または哺乳動物の肺の悪性腫瘍からなる群より選択される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記状態が多発性硬化症である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記状態が関節リウマチである、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

副腎皮質ステロイド、気管支拡張薬、抗喘息薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬、免疫抑制薬、代謝拮抗薬、免疫調節剤、乾癬治療薬、及び抗糖尿病薬からなる群より選択される 1 つ以上の薬物の有効量を前記哺乳動物に投与することをさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

哺乳動物における慢性疼痛の予防、治療、または軽減方法であって、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を前記哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 20】

前記慢性疼痛が炎症性疼痛である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記慢性疼痛が神経障害性疼痛である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

脱ミエリン化障害の症状の予防、治療、または軽減方法であって、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を前記哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

10

20

30

40

50

【請求項 2 3】

前記脱ミエリン化障害が、多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害（CIDP）、横断性脊髄炎、視神経炎；脊髄損傷等の傷害による脱ミエリン化、外傷性脳損傷、脳卒中、急性虚血性視神経症または他の虚血、脳性麻痺、糖尿病神経障害、ベル麻痺、放射線療法後傷害、橋中心髄鞘融解（CPM）、シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）、シェーグレン・ラルソン症候群、レフサム病、クラッペ病、カナパン病、アレキサンダー病、フリードライヒ失調症、ペリツェウス・メルツバッハ病、バッセン・コーンツヴァイク症候群、異染性白質ジストロフィー（MLD）、副腎白質ジストロフィー、悪性貧血による神経障害、進行性多巣性白質脳症（PML）、ライム病、未治療梅毒による脊髄癆、慢性アルコール症による毒物曝露、化学療法、有機リン酸類への曝露、B12欠乏症、銅欠乏、ビタミンE欠乏症、三叉神経痛、及びマルキアファ・ヴァ・ピニャミ病からなる群より選択される、請求項 2 2 に記載の方法。

10

【請求項 2 4】

神経変性障害または認知障害の症状の予防、治療、または軽減方法であって、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤的に許容できる塩の有効量を前記哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 2 5】

前記神経変性障害または認知障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、脊髄小脳失調症、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）、ALS、及びAIDS認知症からなる群より選択される、請求項 2 4 に記載の方法。

20

【請求項 2 6】

前記神経変性障害または認知障害が、アルツハイマー病、ALS、及びAIDS認知症からなる群より選択される、請求項 2 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本願は、2013年8月14日出願の米国仮出願第61/865,846号及び2013年1月29日出願の米国仮出願第61/757,952号の優先権を主張し、これらの各文献はその全体が参照により本明細書に援用される。

30

【0002】

技術分野

本発明は、S1P調節剤である化合物と、かかる化合物の作製方法及び使用方法とに関する。

【背景技術】

【0003】

スフィンゴシン1-リン酸（S1P）は、内皮細胞分化遺伝子（EDG）受容体ファミリーのうちの5種類、即ちS1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄、及びS1P₅（旧称EDG1、EDG5、EDG3、EDG6、及びEDG8）を刺激することによって様々な細胞応答を引き起こすリゾリン脂質メディエーターである。EDG受容体はGタンパク質共役受容体（GPCR）であって、刺激を受けると、ヘテロ三量体Gタンパク質のアルファ（G_α）サブユニット及びベータ-ガンマ（G_{βγ}）二量体を活性化させることによって、セカンドメッセンジャーシグナルを伝達する。これらの受容体は50~55%のアミノ酸配列同一性を共有し、他の3種の構造的に関連するリゾホスファチジン酸（LPA）受容体、即ちLPA₁、LPA₂、及びLPA₃（旧称EDG2、EDG4、及びEDG7）とクラスターをつくる。

40

【0004】

S1P受容体を標的とするアゴニストについての最近の研究開発により、生理的恒常性でのこうしたシグナル伝達系の果たす役割に関して知見が得られている。例えば、リン酸

50

化に伴う免疫調節剤である FTY720 (2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオール)は、5種の S1P 受容体のうちの4種(即ち、S1P₁、S1P₃、S1P₄、及び S1P₅) についてのアゴニストであり、S1P 受容体活性に影響を与えることはリンパ球トラフィッキングに影響を与えることを明らかにした。特に、S1Pタイプ4受容体(S1P₄)は主に白血球の中に発現し、具体的には、S1P₄は、エフェクターサイトカインの伝達及び分泌を阻害することによってS1Pの免疫抑制効果を媒介し、同時に、抑制サイトカインIL-10の分泌を向上させる。例えば、Wang, W. et al., (2005) FASEB J. 19(12): 1731-3を参照されたく、なお、この文献はその全体が参照により本明細書に援用される。

10

【0005】

S1Pタイプ5受容体(S1P₅)はほとんどが白質路、即ちオリゴデンドロサイト前駆体細胞(OPC)で発現され、続いてミエリン化成熟オリゴデンドロサイトで発現される。中枢神経系の中でOPCは、限られた室周囲胚において発生し、発達中の白質へ遊走し、ここでそれは分化して軸索の周りにミエリン鞘を形成するが、軸索はミエリン鞘を絶縁し、電気インパルスの電導速度を向上させる。S1P₅受容体へのS1Pの結合は、コラプシン応答媒介タンパク質(CRMP2)のリン酸化が関係してくるRhoキナーゼ依存経路を通るOPCの運動に対して負の制御因子であることが明らかになっている。しかしながら、成熟オリゴデンドロサイトでは、S1P₅受容体へのS1Pの結合は、Aktシグナル伝達経路を通して細胞生存の増加が媒介されるという結果になる。(Novgorodov, A. et al., (2007) FASEB J, 21: 1503-1514及びJailiard, et al., The Journal of Neuroscience (2005), 25(6): 1459-1469、これら文献の両方ともその全体が参照により本明細書に援用される。)このデータは、S1P₅受容体がミエリン化の制御に関与していることを示唆する。

20

【0006】

多くの疾患または障害は、多くの理由で起こり得る中枢神経系または末梢神経系の脱ミエリン化が関係しているが、その理由とは例えば、多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害(CIDP)、横断性脊髄炎、及び視神経炎等における免疫機能障害；脊髄損傷、外傷性脳損傷、脳卒中、急性虚血性視神経症、または他虚血、脳性麻痺、神経障害(糖尿病、慢性腎不全、甲状腺機能低下、肝不全、または神経圧迫(例えば、ベル麻痺におけるもの)による神経障害等)、放射線療法後傷害、及び橋中心髄鞘融解(CPM)等の傷害に起因する脱ミエリン化；シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、シェーグレン・ラルソン症候群、レフサム病、クラッペ病、カナバン病、アレキサンダー病、フリードライヒ失調症、ペリツェウス・メルツバッハー病、バッセン・コーンツヴァイク症候群、異染性白質ジストロフィー(MLD)、副腎白質ジストロフィー、及び、悪性貧血による神経障害等、遺伝性疾患；進行性多巣性白質脳症(PML)、ライム病、または、未治療梅毒による脊髄癆等、ウイルス感染症；慢性アルコール症(マルキアファーフア・ビニャミ病の考えられる原因)、化学療法、または、有機リン酸類等の化学薬品への曝露による毒物曝露；またはビタミンB12欠乏症、ビタミンE欠乏症、及び銅欠乏症等の食事性欠乏症である。他の脱ミエリン化障害は、三叉神経痛、マルキアファーフア・ビニャミ病、及びベル麻痺等、不明な原因または複合的な原因による場合がある。自己免疫機能障害によって引き起こされる脱ミエリン化障害の治療に対して実際に成功する一つの方法は、患者を免疫調節薬で治療することによって脱ミエリン化の程度を抑えようとするのであった。しかしながら、この方法は典型的に、これらの患者における障害の発症を単に引き延ばすだけで、回避することはしなかった。他の原因による脱ミエリン化に罹った患者には治療の選択肢はさらに少なかった。したがって、脱ミエリン化疾患または障害に罹った患者のために新規な治療方法を開発する必要性が存在する。

30

40

【0007】

50

さらに、スフィンゴ脂質代謝の変化が認知疾患及び神経変性疾患の一因となっていることが明らかとなっている。アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、及び後天性免疫不全症候群（AIDS）認知症に罹った患者の脳は、認知の正常な個人に比べて、セラミド及びスフィンゴシンが高く、S1Pが低くなっていることが観察されている。アルツハイマー病に罹った患者では、セラミド合成及びS1P分解を担う遺伝子が上方制御され、一方、S1P合成を担う遺伝子は、認知の正常な個人と同じままであることが明らかとなっている（Mielke, M. M. and Lyketsos, C. G., *Neuromolecular Med.* (2010), 12(4): 331-340)。このデータは、高いセラミドと低いS1Pが神経変性疾患の顕著な特徴であることを示唆する。

10

【0008】

セラミドは、アポトーシス促進性であることが明らかとなっているが、S1P受容体へのS1Pの結合は、アポトーシスへの耐性、細胞の遊走及び分裂の増加、並びにオリゴデンドロサイトの分化及び生存に関連してきた。セラミドとS1Pのバランスを、S1Pの媒介による細胞生存に有利とし、セラミドの媒介による細胞死を防ぐように転換できる化合物、または脳内のS1Pの活性を擬することができる化合物があれば、神経変性障害及び認知障害を治療する上で有益であるものと期待される。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、S1P5受容体活性を調節する化合物に関する。脱ミエリン化障害においては、再ミエリン化が脱ミエリン化の後で起こり得、機能回復に寄与し得る。再ミエリン化は、ミエリン化細胞に分化したOPCによって媒介される。OPCのS1P5受容体活性、及び成熟ミエリン化細胞を調節する化合物は、脱ミエリン化疾患及び障害における機能回復につながる再ミエリン化を刺激する上で有用であり得る。さらに、S1P5受容体は中枢神経系においてほとんどがオリゴデンドロサイト上及び神経細胞上で発現されるため、S1P5調節因子は、脳におけるセラミドとS1PのバランスをS1Pの媒介による生存に有利に転換すること、及び/または脳におけるS1Pの活性を擬することによって、神経変性疾患及び認知疾患の治療上有益であり得る。

20

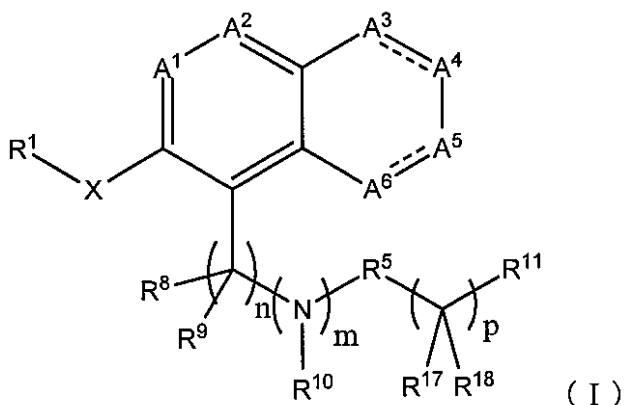
【0010】

一態様では、化合物は式(I)：

30

【0011】

【化1】



40

(I)

【0012】

で表されるものまたはその薬剂的に許容できる塩であり、式中：

【0013】

XはO、S(O)_r、NR^{1 2}、C(O)、またはCH₂であってもよい。

【0014】

A¹はCR²またはNであってもよい。

50

【0015】

A²はCR³またはNであってもよい。

【0016】

A³、A⁴、A⁵、及びA⁶はそれぞれ互いに独立してCR²、C(R²)₂、N、またはNR¹⁹であってもよい。

【0017】

「 - - - - - 」は二重結合または単結合を示し得る。

【0018】

R¹はC₆₋₂₀アルキル、C₃₋₁₄カルボシクリル、3員環~15員環ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、または5員環~14員環ヘテロアリールであってもよく、上記ヘテロシクリル及びヘテロアリールは、互いに独立してN、S、またはOより選択される1~10のヘテロ原子を含むことができ、R¹は1~6の互いに独立して選択されるR⁶で置換されてもよい。

10

【0019】

R²及びR³は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈ハロシクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₃₋₈シクロアルコキシ、C₃₋₈ハロシクロアルコキシ、C₁₋₆アルカノイル、アミノ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁₋₆アルキル)アミノ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルカノイルオキシ、カルバモイル、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、N,N-ジ-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、C₁₋₆アルキルアミド、メルカプト、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルホニル、スルファモイル、N-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、N,N-ジ-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、及びC₁₋₆アルキルスルホンアミドからなる群より選択することができる。

20

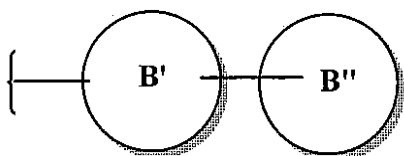
【0020】

R⁵は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈カルボシクリル、3員環~8員環ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、5員環~10員環ヘテロアリール、6~12の環員を含む架橋環構造、5~14の環員を含むスピロ環構造、または次の式で表される二環式環構造であってもよく、

30

【0021】

【化2】



【0022】

式中、B'及びB''は、互いに独立して、単環式C₃₋₈カルボシクリル、単環式3員環~8員環ヘテロシクリル、フェニル、または5員環~6員環ヘテロアリールからなる群より選択することができる；R⁵は1~4の互いに独立して選択されるR⁷で置換されてもよい。

40

【0023】

R⁶は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、及びトリ-(C₁₋₆アルキル)シリルからなる群より選択することができる；または同じ炭素原子に結合する2つのR⁶は、C₃₋₈スピロシクロアルキルまたは3員環~8員環スピロヘテロシクロアルキルを形成してもよい。

【0024】

R⁷は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ

50

、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ハロシクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{3-8} ハロシクロアルコキシ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-S(O)_rR^a$ 、または $-N(R^a)S(O)_2R^b$ であってもよい。

【0025】

R^8 及び R^9 は、それぞれ互いに独立して水素、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル、または C_{2-6} アルケニルであってもよく；または R^8 及び R^9 は、それらが結合している炭素と一緒に $-C(=O)-$ 、 C_{3-8} スピロシクロアルキル、または 3員環～8員環スピロヘテロシクロアルキルである。

【0026】

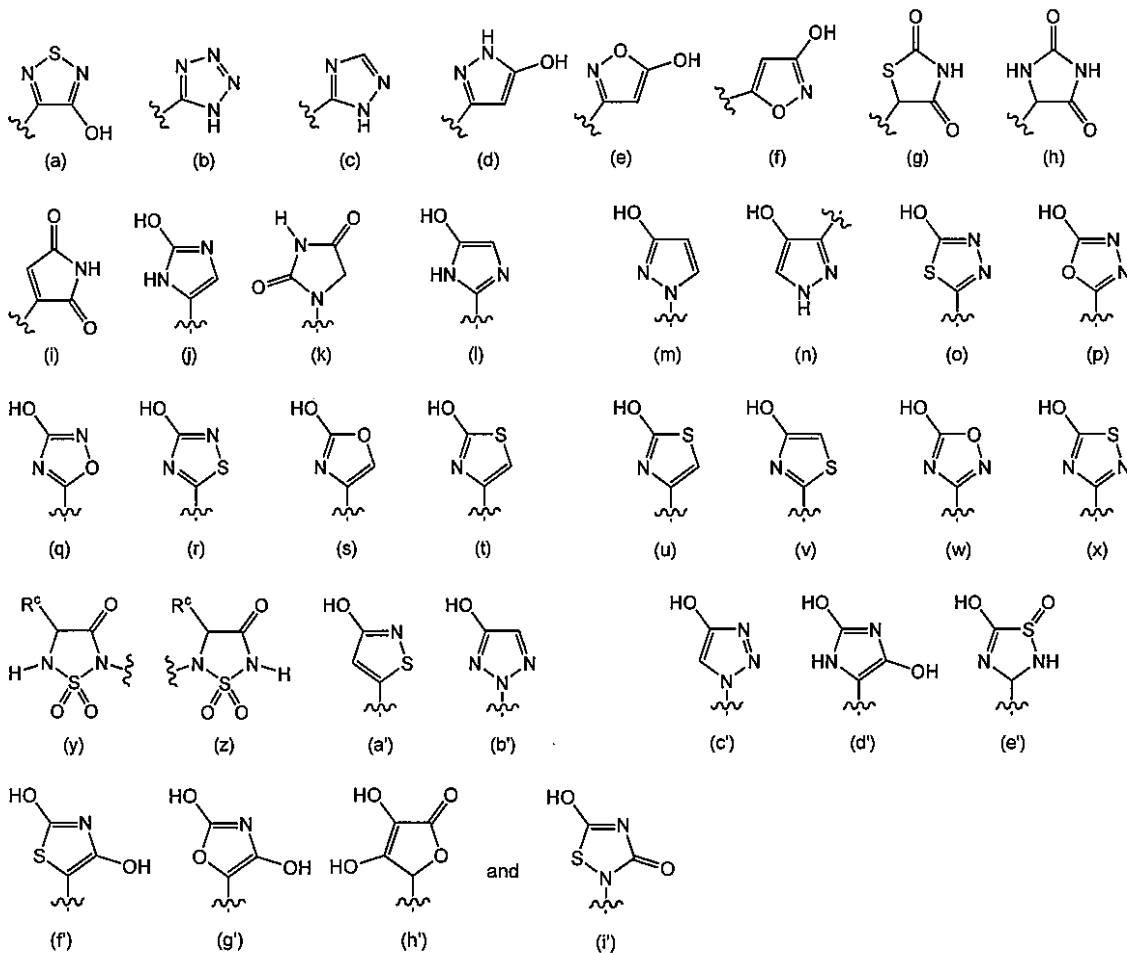
R^{10} 及び R^{12} は、それぞれ互いに独立して水素または C_{1-6} アルキルであってもよい。

【0027】

R^{11} は、 $-OH$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2OR^{15}$ 、 $-C(O)NHC(O)R^{15}$ 、 $-Si(O)OH$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-O-P(O)(OR^{15})_2$ 、 $-P(O)(OR^{15})_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NHC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NHCN$ 、またはヘテロアリアル若しくは式 (a)～(i')：

【0028】

【化3】



【0029】

からなる群より選択されるヘテロシクリルであってもよい。

10

20

30

40

50

【0030】

R¹⁵は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、水素、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリアル、5員環~14員環ヘテロアリアル、及び3員環~15員環ヘテロシクリルからなる群より選択することができ；前記ヘテロアリアルまたはヘテロシクリルは、互いに独立してO、N、またはSより選択される1~10のヘテロ原子を含むことができ；R¹⁵は、互いに独立してハロ、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、N-(C₁₋₄アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁₋₄アルキル)アミノ、カルバモイル、N-(C₁₋₄アルキル)カルバモイル、N,N-ジ-(C₁₋₄アルキル)カルバモイル、C₁₋₄アルキルアミド、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₁₋₄アルキルスルホンアミド、スルファモイル、N-(C₁₋₄アルキル)スルファモイル、及びN,N-(C₁₋₄ジアルキル)-スルファモイルからなる群より選択される1~3の置換基で置換されてもよい。

10

【0031】

R¹⁶はR¹⁵であってもよく、あるいは、2つのR¹⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5員環~14員環ヘテロアリアルまたは3員環~15員環ヘテロシクリルを形成することができ、そのヘテロアリアルまたはヘテロシクリルは、互いに独立してO、N、またはSより選択される1~10のヘテロ原子を含むことができ；そのヘテロアリアルまたはヘテロシクリルは、互いに独立してハロ、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、N-(C₁₋₄アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁₋₄アルキル)アミノ、カルバモイル、N-(C₁₋₄アルキル)カルバモイル、N,N-ジ-(C₁₋₄アルキル)カルバモイル、C₁₋₄アルキルアミド、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₁₋₄アルキルスルホンアミド、スルファモイル、N-C₁₋₄アルキルスルファモイル、及びN,N-(C₁₋₄ジアルキル)-スルファモイルからなる群より選択される1~3の置換基で置換されてもよい。

20

【0032】

R¹⁷及びR¹⁸は、それぞれ存在ごとに、それぞれ互いに独立して水素、ハロ、またはC₁₋₄ハロアルキルであってもよい。

【0033】

R¹⁹は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、水素、カルボキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈ハロシクロアルキル、C₁₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、N,N-ジ-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、スルファモイル、N-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、及びN,N-ジ-(C₁₋₆アルキル)スルファモイルからなる群より選択することができる。

30

【0034】

R^a及びR^bは、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、またはC₃₋₈ハロシクロアルキルであってもよい。

【0035】

R^cは水素またはC₁₋₄アルキルである。

40

【0036】

mは0または1であってもよく、但し、mが0である場合にはR⁵は少なくとも1つの窒素を含むことができる。

【0037】

nは1~6の整数であってもよい。

【0038】

pは0、または1~6の整数であってもよい。

【0039】

rは、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、0、1、または2であってもよい。

50

【0040】

化合物は以下ではない：

2 - (((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) 酢酸メチル；

2 - (((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) 酢酸；

4 - (((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) ブタン酸；

1 - ((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸メチル；

1 - ((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸；

3 - (((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) プロパン酸エチル；

3 - (((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) プロパン酸；

1 - ((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル；または

1 - ((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸。

【0041】

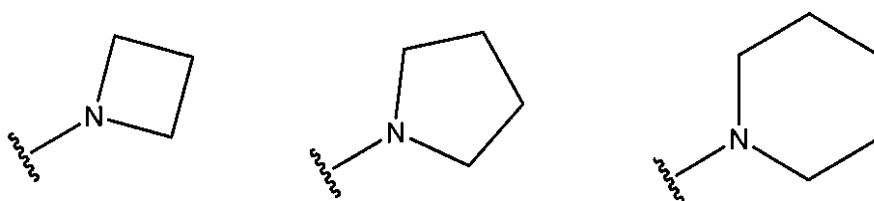
いくつかの実施形態では、 R^3 はハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ま
たはシアノであってもよい。 R^5 は $-(CR^{17}R^{18})_p-R^7$ で置換することができ
、1~3の互いに独立して選択される R^{11} で置換してもよい。 R^1 は、1~3の互いに
独立して選択される R^6 で置換することができるシクロヘキシルであってもよい。 m は1
であってもよく、 R^5 は C_{1-6} アルキルであってもよい。

【0042】

いくつかの実施形態では、 m は0であってもよく、 R^5 は、

【0043】

【化4】



【0044】

からなる群より選択することができる。

【0045】

いくつかの実施形態では、 R^7 は $COOH$ であってもよい。 A^1 は CR^2 であってもよ
く、 A^2 は CR^3 であってもよい。 A^4 及び A^6 はそれぞれ互いに独立して CR^2 であ
ってもよい。

【0046】

いくつかの実施形態では、 A^2 は CR^3 であってもよく、 A^1 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、及
び A^6 のそれぞれは互いに独立して CR^2 であってもよい。

【0047】

いくつかの実施形態では、 X は O であってもよい。

【0048】

他の態様では、化合物は以下からなる群より選択することができる：

2 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ

10

20

30

40

50

-) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)酢酸 ;
 4 - (((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ
) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)ブタン酸 ;
 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ)
 - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アゼチジン - 3 - カルボン酸 ;
 3 - (((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ
) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)プロパン酸 ;
 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ)
 - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;
 3 - (((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ 10
) - 4 - ヨードナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)プロパン酸 ;
 1 - ((2 - (トランス - 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 4 - メチル
 ナフタレン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 4 - (((2 - ((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) -
 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)バイシクロ [2 . 2 . 2] オクタン
 - 1 - カルボン酸 ;
 3 - (((2 - ((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) -
 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)シクロブタンカルボン酸 ;
 4 - (((2 - ((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) -
 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)シクロヘキサカルボン酸 ; 20
 3 - (((2 - ((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) -
 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)シクロペンタンカルボン酸 ;
 2 - (1 - ((2 - ((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ
) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - イル)酢酸 ;
 2 - (1 - ((2 - ((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ
) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アゼチジン - 3 - イル)酢酸 ;
 2 - (1 - ((2 - ((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ
) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - イル)酢酸 ;
 1 - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)
 ピペリジン - 4 - カルボン酸 ; 30
 1 - ((4 - メチル - 2 - ((トランス - 4 - (t e r t - ペンチル)シクロヘキシル
)オキシ)ナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - ((4 - メチル - 2 - ((トランス - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフ
 タレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - ((4 - メチル - 2 - (スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イルオキシ)ナフタレン -
 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - ((4 - メチル - 2 - (スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イルオキシ)ナフタレ
 ン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - ((2 - ((シス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メ
 チルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ; 40
 1 - ((4 - メチル - 2 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン
 - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - ((2 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン
 - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - ((4 - メチル - 2 - ((シス - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレ
 ン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - ((4 - メチル - 2 - ((トランス - 4 - (トリメチルシリル)シクロヘキシル)
 オキシ)ナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - ((4 - メチル - 2 - ((シス - 4 - (トリメチルシリル)シクロヘキシル)オキ
 シ)ナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ; 50

1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル)ナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - ヨードナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - クロロナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(R) - 1 - ((6 - ((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 8 - メチルナフタレン - 2 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;

(S) - 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 ; 及び

1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

またはその薬剂的に許容できる塩。

【 0 0 4 9 】

他の態様では、医薬組成物は、薬剂的に許容できる担体または賦形剤、及び式 (I) による化合物またはその薬剂的に許容できる塩を含む。

【 0 0 5 0 】

他の態様では、哺乳動物において S 1 P 活性、例えば S 1 P 5 活性によって媒介される状態の症状の予防、治療、または軽減方法は、哺乳動物に式 (I) による化合物またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を投与することを含む。

【 0 0 5 1 】

一実施形態では、状態とは、多発性硬化症、自己免疫性疾患、慢性炎症性障害、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植拒絶反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、紅斑性狼瘡、乾癬、虚血再灌流障害、固形腫瘍、腫瘍転移、血管形成関連疾患、血管疾患、疼痛状態、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、非インスリン依存性糖尿病、肺の線維症、または哺乳動物の肺の悪性腫瘍からなる群より選択することができる。他の実施形態では、状態は関節リウマチであり得る。

【 0 0 5 2 】

他の実施形態では、本発明は、哺乳動物における脱ミエリン化障害の症状の予防、治療、または軽減方法は、哺乳動物に式 (I) による化合物またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を投与することを含む。一実施形態では、脱ミエリン化障害は免疫機能障害によって引き起こされ、多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害 (C I D P)、横断性脊髄炎、及び視神経炎からなる群より選択される。他の実施形態では、脱ミエリン化障害は、脊髄損傷等の傷害、外傷性脳損傷、脳卒中、急性虚血性視神経症または他の虚血、脳性麻痺、神経障害 (例えば、糖尿病、慢性腎不全、甲状腺機能低下、肝不全、または神経圧迫 (例えば、ベル麻痺におけるもの) による神経障害)、放射線療法後傷害、及び橋中心髄鞘融解 (C P M) に起因する。他の実施形態では、脱ミエリン化障害は、シャルコー・マリー・トゥース病 (C M T)、シェーグレン・ラ

ルソン症候群、レフサム病、クラッペ病、カナバン病、アレキサンダー病、フリードライヒ失調症、ペリツェウス・メルツパッハー病、パッセン・コーンツヴァイク症候群、異染性白質ジストロフィー (M L D)、副腎白質ジストロフィー、及び、悪性貧血による神経障害等、遺伝性疾患である。他の実施形態では、脱ミエリン化障害は、進行性多巣性白質脳症 (P M L)、ライム病、または、未治療梅毒による脊髄癆等、ウイルス感染症である。他の実施形態では、脱ミエリン化障害は、慢性アルコール症 (マルキアファーヴァ・ビニャミ病の考えられる原因)、化学療法、または、有機リン酸類等の化学薬品への曝露による毒物曝露に起因する。他の実施形態では、脱ミエリン化障害は、ビタミン B 1 2 欠乏症、ビタミン E 欠乏症、または銅欠乏症等の食事性欠乏症に起因する。他の実施形態では、脱ミエリン化障害は、三叉神経痛、マルキアファーヴァ・ビニャミ病、及びベル麻痺等

10

20

30

40

50

、不明な原因または複合的な原因による場合がある。一具体的実施形態では、脱ミエリン化障害は多発性硬化症である。

【0053】

他の実施形態では、本発明は、神経変性疾患または認知疾患の症状の予防、治療、または軽減方法に関する。一実施形態では、神経変性疾患または認知疾患は、アルツハイマー病、ALS、またはAIDS認知症である。

【0054】

本方法はさらに、以下からなる群より選択される1つ以上の薬物の有効量を前述の哺乳動物に投与することを含むことができる：副腎皮質ステロイド、気管支拡張薬、抗喘息薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬、免疫抑制薬、代謝拮抗薬、免疫調節剤、乾癬治療薬、及び抗糖尿病薬。

10

【0055】

他の態様では、哺乳動物における慢性疼痛の予防、治療、または軽減方法は、式(I)による化合物またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を前述の哺乳動物に投与することを含む。

【0056】

慢性疼痛は炎症性疼痛であってもよい。慢性疼痛は神経障害性疼痛であってもよい。

【0057】

他の特徴または利点は、以下のいくつかの実施形態の詳細な説明から明らかであり、また、添付の特許請求の範囲からも明らかである。

20

【発明を実施するための形態】

【0058】

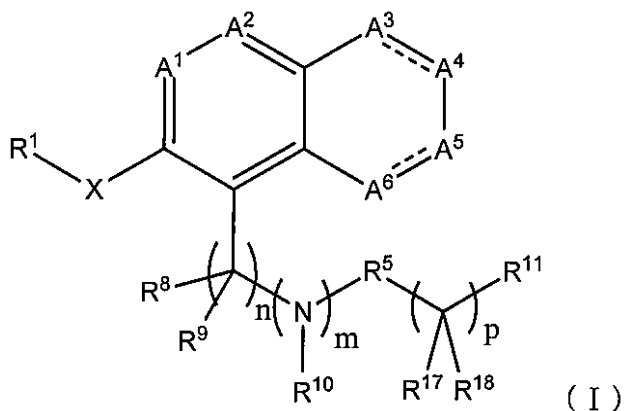
開示される化合物はS1P調節剤であってもよい。言い換えれば、開示される化合物は、1つ以上のS1P受容体に対して、受容体アゴニストまたは受容体アンタゴニストとして活性を有することができる。特に、化合物はS1P5アンタゴニストであってもよい。

【0059】

化合物またはその薬剂的に許容できる塩は式(I)：

【0060】

【化5】



30

40

【0061】

で表すことができる。

【0062】

XはO、S(O)_r、NR^{1 2}、C(O)、またはCH₂であってもよい。

【0063】

A¹はCR²またはNであってもよい。

【0064】

A²はCR³またはNであってもよい。

【0065】

A³、A⁴、A⁵、及びA⁶はそれぞれ互いに独立してCR²、C(R²)₂、N、ま

50

たは NR^{19} であってもよい。

【0066】

「 - - - - - 」は二重結合または単結合を示し得る。

【0067】

R^1 は C_{6-20} アルキル、 C_{3-14} カルボシクリル、3員環～15員環ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または5員環～14員環ヘテロアリールであってもよく、上記ヘテロシクリル及びヘテロアリールは、互いに独立してN、S、またはOより選択される1～10のヘテロ原子を含むことができ、 R^1 は1～6の互いに独立して選択される R^6 で置換されてもよい。

【0068】

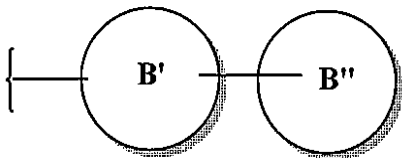
R^2 及び R^3 は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ハロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{3-8} ハロシクロアルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、アミノ、N-(C_{1-6} アルキル)アミノ、N、N-ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、カルバモイル、N-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、N、N-ジ-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、 C_{1-6} アルキルアミド、メルカプト、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、スルファモイル、N-(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、N、N-ジ-(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、及び C_{1-6} アルキルスルホンアミドからなる群より選択することができる。

【0069】

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} カルボシクリル、3員環～8員環ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、5員環～10員環ヘテロアリール、6～12の環員を含む架橋環構造、5～14の環員を含むスピロ環構造、または次の式で表される二環式環構造であってもよく、

【0070】

【化6】



【0071】

式中、 B' 及び B'' は、互いに独立して、単環式 C_{3-8} カルボシクリル、単環式3員環～8員環ヘテロシクリル、フェニル、または5員環～6員環ヘテロアリールからなる群より選択することができる； R^5 は1～4の互いに独立して選択される R^7 で置換されてもよい。

【0072】

R^6 は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、及びトリ-(C_{1-6} アルキル)シリルからなる群より選択することができる；または同じ炭素原子に結合する2つの R^6 は、 C_{3-8} スピロシクロアルキルまたは3員環～8員環スピロヘテロシクロアルキルを形成してもよい。

【0073】

R^7 は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ハロシクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{3-8} ハロシクロアルコキシ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-S(O$

10

20

30

40

50

)_r R^a、または -N(R^a)S(O)₂R^bであってもよい。

【0074】

R⁸ 及び R⁹ は、それぞれ互いに独立して水素、カルボキシ、C₁ - 6 アルキル、または C₂ - 6 アルケニルであってもよく；または R⁸ 及び R⁹ は、それらが結合している炭素と一緒に -C(=O)-、C₃ - 8 スピロシクロアルキル、または 3 員環 - 8 員環スピロヘテロシクロアルキルである。

【0075】

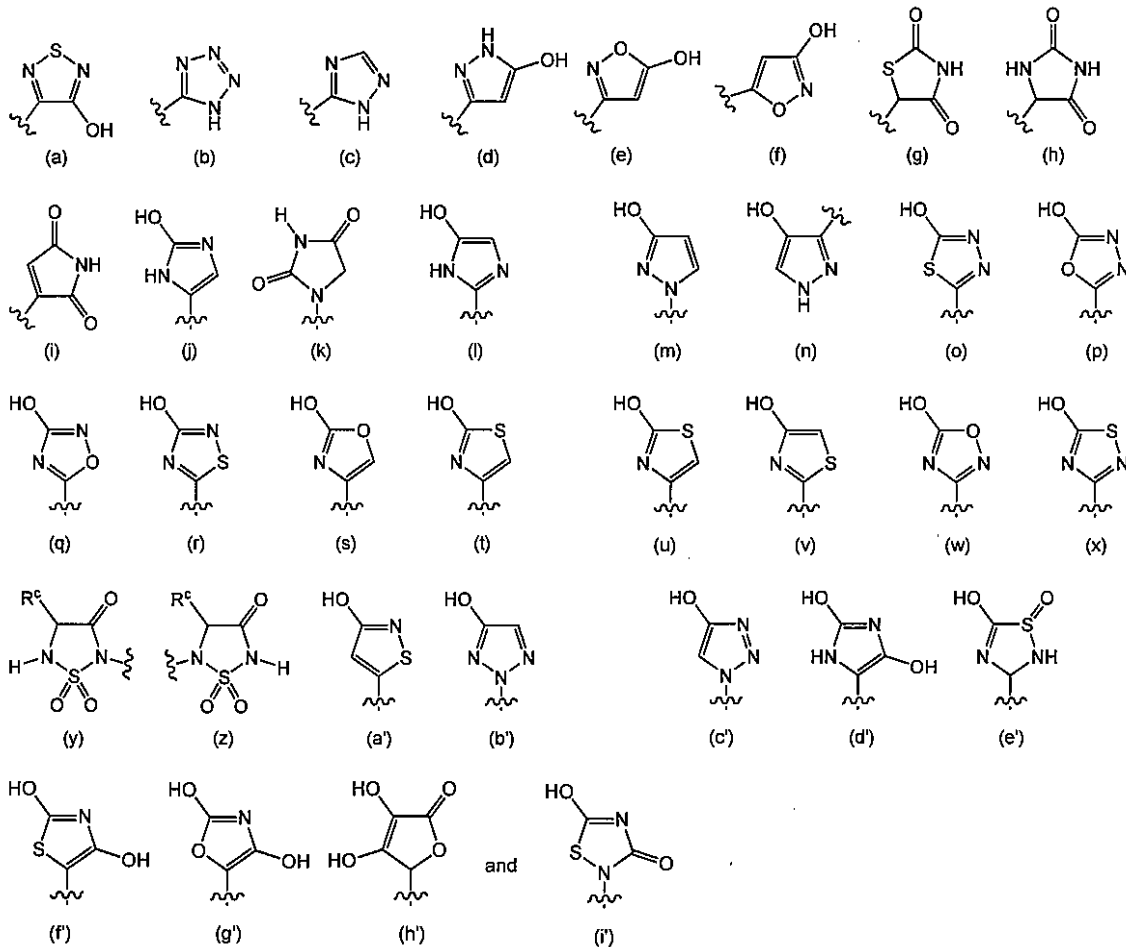
R¹⁰ 及び R¹² は、それぞれ互いに独立して水素または C₁ - 6 アルキルであってもよい。

【0076】

R¹¹ は、-OH、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁶)₂、-C(O)N(R¹⁵)-S(O)₂R¹⁵、-S(O)₂OR¹⁵、-C(O)NHC(O)R¹⁵、-Si(O)OH、-B(OH)₂、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁵、-S(O)₂N(R¹⁵)₂、-O-P(O)(OR¹⁵)₂、-P(O)(OR¹⁵)₂、-CN、-S(O)₂NHC(O)R¹⁵、-C(O)NHS(O)₂R¹⁵、-C(O)NHOH、-C(O)NHCN、またはヘテロアリアル若しくは式 (a) ~ (i') :

【0077】

【化7】



10

20

30

40

50

【0078】

からなる群より選択されるヘテロシクリルであってもよい。

【0079】

R¹⁵ は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、水素、C₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₂ - 8 アルキニル、C₃ - 8 シクロアルキル、C₃ - 8 シクロアルケニル、C₆ - 10 アリール、5 員環 - 14 員環ヘテロアリアル、及び 3 員環 - 15 員環ヘテロ

シクリルからなる群より選択することができ；そのヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、互いに独立してO、N、またはSより選択される1～10のヘテロ原子を含むことができ； R^{15} は、互いに独立してハロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、N-(C_{1-4} アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C_{1-4} アルキル)アミノ、カルバモイル、N-(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、N,N-ジ-(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、 C_{1-4} アルキルアミド、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、スルファモイル、N-(C_{1-4} アルキル)スルファモイル、及びN,N-(C_{1-4} ジアルキル)-スルファモイルからなる群より選択される1～3の置換基で置換されてもよい。

【0080】

R^{16} は R^{15} であってもよく、あるいは、2つの R^{16} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5員環～14員環ヘテロアリールまたは3員環～15員環ヘテロシクリルを形成することができ、そのヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、互いに独立してO、N、またはSより選択される1～10のヘテロ原子を含むことができ；そのヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、互いに独立してハロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、N-(C_{1-4} アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C_{1-4} アルキル)アミノ、カルバモイル、N-(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、N,N-ジ-(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、 C_{1-4} アルキルアミド、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、スルファモイル、N- C_{1-4} アルキルスルファモイル、及びN,N-(C_{1-4} ジアルキル)-スルファモイルからなる群より選択される1～3の置換基で置換されてもよい。

【0081】

R^{17} 及び R^{18} は、それぞれ存在ごとに、それぞれ互いに独立して水素、ハロ、または C_{1-4} ハロアルキルであってもよい。

【0082】

R^{19} は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、水素、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ハロシクロアルキル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、N,N-ジ-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、スルファモイル、N-(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、及びN,N-ジ-(C_{1-6} アルキル)スルファモイルからなる群より選択することができる。

【0083】

R^a 及び R^b は、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、または C_{3-8} ハロシクロアルキルであってもよい。

【0084】

R^c は水素または C_{1-4} アルキルである。

【0085】

mは0または1であってもよく、但し、mが0である場合には R^5 は少なくとも1つの窒素を含むことができる。

【0086】

nは1～6の整数であってもよい。

【0087】

pは0、または1～6の整数であってもよい。

【0088】

rは、それぞれ存在ごとに、互いに独立して、0、1、または2であってもよい。

【0089】

化合物は以下ではない：

2-(2-(4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)アミノ)酢酸メチル；

10

20

30

40

50

2 - (((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) 酢酸 ;

4 - (((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) ブタン酸 ;

1 - ((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸メチル ;

1 - ((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 ;

3 - (((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) プロパン酸エチル ;

3 - (((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) プロパン酸 ;

1 - ((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル ; または

1 - ((2 - ((4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル
ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸。

【0090】

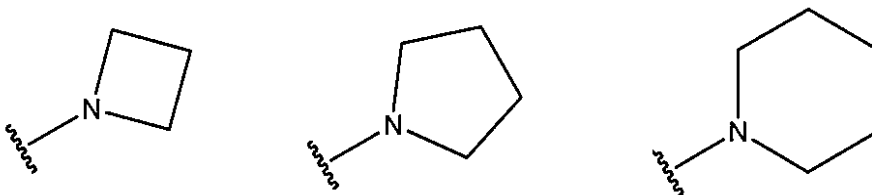
いくつかの実施形態では、 R^3 はハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ま
たはシアノであってもよい。 R^5 は $-(CR^{17}R^{18})_p-R^7$ で置換することができ
、1~3の互いに独立して選択される R^{11} で置換してもよい。 R^1 は、1~3の互いに
独立して選択される R^6 で置換することができるシクロヘキシルであってもよい。 m は1
であってもよく、 R^5 は C_{1-6} アルキルであってもよい。

【0091】

いくつかの実施形態では、 m は0であってもよく、 R^5 は、

【0092】

【化8】



【0093】

からなる群より選択することができる。

【0094】

いくつかの実施形態では、 R^7 は $COOH$ であってもよい。 A^1 は CR^2 であってもよ
く、 A^2 は CR^3 であってもよい。 A^4 及び A^6 はそれぞれ互いに独立して CR^2 であっ
てもよい。

【0095】

いくつかの実施形態では、 A^2 は CR^3 であってもよく、 A^1 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、及
び A^6 のそれぞれは互いに独立して CR^2 であってもよい。

【0096】

いくつかの実施形態では、 X は O であってもよい。

【0097】

化合物は以下からなる群より選択することができる :

2 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ)
- 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) 酢酸 ;

4 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ)
- 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) ブタン酸 ;

1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ)

10

20

30

40

50

- 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アゼチジン - 3 - カルボン酸 ;
- 3 - (((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ)
-) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)プロパン酸 ;
- 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ)
- 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;
- 3 - (((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ)
-) - 4 - ヨードナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)プロパン酸 ;
- 1 - ((2 - (トランス - 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 4 - メチル
- ナフタレン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 4 - (((2 - (((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 10
- 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)バイシクロ [2 . 2 . 2] オクタン
- 1 - カルボン酸 ;
- 3 - (((2 - (((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) -
- 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)シクロブタンカルボン酸 ;
- 4 - (((2 - (((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) -
- 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボン酸 ;
- 3 - (((2 - (((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) -
- 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)シクロペンタンカルボン酸 ;
- 2 - (1 - ((2 - (((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ)
-) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - イル)酢酸 ; 20
- 2 - (1 - ((2 - (((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ)
-) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アゼチジン - 3 - イル)酢酸 ;
- 2 - (1 - ((2 - (((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ)
-) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - イル)酢酸 ;
- 1 - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)
- ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((4 - メチル - 2 - (((トランス - 4 - (t e r t - ペンチル)シクロヘキシル
-)オキシ)ナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((4 - メチル - 2 - (((トランス - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフ
- タレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ; 30
- 1 - ((4 - メチル - 2 - (スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イルオキシ)ナフタレン -
- 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((4 - メチル - 2 - (スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イルオキシ)ナフタレ
- ン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((2 - ((シス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メ
- チルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((4 - メチル - 2 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン
- 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((2 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン
- 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ; 40
- 1 - ((4 - メチル - 2 - ((シス - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレ
- ン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((4 - メチル - 2 - ((トランス - 4 - (トリメチルシリル)シクロヘキシル)
- オキシ)ナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((4 - メチル - 2 - ((シス - 4 - (トリメチルシリル)シクロヘキシル)オキ
- シ)ナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ)
- 4 - (トリフルオロメチル)ナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボ
- ン酸 ;
- 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) 50

- 4 - ヨードナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ)
 - 4 - クロロナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 (R) - 1 - ((6 - ((トランス - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ)
) - 8 - メチルナフタレン - 2 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;
 (S) - 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ)
) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 ; 及び
 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル)シクロヘキシル)オキシ)
 - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 またはその薬剂的に許容できる塩。

10

【 0 0 9 8 】

本明細書で使用される場合、用語「縮合環構造」とは、互いに独立して、カルボシクリル環、ヘテロシクリル環、アリール環、またはヘテロアリール環より選択される、1辺を共有する2つまたは3つの環(好ましくは2つの環)を有する環構造である。縮合環構造は、4 ~ 15の環員、好ましくは5 ~ 10の環員を有してもよい。縮合環構造の例としては、オクタヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル, 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデニル、オクタヒドロ - 1 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジニル、及びデカヒドロイソキノリニル)が挙げられる。

【 0 0 9 9 】

用語「架橋環構造」は、本明細書で使用される場合、環の2つの隣接していない原子が、C、N、O、またはSより選択される1つ以上(好ましくは1 ~ 3)の原子によって接続(架橋)されているカルボシクリル環またはヘテロシクリル環を有する環構造である。架橋環構造は、環構造内に2つ以上の架橋を有することができる(例えば、アダマンチル)。架橋環構造は、6 ~ 10の環員、好ましくは7 ~ 10の環員を有してもよい。架橋環構造の例としては、アダマンチル、9 - アザバイシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル、8 - アザバイシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、バイシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル、3 - アザバイシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル、バイシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、(1 R , 5 S) - バイシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、3 - アザバイシクロ [3 . 3 . 1] ノナニル、及びバイシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニルが挙げられる。より好ましくは、架橋環構造は、9 - アザバイシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル、8 - アザバイシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、及びバイシクロ [2 . 2 . 2] オクタニルからなる群より選択される。

20

30

【 0 1 0 0 】

用語「スピロ環構造」は、本明細書で使用される場合、カルボシクリルまたはヘテロシクリルより、それぞれが互いに独立して選択される2つの環を有する環構造であり、その2つの環構造は1つの原子を共有している。スピロ環構造は5 ~ 14の環員を有する。スピロ環構造の例としては、2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、スピロペンタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル、2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナニル、6 - オキサ - 9 - アザスピロ [4 . 5] デカニル、6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタニル、5 - アザスピロ [2 . 3] ヘキサニル、及び2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカニルが挙げられる。

40

【 0 1 0 1 】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」とは、完全飽和の分岐または非分岐炭化水素成分を指す。好ましくは、アルキルは、1 ~ 20の炭素原子、より好ましくは1 ~ 16の炭素原子、1 ~ 10の炭素原子、1 ~ 6の炭素原子、または1 ~ 4の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキルは6 ~ 20の炭素原子を含む。アルキルの代表的な例としては、以下に限定されないが、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、3 - メチルヘキシル、2 , 2 - ジメチルペンチル、2 , 3 - ジメチルペンチル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニル、またはn - デ

50

シルが挙げられる。

【0102】

「アルキレン」とは、二価アルキル基を指す。アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、*n*-ブチレン、及び同種のもが挙げられる。アルキレンは、単結合を通して分子の残りに結合し、単結合を通してラジカル基に結合している。分子の残り及びラジカル基へのアルキレンの結合点は、炭素鎖内の1つの炭素またはいずれの2つの炭素によってもよい。

【0103】

本明細書で使用される場合、用語「ハロアルキル」は、本明細書で定義される1つ以上のハロ基によって置換される、本明細書で定義されるアルキルを指す。好ましくは、ハロアルキルはモノハロアルキル、ジハロアルキル、またはポリハロアルキルであってもよく、過ハロアルキルも含められる。モノハロアルキルは、1つのヨード置換基、プロモ置換基、クロロ置換基、またはフルオロ置換基を有してもよい。ジハロアルキル基及びポリハロアルキル基は、2つ以上の同じハロ原子で置換、または異なるハロ基の組合せで置換されてもよい。ハロアルキルの非限定的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、及びジクロロプロピルが挙げられる。過ハロアルキルは、全ての水素原子がハロ原子で置換されたアルキルを指す。好ましいハロアルキル基はトリフルオロメチル及びジフルオロメチルである。

10

20

【0104】

「ハロゲン」または「ハロ」はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードであってもよい。

【0105】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシ」とは、アルキル-O-を指し、アルキルは本明細書で上に定義される。アルコキシの代表的な例としては、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシ、及び同種のもが挙げられる。好ましくは、アルコキシ基は、約1~6の炭素原子、より好ましくは約1~4の炭素原子を有する。

30

【0106】

本明細書で使用される場合、用語「ハロアルコキシ」とは、ハロアルキル-O-を指し、ハロアルキルは本明細書で上に定義される。ハロアルコキシ基の代表的な例としては、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、及び1,2-ジクロロエトキシがある。好ましくは、ハロアルコキシ基は、約1~6の炭素原子、より好ましくは約1~4の炭素原子を有する。

【0107】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルチオ」とはアルキル-S-を指し、アルキルは本明細書で上に定義される。

【0108】

本明細書で使用される場合、用語「カルボシクリル」とは、3~14の炭素原子、好ましくは3~9、またはより好ましくは3~8の炭素原子の、飽和または部分的不飽和の(しかし芳香族でない)単環式、二環式、または三環式炭化水素基を指す。カルボシクリルとしては、縮合環構造または架橋環構造を含む。用語「カルボシクリル」はシクロアルキル基を包含する。用語「シクロアルキル」とは、3~12の炭素原子、好ましくは3~9、またはより好ましくは3~8の炭素原子の、完全に飽和した単環式、二環式、または三環式炭化水素基を指す。例示的な単環式カルボシクリル基としては、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、またはシクロヘキセニルが挙げられる。例示的な二環式カルボシクリル基としては、ボルニル、デカヒドロナフチル、バイシクロ[2.1.1]ヘキシル、バイシクロ[2.

40

50

2.1]ヘブチル、バイシクロ[2.2.1]ヘプテニル、6,6-ジメチルバイシクロ[3.1.1]ヘブチル、2,6,6-トリメチルバイシクロ[3.1.1]ヘブチル、またはバイシクロ[2.2.2]オクチルが挙げられる。例示的な三環式カルボシクリル基としては、アダマンチルが挙げられる。

【0109】

本明細書で使用される場合、用語「ハロシクロアルキル」とは、本明細書で定義される1つ以上のハロ基によって置換される、本明細書で定義されるシクロアルキルを指す。好ましくは、ハロシクロアルキルはモノハロシクロアルキル、ジハロシクロアルキル、またはポリハロシクロアルキルであってもよく、過ハロシクロアルキルも含まれる。モノハロシクロアルキルは、1つのヨード置換基、プロモ置換基、クロロ置換基、またはフルオロ置換基を有してもよい。ジハロシクロアルキル基及びポリハロシクロアルキル基は、2つ以上の同じハロ原子で置換、または異なるハロ基の組合せで置換されてもよい。

10

【0110】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルコキシ」とは、シクロアルキル-O-を指し、シクロアルキルは本明細書で上に定義される。

【0111】

本明細書で使用される場合、用語「ハロシクロアルコキシ」とは、ハロシクロアルキル-O-を指し、ハロシクロアルキルは本明細書で上に定義される。

【0112】

用語「スピロシクロアルキル」は、本明細書で使用される場合、それが結合している基と1つの環原子を共有するシクロアルキルである。スピロシクロアルキル基は3~14の環員を有してもよい。好ましい実施形態では、スピロシクロアルキルは3~8の環炭素原子を有し、単環式である。

20

【0113】

用語「アリール」とは、環状部分に6~14の炭素原子を有する単環式、二環式、または三環式芳香族炭化水素基を指す。一実施形態では、用語アリールとは、6~10の炭素原子を有する単環式及び二環式芳香族炭化水素基を指す。アリール基の代表的な例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、及びアントラセニルが挙げられる。

【0114】

用語「アリール」はまた、少なくとも1つの環が芳香族であり、1つまたは2つの非芳香族炭化水素環と縮合した二環式または三環式の基を指す。非限定的な例としては、テトラヒドロナフタレン、ジヒドロナフタレニル、及びインダニルが挙げられる。

30

【0115】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」とは、飽和または不飽和の非芳香族単環式、二環式、または三環式環構造を指し、この構造は3~15の環員を有し、そのうち少なくとも1つはヘテロ原子であり、そのうち最大10まではヘテロ原子であってもよく、そのヘテロ原子は、互いに独立して、O、S、及びNより選択され、N及びSは様々な酸化状態に酸化されてもよい。一実施形態では、ヘテロシクリルは3員環~8員環の単環式である。他の実施形態では、ヘテロシクリルは6員環~12員環の二環式である。なおも他の実施形態では、ヘテロシクリル(heterocycl)は10員環~15員環の三環式環構造である。ヘテロシクリル基はヘテロ原子または炭素原子で結合していてもよい。ヘテロシクリルとしては、縮合環構造または架橋環構造が挙げられる。用語「ヘテロシクリル」はヘテロシクロアルキル基を包含する。用語「ヘテロシクロアルキル」とは、3~15の環員を含む完全に飽和した単環式、二環式または三環式ヘテロシクリルを指し、そのうち少なくとも1つはヘテロ原子であり、そのうち最大10まではヘテロ原子であってもよく、そのヘテロ原子は、互いに独立して、O、S、及びNより選択され、N及びSは様々な酸化状態に酸化されてもよい。ヘテロシクリルの例としては、ジヒドロフラニル、[1,3]ジオキサラン、1,4-ジオキサラン、1,4-ジチアン、ピペラジニル、1,3-ジオキサラン、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピロリジン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1,3-ジオキサラン、1,3-ジチア

40

50

ニル、オキサチアニル、チオモルホリニル、オキシラニル、アジリジニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼピニル、オキサピニル、オキサゼピニル、及びジアゼピニルが挙げられる。

【0116】

用語「スピロヘテロシクロアルキル」は、本明細書で使用される場合、それが結合している基と1つの環原子を共有するヘテロシクロアルキルである。スピロヘテロシクロアルキル基は3～15の環員を有してもよい。好ましい実施形態では、スピロヘテロシクロアルキルは、炭素、窒素、イオウ、及び酸素より選択される3～8の環原子を有し、単環式である。

10

【0117】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリアル」とは、互いに独立してN、O、またはSより選択される1～10のヘテロ原子を有する5員環～14員環の単環式、二環式、または三環式環構造を指し、N及びSは様々な酸化状態に酸化されてもよく、環構造の中の少なくとも1つの環が芳香族である。一実施形態では、ヘテロアリアルは単環式であり、5または6の環員を有する。単環式ヘテロアリアル基の例としては、ピリジル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾイル(imidazolyl)、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル及びテトラゾリルが挙げられる。他の実施形態では、ヘテロアリアルは二環式であり、8～10の環員を有する。二環式ヘテロアリアル基の例としては、インドリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリルインダゾリル、インドリニル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズアミダゾリル(benzamidozyl)、キノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン及び6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジンが挙げられる。

20

【0118】

アミノとは、式 NH_2 -を有する基である。用語N-アルキルアミノとは、水素原子の1つがアルキル基で置換されたアミノ基である。用語N,N-ジアルキルアミノとは、同じか異なってもよいアルキル基で各水素原子が置換されたアミノ基である。

【0119】

用語「アルカノイル」とは、アルキルが上に定義される通りであるアルキル-C(O)-を指す。

30

【0120】

用語「アルコキシカルボニル」は、アルコキシ-C(O)-を指し、アルコキシ基は上に定義される通りである。

【0121】

用語「アルカノイルオキシ」はアルキル-C(O)O-を指し、アルキルは上に定義される通りである。

【0122】

カルバモイルは式 $\text{NH}_2\text{C}(O)-$ を有する基である。用語「N-アルキルカルバモイル」は、水素原子の1つがアルキル基で置換されたカルバモイル基である。用語N,N-ジアルキルカルバモイルは、同じか異なってもよいアルキル基で各水素原子が置換されたカルバモイル基である。

40

【0123】

用語「アルキルアミド」とは、式アルキル-C(O)-NH-を有する基を指す。本明細書で使用される場合、用語「アルキルスルホニル」とは、式アルキル-SO₂-を有する基を指す。

【0124】

スルファモイルは、式 $\text{NH}_2\text{S}(O)_2-$ を有する基である。用語N-アルキルスルファモイルとは、水素原子の1つがアルキル基で置換されたスルファモイル基である。用語N,N-ジアルキルスルファモイルとは、同じか異なってもよいアルキル基で各水素

50

原子が置換されたスルファモイル基である。

【0125】

用語「アルキルスルホンアミド」とは、式アルキル - S (O)₂ - NH - を有する基を指す。

【0126】

用語「トリアルキルシリル」とは (アルキル)₃ - Si - を指し、アルキル基のそれぞれは同じであっても異なってもよい。

【0127】

基の中の炭素原子の数は、本明細書では接頭辞「C_x - x x」によって明記され、x 及び x x は整数である。例えば、「C₁ - 4 アルキル」は、1 ~ 4 の炭素原子を有するアルキル基であり；C₁ - 6 アルコキシは 1 ~ 6 の炭素原子を有するアルコキシ基であり；C₆ - 10 アリールは 6 ~ 10 の炭素原子を有するアリール基であり；C₁ - 4 ハロアルキルは 1 ~ 4 の炭素原子を有するハロアルキル基であり；N, N - ジ - C₁ - 6 アルキルアミノは、それぞれが互いに独立して 1 ~ 6 の炭素原子である 2 つのアルキル基で窒素が置換された N, N - ジアルキルアミノ基である。

10

【0128】

開示される化合物は、分子の中に 1 つ以上の不斉中心を含むことができる。本開示では、立体化学を指定しないいずれの構造も、純粋または実質的に純粋な形式の種々の光学異性体（例えば、ジアステレオ異性体及び鏡像異性体）全て及びその混合物（ラセミの混合物または鏡像異性的濃縮混合物等）を包含するものとして理解されたい。かかる光学活性体の調製方法（例えば、再結晶技術によるラセミ体の分割、光学活性な出発材料からの合成、キラル合成、または、キラル固定相を用いたクロマトグラフ分離）は、当分野では周知である。化合物は、水素、炭素、窒素、酸素、亜リン酸、フッ素、ヨウ素、または塩素の種々の同位体を含む化合物等、同位体で標識された化合物であってもよい。開示された化合物は、互変異性型及び混合物で存在してもよく、別々の個々の互変異性体が企図される。加えて、化合物によっては多形性を示してもよい。

20

【0129】

式 (I) の化合物は、S 1 P 受容体の活性を調節することができる。式 (I) の化合物は S 1 P 受容体アゴニストまたはアンタゴニスト活性を有することができる。化合物は S 1 P 5 受容体に対して選択的であってもよい。一実施形態では、化合物は選択的 S 1 P 5 アンタゴニストであってもよい。他の実施形態では、化合物は選択的 S 1 P 5 アゴニストであってもよい。選択的であるということは、化合物が複合混合物中の受容体（または、関連する分子若しくはタンパク質の比較的小さい集団）に結合すること、言い換えれば、化合物は、種々の密接に関連した受容体タイプに曝露された場合にそれら受容体タイプの一つにだけ優先的に結合することができるということの意味することがある。

30

【0130】

化合物は、S 1 P 1 受容体、S 1 P 2 受容体、S 1 P 3 受容体、または S 1 P 4 受容体に対してよりも S 1 P 5 受容体に対して、より大きな親和性、即ち、少なくとも 2 倍、少なくとも 5 倍、少なくとも 10 倍、少なくとも 50 倍、少なくとも 100 倍、または少なくとも 1000 倍の親和性を有することができる。

40

【0131】

S 1 P 5 に媒介される活性の阻害薬は、S 1 P 5 受容体との S 1 P の相互作用を遮断することができる。例えば、阻害薬は S 1 P 5 受容体のアンタゴニストであってもよい。アンタゴニストは、受容体に対して親和性を有するが、受容体から活性または特定の活性を誘発しない分子であってもよい。アンタゴニストは、1 μ M 未満、750 n M 未満、500 n M 未満、250 n M 未満、または 100 n M 未満の IC₅₀ 値をもった S 1 P 5 受容体と結合できる。アンタゴニストは、1 n M ~ 1 μ M、1 n M ~ 500 n M、10 n M ~ 250 n M、25 n M ~ 100 n M、または 50 n M ~ 100 n M の範囲にある IC₅₀ 値をもった S 1 P 5 受容体と結合できる。

【0132】

50

化合物はまた、オリゴデンドロサイト前駆細胞分化を促進することができる場合がある。化合物はミエリン化または再ミエリン化を促進することができる。

【0133】

S1P5受容体へのS1Pの結合は細胞遊走を阻害することができる。例えば、S1P5受容体へのS1Pの特異的な結合は、OPC遊走を遮断する。例えば、Novgorodov, A.S., et al., 「Activation of sphingosine-1-phosphate receptor S1P5 inhibits oligodendrocyte progenitor migration,」FASEB J. 21, 1503-1514 (2007)を参照されたく、なお、この文献はその全体が参照により本明細書に援用される。このようにして、S1Pは、OPC遊走を調節する神経細胞・オリゴデンドログリア情報交換ネットワークの一部であり得、発達中の脳におけるOPCの遊走に対して直接的ガイダンスの手掛かりを提供することができる。

10

【0134】

加えて、ヒト食道がん細胞のS1P媒介伝達応答は、S1P5でトランスフェクトされた場合に、より低かった(Hu, W.-M., et al., 「Effect of S1P5 on proliferation and migration of human esophageal cancer cells,」World J. Gastroenterol. 16, 1859-1866 (2010), この文献はその全体が参照により本明細書に援用される)。こうして、化合物は、細胞遊走、例えば、OPCの遊走を阻害することができる場合がある。

20

【0135】

S1P5発現は、他の方法で細胞遊走に影響を与えることができる。S1P5欠損マウスは、リンパ節からのナチュラルキラー細胞の放出において欠陥を示す。Jenne, C.N., et al., 「T-bet-dependent S1P5 expression in NK cells promotes egress from lymph nodes and bone marrow,」J. Exp. Med. 206, 2469-2481 (2009)を参照されたく、なお、この文献はその全体が参照により本明細書に援用される。S1P5はまた、血液脳関門の形成と、その関門の内皮細胞の免疫静止状態の維持との一因となる。van Doorn, R., et al., 「Sphingosine 1-phosphate receptor 5 mediates the immune quiescence of the human brain endothelial barrier,」J. Neuroinflammation, 9:133 (2012)を参照されたく、なお、この文献はその全体が参照により本明細書に援用される。

30

【0136】

「S1P調節剤」とは、S1P受容体活性の検出可能な変化(実施例に記載のアッセイ及び当分野で既知のアッセイ等、所定のアッセイで測定して、例えば、少なくとも10%の、S1P受容体活性の増加または減少)を生体内または生体外で誘発することができる化合物または組成物を指す。「S1P受容体」とは、特にサブタイプが示されていないならば、S1P受容体サブタイプ(例えば、S1P受容体であるS1P1、S1P2、S1P3、S1P4、またはS1P5)の全てを指す。本明細書に記載の標準的試験、または当分野で周知の他の類似の試験を用いたS1Pアゴニスト活性またはアンタゴニスト活性の決定方法が当分野では周知である。細胞タイプとその用いられる条件によっては、S1P調節剤は、同じ受容体サブタイプに対してさえアゴニスト活性またはアンタゴニスト活性を有することが可能な場合がある。

40

【0137】

S1P調節剤の生物学的効果は、化合物がS1P受容体アゴニスト活性またはアンタゴニスト活性を有するかどうかによって変わる。S1P調節剤の可能性のある用途としては、以下に限定されないが、哺乳動物における病的異常または症状の予防または治療が挙げられる。例えば、状態としては、喘息、炎症性神経障害、関節炎、紅斑性狼瘡、乾癬、虚

50

血再灌流障害、固形腫瘍、腫瘍転移、血管形成関連疾患、血管疾患、疼痛状態、急性ウイルス性疾患、またはインスリン依存糖尿病及び非インスリン依存糖尿病が挙げられ得る。状態は、神経障害性疼痛、炎症に誘発される疼痛（例えば、プロスタグランジンが関与する場合等）の治療方法、または、ぶどう膜炎、タイプI糖尿病、関節リウマチ、慢性炎症性障害、炎症性腸疾患（例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎）、及び多発性硬化症等の自己免疫性病状の治療方法としてのリンパ球トラフィッキングを変化させることがある。加えて、S1P調節化合物は、炎症を低減するのに薬剤溶出ステントに用いて有用であることがある。さらなる用途としては、脳変性疾患、心疾患、がん、またはC型肝炎の治療が挙げられ得る。例えば、WO2005/085295、WO2004/010987、WO03/097028、及びWO2006/072562を参照されたく、なお、これらの文献のそれぞれはその全体が参照により本明細書に援用される。S1P受容体アゴニストの一分類が、2007年8月15日出願の米国仮出願第60/956,111号、及び2008年8月15日出願のPCT/US2008/073378に記載され、これらの文献のそれぞれはその全体が参照により本明細書に援用される。また、2009年8月5日出願の米国仮出願第61/231,539号及び2010年8月5日出願のPCT/US2010/44607を参照されたく、なお、これらの文献のそれぞれはその全体が参照により本明細書に援用される。また、2011年2月7日出願の米国仮出願第61/440,254号及び2012年2月6日出願のPCT/US2012/23799を参照されたく、なお、これらの文献のそれぞれはその全体が参照により本明細書に援用される。

10

20

【0138】

S1P調節剤の可能性のある追加的な用途としては、以下に限定されないが、哺乳動物における病的状態または症状の予防または治療が挙げられる。一実施形態では、病的状態は、OPCの細胞遊走の阻害によって治療または予防される。他の実施形態では、病的状態は、オリゴデンドロサイトの生存を促進することによって治療または予防される。

【0139】

S1P受容体アンタゴニストまたはアゴニスト及びS1P5受容体タイプ選択的アンタゴニストまたはアゴニストの可能性のある用途としては特に、以下に限定されないが、哺乳動物における病的状態または症状の予防または治療が挙げられる。

【0140】

LPAが、リンパ球トラフィッキングに関与し、リンパ球が二次リンパ器官に入るのを促進するのに役立つことが示されている（Kanda, et al., Nat. Immunology (2008), 9: 415-423を参照のこと）。したがって、開示される化合物は、同種移植片生着を引き延ばす方法、例えば、固形臓器移植、移植片対宿主病の治療、骨髄移植、及び同種の移植方法としてのリンパ球トラフィッキングの変化に有用であることが期待されている。

30

【0141】

加えて、開示される化合物は、カンナビノイドCB₁受容体のアンタゴニストとして有用であり得る。CB₁アンタゴニズムは、体重の低下及び血液脂質状態の改善に関連する。CB₁アンタゴニズムは、S1P受容体活性と協調していること、またはいずれのS1P受容体に対する活性からも独立していることが可能である。

40

【0142】

加えて、開示される化合物は、グループIVAサイトゾルPLA₂ (cPLA₂)の阻害に有用であり得る。cPLA₂は、エイコサン酸（例えば、アラキドン酸）の放出を触媒する。エイコサン酸は、プロスタグランジン及びロイコトリエン等、炎症促進性エイコサノイドに変換される。このようにして、開示される化合物は、抗炎症剤として有用であり得る。この阻害は、S1P受容体活性と協調していること、またはいずれのS1P受容体に対する活性からも独立していることが可能である。

【0143】

加えて、開示される化合物は、複数基質脂質キナーゼ (MULK)の阻害に有用であり

50

得る。M u L Kは多くのヒト腫瘍細胞において高度に発現され、したがって、その阻害は腫瘍の成長または転移を遅らせることがあると考えられる。

神経障害

【0144】

S 1 P₅受容体はほとんどが白質路、即ちO P Cで発現され、続いてミエリン化成熟オリゴデンドロサイトで発現される。明らかとなっていることが示唆するところでは、成熟オリゴデンドロサイトにおけるS 1 P₅受容体へのS 1 Pの結合は、その生存を促進し、一方、O P C上でのS 1 P₅受容体へのS 1 Pの結合はその運動を阻害するため、S 1 P₅受容体はミエリン化の調節に参与する。再ミエリン化は脱ミエリン化の後に起こり得、機能回復に寄与し得るため、S 1 P₅調節因子（例えば、S 1 P₅アゴニストまたはS 1 P₅アンタゴニスト）は脱ミエリン化障害の治療または予防において有用であることが期待される。

10

【0145】

例えば、M Sは神経性合併症の再発・回復のパターンで始まることがあり、次いで、神経性損傷の増加とともに慢性期へ進行することがある。M Sは、慢性病変に局所化されたミエリン、オリゴデンドロサイト、または軸索の破壊を伴うことがある。しかしながら、M Sにおいて観察される脱ミエリン化は永続的であるとは限らず、再ミエリン化は疾患の初期段階で実証されてきた。神経細胞の再ミエリン化はオリゴデンドロサイトを必要とすることがある。こうして、成熟オリゴデンドロサイトの生存を向上させると期待されるS 1 P₅アゴニスト、または、O P Cの運動を向上させると期待されるS 1 P₅アンタゴニストは、疾患の段階によっては、M S及び他の脱ミエリン化障害の治療または予防に有用であると期待される。

20

【0146】

したがって、本発明の化合物は、脱ミエリン化障害の治療または予防に有用であると期待され、その脱ミエリン化障害としては、以下に限定されないが、多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害（C I D P）、横断性脊髄炎、及び視神経炎等における免疫機能障害による脱ミエリン化；脊髄損傷、外傷性脳損傷、脳卒中、急性虚血性視神経症、または他の虚血、脳性麻痺、神経障害（例えば、糖尿病による神経障害、慢性腎不全、甲状腺機能低下、肝不全、または神経圧迫（例えば、ベル麻痺におけるもの））、放射線療法後傷害、及び橋中心髄鞘融解（C P M）等、傷害による脱ミエリン化；シャルコー・マリー・トゥース病（C M T）、シェーグレン・ラルソン症候群、レフサム病、クラッペ病、カナパン病、アレキサングー病、フリードライヒ失調症、ペリツェウス・メルツバッハー病、バツセン・コーンツヴァイク症候群、異染性白質ジストロフィー（M L D）、副腎白質ジストロフィー、及び悪性貧血による神経障害等、遺伝性疾患による脱ミエリン化；進行性多巣性白質脳症（P M L）、ライム病、または未治療梅毒による脊髄癆等、ウイルス感染症による脱ミエリン化；慢性アルコール症（マルキアファール・ビニヤミ病の考えられる原因）、化学療法、または有機リン酸類等化学薬品への曝露等、毒物曝露による脱ミエリン化；ビタミンB 1 2欠乏症、ビタミンE欠乏症、及び銅欠乏症等、食事性欠乏症による脱ミエリン化；または三叉神経痛、マルキアファール・ビニヤミ病、及びベル麻痺等、不明な原因または複合的な原因による脱ミエリン化が挙げられる。これらの疾患の中でM Sが最も蔓延している可能性があり、世界で約2千5百万人の人が罹っている。

30

40

【0147】

種々の疾患修飾性治療方法がM Sに対して利用可能であり得、副腎皮質ステロイドの使用や、インターフェロンベータまたはT y s a b r i（登録商標）等の免疫調節剤の使用が挙げられる。加えて、M Sにおけるオリゴデンドロサイト及びミエリン化の中心的役割のために、オリゴデンドロサイトの数または生存を向上させてミエリン化を向上させる治療方法を開発しようとする努力がなされてきた。例えば、C o h e n e t a l . , 米国特許第5, 574, 009号；C h a n g e t a l . , N . E n g l . J . M e d . 346: 165-73 (2002)を参照されたく、なお、これらの文献のそれぞれは

50

その全体が参照により本明細書に援用される。しかしながら、MS及び他の脱ミエリン化障害に対する追加的治療法を考案する喫緊の必要性が依然としてある。

【0148】

式(I)の化合物またはその薬剂的に許容できる塩はミエリン化または再ミエリン化を促進することができる。方法は、式(I)の化合物またはその薬剂的に許容できる塩を細胞に投与することを含むことができる。オリゴデンドロサイトの生存を促進する方法は、式(I)の化合物またはその薬剂的に許容できる塩を細胞に投与することを含むことができる。多発性硬化症を治療する方法は、式(I)の化合物またはその薬剂的に許容できる塩を対象に投与することを含むことができる。

【0149】

式(I)のS1P受容体調節剤(例えば、S1P5調節剤)は、再発・回復型、二次進行型、一次進行型、及び進行・再発型の形式等、様々な形式のMSの症状の予防、治療、または軽減を行うために用いることができる。加えて、式(I)のS1P受容体調節剤(例えば、S1P5調節剤)は、単独で、または他の剤と併せて、MSの治療または予防を行うために用いることができる。好ましい実施形態では、式(I)の化合物は、副腎皮質ステロイド、ベータインターフェロン-1a(アボネックス(Avonex)(登録商標)またはレピフ(Rebif)(登録商標)等)、ベータインターフェロン-1b(ベータセロン(Betaseron)(登録商標))、ナタリズマブ(タイサブリ(Tysabri)(登録商標))、グラチラマー、及びミトキサントロン等、免疫調節治療法と組み合わせて、MSの治療または予防を行うために用いることができる。

【0150】

さらに、スフィンゴ脂質代謝の変化が認知疾患及び神経変性疾患の一因となっていることが明らかとなっている。アルツハイマー病、ALS、及びAIDS認知症に罹った患者の脳は、認知の正常な個人に比べて、セラミド及びスフィンゴシンが高くS1Pが低くなっており、かかる状態が神経変性疾患に特徴的であることを示すことが観察されている。(Mielke, M. M. and Lyketsos, C. G., *Neuromolecular Med.* (2010), 12(4): 331-340)。セラミドは、アポトーシス促進性であることが明らかとなっているが、S1P受容体へのS1Pの結合は、アポトーシスへの耐性、細胞の遊走及び分裂の増加、並びにオリゴデンドロサイトの分化及び生存に関連してきたために、セラミドとS1Pのバランスを、S1Pの媒介による細胞生存に有利とし、セラミドの媒介による細胞死を防ぐように転換できる化合物があれば、神経変性障害及び認知障害を治療する上で有益であるものと期待される。

【0151】

したがって、本発明の化合物及びその薬剂的に許容できる塩は、神経変性及び認知疾患の治療または予防に有用であることが期待される。一実施形態では、神経変性または認知疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、脊髄小脳失調症(例えば、SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、及びSCA17)、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)またはケネディ病、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、ALS、及びAIDS認知症からなる群より選択される。他の実施形態では、神経変性または認知疾患は、アルツハイマー病、ALS、及びAIDS認知症からなる群より選択される。他の実施形態では、神経変性疾患は認知に影響を与える疾患(例えば、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核神経節変性症、進行性核上性麻痺、クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー症候群、及び致死性家族性不眠症)である。他の実施形態では、神経変性疾患は運動に影響を与える疾患(例えば、パーキンソン病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核神経節変性症、進行性核上性麻痺、ハンチントン病、及び多系統萎縮症)である。他の実施形態では、神経変性疾患は力に影響を与える疾患(例えば、ALS、前頭側頭型認知症、及び遺伝性痙性対麻痺)である。

自己免疫障害

10

20

30

40

50

【0152】

ナチュラルキラー（NK）細胞は、ウイルスや細胞内の細菌及び寄生虫による感染を制御する、自然免疫系のリンパ球である。NK細胞は骨髄で発生し、次いで血中に放出されて循環し、脾臓、肝臓、及びリンパ節中に大量に見出される。NK細胞はS1P5受容体を選択的に発現するが、最近、S1P5受容体の欠損したマウスがNK細胞の分布を変化させ、血液中及び脾臓中ではそのレベルの低下を示し、骨髄中及びリンパ節中ではレベルの上昇を示すということが分かった（Jenne, et al., JEM (2009), 206:2469-2481を参照のこと）。この観察から、S1P5受容体が媒介となってNK細胞をリンパ節と骨髄から循環系に放出することに関与しているという仮説が導かれる。このようにして、S1P5受容体の調節因子であれば、NK細胞の活性を変化させるものと期待される。

10

【0153】

多発性硬化症に罹った患者においては、NK細胞の増強が疾患を寛解させるということが分かっており、一方、CNSに戻るNK細胞の選択的遮断が疾患増悪という結果になることが分かっている（Hao, et al., J. of Exp. Medicine (2010), 207(9):1907-1921を参照のこと）。臨床試験において、ダクリズマブ治療法でMS患者を治療すると、CNSにおけるNK細胞、即ち、CD56^{bright} NK細胞のサブセットの漸増という結果になり、このことは、脳炎症性活性の減少と強い相関関係を示した。CD56^{bright} NK細胞の増加は、活性化したT細胞の生存を制限し、ダクリズマブで治療された患者から単離されたNK細胞は自己活性化T細胞に直接的な細胞傷害性を有した。活性化したT細胞に対するNK細胞のこの細胞傷害性は、NK細胞が適応免疫応答の終了に関与することがあり、MSにおけるCNS炎症の強さの制御に極めて重要な役割を果たすことがあるということを示唆する（Bielekova, et al., PNAS (2006), 103(15):5941-5946を参照のこと）。

20

【0154】

対照的に、NK細胞は、いくつかの自己免疫障害の病状の促進または悪化に役割を果たすと考えられている。例えば、NK細胞のサブセットであるCD56^{bright} NK細胞は、炎症性関節炎（関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、痛風、及び若年性特発性関節炎）に罹った患者の滑液において大きく増強されるということと、炎症部位におけるNK細胞は周辺のNK細胞よりも多くのIFN- γ を産生するということが実証されている。NK細胞は、CD56^{dim}サブセットとCD56^{bright}サブセットに分けることができる。CD56^{bright} NK細胞は、循環するNK細胞の約10%を占めるが、リンパ節にあるNK細胞の主要なサブセットである。CD56^{bright} NK細胞は、低濃度のモノカインに曝露されると炎症誘発性サイトカインを産生するという能力がより大きく、炎症性関節炎に見られる慢性炎症の持続に関して重要であると考えられる（Dalbeth, et al., J. of Immunology (2004), 173:6418-6426を参照のこと）。

30

【0155】

タイプ1糖尿病は、膵島におけるインスリン産生ベータ細胞が自己反応性T細胞によって破壊されている自己免疫性疾患である。しかしながら、NK細胞は、疾患の発症において極めて重要な役割を果たすと考えられている。研究が示すところによれば、NK細胞の減少は、非肥満糖尿病（NOD）マウスにおいて糖尿病の発症を阻害する（Alba, et al., Clinical and Exp. Immunology (2008), 151:467-475を参照のこと）。さらに、NK細胞の表面にある天然細胞傷害性受容体であるNKp46は、膵ベータ細胞上でヒトリガンドを認識してそれに結合し、NK細胞の脱顆粒を導くことが分かっている。糖尿病の発症を誘発するためにストレプトゾトシンを注射したNODマウスにおいては、可溶性NKp46受容体を注射すると、糖尿病発症からほとんど完全に保護されることが可能であった。このようにして、機能性NKp46受容体をもったNK細胞は、タイプ1糖尿病の発症に核心的であると考えられてい

40

50

る (Gur, et al., Nature Immunology (2010), 11 (2): 121 - 129 を参照のこと)。

【0156】

このようにして、NK細胞、またはCD56^{bright} NK細胞等、NK細胞のサブセットの増強またはホーニング (honing) を調節するS1P5調節因子は、MS、炎症性関節炎、及び糖尿病等の自己免疫性障害の治療に有用であり得る。

疼痛媒介

【0157】

哺乳動物が経験する疼痛は急性痛 (または侵害受容性疼痛) と慢性痛の2つの主な範疇に分けることができ、慢性痛は慢性炎症痛と慢性神経障害性疼痛の下位区分に分けることができる。急性痛は、組織傷害を起こす刺激に対する応答であり、刺激をなくして組織損傷を最小限にしようとするシグナルである。他方、慢性痛は、生物学的機能の働きはなく、組織損傷 (炎症痛)、または脱ミエリン化等、神経系に対する損傷 (神経障害性疼痛) によって引き起こされる炎症の結果、発症する。慢性痛は一般的に、刺激依存的で持続的な疼痛、または無害な刺激によって引き起こされる異常疼痛知覚によって特徴づけられる。

【0158】

S1P1、S1P3、S1P4、及びS1P5アゴニストであるFTY720は、哺乳動物における侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛に対する応答を低減させることが分かっている。神経障害性疼痛の脊髄神経傷害モードにおいて、FTY720は、神経障害性疼痛の治療に一般的に用いられる薬物であるガバペンチンに似た侵害受容行動を低減した。しかしながら、選ばれたS1P1アゴニストであるSEW2871は疼痛行動に影響しなかった (Coste, et al., J. of Cell. Mol. Med. (2008), 12: 995 - 1004)。これらの結果を中枢神経系 (CNS) におけるS1P5の高度発現と結びつけると、S1P5受容体がFTY720の疼痛に対する作用を媒介することが示唆される。このようにして、本発明の化合物またはその薬剂的に許容できる塩は、S1P5受容体活性を調節し、再ミエリン化を促進するので、哺乳動物における侵害受容性疼痛または慢性疼痛 (炎症性疼痛及び神経障害性疼痛) 等の疼痛の治療または予防に有用であると期待される。

【0159】

式 (I) の化合物が、安定していて無毒性で酸性または塩基性の塩を形成するように十分に塩基性または酸性であることができる場合、化合物を薬剂的に許容できる塩として調製または投与することは適切であり得る。薬剂的に許容できる塩の例としては、生理的に許容できるアニオンを形成する酸、例えば、トシレート、メタンスルホン酸、酢酸、クエン酸、マロン酸、酒石酸、コハク酸、安息香酸、アスコルビン酸、 α -ケトグルタル酸、または α -グリセロリン酸で形成される有機酸付加塩が挙げられる。無機塩類もまた形成してよく、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、炭酸水素塩、及び炭酸塩が挙げられる。

【0160】

薬剂的に許容できる塩は、当分野で周知の標準的な手順を用いて、例えば、アミン等の十分に塩基性である化合物と、生理的に許容できるアニオンを与える適切な酸とを反応させることによって得てもよい。カルボン酸のアルカリ金属 (例えば、ナトリウム、カリウム、またはリチウム) またはアルカリ土類金属 (例えば、カルシウム) の塩も作製することができる。

【0161】

薬剂的に許容できる塩基付加塩は、無機及び有機塩基から調製できる。無機塩基に由来する塩としては、以下に限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、またはマグネシウム塩が挙げられ得る。有機塩基に由来する塩としては、以下に限定されないが、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ (置換アルキル) アミン、トリ (置換アルキル) アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ (置

10

20

30

40

50

換アルケニル)アミン、トリ(置換アルケニル)アミン、シクロアルキルアミン、ジ(シクロアルキル)アミン、トリ(シクロアルキル)アミン、置換シクロアルキルアミン、ジ置換シクロアルキルアミン、トリ置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ(シクロアルケニル)アミン、トリ(シクロアルケニル)アミン、置換シクロアルケニルアミン、ジ置換シクロアルケニルアミン、トリ置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、ヘテロ環状アミン、ジヘテロ環状アミン、トリヘテロ環状アミン等、一級、二級、または三級アミンの塩が挙げられ得、または、アミンの置換基の少なくとも2つが異なってもよく、かつアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、若しくは複素環式、及び同種のものであってもよい混合ジアミン及びトリアミン等、一級、二級、または三級アミンの塩が挙げられ得る。また、2つまたは3つの置換基がアミノ窒素とともに複素環式基またはヘテロアリール基を形成するアミンも挙げられ得る。アミンの非限定的な例としては、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ(イソ-プロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチル-アミノエタノール、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ペペリジン、モルホリン、またはN-エチルペペリジン、及び同種のもので挙げられ得る。他のカルボン酸誘導体、例えば、カルボン酸アミドが有用であり得、それとしては、カルボキサミド、低級アルキルカルボキサミド、またはジアルキルカルボキサミド、及び同種のもので挙げられる。

【0162】

医薬組成物としては、式(I)の化合物またはその薬剂的に許容できる塩が挙げられ得る。より詳しくは、かかる化合物は、当業者に既知の薬剂的に許容できる標準的な担体、フィラー、可溶化剤、及び安定剤を用いて医薬組成物として製剤化することができる。例えば、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその塩、類似体、誘導体、または変種を含む医薬組成物は、対象に適切な化合物を投与するのに用いられる。

【0163】

式(I)の化合物またはその薬剂的に許容できる塩は、S1P受容体活性に付随する疾患または障害の治療に有用である。一実施形態では、式(I)の化合物またはその薬剂的に許容できる塩の治療的有効量が、それを必要とする対象に投与される。他の実施形態では、式(I)の化合物またはその薬剂的に許容できる塩の治療的有効量と薬剂的に許容できる担体とを含む医薬組成物がそれを必要とする対象に投与される。

【0164】

式(I)の化合物は、多発性硬化症の治療で用いられる薬物等、少なくとも1つのさらなる活性成分と組み合わせることで用いることができ、例えば、タイサプリ(登録商標)、フマル酸ジメチル、インターフェロン(例えば、ペグ化されたインターフェロンまたはペグ化されていないインターフェロン、好ましくはインターフェロン-1aまたはペグ化されたインターフェロン-1a)、酢酸グラチマー、血管機能を改善する化合物、免疫調節剤(例えば、フィンゴリモド、シクロスポリン、ラパマイシン、若しくはアスコマイシン、またはそれらの免疫抑制類似体、例えば、シクロスポリンA、シクロスポリンG、FK-506、ABT-281、ASM981、ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン等);副腎皮質ステロイド;シクロホスファミド;アザチオプリン;ミトキサントロン、メトトレキサート;レフルノミド;ミゾリピン;ミコフェノール酸(mycophenolic acid);ミコフェノール酸モフェチル;15-デオキシスベルグアリン;吉草酸ジフルコルトロン;ジフルプレドナート;ニプロピオン酸アルクロメタゾン;アムシノニド;アムサクリン;アスパラギナーゼ;アザチオプリン;バシリキシマブ;ニプロピオン酸ベクロメタゾン;ベタメタゾン;ニプロピオン酸ベタメタゾン;リン酸ベタメタゾンナトリウム;吉草酸ベタメタゾン;ブデソニド;カプトプリル

；クロルメチンクロルヒドレート (chlormethine chlorhydrate)；プロピオン酸クロベタゾール；酢酸コルチゾン；コルチバゾール；シクロホスファミド；シタラビン；ダクリズマブ；ダクチノマイシン；デソニド；デスオキシメタゾン；デキサメタゾン；酢酸デキサメタゾン；イソニコチン酸デキサメタゾン；メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム；リン酸デキサメタゾン；デキサメタゾンテブタート；酢酸ジクロリゾン；ドキシソルビシンクロルヒドレート (doxorubicine chlorhydrate)；エビルビシンクロルヒドレート (epirubicine chlorhydrate)；フルクロロンアセトニド；酢酸フルドロコルチゾン；フルドロキシコルチド；ピバル酸フルメタゾン；フルニソリド；フルオシノロンアセトニド；フルオシノニド；フルオコルトロン；ヘキサノン酸フルオコルトロン；ピバル酸フルオコルトロン；フルオロメトロン；酢酸フルプレドニデン；プロピオン酸フルチカゾン；ゲムシタビシンクロルヒドレート (gemcitabine chlorhydrate)；ハルシノニド；ヒドロコルチゾン；酢酸ヒドロコルチゾン；酪酸ヒドロコルチゾン；ヘミコハク酸ヒドロコルチゾン；メルファラン；メプレドニゾン；メルカプトプリン；メチルプレドニゾロン；酢酸メチルプレドニゾロン；ヘミコハク酸メチルプレドニゾロン；ミソプロストール；ムロモナブ - cd3；ミコフェノール酸モフェチル；酢酸パラメタゾン；プレドナゾリン、プレドニゾロン；酢酸プレドニゾロン；カブロン酸プレドニゾロン；メタスルホ安息香酸プレドニゾロンナトリウム；リン酸プレドニゾロンナトリウム；プレドニゾン；プレドニリデン；リファンピシン；リファンピシンナトリウム；タクロリムス；テリフルノミド；サリドマイド；チオテパ；ピバル酸チキソコルトール；トリアムシノロン；ヘミコハク酸トリアムシノロンアセトニド；トリアムシノロンベネトニド (triamcinolone benetonide)；トリアムシノロン二酢酸；トリアムシノロンヘキサアセトニド；免疫抑制モノクローナル抗体、例えば、白血球受容体に対するモノクローナル抗体、例えば、MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD20 (例えば、リツキシマブ及びオクレリズマブ)、CD25、CD28、B7、CD40、CD45、CD56 (例えば、ダクリズマブ)、若しくはCD58、またはそれらのリガンド；または、CTLA41g等の他の免疫調節剤化合物、または他の接着分子阻害薬、例えば、mAb若しくは低分子量阻害薬、例えば、セレクチンアンタゴニスト及びVLA-4アンタゴニスト (例えば、タイサブリン (登録商標))；BIB033等の再ミエリン化剤が挙げられる。式 (I) の化合物はまた、ファンプリジン等、多発性硬化症の症状を治療する剤と組み合わせて用いることができる。

10

20

30

40

50

【0165】

対象に投与される式 (I) の化合物またはその薬剂的に許容できる塩の用量は、10 μg 未満、25 μg 未満、50 μg 未満、75 μg 未満、0.10 mg 未満、0.25 mg 未満、0.5 mg 未満、1 mg 未満、2.5 mg 未満、5 mg 未満、10 mg 未満、15 mg 未満、20 mg 未満、50 mg 未満、75 mg 未満、100 mg 未満、または500 mg 未満であってもよい。

【0166】

投与方法としては、局所的、経腸、非経口的、経皮、経粘膜、吸入、嚢内、硬膜外、腔内、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、または硝子体内投与による投与方法が挙げられ得る。

【0167】

投与期間は、30秒未満、1分未満、約1分、1分～5分、5分～10分、10分～20分、20分～30分、30分～1時間、1時間～3時間、3時間～6時間、6時間～12時間、12時間～24時間、または24時間より長時間であってもよい。

【0168】

阻害薬または化合物の投与方法としては、複数回投与を含んでもよい。投与の間隔は、30秒未満、1分未満、約1分、1分～5分、5分～10分、10分～20分、20分～30分、30分～1時間、1時間～3時間、3時間～6時間、6時間～12時間、12時間～24時間、または24時間より長時間であってもよい。

【0169】

逐次的投与の間隔は、30秒未満、1分未満、約1分、1分～5分、5分～10分、10分～20分、20分～30分、30分～1時間、1時間～3時間、3時間～6時間、6時間～12時間、12時間～24時間、24時間～48時間、48時間～72時間、72時間～1週間、または1週間～2週間であってもよい。

【0170】

阻害薬または化合物を細胞に投与することは、生体外または生体内の系またはモデルの細胞を含んでもよい。細胞は細胞株の一部であってもよい。細胞株は、一次または二次細胞株であってもよい。細胞株は不死細胞株であってもよい。細胞は破裂していてもよく、細胞可溶化物の形でよい。細胞は、生体即ち対象、例えば哺乳動物の一部であってもよい。哺乳動物としては、ラット、マウス、スナネズミ、ハムスター、ウサギ、またはヒトが挙げられ得る。ヒトは対象または患者であってもよい。

10

【0171】

方法はさらに試料または対象の特性を監視することを含んでもよい。試料は対象から取ってもよい。例えば、試料としては、対象から取った細胞または組織の試料が挙げられ得る。試料としては、血、血漿、または神経組織、例えば、神経細胞またはグリア細胞が挙げられ得る。試料はまた対象内にあるままでよい。例えば、試料は、患者の中に観察される組織または細胞であってもよい。

【0172】

方法はさらに、未処理の対照としての細胞、試料、または対象を提供することと、未処理の対照としての細胞の試料、試料、または対象の特性を測定することを含んでもよい。

20

【0173】

特性は、分子、例えば、ミエリン塩基性タンパク質、ミエリン関連糖タンパク質、またはミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質の存在若しくは不存在や、分子の濃度を含んでもよい。いくつかの実施形態では、分子の存在を決定することは、分子の濃度を決定すること、分子の純度を決定すること、または分子の量を決定することを含んでもよい。

【0174】

特性は、組織または細胞の伝導性であってもよい。特性は、放射、例えば電磁放射であってもよい。

【0175】

特性を監視することは、試料または対象単独の特性を観察することを含んでもよい。特性を監視することは、試料または対象が式(I)の化合物を投与される前に特性を監視することを含んでもよい。特性を監視することは、試料または対象が化合物を投与された後に特性を監視することを含んでもよい。特性を監視することは、試料または対象が既知の濃度の化合物を投与された後に特性を監視することを含んでもよい。

30

【0176】

試料または対象の特性を監視することは、顕微鏡を通して特性を観察することを含んでもよい。組成物の特性を監視することは、顕微鏡を用いて特性を測定することを含んでもよい。組成物の特性を監視することは、スチール写真術または動画を用いて特性を監視することを含んでもよい。写真または動画は、フィルム媒体またはデジタル形式であってもよい。特性を監視することは、スキャン、例えば、MRIまたはCTスキャンを取ることを含んでもよい。

40

【0177】

ミエリン化、再ミエリン化、またはオリゴデンドロサイト前駆細胞分化を促進することは、哺乳動物の病的状態または症状の予防または治療を可能とする。多くの疾患または障害は、多くの理由で起こり得る中枢神経系または末梢神経系の脱ミエリン化が関係しているが、その理由とは例えば、多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害(CIDP)、横断性脊髄炎、及び視神経炎等における免疫機能障害；脊髄損傷、外傷性脳損傷、脳卒中、急性虚血性視神経症、または他虚血、脳性麻痺、神経障害(糖尿病、慢性腎不全、甲状腺機能低下、肝不全、または神経圧迫による神経障害等)、放射線療法後傷害、及び橋中心髄鞘融解(CPM)等の傷害に起因する脱ミエリ

50

ン化；シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）、シェーグレン・ラルソン症候群、レフサム病、クラッペ病、カナパン病、アレキサンダー病、フリードライヒ失調症、ペリツェウス・メルツバッハー病、バッセン・コーンツヴァイク症候群、異染性白質ジストロフィー（MLD）、副腎白質ジストロフィー、及び、悪性貧血による神経障害等、遺伝性疾患；進行性多巣性白質脳症（PML）、ライム病、または、未治療梅毒による脊髄癆等、ウイルス感染症；慢性アルコール症（マルキアファーク・ビニヤミ病の考えられる原因）、化学療法、または、有機リン酸類等の化学薬品への曝露による毒物曝露；またはビタミンB12欠乏症、ビタミンE欠乏症、及び銅欠乏症等の食事性欠乏症である。脱ミエリン化障害によっては、三叉神経痛、マルキアファーク・ビニヤミ病、及びベル麻痺等、不明な原因または複合的な原因による場合がある。加えて、脱ミエリン化は神経障害性疼痛の一因となる場合がある。式（I）の化合物は、脱ミエリン化障害の治療に有用であると期待される。

10

【0178】

式（I）の化合物またはその薬剂的に許容できる塩は、医薬組成物として製剤化され、選ばれた投与経路への適合がなされた種々の形式で、例えば、経口的または非経口的であったり、点眼剤としてであったり、静脈内、筋肉内、局所的、若しくは皮下経路によったりして、ヒト患者等の哺乳動物宿主に投与される。

【0179】

このようにして、式（I）の化合物またはその薬剂的に許容できる塩は、例えば、不活性希釈剤または同化可能な食用担体等の薬剂的に許容できる賦形剤と組み合わせて、経口的に、全身投与してもよい。それらは、硬質または軟質の殻のゼラチンカプセルに封入されてもよく、錠剤内に圧縮されてもよく、患者の食事の食物と一緒に直接取り込まれてもよい。経口治療的投与のために、活性化化合物は、1つ以上の賦形剤と組み合わせて、摂取可能錠剤、パッカル錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、またはカシェ剤、及び同種のもの形式で用いてもよい。かかる組成物及び製剤は、少なくとも約0.1%の活性化化合物を含むものである。組成物及び製剤のパーセントは、当然、様々であってよく、所定の単位剤形の重量の約2～約60%であれば好都合であることがある。かかる治療的に有用な組成物の中の活性化化合物の量は、有効投薬量レベルが得られるようなものであってもよい。

20

【0180】

錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤、及び同種のものとしては以下のものが挙げられ得る：トラガカントゴム、アカシア、コーンスターチ若しくはゼラチン等の結合剤；リン酸二カルシウム等の賦形剤；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸、及び同種のもの等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤；またはショ糖、フルクトース、ラクトース若しくはアスパルテム等の甘味剤、あるいは、ペパーミント、ウインターグリーン油、若しくはサクランボ風味等の香味料を加えてもよい。単位剤形がカプセルである場合、それは、上記の種類材料に加えて、液体担体、例えば、植物油、またはポリエチレングリコールを含んでもよい。種々の他の材料が、コーティングとして存在するか、または、他の方法で固体単位剤形の物理的形式を変更するように、存在してもよい。例えば、錠剤、丸剤、またはカプセル剤は、ゼラチン、ワックス、セラック、または糖、及び同種のものでコーティングしてもよい。シロップ剤またはエリキシル剤は活性化化合物を含有してもよく、即ち、甘味剤としてショ糖またはフルクトースを、保存剤としてメチルまたはプロピルパラベンを含有し、サクランボまたはオレンジの風味等の色素及び香味料を含有してもよい。当然、いずれの単位剤形の調製においても用いられるいずれの材料も薬剂的に許容できるものであり、使用される量において実質的に無毒性であるものである。加えて、活性化化合物は持続的放出製剤及び装置に組み込まれてもよい。

30

40

【0181】

活性化化合物はまた、注入または注射によって静脈内投与または腹腔内投与されてもよい。活性化化合物またはその塩の溶液を水で調製し、無毒性界面活性剤と混合してもよい。また、分散物を、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、及びその混

50

合物で調製してもよく、油で調製してもよい。通常の貯蔵及び使用条件の下で、これらの製剤は微生物の増殖を防ぐために保存剤を含有してもよい。

【0182】

注射または注入のための例示的な医薬的剤形としては、無菌注射可能または注入可能な溶液または分散物の即時製剤用に適合がなされ、リポソームに被包された活性成分を含む、無菌水溶液若しくは分散物または無菌粉末が挙げられ得る。あらゆる場合に、究極的な剤形は、製造及び貯蔵の条件下において無菌で、流動性があり、安定しているべきである。液体担体または賦形剤は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール、及び同種のもの）、植物油、または無毒性グリセリルエステル、及びその混合物を含む溶媒または液体分散媒であつてもよい。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成により、分散物の場合には所要粒子サイズの維持により、あるいは界面活性剤の使用により、維持してもよい。微生物の作用の予防は、種々の抗菌性剤及び抗真菌性剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、またはチメロサル、及び同種のものによって行つてもよい。多くの場合に、等張剤、例えば、糖、緩衝剤、または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。吸収を遅らせる剤、例えば、一ステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物中に用いることによって、注射可能組成物の長期吸収をもたらすことができる。

10

【0183】

所要量の活性化化合物を、必要に応じて、上に列挙した種々の他の成分とともに適切な溶媒中に組み合わせ、その後濾過滅菌をして、無菌注射可能溶液を調製してもよい。無菌注射可能溶液の調製のための無菌粉末の場合には、好ましい調製方法は、真空乾燥及び凍結乾燥技術であつてもよく、これにより、活性成分の粉末と、先に無菌濾過した溶液中に存在するいずれの追加的所望成分をも得ることができる。

20

【0184】

局所的投与に式(I)の化合物を、例えば、それが液体である場合には、純粋な形式で適用してもよい。しかしながら、それを、固体または液体であつてもよい皮膚科学的に許容できる担体と組み合わせて組成物または製剤として皮膚に投与することが一般的に望ましい場合がある。

【0185】

例示的な固体担体としては、タルク、粘土、微結晶性セルロース、シリカ、アルミナ、及び同種のもの等、微粉固体が挙げられ得る。有用な液体担体としては、水、アルコール、若しくはグリコール、または水-アルコール/グリコールブレンドが挙げられ、その中に本化合物は有効なレベルで溶解または分散し、無毒性界面活性剤を補助としていてもよい。香料等のアジュバントと追加的抗菌剤とを加えて、所定の使用のための特性を最適化してもよい。得られた液体組成物は、吸収パッドから適用するか、包帯及び他被覆材に浸み込ませるように用いるか、または、ポンプタイプ若しくはエアロゾル式の噴霧器を用いて患部にスプレーするか、してもよい。

30

【0186】

また、合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩若しくはエステル、脂肪アルコール、変性セルロース、または変性ミネラル材料等の増粘剤を液体担体とともに用いて、塗り広げられるペースト、ジェル、軟膏、石鹸、及び同種のを形成し、使用者の皮膚に直接塗布するようにしてもよい。

40

【0187】

皮膚に式(I)の化合物を送達するために用いることのできる有用な皮膚科学的組成物の例は当分野に既知であり、例えば、Jacquet et al. (米国特許第4,608,392号)、Geria (米国特許第4,992,478号)、Smith et al. (米国特許第4,559,157号)、及びWortzman (米国特許第4,820,508号)を参照されたく、なお、これら文献のそれぞれはその全体が参照により援用される。

【0188】

50

式 (I) の化合物の有用な投薬量は、動物モデルにおいて生体外活性と生体内活性を比較することによって決定することができる。マウス及び他の動物における有効投薬量をヒトに外挿する方法は当分野に既知であり、例えば、米国特許第 4 , 9 3 8 , 9 4 9 号を参照されたく、なお、この文献はその全体が参照により援用される。

【 0 1 8 9 】

一般的に、ローション等の液体組成物における式 (I) の化合物の濃度は、約 0 . 1 ~ 約 2 5 重量パーセント、好ましくは約 0 . 5 ~ 1 0 重量パーセントであってもよい。ジェルまたは粉末等の半固体または固体組成物における濃度は、組成物の合計重量に基づいて約 0 . 1 ~ 5 重量 %、好ましくは約 0 . 5 ~ 2 . 5 重量パーセントであってもよい。

【 0 1 9 0 】

治療における使用に必要とされる化合物またはその活性塩または誘導体の量は、具体的な塩の選定だけでなく、投与経路、治療される状態の性質、及び患者の年齢と状態によっても変わってくる場合があり、最終的には医師助手または臨床医助手の裁量によってもよい。しかしながら、一般的に用量は、1 日体重 1 k g あたり約 0 . 1 ~ 約 1 0 m g の範囲であってもよい。

10

【 0 1 9 1 】

化合物は、例えば、単位剤形あたり 0 . 0 1 ~ 1 0 m g または 0 . 0 5 ~ 1 m g の活性成分を含有する単位剤形で好都合なように投与してもよい。いくつかの実施形態では、5 m g / k g 以下の用量が適切であり得る。

【 0 1 9 2 】

活性成分を、活性化合物に所望のピーク血漿濃度を達成するように投与してもよい。所望のピーク血漿濃度は、約 0 . 5 μ M ~ 約 7 5 μ M、好ましくは、約 1 μ M ~ 5 0 μ M、または約 2 μ M ~ 約 3 0 μ M であってもよい。これは、生理食塩水中の、活性成分の 0 . 0 5 ~ 5 % 溶液の静脈内注射等によって達成してもよく、または活性成分の約 1 m g ~ 約 1 0 0 m g を含有するボラスとして経口投与してもよい。

20

【 0 1 9 3 】

所望の用量は好都合なように単一用量で提供してもよく、用量を分割して小用量 (s u b d o s e) として、適切な間隔で、例えば、1 日に 2 回、3 回、4 回、またはそれ以上の回数、投与してもよい。小容量自体をさらに分割して、例えば、いくつかの別々に大まかに間隔を空けた投与、例えば、注入器からの複数回吸入、または眼に対する複数の滴の適用としてもよい。

30

【 0 1 9 4 】

開示される方法は、式 (I) の化合物と、化合物または化合物を含む組成物を細胞または対象に投与することが説明できる取扱説明資料とを含むキットを含んでもよい。これは、化合物または組成物を細胞または対象に投与する前に化合物または組成物を溶解または懸濁させるための (好ましくは無菌の) 溶媒を含むキット等、当業者に既知のキットの他の実施形態を含むと解釈されるものとする。好ましくは、対象はヒトであってもよい。

【 0 1 9 5 】

開示される方法によれば、上の記載または下の実施例の検討の通り、当業者に既知の従来 of 化学生物学、細胞生物学、組織化学生物学、生化学生物学、分子生物学、微生物学、及び生体内技術を用いてもよい。かかる技術は文献に充分説明されている。

40

実施例

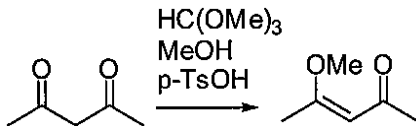
【 0 1 9 6 】

実施例 1 : 2 - (((2 - (((トランス) - 4 - (t e r t - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) 酢酸

工程 1 : 4 - メトキシ - 3 - ペンテン - 2 - オン

【 0 1 9 7 】

【化 9】



【0198】

MeOH (248 mL) 中の 2,4-ペンタンジオン (100 g、1 mol)、オルト
 蟻酸トリメチル (106 g、1 mol)、p-TsOH 水 (2.16 g、11.4 mmol)
 の溶液を 55 で 5 時間熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣を CCl₄
 (100 mL) で希釈し混合物を再び濃縮し、粗生成物を暗褐色の油 (約 100 g) とし
 て得た。この残渣を真空蒸留にさらし、無色の油 (58.0 g、収率：50%) とし
 て得た。bp 32 ~ 33 / 3トル)。

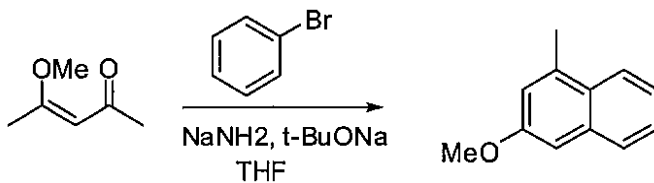
10

【0199】

工程 2：3-メトキシ-1-メチルナフタレン

【0200】

【化 10】



20

【0201】

乾燥 THF (240 mL) 中の t-BuOH (44.5 g、600 mmol) の溶液を
 乾燥 THF (480 mL) 中の NaNH₂ (84.4 g、2.2 mmol) の懸濁液に窒
 素下で滴下した。得られた混合物を 2 時間 40 ~ 45 で熱した。混合物を冷却した後、
 乾燥 THF (480 mL) 中の 4-メトキシ-3-ペンテン-2-オン (68.5 g、6
 00 mmol) の溶液を 30 ~ 40 で滴下した。得られた混合物を 45 で 2 時間攪拌
 した。乾燥 THF (240 mL) 中のプロモベンゼン (47.1 g、300 mmol) の
 溶液を加え、混合物を 55 で 6 時間攪拌した。混合物を一晩室温に冷却した。混合物を
 氷に注ぎ、3 M HCl 水溶液で pH 4 ~ 5 に酸性化し、EtOAc で抽出した。合一
 した有機抽出物を減圧下で濃縮し、残渣をアセトン (480 mL) で希釈し濃縮 HCl 溶液
 (24 mL) で 10 分間攪拌した。混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し飽和塩水
 (200 mL) で洗浄した。水層を EtOAc で抽出し、合一した有機層を硫酸ナトリウ
 ムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (乾燥ローディン
 グを有する 700 g シリカゲル、ヘプタン類中 2% EtOAc で溶離) にさらし、オレン
 ジ油 (19 g、収率：37%) を得た。

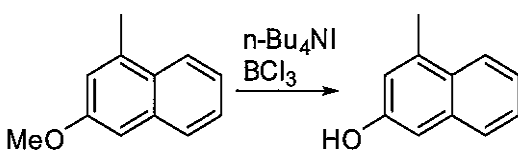
30

【0202】

工程 3：4-メチルナフタレン-2-オール

【0203】

【化 11】



【0204】

乾燥ジクロロメタン (650 mL) 中の 4-メチルナフタレン-2-オール化合物 (2
 2 g、128 mmol) 及び n-Bu₄I (52 g、141 mmol) の溶液をジクロロ
 メタン (192 mL、192 mmol) 中の 1.0 M の BCl₃ の溶液に -78 で窒素

50

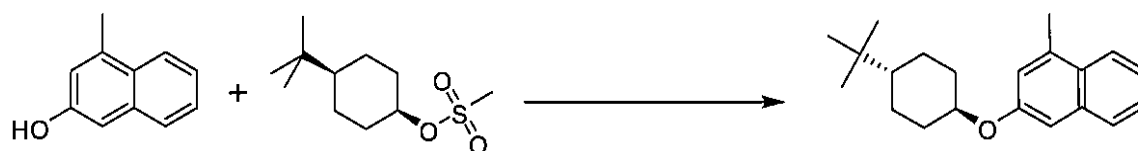
下で加えた。5分後、溶液を0 に温め、1時間攪拌した。反応を冷水(200 mL)でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した抽出物を飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにさらし、ヘプタン類中の10%~50% EtOAcの勾配で溶離し、茶色い固体生成物(16 g、収率:79%)を得た。

【0205】

工程4:3-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-1-メチル-ナフタレン

【0206】

【化12】



10

【0207】

t-BuOH(10 mL)及び2-ブタノン(7 mL)中の4-メチル-ナフタレン-2-オール(0.60 g、3.8 mmol)、メタンスルホン酸4-tert-ブチル-シクロヘキシルエステル(1.9 g、7.6 mmol)及び炭酸セシウム(3.7 g、11 mmol)の混合物を80 で一晩熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びエーテルで処置した。有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質をメタノールで処置し、固体生成物(0.55 g、収率:48%)を得た。ESI-MS:297.20 (M+H)⁺。

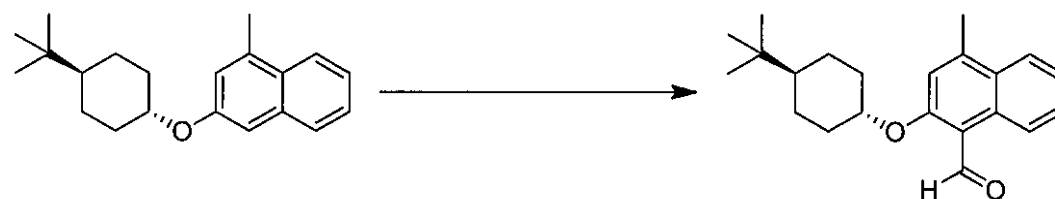
20

【0208】

工程5:2-(((trans)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチル-1-ナフトアルデヒド

【0209】

【化13】



30

【0210】

1,2-ジクロロエタン(9 mL)中の3-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-1-メチル-ナフタレン(450 mg、1.5 mmol)の混合物に4塩化スズ(236 uL、2 mmol)を0 で加えた。0 で1時間攪拌した後、ジクロロメチルメチルエーテル(183 uL、2 mmol)を加えた。溶液を0 で1時間攪拌し、次いで室温に温めた。混合物を氷水に加え、1時間攪拌し、次いで暗褐色の溶液をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。乾燥剤を濾過し、溶媒を濃縮し乾燥させ、暗褐色固体生成物(0.48 g、収率:97%)を得た。ESI-MS:325.20 (M+H)⁺。

40

【0211】

工程6:メチル2-(((2-(((trans)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)アミノ)酢酸

【0212】

【化14】



【0213】

1, 2 - ジクロロエタン (2 mL) 中の 2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル - 1 - ナフトアルデヒド (50 mg、0.15 mmol)、グリシンメチルエステル、塩酸塩 (27 mg、0.22 mmol)、及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (34 μ L) の溶液を 1 時間室温で攪拌した。次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (52 mg、0.25 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応を塩化メチレンで希釈し、飽和水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、塩化メチレン中の 0 ~ 5 % MeOH で溶離し、薄い茶色の固体 (53 mg、収率：86%) を得た。ESI - MS：420.30 (M + 23)⁺。

10

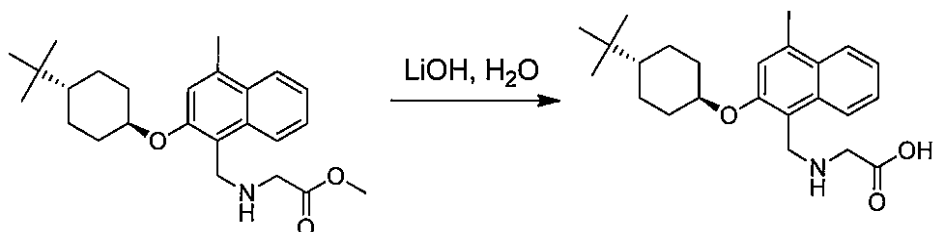
【0214】

工程 7：2 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) 酢酸

20

【0215】

【化15】



【0216】

THF (1.4 mL) 及び水 (0.5) 中のメチル 2 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) 酢酸 (40 mg、0.1 mmol) 及び水酸化リチウム (16 mg、0.67 mmol) の溶液を一晩 22 °C で攪拌した。溶媒を濃縮した後、残渣を水で処置した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、HPLC で精製し、白い沈殿を TFA 塩 (24 mg、収率：48%) として得た。ESI - MS：406.30 (M + 23)⁺；¹H NMR (400 MHz, MeOD) = 8.075 (d, 1H), 8.065 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.27 (d, 2H), 1.926 (d, 2H), 1.557 (m, 2H), 1.256 (m, 2H), 1.152 (m, 1H), 0.92 (s, 9H)。

30

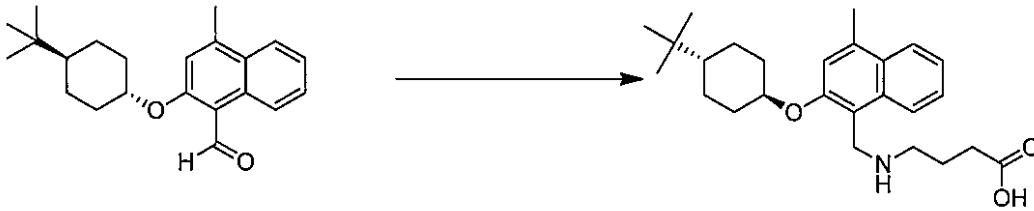
40

【0217】

実施例 2：4 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) ブタン酸

【0218】

【化16】



【0219】

エタノール(0.5 mL)中の2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチル-1-ナフトアルデヒド(50 mg、0.15 mmol)及び4-アミノブタン酸(20 mg、0.19 mmol)の溶液を2時間加熱還流した。黄色い溶液を室温に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(52 mg)を加えた。混合物を50℃で一晩熟した。粗生成物をHPLCで精製し、白い固体をTFA塩(9 mg、収率：11%)として得た。ESI-MS：412.30 (M+H)⁺；¹H NMR(400 MHz, MeOD) 8.06 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.48 (t, J=7.15 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.20 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.48 (t, J=6.90 Hz, 2H), 2.29 (d, J=10.54 Hz, 2H), 2.04 (quin, J=7.34 Hz, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)。

10

20

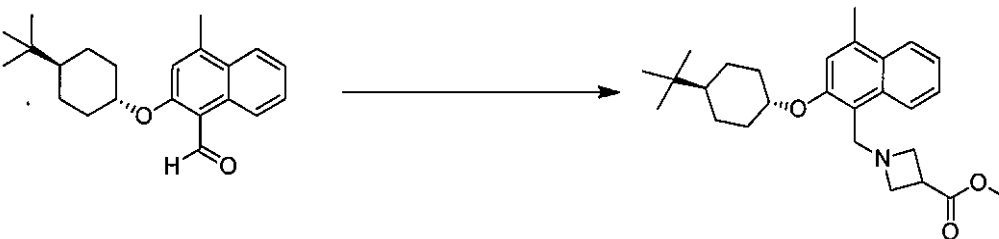
【0220】

実施例3：1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

工程1：メチル1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

【0221】

【化17】



30

【0222】

合成をメチル2-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)アミノ)酢酸(40 mg、収率：51%)に記載の通り行った。ESI-MS：424.30 (M+H)⁺。

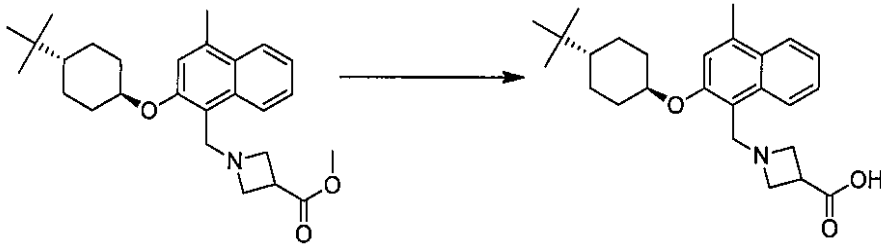
40

【0223】

工程2：1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

【0224】

【化18】



【0225】

合成を2 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) 酢酸に記載の通り行った。生成物を水性1NのHClで処置し、薄黄色の固体を塩酸塩(30mg、収率: 86%)として得た。ESI-MS: 410.30 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO) 8.10 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.16 (d, 2H), 1.81 (d, 2H), 1.47 (quin, 2H), 1.20 (quin, 2H), 1.09 (m, 2H), 0.88 (s, 9H)。

10

【0226】

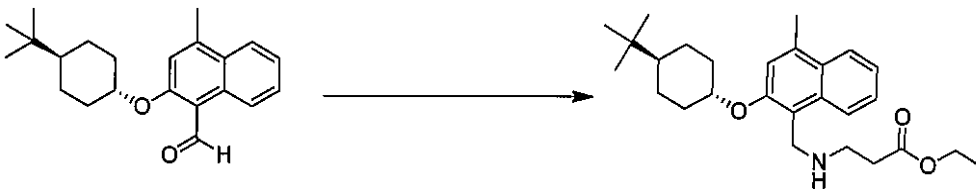
実施例4: 3 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) プロパン酸

20

工程1: エチル3 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) プロパン酸

【0227】

【化19】



30

【0228】

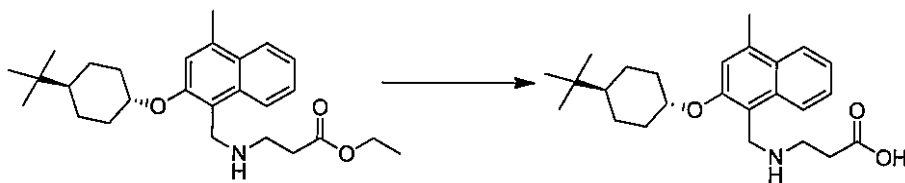
合成をメチル2 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) 酢酸(38mg、収率: 41%)に記載の通り行った。ESI-MS: 426.30 (M+H)⁺。

【0229】

工程2: 3 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) プロパン酸

【0230】

【化20】



40

【0231】

合成を2 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) 酢酸に記載の通り行った。粗物質をHPLCで精製し、白い固体をTFA塩(22mg、収率: 48%)として得

50

た。ESI-MS: 398.20 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.89 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.74-2.65 (m, 5H), 2.18 (d, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.20-1.02 (m, 3H), 0.88 (s, 9H).

【0232】

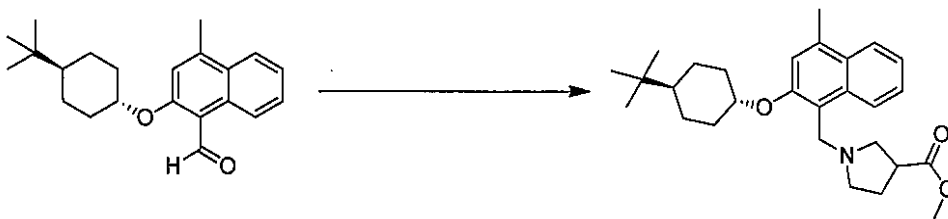
実施例5: 1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

工程1: メチル1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

10

【0233】

【化21】



20

【0234】

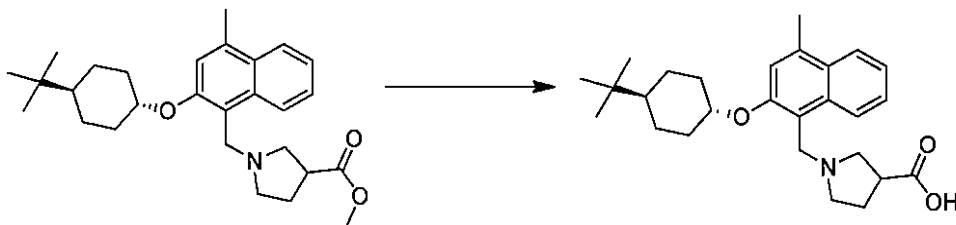
合成を粘り気のある油(57 mg、収率: 70%)として2-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)アミノ)酢酸に記載の通り行った。ESI-MS: 438.30 (M+H)⁺.

【0235】

工程2: 1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

【0236】

【化22】



30

【0237】

合成を2-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)アミノ)酢酸に記載の通り行った(36 mg、収率: 69%). ESI-MS: 424.30 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.14 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.73 (t, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.53 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.12 (d, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 3H), 0.85 (s, 9H).

40

【0238】

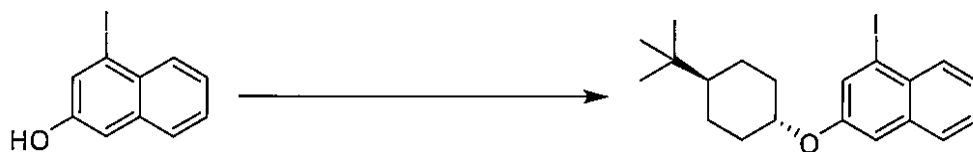
実施例6: 3-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-ヨードナフタレン-1-イル)メチル)アミノ)プロパン酸

50

工程 1 : 3 - (4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ) - 1 - ヨード - ナフタレン

【 0 2 3 9 】

【 化 2 3 】



【 0 2 4 0 】

tert - ブチルアルコール (1 0 m L) 及び 2 - ブタノン (7 m L) 中の 4 - ヨードナフタレン - 2 - オール (1 . 0 g , 3 . 7 m m o l) (Ref : a . Australian Journal of Chemistry (1 9 6 3) , 1 6 4 0 1 - 1 0 . b . Journal of the Chemical Society (1 9 4 3) , 4 6 8 - 9 . , これらの各々はその全体が参照として組み込まれる) 、メタンスルホン酸 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルエステル (1 . 8 g , 7 . 4 m m o l) 及び炭酸セシウム (3 . 6 g , 1 1 m m o l) の混合物を密封バイアル中で 1 0 0 ° で 4 時間熱した。混合物を水とジクロロメタンに分画した。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、ヘキサン類中の 0 ~ 3 0 % の EtOAc で溶離し、薄黄色の沈殿 (1 . 1 0 g , 収率 : 7 3 %) を得た。ESI - MS : 4 0 9 . 1 0 (M + H) ⁺ .

10

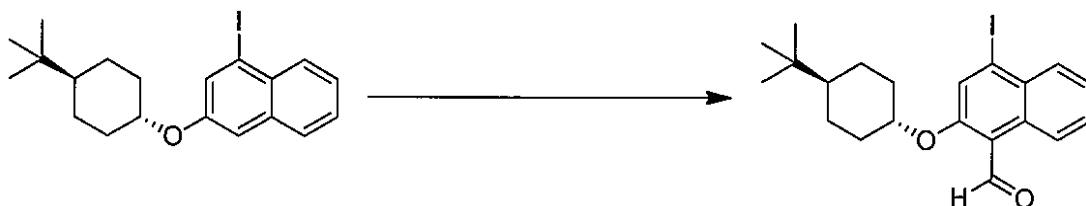
20

【 0 2 4 1 】

工程 2 : 2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - ヨード - 1 - ナフトアルデヒド

【 0 2 4 2 】

【 化 2 4 】



30

【 0 2 4 3 】

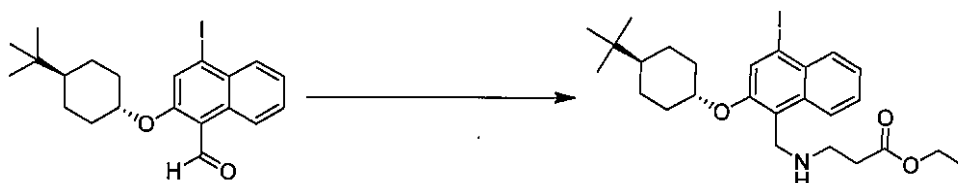
合成を 2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル - 1 - ナフトアルデヒド (粘り気のある油、700 mg、収率 : 98 %) に記載の通り行った。ESI - MS : 4 3 7 . 1 0 (M + H) ⁺ .

【 0 2 4 4 】

工程 3 : エチル 3 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - ヨードナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) プロパン酸

【 0 2 4 5 】

【 化 2 5 】



40

【 0 2 4 6 】

合成を 2 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) 酢酸 (薄い茶色の固体、110 mg、収率 : 40 %) に記載の通り行った。ESI - MS : 5 3 8 . 2 0 (M + H

50

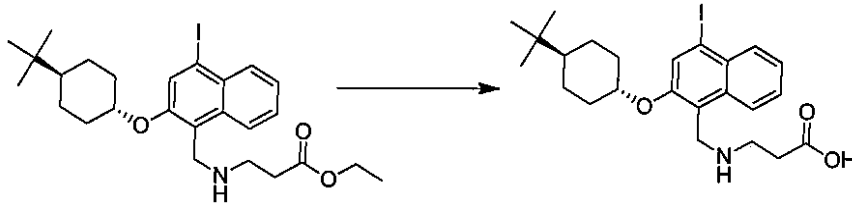
) + .

【0247】

工程4：3 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - ヨードナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)プロパン酸

【0248】

【化26】



10

【0249】

合成を2 - (((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)酢酸に記載の通り行った。粗物質をHPLCで精製し、白い固体をTFA塩(7mg、収率：30%)として得た。ESI-MS：510.20 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD) 8.13 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 3.14 (t, 2H), 2.81 (t, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.28 (d, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)。

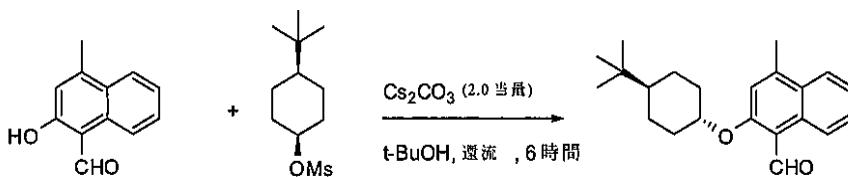
20

【0250】

実施例7：1 - ((2 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸
工程1：2 - (cis - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 4 - メチル - 1 - ナフトアルデヒド

【0251】

【化27】



30

【0252】

t - BuOH (60 mL)中の2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 - ナフトアルデヒド(4.0g、21.5mmol、1.0当量)、cis - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルメタンスルホン酸(10.06g、43mmol、2.0当量)及びCs₂CO₃(14.0g、43mmol、2.0当量)の混合物を加熱還流し、6時間攪拌した。室温に放冷した後、反応混合物を水(100 mL)で希釈しEtOAcで抽出した(200 mL、3回)。合一した有機層を塩水(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 10/1)で精製し、標題化合物を薄黄色の固体(1.8g、26%収率)として得た。LCMS m/z 325.2 [M+H]⁺。

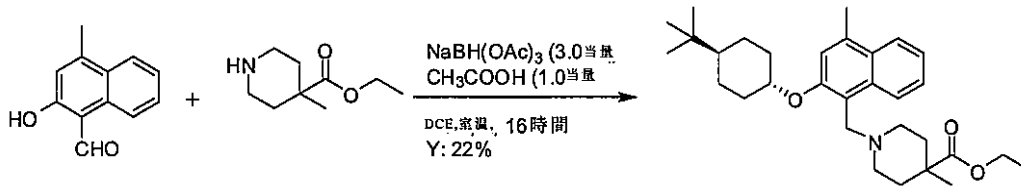
40

【0253】

工程2：エチル1 - ((2 - ((トランス) - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸

【0254】

【化28】



【0255】

DCE (1 mL) 中の 2 - (cis - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 4 - メチル - 1 - ナフトアルデヒド (150 mg、0.46 mmol、1.0 当量)、エチル 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (95 mg、0.56 mmol、1.2 当量)、NaBH(OAc)₃ (293 mg、1.4 mmol、3.0 当量) 及び CH₃COOH (28 mg、0.46 mmol、1.0 当量) の混合物を窒素下で室温で 16 時間攪拌した。得られた混合物を次いで水 (5 mL) で希釈し、DCM で抽出した (5 mL、3 回)。合一した有機層を塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させ残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc) で精製し、標題化合物を黄色い油 (50 mg、22% 収率) として得た。LCMS m/z 480.3 [M+H]⁺;

10

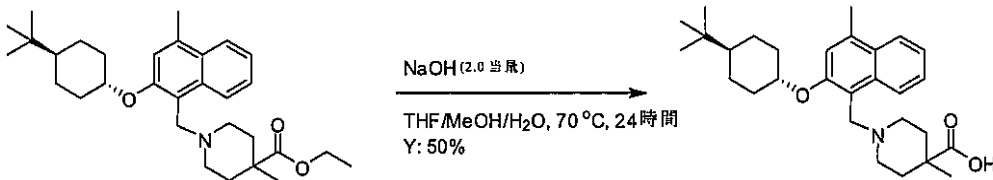
【0256】

工程 3 : 1 - ((2 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸

20

【0257】

【化29】



【0258】

混合溶媒 (THF / MeOH / 水、5 / 2 / 1、1 mL) 中のエチル 1 - ((2 - ((トランス) - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (30 mg、0.06 mmol、1.0 当量) の混合物に、NaOH (5 mg、0.12 mmol、2.0 当量) を加え、得られた混合物を 70 で 24 時間攪拌し、次いで室温に放冷した。反応混合物を希塩酸水溶液 (2 M) で pH = 6 に調節した。得られた懸濁液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 20 / 1) で精製し、標題化合物 (14 mg、50% 収率) を白い固体として得た。LCMS m/z 452.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.04 - 7.98 (m, 2 H), 7.63 - 7.59 (m, 1 H), 7.48 - 7.44 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 4.51 - 4.46 (m, 1 H), 3.48 - 3.37 (m, 2 H), 3.28 - 3.13 (m, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.28 - 2.19 (m, 4 H), 1.94 - 1.88 (m, 2 H), 1.56 - 1.47 (m, 2 H), 1.31 - 1.11 (m, 8 H), 0.91 (s, 9 H).

30

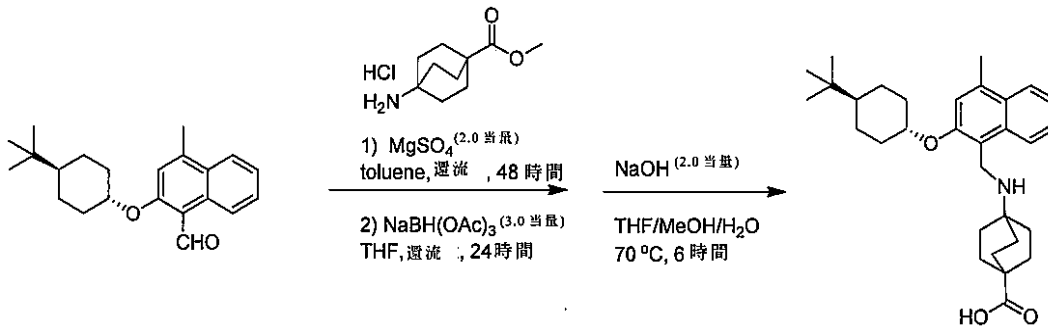
40

【0259】

実施例 8 : 4 - (((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸

【0260】

【化30】



10

【0261】

トルエン (1 mL) 中の 2 - (cis - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 4 - メチル - 1 - ナフトアルデヒド (100 mg、0.31 mmol、1.0 当量) の混合物に、メチル 4 - アミノピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸塩酸塩 (81 mg、0.37 mmol、1.2 当量) 及び MgSO₄ (74 mg、0.62 mmol、2.0 当量) を加えた。得られた混合物を加熱還流し、48 時間攪拌した。減圧下で濃縮した後、残渣を THF (1 mL) に溶解した。NaBH(OAc)₃ (196 mg、0.93 mmol、3.0 当量) を加え、混合物を加熱還流し、24 時間攪拌した。室温に放冷した後、残渣を EtOAc (5 mL) で希釈した。懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) で精製し、標的エステルを黄色い油 (35 mg、23 % 収率) として得た。LCMS m/z 492.4 [M + H]⁺ .

20

【0262】

標準条件に従った加水分解により、標的化合物を白い固体 (20 mg、69 % 収率) として得た。LCMS m/z 478.3 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.06 - 8.01 (m, 2 H), 7.61 - 7.59 (m, 1 H), 7.49 - 7.47 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 4.54 (bs, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 2.32 - 2.29 (m, 2 H), 2.16 (bs, 12 H), 1.99 - 1.94 (m, 2 H), 1.54 - 1.51 (m, 2 H), 1.34 - 1.24 (m, 2 H), 1.20 - 1.14 (m, 1 H), 0.91 (s, 9 H) .

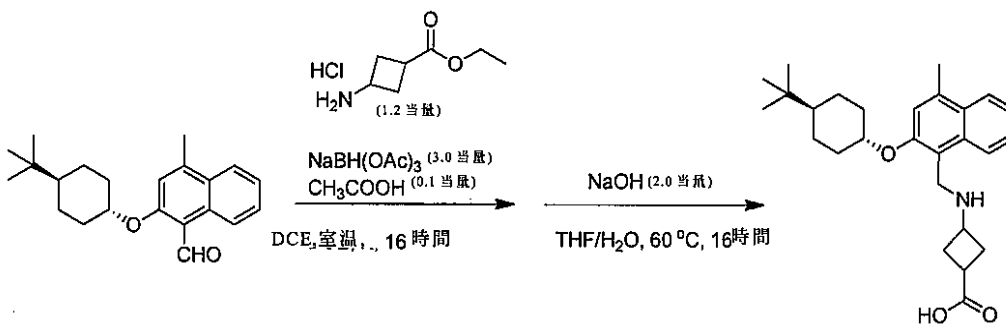
30

【0263】

実施例 9 : 3 - (((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) シクロブタンカルボン酸

【0264】

【化31】



40

【0265】

エチル 1 - ((2 - ((トランス) - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸と同様の条件を用い、エチル 3 - (((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) シクロブタンカルボン酸を黄色い固体 (100 mg、72 % 収率) として調製した。LCMS m /

50

$z \quad 452.3 [M+H]^+$.

【0266】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を白い固体 (50 mg、53% 収率) として得た。LCMS $m/z \quad 424.3 [M+H]^+$; $^1H \quad NMR$ (400 MHz, CD_3OD) : 8.06 - 8.02 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 3H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 4H), 1.95 - 1.92 (m, 2H), 1.57 - 1.53 (m, 2H), 1.30 - 1.27 (m, 2H), 1.19 - 1.16 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).

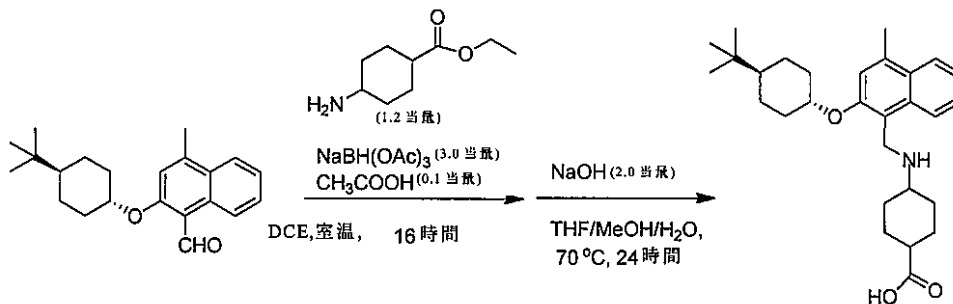
10

【0267】

実施例 10: 4 - (((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) シクロヘキサンカルボン酸

【0268】

【化 3 2】



20

【0269】

エチル 1 - ((2 - ((トランス) - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸と同様の条件を用い、エチル 4 - (((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) シクロヘキサンカルボン酸を白い固体 (50 mg、20% 収率) として調製した。LCMS $m/z \quad 480.4 [M+H]^+$.

30

【0270】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を白い固体 (32 mg、68% 収率) として得た。LCMS $m/z \quad 452.3 [M+H]^+$; $^1H \quad NMR$ (400 MHz, CD_3OD) : 8.05 - 8.02 (m, 2H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.50 - 4.48 (m, 1H), 3.21 (bs, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.45 (bs, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 4H), 2.02 - 1.79 (m, 6H), 1.59 - 1.48 (m, 4H), 1.33 - 1.15 (m, 3H), 0.92 (s, 9H).

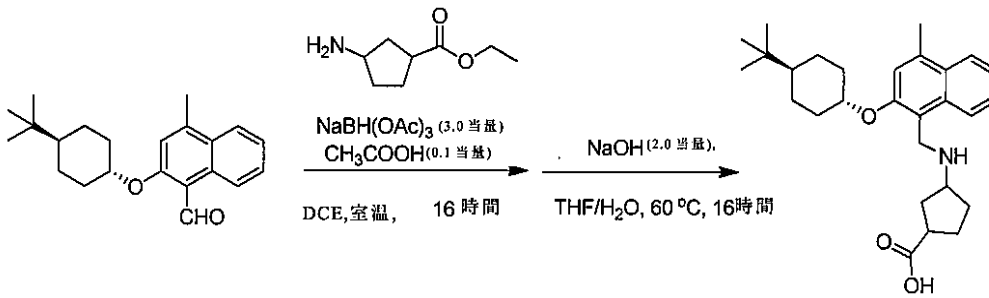
40

【0271】

実施例 11: 3 - (((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) アミノ) シクロペンタンカルボン酸

【0272】

【化33】



10

【0273】

エチル1-((2-((トランス)-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸と同様の条件を用い、エチル3-(((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)アミノ)シクロペンタンカルボン酸を白い固体(50 mg、34%収率)として得た。LCMS m/z 466.3 $[M+H]^+$ 。

【0274】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を白い固体(25 mg、53%収率)として得た。LCMS m/z 438.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 3.75 (bs, 1H), 2.90 (bs, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 3H), 2.16 - 1.87 (m, 5H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.31 - 1.12 (m, 3H), 0.92 (s, 9H)。

20

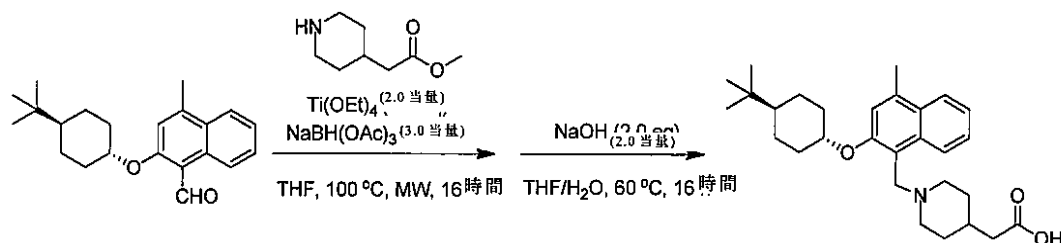
【0275】

実施例12: 2-((1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)酢酸

30

【0276】

【化34】



【0277】

THF (2.0 mL) 中の 2-((cis)-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-4-メチル-1-ナフトアルデヒド (150 mg、0.46 mmol、1.0 当量) の混合物に、メチル 2-((ピペリジン-4-イル)酢酸 (87 mg、0.56 mmol、1.2 当量) 及び $Ti(OEt)_4$ (210 mg、0.92 mmol、2.0 当量) を加えた。混合物をマイクロ波下で 100 で 16 時間攪拌した。室温に放冷した後、 $NaBH(OAc)_3$ (293 mg、1.38 mmol、3.0 当量) を加え、混合物をマイクロ波下で 100 でさらに 1 時間攪拌した。混合物を次いで水 (5 mL) で希釈し、セライトを加えた。得られた懸濁液をセライトで濾過し、 $EtOAc$ (5 mL) で洗浄した。濾液を分離し、水層を $EtOAc$ で抽出した (5 mL、3 回)。合一した有機相を塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル

40

50

カラムクロマトグラフィー（石油エーテル / EtOAc = 1 : 1）で精製し、メチル 2 - (1 - ((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - イル)酢酸を黄色い油 (120 mg、56% 収率) として得た。LCMS m/z 480.4 [M - OMe + OEt + H]⁺.

【0278】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を黄色い油 (40 mg、70% 収率) として得た。LCMS m/z 452.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.06 - 8.04 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.47 - 4.48 (m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.28 - 2.25 (m, 2H), 2.76 - 2.11 (m, 2H), 1.95 - 1.91 (m, 3H), 1.55 - 1.49 (m, 4H), 1.38 - 1.26 (m, 4H), 1.18 - 1.15 (s, 1H), 0.93 (s, 9H).

10

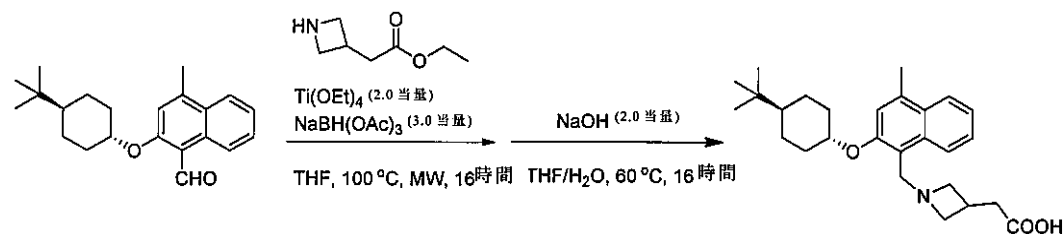
【0279】

実施例 13 : 2 - (1 - ((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アゼチジン - 3 - イル)酢酸

【0280】

20

【化35】



【0281】

メチル 2 - (1 - ((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - イル)酢酸と同様の条件を用い、エチル 2 - (1 - ((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アゼチジン - 3 - イル)酢酸を黄色い油 (50 mg、35% 収率) として得た。LCMS m/z 452.3 [M + H]⁺.

30

【0282】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を黄色い油 (25 mg、53% 収率) として得た。LCMS m/z 424.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.04 - 8.01 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.38 - 4.36 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 2.36 (bs, 1H), 2.23 - 2.18 (m, 3H), 1.89 - 1.86 (m, 2H), 1.47 - 1.40 (m, 2H), 1.27 - 1.10 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

40

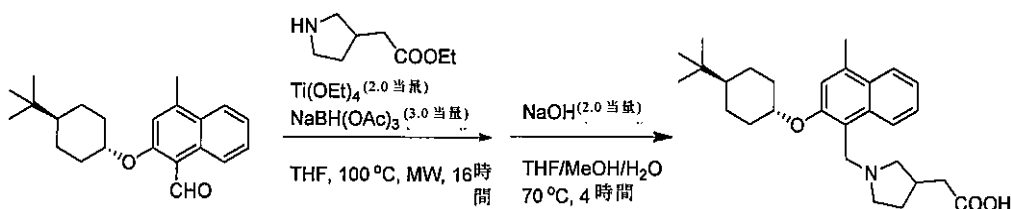
【0283】

実施例 14 : 2 - (1 - ((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - イル)酢酸

【0284】

50

【化36】



【0285】

メチル2-(1-((2-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)酢酸と同様の条件を用い、エチル2-(1-((2-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)酢酸を白い固体(60 mg、41%収率)として得た。LCMS m/z 466.3 [M+H]⁺.

10

【0286】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を黄色い固体(20 mg、53%収率)として得た。LCMS m/z 438.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.03 - 8.01 (m, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.49 (bs, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.74 - 2.70 (m, 4H), 2.38 - 2.27 (m, 5H), 1.94 - 1.91 (m, 2H), 1.81 - 1.76 (m, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.31 - 1.12 (m, 3H), 0.92 (s, 9H).

20

【0287】

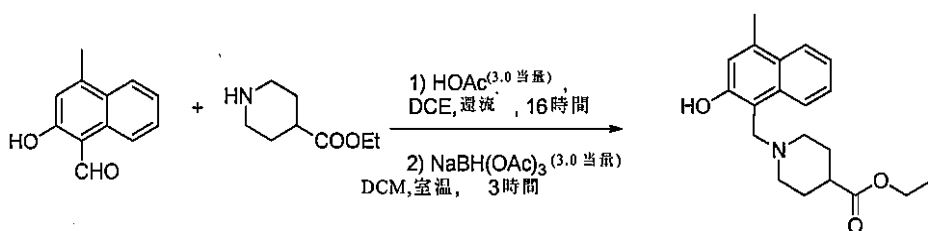
実施例15: 1-((2-(シクロヘキシルオキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

工程1: エチル1-((2-ヒドロキシ-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【0288】

【化37】

30



【0289】

DCE (30 mL) 中の2-(cis-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-4-メチル-1-ナフトアルデヒド(3.3 g、16 mmol、1.0当量)、エチルピペリジン-4-カルボン酸(3.77 g、24 mmol、1.5当量)及びHOAc(2.88 g、48 mmol、3当量)の混合物を80 で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却した後、NaBH(OAc)₃(10.2 g、48 mmol、3当量)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、100 mLのEtOAcを加え、有機層をNaHCO₃(飽和水溶液)で洗浄した。濾過後、有機溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 20:1)で精製し、エチル1-((2-ヒドロキシ-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸を黄色い固体(1.05 g、20%収率)として得た。LCMS m/z 328.2 [M+H]⁺.

40

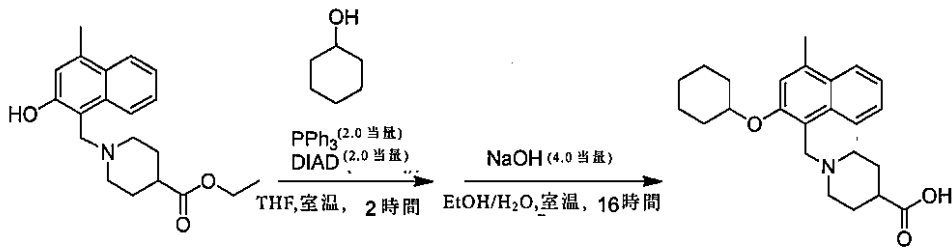
【0290】

50

工程 2 : 1 - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)
メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【 0 2 9 1 】

【 化 3 8 】



10

【 0 2 9 2 】

THF (0 . 3 m L) 中のエチル 1 - ((2 - ヒドロキシ - 4 - メチルナフタレン - 1 -
- イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (2 0 0 m g 、 0 . 6 1 m m o l 、 1 . 0
当量) 、 シクロヘキサノール (1 2 0 m g 、 1 . 2 2 m m o l 、 2 当量) 及び P P h ₃ (3
2 0 m g 、 1 . 2 2 m m o l 、 2 当量) の混合物を室温で攪拌した。次いで D I A D (2
4 7 m g 、 1 . 2 2 m m o l 、 2 当量) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。有機
溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / E
t O A c = 5 / 1) で精製し、エチル 1 - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - メチ
ルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸を黄色い油 (9 0 m g 、
3 5 % 収率) として得た。LCMS m / z 4 0 9 . 9 [M + H] ⁺ .

20

【 0 2 9 3 】

標準条件に従った加水分解により、標題を白い固体 (8 0 m g 、 7 8 % 収率) として得
た。LCMS m / z 4 9 8 . 1 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S
O - d ₆) : 8 . 1 2 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 9 (d , J = 8 . 0 H z
 , 1 H) , 7 . 4 7 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (t , J = 8 . 0 H z , 1
 H) , 7 . 2 6 (s , 1 H) , 4 . 5 0 - 4 . 4 6 (m , 1 H) , 3 . 8 2 (s , 2 H)
 , 2 . 8 2 - 2 . 7 9 (m , 2 H) , 2 . 6 3 (s , 3 H) , 2 . 2 1 - 2 . 1 5 (m ,
 1 H) , 2 . 0 8 (t , J = 1 0 . 4 H z , 2 H) , 1 . 9 1 - 1 . 8 8 (m , 2 H) ,
 1 . 7 3 - 1 . 7 1 (m , 4 H) , 1 . 5 6 - 1 . 5 1 (m , 4 H) , 1 . 4 6 - 1 . 3
 1 (m , 4 H) .

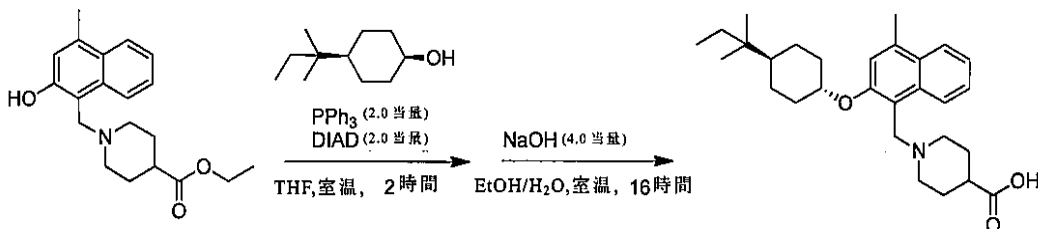
30

【 0 2 9 4 】

実施例 1 6 : 1 - ((4 - メチル - 2 - ((トランス - 4 - (t e r t - ペンチル) シ
クロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【 0 2 9 5 】

【 化 3 9 】



40

【 0 2 9 6 】

エチル 1 - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メ
チル) ピペリジン - 4 - カルボン酸と同様の条件を用い、エチル 1 - ((4 - メチル - 2
- ((トランス - 4 - (t e r t - ペンチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1
- イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸を黄色い油 (7 0 m g 、 2 3 % 収率) として得
た。LCMS m / z 4 8 0 . 4 [M + H] ⁺ .

50

【0297】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を白い固体 (60 mg、91% 収率) として得た。LCMS m/z 458.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.26 (m, 2H), 2.07 - 1.87 (m, 6H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 5H), 0.87 - 0.84 (m, 9H)。

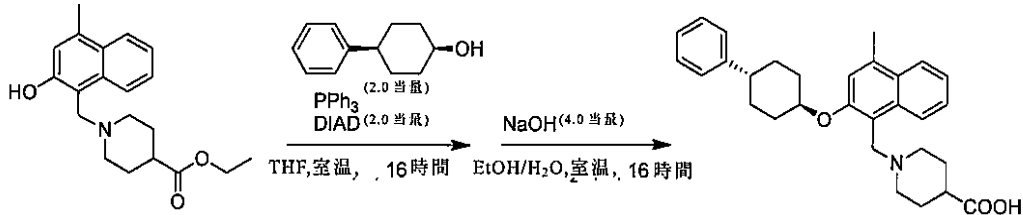
10

【0298】

実施例 17: 1 - ((4 - メチル - 2 - ((トランス - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【0299】

【化 40】



20

【0300】

エチル 1 - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸と同様の条件を用い、エチル 1 - ((4 - メチル - 2 - ((トランス - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸を黄色い油 (40 mg、13% 収率) として得た。LCMS m/z 486.3 [M+H]⁺。

【0301】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を白い固体 (23 mg、61% 収率) として得た。LCMS m/z 458.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.24 - 7.19 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 3.45 - 3.42 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.64 - 2.48 (m, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 3H), 2.03 - 1.86 (m, 6H), 1.70 - 1.51 (m, 4H)。

30

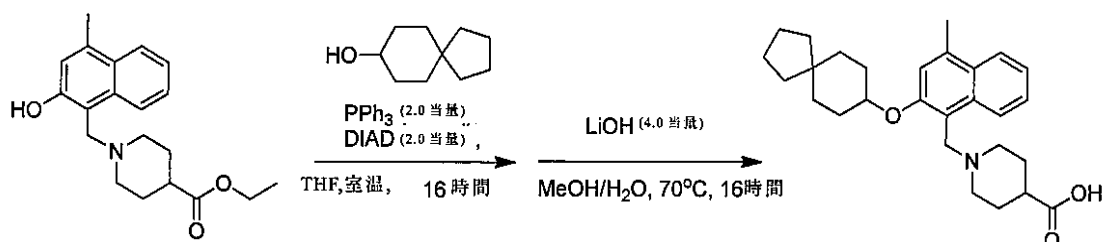
【0302】

実施例 18: 1 - ((4 - メチル - 2 - (スピロ [4.5] デカン - 8 - イルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

40

【0303】

【化 41】



【0304】

50

エチル 1 - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸と同様の条件を用い、エチル 1 - ((4 - メチル - 2 - (スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸を黄色い油 (6 0 m g 、 2 8 % 収率) として得た。LCMS m/z 464.1 [M+H]⁺.

【0305】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を黄色い油 (3 0 m g 、 5 4 % 収率) として得た。LCMS m/z 436.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 8.05 (d , J = 9.2 H z , 2 H) , 7.62 (t , J = 8.0 H z , 1 H) , 7.48 (t , J = 8.0 H z , 1 H) , 7.37 (s , 1 H) , 4.71 (s , 2 H) , 4.66 - 4.63 (m , 1 H) , 3.54 - 3.51 (m , 2 H) , 3.20 - 3.15 (m , 2 H) , 2.75 (s , 3 H) , 2.39 - 2.37 (m , 1 H) , 2.07 - 1.92 (m , 6 H) , 1.79 - 1.43 (m , 14 H) .

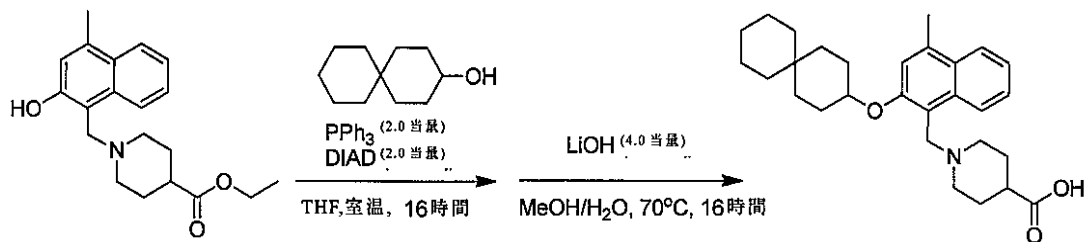
10

【0306】

実施例 19 : 1 - ((4 - メチル - 2 - (スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【0307】

【化 4 2】



20

【0308】

エチル 1 - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸と同様の条件を用い、エチル 1 - ((4 - メチル - 2 - (スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸を黄色い油 (1 5 0 m g 、 3 4 % 収率) として得た。LCMS m/z 478.1 [M+H]⁺;

30

【0309】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を白い固体 (5 0 m g 、 5 3 % 収率) として得た。LCMS m/z 450.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 7.95 (t , J = 7.6 H z , 2 H) , 7.52 (t , J = 7.6 H z , 1 H) , 7.38 (t , J = 7.6 H z , 1 H) , 7.27 (s , 1 H) , 4.62 (s , 2 H) , 4.54 (b s , 1 H) , 3.42 (b s , 2 H) , 3.10 (b s , 2 H) , 2.65 (s , 3 H) , 2.28 (b s , 1 H) , 1.93 - 1.62 (m , 10 H) , 1.40 - 1.22 (m , 12 H) .

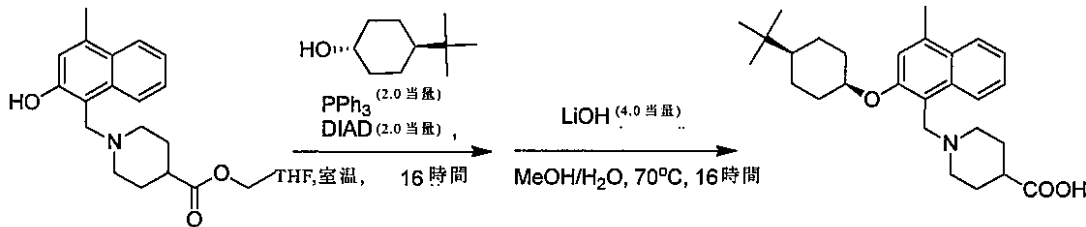
【0310】

40

実施例 20 : 1 - ((2 - ((c i s - 4 - (t e r t - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【0311】

【化 4 3】



【0312】

エチル 1 - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸と同様の条件を用い、エチル 1 - ((c i s - 4 - (t e r t - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸を黄色い油 (4 0 m g 、 1 0 % 収率) として得た。LCMS m/z 466.1 [M+H]⁺.

10

【0313】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を黄色い固体 (2 0 m g 、 5 4 % 収率) として得た。LCMS m/z 438.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 7.95 (t , J = 9.2 H z , 2 H) , 7.51 (t , J = 7.6 H z , 1 H) , 7.36 (t , J = 7.6 H z , 1 H) , 7.25 (s , 1 H) , 4.82 (b s , 1 H) , 4.64 (s , 2 H) , 3.45 - 3.42 (m , 1 H) , 3.08 - 3.03 (m , 2 H) , 2.63 (s , 3 H) , 2.27 (b s , 1 H) , 2.10 - 1.83 (m , 6 H) , 1.58 - 1.06 (m , 8 H) , 0.83 (s , 9 H) .

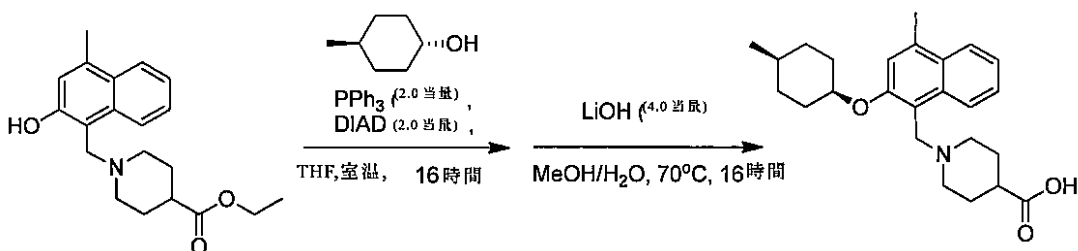
20

【0314】

実施例 21 : 1 - ((4 - メチル - 2 - ((c i s - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【0315】

【化 4 4】



30

【0316】

エチル 1 - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸と同様の条件を用い、エチル 1 - ((4 - メチル - 2 - ((c i s - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸を黄色い油 (3 0 m g 、 8 %) として得た。LCMS m/z 424.2 [M+H]⁺.

40

【0317】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を白い固体 (5 m g 、 3 8 % 収率) として得た。LCMS m/z 396.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 8.11 (d , J = 8.4 H z , 1 H) , 7.90 (d , J = 8.4 H z , 1 H) , 7.47 - 7.34 (m , 2 H) , 7.25 (s , 1 H) , 4.75 (b s , 1 H) , 3.85 (s , 2 H) , 2.85 - 2.82 (m , 2 H) , 2.63 (s , 3 H) , 2.11 - 2.06 (m , 3 H) , 1.93 - 1.89 (m , 2 H) , 1.73 - 1.70 (m , 2 H) , 1.62 - 1.55 (m , 2 H) , 1.50 - 1.36 (m , 7 H) , 0.92 (d , J = 5.2 H z , 3 H) .

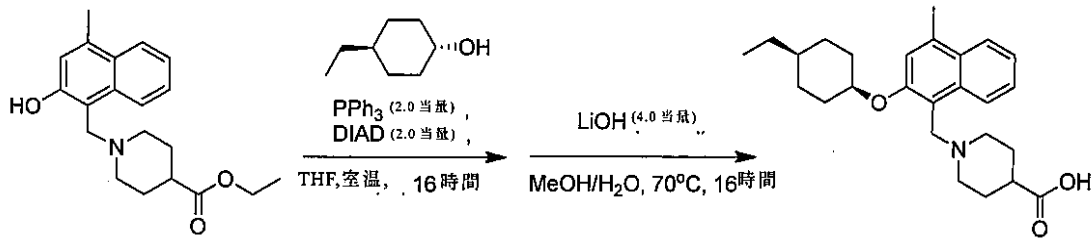
【0318】

50

実施例 22 : 1 - ((2 - ((c i s - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【 0 3 1 9 】

【 化 4 5 】



10

【 0 3 2 0 】

エチル 1 - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸と同様の条件を用い、エチル 1 - ((2 - ((c i s - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸を黄色い油 (6 0 m g 、 3 0 % 収率) として得た。LCMS m/z 438.2 [M + H] ⁺ .

【 0 3 2 1 】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を黄色い固体 (4 0 m g 、 7 1 % 収率) として得た。LCMS m/z 410.3 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 8 . 0 6 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 6 3 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 4 8 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (s , 1 H) , 4 . 9 2 (b s , 1 H) , 4 . 7 3 (s , 2 H) , 3 . 5 5 - 3 . 5 2 (m , 2 H) , 3 . 2 0 - 3 . 1 5 (m , 2 H) , 2 . 7 5 (s , 3 H) , 2 . 4 1 - 2 . 3 6 (m , 1 H) , 2 . 3 1 - 1 . 6 9 (m , 1 0 H) , 1 . 4 1 - 1 . 3 7 (m , 5 H) , 0 . 9 6 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) .

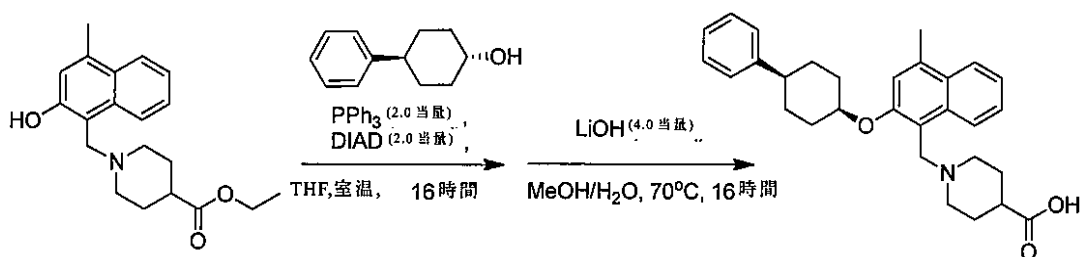
20

【 0 3 2 2 】

実施例 23 : 1 - ((4 - メチル - 2 - ((c i s - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【 0 3 2 3 】

【 化 4 6 】



30

【 0 3 2 4 】

エチル 1 - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸と同様の条件を用い、エチル 1 - ((4 - メチル - 2 - ((c i s - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸を黄色い油 (4 0 m g 、 1 8 % 収率) として得た。LCMS m/z 486.3 [M + H] ⁺ .

40

【 0 3 2 5 】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を黄色い油 (2 0 m g 、 5 3 % 収率) として得た。LCMS m/z 458.3 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 3 3 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 8 8 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 4 6 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 1 4 (m , 6 H)

50

, 7.11 (s, 1H), 4.81 (bs, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.65 - 2.43 (m, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 3H), 1.96 - 1.71 (m, 10H).

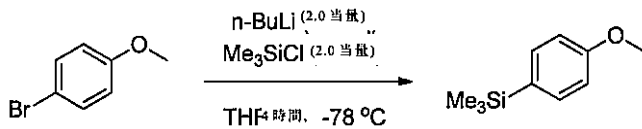
【0326】

実施例24：1-(4-メチル-2-(トランス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

工程1：(4-メトキシフェニル)トリメチルシラン

【0327】

【化47】



10

【0328】

4-ブromoアニソール(9.35g、50.0mmol、1.0当量)を無水THF(200mL)に溶解した。Me₃SiCl(12.7mL、100.0mmol、2.0当量)、続いてn-BuLi(ヘキサン類中2.5M、40mL、100.0mmol、2.0当量)を0で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで水(150mL)を加え、有機層を分離し、水層をEt₂Oで抽出し(150mL、2回)。合一した有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し(4-メトキシフェニル)トリメチルシランを薄黄色の油(8.1g、90%収率)として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.48(d, J = 11.2Hz, 2H), 6.95(d, J = 11.2Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 0.27(s, 9H).

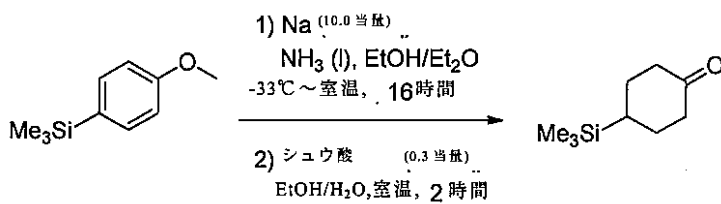
20

【0329】

工程2：4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノン

【0330】

【化48】



30

【0331】

アンモニア(100mL)を-78で凝縮した。無水Et₂O中の(4-メトキシフェニル)トリメチルシラン(18.0g、0.1mol、1.0当量)、続いてEtOH(80mL)、及びナトリウム(23.0g、1.0mol、10.0当量)を-33で滴下した。追加のEtOH(50mL)を加え、アンモニアを16時間にわたり蒸発させた。水(250mL)を残渣に加え、混合物をEt₂Oで抽出した(250mL、3回)。合一した有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をEtOH(20mL)及び水(20mL)に溶解し、シュウ酸(2.71g、0.03mol、0.3当量)を次いで加えた。得られた無色の溶液を室温で2時間攪拌した。水(100mL)を次いで加え、混合物をEt₂Oで抽出した(100mL、3回)。合一した有機抽出物を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 10:1)で精製し、4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノンを薄黄色の油(14.0g、72%収率)として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 2.44 - 2.39(m, 2H), 2.33 - 2.22(m, 2H), 2.11 - 2.05(m, 2H), 1.53 - 1.47(m, 2H), 0.96 - 0.87(m, 1H), 0.00(s, 9H).

40

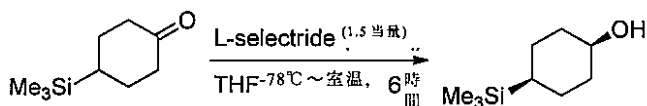
50

【0332】

工程3：C i s - 4 - (トリメチルシリル)シクロヘキサノール

【0333】

【化49】



【0334】

無水THF (200 mL)中のL-selectride (165 mL、0.165 mol、1.5当量)の溶液に、無水THF (100 mL)中の4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノン (20 g、0.11 mol、1.0当量)の溶液を-78°Cで滴下した。温度を3時間維持し、次いで反応混合物を室温で16時間攪拌した。次いで混合物を水でクエンチする前に0°Cに冷却した。得られた混合物を室温に温め、次いで水酸化ナトリウム水溶液 (80 mL、3 M)、次いで過酸化水素 (80 mL、30%)を加えた。3時間攪拌した後、混合物をEtOAcで抽出し (300 mL、3回)、合一した有機層を水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10:1)で精製し、生成物 cis-4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノールを白い固体 (10.0 g、51%収率)として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 4.05 (s, 1H), 1.75 (bs, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 7H), 0.55 (bs, 1H), 0.00 (s, 9H).

10

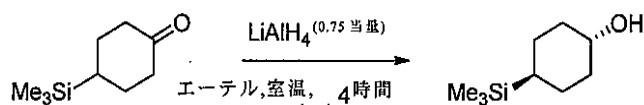
20

【0335】

工程4：(トランス) - 4 - (トリメチルシリル)シクロヘキサノール

【0336】

【化50】



【0337】

500 mLの丸底フラスコをLiAlH₄ (1.8 g、50 mmol、0.75当量)及び無水エーテル (150 mL)と共に置いた。この混合物にエーテル (75 mL)中の4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノン (11.3 g、66 mmol、1.0当量)の溶液を滴下した。追加後、混合物を室温で4時間攪拌し；次いで反応を希塩酸 (2 M)で注意深くクエンチした。水層をエーテルで抽出し (3回、250 mL)、合一したエーテル溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、エーテルを減圧下で除去し、残渣を得、カラムクロマトグラム (石油エーテル/EtOAc = 10:1)で精製し、標題化合物を白い固体 (9.2 g、45%収率)として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 3.58 - 3.52 (m, 1H), 2.09 - 2.06 (m, 2H), 1.83 - 1.79 (m, 2H), 1.29 - 1.13 (m, 5H), 0.50 - 0.42 (m, 1H), 0.00 (s, 9H).

30

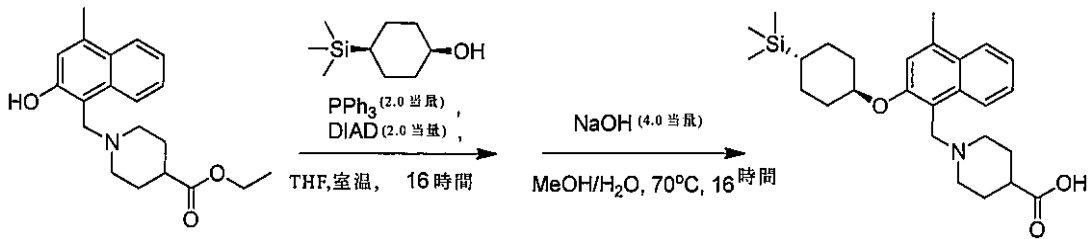
40

【0338】

工程5：1 - ((4 - メチル - 2 - ((トランス - 4 - (トリメチルシリル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸

【0339】

【化51】



【0340】

エチル1-((2-(シクロヘキシルオキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸と同様の条件を用い、エチル1-((4-メチル-2-(トランス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸を黄色い油(60 mg、26%収率)として得た。LCMS m/z 482.0 [M+H]⁺.

10

【0341】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を白い固体(40 mg、70%収率)として得た。LCMS m/z 498.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.52 - 3.49 (m, 2H), 3.20 - 3.14 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.28 - 2.25 (m, 2H), 2.05 - 1.87 (m, 6H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 2H), 0.64 - 0.56 (m, 1H), 0.00 (m, 9H).

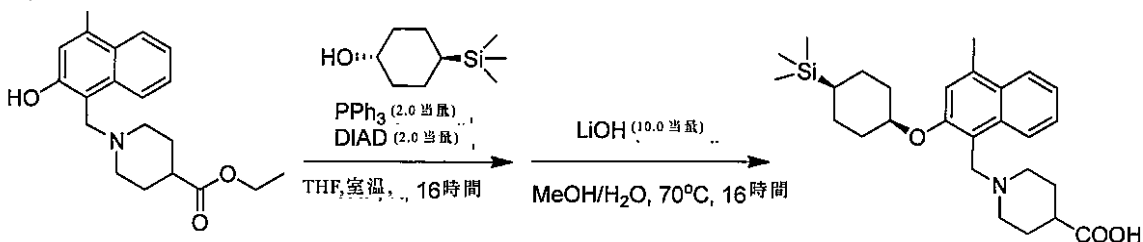
20

【0342】

実施例25: 1-((4-メチル-2-(cis-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【0343】

【化52】



30

【0344】

エチル1-((2-(シクロヘキシルオキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸と同様の条件を用い、エチル1-((4-メチル-2-(cis-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸を黄色い油(45 mg、11%収率)として得た。LCMS m/z 482.0 [M+H]⁺.

40

【0345】

標準条件に従った加水分解により、標題化合物を白い固体(20 mg、48%収率)として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.04 - 8.01 (m, 2H), 7.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.51 - 3.49 (m, 2H), 3.11 (bs, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.13 - 1.84 (m, 6H), 1.71 - 1.48 (m, 6H), 0.75 - 0

50

. 69 (m, 1H), 0.00 (m, 9H). LCMS m/z 454.2 [M+H]
+

【0346】

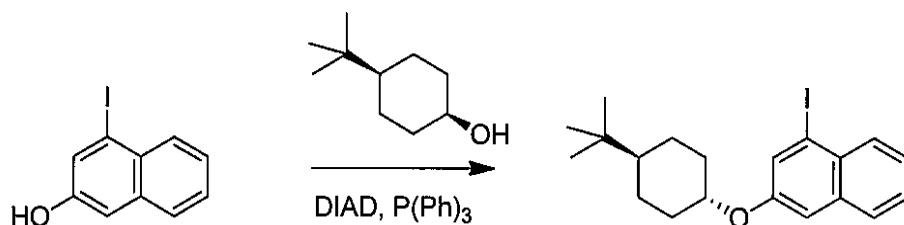
実施例26：1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-(トリフルオロメチル)ナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

工程1：3-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-1-ヨードナフタレン

【0347】

【化53】

10



【0348】

無水トルエン(100 mL)中の4-ヨード-2-ナフトール(5.4 g、20 mmol、1.0当量)及びcis-4-tert-ブチル-1-シクロヘキサノール(3.75 g、24 mmol、1.2当量)の溶液に、トリフェニルホスフィン(7.87 g、30 mmol、2.0当量)、続いて追加のアゾジカルボン酸ジイソプロピル(5.91 mL、30 mmol、2.0当量)を室温で滴下した。得られた混合物を6時間還流した。室温に冷却した後、混合物を水で洗浄し、水層を酢酸エチルで逆抽出した(2回、200 mL)。合一した有機層を飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下で濃縮した。残渣をAnalox(65-400 g)カラムで精製し、ヘプタン類中の0から5%酢酸エチルの勾配で溶離し、標題化合物を淡い黄色の固体(3.6 g、44%収率)として得た。

20

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) ppm 7.95(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.41(m, 2H), 7.16(s, 1H), 4.22(m, 1H), 2.23(m, 2H), 1.87(m, 2H), 1.42(m, 2H), 1.18(m, 3H), 0.88(s, 9H).

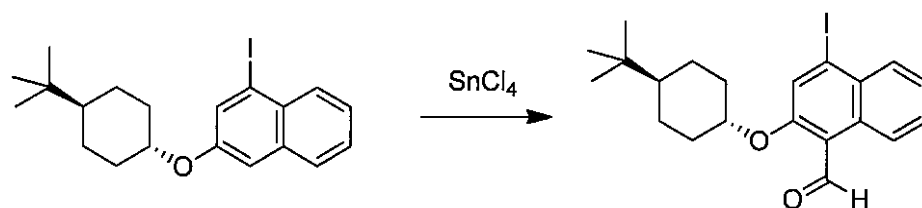
30

【0349】

工程2：2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-ヨード-1-ナフトアルデヒド

【0350】

【化54】



40

【0351】

塩化スズ(IV)(0.79 mL、6.75 mmol、1.35当量)を乾燥ジクロロメタン(50 mL)中の3-((1r,4r)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-1-ヨードナフタレン(2.04 g、5 mmol、1.0当量)の溶液に0~5 で滴下した。混合物を0~5 で1時間攪拌した。ジクロロメチルメチルエーテル(0.61 mL、6.75 mmol、1.35当量)を0~5 で滴下した。次いで、混合物を室温に温める前に、0~5 で1時間攪拌し、さらに1時間攪拌した。反応を

50

追加の氷水(200 mL)でクエンチし、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで抽出した(3回、100 mL)。合一した有機層を飽和塩水(200 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をAnaLogix(25-40 g)カラムで精製し、ヘプタン類中の0~10%酢酸エチルの勾配で溶離し、標題化合物を黄色い固体(2.0 g、92%収率)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) . ppm 10.83 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 4.36 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 0.89 (s, 9H); LCMS m/z 437.1 [$M+1$] $^+$.

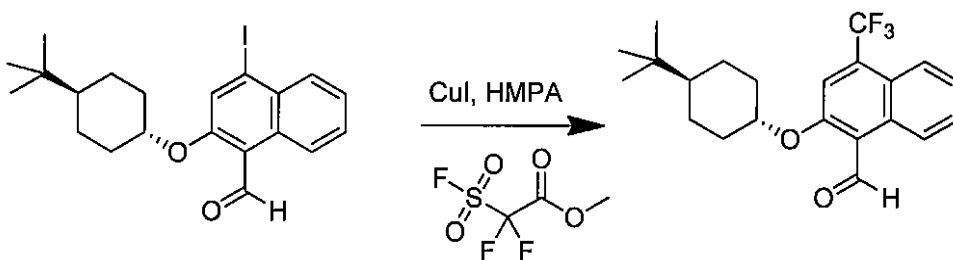
10

【0352】

工程3: 2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-(トリフルオロメチル)-1-ナフトアルデヒド

【0353】

【化55】



20

【0354】

窒素の気流を無水DMF(300 mL)中の2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-ヨード-1-ナフトアルデヒド(1.0 g、2.29 mmol、1.0当量)及びヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA, 2.0 mL、11.46 mmol、5当量)の溶液により10分間泡立てた。ヨウ化銅(I)(0.74 g、3.90 mmol、1.7当量)及びメチルフルオロスルホニルジフルオロ酢酸(1.46 mL、11.46 mmol、5当量)を混合物に加えた。窒素の気流を反応によりさらに5分間泡立てた。得られた混合物を次いで80℃で4時間攪拌し、その時点でLCMSは反応が完了したことを示した。反応を室温に冷却し、混合物を水(100 mL)で希釈した。pHが9~10になるまで飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した(3回、100 mL)。合一した有機層を飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をAnaLogix(25-40 g)カラムで精製し、直ヘプタン類で溶離し、標題化合物を淡い黄色の固体(0.79 g、90%収率)として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm 10.86 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 4.41 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 0.89 (s, 9H); LCMS m/z 379.2 [$M+1$] $^+$.

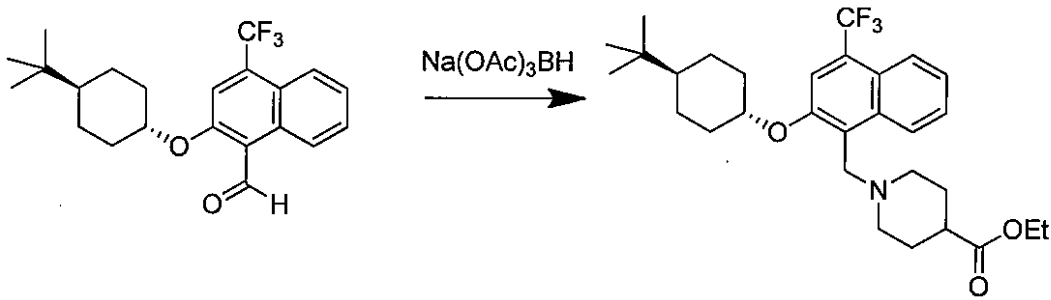
40

【0355】

工程4: エチル1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-(トリフルオロメチル)ナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【0356】

【化56】



【0357】

無水酢酸エチル (20 mL) 中の 2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 - ナフトアルデヒド (0.79 g、2.087 mmol、1.0 当量) の溶液にイソニコチン酸エチル (0.32 mL、2.087 mmol、1.0 当量) を室温で加えた。混合物を 40 で 4 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.66 g、3.131 mmol、1.5 当量) を室温で一部に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (50 mL)、飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を AnaLogix (25 - 40 g) カラムで精製し、ヘプタン類中の 0% ~ 50% 酢酸エチルの勾配で溶離し、標題化合物を淡い黄色の油として得た (1.0 g、約 80% の純度)。この物質は未決定の副産物を含んでおり、さらに精製することなく次の工程で使用した。

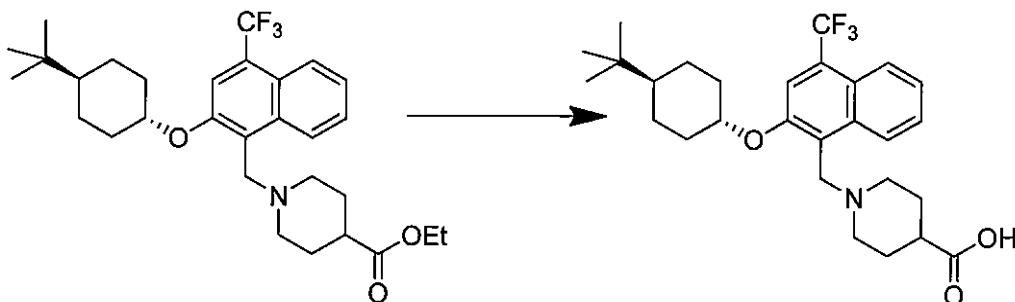
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm 8.35 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 1.86 (m, 4H), 1.66 (m, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.32 - 1.12 (m, 6H), 0.89 (s, 9H); LCMS m/z 520.2 [M + 1]⁺.

【0358】

工程 5: 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【0359】

【化57】



【0360】

1.0 M の NaOH 水溶液 (7.7 mL、7.7 mmol、4.0 当量) をエタノール (20 mL) 中のエチル 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (1.0 g、1.92 mmol、1.0 当量) の溶液に室温で加えた。得られた混合物を一晩加熱還流し、その時点で LCMS は加水分解が完了していないことを示した。追加の NaOH 溶液 (8 mL、8 mmol、4.0 当量) を加え、混合物を 2 時間加熱還流し、その時点で LCMS は加水分解が完了したことを示した。反応

10

20

30

40

50

を室温に冷却し、混合物を減圧下で濃縮し、大部分のエタノールを除去した。残渣を水（50 mL）で希釈し、2 M HCl 溶液で pH 3 ~ 4 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した（3回、50 mL）。合一した有機層を飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を AnaLogix（15 - 24 g）カラムで精製し、ヘプタン類中の 0 ~ 100 % 酢酸エチルの勾配で溶離し、標題化合物を白い固体（0.55 g、2つの工程の全収率 54 %）として得た。

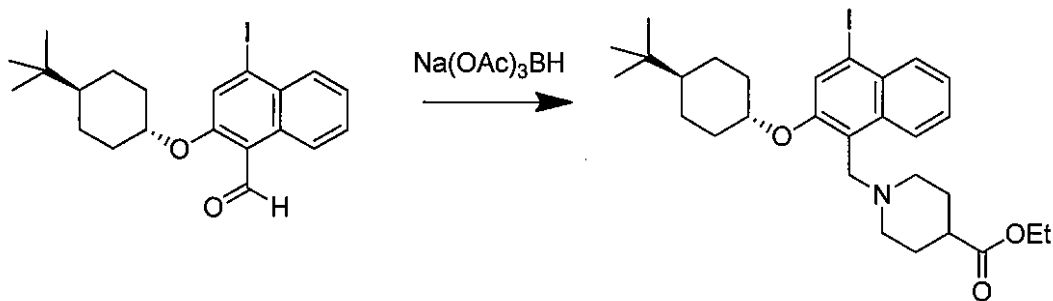
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm 8.36 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.16 (m, 3H), 1.89 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.11 (m, 3H), 0.89 (s, 9H); ^{19}F NMR ppm -59.57; LCMS m/z 492.3 [M+1]⁺.

【0361】

実施例 27: 1 - ((2 - ((トランス) - 4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - ヨードナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸
工程 1: エチル 1 - ((2 - ((トランス) - 4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - ヨードナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸

【0362】

【化58】



【0363】

イソニベコチン酸エチル（0.71 mL、4.58 mmol、1.0 当量）を室温で無水酢酸エチル（40 mL）中の 2 - ((トランス) - 4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - ヨード - 1 - ナフトアルデヒド（2.0 g、4.58 mmol、1.0 当量）の溶液に加えた。混合物を 40 で 4 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（1.46 g、6.87 mmol、1.5 当量）を一部に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、水（50 mL）、飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を AnaLogix（25 - 80 g）カラムで精製し、ヘプタン類中 0 % ~ 40 % 酢酸エチルの勾配で溶離し、標題化合物を淡い黄色の油（2.1 g、79 % 収率）として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm 8.09 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 1.66 (m, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.32 - 1.12 (m, 3H), 1.22 (t, 3H), 0.89 (s, 9H); LCMS m/z 578.3 [M+1]⁺.

【0364】

工程 2: 1 - ((2 - ((トランス) - 4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - ヨードナフタレン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸

【0365】

10

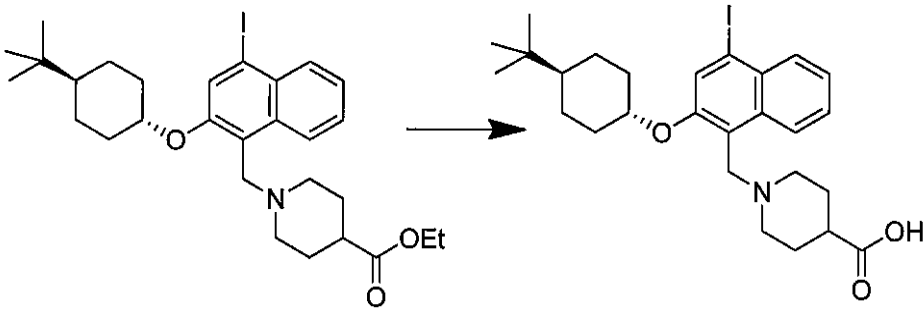
20

30

40

50

【化59】



10

【0366】

3.0 MのNaOH水溶液をエタノール(20 mL)中のエチル1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-ヨードナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.18 g、0.31 mmol、1.0当量)の溶液に室温に加えた。LCMSが加水分解が完了したことを示すまで、得られた混合物を還流した。反応を室温に冷却し、減圧下で混合物を濃縮し、大部分のエタノールを除去した。残渣を水(50 mL)で希釈し、2 M HClでpH 3~4に酸性化し、酢酸エチルで抽出した(3回、50 mL)。合一した有機層を飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、標題化合物を黄色い固体(0.17 g、99%収率)として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm 8.22 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.19 (m, 3H), 1.87 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.14 (m, 3H), 0.89 (s, 9H); LCMS m/z 550.2 [$\text{M}+1$] $^+$.

【0367】

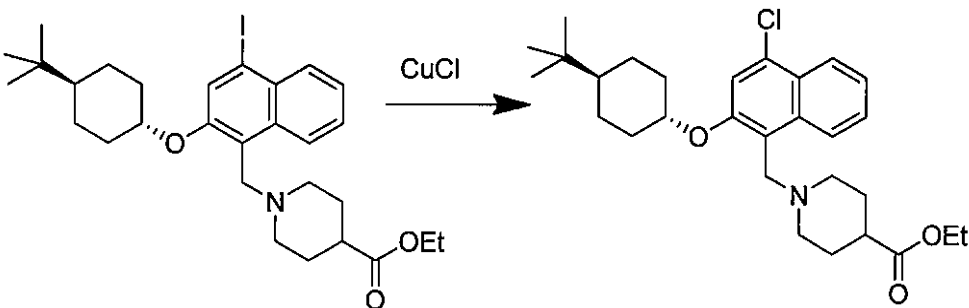
実施例28: 1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-クロロナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

工程1: エチル1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-クロロナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

30

【0368】

【化60】



40

【0369】

塩化銅(I)(75 mg、0.75 mmol、1.5当量)を2-ピコリン(10 mL)中のエチル1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-ヨードナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.29 g、0.5 mmol、1.0当量)の溶液に室温に加えた。混合物を1日還流し(128)、その時点でLCMSは所望の生成物の混合物及び未反応の出発物質が存在することを示した。より多くのCuCl及びより長い反応時間の追加は反応を改善しな

50

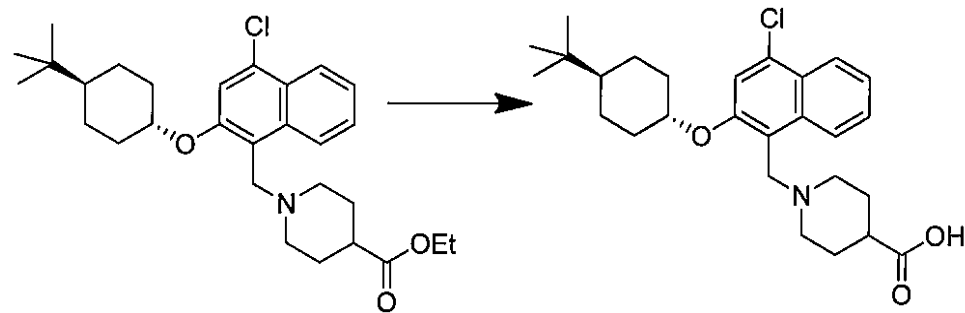
った。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をTHFで希釈した。混合物をセライトで濾過し、パッドを酢酸エチル(50 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物及び出発物質の粗混合物(0.30 g)を得、フラッシュクロマトグラフィーにより分離しなかった。LCMS m/z 486.1

【0370】

工程2: 1-(2-(4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-クロロナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【0371】

【化61】



10

【0372】

3.0 MのNaOH水溶液(1.7 mL、5 mmol、1.0当量)をエタノール(20 mL)中のエチル1-(2-(4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-クロロナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸及びエチル1-(2-(4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-ヨードナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.30 g、約0.5 mmol、1.0当量)の混合物に室温に加えた。LCMSが加水分解が完了したことを示すまで、得られた混合物を還流した。反応を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、大部分のエタノールを除去した。残渣を水(50 mL)で希釈し、2 M HCl溶液でpH 3~4に酸性化し、酢酸エチルで抽出した(3回、50 mL)。合一した有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をAnalox(15-24 g)カラムで精製し、ヘプタン中0~100%酢酸エチルで溶離し、ヨード/クロロ混合物の1から1.1の混合物(NMRによる)、0.11 g)を黄色い固体(0.11 g)として得た。SFC(30%のメタノール(0.1%のDEA)/CO₂下のIC(2x15 cm)を使用、100 bar)下で1-(2-(4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-クロロナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(52 mg、0.11 mmol)及びその4-ヨウ化類似体の混合物(約1:1)を分離し、純粋な1-[6-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-8-クロロ-ナフタレン-2-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸(19 mg、収率=36%)を得た。凍結乾燥により白い粉(19 mg)を得た。LCMS R_t = 1.67分, m/z = 458.20. ([M]⁺, 100%) .

20

30

40

¹H NMR(400 MHz, METHANOL-d₄) 8.19(td, J = 1.81, 8.55 Hz, 2H), 7.57(ddd, J = 1.29, 6.98, 8.49 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.48(ddd, J = 1.04, 6.96, 8.31 Hz, 1H), 4.36(tt, J = 4.27, 10.75 Hz, 1H), 4.14(s, 2H), 3.11(d, J = 11.92 Hz, 2H), 2.96(q, J = 7.28 Hz, 4H), 2.47(t, J = 11.42 Hz, 2H), 1.41-2.30(m, 12H), 1.24-1.31(m, 6H), 1.05-1.23(m, 2H), 0.91(s, 9H)

【0373】

実施例29: (R)-1-(6-(4-(tert-ブチル)シクロヘ

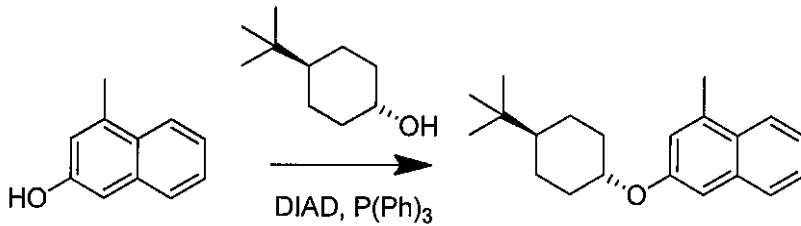
50

キシル)オキシ)-8-メチルナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

工程1: 3-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-1-メチルナフタレン

【0374】

【化62】



10

【0375】

乾燥トルエン(600 mL)中の4-メチルナフタレン-2-オール(31.64 g、200 mmol、1.0当量)及びcis-4-tert-ブチルシクロヘキサノール(37.50 g、240 mmol、1.2当量)の攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン(78.69 g、300 mmol、1.5当量)及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル(59.01 mL、300 mmol、1.5当量)を室温に加えた。得られた混合物を一晩還流した。反応を水(300 mL)でクエンチし、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した(3回、300 mL)。合一した有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をBiogen-75カラムで精製し、ヘプタン類で溶離し、標題化合物を茶色い油(50 g、いくつかの不純物を含んだ)として得た。この物質を冷ヘプタン類で処置し、標題化合物(24.0 g)を灰白色の固体として得た。母液をAnalogix(65-400 g)カラムで精製し、ヘプタン類中の0~10%酢酸エチルの勾配で溶離し、より多くの標題化合物(7.3 g)を灰白色の固体として得た。加えて、いくつかの混合画分も得られた。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm 7.88 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 1.28 - 1.09 (m, 3H), 0.90 (s, 9H); LCMS m/z 297.3 $[\text{M}+1]^+$.

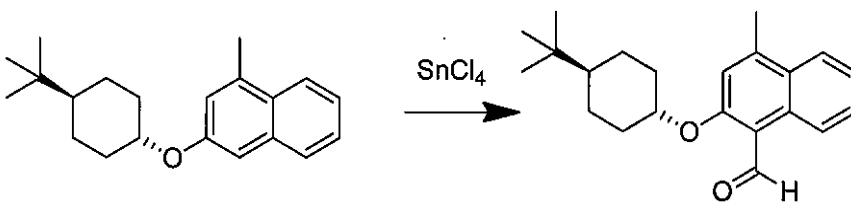
30

【0376】

工程2: 2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチル-1-ナフトアルデヒド

【0377】

【化63】



40

【0378】

乾燥ジクロロメタン(1000 mL)中の3-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-1-メチルナフタレン(37.8 g、127.5 mmol、1.0当量)の溶液に SnCl_4 (20.15 mL、172.1 mmol、1.35当量)を0~5で滴下し、混合物を0~5で1時間攪拌した。ジクロロメチルメチルエーテル(15.57 mL、172.1 mmol、1.35当量)を0~5で滴下し、混合物を室温に温め、さらに1時間攪拌する前に、0~5で1時間攪拌した。反応を

50

追加の氷水 (200 mL) でクエンチし、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで抽出した (3回、200 mL)。合一した有機層を飽和塩水 (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を AnaLogix (65 - 400 g) カラムで精製し、ヘプタン類中の0~20%酢酸エチルの勾配で溶離し、標題化合物 (35.0 g) を黄色い固体として得た。この物質をさらにヘプタン類中の10%酢酸エチルによる摩砕により精製し、標題化合物 (31.0 g、75%収率) を灰白色の固体として得た。

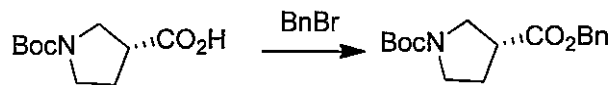
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm 10.82 (s, 1H), 9.35 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.12 (m, 3H), 0.90 (s, 9H); LCMS m/z 325.2 $[\text{M}+1]^+$.

【0379】

工程3: (R)-3-ベンジル1-tert-ブチルピロリジン-1,3-ジカルボン酸

【0380】

【化64】



【0381】

DBU (16.25 mL、108.71 mmol、1.5当量) 及びベンジルブロミド (9.48 mL、79.72 mmol、1.1当量) を乾燥トルエン (300 mL) 中の (R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸 (15.6 g、72.47 mmol、1.0当量) の溶液に室温で加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水 (200 mL) でクエンチし、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した (3回、200 mL)。合一した有機層を飽和塩水 (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を AnaLogix (65 - 600 g) カラムで精製し、ヘプタン類中の0~50%酢酸エチルの勾配で溶離し、標題化合物 (19.2 g、87%収率) を無色の油として得た。

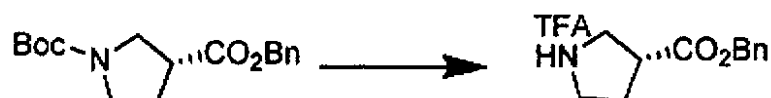
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm 7.17 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.57 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); LCMS m/z 328.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0382】

工程4: (R)-ベンジルピロリジン-3-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

【0383】

【化65】



【0384】

トリフルオロ酢酸 (60 mL) をジクロロメタン (600 mL) 中の (R)-3-ベンジル1-tert-ブチルピロリジン-1,3-ジカルボン酸 (19.2 g、62.87 mmol、1.0当量) の溶液に室温で加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、標題化合物 (33.37 g、>100%収率、残りの余分なTFAを有する) を無色の油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm 11.39 (s, 2H), 8.70 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.17 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.75 - 3.30 (m, 3H), 2.41 - 2.22 (m, 2H);

10

20

30

40

50

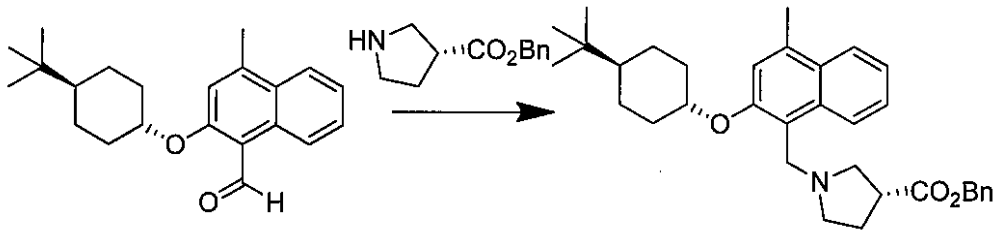
LCMS m/z 206.1 [M+1]⁺.

【0385】

工程5：(R)-ベンジル1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフトレン-1-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

【0386】

【化66】



10

【0387】

ジイソプロピルエチルアミンを無水酢酸エチル(600 mL)中の(R)-ベンジルピロリジン-3-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩(33.37 g、約62.87 mmol、1.0当量)の溶液に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水(100 mL)で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した(2回、100 mL)。合一した有機層を飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、アミンフリーの化合物を得た。

20

【0388】

2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチル-1-ナフトアルデヒド(15.30 g、47.16 mmol、0.75当量)の溶液に、無水酢酸エチル(100 mL)中の上記の化合物の溶液を室温に加えた。得られた混合物を40℃で4時間攪拌した。混合物を室温に冷却した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(19.99 g、94.31 mmol、1.5当量)を加え、得られた混合物を40℃で一晩攪拌した。反応を水(100 mL)でクエンチし、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した(2回、200 mL)。合一した有機層を飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をAnalox(65-600 g)カラムで精製し、ヘプタン類中の10~100%酢酸エチルの勾配で溶離し、標題化合物を淡い黄色の油(23.8 g、74%収率)として得た。

30

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) ppm 8.08(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.55(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.34-7.22(m, 5H), 7.09(s, 1H), 5.17(s, 2H), 4.55(s, 2H), 4.27(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.22(m, 2H), 2.95(m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.15(m, 4H), 1.83(m, 2H), 1.43(m, 2H), 1.10(m, 2H), 0.89(s, 9H); LCMS m/z 514.2 [M+1]⁺.

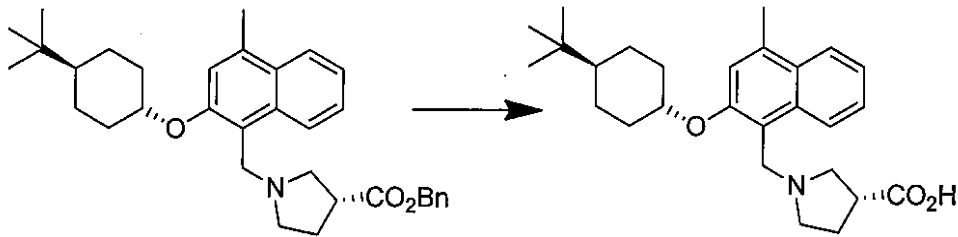
【0389】

工程6：(R)-1-((6-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-8-メチルナフトレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

40

【0390】

【化67】



【0391】

MeOH (1000 mL) 中の (R) - ベンジル 1 - ((6 - (((1 r , 4 R) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 8 - メチルナフタレン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (23.8 g、46.33 mmol) 及び 10 % Pd / C (約 50 % 湿性、2.5 g) の混合物を室温で 45 psi で一晩水素化した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を AnaLogix (65 - 200 g) カラムで精製し、ジクロロメタン中の 0 ~ 10 % メタノールの勾配で溶離し、標題化合物 (6.5 g) を白い固体として得た。[α]_D = -11.5 (0.511 g、100 mL CHCl₃) ;

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 7.97 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.24 (m, 5H), 2.70 (s, 3H), 2.26 - 2.18 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.48 - 1.44 (m, 2H), 1.2 : 2 - 1.08 (m, 3H), 0.88 (s, 9H); LCMS m/z 424.2 [M + 1]⁺.

20

【0392】

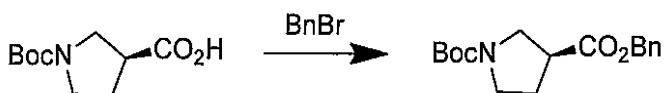
実施例 30 : (S) - 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸

工程 1 : (S) - 3 - ベンジル 1 - tert - ブチルピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸

【0393】

30

【化68】



【0394】

DBU (15.63 mL、104.53 mmol、1.5 当量) 及びベンジルブロミド (9.12 mL、76.66 mmol、1.1 当量) を乾燥トルエン (300 mL) 中の (S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (15.0 g、69.69 mmol、1.0 当量) の溶液に室温で加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水 (200 mL) でクエンチし、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した (3 回、200 mL)。合一した有機層を塩水 (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を AnaLogix (65 - 400 g) カラムで精製し、ヘプタン類中の 0 ~ 50 % 酢酸エチルの勾配で溶離し、標題化合物 (18.72 g、88 % 収率) を無色の油として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 7.17 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.57 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); LCMS m/z 328.2 [M + Na]⁺.

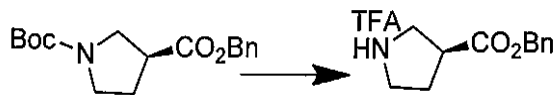
【0395】

工程 2 : (S) - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

50

【0396】

【化69】



【0397】

トリフルオロ酢酸 (60 mL) をジクロロメタン (600 mL) 中の ((S)-3-ベンジル1-tert-ブチルピロリジン-1,3-ジカルボン酸 (18.72 g、61.30 mmol、1.0 当量) の溶液に室温で加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、標題化合物 (34.4 g、>100% 収率、残りの余分な TFA を有する) を無色の油として得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm 11.39 (s, 2H), 8.70 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.17 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.75 - 3.30 (m, 3H), 2.41 - 2.22 (m, 2H); LCMS m/z 206.1 [$\text{M}+1$] $^+$.

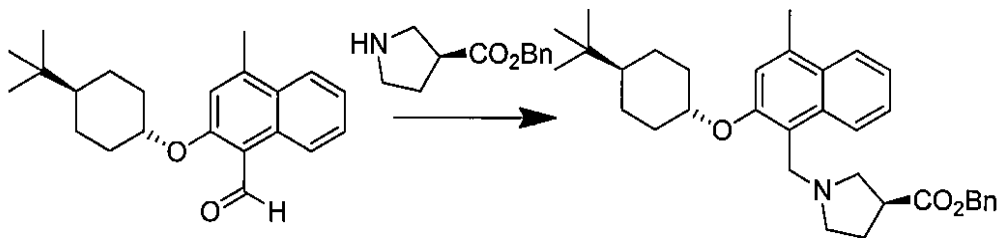
【0398】

工程3: (S)-ベンジル1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフトレン-1-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

20

【0399】

【化70】



【0400】

30

ジイソプロピルエチルアミン (49.7 mL、285.1 mmol、1.5 当量) を無水酢酸エチル (600 mL) 中の (S)-ベンジルピロリジン-3-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (32.0 g、約 57.0 mmol、1.0 当量) の溶液に室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した (2回、100 mL)。合一した有機層を飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、アミンフリーの化合物を得た。

【0401】

2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチル-1-ナフトアルデヒド (14.0 g、43.15 mmol、0.75 当量) の溶液を無水酢酸エチル (100 mL) 中の上記のフリーアミンの溶液に室温で加えた。得られた混合物を 40°C で4時間攪拌した。混合物を室温に冷却した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (18.12 g、85.5 mmol、1.5 当量) を加え、得られた混合物を 40°C で一晩攪拌した。反応を水 (100 mL) でクエンチし、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した (2回、200 mL)。合一した有機層を飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を Analogix (65 - 600 g) カラムで精製し、ヘプタン類中の 10% ~ 100% 酢酸エチルの勾配で溶離し、標題化合物 (23.7 g、81% 収率) を淡い黄色の油として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm 8.08 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4

50

. 27 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.15 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 0.89 (s, 9H); LCMS m/z 514.2 [M+1]⁺.

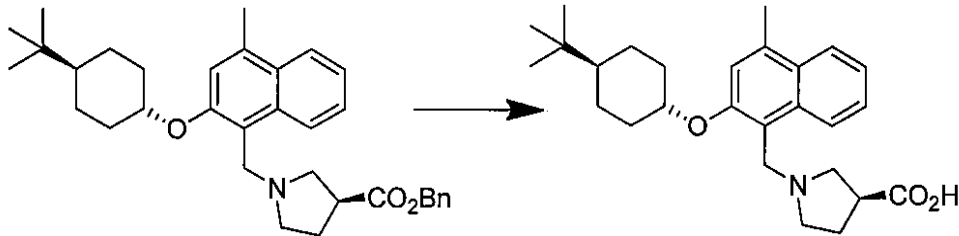
【0402】

工程4：(S)-1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

【0403】

【化71】

10



【0404】

MeOH (1000 mL) 中の (S)-ベンジル 1-((6-((1r,4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-8-メチルナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸 (25.6 g、49.83 mmol) 及び 10% の Pd/C (約 50% 湿性, 2.5 g) の混合物を室温で 45 psi で一晩水素化した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を Analogix (65-200 g) カラムで精製し、ジクロロメタン中の 0~10% メタノールの勾配で溶離し、標題化合物 (9.0 g) を白い固体として得た。[α]_D = +11.4 (0.494 g、100 mL CHCl₃);

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 7.98 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.68-3.21 (m, 5H), 2.70 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.21-1.07 (m, 3H), 0.87 (s, 9H); LCMS m/z 424.2 [M+1]⁺.

30

【0405】

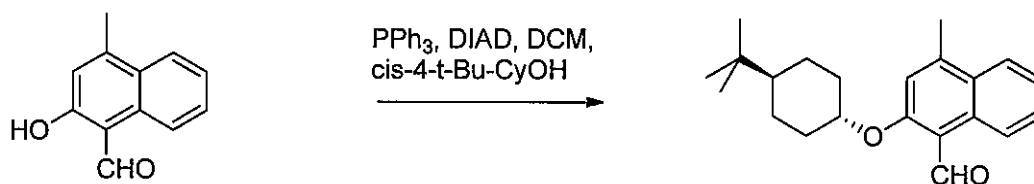
実施例 31：1-((2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチルナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

工程1：2-((トランス)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-4-メチル-1-ナフトアルデヒド

【0406】

【化72】

40



【0407】

塩化メチレン (4 mL、60 mmol) 中の 2-ヒドロキシ-4-メチル-1-ナフトアルデヒド (0.311 g、1.67 mmol)、cis-4-tert-ブチル-シクロヘキサノール (0.2876 g、1.840 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (0.8761 g、3.340 mmol) の混合物を 20 分間攪拌し、次いで、アゾジカル

50

ボン酸ジイソプロピル (0.42 mL、2.0 mmol) を 0 で滴下した。混合物は透明になった。溶液を室温で一晩攪拌した。反応をシリカゲルに加え、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルで精製し、ヘキサン類中 0 ~ 20% の EtOAc で溶離し、2.0 g の白い沈殿を得た。TLC は PPh₃ を含む化合物を示した。混合物を CH₂Cl₂ で溶解し、シリカゲルに加え、濃縮した。粗物質を再びカラムし、100% ヘキサンで溶離し、PPh₃ を取り除き、次いで、EtOAc を 0 から 30% に増やし、標題生成物を油 (335 mg、62%) として得た。LCMS は m/z = 325.00, Rt = 2.20 分で M+H⁺ ピークを示した。

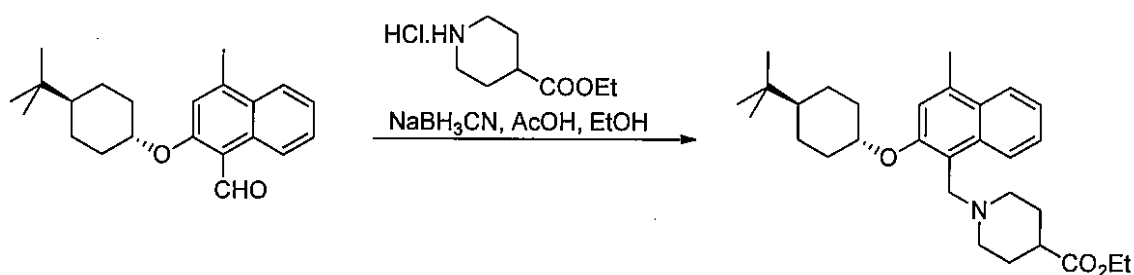
【0408】

工程 2: エチル 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

10

【0409】

【化73】



20

【0410】

エタノール (1 mL、20 mmol) 中の 2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチル - 1 - ナフトアルデヒド (173.6 mg、0.5350 mmol) 及びピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (塩酸塩、104 mg、0.535 mmol) の溶液を 2 時間加熱還流した。黄色い溶液を室温に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (40.3 mg、0.642 mmol) を加え、一晩加熱還流した。室温に放冷した後、濃縮した。固体を水及び EtOAc に懸濁し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗物質を MeOH / DCM を有するシリカゲルでカラムし、固体を生成物 (48 mg、19%) として得た。LCMS Rt = 1.76 分, m/z = 466.30 [M+1].

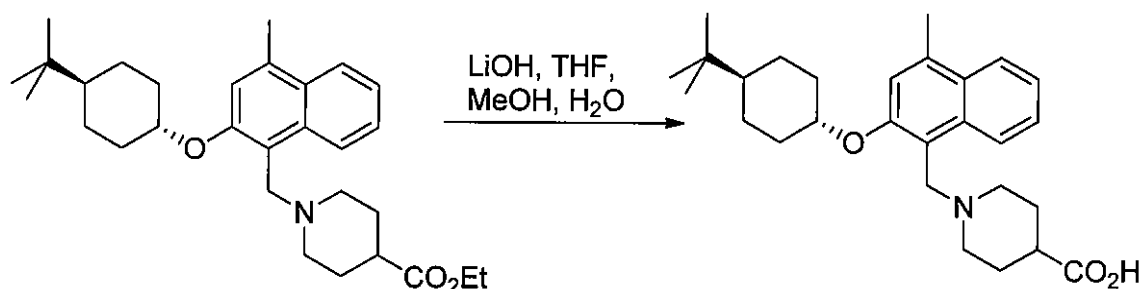
30

【0411】

工程 3: 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【0412】

【化74】



40

【0413】

テトラヒドロフラン (1 mL、20 mmol)、メタノール (0.71 mL、18 mmol) 及び水 (0.5 mL、30 mmol) 中のエチル 1 - ((2 - (((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (48 mg、0.10 mmol) の溶液に水酸化

50

リチウム 1 水和物 (0.04543 g、1.083 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。1 ml の 1 M HCl を加え、溶媒を濃縮した。残渣を MeOH に取り出し、濾過後、分取 HPLC による精製により標題生成物を白い固体 (12 mg、27%) として得た。LCMS Rt = 1.31 分, m/z = 438.10 [M+1]。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) = 8.10 - 8.05 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 1.2, 7.0, 8.3$ Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 2.78 - 2.73 (m, 3H), 2.32 - 2.12 (m, 2H), 2.02 - 1.75 (m, 3H), 1.64 - 1.03 (m, 9H), 0.92 (s, 9H)。

10

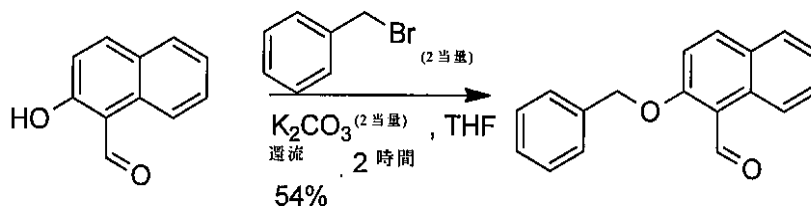
【0414】

実施例 32 : 1 - ((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

工程 1 : 2 - (ベンジルオキシ) - 1 - ナフトアルデヒド

【0415】

【化 75】



20

【0416】

2 - (ベンジルオキシ) - 1 - ナフトアルデヒドの調製は 2 - (cis - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 4 - メチル - 1 - ナフトアルデヒドと同様であった。500 mg、茶色い固体、収率 : 54%。ESI-MS (M+H)⁺ : 263.1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 10.98 (s, 1H), 9.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 7H), 5.34 (s, 2H)。

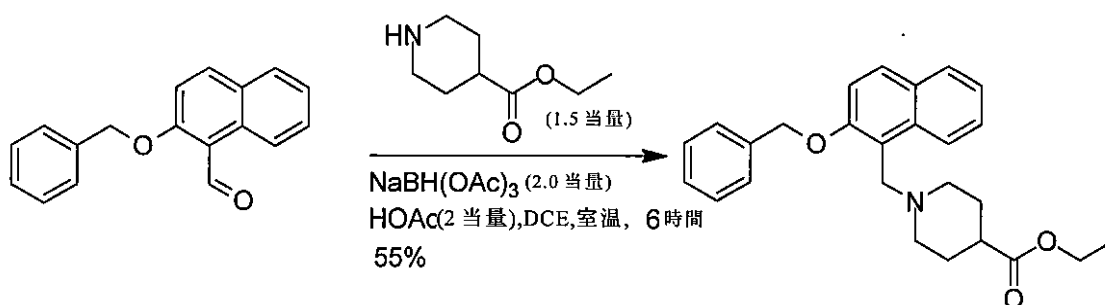
30

【0417】

工程 2 : エチル 1 - ((2 - (ベンジルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【0418】

【化 76】



40

【0419】

エチル 1 - ((2 - (ベンジルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製はエチル 1 - ((2 - ((トランス) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様であった。300 mg、黄色い固体、収率 : 55%。ESI

50

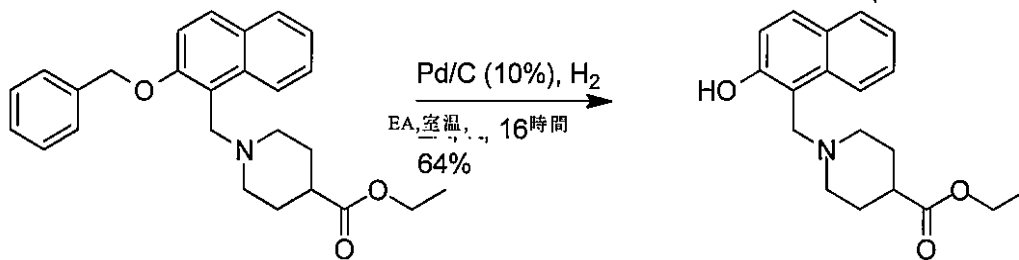
- MS (M + H)⁺ : 404.2 .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 7H), 5.26 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.70 - 3.67 (m, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 2.99 - 2.95 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 4H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
【0420】

工程3：エチル 1 - ((2 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【0421】

【化77】



10

20

【0422】

EA (15 mL) 中のエチル 1 - ((2 - (ベンジルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (300 mg、0.74 mmol、1 当量) の溶液に Pd / C (30 mg、10 重量 %) を加えた。次いで反応混合物を水素下で室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、標題生成物を黄色い油 (150 mg、収率 : 64 %) として得た。ESI - MS (M + H)⁺ : 314.2 .

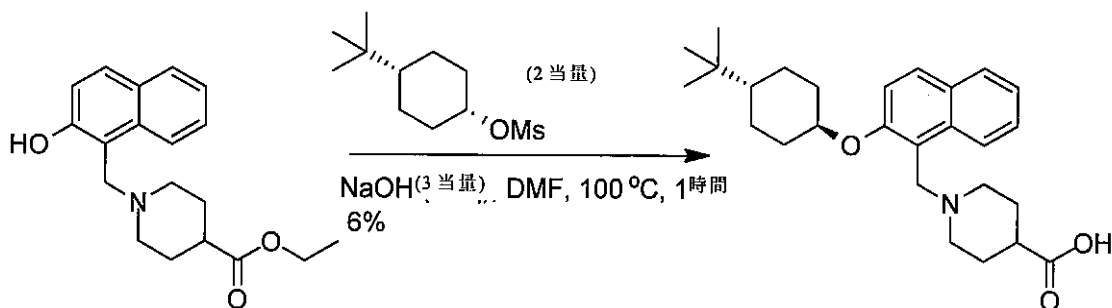
【0423】

工程4：1 - ((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

30

【0424】

【化78】



40

【0425】

1 - ((2 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は 2 - (cis - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 4 - メチル - 1 - ナフトアルデヒドの調製と同様であった。18 mg、黄色い固体、収率 : 6 %。ESI - MS (M + H)⁺ : 424.3, HPLC : 100 % .

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.8

50

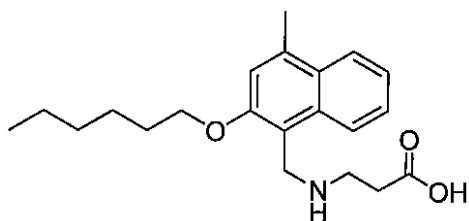
0 (s, 2H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 4H), 1.95 - 1.82 (m, 4H), 1.60 - 1.51 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 2H), 1.19 - 1.15 (m, 1H), 0.87 (s, 9H).

【0426】

実施例33：3 - ((2 - (ヘキシルオキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)プロパン酸

【0427】

【化79】



10

【0428】

標題化合物の調製を2 - ((2 - ((trans) - 4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)酢酸の配列と同様の配列を用いて行い、60mgの生成物を得た。分取HPLCによる精製により、49mgの白い固体(57%収率)を得た。LCMS: RT = 1.33分, M + H 344.20.

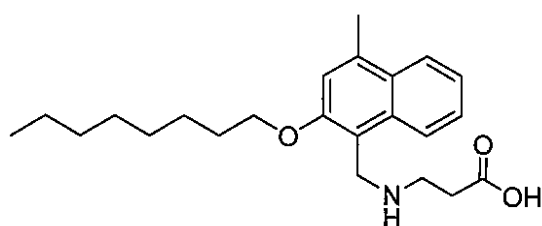
20

【0429】

実施例34：3 - ((4 - メチル - 2 - (オクチルオキシ)ナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)プロパン酸

【0430】

【化80】



30

【0431】

標題化合物の調製を2 - ((2 - ((trans) - 4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル)オキシ) - 4 - メチルナフタレン - 1 - イル)メチル)アミノ)酢酸の配列と同様の配列を用いて行い、14mgの白い沈殿生成物(30%)を得た。LCMS: RT = 1.53分, M + H 372.30.

【0432】

実施例35：S1P受容体活性アッセイ

特定のS1P受容体に特異的でない化合物は、望ましくない副作用を引き起こし得る。従って、特異的であるものを同定するために化合物を試験する。従って、試験化合物をカルシウム動員アッセイ/S1P受容体活性アッセイにて試験する。手順はDavis et al. (2005) Journal of Biological Chemistry, vol, 280, pp. 9833 - 9841に本質的に記載され、その全体が次の修正を伴い参照として組み込まれる。カルシウム動員アッセイを、Millipore (Billerica, MA)から購入したヒトS1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄、またはS1P₅を発現する組み換えCHEM細胞において実行する。遊離細胞内カルシウムを検出するために、S1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄、またはS1P₅細胞

40

50

を Molecular Devices (Sunnyvale, CA) からの FLIPR カルシウム 4 染料でロードする。96 - ウェルディスペンスヘッドを備える FLIPR^{TETRA} を使用し、細胞をカルシウム動員のために画像化する。

【0433】

アゴニストパーセントの活性化の測定を、試料化合物をアッセイし、プロファイルした各受容体に対する E_{最大} 対照を参照することによって得た。アンタゴニスト阻害率の測定を、試料化合物をアッセイし、プロファイルした各受容体に対する EC₈₀ 対照ウェルを参照することによって得た。

【0434】

カルシウム流入アッセイ：アゴニストアッセイフォーマット

試料化合物を 10 μM の最高濃度を有する複製において、8点、4倍の希釈系列に播種する。本明細書に記載の濃度は、アンタゴニストアッセイ中の化合物の最終濃度を反映している。アゴニストアッセイ中の化合物濃度を 1.25 倍高くし、アンタゴニストアッセイ中に参照アゴニストの EC₈₀ によりさらに希釈して達成される所望の最終濃度を可能にする。

【0435】

アッセイ対照として上記のように参照アゴニストを処理した。E_{最大} のために上記の通り参照アゴニストを処理した。

【0436】

アッセイを FLIPR^{TETRA} (実行されたこのアッセイは、試料化合物及び参照アゴニストをそれぞれのウェルに追加する) を用い 180 秒間読み取った。最初の「シングル追加」アッセイの実行の完了時に、アッセイプレートを FLIPR^{TETRA} から取り出し、7 (7) 分間、25 °C で置いた。

【0437】

カルシウム流入アッセイ：アンタゴニストアッセイフォーマット

アゴニストアッセイ中に決定される EC₈₀ 値を使用し、参照アゴニストの EC₈₀ を持つ全てのプレインキュベート試料化合物と基準アンタゴニスト (該当する場合) のウェルを刺激する。FLIPR^{TETRA} を使用し、180 秒間読み取る (このアッセイは、それぞれのウェルに参照アゴニストを添加し、次いで、蛍光測定を収集し、パーセント阻害値を計算する)。

【0438】

S1P5 アンタゴニスト活性に関しては、実施例 9、18、19、20、25、及び 31 の化合物は、100 nm を超えない IC₅₀ 値を有していた。

【0439】

S1P5 アンタゴニスト活性に関しては、実施例 10、29、及び 30 の化合物は、500 nm を超えない IC₅₀ 値を有していた。

【0440】

OPC 分化アッセイ

オリゴデンドロサイトの富化集団を、出生後 2 日目 (P2) の雌スプラーグドローリーラットから成長させた。前脳を切開し、ハックス緩衝生理食塩水 (HBSS; Invitrogen, Grand Island, NY) に入れた。組織を 1 mm 片に切断し、0.01% トリプシンで 15 分、及び 10 μg/mL の DNアーゼを 37 °C でインキュベートした。解離した細胞は、ポリ-L-リジンコート T75 組織培養フラスコ上に播種し、20% のウシ胎児血清 (Invitrogen) を有するダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) で 37 °C で 10 日間増殖した。フラスコを 200 rpm で 37 °C で一晩振ることにより、A2B5⁺ OPC を収集し、95% の純粋集団を得た。

【0441】

分化アッセイのために、2 μM、20 μM アンタゴニストまたはビヒクル (DMSO) の同じ濃度を、媒体を含む CNTF/T3 で培養した OPC に適用した。3 日間のインキュベーション後、細胞を 80 μL の溶解緩衝液 (50 mM の HEPES [4 - (2 - ヒド

10

20

30

40

50

ロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸]、pH 7.5、150 mMのNaCl、1.5 mMのMgCl₂、1 mMのエチレングリコール4酢酸[EGTA]、1%のTriton X-100及び10%のグリセロール)に30分間4 で溶解した。15分間、14,000 gで遠心分離した後、上澄みをLaemmliサンプルバッファー中で煮沸し、4~20% SDS-PAGEに供し、抗MBP、抗ミエリン関連糖タンパク質(MAG)、または抗アクチン抗体を用いたウェスタンブロットングによって分析した。使用した二次抗体は、それぞれ抗マウスIgG-HRP(西洋ワサビペルオキシダーゼ)及び抗ウサギIgG-HRPであった。

【0442】

DRG-OPCミエリン化アッセイ

胎生期新皮質ニューロンを胎生18日目(E18)のSprague Dawleyラットから解剖し、次いでpoly-D-リジン(100 µg/mL)でコーティングしたカバーガラス上に播種し、B27(Invitrogen)を補充したneurobasal培地中で一週間増殖させる。A2B5⁺ OPCを上記の通り調製し、次いで培養新皮質ニューロンに加える。1日遅れで、S1P4受容体アンタゴニスト及び対照試薬の異なる濃度は、共培養物に適用される。S1P4受容体拮抗薬または対照化合物の異なる濃度を含有する新鮮な培地を3日ごとに供給する。10日後、共培養をドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)/ウェスタンブロット分析に供し、MAG、MBP、及びMOGを定量する。

10

【0443】

脳切片培養における再ミエリン化アッセイ

おおよそ3から4の連続する300 µmの切片を出生後17日目のSprague Dawleyラット(Charles River, Wilmington, MA)での海馬への脳梁の接合部から取得する。切片をさらに3日間6 mg/mLのLPC(シグマL-4129)で処理する前に3日間、25%ウマ血清を補充した基礎DMEM中で培養する。次いで、培地を交換し、ミエリン化をblack gold staining(Millipore, Bedford, MA)により可視化した3日後の最終的な期間、製造者のプロトコルに従い、切片を、S1P4受容体アンタゴニストまたはビヒクル対照を含有する培地でインキュベートする。イメージをライカM420顕微鏡(Bannockburn, IL)を用いて取得し、脳梁の染色強度をMetamorphソフトウェア(Molecular Devices, Downingtown, PA)を用いて分析する。3つまたは4つの脳切片を、各処置群のために使用する。

20

30

【0444】

リソレシチン脱髄モデル

成体Sprague Dawleyラット(220~260 g)をケタミン(35 mg/kg)、キシラジン(6 mg/kg)及びアセプロマジン(1 mg/kg)からなる反応混液の腹腔内注射により注射する。動物の背中を下位胸郭から腰部にかけて剃り、続いて70%イソプロパノール、Betadineスクラブ溶液、再び70%イソプロパノールで衛生化する。次いで動物を定位フレーム上に配置する。

【0445】

適切な麻酔レベルを確認した後、皮膚を胸部にわたり正中線に沿って切開する。背筋膜を切開し、傍脊柱筋群をT-11を介し胸椎T-9の棘突起から分離する。T-10の椎骨を解体し、薄層を、マイクロ骨鉗子で除去する。一度背側脊髄領域が露出されると、微小ガラス針は0.6 mmの深さへの脊柱に挿入される。生理食塩水中の脱髄性試薬、1.5 µLの1%リゾレシチン(LPC, Sigma# L1381)を、マイクロポンプ(World Precision Instrument #micro4)により制御される2 nL/秒の注入速度で注入する。一旦注入が完了すると、針を除去前にさらに1分間置く。傍脊柱筋と腰椎筋膜を縫合糸(#5, silk)で閉鎖する。皮膚切開を創傷クリップで閉じる。動物を、麻酔から回復させ、加湿インキュベーター中で観察する。

40

【0446】

50

さらに2日間、1日に2回、操作に従い、ブプレノルフィン(0.05 mg/kg)を皮下投与(s.c.)する。

【0447】

1次手術の3日後、上述の通り、S1P4受容体アンタゴニスト(30 pmol)、LPA(30 pmol)または対照(生理食塩水中の0.1% DMSO)での治療を、同じ注入速度で1.5 µLの容量において1次注入領域に注入する。1次手術の9日後、動物を麻酔し、生理食塩水中のヘパリン(10 iu/mL)、続いてPBS中の4% PFAで経心的に灌流する。脊髄を除去し、一晚PFAで固定する。次いで脊髄を長手方向に100 µMの厚さに切断し、次いで1%ルクソールファストブルーで染色し、再ミエリン化と修復のための組織学的評価を、顕微鏡下で評価する。

10

【0448】

全身治療のために、1次手術後2日目に、動物にS1P4受容体アンタゴニスト(10 mg/kg)または対照(15% HPCD(ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン))のいずれかを1日1回腹腔内投与する。1次手術後9日目に、動物を屠殺し、上記の通り脊髄を処理した。

【0449】

In vivoスクリーニングアッセイ

循環リンパ球の測定：化合物を30%のHPCDに溶解する。30% HPCDを陰性対照として含む経口胃管栄養法を介し、マウス(C57bl/6 雄、生後6~10週間)に0.5及び5 mg/kgの化合物を投与する。

20

【0450】

短いイソフルラン麻酔下での薬物投与後5時間及び24時間、血液を眼窩洞から収集する。全血液試料に血液学的分析をなす。末梢リンパ球計数を自動分析装置(HEMAVET(商標)3700)を用いて決定する。末梢血リンパ球の分集団を、蛍光標識特異的抗体により染色し、蛍光活性化セルソーター(FACSCALIBUR(商標))を用いて分析する。3匹のマウスを使用し、スクリーニングした各化合物のリンパ球枯渇活性を評価する。

【0451】

式(I)の化合物は4時間以下の短時間から48時間以上の長時間で、完全なリンパ球減少症を誘導し得る；実施例においては、4~36時間、または5~24時間である。場合によっては、式の化合物は5時間で完全なリンパ球減少症、24時間で部分的なリンパ球減少症を誘発し得る。リンパ球減少症を誘発するために必要な投与量は、例えば、0.001 mg/kgから100 mg/kg；または0.01 mg/kgから10 mg/kgの範囲であり得る。投与量は、5 mg/kg以下、1 mg/kg以下、または0.1 mg/kg以下というように、10 mg/kg以下であり得る。

30

【0452】

CFA炎症性疼痛モデル

CFA(完全フロイントアジュバント)モデルにおいて、成体雄SD(250~300 g)ラットをイソフルラン吸入(4.5%誘導/2.0%の維持)で麻酔する。不完全フロイントアジュバント中の1.0 mg/mLの濃度で懸濁した、加熱死結核菌H37RA(非生存)を使用する(Chondrex Inc., Cat #7008)。0日目、100 µLのCFAの皮内注射(i.d.)(1:1の油/生理食塩水)をゆっくりとラットの右足蹠に灌流する。1日目、ベースライン触覚異痛症の試験を行う：敏感な痛みを伴う反応を発現したラットは、研究に登録されている。2日目、ラットに一旦ビヒクルまたは試験化合物のいずれかで経口投与し、次いで投与の2時間、4時間、6時間、及び24時間後、全てのラットを機械的アロディニア反応について試験する。

40

【0453】

触覚異痛症を下記の通り試験する。ラットをポリカーボネートケージの下のワイヤグリッド(1 cm²の間隔)メッシュ床を有する上昇プレキシグラス観察室(おおよそ4" x 6" x 10")に配置する。ラットを試験の開始前に20分間、実験条件に順応させるた

50

めに残す。ラットが落ち着いた後、触覚異痛症を2.04～28.84gの範囲のvon Freyフィラメントのシリーズ(Stoelting, Wood Dale, IL)を使用し、評価する。段階的な圧力をVon Freyヘアを使用することにより足の足底表面上の局所領域に提示する(測定したモノフィラメントは、既知の圧力で曲げる)。Von Freyヘアへの反応は試験した足を離脱するラットとして記録され、通常肢上げ(lifting)及び肢舐め(licking)が続く。フィラメントの一連の確立「上下」法を用い、閾値応答を決定する。正確に行動を評価するために、各足を各調査間で1～2秒(Seltzer et al., 1991から修正した)で4～6回繰り返し試験する。足の鋭い肢上げを陽性反応として記録する。

【0454】

神経因性疼痛のラットモデル

慢性絞扼損傷(CCI)手術: CCIモデル(Bennett及びXie, Pain, 1989, その全体が参照として組み込まれる)、成体雄のSD(250～275g)ラットをイソフルラン吸入(4.5%誘導/2.0%の維持)で麻酔する。手術は無菌状態で、中間大腿レベルで坐骨神経を露出させることを含む。角膜の乾燥を防ぐために、眼の潤滑剤を必要に応じて使用する。皮膚を剃り消毒した後(ベタジン、続いて70%エタノール)、小切開はちょうど大腿二頭筋への尾部になる。坐骨神経を乱さないように注意する。神経はわずかに上昇し、4-0クロム腸縫合系の4回の緩い結紮を、神経の下に挿入し、次いで、緩くその周りを結ぶ。縫合系は神経を収縮するが、絞めない。クロムガットを挿入する前に、無菌生理食塩水で2回すすぐ。切開を創傷クリップで閉じ、ラットをホームケージに戻す前に、循環水加熱パッド上で麻酔から回復させる。偽対照で皮膚が開放され、坐骨神経が識別され、上昇するが、神経の周りを縛る縫合系はない。全てのラットを、手術後7日目の周りの疼痛応答についてスクリーニングし、敏感な疼痛反応を持つ唯一のラットは研究に登録されている。

【0455】

手術後10、12、14、17、19及び21日目に、動物に週に3回、1日に2回ピククルまたは試験化合物のいずれかを経口投与し、動物はまた3種類の神経因性疼痛: 温痛覚過敏、触覚異痛症及び両足圧力差痛覚に関して同じスケジュールで試験する。

【0456】

(1) 足底温痛覚過敏: ラットを、足底装置(Ugo Basile Inc., Cat. #37370)を用いて、痛覚過敏について試験する。試験室に順応した後、ラットを反転透明プラスチックケージの下の高いガラス床に置き、それらが全ての探查行動を中止した後、ガラスの下の輻射熱源は後足の中央の足底の表面に向けられる。光の発症はタイマーを活性化し、前記タイマーは後足離脱反応により終了する。30秒の遮断時間を、応答の非存在下での組織の損傷を回避するために使用する。同側後肢から3回の試験の平均逃避潜時値を、任意の組織の損傷を避けるために、各試験の間に少なくとも5～10分で測定する。

(2) 触覚異痛症を上記の通り試験する。

(3) 両足圧力差痛覚: 両足圧力差痛覚試験は、ラットがその後足の各々に置く重量を測定する。ラットを、小さい透明プレキシガラス箱(長さ6" x 幅3" x 高さ4")に配置する。箱はチルトアップし、前面が開口している。ラットを、その後足が箱の裏面(下側)の部分に、前足は箱の前面(隆起)部分になるように箱に入れる。ラットの頭は箱の前面の開口部にある。箱を、ラットの後肢の各スケール二計量皿の上にあるように分割されたスケール上に配置する。次いで、ネズミが各後足に置いた重量を測定する。手順は迅速(約10秒)であり、動物にいかなる痛みも引き起こさなかった。

【0457】

他の実施形態は下記の特許請求の範囲の範疇にある。

10

20

30

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/013591
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07C 211/19 (2014.01) USPC - 564/387 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) IPC(8) - A61K 31/137; C07C 211/19 (2014.01) USPC - 514/655; 564/336, 387 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - A61K 31/137; C07C 211/19 (2014.02) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Orbit, STN, PubChem		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4,962,224 A (WROBEL et al) 09 October 1990 (09.10.1990) entire document	1, 3
A	US 2010/0305154 A1 (FITCH) 02 December 2010 (02.12.2010) entire document	1, 3
A	US 2012/0190649 A1 (THOMAS et al) 26 July 2012 (26.07.2012) entire document	1, 3
A	US 2010/0160258 A1 (CALDWELL et al) 24 June 2010 (24.06.2010) entire document	1, 3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 June 2014		Date of mailing of the international search report 09 JUL 2014
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. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/013591

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.:
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:

3. Claims Nos.: 4-11, 13-26
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:

Claims 1 and 3 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the formula (I) as described in the Lack of Unity of Invention (See Extra Sheet). The claims are restricted to a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: X is O; A1 is CR2; A2 is CR3; A3, A4, A5 and A6 are each independently CR2; "-----" indicates a double bond; R1 is a C6-20alkyl; R2 and R3, for each occurrence, are independently hydrogen; R5 is a C1-6alkyl; wherein R5 may be optionally substituted with 1 independently selected R7; R7, for each occurrence, is independently halo; R8 and R9 are each independently hydrogen; R10 is hydrogen; R11 is -OH; m is 1; n is 1; and p is 0.

<See Extra Sheet>

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:
1, 3

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/013591

<Continued from Box III: Observations where unity of invention is lacking>

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-3 and 12 are drawn to a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The first invention of Group I+ is selected based in the provisos that when m is 0, R5 comprises at least one nitrogen, and provided that the compound is not one of the listed formulas; and is restricted to a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: X is O; A1 is CR2; A2 is CR3; A3, A4, A5 and A6 are each independently CR2; "-----" indicates a double bond; R1 is a C6-20alkyl; R2 and R3, for each occurrence, are independently hydrogen; R5 is a C1-6alkyl; wherein R5 may be optionally substituted with 1 independently selected R7; R7, for each occurrence, is independently halo; R8 and R9 are each independently hydrogen; R10 is hydrogen; R11 is -OH; m is 1; n is 1; and p is 0. It is believed that claims 1 and 3 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: X is S(O); A1 is CR2; A2 is CR3; A3, A4, A5 and A6 are each independently CR2; "-----" indicates a double bond; R1 is a C6-20alkyl; R2 and R3, for each occurrence, are independently hydrogen; R5 is a C1-8alkyl; wherein R5 may be optionally substituted with 1 independently selected R7; R7, for each occurrence, is independently halo; R8 and R9 are each independently hydrogen; R10 is hydrogen; R11 is -OH; m is 1; n is 1; p is 0; and r is 0. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for the compound variables X, A1, A2, A3, A4, A5, A6, R1, R5, R8, R9, R10, R11, R17, R18, m, n, and p.

The Groups I+ share the technical features of a compound represented by formula (I) or species thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 4,962,224 to Wrobel et al. teach a compound represented by formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: X is O; A1 is CR2; A2 is CR3; A3, A4, A5, and A6 are CR2; "-----" indicates a double bond; R1 is a C6aryl; R2 and R3, for each occurrence, are independently selected from the group consisting of hydrogen, C1haloalkyl, and C1alkoxy; R5 is C1alkyl; R8 and R9 together with the carbon to which they are attached are -C(=O)-; R10 is C1alkyl; R11 is -C(O)OR15; R15 is hydrogen; m is 1; n is 1; and p is 0 (Cols. 7 and 8, Table I, ...Ex. 8- R1: -OPh, X: =O, and Y: -OH...).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

<End Box III: Observations where unity of invention is lacking>

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
<i>C 0 7 D 207/16</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D</i>	<i>207/16</i>	<i>4 H 0 0 6</i>
<i>A 6 1 K 31/40</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>31/40</i>	
<i>C 0 7 D 211/62</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D</i>	<i>211/62</i>	
<i>A 6 1 K 31/445</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>31/445</i>	
<i>A 6 1 K 31/196</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>31/196</i>	
<i>C 0 7 D 211/34</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D</i>	<i>211/34</i>	
<i>C 0 7 D 207/08</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D</i>	<i>207/08</i>	
<i>A 6 1 P 43/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>43/00</i>	<i>1 1 1</i>
<i>A 6 1 P 25/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>25/00</i>	
<i>A 6 1 P 37/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>37/00</i>	
<i>A 6 1 P 29/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>29/00</i>	
<i>A 6 1 P 11/06</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>11/06</i>	
<i>A 6 1 P 19/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>19/02</i>	
<i>A 6 1 P 37/06</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>37/06</i>	
<i>A 6 1 P 1/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>1/04</i>	
<i>A 6 1 P 17/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>17/02</i>	
<i>A 6 1 P 17/06</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>17/06</i>	
<i>A 6 1 P 9/10</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>9/10</i>	
<i>A 6 1 P 35/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>35/00</i>	
<i>A 6 1 P 35/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>35/04</i>	
<i>A 6 1 P 9/14</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>9/14</i>	
<i>A 6 1 P 9/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>9/00</i>	
<i>A 6 1 P 25/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>25/04</i>	
<i>A 6 1 P 31/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>31/12</i>	
<i>A 6 1 P 3/10</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>3/10</i>	
<i>A 6 1 P 5/48</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>5/48</i>	
<i>A 6 1 P 11/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>11/00</i>	
<i>A 6 1 K 45/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>29/00</i>	<i>1 0 1</i>
<i>A 6 1 P 27/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>45/00</i>	
<i>A 6 1 P 25/30</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>27/02</i>	
<i>A 6 1 P 39/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>25/30</i>	
<i>A 6 1 P 3/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>39/02</i>	
<i>A 6 1 P 25/28</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>3/02</i>	
<i>A 6 1 P 25/16</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>25/28</i>	
<i>A 6 1 P 25/14</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>25/16</i>	
<i>A 6 1 P 21/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>25/14</i>	
<i>A 6 1 P 31/18</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>21/02</i>	
		<i>A 6 1 P</i>	<i>31/18</i>	

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

(74)代理人 100135415
弁理士 中濱 明子

(74)代理人 100188374
弁理士 一宮 維幸

(72)発明者 グキアン, ケヴィン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 5 3 2 , ノースバラ, リトル・ポンド・ロード 4 4

(72)発明者 クマーラベル, グナナサンバンダム
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 2 0 , レキシントン, アップルツリー・レーン 2 1

(72)発明者 リウ, シャオガオ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 0 3 0 , ドーバー, クレイブルック・ロード 4 8

(72)発明者 マー, ピン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 7 6 , アーリントン, ワチューセット・アベニュー 2
1 1

(72)発明者 プオン, ハイルオ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 9 4 , ニーダム, レキシントン・アベニュー 1 4 1

F ターム(参考) 4C054 AA02 BB10 CC07 DD01 EE01 FF03 FF19 FF32
4C069 AA16 BB19 BB48 BD02
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA011 ZA021 ZA081 ZA151 ZA161 ZA331 ZA361
ZA441 ZA511 ZA591 ZA621 ZA681 ZA891 ZA941 ZA961 ZB071 ZB081
ZB111 ZB131 ZB261 ZB331 ZC021 ZC211 ZC351 ZC371 ZC391 ZC551
4C086 AA01 AA02 AA03 BC02 BC07 BC21 MA01 MA02 MA04 NA14
ZA01 ZA02 ZA08 ZA15 ZA16 ZA33 ZA36 ZA44 ZA51 ZA59
ZA62 ZA68 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB26
ZB33 ZC02 ZC21 ZC35 ZC37 ZC39 ZC55
4C206 AA01 AA02 AA03 FA44 FA47 FA51 FA53 MA01 MA02 MA04
NA14 ZA01 ZA02 ZA08 ZA15 ZA16 ZA33 ZA36 ZA44 ZA51
ZA59 ZA62 ZA68 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13
ZB26 ZB33 ZC02 ZC21 ZC35 ZC37 ZC39 ZC55
4H006 AA01 AA03 AB20