

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7008704号
(P7008704)

(45)発行日 令和4年1月25日(2022.1.25)

(24)登録日 令和4年1月13日(2022.1.13)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 213/74 (2006.01)

C 0 7 D 213/74

C S P

A 6 1 K 31/4418(2006.01)

A 6 1 K 31/4418

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 413/12 (2006.01)

C 0 7 D 413/12

請求項の数 13 (全66頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-528544(P2019-528544)

(86)(22)出願日 平成29年11月21日(2017.11.21)

(65)公表番号 特表2019-535792(P2019-535792
A)

(43)公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/079835

(87)国際公開番号 WO2018/095877

(87)国際公開日 平成30年5月31日(2018.5.31)

審査請求日 令和2年10月28日(2020.10.28)

(31)優先権主張番号 16200889.0

(32)優先日 平成28年11月28日(2016.11.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 503385923

ベーリンガー インゲルハイム インター
ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
シュレンクテル ハフツングドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
ハイム アム ライン ピンガー シュトラ
ーセ 1 7 3

(74)代理人 100094569

弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100103610

弁理士 吉 田 和彦

(74)代理人 100109070

弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

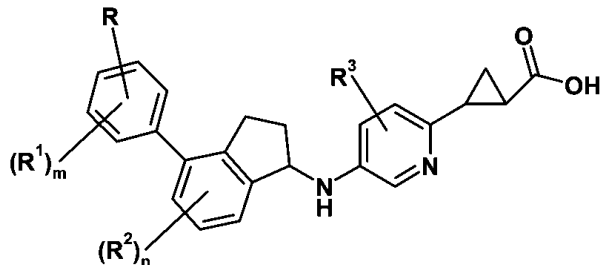
(54)【発明の名称】 インダニルアミノピリジルスクロプロパンカルボン酸、その医薬組成物及び使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)

【化1】



I

(式中、

Rは、

H、F、Cl、Br、I、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、NC-、HNR^N-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-NR^N-C(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-RN-C(=O)-、ヘテロシクリル-NR^N-C(=O)-、ヘテロアリール-NR^N-C(=O)-、HOOC-、C₁₋₄-アルキル-O-C(=O)-、O₂N-、HR^NN-、C₁₋₄-アルキル-R^NN-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)NR^N-、C₃₋₆-シクロアルキル-C(=O)NR^N-、ヘテロシクリル-C(=O)-NR^N-、ヘテロアリー

ル-C(=O)NR^N-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂NR^N-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)₂NR^N-、ヘテロシクリル-S(=O)₂NR^N-、ヘテロアリール-S(=O)₂NR^N-、HO-、C₁₋₆-アルキル-O-、HOOC-C₁₋₃-アルキル-O-、ヘテロシクリル-C₁₋₃-アルキル-O-、フェニル-C₁₋₃-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリール-O-、C₁₋₄-アルキル-S-、C₃₋₆-シクロアルキル-S-、ヘテロシクリル-S-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)-、ヘテロシクリル-S(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル-S(=O)₂-、フェニル-S(=O)₂-、ヘテロアリール-S(=O)₂-、HNR^N-S(=O)₂-、C₁₋₄-アルキル-NR^N-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリールから成る群より選択され、

ここで、Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル基又はサブ基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、かつ任意に、Cl、C₁₋₃-アルキル、NC-、(R^N)₂N-、HO-、C₁₋₃-アルキル-O-、及びC₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよく；及び

Rを形成する基内の各フェニル及びヘテロアリール基又はサブ基は、任意に、F、Cl、C₁₋₃-アルキル、HF₂C-、F₃C-、NC-、(R^N)₂N-、HO-、C₁₋₃-アルキル-O-、F₃C-O-、及びC₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-から独立に選択される1~5個の置換基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロシクリル基又はサブ基は、

1個のCH₂基が-NR^N-又は-O-に置き換えられているシクロブチル基；

1個のCH₂基が-C(=O)-、-NR^N-、-O-、若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基；

1個のCH₂基が-NR^N-又は-O-に置き換えられ、第2のCH₂基が-NR^N-、-C(=O)-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基；及び

2個のCH₂基が-NR^N-に置き換えられているか又は1個のCH₂基が-NR^N-に置き換えられ、かつ他方のCH₂基が-O-に置き換えられ、第3のCH₂基が-C(=O)-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基から選択され；

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基又はサブ基は、テトラゾリルと、=N-、-NR^N-、-O-、及び-S-から互いに独立に選択される1、2、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5又は6員ヘテロ芳香環とから選択され、

ここで、-HC=N-単位を含有するヘテロ芳香族基では、この基は任意に-NR^N-C(=O)-に置き換えられていてもよく；

1個以上のNH基を有するヘテロアリール及びヘテロシクリル環では、前記NH基のそれぞれがNR^Nに置き換えられており；

R¹は、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-、HO-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル、NC-、HO-、C₁₋₄-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、C₁₋₄-アルキル-S-、C₁₋₄-アルキル-S(O)-、及びC₁₋₄-アルキル-S(O)₂-から成る群より選択され、

ここで、R¹を形成する基内のいずれのアルキル及びシクロアルキル基又はサブ基も任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、mが2、3又は4の場合、複数のR¹は同一又は異なっていてよく；

mは、1、2、3、及び4から選択される整数であり；

R²は、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、NC-、及びC₁₋₄-アルキルオキシから成る群より選択され、

ここで、R²を形成する基内のいずれのアルキル基又はサブ基も、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、nが2又は3の場合、複数のR²は同一又は異なっていてよく；

R³は、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、NC-、及びC₁₋₄-アルキル-O-から成る群より選択され、

ここで、R³を形成する基内の各アルキル基又はサブ基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

nは、1、2、及び3から選択される整数であり；

R^Nは、H、C₁₋₄-アルキル、HO-C₁₋₄-アルキル-(H₂C)-、C₁₋₃-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-NH-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-N(C₁₋₄-アルキル)-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-O-C(=O)-、及びC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-から成る群より互いに独立に選択され、

ここで、R^Nを形成する基内の各アルキル基又はサブ基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく；

前記いずれの定義においても、特に断りのない限り、いずれのアルキル基又はサブ基も直鎖であるか又は分岐してよい)

の化合物又はその塩。

10

【請求項2】

Rが、H、F、Cl、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、NC-、HNR^N-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-NR^N-C(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-NR^N-C(=O)-、ヘテロシクリル-NR^N-C(=O)-、HOOC-、HR^NN-、C₁₋₄-アルキル-R^NN-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)NR^N-、C₃₋₆-シクロアルキル-C(=O)NR^N-、ヘテロシクリル-C(=O)NR^N-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂NR^N-、HO-、C₁₋₆-アルキル-O-、HOOC-(C₁₋₂-アルキル)-O-、ヘテロシクリル-C₁₋₂-アルキル-O-、フェニル-C₁₋₂-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリール-O-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル-S(=O)₂-、HNR^N-S(=O)₂-、C₁₋₄-アルキル-NR^N-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから成る群より選択され、

20

ここで、Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル基又はサブ基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、かつ任意に、Cl、H₃C-、NC-、R^NHN-、HO-、H₃C-O-、及びH₃C-S(=O)₂-から独立に選択される1~2個の基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基又はサブ基は、任意に、F、Cl、H₃C-、F₃C-、NC-、(R^N)₂N-、HO-、H₃C-O-、F₃C-O-、及びH₃C-S(=O)₂-から独立に選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロシクリル基又はサブ基は、

1個のCH₂基が-NR^N-又は-O-に置き換えられているシクロブチル基；

1個のCH₂基が-C(=O)-、-NR^N-、-O-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基；

30

1個のCH₂基が-NR^N-若しくは-O-に置き換えられ、第2のCH₂基が-NR^N-、-C(=O)-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基

から選択され；

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基又はサブ基は、

テトラゾリルと、=N-、-NH-、O及びSから互いに独立に選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香環と、1又は2個の=N-原子を含有する6員ヘテロ芳香環とから選択され、ここで、-HC=N-単位は任意に-NH-C(=O)-に置き換えられていてもよく；

かつ1個以上のNHを含有する前記ヘテロアリール及びヘテロシクリル基又はサブ基のそれぞれにおいて、前記基はNR^Nに置き換えられている、

40

請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項3】

Rが、H、F、Cl、H₂NC(=O)-、H₃CNH-C(=O)-、(H₃C)₂N-C(=O)-、HOOC-；

任意に1個以上のFで置換されていてもよく又は任意にHO-で一置換されていてもよいC₁₋₃-アルキル；

任意にNC-で一置換されていてもよいシクロプロピル；

任意にC₁₋₄-アルキル、HOOC-、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、又は1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニルで一置換されていてもよいH₃C-O-（任意にH₃C-O-に付着されていてもよい前記C₁₋₄-アルキル基は、任意にNC-、HO-又は

50

H₃C-S(=O)₂-で一置換されていてもよく、かつ
前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル及び1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル基は、任意にH₃C-又はHO-で一置換されていてもよい)；
任意にHO-で一置換されていてもよいテトラヒドロフラニル-O-；テトラヒドロピラニル-O-；並びに

ピラゾリル、[1,3,4]オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジン-2-オニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジン-2-オニル、及びピリミジン-4-オニルから選択されるヘテロアリアル基

(前記ヘテロアリアル基は、それぞれ任意にH₃C-又はH₃C-O-で一置換されていてもよく、かつ前記ヘテロアリアル基中の各H-N基は、任意にH₃C-N又は(H₃C)₂C(OH)-H₂C-Nに置き換えられていてもよい)

から成る群より選択される、請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項4】

R¹がH、F、Cl、H₃C-、H₃C-H₂C-、(H₃C)₂CH-、F₃C-、及びH₃C-O-であり；

R²がH又はFであり；

R³がHであり；

mが2であり、かつ

nが1である、

請求項1、2、若しくは3に記載の化合物又はその塩。

【請求項5】

R¹がH₃C-である、請求項1、2、3若しくは4に記載の化合物又はその塩。

【請求項6】

Rが、

H、F、Cl、H₂NC(=O)-、H₃CNH-C(=O)-、(H₃C)₂N-C(=O)-、HOOC-；

任意に1個以上のFで置換されていてもよく又は任意にHO-で一置換されていてもよいC₁₋₃-アルキル；

任意にNC-で一置換されていてもよいシクロプロピル；

任意にC₁₋₄-アルキル、HOOC-、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、又は1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニルで一置換されていてもよいH₃C-O-

(任意にH₃C-O-に付着されていてもよい前記C₁₋₄-アルキル基は、任意にNC-、HO-又はH₃C-S(=O)₂-で一置換されていてもよく、かつ

前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル及び1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル基は任意にH₃C-又はHO-で一置換されていてもよい)；

任意にHO-で一置換されていてもよいテトラヒドロフラニル-O-；テトラヒドロピラニル-O-；及び

ピラゾリル、[1,3,4]オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジン-2-オニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジン-2-オニル、及びピリミジン-4-オニルから選択されるヘテロアリアル基

(前記ヘテロアリアル基は、それぞれ任意にH₃C-又はH₃C-O-で一置換されていてもよく、かつ

前記ヘテロアリアル基中の各H-N基は、任意にH₃C-N又は(H₃C)₂C(OH)-H₂C-Nに置き換えられていてもよい)

から成る群より選択され；

R¹がH₃C-であり；

mが2であり；

R²がH又はFであり；

nが1であり；かつ

R³がHである、

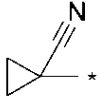
請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項7】

Rが、

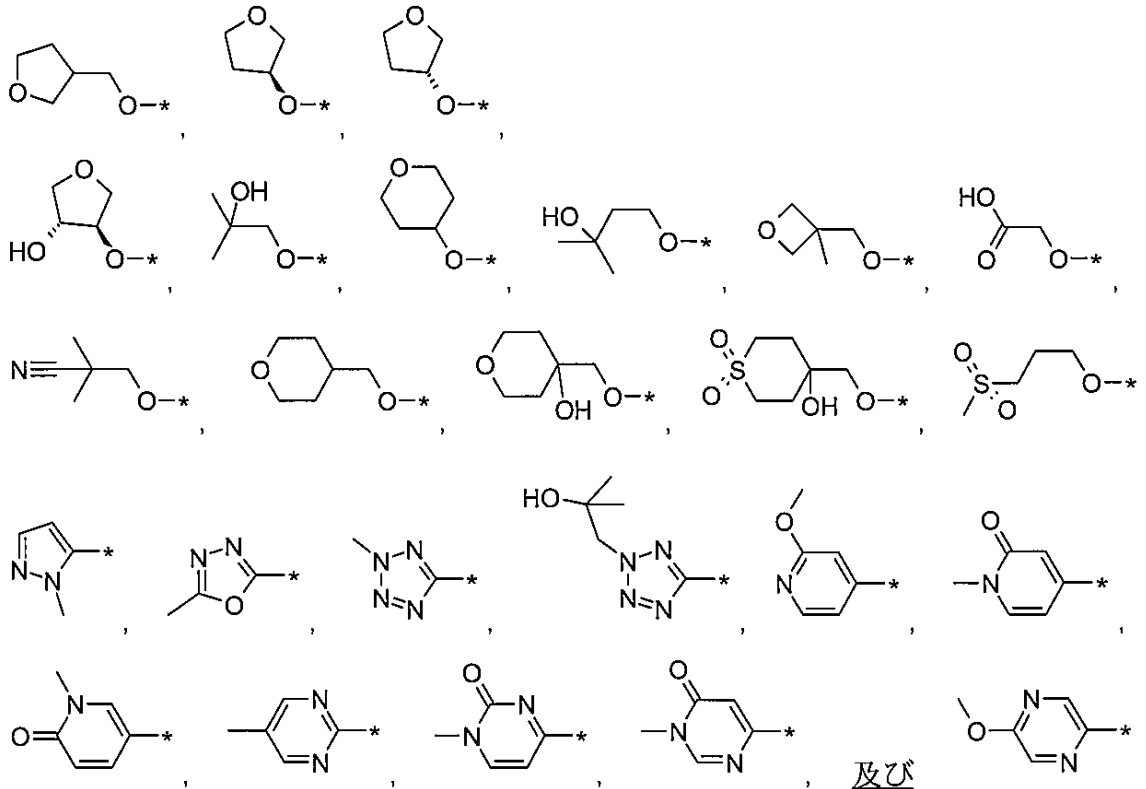
F、Cl、H₃C-、H₃C-H₂C-、(H₃C)₂CH-、

【化2】



、F₃C-、HOCH₂-、H₂N-C(=O)-、H₃C-NH-C(=O)-、(H₃C)₂N-C(=O)-、HOOC-、H₃C-O-

【化3】



から成る群より選択され、

ここで、アスタリスク(-*)は、付着部位/点を示し；

R¹がH₃C-であり；

mが2であり；

R²がH又はFであり；

nが1であり；かつ

R³がHである、

請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項8】

下記式I.1、I.2、I.3、又はI.4に示す構造及び立体化学を有する、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

10

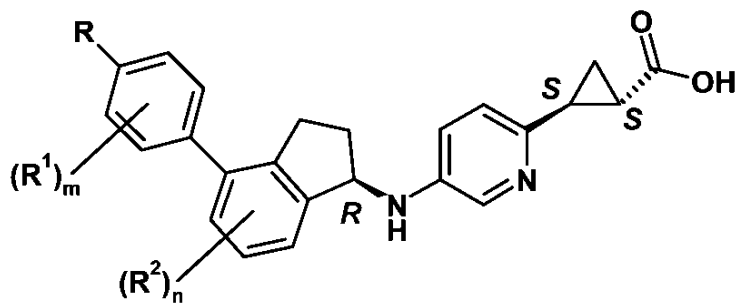
20

30

40

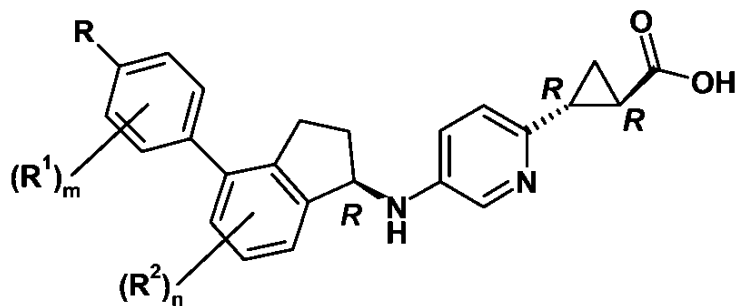
50

【化 4】



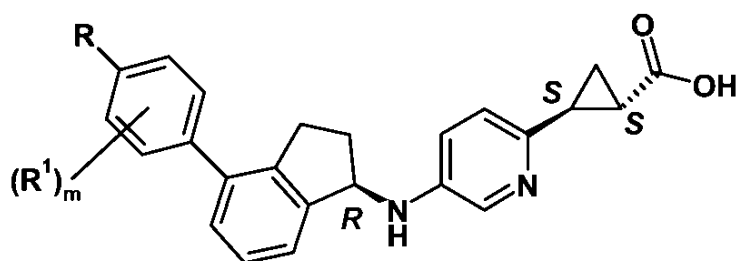
I. 1

10



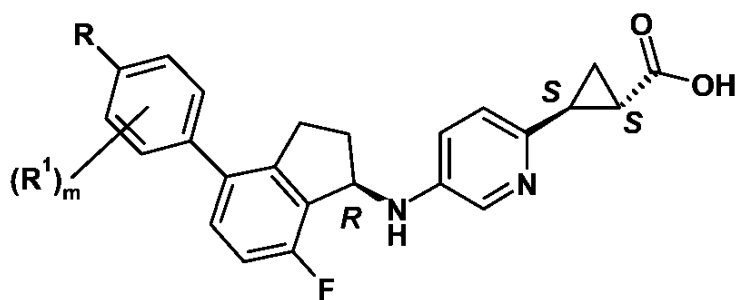
I. 2

20



I. 3

30



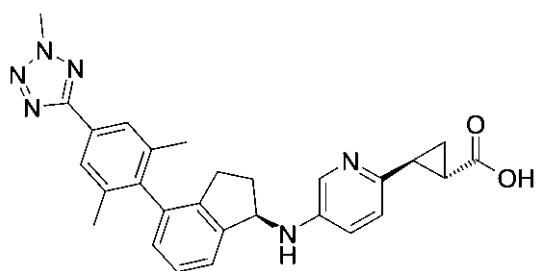
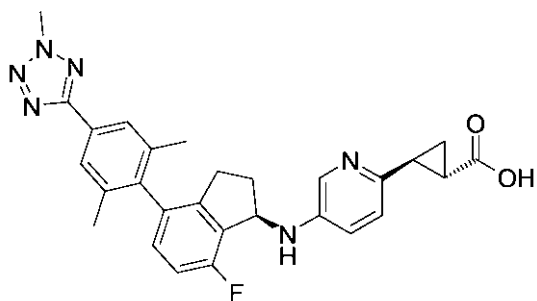
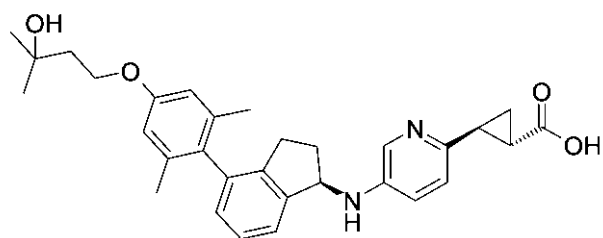
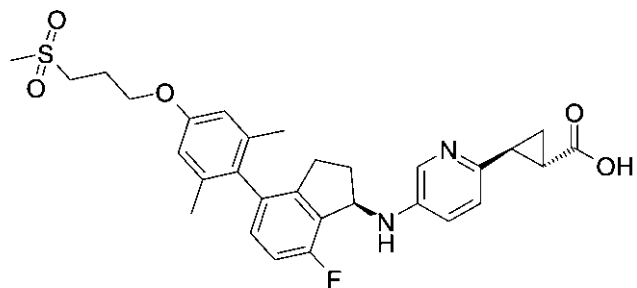
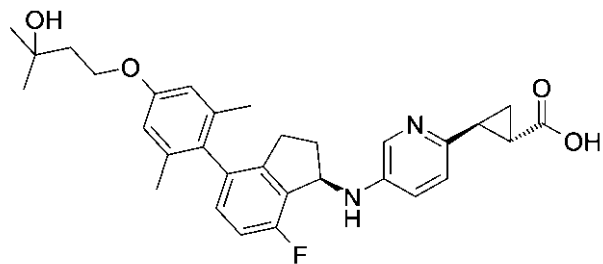
I. 4

【請求項 9】

下記構造の1つを有する化合物又はその塩。

40

【化 5】



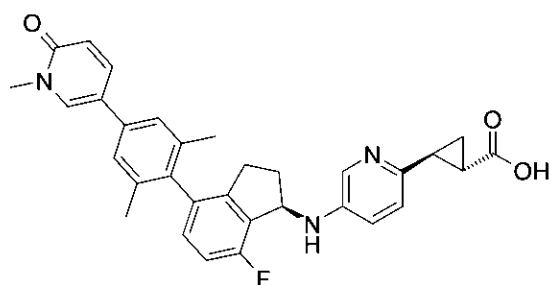
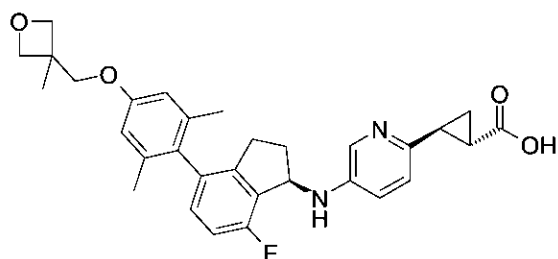
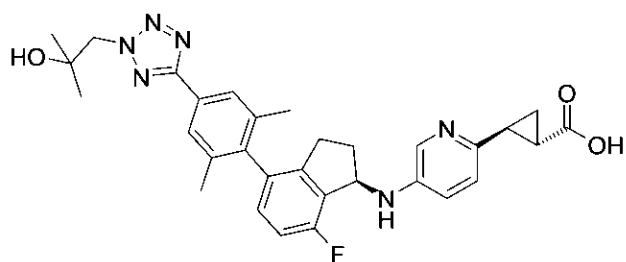
10

20

30

40

50



10

20

【請求項 1 0】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の 1 種以上の化合物又はその 1 種以上の医薬的に許容される塩を含み、及び任意に 1 種以上の不活性な担体及び / 又は希釈剤を共に含んでも良い、医薬組成物。

30

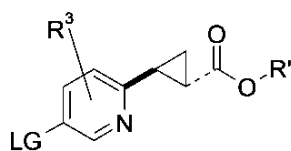
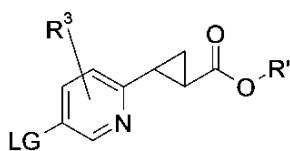
【請求項 1 2】

2 型糖尿病、インスリン抵抗性、肥満症、心血管疾患及び脂質異常症の予防及び / 又は治療に使用するための請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

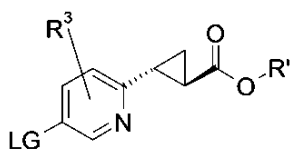
下記式

【化 6】

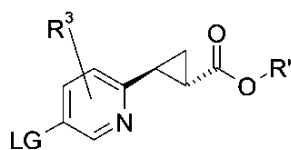


trans ジアステレオマー

40



(*R,R*) エナンチオマー



(*S,S*) エナンチオマー

50

(式中、
 R^3 はHであり、
 R' はH又は ϕ -4-アルキルであり、かつ
 LG はCl、又はIである)
 に示す構造及び立体化学を有する化合物又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、Gタンパク質共役受容体40(GPR40、遊離脂肪酸受容体FFAR1としても知られる)のアゴニストである新規インダニルアミノピリジルシクロプロパンカルボン酸、それらの調製方法、これらの化合物を含有する医薬組成物並びにGPR40の機能の調節によって影響され得る疾患の予防及び/又は治療のためのそれらの医学的使用に関する。特に、本発明の医薬組成物は、代謝疾患、例えば糖尿病、さらに特に2型糖尿病、並びに該疾患に付随する状態、例えばインスリン抵抗性、肥満症、心血管疾患及び脂質異常症等の予防及び/又は治療に適している。

10

【背景技術】

【0002】

発明の背景

代謝疾患は、異常な代謝プロセスに起因する疾患であり、遺伝性酵素異常が原因の先天性であるか或いは内分泌器官の疾患又は代謝的に重要な器官、例えば肝臓若しくは膵臓の不全症が原因の後天性のどちらかであり得る。

20

糖尿病は、複数の原因因子に由来する疾患状態又はプロセスであり、結果として器官への損傷及び代謝プロセスの機能障害を伴う慢性高血糖症と定義される。その病因論に応じて、絶対的(インスリン分泌の欠如又は低下)が原因であるか又はインスリンの相対的欠如が原因である数形態の糖尿病に区別される。1型糖尿病I(IDDM、インスリン依存性糖尿病)は、一般的に20歳未満の青年に生じる。それは自己免疫が原因であり、インスリン合成に参与しているランゲルハンス島のその後の細胞の破壊を伴う膵島炎につながると想定される。さらに、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA; Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001)では自己免疫発作が原因で細胞が破壊される。残存膵島細胞によって産生されるインスリンの量は少な過ぎ、結果として血糖値上昇(高血糖症)となる。2型糖尿病は、一般的により高齢で生じる。2型糖尿病はとりわけ肝臓及び骨格筋内におけるインスリンへの抵抗性に関連するが、ランゲルハンス島の欠陥とも関連する。高い血糖値(及び血中脂質値も)が順次細胞機能障害、及び細胞アポトーシス上昇につながる。

30

【0003】

持続的高血糖又は十分にコントロールされない高血糖は広範な病理を伴う。今日の一般的な抗糖尿病薬は高血糖値及び低血糖値の発生を完全に予防するのに十分に血糖値をコントロールしないので、糖尿病は非常に身体障害性の疾患である。範囲外の血糖値は有毒であり、長期合併症、例えば網膜症、腎症、神経障害及び末梢血管疾患を引き起こす。糖尿病の人は実質的にそのリスクがある肥満症、高血圧症、脳卒中、心疾患及び高脂血症等の関連状態の宿主もいる。

40

肥満症は、心血管疾患、高血圧症、糖尿病、高脂血症、及び死亡率上昇等のフォローアップ疾患のリスク増加を伴う。糖尿病(インスリン抵抗性)及び肥満症は、数疾患間の連鎖と定義される「代謝症候群」(症候群X、インスリン抵抗性症候群、又は死の四重奏とも呼ばれる)の一部である。これらは同一患者に起こることが多く、2型糖尿病及び心血管疾患の発症の主リスク因子である。2型糖尿病、心臓病、及び代謝症候群の他の出来事を治療するためには脂質レベル及びグルコースレベルのコントロールが必要であると示唆されている(例えば、Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002参照)。

【0004】

遊離脂肪酸受容体GPR40(FFAR、FFAR1、又はFFA1のどれかとも呼ばれる)は、細胞表

50

面受容体であり、かつ初めていわゆるオーファン受容体、すなわち対応タンパク質における7つの推定膜貫通領域の存在予測に基づいてリガンドが分からない受容体であると同定されたGタンパク質共役受容体の遺伝子スーパーファミリーのメンバーである(Sawzdargo et al. (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239: 543-547)。GPR40は、いくつかの特定細胞型：膵細胞及びインスリン分泌細胞系、並びに腸内分泌細胞、味覚細胞で高度に発現されることが分かっており、免疫細胞、脾細胞、並びにヒト及びサルで発現されると報告されている。一方、各種鎖長の脂肪酸は、GPR40の内因性リガンドとなると考えられ、その活性化は主に細胞内シグナル伝達Gタンパク質のGqファミリーの調節及びカルシウムレベル上昇の同時誘発に関連するが、cAMPの細胞内レベルを調節するためのGsタンパク質及びGiタンパク質の活性化も報告されている。GPR40は、特に長鎖FFA、特にオレアート、並びにPPAR アゴニストロシグリタゾンによって活性化される。

10

【0005】

GPR40のアクチベーターとして働く脂肪酸は、インスリン分泌細胞で発現されるGPR40受容体を介したインスリンの血漿グルコース誘導分泌上昇を増大させると認識されている(Itoh et al. (2003) Nature 422: 173-176; Briscoe et al. (2003) J. Biol. Chem. 278: 11303-11311; Kotarsky et al. (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun. 301: 406-410)。初期議論にもかかわらず、GPR40アゴニストの使用は、糖尿病の治療のためのインスリン放出を増やすのに適しているようである(例えばDiabetes 2008, 57, 2211; J. Med. Chem. 2007, 50, 2807)。典型的に、長期糖尿病治療は膵島活性の漸減につながり、その結果、長期間の治療後に2型糖尿病患者は、代わりに毎日インスリン注射による治療が必要である。GPR40アゴニストは、膵島機能を回復させるか又は保存する潜在力を有し得るので、GPR40アゴニストは、2型糖尿病患者の膵島機能の低下及び損失を遅らせるか又は予防し得るという点で有益であり得る。

20

【0006】

インクレチンGLP-1(グルカゴン様ペプチド1)及びGIP(グルコース依存性インスリン分泌刺激ペプチド；胃抑制ペプチドとしても知られる)はインスリン分泌を刺激し、DPP-4によってインビボで迅速に不活性化されることが確立されている。これらのペプチジルホルモンは、小腸の上皮にある内分泌細胞によって分泌される。これらの内分泌細胞が消化管内腔中のグルコース濃度の上昇を感知すると、それらはインクレチン放出のトリガーとして作用する。インクレチンは、血行路を経て膵臓内の細胞に運ばれ、食事を消化することから生じる血中グルコースの増加を予想して細胞にさらなるインスリンを分泌させる。CCK、GLP-1、GIP、PYY、及び可能な他の細胞を含めた腸内分泌細胞からのインクレチン放出に対するGPR40の調節役割を示すさらなる研究は、GPR40モジュレーターが例えばGLP-1及びおそらくGIPのインスリン放出に及ぼす相乗作用によって間接的にも膵細胞からのインスリン放出増加に寄与し得ること、及び他の遊離インクレチンは、代謝疾患へのGPR40調節の全体的に有益な貢献にも寄与し得ることを示唆する。インクレチンの血漿レベルの上昇によるインスリン放出へのGPR40調節の間接的寄与は、インクレチン分解の原因である酵素の阻害薬、例えばDPP-4の阻害薬の同時投与によってさらに増大され得る。

30

インスリン不均衡は、2型糖尿病、重症代謝疾患等の状態につながる。インスリン分泌を調節する際のGPR40機能の調節は、GPR40機能を調節できる治療薬が糖尿病等の障害並びに該疾患に付随する状態、例えばインスリン抵抗性、肥満症、心血管疾患及び脂質異常症等の治療に役立ち得るということの意味する。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的

本発明の目的は、本明細書で式Iの化合物として記載する新規化合物、特に、Gタンパク質共役受容体GPR40に対して活性であり、特にGタンパク質共役受容体GPR40のアゴニストである新規インダニルアミノピリジルシクロプロパンカルボン酸を提供することである。

50

本発明のさらなる目的は、インピトロ及び/又はインピボでGタンパク質共役受容体GPR40への活性化作用を有し、かつ薬物としてそれらを使用するのに適した薬理的及び薬物動態学的特性を有する新規化合物、特に新規インダニルアミノピリジルシクロプロパンカルボン酸を提供することである。

本発明のさらなる目的は、代謝障害、例えば糖尿病、脂質異常症及び/又は肥満症の治療に有効なGPR40アゴニストを提供することである。

本発明のさらなる目的は、患者のGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、本発明の少なくとも1種の化合物を含む医薬組成物を提供することである。

10

本発明のさらなる目的は、本発明の少なくとも1種の化合物と1種以上の追加治療薬の組み合わせを提供することである。

当業者には、前述及び下記の説明並びに実施例によって本発明のさらなる目的が明らかになる。

GPR40モジュレーターは技術上周知であり、例えば、WO 2004/041266(EP 1 559 422)、WO 2007/033002、WO 2009/157418、及びWO 2013/178575に開示される化合物である。本発明のインダニルアミノピリジルシクロプロパンカルボン酸は、いくつかの利点、例えば効力増強、高い代謝安定性及び/又は化学的安定性、高い選択性及び耐容性、安定性増強、並びに安定塩を形成する可能性を提供し得る。

【課題を解決するための手段】

20

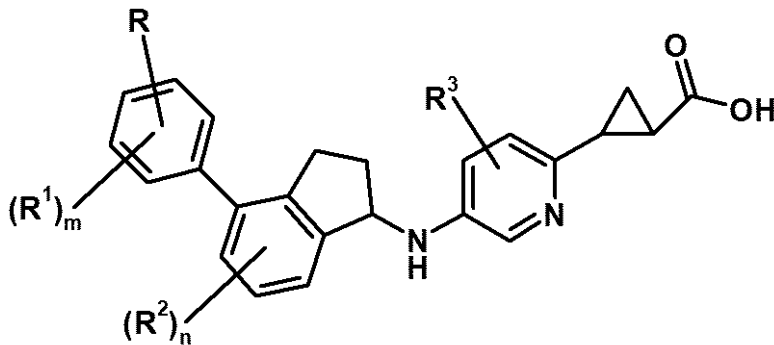
【0008】

発明の概要

第一態様では、本発明は、下記式

【0009】

【化1】



30

I

【0010】

(式中、

Rは、

H、F、Cl、Br、I、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、NC-、HNRN-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-NRN-C(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-NRN-C(=O)-、ヘテロシクリル-NRN-C(=O)-、ヘテロアリール-NRN-C(=O)-、HOOC-、C₁₋₄-アルキル-O-C(=O)-、O₂N-、HRNN-、C₁₋₄-アルキル-RNN-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)NRN-、C₃₋₆-シクロアルキル-C(=O)NRN-、ヘテロシクリル-C(=O)-NRN-、ヘテロアリール-C(=O)NRN-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂NRN-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)₂NRN-、ヘテロシクリル-S(=O)₂NRN-、ヘテロアリール-S(=O)₂NRN-、HO-、C₁₋₆-アルキル-O-、HOOC-C₁₋₃-アルキル-O-、ヘテロシクリル-C₁₋₃-アルキル-O-、phenyl-C₁₋₃-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリール-O-、C₁₋₄-アルキル-S-、C₃₋₆-シクロアルキル-S-、ヘテロシクリル-S-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)-、ヘテロシクリル-S(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-、C₃₋₆-シクロ

40

50

アルキル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル-S(=O)₂-、フェニル-S(=O)₂-、ヘテロアリール-S(=O)₂-、HNR^N-S(=O)₂-、C₁₋₄-アルキル-NR^N-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリール

から成る群R-G1より選択され、

ここで、Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、かつ任意に、Cl、C₁₋₃-アルキル、NC-、(R^N)₂N-、HO-、C₁₋₃-アルキル-O-、及びC₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよく；及び

Rを形成する基内の各フェニル及びヘテロアリール基又は下位基は、任意に、F、Cl、C₁₋₃-アルキル、HF₂C-、F₃C-、NC-、(R^N)₂N-、HO-、C₁₋₃-アルキル-O-、F₃C-O-、及びC₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-から独立に選択される1~5個の置換基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロシクリル基又は下位基は、

1個のCH₂基が-NR^N-又は-O-に置き換えられているシクロブチル基；

1個のCH₂基が-C(=O)-、-NR^N-、-O-、-S-、若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基；

1個のCH₂基が-NR^N-又は-O-に置き換えられ、第2のCH₂基が-NR^N-、-C(=O)-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基；及び

2個のCH₂基が-NR^N-に置き換えられているか又は1個のCH₂基が-NR^N-に置き換えられ、かつ他方のCH₂基が-O-に置き換えられ、第3のCH₂基が-C(=O)-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基から選択され；

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基又は下位基は、

テトラゾリルと、=N-、-NR^N-、-O-、及び-S-から互いに独立に選択される1、2、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5又は6員ヘテロ芳香環とから選択され、

ここで、-HC=N-単位を含有するヘテロ芳香族基では、この基は任意に-NR^N-C(=O)-に置き換えられていてもよく；

1個以上のNH基を有するヘテロアリール及びヘテロシクリル環では、前記NH基のそれぞれがNR^Nに置き換えられており；

R¹は、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-、HO-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル、NC-、HO-、C₁₋₄-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、C₁₋₄-アルキル-S-、C₁₋₄-アルキル-S(O)-、及びC₁₋₄-アルキル-S(O)₂-から成る群R¹-G1より選択され、

ここで、R¹を形成する基内のいずれのアルキル及びシクロアルキル基又は下位基も任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、mが2、3又は4の場合、複数のR¹は同一又は異なっていてよく；

mは、1、2、3、及び4から選択される整数であり；

R²は、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、NC-、及びC₁₋₄-アルキルオキシから成る群R²-G1より選択され、

ここで、R²を形成する基内のいずれのアルキル基又は下位基も、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、nが2又は3の場合、複数のR²は同一又は異なっていてよく；

R³は、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、NC-、及びC₁₋₄-アルキル-O-から成る群R³-G1より選択され、

ここで、R³を形成する基内の各アルキル基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく；

nは、1、2、及び3から選択される整数であり；

R^Nは、H、C₁₋₄-アルキル、HO-C₁₋₄-アルキル-(H₂C)-、C₁₋₃-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-NH-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-N(C₁₋₄-アルキル)-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-O-C(=O)-、及びC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-から成る群R^N-G1より互いに独立に選択され、

10

20

30

40

50

ここで、RNを形成する基内の各アルキル基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく；

前述のいずれの定義においても、特に断りのない限り、いずれのアルキル基又は下位基も直鎖であるか又は分岐してよい)

の化合物、

そのイソ型、互変異性体、立体異性体、代謝物、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、及び塩、特に無機酸若しくは有機酸又は無機塩基若しくは有機塩基とのその生理学的に許容される塩、或いはその組み合わせに関する。

【0011】

定義内で使用する拡張子-Gnは、それぞれの置換基の種数nを特定する。例えば、R-G1は種数1の置換基Rを規定する。

10

「任意に1個以上のF原子で置換されていてもよい」という表現は、それぞれの基又は下位部分の炭素原子に結合しているH原子がF原子に置き換えられていないか又は1個から連続的に全てのH原子、好ましくは1～5個のH原子、さらに好ましくは1～3個のH原子がF原子に置き換えられていてよいことを意味する。

さらなる態様では、本発明は、本発明の一般式Iの1種以上の化合物又はその1種以上の医薬的に許容される塩を、場合により1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。

さらなる態様では、本発明は、治療を必要とする患者のGタンパク質共役受容体GPR40を活性化することによって媒介される疾患又は状態の治療方法において、一般式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩を患者に投与することを特徴とする方法に関する。

20

本発明の別の態様により、治療を必要とする患者の糖尿病、脂質異常症及び/又は肥満症等の代謝疾患又は障害の治療方法において、治療的に有効な量の一般式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩を患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

本発明の別の態様により、前述及び後述の治療方法用薬物の製造のための一般式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

本発明の別の態様により、前述及び後述の治療方法に使用するための一般式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩を提供する。

【0012】

さらなる態様では、本発明は、患者のGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法において、該治療を必要とする患者に治療的に有効な量の一般式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩を、治療的に有効な量の1種以上の追加治療薬と組み合わせて投与する工程を含む方法を提供する。

30

さらなる態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療のための一般式I又はその医薬的に許容される塩の、1種以上の追加治療薬と組み合わせた使用に関する。

さらなる態様では、本発明は、一般式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩及び1種以上の追加治療薬を、場合により1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。

当業者には前述及び後述の明細及び実験パートから本発明の他の態様が明らかになる。

40

【発明を実施するための形態】

【0013】

詳細な説明

特に断りのない限り、基、残基及び置換基、特にR、R¹、R²、R³、m及びnは、上記及び後記定義どおりである。化合物中に残基、置換基、又は基が数回現れる場合、それらは同一又は異なる意味を有してよい。本発明の化合物の個々の基及び置換基のいくつかの好ましい意味を以下に与える。これらの定義のいずれもそれぞれ互いに組み合わせてよい。

R：

R-G1：

基Rは、好ましくは前述の定義どおりの群R-G1から選択される。

50

R-G2 :

別の実施形態では、基Rは、

H、F、Cl、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、NC-、HNR^N-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-NR^N-C(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-NR^N-C(=O)-、ヘテロシクリル-NR^N-C(=O)-、HOOC-、HR^{NN}-、C₁₋₄-アルキル-R^{NN}-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)NR^N-、C₃₋₆-シクロアルキル-C(=O)NR^N-、ヘテロシクリル-C(=O)NR^N-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂NR^N-、HO-、C₁₋₆-アルキル-O-、HOOC-(C₁₋₂-アルキル)-O-、ヘテロシクリル-C₁₋₂-アルキル-O-、フェニル-C₁₋₂-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリアル-O-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル-S(=O)₂-、HNR^N-S(=O)₂-、C₁₋₄-アルキル-NR^N-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、及びヘテロアリアルから成る群R-G2より選択され、

10

ここで、Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル基又は下位基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、かつ任意に、Cl、H₃C-、NC-、R^NHN-、HO-、H₃C-O-、及びH₃C-S(=O)₂-から独立に選択される1~2個の基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロアリアル基又は下位基は、任意に、F、Cl、H₃C-、F₃C-、NC-、(R^N)₂N-、HO-、H₃C-O-、F₃C-O-、及びH₃C-S(=O)₂-から独立に選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロシクリル基又は下位基は、

1個のCH₂基が-NR^N-又は-O-に置き換えられているシクロブチル基；

20

1個のCH₂基が-C(=O)-、-NR^N-、-O-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基；

1個のCH₂基が-NR^N-若しくは-O-に置き換えられ、第2のCH₂基が-NR^N-、-C(=O)-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基

から選択され；

Rを形成する基内の各ヘテロアリアル基又は下位基は、

テトラゾリルと、=N-、-NH-、O及びSから互いに独立に選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香環と、1又は2個の=N-原子を含有する6員ヘテロ芳香環とから選択され、ここで、-HC=N-単位は任意に-NH-C(=O)-に置き換えられていてもよく；

30

かつ1個以上のNHを含有する上記ヘテロアリアル及びヘテロシクリル基又は下位基のそれぞれにおいて、前記基はNR^Nに置き換えられている。

【 0 0 1 4 】

R-G3 :

別の実施形態では、基Rは、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、C₃-シクロアルキル、NC-、H₂N-C(=O)-、C₁₋₃-アルキル-NR^N-C(=O)-、HOOC-、H₂N-、C₁₋₃-アルキル-C(=O)NR^N-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂NR^N-、HO-、C₁₋₅-アルキル-O-、HOOC-CH₂-O-、ヘテロシクリル-CH₂-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリアル-O-、ヘテロシクリル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、及びヘテロアリアルから成る群R-G3より選択され、

40

ここで、Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、かつ任意に、Cl、H₃C-、NC-、R^NHN-、HO-、H₃C-O-、及びH₃C-S(=O)₂-から選択される1個の基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロアリアル基又は下位基は、任意に、F、Cl、H₃C-、F₃C-、NC-、(R^N)₂N-、HO-、H₃C-O-、F₃C-O-、及びH₃C-S(=O)₂-から独立に選択される1~2個の置換基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロシクリル又は下位基は、

1個のCH₂基が-NR^N-又は-O-に置き換えられているシクロブチル基；

1個のCH₂基が-C(=O)-、-NR^N-、-O-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個の

50

CH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基から選択され；

Rを形成する基内の各ヘテロアリアル基又は下位基は、テトラゾリルと、=N-、-NH-、O及びSから互いに独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香環と、1又は2個の=N-原子を含有する6員ヘテロ芳香環とから選択され、ここで、-HC=N-単位は任意に-NH-C(=O)-に置き換えられていてもよく；

かつR-G3下で述べた1個以上のNHを含有する各ヘテロアリアル及びヘテロシクリル基又は下位基において、前記基はNRNに置き換えられている。

【0015】

R-G4：

別の実施形態によれば、基Rは、下記：

H、F、Cl、H₂NC(=O)-、H₃CNH-C(=O)-、(H₃C)₂N-C(=O)-、HOOC-；

任意に1個以上のFで置換され又は任意にHO-で一置換されていてもよいC₁₋₃-アルキル；

任意にNC-で一置換されていてもよいシクロプロピル；

任意にC₁₋₄-アルキル、HOOC-、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、又は1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニルで一置換されていてもよいH₃C-O-（任意にH₃C-O-に付着されたC₁₋₄-アルキル基は、任意にNC-、HO-又はH₃C-S(=O)₂-で一置換されていてもよく、かつ

前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル及び1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル基は、任意にH₃C-又はHO-で一置換されていてもよい）；

任意にHO-で一置換されていてもよいテトラヒドロフラニル-O-；テトラヒドロピラニル-O-；並びに

ピラゾリル、[1,3,4]オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジン-2-オニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジン-2-オニル、及びピリミジン-4-オニルから選択されるヘテロアリアル基

（前記ヘテロアリアル基は、それぞれ任意にH₃C-又はH₃C-O-で一置換されていてもよく、かつ前記ヘテロアリアル基中の各H-N基は、任意にH₃C-N又は(H₃C)₂C(OH)-H₂C-Nに置き換えられていてもよい）

から成る群R-G4より選択される。

【0016】

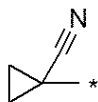
R-G5：

別の実施形態では、基Rは、

F、Cl、H₃C-、H₃C-H₂C-、(H₃C)₂CH-、

【0017】

【化2】



【0018】

、F₃C-、HOCH₂-、H₂N-C(=O)-、H₃C-NH-C(=O)-、(H₃C)₂N-C(=O)-、HOOC-、H₃C-O-

【0019】

10

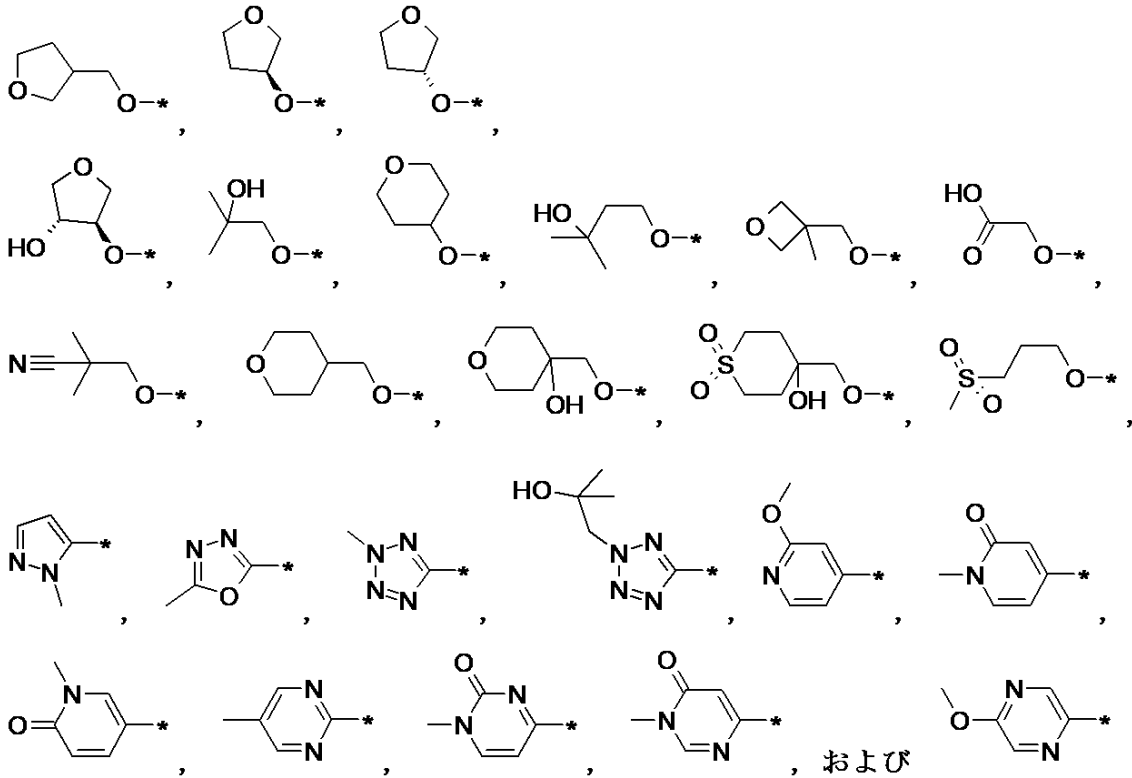
20

30

40

50

【化3】



10

20

【0020】

から成る群R-G5より選択され、
式中、アスタリスク(-*)は、付着部位/点を示す。

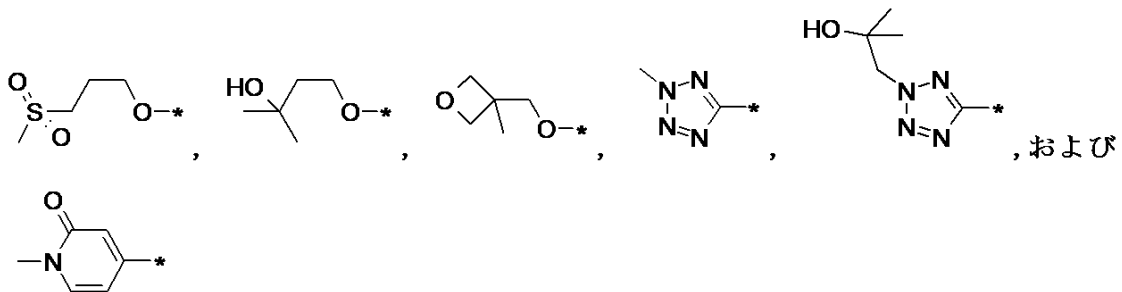
【0021】

R-G6 :

別の態様では、基Rは、

【0022】

【化4】



30

40

【0023】

から成る群R-G6より選択され、
式中、アスタリスク(-*)は、付着部位/点を示す。

【0024】

R1 :

R1-G1 :

基R1は、好ましくは前述の定義どおりの群R1-G1から選択される。

R1-G2 :

一実施形態によれば、基R1は、H、F、Cl、C1-3-アルキル、シクロプロピル、NC-、HO-

50

、及びC₁₋₃-アルキル-O-から成る群R¹-G₂より選択され、
R¹-G₂下で述べた基内の各アルキル基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよい。

R¹-G₃ :

一実施形態によれば、基R¹は、H、F、Cl、H₃C-、H₃C-H₂C-、(H₃C)₂CH-、F₃C-、及びH₃C-O-から成る群R¹-G₃より選択される。

R¹-G₄ :

一実施形態によれば、基R¹は、H₃C-から成る群R¹-G₄より選択される。

【 0 0 2 5 】

R² :

10

R²-G₁ :

基R²は、好ましくは前述の定義どおりの群R²-G₁から選択される。

R²-G₂ :

別の実施形態では、基R²は、

H、F、Cl、H₃C-、F₃C-、NC-、及びH₃CO-から成る群R²-G₂より選択される。

R²-G₃ :

別の実施形態では、基R²は、H及びFから成る群R²-G₃より選択される。

R²-G₄ :

別の実施形態では、基R²は、Hから成る群R²-G₄より選択される。

R²-G₅ :

20

別の実施形態では、基R²は、Fから成る群R²-G₅より選択される。

【 0 0 2 6 】

R³ :

R³-G₁ :

基R³は、好ましくは前述の定義どおりの群R³-G₁から選択される。

R³-G₂ :

別の実施形態では、基R³は、H、F、Cl、H₃C-、NC-、及びH₃CO-から成る群R³-G₂より選択される。

R³-G₃ :

別の実施形態では、基R³は、Hから成る群R³-G₃より選択される。

30

【 0 0 2 7 】

R^N :

R^N-G₁ :

基R^Nは、好ましくは前述の定義どおりの群R^N-G₁から選択される。

R^N-G₂ :

別の実施形態では、基R^Nは、H、C₁₋₃-アルキル、HO-C₁₋₄-アルキル-H₂C-、H₃C-O-C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₃-アルキル-C(=O)-、及びC₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-から成る群R^N-G₂より選択される。

R^N-G₃ :

別の実施形態では、基R^Nは、H、H₃C-、HO-C₃-アルキル-H₂C-、H₃C-C(=O)-、及びH₃C-S(=O)₂-から成る群R^N-G₃より選択される。

40

【 0 0 2 8 】

m :

mは、1、2、3及び4から選択される整数である。

好ましくは、mは、1及び2から選択される整数である。

さらに好ましくは、mは2である。

n :

nは、1、2及び3から選択される整数である。

好ましくは、nは、1及び2から選択される整数である。

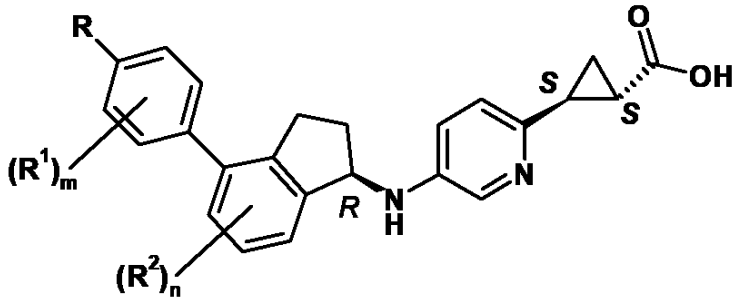
さらに好ましくは、nは1である。

50

式Iの化合物の以下の好ましい実施形態は、一般式I.1、I.2、I.3、及びI.4を用いて記載され、そのいずれの互変異性体、溶媒和物、水和物及び塩、特にその医薬的に許容される塩も包含される。

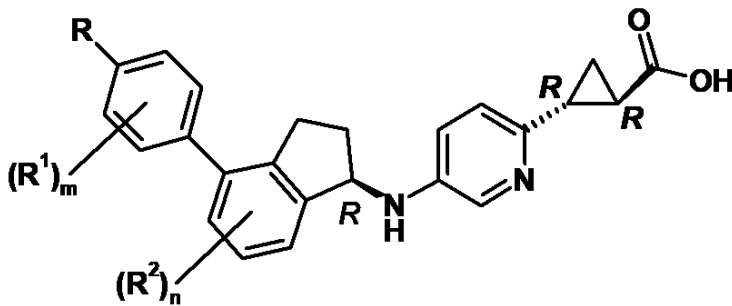
【0029】

【化5】



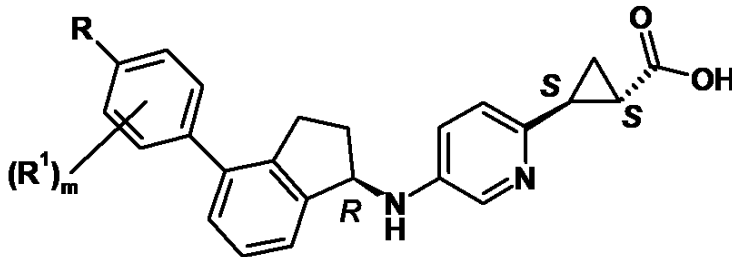
10

I.1



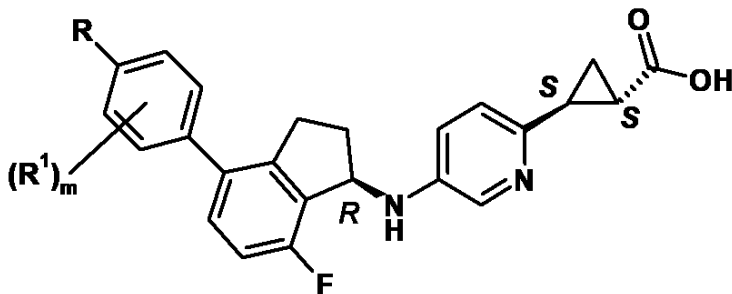
20

I.2



30

I.3



40

I.4

【0030】

本発明の好ましい下位概念の実施形態(E)の例を下表1に示す。表中、各実施形態の各置換基は、前述の定義に従って定義され、式I、I.1、I.2、I.3、及びI.4の全ての他の置換基は、前述の定義に従って定義される。例えば、R-下の列かつE1の行のエントリー-G1は、実施形態E1において置換基Rは定義名R-G1から選択されることを意味する。一般式に組み込まれた他の可変要素に同じことが同様に当てはまる。

【0031】

50

表 1 :

E	R-	R ¹ -	R ² -	R ³ -	R ⁿ -	m	n
E1	-G1	-G1	-G1	-G1	-G1	1, 2, 3, 4	1, 2, 3
E2	-G1	-G1	-G1	-G2	-G2	1, 2	1, 2
E3	-G1	-G1	-G1	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E4	-G1	-G1	-G2	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E5	-G1	-G2	-G2	-G3	-G1	1, 2	1, 2
E6	-G1	-G2	-G2	-G2	-G2	1, 2	1, 2
E7	-G1	-G2	-G2	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E8	-G2	-G1	-G1	-G1	-G1	1, 2	1, 2
E9	-G3	-G1	-G1	-G1	-G1	1, 2	1, 2
E10	-G3	-G1	-G2	-G2	-G2	1, 2	1, 2
E11	-G3	-G2	-G2	-G2	-G2	1, 2	1, 2
E12	-G2	-G2	-G2	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E13	-G3	-G2	-G2	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E14	-G1	-G3	-G2	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E15	-G1	-G2	-G3	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E16	-G1	-G3	-G3	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E17	-G1	-G4	-G3	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E18	-G2	-G3	-G2	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E19	-G2	-G2	-G3	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E20	-G2	-G3	-G3	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E21	-G2	-G4	-G3	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E22	-G3	-G3	-G2	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E23	-G3	-G2	-G3	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E24	-G3	-G3	-G3	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E25	-G3	-G4	-G3	-G3	-G3	1, 2	1, 2
E26	-G4	-G3	-G2	-G3	-	2	1, 2
E27	-G4	-G2	-G3	-G3	-	2	1
E28	-G4	-G3	-G3	-G3	-	2	1
E29	-G4	-G4	-G3	-G3	-	2	1
E30	-G5	-G3	-G2	-G3	-	2	1, 2
E31	-G5	-G2	-G3	-G3	-	2	1
E32	-G5	-G3	-G3	-G3	-	2	1
E33	-G5	-G4	-G3	-G3	-	2	1

【 0 0 3 2 】

別の実施形態は、

Rが、

H、F、Cl、H₂NC(=O)-、H₃CNH-C(=O)-、(H₃C)₂N-C(=O)-、HOOC-；

任意に1個以上のFで置換されているか又は任意にHO-で一置換されていてもよいC₁-3-アルキル；

任意にNC-で一置換されていてもよいシクロプロピル；

任意にC₁-4-アルキル、HOOC-、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピ

10

20

30

40

50

ラニル、又は1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニルで一置換されていてもよい $\text{H}_3\text{C-O-}$ (任意に $\text{H}_3\text{C-O-}$ に付着された C_{1-4} -アルキル基は、任意に NC- 、 HO- 又は $\text{H}_3\text{C-S(=O)}_2-$ で一置換されていてもよく、

前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル及び1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル基は、任意に $\text{H}_3\text{C-}$ 又は HO- で一置換されていてもよい) ;

任意に HO- で一置換されていてもよいテトラヒドロフラニル- O- ; テトラヒドロピラニル- O- ; 及び

ピラゾリル、[1,3,4]オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジン-2-オニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジン-2-オニル、及びピリミジン-4-オニルから選択されるヘテロアリアル基

(前記ヘテロアリアル基は、それぞれ任意に $\text{H}_3\text{C-}$ 又は $\text{H}_3\text{C-O-}$ で一置換されていてもよく、かつ

前記ヘテロアリアル基中の各 H-N 基は、任意に $\text{H}_3\text{C-N}$ 又は $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C(OH)-H}_2\text{C-N}$ に置き換えられていてもよい)

から成る群より選択され ;

R^1 が $\text{H}_3\text{C-}$ であり ;

m が2であり ;

R^2 が H 又は F であり ;

n が1であり ; かつ

R^3 が H である、

式Iの当該化合物に関する。

【0033】

別の実施形態は、

R が、

F 、 Cl 、 $\text{H}_3\text{C-}$ 、 $\text{H}_3\text{C-H}_2\text{C-}$ 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH-}$ 、

【0034】

【化6】



【0035】

、 $\text{F}_3\text{C-}$ 、 HOCH_2- 、 $\text{H}_2\text{N-C(=O)-}$ 、 $\text{H}_3\text{C-NH-C(=O)-}$ 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N-C(=O)-}$ 、 HOOC- 、 $\text{H}_3\text{C-O-}$ 、

【0036】

10

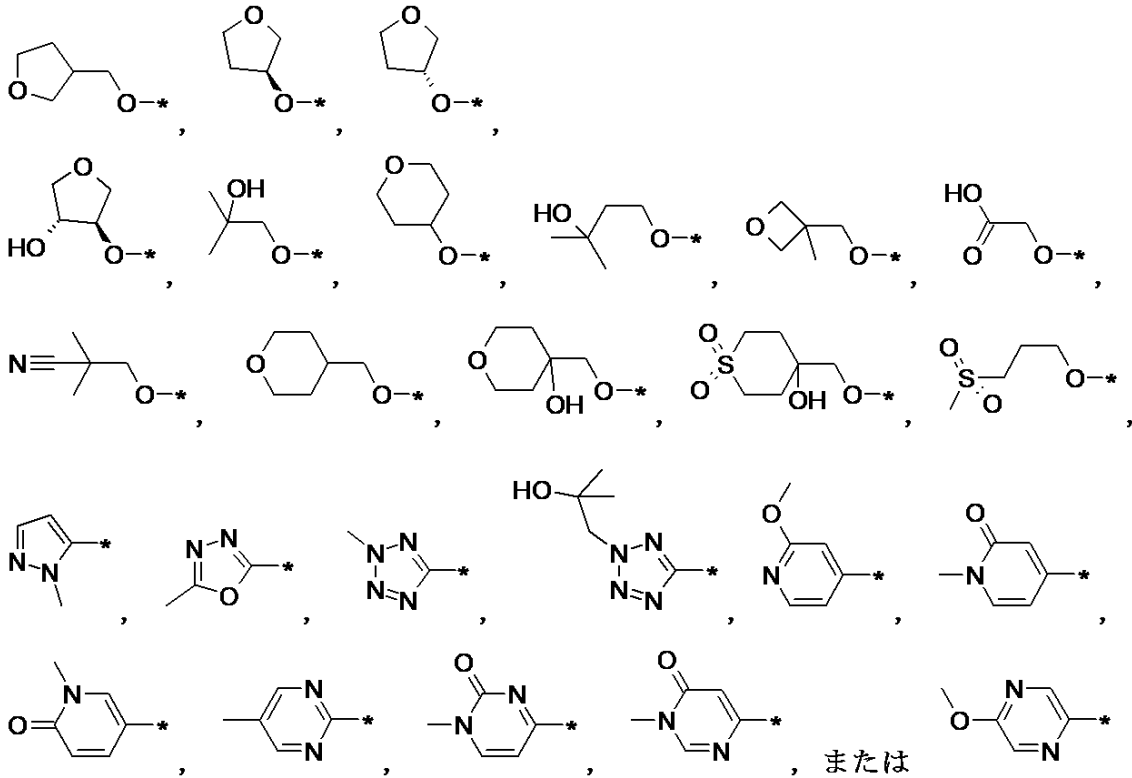
20

30

40

50

【化7】



10

20

【0037】

(式中、アスタリスク(-*)は付着部位/点を示す)

から成る群より選択され;

R1がH₃C-であり;

mが2であり;

R2がH又はFであり;

nが1であり;かつ

R3がHである、

式Iの当該化合物に関する。

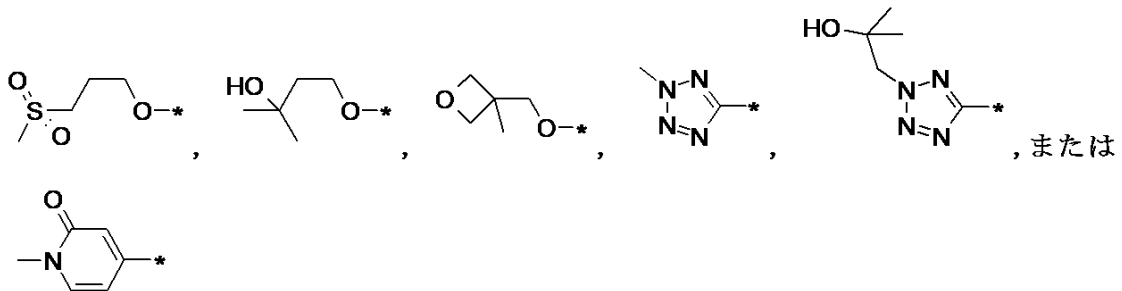
【0038】

別の実施形態は、

Rが

【0039】

【化8】



40

【0040】

(式中、アスタリスク(-*)は付着部位/点を示す)

であり;

50

R¹がH₃C-であり；
mが2であり；
R²がH又はFであり；
nが1であり；かつ
R³がHである、
式Iの当該化合物に関する。

【0041】

特に好ましい化合物について、それらの互変異性体及び立体異性体、その塩、又はその任意の溶媒和物若しくは水和物を含め、下記実験セクションに記載する。

本発明の化合物及びそれらの中間体は、当業者に周知であり、有機合成の文献に記載の合成方法を用いて、例えば“Comprehensive Organic Transformations”, 1st Edition, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, 2010、及び“March’s Advanced Organic Chemistry”, 7th Edition, Michael B. Smith, John Wiley & Sons, 2013に記載の方法を用いて得ることができる。以下にさらに完全に説明する調製方法、特に実験セクションに記載の調製方法に類似して化合物を得るのが好ましい。場合によっては、反応スキームを行う際に採択する順序を変えてよい。当業者に周知であるが、本明細書に詳述していない、これらの反応の変形を使用してもよい。下記スキームを研究すると、当業者には本発明の化合物の一般的調製方法が明らかになる。出発化合物は商業的に入手可能であるか或いは文献又は本明細書に記載の方法によって調製可能であり、或いは類似又は同様の方法で調製可能である。反応を行う前に、化合物中のいずれの対応官能基も通常の保護基を用いて保護してよい。これらの保護基は、当業者が精通してり、かつ文献、例えば“Protecting Groups”, 3^d Edition, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005、及び“Protective Groups in Organic Synthesis”, 4th Edition, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006に記載の方法を用いて反応順序内の適切な段階で再び切断し得る。

【0042】

本発明の化合物Iは、スキーム1に概略が示される保護又はマスクされた形態でカルボン酸官能基を有する前駆体IIからアクセスするのが好ましく；R、R¹、R²、R³、m及びnは、前述及び後述の定義どおりの意味を有する。カルボン酸に適した前駆基は、例えば、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、シアノ、オレフィン、オキサゾール、又はチアゾールであり得る。全てのこれらの基は、有機化学文献に記載され、当業者に周知の様々な手段によってカルボン酸官能基に変換可能である。好ましい前駆基はC₁₋₄-アルキル又はベンジルカルボキシレートであり、それぞれさらにフッ素、メチル、及びノ又はメトキシで一置換又は多置換されていてもよい。これらのエステル基は、塩酸若しくは硫酸等の酸、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、若しくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物で加水分解されてカルボン酸官能基をもたらす得る。加水分解は、水及びテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、及びイソプロパノール、又はジメチルスルホキシド等の水性溶媒中、0~120 °Cで行うのが好ましい。tert-ブチルエステルは、酸性条件、例えば、トリフルオロ酢酸若しくは塩酸下、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、イソプロパノール、若しくは酢酸エチル等の溶媒中で切断するのが好ましい。ベンジルエステルは、遷移金属、好ましくはパラジウム炭素の存在下で水素を用いて切断するのが有利である。メトキシ等の電子供与基を芳香環に有するベンジルエステルは酸化的条件下で除去してもよく；硝酸セリウムアンモニウム(CAN)又は2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノキノン(DDQ)は、この手法に常用される2つの試薬である。カルボン酸基は、実験セクションに記載のように、合成の初期段階、例えば、ピリジン部分とインダニルアミノ残基のカップリング又は2つのフェニル下位基のC-Cカップリング前に導入してもよい。

スキーム1：本発明の化合物にアクセスするためのカルボン酸官能基の遊離

【0043】

10

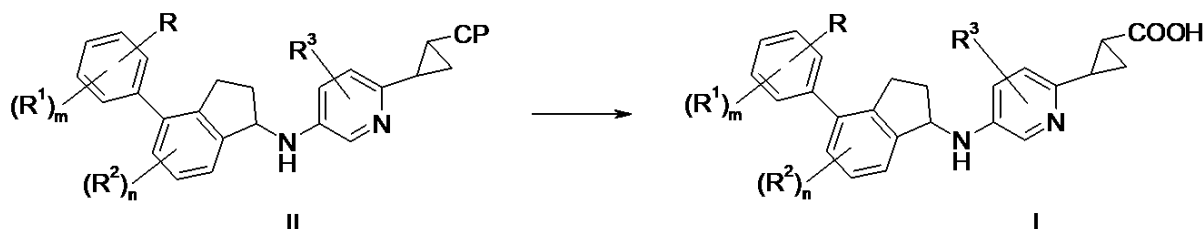
20

30

40

50

【化9】



CP=COOHのマスク又は保護された形態、例えば、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 CO_2CH_2 アリール、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 、CN、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル

10

【0044】

順次、アミノインダンIIIと、カルボン酸又はその前駆基及び脱離基を有するピリジンIVとから化合物IIを得ることができ(スキーム2); スキーム2のR、 R^1 、 R^2 、 R^3 、m及びnは、前述及び後述の定義どおりの意味を有する。遷移金属触媒カップリング反応経路でIV中の脱離基LGをIII中のNH基に置き換えてよい。この手法に適したピリジンIVは、LGとしてCl、Br、又はIを有し、好ましい触媒はCu、Ni、又はPdから誘導される。触媒又はその前駆体は、遷移金属と配位子、例えばホスフィン、例えば、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、任意に置換されていてもよいビスフェニルジシクロヘキシルホスフィン、任意に置換されていてもよいビスフェニル-ジ-tert-ブチルホスフィン、キサントホス、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、又はトリフリルホスフィン、ホスファイト、1,3-二置換イミダゾールカルベン、1,3-二置換イミダゾリジンカルベン、オキサリアミド、ジベンジリデンアセトン、アリール、若しくはニトリル等との錯体、又はパラジウム炭素若しくはパラジウムのナノ粒子等の遷移金属の元素形態、又は遷移金属の塩、例えば別々に付加された配位子と結合され得るフッ化物、塩化物、臭化物、酢酸塩、トリフラート、アセチルアセトナートであり得る。反応は、塩基、例えばアルコラート、例えば、LiOtBu、NaOtBu、KOtBu、及びKOtPent、水酸化物、例えば、LiOH、NaOH、及びKOH、リチウムヘキサメチルジシラジド、 K_3PO_4 、炭酸塩、例えば Cs_2CO_3 、又はフェノラート、例えばナトリウム2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチル-フェノラートの存在下で行うのが好ましい。添加剤、例えば銀塩、例えば、 AgNO_3 、 $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$ 、及び Ag_2CO_3 は、一部の反応の進行に有利又は必須であり得る。カップリング反応は、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、アルコール、例えばtBuOH若しくはtPentOH等、水、又はその混合物中、20~180 の範囲の温度で行うのが好ましい。プロモピリジンIV(LG=Br)を利用するため特に適した反応条件は、1,4-ジオキサン又はトルエン中、60~110 で触媒前駆体としてクロロ[2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビスフェニル][2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)及び塩基としてナトリウムtert-ブトキシド又はナトリウムtert-ペンタオキシドを含み

20

30

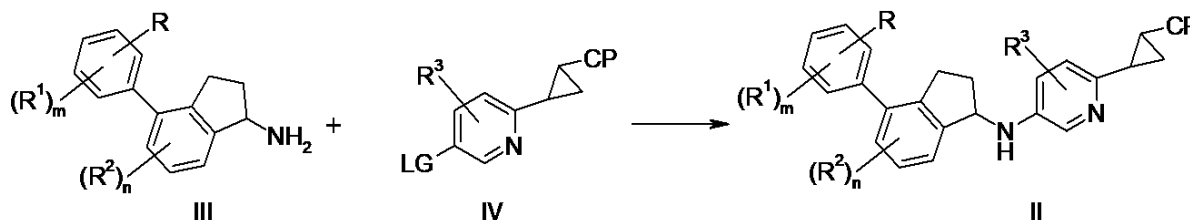
40

スキーム2：前駆体IIの調製

【0045】

50

【化10】



LG=脱離基、例えば、F、Cl、Br、I；

CP=COOH又はCOOHのマスク若しくは保護された形態、例えば、CO₂C₁₋₄-アルキル、CO₂CH₂アリール、
CON(C₁₋₄-アルキル)₂、CN、CH=CH₂、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル

10

【0046】

中間体IIIは、インダノールVから得るのが便利であり、インダノールVは、インダノンVI又はVI'から調製することができ(スキーム3)；スキーム3のR、R¹、R²、m及びnは、前述及び後述の定義どおりの意味を有する。

化合物VI又はVI'中のケト基の還元は、リチウムボロヒドリド、ナトリウムボロヒドリド、リチウムアルミニウムヒドリド、又はジイソブチルアルミニウムヒドリドで達成可能な有機合成における標準的変換である。ナトリウムボロヒドリドは一般的に水溶液又はアルコール溶液中0~60℃で利用するが、言及した他の還元剤は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、及びトルエン中、-80~60℃で使用するのが好ましい。ケト基の還元は、エナンチオマー的に富化されたか又は純粋な形態のアルコールを与える立体選択的様式で行ってもよい。適切なキラル還元剤は、エナンチオマー的に純粋な[1,3,2]オキサザボロール(コーリー・バクシ・柴田還元又はコーリー・伊津野還元)と組み合わせたボラン又はエナンチオマー的に純粋な遷移金属触媒の存在下のギ酸、ホルマート、水素、若しくはシランである。前の手法に典型的な反応条件は、-10~60℃で、例えば、ジクロロメタン、トルエン、メタノール、テトラヒドロフラン、又はその混合物中のボラン、例えば、ボランジメチルスルフィド錯体錯体、及び(R)-又は(S)-3,3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロールである。キラル遷移金属触媒、例えばルテニウム錯体、例えば、クロロ[[[(1S,2S)-(-)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエチル](4-トルエンスルホニル)-アミド}-(メチレン)ルテニウム(II)]を利用すると、塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下、ジクロロメタン中、-20~60℃でヒドリド源、例えば、ギ酸を用いて高エナンチオマー過剰でヒドロキシ化合物を与えることができる。

20

30

【0047】

化合物VのOH基は、例えば、フタルイミドとして、保護されたアミノ誘導体、又は例えば、アジドとして、マスクされたアミノ誘導体経由の2工程手段に従ってNH₂で置き換え得る。光延反応条件を利用してフタルイミドを導入することができる。この変換は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、又はその混合物中、-30~100℃でフタルイミド、ホスフィン、及びアゾジカルボン酸エステル又はアミドを用いてルーチン的に行われる。一般的に用いられるホスフィンは、通常はアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジ-(4-クロロベンジル)、アゾジカルボン酸ジベンジル、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル、アゾジカルボン酸ビス-(ジメチルアミド)、アゾジカルボン酸ジピペリジド、又はアゾジカルボン酸ジモルホリドと併用されるトリフェニルホスフィン及びトリブチルホスフィンである。アミノ基は、エタノール中のヒドラジン、n-ブタノール中のエチレン-1,2-ジアミン、又はn-ブタノール中の1-ブチルアミンを用いてフタルイミドから遊離可能である。

40

アジド基は、ヒドロキシ前駆体V及びV'からアジ化水素酸又はホスホリルアジド及び上記光延反応条件又はその変形を利用して導入可能である。ホスホリルアジドを1,8-ジアピシ

50

クロ[5.4.0]ウンデセン等の塩基と併用してテトラヒドロフラン又はトルエン中、 $-10 \sim 80$ での変換を達成することもできる。アジドは、例えば、パラジウム炭素等の遷移金属の存在下で水素を用いてアミノ官能基に変換される。

【0048】

異性体的に純粋な前駆体V又はV'から出発すると、両進行はエナンチオマー的に純粋な形態のアミノインダンIIIを与えることができる。

インダンIIIのフェニル残基は、スキーム3及び実験セクションに記載の種々の段階の合成シーケンスで行える遷移金属触媒カップリング反応を経て付着される。遷移金属触媒は、パラジウム、ニッケル、銅、又は鉄から誘導するのが好ましく、さらに好ましくはパラジウムから得る。活性触媒は、遷移金属と配位子、例えばホスフィン、例えばトリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、任意に置換されていてもよいビフェニル-ジシクロヘキシル-ホスフィン、任意に置換されていてもよいビフェニル-ジ-tert-ブチル-ホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、又はトリフリルホスフィン、ホスファイト、1,3-二置換イミダゾールカルベン、1,3-二置換イミダゾリジンカルベン、ジベンジリデンアセトン、アリル、若しくはニトリルとの錯体、或いはパラジウム炭素又は鉄若しくはパラジウムのナノ粒子等の遷移金属の元素形態、或いは塩、例えばフッ化物、塩化物、臭化物、酢酸塩、トリフラート、又はトリフルオロ酢酸塩であり得る。ボロン酸若しくはボロン酸エステル、トリフルオロボラート、又はハロゲン化亜鉛、求核反応パートナー(VI'')としてフェニル基を利用し、塩化物、臭化物又はヨウ化物、求電子反応パートナー(III', V', 又はVI'')としてインダン誘導体を利用するのが好ましい。求核試薬に応じて、ベンゼン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、アルコール、水、又はその混合物中、 $0 \sim 160$ で反応を行うのが好ましい。ボロン酸若しくはボロン酸エステル又はトリフルオロボラートを用いる反応は、一般的に塩基、例えばアルコラート、水酸化物、例えば、LiOH、NaOH、及びKOH等、 K_3PO_4 、炭酸塩、例えば、 Li_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、及び Cs_2CO_3 等、アミン、又はフッ化物、例えば、KFの存在下で行われる。ハロゲン化物塩、例えば、塩化リチウム等、銀塩、例えば、酸化銀及びトリフラート、及び/又は銅塩、例えば、塩化銅及び銅チオフェン-2-カルボキシラートは、反応の進行に有利であるか又は必須なことさえある。述べた反応パートナー(反応性炭素)の反応性が逆転されることある。すなわちフェニル誘導体が求電子性であり、インダニル誘導体が求核反応パートナーであり、同一又は同様の条件下で同一生成物をもたらす。

スキーム3：中間体IIIの調製

【0049】

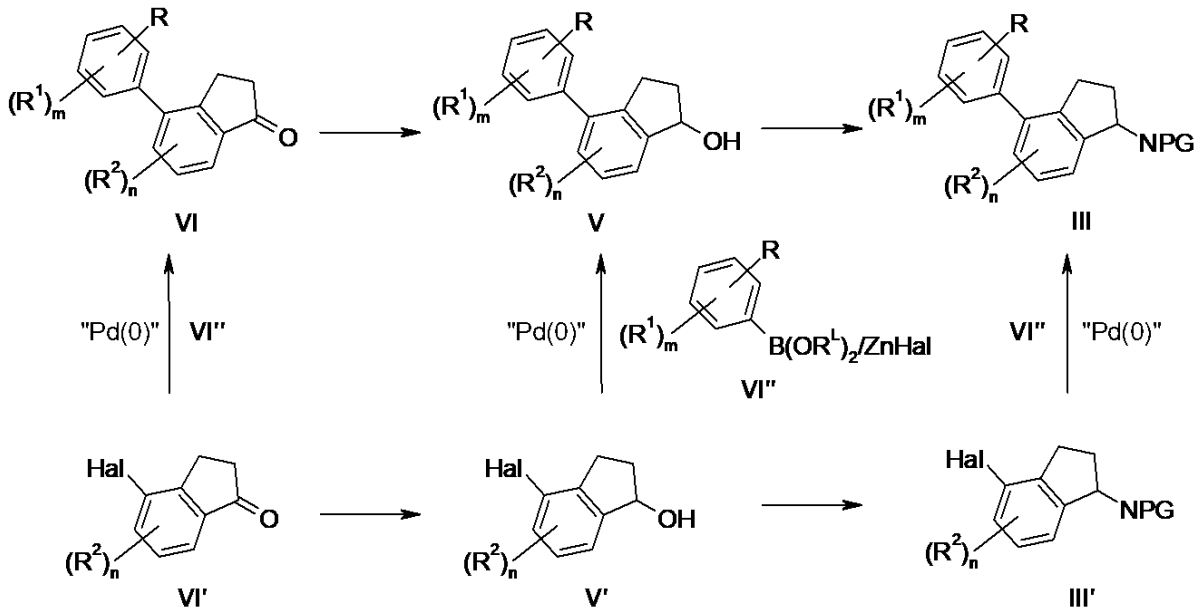
10

30

40

50

【化11】



Hal=Cl、Br、I ; B(OR^t)₂=B(OH)₂、B(OCMe₂CMe₂O)

NPG=NH₂又は保護若しくはマスクされたNH₂、例えばN₃、フタルイミド又はNHC00tBu

【0050】

一般構造IV(式中、R³は前述及び後述の意味を有し、CPは適切なカルボン酸エステル基である)の化合物は、スキーム4に要約するように合成可能である。

アクリル酸エステルVIIをメチレン合成当量と反応させてエステルIV'を与える。この変換に適した試薬としては、二酢酸パラジウム等の遷移金属触媒の存在下のジアゾメタン(例えば、WO2011/94890参照)、水素化ナトリウム等の塩基の存在下のトリメチルオキソスルホニウムハライド(例えば、WO2005/103032参照)、及び銅及び亜鉛の存在下のジヨードメタン(例えば、US628476参照)が挙げられる。一般的に、これらの反応でtrans-アクリル酸エステルを使用すると、主にtrans-置換シクロプロピルエステルの形成につながる。このタイプの反応のエナンチオ選択的変形は、ジアゾメタン及びキラル銅錯体を用いるもの等、文献に報告されている(例えば、Tetrahedron Asymmetry 2003, 14, 867-872参照)。

【0051】

ピリジンIV'は、遷移金属触媒の存在下でビニルピリジンVIII及びジアゾ酢酸エステルIXからも得られる。この変換に適した触媒系としては、例えば、二酢酸パラジウム(例えば、WO2007/104717参照)、コバルト(II)ポルフィリン(例えば、WO2006/103503参照)、ロジウム錯体(例えば、WO2006/87169参照)、及び銅錯体(例えばWO2010/51819参照)が挙げられる。cis-及びtrans-シクロプロピルエステルの混合物は、一般的にtrans系優勢及び用いた触媒系と基質によって決まる比で形成される。このタイプのエナンチオ選択的反応は、銅及びコバルトから得られるキラル遷移金属触媒(例えば、J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 726-728参照)及びその変形形態を用いて報告されている。

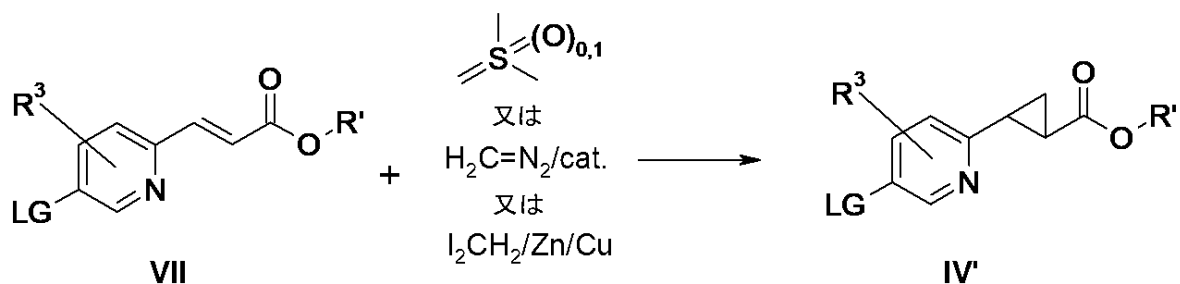
化合物IV'にアクセスする別の手順は、エポキシドX及びホスホノアセタートXIを利用する。この反応は一般的に塩基、例えばNaOEt、NaOtBu、NaOtPent、KOtBu、及びKOtPent等のアルコラート、LiN(iPr)₂、LiN(SiMe₃)₂、NaH、又はnBuLi等の存在下、溶媒、例えばヘキサン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド、又はその混合物中、0~160で行われる。エポキシドXは、有機合成の標準手順、例えば対応アルケンのエポキシ化、対応クロロヒドリン若しくはプロモヒドリン誘導体の塩基誘導環化、又は対応ピリジンカルバルデヒドと適

切な硫黄イリドのコーリー・チャイコフスキー反応を用いてアクセスされる。

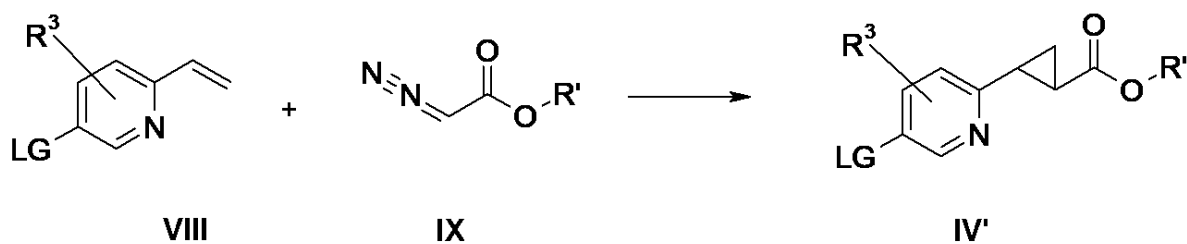
スキーム4：中間体IVの調製

【0052】

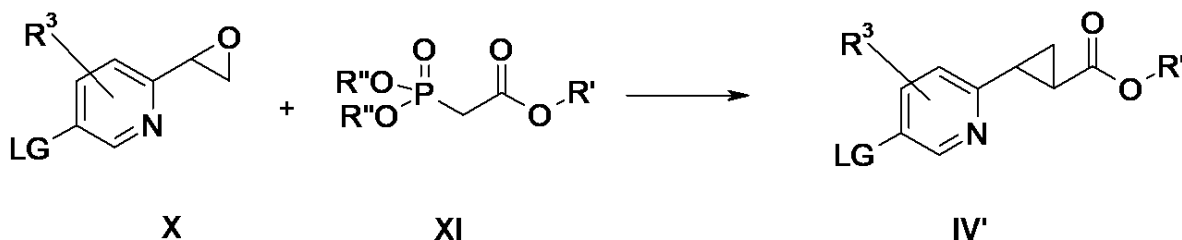
【化12】



10



20



30

LG=脱離基、例えば、Cl、Br、I

R' = C₁₋₄-アルキル、CH₂アリール

R'' = C₁₋₄-アルキル

【0053】

提示合成経路は、保護基の使用に頼ることがある。例えば、反応中は、存在する潜在的に反応性の基、例えばヒドロキシ、カルボニル、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、又はイミノを通常の前置基で保護してよく、反応後に再び保護基を切断する。それぞれの官能基に適した保護基及びそれらの除去法は当業者に周知であり、有機合成の文献、例えば“Protecting Groups”, 3^d Edition, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005、及び“Protective Groups in Organic Synthesis”, 4th Edition, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006に記載されている。

40

一般式Iの化合物は、後述するように、それらのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーに分割し得る。従って、例えば、cis/trans混合物はそれらのcis及びtrans異性体に分割し、ラセミ化合物はそれらのエナンチオマーに分離することができる。

cis/trans混合物は、例えば、クロマトグラフィーによってそれらのcis及びtrans異性体に分割可能である。ラセミ体として存在する一般式Iの化合物は、それ自体既知の方法によってそれらの光学対掌体に分離可能であり、一般式Iの化合物のジアステレオマー混合物は、それらの異なる物理化学的性質を考慮することによって、それ自体既知の方法、例えば

50

クロマトグラフィー及び/又は分別結晶化を用いてそれらのジアステレオマーに分割可能であり；その後得られた化合物がラセミ体の場合、後述するようにそれらをエナンチオマーに分割することができる。

【0054】

ラセミ体は、キラル相カラムクロマトグラフィーによって或いは光学活性溶媒からの結晶化によって或いはラセミ化合物と塩又は誘導体、例えばエステル若しくはアミド等を形成する光学活性物質と反応させることによって分割するのが好ましい。塩は、塩基性化合物についてはエナンチオマー的に純粋な酸と形成され、酸性化合物についてはエナンチオマー的に純粋な塩基と形成され得る。エナンチオマー的に純粋な補助化合物、例えば酸、それらの活性化誘導体、又はアルコールでジアステレオマー誘導体が形成される。このようにして得られた塩又は誘導体のジアステレオマー混合物の分離は、それらの異なる物理化学的性質、例えば溶解度の差を考慮することによって達成可能であり；適切な薬剤の作用によって純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から遊離対掌体が放出され得る。該目的に一般的に用いられる光学活性酸並びに補助酸基として適用可能な光学活性アルコールは当業者に周知である。

10

上述したように、式Iの化合物は、塩、特に医薬用途のために医薬的に許容される塩に変えることができる。本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される塩」は、親化合物がその酸塩又は塩基塩をつくることによって修飾されている、開示化合物の誘導体を指す。本発明の化合物は、下記実施例に記載の方法を用いても有利に得ることができ、この目的で、この方法を文献から当業者に公知の方法と併用してもよい。

20

【0055】

用語及び定義

本明細書で特に定義しない用語には、当業者が本開示及び文脈に照らしてそれらに与えることになる意味を与えるものとする。しかしながら、本明細書で使用する場合、特に反対の断りのない限り、下記用語は指示した意味を有し、下記慣例を順守する。

用語「本発明に従う化合物」、「式(I)の化合物」、「本発明の化合物」等は、本発明の式(I)の化合物を、それらの互変異性体、立体異性体及びその混合物並びにその塩、特にその医薬的に許容される塩、並びに該化合物の溶媒和物及び水和物（その該互変異性体、立体異性体及び塩の溶媒和物及び水和物を含む）を含めて表す。

用語「治療」及び「治療すること」は、防御的、すなわち予防的、又は治療的、すなわち治癒的及び/若しくは対症的の両措置を包含する。従って用語「治療」及び「治療すること」は、既に特に顕性形態で前記状態が発生している患者の治療処置を含む。治療処置は、特定適応症の症状を軽減するための対症療法又は適応症の状態を逆転若しくは一部逆転させるか又は疾患の進行を停止させるか若しくは遅くするための原因療法であり得る。従って本発明の組成物及び方法は、例えば一定期間にわたる治療処置のみならず慢性療法として使用可能である。さらに用語「治療」及び「治療すること」は、予防措置、すなわち前述の状態を発症するリスクがある患者の治療、ひいては前記リスクの低減を含む。

30

【0056】

本発明が治療を必要とする患者を指すとき、それは主に哺乳動物の治療に関する。

用語「治療的に有効な量」は、本明細書に記載の(i)特定の疾患又は状態を治療又は予防し、(ii)特定の疾患又は状態の1つ以上の症状を減弱し、寛解させ、又は排除するか、或いは(iii)特定の疾患又は状態の1つ以上の症状の発生を予防するか又は遅らせる、本発明の化合物の量を意味する。

40

本明細書で使用する用語「調節される」又は「調節すること」、又は「調節する」は、特に断りのない限り、本発明の1種以上の化合物によるGタンパク質共役受容体GPR40の活性化を意味する。

本明細書で使用する用語「媒介される」又は「媒介すること」又は「媒介する」は、特に断りのない限り、本明細書に記載の(i)特定の疾患又は状態の予防を含めた治療、(ii)特定の疾患又は状態の1つ以上の症状の減弱、寛解、又は排除、或いは(iii)特定の疾患又は状態の1つ以上の症状の発生の予防又は遅延を指す。

50

【 0 0 5 7 】

本明細書で使用する用語「置換される」は、指定原子、基又は部分の任意の1個以上の水素が指示群からの選択肢に置き換えられることを意味する。但し該原子の通常の原子価を超えず、かつ置換の結果、容認できる安定化合物になることを条件とする。

下記基(group)、基(radical)、又は部分では、基に先行して炭素原子数を特定することが多く、例えば、C₁₋₆-アルキルは、1~6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。一般に、2つ以上の下位基を含む基については、最後に命名した下位基が基の付着点であり、例えば、置換基「アリール-C₁₋₃-アルキル-」は、C₁₋₃-アルキル基に結合しているアリール基を意味し、そのC₁₋₃-アルキル基が、該置換基が付着しているコア又は基に結合している。

10

本発明の化合物を化学式の形態でも式としても描写している場合、矛盾がある場合は式が優先するものとする。

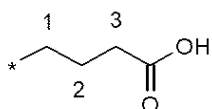
下位式ではアスタリスクを用いて、定義どおりにコア分子に連結される結合を示す。

置換基の原子の数え方は、該置換基が結合しているコア又は原子に最も近い原子から始める。

例えば、用語「3-カルボキシプロピル基」は下記置換基を表す。

【 0 0 5 8 】

【化13】



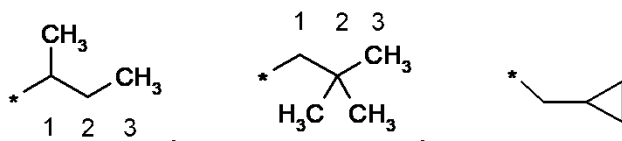
20

【 0 0 5 9 】

式中、カルボキシ基は、プロピル基の第3の炭素原子に結合している。用語「1-メチルプロピル」、「2,2-ジメチルプロピル」又は「シクロプロピルメチル」基は下記基を表す。

【 0 0 6 0 】

【化14】



30

【 0 0 6 1 】

下位式ではアスタリスクを用いて、定義どおりにコア分子に連結される結合を示す。

基の定義において、用語「各X、Y及びZ基は任意に~で置換されていてもよい」等は、各基X、各基Y及び各基Zが、どれもそれぞれ別々の基として又はそれぞれ構成基の一部として定義どおりに置換され得ることを意味する。例えば定義「R^{ex}は、H、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル又はC₁₋₃-アルキル-O-を表し、ここで、各アルキル基は、1個以上のL^{ex}で置換されていてもよい」等は、用語アルキルを含む前述の各基において、すなわち基C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル及びC₁₋₃-アルキル-O-のそれぞれにおいて、アルキル部分が定義どおりのL^{ex}で置換され得ることを意味する。

40

特に断りのない限り、明細書及び添付の特許請求の範囲全体を通して、所与の化学式又は化学名は、その互変異性体並びに立体異性体、光学異性体及び幾何異性体(例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等...)並びにラセミ体のみならず別々のエナンチオマーの異なる比率の混合物、ジアステレオマーの混合物、又は該異性体及びエナンチオマーが存在する前述の形態のいずれもの混合物、並びに塩、例えばその医薬的に許容される塩及びその溶媒和物、例えば水和物(遊離化合物の溶媒和物又は該化合物の塩の溶媒和物を含めて)を包含するものとする。

50

【 0 0 6 2 】

本明細書では「医薬的に許容される」という表現を用いて、堅実な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症なしでヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適しており、かつ合理的な利益/危険比で釣り合っている当該化合物、材料、組成物、及び/又は剤形を指す。

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される塩」は、親化合物がその酸塩又は塩基塩をつくることによって修飾されている、開示化合物の誘導体を指す。

上記酸以外の酸の塩、例えば本発明の化合物を精製又は単離するために役立つ塩(例えばトリフルオロ酢酸塩)も本発明の一部を構成する。

ハロゲンという用語は、一般的にフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。

10

【 0 0 6 3 】

単独又は別の基と組み合わせた用語「C_{1-n}-アルキル」(nは1~nの整数である)は、1~n個のC原子を有する非環式の飽和した分岐又は直鎖炭化水素基を表す。例えば用語C₁₋₅-アルキルは、基H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及びH₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-を包含する。

単独又は別の基と組み合わせた用語「C_{1-n}-アルキレン」(nは整数1~nである)は、1~n個の炭素原子を含有する非環式の直鎖又は分岐鎖二価アルキル基を表す。例えば用語C₁₋₄-アルキレンには、-(CH₂)-、-(CH₂-CH₂)-、-(CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂)-、-(C(CH₃)₂)-、-(CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-C(CH₃)₂)-、-(C(CH₃)₂-CH₂)-、-(CH(CH₃)-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-、-(CH(CH₂CH₂CH₃))-、-(CHCH(CH₃)₂)-及び-C(CH₃)(CH₂CH₃)-が含まれる。

20

【 0 0 6 4 】

少なくとも2個の炭素原子を有する「C_{1-n}-アルキル」の定義で規定した基について、前記基の当該炭素原子の少なくとも2個が互いに二重結合で結合している場合、用語「C_{2-n}-アルケニル」を使用する。例えば用語C₂₋₃-アルケニルには、-CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-CH₂-CH=CH₂が含まれる。

30

少なくとも2個の炭素原子を有する「C_{1-n}-アルキル」の定義で規定した基について、前記基の当該炭素原子の少なくとも2個が互いに三重結合で結合している場合、用語「C_{2-n}-アルキニル」を使用する。例えば用語C₂₋₃-アルキニルには、-C≡CH、-C≡C-CH₃、-CH₂-C≡CHが含まれる。

単独又は別の基と組み合わせた用語「C_{3-n}-シクロアルキル」(nは整数4~nである)は、3~n個のC原子を有する環式の飽和した非分岐炭化水素基を表す。環式基は、単環式、二環式、三環式又はスピロ環式、最も好ましくは単環式であり得る。該シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビスシクロ[3.2.1.]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が挙げられる。

40

上記用語の多くは、式又は基の定義に繰り返し用いられることがあり、いずれの場合も互いに独立に上記意味の1つを有する。

【 0 0 6 5 】

薬理的活性

本発明の化合物の活性は、下記アッセイを用いて実証し得る。

IPOneアッセイシステムを用いるIP₁蓄積測定 - 1321N1細胞安定発現ヒトGPR40受容体(Euroscreen, Belgium)を播種し、24時間後に白色384ウェルプレート内で10%のFCS、1%のピルビン酸Na及び400 µg/mLのG418を含有する培地中でアッセイする。製造業

50

者の説明書(Cisbio Bioassays, France)に従ってIP₁をアッセイする。手短に言えば、培地を刺激緩衝液(Hepes 10mM、CaCl₂ 1mM、MgCl₂ 0.5mM、KCl 4.2mM、NaCl 146mM、グルコース5.5mM及びLiCl 50mM、pH 7.4)に置き変えてアッセイを開始する。LiClを含有する刺激緩衝液で希釈した化合物の添加により1時間37℃、5%のCO₂で細胞を刺激する。製造業者が提供したHTRF複合物(IP₁-d2と抗IP₁クリプターTb)及び溶解緩衝液を添加してアッセイを停止させる。室温での1時間のインキュベーション後にEnVision™, Perkin Elmerを用いてプレートを測定する。そして665/615nmで得られた蛍光比を用いて、Assay Explorer 3.3ソフトウェア(Accelrys, Inc.)を利用し、IP₁基準曲線及びその後の可変ヒル勾配を斟酌するシグモイド曲線あてはめを用いる内挿によってpEC₅₀値を計算する。

本発明の化合物は典型的に約1nM～約10μmの範囲内、好ましくは1μM未満、さらに好ましくは100nM未満のEC₅₀値を有する。

本発明の化合物のEC₅₀値を下表に示す。化合物番号は、実験セクションの実施例番号に対応する。

【0066】

表2：

実施例	EC ₅₀ [nM]	実施例	EC ₅₀ [nM]	実施例	EC ₅₀ [nM]	実施例	EC ₅₀ [nM]
1	11	2	4	3	107	4	7
5	35	6	3	7	5	8	100
9	24	10	146	11	30	12	10
13	25	14	4	15	8	16	924
17	10	18	5	19	12	20	2
21	2	22	5	23	668	24	4
25	344	26	6	27	148	28	5
29	4	30	3	31	27	32	7
33	12	34	10	35	11	36	15
37	19	38	18	39	148		

【0067】

化学的安定性

分解速度論を用いて胃腸管の酸性部分における化合物の化学的安定性をシミュレートする。本発明の化合物は、WO 2013/178575に明示的に開示された化合物の大部分に比べて酸性水性媒体中(pH値、約1.2)で優れた化学的安定性を示す。従って、ヒト疾患を治療するための医薬としてのそれらの適用はあまり制限されず、困難でない。

約1.2のpH値での本発明の化合物の化学的安定性は以下のように決定する。

化合物をHPLCバイアル内でアセトニトリル/0.1MのHCl水溶液(2:3; pH 約1.2)の混合物又はアセトニトリル/マキシルベイン緩衝液pH 7.4の混合物(2:3)に溶かして約0.25mg/mlの濃度にする。次にバイアルをHPLCオートサンプラーシステムに移して37℃の温度で維持した。第1のサンプルを取り、UV DAD検出器を備えた標準HPLCシステムに即座に注入する。2、4、6、8及び10時間後にさらなるサンプルを注入する。HPLC標準勾配法を用いて各注入について化合物の回収率[%]を決定することによって分解化合物の量を測定する。従って第1の注入の主ピークのピーク面積(AU_{t0})を決定して100%と設定する。さらなる注入についても主ピークのピーク面積を決定し(AU_{tn}、n=2、4、6、8、10)、(AU_{t0})/(AU_{tn}、n=2、4、6、8、10)の割合[%]として表す。

約1.2のpH値で2時間後に上述したように決定した本発明の分解化合物の量は、典型的に1.5%よりずっと少なく、大部分は0.5%未満である。

下表は、本発明の化合物及びWO 2013/178575の化合物の約1.2のpH値で2時間後の分

ニトリル/水(1/1)又は緩衝液でそれぞれ希釈する。24時間の振盪後、溶液を濾過してLC-UVで分析する。緩衝液に溶解した量をアセトニトリル溶液中の量と比較する。

2.5%のDMSO濃度では溶解度は通常0.001~0.125mg/mLである。90%より多くの化合物が緩衝液に溶解する場合、値に「 」の印を付ける。

本発明の化合物は、WO 2013/178575に明確に開示された化合物の大部分に比べて低pH値(pH 2.2、胃腸管の酸性部分を模倣する)で高い溶解度を示す。従って本発明の化合物の開発及び応用はより便利かつ信頼できる。下表は、本発明の選択化合物及びWO 2013/178575の化合物(構造については上表3参照)のデータを示す。

【 0 0 7 2 】

表4：

本発明の実施例	pH値2.2での溶解度 [μ g/mL]	WO 2013/178575の 実施例	pH値2.2での溶解度 [μ g/mL]
2	100	17	<1
30	99	45	<1
4	97	15	<1
5	121	54	<1
6	68		
7	84		
8	62		
9	<1		
11	>120		
12	105		
13	105		
14	110		
15	120		
16	96		
17	64		
18	>130		
19	95		
20	113		
21	91		
22	106		
23	97		
24	>122		
25	110		
26	90		
27	112		
28	111		
29	117		
31	87		
32	123		
33	103		
34	111		
35	106		
36	91		
37	119		
38	>154		
39	118		

10

20

30

40

50

【 0 0 7 3 】

CYP-2C8の阻害

37 でヒト肝ミクロソームを用いて試験化合物によるアモジアキンのシトクロムP450 2C8イソ酵素触媒脱エチル化の阻害をアッセイする。全てのアッセイはロボットシステムで96ウェルプレート内で行う。最終インキュベーション体積は、二通りのTRIS緩衝液(0.1 M)、MgCl₂(5mM)、ヒト肝ミクロソーム(0.05mg/mL)、アモジアキン(1 μM)と、5つの異なる濃度の試験化合物を含有するか又は化合物を含まない(高コントロール)(例えばその後の1:4段階希釈により最高濃度10 ~ 50 μM)。短いプレインキュベーション時間後、補助因子(NADPH、1mM)で反応を開始し、インキュベーションを8 に冷ました後に1体積のアセトニトリルを添加することによって反応を停止させる。インキュベーションのクエンチング後に内部標準溶液、すなわち安定同位体d5-デスエチルアモジアキンを加える。ピーク面積分析物(=形成代謝物)及び内部標準をLC-MS/MSにより決定する。これらのインキュベーションの結果として生じる分析物と内部標準のピーク面積比を試験化合物を含まないコントロールの活性と比較する。各アッセイラン内において、ポジティブコントロール阻害薬(モンテルカスト)のIC₅₀を決定する。実験IC₅₀値は、下記式に従って最小二乗回帰により計算する。

$$\% \text{コントロール活性} = (100\% \text{コントロール活性} / (1 + (I / IC_{50})^S)) - B$$

式中、I = 阻害薬濃度 ; S = 勾配因子 ; B = バックグラウンド活性(阻害曲線のより低いプラトー)

【 0 0 7 4 】

試験化合物の最低濃度で反応の阻害が既に > 50%の場合、IC₅₀「 < 試験した最低濃度」(通常は < 0.4 μM)を割り当てる。試験化合物の最高濃度でまだ反応の阻害が < 50%の場合、IC₅₀「 > 試験した最高濃度」(通常は > 50 μM)を割り当てる。

本発明の化合物は、WO 2013/178575に明示的に開示された化合物の大部分に比べてシトクロム P450 2C8イソ酵素のより低い阻害を示す。従って、望まれない副作用を引き起こすそれらの可能性は低い。下表は、本発明の選択化合物及びWO 2013/178575の化合物(構造については上表3参照)のデータを示す。

【 0 0 7 5 】

表5 :

10

20

30

40

50

本発明の実施例	IC ₅₀ [μM]	WO 2013/178575の 実施例	IC ₅₀ [μM]
2	20	17	6
4	>50	11	12
30	20	45	5
5	>50	15	10
6	29	33	5
7	>50	54	9
8	>50		
9	20		
11	>50		
12	30		
13	40		
14	19		
15	32		
16	>50		
17	19		
18	21		
19	7		
20	34		
21	15		
22	8		
23	43		
24	11		
25	49		
26	14		
27	>50		
28	40		
29	14		
31	15		
32	26		
33	40		
34	45		
35	31		
36	10		
37	41		
38	>50		
39	>50		

10

20

30

40

【 0 0 7 6 】

CYP-2C9の阻害

37 でヒト肝ミクロソームを用いて、試験化合物によるジクロフェナクのシトクロムP450 2C9イソ酵素触媒ヒドロキシル化の阻害をアッセイする。全てのアッセイはロボットシステムで96ウェルプレート内で行う。最終インキュベーション体積は、二通りのTRIS緩衝液(0.1M)、MgCl₂(5mM)、ヒト肝ミクロソーム(0.1mg/mL)、ジクロフェナク(10 μM)及び5つの異なる濃度の試験化合物を含有するか又は化合物を含まない(高コントロール)(例えば、その後の1:4段階希釈により最高濃度10 ~ 50 μM)。短いプレインキュベーション時間後、補助因子(NADPH、1mM)で反応を開始し、インキュベーションを8 に冷まし

50

た後に1体積のアセトニトリルを添加することによって反応を停止させる。インキュベーションのクエンチング後に内部標準溶液、すなわち安定同位体¹³C6-ヒドロキシジクロフェナクを加える。ピーク面積分析物(=形成代謝物)及び内部標準をLC-MS/MSにより決定する。これらのインキュベーションの結果として生じる分析物と内部標準のピーク面積比を試験化合物を含まないコントロールの活性と比較する。各アッセイラン内において、ポジティブコントロール阻害薬(スルファフェナゾール)のIC₅₀を決定する。実験IC₅₀値は、下記式に従って最小二乗回帰により計算する。

$$\% \text{コントロール活性} = (100\% \text{コントロール活性} / (1 + (I / IC_{50})^S)) - B$$

式中、I = 阻害薬濃度；S = 勾配因子；B = バックグラウンド活性(阻害曲線のより低いプラトー)

【0077】

試験化合物の最低濃度で反応の阻害が既に > 50% の場合、IC₅₀ 「 < 試験した最低濃度 」 (通常は < 0.4 μM) を割り当てる。試験化合物の最高濃度でまだ反応の阻害が < 50% の場合、IC₅₀ 「 > 試験した最高濃度 」 (通常は > 50 μM) を割り当てる。

本発明の化合物は、WO 2013/178575 に明示的に開示された化合物の大部分に比べてシトクロムP450 2C8 イソ酵素のより低い阻害を示す。従って、望まれない副作用を引き起こすそれらの可能性は低い。下表は、本発明の選択化合物及びWO 2013/178575 の化合物(構造については上表3参照)のデータを示す。

【0078】

表6：

10

20

30

40

50

本発明の実施例	IC ₅₀ [μM]	WO 2013/178575の 実施例	IC ₅₀ [μM]
2	>50	17	14
4	>50	11	17
30	>50	45	10
5	>50	15	31
6	>50	33	7
7	>50	54	10
8	>50		
9	>50		
11	>50		
12	>50		
13	>50		
14	47		
15	>50		
16	>50		
17	36		
18	>50		
19	26		
20	>50		
21	36		
22	19		
23	>50		
24	22		
25	40		
26	16		
27	>50		
28	>50		
29	>50		
31	31		
32	>50		
33	>50		
34	>50		
35	>50		
36	22		
37	>50		
38	>50		
39	>50		

10

20

30

40

【 0 0 7 9 】

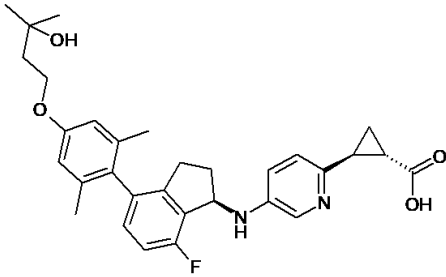
下記編集物は、WO2013/178575の化合物を超える本発明の化合物の優位性をそれらの直接類似体の突き合わせた比較によって示す。

【 0 0 8 0 】

50

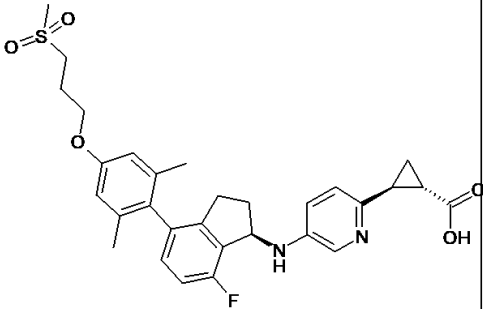
【化16】

本発明の実施例2



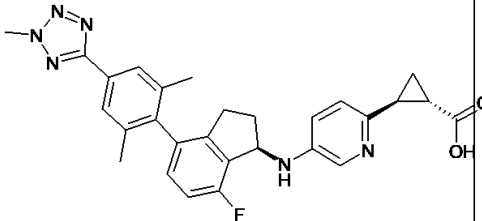
GPR40: $IC_{50} = 4nM$
 PH 1.2での化学的安定性<0.5%
 溶解度(pH 2.2) = $100 \mu g/mL$
 Cyp 2C8: $IC_{50} = 20 \mu M$
 Cyp 2C9: $IC_{50} >50 \mu M$

本発明の実施例4



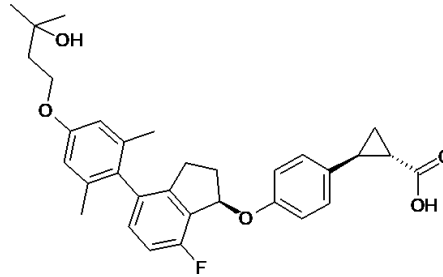
GPR40: $IC_{50} = 7nM$
 PH 1.2での化学的安定性<0.5%
 溶解度(pH 2.2) = $97 \mu g/mL$
 Cyp 2C8: $IC_{50} >50 \mu M$
 Cyp 2C9: $IC_{50} >50 \mu M$

本発明の実施例30



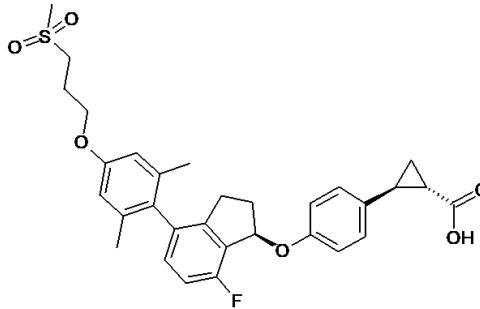
GPR40: $IC_{50} = 3nM$
 溶解度(pH 2.2) = $99 \mu g/mL$
 Cyp 2C8: $IC_{50} = 20 \mu M$
 Cyp 2C9: $IC_{50} >50 \mu M$

WO 2013/178575の実施例17



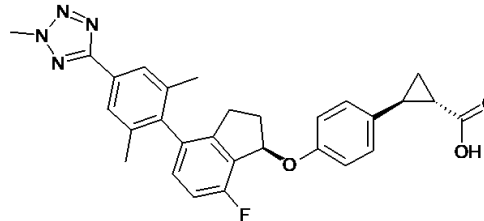
$IC_{50} = 4nM$
 37°Cで2時間後の8%分解
 $<1 \mu g/mL$
 $IC_{50} = 6 \mu M$
 $IC_{50} = 14 \mu M$

WO 2013/178575の実施例11



$IC_{50} = 8nM$
 37°Cで2時間後の5%分解
 未決定
 $IC_{50} = 12 \mu M$
 $IC_{50} = 17 \mu M$

WO 2013/178575の実施例45



$IC_{50} = 8nM$
 $<1 \mu g/mL$
 $IC_{50} = 5 \mu M$
 $IC_{50} = 10 \mu M$

【0081】

HCN4の阻害

さらに、本発明の化合物は、イオンチャネルHCN4(カリウム/ナトリウム過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネル4)への望ましくない阻害活性に関して異性体アミノピリジン構造の強力なGPR40アゴニストを超える優位性を示す。

HCN4アッセイ手順

化合物の調製：

固体形態の化合物をDMSO中、10、3、1、及び0.3 μM の最終アッセイ濃度の300×で調製した。全ての300×DMSO原液をマスタープレートに移し、アッセイプレートに1ウェ

10

20

30

40

50

ル当たり2 μ lの各300 \times 溶液を入れた。アッセイの日まで全てのアッセイプレートを-80で貯蔵した。

アッセイの日に、適切なアッセイプレートを室温で解凍し、遠心分離機にかけ、198 μ Lの外液を加えて徹底的に混合した。これにより1:100希釈を得た。IonWorksプラットフォーム中の細胞に添加してさらに1:3希釈を行い、全部で1:300希釈を得た。

【0082】

各アッセイプレートについて、少なくとも8ウェルをビヒクルコントロール(0.3%のDMSO)用に確保し、少なくとも8ウェルをポジティブコントロール用に確保した。ポジティブコントロールを最大遮断及び適切なIC₅₀濃度で試験した。ポジティブコントロール化合物の概要を以下に示す。

イオンチャネルポジティブコントロール及び濃度：

50 μ M及び3mMの塩化セシウム。

電気生理学的記録溶液：

外液：

グルコン酸Na 104mM

NaCl 10mM

KCl 30mM

MgCl₂ 1mM

CaCl₂ 1.8mM

HEPES 10mM

グルコース 5mMmM

pH 7.3(10M NaOHで滴定)

内液：

グルコン酸K 130mM

NaCl 10mM

MgCl₂ 1mM

HEPES 10mM

EGTA 1mM

pH 7.3(10M KOHで滴定)

【0083】

アムホテリシンBを用いて、内部記録溶液中200 μ g/mlの最終濃度での細胞内部への電気的アクセスを得た。

実験プロトコル及びデータ解析：

4秒の持続時間にわたる-30mVの保持電位から-110mVの電位までの単一パルスによって、-30mVに戻る前にヒトHCN4電流を引き起こした。IonWorks Quattroで、電圧プロトコルを適用し(Pre)、化合物を添加し、600秒間インキュベートし、電圧プロトコルを最終時に適用した(Post)。

測定パラメーターは、-30mVの保持電位から-110mVに進むときに引き起こされる最大内向き電流であった。全てのデータはシールの質、シール低下、及び電流振幅についてフィルターにかけた。化合物の添加前(Pre)及び添加後(Post)に単一過分極パルスの最大電流振幅を計算し、Post化合物電流振幅をPre化合物電流振幅で割ることによって遮断量を評価した。

【0084】

有効記録のための選択基準：

データフィルター	基準
シールの質	>30M Ω
シール低下	<50%のシール低下(シールPre化合物/シールPost化合物)
電流振幅	>200pA

10

20

30

40

50

【 0 0 8 5 】

Gタンパク質共役受容体GPR40の活性、特にアゴニスト活性を調節する能力を考えると、本発明の一般式Iの化合物は、その対応塩を含め、理論的には、Gタンパク質共役受容体GPR40の活性化に影響され得るか又は媒介される全ての疾患又は状態の治療に適している。従って、本発明は、薬物としての一般式Iの化合物に関する。

さらに、本発明は、患者、好ましくはヒトのGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療及び/又は予防のための本発明の一般式Iの化合物又は医薬組成物の使用に関する。

さらに別の態様では、本発明は、哺乳動物のGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法であって、該治療を必要とする患者、好ましくはヒトに治療的に有効な量の本発明の化合物又は医薬組成物を投与する工程を含む方法に関する。

10

【 0 0 8 6 】

Gタンパク質共役受容体GPR40のアゴニストによって媒介される疾患及び状態は、代謝疾患又は状態を包含する。一態様によれば、本発明の化合物及び医薬組成物は、糖尿病、特に2型糖尿病、1型糖尿病、糖尿病合併症(例えば網膜症、腎症又は神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍又は大血管障害等)、代謝性アシドーシス又はケトーシス、反応性低血糖症、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、代謝症候群、様々な原因の脂質異常症、アテローム性動脈硬化症及び関連疾患、肥満症、高血圧症、慢性心不全、浮腫及び高尿酸血症の治療に特に適している。

20

本発明の化合物及び医薬組成物は、細胞変性、例えば膵細胞のアポトーシス又は壊死の予防にも適している。本発明の化合物及び医薬組成物は、膵細胞の機能性の改善又は回復にも適しており、膵細胞の数とサイズの増加にも適している。

従って別の態様によれば、本発明は、代謝疾患の進行の予防、遅延、減速及び/又は治療、特に患者の血糖コントロール及び/又は細胞機能の改善に用いる本発明の式Iの化合物及び医薬組成物に関する。

別の態様によれば、本発明は、2型糖尿病、過体重、肥満症、糖尿病合併症及び関連病理学的状態の進行の予防、遅延、減速及び/又は治療に用いる本発明の式Iの化合物及び医薬組成物に関する。

【 0 0 8 7 】

さらに本発明の化合物及び医薬組成物は、下記治療プロセスの1つ以上での使用に適している。

30

- 代謝疾患、例えば1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症、脂質異常症、症候群X、代謝症候群、肥満症、高血圧症、慢性全身性炎症、網膜症、神経障害、腎症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害又は骨関連疾患(例えば骨粗しょう症、関節リウマチ又は変形性関節症)等の進行の予防、遅延、減速又は治療；

- 血糖コントロールの改善並びに/又は空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコース及び/若しくはグリコシル化ヘモグロビンHbA1cの低減；

- 耐糖能障害、インスリン抵抗性及び/又は代謝症候群から2型糖尿病への進行の予防、遅延、減速又は逆転；

40

- 例えば、網膜症、腎症又は神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍又は大血管障害等の糖尿病合併症の中から選択される状態又は疾患の進行の予防、遅延、減速又は治療；

- 体重増加の低減若しくは予防又は体重減少の支援；

- 膵細胞分解の予防若しくは治療並びに/又は膵細胞の機能性の改善及び/若しくは回復並びに/又は膵臓のインスリン分泌の機能性の回復；

- インスリン感受性の維持及び/若しくは改善並びに/又は高インスリン血症及び/若しくはインスリン抵抗性の予防若しくは治療。

【 0 0 8 8 】

特に、本発明の化合物及び医薬組成物は、肥満症、糖尿病(1型及び2型糖尿病、好ましく

50

は2型糖尿病を含む)及び/又は糖尿病合併症(例えば網膜症、腎症又は神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍又は大血管障害)の治療に適している。

本発明の化合物は、最も特に2型糖尿病の治療に適している。

1日に適用できる一般式Iの化合物の用量範囲は通常、患者の体重1kg当たり0.001~10mg、例えば体重1kg当たり0.01~8mgである。各用量単位は0.1~1000mg、例えば0.5~500mg含有するのが便利であり得る。

当然に実際の治療的に有効な量又は治療用量は、当業者に既知の因子、例えば患者の年齢と体重、投与経路及び疾患の重症度等によって決まる。いずれの場合も、患者特有の状態に基づいて治療的に有効な量の送達を可能にする用量及び様式で化合物又は組成物を投与することになる。

本発明によれば、化合物、組成物は、1種以上の追加治療薬との任意の組み合わせを含め、経口、経皮、吸入、非経口又は舌下経路で投与し得る。可能な投与方法のうち、経口又は静脈内投与が好ましい。

【0089】

医薬組成物

場合により1種以上のさらなる治療薬と組み合わせで式Iの化合物を投与するのに適した製剤は、当業者に明らかであり、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、座剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤及び散剤等が挙げられる。経口製剤、特に固形製剤、例えば錠剤又はカプセル剤等が好ましい。医薬的に活性な化合物の量は、有利には全体として組成物の0.1~90wt.-%、例えば1~70wt.-%の範囲内である。

適切な錠剤は、例えば、式Iの1種以上の化合物を既知の賦形剤、例えば不活性な希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤及び/又は潤沢剤と混合することによって得ることができる。錠剤は数層から成ってもよい。当業者は、自身の専門知識に基づいて所望製剤に適した特定の賦形剤、担体及び/又は希釈剤に精通している。好ましいのは、望ましい特定の製剤及び投与方法に適したものである。本発明の調製品又は製剤は、当業者が精通しているそれ自体公知の方法を利用して、例えば本発明の式Iの少なくとも1種の化合物、又は該化合物の医薬的に許容される塩、並びに1種以上の賦形剤、担体及び/又は希釈剤を混合するか又は組み合わせることによって調製可能である。

【0090】

併用療法

本発明の化合物は、さらに1種以上、好ましくは1種の追加治療薬と併用してよい。一実施形態によれば、追加治療薬は、前述の疾患又は状態、特に代謝疾患又は状態、例えば糖尿病、肥満症、糖尿病合併症、高血圧症、高脂血症等の治療に有用な治療薬の群から選択される。該併用に適した追加治療薬としては、特に、例えば上述の適応症の1つに対して1種以上の活性物質の治療効果を増強し及び/又は1種以上の活性物質の投与量の低減を可能にするものがある。

従って、本発明の化合物は、抗糖尿病薬、過体重及び/又は肥満症の治療薬並びに高血圧症、心不全及び/又はアテローム性動脈硬化症の治療薬から成る群より選択される。

【0091】

抗糖尿病薬は、例えばメトホルミン、スルホニル尿素、ナテグリニド、レパグリニド、チアゾリジンジオン、PPAR(、又は/)作動薬若しくは修飾薬、-グルコシダーゼ阻害薬、DPPIV阻害薬、SGLT2-阻害薬、インスリン及びインスリン類似体、GLP-1及びGLP-1類似体又はアミリン及びアミリン類似体、シクロセト(cycloset)、11-HSD阻害薬である。他の適切な併用パートナーは、タンパク質チロシンホスファターゼ1の阻害薬、肝臓内で調節解除されたグルコース産生に影響を及ぼす物質、例えばグルコース-6-ホスファターゼ、又はフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害薬、グルカゴン受容体拮抗薬並びにホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ又はピルビン酸デヒドロキナーゼの阻害薬、拮抗薬、CCR-2拮抗薬又はグルコキナーゼ活性化薬である。例えばHMG-CoA-レダクターゼ阻害

10

20

30

40

50

薬、フィブラート系薬剤、ニコチン酸とその誘導体、PPAR(、)作動薬若しくは修飾薬、PPAR 作動薬、ACAT阻害薬等又はコレステロール吸収阻害薬、例えば胆汁酸結合物質、例えば、回腸胆汁酸輸送体阻害薬、MTP阻害薬、又はHDLを増加させる化合物、例えばCETP阻害薬若しくはABC1調節薬等の1種以上の脂質低減剤も併用パートナーとして適している。

【0092】

過体重及び/又は肥満症の治療薬は、例えば、カンナビノイド1受容体拮抗薬、MCH-1受容体拮抗薬、MC4受容体作動薬、NPY5又はNPY2拮抗薬、 3作動薬、レプチン又はレプチン模倣薬、5HT_{2c}受容体作動薬である。

高血圧症、慢性心不全及び/又はアテローム性動脈硬化症の治療薬は、例えばA-II拮抗薬又はACE阻害薬、ECE阻害薬、利尿薬、 遮断薬、Ca拮抗薬、中枢作用性降圧薬、 2アドレナリン受容体拮抗薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、血小板凝集阻害薬等又はその組み合わせが適している。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、高血圧症及び糖尿病合併症の治療又は予防のため、多くの場合ヒドロクロチアジド等の利尿薬と組み合わせて使用するのが好ましい。

10

上記併用パートナーの用量は通常、一般的に推奨される最低用量の1/5から一般的に推奨される用量の1/1までである。

【0093】

好ましくは、場合により1種以上の追加治療薬と組み合わせた本発明の化合物及び/又は本発明の化合物を含む医薬組成物は、運動及び/又は食事制限と併用される。

20

従って、別の態様では、本発明は、前述及び後述の1種以上の追加治療薬と組み合わせた本発明の化合物の、Gタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって影響され得るか又は媒介される疾患又は状態、特に前述及び後述の疾患又は状態の治療のための使用に関する。さらに別の態様では、本発明は、患者のGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法であって、該治療を必要とする患者、好ましくはヒトに、前述及び後述の治療的に有効な量の1種以上の追加治療薬と組み合わせて治療的に有効な量の本発明の化合物を投与する工程を含む方法に関する。

追加治療薬と組み合わせた本発明の化合物の使用は、同時に又は時間差で行ってよい。

本発明の化合物及び1種以上の追加治療薬は、1つの製剤、例えば錠剤又はカプセル剤に両方とも一緒に存在してよく、或いは2つの同一又は異なる製剤に別々に、例えばいわゆるキットの部品と存在してもよい。

30

結果として、別の態様では、本発明は、本発明の化合物並びに前述及び後述の1種以上の追加治療薬を、場合により1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。

本発明の原理を例として説明する以下のさらに詳述な実施例から本発明の他の特徴及び利点が明らかになる。

【実施例】

【0094】

互換的に用いる用語「周囲温度」及び「室温」は、約20 の温度を指定する。

原則として、調製した化合物については¹H-NMR及び/又は質量スペクトルを得た。

40

塩基性又は酸性基を有する以下に報告する中間体及び実施例は、用いた精製方法及び条件に応じて対応塩又は中性化合物として得られる。塩は、当業者に周知の標準手順によってそれらの中性対応物に変換可能である。

【0095】

生成物の特徴づけに用いた分析HPLCパラメーター(TFAはトリフルオロ酢酸を表す)：

方法:	1			
装置:	Agilent 1200 DA検出器及びMS検出器付き			
カラム:	Sunfire C18、3×30mm、2.5 μm			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

10

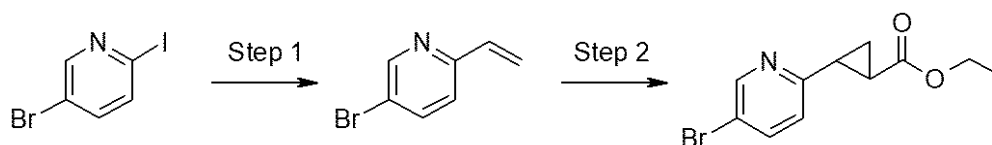
【0096】

中間体1

trans-2-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【0097】

【化17】



20

【0098】

工程1：5-ブromo-2-ビニル-ピリジン

室温で撹拌子、5-ブromo-2-ヨード-ピリジン(2.00g)、カリウムビニルトリフルオロボラート(0.94g)、テトラヒドロフラン(6mL)、及びトルエン(2mL)を詰めたフラスコにNa₂CO₃溶液(水中2mol/L、8.8mL)を加える。混合物を5分間Arでバージした後に1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-ジクロロパラジウム(II)(0.49g)を加える。混合物を100 で一晩撹拌する。室温に冷ました後、NH₄Cl水溶液を加え、結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル4:1 7:3)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 184/186 (Br) [M+H]⁺。

30

工程2：trans-2-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル
室温で撹拌子、5-ブromo-2-ビニル-ピリジン(0.39g)、及びトルエン(3.3mL)を詰めたフラスコに5,10,15,20-テトラフェニル-21H,23H-ポルフィンコバルト(II)(28mg)、1-メチルイミダゾール(0.52g)、及びジアゾ酢酸エチル(ジクロロメタン中13%; 2.0mL)を加える。混合物を室温で5分間撹拌してから80 で90分間撹拌する。室温に冷ました後、混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル6:1 3:2)してラセミtrans配置表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 270/272 (Br) [M+H]⁺。

40

【0099】

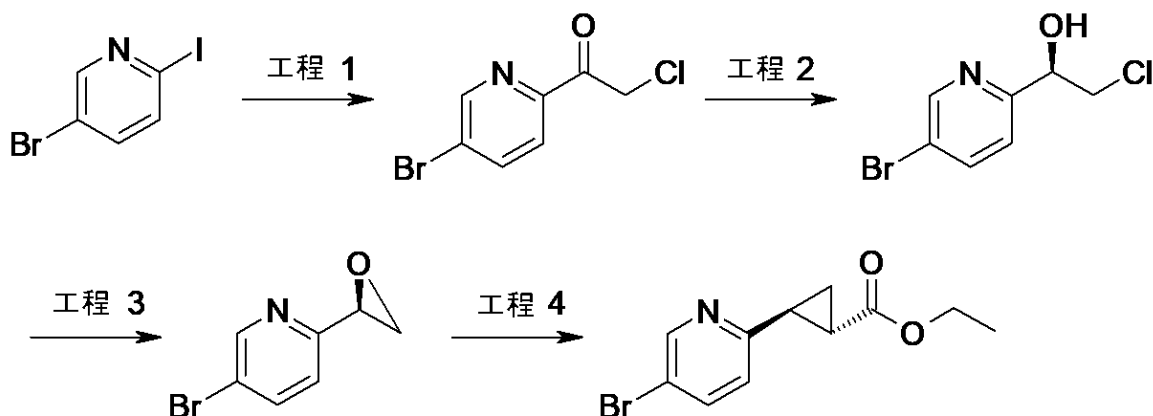
中間体2

(1S,2S)-2-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【0100】

50

【化18】



10

【0101】

工程1：1-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-2-クロロ-エタノン

撹拌子、2-ヨード-5-ブromo-ピリジン(9.00g)、及びテトラヒドロフラン(180mL)を詰めたフラスコに*i*PrMgCl*LiCl(Turbo Grignard、テトラヒドロフラン中1.3mol/L、25.6 mL)を滴加し、-30 に冷却する。混合物を冷却浴内で1時間撹拌する。テトラヒドロフラン(20mL)に溶かした2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(4.58g)を5分かけて滴加する。混合物を30分間撹拌してから1M HCl水溶液を加えてクエンチする。混合物を濃縮し、水性残渣を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル20:1 1:1)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): *m/z* = 234/236/238 (Br+Cl) [M+H]⁺。

20

工程2：(R)-1-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-2-クロロ-エタノール

撹拌子及びトリエチルアミン(14.3mL)を詰めて氷浴内で冷却するフラスコにギ酸(3.9mL)を加える。混合物を10分間撹拌してから、-45 で1-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-2-クロロ-エタノン(4.80g)、(1*S*,2*S*)-Cp**Rh*Cl(TsNCHPhCHPhNH₂)(0.13g; 例えば、Organometallics 2009, 28, 1435-1446又はChem. Commun. 2015, 52, 362-365に記載のように(1*S*,2*S*)-(+)-N-(4-トルエンシルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン及びペンタメチル-シクロペンタジエニルロジウムクロリド二量体から調製;或いは、反応フラスコ内で二成分を混ぜ合わせることによって触媒が現場調製される)、及び酢酸エチル(150ml)を詰めたフラスコに5分かけて滴加する。混合物を-30 で90分間撹拌する。NaHCO₃水溶液を加え、結果として生じる混合物を室温で撹拌する。混合物を酢酸エチルで抽出し、混ぜ合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル50:1 6:1)して75~95%のエナンチオマー過剰率(*ee*)で表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): *m/z* = 236/238/240 (Br+Cl) [M+H]⁺。

30

【0102】

工程3：(R)-5-ブromo-2-オキシラニル-ピリジン

室温で撹拌子、(R)-1-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-2-クロロ-エタノール(3.0g)、及びテトラヒドロフラン(100mL)を詰めたフラスコにNaOH水溶液(4mol/L、25mL)を加える。混合物を一晩撹拌した後にブラインを加える。有機相を分離し、水相をテトラヒドロフランで2回抽出する。混ぜ合わせた有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して粗製表題化合物を得、そのまま次工程で使用する。質量スペクトル(ESI⁺): *m/z* = 200/202 (Br) [M+H]⁺。

40

工程4：(1*S*,2*S*)-2-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

室温で撹拌子、トリエチルホスホノアセタート(16.3mL)、及びトルエン(80mL)を詰めたフラスコにテトラヒドロフラン(80mL)中のナトリウム*tert*-ブトキシド(7.9g)の溶液を30分かけて滴加する。混合物を30分間撹拌してから90 でトルエン(350mL)中の(R)-5-ブromo-2-オキシラニル-ピリジン(5.5g)の溶液に4時間かけて滴加する。混合物を1時間撹拌してから室温に冷ます。混合物を1M H₃PO₄水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させる(

50

MgSO₄)。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフ処理(石油エーテル/酢酸エチル)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 270/272 (Br) [M+H]⁺。

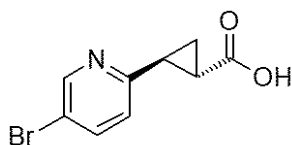
【0103】

中間体3

(1S,2S)-2-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0104】

【化19】



10

【0105】

室温で攪拌子、(1S,2S)-2-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(4.89g)、及びテトラヒドロフラン(30mL)を詰めたフラスコに4MのNaOH水溶液(7.3mL)を加える。混合物を60 で4時間攪拌する。室温に冷ました後、水を加えてテトラヒドロフランの大部分を蒸発させる。4M HCl溶液を滴加してpH値を約4に調整する。混合物を一晩攪拌する。沈殿物を濾過で分離し、水で洗浄し、デシケーター内で乾燥させて表題化合物を得る。

上述したように中間体2から得られ、加水分解された中間体3のバッチのエナンチオマー純度(ee)は一般的に75%~95%である。

20

【0106】

下記手順を利用することによって中間体3のバッチのエナンチオマー純度を > 95% eeまで高めることができる。

80 でイソプロパノール(55mL)中の(1S,2S)-2-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸(3.51g)の溶液に(S)-1-フェニルエチルアミン(1.85mL)を加える。溶液を15分間攪拌してから室温で攪拌せずに一晩放置する。沈殿物を濾過により分離し、イソプロパノールで洗浄し、40 で乾燥させて(S)-1-フェニルエチルアンモニウム (1S,2S)-2-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボキシラートを得る(アンモニウム塩のジアステレオマー純度(de)が十分でない場合、沈殿物を再びイソプロパノールから再結晶させる)。

30

カルボキシラート(2.79g)を酢酸エチル(50mL)に懸濁させて4M HCl水溶液(7.7mL)を加える。全ての固体が溶解するまで混合物を攪拌する。有機相を分離し、4M HCl溶液、水、及びブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して(1S,2S)-2-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸のバッチを得る。水相を凍結乾燥させてからシリカゲルクロマトグラフ処理(MPLC、ジクロロメタン/メタノール)して別バッチの(1S,2S)-2-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸を得る。

【0107】

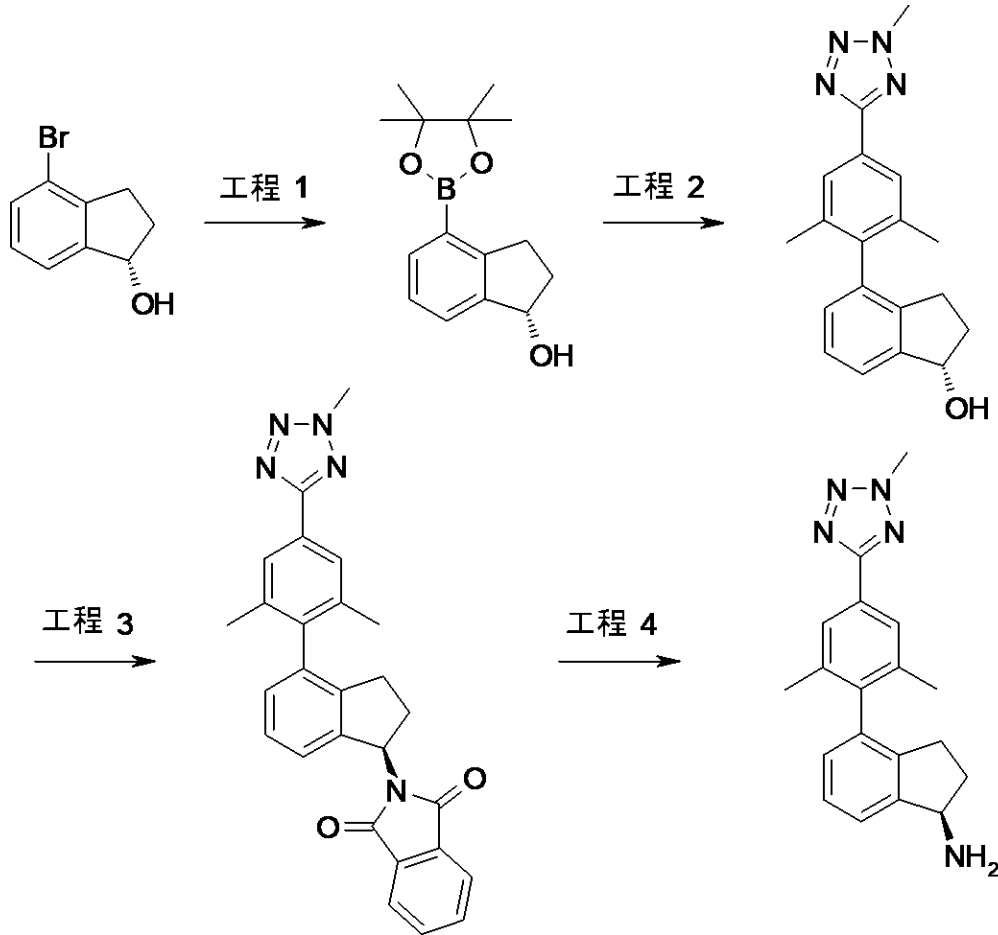
中間体4

(R)-4-[2,6-ジメチル-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イルアミン

40

【0108】

【化20】



10

20

【0109】

工程1：(S)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インダン-1-オール

30

室温で撹拌子、(S)-4-ブロモ-インダン-1-オール(2.5g；調製についてはWO2013/144098参照)、ビス(ピナコラト)ニホウ素(3.3g)、及び1,4-ジオキサン(50mL)を詰めたフラスコに酢酸カリウム(2.0g)を加える。混合物をArで5分間パージした後1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)(0.4g)を加える。混合物を100 で一晚撹拌する。室温に冷ました後、混合物を酢酸エチルで希釈し、NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフ処理(石油エーテル/酢酸エチル)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 243 [M-OH]⁺。

工程2：(S)-4-[2,6-ジメチル-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-インダン-1-オール

40

室温で撹拌子、(S)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インダン-1-オール(0.10g)、5-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェニル)-2-メチル-2H-テトラゾール(0.12g；調製についてはWO2013/144097参照)、及びトルエン(2mL)を詰めたフラスコにジシクロヘキシル-(2',6'-ジメトキシ-ピフェニル-2-イル)-ホスファン(SPhos、30mg)及びK₃PO₄(水中2M、0.8mL)を加える。混合物をArで5分間パージした後に酢酸パラジウム(II)(8mg)を加える。混合物を100 で1時間撹拌する。室温に冷ました後、混合物をジエチルエーテルで希釈し、NH₄Cl水溶液で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させる。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフ処理(石油エーテル/酢酸エチル)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 321 [M+H]⁺。

【0110】

50

工程3：2- $\{(R)\text{-}4\text{-}[2,6\text{-ジメチル-}4\text{-}(2\text{-メチル-}2\text{H-テトラゾール-}5\text{-イル})\text{-フェニル}]\text{-インダン-}1\text{-イル}\}$ -イソインドール-1,3-ジオン

氷浴内で冷却しながら攪拌子、(S)-4-[2,6-ジメチル-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-インダン-1-オール(0.72g)、フタルイミド(0.37g)、トリ-n-ブチル-ホスフィン(0.67g)、及びテトラヒドロフラン(10mL)を詰めたフラスコにジ-tert-ブチル-アゾジカルボン酸(0.70g)を加える。氷浴を除去し、混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフ処理(石油エーテル/酢酸エチル)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 450 [M+H]⁺。

工程4：(R)-4-[2,6-ジメチル-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イルアミン

10

室温で攪拌子、2- $\{(R)\text{-}4\text{-}[2,6\text{-ジメチル-}4\text{-}(2\text{-メチル-}2\text{H-テトラゾール-}5\text{-イル})\text{-フェニル}]\text{-インダン-}1\text{-イル}\}$ -イソインドール-1,3-ジオン(0.81g)、及びメタノール(5mL)を詰めたフラスコにヒドラジン水和物(0.83g)を加える。混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過する。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相HPLC(アセトニトリル、水、アンモニア)で精製して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 303 [M-NH₂]⁺。

【0111】

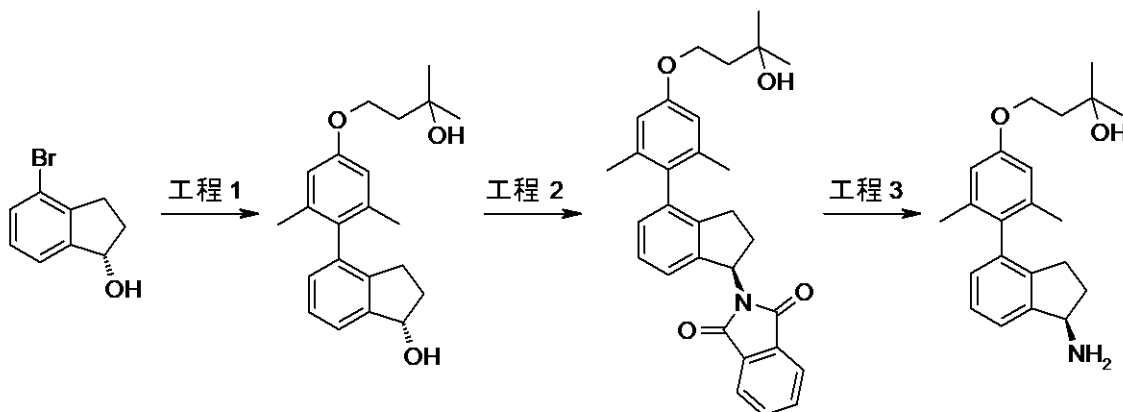
中間体5

4-[4- $\{(R)\text{-}1\text{-アミノ-インダン-}4\text{-イル}\}$ -3,5-ジメチル-フェノキシ]-2-メチル-ブタン-2-オール

20

【0112】

【化21】



30

【0113】

工程1：(S)-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-オール

中間体4の工程2で述べた手順に類似の手順に従って(S)-4-プロモ-インダン-1-オール(調製についてはWO2013/144098参照)及び4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニルボロン酸(調製についてはWO2015/44073参照)から表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 323 [M-NH₂]⁺。

40

工程2：2- $\{(R)\text{-}4\text{-}[4\text{-}(3\text{-ヒドロキシ-}3\text{-メチル-ブトキシ})\text{-}2,6\text{-ジメチル-フェニル}]\text{-インダン-}1\text{-イル}\}$ -イソインドール-1,3-ジオン

中間体4の工程3で述べた手順に類似の手順に従って(S)-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-オール及びフタルイミドから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 452 [M-NH₂]⁺。

工程3：4-[4- $\{(R)\text{-}1\text{-アミノ-インダン-}4\text{-イル}\}$ -3,5-ジメチル-フェノキシ]-2-メチル-ブタン-2-オール

50

中間体4の工程4で述べた手順に類似の手順に従って2-((R)-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イル}-イソインドール-1,3-ジオンから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 323 [M-NH₂]⁺。

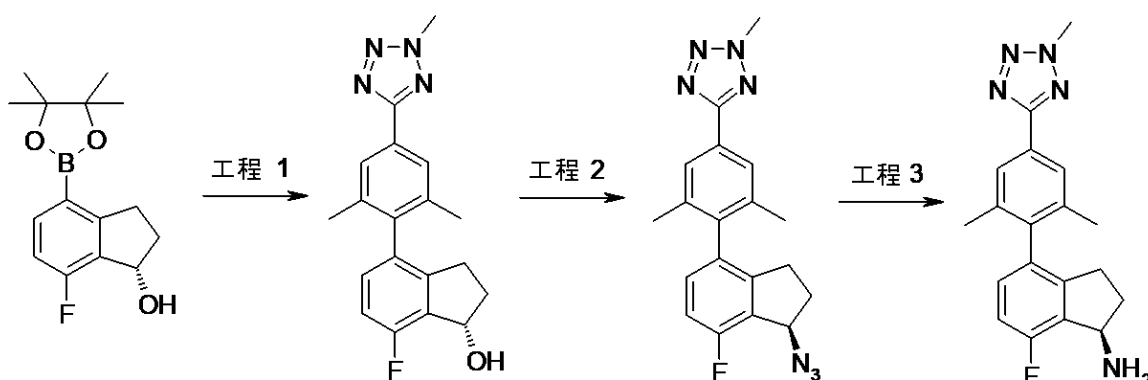
【0114】

中間体6

(R)-4-[2,6-ジメチル-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-7-フルオロ-インダン-1-イルアミン

【0115】

【化22】



10

20

【0116】

工程1: (S)-4-[2,6-ジメチル-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-7-フルオロ-インダン-1-オール

中間体4の工程2で述べた手順に類似の手順に従って(S)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-7-フルオロ-インダン-1-オール(中間体4の工程1で述べた手順を用いて(S)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-オールから得られる)及び5-(4-ブromo-3,5-ジメチル-フェニル)-2-メチル-2H-テトラゾールから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 339 [M+H]⁺。

工程2: 5-[4-((R)-1-アジド-7-フルオロ-インダン-4-イル)-3,5-ジメチル-フェニル]-2-メチル-2H-テトラゾール

30

氷浴内で冷却しながら攪拌子、(S)-4-[2,6-ジメチル-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-7-フルオロ-インダン-1-オール(3.45g)、1.8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(2.35mL)、及びトルエン(75mL)を詰めたフラスコにジフェニルホスホリルアジド(2.3mL)を2時間かけて加える。冷却浴を除去し、混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させる。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル9:1 3:2)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 364 [M+H]⁺。

工程3: (R)-4-[2,6-ジメチル-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-7-フルオロ-インダン-1-イルアミン

40

5-[4-((R)-1-アジド-7-フルオロ-インダン-4-イル)-3,5-ジメチル-フェニル]-2-メチル-2H-テトラゾール(2.33g)、10%パラジウム炭素(0.4g)、及びエタノール(75mL)を詰めたフラスコを水素雰囲気(3パール)下で室温にて7時間振盪させる。混合物を濾過し、濾液を濃縮して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 338 [M+H]⁺。

【0117】

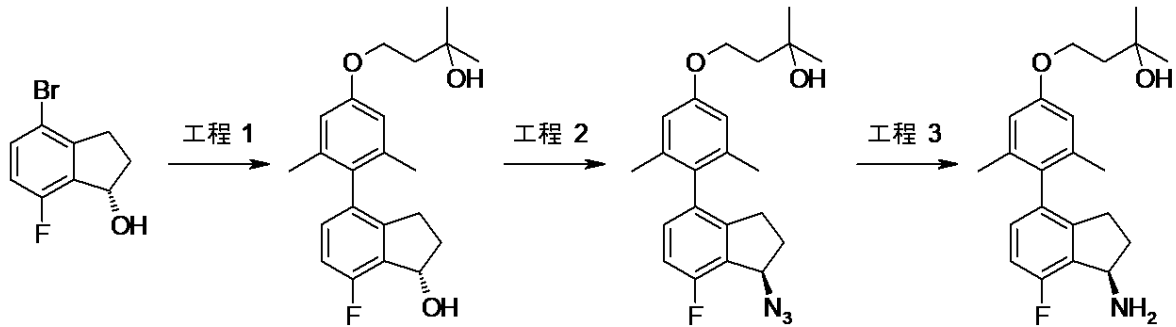
中間体7

4-[4-((R)-1-アミノ-7-フルオロ-インダン-4-イル)-3,5-ジメチル-フェノキシ]-2-メチル-ブタン-2-オール

【0118】

50

【化23】



10

【0119】

工程1：(S)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-オール

中間体4の工程2で述べた手順に類似の手順に従って(S)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-オール(調製についてはWO2013/144097参照)及び4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニルボロン酸(調製についてはWO2015/44073参照)から表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 341 [M-OH]⁺。

工程2：4-[4-((R)-1-アジド-7-フルオロ-インダン-4-イル)-3,5-ジメチル-フェノキシ]-2-メチル-ブタン-2-オール

20

中間体6の工程2で述べた手順に類似の手順に従って(S)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-オールから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 406 [M+Na]⁺。

工程3：4-[4-((R)-1-アミノ-7-フルオロ-インダン-4-イル)-3,5-ジメチル-フェノキシ]-2-メチル-ブタン-2-オール

中間体6の工程3で述べた手順に類似の手順に従って4-[4-((R)-1-アジド-7-フルオロ-インダン-4-イル)-3,5-ジメチル-フェノキシ]-2-メチル-ブタン-2-オールから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 341 [M-NH₂]⁺。

【0120】

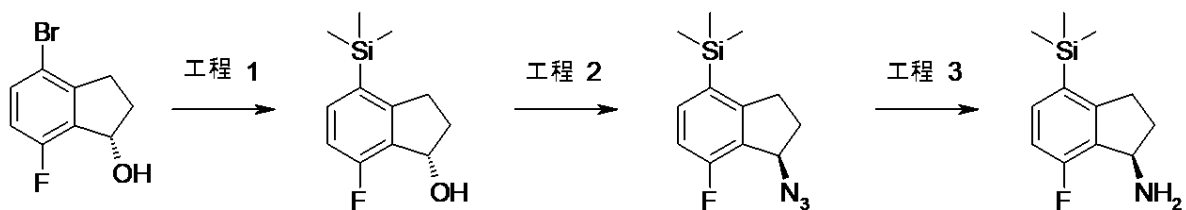
中間体8

30

(R)-7-フルオロ-4-トリメチルシリル-インダン-1-イルアミン

【0121】

【化24】



40

【0122】

工程1：(S)-7-フルオロ-4-トリメチルシリル-インダン-1-オール

-75 に冷却しながら攪拌子、(S)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-オール(10.0g)、及びテトラヒドロフラン(80mL)を詰めたフラスコにn-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6mol/L; 60mL)を滴加する。混合物を-70 未満で45分間攪拌した後ククロトリメチルシラン(12mL)を加える。混合物を一晩で室温に戻す。混合物を-50 に冷却し、4M HCl水溶液(25mL)で洗浄し、室温に戻す。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル3:1 2:3)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 207 [M-OH]⁺。

工程2：((R)-1-アジド-7-フルオロ-インダン-4-イル)-トリメチル-シラン

50

中間体6の工程2で述べた手順に類似の手順に従って(S)-7-フルオロ-4-トリメチルシリニル-インダン-1-オールから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 207 [M-N₃]⁺。

工程3 : (R)-7-フルオロ-4-トリメチルシリル-インダン-1-イルアミン

中間体6の工程3で述べた手順に類似の手順に従って((R)-1-アジド-7-フルオロ-インダン-4-イル)-トリメチル-シランから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 224 [M+H]⁺。

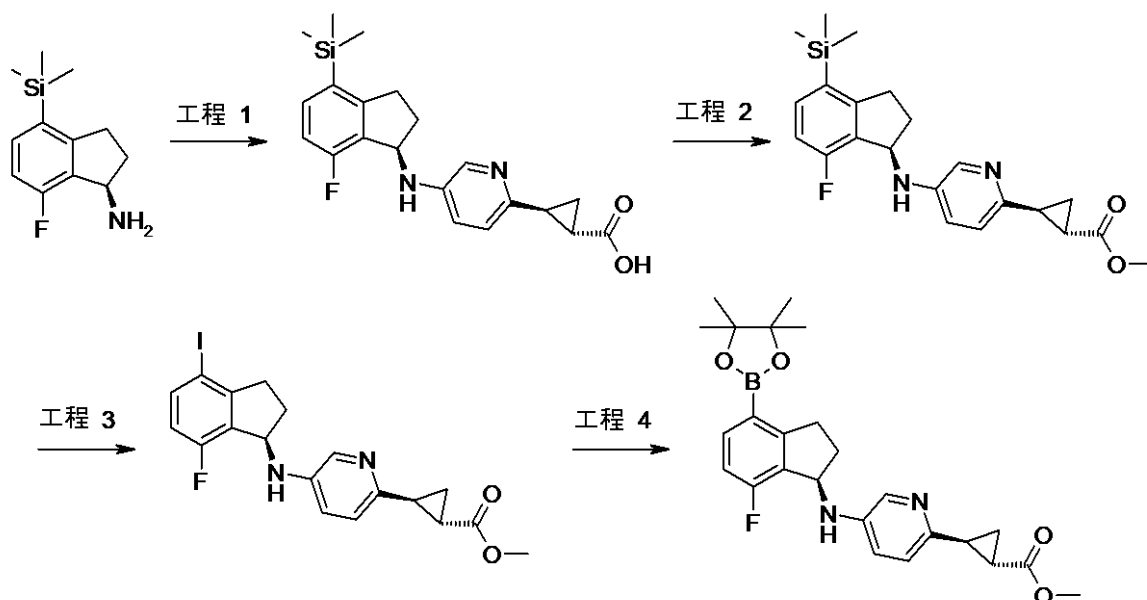
【 0 1 2 3 】

中間体9

(1S,2S)-2-{5-[(R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インダン-1-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

【 0 1 2 4 】

【 化 2 5 】



【 0 1 2 5 】

工程1 : (1S,2S)-2-[5-((R)-7-フルオロ-4-トリメチルシリニル-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸

実施例4について述べた手順に類似の手順に従って(1S,2S)-2-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-シクロプロパン-カルボン酸エチルエステル及び(R)-7-フルオロ-4-トリメチルシリル-インダン-1-イルアミンから表題化合物を調製する。反応は、85 の代わりに100 で行い、該条件下でエステル基を加水分解させる。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 385 [M+H]⁺。

工程2 : (1S,2S)-2-[5-((R)-7-フルオロ-4-トリメチルシリニル-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

氷浴内で冷却される(1S,2S)-2-[5-((R)-7-フルオロ-4-トリメチルシリニル-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸(0.90g)、メタノール(10mL)、及びジクロロメタン(30mL)の混合物に(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキサン中2mol/L; 2.3mL)を加える。混合物を冷却浴内で15分間攪拌してから周囲温度で30分間攪拌する。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 50:1 3:1)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 399 [M+H]⁺。

或いは、表題化合物は、Org. Lett. 2012, 14, 3056-9に記載のようにCuI、2-(2,6-ジメチルフェニルアミノ)-2-オキソ酢酸、K₃PO₄、及びジメチルスルホキシドを100 で利用することによって(R)-7-フルオロ-4-トリメチルシリル-インダン-1-イルアミン及び(1S,2S)-2-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルから得られる。

【 0 1 2 6 】

工程3：(1S,2S)-2-[5-((R)-7-フルオロ-4-ヨード-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

氷浴内で冷却されるジクロロメタン(10mL)中の(1S,2S)-2-[5-((R)-7-フルオロ-4-トリメチルシラニル-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(1.60g)に一塩化ヨウ素(ジクロロメタン中1mol/L；8mL)を加える。溶液を冷却浴内で30分間攪拌する。1M NaHCO₃水溶液を加え、結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物を水、Na₂S₂O₃飽和水溶液、及びブラインで洗浄し、乾燥させる(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル50:1 5:1)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 453 [M+H]⁺。

10

工程4：(1S,2S)-2-{5-[(R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インダン-1-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

中間体4の工程1で述べた手順に類似の手順に従って(1S,2S)-2-[5-((R)-7-フルオロ-4-ヨード-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 453 [M+H]⁺。

【 0 1 2 7 】

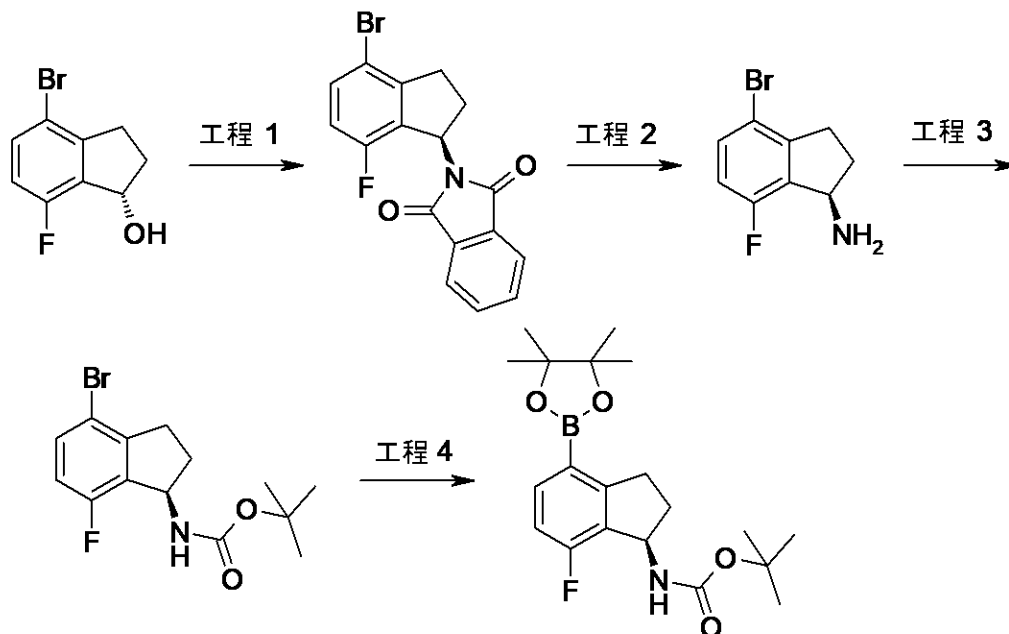
中間体10

((R)-4-ブロモ-7-フルオロ-インダン-1-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

20

【 0 1 2 8 】

【 化 2 6 】



30

40

【 0 1 2 9 】

工程1：2-((R)-4-ブロモ-7-フルオロ-インダン-1-イル)-イソインドール-1,3-ジオン

中間体4の工程3で述べた手順に類似の手順に従って(S)-4-ブロモ-7-フルオロ-インダン-1-オール及びフタルイミドから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 360 / 362 (Br) [M+H]⁺。

工程2：(R)-4-ブロモ-7-フルオロ-インダン-1-イルアミン

中間体4の工程4で述べた手順に類似の手順に従って2-((R)-4-ブロモ-7-フルオロ-インダン-1-イル)-イソインドール-1,3-ジオンから表題化合物を調製する。化合物は、酢酸エチル中のHCl(イソプロパノール中5mol/L)による処理によって塩化水素塩に変換可能である。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 230/232 (Br) [M+H]⁺。

50

工程3：((R)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル
 室温でテトラヒドロフラン(100mL)中の(R)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-イルアミン(8.70g)の塩化水素塩の溶液にトリエチルアミン(9.3mL)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(7.12g)を加える。溶液を室温で一晩攪拌する。水を加え、結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 273/275 (Br) [M-tert-ブチル]⁺。

工程4：[(R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インダン-1-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

中間体4の工程1で述べた手順に類似の手順に従って((R)-4-ブromo-7-フルオロ-インダン-1-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 322 [M-tert-ブチル]⁺。

10

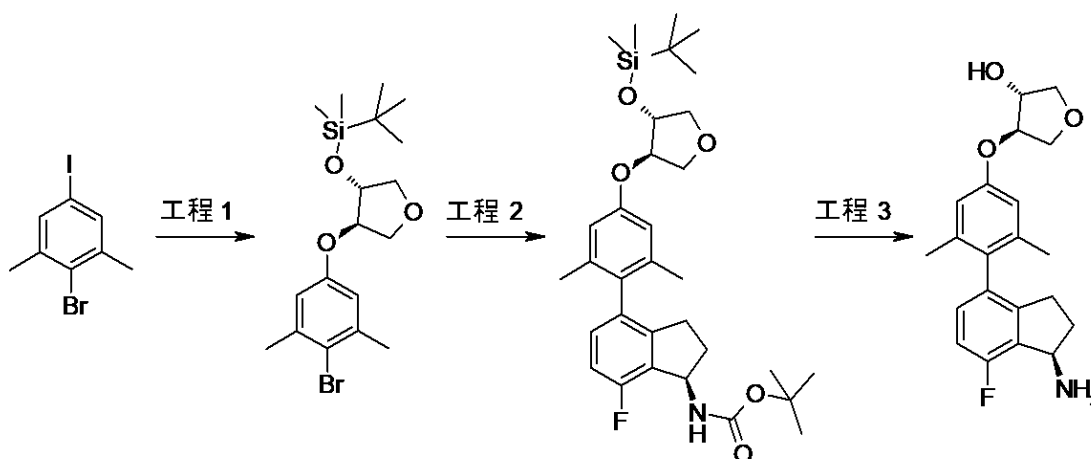
【0130】

中間体11

(3R,4R)-4-[4-((R)-1-アミノ-7-フルオロ-インダン-4-イル)-3,5-ジメチル-フェノキシ]-テトラヒドロ-フラン-3-オール

【0131】

【化27】



20

30

【0132】

工程1：[(3R,4R)-4-(4-ブromo-3,5-ジメチル-フェノキシ)-テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ]-tert-ブチル-ジメチル-シラン

室温で攪拌子、2-ブromo-5-ヨード-m-キシレン(2.00g)、(3R,4R)-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-テトラヒドロフラン-3-オール(1.72g)、Cs₂CO₃(4.11g)、及びトルエン(10mL)を詰めたフラスコにCuI(0.12g)及び1,10-フェナントロリン(0.23g)を加える。混合物を115℃で一晩攪拌する。室温に冷ました後、水を加え、結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物を1M HCl水溶液で洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル49:1)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 401/403 (Br) [M+H]⁺。

40

工程2：((R)-4-{4-[(3R,4R)-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ]-2,6-ジメチル-フェニル}-7-フルオロ-インダン-1-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

攪拌子、[(3R,4R)-4-(4-ブromo-3,5-ジメチル-フェノキシ)-テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ]-tert-ブチル-ジメチル-シラン(0.80g)、[(R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インダン-1-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.64g)、K₃PO₄(0.96g)、水(4.3mL)、及び1,4-ジオキサン(13mL)を詰めたバイアルをArで10分間パージする。ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン

50

)ジクロロパラジウム(II)(PdCl₂(Amphos)₂; 0.10g)を加え、混合物を80 で1時間攪拌する。室温に冷ました後、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して粗生成物を得、そのまま次工程で使用する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 516 [M+H]⁺。

工程3 : (3R,4R)-4-[4-((R)-1-アミノ-7-フルオロ-インダン-4-イル)-3,5-ジメチル-フェノキシ]-テトラヒドロ-フラン-3-オール

室温で1,4-ジオキサソ(5mL)中の((R)-4-{4-[(3R,4R)-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ]-2,6-ジメチル-フェニル}-7-フルオロ-インダン-1-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.56g)の溶液にHCl溶液(1,4-ジオキサソ中4mol/L、10mL)を加える。溶液を室温で1時間攪拌してから濃縮する。残渣をHPLC(アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)で精製して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 341 [M-NH₂]⁺。

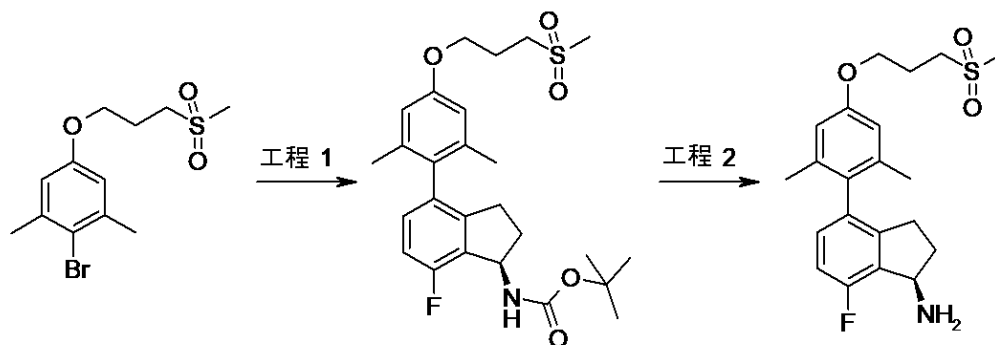
【 0 1 3 3 】

中間体12

(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミン

【 0 1 3 4 】

【 化 2 8 】



【 0 1 3 5 】

工程1 : {(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

中間体11の工程2で述べた手順に類似の手順に従って2-ブロモ-5-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-1,3-ジメチル-ベンゼン(調製についてはWO2013/178575参照)及び[(R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インダン-1-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 436 [M-tert-ブチル]⁺。

工程2 : (R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミン

中間体11の工程3で述べた手順に類似の手順に従って{(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 375 [M-NH₂]⁺。

【 0 1 3 6 】

中間体13

2-((R)-4-プロモ-インダン-1-イル)-イソインドール-1,3-ジオン

【 0 1 3 7 】

10

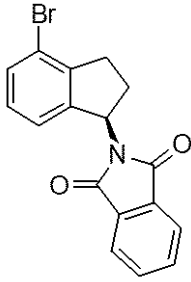
20

30

40

50

【化29】



10

【0138】

中間体4の工程3で述べた手順に類似の手順に従って(S)-4-ブromo-インダン-1-オールから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 342/344 (Br) [M+H]⁺。

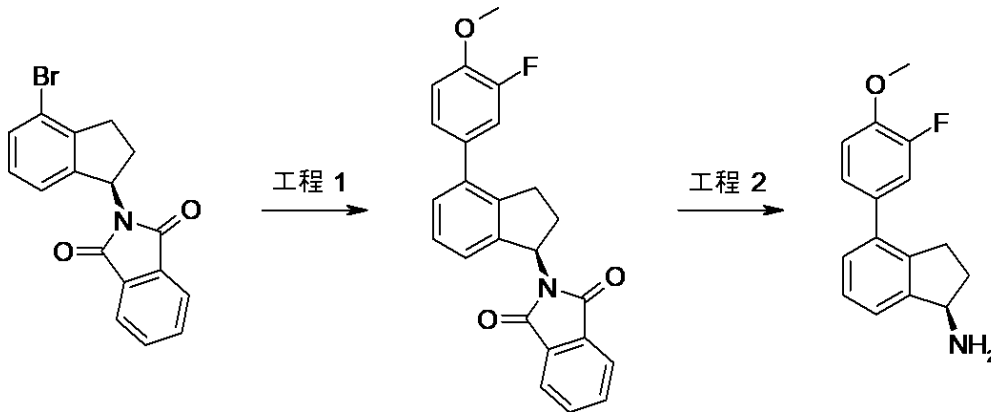
【0139】

中間体14

(R)-4-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-インダン-1-イルアミン

【0140】

【化30】



20

30

【0141】

工程1: 2-[(R)-4-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-インダン-1-イル]-イソインドール-1,3-ジオン

撹拌子、2-((R)-4-ブromo-インダン-1-イル)-イソインドール-1,3-ジオン(0.50g)、3-フルオロ-4-メトキシ-フェニルボロン酸(0.28g)、ジシクロヘキシル-(2',6'-ジメトキシ-ピフェニル-2-イル)-ホスファン(30mg)、K₃PO₄(水中2mol/L、4.5mL)、及びトルエン(10 mL)を詰めたバイアルをArで10分間パージする。Pd(OAc)₂(8mg)を加え、混合物を110 °Cで30分間撹拌する。室温に冷ました後、混合物をセライト上で濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物を1M H₃PO₄水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して粗生成物を得、そのまま次工程で使用する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 388 [M+H]⁺。

40

工程2: (R)-4-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-インダン-1-イルアミン

中間体4の工程4で述べた手順に類似の手順に従って2-[(R)-4-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-インダン-1-イル]-イソインドール-1,3-ジオンから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 241 [M-NH₂]⁺。

【0142】

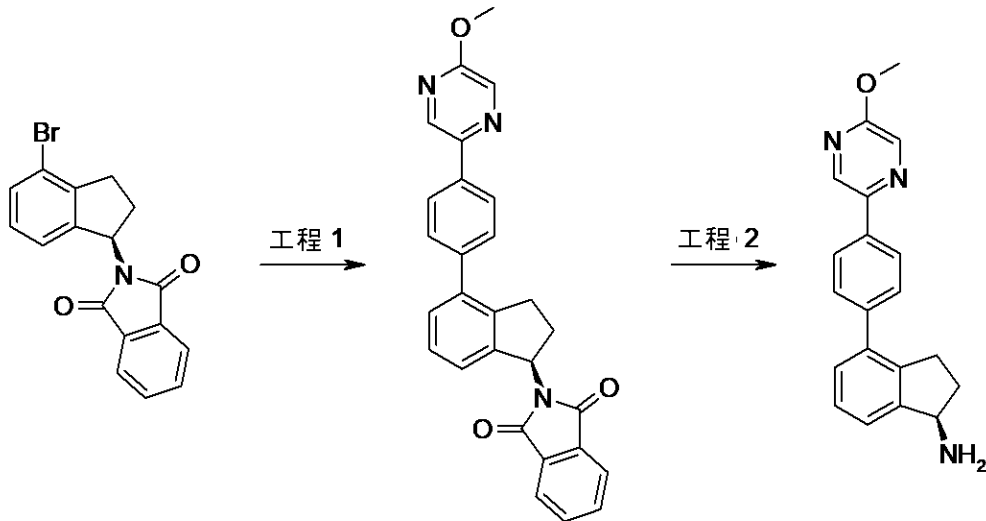
中間体15

(R)-4-[4-(5-メトキシ-ピラジン-2-イル)-フェニル]-インダン-1-イルアミン

【0143】

50

【化31】



10

【0144】

工程1：2-((R)-4-[4-(5-メトキシ-ピラジン-2-イル)-フェニル]-インダン-1-イル)-イソインドール-1,3-ジオン

20

中間体14の工程1で述べた手順に類似の手順に従って2-((R)-4-プロモ-インダン-1-イル)-イソインドール-1,3-ジオン及び4-(5-メトキシ-ピラジン-2-イル)-フェニルボロン酸から表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 448 [M+H]⁺。

工程2：(R)-4-[4-(5-メトキシ-ピラジン-2-イル)-フェニル]-インダン-1-イルアミン

中間体4の工程4で述べた手順に類似の手順に従って2-((R)-4-[4-(5-メトキシ-ピラジン-2-イル)-フェニル]-インダン-1-イル)-イソインドール-1,3-ジオンから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 301 [M-NH₂]⁺。

【0145】

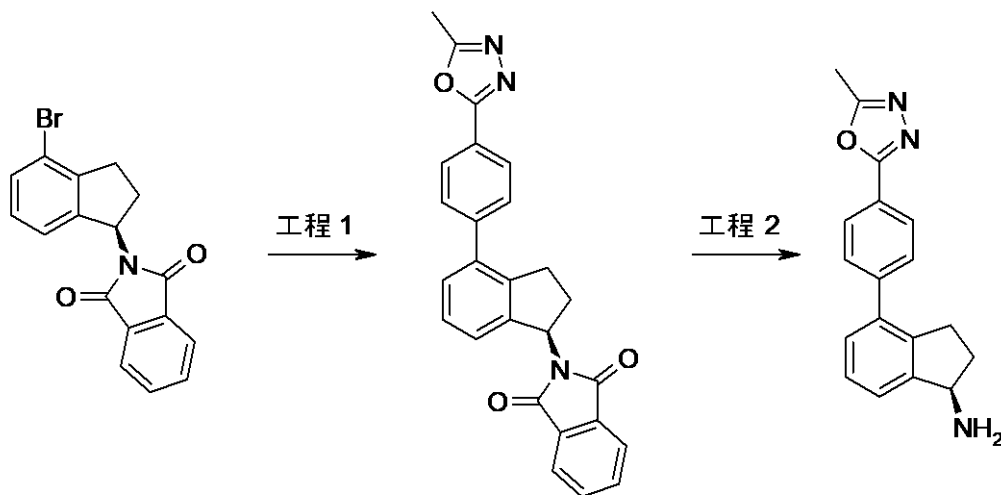
中間体16

(R)-4-[4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-インダン-1-イルアミン

30

【0146】

【化32】



40

【0147】

工程1：2-((R)-4-[4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-インダン-1-イル)-イソインドール-1,3-ジオン

50

中間体14の工程1で述べた手順に類似の手順に従って2-((R)-4-ブromo-インダン-1-イル)-イソインドール-1,3-ジオン及び4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-フェニルボロン酸から表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 422 [M+H]⁺。

工程2 : (R)-4-[4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-インダン-1-イルアミン

中間体4の工程4で述べた手順に類似の手順に従って2-((R)-4-[4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-インダン-1-イル)-イソインドール-1,3-ジオンから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 275 [M-NH₂]⁺。

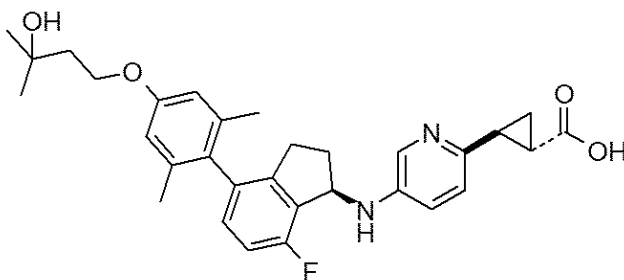
【0148】

実施例1

trans-2-(5-((R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸(シクロプロパンに対してtrans-ジアステレオマーの約1:1混合物)

【0149】

【化33】



【0150】

攪拌子、ナトリウムtert-ブトキシド(0.29g)、4-[4-((R)-1-アミノ-7-フルオロ-インダン-4-イル)-3,5-ジメチル-フェノキシ]-2-メチル-ブタン-2-オール(0.43g)、trans-2-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(0.32g)、及び1,4-ジオキササン(5mL)を詰めたバイアルをArで5分間バージする。クロロ[2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル][2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)(BRETTPHOS Pd G1メチル-tert-ブチルエーテル付加物; 48mg)を加え、混合物を100 で2時間攪拌する。室温に冷ました後、KOH水溶液(4mol/L、0.4mL)を加え、混合物を50 で一晩攪拌する。混合物を濾過し、濾液をクロマトグラフ処理(HPLC、溶出液としてアセトニトリル、水及びトリフルオロ酢酸)して表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得る。これは標準手順を用いてトリフルオロ酢酸から遊離させることができる。LC(方法1): t_R = 0.92分; 質量スペクトル(ESI⁻): m/z = 517 [M-H]⁻。

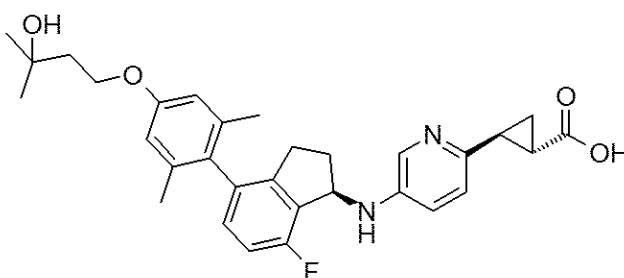
【0151】

実施例2

(1S,2S)-2-(5-((R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0152】

【化34】



10

20

30

40

50

【0153】

攪拌子、4-[4-((R)-1-アミノ-7-フルオロ-インダン-4-イル)-3,5-ジメチル-フェノキシ]-2-メチル-ブタン-2-オール(3.90g)、(1S,2S)-2-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸(2.74g)、及びトルエン(120mL)を詰めたフラスコをArで15分間パージする。クロロ[2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル][2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)(BRETTPHOS Pd G1メチル-tert-ブチルエーテル付加物; 0.88g)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル (0.58g)、及びナトリウムtert-ブトキシド(5.48g)を加え、混合物を100℃で75分間攪拌する。室温に冷ました後、酢酸エチル、水、及び酢酸(3.1mL)を加え、混合物を激しく10分間攪拌する。水相(pH値 約4)を分離して捨て、有機相に水及び2M NaHCO₃水溶液(16.5mL)を加える。激しく10分間攪拌した後、有機相を分離して捨て、酢酸エチルの残渣からエバポレーションによって水相(pH値 約10)を遊離させる。水相を氷浴内で冷却し、攪拌しながら酢酸(3.1mL)を加える。混合物を一晩攪拌し、沈殿物を濾過により分離し、水で洗浄する。沈殿物を酢酸エチルに取り、乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を蒸発させて表題化合物を得る。この手順後に表題化合物が十分に純粋でない場合、生成物をさらにシリカゲルクロマトグラフ処理する。LC(方法1): t_R = 0.92分; 質量スペクトル(ESI⁻): m/z = 517 [M-H]⁻。

10

【0154】

或いは、表題化合物は、キラル相超臨界流体クロマトグラフィー(カラム: Amylose SA(YMC)、5µm、250mm×20mm; 溶出液: scCO₂/イソプロパノール75:25、60mL/分、40℃、150バール)を利用するtrans-2-(5-((R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸のジアステレオマー混合物(シクロプロパンに対してtrans-ジアステレオマーの約1:1混合物)のクロマトグラフ分割後に得られる:

20

(1S,2S)-2-(5-((R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸: t_R = 6.90分

(1R,2R)-2-(5-((R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸: t_R = 7.89分

30

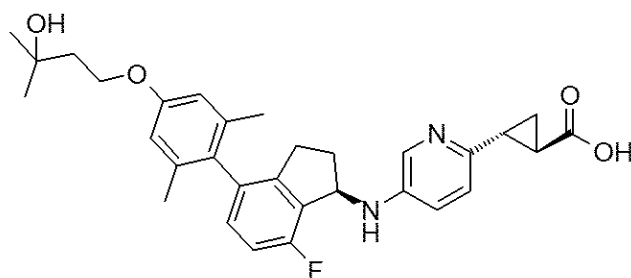
【0155】

実施例3

(1R,2R)-2-(5-((R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0156】

【化35】



40

【0157】

表題化合物は、キラル相超臨界流体クロマトグラフィー(カラム: Amylose SA (YMC)、5µm、250mm×20mm; 溶出液: scCO₂/イソプロパノール75:25、60mL/分、40℃、150バール)を利用するtrans-2-(5-((R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸のジアステレオマー混合物(シクロプロパンに対してtrans-ジアステレオマー

50

の約1:1混合物)のクロマトグラフ分割後に得られる：

(1S,2S)-2-(5-((R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸： $t_R = 6.90$ 分

(1R,2R)-2-(5-((R)-7-フルオロ-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸： $t_R = 7.89$ 分。

質量スペクトル(ESI⁻): $m/z = 517$ [M-H]⁻。

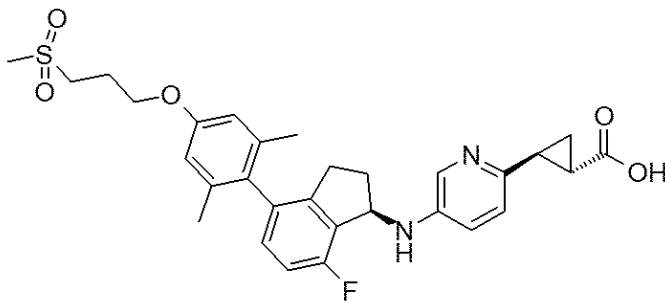
【0158】

実施例4

(1S,2S)-2-(5-((R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0159】

【化36】



【0160】

撈拌子、(R)-7-フルオロ-4-[4-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミン(125mg)、(1S,2S)-2-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸(77mg)、及び1,4-ジオキサン(3mL)を詰めたバイアルをArで10分間パージする。ナトリウムtert-ブトキシド(184mg)及びクロロ[2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル][2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)(BRETTPHOS Pd G1メチル-tert-ブチルエーテル付加物；13mg)を加え、混合物を85℃で30分間撈拌する。室温に冷ました後、混合物を濾過し、濾液をメタノール、テトラヒドロフラン、及びトリエチルアミンの混合物で希釈し、HPLC(溶出液としてアセトニトリル、水、及びアンモニア)に供して表題化合物を得る。LC(方法1)： $t_R = 0.88$ 分；質量スペクトル(ESI⁻): $m/z = 551$ [M-H]⁻。

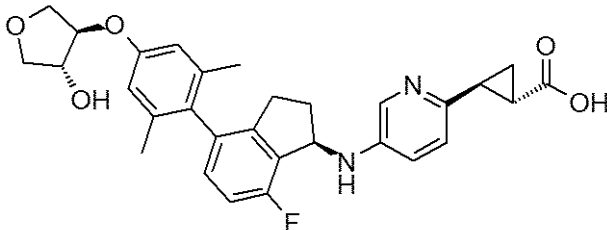
【0161】

実施例5

(1S,2S)-2-(5-((R)-7-フルオロ-4-[4-((3R,4R)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0162】

【化37】



【0163】

実施例4について述べた手順に類似の手順に従って(1S,2S)-2-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸及び(3R,4R)-4-[4-((R)-1-アミノ-7-フルオロ-インダン-4-イル)-3,5-ジメチル-フェノキシ]-テトラヒドロフラン-3-オールから表題化合物を調製する。LC(方法1): $t_R = 0.85$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 519$ [M+H]⁺。

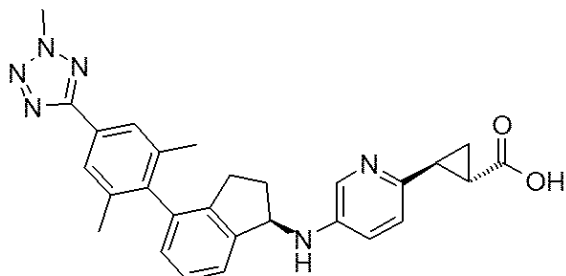
【0164】

実施例6

(1S,2S)-2-(5-((R)-4-[2,6-ジメチル-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0165】

【化38】



【0166】

攪拌子、(R)-4-[2,6-ジメチル-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イルアミン(75mg)、(1S,2S)-2-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-シクロプロパン-カルボン酸(60mg)、及び2-メチルブタン-2-オール(2mL)を詰めたバイアルをArで10分間パージする。クロロ[2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル][2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)(BRETTPHOS Pd G1メチル-tert-ブチルエーテル付加物; 9mg)及びナトリウムtert-ペンタオキシド(100mg)を加え、混合物を85℃で90分間攪拌する。室温に冷ました後、混合物をテトラヒドロフラン及び酢酸(50μL)で希釈し、濾過する。濾液をHPLC(溶出液としてアセトニトリル、水、及びトリフルオロ酢酸)に供して表題化合物を得る。LC(方法1): $t_R = 0.90$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 481$ [M+H]⁺。

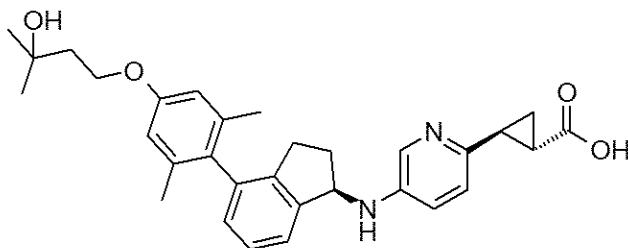
【0167】

実施例7

(1S,2S)-2-(5-((R)-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-インダン-1-イルアミノ)-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0168】

【化39】



【0169】

実施例6について述べた手順に類似の手順に従って(1S,2S)-2-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-シクロプロパン-カルボン酸及び4-[4-((R)-1-アミノ-インダン-4-イル)-3,5-ジメチル-フェノキシ]-2-メチル-ブタン-2-オールから表題化合物を調製する。LC(方法1): $t_R = 0.91$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 501$ [M+H]⁺。

【0170】

10

20

30

40

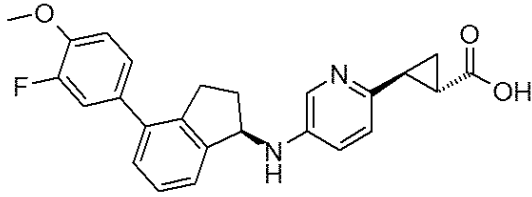
50

実施例8

(1*S*,2*S*)-2-(5-[(*R*)-4-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-インダン-1-イルアミノ]-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0171】

【化40】



10

【0172】

実施例6について述べた手順に類似の手順に従って(1*S*,2*S*)-2-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-シクロプロパン-カルボン酸及び(*R*)-4-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-インダン-1-イルアミンから表題化合物を調製する。LC(方法1): $t_R = 0.88$ 分; 質量スペクトル(ESI+): $m/z = 419$ [M+H]⁺。

【0173】

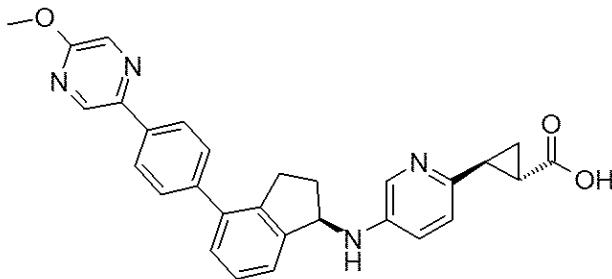
実施例9

(1*S*,2*S*)-2-(5-[(*R*)-4-[4-(5-メトキシ-ピラジン-2-イル)-フェニル]-インダン-1-イルアミノ]-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

20

【0174】

【化41】



30

【0175】

実施例6について述べた手順に類似の手順に従って(1*S*,2*S*)-2-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-シクロプロパン-カルボン酸及び(*R*)-4-[4-(5-メトキシ-ピラジン-2-イル)-フェニル]-インダン-1-イルアミンから表題化合物を調製する。LC(方法1): $t_R = 0.93$ 分; 質量スペクトル(ESI+): $m/z = 479$ [M+H]⁺。

【0176】

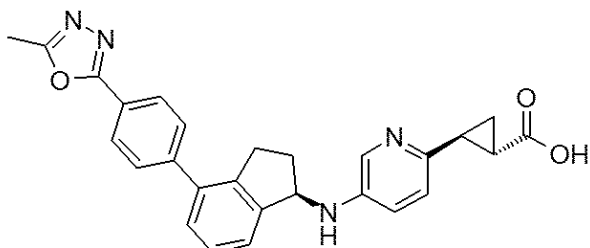
実施例10

(1*S*,2*S*)-2-(5-[(*R*)-4-[4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-インダン-1-イルアミノ]-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

40

【0177】

【化42】



50

【0178】

実施例6について述べた手順に類似の手順に従って(1S,2S)-2-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸及び(R)-4-[4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-インダン-1-イルアミンから表題化合物を調製する。LC(方法1) : $t_R = 0.84$ 分 ; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 453$ [M+H]⁺。

後の表にまとめた下記化合物は、エステル基の加水分解を伴うか又は加水分解が後に続く中間体4の工程2、中間体11の工程2、及び中間体14の工程1で述べた主要手順に従ってそれぞれのカップリングパートナーの(1S,2S)-2-{5-[(R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インダン-1-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(又はその対応ボロン酸)及び臭化物(又は塩化物若しくはヨウ化物)から得ることができる。

10

【0179】

下表にまとめた実施例の合成の典型的手順 :

撈拌子、(1S,2S)-2-{5-[(R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インダン-1-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(0.064mmol、1当量)、臭化物、塩化物、又はヨウ化物としてのカップリングパートナー(0.076mmol、1.2当量)、K₃PO₄(0.159mmol、2.5当量)、水(0.4mL)、及び1,4-ジオキサソ(0.5mL)を詰めたバイアルをArで10分間パージする。ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(PdCl₂(Amphos)₂、1~5mol% ; 或いは、Pd-PEPPSI-IPent Clを触媒として使用する)を加え、混合物を80

で一晚振盪させる。室温に冷ました後、混合物を50%トリフルオロ酢酸で酸性にし、クロマトグラフ処理(逆相HPLC、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)して表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得、場合によりそのトリフルオロ酢酸遊離形態に変換する。

20

【0180】

カップリング反応完了後にエステル基が完全に鹼化されていない場合、全てのエステル基が加水分解されるまで反応混合物を50 にて4M NaOH水溶液で処理する。

下表中の化合物は、(1S,2S)-2-{5-[(R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インダン-1-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルと(1R,2R)-2-{5-[(R)-7-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インダン-1-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルの90:10~97.5:2.5のジアステレオマー混合物から得られ、前のジアステレオマーが支配的である。カップリング後の少量のジアステレオマーは、通常はクロマトグラフィーによって分離されず、結果として出発物質のジアステレオマー比に匹敵するジアステレオマー比の生成物混合物となる。

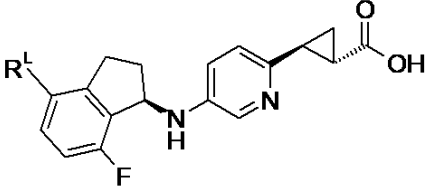
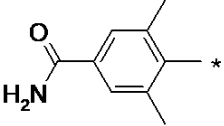
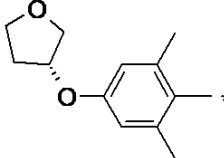
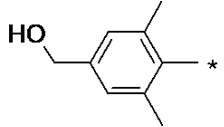
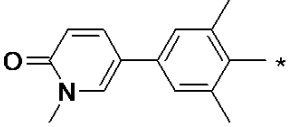
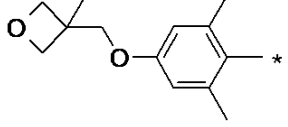
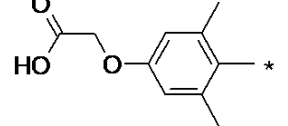
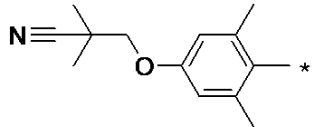
30

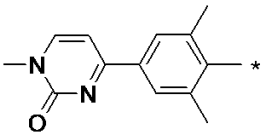
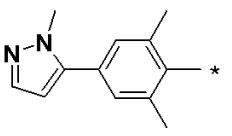
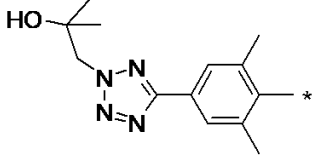
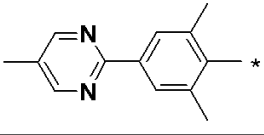
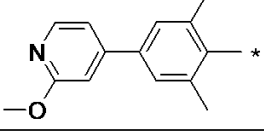
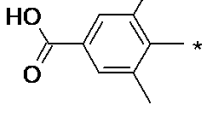
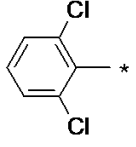
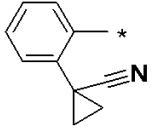
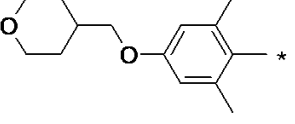
【0181】

40

50

【化 4 3】

実施例	 <p style="text-align: center;">R^L (カップリングパートナーはR^L-Brである)</p>	HPLCの保持時間(方法) 質量スペクトル(MS)	10
11		LC (方法1): $t_R = 0.84$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 458$ [M-H] ⁻	20
12		LC (方法1): $t_R = 0.93$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 501$ [M-H] ⁻	30
13		LC (方法1): $t_R = 0.87$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 447$ [M+H] ⁺	40
14		LC (方法1): $t_R = 0.89$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 522$ [M-H] ⁻	
15		LC (方法1): $t_R = 0.96$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 515$ [M-H] ⁻	
16	 <p style="text-align: center;">R^L-Brをメチルエステルとして使用</p>	LC (方法1): $t_R = 0.87$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 491$ [M+H] ⁺	
17		LC (方法1): $t_R = 0.98$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 514$ [M+H] ⁺	

18	 <p>R¹-Iをカップリングパートナーとして使用</p>	LC (方法1): $t_R = 0.83$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 523$ [M-H] ⁻
19		LC (方法1): $t_R = 0.92$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 495$ [M-H] ⁻
20		LC (方法1): $t_R = 0.92$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 555$ [M-H] ⁻
21		LC (方法1): $t_R = 0.96$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 509$ [M+H] ⁺
22		LC (方法1): $t_R = 0.95$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 524$ [M+H] ⁺
23	 <p>R¹-Clをメチルエステルとして使用</p>	LC (方法1): $t_R = 0.95$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 461$ [M+H] ⁺
24	 <p>R¹-Iをカップリングパートナーとして使用</p>	LC (方法1): $t_R = 0.97$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 457/459/461$ (2 Cl) [M+H] ⁺
25		LC (方法1): $t_R = 0.92$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 452$ [M-H] ⁻
26		LC (方法1): $t_R = 0.98$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 529$ [M-H] ⁻

10

20

30

40

50

27		LC (方法1): $t_R = 0.84$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 472$ [M-H] ⁻
28	 R ^L -Iをカップリングパートナーとして使用	LC (方法1): $t_R = 0.88$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 525$ [M+H] ⁺
29		LC (方法1): $t_R = 0.89$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 522$ [M-H] ⁻
30		LC (方法1): $t_R = 0.93$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 499$ [M+H] ⁺
31	 R ^L -Iをカップリングパートナーとして使用	LC (方法1): $t_R = 0.95$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 455$ [M-H] ⁻
32		LC (方法1): $t_R = 0.97$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 515$ [M-H] ⁻
33		LC (方法1): $t_R = 0.94$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 501$ [M-H] ⁻
34		LC (方法1): $t_R = 0.93$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 503$ [M-H] ⁻
35		LC (方法1): $t_R =$ 分 MS (ESI ⁻): $m/z = 515$ [M-H] ⁻

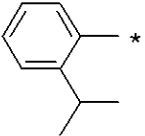
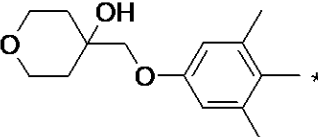
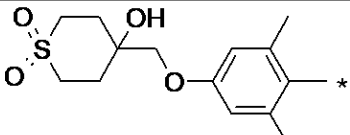
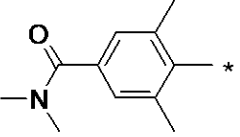
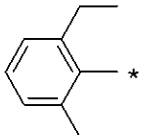
10

20

30

40

50

36		LC (方法1): $t_R = 0.99$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 431$ [M+H] ⁺
37		LC (方法1): $t_R = 0.90$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 547$ [M+H] ⁺
38		LC (方法1): $t_R = 0.88$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 595$ [M+H] ⁺
39		LC (方法1): $t_R = 0.87$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 488$ [M+H] ⁺
40		LC (方法1): $t_R = 1.01$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 445$ [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 409/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/443 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 409/12
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/4433
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4427
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/00

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100156982

弁理士 秋澤 慈

(72)発明者 エックハルト マティアス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
 パテント内

(72)発明者 ワグナー ホルガー

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
 パテント内

(72)発明者 ペーテルス シュテファン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
 パテント内

審査官 池上 佳菜子

(56)参考文献 特表 2 0 1 4 - 5 2 4 4 7 1 (J P , A)

特表 2 0 1 5 - 5 2 3 3 3 9 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 5 / 0 7 8 8 0 2 (W O , A 1)

特許第 6 8 1 6 1 0 7 (J P , B 2)

特表 2 0 1 8 - 5 2 6 4 0 5 (J P , A)

REGISTRY (STN) [online], 2014.05.11. [検索日 2021.08.04.]CAS登録番号 1566011-38-8

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 2 1 3 / 7 4

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