

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-542806

(P2024-542806A)

(43)公表日 令和6年11月15日(2024.11.15)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 235/52 (2006.01)	C 0 7 C 235/52	C S P 4 B 0 6 5
C 0 7 C 233/85 (2006.01)	C 0 7 C 233/85	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 H 0 0 6
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全143頁) 最終頁に続く		

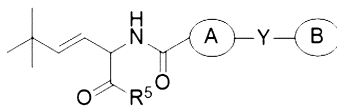
(21)出願番号	特願2024-533212(P2024-533212)	(71)出願人	524209246
(86)(22)出願日	令和4年12月1日(2022.12.1)		ソルティナ ファーマ エービー
(85)翻訳文提出日	令和6年5月31日(2024.5.31)		スウェーデン国, 4 1 1 2 6 ヨーテボ
(86)国際出願番号	PCT/SE2022/051131		リ, エリク ダールバーグスガタン 1 1
(87)国際公開番号	WO2023/101595		エー
(87)国際公開日	令和5年6月8日(2023.6.8)	(74)代理人	100114775
(31)優先権主張番号	2151469-0		弁理士 高岡 亮一
(32)優先日	令和3年12月2日(2021.12.2)	(74)代理人	100121511
(33)優先権主張国・地域又は機関	スウェーデン(SE)		弁理士 小田 直
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100202751
			弁理士 岩堀 明代
		(74)代理人	100208580
			弁理士 三好 玲奈
		(74)代理人	100191086
			弁理士 高橋 香元
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ソルチリン阻害剤

(57)【要約】

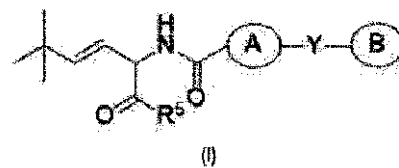
本発明は、ソルチリンに結合することができ、それによって、ソルチリン活性及びプログラニュリンなどのリガンドのソルチリンへの結合に関連する疾患、障害ならびに状態の治療においてソルチリン阻害剤として有用な式 I の化合物に関する。

【化1】



(1)

【選択図】 なし



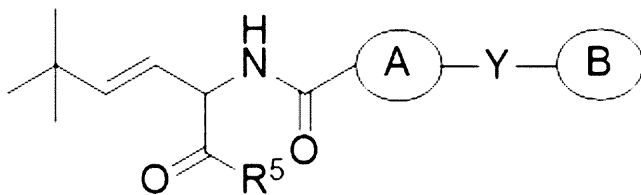
(II)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



(I)

10

(式中、

A は、N、O 及び S の中から選択される 0～2 個のヘテロ原子（複数可）を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族環、芳香族複素環もしくは複素環であるか、または N、O 及び S の中から選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子（複数可）を有する 8～10 員の二環式複素環もしくは芳香族複素環であり、前記芳香族環、前記芳香族複素環、前記複素環式環または前記二環式環 A は、任意選択で、C₁～C₄ アルキル、-NR¹R²、-C(O)CZ₃、-OR⁴、ハロゲン及び=O からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されており、

20

Y は、存在しない、-O-、-OCH₂-、-CH₂-、-NR³-または-CH(NH₂)-であり、

B は、存在しないか、または N、O 及び S の中から選択される 0～4 個のヘテロ原子（複数可）を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族環または芳香族複素環であり、前記芳香族環または前記芳香族複素環 B は、任意選択で、C₁～C₄ アルキル、-NR¹R²、-C(O)CZ₃、-OR⁴、ハロゲン及び=O からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されており、

R¹、R²、R³ 及び R⁴ は、独立して、水素または C₁～C₄ アルキルであり、

Z はハロゲンであり、

R⁵ は、ヒドロキシルまたは C₁～C₄ アルコキシである）、

30

またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

A は、N 及び O の中から選択される、好ましくは N である 0～2 個のヘテロ原子（複数可）を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族環、芳香族複素環もしくは複素環であるか、または N 及び O の中から選択される、好ましくは N である 1 もしくは 2 個のヘテロ原子（複数可）を有する 9 員の二環式複素環であり、前記芳香族環、前記芳香族複素環、前記複素環式環または前記二環式環 A は、任意選択で、C₁～C₄ アルキル、-NR¹R²、-C(O)CZ₃、-OR⁴、ハロゲン及び=O からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 3】

前記芳香族環、前記芳香族複素環、前記複素環または前記二環式環 A は、任意選択で、-CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-C(O)CZ₃、及びハロゲンからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記芳香族環、前記芳香族複素環、前記複素環または前記二環式環 A は、任意選択で、-CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-C(O)CF₃、-Cl 及び -Br からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている、請求項 3 に記載の化合物。

50

【請求項 5】

Y は、存在しない、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、または $-CH(NH_2)-$ である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

Y は、存在しないか、または O である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

Y は、存在しない、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

B は、存在しないか、または N 及び O の中から選択される、好ましくは N である 0～4 個のヘテロ原子（複数可）を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族環または芳香族複素環であり、前記芳香族環または前記芳香族複素環 B は、任意選択で、 $-OR^4$ 及び $=O$ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 9】

前記芳香族環または前記芳香族複素環 B は、任意選択で、ヒドロキシル、メトキシ及び $=O$ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^5 は、ヒドロキシル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 11】

R^5 はヒドロキシルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記化合物は、

(E)-2-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E)-5,5-ジメチル-2-[p-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸、

(E)-5,5-ジメチル-2-[4-(2-ピリジル)-2-ピペラジニルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸、

30

(E)-5,5-ジメチル-2-[4-(4-ピリジル)-2-ピペラジニルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸、

(E)-5,5-ジメチル-2-(6-フェノキシニコチノイルアミノ)-3-ヘキセン酸、

(E)-5,5-ジメチル-2-[m-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸、

(E)-5,5-ジメチル-2-(6-メチル-1H-1,5-ジアザインデン-2-イルカルボニルアミノ)-3-ヘキセン酸、

(E)-2-(4-クロロ-2-ピロリルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

40

(E)-2-(3-イソブチル-1-メチル-5-ピラゾリルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E)-5,5-ジメチル-2-[4-(2-ピリジル)-2-ピロリルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸、

(E)-5,5-ジメチル-2-[4-(4-ピリジル)-2-ピロリルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸、

(E)-5,5-ジメチル-2-[4-(3-ピリジル)-2-ピロリルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸、

(E)-2-{4-[アミノ(2-ピリジル)メチル]-2-ピロリルカルボニルアミノ}-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

50

(E) - 2 - (3 - イソブチル - 5 - イソオキサゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [1 - (2 - オキソ - 4 - ピリジル) - 4 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (2 - イソプロピル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチル - 4 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [2 - (ジエチルアミノ) - 6 - メチル - 4 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1 - イミダゾリル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1H - テトラゾール - 1 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [2 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) イソニコチノイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - チエニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (5 - イソプロピル - 3 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (3 - ピリジルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (5 - フェノキシニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (2 - フェノキシイソニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - ピリジルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (2 - ピリジルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

10

20

30

40

50

(E) - 2 - [6 - (ベンジルオキシ)ニコチノイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (6 - メチル - 2 - ピラジニルオキシ)ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - ピリミジニルオキシ)ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [m - (5 - クロロ - 2 - ピリジニルオキシ)ベンゾイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [6 - (p - ブロモフェノキシ)ニコチノイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (2 - フェノキシ - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - {6 - [p - (tert - ブチル)フェノキシ]ニコチノイルアミノ} - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [2 - (p - クメニルオキシ)イソニコチノイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (5 - フェノキシ - 2 - ピラジニルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (5 - メチル - 2 - ピリジニルオキシ)ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (2 - イソプロピル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - ピリジニルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - チエニル)ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (2 - チエニル)ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [p - (p - クロロフェノキシ)ベンゾイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [p - (m - クロロフェノキシ)ベンゾイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (フェノキシメチル)ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (1 - エチル - 3 - イソブチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (3 - クロロ - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [1 - メチル - 3 - (3 - ピリジニル) - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - チエニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (2 - ベンジル - 4 - メチル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

10

20

30

40

50

(E) - 5, 5-ジメチル-2-[4-メチル-2-(p-トルイジノ)-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸、

(E) - 2-[2-(p-クロロフェニルアミノ)-4-メチル-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E) - 2-[6-(p-クロロフェノキシ)ニコチノイルアミノ]-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E) - 5, 5-ジメチル-2-[6-(p-トリルオキシ)ニコチノイルアミノ]-3-ヘキセン酸、

(E) - 2-(6-ベンジルニコチノイルアミノ)-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E) - 2-(p-ベンジルベンゾイルアミノ)-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E) - 5, 5-ジメチル-2-(p-フェノキシベンゾイルアミノ)-3-ヘキセン酸、

(E) - 5, 5-ジメチル-2-(6-フェニルニコチノイルアミノ)-3-ヘキセン酸、

(E) - 5, 5-ジメチル-2-(2-フェニルイソニコチノイルアミノ)-3-ヘキセン酸、

(E) - 5, 5-ジメチル-2-[6-(2-チエニルオキシ)ニコチノイルアミノ]-3-ヘキセン酸、

(E) - 2-(5-クロロ-1-ベンゾチオフエン-2-イルカルボニルアミノ)-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E) - 2-(5-クロロ-2-インドリルカルボニルアミノ)-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E) - 5, 5-ジメチル-2-(1-チア-5-アザ-2-インデニルカルボニルアミノ)-3-ヘキセン酸、

(E) - 2-(2-クロロ-1-ベンゾチオフエン-6-イルカルボニルアミノ)-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E) - 2-(2-クロロ-6-インドリルカルボニルアミノ)-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E) - 2-(4-クロロ-1, 3-チアゾール-2-イルカルボニルアミノ)-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E) - 2-(4, 5-ジクロロ-1, 3-チアゾール-2-イルカルボニルアミノ)-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E) - 2-(3-クロロ-5-イソチアゾリルカルボニルアミノ)-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E) - 2-(3, 4-ジクロロ-5-イソチアゾリルカルボニルアミノ)-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E) - 5, 5-ジメチル-2-[m-(3-ピリジル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸、

(E) - 2-[m-(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)ベンゾイルアミノ]-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

またはそれらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

前記化合物は、

(E) - 2-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E) - 5, 5-ジメチル-2-[p-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ベンゾ

10

20

30

40

50

イルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [4 - (2 - ピリジル) - 2 - ピペラジニルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [4 - (4 - ピリジル) - 2 - ピペラジニルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (6 - フェノキシニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (6 - メチル - 1H - 1, 5 - ジアザインデン - 2 - イルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (3 - イソブチル - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [4 - (2 - ピリジル) - 2 - ピロリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [4 - (4 - ピリジル) - 2 - ピロリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [4 - (3 - ピリジル) - 2 - ピロリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - {4 - [アミノ (2 - ピリジル) メチル] - 2 - ピロリルカルボニルアミノ} - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (3 - イソブチル - 5 - イソオキサゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [1 - (2 - オキソ - 4 - ピリジル) - 4 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (2 - イソプロピル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチル - 4 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [2 - (ジエチルアミノ) - 6 - メチル - 4 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1 - イミダゾリル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1H - テトラゾール - 1 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [2 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル

10

20

30

40

50

）イソニコチノイルアミノ〕－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－２－（４－ブロモ－２－ピロリルカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－２－（５－クロロ－２－ピロリルカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－２－（４，５－ジクロロ－２－ピロリルカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－２－（４－クロロ－１－メチル－２－ピロリルカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－２－（４－クロロ－２－チエニルカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－２－（５－イソプロピル－３－ピラゾリルカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－５，５－ジメチル－２－〔ｐ－（３－ピリジルオキシ）ベンゾイルアミノ〕－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－５，５－ジメチル－２－（５－フェノキシニコチノイルアミノ）－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－５，５－ジメチル－２－（２－フェノキシイソニコチノイルアミノ）－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－５，５－ジメチル－２－〔ｐ－（２－ピリジルオキシ）ベンゾイルアミノ〕－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－５，５－ジメチル－２－〔ｍ－（２－ピリジルオキシ）ベンゾイルアミノ〕－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－２－〔６－（ベンジルオキシ）ニコチノイルアミノ〕－５，５－ジメチル－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－５，５－ジメチル－２－〔ｐ－（６－メチル－２－ピラジニルオキシ）ベンゾイルアミノ〕－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－５，５－ジメチル－２－〔ｐ－（２－ピリミジニルオキシ）ベンゾイルアミノ〕－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－２－〔ｍ－（５－クロロ－２－ピリジルオキシ）ベンゾイルアミノ〕－５，５－ジメチル－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－２－〔６－（ｐ－ブロモフェノキシ）ニコチノイルアミノ〕－５，５－ジメチル－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－５，５－ジメチル－２－（２－フェノキシ－５－ピリミジニルカルボニルアミノ）－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－２－〔６－〔ｐ－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノキシ〕ニコチノイルアミノ〕－５，５－ジメチル－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－２－〔２－（ｐ－クメニルオキシ）イソニコチノイルアミノ〕－５，５－ジメチル－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－５，５－ジメチル－２－（５－フェノキシ－２－ピラジニルカルボニルアミノ）－３－ヘキセン酸、

（Ｅ）－５，５－ジメチル－２－〔ｐ－（５－メチル－２－ピリジニルオキシ）ベンゾイルアミノ〕－３－ヘキセン酸、

またはそれらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項１２に記載の化合物。

【請求項１４】

前記化合物は、

（Ｅ）－２－〔２－（ジメチルアミノ）－４－メチル－５－ピリミジニルカルボニルアミノ〕－５，５－ジメチル－３－ヘキセン酸、

10

20

30

40

50

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [4 - (2 - ピリジル) - 2 - ピペラジニルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [4 - (4 - ピリジル) - 2 - ピペラジニルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (6 - フェノキシニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (6 - メチル - 1H - 1, 5 - ジアザインデン - 2 - イルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (3 - イソブチル - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - {4 - [アミノ(2 - ピリジル)メチル] - 2 - ピロリルカルボニルアミノ} - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [1 - (2 - オキソ - 4 - ピリジル) - 4 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 [m - (1 - イミダゾリル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - チエニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (3 - ピリジルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (2 - フェノキシイソニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [6 - (ベンジルオキシ) ニコチノイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - ピリミジニルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (2 - フェノキシ - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (2 - イソプロピル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - チエニル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

10

20

30

40

50

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (2 - チエニル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [p - (p - クロロフェノキシ) ベンゾイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [p - (m - クロロフェノキシ) ベンゾイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (フェノキシメチル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (1 - エチル - 3 - イソブチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (3 - クロロ - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [1 - メチル - 3 - (3 - ピリジル) - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - チエニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

またはそれらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

前記化合物は、

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [4 - (2 - ピリジル) - 2 - ピペラジニルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [4 - (4 - ピリジル) - 2 - ピペラジニルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (6 - フェノキシニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (6 - メチル - 1H - 1, 5 - ジアザインデン - 2 - イルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (3 - イソブチル - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

またはそれらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

前記化合物は、

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (6 - フェノキシニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (6 - メチル - 1H - 1, 5 - ジアザインデン - 2 - イルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 [m - (1 - イミダゾリル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - チエニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (3 - ピリジルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [6 - (ベンジルオキシ) ニコチノイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (2 - フェノキシ - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (2 - イソプロピル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - チエニル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (2 - チエニル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [p - (p - クロロフェノキシ) ベンゾイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [p - (m - クロロフェノキシ) ベンゾイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (フェノキシメチル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (1 - エチル - 3 - イソブチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (3 - クロロ - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - チエニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

10

20

30

40

50

またはそれらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

前記化合物は、

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (6 - フェノキシニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル)ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、 10

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 [m - (1 - イミダゾリル)ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、 20

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - チエニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (3 - ピリジルオキシ)ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - [6 - (ベンジルオキシ)ニコチノイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (2 - イソプロピル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - チエニル)ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、 30

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (2 - チエニル)ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (3 - クロロ - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

(E) - 2 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - チエニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

またはそれらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 16 に記載の化合物。 40

【請求項 18】

前記化合物は、(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 [m - (1 - イミダゾリル)ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

前記化合物は、(E) - 2 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩である、請求項 17 に記載の化合物。 50

【請求項 20】

前記化合物は、(E)-2-(4-クロロ-2-チエニルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 21】

前記化合物は、(E)-2-[6-(ベンジルオキシ)ニコチノイルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩である、請求項 17 に記載の化合物。

10

【請求項 22】

前記化合物は、(E)-5,5-ジメチル-2-[p-(2-チエニル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 23】

前記化合物は、(E)-5,5-ジメチル-2-[m-(2-チエニル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩である、請求項 17 に記載の化合物。

20

【請求項 24】

前記化合物は、(E)-2-(4,5-ジクロロ-2-チエニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 25】

前記化合物は、

(E)-2-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

(E)-5,5-ジメチル-2-(6-フェノキシニコチノイルアミノ)-3-ヘキセン酸、

30

(E)-5,5-ジメチル-2-[m-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸、

(E)-5,5-ジメチル-2-(6-メチル-1H-1,5-ジアザインデン-2-イルカルボニルアミノ)-3-ヘキセン酸、

(E)-2-(4-クロロ-2-ピロリルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸、

またはそれらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 16 に記載の化合物。

40

【請求項 26】

前記化合物は、(E)-2-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

前記化合物は、(E)-5,5-ジメチル-2-(6-フェノキシニコチノイルアミノ)-3-ヘキセン酸、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩である、請求項 25 に記載の化合物。

50

【請求項 28】

請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物、及び少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 29】

薬剤として使用するための、請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

がんの予防または治療に使用するための、請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

神経変性疾患、精神疾患、運動ニューロン疾患、末梢神経障害、疼痛、神経炎症、アテローム性動脈硬化、高脂血症、心血管疾患、皮膚科関連疾患、自己免疫疾患、好ましくは、アルツハイマー病及びパーキンソン病の予防または治療に使用するための請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 32】

請求項 1 に記載の化合物を製造するための中間体であって、前記中間体は、

(E) - 2 - { [(p - メトキシフェニル) メチル] アミノ } - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

エチル (E) - 2 - { [(p - メトキシフェニル) メチル] アミノ } - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエート、及び

エチル (E) - 2 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエートからなる群から選択される、前記中間体。

20

【請求項 33】

前記中間体は、エチル (E) - 2 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエートである、請求項 32 に記載の中間体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は概ね、ソルチリン阻害剤として適した化合物、及びその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

30

ソルチリンは、いくつかのリガンドの受容体として機能する、ならびに分解のためにトランスゴルジネットワーク (TGN) から後期エンドソーム及びリソソームへの積荷の選別において機能する、I 型膜貫通タンパク質である。ソルチリンは分泌タンパク質プログラニユリン (PGRN) に結合し、それをリソソーム分解の対象とすることで、PGRN の細胞外レベルを負に制御する。PGRN は、分泌された成長因子様の栄養性及び抗炎症性タンパク質であり、また、食事誘発性の肥満及びインスリン抵抗性に関与するアディポカインとしての役割も果たす。

【0003】

PGRN 欠損は、早発発症の神経変性疾患である前頭側頭型認知症 (FTD) のすべての遺伝性形態の約 25 % を占める。PGRN にヘテロ接合性の機能喪失型変異がある患者では、タンパク質の細胞外レベルが約 50 % 低下しており、必ず FTD を発症するため、PGRN はこの疾患の原因遺伝子とされている。更に、アルツハイマー病患者において、PGRN 変異対立遺伝子が同定されている。重要なのは、PGRN は、PGRN レベルの上昇により、いくつかの疾患モデルにおいて保護的に作用し、虚血からの行動回復を促進し、パーキンソン病モデルにおいて運動機能障害を抑制し、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 及び関節炎のモデルにおいて病態を軽減し、アルツハイマー病モデルにおいて記憶障害を防止することである。

40

【0004】

ソルチリンはまた、プロ神経成長因子 (プロNGF)、プロ脳由来神経栄養因子 (プロBDNF)、プロニューロトロフィン 3 などのプロニューロトロフィンに結合し、これは

50

、プロドメインを持ち、一般的にアポトーシス促進性である。このようなプロニューロトロフィン前駆体はストレス時に放出され、ソルチリンは、p75NTRと連携してそれらの放出の制御及びアポトーシスの刺激に関与する。

【0005】

ソルチリンはまた、p75NTRに直接結合する。ソルチリンは更に、PGRN結合と部分的に重なる領域でニューロテンシンに結合し、そのため、NTR3受容体とも称される。ソルチリンはまた、Trk受容体であるNTRK1、NTRK2及びNTRK3とも相互作用し、それらの順行性軸索輸送及びシグナル伝達を調節できる。ソルチリンは更に、アミロイド前駆体タンパク質（APP）と相互作用し、そのプロセッシングと輸送を調節し、結果として生じる病的なβアミロイドペプチドの生成を調節する。

10

【0006】

ソルチリンはアポリポタンパク質及びリポタンパク質リパーゼに結合することが示されており、そのため、欠乏すると、肝臓からの超低密度リポタンパク質（VLDL）の放出が減少し、コレステロールが減少する。ソルチリンはまた、APPへの直接結合、及びAPPプロセッシング酵素βセクレターゼ1（BACE1）への結合にも関与している。ソルチリンはまた、アポリポタンパク質E（APOE）及びアミロイドβペプチドにも結合する。ソルチリンはまた、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）に結合して、細胞外レベルを調節することも示されており、PCSK9は、低密度リポタンパク質受容体のリソソームでの分解を指示し、低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールのレベルを増加させる。

20

【0007】

エンドソームなどの細胞内小胞に存在する場合、ソルチリンのアミノ末端細胞外ドメインは、小胞の積荷が存在する内腔に向けられる。しかし、ソルチリンのカルボキシ末端細胞内／細胞質ドメインは、表面からの及び細胞内区画内でのソルチリンの輸送を調節する、一連のアダプタータンパク質に結合する。これらには、クラスリンアダプタータンパク質2（AP2）及びレトロマー複合体／AP1が含まれ、これらは、リサイクルのために初期エンドソームからゴルジ体への移動を調節し、ゴルジ体から初期エンドソームへの直接移動のために、通常はその後のリソソームによる分解のために、GGA（ゴルジ体局在性、γ-ear含有、ADPリボース化因子結合）ファミリータンパク質との相互作用を調節する。したがって、ソルチリンは、その内腔ドメインでリガンドに結合する一方で、その行く先を決定する細胞質アダプターと会合し、PGRN及び他の因子の分解などの細胞内の運命を決定することができる。

30

【0008】

ソルチリンとその複数のリガンドは、PGRNなどのタンパク質との様々な相互作用を通じて、FTD、ALS、ALS-FTD表現型、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ、精神神経疾患、血管性認知症、てんかん発作、網膜ジストロフィー、加齢黄斑変性、緑内障、外傷性脳損傷、老化、てんかん発作、創傷治癒、脳卒中、皮膚科関連疾患、自己免疫疾患、関節炎、アテローム硬化性血管疾患及びがんなどの様々な疾患、障害ならびに状態に関与していることが示されている（WO2009/140972、WO2014/114779、WO2016/164637、Breast Cancer Research 2018 20:137、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2020 30:127403）。

40

【0009】

したがって、ソルチリン活性に関連する1つ以上の疾患、障害及び状態を治療するために、ソルチリンに結合し、ソルチリンのそのリガンド（例えば、PGRN）への結合を遮断するか、さもなければリガンドの有効濃度を調節する、治療用化合物が必要である。

【発明の概要】

【0010】

ソルチリンに結合し、PGRNなどのそのリガンドへのソルチリンの結合を遮断する治療用化合物を提供することが、一般的な目的である。

50

【0011】

ソルチリン活性に関連する疾患、障害及び状態の治療に有用なそのような治療用化合物を提供することが特定の目的である。

【0012】

これら及び他の目的は、本明細書に開示される実施形態によって達成される。

【0013】

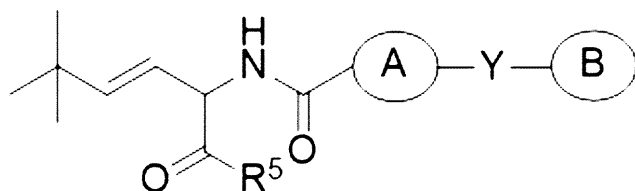
本発明は、添付の特許請求の範囲によって定義される。本発明の更なる実施形態は、従属請求項で定義される。

【0014】

本発明の態様は、式 I の化合物

10

【化1】



(I)

(式中、

20

A は、N、O 及び S の中から選択される 0～2 個のヘテロ原子（複数可）を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族環、芳香族複素環もしくは複素環であるか、または N、O 及び S の中から選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子（複数可）を有する 8～10 員の二環式複素環もしくは芳香族複素環であり、芳香族環、芳香族複素環、複素環式環または二環式環 A は、任意選択で、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)CZ_3$ 、 $-OR^4$ 、ハロゲン及び $=O$ からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されており、

Y は、存在しない、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NR^3-$ または $-CH(NH_2)-$ であり、

B は、存在しないか、または N、O 及び S の中から選択される 0～4 個のヘテロ原子（複数可）を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族環または芳香族複素環であり、芳香族環または芳香族複素環 B は、任意選択で、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)CZ_3$ 、 $-OR^4$ 、ハロゲン及び $=O$ からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されており、

30

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立して、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

Z はハロゲンであり、

R^5 は、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_4$ アルコキシである）、

またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩に関する。

【0015】

40

本発明の別の態様は、上記による化合物、及び少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤を含む、医薬組成物に関する。

【0016】

本発明の更なる態様は、薬剤として使用するため、がんの予防または治療に使用するため、ならびに神経変性疾患、精神疾患、運動ニューロン疾患、末梢神経障害、疼痛、神経炎症、アテローム性動脈硬化、高脂血症、心血管疾患、皮膚科関連疾患、自己免疫疾患、好ましくは、アルツハイマー病及びパーキンソン病の予防または治療に使用するための化合物に関する。

【0017】

本発明はまた、上記の化合物を製造するための中間体にも関する。中間体は、

50

(E) - 2 - { [(p - メトキシフェニル) メチル] アミノ } - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸、

エチル (E) - 2 - { [(p - メトキシフェニル) メチル] アミノ } - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエート、及び

エチル (E) - 2 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエートからなる群から選択される。

【0018】

本発明の化合物は有効なソルチリン阻害剤であり、高い親和性でソルチリンに結合する。ソルチリン阻害剤のソルチリンへの結合は、プログラニュリン (PGRN) などの他のリガンドのソルチリンへの結合を遮断するか、または少なくとも有意に阻害する。したがって、ソルチリン阻害剤は、そのようなリガンドとソルチリンの結合に関連する疾患、障害及び状態の治療に使用することができる。

10

【0019】

本実施形態は、更なる目的と共に、添付の図面と関連した以下の説明を参照することによって、最もよく理解されることができる。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1A】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図1B】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

20

【図1C】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図1D】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図1E】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図1F】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図1G】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

30

【図1H】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図1I】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図1J】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図1K】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図1L】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

40

【図1M】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図1N】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図1O】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図1P】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図1Q】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物の

50

ソルチリンへの結合を示す。

【図 1 R】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ（FPA）を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図 1 S】ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ（FPA）を使用した、化合物のソルチリンへの結合を示す。

【図 2 A】ソルチリンを標的とする小分子を使用した、プログラニューリン誘導性の二代スフィア形成の減少を示す。

【図 2 B】ソルチリンを標的とする小分子を使用した、プログラニューリン誘導性の二代スフィア形成の減少を示す。

【図 2 C】ソルチリンを標的とする小分子を使用した、プログラニューリン誘導性の二代スフィア形成の減少を示す。

10

【図 2 D】ソルチリンを標的とする小分子を使用した、プログラニューリン誘導性の二代スフィア形成の減少を示す。

【図 3 A】参照化合物 RC3 が、ソルチリン阻害剤 SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51 及び SI62 とは異なり、スフィア形成に対してアゴニスト特性を有することを示す。

【図 3 B】参照化合物 RC3 が、ソルチリン阻害剤 SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51 及び SI62 とは異なり、スフィア形成に対してアゴニスト特性を有することを示す。

【図 3 C】参照化合物 RC3 が、ソルチリン阻害剤 SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51 及び SI62 とは異なり、スフィア形成に対してアゴニスト特性を有することを示す。

20

【図 3 D】参照化合物 RC3 が、ソルチリン阻害剤 SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51 及び SI62 とは異なり、スフィア形成に対してアゴニスト特性を有することを示す。

【図 3 E】参照化合物 RC3 が、ソルチリン阻害剤 SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51 及び SI62 とは異なり、スフィア形成に対してアゴニスト特性を有することを示す。

【図 3 F】参照化合物 RC3 が、ソルチリン阻害剤 SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51 及び SI62 とは異なり、スフィア形成に対してアゴニスト特性を有することを示す。

30

【図 3 G】参照化合物 RC3 が、ソルチリン阻害剤 SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51 及び SI62 とは異なり、スフィア形成に対してアゴニスト特性を有することを示す。

【図 3 H】参照化合物 RC3 が、ソルチリン阻害剤 SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51 及び SI62 とは異なり、スフィア形成に対してアゴニスト特性を有することを示す。

【図 3 I】参照化合物 RC3 が、ソルチリン阻害剤 SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51 及び SI62 とは異なり、スフィア形成に対してアゴニスト特性を有することを示す。

40

【図 4 A】参照化合物 RC3、ならびにソルチリン阻害剤 SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51 及び SI51 に曝露されたときの細胞の生存率を示す。

【図 4 B】参照化合物 RC3、ならびにソルチリン阻害剤 SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51 及び SI51 に曝露されたときの細胞の生存率を示す。

【図 4 C】参照化合物 RC3、ならびにソルチリン阻害剤 SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51 及び SI51 に曝露されたときの細胞の生存率を示す。

【図 4 D】参照化合物 RC3、ならびにソルチリン阻害剤 SI1、SI5、SI8、SI

50

25、SI32、SI39、SI51及びSI51に曝露されたときの細胞の生存率を示す。

【図4E】参照化合物RC3、ならびにソルチリン阻害剤SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51及びSI51に曝露されたときの細胞の生存率を示す。

【図4F】参照化合物RC3、ならびにソルチリン阻害剤SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51及びSI51に曝露されたときの細胞の生存率を示す。

【図4G】参照化合物RC3、ならびにソルチリン阻害剤SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51及びSI51に曝露されたときの細胞の生存率を示す。

【図4H】参照化合物RC3、ならびにソルチリン阻害剤SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51及びSI51に曝露されたときの細胞の生存率を示す。

【図4I】参照化合物RC3、ならびにソルチリン阻害剤SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51及びSI51に曝露されたときの細胞の生存率を示す。

【図5】ソルチリン阻害剤SI5が、結腸癌細胞スフィア（SC）形成を減少させたことを示す。

【図6】ソルチリン阻害剤SI62が、黒色腫瘍細胞スフィア（MeLS）形成を減少させたことを示す。

【図7】参照化合物RC3が、MDA-MB231 in vivo異種移植モデルにおいて肺転移を誘発することを示す。

【図8】ソルチリン阻害剤SI5が、MDA-MB231 in vivo異種移植モデルにおいて肺転移を誘発しないことを示す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明は概ね、ソルチリン阻害剤及びその使用に関する。

【0022】

本発明のソルチリン阻害剤は、ソルチリンに結合することができ、プログラニュリン（PGRN）などの他のリガンドのソルチリンへの結合を遮断するか、または少なくとも有意に阻害する。したがって、ソルチリン阻害剤は、ソルチリン活性に関連する疾患、障害及び状態の治療に使用することができる。

【0023】

ソルチリン阻害剤は当技術分野で公知である。WO2014/114779及びBioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2014, 24:177-180は、AF38469としても公知のN-（6-メチル-ピリジン-2-イル）-5-トリフルオロメチル-フタルアミド酸を含む、構造的に無関係なN-置換-5-置換フタル酸を開示している。AF38469は、文献において、ソルチリンへの結合について330 nMのIC50値が報告されている。Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2020, 30:127403では、PGRNとソルチリンの結合を破壊する2つの一連の阻害剤が開示されている。最適化された最良の化合物は、20~90 nMのIC50値を報告している。

【0024】

本発明のソルチリン阻害剤は、とりわけ、そのような飽和脂肪族部分の代わりに不飽和脂肪族部分を有する点で、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2020, 30:127403に開示される最適化化合物とは異なる。本明細書に提示される実験データは、飽和脂肪族部分から不飽和脂肪族部分に移行する2つのソルチリン阻害剤を比較すると、ソルチリン阻害剤の結合親和性が予想外に増加する（IC50値が低下する）可能性があることを示している。

10

20

30

40

50

【0025】

更に、AF38469（本明細書では、RC3と称する）は、単独で使った場合、すなわち、PGRNと組み合わせしていない場合、ソルチリンアゴニスト特性を有していた。これらのアゴニスト特性により、*in vitro*でがん幹細胞（スフィア）形成が増加し、*in vivo*で肺転移が誘導された。本発明のソルチリン阻害剤は、AF38469のこれらのアゴニスト特性を有さず、単独で使った場合、スフィア形成を増加させず、むしろ、スフィア形成を減少させるソルチリンアンタゴニスト特性を有する。

【0026】

定義

以下の略語が、本明細書で使われる。

10

ACN アセトニトリル

ADP アデノシン二リン酸

ALS 筋萎縮性側索硬化症

ALS-FTD 前頭側頭型認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症

AP1 アダプタータンパク質1

AP2 アダプタータンパク質2

APOE アポリポタンパク質E

APP アミロイド前駆体タンパク質

AZQ ジアジクオン

BACE1 β セクレターゼ1

20

BCNU カルムスチン

BINAP 2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル

Br 臭素

bs ブロードシグナル

BSA ウシ血清アルブミン

CaCl₂ 塩化カルシウム

CCNU ロムスチン

CD₃OD テトラジュウテロメタノール

CHO チャイニーズハムスター卵巣

Cl 塩素

30

CO₂ 二酸化炭素

d 二重線

dd 二重線の二重線

DCM ジクロロメタン

DIPEA N, N-ジイソピルエチルアミン

DMF ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

DMSO-d₆ ヘキサジュウテロジメチルスルホキシド

EGF 上皮成長因子

EtOH エタノール

40

F フッ素

FITC イソチオシアン酸フルオレセイン

FTD 前頭側頭型認知症

FPA 蛍光偏光結合アッセイ

g/mg グラム／ミリグラム

GGA ゴルジ体局在性、 γ -ear含有、ADPリボース化因子

¹H NMR プロトン核磁気共鳴

h 時間

H₂ 水素ガス

HATU ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム 50

HEPES 4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジンエタンスルホン酸
 His6-tag ヘキサヒスチジンタグ
 H₂O 水
 HCl 塩酸
 HOBt ヒドロキシベンゾトリアゾール
 HPLC 高速液体クロマトグラフィー
 Hz / MHz ヘルツ / メガヘルツ
 I ヨウ素
 IC₅₀ 半数阻害濃度
 IC1-3 中間体化合物1-3
 IMAC 固定化金属イオンアフィニティクロマトグラフィー
 K₂CO₃ 炭酸カリウム
 LC 液体クロマトグラフィー
 LCMS 液体クロマトグラフィー質量分析
 LDL 低密度リポタンパク質
 m 多重線
 M / mM / μM モル / ミリモル / マイクロモル
 M⁺ 正電荷分子質量関連イオン
 MeCN アセトニトリル
 MeOH メタノール
 MeCCNU セムスチン
 ml / mL / μl / μL ミリリットル / マイクロリットル
 mm / μm ミリメートル / マイクロメートル
 MMA 単肢筋萎縮症
 MNU N-ニトロソ-N-メチル尿素
 mol / mmol モル / ミリモル
 MSD 質量検出
 MTBE メチルtert-ブチルエーテル
 N 窒素
 nm ナノメートル
 NaBH₄ 水素化ホウ素ナトリウム
 NaCl 塩化ナトリウム
 NaHCO₃ 炭酸水素ナトリウム
 NH₄Cl 塩化アンモニウム
 NOD 非肥満糖尿病
 NTR3 ニューロテンシン受容体3
 NTRK1 神経栄養受容体チロシンキナーゼ1
 NTRK2 神経栄養受容体チロシンキナーゼ2
 NTRK3 神経栄養受容体チロシンキナーゼ3
 O 酸素
 O₂ 酸素ガス
 Pd / C パラジウム炭素
 Pd(OAc)₂ 酢酸パラジウム(II)
 p75NTR p75ニューロトロフィン受容体
 PBP 進行性球麻痺
 PBS リン酸緩衝生理食塩水
 PCSK9 プロタンパク質転換酵素サブチリシン / ケキシン9型
 PLS 原発性側索硬化症
 PMA 進行性筋萎縮症
 PRGN プログラニューリン

10

20

30

40

50

Pro-BDNF プロ脳由来神経栄養因子

Pro-NGF プロ神経成長因子

P/S ペニシリン／ストレプトマイシン

PTSA p-トルエンスルホン酸

RC1-3 参照化合物1-3

RP-HPLC 逆相高速液体クロマトグラフィー

q 四重線

s 一重線

S 硫黄

SCID 重症複合免疫不全症

SEM-CL 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド

SFC 超臨界流体クロマトグラフィー

SI1-48 ソルチリン阻害剤1-48

SMA 脊髄性筋萎縮症

sSORT1 分泌型または可溶性ソルチリン

t 三重線

T₃P n-プロパンホスホン酸無水物

TGN トランスゴルジネットワーク

THF テトラヒドロフラン

Ti(OEt)₄ チタン(IV)エトキシド

TLC 薄層クロマトグラフィー

Trk受容体 チロシンキナーゼ受容体

UPLC 超高速液体クロマトグラフィー

VLDL 超低密度リポタンパク質

Vps10p 液胞タンパク質局在化10タンパク質

【0027】

本明細書で使用する場合、「C₁~C₄アルキル」という用語には、メチル(-CH₃)、エチル(-CH₂CH₃)、プロピル(-CH₂CH₂CH₃)、イソプロピル(-CH(CH₃)₂)、ブチル(-CH₂CH₂CH₂CH₃)、sec-ブチル(-CH(CH₃)(CH₂CH₃))、イソブチル(-CH₂CH(CH₃)₂)、及びtert-ブチル(-C(CH₃)₃)が含まれる。

【0028】

本明細書で使用する場合、「C₁~C₄アルコキシ」という用語には、メトキシ(-OCH₃)、エトキシ(-OCH₂CH₃)、プロポキシ(-OCH₂CH₂CH₃)、イソプロポキシ(-OCH(CH₃)₂)、ブトキシ(-OCH₂CH₂CH₂CH₃)、sec-ブトキシ(-OCH(CH₃)(CH₂CH₃))、イソブトキシ(-OCH₂CH(CH₃)₂)、及びtert-ブトキシ(-OC(CH₃)₃)が含まれる。

【0029】

本明細書に使用する場合、「ハロゲン」という用語には、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)、及びヨウ素(I)が含まれる。特定の実施形態では、本明細書で使用する場合、ハロゲンには、F、Cl及びBrが含まれる。

【0030】

本明細書で使用する場合、「ヘテロ原子」という用語は、環構造内の炭素原子を置換する非炭素原子に関する。本発明によれば、ヘテロ原子は、窒素(N)、酸素(O)及び硫黄(S)の中から選択される。特定の実施形態では、ヘテロ原子は、N及びOの中から選択される。好ましい実施形態では、ヘテロ原子はNである。

【0031】

本明細書で使用する場合、「ソルチリン」という用語は、シグナルペプチド、プロペプチド、Vps10pドメイン、10CCドメイン、膜貫通ドメイン及び大きな細胞質側末端を含み、配列番号1に記載のアミノ酸配列を有する、完全長ソルチリン(未成熟ソルチ

10

20

30

40

50

リンとも称される)を指し得るか、またはV p s 1 0 pドメイン、1 0 C Cドメイン、膜貫通ドメイン及び大きな細胞質側末端を含み、配列番号2に記載のアミノ酸配列を有する、成熟ソルチリン、もしくはその天然に存在する断片、相同体もしくは変異体を指してもよい。本明細書で使用する場合、ソルチリンはまた、膜貫通ドメイン及び大きな細胞質側末端を欠く、分泌型または可溶性ソルチリン(s S O R T 1)も包含する。ソルチリンは、プログラニュリン(P G R N)と相互作用し、ソルチリン/P G R N複合体を形成できることが理解されている。

【0032】

本明細書で使用する場合、「プログラニュリン」または「P G R N」という用語は、593アミノ酸長(配列番号3)及び68.5 k D aのタンパク質である。プログラニュリンは、グラニュリンの前駆体タンパク質である。プログラニュリンの切断により、グラニュリンA、グラニュリンB、グラニュリンCなどと称される、様々な小さな活性切断生成物が生成される。

10

【0033】

本明細書で使用する場合、「ソルチリンアンタゴニスト」または「ソルチリン阻害剤」という用語は、ソルチリン分子へのP G R N結合、及びソルチリンとP G R Nの間の複合体の形成を阻止するかもしくは少なくとも阻害することを妨害するか、遮断するか、または他の方法でその効果を減弱させる化合物を指す。本明細書に開示される式Iの化合物は、ソルチリンに結合することによってソルチリンアンタゴニストまたは阻害剤として作用する。

20

【0034】

本明細書で使用する場合、「エナンチオマー」という用語は、互いに鏡像であり、重ね合わせることができない(同一ではない)2つの立体異性体の1つである。化合物中の単一のキラル原子または同様の構造的特徴により、その化合物は重ね合わせることができない2つの可能な構造を持ち、それぞれがもう一方の鏡像になる。化合物の試料は、検出限界内で1つのキラリティーのみを持つ分子を含む場合、エナンチオピュアまたは鏡像異性的に純粋であるとみなされる。

【0035】

本明細書で使用する場合、「ラセミ体」または「ラセミ混合物」という用語は、キラル分子の両方のエナンチオマーを等量有する混合物である。

30

【0036】

本明細書で使用する場合、「ジアステレオマー」という用語は、鏡像として関連せず、エナンチオマーではない立体異性体を指す。互いの鏡像であり、重ね合わせることができないエナンチオマーとは異なり、ジアステレオマーは鏡像ではない。ジアステレオマーは、2つ以上の立体中心を持ち、異なる物理的特性及び反応性を持つ。

【0037】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物が形成することができる、治療的に活性な非毒性の酸付加塩及び塩基付加塩の形態を含む。塩基性の性質を有する化合物は、塩基形態を適切な酸で処理することによって、薬学的に許容される酸付加塩に変換することができる。酸の例としては、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、硫酸、リン酸などの無機酸；及びギ酸、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、グリコール酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモ酸、安息香酸、アスコルビン酸などの有機酸が挙げられる。酸性の性質を有する化合物は、酸形態を適切な塩基で処理することによって、薬学的に許容される塩基付加塩に変換することができる。適切な塩基付加塩の形態は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、ならびに、例えば、アンモニア、アルキルアミン、ベンザチンなどの薬学的に許容されるアミン、ならびに例えば、アルギニン及びリジンなどのアミノ酸との塩である。本明細書で使用する場合、「付加塩」という用語はまた、化合物、及びその塩が形成できる溶媒和物、例えば、

40

50

水和物、アルコールなども含む。

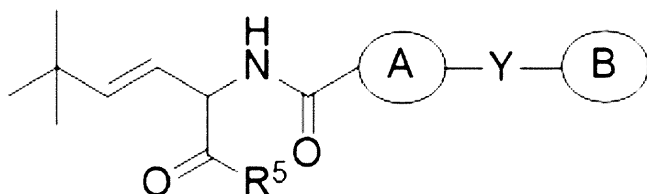
【0038】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」という用語は、身体内の化学的または酵素的変換によって活性化され、活性薬物の放出をもたらす、親薬物分子の生物学的に不活性な誘導体を指す。特定の実施形態では、本発明の化合物またはソルチリン阻害剤のプロドラッグは、短鎖エステル含有プロドラッグ、好ましくは、化合物またはソルチリン阻害剤のC1～C4エステルプロドラッグである。

【0039】

本発明の態様は、以下の式Iの化合物

【化2】



(I)

(式中、

Aは、N、O及びSの中から選択される0～2個のヘテロ原子（複数可）を有する5員もしくは6員の芳香族環、芳香族複素環もしくは複素環であるか、またはN、O及びSの中から選択される1もしくは2個のヘテロ原子（複数可）を有する8～10員の二環式複素環もしくは芳香族複素環であり、芳香族環、芳香族複素環、複素環式環または二環式環Aは、任意選択で、C₁～C₄アルキル、-NR¹R²、-C(O)CZ₃、-OR⁴、ハロゲン及び=Oからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されており、

20

Yは、存在しない、-O-、-OCH₂-、-CH₂-、-NR³-、または-CH(NH₂)-であり、

Bは、存在しないか、またはN、O及びSの中から選択される0～4個のヘテロ原子（複数可）を有する5員もしくは6員の芳香族環または芳香族複素環であり、芳香族環または芳香族複素環Bは、任意選択で、C₁～C₄アルキル、-NR¹R²、-C(O)CZ₃、-OR⁴、ハロゲン及び=Oからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されており、

30

R¹、R²、R³及びR⁴は、独立して、水素またはC₁～C₄アルキルであり、

Zはハロゲンであり、

R⁵は、ヒドロキシルまたはC₁～C₄アルコキシである）、

またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩に関する。

【0040】

特定の実施形態は、上記の式Iの化合物、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、もしくはその薬学的に許容される塩に関する。

40

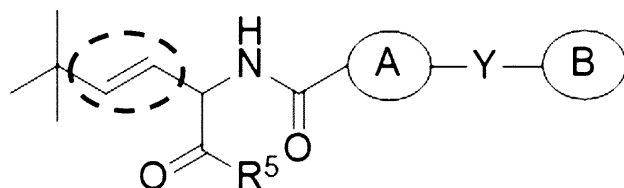
【0041】

式Iの化合物は、高い親和性（nM範囲のIC₅₀値）でソルチリンに結合することができる。したがって、式Iの化合物は、ソルチリン阻害剤として適している。本発明のこれらのソルチリン阻害剤は、PGRNなどの他のリガンドのソルチリンへの結合を遮断するか、少なくとも有意に阻害することができる。したがって、ソルチリン阻害剤は、PGRN-ソルチリン系、またはソルチリンと他のリガンドとの間の相互作用に関連する疾患、障害、及び状態の治療に使用することができる。実際、不飽和脂肪族部分（以下の式Iの閉じた環を参照）を有する本発明のソルチリン阻害剤は、飽和脂肪族部分を有する最適化された参照化合物と比較して、ソルチリンに対してより高い結合親和性を有する（B

50

inorganic & Medicinal Chemistry Letters 2020 30:127403)。

【化3】



(I I)

10

【0042】

本発明のソルチリン阻害剤は更に、がん幹細胞（スフィア）の形成の減少に見られるような生物学的効果を有する。このようながん幹細胞は、一般に治療抵抗性で攻撃的ながん細胞の集団であり、生存するか、または従来の化学療法を回避する可能性がある。このようながん幹細胞は、化学療法に耐性のある新たな腫瘍を分散させる可能性がある。したがって、がん幹細胞の存在は一般にがんの再発及び転移を引き起こし、それによって、治療の失敗につながる。これは、一般的にこのような攻撃的ながん細胞を標的にする必要性があることを意味する。PGRNは、乳癌におけるがん幹細胞と肺転移の誘導において、500以上のサイトカインの中で最も効果的であることが以前に確認されている（Breast Cancer Research 2018 20:137）。更に、悪性度の高いがん細胞のサブグループは、PRGN及びソルチリンを共発現する（BMC Cancer 2021 21:185）。本発明のソルチリン阻害剤は、これらの影響を阻害することができる。

20

【0043】

Yは、上述のように、存在しない、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NR^3-$ 、または $-CH(NH_2)-$ である。本明細書で使用する場合、 $-OCH_2-$ は、 $-OCH_2-$ 及び $-CH_2O-$ を表す。したがって、本発明によれば、Yは、存在しない、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NR^3-$ 、または $-CH(NH_2)-$ である。

30

【0044】

一実施形態では、Aは、N及びOの中から選択される0～2個のヘテロ原子（複数可）を有する5員もしくは6員の芳香族環、芳香族複素環もしくは複素環であるか、またはN及びOの中から選択される1もしくは2個のヘテロ原子（複数可）を有する8～10員の二環式複素環もしくは芳香族複素環である。したがって、芳香族複素環、複素環式環または二環式環Aに現在好ましいヘテロ原子は、窒素原子及び／または酸素原子である。特定の実施形態では、Aは、0～2個の窒素原子（複数可）を有する5員もしくは6員の芳香族環、芳香族複素環もしくは複素環であるか、または1もしくは2個の窒素原子を有する8～10員の二環式複素環もしくは芳香族複素環である。この特定の実施形態では、芳香族複素環、複素環式環または二環式環Aのヘテロ原子は、いずれも窒素原子である。

40

【0045】

一実施形態では、Aは、N、O及びSの中から選択される、好ましくはN及びOの中から選択される、より好ましくはNである0～2個のヘテロ原子（複数可）を有する5員もしくは6員の芳香族環、芳香族複素環または複素環である。

【0046】

一実施形態では、Aは、N、O及びSの中から選択される、好ましくはN及びOの中から選択される、より好ましくはNである1～2個のヘテロ原子（複数可）を有する5員芳香族複素環または複素環である。特定の実施形態では、Aは、N、O及びSの中から選択される、好ましくはN及びOの中から選択される、より好ましくはNである1～2個のヘ

50

テロ原子（複数可）を有する5員芳香族複素環である。別の特定の実施形態では、Aは、N、O及びSの中から選択される、好ましくはN及びOの中から選択され、より好ましくはNである1～2個のヘテロ原子（複数可）を有する5員複素環である。

【0047】

別の実施形態では、Aは、N、O及びSの中から選択される、好ましくはN及びOの中から選択される、より好ましくはNである0～2個のヘテロ原子（複数可）を有する6員の芳香族環、芳香族複素環または複素環である。特定の実施形態では、Aは、6員芳香族環である。別の特定の実施形態では、Aは、ヘテロ原子（複数可）として1～2個のNを有する6員芳香族複素環である。更なる特定の実施形態では、Aは、N、O及びSの中から選択される、好ましくはN及びOの中から選択される、より好ましくはNである1～2個のヘテロ原子（複数可）を有する6員複素環である。

10

【0048】

一実施形態では、Aは、N、O及びSの中から選択される、好ましくはN及びOの中から選択される、より好ましくはNである1または2個のヘテロ原子（複数可）を有する8～10員の二環式複素環または芳香族複素環である。一実施形態では、Aは、N、O及びSの中から選択される、好ましくはN及びOの中から選択される、より好ましくはNである1または2個のヘテロ原子（複数可）を有する9員の二環式複素環または芳香族複素環である。特定の実施形態では、Aは、N、O及びSの中から選択される、好ましくはN及びOの中から選択される、より好ましくはNである1または2個のヘテロ原子（複数可）を有する9員二環式複素環である。別の特定の実施形態では、Aは、N、O及びSの中から選択される、好ましくはN及びOの中から選択される、より好ましくはNである1または2個のヘテロ原子（複数可）を有する9員芳香族複素環である。

20

【0049】

上記の実施形態では、環Aは、任意選択で、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)CZ_3$ 、 $-OR^4$ 、ハロゲン及び $=O$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【0050】

一実施形態では、Aは、N及びOの中から選択される、好ましくはNである0～2個のヘテロ原子（複数可）を有する5員もしくは6員の芳香族環、芳香族複素環もしくは複素環であるか、またはN及びOの中から選択される、好ましくはNである1もしくは2個のヘテロ原子（複数可）を有する9員の二環式複素環である。この実施形態では、芳香族環、芳香族複素環、複素環式環または二環式環Aは、任意選択で、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)CZ_3$ 、 $-OR^4$ 、ハロゲン及び $=O$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されている。

30

【0051】

一実施形態では、芳香族環、芳香族複素環、複素環または二環式環Aの任意の $C_1 \sim C_4$ アルキル置換基は、好ましくは、メチル、イソブチ及びtert-ブチルからなる群から独立して選択される。

【0052】

一実施形態では、 R^1 及び R^2 は、独立して、水素、メチル及びエチルからなる群から選択される。好ましい実施形態では、 R^1 及び R^2 は、独立して、水素及びメチルからなる群から選択される。特に好ましい実施形態では、 R^1 及び R^2 は、両方ともメチルである。

40

【0053】

好ましい実施形態では、芳香族環、芳香族複素環、複素環または二環式環Aは、任意選択で、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CZ_3$ 、ハロゲン、及び $=O$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されている。

【0054】

一実施形態では、Zは、F、Cl及びBrからなる群から選択される。特定の実施形態

50

では、Zは、FまたはClである。好ましい実施形態では、ZはFである。そのような好ましい実施形態では、芳香族環、芳香族複素環、複素環または二環式環Aは、任意選択で、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CF_3$ 、及びハロゲンからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されている。

【0055】

一実施形態では、環Aのハロゲン置換基は、好ましくは、F、Cl及びBrからなる群から選択される。特定の実施形態では、環Aのハロゲン置換基は、ClまたはBrである。そのような特定の実施形態では、芳香族環、芳香族複素環、複素環または二環式環Aは、任意選択で、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CZ_3$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されている。

10

【0056】

現在のところの好ましい実施形態では、芳香族環、芳香族複素環、複素環または二環式環Aは、任意選択で、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されている。

【0057】

前述したように、Yは、存在しない、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NR^3-$ 、または $-CH(NH_2)-$ である。存在しない場合、Yは、芳香族環、芳香族複素環、複素環もしくは二環式環Aと、存在する場合、芳香族環もしくは芳香族複素環Bとの間の直接結合または結合を表す。

20

【0058】

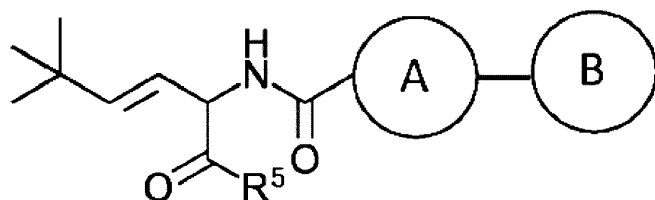
一実施形態では、 R^3 は、水素、メチル及びエチルからなる群から選択される。特定の実施形態では、 R^3 は、水素及びメチルからなる群から選択される。好ましい特定の実施形態では、 R^3 は水素である。

【0059】

特定の実施形態では、Yは、存在しない、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ もしくは $-CH(NH_2)-$ であるか、または好ましくは、Yは、存在しない、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ もしくは $-CH(NH_2)-$ である。別の特定の実施形態では、Yは、存在しないか、またはOである。好ましい実施形態では、Yは存在しない。したがって、そのような実施形態では、化合物は、以下の式II I

30

【化4】



40

(II I)

(式中、

Aは、N、O及びSの中から選択される0～2個のヘテロ原子（複数可）を有する5員もしくは6員の芳香族環、芳香族複素環もしくは複素環であるか、またはN、O及びSの中から選択される1もしくは2個のヘテロ原子（複数可）を有する8～10員の二環式複素環もしくは芳香族複素環であり、芳香族環、芳香族複素環、複素環式環または二環式環Aは、任意選択で、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)CZ_3$ 、 $-OR^4$ 、ハロゲン及び $=O$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており、

50

Bは、存在しないか、またはN、O及びSの中から選択される0～4個のヘテロ原子（

複数可)を有する5員もしくは6員の芳香族環または芳香族複素環であり、芳香族環または芳香族複素環Bは、任意選択で、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)CZ_3$ 、 $-OR^4$ 、ハロゲン及び $=O$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立して、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

Zはハロゲンであり、

R^5 は、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_4$ アルコキシである)によって表され、

またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩、例えば、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、もしくはその薬学的に許容される塩である。

10

【0060】

一実施形態では、Bは、存在しないか、またはN及びOの中から選択される0～4個のヘテロ原子(複数可)を有する5員もしくは6員の芳香族環、もしくは芳香族複素環である。したがって、芳香族複素環Bに現在のところの好ましいヘテロ原子は、窒素原子及び/または酸素原子である。特定の実施形態では、Bは、存在しないか、または0～4個の窒素原子(複数可)を有する5員もしくは6員の芳香族環、もしくは芳香族複素環である。この特定の実施形態では、芳香族複素環Bのヘテロ原子は、いずれも窒素原子である。これらの実施形態では、芳香族環または芳香族複素環Bは、任意選択で、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)CZ_3$ 、 $-OR^4$ 、ハロゲン及び $=O$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換される。

20

【0061】

一実施形態では、Bは、存在しない、N、O及びSの中から選択される、好ましくはN及びOの中から選択される、より好ましくはNである1～4個のヘテロ原子(複数可)を有する5員芳香族複素環であるか、またはヘテロ原子(複数可)として1～4個のNを含む6員芳香族環もしくは6員芳香族複素環である。この実施形態では、芳香族環または芳香族複素環Bは、任意選択で、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)CZ_3$ 、 $-OR^4$ 、ハロゲン及び $=O$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換される。

【0062】

一実施形態では、Bは、存在しない。

30

【0063】

別の実施形態では、Bは、6員芳香族環である。芳香族環Bは、任意選択で、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)CZ_3$ 、 $-OR^4$ 、ハロゲン及び $=O$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換される。

【0064】

更なる実施形態では、Bは、N、O及びSの中から選択される、好ましくはN及びOの中から選択される、より好ましくはNである1～4個のヘテロ原子(複数可)を有する5員または6員の芳香族複素環である。芳香族複素環Bは、任意選択で、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)CZ_3$ 、 $-OR^4$ 、ハロゲン及び $=O$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されている。

40

【0065】

一実施形態では、Bは、存在しないか、またはN、O及びSの中から選択される0～4個のヘテロ原子(複数可)を有する5員もしくは6員の芳香族環または芳香族複素環である。芳香族環または芳香族複素環Bは、任意選択で、 $-OR^4$ 及び $=O$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されている。一実施形態では、Bは、存在しないか、またはN及びOの中から選択される、好ましくはNである0～4個のヘテロ原子(複数可)を有する5員もしくは6員の芳香族環または芳香族複素環である。芳香族環または芳香族複素環Bは、任意選択で、 $-OR^4$ 及び $=O$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されている。

【0066】

50

一実施形態では、 R^4 は、水素、メチル及びエチルからなる群から選択される。したがって、そのような実施形態では、置換基 $-OR^4$ は、ヒドロキシル($-OH$)、メトキシ($-OCH_3$)及びエトキシ($-OCH_2CH_3$)からなる群から選択される。特定の実施形態では、 R^4 は、水素及びメチルからなる群から選択される。

【0067】

特定の実施形態では、芳香族環または芳香族複素環Bは、任意選択で、ヒドロキシル、メトキシまたは $=O$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換される。

【0068】

上述のように、 R^5 は、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_4$ アルコキシである。特定の実施形態では、 R^5 は、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_2$ アルコキシである、すなわち、 R^5 は、ヒドロキシル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される。好ましい特定の実施形態では、 R^5 はヒドロキシルである。

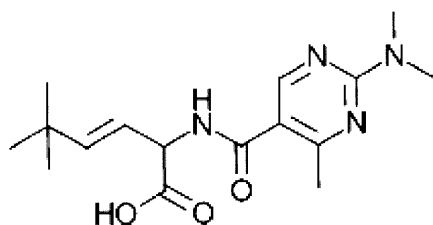
【0069】

一実施形態では、Aは、N、O及びSの中から選択される、好ましくはN及びOの中から選択される、より好ましくはNである0～2個のヘテロ原子(複数可)を有する5員または6員の芳香族環、芳香族複素環または複素環である。芳香族環、芳香族複素環または複素環Aは、任意選択で、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)CZ_3$ 、 $-OR^4$ 、ハロゲン及び $=O$ からなる群から独立して選択される、好ましくは、メチル、イソプロピル、イソブチル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)CF_3$ 、Cl及びBrからなる群から独立して選択される。1つ以上の置換基で置換されている。この実施形態では、Yは、存在しない、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、または $-CH(NH_2)-$ である。この実施形態では、Bは、存在しない、N、O及びSの中から選択される、好ましくはN及びOの中から選択される、より好ましくはNである0～4個のヘテロ原子(複数可)を有する6員芳香族環、または5員もしくは6員の芳香族複素環である。芳香族環または芳香族複素環Bは、任意選択で、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)CZ_3$ 、 $-OR^4$ 、ハロゲン及び $=O$ からなる群から独立して選択される、好ましくはヒドロキシル、メトキシ及び $=O$ からなる群から独立して選択される、1つ以上の置換基で置換されている。この実施形態では、 R^5 は、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_4$ アルコキシであり、好ましくはヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_2$ アルコキシであり、より好ましくはヒドロキシルである。

【0070】

現在のところの好ましい式Iの化合物には、以下の化合物：

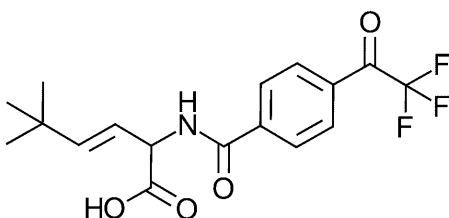
【化5】



40

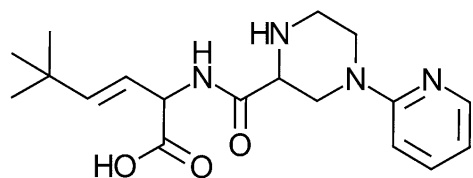
(E)-2-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(ソルチリン阻害剤1(SI1))

【化6】

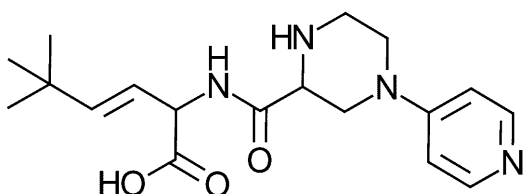


50

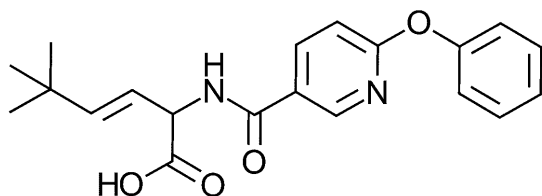
(E)-5,5-ジメチル-2-[p-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸 (S I 2)
【化 7】



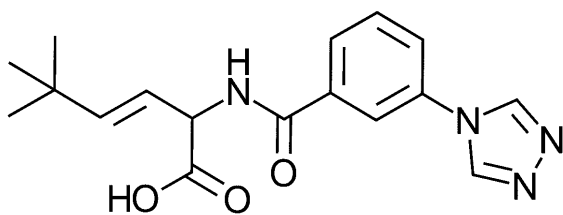
(E)-5,5-ジメチル-2-[4-(2-ピリジル)-2-ピペラジニルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸 (S I 3)
【化 8】



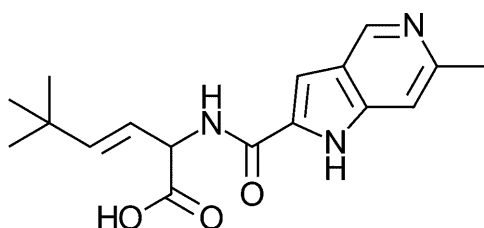
(E)-5,5-ジメチル-2-[4-(4-ピリジル)-2-ピペラジニルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸 (S I 4)
【化 9】



(E)-5,5-ジメチル-2-(6-フェノキシニコチノイルアミノ)-3-ヘキセン酸 (S I 5)
【化 10】



(E)-5,5-ジメチル-2-[m-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸 (S I 6)
【化 11】



(E)-5,5-ジメチル-2-(6-メチル-1H-1,5-ジアザインデン-2-イルカルボニルアミノ)-3-ヘキセン酸 (S I 7)

10

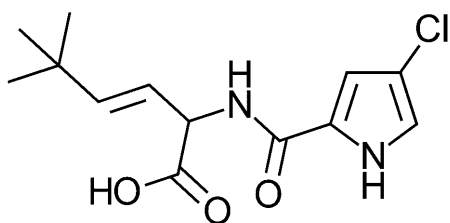
20

30

40

50

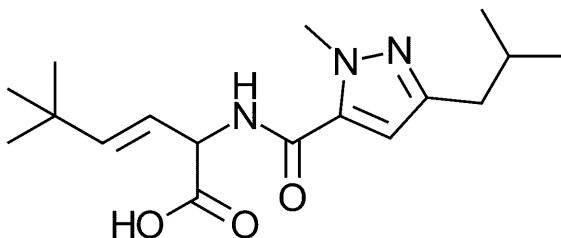
【化 1 2】



(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 8)

10

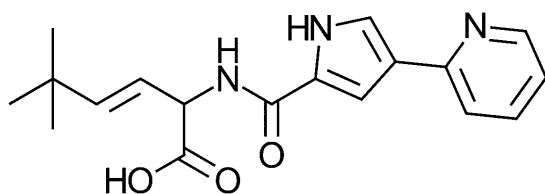
【化 1 3】



(E) - 2 - (3 - イソブチル - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 9)

20

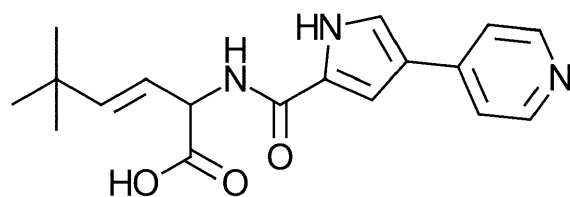
【化 1 4】



(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [4 - (2 - ピリジル) - 2 - ピロリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 1 0)

30

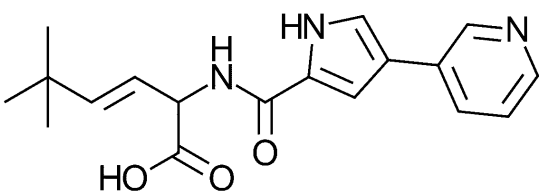
【化 1 5】



(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [4 - (4 - ピリジル) - 2 - ピロリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 1 1)

40

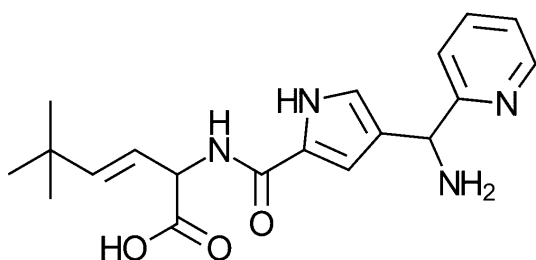
【化 1 6】



(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [4 - (3 - ピリジル) - 2 - ピロリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 1 2)

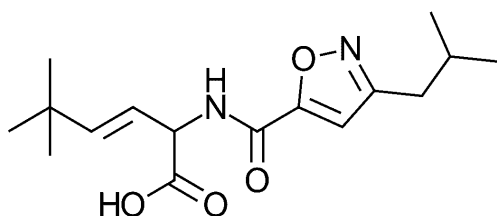
50

【化 1 7】



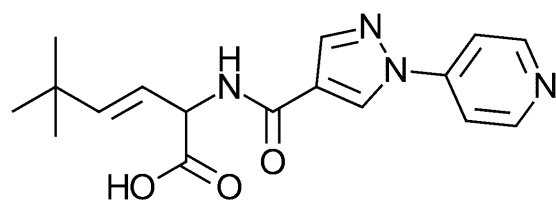
(E) - 2 - { 4 - [アミノ (2 - ピリジル) メチル] - 2 - ピロリルカルボニルアミノ } - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 1 3) 10

【化 1 8】



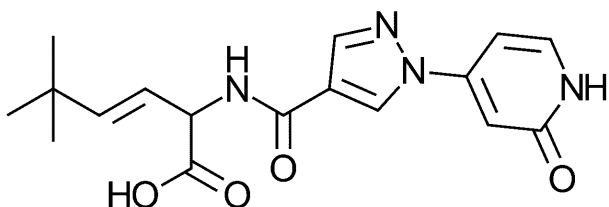
(E) - 2 - (3 - イソブチル - 5 - イソオキサゾリルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 1 4) 20

【化 1 9】



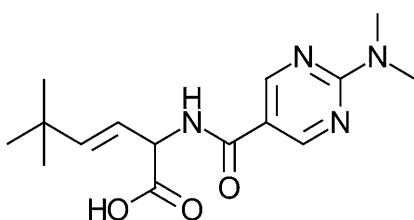
(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 1 5) 30

【化 2 0】



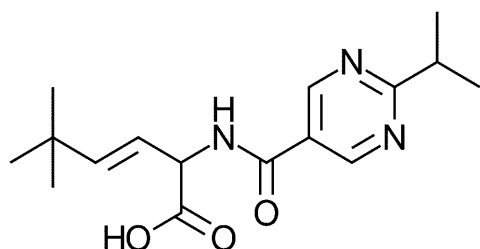
(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [1 - (2 - オキソ - 4 - ピリジル) - 4 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 1 6) 40

【化 2 1】



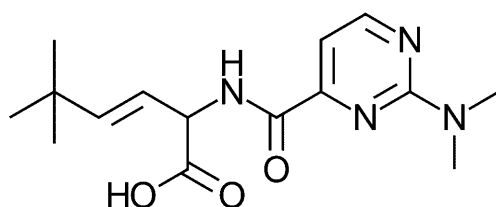
(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 1 7) 50

【化 2 2】



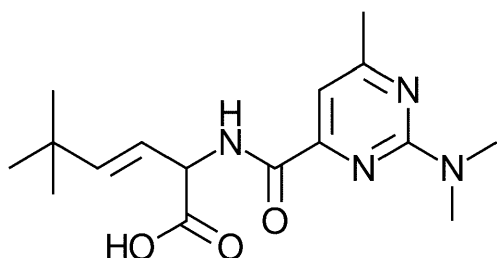
(E) - 2 - (2 - イソプロピル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジ
メチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 1 8) 10

【化 2 3】



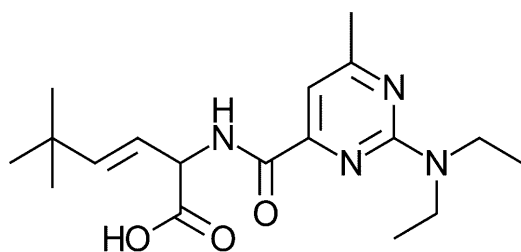
(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5 , 20
5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 1 9)

【化 2 4】



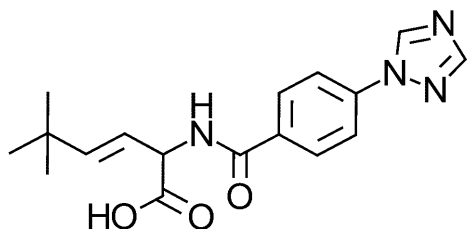
(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチル - 4 - ピリミジニルカルボニルア
ミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 2 0) 30

【化 2 5】



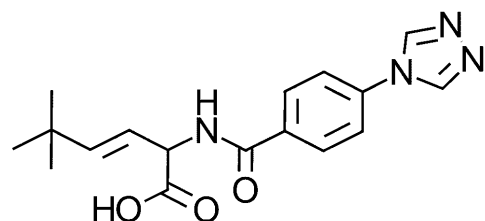
(E) - 2 - [2 - (ジエチルアミノ) - 6 - メチル - 4 - ピリミジニルカルボニルア
ミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 2 1) 40

【化 2 6】



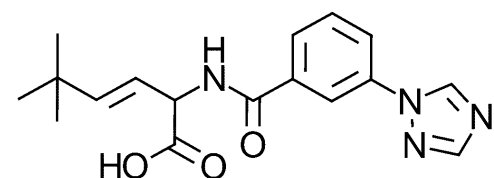
(E)-5,5-ジメチル-2-[p-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸 (S I 2 2) 10

【化 2 7】



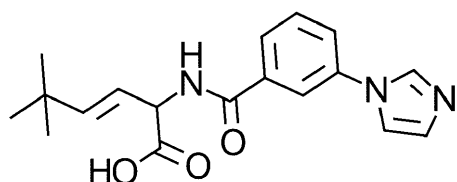
(E)-5,5-ジメチル-2-[p-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸 (S I 2 3) 20

【化 2 8】



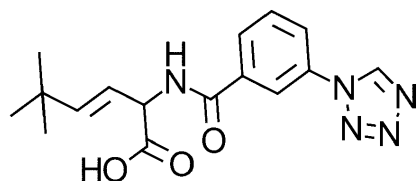
(E)-5,5-ジメチル-2-[m-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸 (S I 2 4) 30

【化 2 9】



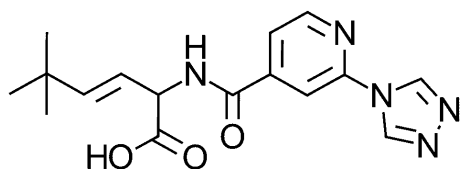
(E)-5,5-ジメチル-2-[m-(1-イミダゾリル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸 (S I 2 5) 40

【化 3 0】



(E)-5,5-ジメチル-2-[m-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸 (S I 2 6) 50

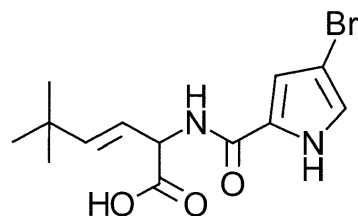
【化 3 1】



(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [2 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) イソニコチノイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 2 7)

【化 3 2】

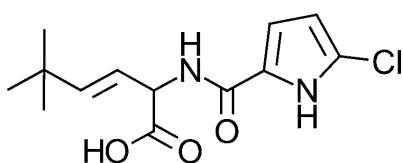
10



(E) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 2 8)

【化 3 3】

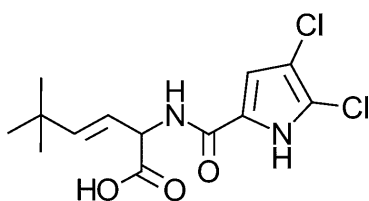
20



(E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 2 9)

【化 3 4】

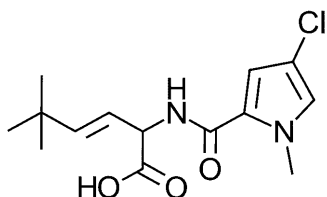
30



(E) - 2 - (4 , 5 - ジクロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 3 0)

【化 3 5】

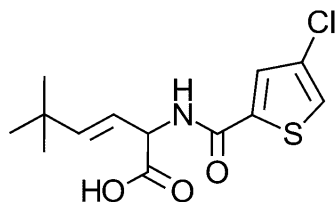
40



(E) - 2 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 3 1)

50

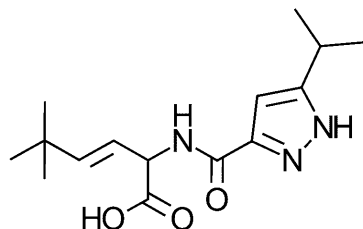
【化 3 6】



(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - エニルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 3 2)

10

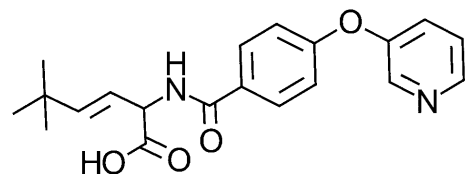
【化 3 7】



(E) - 2 - (5 - イソプロピル - 3 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 3 3)

20

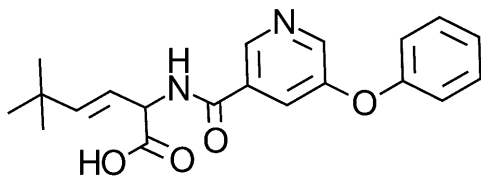
【化 3 8】



(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [p - (3 - ピリジルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 3 4)

30

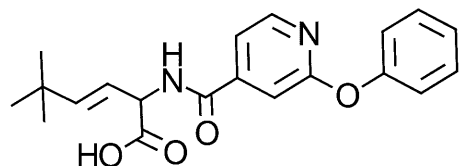
【化 3 9】



(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - (5 - フェノキシニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 3 5)

40

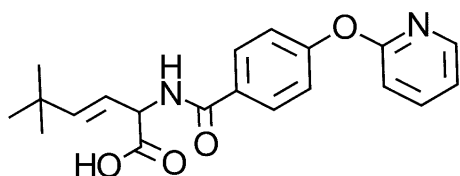
【化 4 0】



(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - (2 - フェノキシイソニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 3 6)

50

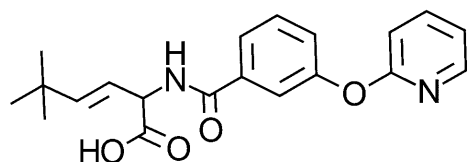
【化 4 1】



(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - ピリジルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 3 7)

【化 4 2】

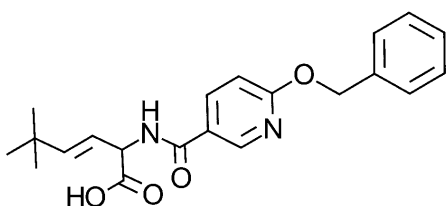
10



(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (2 - ピリジルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 3 8)

【化 4 3】

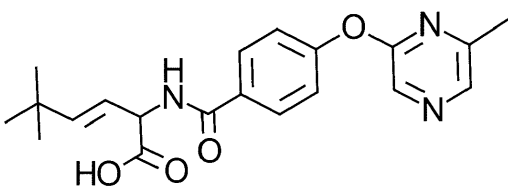
20



(E) - 2 - [6 - (ベンジルオキシ) ニコチノイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 3 9)

【化 4 4】

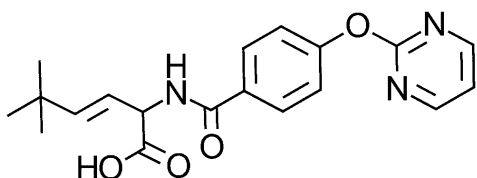
30



(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (6 - メチル - 2 - ピラジニルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 4 0)

【化 4 5】

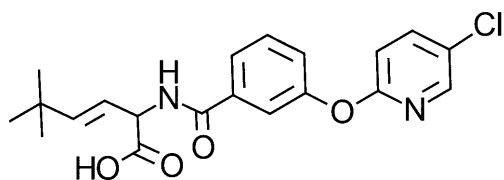
40



(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - ピリミジニルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 4 1)

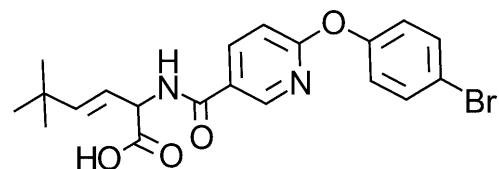
50

【化 4 6】



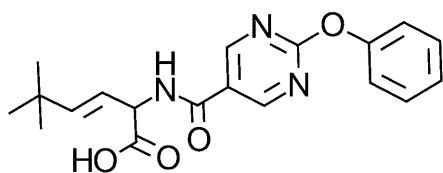
(E) - 2 - [m - (5 - クロロ - 2 - ピリジルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 4 2)

【化 4 7】



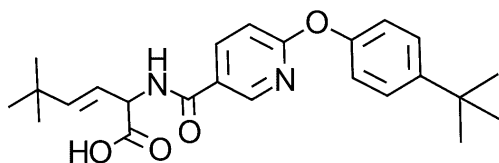
(E) - 2 - [6 - (p - ブロモフェノキシ) ニコチノイルアミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 4 3)

【化 4 8】



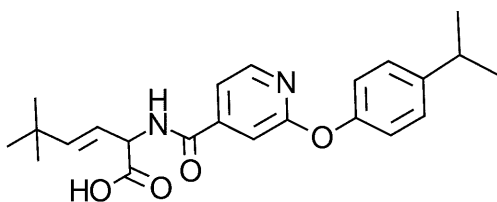
(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - (2 - フェノキシ - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 4 4)

【化 4 9】



(E) - 2 - { 6 - [p - (t e r t - ブチル) フェノキシ] ニコチノイルアミノ } - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 4 5)

【化 5 0】



(E) - 2 - [2 - (p - クメニルオキシ) イソニコチノイルアミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 4 6)

10

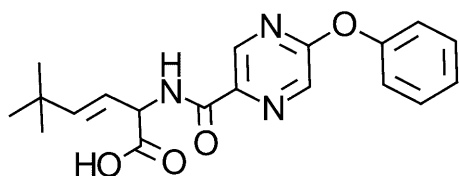
20

30

40

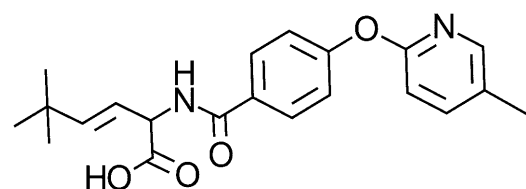
50

【化 5 1】



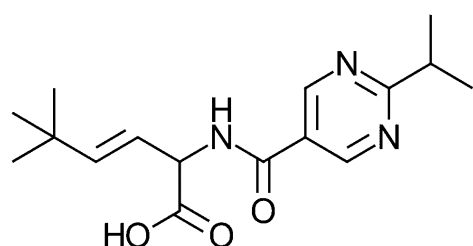
(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (5 - フェノキシ - 2 - ピラジニルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 4 7)

【化 5 2】



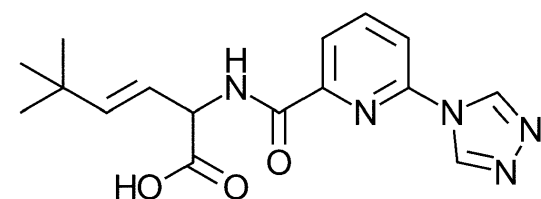
(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (5 - メチル - 2 - ピリジニルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 4 8)

【化 5 3】



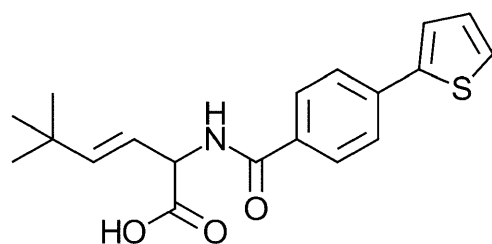
(E) - 2 - (2 - イソプロピル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 4 9)

【化 5 4】



(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - ピリジニルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 0)

【化 5 5】



(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - チエニル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 1)

10

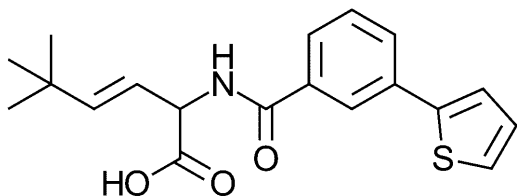
20

30

40

50

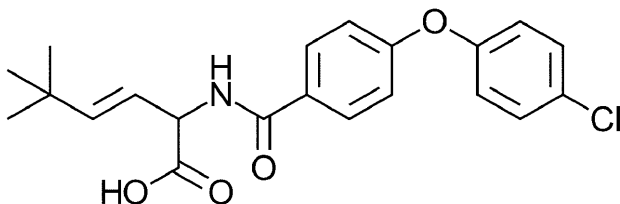
【化 5 6】



(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [m - (2 - チエニル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 2)

10

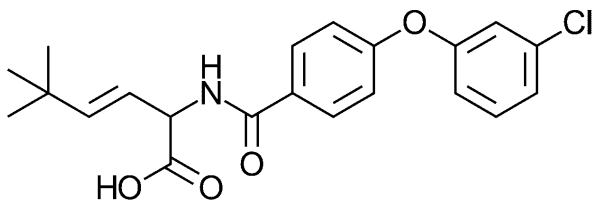
【化 5 7】



(E) - 2 - [p - (p - クロロフェノキシ) ベンゾイルアミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 3)

20

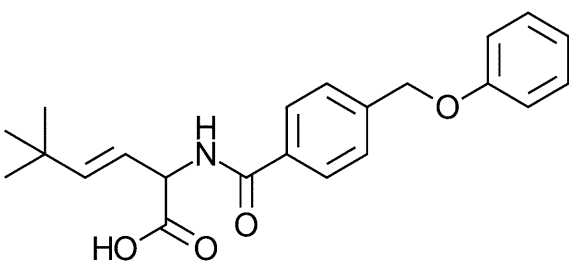
【化 5 8】



(E) - 2 - [p - (m - クロロフェノキシ) ベンゾイルアミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 4)

30

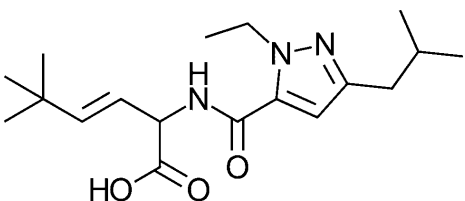
【化 5 9】



(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [p - (フェノキシメチル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 5)

40

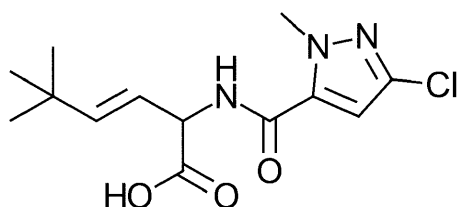
【化 6 0】



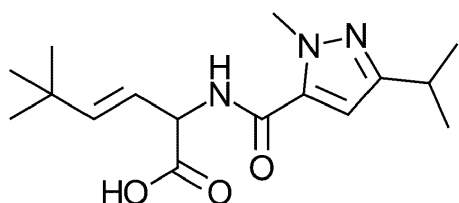
(E) - 2 - (1 - エチル - 3 - イソブチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5

50

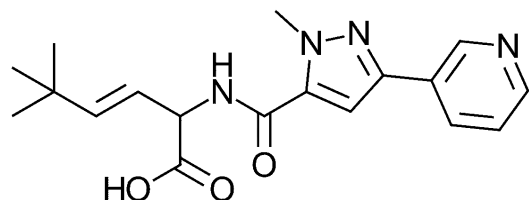
， 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 6)
【化 6 1】



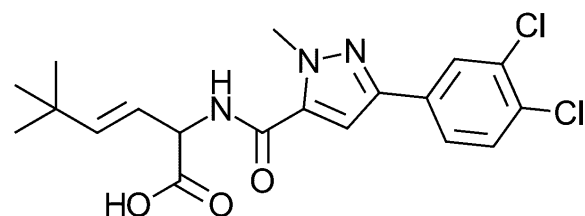
(E) - 2 - (3 - クロロ - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5 , 5 10
- ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 7)
【化 6 2】



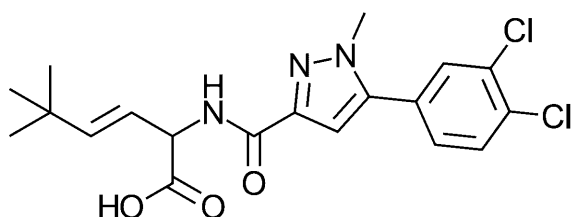
(E) - 2 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 20
5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 8)
【化 6 3】



(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [1 - メチル - 3 - (3 - ピリジル) - 5 - ピラゾリ 30
ルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 9)
【化 6 4】

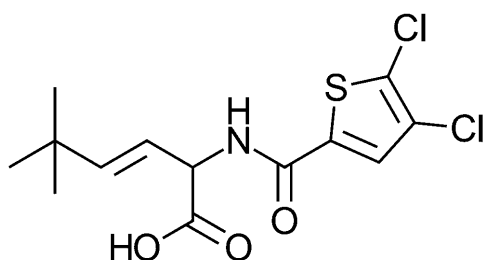


(E) - 2 - [3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカル 40
ボニルアミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 6 0)
【化 6 5】



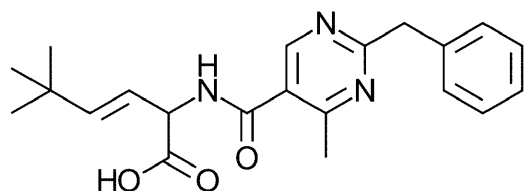
(E) - 2 - [5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - ピラゾリルカル 50

ボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 6 1)
【化 6 6】



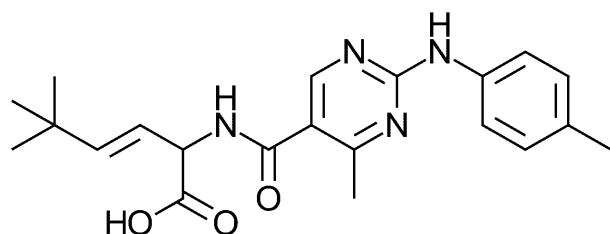
10

(E) - 2 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - チエニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘ
キセン酸 (S I 6 2)
【化 6 7】



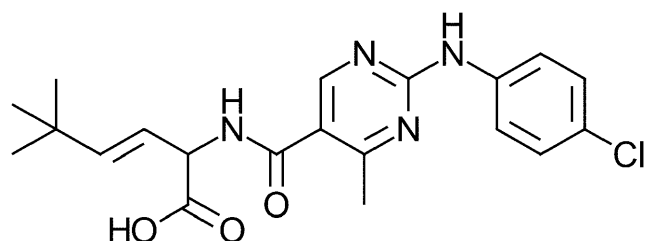
(E) - 2 - (2 - ベンジル - 4 - メチル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 5
, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 6 3)
【化 6 8】

20



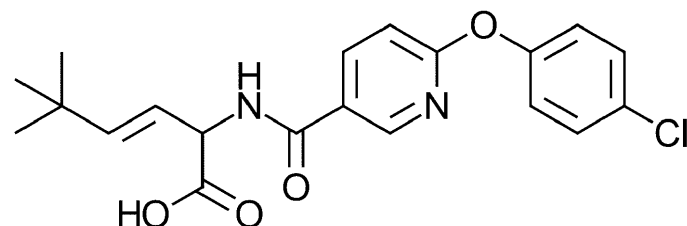
(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [4 - メチル - 2 - (p - トルイジノ) - 5 - ピリミ
ジニルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 6 4)
【化 6 9】

30



(E) - 2 - [2 - (p - クロロフェニルアミノ) - 4 - メチル - 5 - ピリミジニルカ
ルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 6 5)
【化 7 0】

40

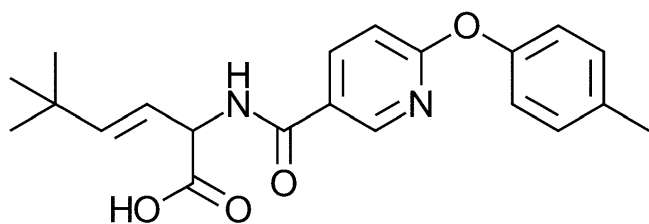


(E) - 2 - [6 - (p - クロロフェノキシ)ニコチノイルアミノ] - 5, 5 - ジメチ

50

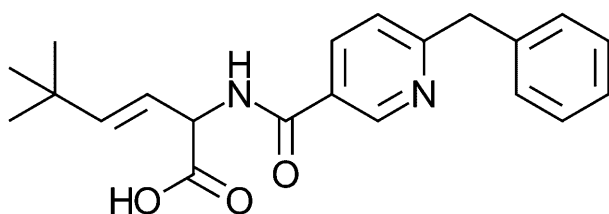
ル-3-ヘキセン酸 (S I 6 6)

【化 7 1】



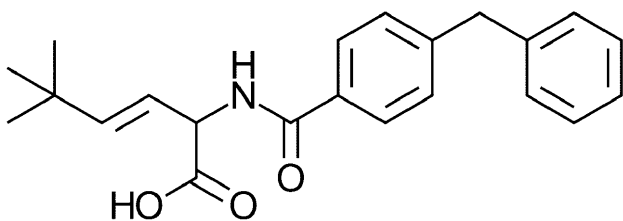
(E)-5,5-ジメチル-2-[6-(p-トリルオキシ)ニコチノイルアミノ]-3-ヘキセン酸 (S I 6 7)

【化 7 2】



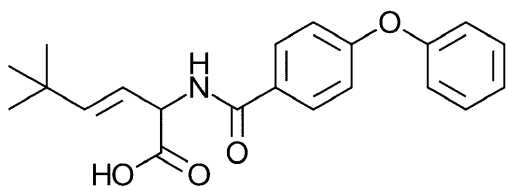
(E)-2-(6-ベンジルニコチノイルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸 (S I 6 8)

【化 7 3】



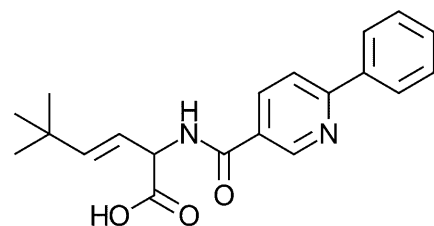
(E)-2-(p-ベンジルベンゾイルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸 (S I 6 9)

【化 7 4】



(E)-5,5-ジメチル-2-(p-フェノキシベンゾイルアミノ)-3-ヘキセン酸 (S I 7 0)

【化 7 5】



(E)-5,5-ジメチル-2-(6-フェニルニコチノイルアミノ)-3-ヘキセン酸 (S I 7 1)

10

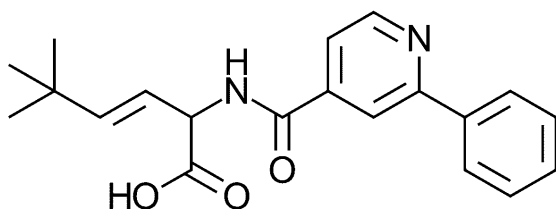
20

30

40

50

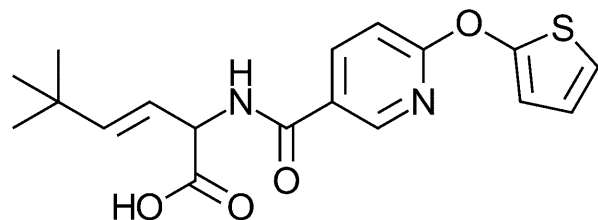
【化 7 6】



(E)-5,5-ジメチル-2-(2-フェニルイソニコチノイルアミノ)-3-ヘキセン酸 (S I 7 2)

10

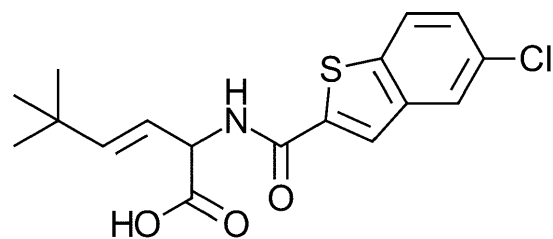
【化 7 7】



(E)-5,5-ジメチル-2-[6-(2-チエニルオキシ)ニコチノイルアミノ]-3-ヘキセン酸 (S I 7 3)

20

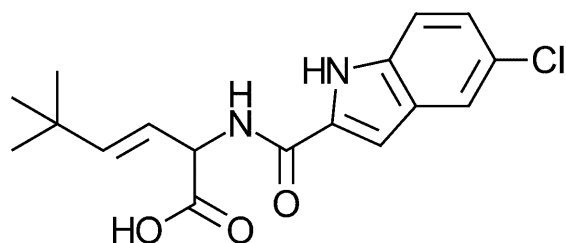
【化 7 8】



(E)-2-(5-クロロ-1-ベンゾチオフエン-2-イルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸 (S I 7 4)

30

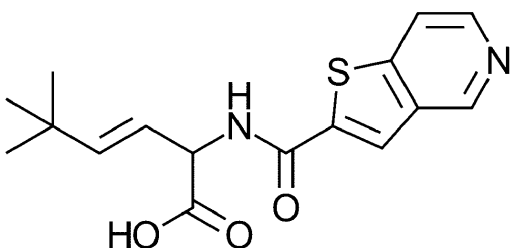
【化 7 9】



(E)-2-(5-クロロ-2-インドリルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸 (S I 7 5)

40

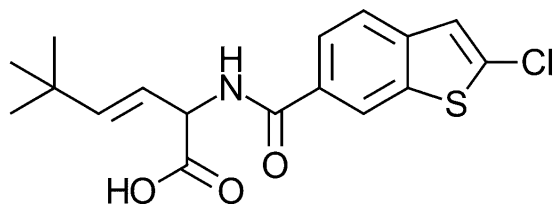
【化 8 0】



50

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (1 - チア - 5 - アザ - 2 - インデニルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 7 6)

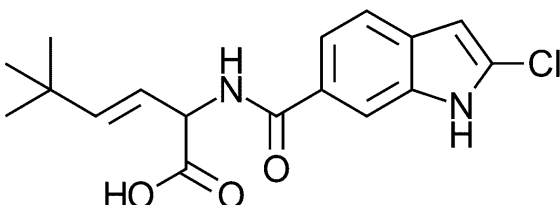
【化 8 1】



10

(E) - 2 - (2 - クロロ - 1 - ベンゾチオフェン - 6 - イルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 7 7)

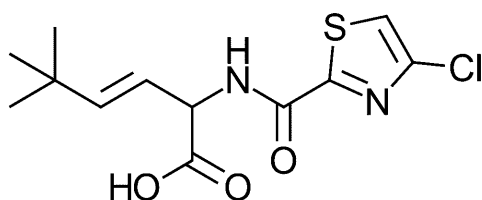
【化 8 2】



20

(E) - 2 - (2 - クロロ - 6 - インドリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 7 8)

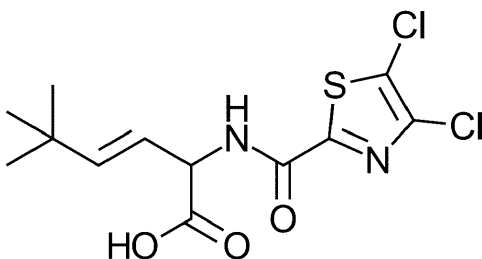
【化 8 3】



30

(E) - 2 - (4 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 7 9)

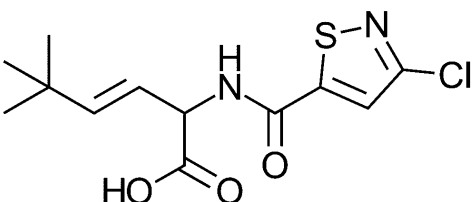
【化 8 4】



40

(E) - 2 - (4, 5 - ジクロロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 8 0)

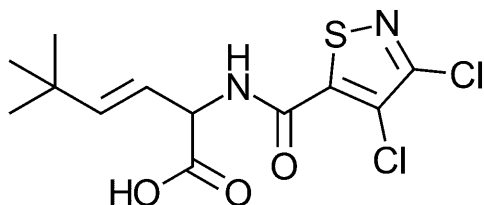
【化 8 5】



50

(E) - 2 - (3 - クロロ - 5 - イソチアゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 8 1)

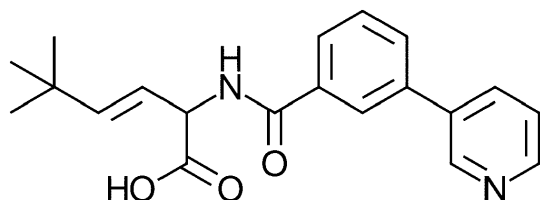
【化 8 6】



10

(E) - 2 - (3, 4 - ジクロロ - 5 - イソチアゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 8 2)

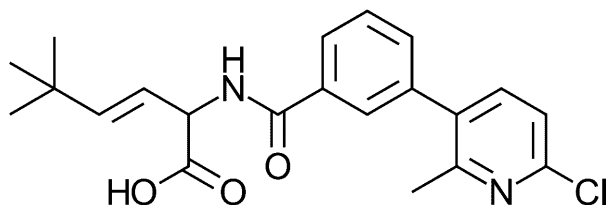
【化 8 7】



20

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (3 - ピリジル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 8 3)

【化 8 8】



30

(E) - 2 - [m - (6 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピリジル) ベンゾイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 8 4)

またはそれらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの薬学的に許容される塩、例えば、それらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、もしくはそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0 0 7 1】

特定の実施形態では、式 I の好ましい化合物には、以下の化合物：

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 1)、

40

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 2)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [4 - (2 - ピリジル) - 2 - ピペラジニルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 3)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [4 - (4 - ピリジル) - 2 - ピペラジニルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 4)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (6 - フェノキシニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 5)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 6)、

50

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (6 - メチル - 1 H - 1, 5 - ジアザインデン - 2 - イルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 7)、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 8)、

(E) - 2 - (3 - イソブチル - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 9)、

(E) - 2 - {4 - [アミノ (2 - ピリジル) メチル] - 2 - ピロリルカルボニルアミノ} - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 13)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [1 - (2 - オキソ - 4 - ピリジル) - 4 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 16)、

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 17)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 23)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 24)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 [m - (1 - イミダゾリル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 25)、

(E) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 28)、

(E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 29)、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 31)、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - チエニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 32)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (3 - ピリジルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 34)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (2 - フェノキシイソニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 36)、

(E) - 2 - [6 - (ベンジルオキシ) ニコチノイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 39)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - ピリミジニルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 41)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (2 - フェノキシ - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 44)、

(E) - 2 - (2 - イソプロピル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 49)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - チエニル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 51)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (2 - チエニル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 52)、

(E) - 2 - [p - (p - クロロフェノキシ) ベンゾイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 53)、

(E) - 2 - [p - (m - クロロフェノキシ) ベンゾイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 54)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (フェノキシメチル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 55)、

(E) - 2 - (1 - エチル - 3 - イソブチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 56)、

10

20

30

40

50

(E) - 2 - (3 - クロロ - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 7) 、

(E) - 2 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 8) 、

(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [1 - メチル - 3 - (3 - ピリジル) - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 9) 、

(E) - 2 - [5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 6 1) 、

(E) - 2 - (4 , 5 - ジクロロ - 2 - チエニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 6 2) 、

またはそれらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの薬学的に許容される塩、例えば、それらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、もしくはそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0072】

別の実施形態では、式 I の好ましい化合物には、以下の化合物：

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 1) 、

(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 2) 、

(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [4 - (2 - ピリジル) - 2 - ピペラジニルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 3) 、

(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [4 - (4 - ピリジル) - 2 - ピペラジニルカルボニルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 4) 、

(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - (6 - フェノキシニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 5) 、

(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [m - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 6) 、

(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - (6 - メチル - 1 H - 1 , 5 - ジアザインデン - 2 - イルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 7) 、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 8) 、

(E) - 2 - (3 - イソブチル - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 9) 、

またはそれらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの薬学的に許容される塩、例えば、それらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、もしくはそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0073】

好ましい特定の実施形態では、式 I の好ましい化合物には、以下の化合物：

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 1) 、

(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - (6 - フェノキシニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 5) 、

(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [m - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 6) 、

(E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - (6 - メチル - 1 H - 1 , 5 - ジアザインデン - 2 - イルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 7) 、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 8) 、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 2 3)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 2 4)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 [m - (1 - イミダゾリル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 2 5)、

(E) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 2 8)、

(E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 2 9)、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 3 1)、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - チエニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 3 2)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (3 - ピリジルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 3 4)、

(E) - 2 - [6 - (ベンジルオキシ) ニコチノイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 3 9)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (2 - フェノキシ - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 4 4)、

(E) - 2 - (2 - イソプロピル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 4 9)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - チエニル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 1)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (2 - チエニル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 2)、

(E) - 2 - [p - (p - クロロフェノキシ) ベンゾイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 3)、

(E) - 2 - [p - (m - クロロフェノキシ) ベンゾイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 4)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (フェノキシメチル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 5)、

(E) - 2 - (1 - エチル - 3 - イソブチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 6)、

(E) - 2 - (3 - クロロ - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 7)、

(E) - 2 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 8)、

(E) - 2 - [5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - ピラゾリルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 6 1)、

(E) - 2 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - チエニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 6 2)、

またはそれらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの薬学的に許容される塩、例えば、それらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、もしくはそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0074】

別の好ましい特定の実施形態では、式 I の好ましい化合物には、以下の化合物：

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 1)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (6 - フェノキシニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 5)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 6)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (6 - メチル - 1 H - 1, 5 - ジアザインデン - 2 - イルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 7)、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 8)、

またはそれらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの薬学的に許容される塩、例えば、それらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、もしくはそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

10

【0075】

より好ましい特定の実施形態では、式 I の好ましい化合物には、以下の化合物：

(E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 1)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (6 - フェノキシニコチノイルアミノ) - 3 - ヘキセン酸 (S I 5)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 6)、

20

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 8)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 24)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 [m - (1 - イミダゾリル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 25)、

(E) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 28)、

(E) - 2 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 31)、

30

(E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - チエニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 32)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (3 - ピリジルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 34)、

(E) - 2 - [6 - (ベンジルオキシ) ニコチノイルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 39)、

(E) - 2 - (2 - イソプロピル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 49)、

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - チエニル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 51)、

40

(E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (2 - チエニル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (S I 52)、

(E) - 2 - (3 - クロロ - 1 - メチル - 5 - ピラゾリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 57)、

(E) - 2 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - チエニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 62)、

またはそれらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの薬学的に許容される塩、例えば、それらのエナンチオマー、それらのジアステレオマー、それらのラセミ体、もしくはそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

50

【0076】

本発明の現在のところの好ましい化合物は、(E)-2-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(SI1)、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩、例えば、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、もしくはその薬学的に許容される塩である。

【0077】

本発明の別の現在のところの好ましい化合物は、(E)-5,5-ジメチル-2-(6-フェノキシニコチノイルアミノ)-3-ヘキセン酸(SI5)、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩、例えば、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、もしくはその薬学的に許容される塩である。

10

【0078】

本発明の更なる現在のところの好ましい化合物は、(E)-5,5-ジメチル-2-[m-(1-イミダゾリル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸(SI25)、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩、例えば、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、もしくはその薬学的に許容される塩である。

【0079】

本発明の別の好ましい化合物は、(E)-2-(4-クロロ-1-メチル-2-ピロリルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(SI31)、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩、例えば、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、もしくはその薬学的に許容される塩である。

20

【0080】

本発明の更なる好ましい化合物は、(E)-2-(4-クロロ-2-チエニルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(SI32)、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩、例えば、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、もしくはその薬学的に許容される塩である。

30

【0081】

本発明の更に別の好ましい本発明の化合物は、(E)-2-[6-(ベンゾイルオキシ)ニコチノイルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(SI39)、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩、例えば、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、もしくはその薬学的に許容される塩である。

【0082】

本発明の別の好ましい化合物は、(E)-5,5-ジメチル-2-[p-(2-チエニル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸(SI51)、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩、例えば、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、もしくはその薬学的に許容される塩である。

40

【0083】

本発明の更なる好ましい化合物は、(E)-5,5-ジメチル-2-[m-(2-チエニル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸(SI52)、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩、例えば、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、もしくはその薬学的に許容される塩である。

【0084】

本発明の更に別の好ましい化合物は、(E)-2-(4,5-ジクロロ-2-チエニル

50

アミノ}-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸 (S I 6 2)、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩、例えば、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、もしくはその薬学的に許容される塩である。

【0085】

本発明の化合物は、以下の実施例1～37に更に記載されるように、実施例1の工程1～3に開示されるように合成された中間体から製造することができる。本発明はまた、そのような中間体、すなわち、実施例1の化合物D、E及びF、ならびにその合成物も包含する。したがって、本発明はまた、式Iの化合物を製造するための中間体にも関する。

10

中間体は、
(E)-2-{[(p-メトキシフェニル)メチル]アミノ}-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸 (中間化合物1、I C 1)、

エチル (E)-2-{[(p-メトキシフェニル)メチル]アミノ}-5, 5-ジメチル-3-ヘキサノエート (I C 2)、及び

エチル (E)-2-アミノ-5, 5-ジメチル-3-ヘキサノエート (I C 3) からなる群から選択される。

【0086】

一実施形態では、中間体は、(E)-2-{[(p-メトキシフェニル)メチル]アミノ}-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸 (I C 1) である。I C 1は、2-tert-ブチル-エービニルボロン酸を乾燥ジクロロメタン中の4-メトキシベンジルアミンに添加し、続いて、グリオキシル酸一水和物を添加してI C 1を得ることによって製造することができる (実施例1の工程1)。

20

【0087】

別の実施形態では、中間体は、エチル (E)-2-{[(p-メトキシフェニル)メチル]アミノ}-5, 5-ジメチル-3-ヘキサノエート (I C 2) である。I C 2は、エタノール中のI C 1の懸濁液に硫酸を加えて、I C 2を得ることによって製造することができる (実施例1の工程2)。

【0088】

好ましい実施形態では、中間体は、エチル (E)-2-アミノ-5, 5-ジメチル-3-ヘキサノエート (I C 3) である。I C 3は、硝酸二アンモニウムセリウムを水に予め溶解させた溶液をアセトニトリル中のI C 2の溶液に添加して、I C 3を得ることによって製造することができる (実施例1の工程3)。

30

【0089】

本発明のソルチリン阻害剤は、高い親和性でソルチリンに結合することができる (図1のA～K、O～S、表1)。実際、本発明のソルチリン阻害剤は、不飽和脂肪族部分ではなく飽和脂肪族部分を有する最適化された参照化合物 (図1のL及びMのR C 1ならびにR C 2、ならびに表1) よりも高い結合親和性を有していた (式I Iの閉じた環を参照)。本発明のソルチリン阻害剤は更に、P G R Nなどの他のリガンドのソルチリンへの結合を遮断するか、少なくとも有意に阻害することができる。これは、本発明のソルチリン阻害剤が、そのようなリガンドとソルチリンの結合に関連する、またはそれを特徴とする疾患、障害及び状態の治療に使用することができ、このようなリガンドとソルチリンの結合の中断または少なくとも抑制は、疾患、障害または状態の治療という点で患者にとって有益である。

40

【0090】

そのため、本発明のソルチリン阻害剤は、薬剤として使用することができる。

【0091】

ソルチリンとその複数のリガンドは、P G R Nなどのタンパク質との様々な相互作用を通じて、前頭側頭型認知症 (F T D)、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、A L S-F T D 表現型、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ、精神神経疾患、血管性認知症、てんかん発作、網膜ジストロフィー、加齢黄斑変性、緑内障、外傷性脳損傷、老化、てんかん

50

発作、創傷治癒、脳卒中、関節炎、アテローム硬化性血管疾患、皮膚科関連疾患、及び自己免疫疾患などの様々な疾患、障害ならびに状態に関与していることが示されている（WO2009/140972、WO2014/114779、WO2016/164637、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2020 30:127403）。

【0092】

そのため、本発明のソルチリン阻害剤は、神経変性疾患、精神疾患、運動ニューロン疾患、末梢神経障害、疼痛、神経炎症、アテローム性動脈硬化、高脂血症、心血管疾患、皮膚科関連疾患もしくは自己免疫疾患の予防または治療に使用することができる。

【0093】

神経変性疾患の例示的だが非限定的な例としては、FTD、ALS、ALS-FTD表現型、脳卒中、外傷性脳損傷、網膜変性、光誘発性光受容体変性、アルツハイマー病、及びパーキンソン病が挙げられる。

【0094】

精神疾患の例示的だが非限定的な例としては、うつ、精神神経疾患、てんかん、及び双極性障害が挙げられる。

【0095】

運動ニューロン疾患の例示的であるが非限定的な例には、ALS、進行性球麻痺（PBP）、仮性球麻痺、進行性筋萎縮症（PMA）、原発性側索硬化症（PLS）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、及び単肢筋萎縮症（MMA）が挙げられる。

【0096】

末梢神経障害の例示的であるが非限定的な例としては、糖尿病性神経障害が挙げられる。

【0097】

疼痛の例示的であるが非限定的な例としては、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、腰痛、術後疼痛、及び炎症性疼痛が挙げられる。

【0098】

神経炎症性疾患の例示的であるが非限定的な例としては、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、及び多発性硬化症が挙げられる。

【0099】

高脂血症の例示的であるが非限定的な例としては、バーガー・グルエッツ症候群、原発性高リポタンパク質血症または家族性高カイロミクロン血症などの高リポタンパク質血症Ⅰ型；多遺伝子性高コレステロール血症または家族性高コレステロール血症など高リポタンパク質血症Ⅱa型；複合型高脂血症など高リポタンパク質血症Ⅱb型；家族性異常βリポタンパク質血症などの高リポタンパク質血症Ⅲ型；内因性高脂血症などの高リポタンパク質血症Ⅳ型；家族性高トリグリセリド血症などの高リポタンパク質血症Ⅴ型が挙げられる。高脂血症によって引き起こされる、または高脂血症の要素を有する疾患または障害の他の例としては、動脈瘤、狭心症、アテローム性動脈硬化、脳血管障害または疾患、先天性心疾患、うっ血性心不全、冠状動脈疾患、拡張型心筋症、拡張機能障害、心内膜炎、高コレステロール血症、高血圧、肥大型心筋症、僧帽弁逸脱、心筋梗塞、及び静脈血栓塞栓症が挙げられる。

【0100】

皮膚科関連疾患の例示的であるが非限定的な例としては、乾癬、皮膚線維症、及び皮膚角化症が挙げられる。

【0101】

自己免疫疾患の例示的であるが非限定的な例としては、乾癬、関節リウマチ、糖尿病、ならびに潰瘍性大腸炎及びクローン病などの炎症性腸疾患が挙げられる。

【0102】

PGRN-ソルチリン系はまた、癌にとっても重要である。より詳細には、悪性度の高いがん細胞はPGRNとソルチリンを共発現し、スフィア（がん幹細胞）の形成と転移を

10

20

30

40

50

引き起こす。したがって、PGRNとソルチリンとの間の相互作用を遮断または少なくとも阻害することにより、スフィア形成が防止されるか、または少なくとも有意に阻害され（実施例42）、転移も減少する可能性がある（Breast Cancer Research 2018 20:137）。高いPGRNレベルは、これらに限定されないが、乳癌、膀胱癌、リンパ腫、胆管癌、及び膵臓癌を含む様々な種類のがんで見出されている。

【0103】

したがって、本発明のソルチリン阻害剤は、がんの予防または治療に使用することができる。

【0104】

一実施形態では、がんは、乳癌、膀胱癌、リンパ腫、胆道癌、結腸癌、黒色腫、及び膵臓癌からなる群から選択される。好ましい実施形態では、がんは、乳癌、結腸癌、及び黒色腫からなる群から選択され、より好ましくは乳癌である。

【0105】

特定の実施形態では、本発明のソルチリン阻害剤は、転移の予防または治療に使用される。本発明のソルチリン阻害剤の更なる使用には、スフィア形成の予防または治療、ならびにがん幹細胞の形成及び／または遊走の阻害が含まれる。

【0106】

本発明はまた、本発明によるソルチリン阻害剤、及び少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤を含む、医薬組成物に関する。

【0107】

本明細書で使用する場合、薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤は、これらに限定されないが、当業者が医薬組成物を製造するための本発明のソルチリン阻害剤を製剤化する際に使用を考慮する、賦形剤、担体、希釈剤、補助剤、着色料、香料、保存剤などを含む、様々な薬学的に許容される添加剤を包含する。

【0108】

薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及びグリシン；シリカ、タルク、ステアリン酸（その塩を含む）及びポリエチレングリコールなどの潤滑剤；ケイ酸マグネシウム及びケイ酸アルミニウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及びポリビニルピロリドンなどの結合剤；デンプン、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムなどの崩壊剤；吸収剤；色素；香味料；甘味料；ポリプロピレングリコール；水、生理食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、エタノール及び油などの液体溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

【0109】

少なくとも1種の賦形剤、担体及び／または希釈剤は、本発明のソルチリン阻害剤（式Iの化合物）及び医薬組成物の任意の他の成分と適合するという点で薬学的に許容され、医薬組成物が対象に投与される場合に対象にとって有害ではない。例えば、医薬組成物は、対象に投与した場合にアレルギー反応などの有害反応を引き起こす可能性のある物質を含まないことが好ましい。

【0110】

一実施形態では、医薬組成物は、1～99重量%の少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤、担体及び／または希釈剤と、1～99重量%の少なくとも1種の本発明のソルチリン阻害剤と、を含む。

【0111】

医薬組成物は、本発明による単一のソルチリン阻害剤または本発明による複数のソルチリン阻害剤、すなわち、2種以上の異なるソルチリン阻害剤の混合物を含むことができる。

【0112】

10

20

30

40

50

一実施形態では、医薬組成物は、本発明の1種以上のソルチリン阻害剤に加えて、少なくとも1種の第2の活性薬剤を含み得る。

【0113】

少なくとも1種の第2の活性薬剤は、ソルチリン活性及びリガンドとソルチリンの結合、例えば、PGRNとソルチリンの結合に関連する疾患、障害または状態の治療に伝統的に使用されている、活性薬剤であり得る。したがって、少なくとも1種の活性薬剤は、神経変性疾患、精神疾患、運動ニューロン疾患、末梢神経障害、疼痛、神経炎症、アテローム性動脈硬化、高脂血症、心血管疾患、皮膚科関連疾患もしくは自己免疫疾患の予防または治療に使用される活性薬剤であり得る。

【0114】

別の実施形態では、少なくとも1種の第2の活性薬剤は、細胞分裂阻害剤または他の抗がん剤である。医薬組成物に使用することができるそのような細胞分裂阻害剤の非限定的な例としては、メクロレタミン、シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、ブスルファン、N-ニトロソ-N-メチル尿素(MNU)、カルムスチン(BCNU)、ロムスチン(CCNU)、セムスチン(MeCCNU)、フォテムスチン、ストレプトゾトシン、ダカルバジン、ミトゾロミド、テモゾロミド、チオテパ、マイトマイシン、ジアジクオン(AZQ)、シスプラチン、カルボプラチン及びオキサリプラチンなどのアルキル化剤；メトトレキサート、ペメトレキセド、フルオロウラシル、カペシタビン、シタラビン、ゲムシタビン、デシタビン、アザシチジン、フルダラビン、ネララビン、クラドリビン、クロファラビン、ペントスタチン、チオグアニン及びメルカプトプリンなどの代謝拮抗薬；Catharanthus roseus由来のビンカルカロイド、ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ビンフルニン、パクリタキセル、ドセタキセル、ポドフィロトキシン、エトポシド及びテニポシドなどの抗微小管剤；イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、エトポシド、ドキソルビシン、ミトキサントロン、テニポシド、ノボビオシン、メルバロン及びアクリルビシンなどのトポイソメラーゼ阻害剤；ならびにドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ピラルビシン、アクリルビシン、ミトキサントロン、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシンC及びアクチノマイシンなどの細胞傷害性抗生物質が挙げられる。

【0115】

特定の実施形態では、少なくとも1種の第2の活性薬剤は、プログラニュリンである。

【0116】

複数の活性薬剤を含む医薬組成物は、複数の活性薬剤を含む単位剤形で製剤化されてもよい、またはそれぞれの活性薬剤を含む別々の剤形として製剤化されてもよい。後者の場合、複数の別個の剤形は、実質的に同時に、または別々に、例えば、連続的に投与され得る。

【0117】

医薬組成物は、錠剤、丸薬、粉末もしくは顆粒などの固体の医薬組成物、坐剤などの半固体の医薬組成物、またはソフトカプセルもしくは注射液などの液体医薬組成物であってもよい。

【0118】

本発明のソルチリン阻害剤、特に、本発明の少なくとも1種のソルチリン阻害剤を含む医薬組成物は、様々な投与経路を使用して対象に投与され得る。このような投与経路の例示的であるが非限定的な例としては、経口、静脈内、局所、腹腔内、鼻腔、頬側、舌下もしくは皮下投与、または気道を介した投与が挙げられる。本発明の医薬組成物は、特定の投与経路に基づいて製剤化され得る。医薬組成物の製剤の例示的であるが非限定的な例としては、錠剤、カプセル、粉末、ナノ粒子、結晶、非晶質物質、溶液、経皮パッチ、(経皮)クリームまたは坐剤が挙げられる。

【0119】

本発明はまた、神経変性疾患、精神疾患、運動ニューロン疾患、末梢神経障害、疼痛、

10

20

30

40

50

神経炎症、アテローム性動脈硬化、高脂血症、心血管疾患、皮膚科関連疾患、自己免疫疾患、及びがんからなる群から選択される疾患、障害または状態を治療する方法でもある。本方法は、治療有効量の本発明のソルチリン阻害剤または本発明の医薬組成物を、治療有効量の本発明のソルチリン阻害剤または本発明の医薬組成物を必要とする対象に投与することを含む。

【0120】

本明細書で使用する場合、「治療」または「治療すること」は、疾患、障害または状態と闘うことを目的とした対象の管理及びケアを意味する。この用語は、症状もしくは合併症を緩和するため、疾患、障害もしくは状態の進行を遅らせるため、症状及び合併症を緩和もしくは軽減するため、及び／または疾患、障害または状態を治療もしくは排除するため、ならびに疾患、障害または状態を予防するための、ソルチリン阻害剤または本発明の医薬組成物の投与など、対象が罹患している所定の疾患、障害または状態に対する治療の全範囲を含むことが意図される。このような場合、予防とは、疾患、障害または症状と闘うことを目的とした対象の管理及びケアとして理解されるべきであり、症状もしくは合併症の発症を予防するための本発明のソルチリン阻害剤または医薬組成物の投与が含まれる。治療は、急性期または慢性期のいずれかで行うことができる。

10

【0121】

本明細書で使用する場合、本発明のソルチリン阻害剤または医薬組成物の「治療有効量」とは、所定の疾患、障害または状態及びその合併症の臨床症状を治療、阻害、軽減または部分的に阻止するのに十分な量を意味する。これを達成するための適切な量を、「治療有効量」として定義する。各目的に対する有効量は、疾患、障害または状態の重症度、及び対象の体重、性別、年齢、一般的な健康状態などの対象のパラメータによって異なる。適切な投与量の決定は、値のマトリックスを構築し、マトリックス内の異なる点をテストすることによる日常的な実験を使用して達成できることが理解され、これらは、すべて訓練を受けた医師または獣医師の通常の技能の範囲内である。

20

【0122】

本発明の関連する態様は、神経変性疾患、精神疾患、運動ニューロン疾患、末梢神経障害、疼痛、神経炎症、アテローム性動脈硬化、高脂血症、心血管疾患、皮膚科関連疾患、自己免疫疾患、及びがんからなる群から選択される疾患、障害または状態を治療のための薬剤の製造のための、本発明のソルチリン阻害剤の使用を定義する。

30

【0123】

本発明のソルチリン阻害剤または医薬組成物で治療される対象は、好ましくは、ヒト対象である。しかしながら、本発明は、本発明のソルチリン阻害剤または医薬組成物を非ヒト哺乳動物に投与することによって獣医学目的に使用することができる。このような非ヒト哺乳動物の例示的であるが非限定的な例としては、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ラット、マウス、ウサギ及びモルモットが挙げられる。

【実施例】

【0124】

以下に記載するように、本発明の化合物の合成では、以下の分析装置及びクロマトグラフィー装置を使用した。

40

液体クロマトグラフィー質量分析 (LCMS) - 1: Agilent LC/MSD Trap XCT Plus;

LCMS - 2: Agilent 6130 シングル四重極 LCMS C08 UPD 665 M;

超高速液体クロマトグラフィー (UPLC) MS: Waters ACQUITY UPLCMS SQD

プロトン核磁気共鳴 (^1H -NMR): Bruker Avance III HD (400 MHz)

高速液体クロマトグラフィー (HPLC): Shimadzu/Prominence and Prominence-I シリーズ (L2145610638AE)

50

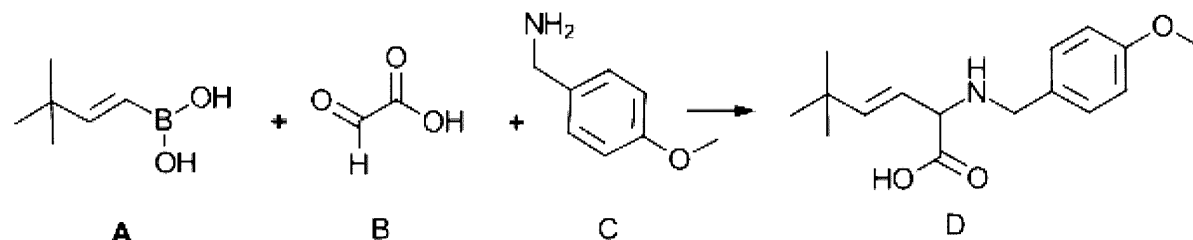
HPLCカラム：Agilent Zorbax SB-CN250×4.6mm 5μm
 SFCキラル精製カラム：Chiralpak IG250×30mm（分取）、250×10mm（半分取）、及びChiralpak IG250×4.6mm（分析）
 Combiflash Rf、モデル：RF+UV、シリアル：Teledyne Isco製216C08126

【0125】

実施例1－(E)－2－[2－(ジメチルアミノ)－4－メチル－5－ピリミジニルカルボニルアミノ]－5，5－ジメチル－3－ヘキセン酸（SI1）の合成

工程1：(E)－2－{[(p－メトキシフェニル)メチル]アミノ}－5，5－ジメチル－3－ヘキセン酸（D）の合成

【化89】



2-tert-ブチル-E-ビニルボロン酸（A）（1.86g、0.014mol）を、25～30℃で乾燥ジクロロメタン（DCM、22mol、アミンに対して0.33M）中の4-メトキシベンジルアミン（C）（2g、0.014mol）の攪拌溶液に加え、続いて、グリオキシル酸一水和物（B）（1.34g、0.014mol）を加えた。得られた反応混合物を、アルゴン雰囲気下にて25～30℃で24時間攪拌した。反応の進行は、薄層クロマトグラフィー（TLC）で監視した。

【0126】

反応の完了後、反応混合物を濾別し、得られた固体をDCMで洗浄し、40℃で乾燥させて、予想される生成物（D）を白色固体として得た。

【0127】

収量：1.78g、(44.5%)

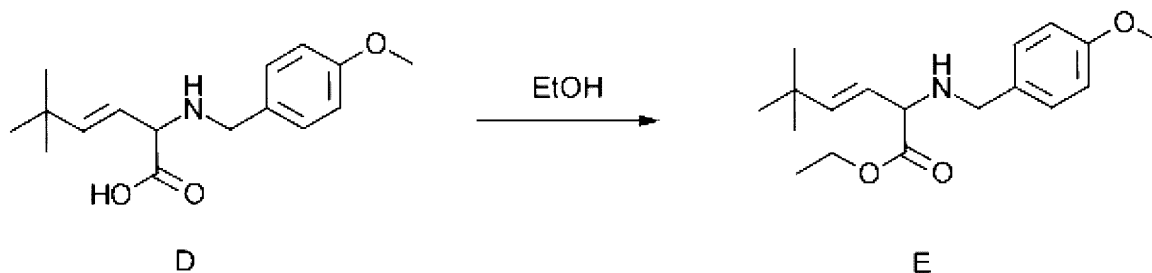
¹H-NMR-CD₃OD（400MHz）：δ：1.04（9H，s），3.78（3H，s），3.86－3.89（1H，m），4.0－4.1（2H，m），5.38－5.45（1H，m），5.98（1H，d，J=16.0Hz），6.95（2H，dd，J₁=2.4Hz，J₂=6.8Hz），7.35（2H，dd，J₁=2.0Hz，J₂=6.4Hz）；

LCMS：278.2 [M+H]⁺

【0128】

工程2：エチル(E)－2－{[(p－メトキシフェニル)メチル]アミノ}－5，5－ジメチル－3－ヘキサノエート（E）の合成

【化90】



硫酸（3.4ml）を、エタノール（34ml）中の化合物D（1.7g、0.006mol）の攪拌懸濁液に0～5℃で滴下した。得られた反応混合物を、90℃で24時間

撈拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0129】

反応終了後、反応混合物を40℃で蒸発させて、エタノールを除去した。残った混合物を飽和NaHCO₃溶液を使用してpH約7～8に塩基性化し、生成物を酢酸エチル（3×20ml）中に抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下にて40℃で濃縮して、粗生成物（E）を淡褐色油状物として得た。粗生成物を精製することなく、そのまま次の反応で使用した。

【0130】

収量：1.3g（粗生成物）

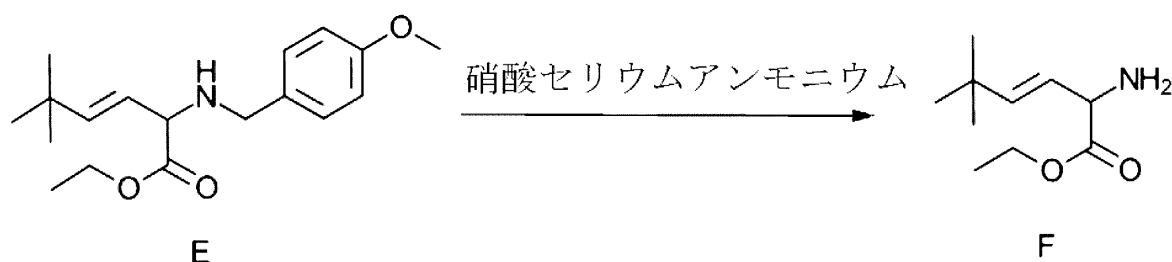
¹H-NMR-CD₃OD（400MHz）：δ：1.04（9H，s），1.22（3H，t，J=7.2Hz），3.60-3.63（2H，m），3.69-3.71（1H，m），3.75（3H，s），4.15（2H，q，J=7.2Hz），5.27-5.33（1H，m），5.71-5.77（1H，m），6.83-6.87（2H，m），7.17-7.21（2H，m）；

LCMS：306.3 [M+H]⁺

【0131】

工程3：エチル（E）-2-アミノ-5，5-ジメチル-3-ヘキサノエート（F）の合成

【化91】



硝酸セリウムアンモニウム（14.0g、0.0255mol）を水（15.6ml）に予め溶解させた溶液を、アセトニトリル（15.6ml）中の化合物E（1.3g、0.0042mol）の撈拌溶液に15分間かけて0～5℃で滴下した。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間撈拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0132】

反応完了後、反応混合物を25℃で蒸発させて、アセトニトリルを除去し、飽和NaHCO₃溶液を使用してpH約7～8に塩基性化した。濃厚な懸濁液をセライト床を通して濾過し、セライト床を酢酸エチルで洗浄し、得られた層を分離した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下にて35℃で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてメタノール／DCMを使用するCombiflash（登録商標）によって精製して、予想される生成物（F）を淡褐色油状物として得た。

【0133】

収量：255mg、（32.3%）

¹H-NMR-CD₃OD（400MHz）：δ：1.04（9H，s），1.25（3H，t，J=7.2Hz），3.93-3.95（1H，m），4.18（2H，q，J=7.2Hz），5.40-5.46（1H，m），5.77-5.82（1H，m）；

LCMS：186.1 [M+H]⁺

【0134】

工程4：エチル（E）-2-[2-（ジメチルアミノ）-4-メチル-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-5，5-ジメチル-3-ヘキサノエート（H）の合成

10

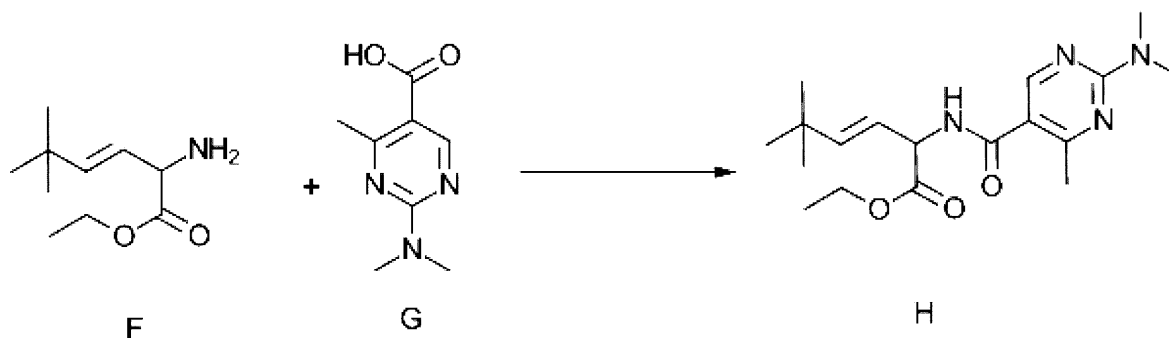
20

30

40

50

【化 9 2】



10

2-(ジメチルアミノ)-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸 (G) (244.4 mg、1.3493 mmol) を、25~30℃でジメチルホルムアミド (DMF、6.25 mL) 中の化合物 F (250 mg、1.3493 mmol) の攪拌溶液に加え、続いて、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA、0.94 mL、5.3972 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液) (2.57 mL、4.0479 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0135】

反応完了後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて pH 約 7~8 になるまでクエンチし、次いで、生成物を酢酸エチル (2×50 mL) 中に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で35℃にて濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製して、純粋な生成物 (H) を淡褐色の濃厚な油状物として得た。

20

【0136】

収量：62 mg、(13.2%)

¹H-NMR-CD₃OD (400 MHz) : δ : 1.02 (9H, s), 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.44 (3H, s), 3.18 (6H, s), 4.19 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.94-4.92 (1H, m), 5.47-5.54 (1H, m), 5.87-5.91 (1H, m), 8.33 (1H, s);

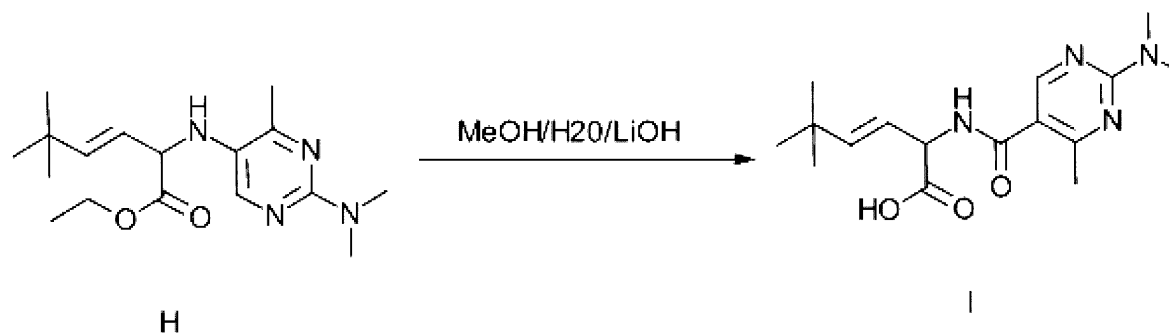
30

LCMS : 349.3 [M+H]⁺

【0137】

工程5 : (E)-2-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸 (I) の合成

【化 9 3】



40

水酸化リチウム-水和物 (33.11 mg、0.7892 mmol) を、テトラヒドロフラン (THF) / メタノール / 水 (1.65 mL、1:1:1、それぞれ 0.55 mL) 中の化合物 H (55 mg、0.1578 mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25~30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

50

【0138】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残った残渣を水に溶解させ、酢酸エチルで洗浄し、水層を1.5N HClを使用してpH約2～3に酸性化し、生成物を酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、35℃で濃縮して、粗生成物を得た。粗固体をヘキサンで粉碎し、40℃で乾燥させて、純粋な最終生成物(I)をオフホワイトの固体として得た。

【0139】

収量：37mg、(73.2%)

¹H-NMR-DMSO-d₆(400MHz)：δ：0.98(9H, s), 2.40(3H, s), 3.13(6H, s), 4.78-4.82(1H, m), 5.45-5.50(1H, m), 5.80-5.84(1H, m), 8.37(1H, s), 8.57(1H, d, J=7.2Hz), 12.59(1H, bs);

LCMS：321.3[M+H]⁺;

HPLC純度：98.6%

10

【0140】

(E)-2-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(SI1)のエナンチオマーの分離

実施例1で合成した(E)-2-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(12mg、34mmol)をメタノール(7mL)に溶解させ、CHIRALPAK-IDカラム(250mm×10mm、5μM)を使用し、メタノール、15%CO₂溶液、流量15mL/分で溶出する分取超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)によって精製した。ベースライン分離が得られた。エナンチオマー1は29.7～30.1分で溶出し、エナンチオマー2は30.2～30.9分で溶出した。各エナンチオマーの画分を合わせ、蒸発させて、エナンチオマー1(3.2mg)及びエナンチオマー2(3.2mg)を得た。

20

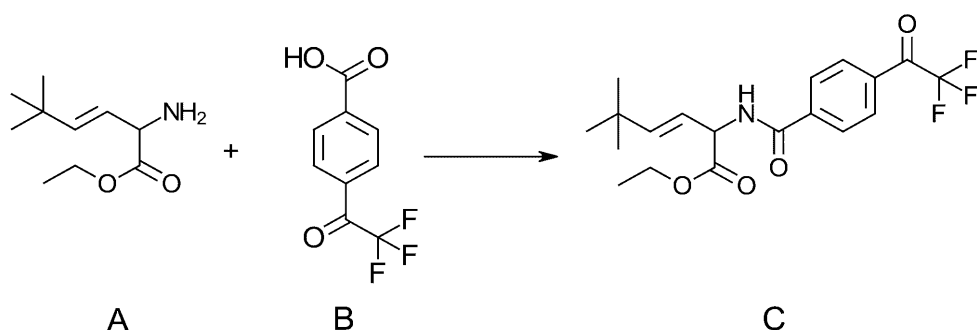
【0141】

実施例2-(E)-5,5-ジメチル-2-[p-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸(SI2)の合成

工程1：(E)-5,5-ジメチル-2-[p-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸(C)の合成

30

【化94】



40

4-(トリフルオロアセチル)安息香酸(B)(82.41mg、0.38mmol)を、25～30℃でDMF(1.75mL)中のエチル(E)-2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート(A)(70mg、0.38mmol)の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA(0.263mL、1.52mmol)及びプロピルホスホン酸無水物(T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液)(0.72mL、1.14mmol)を加えた。得られた反応混合物を、40℃で48時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0142】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7～8になるまでクエ

50

ンチし、次いで、生成物を酢酸エチル（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）中に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で 35°C にて濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサンを使用するCombiflash（登録商標）によって精製して、純粋な生成物（C）を淡褐色の濃厚な油状物として得た。

【0143】

収量： 68 mg 、（ 46.7% ）

$^1\text{H-NMR-CD}_3\text{OD}$ （ 400 MHz ）： δ ： 1.03 （ 9 H ， s ）， 1.27 （ 3 H ， t ， $J=7.2 \text{ Hz}$ ）， 4.21 （ 2 H ， t ， $J=7.2 \text{ Hz}$ ）， $4.85-4.89$ （ 1 H ， m ）， $5.57-5.59$ （ 1 H ， m ）， $5.90-5.94$ （ 1 H ， m ）， $7.71-7.80$ （ 2 H ， m ）， $7.78-7.93$ （ 2 H ， m ）；

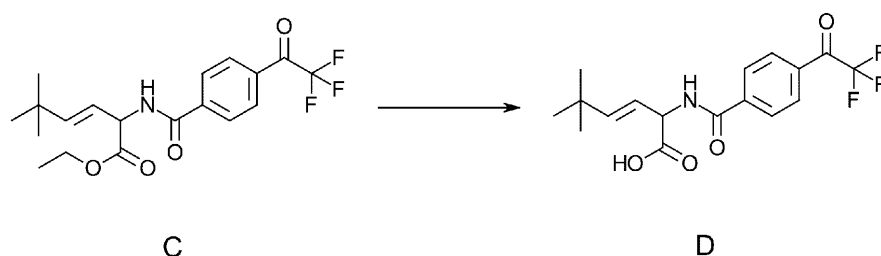
10

LCMS： 404.3 [$\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}$] $^+$

【0144】

工程2：（3E）-5，5-ジメチル-2-〔4-（2，2，2-トリフルオロアセチル）フェニル〕ホルムアミド-ヘクス-3-エン酸（D）の合成

【化95】



20

水酸化リチウム-水和物（ 35.38 mg 、 0.85 mmol ）を、THF／メタノール／水（ 1.95 mL 、 $1:1:1$ 、それぞれ 0.65 mL ）中の化合物C（ 65 mg 、 0.17 mmol ）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、 $25 \sim 30^\circ\text{C}$ で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0145】

30

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、酢酸エチル（ 10 mL ）で洗浄し、水層を 1.5 N HCl を使用して pH 約 3.4 に酸性化し、次に生成物を酢酸エチル（ $3 \times 5 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、 40°C で濃縮して、粗固体を得た。粗固体をヘキサン（ 5 mL ）及びDCM（ 5 mL ）で洗浄し、最終生成物Dをオフホワイトの固体として得た。

【0146】

収量： 18 mg 、（ 29.9% ）

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （ 400 MHz ）： δ ： 1.0 （ 9 H ， s ）， 4.91 （ 1 H ， d ， $J=9.6 \text{ Hz}$ ）， $5.52-5.56$ （ 1 H ， m ）， $5.81-5.88$ （ 1 H ， m ）， $7.68-7.81$ （ 1 H ， m ）， $8.09-8.21$ （ 3 H ， m ）， 9.13 （ 1 H ， m ）， 12.67 （ 1 H ， bs ）；

40

LCMS： 376.2 [$\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}$] $^+$

HPLC純度： 86.6%

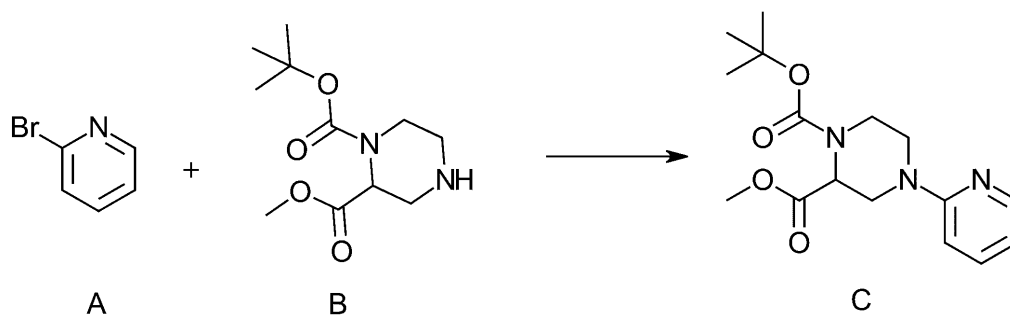
【0147】

実施例3-（E）-5，5-ジメチル-2-〔4-（2-ピリジル）-2-ピペラジニルカルボニルアミノ〕-3-ヘキセン酸（SI3）の合成

工程1：tert-ブチル2-メトキシカルボニル-4-（2-ピリジル）-1-ピペラジニルカルボキシレート（C）の合成

50

【化 9 6】



10

2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (BINAP、0.084 g、0.00013 mol)、Pd(OAc)₂ (0.03 g、0.00013 mol) 及びカリウム *t*-ブトキシド (0.30 g、0.0027 mol) を、トルエン (10 mL) 中の 2-ブロモピリジン (A) (0.21 g、0.0013 mol) 及び N-Boc-2-ピペラジン-2-カルボン酸メチルエステル (B) (1.0 g、0.0040 mol) の脱気溶液に 25～30℃で添加した。脱気を、更に 5 分間続けた。得られた反応混合物を、85℃で 18 時間加熱した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0148】

反応の完了後、反応混合物を水 (10 mL)、酢酸エチル (10 mL) で希釈し、生成物を酢酸エチル (2×20 mL) 中に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で 35℃にて濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサンを使用する CombiFlash (登録商標) によって精製して、生成物 C を淡黄色の濃厚な油状物として得た。

20

【0149】

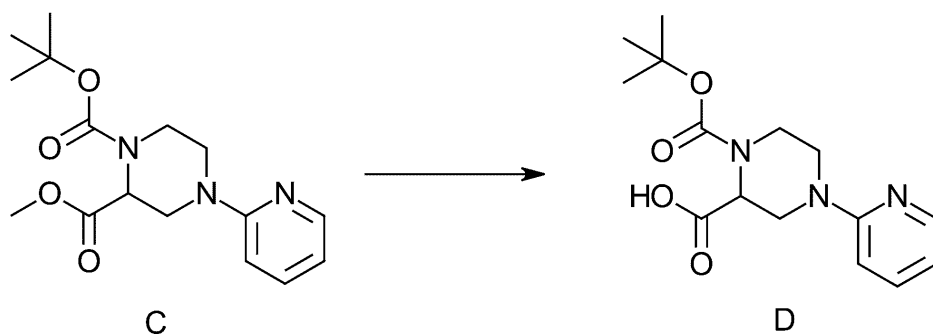
収量：0.18 g、(不純物)

LCMS：322.2 [M+H]⁺

【0150】

工程 2：1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-(2-ピリジル)-2-ピペラジンカルボン酸 (D) の合成

【化 9 7】



30

水酸化リチウム-水和物 (0.11 g、0.0028 mol) を、THF／メタノール／水 (5.4 mL、1:1:1、それぞれ 1.8 mL) 中の化合物 C (0.18 g、0.00056 mol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

40

【0151】

18 時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、メチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE、20 mL) で洗浄し、水層を 1.5 N HCl を使用して pH 約 6～7 に中和し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相 HPLC (RP-HPLC) によって精製し、純粋な D を白色固体として得た。

【0152】

収量：60 mg、(35.3%)

50

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400 MHz) : δ : 1.39 (9H, d, $J=19.2$ Hz), 2.78–2.80 (1H, m), 2.99–3.07 (2H, m), 3.77–3.79 (1H, m), 4.11–4.15 (1H, m), 4.59–4.69 (2H, m), 6.64–6.68 (1H, m), 6.78–6.81 (1H, m), 7.51–7.55 (1H, m), 8.08–8.10 (1H, m), 12.9 (1H, bs) ;

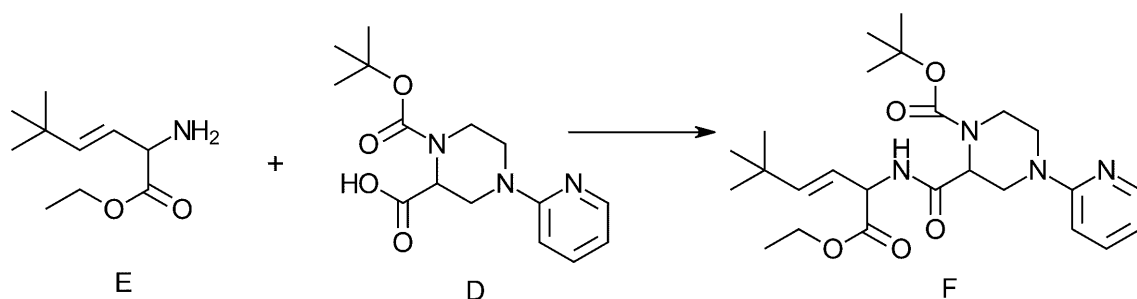
LCMS : 308.2 [M+H]⁺ ;

【0153】

工程3 : tert-ブチル 2- { [(3E) -1-エトキシ-5,5-ジメチル-1-オキソヘクス-3-エン-2-イル] カルバモイル } -4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (F) の合成

10

【化98】



20

エチル (E) -2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート (E) (39.18 mg、0.22 mmol) を、25~30℃でDMF (1.62 mL) 中の化合物 D (65 mg、0.2114 mmol) の攪拌溶液に添加し、続いて、DIPEA (0.14 mL、0.85 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液) (0.40 mL、0.64 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、40℃で48時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0154】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7~8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2×20 mL) 中に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で35℃にて濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液として酢酸エチル/ヘキサンを使用するCombiflash (登録商標) によって精製して、生成物Fを淡黄色の濃厚な油状物として得た。

30

【0155】

収量 : 50 g、(不純物)

$^1\text{H-NMR-CD}_3\text{OD}$ (400 MHz) : δ : 0.87–0.89 (9H, m), 1.24 (3H, t, $J=3.6$ Hz), 1.46 (9H, s), 3.46–3.51 (2H, m), 3.93–4.2 (5H, m), 4.67–4.79 (2H, m), 5.42–5.49 (2H, m), 5.69–5.82 (1H, m), 6.65–6.67 (1H, m), 6.80–6.86 (1H, m), 7.51–7.55 (1H, m), 8.08–8.10 (1H, m) ;

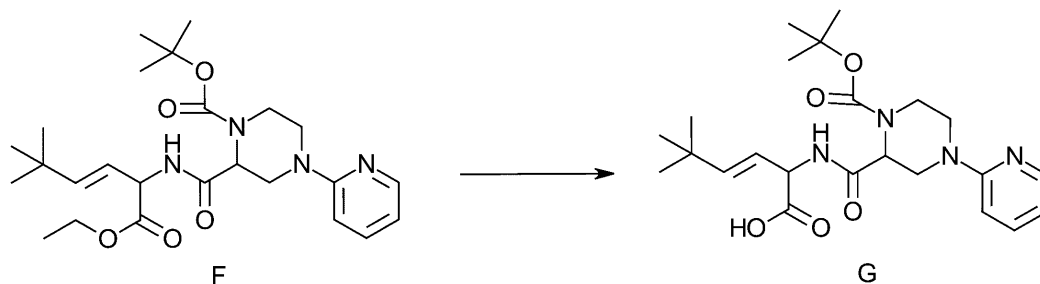
40

LCMS : 475.4 [M+H]⁺

【0156】

工程4 : (E) -2-[1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ピリジル)-2-ピペラジニルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸 (G) の合成

【化 9 9】



10

水酸化リチウム一水和物（22.1 mg、0.53 mmol）を、THF／メタノール／水（1.5 mL、1：1：1、それぞれ0.5 mL）中の化合物 F（50 mg、0.11 mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0157】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、酢酸エチル（10 mL）で洗浄し、水層を1.5 N HClを使用してpH約3.4に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体生成物を得た。粗固体生成物をヘキサン（5 mL）及びDCM（5 mL）で洗浄し、Gを淡褐色固体として得た。

20

【0158】

収量：35 mg、（57.8%）

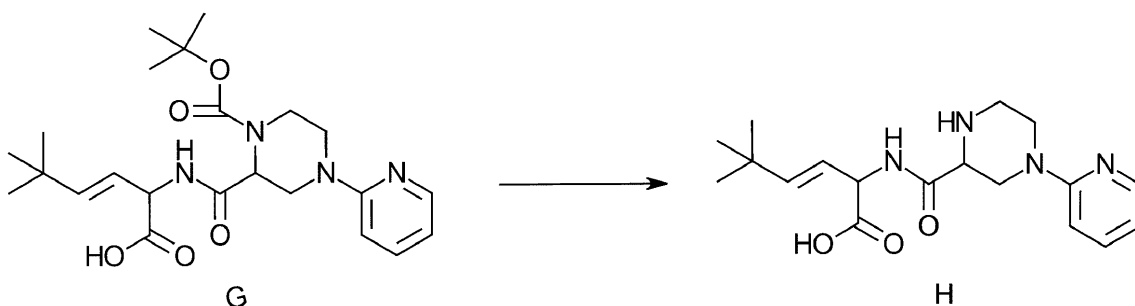
$^1\text{H-NMR-CD}_3\text{OD}$ （400 MHz）： δ ：0.98（9H，s），1.46（9H，s），3.59–3.65（2H，m），3.91–3.99（1H，m），4.01–4.06（1H，m），4.69–4.72（2H，m），5.44–5.51（1H，m），5.67–5.79（1H，m），6.66–6.69（1H，m），6.81–6.85（1H，m），7.55–7.59（1H，m），8.02–8.06（1H，m）；

LCMS：447.4 [M+H]⁺

【0159】

工程5：（E）-5，5-ジメチル-2-[4-（2-ピリジル）-2-ピペラジニルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸（H）の合成

【化100】



40

1，4-ジオキサン溶液中の4 M HClを、1，4-ジオキサン（0.2 mL）中の化合物 G（35 mg、0.0783 mmol）の攪拌溶液に25～30℃で加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で5時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0160】

5時間後、反応混合物を濃縮した。得られた固体をヘキサン（5 mL）及びジエチルエーテル（5 mL）で洗浄し、生成物 H の2つのジアステレオマーの粗混合物を得た。粗混合物をRP-HPLCで精製して、Hの2つの純粋なジアステレオマーを白色固体として得た。

50

【0161】

収量：4.2 mg (ジアステレオマー-1) 及び 5.3 mg (ジアステレオマー-2)
 LCMS：347.3 [M+H]⁺；

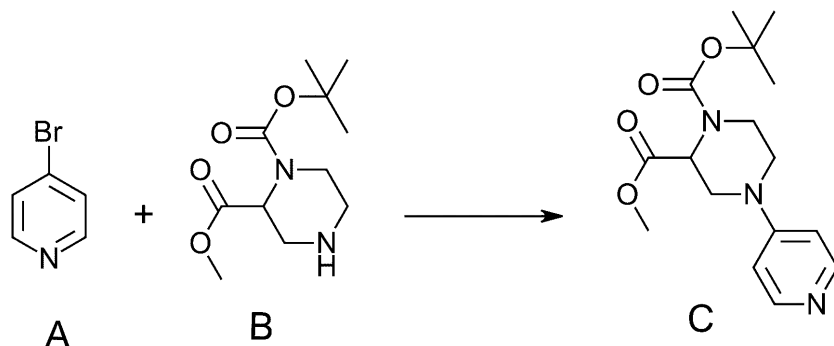
【0162】

実施例4-(E)-5,5-ジメチル-2-[4-(4-ピリジル)-2-ピペラジニルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸(SI4)の合成

工程1：tert-ブチル2-メトキシカルボニル-4-フェニル-1-ピペラジニルカルボキシレート(C)の合成

【化101】

10



BINAP (0.015 g、0.00002 mol)、Pd₂(dba)₃ (0.011 g、0.00001 mol) 及び炭酸セシウム (0.32 g、0.0010 mol) を、トルエン (4 mL) 中の4-ブロモピリジン (A) (0.1 g、0.0006 mol) 及びtert-ブチル2-メトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボキシレート (B) (0.15 g、0.0006 mol) の溶液に25～30℃で添加した。得られた反応混合物を、80℃で40時間加熱した。反応の進行は、TLCで監視した。

20

【0163】

反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、セライトのプラグを通して濾過した。濾液を35℃で減圧下にて濃縮し、粗生成物を得た。これを、溶離液としてDCM/メタノールを使用するCombiFlash (登録商標) によって精製して、化合物Cを黄色の濃厚な油状物として得た。

30

【0164】

収量：0.19 g、(96.4%)

¹H-NMR-DMSO-d₆ (400 MHz)：δ：1.22-1.42 (9H, m), 2.87-3.08 (1H, m), 3.13-3.18 (2H, m), 3.55-3.59 (3H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 4.23-4.33 (1H, m), 4.66-4.74 (1H, m), 6.81 (2H, d, J=6.4 Hz), 8.17 (2H, d, J=6.4 Hz)；

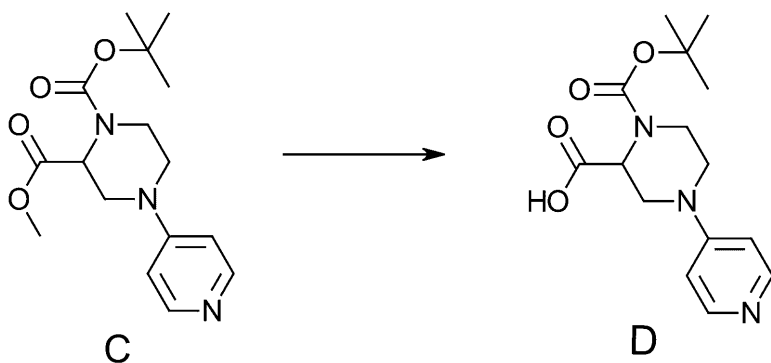
LCMS：322.2 [M+H]⁺

【0165】

工程2：1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ピリジル)-2-ピペラジニルカルボン酸(D)の合成

40

【化 102】



10

水酸化リチウム一水和物（0.12 g、0.0029 mol）を、THF／メタノール／水（5.7 mL、1：1：1、それぞれ1.9 mL）中の化合物 C（0.19 g、0.0005 mol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0166】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、MTBE（20 mL）で洗浄した。水層を1.5 N HClを使用してpH約6～7に中和し、濃縮し、粗生成物を得た。これをRP-HPLCによって精製し、純粋な化合物 D を白色固体として得た。

20

【0167】

収量：0.15 g、（87.0%）

$^1\text{H-NMR-DMSO-d}_6$ （400 MHz）： δ ：1.37–1.42（9 H，m），3.25–3.27（4 H，m），3.13–3.18（11 H，m），3.55–3.61（2 H，m），4.62–4.72（2 H，m），7.16–7.32（2 H，m），8.26–8.37（2 H，m）13.45（2 H，bs）；

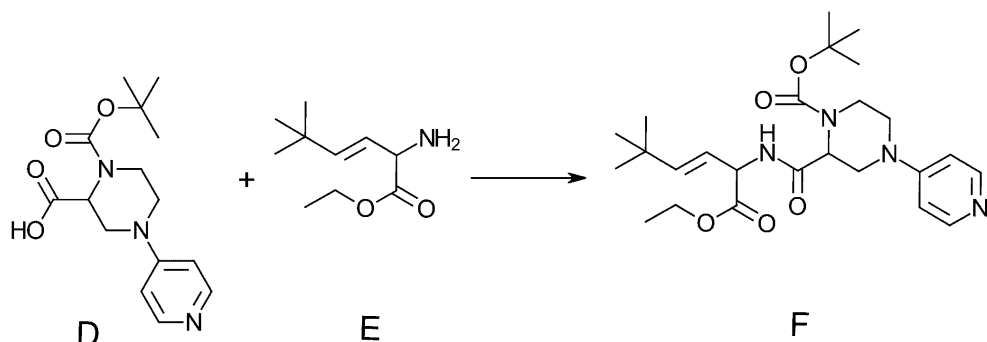
LCMS：308.0 [M+H]⁺

【0168】

工程3：tert-ブチル 2- { [(3E)-1-エトキシ-5,5-ジメチル-1-オキソヘクス-3-エン-2-イル] カルバモイル } -4-(ピリジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (F) の合成

30

【化 103】



40

エチル (E)-2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート (E)（90.42 mg、0.4880 mmol）、続いて、DIPEA（0.33 mL、1.9521 mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液）（0.93 mL、1.4640 mmol）を、DMF（3.75 mL）中の化合物 D（150 mg、0.4880 mmol）の攪拌溶液に25～30℃で加えた。得られた反応混合物を、40℃で48時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0169】

反応完了後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて pH 約7～8 になるまでクエ

50

ンチし、生成物を酢酸エチル（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）を使用して抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下にて 35°C で濃縮し、粗物質を得た。これを、溶離液としてDCM／メタノールを使用するCombi Flash（登録商標）によって精製し、化合物Fを淡黄色の濃厚な油状物として得た。

【0170】

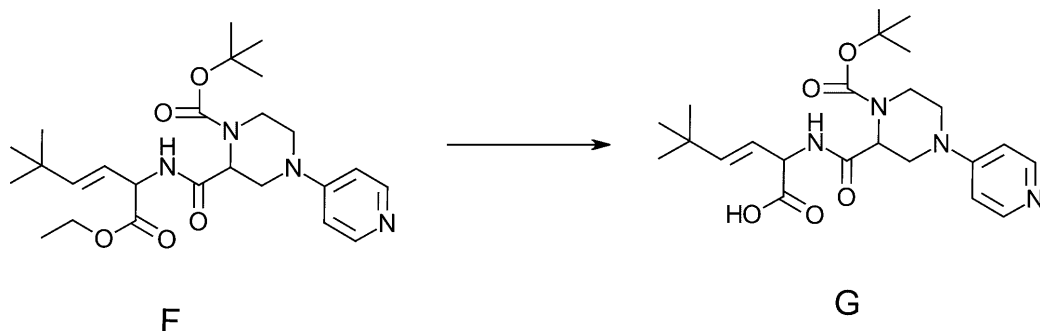
収量： 105 mg 、（ 45.3% ）

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （ 400 MHz ）： δ ： $0.87-0.92$ （ 9 H ， m ）， $1.18-1.21$ （ m ， 3 H ）， $1.34-1.41$ （ 9 H ， m ）， $3.50-3.12$ （ 1 H ， m ）， $3.47-3.52$ （ 2 H ， m ）， $3.74-3.79$ （ 2 H ， m ）， $4.04-4.23$ （ 3 H ， m ）， $4.19-4.23$ （ 0.5 H ， m ）， $4.49-4.51$ （ 0.5 H ， m ）， $4.68-4.70$ （ 1 H ， m ）， $5.36-5.41$ （ 1 H ， m ）， $5.74-5.76$ （ 1 H ， m ）， 6.76 （ 2 H ， bs ）， 8.13 （ 2 H ， bs ）， $8.67-8.68$ （ 1 H ， m ）；

LCMS： 475.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

【0171】

工程4：（E）-2-[1-tert-ブトキシカルボニル-4-（4-ピリジル）-2-ピペラジニルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸（G）の合成【化104】



水酸化リチウム-水和物（ 44.20 mg 、 1.05 mmol ）を、THF／メタノール／水（ 3 mL 、 $1:1:1$ 、それぞれ 1.0 mL ）中の化合物F（ 100 mg 、 0.21 mmol ）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、 $25 \sim 30^\circ\text{C}$ で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0172】

18 時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、酢酸エチル（ 10 mL ）で洗浄した。水層を 1.5 N HClを使用して pH 約 $3 \sim 4$ に酸性化し、生成物を酢酸エチル（ $3 \times 5 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下にて 40°C で濃縮し、粗固体物質を得た。これをヘキサン（ 5 mL ）及びDCM（ 5 mL ）でそれぞれ粉碎して、化合物Gをオフホワイトの固体として得た。

【0173】

収量： 27 mg

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （ 400 MHz ）： δ ： $0.88-0.98$ （ 9 H ， m ）， $1.37-1.42$ （ 9 H ， m ）， $3.59-3.65$ （ 2 H ， m ）， $3.91-3.99$ （ 1 H ， m ）， $4.01-4.06$ （ 1 H ， m ）， $4.63-4.71$ （ 1 H ， m ）， $5.36-5.44$ （ 1 H ， m ）， $6.88-6.91$ （ 2 H ， m ）， $8.14-8.17$ （ 2 H ， m ）；

LCMS： 447.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

【0174】

工程5：（E）-5,5-ジメチル-2-[4-（4-ピリジル）-2-ピペラジニルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸（H）の合成

10

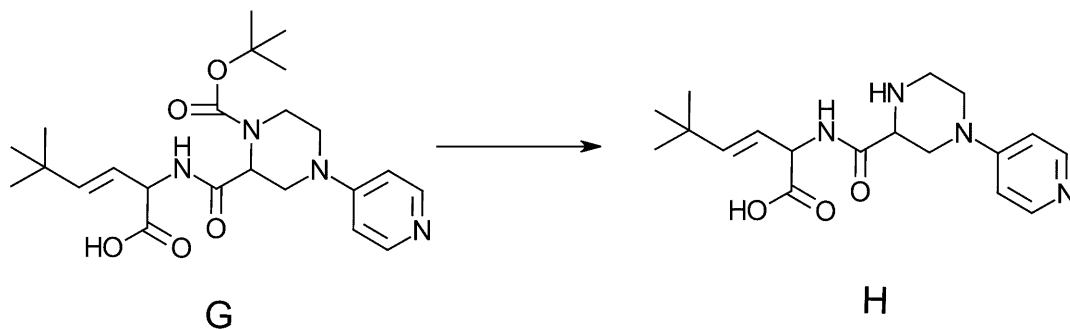
20

30

40

50

【化 1 0 5】



10

1, 4-ジオキサン溶液 (0.5 mL) 中の 4 M HCl を、1, 4-ジオキサン (0.3 mL) 中の化合物 G (25 mg、0.0559 mmol) の攪拌溶液に 25 ~ 30 °C で加えた。得られた反応混合物を、25 ~ 30 °C で 5 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0 1 7 5】

5 時間後、反応混合物を濃縮し、得られた固体物質をヘキサン (5 mL) 及びジエチルエーテル (5 mL) で粉砕して、粗混合物を得た。これを RP-HPLC によって精製し、2 つのジアステレオマーを白色固体として得た。

【0 1 7 6】

20

収量：2 mg (異性体 - 1) 及び 1.9 mg (異性体 - 2)

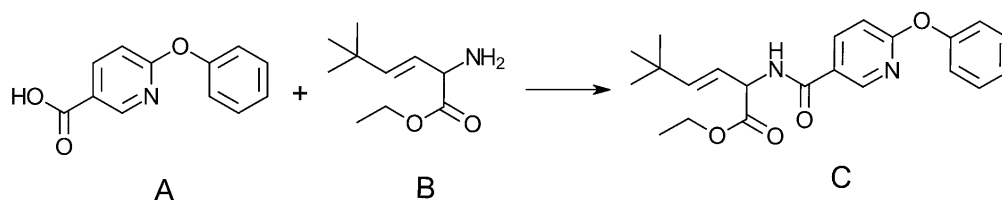
LCMS：347.3 [M+H]⁺

【0 1 7 7】

実施例 5 - (E) - 5, 5-ジメチル-2-(6-フェノキシニコチノイルアミノ) - 3-ヘキセン酸 (SI5) の合成

工程 1 エチル (E) - 5, 5-ジメチル-2-(6-フェノキシニコチノイルアミノ) - 3-ヘキサノエート (C) の合成

【化 1 0 6】



30

6-フェノキシニコチン酸 (A) (100 mg、0.23 mmol)、続いて、DIP EA (0.32 mL、0.92 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T₃P、酢酸エチル中の約 50% 溶液) (0.88 mL、0.69 mmol) を、25 ~ 30 °C で DMF (2.5 mL) 中のエチル (E) - 2-アミノ-5, 5-ジメチル-3-ヘキサノエート (B) (86.08 mg、0.23 mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、40 °C で 48 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

40

【0 1 7 8】

反応完了後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて pH 約 7 ~ 8 になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2 × 20 mL) に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で 35 °C にて濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液として酢酸エチル / ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製して、化合物 C を黄色の濃厚な油状物として得た。

【0 1 7 9】

収量：71.3 mg、(40.2%)

50

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400 MHz) : δ : 0.99 (9H, s), 1.16 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.10 (2H, m), 4.89–4.91 (1H, m), 5.52–5.54 (1H, m), 5.85 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 7.08–7.10 (1H, m), 7.17–7.23 (2H, m), 7.24–7.27 (1H, m), 7.41–7.45 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=8.8$ Hz), 8.62–8.63 (1H, m), 8.96 (1H, s)

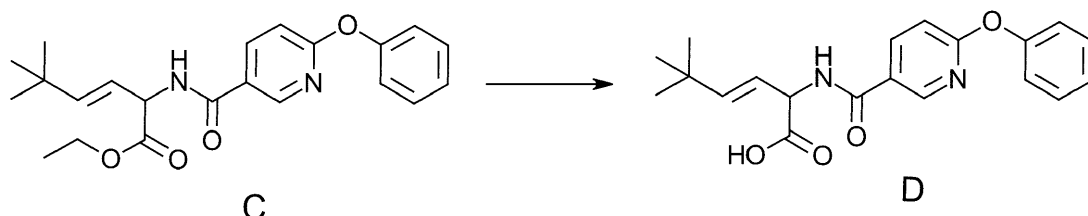
LCMS : 383.3 [M+H]⁺

【0180】

工程2 (E)-5,5-ジメチル-2-(6-フェノキシニコチノイルアミノ)-3-ヘキセン酸(D)の合成

10

【化107】



水酸化リチウム-水和物(21.94 mg、0.52 mmol)を、THF/メタノール/水(3 mL、1:1:1、それぞれ1.0 mL)中の化合物C(100 mg、0.26 mmol)の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25~30℃で5時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

20

【0181】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル(10 mL)で洗浄し、水層を1.5 N HClを使用してpH約5~6に酸性化し、生成物を酢酸エチル(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮し、粗固体物質を得た。これをヘキサン(5 mL)で洗浄し、粗生成物(2つの異性体の混合物)をオフホワイトの固体として得た。粗物質をRP-HPLCによって精製し、化合物Dを白色固体として得た。

【0182】

30

収量: 19 mg

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400 MHz) : δ : 0.96 (9H, s), 4.68 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 5.51–5.64 (2H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.15–7.17 (2H, m), 7.22–7.25 (1H, m), 7.41–7.45 (2H, m), 8.26–8.28 (2H, m), 8.41 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 8.61 (1H, d, $J=2.4$ Hz);

LCMS : 355.3 [M+H]⁺; HPLC 純度-99.5%。

【0183】

(E)-5,5-ジメチル-2-(6-フェノキシニコチノイルアミノ)-3-ヘキセン酸(SI5)のエナンチオマーの分離

40

この分離は、250 mgの粗ラセミ体(E)-2-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸から出発して、実施例1で上述した同様の方法で実施した。分取カラムはCHIRALPAK-IG(250×30 mm)であり、溶出は70/15/15/0.1の比のヘキサン/EtOAc/MeOH/TFAを用いて実施した。流速は40 mL/分、検出UVは245 nmであった。供給濃度は10 mg/mL、注入量は5 mL(カラムでは50 mg)だった。エナンチオマー1の保持時間は4.2分、エナンチオマー2の保持時間は4.6分だった。分析カラムとしてCHIRALPAK-IG(250×4.6 mm)を使用した。

【0184】

分離により、HPLC 純度99.9%のエナンチオマー1 60 mgと、HPLC 純度

50

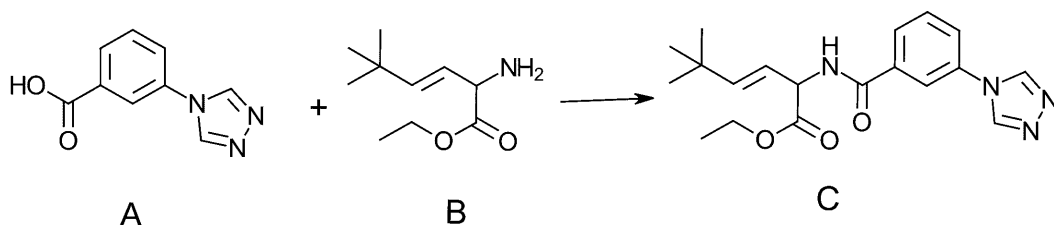
99.4%のエナンチオマー 258mg が得られた。

【0185】

実施例6-(E)-5,5-ジメチル-2-[m-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸(SI6)の合成

工程1 エチル(E)-5,5-ジメチル-2-[m-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキサノエート(C)の合成

【化108】



10

m-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)安息香酸(A)(120mg、0.64mmol)、続いて、DIPEA(0.45mL、2.59mmol)及びプロピルホスホン酸無水物(T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液)(1.23mL、1.94mmol)を、25~30℃でDMF(3mL)中のエチル(E)-2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート(B)(122.5mg、0.64mmol)の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、40℃で48時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

20

【0186】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7~8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル(2×20mL)に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で35℃にて濃縮して、粗生成物を得た。これをRP-HPLCによって精製し、化合物Cを透明で濃厚な油状物として得た。

【0187】

収量：70mg、(31.0%)

30

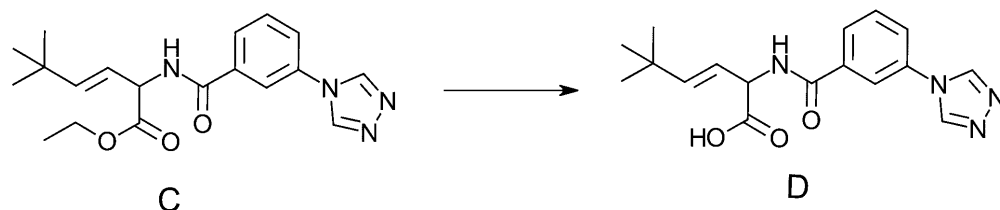
¹H-NMR-DMSO-d₆(400MHz): δ: 1.06(9H, s), 1.17(3H, t, J=7.2Hz), 4.14(2H, t, J=7.2Hz), 4.92-4.94(1H, m), 5.54-5.57(1H, m), 5.90(1H, d, J=14.4Hz), 7.66-7.70(1H, m), 7.87-7.93(2H, m), 8.17(1H, t, J=1.6Hz), 9.02(1H, m), 9.17(2H, s);

LCMS: 357.3 [M+H]⁺

【0188】

工程2 (E)-5,5-ジメチル-2-[m-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸(D)の合成

【化109】



40

水酸化リチウム-水和物(16.57mg、0.39mmol)を、THF/メタノール/水(2.1mL、1:1:1、それぞれ0.7mL)中の化合物C(70mg、0.19mmol)の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25~30℃で5時間攪拌

50

した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0189】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（10 mL）で洗浄し、水層を1.5 N HClを使用してpH約5～6に酸性化した。形成された沈殿を真空濾過によって収集し、水（5 mL）及びヘキサン（5 mL）で洗浄し、化合物Dを白色固体として得た。

【0190】

収量：28 mg（43.2%）

$^1\text{H-NMR-DMSO-d}_6$ （400 MHz）： δ ：1.00（9H，s），4.91－4.95（1H，m），5.52－5.58（1H，m），5.83－5.87（1H，m），7.65－7.69（1H，m），7.87－7.96（2H，m），8.16（1H，t， $J=1.6$ Hz），9.02（1H，m），9.17（2H，s）；12.72（1H，bs）；

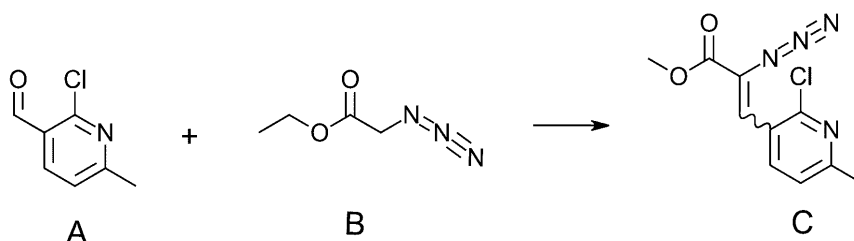
LCMS：329.3 [M+H]⁺ HPLC純度＝90.7%

【0191】

実施例7－（E）－5，5－ジメチル－2－（6－メチル－1H－1，5－ジアザインデン－2－イルカルボニルアミノ）－3－ヘキセン酸（SI7）の合成

工程1 メチル2－アジド－3－（2－クロロ－6－メチル－3－ピリジル）アクリレート（C）の合成

【化110】



ナトリウムメトキシド溶液（メタノール中の25重量%）（62.49 mL、0.2898 mol）を、－20℃～－30℃でメタノール（50 mL）中の2－クロロ－6－メチルニコチンアルデヒド（A）（5.0 g、0.032 mol）及びアジド酢酸エチル（B）（9.26 mL、0.080 mol）の攪拌溶液に20分間かけて滴下した。得られた反応混合物を、0～5℃で5時間かけて攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0192】

反応完了後、反応混合物を氷冷NH₄Cl溶液でクエンチし、5～10℃で1時間攪拌して、固体沈殿物を得た。固体を真空濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させて、化合物Cを淡黄色固体として得た。

【0193】

収量：1.88 g、（23.2%）

$^1\text{H-NMR-DMSO-d}_6$ （400 MHz）： δ ：2.46（3H，s），3.87（3H，s），6.99（1H，s），7.36（1H，d， $J=10.8$ Hz），8.46（1H，d， $J=10.8$ Hz）；

LCMS：352.8 [M+H]⁺

【0194】

工程2 メチル4－クロロ－6－メチル－1H－1，5－ジアザインデン－2－カルボキシレート（D）の合成

10

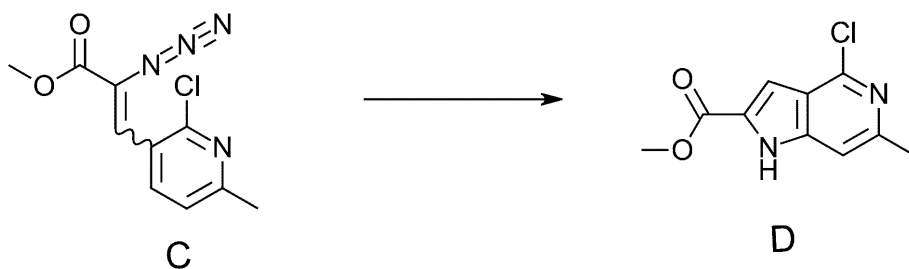
20

30

40

50

【化 1 1 1】



メキシレン（45 mL）中の化合物 C（1.8 g、0.0071 mol）の溶液を、120℃で4時間加熱した。4時間後、加熱を止め、反応混合物を25～30℃で16時間放置した（固体沈殿が形成された）。

【0195】

固体を真空濾過によって収集し、ヘキサン（50 mL）で洗浄し、減圧下にて乾燥させて、化合物 D を淡黄色固体として得た。

【0196】

収量：0.85 g、（53.5%）

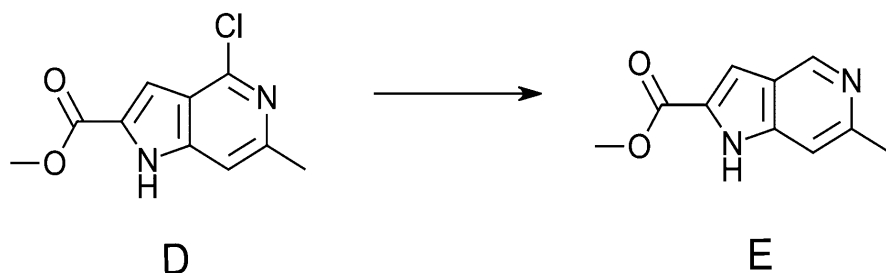
$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （400 MHz）： δ ：3.88（3H，s），7.12（1H，s），7.22（1H，s），12.59（1H，s）；

LCMS：224.6 [M+H]⁺

【0197】

工程3 メチル6-メチル-1H-1,5-ジアザインデン-2-カルボキシレート（E）の合成

【化 1 1 2】



10% Pd/C（0.17 g、0.2% w/w）を、MeOH（30.6 mL）及び THF（10.2 mL）中の化合物 D（0.85 g、0.0037 mol）の脱気溶液に25～30℃で加えた。得られた反応混合物を、H₂雰囲気下で4時間かけて攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0198】

反応の完了後、反応混合物をセライトのプラグを通して濾過し、次いでセライトプラグをMeOH（50 mL）で洗浄した。合わせた濾液を蒸発乾固させて、粗生成物（HCl塩）（0.8 g）を得た。粗固体生成物を、飽和 NaHCO₃ 溶液及び DCM と共に25～30℃で1時間攪拌した。1時間後、層を分離し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮し、化合物 E を淡黄色固体として得た。

【0199】

収量：0.69 mg、（95.9%）

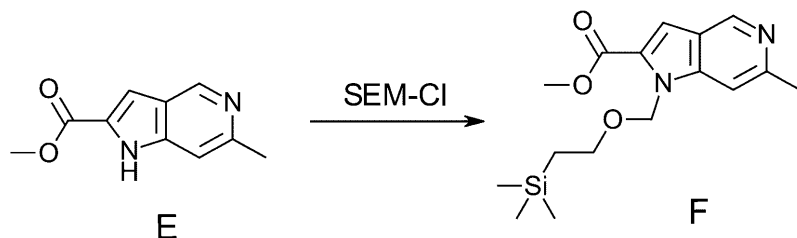
$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （400 MHz）： δ ：3.88（3H，s），7.12（1H，s），7.22（1H，s），12.59（1H，s）；

LCMS：191.1 [M+H]⁺

【0200】

工程4 メチル6-メチル-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1,5-ジアザインデン-2-カルボキシレート（F）の合成

【化 1 1 3】



水素化ナトリウム（鉱油中の60%分散液）（0.16 g、0.0039 mol）を、THF（13.8 mL）及びDMF（6.9 mL）中の化合物E（0.69 g、0.0036 mol）の攪拌溶液に15分間かけて少しずつ（4回に分けて）0～5℃で加えた。10分間攪拌した後、SEM-Cl（0.70 mL、0.039 mol）を0～5℃で滴下した。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

10

【0 2 0 1】

18時間後、反応混合物を氷冷水の添加によってクエンチし、生成物を酢酸エチル（3×50 mL）に抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。粗固体を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサンを使用するCombiflash（登録商標）によって精製し、純粋な生成物Fを褐色の濃厚な油状物として得た。

20

【0 2 0 2】

収量：0.55 g（47.4%）

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （300 MHz）： δ ：-0.13（9H, s），0.75（2H, t, $J=10.4$ Hz），2.55（3H, s），3.41（2H, t, $J=2.0$ Hz），3.85（3H, s），5.90（2H, s），7.43（1H, s），7.54（1H, s），8.86（1H, s）；

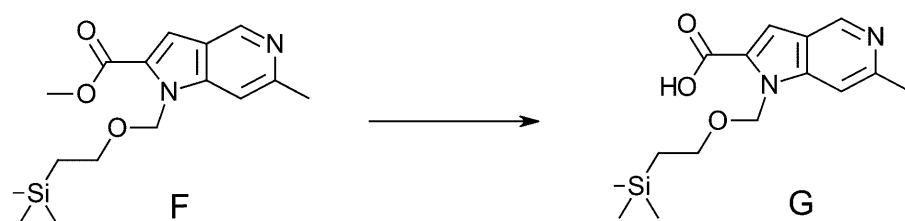
LCMS：321.3 [M+H]⁺

【0 2 0 3】

工程5 6-メチル-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1,5-ジアザインデン-2-カルボン酸（G）の合成

30

【化 1 1 4】



水酸化リチウム一水和物（0.19 g、0.0046 mol）を、THF／メタノール／水（9 mL、1：1：1、それぞれ3 mL）中の化合物F（0.3 g、0.0009 mol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

40

【0 2 0 4】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残った残渣を水に溶解させてMTBE（20 mL）で洗浄し、水層を1.5 N HClを使用してpH約5～6に中和して、固体沈殿物を得た。固体を真空濾過によって収集し、水で洗浄し、40℃で乾燥させて、化合物Gを淡褐色固体として得た。

【0 2 0 5】

収量：0.24 g（83.9%）

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （400 MHz）： δ ：-0.13（9H, s），0.8

50

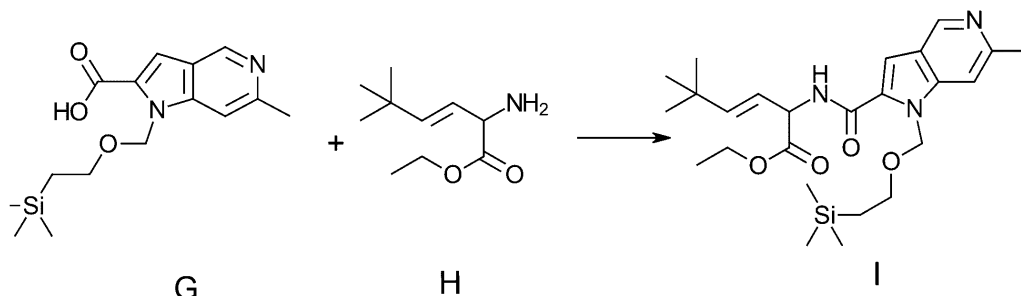
0 (2 H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 2.70 (3 H, s), 3.47 (2 H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.01 (2 H, s), 7.59 (1 H, s), 8.02 (1 H, s), 9.20 (1 H, s), 14.56 (1 H, bs)

LCMS: 307.2 $[M+H]^+$

【0206】

工程6 エチル(E)-5,5-ジメチル-2-(6-メチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1,5-ジアザインデン-2-イルカルボニルアミノ)-3-ヘキサノエート(I)の合成

【化115】



10

エチル(E)-2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート(H) (96.73 mg、0.5221 mmol)、続いて、HATU (297.8 mg、0.7832 mmol)、HOBt (105.8 mg、0.7832 mmol) 及びDIPEA (0.18 mL、1.0442 mmol)を、DMF (3.2 mL)中の化合物G (160 mg、0.5221 mmol)の攪拌溶液に25~30℃で加えた。得られた反応混合物を、25~30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

20

【0207】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7~8になるまでクエンチし、次いで、生成物を酢酸エチル(2×20 mL)に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で35℃にて濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサンを使用するCombiflash(登録商標)によって精製して、化合物Iを黄色の濃厚な油状物として得た。

30

【0208】

収量: 83 mg (29.4%)

¹H-NMR-DMSO-d₆ (400 MHz): δ : -0.14 (9 H, s), 0.73 (2 H, t, $J = 10.4 \text{ Hz}$), 0.99 (9 H, s), 1.18 (3 H, t, $J = 7.22 \text{ Hz}$), 2.54 (3 H, s), 3.37 (2 H, m), 4.04-4.14 (2 H, m), 4.87 (1 H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.55-5.72 (1 H, m), 5.87-5.90 (3 H, m), 7.33 (1 H, s), 7.45 (1 H, s), 8.83 (1 H, s), 9.10 (1 H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$);

LCMS: 474.4 $[M+H]^+$

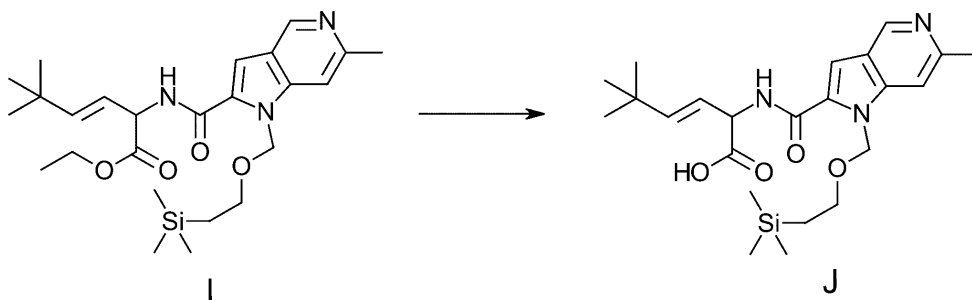
40

【0209】

工程7 (E)-5,5-ジメチル-2-(6-メチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1,5-ジアザインデン-2-イルカルボニルアミノ)-3-ヘキセン酸(J)の合成

50

【化 1 1 6】



10

水酸化リチウム一水和物（35.4 mg、0.8444 mmol）を、THF／メタノール／水（2.4 mL、1：1：1、それぞれ0.8 mL）中の化合物 I（80 mg、0.1688 mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0 2 1 0】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、酢酸エチル（10 mL）で洗浄し、水層を1.5 N HClを使用して0～5℃にてpH約5～6に酸性化した（固体が沈殿した）。固体を真空濾過によって収集し、水で洗浄し、40℃で乾燥させて、純粋な化合物 J をオフホワイトの固体として得た。

20

【0 2 1 1】

収量：44 mg（58.5%）

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （400 MHz）： δ ：-0.13（9H，s），0.75（2H，t， $J=1.6$ Hz），1.0（9H，s），2.69（3H，s），3.44（2H，t， $J=6.8$ Hz），4.91（1H，t， $J=6.4$ Hz），5.51-5.55（1H，m），5.82-5.85（1H，m），6.0-6.02（2H，m），7.58（1H，s），7.97（1H，s），9.24-9.32（1H，m），12.87（1H，bs），15.34（1H，bs）；

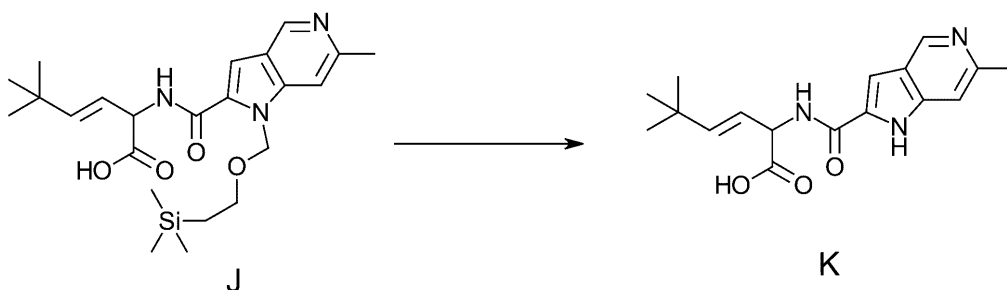
LCMS：446.2 [M+H]⁺

【0 2 1 2】

工程 8（E）-5，5-ジメチル-2-（6-メチル-1H-1，5-ジアザインデン-2-イルカルボニルアミノ）-3-ヘキセン酸（K）の合成

30

【化 1 1 7】



40

1，4-ジオキサン溶液（0.8 mL）中の4 M HClを、1，4-ジオキサン（0.4 mL）中の化合物 J（40 mg、0.0897 mmol）の攪拌溶液に25～30℃で加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0 2 1 3】

18時間後、反応混合物を濃縮した。得られた固体をヘキサン（5 mL）及びジエチルエーテル（5 mL）で洗浄し、粗生成物を得た。これをRP-HPLCによって精製し、純粋な化合物 K を白色固体として得た。

【0 2 1 4】

50

収量：8 mg (28.3%)

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400 MHz) : δ : 1.0 (9H, s), 2.49 (3H, s), 4.90 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 5.53–5.55 (1H, m), 5.79 (1H, t, $J=15.6$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.35 (1H, s), 8.79–8.84 (3H, m), 11.83 (1H, bs);

LCMS : 316.3 [M+H]⁺; HPLC 純度 93.5%。

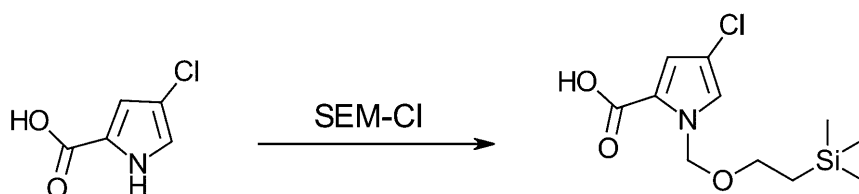
【0215】

実施例 8 – (E) – 2 – (4-クロロ-2-ピロリルカルボニルアミノ) – 5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸 (SI8) の合成

工程 1 4-クロロ-1- { [2 – (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } – 2-ピロールカルボン酸 (B) の合成

10

【化118】



A

B

20

K_2CO_3 (0.99 g, 0.0072 mol) 及び 2 – (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (SEM-Cl) (0.43 mL, 0.0024 mol) を、DMF (3 mL) 中の 4-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸 (A) (0.3 g, 0.0020 mol) の攪拌溶液に 25 ~ 30 °C で加えた。得られた反応混合物を、25 ~ 30 °C で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0216】

反応の完了後、反応混合物をセライトのプラグを通して濾過した。濾過液を、減圧下にて 40 °C で濃縮した。濃縮すると、濃厚な油状の塊が得られ、これを水に溶解させ、1.5 N HCl 溶液を使用して溶液の pH を 3 ~ 4 に調整した。生成物を、酢酸エチル (3 × 10 mL) を使用して抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下にて 40 °C で濃縮して、粗生成物を得た。これを、溶離液として酢酸エチル / ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) を使用することによって更に精製し、生成物 B を透明な濃厚な油状物として得た。

30

【0217】

収量：0.22 g (38.7%)

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400 MHz) : δ : 0.11 (9H, s), 0.89 (2H, t, $J=9.4$ Hz), 3.72 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 5.38 (2H, s), 6.79–6.80 (1H, m), 7.17–7.18 (1H, m), 12.3 (1H, bs);

LCMS : イオン化は観察されなかった

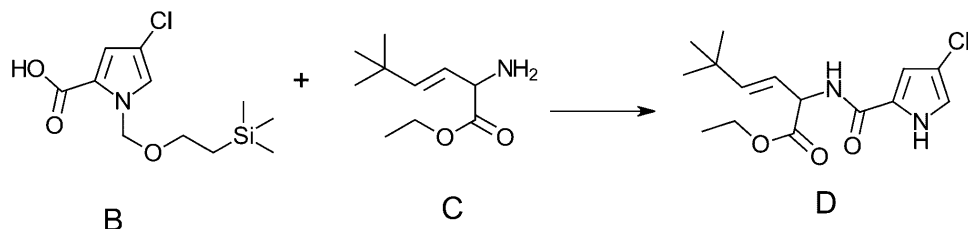
40

【0218】

工程 2 エチル (E) – 2 – (4-クロロ-2-ピロリルカルボニルアミノ) – 5, 5-ジメチル-3-ヘキサノエート (D) の合成

50

【化 1 1 9】



塩化オキサリル (0.1 mL、0.0011 mol) を、触媒量の DMF (0.12 mL) と共に DCM (6 mL) 中の化合物 B (0.3 g、0.0009 mol) の攪拌溶液に 0～5℃ で滴下した。得られた反応混合物を、25～30℃ で 2 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

10

【0 2 1 9】

2 時間後、反応混合物を 35℃ で濃縮乾固し、残った水をトルエン (3×5 mL) で除去した。これにより、黄色の濃厚な油状物が得られた。これを更に DCM (3 mL) に溶解させ、DCM (3 mL) 中のエチル (E) - 2 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエート (C) (0.16 g、0.0009 mol) 及び DIPEA (0.62 mL、0.0036 mol) の攪拌溶液に 25～30℃ で加えた。得られた反応混合物を、25～30℃ で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

20

【0 2 2 0】

18 時間後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (15 mL) の添加によってクエンチし、生成物を酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下にて 35℃ で濃縮して、粗生成物を淡褐色の濃厚な油状物として得た。粗生成物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製して、純粋な生成物 D を黄色の濃厚な油状物として得た。

【0 2 2 1】

収量：40 mg (2 工程で 14.3%)

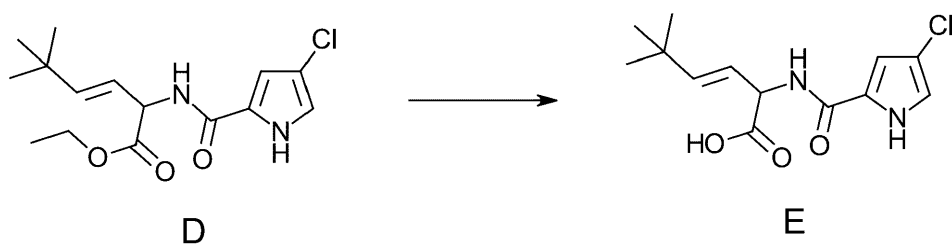
¹H-NMR-DMSO-d₆ (400 MHz) : δ : 0.99 (9H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.05–4.14 (2H, m), 4.84–4.88 (1H, m), 5.45–5.50 (1H, m), 5.74–5.83 (1H, m), 6.94–6.98 (2H, m), 8.47 (1H, t, J = 6.8 Hz); 11.89 (1H, bs).

30

【0 2 2 2】

工程 3 (E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (E) の合成

【化 1 2 0】



40

水酸化リチウム - 水和物 (10.73 mg、0.255 mmol) を、THF / メタノール / 水 (1.2 mL、1 : 1 : 1、それぞれ 0.4 mL) 中の化合物 D (40 mg、0.1278 mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃ で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0 2 2 3】

18 時間後、反応混合物を濃縮し、残った残渣を水に溶解させ、酢酸エチル (10 mL

50

)で洗浄し、水層を1.5N HClを使用して0～5℃にてpH約5～6に酸性化した。生成物を、酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。粗混合物をRP-HPLCによって精製し、生成物Eを白色固体として得た。

【0224】

収量：3.8mg

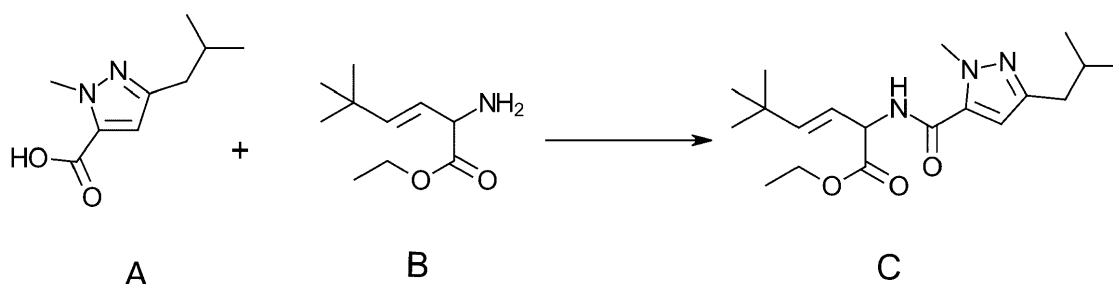
LCMS：285.2 [M+H]⁺

【0225】

実施例9-(E)-2-(3-イソブチル-1-メチル-5-ピラゾリルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(SI9)の合成

工程1 エチル(E)-2-(3-イソブチル-1-メチル-5-ピラゾリルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート(C)の合成

【化121】



3-イソブチル-1-メチル-5-ピラゾールカルボン酸(A)(100mg、0.27mmol)、続いて、DIPEA(0.38mL、1.09mmol)及びプロピルホスホン酸無水物(T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液)(1.04mL、0.82mmol)を、DMF(2.5mL)中のエチル(E)-2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート(B)(101.6mg、0.27mmol)の攪拌溶液に25～30℃で加えた。反応混合物を、40℃で48時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0226】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7～8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で35℃にて濃縮して、粗生成物を得た。これを、溶離液として酢酸エチル／ヘキサンを使用するCombiflash(登録商標)によって精製し、化合物Cと異性体の混合物を黄色の濃厚な油状物として得た。

【0227】

収量：66.6mg(34.8%)

¹H-NMR-DMSO-d₆(400MHz): δ: (異性体の混合物) 0.88-0.90(9H, s), 0.97(9H, s), 1.20-1.23(6H, m), 1.82-1.86(1H, m), 2.37-2.40(3H, m), 3.93(3H, s), 4.07-4.14(2H, m), 4.81-4.83(1H, m), 5.49-5.51(1H, m), 5.81-5.86(1H, m), 6.58(0.29H, m), 6.77(1.31H, m), 8.79(1H, m), 9.59(0.29H, m);

LCMS: 350.3 [M+H]⁺

【0228】

工程2 (E)-2-(3-イソブチル-1-メチル-5-ピラゾリルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(D)の合成

10

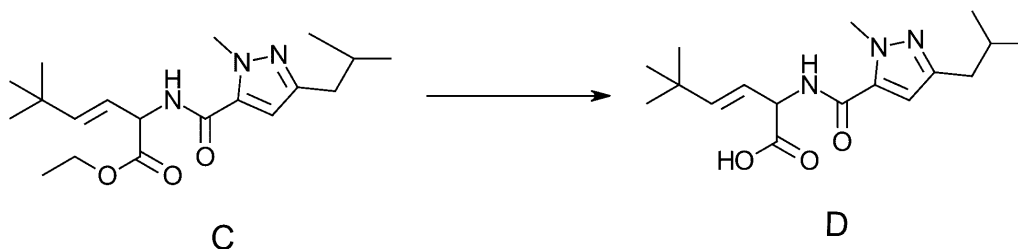
20

30

40

50

【化 1 2 2】



水酸化リチウム一水和物（24.01mg、0.57mmol）を、THF／メタノール／水（3mL、1：1：1、それぞれ1.0mL）中の化合物C（100mg、0.28mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で5時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0229】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（10mL）で洗浄した。水層を1.5N HClを使用してpH約5～6に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。これをヘキサン（5mL）で洗浄し、2つの異性体の粗混合物をオフホワイトの固体として得た。混合物をRP-HPLCによって精製し、純粋な化合物Dを白色固体として得た。

【0230】

収量：23.4mg

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （400MHz）： δ ：0.83（6H，d， $J=6.4$ Hz），0.91（9H，s），1.78–1.82（1H，m），2.34（2H，d， $J=7.2$ Hz），3.93（3H，s），4.50–4.53（1H，m），5.46–5.58（2H，m），6.64（1H，s），8.04（1H，d， $J=5.2$ Hz）；

LCMS：322.3 [M+H]⁺

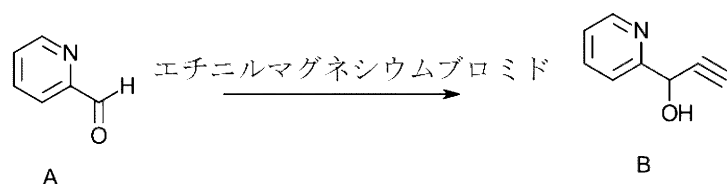
HPLC純度－99.76%

【0231】

実施例10－（E）－2－{4－[アミノ（2－ピリジル）メチル]－2－ピロリルカルボニルアミノ}－5，5－ジメチル－3－ヘキセン酸（SI13）の合成

工程1：1－（2－ピリジル）－2－プロピン－1－オール（B）の合成

【化 1 2 3】



THF（6.0mL）に予め溶解させた2－ピリジンカルボキシアリデヒド（A）（2.0g、0.018mol）の溶液を、－10℃～－15℃で15～20分間かけてエチルマグネシウムブロミド溶液（THF中の0.5M）（44.7mL、0.0224mol）の攪拌溶液に滴下した。得られた反応混合物を、－5℃～－10℃で1時間、25～30℃で1時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0232】

反応完了後、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液（100mL）でクエンチし、生成物を酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で真空中にて濃縮し、粗生成物を得た。粗固体を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサンを使用するCombiflash（登録商標）によって精製し、生成物Bを褐

色油状物として得た。

【0233】

収量：1.56 g (63.2%)

$^1\text{H-NMR-CDCl}_3$ (300 MHz) : δ : 2.59 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 5.53 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 7.31–7.37 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J=10.4\text{ Hz}$), 7.77–7.82 (1H, m), 8.58 (1H, t, $J=5.2\text{ Hz}$);

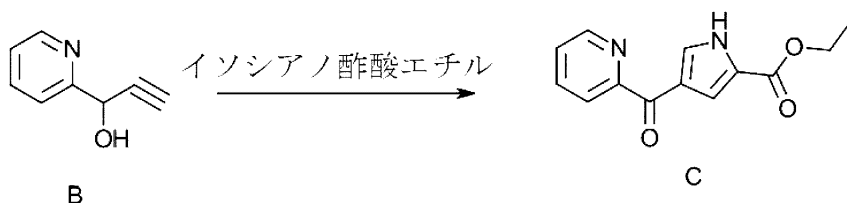
LCMS : 134.23 [M+H]⁺

【0234】

工程2：エチル4-[(2-ピリジル)カルボニル]-2-ピロールカルボキシレート (C) の合成

10

【化124】



炭酸銀 (0.414 g、0.0015 mol) を、1,4-ジオキサン中の化合物 B (1.5 g、0.011 mol) 及びイソシアノ酢酸エチル (0.849 ml、0.011 mol) の攪拌溶液に 80℃ で加えた。得られた反応混合物を、80℃ で 16 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

20

【0235】

完了後、反応混合物を 40℃ で蒸発乾固した。得られた残渣を DCM (50 mL) に溶解させ、溶液をセライトプラグを通して濾過した。DCM 層を、飽和塩化ナトリウム溶液 (2×50 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃ で真空中にて濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製し、生成物 (C) を褐色の濃厚な油状物として得た。

30

【0236】

収量：0.16 g (6%)

$^1\text{H-NMR-CDCl}_3$ (400 MHz) : δ : 1.33 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.35 (2H, q, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.27–7.49 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.86–7.90 (1H, m), 8.13–8.15 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 8.71–8.74 (1H, m), 9.55 (1H, bs);

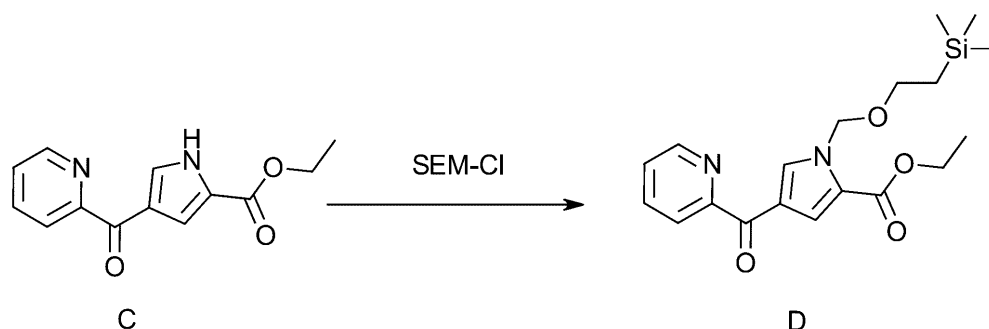
LCMS : 245.28 [M+H]⁺

【0237】

工程3：エチル4-[(2-ピリジル)カルボニル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2-ピロールカルボキシレートの合成

40

【化 1 2 5】



10

K_2CO_3 (226.3 mg、1.6377 mmol)、続いて、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (SEM-Cl) (0.13 mL、0.786 mmol) を、DMF (3.2 mL) 中の化合物 C (160 mg、0.655 mmol) の攪拌溶液に 25~30℃で加えた。得られた反応混合物を、25~30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0238】

反応の完了後、混合物を水 (10 mL) で希釈し、生成物を酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で真空中にて濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製し、生成物 (D) を透明で濃厚な油状物として得た。

20

【0239】

収量：50 mg、(20.4%)

$^1H-NMR-CDCl_3$ (400 MHz) : δ : -0.08 (9H, s), 0.94 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 1.38 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 3.60 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 4.34 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.77 (2H, s), 7.46-7.49 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.88-7.90 (1H, m), 8.13-8.15 (1H, m), 8.72 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.73 (1H, d, $J=2.0$ Hz) ;

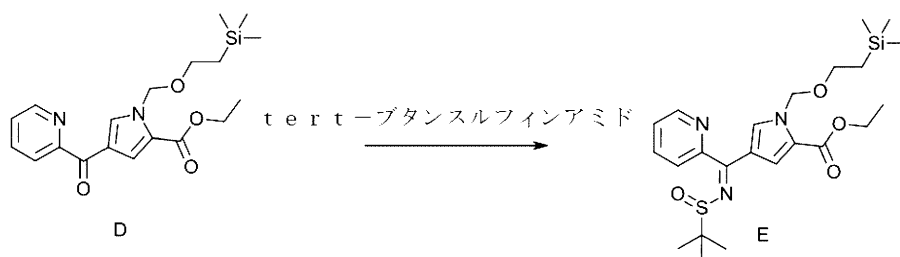
30

LCMS : 375.3 $[M+H]^+$

【0240】

工程 4 : エチル 4-[(tert-ブチルスルフィニルイミノ)(2-ピリジル)メチル]-1-{[2-(トリメチルシリル)-エトキシ]メチル}-2-ピロールカルボキシレート (E) の合成

【化 1 2 6】



40

tert-ブタンスルフィンアミド (126.2 mg、1.041 mmol) 及び $Ti(OEt)_4$ (0.36 mL、1.735 mmol) を、乾燥 THF (1.95 mL) 中の化合物 D (130 mg、0.347 mmol) の攪拌溶液に 25~30℃で加えた。得られた反応混合物を、80℃で18時間加熱した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0241】

反応の完了後、反応混合物を氷冷水 (5 mL) でクエンチし、生成物を酢酸エチル (3

50

× 5 mL) に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で真空中にて濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製して、化合物 E を黄色油状物として得た。

【0242】

収量：110 mg、(66.3%)

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400 MHz) : δ : -0.09 (9H, s), 0.92 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 1.15 (9H, s), 1.25 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 3.44 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.23 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.62 (2H, s), 7.06 (1H, bs), 7.51-7.56 (3H, m), 7.93 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.66 (1H, d, $J=4.4$ Hz) ;

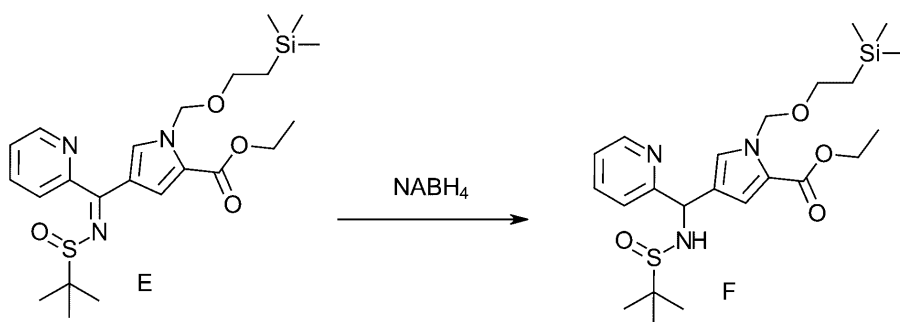
10

LCMS : 478.2 [M+H]⁺

【0243】

工程5：エチル 4-[(tert-ブチルスルフィニルアミノ)(2-ピリジル)メチル]-1-{[2-(トリメチルシリル)-エトキシ]メチル}-2-ピロールカルボキシレートの合成

【化127】



20

NaBH₄ (435 mg、1.151 mmol) を、乾燥 THF (2.2 mL) 中の化合物 E (110 mg、0.230 mmol) の攪拌溶液に -78℃ で加えた。得られた反応混合物を、-40℃ ~ -60℃ で5時間、25 ~ 30℃ で6時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

30

【0244】

反応の完了後、反応混合物を氷冷水 (5 mL) でクエンチし、生成物を酢酸エチル (3 × 5 mL) に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で真空中にて濃縮し、粗化合物 F を淡黄色油状物として得た。粗物質を、そのまま次の反応で利用した。

【0245】

収量：100 mg、(粗製)

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (300 MHz) : δ : -0.10 (9H, s), 0.75 (2H, t, $J=10.4$ Hz), 1.06-1.26 (12H, m), 3.37 (2H, t, $J=2.8$ Hz), 4.16 (2H, q, $J=3.6$ Hz), 5.38-5.42 (1H, s), 5.54 (2H, s), 5.89-5.92 (1H, s), 6.76-6.78 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.77-7.71 (1H, m), 8.48-8.51 (1H, m) ;

40

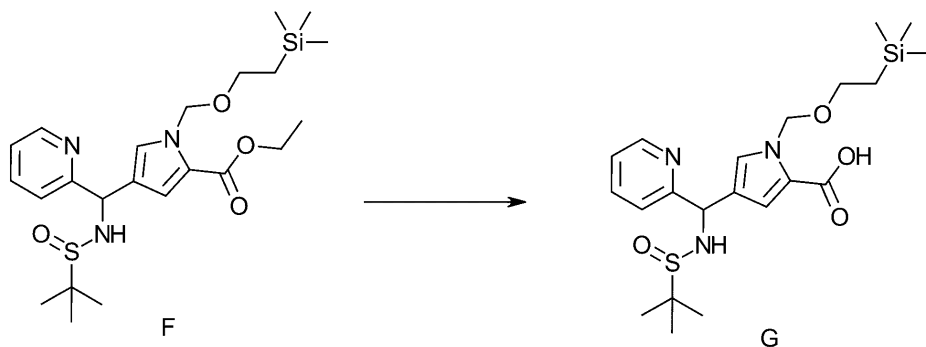
LCMS : 480.3 [M+H]⁺

【0246】

工程6：4-[(tert-ブチルスルフィニルアミノ)(2-ピリジル)メチル]-1-{[2-(トリメチルシリル)-エトキシ]メチル}-2-ピロールカルボン酸の合成

50

【化 1 2 8】



10

水酸化リチウム－水和物（41.54 mg、0.990 mmol）を、THF／メタノール／水（各2.85 mL、それぞれ0.95 mL）の混合物中の化合物 F（95 mg、0.198 mmol）の攪拌溶液に室温（20～25℃）で加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0 2 4 7】

反応の完了後、反応混合物を蒸発乾固した。得られた残渣を精製水（5 mL）に溶解させ、MTBE（2×10 mL）で洗浄した。水層を0.5 N HCl 溶液を使用してpH 約5～6に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×15 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。粗固体をヘキサン（5 mL）及びジエチルエーテル（10 mL）で洗浄し、粗化合物 G をオフホワイトの固体として得た。粗化合物を、そのまま次の反応で利用した。

20

【0 2 4 8】

収量：54 mg、（粗製）

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （400 MHz）： δ ：-0.10（9H，s），0.75（2H，t， $J=7.6$ Hz），1.06-1.13（9H，m），3.39（2H，t， $J=5.6$ Hz），5.42-5.44（1H，s），5.54（2H，s），5.89-5.91（1H，s），6.72-6.79（1H，m），7.04-7.08（1H，m），7.25-7.28（1H，m），7.45-7.49（1H，m），7.52-7.61（1H，m），7.76-7.79（1H，m），8.46-8.49（1H，m）；

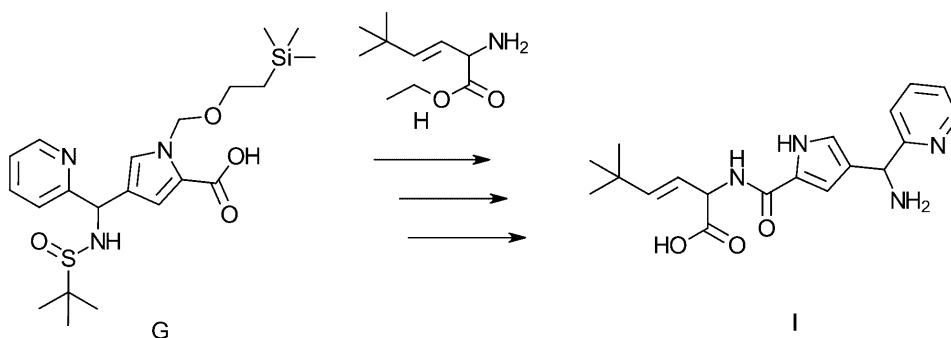
30

LCMS：452.3 [M+H]⁺

【0 2 4 9】

工程7：（E）-2-〔4-〔アミノ（2-ピリジル）メチル〕-2-ピロリルカルボニルアミノ〕-5，5-ジメチル-3-ヘキセン酸（I）（SI13）の合成

【化 1 2 9】



40

化合物 I の合成の最終工程は、エチル（E）-2-アミノ-5，5-ジメチル-3-ヘキサノエート（H）と調製した化合物 G のカップリングから出発して、続いて、得られたエチルエステルを加水分解し、残りの2つの保護基を除去する、実施例7の工程7及び8について上述したのと同じ方法で実施した。最終生成物を、ジアステレオマーの混合物と

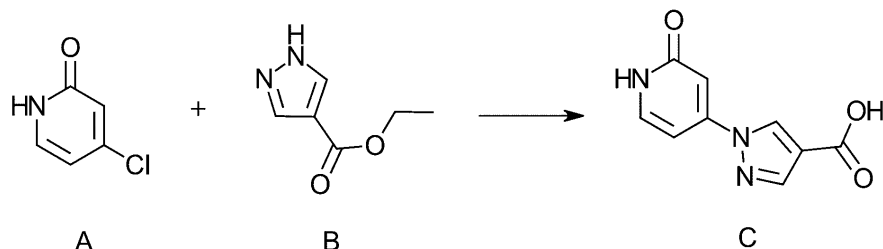
50

して単離した。

【0250】

実施例11-(E)-5,5-ジメチル-2-[1-(2-オキソ-4-ピリジル)-4-ピラゾリルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸(SI16)の合成

工程1:1-(2-オキソ-4-ピリジル)-4-ピラゾールカルボン酸(C)の合成
【化130】



10

4-クロロ-1H-ピリジン-2-オン(A)(200mg、1.54mmol)、エチル1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(B)(325mg、2.32mmol)及び炭酸セシウム(760mg、2.33mmol)を、乾燥N-メチル-2-ピロリドン(0.5mL)中で混合した。混合物を、120℃で16時間加熱した。

【0251】

反応が完了した後、酢酸エチル(3mL)を加えた。混合物を振盪した後、遠心分離した。上清を除去し、更に酢酸エチル(3mL)を加え、混合物を再度振盪し、遠心分離し、上清を除去した。水及びNaOH(0.5mL)を加え、混合物を50℃で一晩加熱した。次いで、混合物を遠心分離し、上清を除去した。水を加え、混合物を再度振盪し、遠心分離した。上清を除去した。得られた固体物質を真空下にて45℃で乾燥させて、ベージュ色の固体439mgを得た。LC-MS及びNMRによると、2つの化合物が1:1の比で検出され、化合物Cとその対応するエチルエステルの混合物に割り当てられた。

20

【0252】

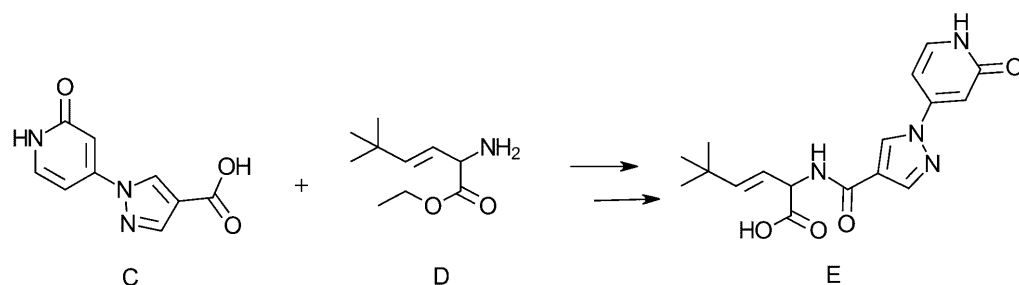
粗混合物(50mg)をメタノール(0.5mL)に溶解させ、NaOH水溶液(5M、0.5mL)を加え、混合物を60℃で2時間加熱した。得られた混合物に、HCl水溶液(5M)を加えてpH4~5に酸性化した。混合物を遠心分離し、上清を除去した。水及びアセトニトリルを加え、溶媒を蒸発させた。形成された粗固体化合物Cを、次の工程で直接使用した。

30

【0253】

工程2:(E)-5,5-ジメチル-2-[1-(2-オキソ-4-ピリジル)-4-ピラゾリルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸(E)(SI16)の合成

【化131】



40

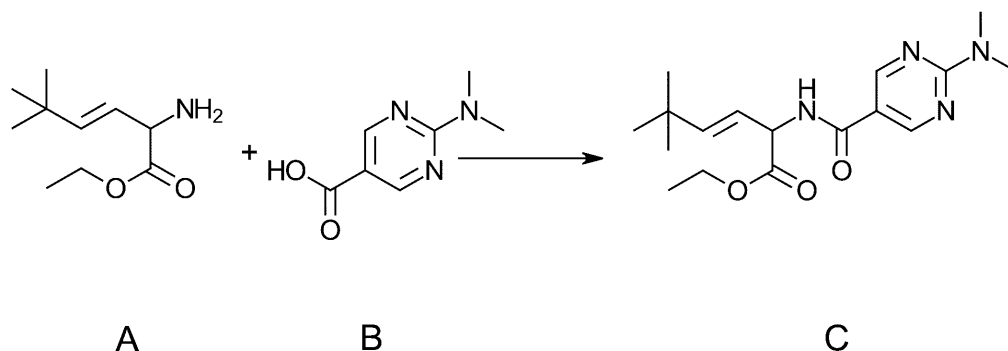
化合物Eの合成の最終工程は、エチル(E)-2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート(D)と調製した化合物Cのカップリングから出発して、続いて、得られたエチルエステルを加水分解し、予想される生成物を得る、実施例5について上述したのと同じ方法で実施した。

【0254】

50

実施例 12 - (E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 17) の合成

工程 1 : エチル (E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエート (C) の合成
【化 1 3 2】



10

2 - (ジメチルアミノ) - 5 - ピリミジンカルボン酸 (B) (90.10 mg、0.53 mmol) を、25 ~ 30 °C で DMF (2.5 mL) 中の (E) - 2 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエート (A) (100 mg、0.53 mmol) の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA (0.376 mL、2.15 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T₃P、酢酸エチル中の約 50 % 溶液) (1.028 mL、1.61 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、40 °C で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

20

【0255】

反応完了後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて pH 約 7 ~ 8 になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2 × 20 mL) に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で 35 °C にて濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を RP-HPLC によって精製し、純粋な生成物 C をオフホワイトの固体として得た。

【0256】

収量 : 25 mg、13.8 %

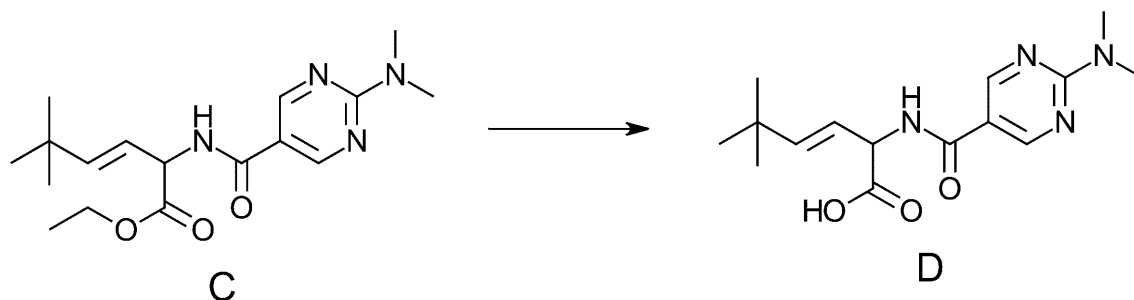
30

LCMS : 335.26 [M + H]⁺

【0257】

工程 2 : (E) - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ] - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (D) の合成

【化 1 3 3】



40

水酸化リチウム一水和物 (15.69 mg、0.37 mmol) を、THF / メタノール / 水 (0.75 mL、1 : 1 : 1、それぞれ 0.25 mL) 中の化合物 C (25 mg、0.07 mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25 ~ 30 °C で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0258】

18 時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル (10 mL

50

)で洗浄した。水層を1.5N HClを使用してpH約5~6に酸性化し、生成物を酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。粗物質をヘキサン(5mL)で洗浄し、純粋な化合物Dを白色固体として得た。

【0259】

収量：16.4mg

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400MHz) : δ : 0.98 (9H, s), 3.17 (6H, s), 4.78-4.81 (1H, m), 5.49-5.54 (1H, m), 5.76 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 8.50 (1H, bs) 8.78 (2H, s);

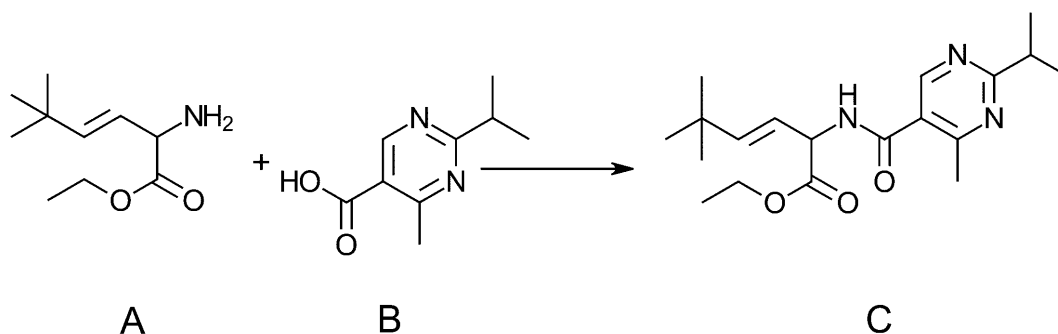
LCMS : 307.3 [M+H]⁺; HPLC 純度-94.39%

【0260】

実施例13-(E)-2-[2-(ジメチルアミノ)-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(SI49)の合成

工程1:エチル(E)-2-(2-イソプロピル-4-メチル-5-ピリミジニルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート(C)の合成

【化134】



2-イソプロピル-4-メチル-5-ピリミジンカルボン酸(B)(144.16mg、0.80mmol)を、25~30℃でDMF(3.75mL)中の(E)-2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート(A)(150mg、0.80mmol)の攪拌溶液に添加し、続いて、DIPEA(0.55mL、3.2mmol)及びプロピルホスホン酸無水物(T3P、酢酸エチル中の約50%溶液)(1.52mL、2.4mmol)を加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0261】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7~8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル(2×20mL)に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で35℃にて濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiflash(登録商標)によって精製し、純粋な生成物Cを黄色の濃厚な油状物として得た。

【0262】

収量：66mg (35.9%)

$^1\text{H-NMR-CD}_3\text{OD}$ (400MHz) : δ : 1.12 (9H, s), 1.39-1.46 (9H, m), 2.73 (3H, s), 3.28-3.32 (1H, m), 4.35-4.38 (2H, m), 5.14 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.62-5.70 (1H, m), 6.07 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 6.94-7.26 (1H, m), 8.76 (1H, s);

LCMS : 348.3 [M+H]⁺

【0263】

10

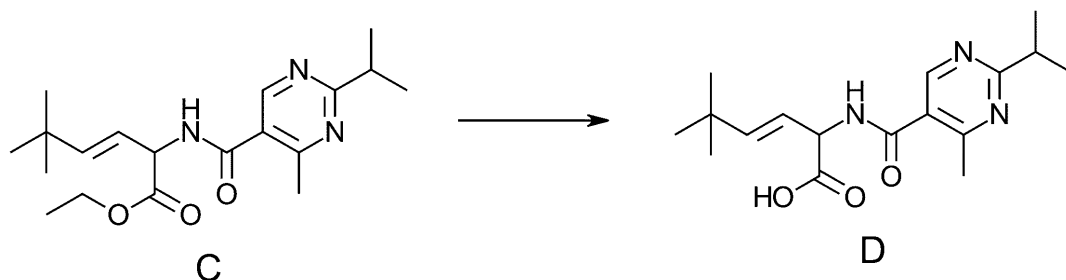
20

30

40

50

工程 2 : (E) - 2 - (2 - イソプロピル - 4 - メチル - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (D) の合成
【化 1 3 5】



10

水酸化リチウム水和物 (39.9 mg、1.04 mmol) を、THF / メタノール / 水 (2.4 mL、1 : 1 : 1、それぞれ 0.8 mL) 中の化合物 C (66 mg、0.19 mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25 ~ 30 °C で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0 2 6 4】

18 時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル (10 mL) で洗浄し、水層を 1.5 N HCl を使用して pH 約 5 ~ 6 に酸性化し、生成物を酢酸エチル (3 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40 °C で濃縮して、粗固体を得た。粗物質をヘキサン (5 mL) で洗浄し、2 つの異性体の粗混合物をオフホワイトの固体として得た。粗混合物を RP-HPLC によって精製し、純粋な生成物 D を白色固体として得た。

20

【0 2 6 5】

収量 : 12 mg

¹H-NMR-DMSO-d₆ (400 MHz) : δ : 0.98 (9H, s), 1.24 (6H, d), 2.48 (3H, s), 3.05-3.12 (1H, m), 4.81-4.84 (1H, m), 5.42-5.48 (1H, m), 5.81-5.85 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.94 (1H, d, J = 7.2 Hz), 12.74 (1H, bs); LCMS : 320.3 [M+H]⁺; HPLC 純度 : 94.9%.

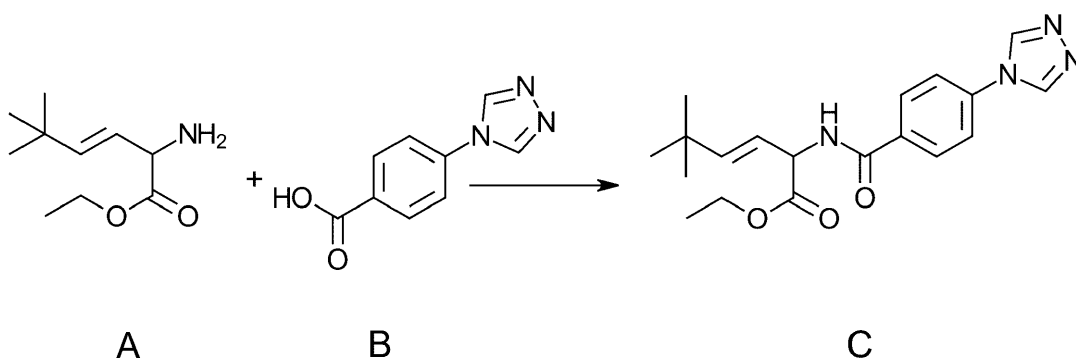
30

【0 2 6 6】

実施例 14 - (E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (SI 23) の合成

工程 1 : エチル (E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキサノエート (C) の合成

【化 1 3 6】



40

p - (4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) 安息香酸 (B) (50.88 mg、0.26 mmol) を、25 ~ 30 °C で DMF (1.25 mL) 中の (E) - 2 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエート (A) (50 mg、0.26 mmol) の攪

50

拌溶液に加え、続いて、DIPEA (0.18 mL、1.07 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液) (0.51 mL、0.807 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0267】

反応が完了した後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7~8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2×20 mL) に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、35℃で真空中にて濃縮し、粗生成物を得た。粗製物を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiflash (登録商標) によって精製し、純粋な化合物Cを濃厚な黄色液体として得た。

10

【0268】

収量：50 mg (52.0%)

¹H-NMR-CD₃OD (300 MHz) : δ : 0.98 (9H, s), 1.30–1.34 (3H, m), 4.19–4.25 (2H, m), 5.07–4.89 (1H, m), 5.58–5.65 (1H, m), 5.92–5.97 (1H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.09 (2H, d, J = 9 Hz), 9.13 (2H, s) ;

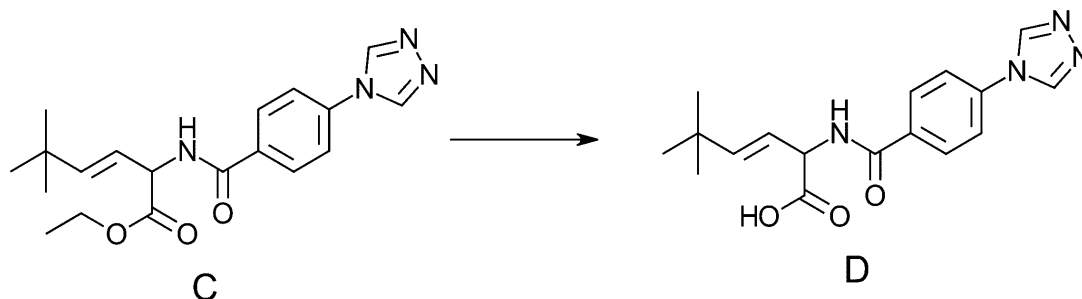
LCMS : 357.4 [M+H]⁺

【0269】

20

工程2 : (E)-5, 5-ジメチル-2-[p-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸 (D) の合成

【化137】



30

水酸化リチウム-水和物 (29.46 mg、0.70 mmol) を、THF/メタノール/水 (1.5 mL、1:1:1、それぞれ0.5 mL) 中の化合物C (50 mg、0.14 mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25~30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0270】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル (10 mL) で洗浄した。水層を1.5N HClを使用してpH約5~6に酸性化し、生成物を酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。粗物質をヘキサン (5 mL) で洗浄し、2つの異性体の混合物をオフホワイトの固体として得た。粗物質をRP-HPLCによって精製し、純粋な化合物Dを白色固体として得た。

40

【0271】

収量：4.4 mg ;

¹H-NMR-DMSO-d₆ (400 MHz) : δ : 0.9 (9H, s), 4.89–4.90 (1H, t, J = 6.4 Hz), 5.57–5.59 (1H, m), 5.80–5.84 (1H, m), 7.85–7.86 (2H, dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 7.2 Hz), 8.07–8.08 (1H, dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 6.8 Hz), 8.89–8.91 (1H, d), 9.23 (2H, s), 12.63 (1H, bs),

50

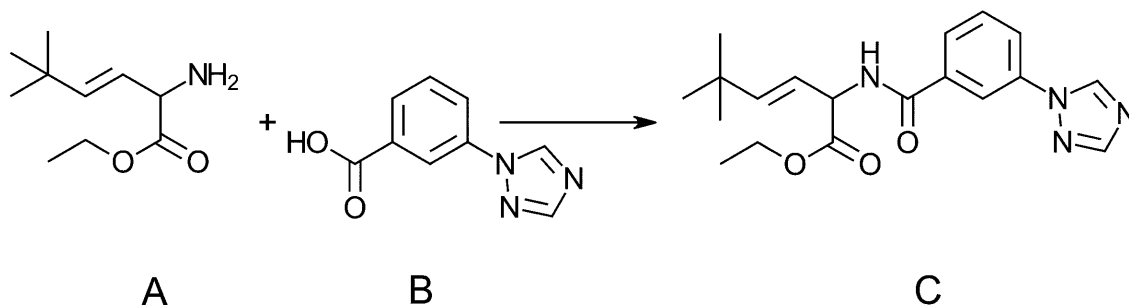
LCMS: 329.4 [M+H]⁺; HPLC 純度 99.4%

【0272】

実施例 15 - (E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (SI24) の合成

工程 1: エチル (E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキサノエート (C) の合成

【化138】



10

m - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) 安息香酸 (B) (101.96 mg、0.53 mmol) を、25 ~ 30 °C で DMF (2.5 mL) 中の (E) - 2 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエート (A) (100 mg、0.53 mmol) の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA (0.37 mL、2.15 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T₃P、酢酸エチル中の約 50 % 溶液) (1.02 mL、1.61 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、40 °C で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

20

【0273】

反応完了後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて pH 約 7 ~ 8 になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2 × 20 mL) に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で 35 °C にて濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル:ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製し、化合物 C を濃厚な黄色液体として得た。

30

【0274】

収量: 64 mg、(33.3%)

¹H - NMR - CD₃OD (400 MHz): δ: 1.07 (9H, s), 1.24 - 1.30 (3H, m), 4.21 - 4.24 (2H, m), 5.05 - 5.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.60 - 5.64 (1H, m), 5.93 - 5.97 (1H, m), 7.66 - 7.70 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.03 - 8.05 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.34 (1H, s), 9.17 (1H, s);

LCMS: 357.6 [M+H]⁺

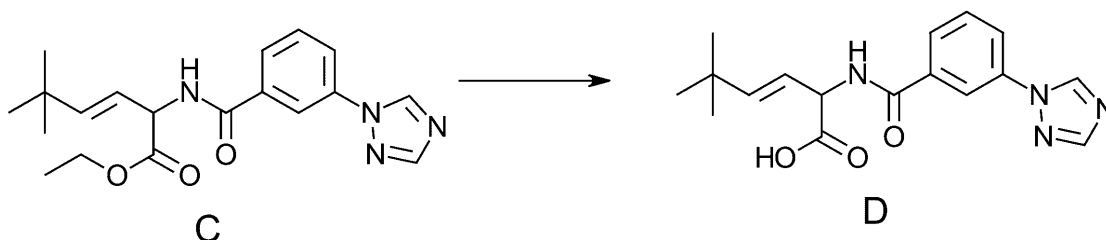
40

【0275】

工程 2: (E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [m - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (D) の合成

50

【化 1 3 9】



水酸化リチウム一水和物（37.69 mg、0.8975 mmol）を、THF／メタノール／水（1.92 mL、1：1：1、それぞれ0.64 mL）中の化合物 C（64 mg、0.1795 mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0276】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（10 mL）で洗浄した。水層を1.5 N HClを使用してpH約5～6に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。粗物質をヘキサン（5 mL）で洗浄し、2つの異性体の混合物をオフホワイトの固体として得た。混合物をRP-HPLCによって精製し、化合物 D を白色固体として得た。

【0277】

収量：29 mg

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （400 MHz）： δ ：1.0（9H，s），4.90－4.94（1H，m），5.54－5.60（1H，m），5.83－5.87（1H，m），7.67（1H，t， $J=8\text{ Hz}$ ），7.94（1H，d， $J=8\text{ Hz}$ ），8.02－8.05（1H，m），8.28（1H，s），8.34（1H，t， $J=1.6\text{ Hz}$ ），9.00（1H，d， $J=7.2\text{ Hz}$ ），9.36（1H，s），12.60（1H，bs）；

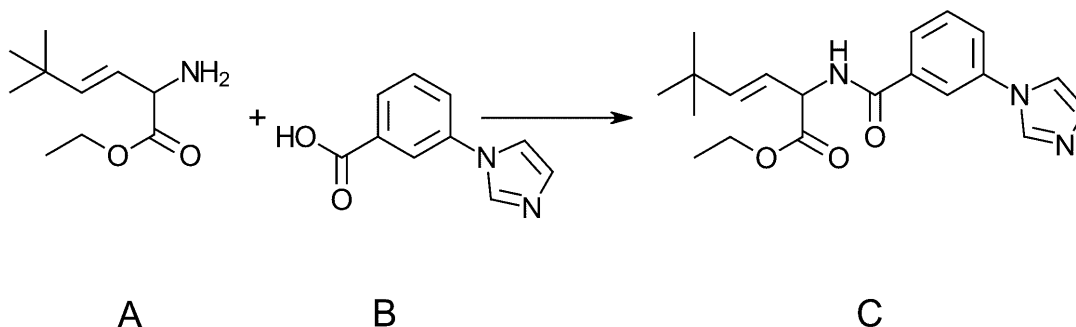
LCMS：329.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；HPLC純度－99.6%

【0278】

実施例 16－（E）－2－[m－（1－イミダゾリル）ベンゾイルアミノ]－5，5－ジメチル－3－ヘキセン酸（SI25）の合成

工程 1：エチル（E）－2－[m－（1－イミダゾリル）ベンゾイルアミノ]－5，5－ジメチル－3－ヘキサノエート（C）の合成

【化 1 4 0】



m－（1－イミダゾリル）安息香酸（B）（101.5 mg、0.53 mmol）を、25～30℃でDMF（2.5 mL）中の（E）－2－アミノ－5，5－ジメチル－3－ヘキサノエート（A）（100 mg、0.53 mmol）の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA（0.37 mL、2.15 mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（T3P、酢酸エチル中の約50%溶液）（1.03 mL、1.61 mmol）を加えた。得られた

反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0279】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7～8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル（2×20mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液（20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で35℃にて濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiflash（登録商標）によって精製し、純粋な化合物Cを褐色の濃厚な油状物として得た。

【0280】

収量：65mg、（33.9%）

10

¹H-NMR-CD₃OD（400MHz）：δ：1.04（9H，s），1.24（3H，t，J=7.2Hz），4.18-4.21（2H，m），5.02-5.04（1H，m），5.69-5.61（1H，m），5.90-5.94（1H，m），7.16（1H，s），7.62-7.64（2H，m），7.77-7.79（1H，m），7.87-7.89（1H，m），8.05（1H，s），8.21（1H，s）；

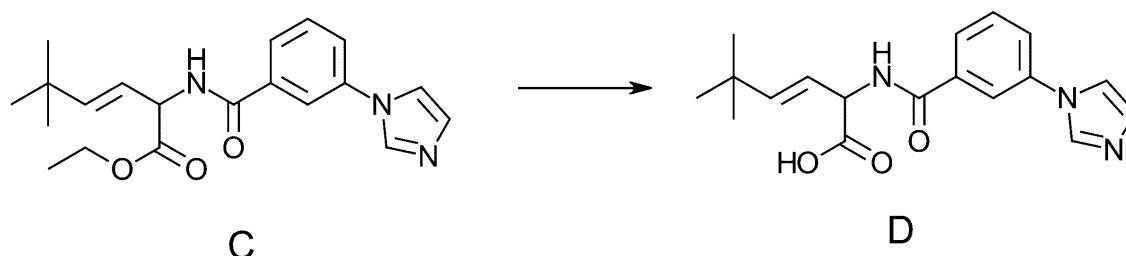
LCMS：356.3 [M+H]⁺

【0281】

工程2：（E）-2-[m-（1-イミダゾリル）ベンゾイルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸（D）の合成

【化141】

20



水酸化リチウム-水和物（32.5mg、0.77mmol）を、THF／メタノール／水（1.83mL、1：1：1、それぞれ0.61mL）中の化合物C（61mg、0.17mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

30

【0282】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（10mL）で洗浄し、水層を1.5N HClを使用してpH約5～6に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。得られた粗固体をヘキサン（5mL）で洗浄し、2つの異性体の粗混合物を白色固体として得た。粗混合物をRP-HPLCによって精製し、純粋な生成物Dを白色固体として得た。

【0283】

40

収量：20mg

¹H-NMR-DMSO-d₆（400MHz）：δ：1.22（9H，s），4.93-4.97（1H，m），5.52-5.60（1H，m），5.82-5.89（1H，m），7.23（1H，s），7.61-7.67（1H，m），7.83-7.91（3H，m），8.13（1H，s），8.47（1H，s），8.94（1H，d，J=9.2Hz），12.63（1H，bs）；

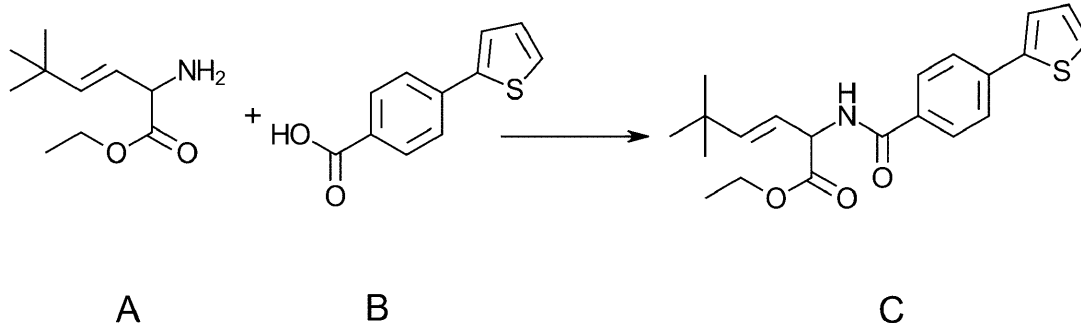
LCMS：328.3 [M+H]⁺；HPLC純度-99.6%

【0284】

実施例17-（E）-5,5-ジメチル-2-[p-（2-チエニル）ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸（SI51）の合成

50

工程 1：エチル（E）－5，5－ジメチル－2－[p－（2－チエニル）ベンゾイルアミノ]－3－ヘキサノエート（C）の合成
【化 1 4 2】



10

p－（2－チエニル）安息香酸（B）（108.1mg、0.53mmol）を、25～30℃でDMF（2.5mL）中の（E）－2－アミノ－5，5－ジメチル－3－ヘキサノエート（A）（100mg、0.53mmol）の攪拌溶液に加え、続いて、DIP EA（0.37mL、2.15mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液）（1.03mL、1.61mmol）を加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

20

【0285】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7～8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル（2×20mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で35℃にて濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiflash（登録商標）によって精製し、化合物Cを淡黄色の濃厚な油状物として得た。

【0286】

収量：117mg（59.4%）

¹H-NMR-CD₃OD（400MHz）：δ：1.04（9H，s），1.24（3H，t，J=7.2Hz），4.19（2H，d，J=5.6Hz），5.01－5.03（1H，m），5.48－5.53（1H，m），5.88－5.92（1H，m），7.10－7.14（1H，m），7.42－7.50（2H，m），7.71－7.73（2H，m），7.85－7.88（2H，m）；

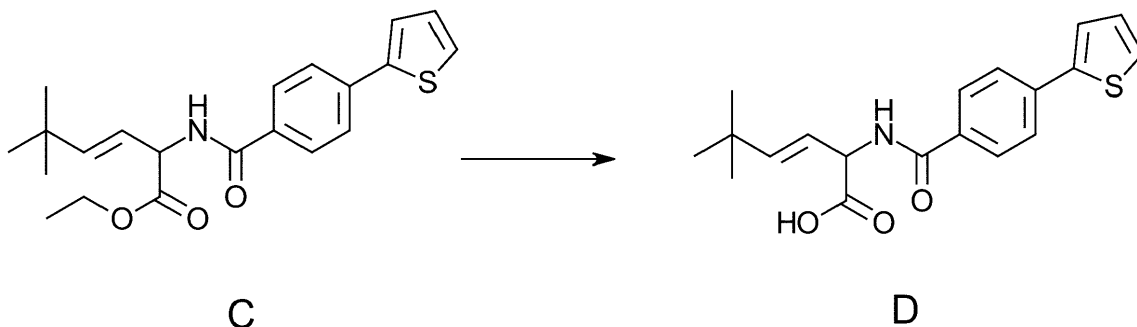
30

LCMS：372.10 [M+H]⁺

【0287】

工程 2：（E）－5，5－ジメチル－2－[p－（2－チエニル）ベンゾイルアミノ]－3－ヘキセン酸（D）の合成

【化 1 4 3】



40

水酸化リチウム－水和物（31.6mg、0.75mmol）を、MeOH：THF：水（3.3mL、1：1：1、それぞれ1.1mL）中の化合物C（112mg、0.30mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で7時間攪拌し

50

た。反応の進行は、TLCで監視した。

【0288】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（10 mL）で洗浄した。水層を飽和硫酸水素カリウム溶液を使用してpH約4～5に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。得られた固体をヘキサン（5 mL）で洗浄し、2つの異性体の混合物を白色固体として得た。粗生成物をRP-HPLCによって精製し、純粋な化合物Dを白色固体として得た。

【0289】

収量：48 mg；

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （400 MHz）： δ ：1.00（9H，s），4.87–4.91（1H，m），5.53–5.61（1H，m），5.84（1H，d， $J=20.8$ Hz），7.16–7.19（1H，m），7.62–7.65（2H，m），7.74–7.77（2H，m），7.93–7.96（2H，m），8.81（1H，d， $J=9.6$ Hz），12.62（1H，bs）；

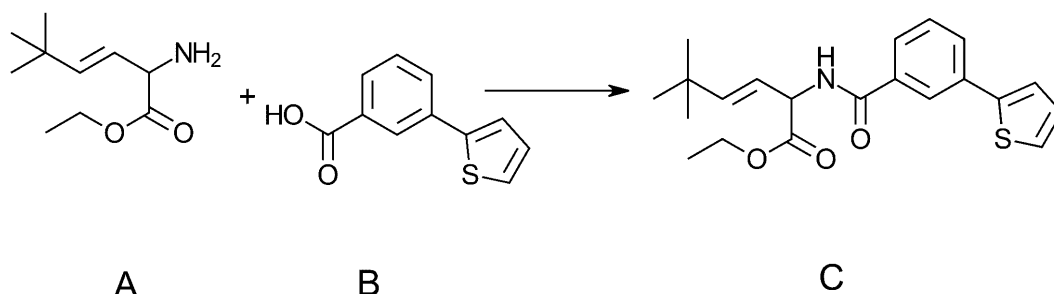
LCMS：344.4 [M+H]⁺；HPLC純度–99.1%。

【0290】

実施例18–（E）–5，5–ジメチル–2–[m–（2–チエニル）ベンゾイルアミノ]–3–ヘキセン酸（SI52）の合成

工程1：エチル（E）–5，5–ジメチル–2–[m–（2–チエニル）ベンゾイルアミノ]–3–ヘキサノエート（C）の合成

【化144】



m–（2–チエニル）安息香酸（B）（109.96 mg、0.53 mmol）を、25～30℃でDMF（2.5 mL）中の（E）–2–アミノ–5，5–ジメチル–3–ヘキサノエート（A）（100 mg、0.53 mmol）の攪拌溶液に加え、続いて、DIEP（0.37 mL、2.15 mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液）（1.02 mL、1.61 mmol）を加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0291】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7～8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル（2×20 mL）に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液（15 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、35℃で真空中にて濃縮し、粗生成物を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiflash（登録商標）によって精製し、化合物Cを濃厚な黄色の液体として得た。

【0292】

収量：100 mg、（49.8%）

$^1\text{H-NMR-CD}_3\text{OD}$ （400 MHz）： δ ：1.04（9H，s），1.25（3H，t， $J=6.8$ Hz），4.18–4.21（2H，m），5.03（1H，m），5.57–5.62（1H，m），5.89–5.94（1H，m），7.09–7.11（1H，m），7.39–7.41（1H，m），7.45–7.49（2H，m），

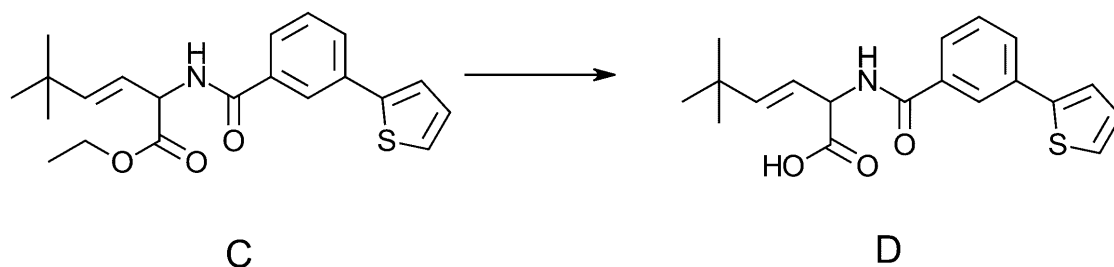
7.73–7.79 (2H, m), 8.11–8.12 (1H, m);

LCMS: 372.08 [M+H]⁺

【0293】

工程2: (E)-5,5-ジメチル-2-[m-(2-チエニル)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸(D)の合成

【化145】



10

水酸化リチウム一水和物(56.51mg、1.34mmol)を、THF/メタノール/水(3.0mL、1:1:1、それぞれ1.0mL)中の化合物C(100mg、0.26mmol)の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25~30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0294】

20

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル(10mL)で洗浄した。水層を1.5N HClを使用してpH約5~6に酸性化し、生成物を酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。得られた固体をヘキサン(5mL)で洗浄し、2つの異性体の粗混合物をオフホワイトの固体として得た。粗混合物をRP-HPLCによって精製し、純粋な化合物Dを得た。

【0295】

収量: 52.8mg;

¹H-NMR-DMSO-d₆(400MHz): δ: 1.01(9H, s), 4.89–4.94(1H, m), 5.54–5.62(1H, m), 5.81–5.87(1H, d, J=15.6Hz), 7.16–7.19(1H, m), 7.49–7.54(1H, m), 7.60(2H, d, J=5.7Hz), 7.83(2H, d, J=7.5Hz), 8.14(1H, s), 8.93(1H, d, J=6.9Hz), 12.72(1H, bs);

30

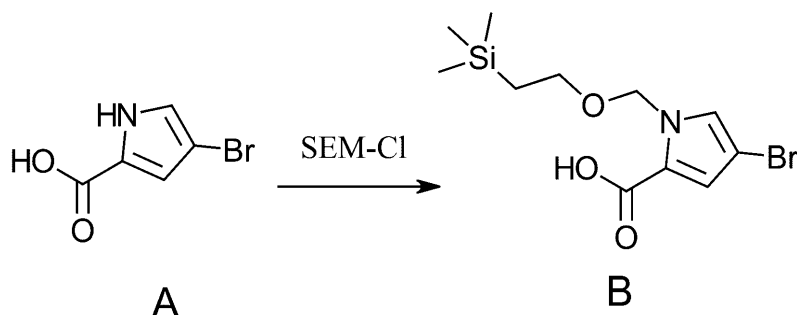
LCMS: 344.2 [M+H]⁺; HPLC純度-99.8%.

【0296】

実施例19-(E)-2-(4-ブromo-2-ピロリルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(SI28)の合成

工程1: 4-ブromo-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2-ピロールカルボン酸(B)の合成

【化146】



40

50

SEM-CL (0.279 mL、1.57 mmol) を、DMF (2.5 mL) 中の 4-ブロモ-2-ピロールカルボン酸 (A) (250 mg、1.31 mmol) の攪拌溶液に加え、続いて、 K_2CO_3 (653.6 mg、4.71 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で2時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0297】

反応完了後、反応混合物に水を加えてクエンチし、1.5 N HCl で pH 約 5～6 に調整し、生成物を酢酸エチル (2×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で 35℃にて濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製し、化合物 B を濃厚な無色の液体として得た。

10

【0298】

収量：239 mg (56.7%)

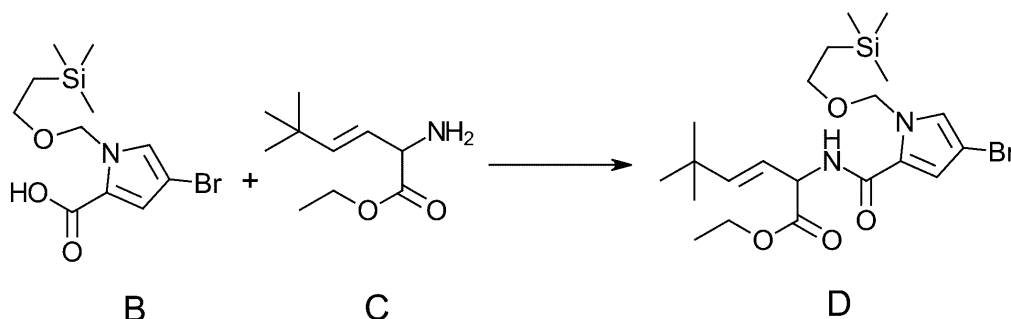
$^1H-NMR-DMSO-d_6$ (300 MHz) : δ : -0.01 (9H, s), 0.89 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.73 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 5.37 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.21 (1H, s), 12.37 (1H, bs)

【0299】

工程 2 : エチル (E) - 2 - (4-ブロモ-1- { [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 2-ピロリルカルボニルアミノ) - 5, 5-ジメチル-3-ヘキサノエート (D) の合成

20

【化147】



30

塩化オキサリル (0.092 mL、1.12 mmol) を、触媒量の DMF (0.12 mL) と共に DCM (6.0 mL) 中の化合物 B (300 mg、0.94 mmol) の攪拌溶液に 0～5℃で滴下した。得られた反応混合物を、25～30℃で2時間攪拌した。反応の進行は TLC で監視した (アリコートに MeOH で希釈し、メチルエステルの形成を確認した)。

【0300】

2時間後、反応混合物を 35℃で濃縮乾固し、トルエン (5 mL×3) で除去した。完全に濃縮した後、黄色の濃厚な油状物が得られた。これを更に DCM (3 mL) に溶解させ、DCM (3 mL) 中の (E) - 2 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエート (C) (0.16 g、0.0009 mol) 及び DIPEA (0.62 mL、0.0036 mol) の攪拌溶液に 25～30℃で加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

40

【0301】

反応完了後、反応混合物に飽和 $NaHCO_3$ 溶液を加えて pH 約 7～8 になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2×20 mL) に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、35℃で真空中にて濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製し、化合物 D を濃厚な黄色の液体として得た。

【0302】

50

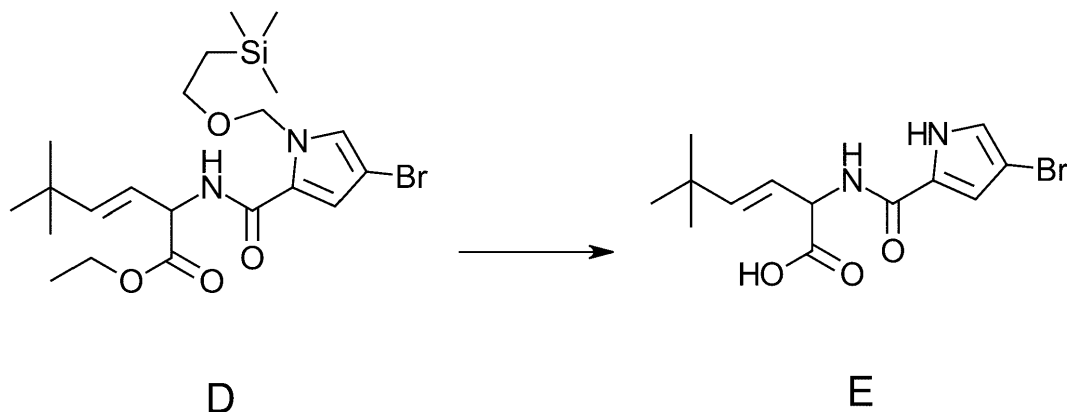
収量：109mg (21.9%) ;
 $^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400MHz) : δ : 1.02 (9H, s), 1.14-1.18 (3H, m), 4.10-4.13 (2H, m), 4.83-4.88 (1H, m), 5.44-5.52 (1H, m), 5.75-5.85 (1H, m), 7.02 (2H, s), 8.49 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 11.88 (1H, bs) ;
 LCMS : 381.1 [M+Na]⁺ ;

【0303】

工程3 : (E)-2-(4-ブロモ-2-ピロリルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(E)の合成

【化148】

10



20

水酸化リチウム-水和物 (58.8mg、1.39mmol) を、THF/メタノール/水 (3.0mL、1:1:1、それぞれ1.0mL) 中の化合物D (100mg、0.27mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25~30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0304】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル (10mL) で洗浄した。水層を1.5N HClを使用してpH約5~6に酸性化し、生成物を酢酸エチル (3×5mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。得られた固体をヘキサン (5mL) で洗浄し、2つの異性体の粗混合物をオフホワイトの固体として得た。粗物質をRP-HPLCによって精製し、純粋な化合物Eを淡黄色固体として得た。

30

【0305】

収量：5.2mg ;
 $^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (300MHz) : δ : 0.99 (9H, s), 4.79 (1H, m), 5.48-5.55 (1H, m), 5.71-5.76 (1H, m), 6.99 (2H, s), 8.26 (1H, bs), 11.87 (1H, bs) ;
 LCMS : 353.20 [M+Na]⁺ ; HPLC純度-98.5%

【0306】

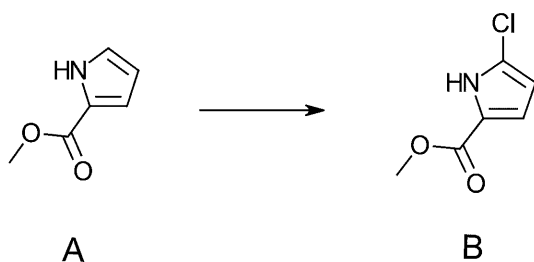
40

実施例20-(E)-2-(5-クロロ-2-ピロリルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(SI29)の合成

工程1 : メチル5-クロロ-2-ピロールカルボキシレート(B)の合成

50

【化 1 4 9】



CCl₄ (40.1 mL) に予め溶解させた次亜塩素酸 t-ブチル溶液を、CCl₄ (200.6 mL) 中のメチル 2-ピロールカルボキシレート (A) (1.18 g、9.4 mmol) の攪拌溶液に 25～30℃で滴下した。得られた混合物を、25～30℃で 24 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0307】

18 時間後、反応混合物を 40℃で濃縮し、粗残渣を得た。残渣を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製し、化合物 B を白色固体として得た。

【0308】

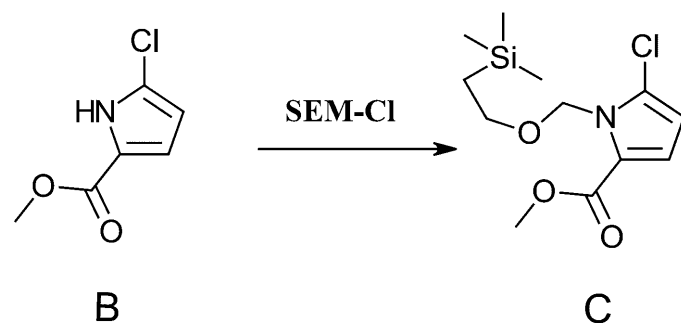
収量：0.62 g (41.3%) ;

¹H-NMR-DMSO-d₆ (400 MHz) : δ : 3.74 (3H, s), 6.13-6.15 (1H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 12.70 (1H, bs) ; LCMS : 159.85 [M+H]⁺

【0309】

工程 2 : メチル 5-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2-ピロールカルボキシレート (C) の合成

【化 1 5 0】



K₂CO₃ (0.46 g、3.3 mmol) を、DMF (3 mL) 中の化合物 B (0.3 g、1.8 mmol) の攪拌溶液に 25～30℃で加えた。5 分後、SEM-塩化物 (0.39 mL、2.2 mmol) を 25～30℃で滴下した。得られた混合物を、25～30℃で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0310】

反応完了後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて pH 約 7～8 になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で 35℃にて濃縮して、粗残渣を得た。残渣を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製し、化合物 C を無色の油状物として得た。

【0311】

収量：0.47 g (86.4%)

¹H-NMR-DMSO-d₆ (400 MHz) : δ : -0.09 (9H, s), 0.79 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.49 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.74 (

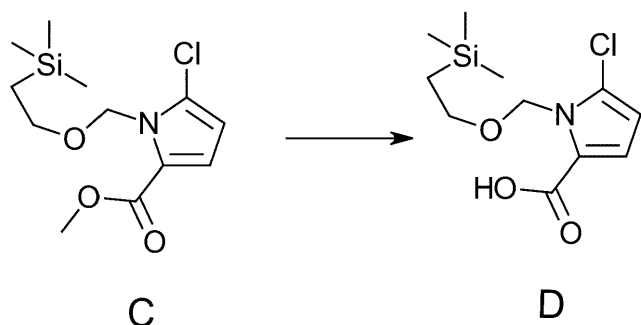
3 H, s), 5.69 (2 H, s), 6.33 (1 H, d, J = 4.0 Hz), 6.98 (1 H, d, J = 4.0 Hz);

LCMS: 312.2 [M + Na]⁺

【0312】

工程3: 5-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2-ピロールカルボン酸(D)の合成

【化151】



10

水酸化リチウム一水和物(0.16 g、4.01 mmol)を、MeOH:THF:水(13.8 mL、1:1:1、それぞれ4.6 mL)中の化合物C(0.46 mg、1.6 mmol)の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25~30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

20

【0313】

18時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル(10 mL)で洗浄した。水層を飽和硫酸水素カリウム溶液を使用してpH約4~5に酸性化し、生成物を酢酸エチル(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。固体をヘキサン(5 mL)で洗浄し、化合物Dを白色固体として得た。

【0314】

収量: 0.42 g (35.5%);

¹H-NMR-DMSO-d₆(400 MHz): δ: -0.08 (9 H, s), 0.79 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 3.49 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 5.72 (2 H, s), 6.27 (1 H, d, J = 4.0 Hz), 6.90 (1 H, d, J = 4.0 Hz), 12.64 (1 H, bs);

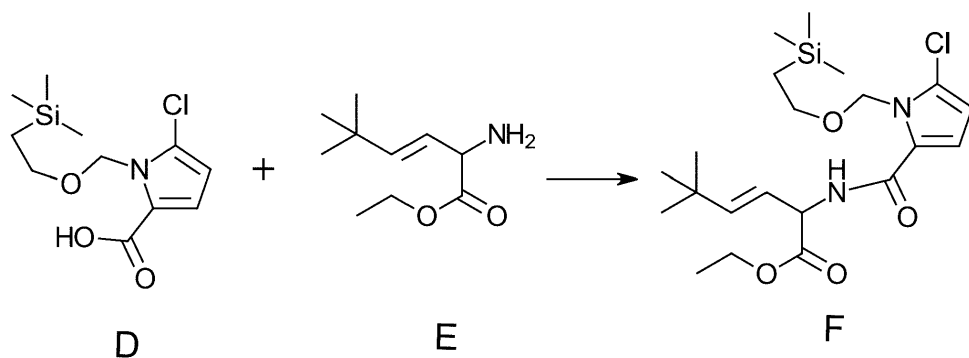
30

LCMS: 298.2 [M + Na]⁺

【0315】

工程4: エチル(E)-2-(5-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2-ピロリルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート(F)の合成

【化152】



40

50

塩化オキサリルを 0～5℃で、DMF（4.0 mL）中の化合物 D（0.2 g、0.72 mmol）の攪拌溶液に加え、続いて、DMF（0.08 mL）を加えた。得られた混合物を、25～30℃で 2 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0316】

反応終了後、反応混合物を濃縮し、40℃で乾燥した。得られた残渣を DCM（4.0 mL）に予め溶解させた溶液を、25～30℃で（E）-2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート（E）（0.13 g、0.72 mmol）に加え、続いて、DIEA（0.5 mL、2.8 mmol）を加えた。得られた混合物を、25～30℃で 18 時間攪拌した。

【0317】

反応完了後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 溶液（20 mL）を加えて pH 約 7～8 になるまでクエンチし、生成物を DCM（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、35℃で真空中にて濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用する Combiflash（登録商標）によって精製し、化合物 F を淡褐色の油状物として得た。

【0318】

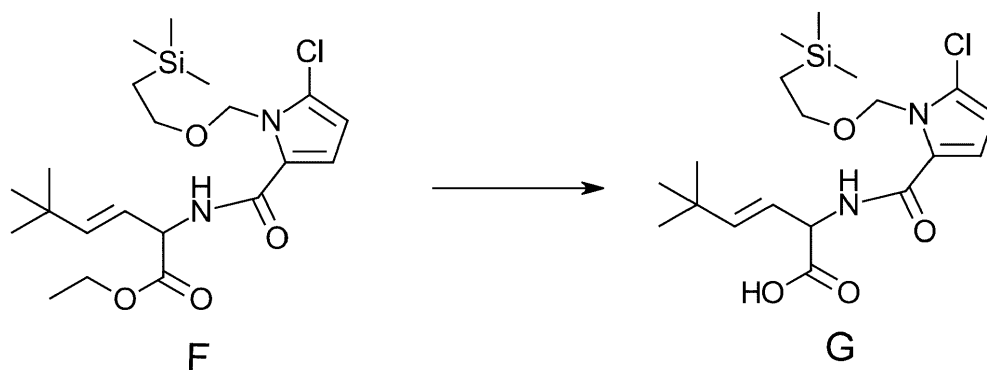
収量：0.228 g（70.9%）；

¹H-NMR-DMSO-d₆（400 MHz）：δ：-0.09（9H, s），0.76（2H, t, J=9.6 Hz），0.98（9H, s），1.15（3H, t, J=9.6 Hz），3.44（2H, t, J=10.4 Hz），4.10（2H, q, J=9.6 Hz），4.82（2H, t, J=9.6 Hz），5.45-5.53（1H, m），5.74-5.83（3H, m），6.26（1H, d, J=5.2 Hz），7.01（1H, d, J=5.6 Hz），8.61（1H, d, J=9.2 Hz）；LCMS：462.17 [M+Na]⁺

【0319】

工程 5：（E）-2-（5-クロロ-1-（[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル）-2-ピロリルカルボニルアミノ）-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸（G）の合成

【化 153】



水酸化リチウム一水和物（0.052 g、1.2 mmol）を、MeOH：THF：水（6.6 mL、1：1：1、それぞれ 2.2 mL）中の化合物 F（0.22 g、0.49 mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0320】

反応の完了後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（10 mL）で洗浄した。水層を飽和硫酸水素カリウム溶液を使用して pH 約 4～5 に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。得られた固体をヘキサン（5 mL）

で洗浄し、化合物 G を白色の粘着性固体として得た。

【0321】

収量：0.19 g (95.9%) ;

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400 MHz) : δ : -0.09 (9H, s), 0.78 (2H, t, $J=9.6$ Hz), 0.98 (9H, s), 3.44 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.78 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 5.48-5.53 (1H, m), 5.69-5.79 (3H, m), 6.23 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.40 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 12.71 (1H, s) ;

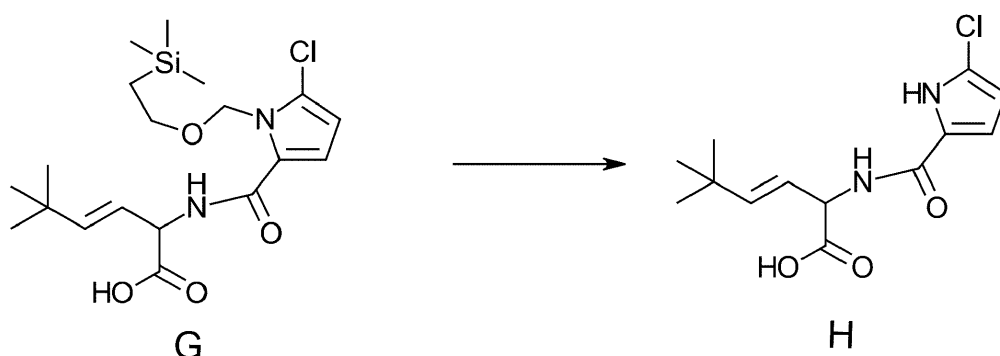
LCMS : 437.10 [M+Na]⁺

10

【0322】

工程6：(E)-2-(5-クロロ-2-ピロリルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(H)の合成

【化154】



20

1,4-ジオキサン(3.8 mL)中の4M HClを、1,4-ジオキサン(0.95 mL)中の化合物 G (0.19 g、0.45 mmol)の攪拌溶液に25~30℃で加えた。得られた混合物を、25~30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0323】

18時間後、反応混合物を40℃で濃縮し、粗固体を得た。粗固体をヘキサン(5 mL)で洗浄し、白色固体(0.13 g)を得た。

30

【0324】

水酸化アンモニウム溶液(0.9 mL)を、25~30℃でACN(1.8 mL)中の固体物質(90 mg、0.28 mmol)の粗溶液に加えた。得られた混合物を、25~30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0325】

18時間後、反応混合物を40℃で濃縮し、粗残渣を得た。残渣をヘキサン(5 mL)で洗浄し、純粋な生成物 H を白色固体として得た。

【0326】

収量：19.7 mg ;

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400 MHz) : δ : 0.97 (9H, s), 4.81-4.85 (1H, m), 5.45-5.51 (1H, m), 5.74-5.78 (1H, m), 6.04 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=7.8$ Hz) ; 12.24 (1H, bs), 12.60 (1H, bs) ;

LCMS : 285.3 [M+H]⁺ ; HPLC 純度-98.4%

40

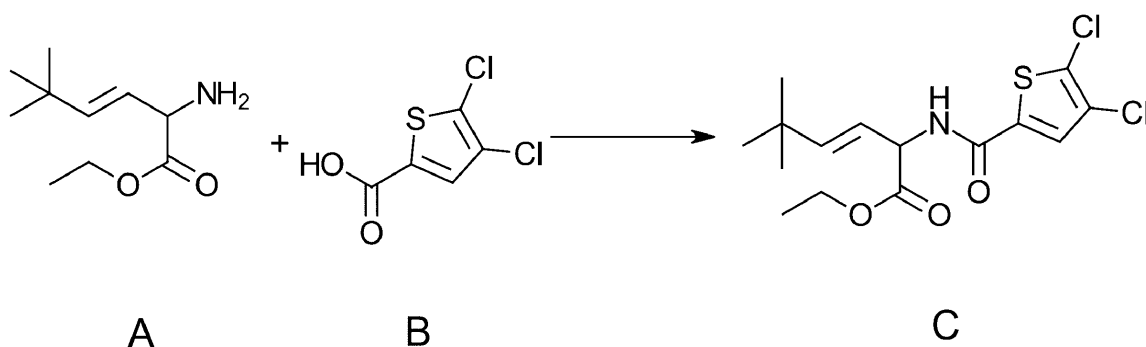
【0327】

実施例21-(E)-2-(4,5-ジクロロ-2-チエニルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸(SI62)の合成

工程1：エチル(E)-2-(4,5-ジクロロ-2-チエニルカルボニルアミノ)-

50

5, 5-ジメチル-3-ヘキサノエート (C) の合成
【化155】



10

4, 5-ジクロロ-2-テノ酸 (B) (103.8 mg、0.53 mmol) を、25 ~ 30 °C で DMF (2.5 mL) 中の (E)-2-アミノ-5, 5-ジメチル-3-ヘキサノエート (A) (100 mg、0.53 mmol) の攪拌溶液に加え、続いて、DIP EA (0.37 mL、2.15 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T3P、酢酸エチル中の約50%溶液) (1.03 mL、1.61 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、40 °C で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0328】

反応完了後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて pH 約7~8 になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で35 °C にて濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製し、化合物Cを淡黄色の濃厚な油状物として得た。

20

【0329】

収量：148 mg (76.6%) ;

¹H-NMR-CD₃OD (400 MHz) : δ : 1.02 (9H, s), 1.22-1.26 (3H, m), 4.16-4.17 (2H, m), 4.93-4.96 (1H, m), 5.50-5.53 (1H, m), 5.86-5.90 (1H, m), 7.68-7.69 (1H, m) ;

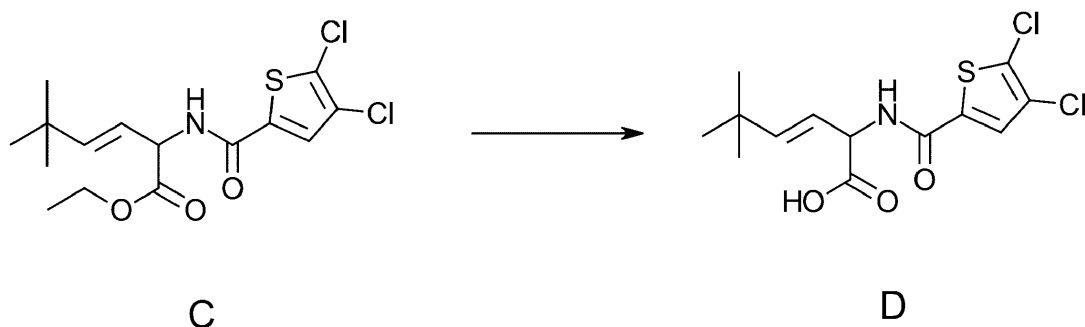
30

LCMS : 363.97 [M+H]⁺

【0330】

工程2 : (E)-2-(4, 5-ジクロロ-2-チエニルカルボニルアミノ)-5, 5-ジメチル-3-ヘキセン酸 (D) の合成

【化156】



40

水酸化リチウム一水和物 (40.9 mg、0.97 mmol) を、MeOH / THF / 水 (4.26 mL、1 : 1 : 1、それぞれ1.42 mL) 中の化合物C (142 mg、0.38 mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25 ~ 30 °C で2.5時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0331】

50

18時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（10 mL）で洗浄した。水層を飽和硫酸水素カリウム溶液を使用してpH約4～5に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。得られた固体をヘキサン（5 mL）で洗浄し、2つの混合物を白色固体として得た。粗混合物をRP-HPLCによって精製し、純粋な生成物Dを白色固体として得た。

【0332】

収量：65 mg；

$^1\text{H-NMR-DMSO-d}_6$ （400 MHz）： δ ：0.99（9H，s），4.81–4.86（1H，m），5.44–5.52（1H，m），5.84（1H，d， $J=21.2\text{ Hz}$ ），8.01（1H，s），9.02（1H，d， $J=9.6\text{ Hz}$ ），12.81（1H，bs）；

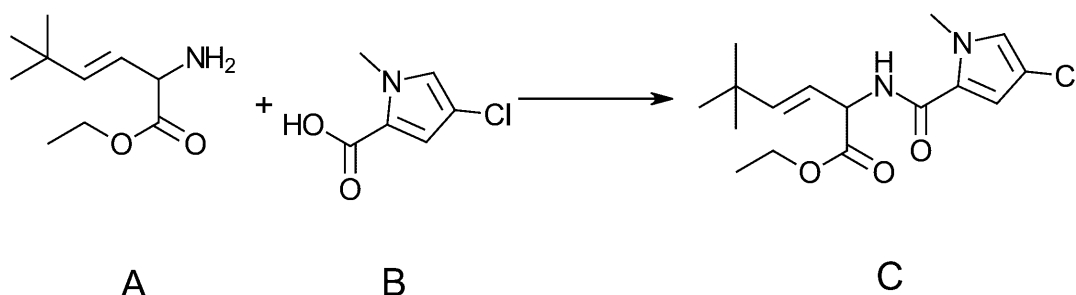
LCMS：336.3 [M+H]⁺；HPLC純度–98.4%。

【0333】

実施例22–（E）–2–（4–クロロ–1–メチル–2–ピロリルカルボニルアミノ）–5，5–ジメチル–3–ヘキセン酸（SI31）の合成

工程1：エチル（E）–2–（4–クロロ–1–メチル–2–ピロリルカルボニルアミノ）–5，5–ジメチル–3–ヘキサノエート（C）の合成

【化157】



4–クロロ–1–メチル–2–ピロリルカルボン酸（B）（86 mg、0.53 mmol）を、25～30℃でDMF（2.5 mL）中の（E）–2–アミノ–5，5–ジメチル–3–ヘキサノエート（A）（100 mg、0.53 mmol）の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA（0.35 mL、2.12 mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（T3P、酢酸エチル中の約50%溶液）（1.03 mL、1.61 mmol）を加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0334】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7～8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル（2×20 mL）に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で35℃にて濃縮して、粗生成物を得た。粗物質をRP-HPLCによって精製し、純粋な化合物Cを無色の濃厚な油状物として得た。

【0335】

収量：11 mg、（6.5%）

LCMS：327.5 [M+H]⁺

【0336】

工程2：（E）–2–（4–クロロ–1–メチル–2–ピロリルカルボニルアミノ）–5，5–ジメチル–3–ヘキセン酸（D）の合成

10

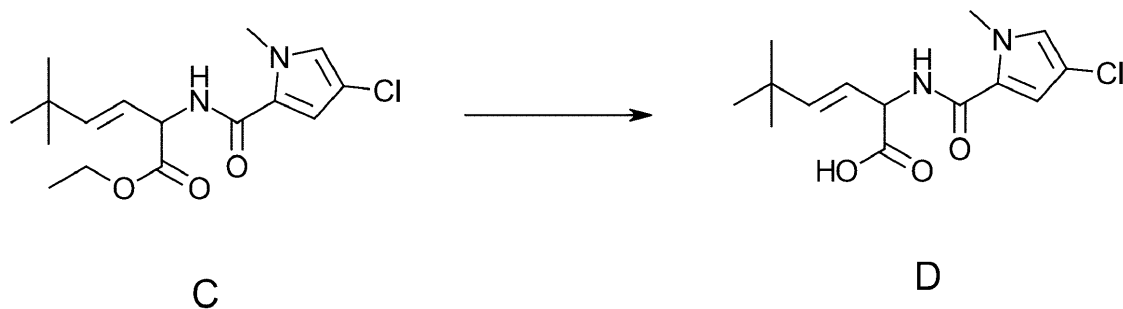
20

30

40

50

【化 1 5 8】



10

水酸化リチウム一水和物（7 mg、0.15 mmol）を、MeOH／THF／水（0.33 mL、1：1：1）中の化合物 C（11 mg、0.03 mmol）の攪拌溶液に添加した。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0337】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（10 mL）で洗浄した。水層を1.5 N HClを使用してpH約5～6に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。固体物質をヘキサン（5 mL）で洗浄し、2つの異性体の粗混合物を白色固体として得た。粗物質をRP-HPLCによって精製し、生成物 D を白色固体として得た。

20

【0338】

収量：0.4 mg

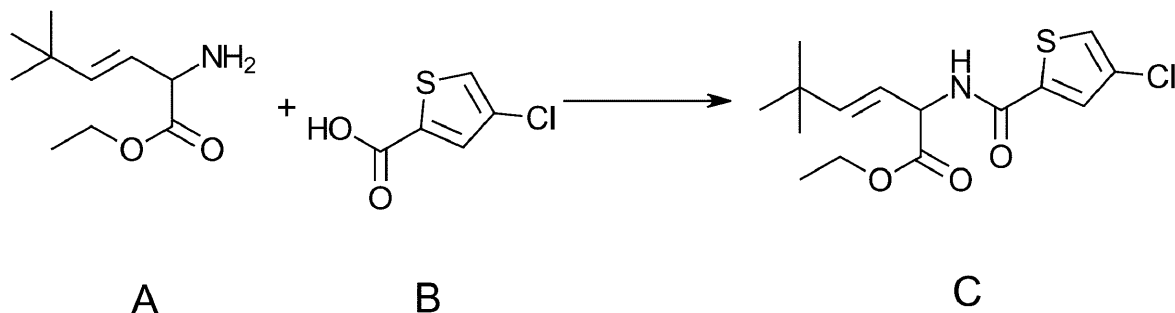
LCMS：299.2 [M+H]⁺

【0339】

実施例 23 - (E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - チエニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (SI 32) の合成

工程 1：エチル (E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - チエニルカルボニルアミノ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエート (C) の合成

【化 1 5 9】



30

4 - クロロ - 2 - テノ酸 (B)（97.26 mg、0.53 mmol）を、25～30℃でDMF（2.5 mL）中の (E) - 2 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエート (A)（100 mg、0.53 mmol）の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA（0.35 mL、2.12 mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液）（1.03 mL、1.61 mmol）を加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

40

【0340】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7～8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル（2×20 mL）に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液（15 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、35℃で真空中にて濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するC

50

ombiFlash（登録商標）によって精製し、化合物Cを褐色の濃厚な油状物として得た。

【0341】

収量：47mg（27.0%）

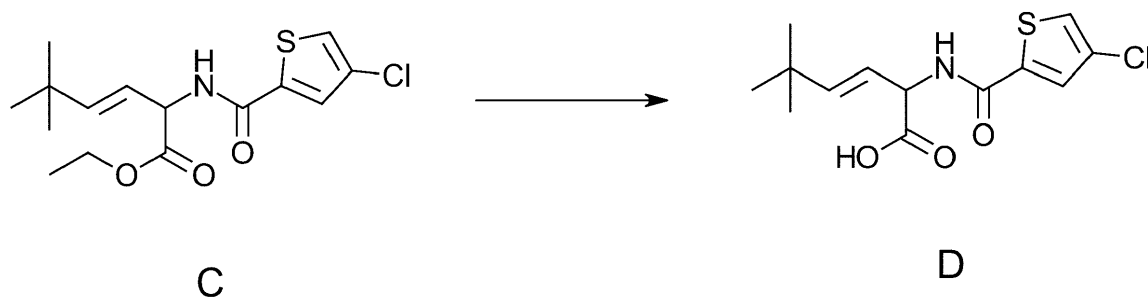
$^1\text{H-NMR-CD}_3\text{OD}$ （400MHz）： δ ：0.96（9H，s），1.26（3H，t， $J=7.2\text{Hz}$ ），4.16–4.24（2H，m），4.96–4.98（1H，m），5.53–5.59（1H，m），5.93（1H，d， $J=1.2\text{Hz}$ ），7.56（1H，s），7.73（1H，s）；

LCMS：330.3 [M+H]⁺

【0342】

工程2：（E）-2-（4-クロロ-2-チエニルカルボニルアミノ）-5，5-ジメチル-3-ヘキセン酸（D）の合成

【化160】



水酸化リチウム-水和物（39.9mg、1.04mmol）を、THF／メタノール／水（1.41mL、1：1：1、それぞれ0.47mL）中の化合物C（47mg、0.14mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0343】

18時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（10mL）で洗浄した。水層を1.5N HClを使用してpH約5～6に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。得られた固体をヘキサン（5mL）で洗浄し、2つの異性体の粗混合物をオフホワイトの固体として得た。粗混合物をRP-HPLCによって精製し、純粋な化合物Dを白色固体として得た。

【0344】

収量：22mg；

$^1\text{H-NMR-DMSO-d}_6$ （400MHz）： δ ：0.97（9H，s），4.76（1H，t， $J=6.8\text{Hz}$ ），5.46–5.51（1H，m），5.74（1H，d， $J=16.0\text{Hz}$ ），7.80（1H，s），7.92（1H，s），8.76（1H，bs）；

LCMS：302.6 [M+H]⁺；HPLC純度-99.2%。

【0345】

実施例24-（E）-5，5-ジメチル-2-〔p-（3-ピリジルオキシ）ベンゾイルアミノ〕-3-ヘキセン酸（SI34）の合成

工程1：エチル（E）-5，5-ジメチル-2-〔p-（3-ピリジルオキシ）ベンゾイルアミノ〕-3-ヘキサノエート（C）の合成

10

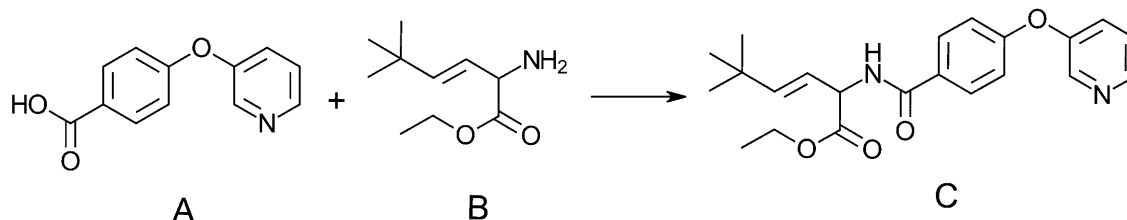
20

30

40

50

【化 1 6 1】



p-(3-ピリジルオキシ)安息香酸 (A) (116 mg、0.53 mmol) を、25～30℃でDMF (2.5 mL) 中の (E)-2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート (B) (100 mg、0.53 mmol) の攪拌溶液に加え、続いて、DIEP (0.35 mL、2.12 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液) (1.03 mL、1.61 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

10

【0346】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7～8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2×20 mL) に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、35℃で真空中にて濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiflash (登録商標) によって精製し、化合物Cを黄色の濃厚な油状物として得た。

20

【0347】

収量：50.0 mg、(24.2%)；

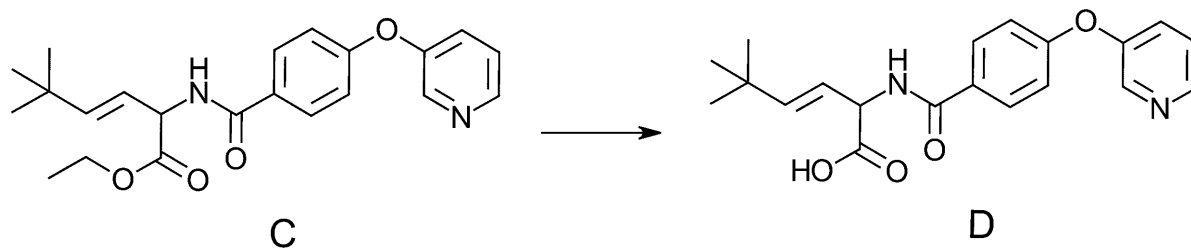
¹H-NMR-CD₃OD (400 MHz)：δ：1.02 (9H, s), 1.24-1.31 (3H, m), 4.19-4.22 (2H, m), 5.04 (1H, d, J=1.2 Hz), 5.61-5.62 (1H, m), 5.94 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.46-7.66 (2H, m), 7.91-7.94 (2H, m), 8.37-8.38 (2H, m)；

LCMS：383.4 [M+H]⁺

【0348】

工程2：(E)-5,5-ジメチル-2-[p-(3-ピリジルオキシ)ベンゾイルアミノ]-3-ヘキセン酸 (D) の合成

【化 1 6 2】



40

水酸化リチウム一水和物 (43.9 mg、1.04 mmol) を、THF/メタノール/水 (2.4 mL、1:1:1、それぞれ0.8 mL) 中の化合物C (80 mg、0.20 mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0349】

18時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル (10 mL) で洗浄した。水層を1.5N HClを使用してpH約5～6に酸性化し、生成物を酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。固体をヘキサン (5 mL) で洗浄し、2つの異

50

性体の粗混合物をオフホワイトの固体として得た。粗生成物を R P - H P L C によって精製し、純粋な化合物 D を白色固体として得た。

【0350】

収量：3.0mg；

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (300MHz) : δ : 1.1 (9H, s), 4.99 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.62–5.70 (1H, m), 5.93 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.55–7.66 (2H, m), 8.06 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.53 (2H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 12.67 (1H, bs) ;

LCMS : 355.3 [M+H]⁺ ; HPLC 純度 – 98.9%.

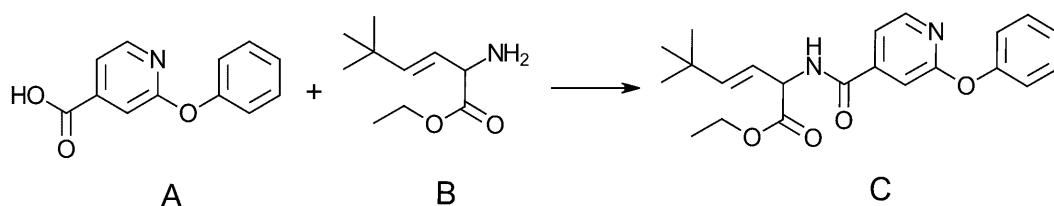
10

【0351】

実施例 25 – (E) – 5, 5 – ジメチル – 2 – (2 – フェノキシイソニコチノイルアミノ) – 3 – ヘキセン酸 (SI36) の合成

工程 1 : エチル (E) – 5, 5 – ジメチル – 2 – (2 – フェノキシイソニコチノイルアミノ) – 3 – ヘキサノエート (C) の合成

【化163】



20

2 – フェノキシイソニコチン酸 (A) (116.15mg、0.53mmol) を、25 ~ 30℃ で DMF (2.5mL) 中の (E) – 2 – アミノ – 5, 5 – ジメチル – 3 – ヘキサノエート (B) (100mg、0.53mmol) の攪拌溶液に加え、続いて、DIPPEA (0.35mL、2.12mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T₃P、酢酸エチル中の約 50% 溶液) (1.03mL、1.61mmol) を加えた。得られた反応混合物を、40℃ で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0352】

反応完了後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて pH 約 7 ~ 8 になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2 × 20mL) に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (15mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で 35℃ にて濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液として酢酸エチル : ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製して、化合物 C を褐色の濃厚な油状物として得た。

30

【0353】

収量：103mg、(49.9%)；

$^1\text{H-NMR-CD}_3\text{OD}$ (400MHz) : δ : 1.02 (9H, s), 1.23 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.16–4.19 (2H, m), 5.00 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 5.53 (1H, m), 5.89 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.10 (2H, t, $J=0.8\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.29–7.46 (3H, m), 8.22 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$) ;

40

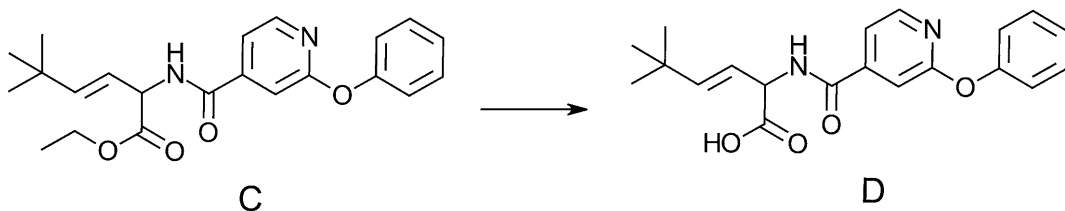
LCMS : 383.3 [M+H]⁺

【0354】

工程 2 : (E) – 5, 5 – ジメチル – 2 – (2 – フェノキシイソニコチノイルアミノ) – 3 – ヘキセン酸 (D) の合成

50

【化 1 6 4】



水酸化リチウム一水和物（54 mg、1.3 mmol）を、THF／メタノール／水（3.0 mL、1：1：1、それぞれ1.0 mL）中の化合物 C（100 mg、0.26 mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0355】

18時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（10 mL）で洗浄した。水層を1.5 N HClを使用してpH約5～6に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。粗固体をヘキサン（5 mL）で洗浄し、2つの異性体の粗混合物をオフホワイトの固体として得た。粗混合物をRP-HPLCによって精製し、純粋な化合物 D を白色固体として得た。

【0356】

収量：45 mg；

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （400 MHz）： δ ：0.97（9H，s），4.84（1H，d， $J=1.2$ Hz），5.54（1H，d， $J=1.2$ Hz），7.14（2H，d， $J=0.8$ Hz），7.20–7.24（1H，m），7.40–7.45（3H，m），7.52–7.54（1H，d， $J=1.2$ Hz），8.27（1H，d， $J=5.2$ Hz），9.11（1H，bs），12.68（1H，bs）；

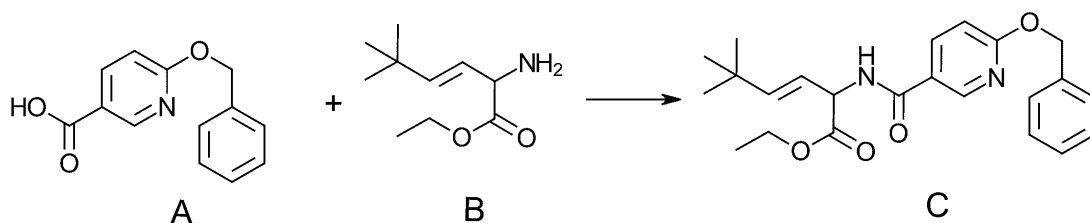
LCMS：355.3 [M+H]⁺；HPLC純度–98.4%。

【0357】

実施例 26 – (E) – 2 – [6 – (ベンジルオキシ) ニコチノイルアミノ] – 5，5 – ジメチル – 3 – ヘキセン酸（SI 39）の合成

工程 1：エチル (E) – 2 – [6 – (ベンジルオキシ) ニコチノイルアミノ] – 5，5 – ジメチル – 3 – ヘキサノエート（C）の合成

【化 1 6 5】



6 – (ベンジルオキシ) ニコチン酸（A）（123.7 mg、0.53 mmol）を、25～30℃でDMF（2.5 mL）中の (E) – 2 – アミノ – 5，5 – ジメチル – 3 – ヘキサノエート（B）（100 mg、0.53 mmol）の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA（0.35 mL、2.12 mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（T3P、酢酸エチル中の約50%溶液）（1.03 mL、1.61 mmol）を加えた。得られた反応混合物を、40℃で48時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0358】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7～8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル（2×20 mL）に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液（15 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、35℃で真空中

にて濃縮し、粗物質を得た。粗生成物を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用する Combiflash（登録商標）によって精製し、化合物 C を褐色の濃厚な油状物として得た。

【0359】

収量：65 mg（30.4%）；

$^1\text{H-NMR-CD}_3\text{OD}$ （400 MHz）： δ ：1.03（9H，s），1.22–1.26（3H，m），4.16–4.20（2H，m），5.01（1H，m），5.40（2H，s），5.58（2H，d， $J=7.2\text{ Hz}$ ），5.89（2H，d， $J=1.2\text{ Hz}$ ），6.88（1H，m），7.31–7.35（3H，m），7.41–7.43（2H，m），8.12（1H，d， $J=2.8\text{ Hz}$ ），8.66（1H，s）；

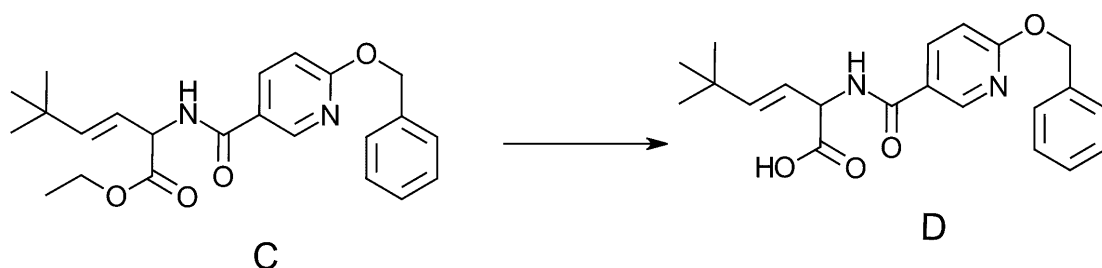
LCMS：397.3 [M+H]⁺

10

【0360】

工程2：（E）-2-〔6-（ベンジルオキシ）ニコチノイルアミノ〕-5，5-ジメチル-3-ヘキセン酸（D）の合成

【化166】



20

水酸化リチウム-水和物（32.8 mg、0.78 mmol）を、THF／メタノール／水（1.24 mL、1：1：1、それぞれ0.62 mL）中の化合物 C（62 mg、0.15 mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0361】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（10 mL）で洗浄した。水層を1.5 N HClを使用してpH約5～6に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。得られた固体をヘキサン（5 mL）で洗浄し、2つの異性体の粗混合物をオフホワイトの固体として得た。粗物質をRP-HPLCによって精製し、純粋な化合物 D を白色固体として得た。

30

【0362】

収量：16 mg；

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （400 MHz）： δ ：0.99（9H，s），4.87（1H，d， $J=7.2\text{ Hz}$ ），5.40（2H，s），5.53（1H，d， $J=7.2\text{ Hz}$ ），5.82（1H，d， $J=1.2\text{ Hz}$ ），6.95（1H，d， $J=8.8\text{ Hz}$ ），7.3（3H，t， $J=4.8\text{ Hz}$ ），7.35–7.46（2H，m），8.18（1H，d， $J=2.4\text{ Hz}$ ），8.70（1H，s），8.81（1H，bs），12.66（1H，bs）；

LCMS：369.3 [M+H]⁺；HPLC純度98.6%

40

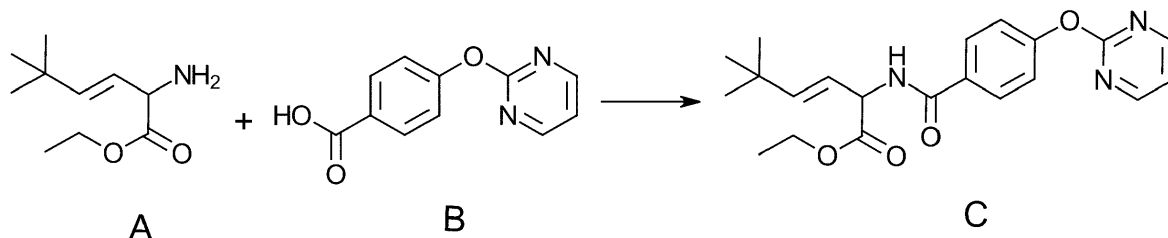
【0363】

実施例27-（E）-5，5-ジメチル-2-〔p-（2-ピリミジニルオキシ）ベンゾイルアミノ〕-3-ヘキセン酸（SI41）の合成

工程1：エチル（E）-5，5-ジメチル-2-〔p-（2-ピリミジニルオキシ）ベンゾイルアミノ〕-3-ヘキサノエート（C）の合成

50

【化 1 6 7】



p - (2 - ピリミジニルオキシ) 安息香酸 (B) (116.6 mg、0.53 mmol) を、25～30℃でDMF (2.5 mL) 中の (E) - 2 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエート (A) (100 mg、0.53 mmol) の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA (0.37 mL、2.15 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T 3 P、酢酸エチル中の約50%溶液) (1.03 mL、1.61 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0364】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7～8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、35℃で真空中にて濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiflash (登録商標) によって精製し、化合物Cを褐色の濃厚な油状物として得た。

【0365】

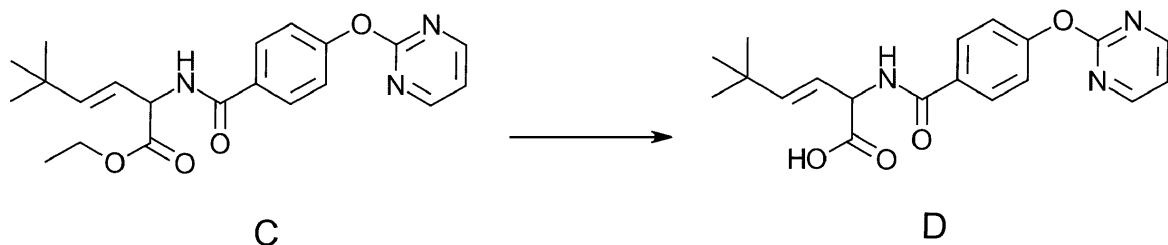
収量：65 mg、(31.6%) ；

¹H-NMR-DMSO-d₆ (400 MHz) : δ : 1.02 (9H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, q, J = 3.6 Hz), 4.88 - 4.92 (1H, m), 5.52 - 5.57 (1H, m), 5.83 - 5.87 (1H, m), 7.28 - 7.31 (3H, m), 7.95 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.65 - 8.68 (2H, m), 8.91 (1H, d, J = 6.8 Hz) ; LCMS : 384.3 [M + H]⁺

【0366】

工程2 : (E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [p - (2 - ピリミジニルオキシ) ベンゾイルアミノ] - 3 - ヘキセン酸 (D) の合成

【化 1 6 8】



水酸化リチウム一水和物 (16.7 mg、0.39 mmol) を、THF : 水 (1.83 mL、2 : 1) 中の化合物C (61 mg、0.15 mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0367】

18時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル (10 mL) で洗浄した。水層を1.5N HClを使用してpH約5～6に酸性化し、生成物を酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。得られた固体をヘキサン (5 mL) で洗浄し、

2つの異性体の粗混合物を白色固体として得た。粗固体をRP-HPLCによって精製し、純粋な生成物Dを白色固体として得た。

【0368】

収量：20.0mg；

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400MHz) : δ : 1.02 (9H, s), 4.87–4.91 (1H, m), 5.53–5.59 (1H, m), 5.80–5.85 (1H, m), 7.28–7.30 (3H, m), 7.95 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.65–8.68 (2H, m), 8.81 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 12.64 (1H, bs)；

LCMS : 356.03 [M+H]⁺；HPLC純度–99.8%。

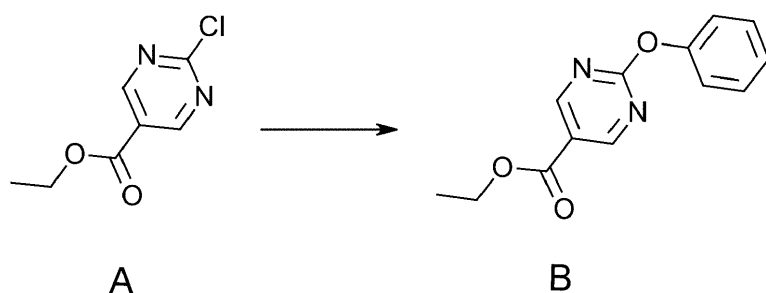
10

【0369】

実施例28–(E)–5, 5-ジメチル-2-(2-フェノキシ-5-ピリミジニルカルボニルアミノ)-3-ヘキセン酸(SI44)の合成

工程1：エチル2-フェノキシ-5-ピリミジンカルボキシレート(B)の合成

【化169】



20

25～30℃の K_2CO_3 (1.1g、8.02mmol)を、DMF (20mL)中のエチル2-クロロ-5-ピリミジンカルボキシレート(A) (1g、5.35mmol)及びフェノール (0.55g、5.89mmol)の攪拌溶液に添加した。得られた反応混合物を、60℃で2時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0370】

反応の完了後、反応混合物を氷冷水を添加することでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で40℃にて濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiFlash (登録商標)によって精製し、化合物Bを無色の濃厚な油状物として得た。

30

【0371】

収量：1.1g (84.6%)。

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400MHz) : δ : 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.30 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.23–7.30 (3H, m), 7.44–7.48 (2H, m), 9.06 (2H, m)；

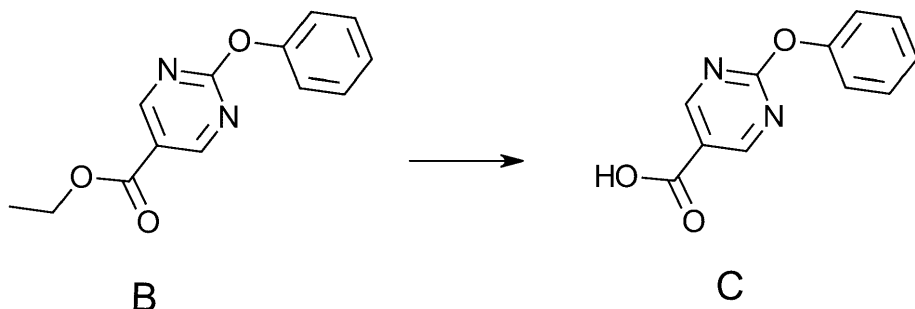
LCMS : 245.1 [M+H]⁺

40

【0372】

工程2：2-フェノキシ-5-ピリミジンカルボン酸(C)の合成

【化 1 7 0】



10

1 M NaOH 水溶液 (0.98 mL、0.9 mmol) を、THF (2 mL) 中の化合物 B (0.2 g、0.81 mmol) の攪拌溶液に 0～5℃ で加えた。得られた反応混合物を、25～30℃ で 4 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0 3 7 3】

4 時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル (10 mL) で洗浄した。水層を飽和硫酸水素カリウム溶液を使用して pH 約 4～5 に酸性化し、生成物を酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃ で濃縮して、粗固体を得た。粗固体をヘキサン (5 mL) で洗浄し、化合物 C を白色固体として得た。

20

【0 3 7 4】

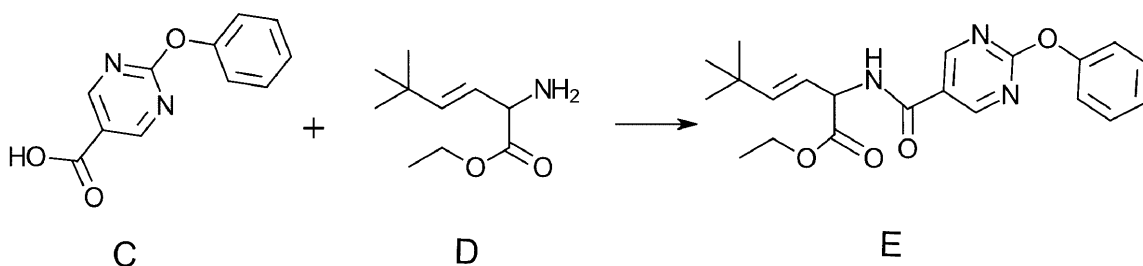
収量：0.14 g (83.4%)。

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400 MHz) : δ : 7.23–7.31 (3H, m), 7.43–7.48 (2H, m), 9.03 (2H, m), 13.76 (1H, bs); LCMS : 216.88 [M+H]⁺

【0 3 7 5】

工程 3 : エチル (E) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (2 - フェノキシ - 5 - ピリミジニルカルボニルアミノ) - 3 - ヘキサノエート (E) の合成

【化 1 7 1】



30

化合物 C (116.6 mg、0.53 mmol) を、25～30℃ で DMF (2.5 mL) 中の (E) - 2 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエート (D) (100 mg、0.53 mmol) の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA (0.37 mL、2.15 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T3P、酢酸エチル中の約 50% 溶液) (1.03 mL、1.61 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、40℃ で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

40

【0 3 7 6】

反応完了後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて pH 約 7～8 になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で 35℃ にて濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製し、化合物 E を淡緑色の濃厚な油状物として得た。

【0 3 7 7】

50

収量：75 mg (43.6%) ;

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400 MHz) : δ : 1.02 (9H, s), 1.32 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 4.13 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.93–4.96 (1H, m), 5.47–5.55 (1H, m), 5.86–5.91 (1H, m), 7.23–7.41 (3H, m), 7.44–7.49 (2H, m), 9.04 (2H, s), 9.15 (1H, d, $J=8.8$ Hz) ;

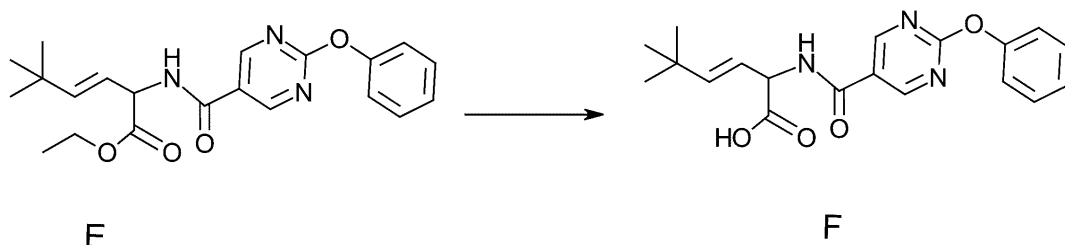
LCMS : 384.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0378]

工程4 : (E)-5,5-ジメチル-2-(2-フェノキシ-5-ピリミジニルカルボニルアミノ)-3-ヘキセン酸 (F) の合成

10

[化172]



1 M NaOH水溶液 (0.21 mL、0.21 mmol) を、THF (0.7 mL) 中の化合物 E (70 mg、0.18 mmol) の攪拌溶液に 0~5℃ で加えた。得られた反応混合物を、25~30℃ で2時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

20

[0379]

2時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル (10 mL) で洗浄した。水層を飽和硫酸水素カリウム溶液を使用して pH 約 4~5 に酸性化し、生成物を酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃ で濃縮して、粗固体を得た。固体をヘキサン (5 mL) で洗浄し、白色固体を得た。粗固体を RP-HPLC によって精製し、純粋な生成物 F を白色固体として得た。

[0380]

30

収量：19 mg ;

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400 MHz) : δ : 1.02 (9H, s), 4.82–4.93 (1H, m), 5.49–5.55 (1H, m), 5.81–5.85 (1H, m), 7.22–7.29 (3H, m), 7.43–7.47 (2H, m), 9.03–9.05 (3H, m), 12.39 (1H, bs) ;

LCMS : 356.07 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC 純度 - 98.9% .

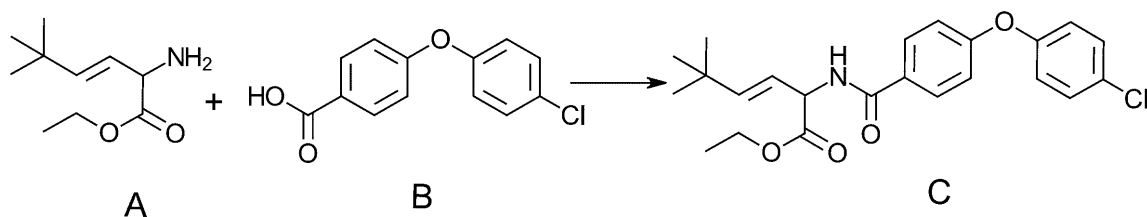
[0381]

実施例 29 - (E)-2-[p-(p-クロロフェノキシ)ベンゾイルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸 (SI53) の合成

工程1 : エチル (E)-2-[p-(p-クロロフェノキシ)ベンゾイルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート (C) の合成

40

[化173]



p-(p-クロロフェノキシ)安息香酸 (B) (131.7 mg、0.53 mmol)

50

を、25～30℃でDMF（2.5mL）中の（E）-2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート（A）（100mg、0.53mmol）の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA（0.37mL、2.15mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液）（1.03mL、1.61mmol）を加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0382】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7～8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル（2×20mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で35℃にて濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiflash（登録商標）によって精製し、化合物Cを淡黄色の濃厚な油状物として得た。

10

【0383】

収量：35mg（15.8%）；

¹H-NMR-CD₃OD（400MHz）：δ：1.02（9H，s），1.24（3H，t，J=7.2Hz），4.17（2H，d，J=5.2Hz），5.02-5.04（1H，m），5.58-5.60（1H，m），5.87-5.91（1H，m），7.00-7.04（4H，m），7.36-7.39（2H，m），7.85-7.87（2H，m）；

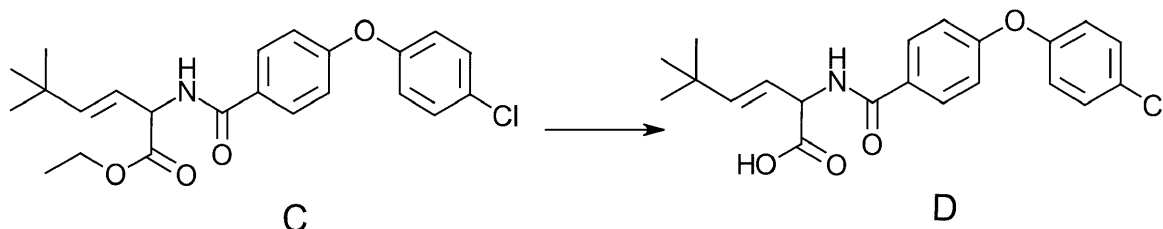
LCMS：416.13 [M+H]⁺

【0384】

20

工程2：（E）-2-〔p-（p-クロロフェノキシ）ベンゾイルアミノ〕-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸（D）の合成

【化174】



30

水酸化リチウム-水和物（7.56mg、0.18mmol）を、MeOH／THF／水（0.9mL、1：1：1、それぞれ0.3mL）中の化合物C（30mg、0.07mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で7時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0385】

18時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（10mL）で洗浄した。水層を1.5N HClを使用してpH約4～5に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。得られた固体をヘキサン（5mL）で洗浄し、粗生成物を白色固体として得た。粗物質をRP-HPLCによって精製し、生成物Dを白色固体として得た。

40

【0386】

収量：10mg；

¹H-NMR-DMSO-d₆（400MHz）：δ：1.00（9H，s），4.84-4.88（1H，m），5.52-5.59（1H，m），5.81（1H，d，J=20.8Hz），7.06-7.13（4H，m），7.48（2H，d，J=12.0Hz），7.94（2H，d，J=11.6Hz），8.70（1H，d，J=9.2Hz），12.67（1H，bs）；

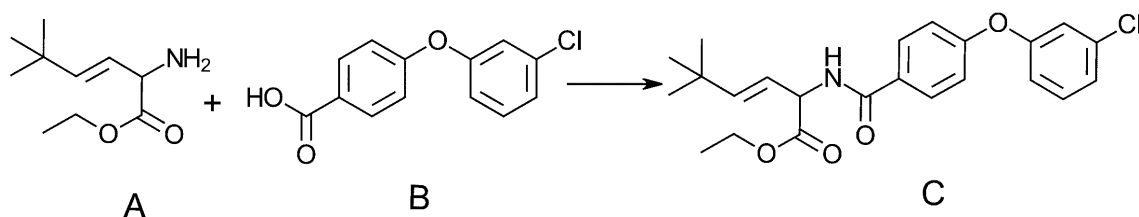
LCMS：388.10 [M+H]⁺；HPLC純度-96.5%。

【0387】

50

実施例 30 - (E) - 2 - [p - (m - クロロフェノキシ) ベンゾイルアミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (S I 5 4) の合成

工程 1 : エチル (E) - 2 - [p - (m - クロロフェノキシ) ベンゾイルアミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエート (C) の合成
【化 1 7 5】



10

p - (m - クロロフェノキシ) 安息香酸 (B) (100 mg、0.40 mmol) を、25 ~ 30 °C で DMF (2.5 mL) 中の (E) - 2 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキサノエート (A) (74.50 mg、0.40 mmol) の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA (0.28 mL、1.60 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T3P、酢酸エチル中の約 50 % 溶液) (0.76 mL、1.2 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、40 °C で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0388】

反応完了後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて pH 約 7 ~ 8 になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、35 °C で真空中にて濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル : ヘキサンを使用する Combiflash (登録商標) によって精製し、化合物 C を淡黄色の濃厚な油状物として得た。

20

【0389】

収量 : 29 mg (17.3 %) ;

¹H - NMR - CD₃OD (400 MHz) : δ : 0.96 (9H, s), 1.22 - 1.28 (3H, m), 4.17 - 4.20 (2H, m), 4.99 - 5.01 (1H, m), 5.57 (1H, t, J = 7.6 Hz), 5.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.03 - 7.06 (5H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.87 (2H, t, J = 1.2 Hz) ;

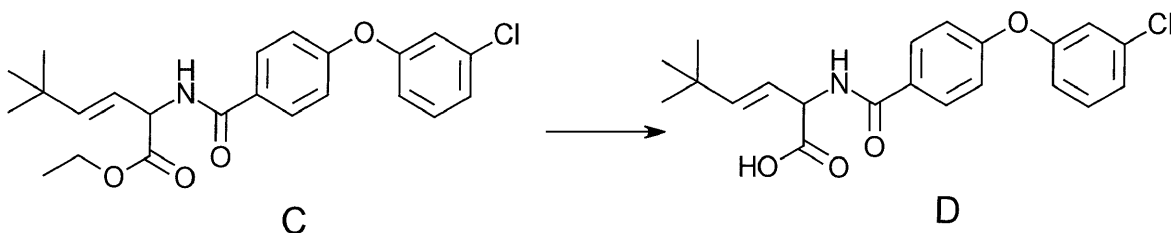
30

LCMS : 416.4 [M + H]⁺

【0390】

工程 2 : (E) - 2 - [p - (m - クロロフェノキシ) ベンゾイルアミノ] - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ヘキセン酸 (D) の合成

【化 1 7 6】



40

水酸化リチウム - 水和物 (6.30 mg、0.15 mmol) を、MeOH / THF / 水 (0.75 mL、1 : 1 : 1、それぞれ 0.25 mL) 中の化合物 C の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25 ~ 30 °C で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0391】

18 時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、0 ~ 5 °C で 1.5 N

50

HClを使用してpH約4～5に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。得られた固体をヘキサン（5 mL）で洗浄し、2つの異性体の粗混合物を白色固体として得た。粗生成物をRP-HPLCによって精製し、純粋な生成物Dを白色固体として得た。

【0392】

収量：8.4 mg；

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （400 MHz）： δ ：0.97（9H，s），5.50–5.56（1H，m），5.77–5.81（1H，m），7.01–7.09（1H，m），7.10–7.14（3H，m），7.22–7.25（1H，m），7.42（1H，t， $J=8.0\text{ Hz}$ ），7.92–7.94（2H，m），8.8（1H，bs）；

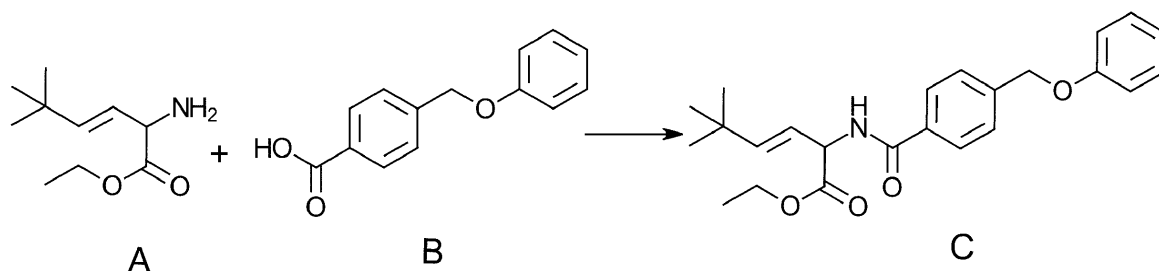
LCMS：388.5 [M+H]⁺；HPLC純度：97.9%。

【0393】

実施例31-（E）-5，5-ジメチル-2-〔p-（フェノキシメチル）ベンゾイルアミノ〕-3-ヘキセン酸（SI55）の合成

工程1：エチル（E）-5，5-ジメチル-2-〔p-（フェノキシメチル）ベンゾイルアミノ〕-3-ヘキサノエート（C）の合成

【化177】



p-（フェノキシメチル）安息香酸（B）（120 mg、0.64 mmol）、25～30℃でDMF（3.0 mL）中の（E）-2-アミノ-5，5-ジメチル-3-ヘキサノエート（A）（147.83 mg、0.64 mmol）の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA（0.45 mL、2.59 mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液）（1.23 mL、1.94 mmol）を加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0394】

反応が完了した後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7～8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、35℃で真空中にて濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiflash（登録商標）によって精製し、純粋な化合物Cを褐色の濃厚な油状物として得た。

【0395】

収量：34 mg（13.3%）

【0396】

工程2：（E）-5，5-ジメチル-2-〔p-（フェノキシメチル）ベンゾイルアミノ〕-3-ヘキセン酸（D）の合成

10

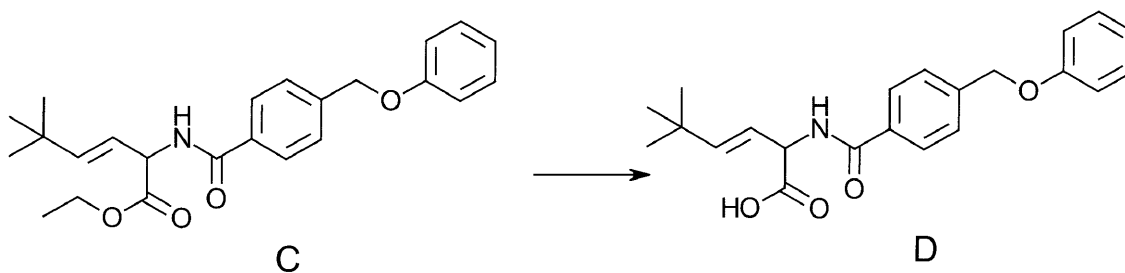
20

30

40

50

【化 1 7 8】



水酸化リチウム一水和物（8.73 mg、0.20 mmol）を、MeOH / THF / 水（0.96 mL、1 : 1 : 1、それぞれ 0.32 mL）中の化合物 C（32 mg、0.08 mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25 ~ 30 °C で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0397】

18 時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、0 ~ 5 °C で 1.5 N HCl を使用して pH 約 4 ~ 5 に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3 × 5 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40 °C で濃縮し、固体物質を得た。固体物質をヘキサン（5 mL）で洗浄し、2 つの異性体の粗混合物を白色固体として得た。粗混合物を RP-HPLC によって精製し、純粋な生成物 D を純粋な白色固体として得た。

【0398】

収量：12.5 mg；

$^1\text{H-NMR-CDCl}_3$ （400 MHz）： δ ：1.00（9H, s），4.86 – 4.90（1H, m），5.18（2H, s），5.53 – 5.59（1H, m），5.81（1H, d, $J = 1.2$ Hz），6.92 – 7.02（3H, m），7.27 – 7.31（2H, m），7.53（2H, d, $J = 8.4$ Hz），7.91（2H, d, $J = 8.4$ Hz），8.79（1H, s）；

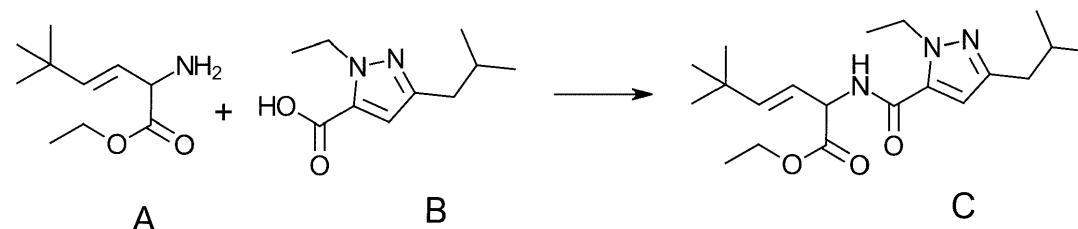
LCMS：368.3 [M+H]⁺；HPLC 純度 99.0%。

【0399】

実施例 32 – (E) – 2 – (1 – エチル – 3 – イソブチル – 5 – ピラゾリルカルボニルアミノ) – 5, 5 – ジメチル – 3 – ヘキセン酸 (SI56) の合成

工程 1：エチル (E) – 2 – (1 – エチル – 3 – イソブチル – 5 – ピラゾリルカルボニルアミノ) – 5, 5 – ジメチル – 3 – ヘキサノエート (C) の合成

【化 1 7 9】



1 – エチル – 3 – イソブチル – 5 – ピラゾールカルボン酸 (B)（105.7 mg、0.53 mmol）を、25 ~ 30 °C で DMF（2.5 mL）中の (E) – 2 – アミノ – 5, 5 – ジメチル – 3 – ヘキサノエート (A)（100 mg、0.53 mmol）の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA（0.376 mL、2.15 mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（T₃P、酢酸エチル中の約 50 % 溶液）（1.028 mL、1.61 mmol）を加えた。得られた反応混合物を、40 °C で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0400】

反応完了後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて pH 約 7 ~ 8 になるまでクエ

ンチし、生成物を酢酸エチル（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液（ 15 mL ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、 35°C で真空中にて濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiflash（登録商標）によって精製し、化合物Cを濃厚な黄色の液体として得た。

【0401】

収量： 47 mg 、（ 24.0% ）；

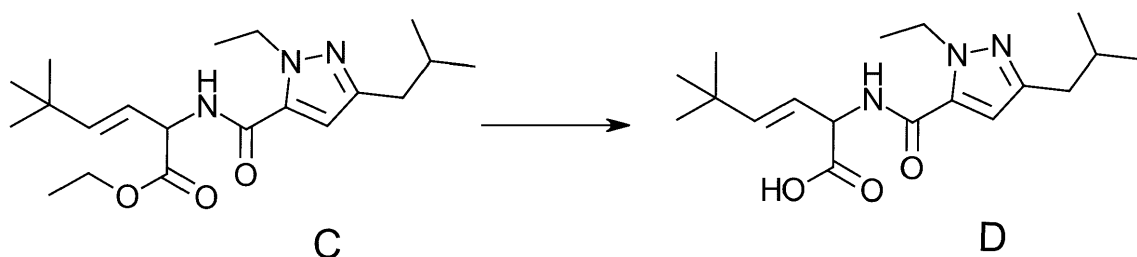
$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （ 400 MHz ）： δ ： $0.94-0.97$ （ 6 H ， m ）， 1.05 （ 9 H ， s ）， $1.23-1.36$ （ 6 H ， m ）， $1.90-1.95$ （ 1 H ， m ）， 2.48 （ 2 H ， d ， $J=7.2 \text{ Hz}$ ）， $4.16-4.24$ （ 2 H ， m ）， $4.43-4.48$ （ 2 H ， m ）， 4.96 （ 1 H ， d ， $J=7.2 \text{ Hz}$ ）， $5.54-5.59$ （ 1 H ， m ）， $5.88-5.92$ （ 1 H ， m ）， 6.66 （ 1 H ， s ）；

LCMS- 363.49 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

【0402】

工程2：（E）-2-（1-エチル-3-イソブチル-5-ピラゾリルカルボニルアミノ）-5，5-ジメチル-3-ヘキセン酸（D）の合成

【化180】



水酸化リチウム-水和物（ 27.15 mg 、 0.64 mmol ）を、THF／メタノール／水（ 1.41 mL 、 $1:1:1$ 、それぞれ 0.47 mL ）中の化合物C（ 47 mg 、 0.12 mmol ）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、 $25\sim 30^\circ\text{C}$ で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0403】

18時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（ 10 mL ）で洗浄した。水層を 1.5 N HClを使用してpH約5～6に酸性化し、生成物を酢酸エチル（ $3 \times 5 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、 40°C で濃縮して、粗固体を得た。得られた固体をヘキサン（ 5 mL ）で洗浄し、2つの異性体の粗混合物をオフホワイトの固体として得た。混合物をRP-HPLCによって精製し、純粋な生成物Dを白色固体として得た。

【0404】

収量： 28.9 mg ；

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （ 400 MHz ）： δ ： $0.90-0.88$ （ 6 H ， m ）， 0.99 （ 9 H ， s ）， 1.23 （ 3 H ， t ， $J=6.8 \text{ Hz}$ ）， $1.83-1.86$ （ 1 H ， m ）， 2.49 （ 2 H ， d ， $J=2.0 \text{ Hz}$ ）， $4.34-4.41$ （ 2 H ， m ）， $4.80-4.82$ （ 1 H ， m ）， $5.33-5.45$ （ 1 H ， m ）， $5.79-5.83$ （ 1 H ， m ）， 6.74 （ 1 H ， s ） 8.67 （ 1 H ， d ， $J=7.2 \text{ Hz}$ ）， 12.6 （ 1 H ， bs ）；

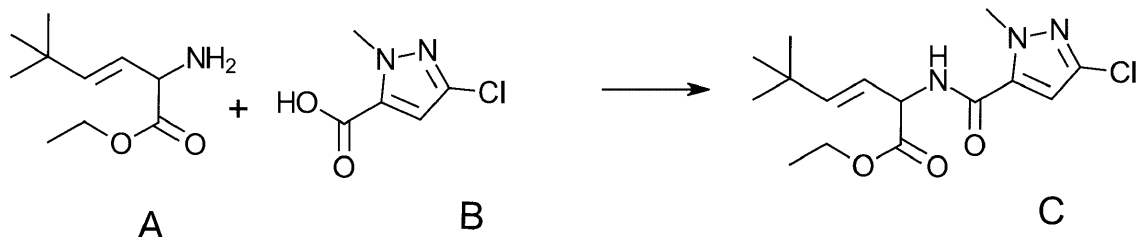
LCMS： 336.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ；HPLC純度- 99.2% 。

【0405】

実施例33-（E）-2-（3-クロロ-1-メチル-5-ピラゾリルカルボニルアミノ）-5，5-ジメチル-3-ヘキセン酸（SI57）の合成

工程1：エチル（E）-2-（3-クロロ-1-メチル-5-ピロリルカルボニルアミノ）-5，5-ジメチル-3-ヘキサノエート（C）の合成

【化 181】



3-クロロ-1-メチル-5-ピラゾールカルボン酸 (B) (86.53 mg、0.53 mmol) を、25～30℃でDMF (2.5 mL) 中の (E)-2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート (A) (100 mg、0.53 mmol) の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA (0.376 mL、2.15 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液) (1.02 mL、1.61 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

10

【0406】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7～8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2×20 mL) に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で35℃にて濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiFlash (登録商標) によって精製し、化合物Cを濃厚な黄色液体として得た。

20

【0407】

収量：52 mg、(29.4%)；

¹H-NMR-CD₃OD (300 MHz)：δ：1.06 (9H, s), 1.25-1.35 (3H, m), 4.04 (3H, s), 4.15-4.25 (2H, m), 4.97 (1H, d, J=7.5 Hz), 5.50-5.58 (1H, m), 5.88-5.94 (1H, m), 6.83 (1H, s)；

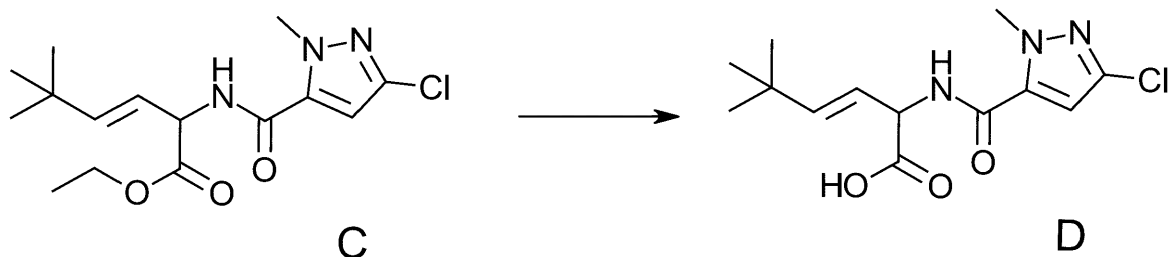
LCMS：328.3 [M+H]⁺

30

【0408】

工程2：(E)-2-((3-クロロ-1-メチル-5-ピラゾリルカルボニルアミノ)-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸 (D) の合成

【化 182】



40

水酸化リチウム-水和物 (33.3 mg、0.79 mmol) を、THF／メタノール／水 (1.56 mL、1:1:1、それぞれ0.52 mL) 中の化合物C (52 mg、0.15 mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0409】

18時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル (10 mL) で洗浄した。水層を1.5 N HClを使用してpH約5～6に酸性化し、生成物を酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥

50

させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。粗固体をヘキサン（5 mL）で洗浄し、2つの異性体の粗混合物をオフホワイトの固体として得た。混合物をRP-HPLCによって精製し、純粋な生成物Dを白色固体として得た。

【0410】

収量：28.5 mg；

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400 MHz) : δ : 0.97 (9H, s), 3.96 (3H, s), 4.80–4.84 (1H, m), 5.45–5.50 (1H, m), 5.77–5.81 (1H, m), 7.02 (1H, s), 8.84 (1H, d, $J=7.6$ Hz)；

LCMS : 300.3 [M+H]⁺；HPLC純度–98.4%

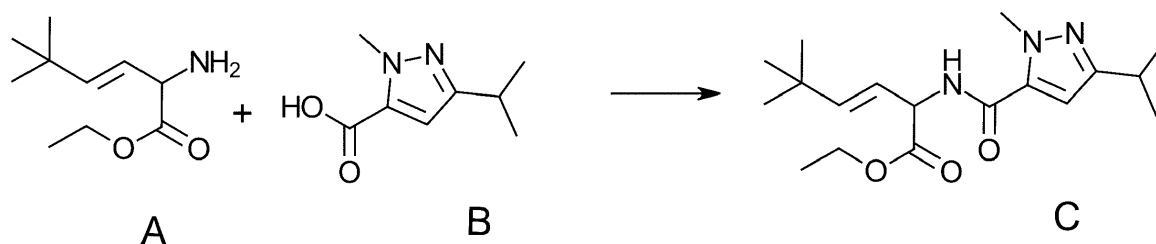
10

【0411】

実施例34–(E)–2–(3–イソプロピル–1–メチル–5–ピラゾリルカルボニルアミノ)–5,5–ジメチル–3–ヘキセン酸 (SI58) の合成

工程1：エチル (E)–2–(3–イソプロピル–1–メチル–5–ピラゾリルカルボニルアミノ)–5,5–ジメチル–3–ヘキサノエート (C) の合成

【化183】



20

3–イソプロピル–1–メチル–5–ピラゾールカルボン酸 (B) (90.7 mg、0.53 mmol) を、続いて、DIPEA (0.37 mL、2.15 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T3P、酢酸エチル中の約50%溶液) (1.03 mL、1.61 mmol) を、25–30℃でDMF (2.5 mL) 中の (E)–2–アミノ–5,5–ジメチル–3–ヘキサノエート (A) (100 mg、0.53 mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

30

【0412】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7–8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2×20 mL) に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で35℃にて濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiflash (登録商標) によって精製して、化合物Cを褐色の濃厚な油状物として得た。

【0413】

収量：56 mg、(31.0%)；

$^1\text{H-NMR-CD}_3\text{OD}$ (400 MHz) : δ : 1.05 (9H, s), 1.25–1.28 (9H, m), 2.90–2.97 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.23 (2H, q, $J=3.6$ Hz), 4.95–4.98 (1H, m), 5.53–5.58 (1H, m), 5.92 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 6.73 (1H, s)；

LCMS : 366.5 [M+H]⁺

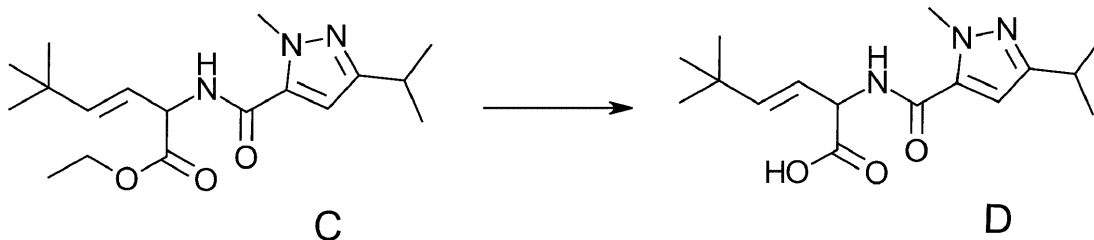
40

【0414】

工程2：(E)–2–(3–イソプロピル–1–メチル–5–ピラゾリルカルボニルアミノ)–5,5–ジメチル–3–ヘキセン酸 (D) の合成

50

【化 1 8 4】



水酸化リチウム一水和物（32.5 mg、0.77 mmol）を、THF／メタノール／水（1.56 mL、1：1：1、それぞれ0.52 mL）中の化合物 C（52 mg、0.15 mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0 4 1 5】

18時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（10 mL）で洗浄した。水層を1.5 N HClを使用してpH約5～6に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。粗固体をヘキサン（5 mL）で洗浄し、2つの異性体の粗混合物を白色固体として得た。混合物をRP-HPLCによって精製し、純粋な生成物 D を白色固体として得た。

【0 4 1 6】

収量：23 mg；

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （400 MHz）： δ ：1.0（9H，s），1.19（6H，d， $J=9.2$ Hz），2.84–2.89（1H，m），3.95（3H，s），4.81（1H，t， $J=9.6$ Hz），5.47–5.54（1H，m），5.82（1H，d， $J=16.4$ Hz），6.84（1H，s），8.68（1H，d， $J=9.6$ Hz），12.66（1H，bs）；

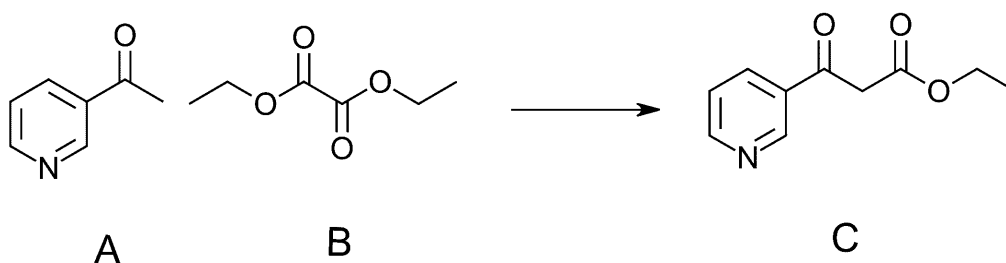
LCMS：308.4 [M+H]⁺；HPLC純度–99.4%。

【0 4 1 7】

実施例 35 – (E) – 5, 5-ジメチル-2-[1-メチル-3-(3-ピリジル)-5-ピラゾリルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸 (SI59) の合成

工程 1：ニコチノイル酢酸エチル (C) の合成

【化 1 8 5】



シュウ酸ジエチル (B)（6.7 g、0.049 mmol）を乾燥 THF（4.5 mL）で洗浄し、乾燥 THF（51 mL）中の NaH（60% w/w、2.95 g、0.074 mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた混合物を75℃に加熱し、次いで、乾燥 THF（4.5 mL）中の1-(3-ピリジル)-1-エタノン (A)（3 g、0.024 mmol）の溶液を還流で攪拌しながらゆっくり加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で15分間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0 4 1 8】

得られた反応混合物を氷冷1.5 N HCl溶液にゆっくりと加え、次いで、固体の NaHCO₃ をわずかに塩基性になるまで加えた。得られた混合物を、酢酸エチル（2×7

5 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で 35 °C にて濃縮して、粗製物質を得た。得られた固体を温エタノール (100 mL) に溶解させ、1 g の木炭を加えた。5 分後、溶液をセライト床を通して熱濾過した。濾液を真空下で濃縮して、化合物 C を赤褐色の固体として得た。

【0419】

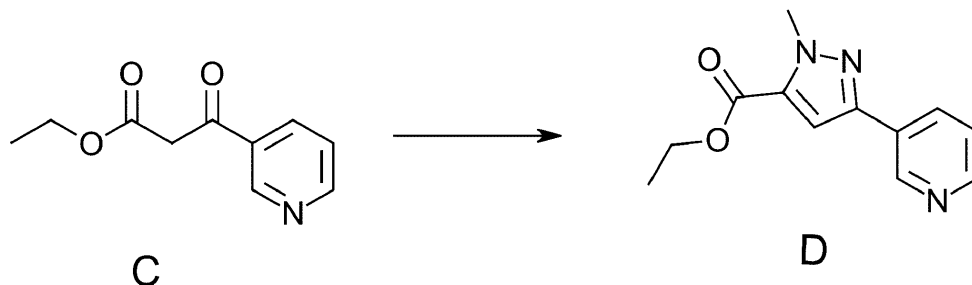
収量：890 mg、収率 16.3 %

【0420】

工程 2：エチル 1-メチル-3-(3-ピリジル)-5-ピラゾールカルボキシレート (D) の合成

【化186】

10



20

メチルヒドラジン (0.118 mL) を、エタノール (5.4 mL) 中の化合物 C (450 mg、2.034 mmol) の攪拌溶液に添加し、続いて、p-トルエンスルホン酸 (PTSA) (699.69 mg、4.06 mmol) を添加した。得られた反応混合物を、80 °C で 18 時間攪拌した。反応の進行は、TLC で監視した。

【0421】

反応完了後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 溶液を加えてクエンチし、生成物を酢酸エチル (2 × 30 mL) に抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で 35 °C で濃縮して、粗物質を得た。粗物質を Combiflash (登録商標) により精製して、化合物 D をオフホワイトの固体として得た。

【0422】

収量：43 mg (9.2 %) ;

¹H-NMR-CDCl₃ (400 MHz) : δ : 1.42 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 4.25 (3 H, s), 4.39 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 7.17 (1 H, s), 7.34-7.37 (1 H, m), 8.11-8.14 (1 H, m), 8.57 (1 H, d, J = 4 Hz), 9.03 (1 H, s) ;

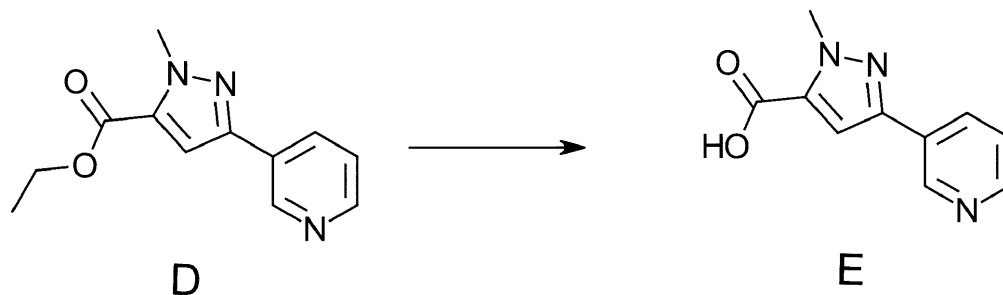
LCMS : 232.1 [M+H]⁺

【0423】

工程 3：1-メチル-3-(3-ピリジル)-5-ピラゾールカルボン酸 (E) の合成
【化187】

30

40



1,4-ジオキサン (0.24 mL) 中の化合物 D (34 mg、0.14 mmol) の攪拌溶液を、0 °C に冷却した。NaOH (14.7 mg、0.36 mmol) を水 (0.

50

0.4 mL) に溶解させ、上記溶液に滴下した。得られた反応混合物を、25～30℃で2時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0424】

反応の完了後、反応混合物を、1.5N HCl溶液を加えてpH約2～3になるまでクエンチした。反応混合物を真空中で45℃にて濃縮し、トルエンで取り除き、粗化合物Eを白色固体として得た。

【0425】

収量：50 mg (粗製)；

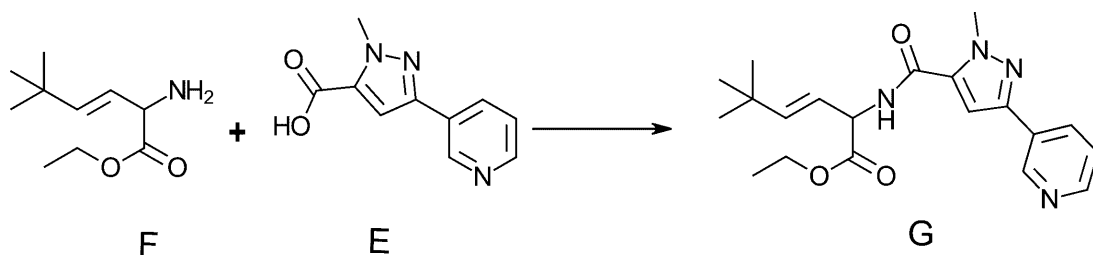
$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (300 MHz) : δ : 4.16 (3H, s), 7.55 (1H, s), 7.73–7.77 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 9.18 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 13.65 (1H, bs)；

LCMS : 204.0 [M+H]⁺

【0426】

工程4：エチル(E)-5,5-ジメチル-2-[1-メチル-3-(3-ピリジル)-5-ピラゾリルカルボニルアミノ]-3-ヘキサノエート(G)の合成

【化188】



化合物E (54.65 mg、0.26 mmol) を、25～30℃でDMF (2.5 mL) 中の(E)-2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート(F) (50 mg、0.26 mmol) の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA (0.18 mL、1.07 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物(T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液) (0.51 mL、0.80 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0427】

反応が完了した後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7～8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル(2×20 mL)に抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、35℃で真空中にて濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiflash(登録商標)によって精製し、化合物Gを白色固体として得た。

【0428】

収量：15 mg、(7.5%)；

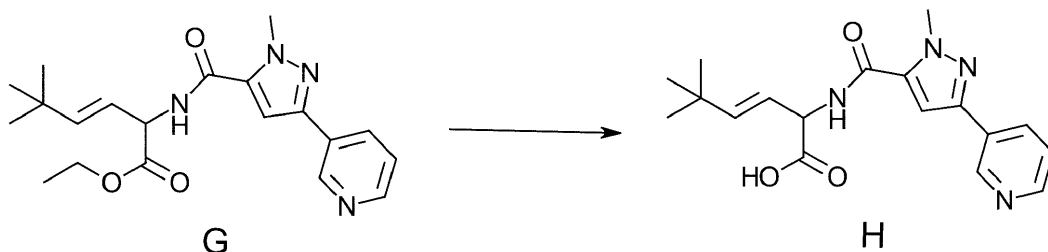
$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400 MHz) : δ : 1.01 (9H, s), 1.15–1.17 (3H, m), 4.08 (3H, s), 4.11–4.16 (2H, m), 4.86–4.90 (1H, m), 5.47–5.51 (1H, m), 5.86–5.90 (1H, m), 7.40–7.45 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$), 8.96 (1H, s), 9.00–9.02 (1H, m)；

LCMS : 383.3 [M+H]⁺

【0429】

工程5：(E)-5,5-ジメチル-2-[1-メチル-3-(3-ピリジル)-5-ピラゾリルカルボニルアミノ]-3-ヘキセン酸(H)の合成

【化189】



水酸化リチウム一水和物（8.58 mg、0.20 mmol）を、THF／メタノール／水（0.45 mL、1：1：1、それぞれ0.15 mL）中の化合物 G（15 mg、0.040 mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0430】

18時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル（10 mL）で洗浄した。水層を1.5 N HClを使用してpH約5～6に酸性化し、生成物を酢酸エチル（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。得られた固体をヘキサン（5 mL）で洗浄し、2つの異性体の粗混合物をオフホワイトの固体として得た。粗混合物をRP-HPLCによって精製し、純粋な生成物 H を白色固体として得た。

【0431】

収量：7.1 mg；

$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ （400 MHz）： δ ：0.99（9H，s），4.08（3H，s），4.77–4.81（1H，m），5.50–5.55（1H，m），5.79（1H，d， $J=16\text{ Hz}$ ），8.11–8.13（1H，m），8.14（1H，s），8.51–8.53（1H，m），8.71（1H，bs），8.97–8.99（1H，m），12.87（1H，bs）；

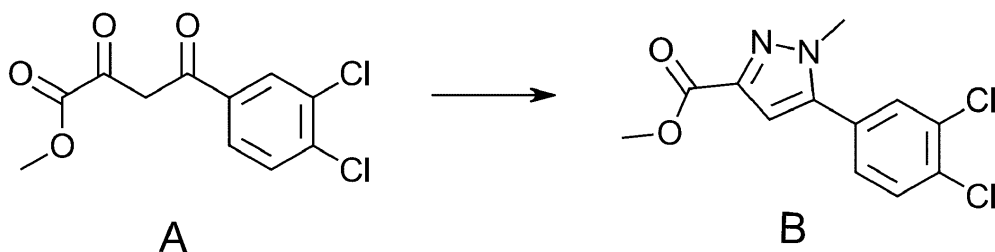
LCMS：343.2 [M+H]⁺；HPLC 純度–99.4%。

【0432】

実施例36–（E）–2–[5–（3，4–ジクロロフェニル）–1–メチル–3–ピラゾリルカルボニルアミノ]–5，5–ジメチル–3–ヘキセン酸（SI61）の合成

工程1：メチル5–（3，4–ジクロロフェニル）–1–メチル–3–ピラゾールカルボキシレート（B）の合成

【化190】



メチルヒドラジン（50.0 mg、1.01 mmol）を、25～30℃でMeOH（3.0 mL）中のメチル4–（3，4–ジクロロフェニル）–2，4–ジオキソブチレート（A）（300 mg、1.01 mmol）の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を70℃で2時間加熱し、25～30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0433】

反応の完了後、反応混合物を蒸発させ、2つの異性体生成物を含む粗物質を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiflash（登録商標）

によって精製し、化合物Bをオフホワイトの固体として得た。

【0434】

収量：0.11g；

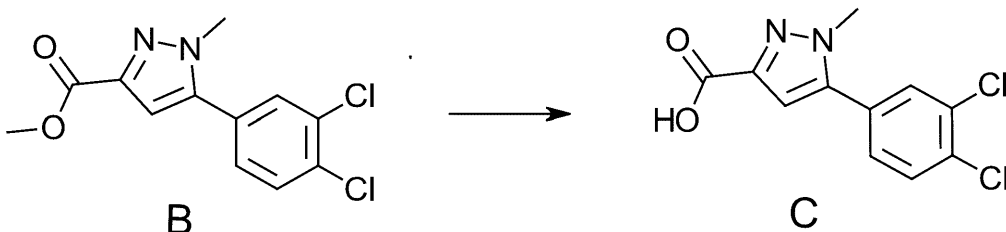
Int-2.2: $^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400MHz) : δ : 3.78 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.00 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.89 (1H, s) ;

LCMS : 284.93 [M+H] $^+$

【0435】

工程2: 5-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-3-ピラゾールカルボン酸(C)の合成

【化191】



水酸化ナトリウム (61.72mg、1.54mmol) を、MeOH:水 (8.8mL、1:1、それぞれ4.4mL) 中の化合物B (2.2) (110mg、0.38mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、75℃で4時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0436】

反応の完了後、ほとんどのメタノールを蒸発させた。水性混合物を1.5N HClを使用してpH約3~4に酸性化し、生成物を酢酸エチル (3×10mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。固体をヘキサン (15mL) で洗浄し、粗化合物Cを白色固体として得た。粗物質を、そのまま次の反応で使用した。

【0437】

収量：99mg (粗製) ;

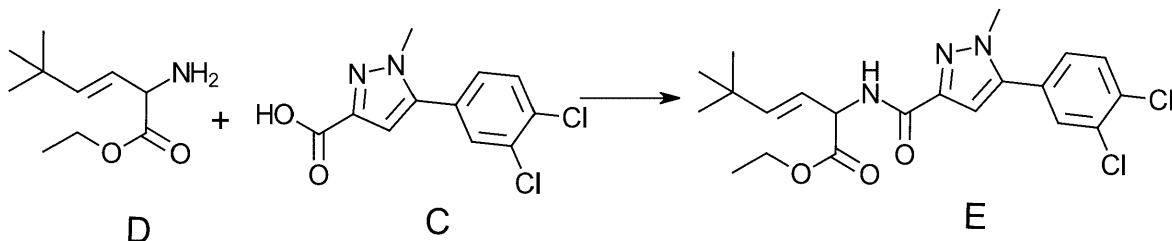
$^1\text{H-NMR-DMSO}-d_6$ (400MHz) : δ : 3.90 (3H, s), 6.92 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 12.74 (1H, bs) ;

LCMS : 270.91 [M+H] $^+$

【0438】

工程3: エチル(E)-2-[5-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-3-ピラゾリルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート(E)の合成

【化192】



化合物C (95mg、0.35mmol) を、25~30℃でDMF (2.37mL) 中の(E)-2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエート(D) (64.9mg、0.40mmol) の攪拌溶液に加え、続いて、DIPEA (0.24mL、1.40

mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T₃P、酢酸エチル中の約50%溶液) (0.66 mL、1.05 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、40℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

【0439】

反応完了後、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加えてpH約7~8になるまでクエンチし、生成物を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、35℃で真空中にて濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを使用するCombiflash (登録商標) によって精製し、化合物Eを褐色の濃厚な油状物として得た。

10

【0440】

収量：60 mg 39.0%；

¹H-NMR-CD₃OD (300 MHz) : δ : 0.99 (9H, s), 1.28 (3H, t, J=6.9 Hz), 3.96 (3H, s), 4.20-4.27 (2H, m), 5.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 5.56-5.63 (1H, m), 5.91 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.87 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.75 (1H, s)；

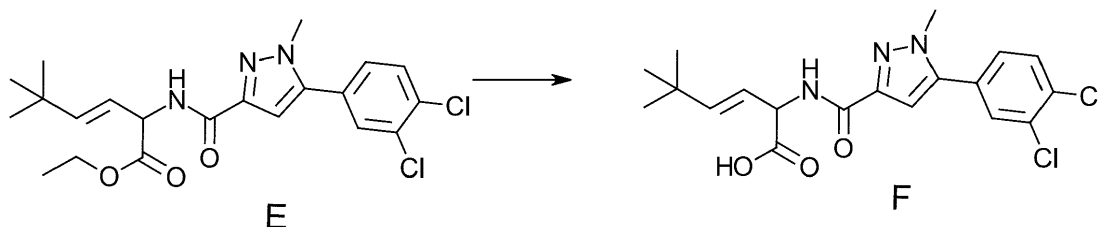
LCMS : 438.5 [M+H]⁺

【0441】

工程4：(E)-2-[5-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-3-ピラゾリルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチル-3-ヘキセン酸 (F) の合成

20

【化193】



水酸化リチウム一水和物 (13.16 mg、0.31 mmol) を、MeOH/THF/水 (1.65 mL、1:1:1、それぞれ0.55 mL) 中の化合物E (4.2) (55 mg、0.12 mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた反応混合物を、25~30℃で18時間攪拌した。反応の進行は、TLCで監視した。

30

【0442】

18時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテル (10 mL) で洗浄した。水層を1.5N HClを使用して0~5℃でpH約4~5に酸性化し、生成物を酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃で濃縮して、粗固体を得た。粗固体をRP-HPLCによって精製し、純粋な生成物Fを白色固体として得た。

【0443】

収量：42 mg (81.6%)；

¹H-NMR-DMSO-d₆ (400 MHz) : δ : 0.99 (9H, s), 3.94 (3H, s), 4.87 (1H, t, J=6.9 Hz), 5.58 (1H, d, J=6.9 Hz), 5.77 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.92 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.91 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=7.5 Hz), 12.78 (1H, bs)；

LCMS : 410.3 [M+H]⁺；HPLC純度-98.6%。

【0444】

実施例37-S10~S12、S14~S15、SI18~SI22、SI26~SI27、SI30、SI33、SI35、SI37~SI38、SI40、SI42~SI

50

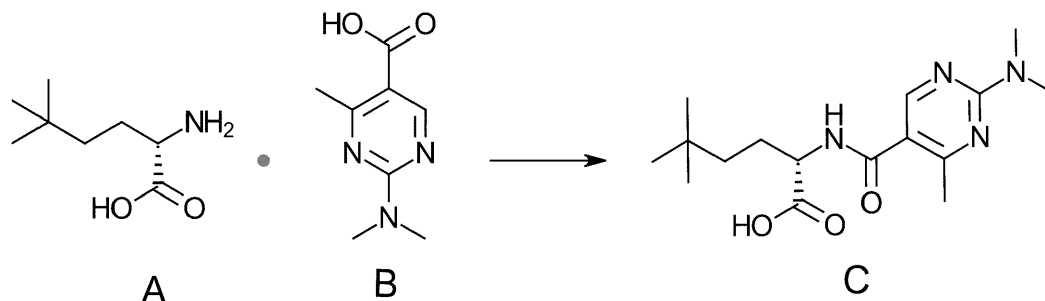
43、SI 45～SI 48、SI 63～S 84の合成

これらの化合物は、エチル(E)-2-アミノ-5,5-ジメチル-3-ヘキサノエートと適切な市販の芳香族、芳香族複素または複素環式カルボン酸とのカップリングから出発して、続いて、得られたエチルエステルを加水分解し、予想される生成物を得る、実施例5について上述したのと同じ方法で調製した。

【0445】

実施例38-2-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-5-ピリミジニルカルボニルアミノ]-5,5-ジメチルヘキサン酸(参照化合物1(RC1))の合成

【化194】



2-ヒドロキシピリジン-1-オキシド(26mg、0.276mmol)及びN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(35mg、0.276mmol)を、DMSO(1mL)中の2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-5-ピリミジンカルボン酸(B)(50mg、0.276mmol)の溶液に加え、反応混合物を0℃で10分間攪拌した。アセトニトリル：水(1：1、0.5mL)中の(S)-2-アミノ-5,5-ジメチルヘキサン酸(A)(44mg、0.276mmol)の予め形成された溶液を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。粗物質を逆相HPLC(C18カラム、0.05% HCOOHを含む5～100% MeCN/H₂Oの勾配)によって精製した。溶媒を凍結乾燥によって蒸発させ、純粋な化合物Cを得た。

【0446】

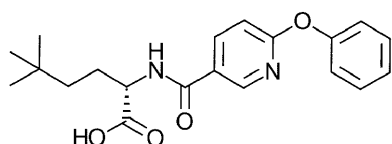
収量：6.0mg(6.7%)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.35(s, 1H), 8.30(d, J₃=7.7Hz, 1H), 4.25-4.13(m, 1H), 3.14(s, 6H), 2.41(s, 3H), 1.82-1.57(m, 2H), 1.34-1.16(m, 2H), 0.86(s, 9H).

【0447】

実施例39-(S)-5,5-ジメチル-2-(6-フェノキシニコチノイルアミノ)ヘキサン酸(RC2)の合成

【化195】



この化合物は、Shawn J Stachel et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters(2020), 30(17):127403の論文の補足データに記載されているように調製した。

【0448】

実施例40 2-(N-6-メチル-2-ピリジルカルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(RC3)の合成

10

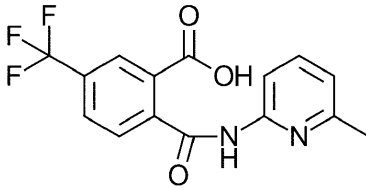
20

30

40

50

【化 1 9 6】



この化合物は、WO 2 0 1 4 / 1 1 4 7 7 9 に記載されているように調製した。

【0 4 4 9】

実施例 4 1 - ニューロテンシン競合蛍光偏光結合アッセイ (FPA) を使用した、化合物のソルチリンへの結合

10

材料及び方法

分泌型ソルチリン (sSORT) とニューロテンシンの合成

ヒトソルチリンの細胞外部分 (NCBI 参照配列: NM_002959.7)、配列番号 1 のアミノ酸 1~756 及び C 末端 His 6 タグは、分泌タンパク質として一過性トランスフェクションによって CHO-S 細胞で産生された。2 つの異なるトランスフェクション試薬 (FectoPro 150 ml 及び NovaCHO ice 150 ml) からの上清をプールした。精製は、緩衝液 (50 mM HEPES pH 7.4、100 mM NaCl 及び 2 mM CaCl₂) 中で固定化金属イオンアフィニティクロマトグラフィー (IMAC) を使用することによって実施した。タンパク質をイミダゾール勾配 (125 ~ 500 mM) を使用して溶出し、sSORT を含有する画分をプールし、タンパク質のサイズをウェスタンブロットによって確認した。緩衝液を 50 mM HEPES、pH 7.4; 100 mM NaCl; 2.0 mM CaCl₂ に交換し、-80 °C で保存した。ニューロテンシン、アミノ酸配列 LYENKPRRPYIL、配列番号 4 (Genescript)、及び追加の N 末端修飾 FITC-Ahx を伴う同じ配列を含有するニューロテンシン-Ahx-FITC (Genescript) を、sSORT の競合リガンドとして使用した。

20

【0 4 5 0】

蛍光偏光アッセイ条件

新鮮な 0.1 % ウシ血清アルブミン (BSA) をアッセイ緩衝液に添加して、最終濃度: 50 mM HEPES、pH 7.4; 100 mM NaCl; 2.0 mM CaCl₂; 0.1 % BSA; 0.1 % TWEEN (登録商標) 20 を得た。スクリーニングで分析した本発明のソルチリン阻害剤及び参照化合物 (表 1 参照) ならびにニューロテンシン (アッセイ対照として使用) を、アッセイ緩衝液中で 10 の異なる濃度に連続希釈した。Nunc (登録商標) MaxiSorp (商標) 384 ウェルプレート (Sigma Aldrich) の各ウェルで、100 nM sSORT を、最終容量 20 µl で 1 % DMSO を含むように調整したアッセイ緩衝液中で、予め希釈したソルチリン阻害剤と 10 nM ニューロテンシン-Ahx-FITC を混合した。次いで、プレートを短時間遠心分離し、その後、暗所にて室温で 1 時間インキュベートした。mPolarization 値は、CLARIOstar プレートリーダー (励起 482 nm、発光 530 ~ 540 nm) から各ウェルを 200 回フラッシュして得た。Z' 値は、合計 16 個の陽性対照と 16 個の陰性対照から計算した。

30

40

【0 4 5 1】

結果

ソルチリン阻害剤のソルチリンへの結合を実証するために、競合リガンドとしてニューロテンシンを用いた蛍光偏光ベース (FPA) 法を使用して、ソルチリンの競合結合アッセイを実施した (図 1 の A ~ S)。平均 IC₅₀ 値を表 1 に示す。SI 1、SI 5 及び RC 2 を除く、表 1 のすべての化合物は、ラセミ体としてのみ試験した。

【表 1】

表 1ーソルチリン阻害剤の平均 IC₅₀ 値

ソルチリン阻害剤	ジアステレオマー番号	IC ₅₀ (nM)
S I 1 (ラセミ体)	—	5 9
S I 1 (活性エナンチオマー)	—	9
S I 2	—	2 3 4
S I 3	1	1 3 5
S I 3	2	3 3 9
S I 4	1	2 2 9
S I 4	2	9 1 2
S I 5 (ラセミ体)	—	1 7
S I (活性エナンチオマー)	—	5
S I 6	—	6 2
S I 7	—	8 9
S I 8	—	4 3
S I 9	—	1 0 2
S I 1 7	—	1 4 9
S I 1 9	—	8 5 1
S I 2 0	—	1 0 0 0
S I 2 3	—	1 5 8
S I 2 4	—	5 2
S I 2 5	—	3 1
S I 2 8	—	5 5
S I 2 9	—	8 0
S I 3 1	—	7 1
S I 3 2	—	5 2
S I 3 4	—	5 6
S I 3 9	—	6 5
S I 4 4	—	1 5 8
S I 4 9	—	6 8
S I 5 0	—	6 6 8
S I 5 1	—	8 0
S I 5 2	—	3 1
S I 5 3	—	1 4 8
S I 5 4	—	1 5 8
S I 5 5	—	1 1 6
S I 5 6	—	9 5
S I 5 7	—	4 5
S I 5 8	—	1 4 1
S I 5 9	—	3 1 6
S I 6 1	—	1 1 7

10

20

30

40

S I 6 2	—	6 1
R C 1	—	1 2 3
R C 2 (活性エナンチオマー)	—	2 8
R C 3	—	1 9 1

【 0 4 5 2 】

本発明のソルチリン阻害剤 S I 5 を参照化合物 R C 2 と比較し、本発明のソルチリン阻

50

害剤 S I 1 を参照化合物 R C 1 と比較することによってわかるように、参照化合物の飽和脂肪族部分の代わりに不飽和脂肪族部分を有する本発明のソルチリン阻害剤は、平均 I C₅₀ 値が低くなり、それによって、ソルチリンに対する結合親和性が高くなる。これは、純粋なエナンチオマー S I 5 と純粋なエナンチオマー R C 2 を比較すると更に顕著である。

【0453】

実施例 42-MDA-MB-231 乳癌細胞株、HT-29 結腸癌細胞株、及び SK-MEL-30 黒色腫細胞株におけるプログラニュリン誘導性二代スフィア形成、ならびにベースラインスフィア形成の減少

材料及び方法

ペプチド治療

C 末端プログラニュリン（プログラニュリン）（Caslo、ペプチド配列：EAPRWDAPLRDPALRQL、配列番号 5）は、配送時に滅菌 PBS で再構成され、等分され、-20℃で保存された。作業ストック濃度は、培地で希釈することによって達成された。MDA-MB-231、HT-29 または SK-MEL-30 細胞株を、500 nM プログラニュリンの存在下または非存在下で、示された濃度の本発明のソルチリン阻害剤 S I 1、S I 5、S I 8、S I 25、S I 32、S I 39、S I 51 及び S I 62 または R C 3（AF38469、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24（1）：177-180）の存在下または非存在下で、37℃、5% CO₂ 及び 21% O₂ で 48 時間処理した後、初代スフィア形成とそれに続く二代スフィア形成アッセイを行った。

【0454】

二代スフィア形成

スフィア形成アッセイは、以前に記載したように実施した（Mammary Gland Biol Neoplasia, 2012, 17（2）：111-117）。簡単に説明すると、本発明のそれぞれのソルチリン阻害剤 S I 1、S I 5、S I 8、S I 25、S I 32、S I 39、S I 51 及び S I 62 での処理後に単細胞懸濁液を得て、非付着性ポリヘマコーティングしたプレート上の 1% B27 サプリメント（Fisher Scientific, Invitrogen）、1% P/S 及び 20 ng/ml の EGF（BD Biosciences）を補充したフェノールレッドを含まない DMEM/F-12（Gibco（登録商標）、Life Technologies）に播いた。5 日間の培養後、初代スフィアから単細胞懸濁液を取得し、非付着性ポリヘマコーティングしたプレート上の 1% B27 サプリメント、1% P/S 及び 20 ng/ml の EGF を補充したフェノールレッドを含まない DMEM/F-12 に 5～7 日間再度播いた。続いて、直径 50 μm を超えるスフィアを顕微鏡で手動で数えた。

【0455】

結果

プログラニュリンによって引き起こされるスフィア形成の増加が、本発明のソルチリン阻害剤 S I 1、S I 5 及び S I 8 を使用してブロックされ得るかどうかを決定するために、トリプルネガティブ乳癌細胞株 MDA-MB-231 を、プログラニュリン単独、または本発明のソルチリン阻害剤 S I 1、S I 5 及び S I 8、または公表されたソルチリン結合小分子 R C 3 と組み合わせて処理した（Breast Cancer Research 2018 20：137）。結果は、予想通り、プログラニュリンが二代スフィア形成を増加させたことを示している（図 2 の A～D）。更に、プログラニュリンと R C 3 の組み合わせにより、スフィア形成が減少した（図 2 A）。しかし、R C 3 は、プログラニュリンと組み合わせて使用しない場合でもアゴニスト特性を有しており、R C 3 単独の使用によるスフィア形成の増加として示されている（図 3 A）。本発明のソルチリン阻害剤 S I 1、S I 5 及び S I 8 は、単独で使用的場合、アゴニスト特性なしで（図 3 の B～D）、プログラニュリンと組み合わせてスフィア形成の減少を実証した（図 2 の B～D）。好ましい拮抗特性は、S I 25、S I 32、S I 39、S I 51 及び S I 62 でも実証さ

れた（図3のE～I）。RC3とは対照的に、SI1、SI5、SI8、SI25、SI32、SI39、SI51及びSI62はベースラインスフィア形成を減少させ、これは、強力なソルチリン拮抗特性を示唆する。重要なことに、細胞の生存率は、化合物によって影響を受けなかった（図4のA～I）。

【0456】

乳癌に加えて、結腸癌細胞株HT-29及び黒色腫細胞株SK-MEL-30を使用したスフィア形成能を、調査した。図5及び図6に示すように、スフィア形成は、それぞれSI5及びSI62で減少する。

【0457】

実施例43-MDA-MB-231異種移植片*in vivo*モデルにおける、参照化合物RC3による転移形成の増加及びSI5による転移形成の減少

10

材料及び方法

*in vivo*実験

ルシフェラーゼタグ付きMDA-MB-231細胞を、NOD SCIDガンママウス（Taconic, Denmark）の脇腹の2部位に 0.2×10^6 の細胞濃度で皮下注射した。細胞は、マトリゲル（成長因子を減少させた、BD Bioscience）の60%混合物と40%の完全培地で調製した。腫瘍のサイズは、週に2回、皮下の腫瘍塊をキャリパーで測定することによって決定し、腫瘍体積は、体積＝（長さ×（幅）²／2）の式に従って計算した。転移の評価は、安定にトランスフェクトされた細胞株からのルシフェラーゼ発現に基づいて、IVIS（登録商標）全身撮像装置（PerkinElmer）を使用して実行した。ソルチリン阻害実験では、マウスに、飲料水中にビヒクル（DMSO）または5～50 µgのRC3（MedChem Express）／日／マウスを毎週補充して21日間与え、その後、転移の評価を行った。

20

【0458】

結果

実施例42のスフィアアッセイ（図3A）で観察されたRC3のアゴニスト特性は、*in vivo*でも観察され、それは、MDA-MB-231異種移植モデルにおいて肺転移を誘発した（図7）。これは、ビヒクル対照と比較して転移形成の減少をもたらした、本発明のソルチリン阻害剤SI5と比較されるべきである（図8）。更に、実施例42では、SI5、ならびにSI1及びSI8は、スフィア形成に対するそのようなアゴニスト効果を誘発しなかった（図3のB～D）。

30

【0459】

実施例44-配列情報

配列番号1

M E R P W G A A D G L S R W P H G L G L L L L L Q L L P P S T L S Q D R L D A
P P P P A A P L P R W S G P I G V S W G L R A A A A G G A F P R G G R W R R S A
P G E D E E C G R V R D F V A K L A N N T H Q H V F D D L R G S V S L S W V G D
S T G V I L V L T T F H V P L V I M T F G Q S K L Y R S E D Y G K N F K D I T D
L I N N T F I R T E F G M A I G P E N S G K V V L T A E V S G G S R G G R I F R
S S D F A K N F V Q T D L P F H P L T Q M M Y S P Q N S D Y L L A L S T E N G L
W V S K N F G G K W E E I H K A V C L A K W G S D N T I F F T T Y A N G S C K A
D L G A L E L W R T S D L G K S F K T I G V K I Y S F G L G G R F L F A S V M A
D K D T T R R I H V S T D Q G D T W S M A Q L P S V G Q E Q F Y S I L A A N D D
M V F M H V D E P G D T G F G T I F T S D D R G I V Y S K S L D R H L Y T T T G
G E T D F T N V T S L R G V Y I T S V L S E D N S I Q T M I T F D Q G G R W T H
L R K P E N S E C D A T A K N K N E C S L H I H A S Y S I S Q K L N V P M A P L
S E P N A V G I V I A H G S V G D A I S V M V P D V Y I S D D G G Y S W T K M L
E G P H Y Y T I L D S G G I I V A I E H S S R P I N V I K F S T D E G Q C W Q T
Y T F T R D P I Y F T G L A S E P G A R S M N I S I W G F T E S F L T S Q W V S
Y T I D F K D I L E R N C E E K D Y T I W L A H S T D P E D Y E D G C I L G Y K

40

50

EQFLRLRKSSVCQNGRDYVVTKQPSICLCSLEDFLCDFGY
YRPENDSKCVEQPELKGHDLEFCLYGREEHLTTNGYRKIP
GDKCQGGVNPVREVKDLKKKCTSNFLSPEKQNSKSNVPI
ILAIIVGLMLVTVVAGVLIVKKYVCGGRFLVHRYSVLQQHA
EANGVDGVDALDTASHTNKS GYHDDSD E D L L E

【0460】

配列番号2

TFGQSKLYRSE DY GKNFKDITDLINNTFIRTEFGMAIGP
ENSGKVVLTAEVSGGSRGGRIFRSSDFAKNFVQTDLPFHP
LTQMMYSPQNSDYLLALSTENGLWVSKNFGGKWE E I H K A V
CLAKWGS DNTIFFTTYANGSCKADLGALELWRTSDLGKSF
KTIGVKIYSFGLGGRFLFASVMADKDTTRRIHVSTDQGGDT
WSMAQLPSVGQE QFY S I L A A N D D M V F M H V D E P G D T G F G T I
FTSDDRGI V Y S K S L D R H L Y T T T G G E T D F T N V T S L R G V Y I T
SVLSE DNS I Q T M I T F D Q G G R W T H L R K P E N S E C D A T A K N K N
ECSLHIHASYSISQKLNVPMAPLSEPNAVGI V I A H G S V G D
AISVMVPDVYISDDGGYSWTKMLEGPHY Y T I L D S G G I I V A
IEHSSRPINVIK F S T D E G Q C W Q T Y T F T R D P I Y F T G L A S E P
GARSMNISIWGFTE S F L T S Q W V S Y T I D F K D I L E R N C E E K D
YTIWLAHSTDPE DY E D G C I L G Y K E Q F L R L R K S S V C Q N G R D
YVVTKQPSICLCSLEDFLCDFGY Y R P E N D S K C V E Q P E L K G
HDLEFCLYGREEHLTTNGYRKIPGDKCQGGVNPVREVKDL
KKKCTSNFLSPEKQNSKSNVPIILAIIVGLMLVTVVAGVL
IVKKYVCGGRFLVHRYSVLQQHAEANGVDGVDALDTASHT
NKS GYHDDSD E D L L E

10

20

【0461】

配列番号3

MWTLVSWVALTAGLVAGTRCPDGQFCPVACCLDPGGASY
SCCRPLLDKWPTT LSRHLGGPCQVDAHCSAGHSCIFTVSG
TSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQRS G N N
SVGAIQCPDSQFEC P D F S T C C V M V D G S W G C C P M P Q A S C C E
DRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT H P L A K K L P A Q R T N R A
VALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SG K Y G C C P M P N A T C
CSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKENATTDL L T K L P A H T V
GDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFTQAVCCEDHI
HCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQA
LKRDPVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSD
HQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLEKMPARRASLSHP
RDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQ
HCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPATFLARSPHVGVKDV
ECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCOPYRQGVCCADRRHCC
PAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPLRDPALRQLL

30

40

【0462】

配列番号4

LYENKPRRPYIL

【0463】

配列番号5

EAPRWDAPLRDPALRQL

【0464】

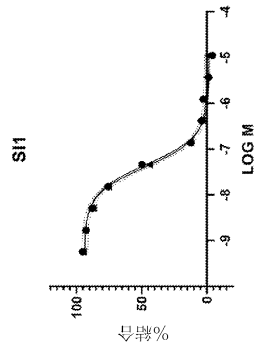
上述の実施形態は、本発明のいくつかの例示的な実施例として理解されるべきである。

50

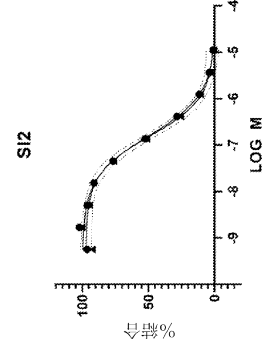
当業者であれば、本発明の趣旨から逸脱することなく、本実施形態に様々な修正、組み合わせ、及び変更を加えることができることを理解するであろう。特に、技術的に可能な場合には、異なる実施形態における異なる部分の解決策を他の構成で組み合わせることができる。しかしながら、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって定義される。

【図面】

【図 1 A】

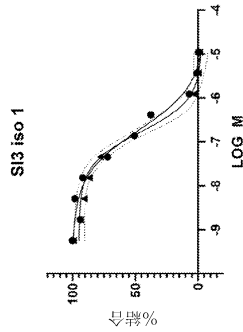


【図 1 B】

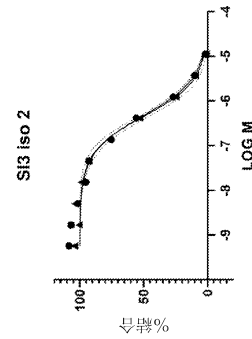


10

【図 1 C】



【図 1 D】



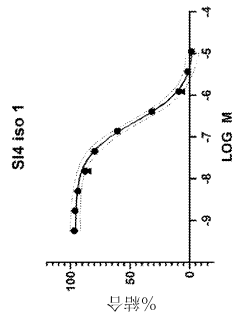
20

30

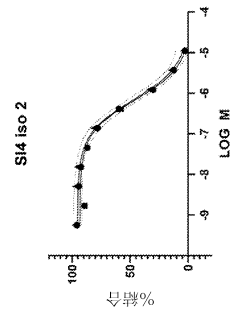
40

50

【図 1 E】

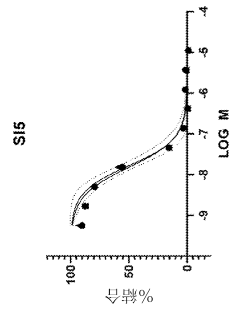


【図 1 F】

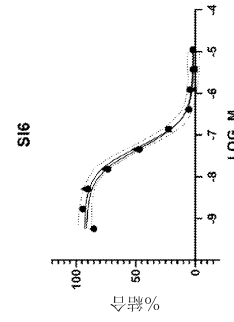


10

【図 1 G】

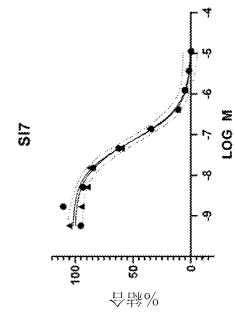


【図 1 H】

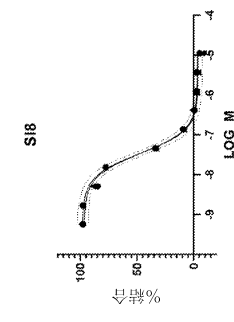


20

【図 1 I】



【図 1 J】

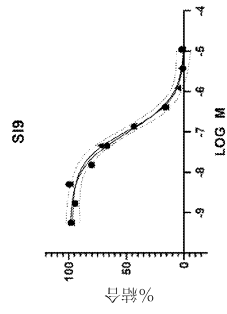


30

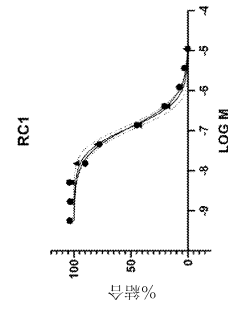
40

50

【図 1 K】

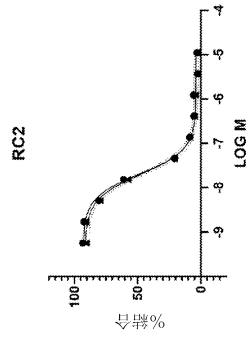


【図 1 L】

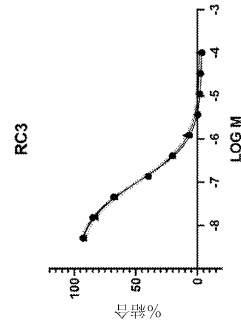


10

【図 1 M】

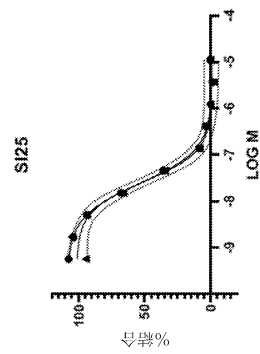


【図 1 N】

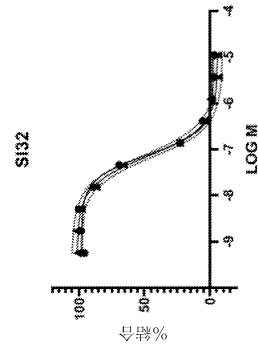


20

【図 1 O】



【図 1 P】

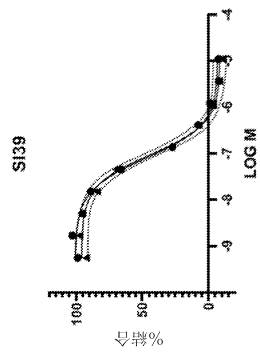


30

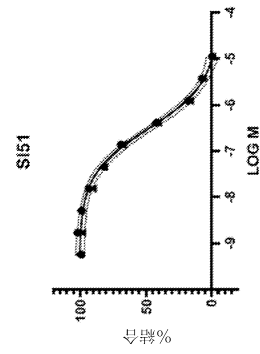
40

50

【図 1 Q】

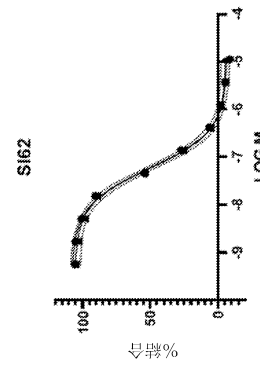


【図 1 R】

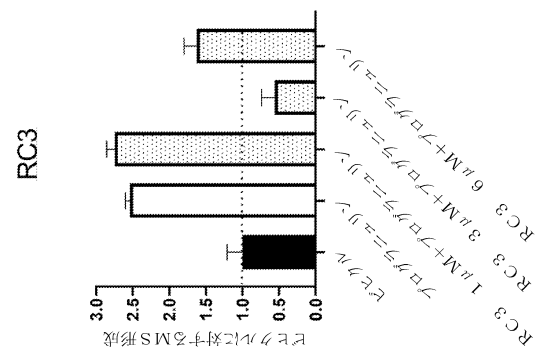


10

【図 1 S】

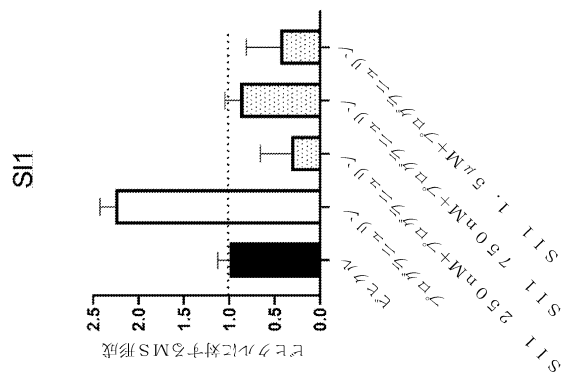


【図 2 A】

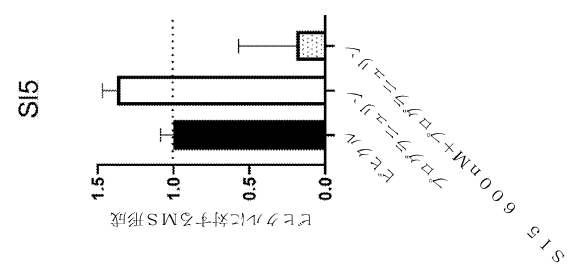


20

【図 2 B】



【図 2 C】

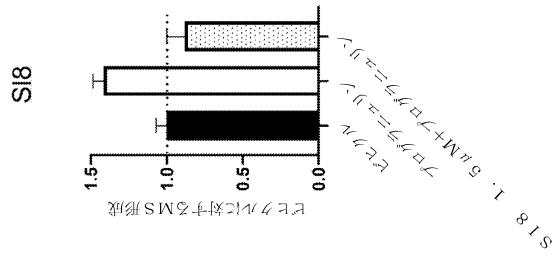


30

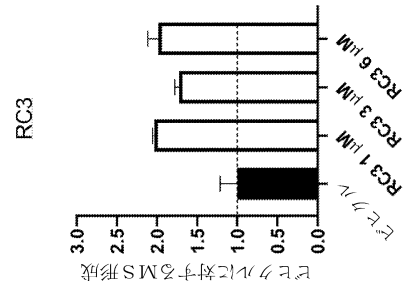
40

50

【図 2 D】

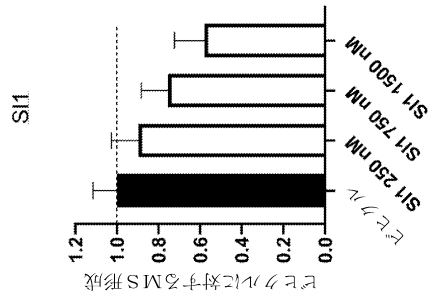


【図 3 A】

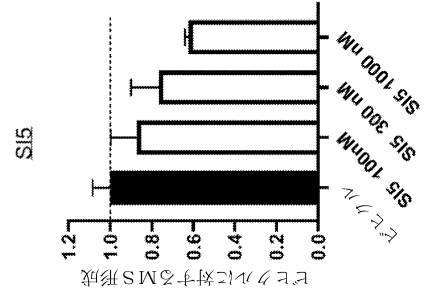


10

【図 3 B】

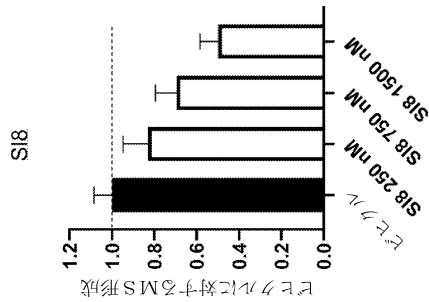


【図 3 C】

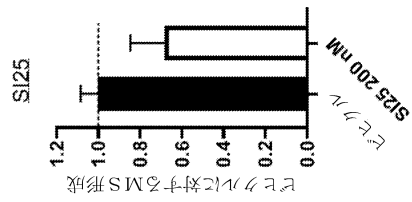


20

【図 3 D】



【図 3 E】

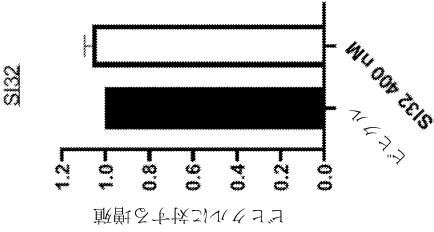


30

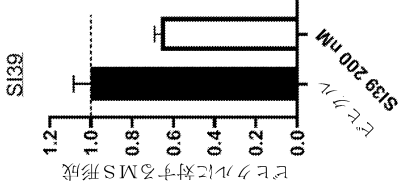
40

50

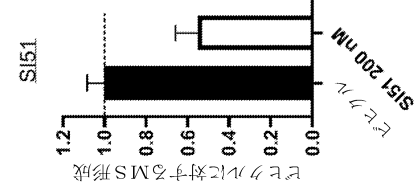
【図 3 F】



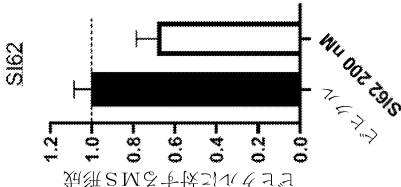
【図 3 G】



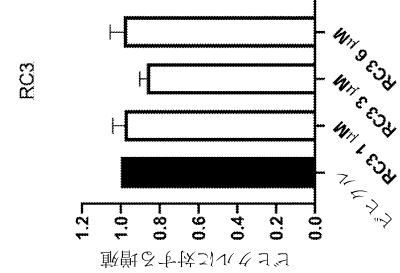
【図 3 H】



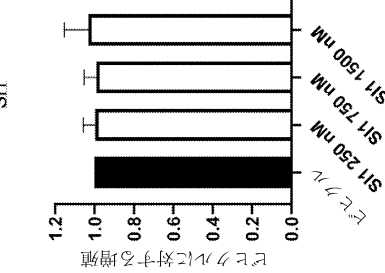
【図 3 I】



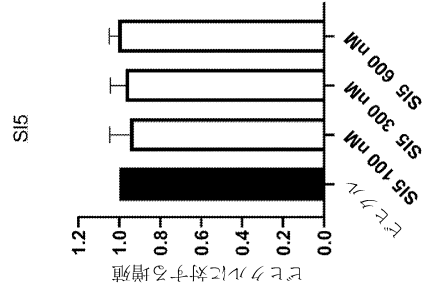
【図 4 A】



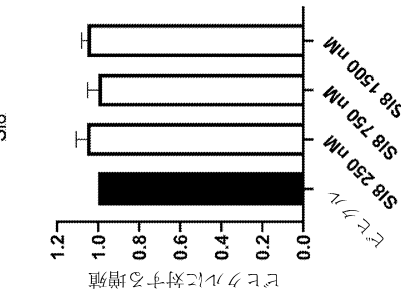
【図 4 B】



【図 4 C】



【図 4 D】



10

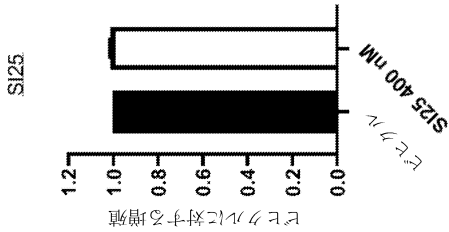
20

30

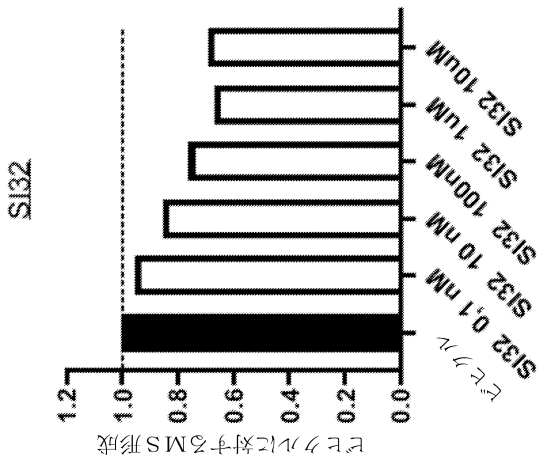
40

50

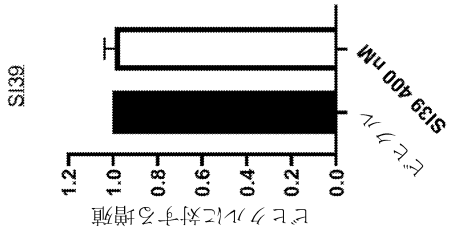
【図 4 E】



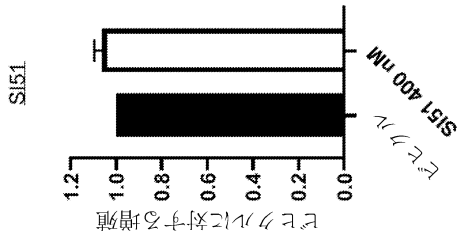
【図 4 F】



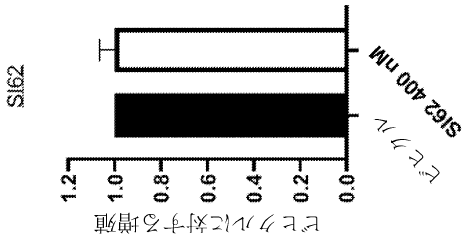
【図 4 G】



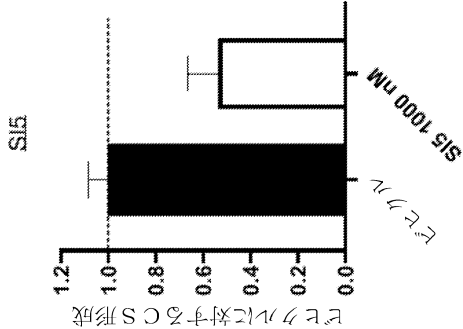
【図 4 H】



【図 4 I】



【図 5】



10

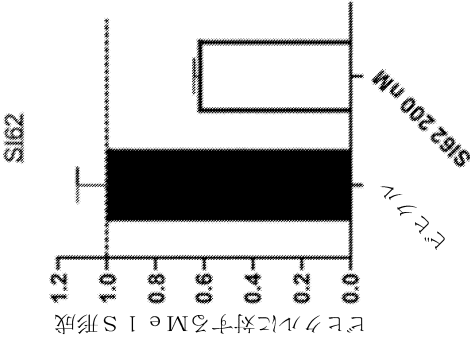
20

30

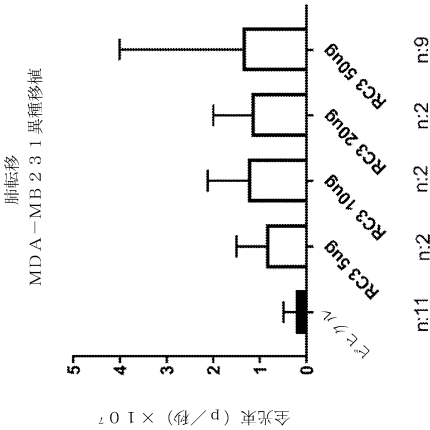
40

50

【図 6】

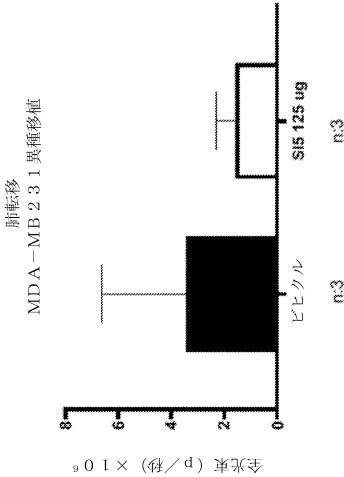


【図 7】



10

【図 8】



20

【配列表】

2024542806000001.xml

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/SE2022/051131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/34 C07D209/42 C07D213/78 C07D231/14 C07D233/18
C07D239/557 C07D241/18 C07D249/08 C07D257/04 C07D261/10
C07D275/03 C07D277/56 C07D333/12 C07D333/24 C07D333/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	STACHEL SHAWN J ET AL: "Identification of potent inhibitors of the sortilin-progranulin interaction", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM NL, vol. 30, no. 17, 15 July 2020 (2020-07-15), XP086232499, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2020.127403 [retrieved on 2020-07-15] cited in the application compounds 17, 22, 23 -----	1-33

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 February 2023

Date of mailing of the international search report

09/03/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, Joan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2022/051131

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	29/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	31/505 (2006.01)	A 6 1 K	31/505	
C 0 7 D	239/42 (2006.01)	C 0 7 D	239/42	Z
A 6 1 K	31/201 (2006.01)	A 6 1 K	31/201	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	
A 6 1 K	31/455 (2006.01)	A 6 1 K	31/455	
C 0 7 D	213/82 (2006.01)	C 0 7 D	213/82	
A 6 1 K	31/4196 (2006.01)	A 6 1 K	31/4196	
C 0 7 D	249/08 (2006.01)	C 0 7 D	249/08	5 1 1
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K	31/40	
C 0 7 D	207/34 (2006.01)	C 0 7 D	207/34	
A 6 1 K	31/415 (2006.01)	A 6 1 K	31/415	
C 0 7 D	231/14 (2006.01)	C 0 7 D	231/14	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
C 0 7 D	401/06 (2006.01)	C 0 7 D	401/06	
C 0 7 D	239/28 (2006.01)	C 0 7 D	239/28	
A 6 1 K	31/4164 (2006.01)	A 6 1 K	31/4164	
C 0 7 D	233/56 (2006.01)	C 0 7 D	233/56	
A 6 1 K	31/381 (2006.01)	A 6 1 K	31/381	
C 0 7 D	333/24 (2006.01)	C 0 7 D	333/24	
C 0 7 D	333/38 (2006.01)	C 0 7 D	333/38	
A 6 1 K	31/4406 (2006.01)	A 6 1 K	31/4406	
C 0 7 D	213/65 (2006.01)	C 0 7 D	213/65	
C 0 7 D	213/81 (2006.01)	C 0 7 D	213/81	
A 6 1 K	31/513 (2006.01)	A 6 1 K	31/513	
C 0 7 D	239/34 (2006.01)	C 0 7 D	239/34	
C 0 7 D	231/16 (2006.01)	C 0 7 D	231/16	
C 1 2 N	5/095 (2010.01)	C 1 2 N	5/095	Z N A

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

- (72)発明者 ロースト, サラ
スウェーデン国, 4 3 1 6 3 メルンダル, スナップヴィンゲガタン 5
- (72)発明者 ランドバーグ, ゴラン
スウェーデン国, 3 0 2 7 0 ハルムスタッド, オドンスティゲン 1 3
- (72)発明者 ウェスターランド, クリステル
スウェーデン国, 4 3 1 5 0 メルンダル, アレガーズガタン 1 8
- (72)発明者 オルソン, トーマス

スウェーデン国， 4 2 3 6 1 トルスランダ， トールバックスヴァーゲン 1 6

F ターム (参考) 4B065 AA93X AC12 AC20 BB13
 4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 BC05 BC17 BC36 BC38 BC42 BC50
 BC60 CB05 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA08 ZA15
 ZA16 ZA18 ZA20 ZA22 ZA36 ZA45 ZA89 ZB08 ZB11 ZB26 ZC33
 4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA37 KA01 MA01 MA04 NA14 ZA01
 ZA02 ZA08 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA22 ZA36 ZA45 ZA89 ZB08
 ZB11 ZB26 ZC33
 4H006 AA01 AA03 AB20