

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7116745号

(P7116745)

(45)発行日 令和4年8月10日(2022.8.10)

(24)登録日 令和4年8月2日(2022.8.2)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 239/26 (2006.01)

C 0 7 D 239/26

C S P

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/505

C 0 7 D 413/12 (2006.01)

C 0 7 D 413/12

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

請求項の数 27 (全185頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-558778(P2019-558778)

(86)(22)出願日 平成30年4月26日(2018.4.26)

(65)公表番号 特表2020-518571(P2020-518571
A)

(43)公表日 令和2年6月25日(2020.6.25)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/029597

(87)国際公開番号 WO2018/200833

(87)国際公開日 平成30年11月1日(2018.11.1)

審査請求日 令和3年4月23日(2021.4.23)

(31)優先権主張番号 62/491,892

(32)優先日 平成29年4月28日(2017.4.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 521440389

レセプトス・リミテッド・ライアビリテ
ィ・カンパニー

Receptos LLC

アメリカ合衆国10016ニューヨーク

州ニューヨーク、イースト・トゥウェン

ティナインス・ストリート430、フォ

ーティーンズ・フロア

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 田宮 淳子

最終頁に続く

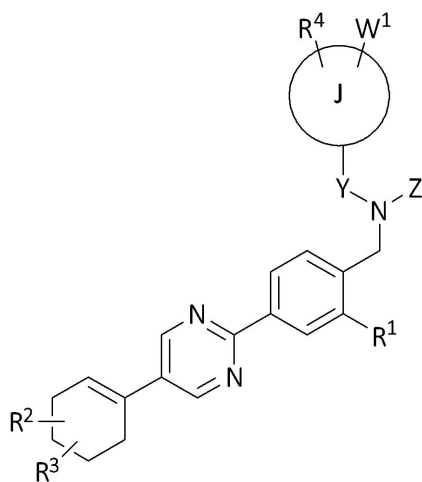
(54)【発明の名称】 新規なGLP-1受容体モジュレーター

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】

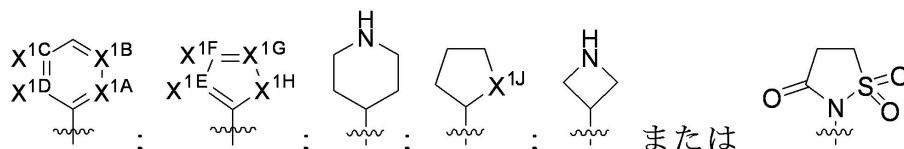


(II)

[式中、

Jは存在しない、または構造：

【化2】



を有し；

X^{1A}、X^{1B}、X^{1C}、X^{1D}、X^{1E}、X^{1F}およびX^{1G}のそれぞれは、C、CHまたはNであり；

X^{1H}はOまたはSであり；

X^{1J}はCH₂またはNHであり；

R¹はH、アルキルまたはアルコキシであり；

Yは-C(O)-、-CH₂-、-C(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)-(C^aR^aR^b)_n-N(R^c)-C(O)-(C^aR^aR^b)_n-、-C(O)-(C^aR^aR^b)_n-N(R^d) [ここで、R^dはJまたは縮合J-R⁴-W¹環系と縮合環を形成してもよい]、-C(O)-(C^aR^aR^b)_n-N(R^c)-C(O)-(C^aR^aR^b)_n-N(R^c)-S(O)_k-(C^aR^aR^b)_n-、-C(O)-(C^aR^aR^b)_n-N(R^c)-C(O)-(C^aR^aR^b)-N(R^d)- [ここで、R^dはJまたは縮合J-R⁴-W¹環系と縮合環を形成してもよい]、または-C(O)-(C^aR^aR^b)_n-N(R^c)-S(O)_k-(C^aR^aR^b)-であり；

Zは-(C^aR^aR^b)_n-C(O)-R⁷であり；

R⁷は-OR³⁰、-NR³¹R³²、-NH(C^aR^aR^b)_n-C(O)-R⁷、-NH₂SO₂R⁷、または-(CO)-NH-SO₂-R⁷、またはR³¹であり；

R³⁰はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R³¹およびR³²はそれぞれ独立して、H、または適宜1つ以上のR³³で置換されていてもよいC₁-C₆アルキルであるか、あるいは、それらが結合しているN原子と一緒に、3～7員の複素環式環を形成することができ；

R³³はそれぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、カルボキシル、-C(O)O-R³⁰、-OR³⁰、-N(R³⁰)₂、またはヘテロシクリルであり；

R⁴はそれぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシ、または1つ以上のR⁴³で置換されたアルキル、ハロゲン、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、-CN、-OR⁴⁰、または-NR⁴¹R⁴²であり；

R⁴¹およびR⁴²はそれぞれ独立して、H、アルキル、-(CH₂)_n-C(O)O-R⁴⁰、-C(O)-R⁴⁰、アリール、ヘテロアリールであるか；あるいは、R⁴¹およびR⁴²は、それらが結合するN原子と一緒に、3～7員の複素環式環を形成することができ；

R⁴³はそれぞれ独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、-NR⁴¹R⁴²、またはアルコキシであり；

W¹は-(C^aR^aR^b)_{i1}-L¹-(C^aR^aR^b)_{j1}-R⁶⁰またはR⁴であり；あるいは、W¹およびR⁴は一緒になって、5もしくは6員の炭素環式環、またはW¹およびR⁴が結合する環と縮合し、適宜1、2、または3個のヘテロ原子を有する複素環式環を形成し、ここで、そのようなヘテロ原子はそれぞれ独立して、O、N、およびSから選択され、そのような複素環式環の任意の環原子は適宜、1つ以上の-L¹-R¹³またはR¹³で置換されていてもよく；あるいは、W¹はフェニル環と縮合し、1、2、または3個のヘテロ原子を有する5または6員の複素環式環であり、ここで、そのようなヘテロ原子はそれぞれ独立して、O、N、およびSから選択され、そのような縮合複素環式環

10

20

30

40

50

およびフェニル環部位の任意の環原子は適宜、1つ以上の R_{14} で置換されていてもよく；
 L_{10} は $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR_{10}-$ 、 $-C(O)NR_{10}-$ 、 $-N(R_{10})-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-N(R_{10})-C(O)-N(R_{10})-$ 、 $-N(R_{10})-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-NR_{10}-$ 、または $-N(S(O)_2-(CH_2)_n-R_{60})_2$ であり；

R_{60} は、 R_{13} 、 $-O-(CH_2)_n-R_{13}$ 、または R_{10} であり；

R_{10} 、 R_{11} および R_{12} はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R_{13} はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール、またはそのような環部位の任意の2または3個の縮合二環もしくは三環であるか、あるいは、 R_{13} および R_{10} は、それらが結合するN原子と一緒にあって、複素環式環を形成し、ここで、 R_{13} の任意の環原子は適宜、1つ以上の R_{14} または R_{15} で置換されていてもよく；

R_{14} はそれぞれ独立して、H、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、パーハロアルキル、およびパーハロアルコキシ、 $-OR_{10}$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-SO-R_{10}$ 、 $-S(O)_2-R_{10}$ 、 $-(CH_2)_n-NR_{11}R_{12}$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_n-R_{12}$ 、 $-N(R_{11})-C(O)-(CH_2)_n-R_{12}$ 、または $-NH(CH_2)_n-R_{12}$ であり；

R_{15} はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール、またはそのような環部位の任意の2つの縮合二環であり、ここで、 R_{15} の任意の環原子は適宜、1つ以上の R_{14} で置換されていてもよく；

R_5 はそれぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシ、1つ以上の R_{53} で置換されたアルキル、ハロゲン、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-OR_{50}$ 、または $-NR_{51}R_{52}$ であり；

R_{40} および R_{50} はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R_{51} および R_{52} はそれぞれ独立して、Hまたはアルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)O-R_{50}$ 、 $-C(O)-R_{50}$ 、アリール、ヘテロアリールであるか、あるいは、2つが結合するN原子と一緒にあって、3～7員の複素環式環を形成することができ；

R_a および R_b はそれぞれ独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、または適宜ヒドロキシルで置換されていてもよいアルキルであるか；あるいは、同じ炭素に結合する R_a および R_b はいずれも一緒にあって、オキソまたはシクロアルキルであり；

R_c および R_d はそれぞれ独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、 $-S(O)_k-R_7$ 、または $-C(O)-R_7$ であり；

R_2 はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはそのような環部位の任意の2つの縮合環であり、ここで、 R_2 の任意の環原子は適宜、1つ以上の R_3 で置換されていてもよく；

R_3 はそれぞれ独立して、H、アルキル、またはパーハロアルキルであり；

n はそれぞれ独立して、0、1、2、3、または4であり；

i_1 、 i_2 、 j_1 および j_2 はそれぞれ独立して、0、1、2、3、または4である。]の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

化合物が式 (I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)、または(X I I)：

10

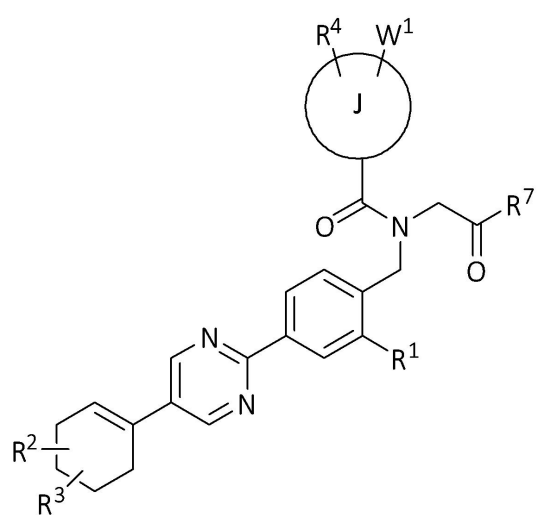
20

30

40

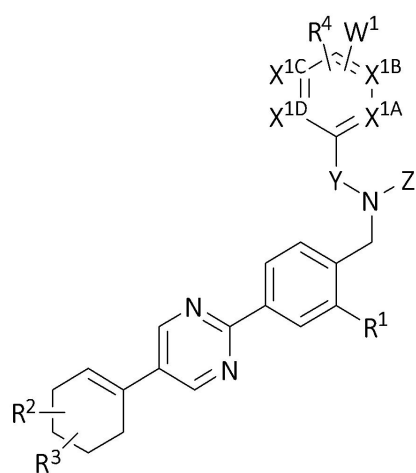
50

【化 3】



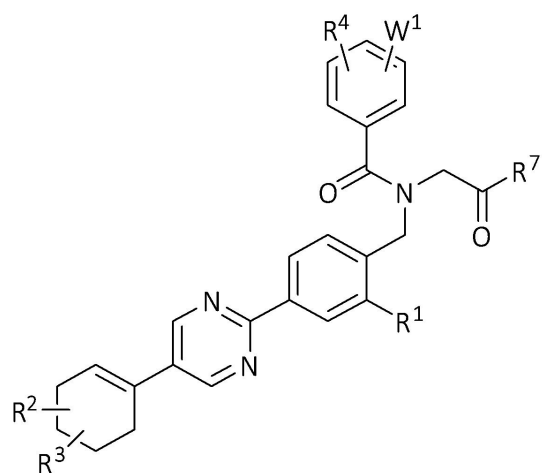
(III)

【化 4】



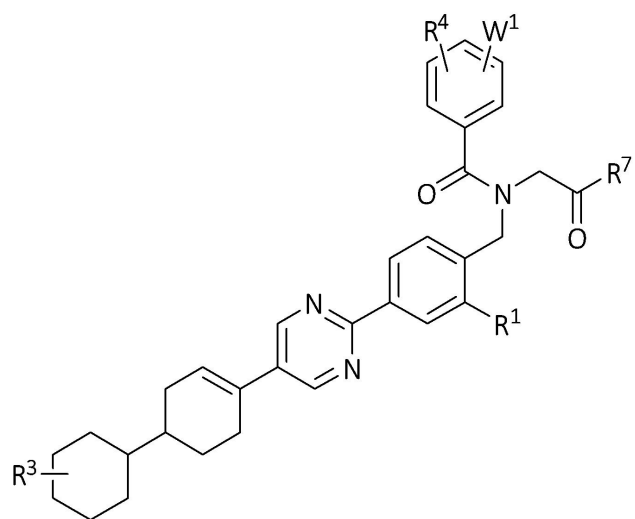
(IV)

【化 5】



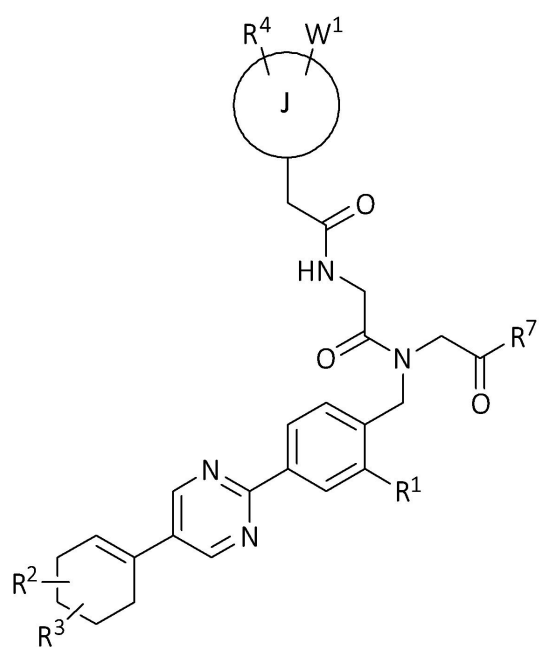
(V)

【化 6】



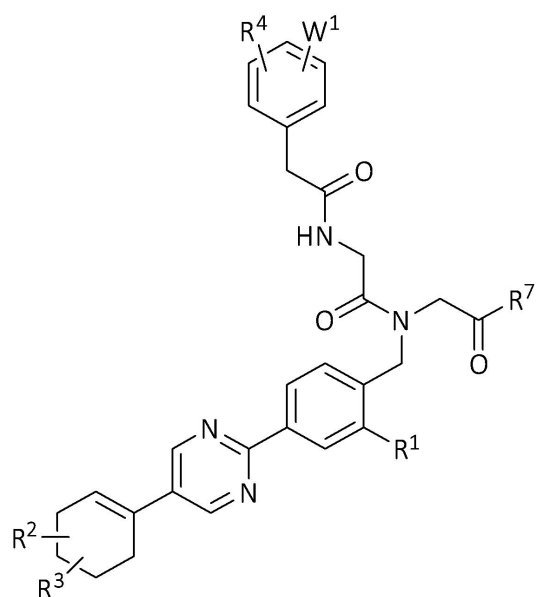
(VI)

【化 7】



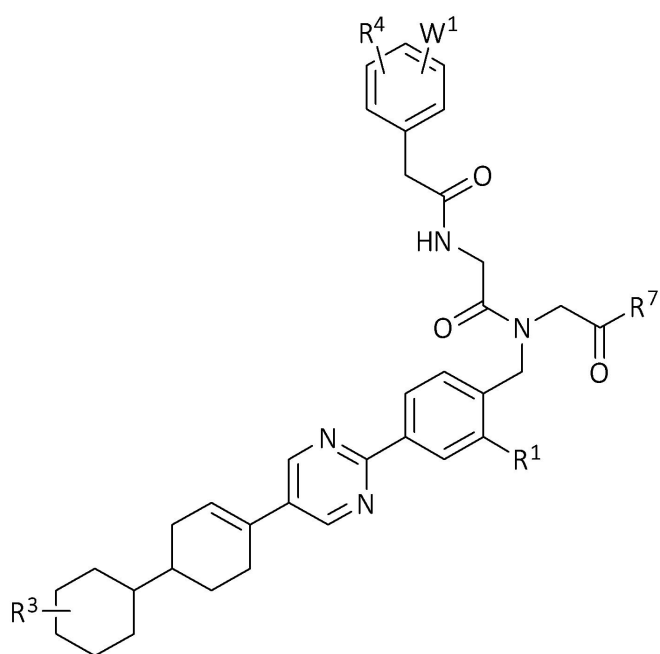
(VII)

【化 8】



(VIII)

【化 9】



(IX)

10

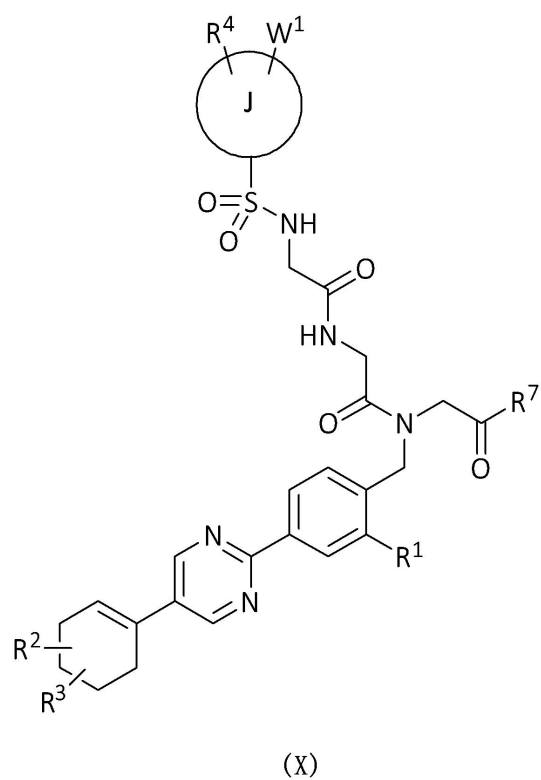
20

30

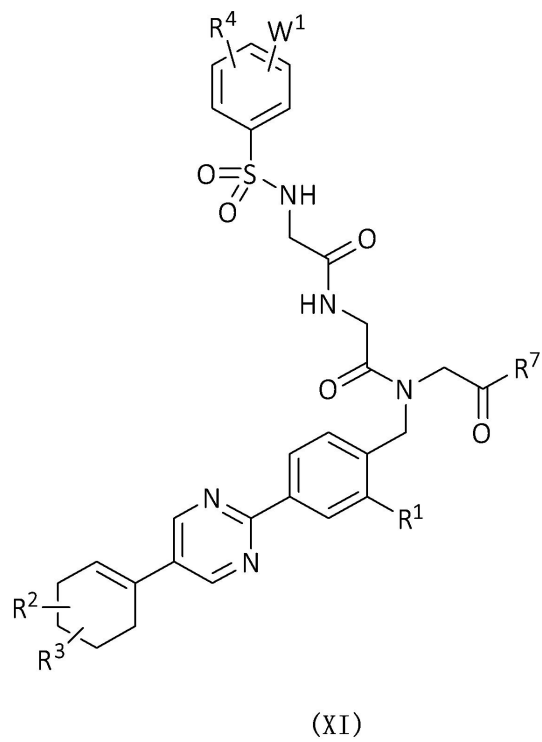
40

50

【化 1 0】

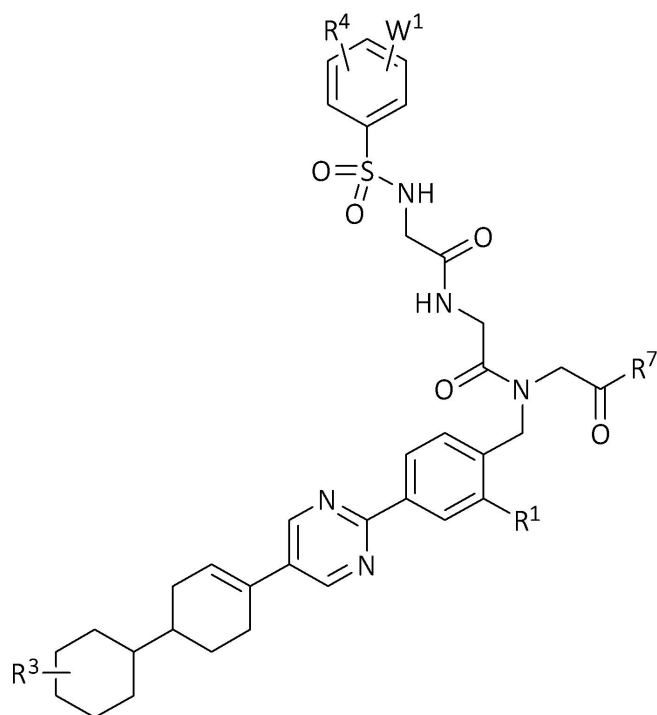


【化 1 1】



または

【化 1 2】



(XII)

で示される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

- (A) X^{1A}、X^{1B}、X^{1C}、X^{1D}がそれぞれ、C または CH である；
- (B) X^{1A}、X^{1B}、X^{1C}、および X^{1D}のうち 1 つが N である；
- (C) X^{1A}、X^{1B}、X^{1C}、および X^{1D}のうち 2 つが N である；
- (D) X^{1E}、X^{1F} および X^{1G}のうち 1 つが N である；
- (E) X^{1F} が N である；
- (F) X^{1H} が O である；または
- (G) X^{1H} が S である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Y が -C(O)-、-C(O)-CH₂-、-C(O)-CH₂-NH-C(O)-CH₂-、-C(O)-CH₂-NH-C(O)-CH₂-NH-S(O)₂-CH₂-、または -C(O)-CH₂-NH-C(O)-CH₂-NH- である、請求項 1 に記載の化合物。

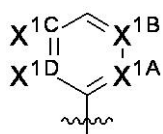
【請求項 5】

Z が -CH₂-C(O)OH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

- (A) W¹ が -(C^aR^aR^b)_i-L¹-(C^aR^aR^b)_j-R⁶⁰ である；および／または
- (B) W¹ が環部位：

【化 1 3】



のパラ位に結合する、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

i 1 が 0、1、または 2 である；および／または
j 1 が 0、1、または 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

L 1 が $-NR^{10}C(O)-$ 、 $-NR^{10}-$ 、または $-N(R^{10})SO_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹⁰ が H である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁶⁰ が R¹³、または $-O-(CH_2)_n-R^{13}$ である、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 11】

R⁶⁰ における n が 0 または 1 である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R¹³ がフェニル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである、請求項 10 または 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R¹³ がシクロペンチル、シクロヘキシル、チアゾリル、テトラヒドロフラニル、オキサゾリル、チオフェニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラニル、テトラヒドロ-2 H-ピラニル、またはピペリジニルである、請求項 12 に記載の化合物。

20

【請求項 14】

R¹³ が置換されていない、または 1 つ以上の環部位において、メチル、エチル、イソプロピル、t-ブチル、 $-CF_3$ 、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシル、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、メチルチオ、および $-SO_2CH_3$ から成る群から選択される置換基で置換されている、請求項 10～13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

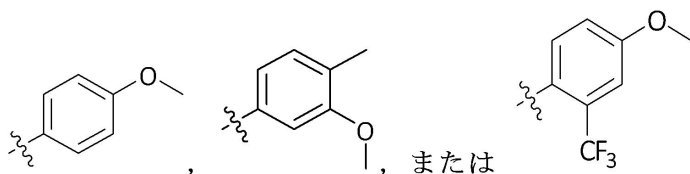
R¹³ が 1 つ以上のメチル、メトキシ、F、または $-CF_3$ で置換されている、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R⁶⁰ が

30

【化 14】



である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 17】

(A) R^a および R^b がそれぞれ H である；および／または

40

(B) R^a および R^b のうち少なくとも 1 つが $-CH_3$ 、ベンジルまたはヒドロキシベンジルである、請求項 6～16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

A におけるシクロアルキルが部分的に飽和である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

R² がアルキル、シクロアルキル、またはアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

R² が少なくとも 1 つの R³ で置換された、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

少なくとも 1 つの R³ がアルキル、および／またはパーハロアルキルである、請求項 2

50

【請求項 22】

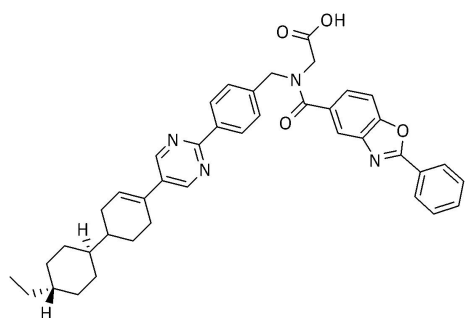
【化 1 5】



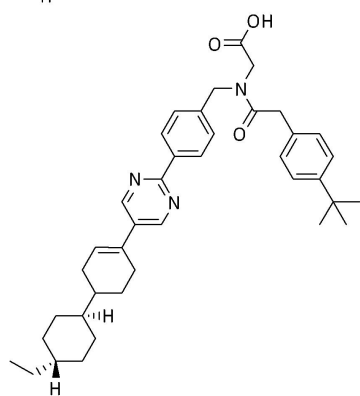
CC1(C)CCCC[C@H]1C2=CC=CC=C2C3=CN=CN=C3C4=CC=CC=C4C5=CC(=CC=C5)C(=O)N(CCC(=O)O)CC(=O)C6=CC=CC=C6CC1=NC2=CC=C(C=C2C(=O)N(Cc3ccc(cc3)-c4cncc4)C(=O)O)C=C1C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6[C@H]7CCCC[C@H]7CCC[C@H]1CC[C@@H]2C=C(C=C1)C3=CC=CC=C3C4=CN=CC=C4C5=CC=CC=C5CN(CCC(=O)OC(=O)C6=CC=C(C=C6)OC)CC7=CC=CC=C7CC[C@H]1CC[C@@H]2C=C(C=C1)C(=C3C=CC(=C3)C4=CC=CC=C4N5C=CC(=C5)C6=CC=CC=C6C(=O)N(C6)CC(=O)CC(=O)O)C2

40

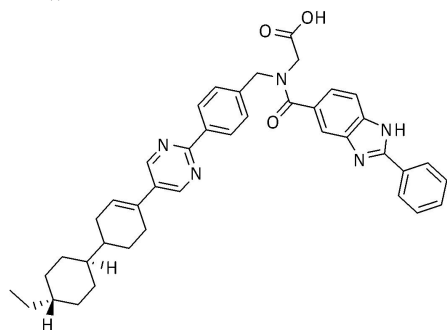
【化 1 7】



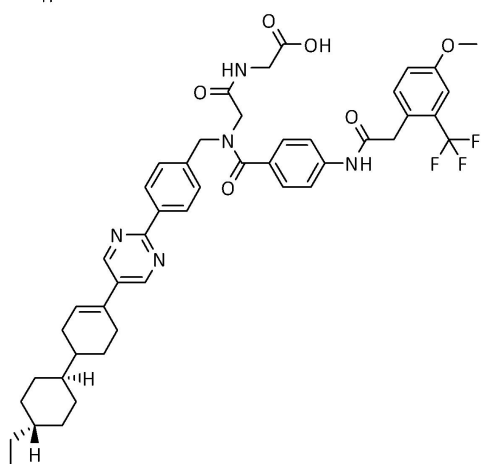
10



20



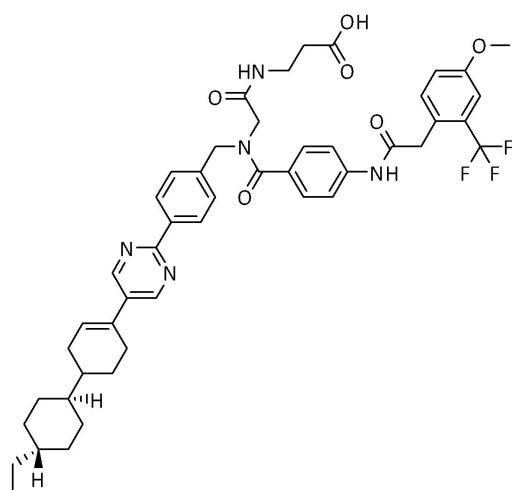
30



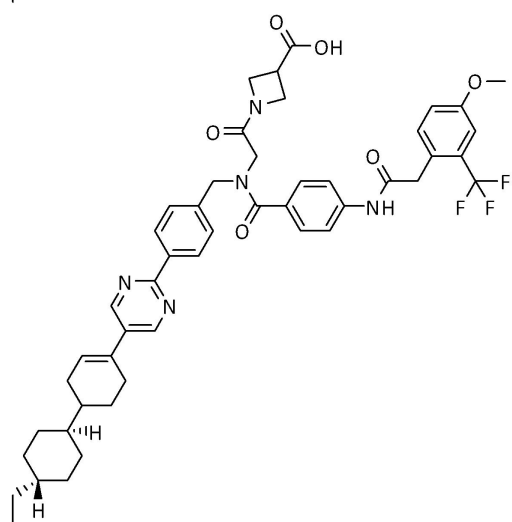
40

50

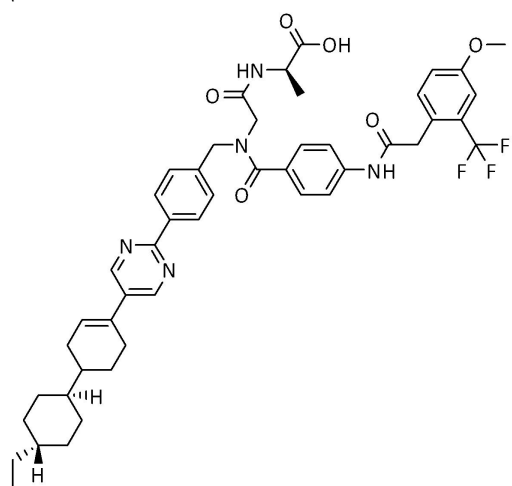
【化 1 8】



10



20



30

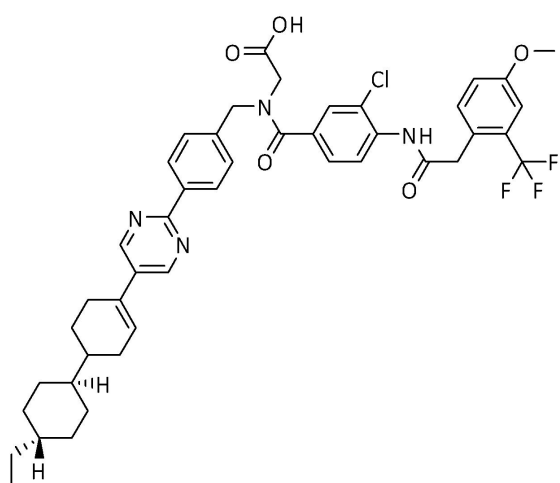
40

50

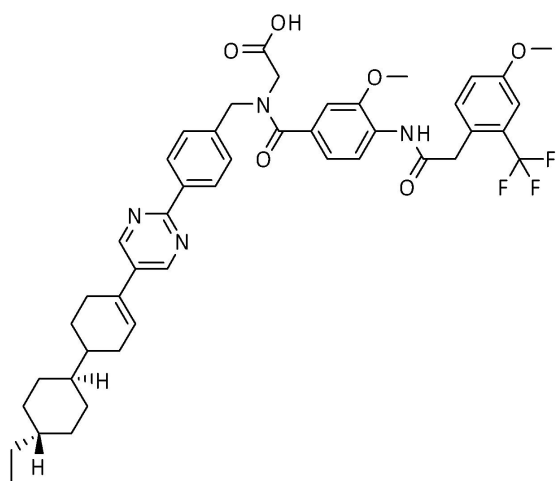
40

CC[C@H]1CC[C@@H]2C=C(C1)C3=CC=C(C=C3)C4=NC=CC(=N4)C5=CC=C(C=C5)C6N(C(=O)N6C(=O)C7=CC=C(C=C7)OC(F)(F)F)CC(=O)O

10



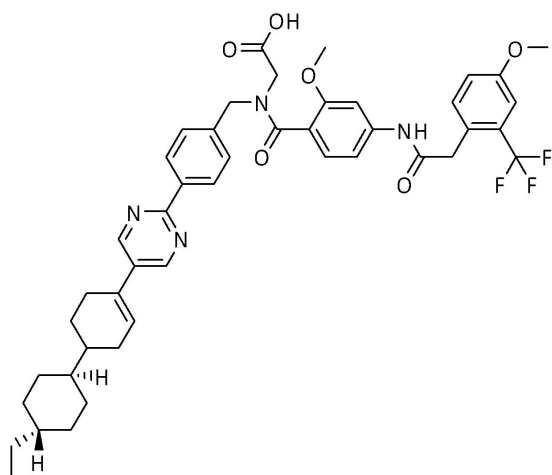
20



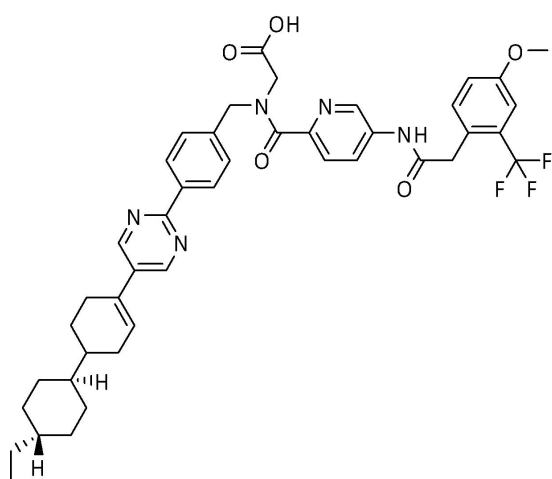
30

40

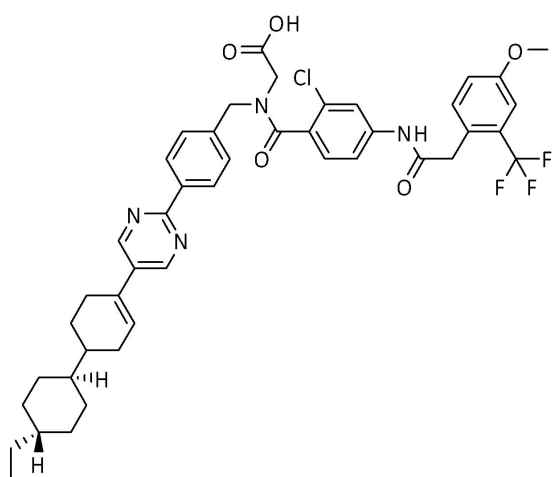
【化 2 1】



10



20

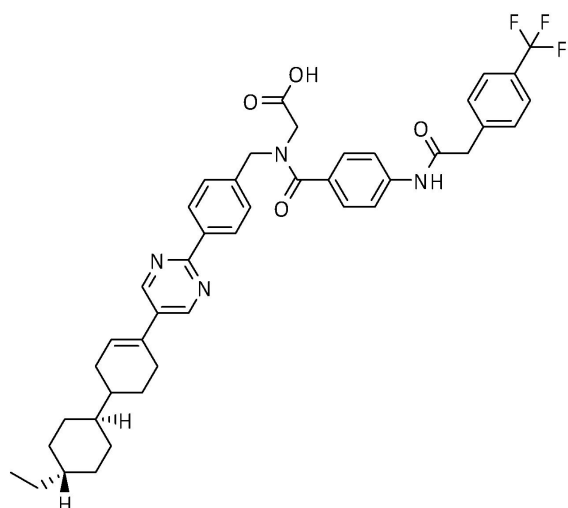


30

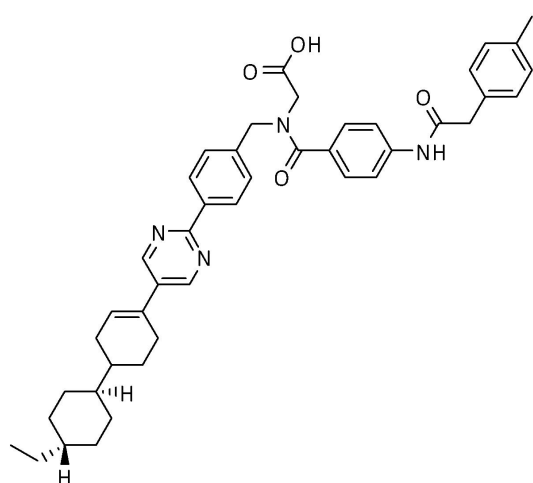
40

50

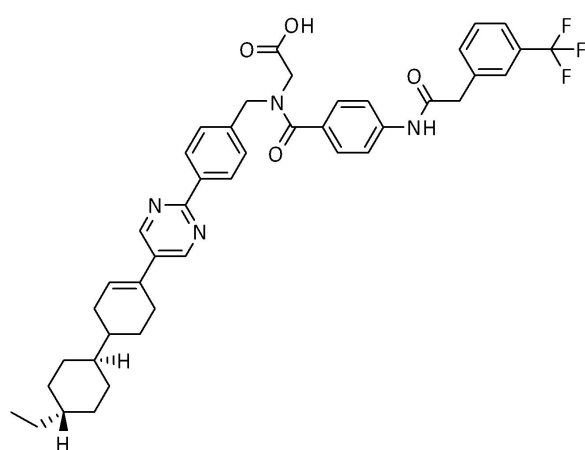
【化 2 2】



10



20



30

40

50

Chemical structures of three compounds are shown, all featuring a bicyclic system (a cyclohexane ring fused to a cyclohexene ring) and a complex side chain.

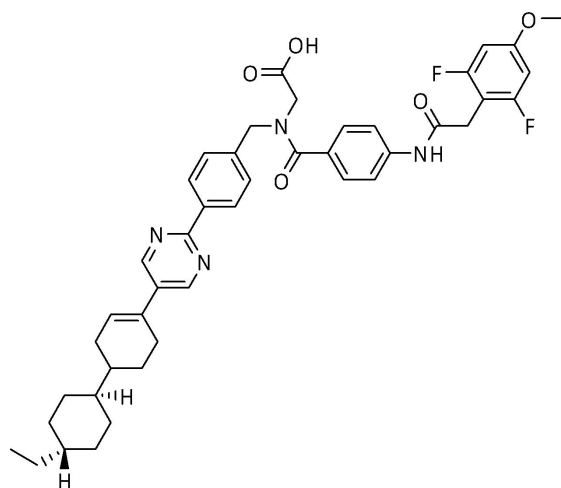
The side chain consists of a pyrimidine ring connected to a benzene ring, which is further connected to a carbamate group (NH-CO-OH). The carbamate group is linked to a benzamide group (NH-CO-CH₂-C₆H₄-OCH₃ or C₆H₄-Cl-CF₃).

The three structures differ in the substituents on the benzamide group:

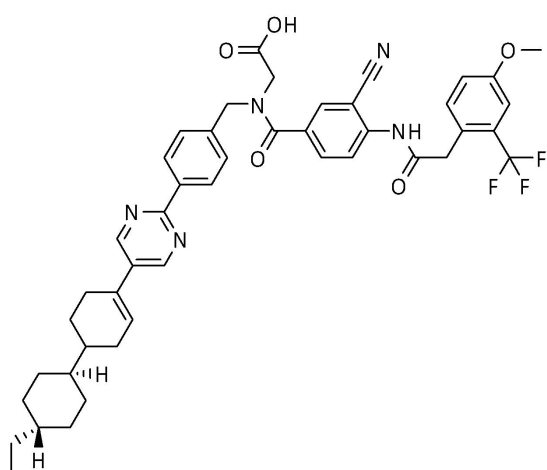
- Structure 1 (top): The benzamide group is substituted with a methoxy group (OCH₃).
- Structure 2 (middle): The benzamide group is substituted with a chlorine atom (Cl) and a trifluoromethyl group (CF₃).
- Structure 3 (bottom): The benzamide group is substituted with a chlorine atom (Cl) and a trifluoromethyl group (CF₃).

40

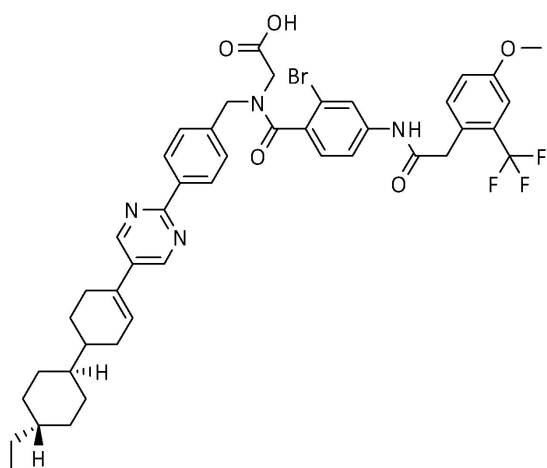
【化 2 4】



10



20

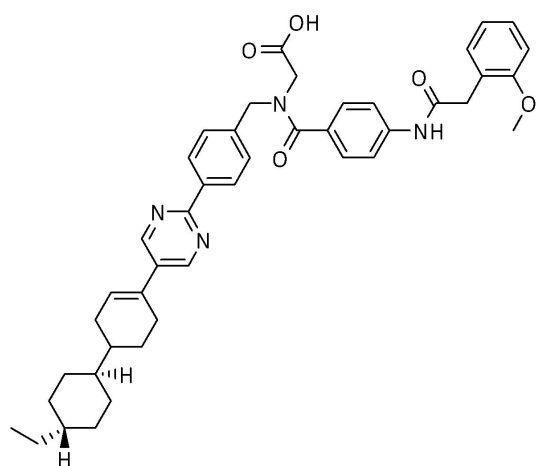


30

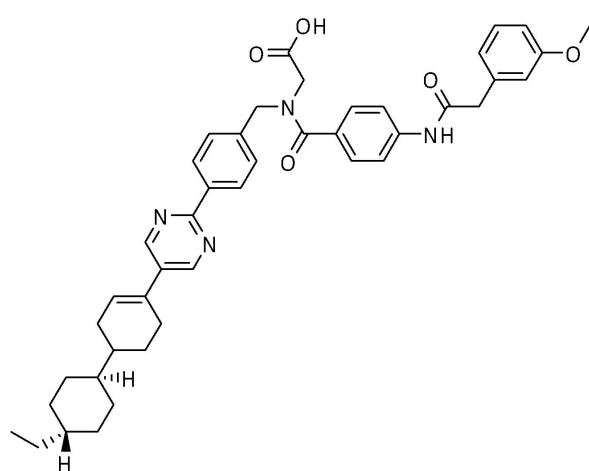
40

50

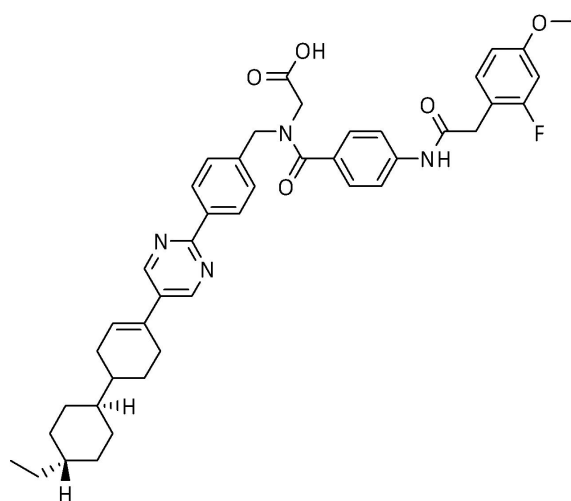
【化 2 5】



10



20



30

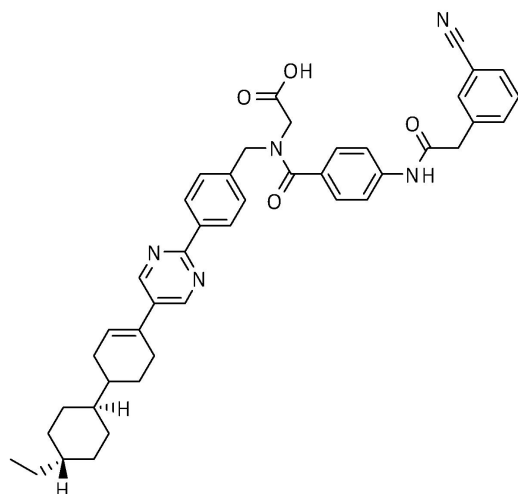
40

50

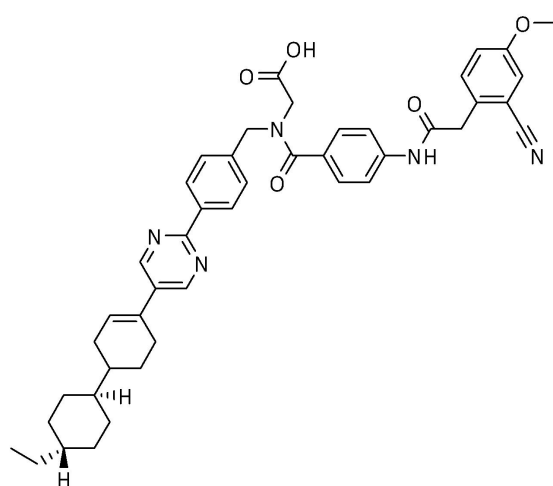
CC[C@H]1CC[C@@H]2C=C(C1)C3=CC=CC=C3C4=NC=CC(=N4)C5=CC=C(C=C5)C6=CC(=CC=C6)C(=O)NCC(=O)OCC7=CC=C(C=C7)C(=O)NCC8=CC=C(C=C8)C(=O)OC[C@H]1CC[C@@H]2C=C(C1)C3=CC=CC=C3C4=CC=NC=C4C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)N(C(=O)CC7=CC=C(C=C7)C(F)(F)F)C(=O)N(C(=O)O)CC8=CC=C(C=C8)CC[C@H]1CC[C@@H]2C[C@@H](C1)C3=CC=CC=C3C4=CN=CN=C4C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)C(=O)NCC(=O)NCC(=O)O

40

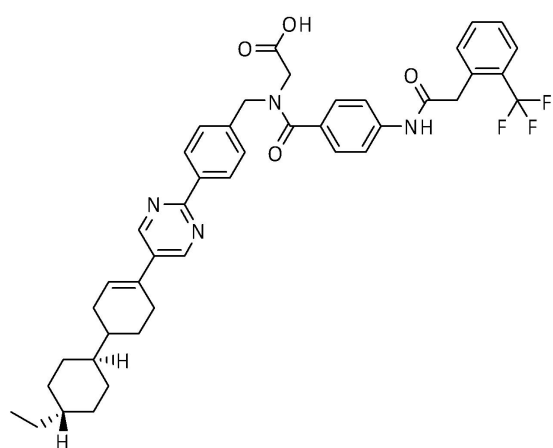
【化 2 7】



10



20

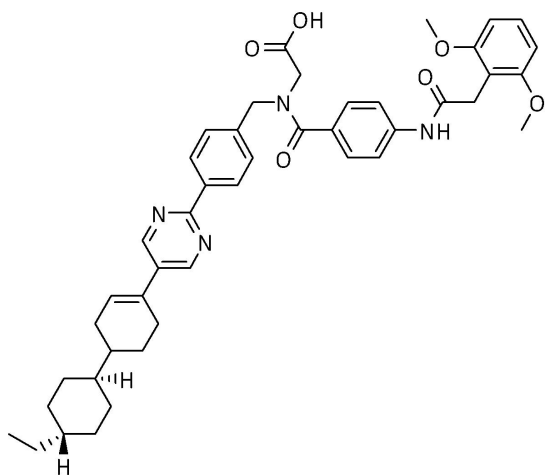


30

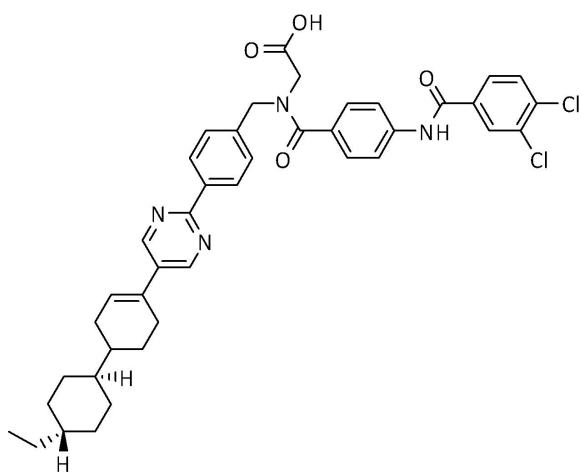
40

50

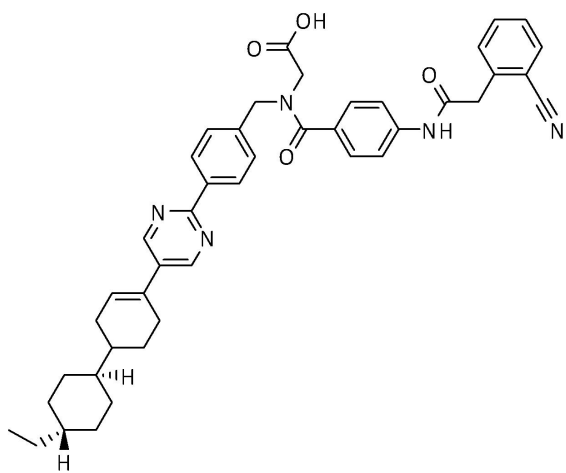
【化 2 8】



10



20



30

40

50

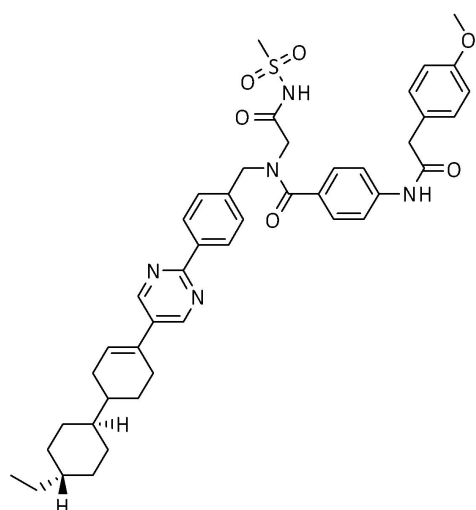
COc1ccc(cc1C(=O)Nc2cccnc2C(=O)NCC(=O)O)C(=O)NCCc3ccc(cc3c4cccnc4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7)C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9COc1ccc(cc1C(=O)Nc2ccc(cc2C#N)C(=O)NCCc3ccc(cc3c4ncnc4C5=CC=CC=C5[C@H]6CCCC[C@@H]6C)C(=O)O)C#NCCOC1=CC=C(C=C1)CC(=O)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)N(Cc3ccc(cc3)-c4ncnc4C5=CC=CC=C5C6[C@H](C)CC[C@H](C)C6)C(=O)O

40

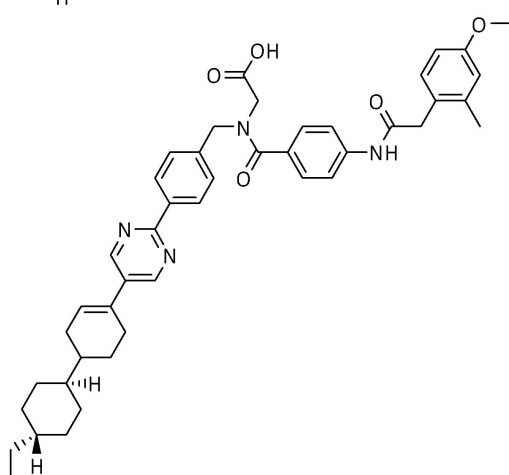
COc1ccc(cc1)CC(=O)Nc2ccc(cc2)C(=O)N(Cc3ccc(cc3)c4ncnc4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6[C@H]7C[C@@H](C)CC[C@H]7C)C(=O)OCOc1ccc(F)cc1C(=O)Nc2ccc(cc2)C(=O)N(Cc3ccc(cc3)c4ncnc4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6[C@H]7C[C@@H](C)CC[C@H]7C)C(=O)OCOc1ccc(cc1)CNC(=O)c2ccc(cc2)C(=O)N(Cc3ccc(cc3)c4ncnc4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6[C@H]7C[C@@H](C)CC[C@H]7C)C(=O)O

40

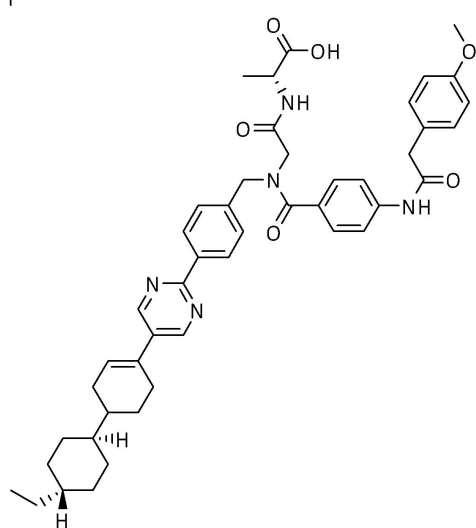
【化 3 1】



10



20

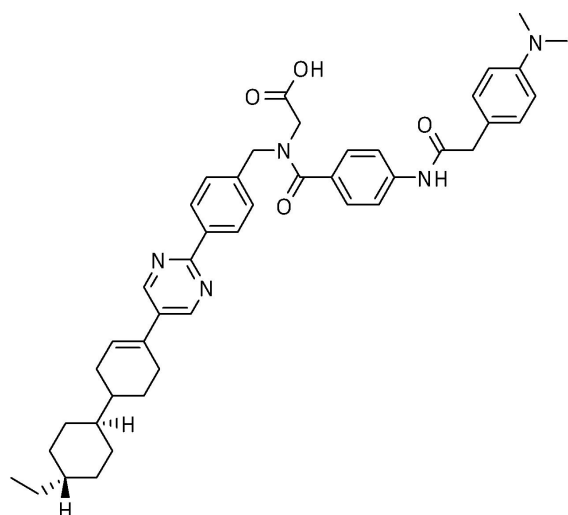


30

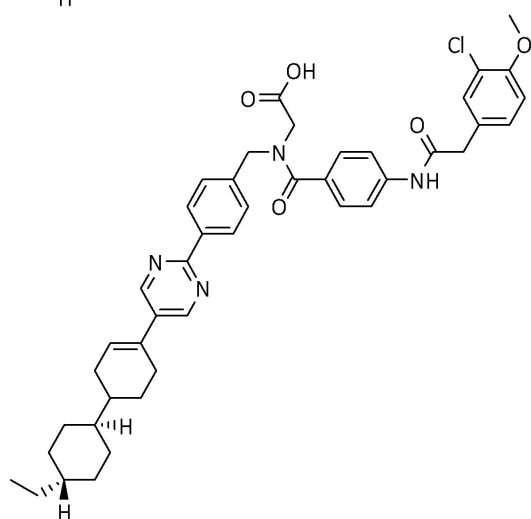
40

50

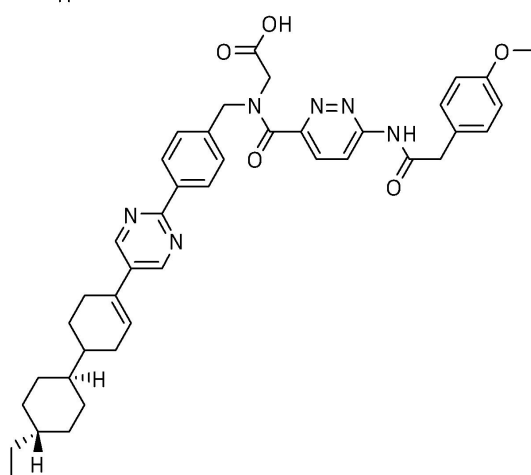
【化 3 2】



10



20

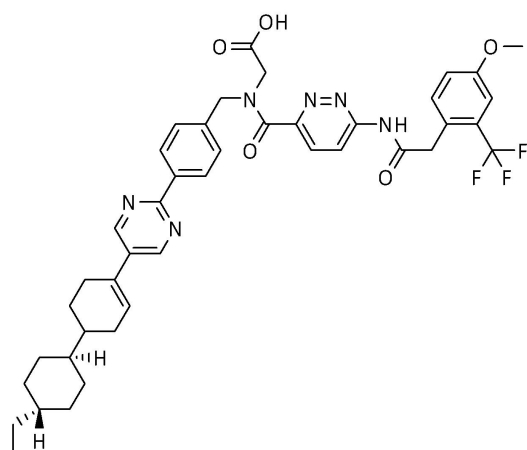


30

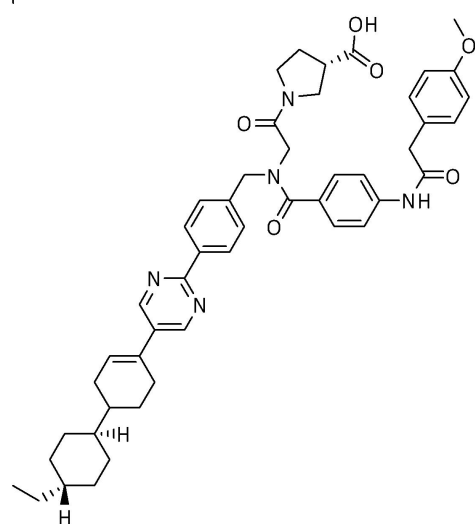
40

50

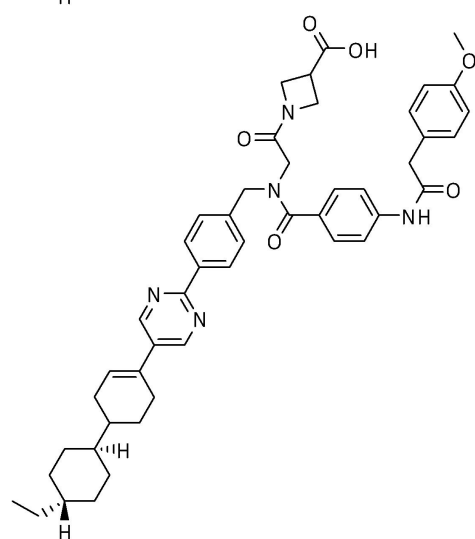
【化 3 3】



10



20



30

40

50

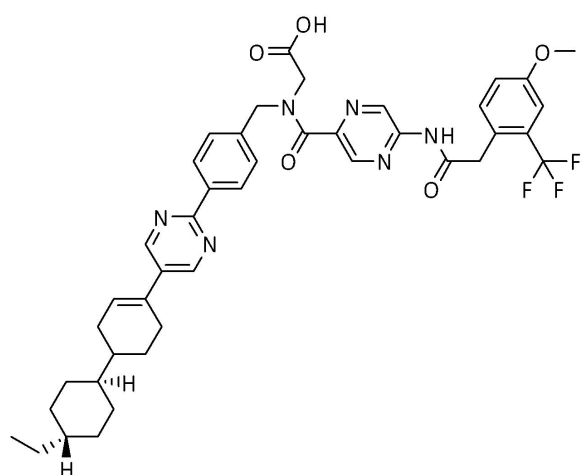
Chemical structure of compound 10: A bicyclic core with a piperidine ring substituted with a methyl group and a 4-(4-methoxyphenyl)amino-2-oxoethyl group. The piperidine is linked via a cyclohexene ring to a pyrimidine ring, which is further linked to a benzamide moiety.

20

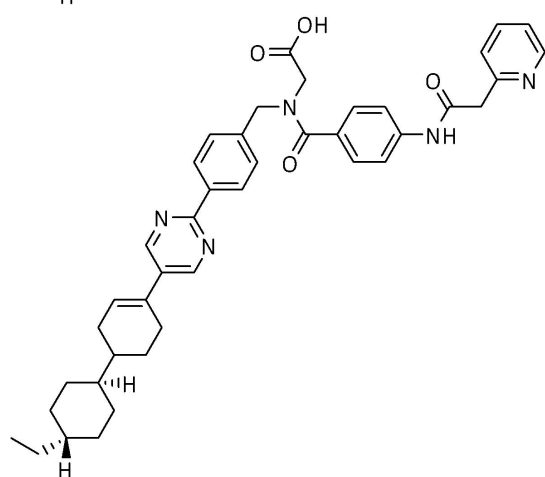
30

40

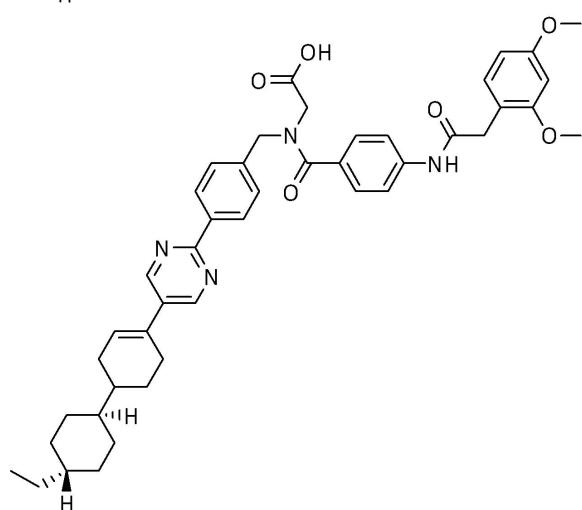
【化 3 5】



10



20

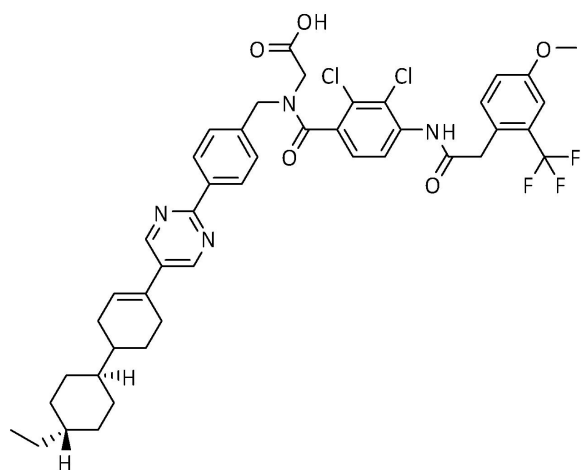


30

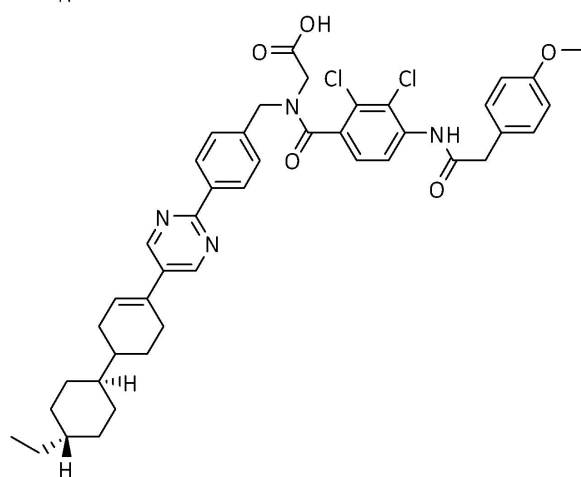
40

50

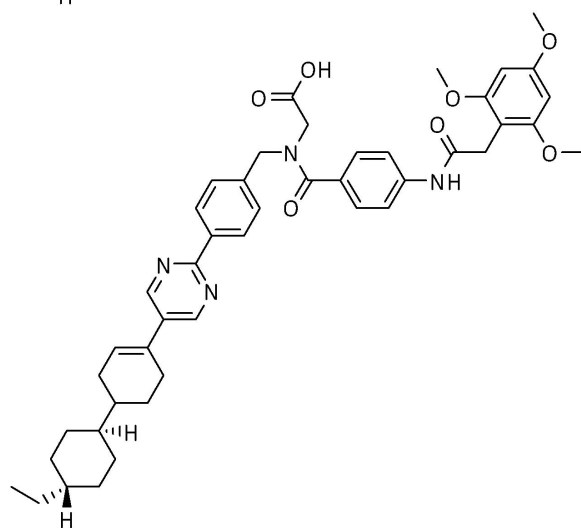
【化 3 6】



10



20

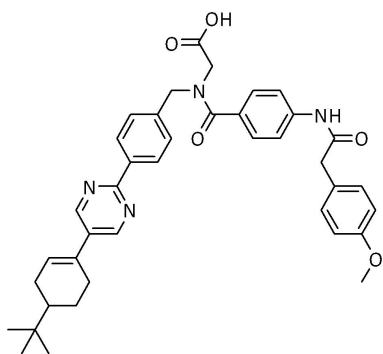


30

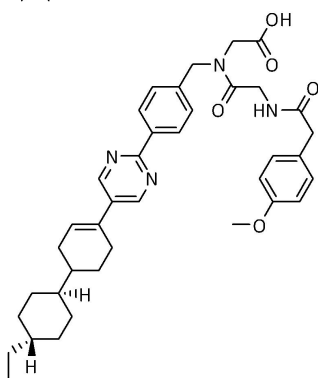
40

50

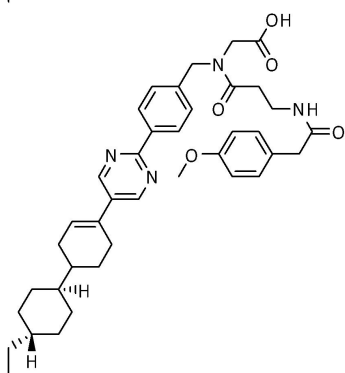
【化 3 7】



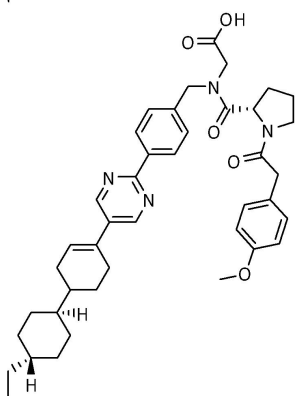
10



20



30



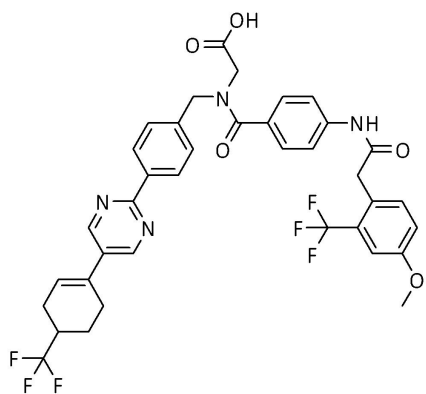
40

50

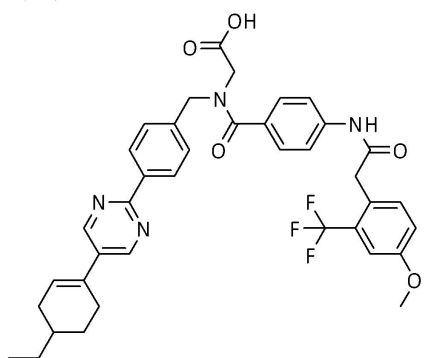
COc1cc(F)c(C(=O)Nc2ccc(cc2)C(=O)NCCc3ccc(cc3)c4ncnc5c4C=C6CCCC[C@H]6C)cc(F)c1OC(=O)CN(Cc1ccc(cc1)-c2cc3ccccc3cc2)C(=O)c4ccc(cc4)Nc5ccc(F)c(cc5F)C(=O)OCOC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccc(cc2)C(=O)N(Cc3ccc(cc3)c4ncnc4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7)C(=O)O

40

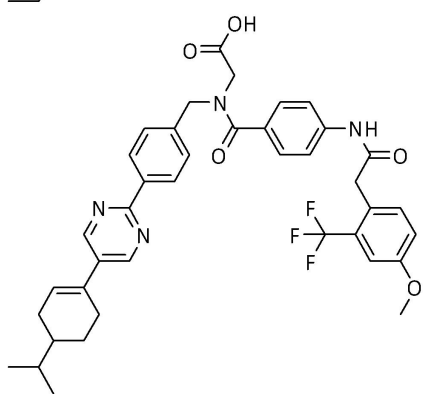
【化 3 9】



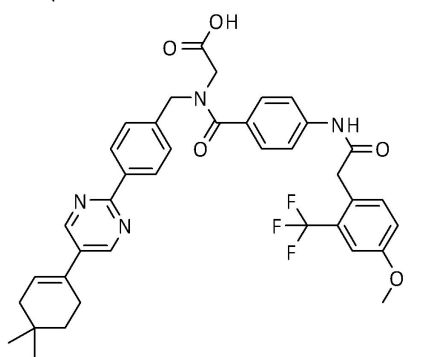
10



20



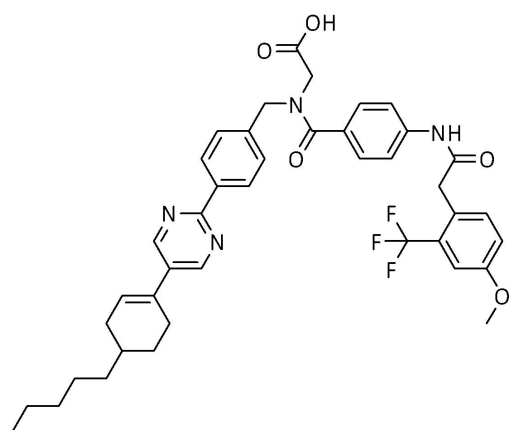
30



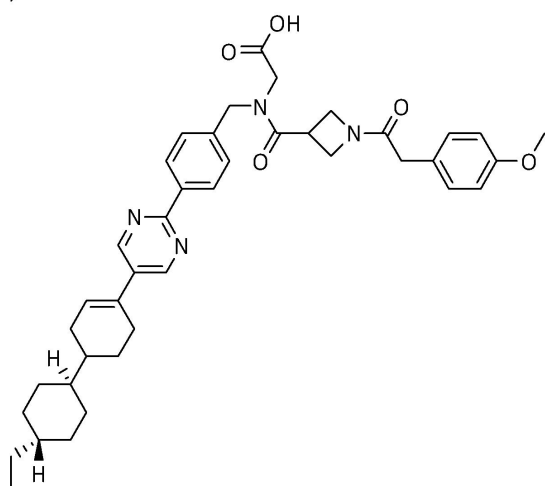
40

50

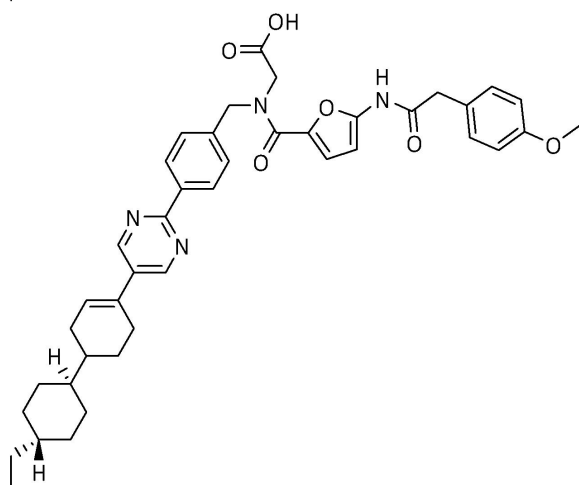
【化 4 0】



10



20

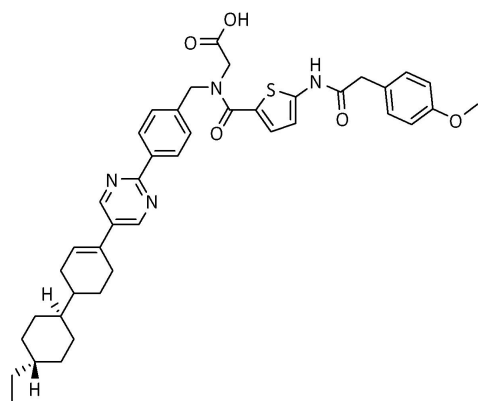


30

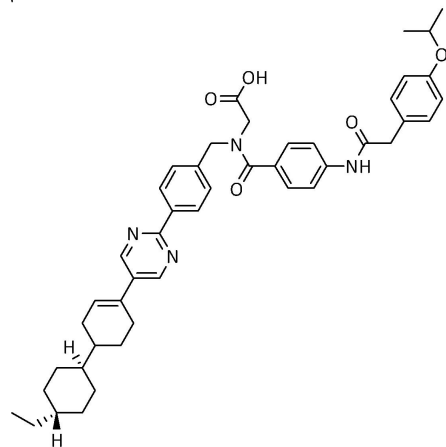
40

50

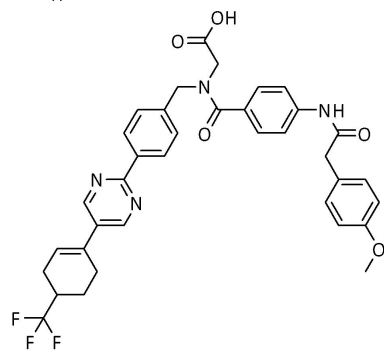
【化 4 1】



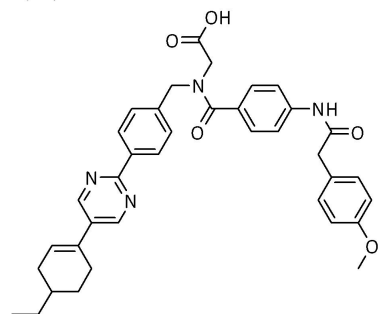
10



20



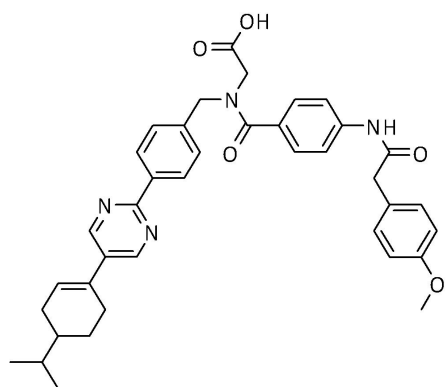
30



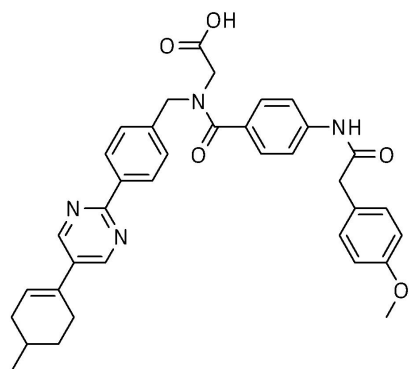
40

50

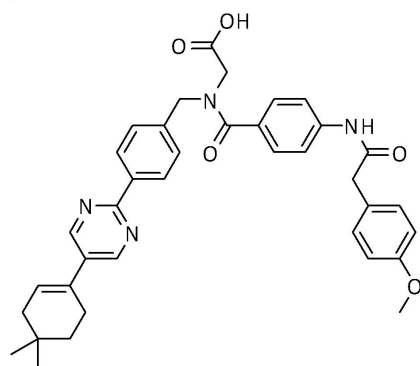
【化 4 2】



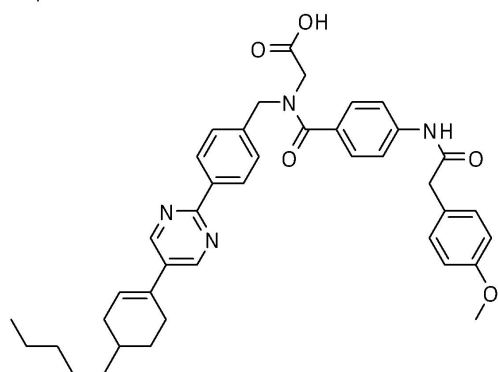
10



20



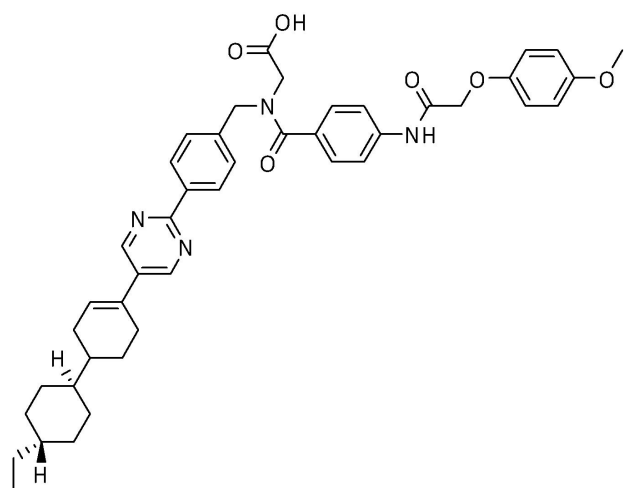
30



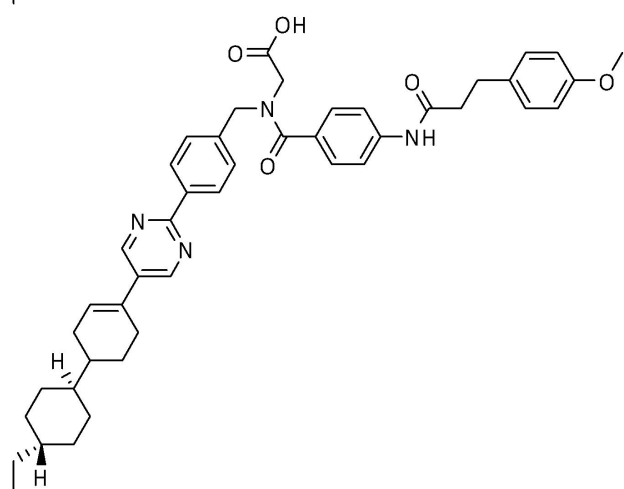
40

50

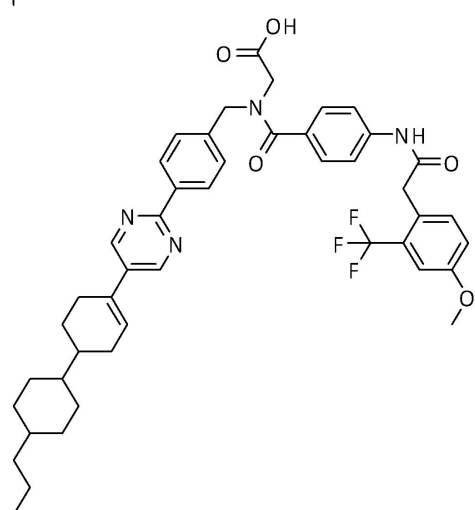
【化 4 3】



10



20

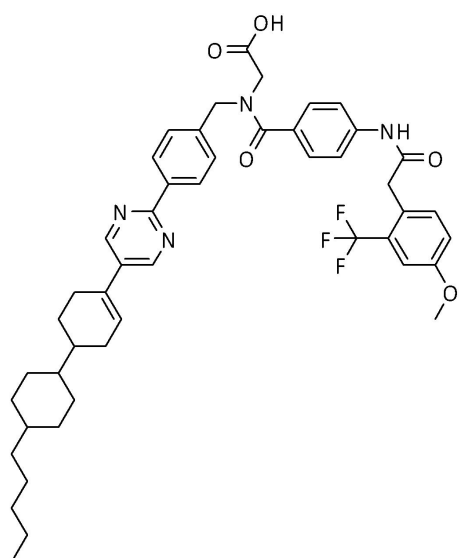


30

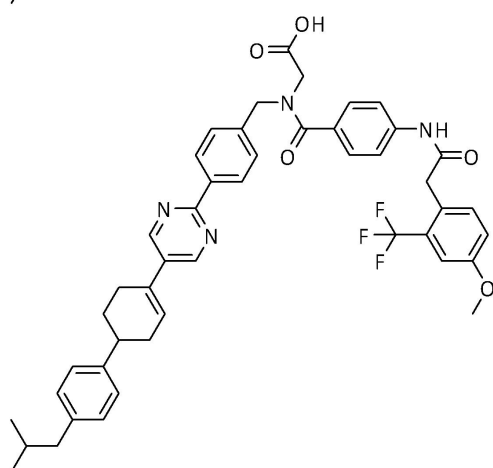
40

50

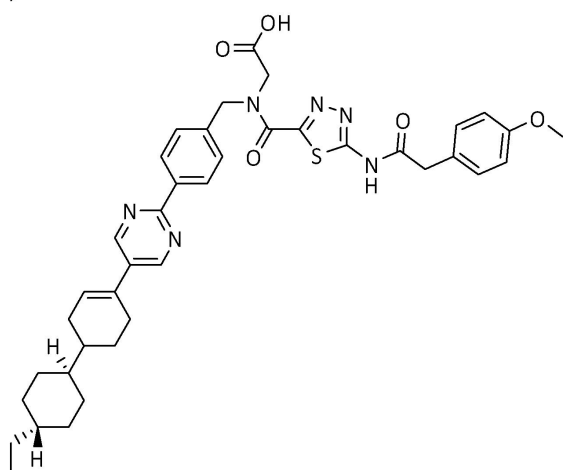
【化 4 4】



10



20



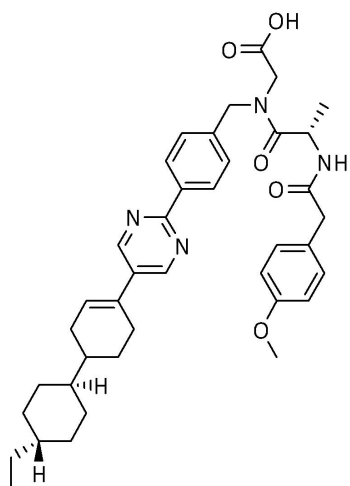
30



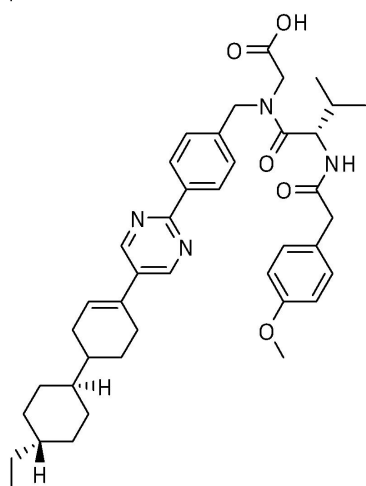
40

50

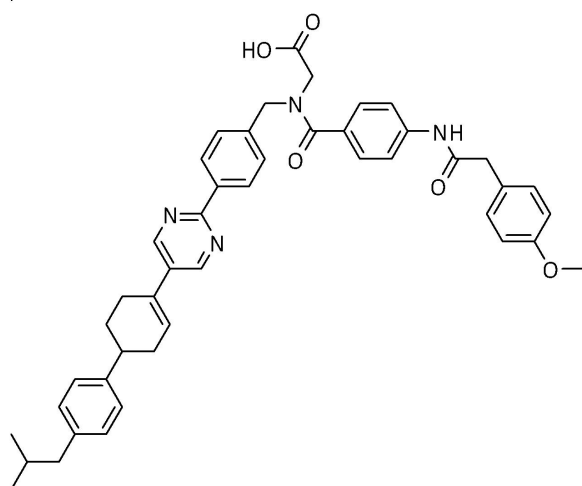
【化 4 5】



10



20



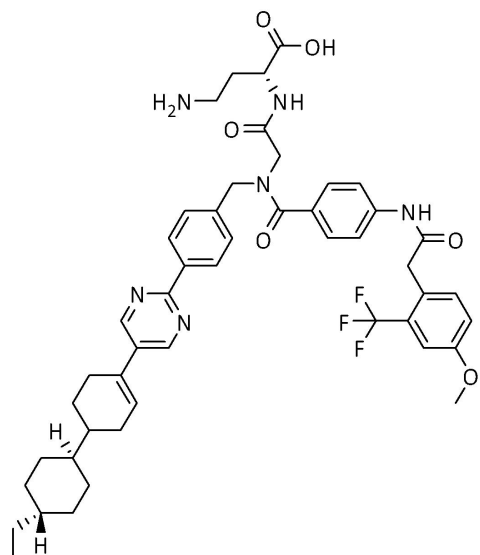
30

40

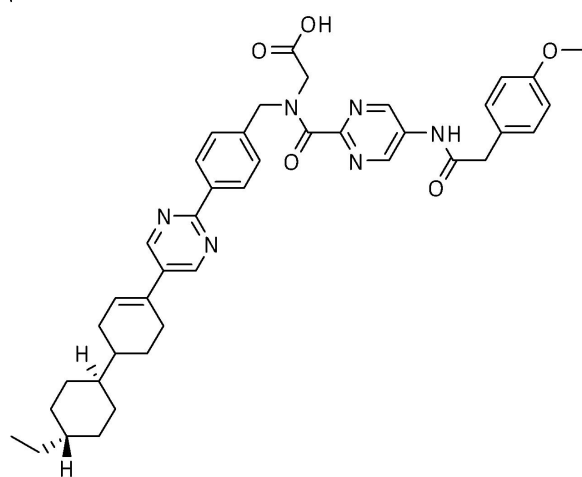
50

40

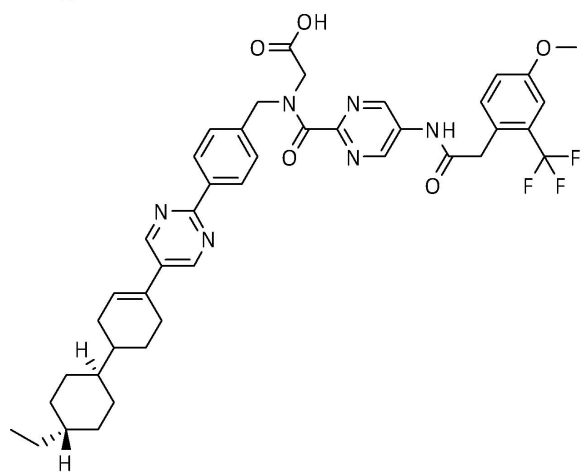
【化 4 7】



10



20

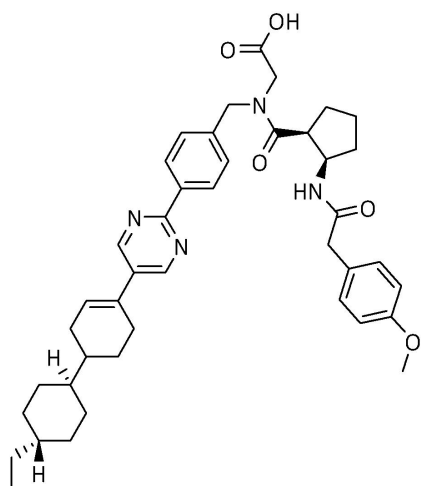


30

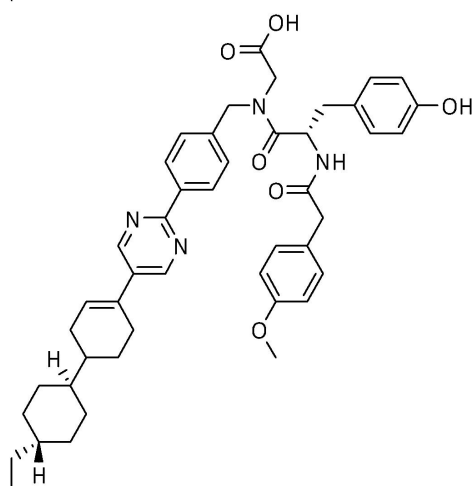
40

50

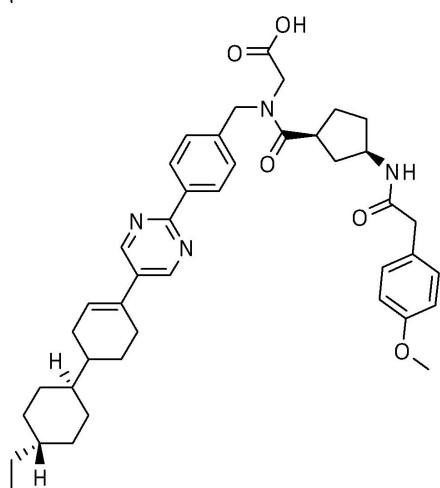
【化 4 8】



10



20

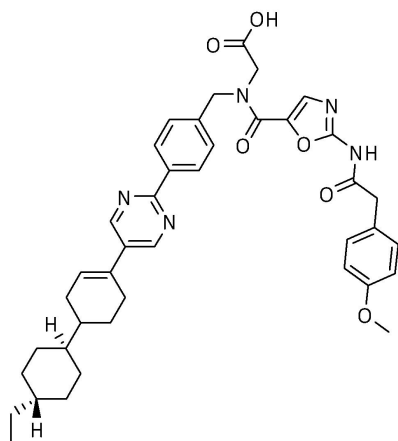


30

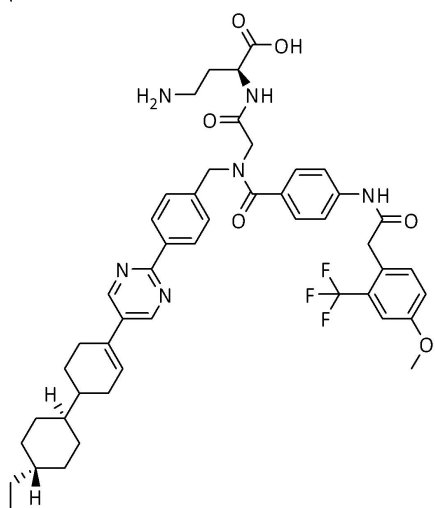
40

50

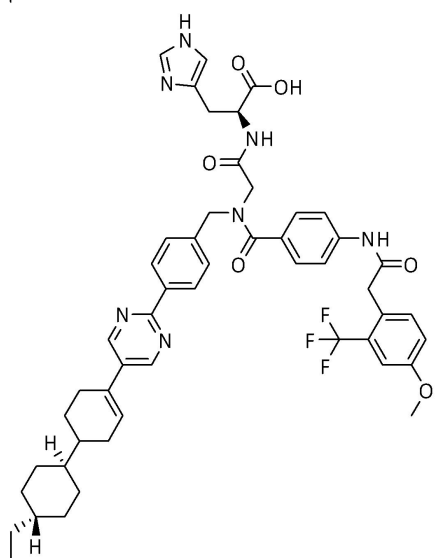
【化 4 9】



10



20

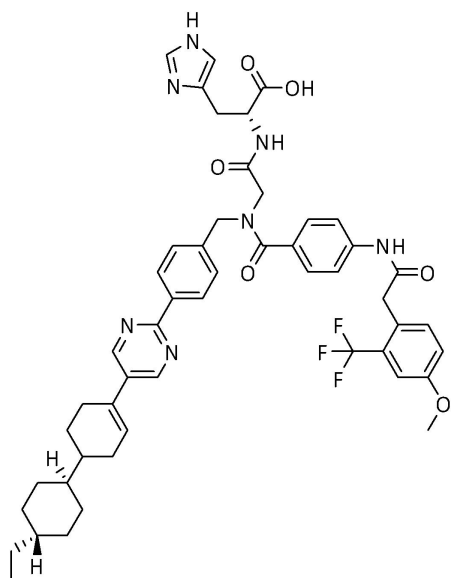


30

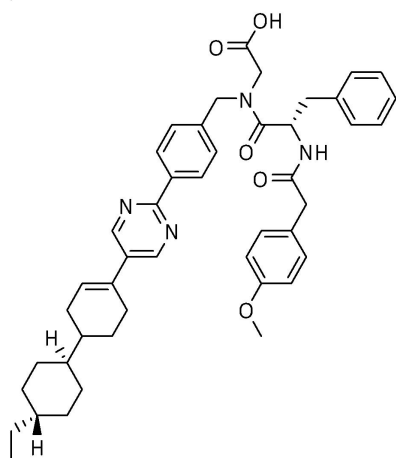
40

50

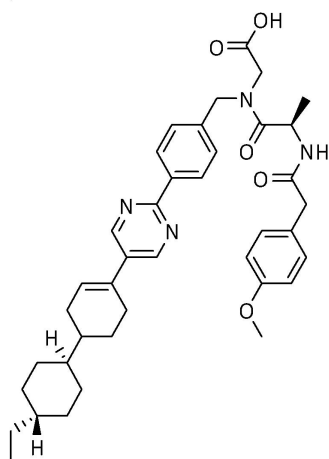
【化 5 0】



10



20

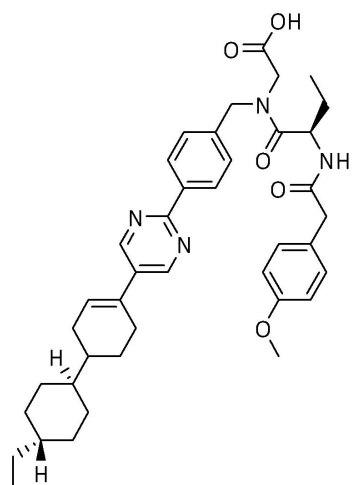


30

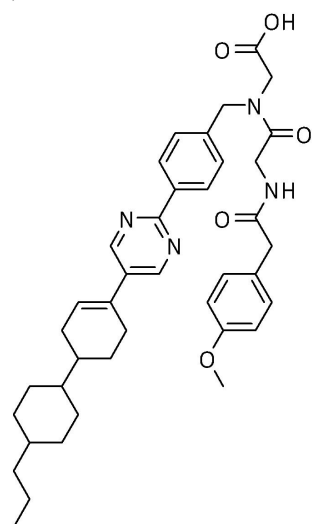
40

50

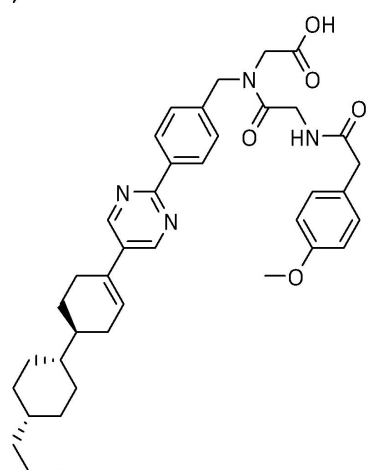
【化 5 1】



10



20

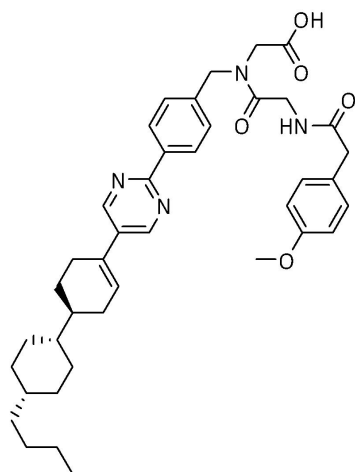


30

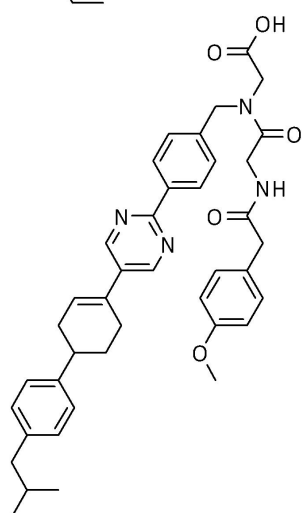
40

50

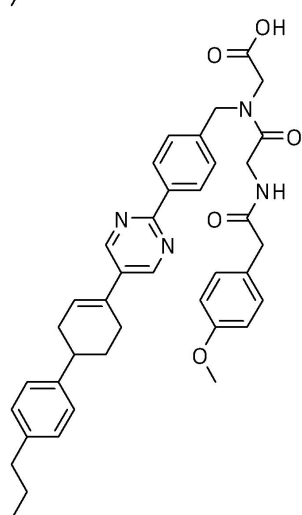
【化 5 2】



10



20

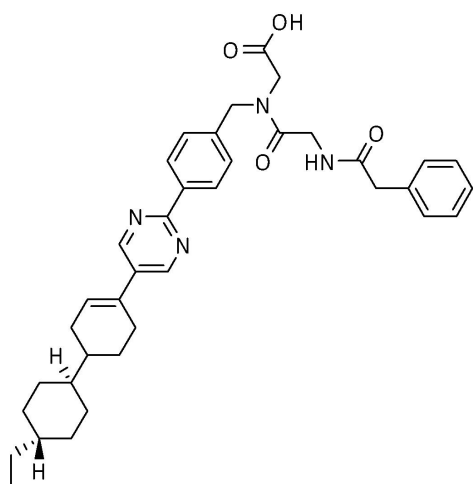


30

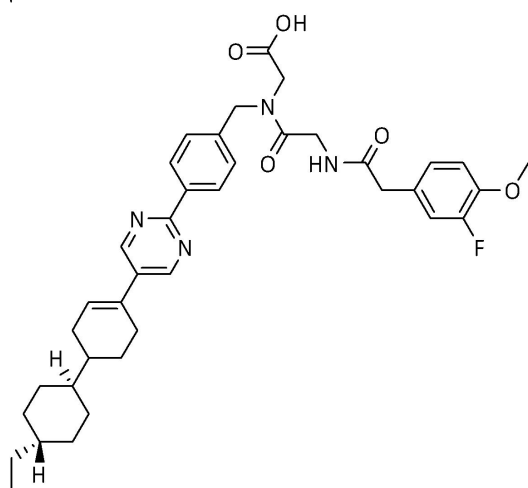
40

50

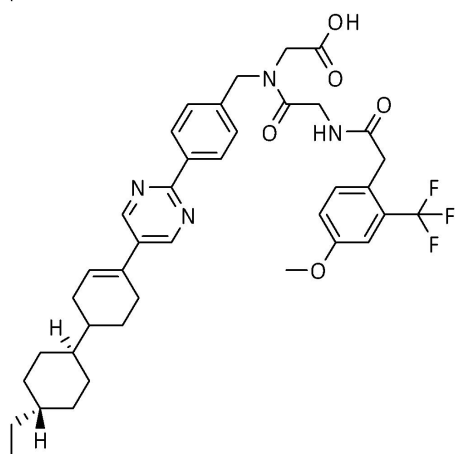
【化 5 3】



10



20

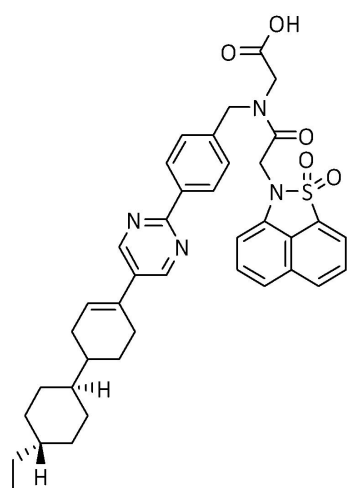


30

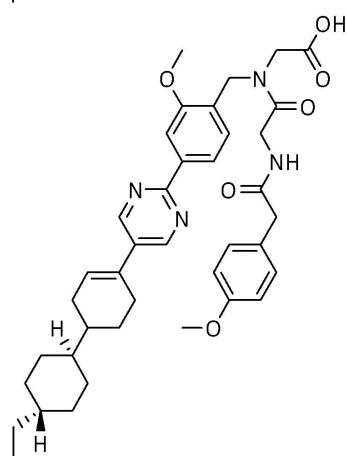
40

50

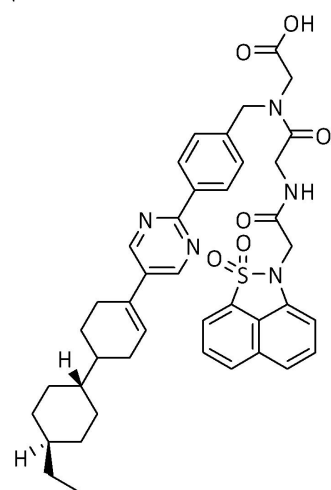
【化 5 4】



10



20

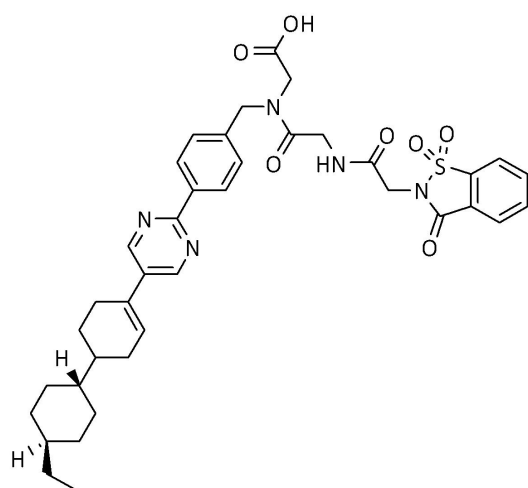


30

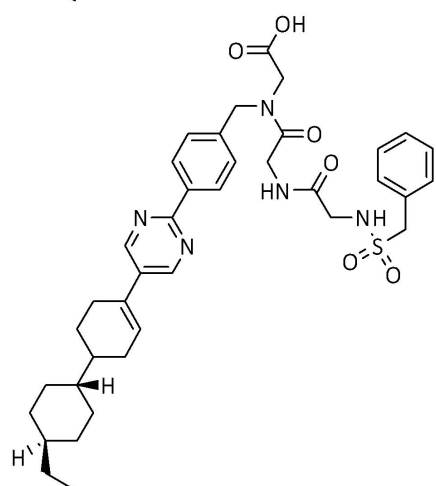
40

50

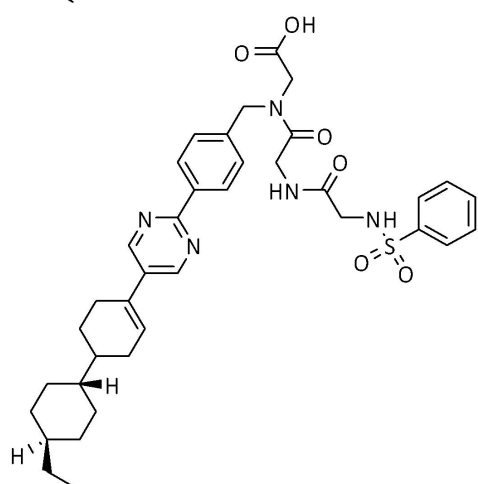
【化 5 5】



10



20

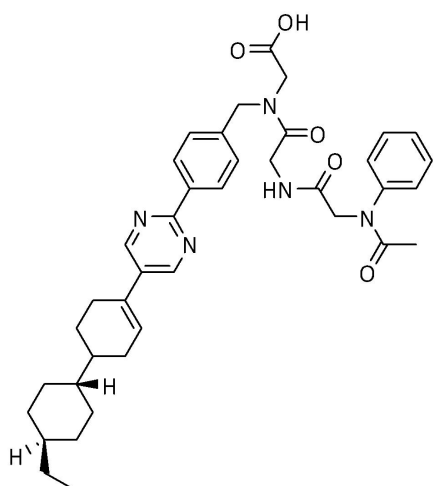


30

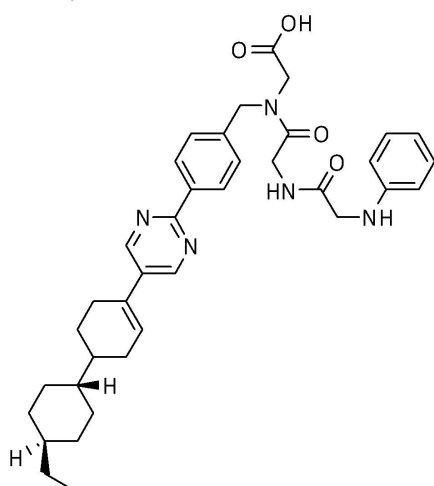
40

50

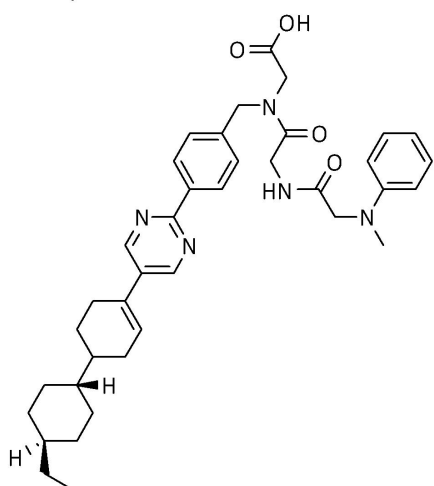
【化 5 6】



10



20

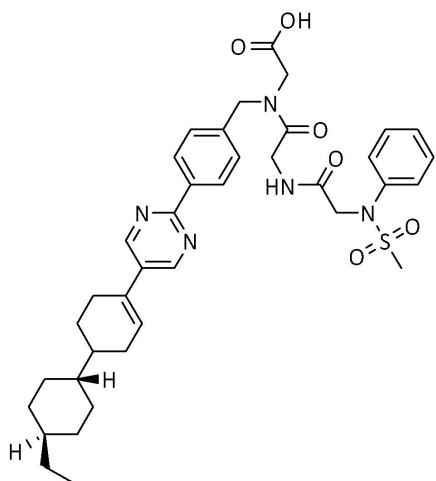


30

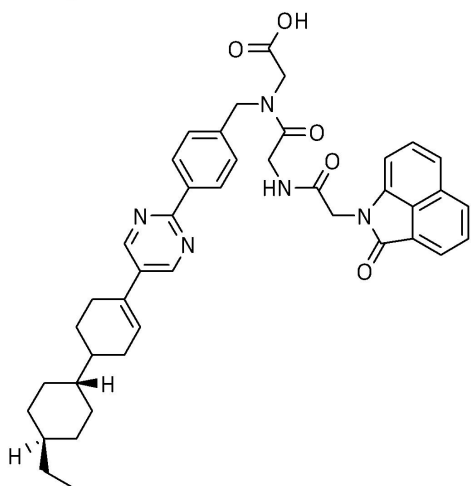
40

50

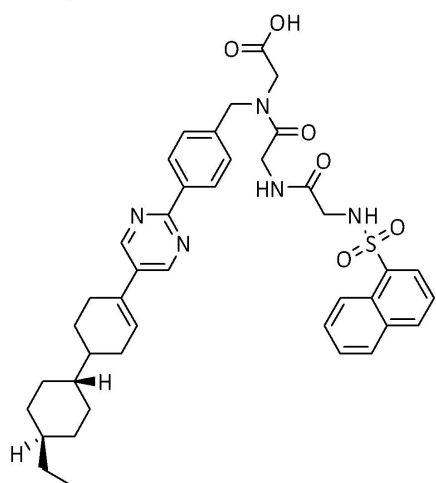
【化 5 7】



10



20

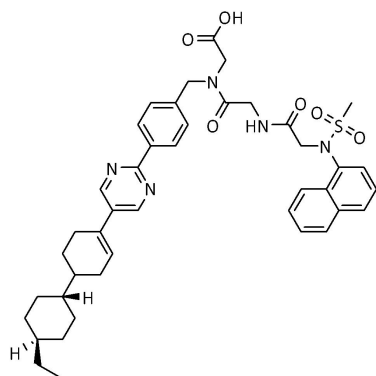


30

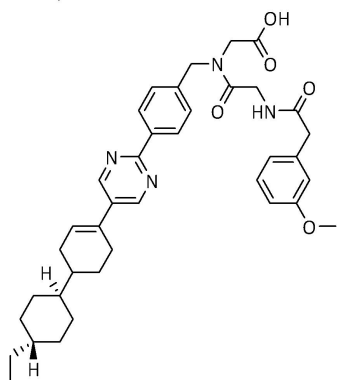
40

50

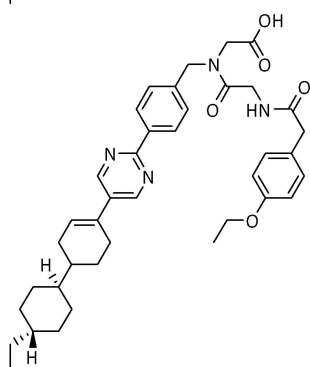
【化 5 8】



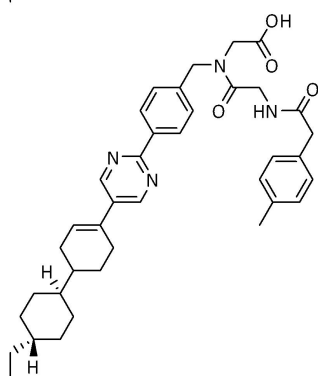
10



20



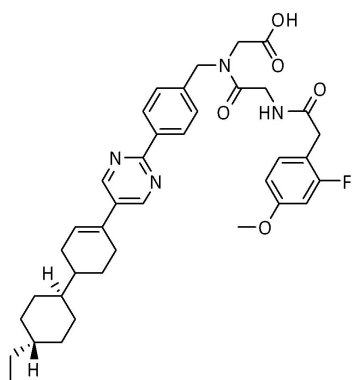
30



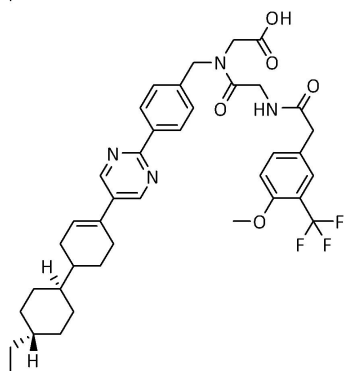
40

50

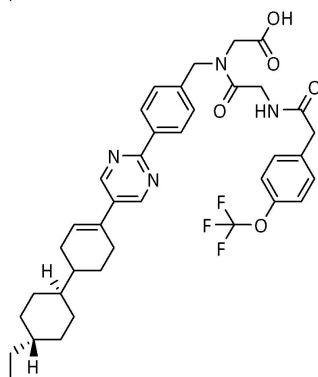
【化 5 9】



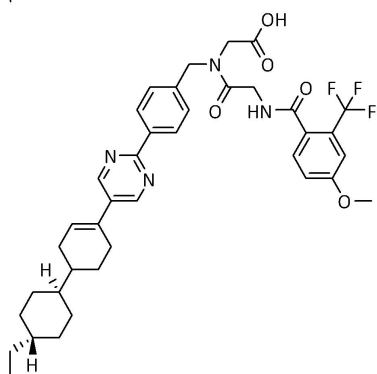
10



20



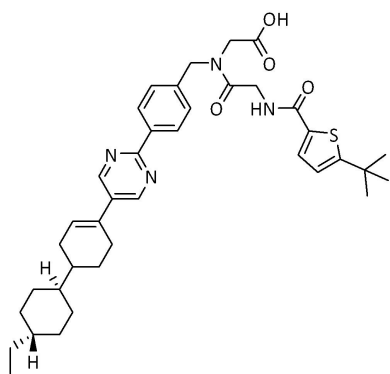
30



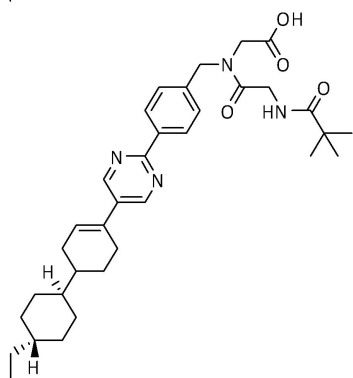
40

50

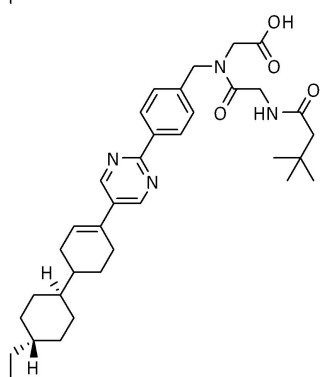
【化 6 0】



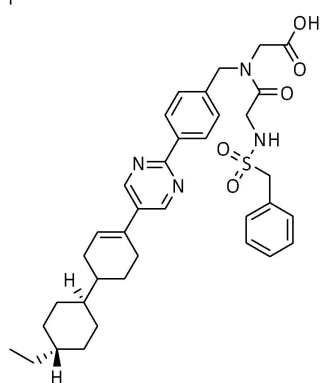
10



20



30



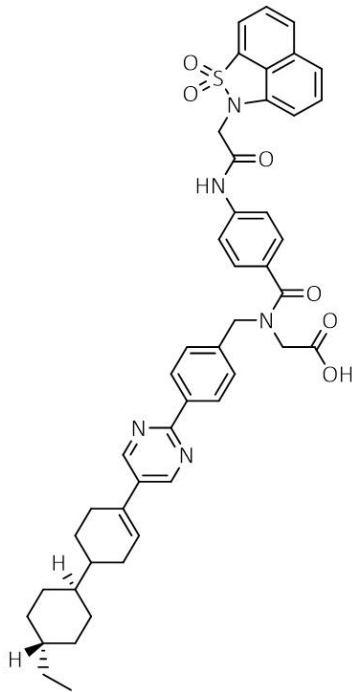
40

50

CC[C@H]1CCCC[C@@H]1C2=CC=CC=C2C3=CC=NC=C3C4=CC=CC=C4CN(CS(=O)(=O)NCC(=O)NCC(=O)O)CC5=CC=CC=C5CC1(C)CCCC[C@H]1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C359=CC=CC=C35CC[C@H]1CC[C@@H]2C[C@@H](C1)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4C5=CN=C(C=C5)C6=CC=CC=C6CN(C6)C(=O)N(CS(=O)(=O)C)CC(=O)O

40

【化 6 2】



またはそれらの任意の薬学的に許容可能な塩のいずれか 1 つから選択される化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項 2 4】

受容体を、有効量の請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、または請求項 2 3 に記載の医薬組成物と接触させることを特徴とする、グルカゴン様ペプチド 1 受容体を調節する方法において用いるための、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物、または請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

有効量の請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、または請求項 2 3 に記載の医薬組成物を、患者に有効な効果をもたらすのに十分な頻度および期間において、患者に投与することを特徴とする、グルカゴン様ペプチド 1 受容体の調節が医学的に適応する患者において、異常状態を治療する方法において用いるための、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物、または請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

異常状態が I 型糖尿病、II 型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満、過度な食欲、不十分な満腹感または代謝障害である、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

異常状態が非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）または非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）である、請求項 2 5 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、グルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）を調節する化合物、並びに関連する製品、およびそれらの使用および合成方法に関する。

【背景技術】

【0002】

グルカゴン様ペプチド 1 受容体（GLP-1R）は、7 回膜貫通 G タンパク質共役受容

10

20

30

40

50

体の B 1 ファミリーに属し、その天然のアゴニストリガンドは、ペプチドホルモングルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) である。GLP-1 は、腸の腸管内分泌細胞、膵臓内分泌アルファ細胞 (ランゲルハンス島)、および脳に高発現している、GLP-1 のプロホルモン前駆体である、プログルカゴンからの別の酵素的切断によって生じるペプチドホルモンである (Kieffer T. J. and Habener, J. F. Endocrin. Rev. 20:876-913 (1999); Drucker, D. J., Endocrinology 142:521-7 (2001); Holst, J. J., Diabetes Metab. Res. Rev. 18:430-41 (2002))。観測された GLP-1 の最初の作用は、膵島のインスリン産生細胞に対するものであり、そこではグルコース依存性インスリン分泌が刺激される。その後、膵臓ベータ細胞の成長刺激およびアポトーシス阻害などの、GLP-1 の複数のさらなる抗糖尿病作用が発見された (Drucker, D. J., Endocrinology 144:5145-8 (2003); Holz, G. G. and Chepurny O. G., Curr. Med. Chem. 10:2471-83 (2003); List, J. F. and Habener, J. F., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 286:E875-81 (2004))。

【0003】

活性化において、GLP-1 受容体は G タンパク質の α サブユニットに結合し、その後アデニレートシクラーゼを活性化し、cAMP 量を上昇させて、それによってグルコース刺激によるインスリン分泌が増強する。そのため、GLP-1 は糖尿病患者の血液グルコース量を低下させ、膵臓の β 細胞を保存するための魅力的な標的である。グルカゴンは糖尿病の治療行為において数十年にわたり用いられており、いくつかのグルカゴン様ペプチドが様々な治療上の適応症について開発されている。GLP-1 類似体および誘導体は、

【0004】

当該分野において進歩が見られるが、GLP-1 受容体、特に GLP-1 受容体アゴニストのモジュレーター、並びにそれに関連する製品および方法について、重要なニーズが存在する。本開示は、以下の詳細な説明においてさらに詳細に記載されるように、これらおよび他のニーズを満たす。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、GLP-1 受容体によって介在される異常状態の治療において、または GLP-1 受容体の調節が医学的に適応する場合などにおいて、GLP-1 受容体、特に GLP-1 受容体アゴニストのモジュレーターとして働くように適応させた化合物、並びに関連する製品、およびそれらの製造および使用方法に関する。

【0006】

ある実施態様において、式 (I) :

10

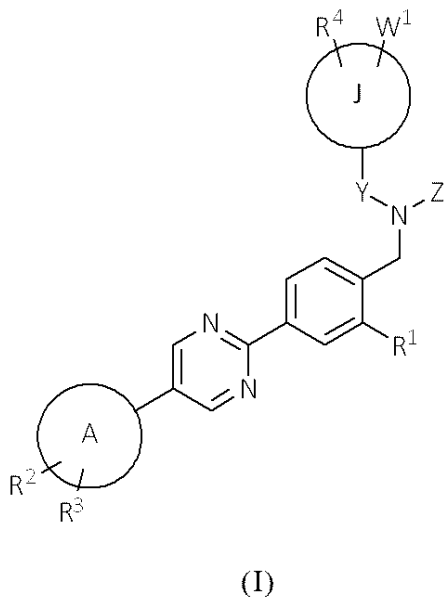
20

30

40

50

【化 1】



【式中、

A、J、W¹、Y、Z、R¹、R²、R³、およびR⁴は、以下に定義される通りである。]

で示される構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0007】

ある実施態様において、式(I)の化合物は、限定はされないが、その水和物、水和物および／または同位体、並びにそのような化合物が1つ以上のキラル中心を含む限りにおいて、立体異性体を含む。

【0008】

ある実施態様において、式(I)の化合物を、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤と共に含む医薬組成物が提供される。

ある実施態様において、受容体を式(I)の化合物、または式(I)の化合物を含む医薬組成物と接触させることを特徴とする、GLP-1受容体の調節方法が提供される。

【0009】

ある実施態様において、対象に式(I)の化合物、または式(I)の化合物を含む医薬組成物を投与することを特徴とする、GLP-1受容体の調節が医学的に適応する対象における異常状態の治療方法が提供される。

ある実施態様において、異常状態はI型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満、過度な食欲、不十分な満腹感、または代謝障害である。

【0010】

ある実施態様において、異常状態は、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)および／または非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)である。

ある実施態様において、そのような方法に関連する中間体の合成を含む、式(I)の化合物の合成方法が提供される。

【0011】

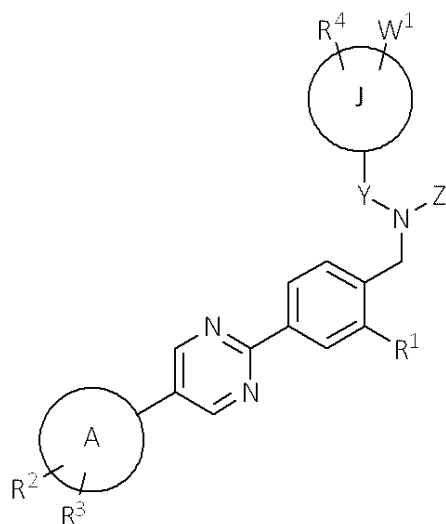
発明の詳細な説明

前述の通り、本発明は、GLP-1受容体、特にGLP-1受容体アゴニストを調節する化合物、並びにそれらの合成方法、および(限定されないが)I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満、過度な食欲、不十分な満腹感、代謝障害、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)および／または非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などの、GLP-1受容体によって介在される疾患の治療における使用を提供する。

【 0 0 1 2 】

ある実施態様において、式 (I) :

【化 2】

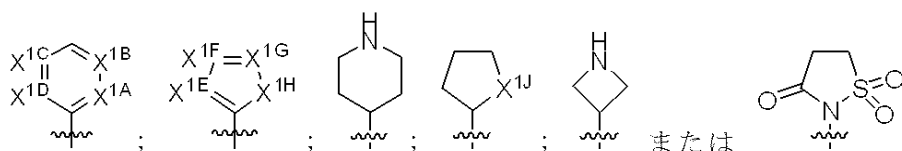


(I)

【式中、

Jは存在しない、または構造：

【化 3】



を有し；

X 1 A、X 1 B、X 1 C、X 1 D、X 1 E、X 1 F、およびX 1 Gのそれぞれは、C、CH、またはNであり；

X 1 Hは、OまたはSであり；

X 1 Jは、CH₂またはNHであり；

R¹は、H、アルキル、またはアルコキシであり；

Yは、-C(O)-、-CH₂-、-C(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)-(C^aR^aR^b)_n-N(R^c)-C(O)-(C^aR^aR^b)_n-、-C(O)-(C^aR^aR^b)_n-N(R^d)、[ここで、R^dはJまたは縮合J-R⁴-W¹環系と縮合環を形成してもよい]、-C(O)-(C^aR^aR^b)_n-N(R^c)-S(O)_k-(C^aR^aR^b)_n-、-C(O)-(C^aR^aR^b)_n-N(R^c)-C(O)-(C^aR^aR^b)-N(R^d)-[ここで、R^dは、Jまたは縮合J-R⁴-W¹環系と縮合環を形成してもよい]、または-C(O)-(C^aR^aR^b)_n-N(R^c)-S(O)_k-(C^aR^aR^b)-であり；

Zは、-(C^aR^aR^b)_n-C(O)-R⁷であり；

R⁷は、-OR³⁰、-NR³¹R³²、-NH(C^aR^aR^b)_n-C(O)-R⁷、-NH₂SO₂R⁷、または-(CO)-NH-SO₂-R⁷、またはR³¹であり；

R³⁰はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R³¹およびR³²はそれぞれ独立して、H、または1つ以上のR³³で適宜置換されていてもよいC₁-C₆アルキルであるか、あるいは、それらが結合するN原子と一緒に

10

20

30

40

50

なって、3～7員の複素環式環を形成することができ；

R 3 3はそれぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、カルボキシル、 $-C(O)O-R 3 0$ 、 $-OR 3 0$ 、 $-N(R 3 0)_2$ 、またはヘテロシクリルであり；

R 4はそれぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシ、または1つ以上のR 4 3で置換されたアルキル、ハロゲン、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-OR 4 0$ 、または $-NR 4 1 R 4 2$ であり；

R 4 1およびR 4 2はそれぞれ独立して、H、アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)O-R 4 0$ 、 $-C(O)-R 4 0$ 、アリール、ヘテロアリールであるか；あるいは、R 4 1およびR 4 2は、それらが結合するN原子と一緒にあって、3～7員の複素環式環を形成することができ；

10

R 4 3はそれぞれ独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、 $-NR 4 1 R 4 2$ 、またはアルコキシであり；

W 1は、 $-(C^a R^b)_i-1-L 1-(C^a R^b)_j-1-R 6 0$ 、またはR 4であるか；あるいは、W 1およびR 4は一緒になって、5もしくは6員の炭素環式環、またはW 1およびR 4が結合する環と縮合し、適宜1、2、または3個のヘテロ原子を有する複素環式環を形成し、ここで、そのようなヘテロ原子はそれぞれ独立して、O、N、およびSから選択され、そのような複素環式環の任意の環原子は適宜、1つ以上の $-L 1-R 1 3$ またはR 1 3で置換されていてもよく；あるいは、W 1はフェニル環と縮合し、1、2、または3個のヘテロ原子を有する5または6員の複素環式環であり、ここで、そのようなヘテロ原子はそれぞれ独立して、O、N、およびSから選択され、そのような縮合複素環式環およびフェニル環部位の任意の環原子は適宜、1つ以上のR 1 4で置換されていてもよく；

20

L 1は $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR 1 0-$ 、 $-C(O)NR 1 0-$ 、 $-N(R 1 0)-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-N(R 1 0)-C(O)-N(R 1 0)-$ 、 $-N(R 1 0)-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-NR 1 0-$ 、または $-N(S(O)_2-(CH_2)_n-R 6 0)_2$ であり；

R 6 0は、R 1 3、 $-O-(CH_2)_n-R 1 3$ 、またはR 1 0であり；

R 1 0、R 1 1、およびR 1 2はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R 1 3はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール、またはそのような環部位の任意の2または3個の縮合二環または三環であるか、あるいは、R 1 3およびR 1 0は、それらが結合するN原子と一緒にあって、複素環式環を形成し、ここで、R 1 3の任意の環原子は適宜、1つ以上のR 1 4またはR 1 5で置換されていてもよく；

30

R 1 4はそれぞれ独立して、H、アルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、パーハロアルキル、およびパーハロアルコキシ、 $-OR 1 0$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR 1 0$ 、 $-SR 1 0$ 、 $-SO-R 1 0$ 、 $-S(O)_2-R 1 0$ 、 $-(CH_2)_n-NR 1 1 R 1 2$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_n-R 1 2$ 、 $-N(R 1 1)-C(O)-(CH_2)_n-R 1 2$ 、または $-NH(CH_2)_n-R 1 2$ であり；

R 1 5はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール、またはそのような環部位の任意の2個の縮合二環であり、ここで、R 1 5の任意の環原子は適宜、1つ以上のR 1 4で置換されていてもよく；

40

R 5はそれぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシ、1つ以上のR 5 3で置換されたアルキル、ハロゲン、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-OR 5 0$ 、または $-NR 5 1 R 5 2$ であり；

R 4 0およびR 5 0はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R 5 1およびR 5 2はそれぞれ独立して、Hまたはアルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)O-R 5 0$ 、 $-C(O)-R 5 0$ 、アリール、ヘテロアリールであるか、あるいは、2つはそれらが結合するN原子と一緒にあって、3～7員の複素環式環を形成することができ；

50

R^aおよびR^bはそれぞれ独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、または適宜ヒドロキシルで置換されていてもよいアルキルであるか；あるいは、同じ炭素に結合する両方のR^aおよびR^bは、一緒になって、オキソ、またはシクロアルキルであり；

R^cおよびR^dはそれぞれ独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、 $-S(O)_k-R^7$ 、または $-C(O)-R^7$ であり；

Aは、シクロアルキルであり；

R²は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはそのような環部位の任意の2つの縮合二環であり、ここで、R²の任意の環原子は適宜、1つ以上のR³で置換されていてもよく；

R³はそれぞれ独立して、H、アルキル、またはパーハロアルキルであり；

nはそれぞれ独立して、0、1、2、3、または4であり；

i₁、i₂、j₁、およびj₂はそれぞれ独立して、0、1、2、3、または4である。]

で示される構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0013】

ある実施態様において、式(I)の化合物は、限定はされないが、その水和物、水和物および／または同位体を含む。式(I)の化合物はまた、式(I)の化合物が1つ以上のキラル中心を含む限りにおいて、立体異性体を含む。

【0014】

本明細書で用いられる以下に列挙される用語は、以下の意味を有する。

「アルキル」基としては、1～約20個の炭素原子、および一般に1～12個の炭素(C₁–C₁₂アルキル)、またはいくつかの実施態様において、1～8個の炭素原子(C₁–C₈アルキル)、またはいくつかの実施態様において、1～4個の炭素原子(C₁–C₄アルキル)を有する、直鎖および分岐鎖アルキル基が挙げられる。シクロアルキル基の場合、そのような基は3～20個の炭素原子を有する。直鎖アルキル基の例としては、限定はされないが、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、およびn-オクチル基が挙げられる。分岐鎖アルキル基の例としては、限定はされないが、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ネオペンチル、イソペンチル、および2,2-ジメチルプロピル基が挙げられる。

【0015】

「アルケニル」基としては、2つの炭素原子間に少なくとも1つの二重結合が存在することを除いて、前記で定義される直鎖および分岐鎖アルキル基が挙げられる。そのため、アルケニル基は、2～約20個の炭素原子、および一般に2～12個の炭素、またはいくつかの実施態様において、2～8個の炭素原子を有する。例としては、限定はされないが、とりわけ、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 、 $-C(CH_2CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-CH=CH(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH=CH(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH=CH(CH_2)_4CH_3$ 、ビニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、およびヘキサジエニルが挙げられる。

【0016】

「シクロアルキル」基は、置換または非置換でありうる、環構造を形成するアルキル基であり、ここで、当該環は、完全に飽和、部分的に不飽和、または完全に不飽和のいずれかであり、不飽和が存在する場合、環中のパイ電子の共役は芳香性を生じさせない。シクロアルキルの例としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチル基が挙げられる。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基は3～8員であり、一方で他の実施態様において、環炭素原子の数は、3～5、3～6、または3～7の範囲である。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基は部分的に不飽和であり、例えば、限定されないが、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキサジエニル基が挙げられる。シクロ

10

20

30

40

50

アルキル基としてはさらに、限定されないが、ノルボルニル、アダマンチル、ボロニル、カンフェニル、イソカンフェニル、およびカレニル (carenyl) 基などの多環式シクロアルキル基、並びに限定されないが、デカリニル (decalinyl) などの縮合環が挙げられる。

【0017】

「アリール」基は、ヘテロ原子を含まない、環状芳香族炭化水素である。そのため、アリール基としては、限定されないが、フェニル、アズレニル、ヘプタレニル、ビフェニル、インダセニル、フルオレニル、フェナントレニル、トリフェニレニル、ピレニル、ナフタセニル、クリセニル、ビフェニレニル、アントラセニル、およびナフチル基が挙げられる。いくつかの実施態様において、アリール基は、当該基の環部位に6～14個の炭素を含む。用語「アリール基」は、縮合芳香族－脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）などの縮合環を含む。

10

【0018】

「アラルキル」基は、前記のアルキル、アルケニル、またはアルキニル基の水素原子が前記のアリール基で置き換えられた、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基である。代表的なアラルキル基としては、ベンジル ($-\text{CH}_2$ フェニル)、フェニルエチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2$ フェニル)、およびフェニルエチレン ($-\text{CH}=\text{CH}$ フェニル) 基、および4-エチル-インダニルなどの縮合 (シクロアルキルアリール) アルキル基が挙げられる。

【0019】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」基は、3つ以上の環原子を含み、その1つ以上が、限定はされないが、N、O、S、またはPなどのヘテロ原子である、芳香環および非芳香環基を含む。いくつかの実施態様において、ヘテロシクリル基は、3～20個の環原子を含み、一方で他のそのような基は、例えば、5、6、または7個の環原子を含む単環系など、3～15個の環原子を有する。少なくとも1つの環はヘテロ原子を含むが、多環式系における全ての環がヘテロ原子を含んでいることは必要でない。例えば、ジオキサニル環およびベンズジオキサニル環系 (メチレンジオキシフェニル環系) は、本明細書における当該意味の範囲内で、いずれもヘテロシクリル基である。 C_2 -ヘテロシクリルと表されたヘテロシクリル基は、2個の炭素原子および3個のヘテロ原子を有する5員環、2個の炭素原子および4個のヘテロ原子を有する6員環などでありうる。同様に、 C_4 -ヘテロシクリルは、1個のヘテロ原子を有する5員環、2個のヘテロ原子を有する6員環などでありうる。炭素原子の数とヘテロ原子の数の合計が、環原子の総数と等しい。

20

30

【0020】

用語「ヘテロシクリル」は、縮合芳香族および非芳香族基を有するものなどの、縮合環種を含む。当該用語はまた、限定されないが、キヌクリジニルおよび7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンなどの、ヘテロ原子を有する多環式および／または架橋環系を含み、また、限定はされないが、環原子の1つに結合したアルキル、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、チオ、またはアルコキシ基などの置換基を有するヘテロシクリル基を含む。本明細書で定義されるヘテロシクリル基は、ヘテロアリール基、または少なくとも1つの環ヘテロ原子を含む、部分飽和もしくは完全飽和環基でありうる。ヘテロシクリル基としては、限定はされないが、ピラジニル、ピリジニル、ピリダジニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリニル、ヘキサヒドロピリジニル、ジアゼパニル、トリアジニル、イミダゾリル、ピロリジニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ジヒドロインドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アザベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソキサゾロピリジニル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、およびキナゾリニル基が挙げられる。

40

50

【0021】

「ヘテロアリール」基は、5個以上の環原子を含み、その1つ以上が、限定はされないが、N、O、およびSなどのヘテロ原子である芳香環基である。C₂-ヘテロアリールと表されたヘテロアリール基は、2個の炭素原子および3個のヘテロ原子を有する5員環、2個の炭素原子および4個のヘテロ原子を有する6員環などでありうる。同様に、C₄-ヘテロアリールは、1個のヘテロ原子を有する5員環、2個のヘテロ原子を有する6員環などでありうる。炭素原子の数とヘテロ原子の数の合計は、環原子の総数に等しい。ヘテロアリール基としては、限定はされないが、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラジニル、ピリミジニル、チアジアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チアゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アザベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソキサゾロピリジニル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キノキサリニル、およびキナゾリニル基などの基が挙げられる。用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアリール基」としては、全ての環である必要はないが、少なくとも1つの環が、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、および2, 3-ジヒドロインドリルなどの芳香族であるものなどの、縮合環化合物が挙げられる。

【0022】

アリールおよびヘテロアリール基のさらなる例としては、限定はされないが、フェニル、ビフェニル、インデニル、ナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）、N-ヒドロキシテトラゾリル、N-ヒドロキシトリアゾリル、N-ヒドロキシイミダゾリル、アントラセニル（1-アントラセニル、2-アントラセニル、3-アントラセニル）、チオフェニル（2-チエニル、3-チエニル）、フリル（2-フリル、3-フリル）、インドリル、オキサジアゾリル（1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル）、イソオキサゾリル、キナゾリニル、フルオレニル、キサンテニル、イソインダニル、ベンズヒドリル、アクリジニル、チアゾリル、ピロリル（2-ピロリル）、ピラゾリル（3-ピラゾリル）、イミダゾリル（1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル）、トリアゾリル（1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）、オキサゾリル（2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、チアゾリル（2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、ピリジニル（2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル）、ピリミジニル（2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル）、ピラジニル、ピリダジニル（3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル）、ピラゾロ[1, 5-α]ピリジニル、キノリル（2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル）、イソキノリル（1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル）、ベンゾ[b]フラニル（2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル、4-ベンゾ[b]フラニル、5-ベンゾ[b]フラニル、6-ベンゾ[b]フラニル、7-ベンゾ[b]フラニル）、イソベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル（2-（2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル）、3-（2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル）、4-（2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル）、5-（2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル）、6-（2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル）、7-（2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル）、ベンゾ[b]チオフェニル（2-ベンゾ[b]チオフェニル、3-ベンゾ[b]チオフェニル、4-ベンゾ[b]チオフェニル、5-ベンゾ[b]チオフェニル、6-ベンゾ[b]チオフェニル、7-

ーベンゾ [b] チオフェニル)、2,3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェニル、(2-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェニル)、3-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェニル)、4-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェニル)、5-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェニル)、6-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェニル)、7-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェニル)、インドリル (1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、インダゾール (1-インダゾール、3-インダゾール、4-インダゾール、5-インダゾール、6-インダゾール、7-インダゾール)、ベンゾイミダゾール (1-ベンゾイミダゾール、2-ベンゾイミダゾール、4-ベンゾイミダゾール、5-ベンゾイミダゾール、6-ベンゾイミダゾール、7-ベンゾイミダゾール、8-ベンゾイミダゾール)、ベンゾオキサゾール (1-ベンゾオキサゾール、2-ベンゾオキサゾール)、ベンゾチアゾール (1-ベンゾチアゾール、2-ベンゾチアゾール、4-ベンゾチアゾール、5-ベンゾチアゾール、6-ベンゾチアゾール、7-ベンゾチアゾール)、ベンゾ [d] イソオキサゾール、カルバゾール (1-カルバゾール、2-カルバゾール、3-カルバゾール、4-カルバゾール)、5H-ジベンズ [b, f] アゼピン (5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-1-イル、5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-2-イル、5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-3-イル、5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-4-イル、5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-5-イル)、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン (10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-1-イル、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-2-イル、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-3-イル、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-4-イル、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-5-イル) などが挙げられる。

【0023】

本明細書において用いられる用語「環系」は、非環基または他の環系、またはその両方で置換されていてもよく、完全に飽和、部分的に不飽和、完全に不飽和、または芳香族でありうる、1、2、または3個以上の環を含む部位を意味し、当該環系が1つより多い環を含む場合、当該環は縮合、架橋、またはスピロ環でありうる。「スピロ環式」は、当技術分野において既知であるように、2つの環が単一の4面体形炭素原子において縮合した構造の分類を意味する。

2つの「R」基が互いに結合して、または一緒になって、環を形成すると言われている場合、それらが結合している炭素原子または非炭素原子（例えば、窒素原子）と一緒にあって、環系を形成しうることが意味される。一般に、それらは互いに結合して、3～7員環、または5～7員環を形成する。限定されない具体的な例としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピロリル、ピリジニルが挙げられる。

【0024】

用語「アルコキシ」は、前記で定義されたシクロアルキル基などのアルキル基に結合した炭素原子をいう。直鎖アルコキシ基の例としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、n-ヘプチルオキシ、n-オクチルオキシ、n-ノニルオキシなどが挙げられる。分岐鎖アルコキシの例としては、限定はされないが、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペンチルオキシ、イソヘキシルオキシなどが挙げられる。環状アルコキシの例としては、限定はされないが、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。

【0025】

本明細書で用いられる用語「アシル」基は、カルボニル部位を含む基をいい、ここで当該基はカルボニル炭素原子を介して結合する。カルボニル炭素原子はまた、アルキル、アリール、アラールキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル基などの一部でありうる

、他の炭素原子に結合する。カルボニル炭素原子が水素に結合している特殊な場合において、当該基は、本明細書で定義される用語アシル基である、「ホルミル」基である。アシル基は、0から約12～20個のカルボニル基に結合したさらなる炭素原子を含むことができる。アシル基は、本明細書の意味の範囲内で、二重または三重結合を含むことができる。アクリロイル基はアシル基の例である。アシル基はまた、本明細書の意味の範囲内で、ヘテロ原子を含むことができる。ニコチノイル基、(ピリジル-3-カルボニル)基は、本明細書の範囲内で、アシル基の例である。他の例としては、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル、ピリジルアセチル、シンナモイル、およびアクリロイル基などが挙げられる。カルボニル炭素原子に結合した炭素原子を含む基が、ハロゲンを含む場合、当該基は「ハロアシル」基と呼ばれる。例として、トリフルオロアセチル基が挙げられる。

10

【0026】

用語「アミン」は、1級、2級、および3級アミン、例えば、式N(基)₃〔式中、当該基はそれぞれ独立して、H、またはアルキル、アリールなどの非Hでありうる。〕を含む。アミンとしては、限定されないが、R-NH₂、例えば、アルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン；R₂NH、ここで、Rはそれぞれ独立して、ジアルキルアミン、ジアリールアミン、アラルキルアミン、ヘテロシクリルアミンなどから選択される；および、R₃N、ここで、Rはそれぞれ独立して、トリアルキルアミン、ジアルキルアリールアミン、アルキルジアリールアミン、トリアリールアミンなどである、が挙げられる。用語「アミン」はまた、本明細書で用いられるように、アンモニウムイオンを含む。

20

【0027】

「アミノ」基は、-NH₂、-NHR、-NR₂、-NR₃⁺の形態の置換基であり、ここで、Rはそれぞれ独立して選択され、それぞれがプロトン化された形態である。そのため、アミノ基で置換された任意の化合物は、アミンとみなすことができる。

【0028】

「アンモニウム」イオンは、非置換のアンモニウムイオン、NH₄⁺を含むが、特に言及されない限り、アミンの任意のプロトン化された形態、または4級化形態もまた含まれる。そのため、トリメチルアンモニウム ヒドロクロライドおよびテトラメチルアンモニウム クロライドはいずれも、本明細書の意味の範囲内で、アンモニウムイオンおよびアミンである。

30

【0029】

用語「アミド(「amide」または「amido」)」はC-およびN-アミド基、すなわち、それぞれ-C(O)NR₂、および-NRC(O)R基を含む。そのため、アミド基としては、限定されないが、カルバモイル基(-C(O)NH₂)およびホルムアミド基(-NH-C(O)H)が挙げられる。「カルボキサミド」基は、式：C(O)NR₂である基であり、ここで、Rは、H、アルキル、アリールなどでありうる。

【0030】

用語「カルボニル」は、-C(O)-基をいう。

「ハロ」、「ハロゲン」、および「ハライド」としては、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素が挙げられる。

40

【0031】

用語「パーハロアルキル」は、水素原子の全てのがハロゲン原子で置き換えられたアルキル基をいう。パーハロアルキル基としては、限定はされないが、-CF₃、および-C(CF₃)₃が挙げられる。用語「ハロアルキル」は、必ずしも全てではないが、いくつかの水素原子がハロゲン原子で置き換えられたアルキル基をいう。ハロアルキル基としては、限定されないが、-CHF₂および-CH₂Fが挙げられる。

【0032】

用語「パーハロアルコキシ」は、水素原子の全てがハロゲン原子で置き換えられたアルコキシ基をいう。パーハロアルコキシ基としては、限定はされないが、-OCF₃および-OC(CF₃)₃が挙げられる。用語「ハロアルコキシ」は、必ずしも全てではないが

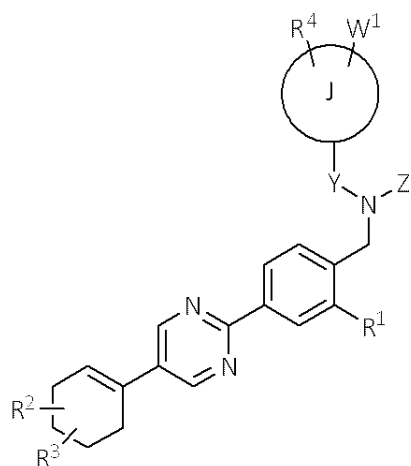
50

、いくつかの水素原子がハロゲン原子で置き換えられたアルコキシ基をいう。ハロアルコキシ基としては、限定はされないが、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ および $-\text{OCH}_2\text{F}$ が挙げられる。

【0033】

ある実施態様において、式 (II) :

【化4】



(II)

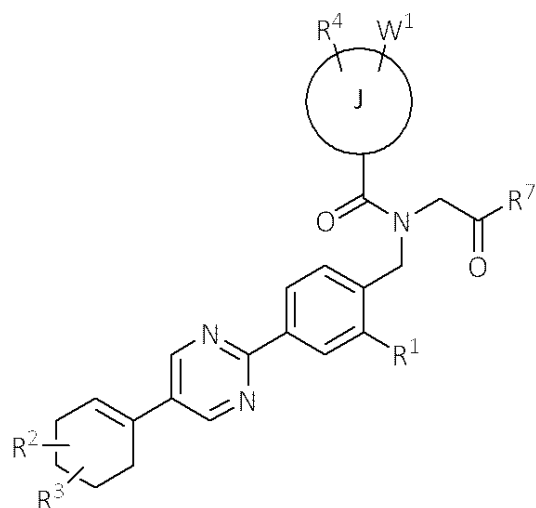
[式中、J、W¹、Y、Z、R¹、R²、R³、およびR⁴は、前記の式 (I) で定義される通りである。]

で示される構造を有する化合物が提供される。

【0034】

ある実施態様において、式 (III) :

【化5】



(III)

[式中、J、W¹、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁷は、前記の式 (I) で定義される通りである。]

で示される構造を有する化合物が提供される。

【0035】

ある実施態様において、式 (IV) :

10

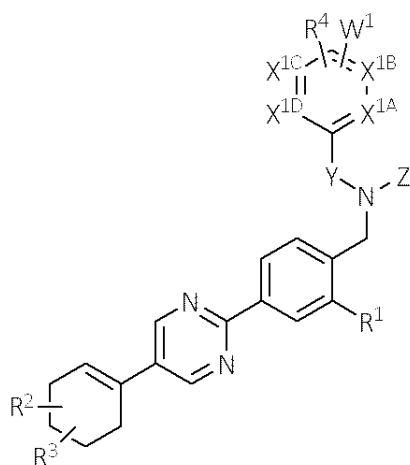
20

30

40

50

【化 6】



(IV)

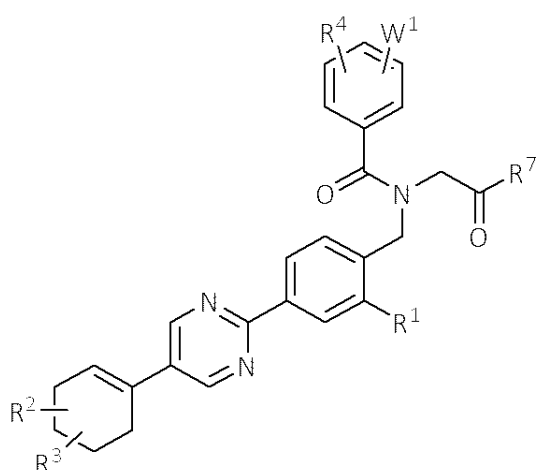
〔式中、W¹、Y、Z、X^{1A}、X^{1B}、X^{1C}、X^{1D}、R¹、R²、R³、およびR⁴は、前記で定義される通りである。〕

で示される構造を有する化合物が提供される。

【0036】

ある実施態様において、式（V）：

【化 7】



(V)

〔式中、W¹、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁷は、前記の式（I）で定義される通りである。〕

で示される構造を有する化合物が提供される。

【0037】

ある実施態様において、式（VI）：

10

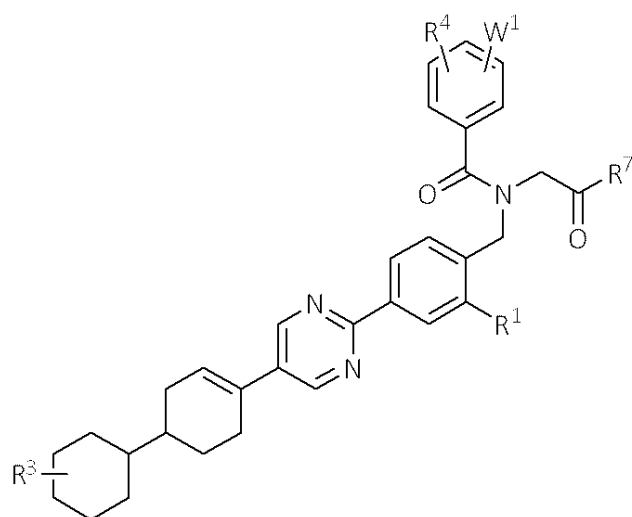
20

30

40

50

【化 8】



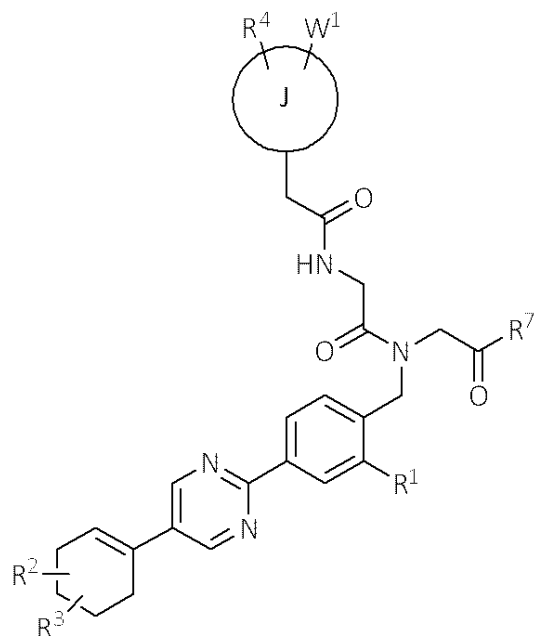
(VI)

【式中、W¹、R³、R⁴、およびR⁷は、前記の式（I）で定義される通りである。】
 で示される構造を有する化合物が提供される。

【0038】

ある実施態様において、式（VII）：

【化 9】



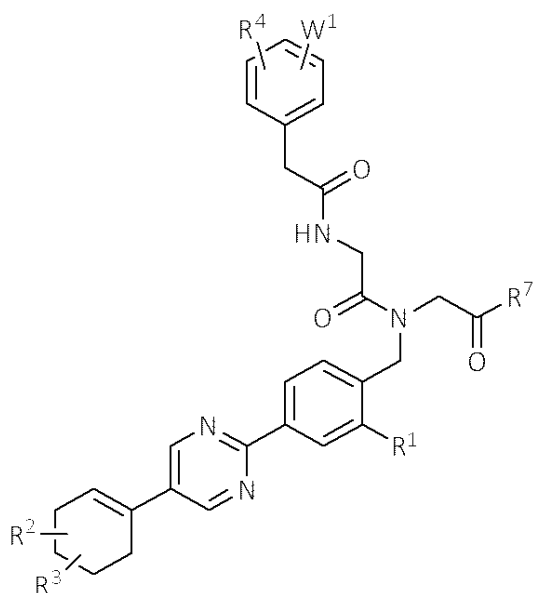
(VII)

【式中、J、W¹、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁷は、前記の式（I）で定義される通りである。】
 で示される構造を有する化合物が提供される。

【0039】

ある実施態様において、式（VIII）：

【化 10】



(VIII)

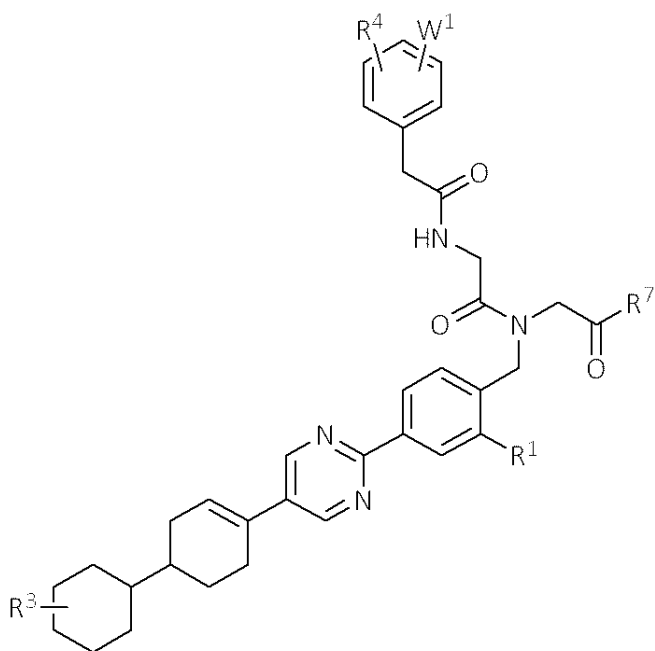
【式中、W¹、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁷は、前記の式（I）で定義される通りである。】

で示される構造を有する化合物が提供される。

【0040】

ある実施態様において、式（IX）：

【化 11】



(IX)

【式中、W¹、R¹、R³、R⁴、およびR⁷は、前記の式（I）で定義される通りであ

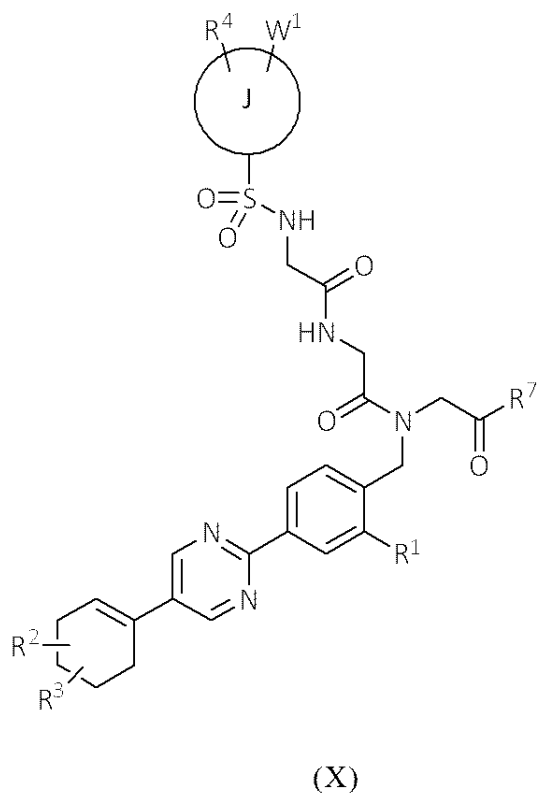
る。]

で示される構造を有する化合物が提供される。

【0041】

ある実施態様において、式 (X) :

【化12】



[式中、J、W¹、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁷は、前記の式 (I) で定義される通りである。]

で示される構造を有する化合物が提供される。

【0042】

ある実施態様において、式 (XI) :

10

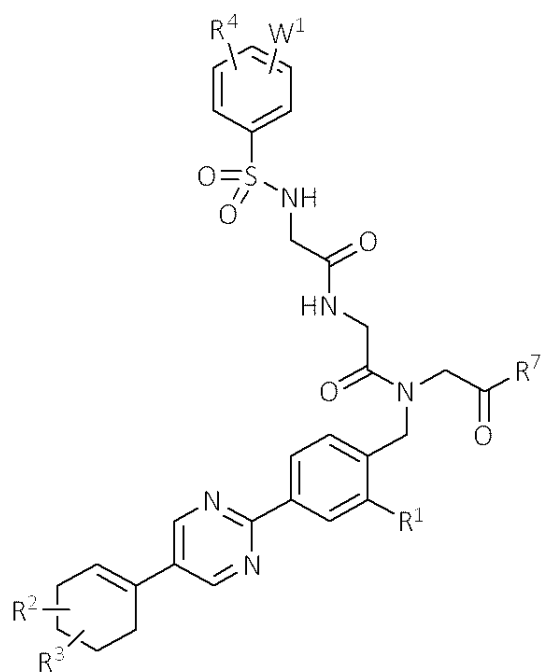
20

30

40

50

【化 1 3】



(XI)

【式中、W¹、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁷は、前記の式（I）で定義される通りである。】

で示される構造を有する化合物が提供される。

【0043】

ある実施態様において、式（XII）：

10

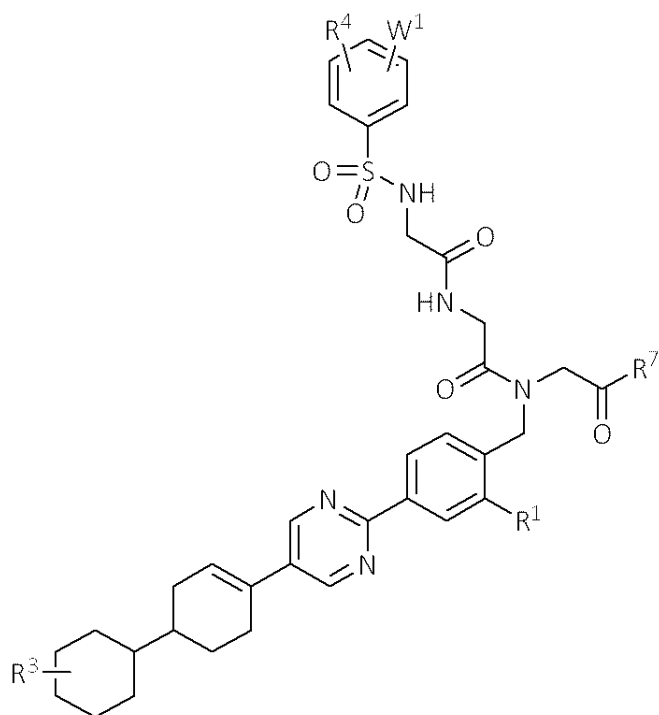
20

30

40

50

【化 1 4】



(XII)

〔式中、W¹、R¹、R³、R⁴、およびR⁷は、前記の式（I）で定義される通りである。〕

で示される構造を有する化合物が提供される。

【0044】

式（II）から（XII）のいずれか1つの化合物としては、限定はされないが、その水和物、水和物、および／または、そのような化合物が1つ以上のキラル中心を有する限りにおいて、同位体が挙げられる。前記の式（II）から（XII）のいずれか1つの化合物としてはまた、薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【0045】

さらに具体的な以下の実施態様において、様々な置換基（例えば、A、J、W¹、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁷）は、さらに定義される置換基に適用可能な前記の式（I）から（XII）のそれぞれの化合物に関して、さらに詳細に記載される。例えば、以下のYについての言及は、前記の式（I）、（II）、および（IV）の化合物をさらに限定することを意図するが、式（III）または（V）～（XII）については、Y置換基はすでにそれらにおいてさらに定義されているため、そのように意図されない。そのため、以下の置換基についての言及は、式が特定の置換基を変数として列挙している限りにおいて、式（I）～（XII）をさらに修飾することを意図する。

【0046】

ある実施態様において、Yは-C(O)-である。

ある実施態様において、Yは-C(O)-CH₂-である。

ある実施態様において、Yは-C(O)-CH₂-NH-C(O)-CH₂-である。

【0047】

ある実施態様において、Yは-C(O)-CH₂-NH-C(O)-CH₂-NH-S(O)₂-CH₂-である。

ある実施態様において、Yは-C(O)-CH₂-NH-C(O)-CH₂-NH-である。

ある実施態様において、Yは $-C(O)-CH_2-NH-C(O)-CH_2-NH-S(O)_2-CH_2-$ である。

【0048】

ある実施態様において、Zは $-CH_2C(O)OH$ である。

ある実施態様において、W¹はX¹A、X¹B、X¹C、X¹D、X¹E、X¹F、またはX¹Gのうち1つに結合する。

ある実施態様において、W¹に結合するX¹A、X¹B、X¹C、X¹D、X¹E、X¹F、およびX¹Gの環原子はCである。

【0049】

ある実施態様において、W¹はX¹Gに結合し、X¹GはCである。

10

ある実施態様において、X¹A、X¹B、X¹C、およびX¹Dはそれぞれ、CまたはCHである。

ある実施態様において、X¹A、X¹B、X¹C、およびX¹Dのうち1つはNである。

【0050】

ある実施態様において、X¹A、X¹B、X¹C、およびX¹Dのうち2つはNである。

ある実施態様において、X¹E、X¹F、およびX¹Gのうち1つはNである。

ある実施態様において、X¹FはNである。

【0051】

ある実施態様において、X¹HはOである。

ある実施態様において、X¹HはSである。

20

ある実施態様において、W¹はパラ位に結合する。

【0052】

ある実施態様において、W¹は $-(CR^aR^b)_{i1}-L^1-(CR^aR^b)_{j1}-R^{60}$ である。

ある実施態様において、W¹は $-NH-C(O)-(CH_2)_n-R^{60}$ である。

ある実施態様において、W¹は $-NH-C(O)-CH_2-R^{60}$ である。

【0053】

ある実施態様において、W¹は $-OR^{10}$ 、 $-NHCO(CH_2)_n-R^{60}$ 、 $-N(CH_3)CO(CH_2)_n-R^{60}$ 、または $-NH(CH_2)_n-R^{60}$ である。

ある実施態様において、i¹は0であり、別の実施態様において、i¹は1であり、さらに別の実施態様において、i¹は2である。

30

ある実施態様において、j¹は0であり、別の実施態様において、j¹は1であり、さらに別の実施態様において、j¹は2である。

【0054】

ある実施態様において、L¹は $-NR^{10}C(O)-$ である。

ある実施態様において、L¹は $-NR^{10}-$ である。

ある実施態様において、L¹は $-N(R^{10})SO_2-$ である。

【0055】

ある実施態様において、R¹⁰は $-H$ である。

ある実施態様において、R⁶⁰はR¹³である。

40

ある実施態様において、R⁶⁰は $-O-(CH_2)_n-R^{13}$ であり、別の実施態様において、R⁶⁰は $-O-R^{13}$ であり、さらに別の実施態様において、R⁶⁰は $-O-CH_2-R^{13}$ である。

【0056】

ある実施態様において、R¹³は適宜1つ以上のR¹⁴で置換されていてもよいアリールであり、別の実施態様において、R¹³はフェニルである。

ある実施態様において、R¹³はシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、別の実施態様において、R¹³はシクロペンチル、シクロヘキシル、チアゾリル、テトラヒドロフラニル、オキサゾリル、チオフェニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、またはピペリジニルである。

50

ある実施態様において、 R^{13} は、置換されていない、またはメチル、エチル、イソプロピル、 t -ブチル、 $-CF_3$ 、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシル、 $-OCF_3$ 、ハロゲン（F、Cl、Br、またはI）、メチルチオ、もしくは $-SO_2CH_3$ で、1つ以上の環部位において置換される。別の実施態様において、 R^{13} はメチル、メトキシ、F、または $-CF_3$ のうち1つ以上で置換される。

【0057】

ある実施態様において、 R^{13} はシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、 R^{13} の任意の環原子は適宜、 R^{14} で置換されていてもよい。

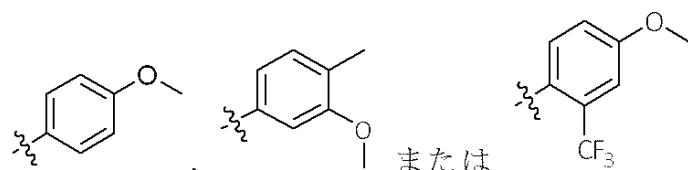
ある実施態様において、 R^{14} はそれぞれ独立して、H、アルキル、ハロ、アルコキシ、パーハロアルキル、またはパーハロアルコキシである。別の実施態様において、 R^{14} はハロ、アルコキシ、パーハロアルキル、またはパーハロアルコキシである。さらなる実施態様において、 R^{14} はアルコキシまたはパーハロアルキルである。

【0058】

ある実施態様において、 R^{31} および R^{32} はそれぞれ独立して、H、アルキル、またはカルボキシルで置換されたアルキルである。別の実施態様において、 R^{31} および R^{32} のうち少なくとも1つはHである。

ある実施態様において、 R^{60} は

【化15】



である。

【0059】

ある実施態様において、 R^a および R^b はそれぞれHである。別の実施態様において、 R^a および R^b のうち少なくとも1つはメチルである。

ある実施態様において、 R^a および R^b のうち少なくとも1つはイソプロピルである。

ある実施態様において、 R^a および R^b のうち少なくとも1つはベンジルまたはヒドロキシベンジルである。

【0060】

ある実施態様において、 R^a および R^b の少なくとも1つの対は、一緒になって、オキソまたはシクロアルキルである。

ある実施態様において、Aは完全に飽和なシクロアルキルである。別の実施態様において、Aは部分的に飽和なシクロアルキルである。さらなる実施態様において、Aは完全に不飽和なシクロアルキルである。そのような実施態様において、不飽和が存在する場合、環中のパイ電子の共役は芳香族性を生じない。別の実施態様において、Aはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、またはシクロヘプテニルである。

【0061】

ある実施態様において、 R^2 はアルキルである。別の実施態様において、 R^2 はメチル、エチル、イソプロピル、または t -ブチルである。

ある実施態様において、 R^2 はシクロアルキルである。別の実施態様において、 R^2 はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、またはシクロヘプテニルである。

ある実施態様において、 R^2 はアリールである。別の実施態様において、 R^2 はフェニ

ルである。

【0062】

ある実施態様において、R²は少なくとも1つのR³で置換されている。

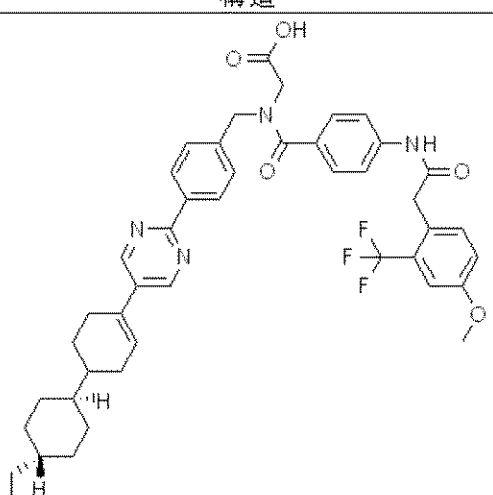
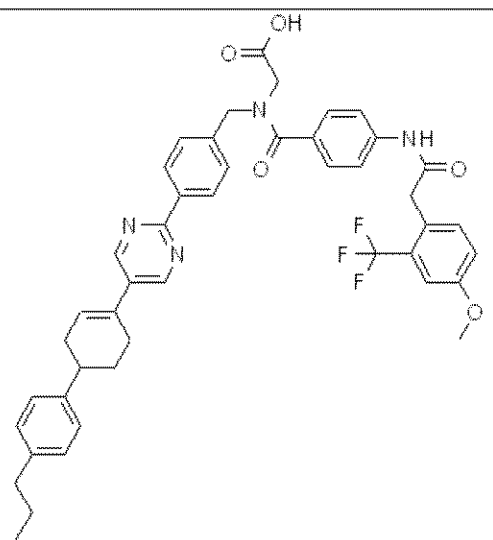
ある実施態様において、R³はハロ、アルキル、アルコキシ、パーハロアルキル、またはパーハロアルコキシである。別の実施態様において、R³はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、または-CF₃である。

ある実施態様において、以下の表1に示される化合物番号1～153のいずれか1つの構造を有する化合物、またはその立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体、もしくは薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0063】

【表1】

表1
代表的な化合物

構造	化合物番号
	1
	2

10

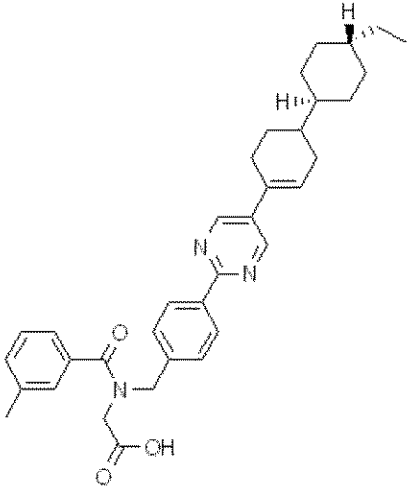
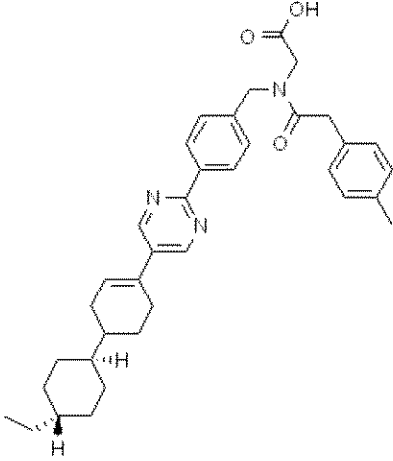
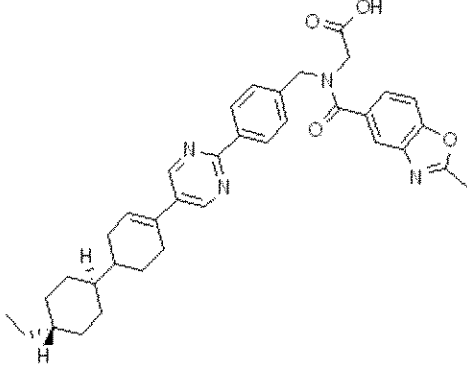
20

30

40

50

【表 2】

構造	化合物番号
	3
	4
	5

10

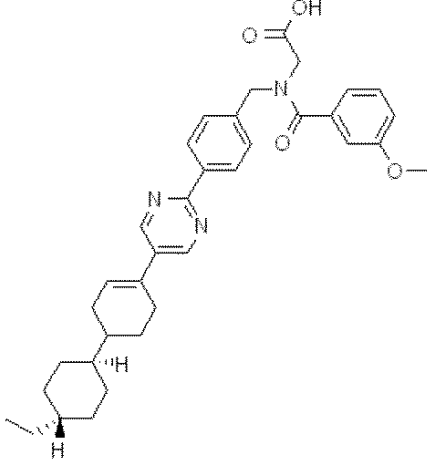
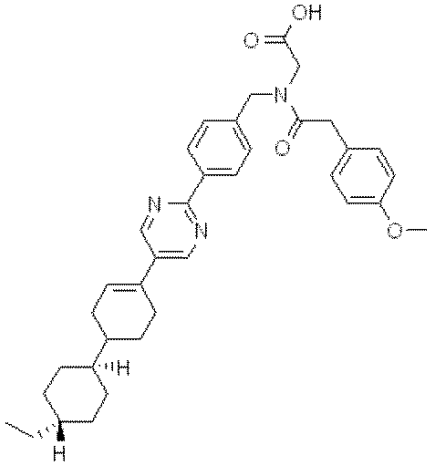
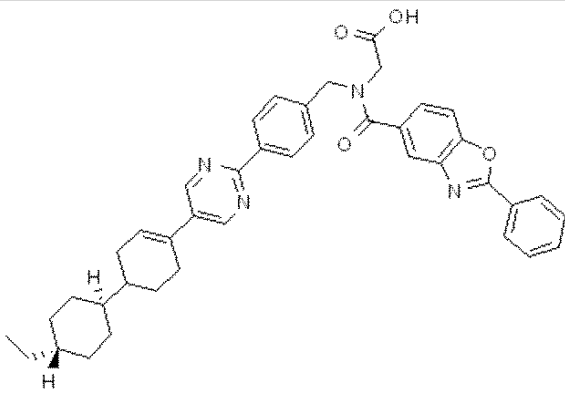
20

30

40

50

【表 3】

構造	化合物番号
	6
	7
	8

10

20

30

40

50

【表 4】

構造	化合物番号
	9
	10
	11

10

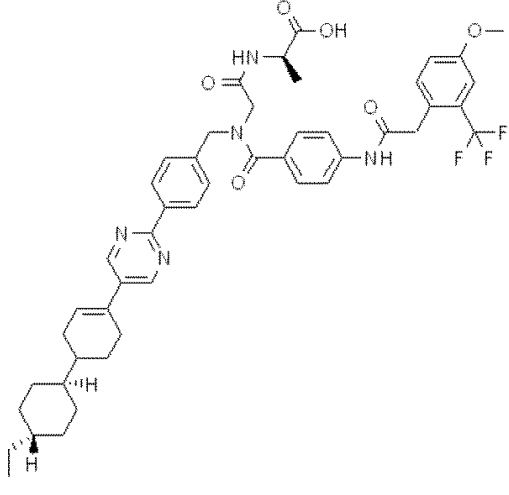
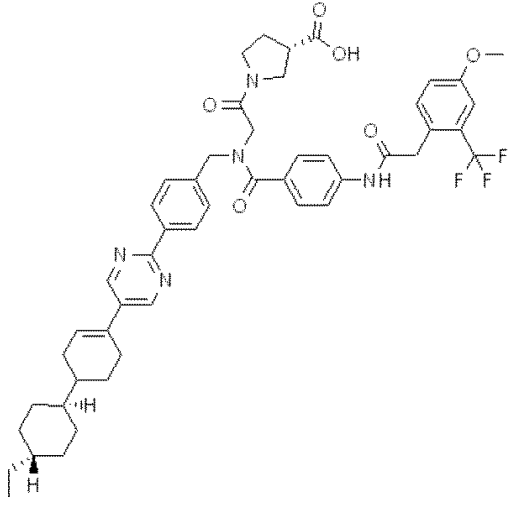
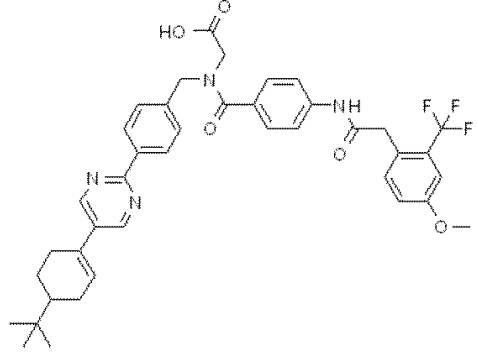
20

30

40

50

【表 6】

構造	化合物番号
	14
	15
	16

10

20

30

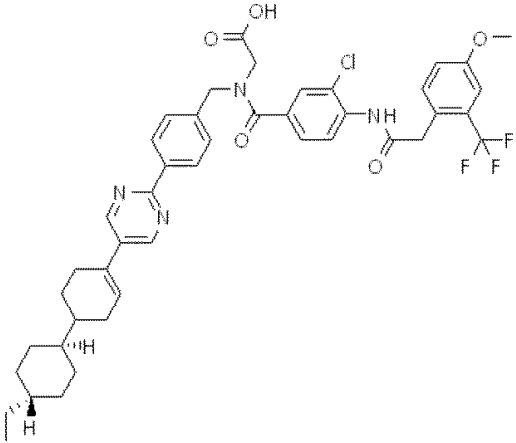
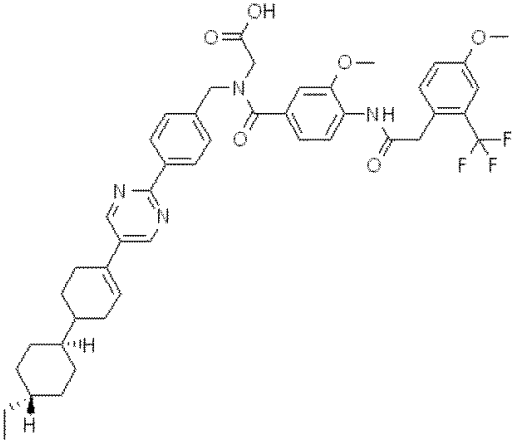
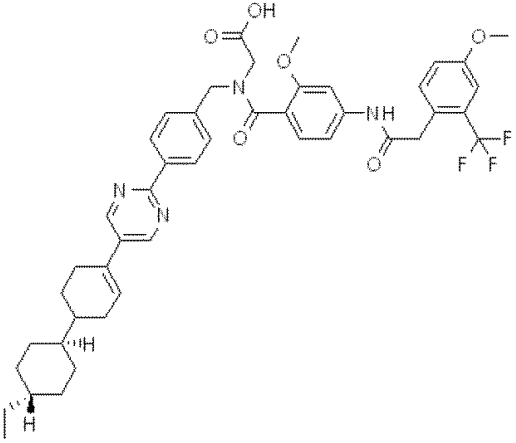
40

50

【表 7】

構造	化合物番号
	17
	18
	19

【表 8】

構造	化合物番号
	20
	21
	22

10

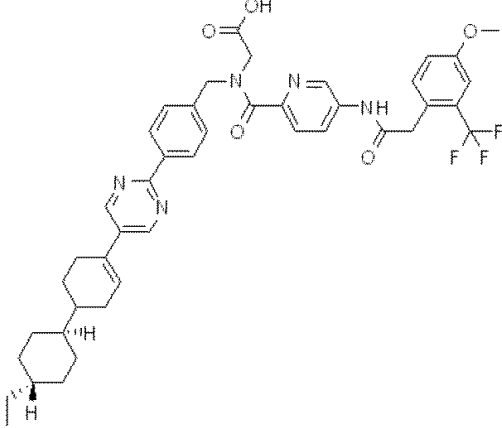
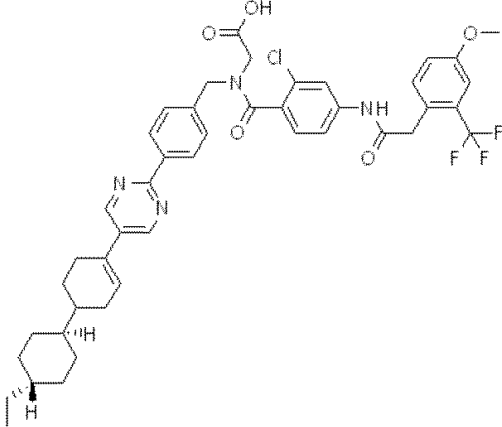
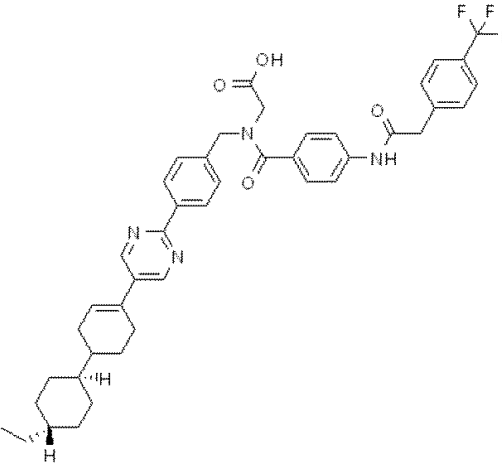
20

30

40

50

【表 9】

構造	化合物番号
	23
	24
	25

10

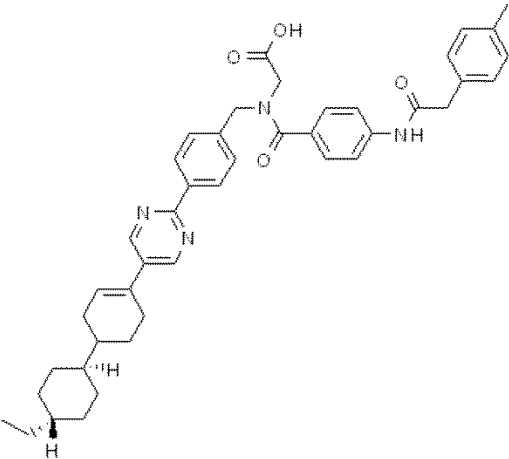
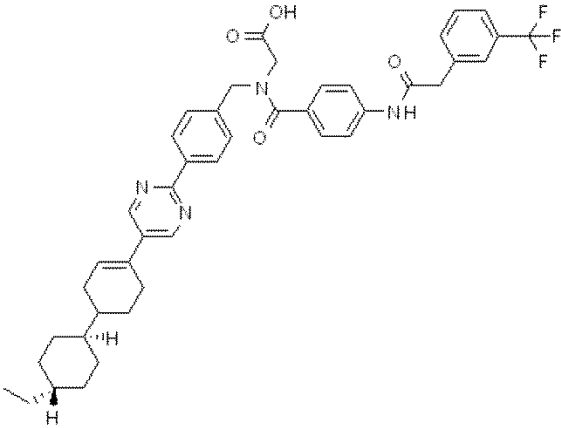
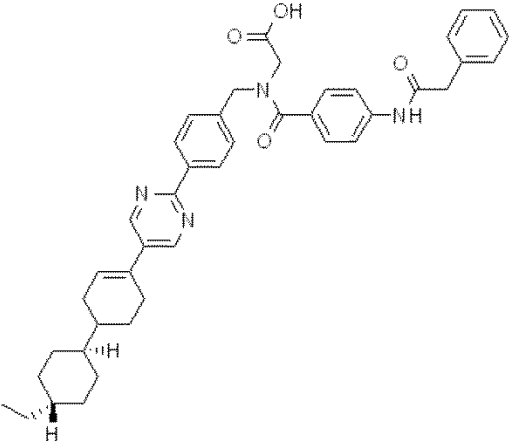
20

30

40

50

【表 10】

構造	化合物番号
	26
	27
	28

【0065】

10

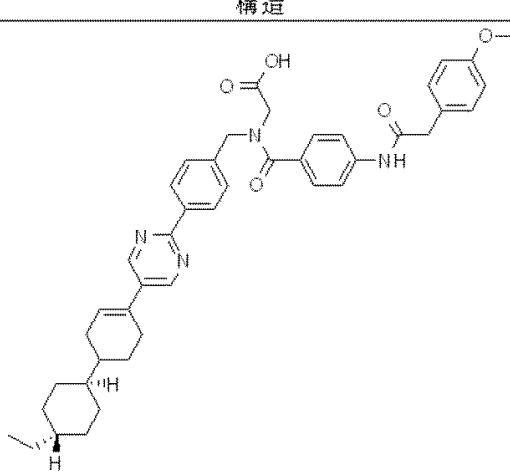
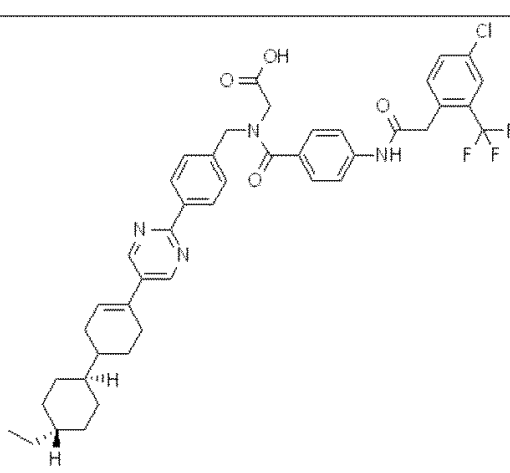
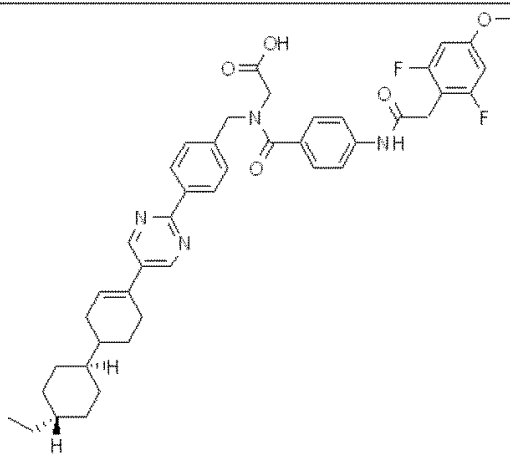
20

30

40

50

【表 1 1】

構造	化合物番号
	29
	30
	31

10

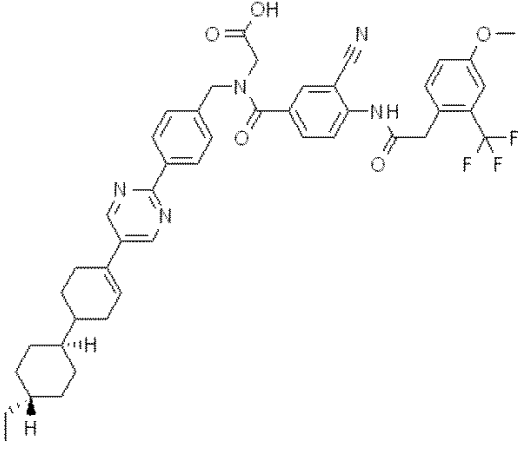
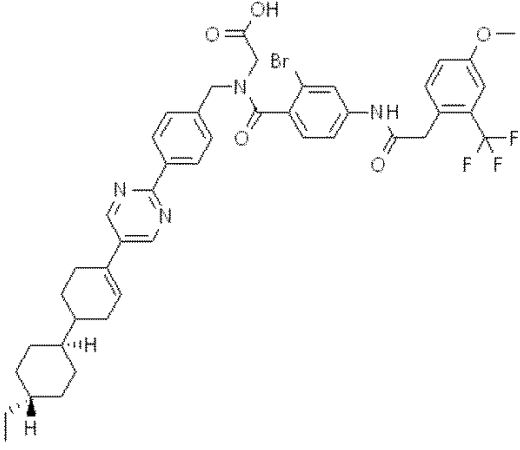
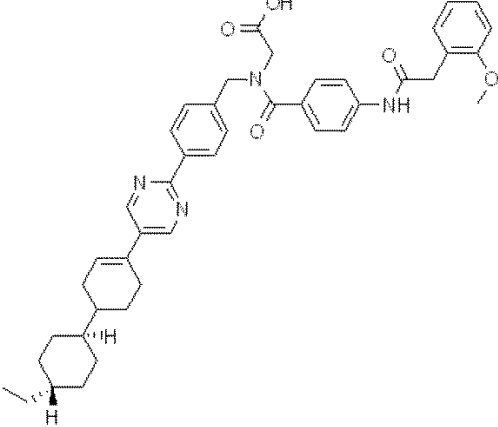
20

30

40

50

【表 1 2】

構造	化合物番号
	32
	33
	34

10

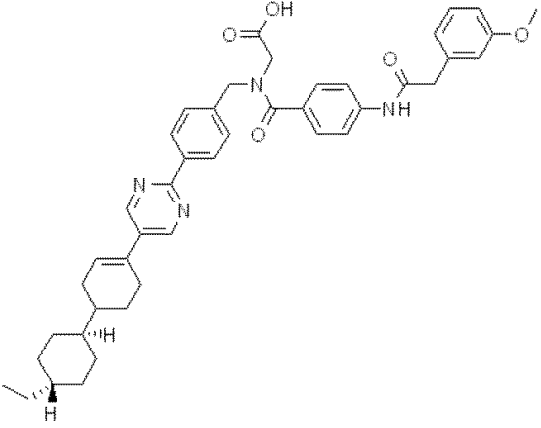
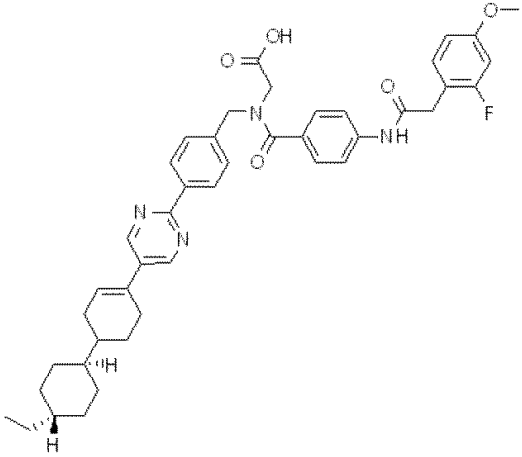
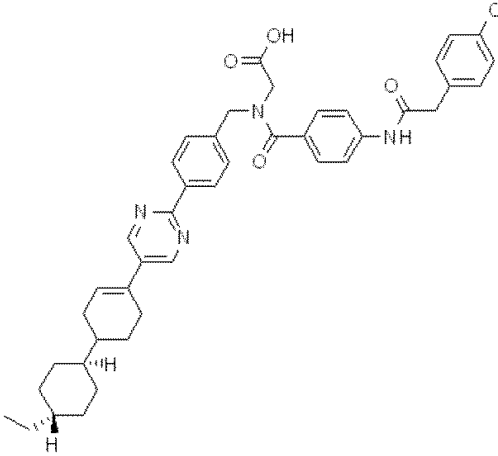
20

30

40

50

【表 1 3】

構造	化合物番号
	35
	36
	37

10

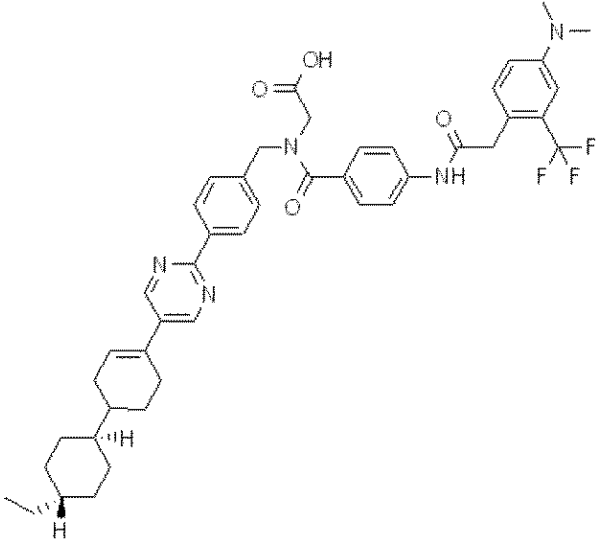
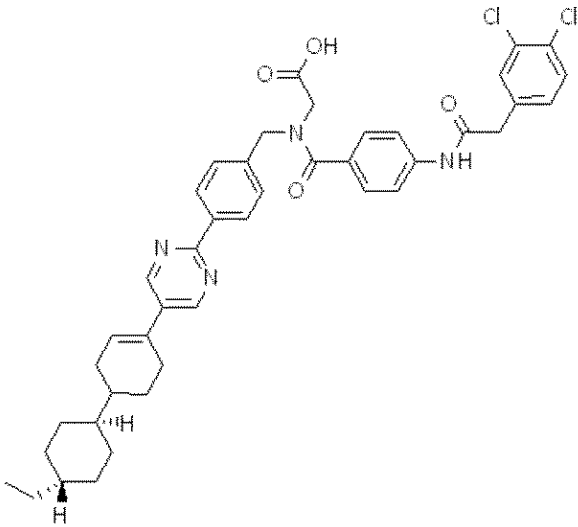
20

30

40

50

【表 1 4】

構造	化合物番号
 Chemical structure of compound 38: A complex molecule featuring a bicyclic system (two fused six-membered rings) with a methyl group and a hydrogen atom at the bottom. This is connected via a double bond to a pyrimidine ring, which is further linked to a benzene ring. This benzene ring is part of a chain containing a carboxylic acid group (COOH) and an amide linkage (NH) connected to another benzene ring, which is substituted with a trifluoromethyl group (CF₃) and a dimethylamino group (N(CH₃)₂).	38
 Chemical structure of compound 39: Similar to compound 38, but the terminal benzene ring is substituted with two chlorine atoms (Cl) instead of the trifluoromethyl and dimethylamino groups.	39

10

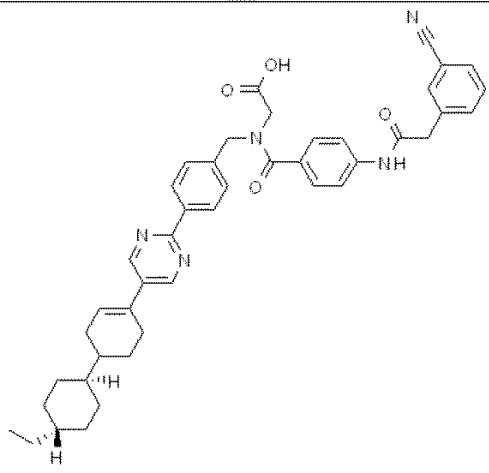
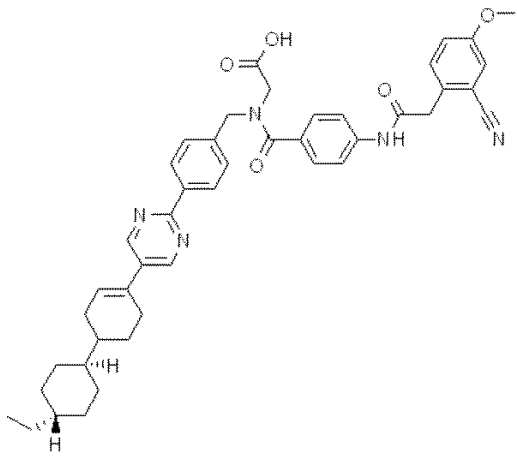
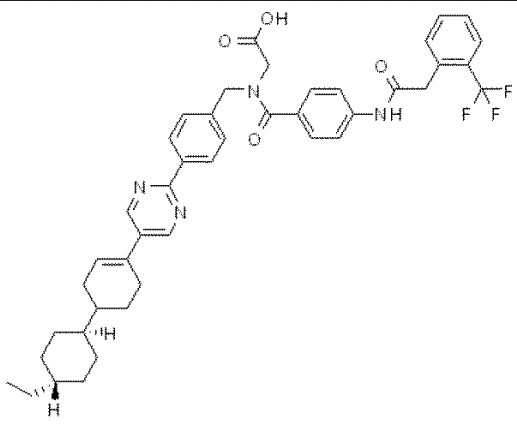
20

30

40

50

【表 15】

構造	化合物番号
	40
	41
	42

【0066】

10

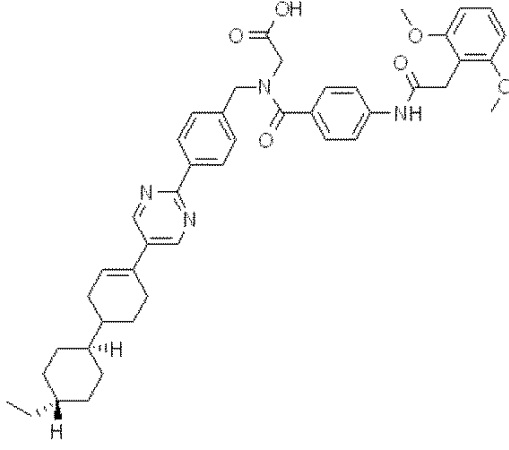
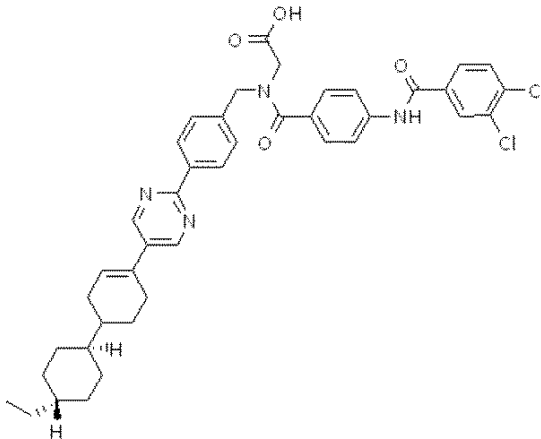
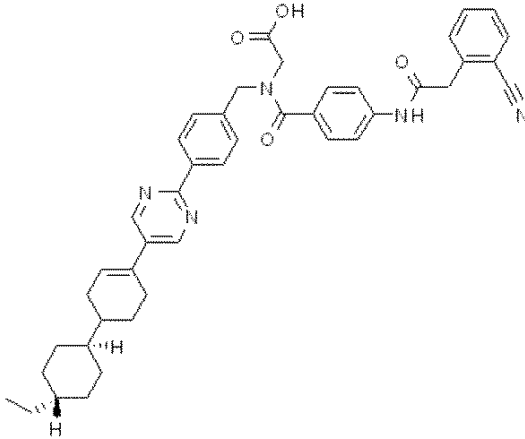
20

30

40

50

【表 1 6】

構造	化合物番号
	43
	44
	45

10

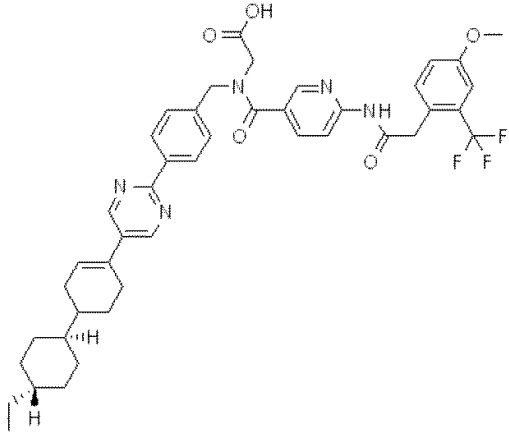
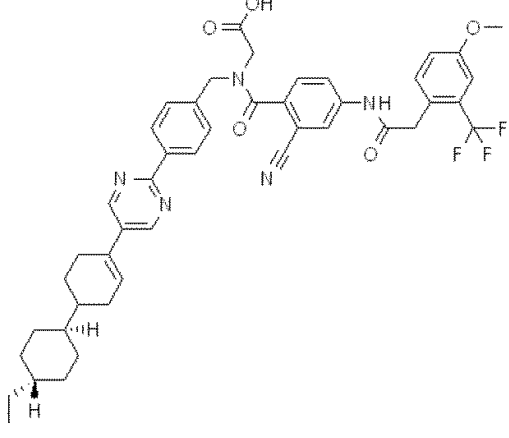
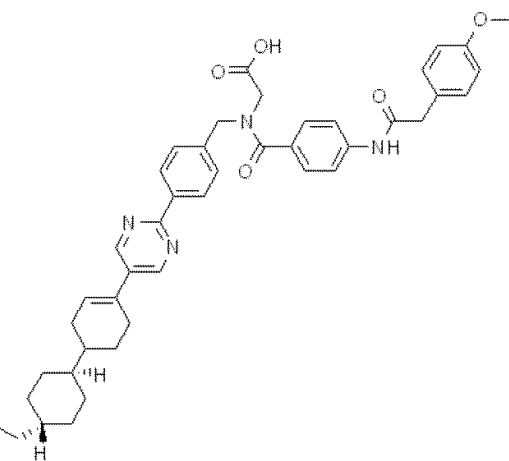
20

30

40

50

【表 1 7】

構造	化合物番号
	46
	47
	48

10

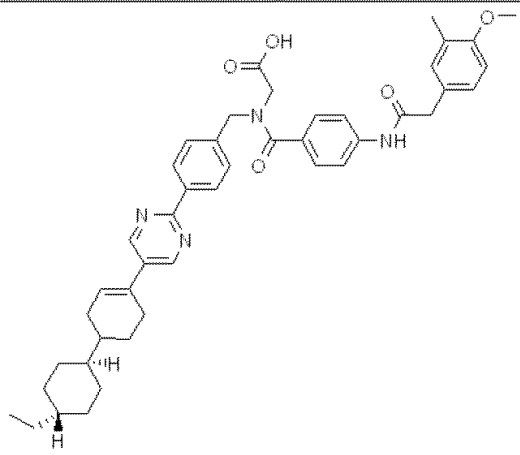
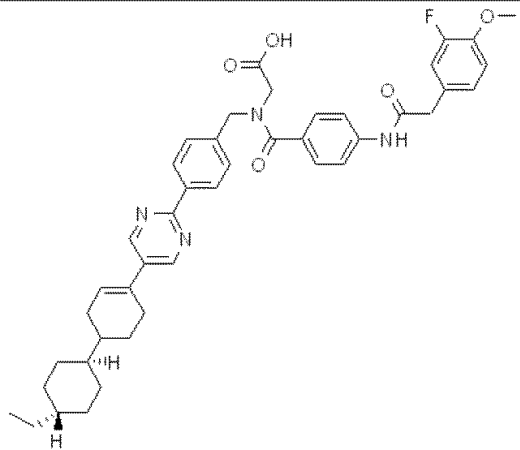
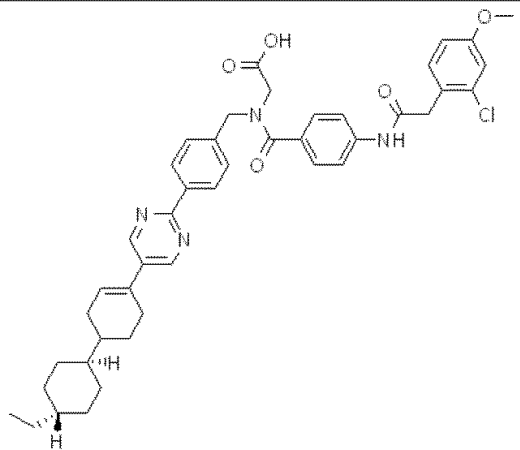
20

30

40

50

【表 18】

構造	化合物番号
	49
	50
	51

10

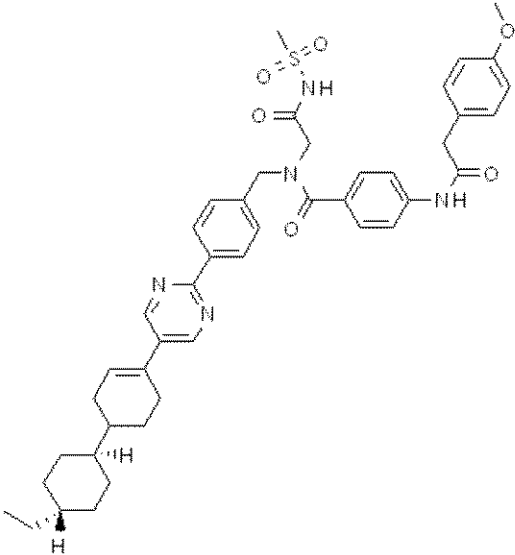
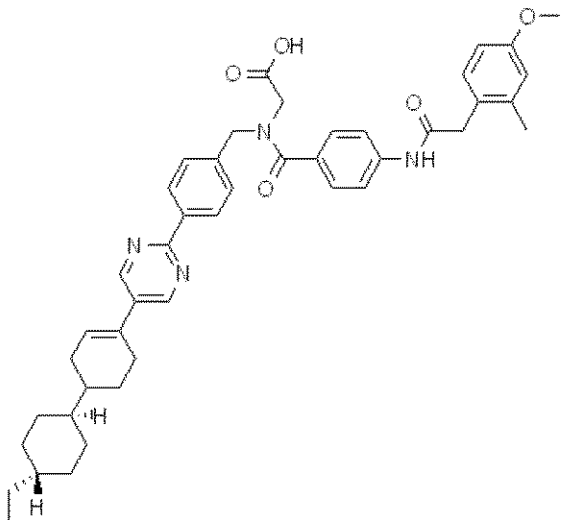
20

30

40

50

【表 1 9】

構造	化合物番号
 Chemical structure of compound 52: A complex molecule featuring a bicyclic system (two fused six-membered rings) with a methyl group and a hydrogen atom at the bottom. This is connected via a phenyl ring to a pyrimidine ring, which is further connected to a benzene ring. This benzene ring is part of a larger structure that includes a sulfonamide group (SO₂NH-) and a methoxy-substituted benzene ring.	52
 Chemical structure of compound 53: A complex molecule featuring a bicyclic system (two fused six-membered rings) with a methyl group and a hydrogen atom at the bottom. This is connected via a phenyl ring to a pyrimidine ring, which is further connected to a benzene ring. This benzene ring is part of a larger structure that includes a carboxylic acid group (COOH) and a methoxy-substituted benzene ring.	53

10

20

30

40

50

【表 20】

構造	化合物番号
 <chem>CC(C(=O)O)NCC(=O)Nc1ccc(cc1)C(=O)NCC(=O)c2ccc(cc2)Cc3ccc(cc3)c4ncnc4C=C5C=CC(=C5)C6C=CC(=C6)C(C)C</chem>	54
 <chem>CC(C(=O)O)NCC(=O)Nc1ccc(cc1)C(=O)NCC(=O)c2ccc(cc2)Cc3ccc(cc3)c4ncnc4C=C5C=CC(=C5)C6C=CC(=C6)C(C)C</chem>	55

【 0 0 6 7 】

10

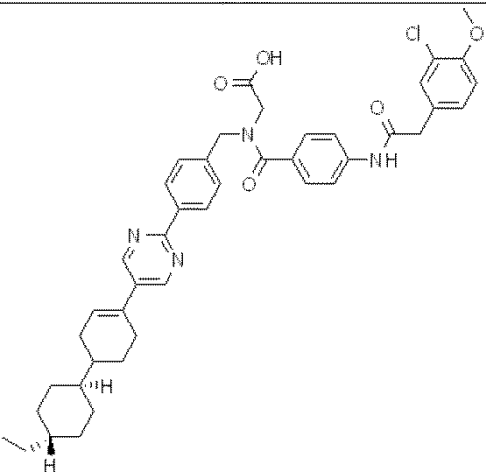
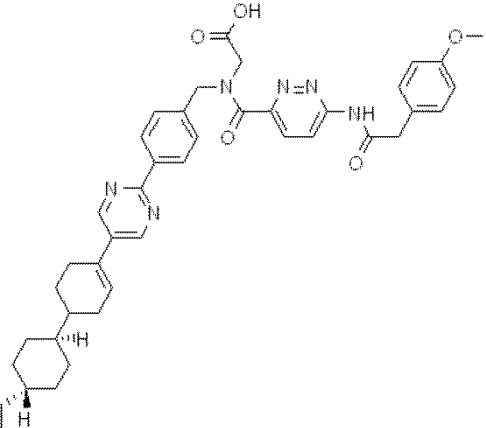
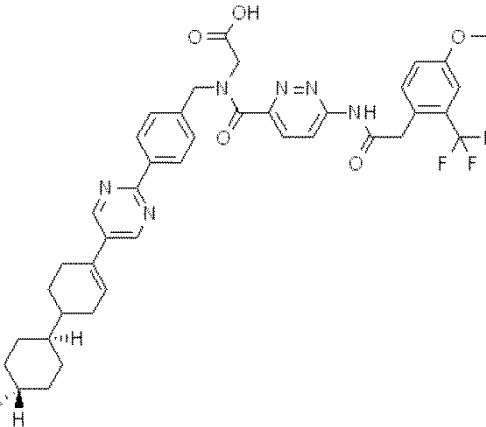
20

30

40

50

【表 2 1】

構造	化合物番号
	56
	57
	58

10

20

30

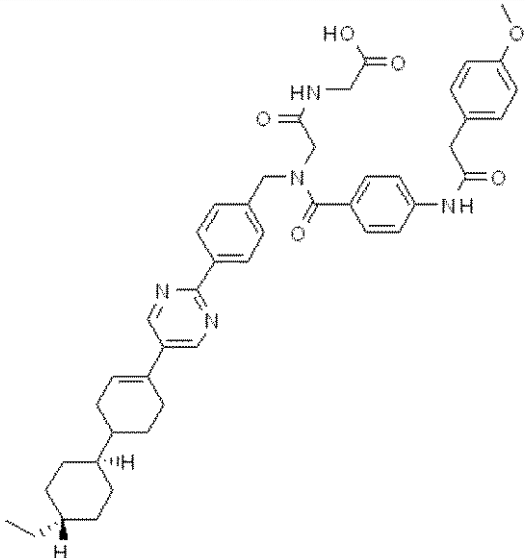
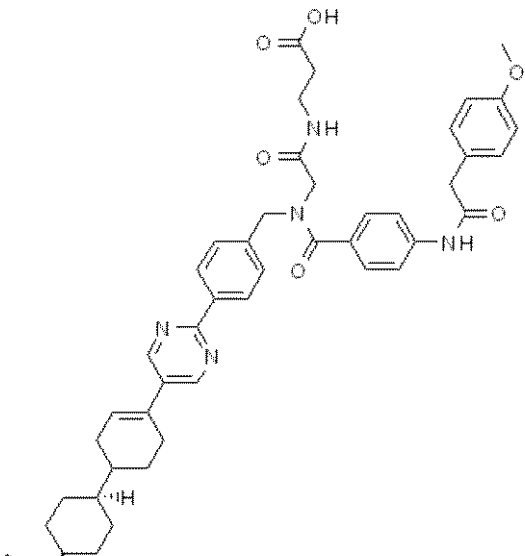
40

50

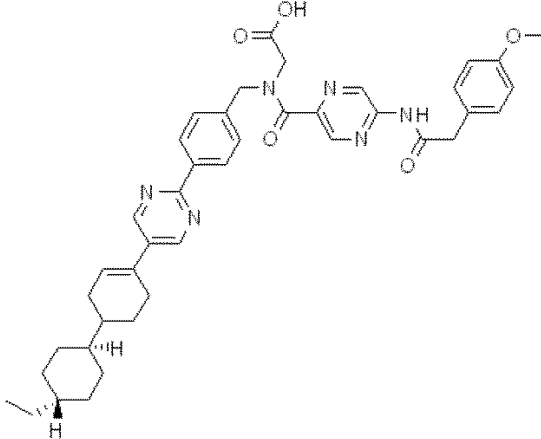
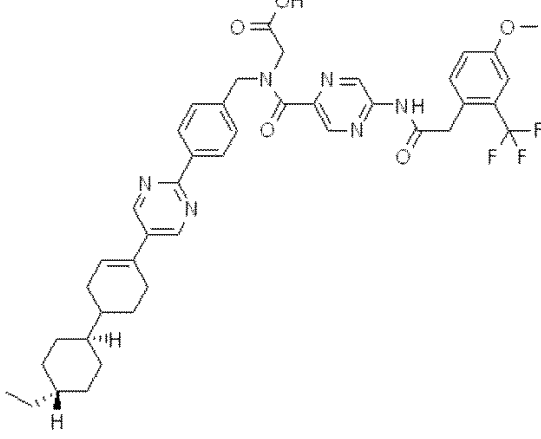
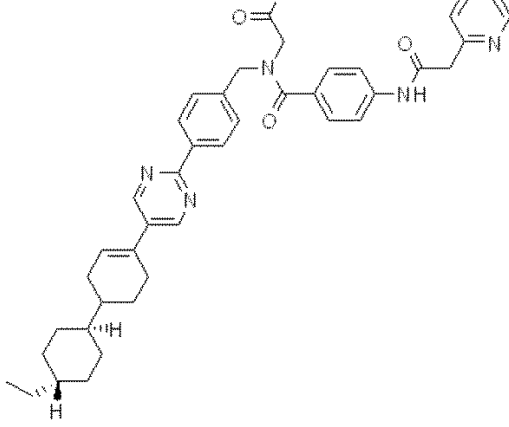
【表 2 2】

構造	化合物番号
	59
	60

【表 2 3】

構造	化合物番号
 Chemical structure of compound 61: A complex molecule featuring a 1,4-bis(methyl)cyclohexane core. One ring is substituted with a hydroxyl group and a 4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-cyclohexadien-1-yl group. The other ring is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-cyclohexadien-1-yl group. The central part of the molecule consists of a 1,3,5-triazine ring connected to a 4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-cyclohexadien-1-yl group. The triazine ring is also connected to a 4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-cyclohexadien-1-yl group. The molecule contains multiple amide and ester functional groups.	61
 Chemical structure of compound 62: A complex molecule featuring a 1,4-bis(methyl)cyclohexane core. One ring is substituted with a hydroxyl group and a 4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-cyclohexadien-1-yl group. The other ring is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-cyclohexadien-1-yl group. The central part of the molecule consists of a 1,3,5-triazine ring connected to a 4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-cyclohexadien-1-yl group. The triazine ring is also connected to a 4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-cyclohexadien-1-yl group. The molecule contains multiple amide and ester functional groups.	62

【表 2 4】

構造	化合物番号
	63
	64
	65

10

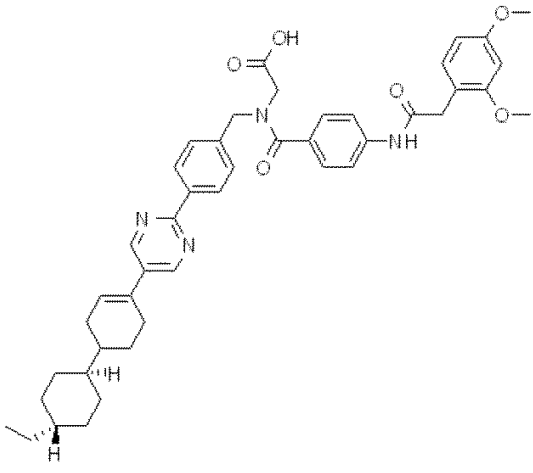
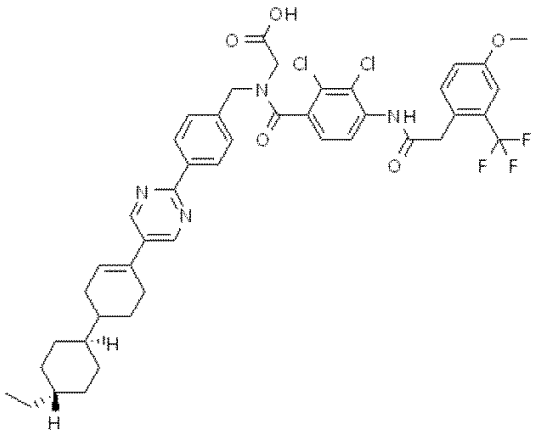
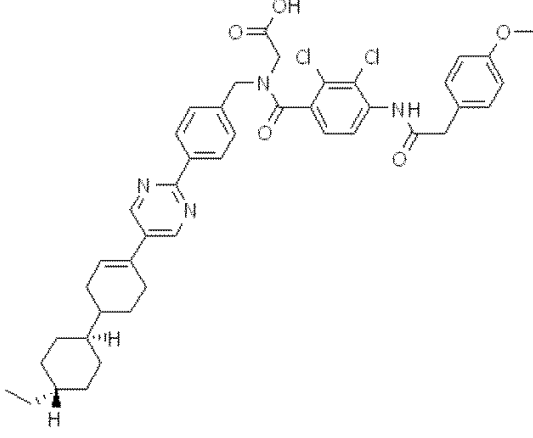
20

30

40

50

【表 2 5】

構造	化合物番号
	66
	67
	68

【 0 0 6 8 】

10

20

30

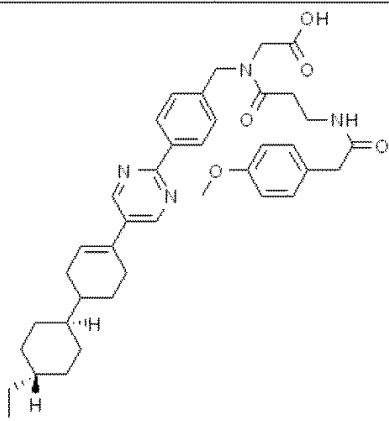
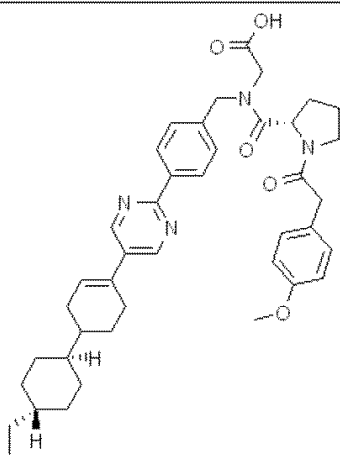
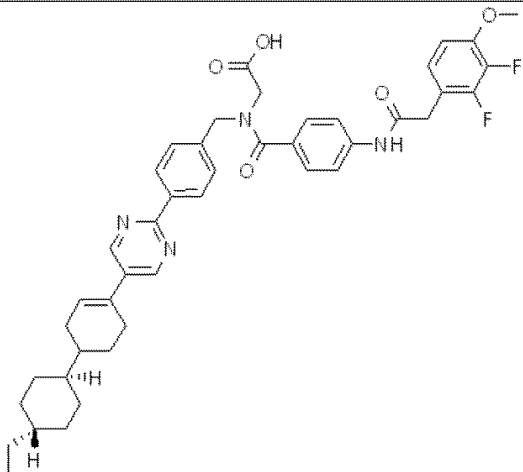
40

50

【表 2 6】

構造	化合物番号
	69
	70
	71

【表 2 7】

構造	化合物番号
	72
	73
	74

10

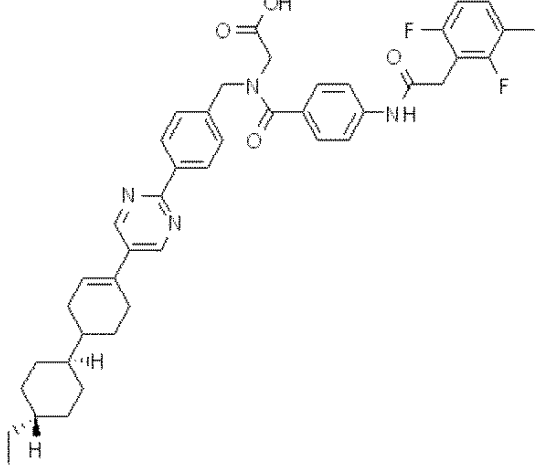
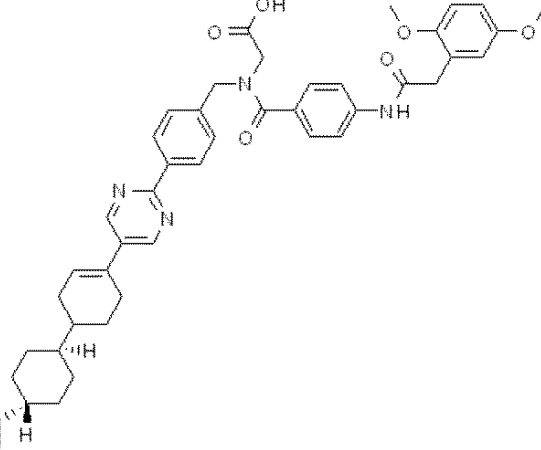
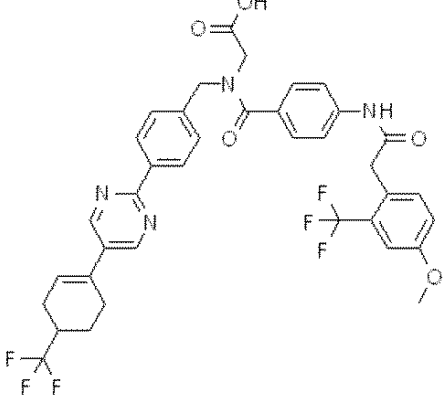
20

30

40

50

【表 2 8】

構造	化合物番号
	75
	76
	77

10

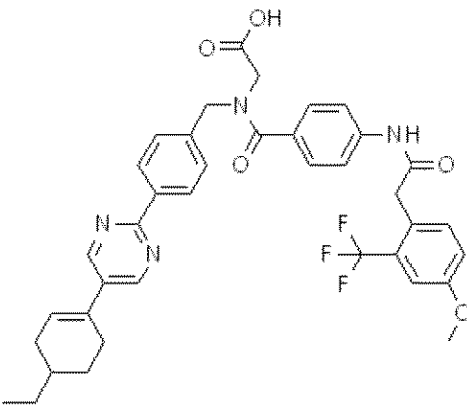
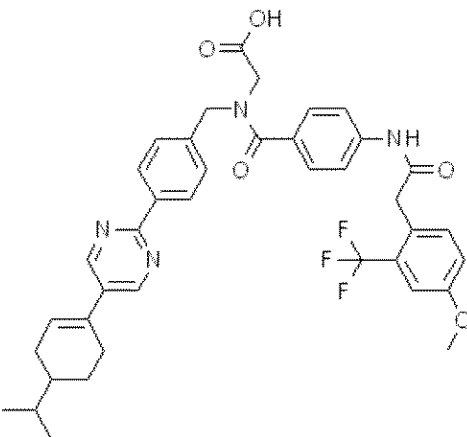
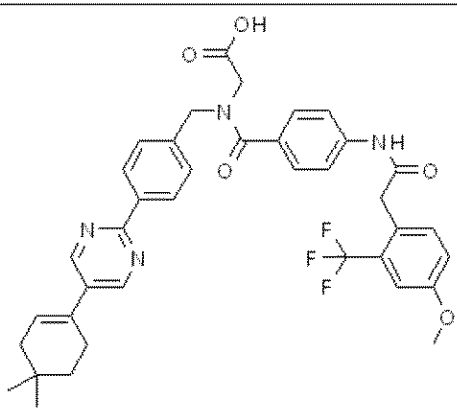
20

30

40

50

【表 2 9】

構造	化合物番号
	78
	79
	80

10

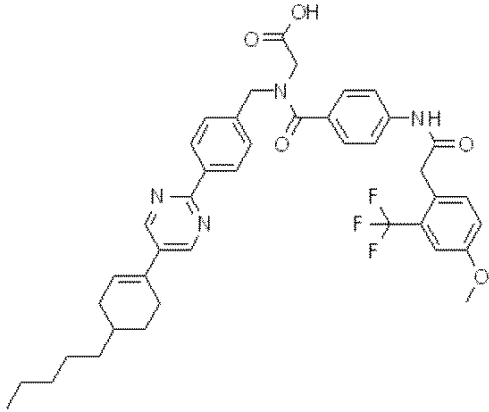
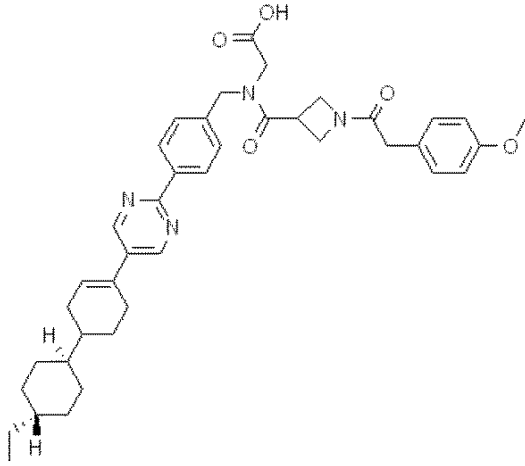
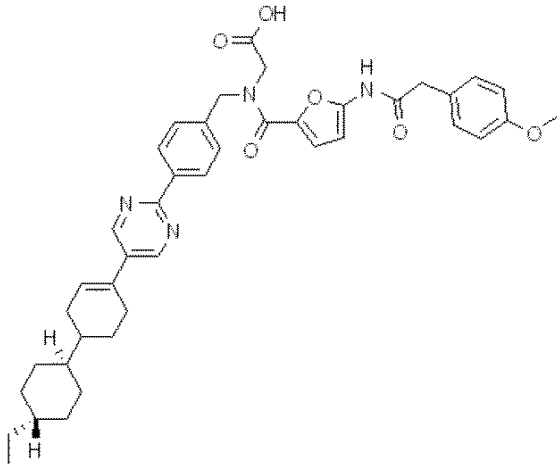
20

30

40

50

【表 3 0】

構造	化合物番号
	81
	82
	83

【 0 0 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

構造	化合物番号
 <chem>COc1ccc(cc1)NC(=O)Cc2cc3nc(C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10)nc3cc2C(=O)NCC(=O)O</chem>	84
 <chem>COc1ccc(cc1)NC(=O)Cc2cc3nc(C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10)nc3cc2C(=O)NCC(=O)O</chem>	85
 <chem>COc1ccc(cc1)NC(=O)Cc2cc3nc(C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10)nc3cc2C(=O)NCC(=O)O</chem>	86

10

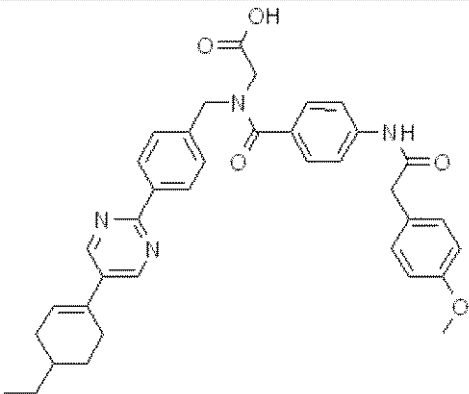
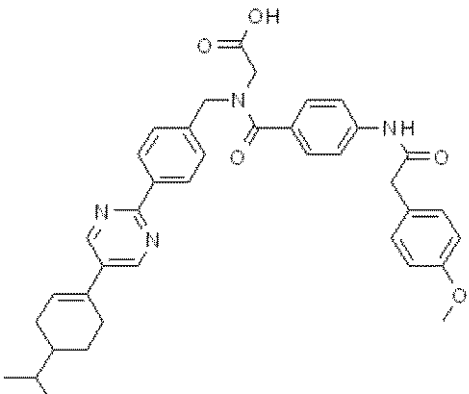
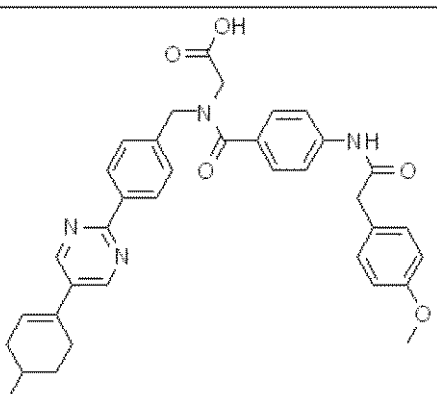
20

30

40

50

【表 3 2】

構造	化合物番号
	87
	88
	89

10

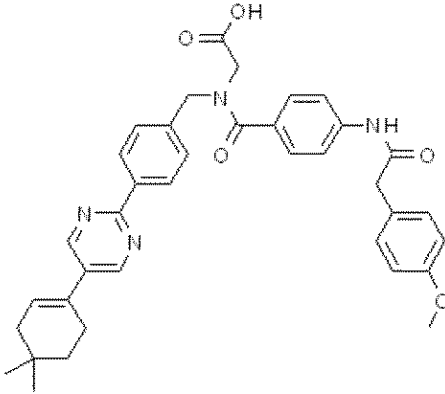
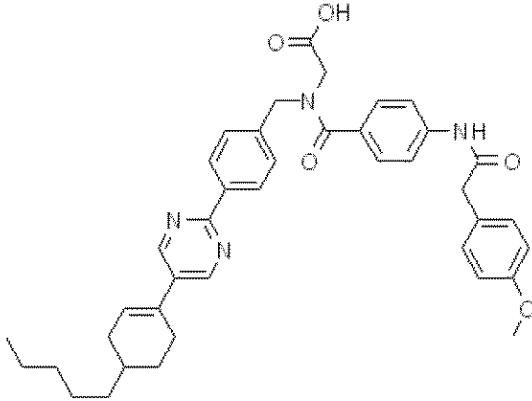
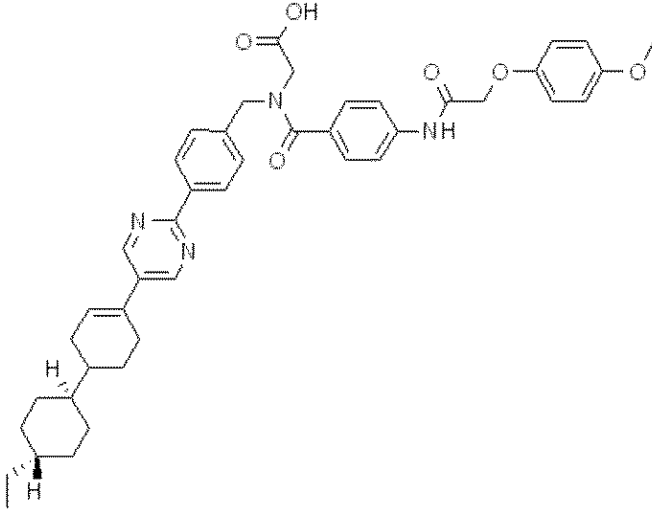
20

30

40

50

【表 3 3】

構造	化合物番号
	90
	91
	92

10

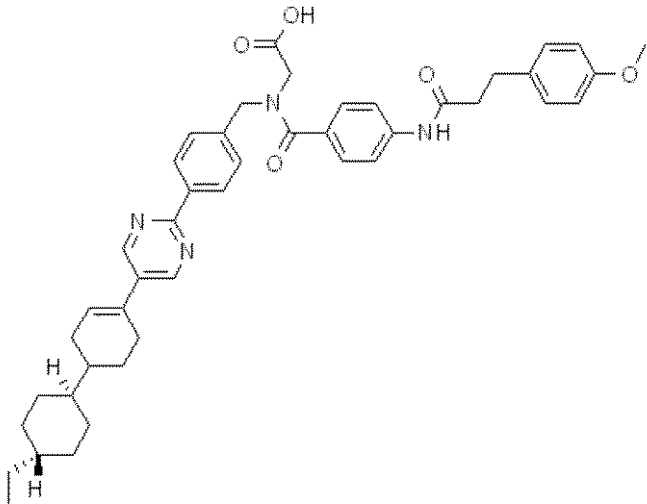
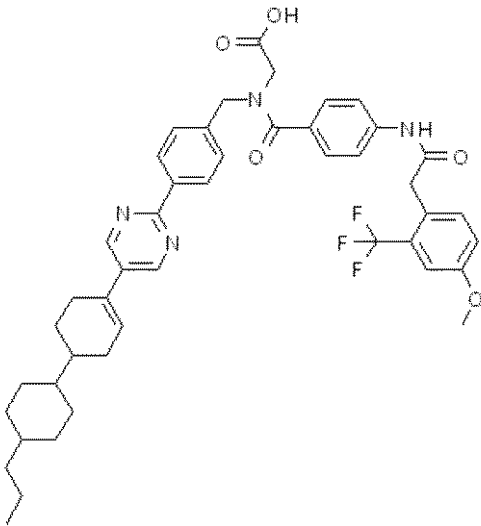
20

30

40

50

【表 3 4】

構造	化合物番号
	93
	94

10

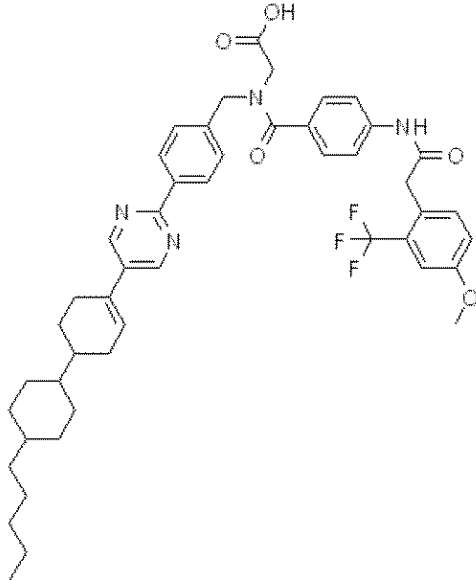
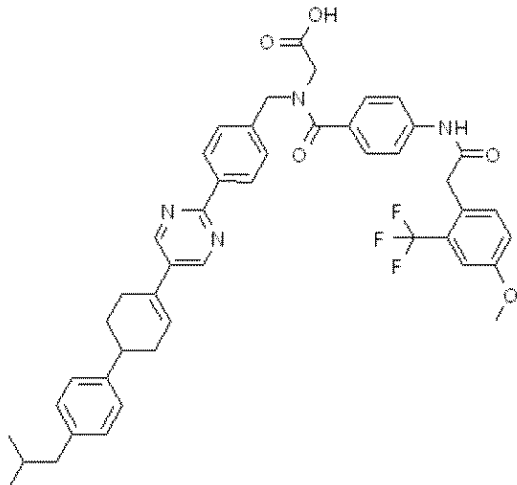
20

30

40

50

【表 3 5】

構造	化合物番号
 Chemical structure of compound 95: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a long alkyl chain (heptyl) and a cyclohexyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethyl group.	95
 Chemical structure of compound 96: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a long alkyl chain (heptyl) and a cyclohexyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethyl group.	96

10

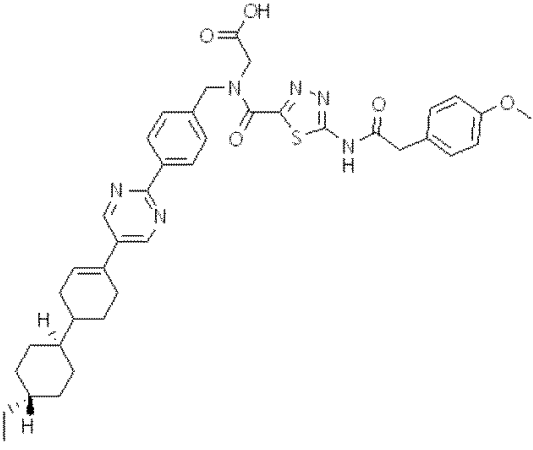
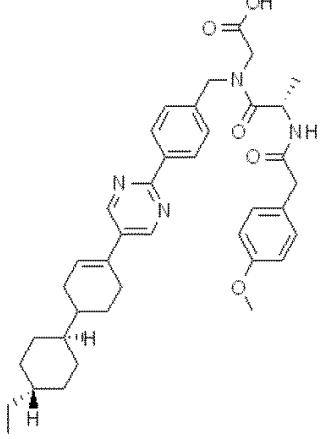
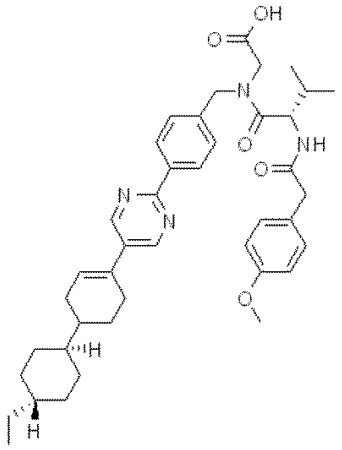
20

30

40

50

【表 3 6】

構造	化合物番号
	97
	98
	99

10

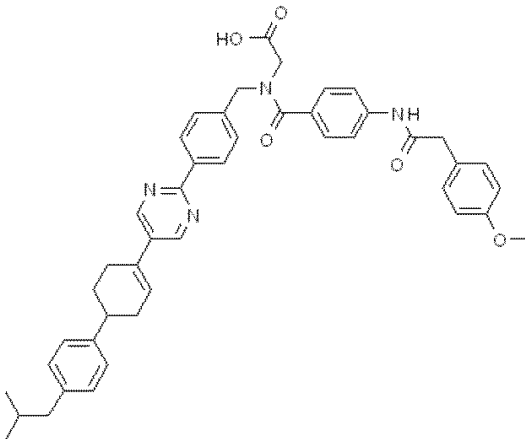
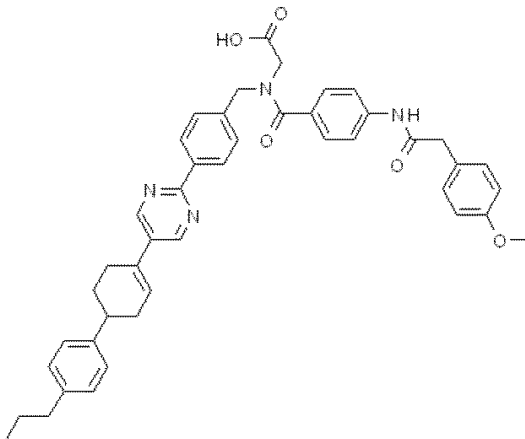
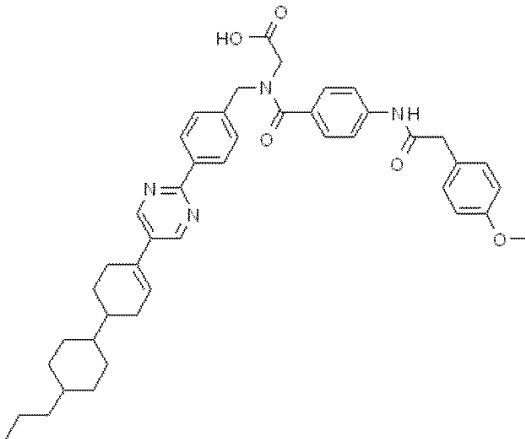
20

30

40

50

【表 3 7】

構造	化合物番号
	100
	101
	102

10

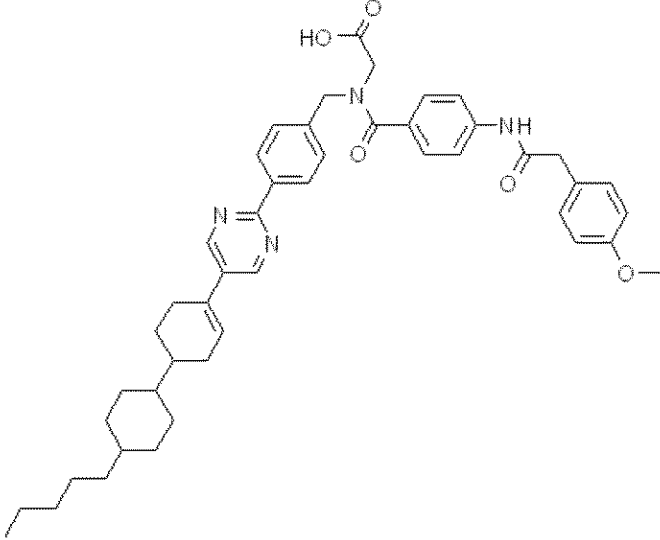
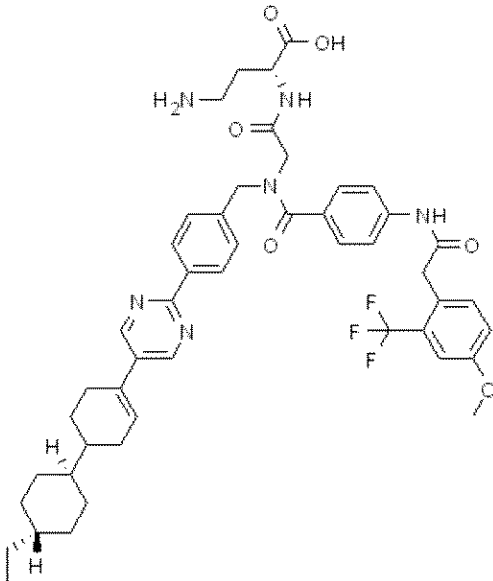
20

30

40

50

【表 3 8】

構造	化合物番号
 Chemical structure of compound 103: A complex molecule featuring a central benzene ring substituted with a carboxylic acid group (-COOH), a benzyl group (-CH2-), and an amide group (-NH-CO-CH2-). The benzyl group is further substituted with a pyrimidine ring, which is linked to a cyclohexyl ring, which is in turn linked to a long alkyl chain (heptyl group).	103
 Chemical structure of compound 104: A complex molecule featuring a central benzene ring substituted with a carboxylic acid group (-COOH), a benzyl group (-CH2-), and an amide group (-NH-CO-CH2-). The benzyl group is further substituted with a pyrimidine ring, which is linked to a cyclohexyl ring, which is in turn linked to a long alkyl chain (heptyl group). The amide group is further substituted with a benzyl group, which is in turn linked to a cyclohexyl ring, which is in turn linked to a long alkyl chain (heptyl group).	104

10

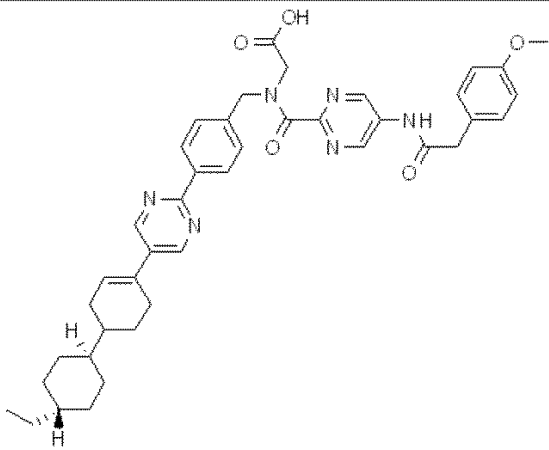
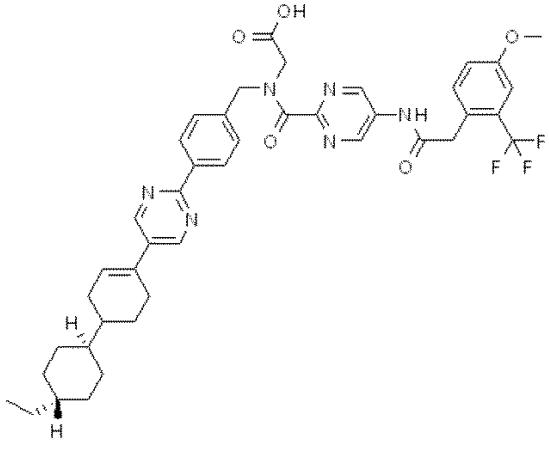
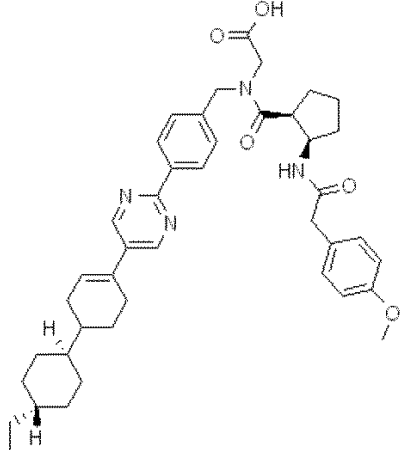
20

30

40

50

【表 3 9】

構造	化合物番号
	105
	106
	107

10

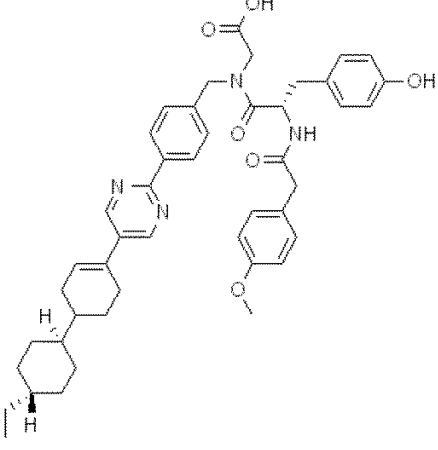
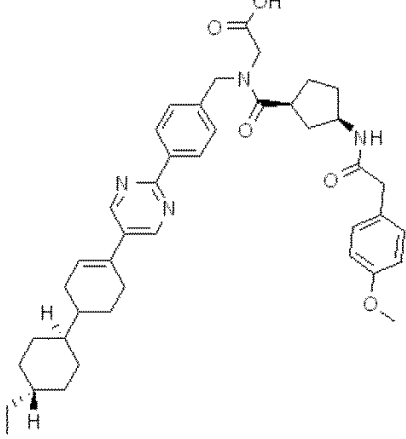
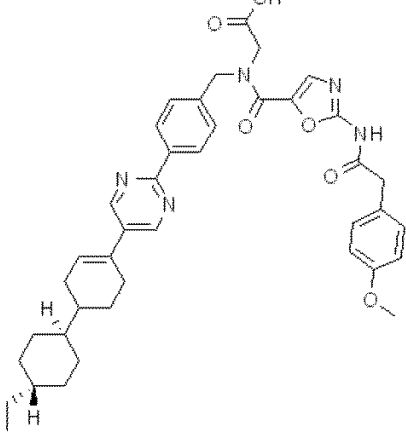
20

30

40

50

【表 40】

構造	化合物番号
	108
	109
	110

【0071】

10

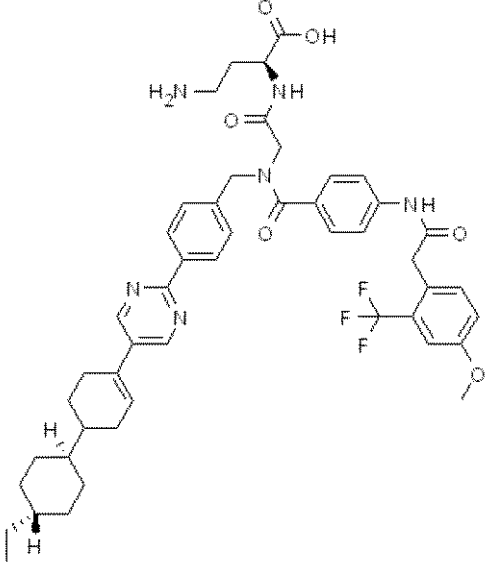
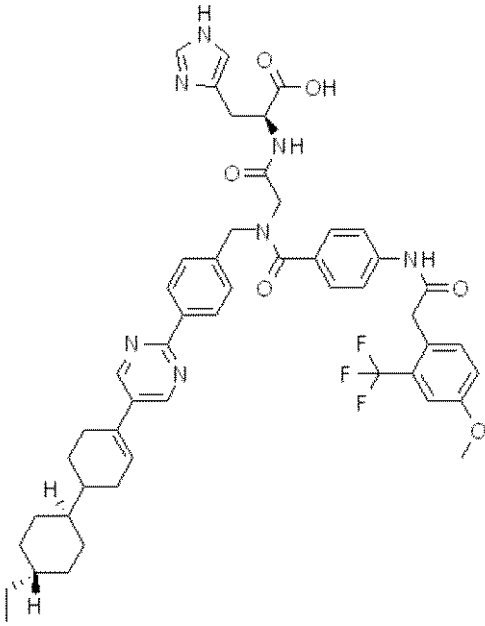
20

30

40

50

【表 4 1】

構造	化合物番号
 Chemical structure of compound 111: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The left side of the core is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethyl group. The right side is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethyl group. The central benzimidazole core is further substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethyl group. The structure includes a carboxylic acid group and a primary amine group.	111
 Chemical structure of compound 112: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The left side of the core is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethyl group. The right side is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethyl group. The central benzimidazole core is further substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethyl group. The structure includes a carboxylic acid group and a primary amine group.	112

10

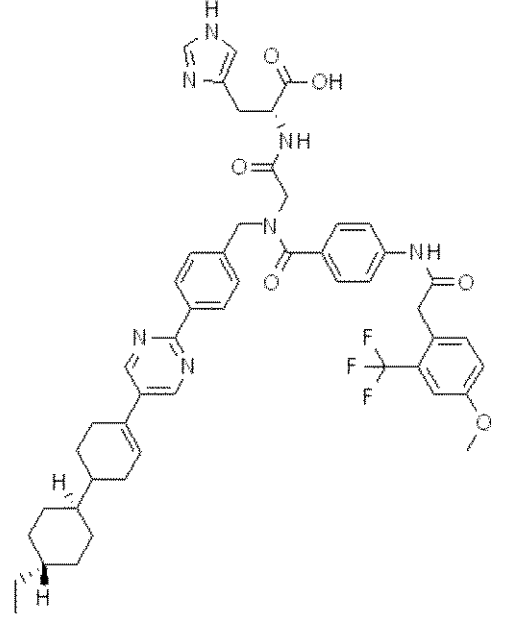
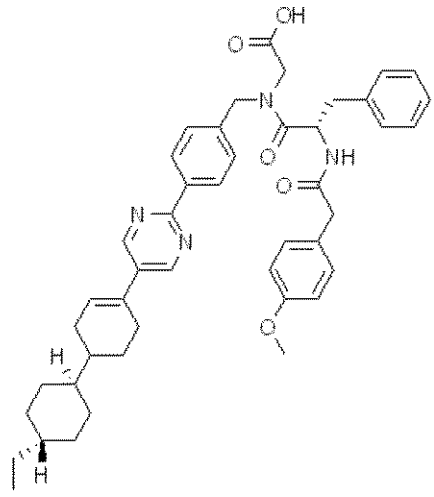
20

30

40

50

【表 4 2】

構造	化合物番号
 Chemical structure of compound 113: A complex molecule featuring a bicyclic system (two fused six-membered rings) connected via a phenyl ring to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is linked to a benzene ring, which is further connected to a chiral center (marked with a wedge bond) bonded to a carboxylic acid group and an amide group. The amide group is part of a larger structure including a benzene ring with a trifluoromethyl group and a methoxy group.	113
 Chemical structure of compound 114: A complex molecule featuring a bicyclic system (two fused six-membered rings) connected via a phenyl ring to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is linked to a benzene ring, which is further connected to a chiral center (marked with a wedge bond) bonded to a carboxylic acid group and an amide group. The amide group is part of a larger structure including a benzene ring with a trifluoromethyl group and a methoxy group.	114

10

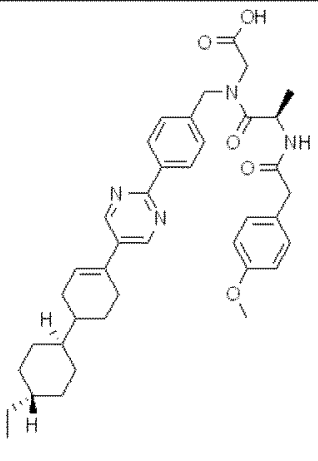
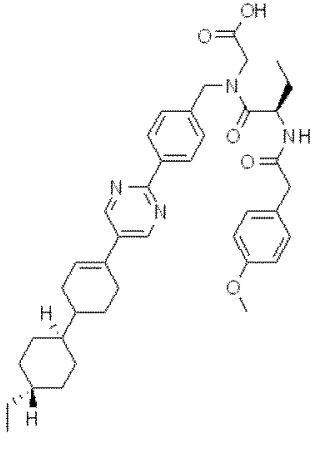
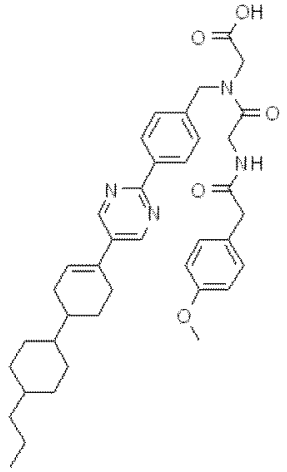
20

30

40

50

【表 4 3】

構造	化合物番号
	115
	116
	117

10

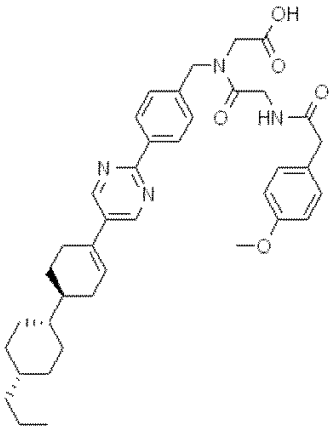
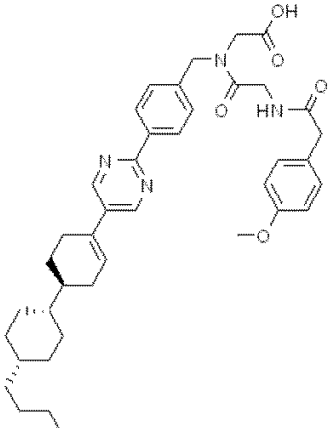
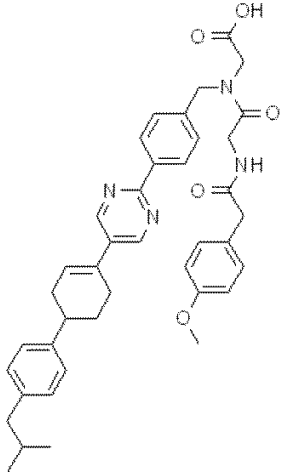
20

30

40

50

【表 4 4】

構造	化合物番号
	118
	119
	120

10

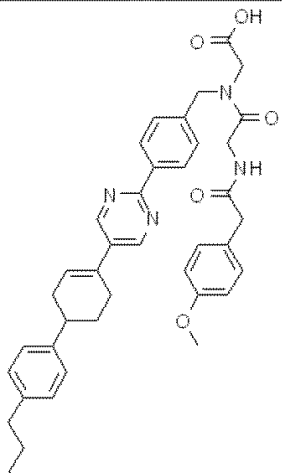
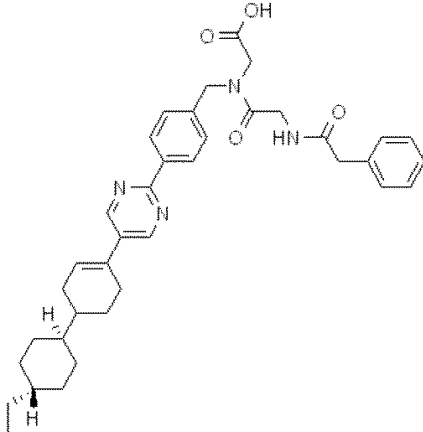
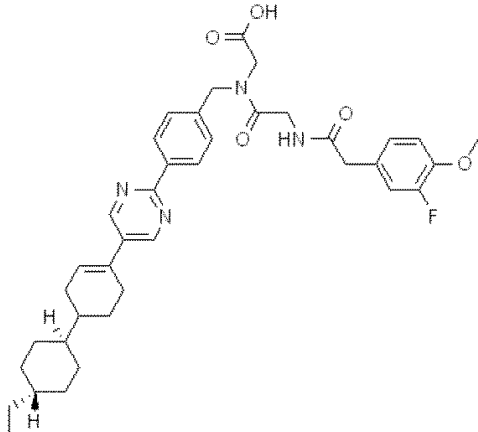
20

30

40

50

【表 4 5】

構造	化合物番号
	121
	122
	123

【 0 0 7 2 】

10

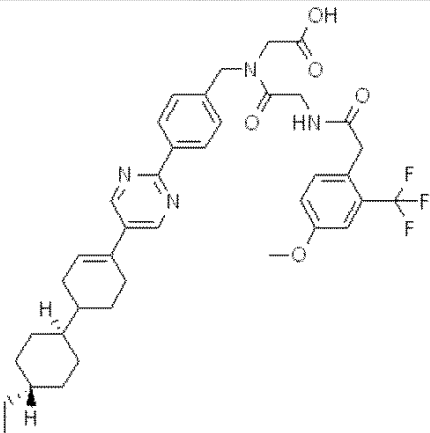
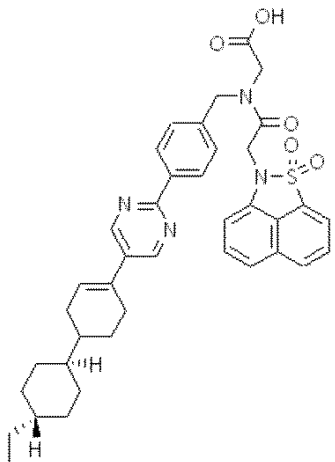
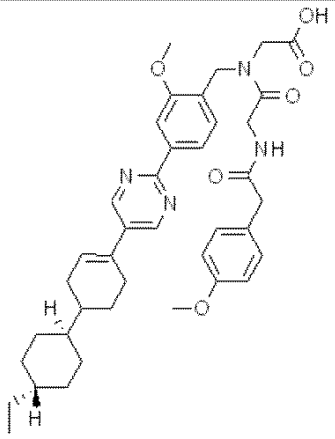
20

30

40

50

【表 4 6】

構造	化合物番号
	124
	125
	126

10

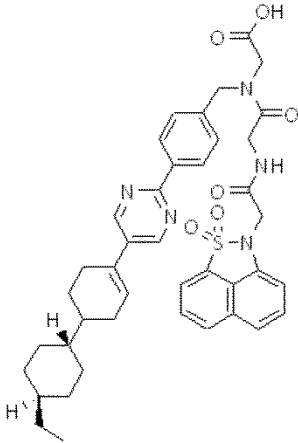
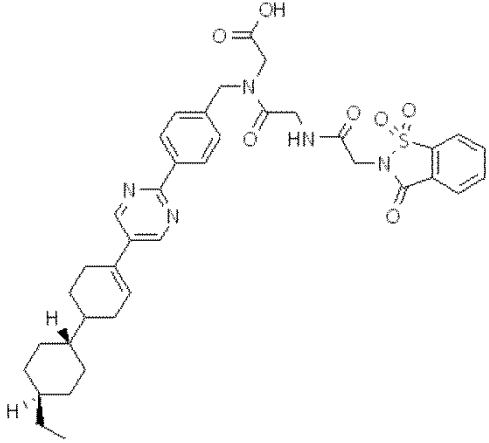
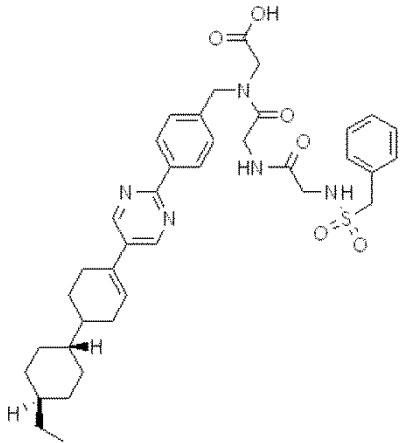
20

30

40

50

【表 4 7】

構造	化合物番号
	127
	128
	129

10

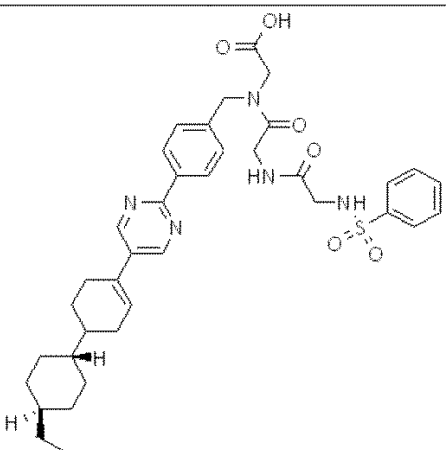
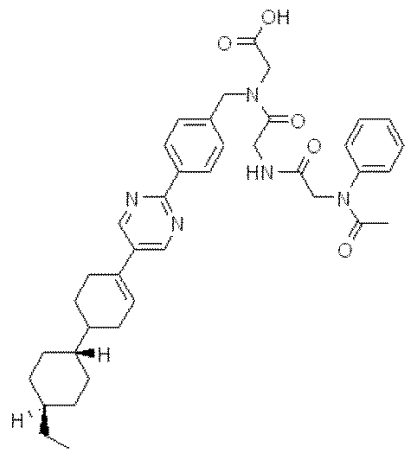
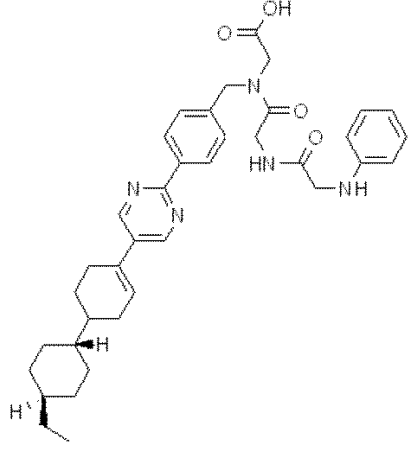
20

30

40

50

【表 4 8】

構造	化合物番号
	130
	131
	132

10

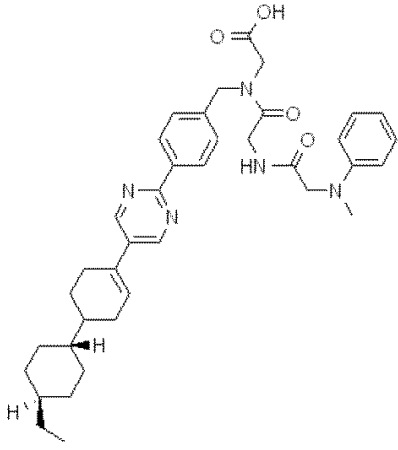
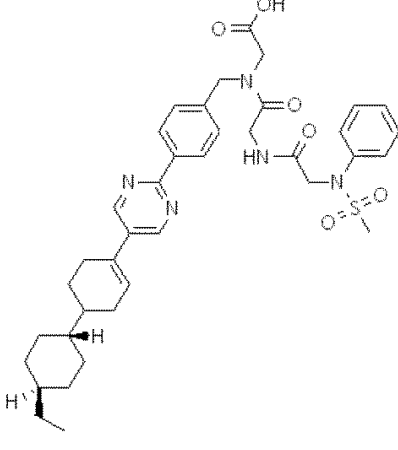
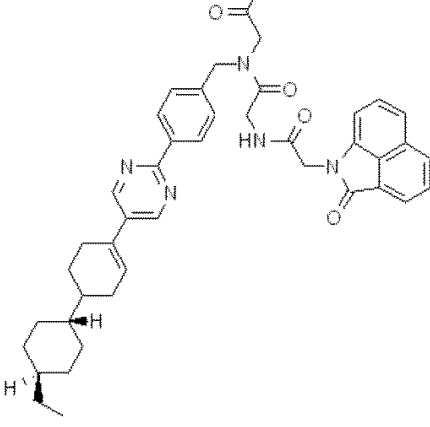
20

30

40

50

【表 4 9】

構造	化合物番号
	133
	134
	135

10

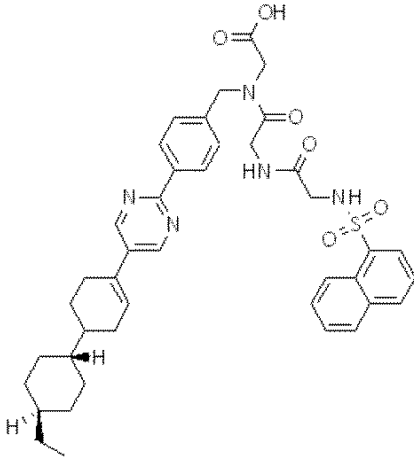
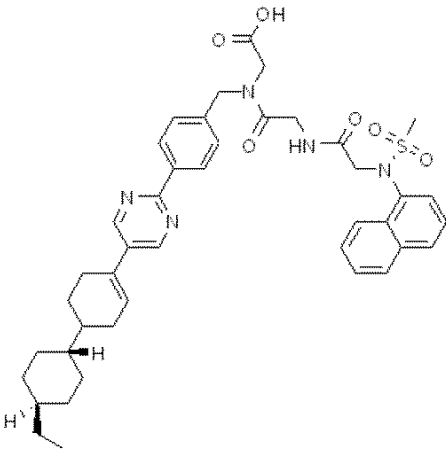
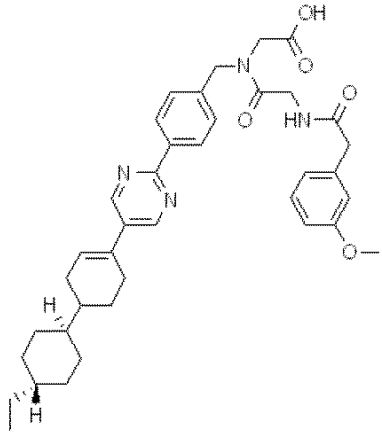
20

30

40

50

【表 5 0】

構造	化合物番号
	136
	137
	138

【 0 0 7 3 】

10

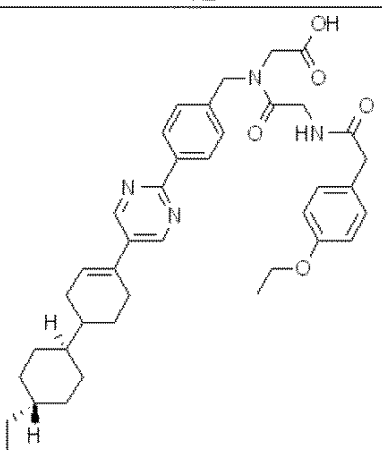
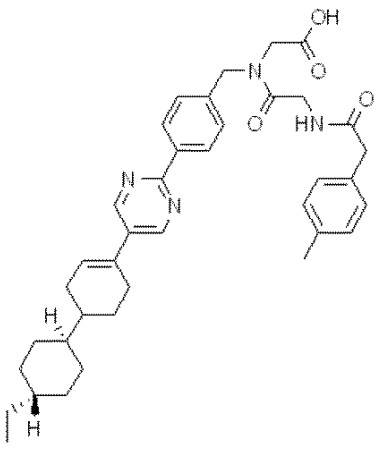
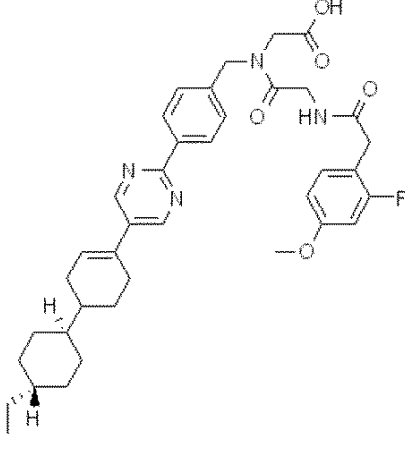
20

30

40

50

【表 5 1】

構造	化合物番号
	139
	140
	141

10

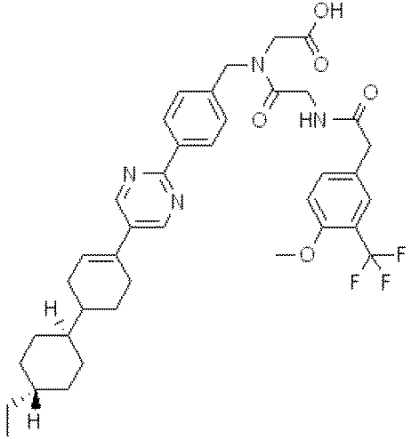
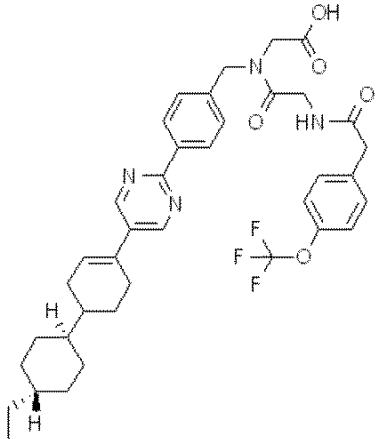
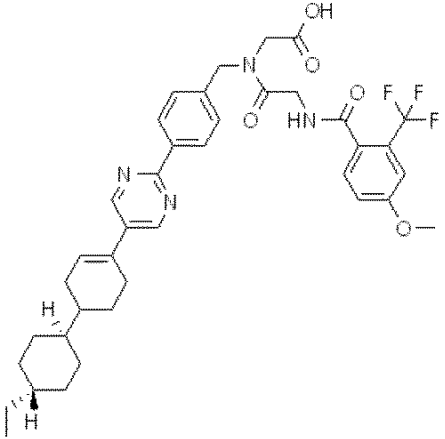
20

30

40

50

【表 5 2】

構造	化合物番号
	142
	143
	144

10

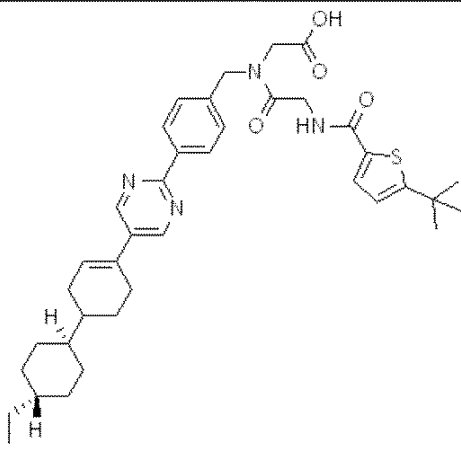
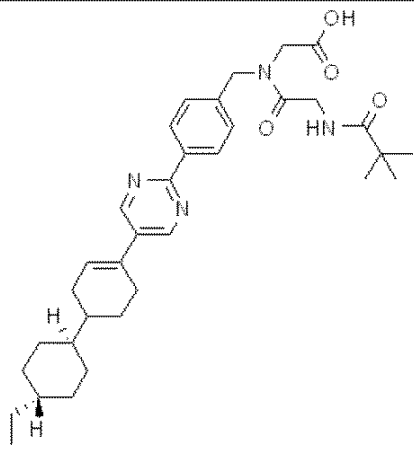
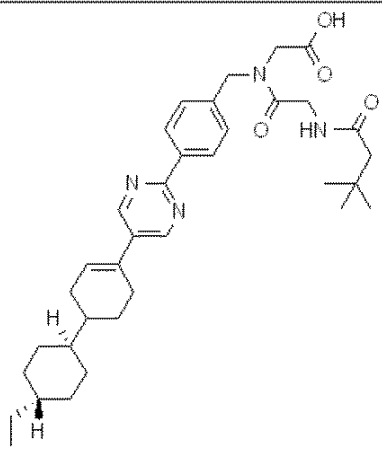
20

30

40

50

【表 5 3】

構造	化合物番号
	145
	146
	147

10

20

30

40

50

【表 5 4】

構造	化合物番号
	148
	149
	150

【表 5 5】

構造	化合物番号
	151
	152

10

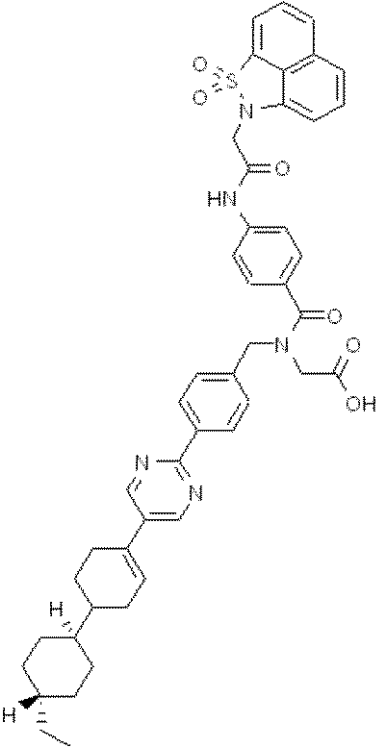
20

30

40

50

【表 5 6】

構造	化合物番号
	153

【0074】

前記の表 1 の化合物番号 1 - 153 は、限定されないが、その水和物、水和物および／または同位体、並びにその薬学的に許容可能な塩を含む。

「塩」としては、当技術分野において周知であるように、カルボン酸、スルホン酸、またはアミンなどの有機化合物のイオンの形態の、対イオンとの組み合わせが挙げられる。例えば、アニオンの形態の酸は、例えばナトリウム、カリウムなどの金属カチオンなどのカチオンと、塩を形成することができ； NH_4^+ 、またはテトラメチルアンモニウムなどのテトラアルキルアンモニウム塩などの様々なアミンのカチオン、またはトリメチルスルホニウムなどの他のカチオンと、塩を形成することができる。

【0075】

「薬学的に許容可能な塩」は、ヒトへの使用について承認されている、対イオンから形成される塩であり、一般に非毒性である。

本開示の化合物の酸付加塩としては、例えば、無機酸または有機酸の添加によって合成される塩が挙げられる。無機酸の例としては、限定はされないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、およびリン酸が挙げられる。適切な有機酸としては、限定はされないが、脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸類の有機酸が挙げられ、その代表例としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、β-ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトアル酸、およびガラクトツロン酸が挙げられる。

【0076】

本開示の化合物の塩基付加塩としては、限定はされないが、アルカリ金属、アルカリ土類金属、および遷移金属塩、例えば、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、および亜鉛塩などの添加によって合成される塩が挙げられる。代表的な塩基付加塩としてはまた、例えば、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N-メチルグルカミン)、およびプロカインなどの、有機塩基から合成される塩が挙げられる。

【0077】

「水和物」は、組成物中に水分子と共に存在する化合物である。組成物としては、一水和物、または二水和物などの、化学量論量の水を含むことができ、あるいは、不規則な量の水を含むことができる。本明細書で用いられる用語「水和物」は、固体形態をいう（すなわち、水溶液中の化合物は、水和されうるが、本明細書で用いられる用語としての水和物ではない）。

【0078】

「溶媒和物」は、水が水以外の溶媒で置き換えられていること以外は、同様の組成物である。例えば、メタノールまたはエタノールは「アルコール」を形成することができ、これもまた化学量論量または非化学量論量でありうる。本明細書で用いられる用語「溶媒和物」は、固体の形態をいう（すなわち、溶媒溶液中の化合物は、溶媒和されうるが、本明細書で用いられる用語としての溶媒和物ではない）。

【0079】

用語「同位体」は、同じ数のプロトンと中子数を有するが、異なる数の中性子を有する原子をいい、式(I)の化合物の同位体としては、1つ以上の原子がその原子の同位体で置き換えられた任意の化合物が挙げられる。例えば、炭素12は、炭素の最も一般的な形態であるが、6個のプロトンおよび6個の中子数を有し、一方で炭素13は、6個のプロトンおよび7個の中子数を有し、炭素14は、6個のプロトンおよび8個の中子数を有する。水素は2つの安定な同位体、重水素（1つのプロトンおよび1つの中性子）およびトリチウム（1つのプロトンおよび2つの中性子）を有する。フッ素は多くの同位体を有するが、フッ素19が最も長寿命である。そのため、式(I)の構造を有する化合物の同位体としては、限定はされないが、1つ以上の炭素12原子が、炭素13および／または14原子で置き換えられた式(I)の化合物、1つ以上の水素原子が重水素および／またはトリチウムで置き換えられた式(I)の化合物、および／または1つ以上のフッ素原子がフッ素19で置き換えられた式(I)の化合物が挙げられる。

【0080】

「立体異性体」は、特定の立体化学または異性体形態が具体的に明示されていない限り、化合物のすべてのキラリ、エナンチオマー、ジアステレオマー、および／またはラセミ体を含む。本発明の化合物は、記載から明らかなように、例えば、98%、99%、99.5%、または99.9%の重量純度への濃縮など、任意の濃縮度において、任意のまたは全ての不斉原子について濃縮または分解された光学異性体を含む。ラセミ、エナンチオマー、およびジアステレオマー混合物、並びに個々の光学異性体のいずれも、それらのエナンチオマーまたはジアステレオマー対を実質的に含まないように合成することができ、これらは全て、本発明のいくつかの実施態様の範囲内である。

【0081】

純粋なエナンチオマーは特定の方向に平面偏光を回転させるため、エナンチオマーは特に光学異性体と称される。光が時計回りに回転するとき、そのエナンチオマーは「(+)」または右旋性の「d」と表示され、その対応物は光を左回りに回転させ、「(-)」または左旋性の「l」と表示される。いくつかの立体中心において異なるが、その他の点においては同じである立体異性体は、鏡像ではなく、そのためそれらはエナンチオマーではない。その代わり、それらはジアステレオマーと称される。ジアステレオマーはエナンチオマーではない任意の立体異性体である。

【0082】

用語「ラセミ体」および「ラセミ混合物」は、しばしば同義で用いられる。ラセミ体は

10

20

30

40

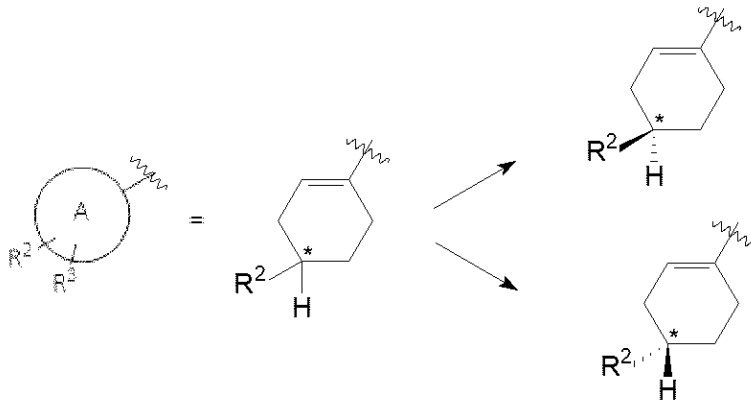
50

2つのエナンチオマーの等量混合物である。ラセミ体は、光学活性ではない（すなわち、その構成成分であるエナンチオマーが互いに打ち消しあうため、いずれの方向にも平面偏光を回転させない）ため、「(±)」と表示される。

【0083】

いくつかの代表的な実施態様において、式(I)の「A」基は、以下の構造：

【化16】



10

【式中、アスタリスク(*)はキラル炭素を表す。】

を有する。

20

【0084】

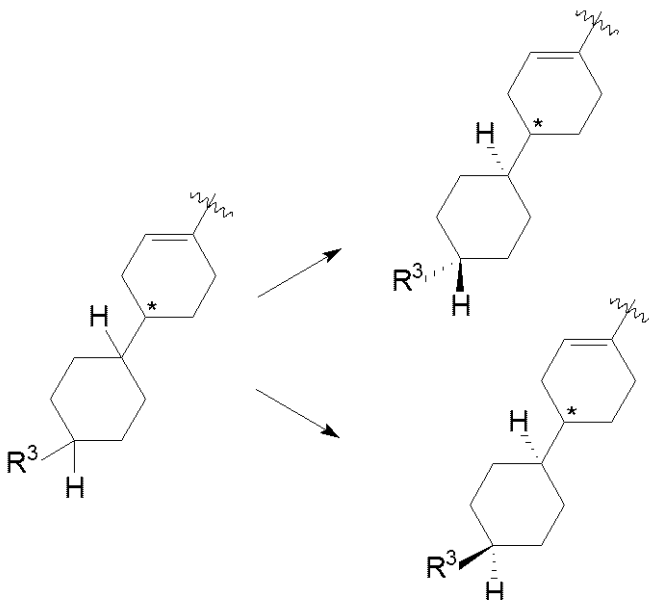
前記の開示は単一のキラル中心における立体配置を表すが、多くのキラル中心の存在により、立体異性体の多くの組み合わせが可能になること（例えば、2つのキラル中心は、4つの可能な配座を生じることなど）が理解されるべきである。前記の式(I)～(XII)のいずれか1つで示される構造を有する化合物は、任意の純度の程度において、任意のおよび全てのエナンチオマーおよび／またはジアステレオマー形態などの、1つ以上のキラル中心の存在によって生じるすべての立体異性体、並びにそのラセミ混合物を含むことが意図される。

【0085】

さらに代表的な実施態様において、R²は、以下に記載されるように、R³で置換されたシクロヘキシルである。この実施態様において、表示される水素原子は、シスまたはトランス配置で存在することができる：

30

【化17】



40

50

そのため、前記の式 (I) ~ (XII) のいずれか 1 つで示される構造を有する化合物はまた、前記のシスおよび／またはトランス異性体などの、幾何異性に関する立体異性体を含むことが意図される。

【0086】

プロドラッグは、患者に投与されて、そこで酵素などの患者の体内の生化学物質の作用によって、インビボで物質が活性な医薬成分に変換されることができるといえる物質であることもまた理解されるべきである。プロドラッグの例としては、ヒトおよび他の哺乳動物の血流において存在する内在性エステラーゼによって加水分解されうる、カルボン酸基のエステルが挙げられる。本発明のある実施態様において、患者に投与されて、そこで酵素などの患者の体内の生化学反応の作用によって、インビボで物質が式 (I) ~ (XII) のうちいずれか 1 つの構造を有する化合物、または表 1 の化合物に変換される、物質が提供される。

10

【0087】

ある実施態様において、式 (I) ~ (XII) の化合物、表 1 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤との組み合わせで含む、医薬組成物が提供される。

【0088】

本明細書で用いられる、GLP-1 受容体を「調節する」化合物とは、当該化合物が直接的に、またはアロステリック相互作用によってのいずれかで、受容体と相互作用し、それによって調節する GLP-1 受容体を活性化し、増強し、および／または刺激することを意味する。

20

【0089】

ある実施態様において、本発明は、高親和性および選択性で、アゴニスト様式で、またはアクティベーターもしくは増強物質として、GLP-1 受容体を調節する化合物を含む。ある実施態様において、本発明の化合物は GLP-1 受容体の正のアロステリックモジュレーターとして働く。

【0090】

ある実施態様において、本発明は、本発明の化合物（すなわち、アゴニスト）によって、GLP-1 受容体を刺激する方法を提供する。当該発明は、本発明の化合物の適切な濃度で、受容体に接触させて、受容体の活性化をもたらすことに関する。接触は、例えば、規制当局の承認申請に関連する実験を行っている本発明の化合物の GLP-1 受容体活性化活性を決定するアッセイを行う際に、インビトロで生じうる。

30

【0091】

ある実施態様において、GLP-1 受容体を調節する方法はまた、インビボで、すなわち、ヒト患者または試験動物などの哺乳動物の生体内で生じうる。本発明の化合物は、前記の経路の 1 つ（例えば、経口）によって、生物に供給されうる、または身体組織内に局所的に提供されうる。本発明の化合物の存在下で、受容体の活性化が生じ、その効果を研究することができる。

【0092】

ある実施態様において、有効量の本発明の化合物、またはそれを含む医薬組成物を、受容体と接触させることにより、生存している哺乳動物内で GLP-1 受容体が処理される、GLP-1 受容体を調節するための方法が提供される。

40

【0093】

ある実施態様において、対象（例えば、患者）に有益な効果をもたらすのに十分な頻度および期間で、有効量の本発明の化合物を対象に投与することによって、GLP-1 受容体の調節が医学的に適応する対象において、異常状態を治療する方法が提供される。

【0094】

「治療する」または「治療」は、障害もしくは疾患に関連する症状を軽減すること、またはそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化を阻害すること、または疾患もしくは障害を防止または予防することをいう。

50

【0095】

「有効量」は、患者の有益な治療効果を生じるのに十分な分量をいう。例えば、本発明の化合物の「有効量」または「治療上の有効量」は、障害または症状に関連する症状を、全体的にまたは部分的に軽減し、またはそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化を停止もしくは遅延させ、または障害もしくは症状の予防もしくは予防を提供する化合物の分量をいう。特に「治療上の有効量」は、GLP-1活性のモジュレーターとして作用することにより、目的の治療効果を達成するのに必要な用量および期間において、有効な分量をいう。治療上の有効量はまた、本発明の化合物のいずれかの毒性または有害な効果よりも、治療上の有効な効果が上回る量である。例えば、GLP-1受容体の活性化が介在する異常状態の治療の文脈において、治療上の有効量のGLP-1受容体アゴニストは、異常状態を制御し、異常状態の進行を軽減し、または異常状態の症状を緩和するのに十分な分量である。使用される他の薬剤の投与量および製剤は、適用される場合、Physicians' Desk Referenceの最新版に記載され、これは引用によって本明細書に援用される。

10

【0096】

ある実施態様において、対象に有効な効果を提供するのに十分な頻度および期間で、有効量の本発明の化合物を対象に投与することによる、GLP-1受容体の調節が医学的に適応する対象における、異常状態の治療のための方法が提供され、ここで、異常状態としては、I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満、過度な食欲、不十分な満腹感、または代謝障害が挙げられる。ある実施態様において、対象は患者またはヒトである。いくつかの実施態様において、ヒトはI型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満、過度な食欲、不十分な満腹感、および代謝障害から成る群から選択される、疾患または症状を患っている、または発症するリスクがある。ある実施態様において、前記疾患はI型糖尿病、またはII型糖尿病である。

20

【0097】

別の実施態様において、本発明によって提供される治療方法としては、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）および／または非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の治療のために、本発明の化合物を対象（例えば、患者）に投与することが挙げられる。NAFLDは、肝臓脂質のホメオスタシスの乱れによって引き起こされると考えられており、少なくとも一部の患者は、NASHに進行しうる。NAFLDは2型糖尿病におけるインスリン抵抗性に関連し、GLP1はインスリン感受性を向上させ、グルコース代謝を助ける。本発明の化合物は、脂肪酸の酸化の増加、脂質合成の減少、および／または肝臓グルコース代謝の上昇に寄与することによって、この文脈において有用である（例えば、Lee et. al., Diabetes Metab. J. 36:262-267, 2012; Trevaskis et al. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 302: G762-G772, 2012; Kim et al. Korean J. Physiol. Pharmacol. 18: 333-339, 2014を参照されたい; 並びに、第II相試験におけるリラグルチドの結果についてのArmstrong et. al., Journal of Hepatology 62: S187-S212, 2015を参照されたい）。

30

【0098】

ある実施態様において、GLP-1受容体の調節が医学的に適応する障害または異常状態の治療に適応する医薬の製造のための、本発明の化合物の使用方法が提供される。

40

【0099】

ある実施態様において、本発明は、本明細書でさらに完全に説明される本発明の化合物などの、いくつかの化合物の合成方法を提供する。他のいくつかの実施態様において、本発明は、本明細書で説明される合成方法などに関連する、いくつかの中間体化合物を提供する。

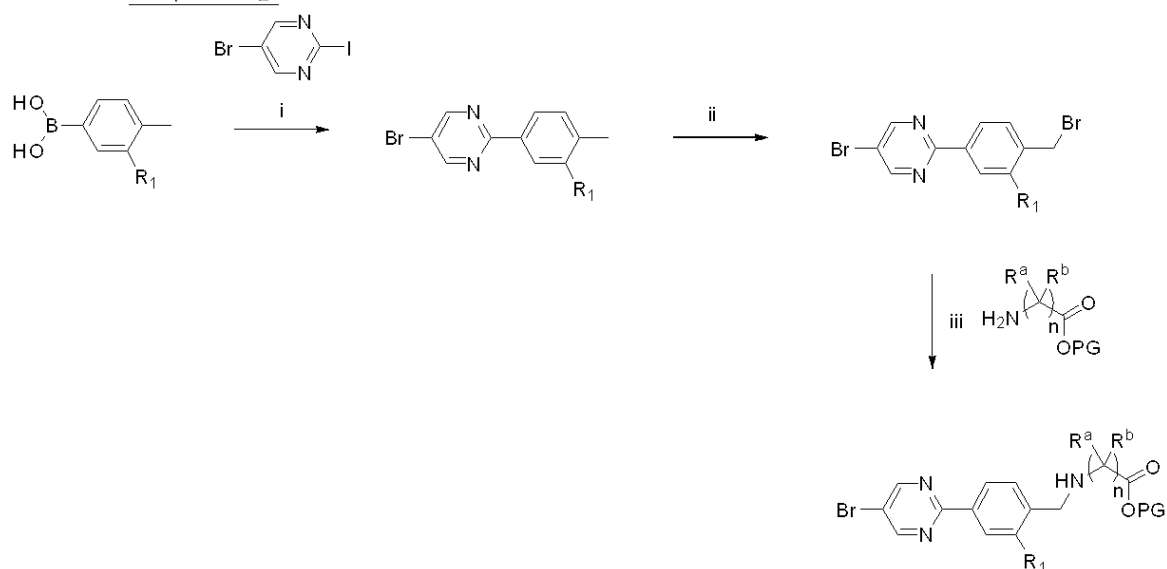
【0100】

本発明の化合物は、以下のスキーム1～20に記載される、一般的な合成方法などの、当業者に既知の標準的な合成技術を用いて合成することができる。

50

【化 18】

スキーム 1



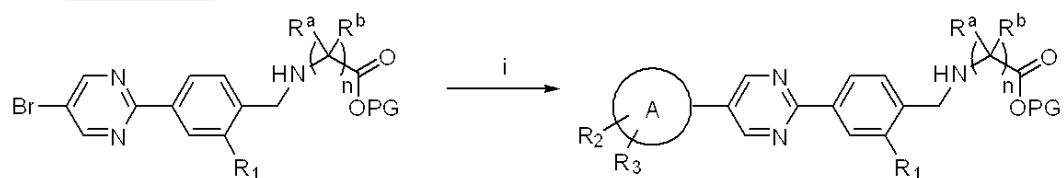
10

試薬: PG は保護基であり、(i) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, Na_2CO_3 または NaHCO_3 , ジオキサン, 水; (ii) NBS , AIBN , CHCl_3 ; (iii) DIEA , THF .

20

【化 19】

スキーム 2



30

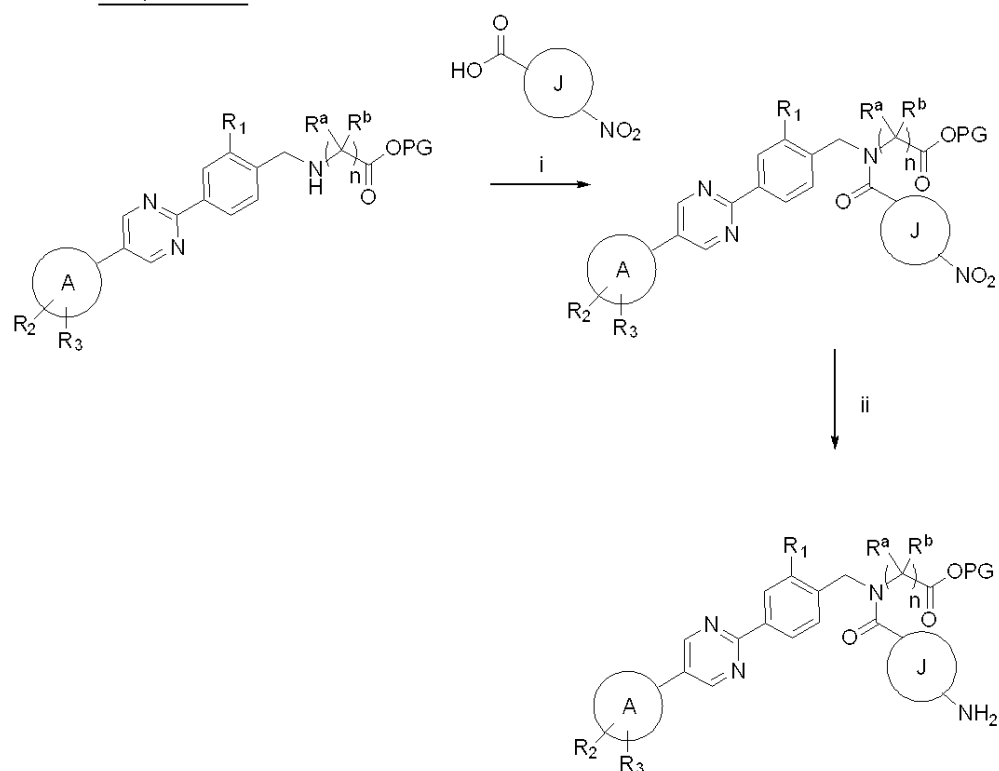
【0101】

40

50

【化 20】

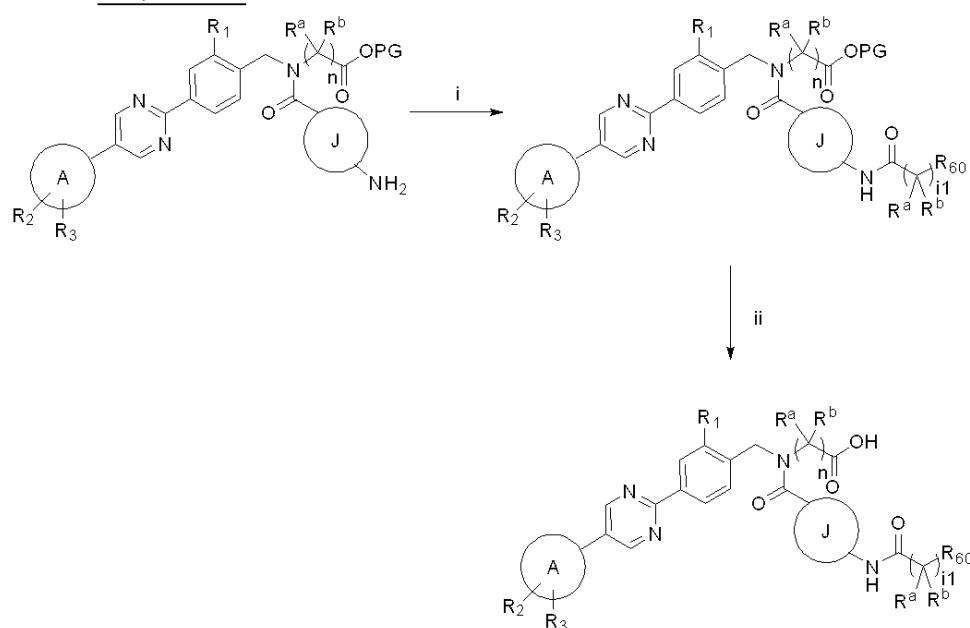
スキーム 3



試薬：PGは保護基であり、(i) HATU、DIEA、DMF；(ii) NH₄Cl、鉄、THF、EtOH、水。

【化 21】

スキーム 4



試薬：PGは保護基であり、(i) 酸によるカップリング：HATU、DIEA、DMF、または酸塩化物によるカップリング：DIEA、DCM；(ii) PGの脱保護：例えばtert-ブチルエステルの脱保護：TFA、DCM。

【0102】

10

20

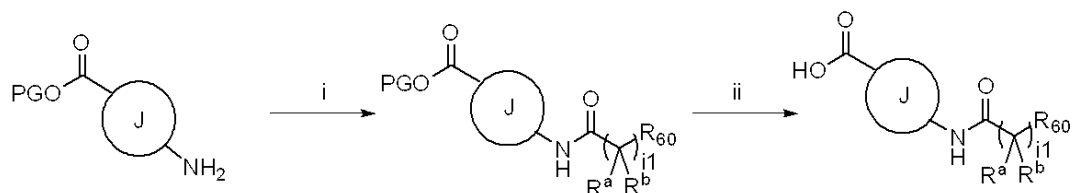
30

40

50

【化 2 2】

スキーム 5

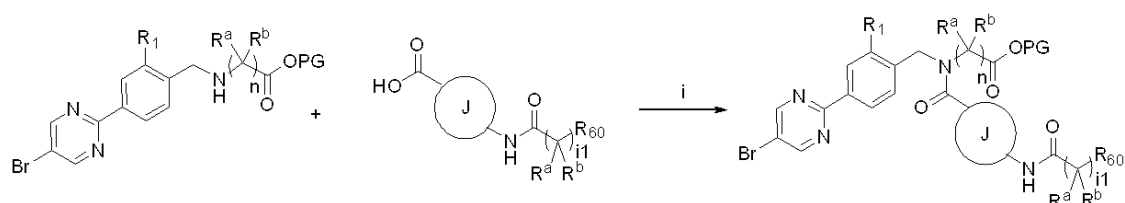


試薬：PGは保護基であり、(i) 酸によるカップリング：HATU、DIEA、DMF、または酸塩化物によるカップリング：DIEA、DCM；(ii) PGの脱保護：例えばtert-ブチルエステルの脱保護：TFA、DCM。

10

【化 2 3】

スキーム 6



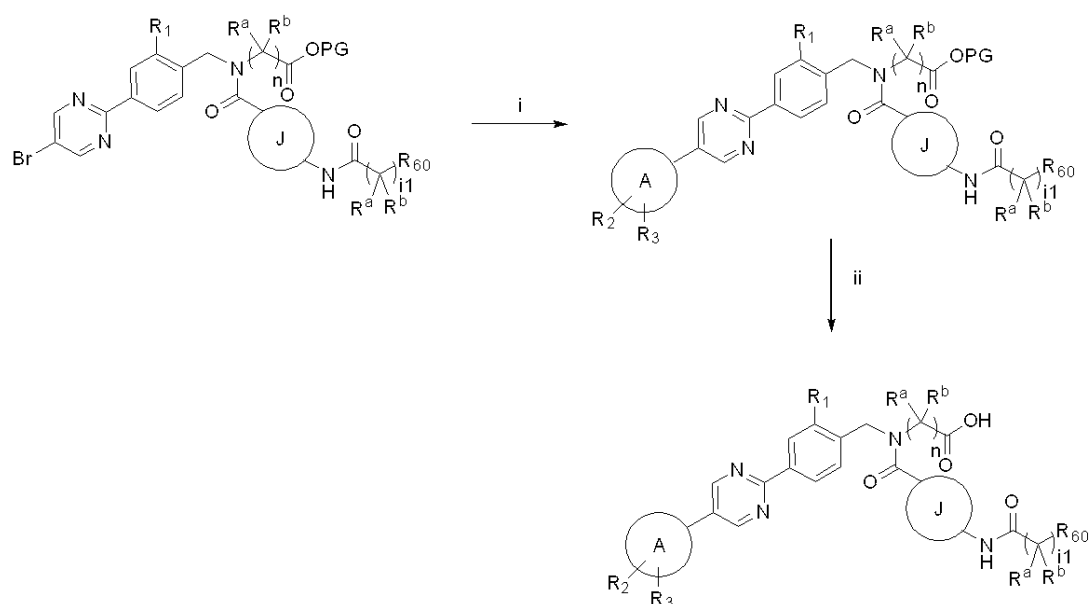
20

試薬：PGは保護基であり、(i) 酸によるカップリング：HATU、DIEA、DMF、または酸塩化物によるカップリング：DIEA、DCM。

【0 1 0 3】

【化 2 4】

スキーム 7



30

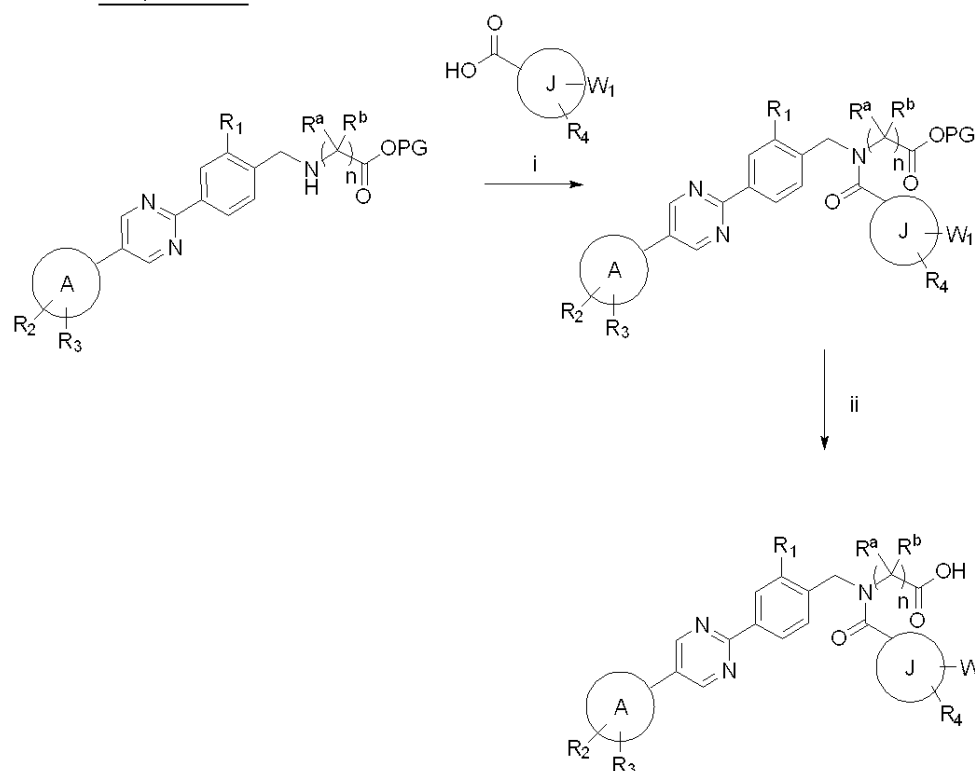
40

試薬：PGは保護基であり、(i) Pd(dppf)Cl₂、Na₂CO₃またはNaHCO₃、ジオキサン、水；(ii) PGの脱保護：例えばtert-ブチルエステルの脱保護：TFA、DCM。

50

【化 2 5】

スキーム 8

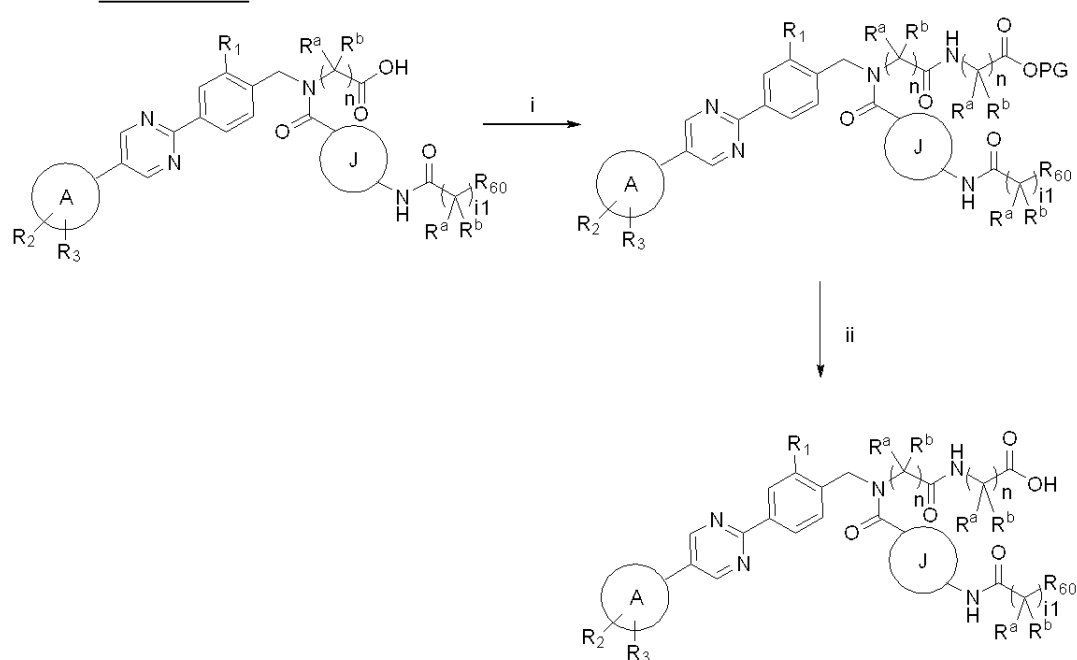


試薬：PGは保護基であり、(i) HATU、DIEA、DMF；(ii) PGの脱保護：
例えばtert-ブチルエステルの脱保護：TFA、DCM。

【0104】

【化 2 6】

スキーム 9



試薬：PGは保護基であり、(i) HATU、DIEA、DMF；(ii) PGの脱保護：
例えばtert-ブチルエステルの脱保護：TFA、DCM。

10

20

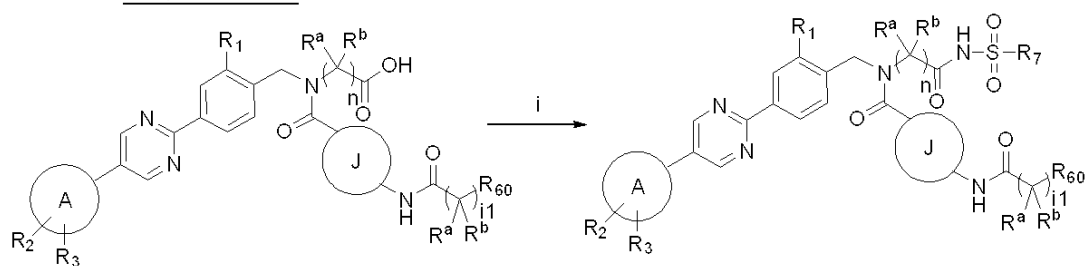
30

40

50

【化 2 7】

スキーム 1 0



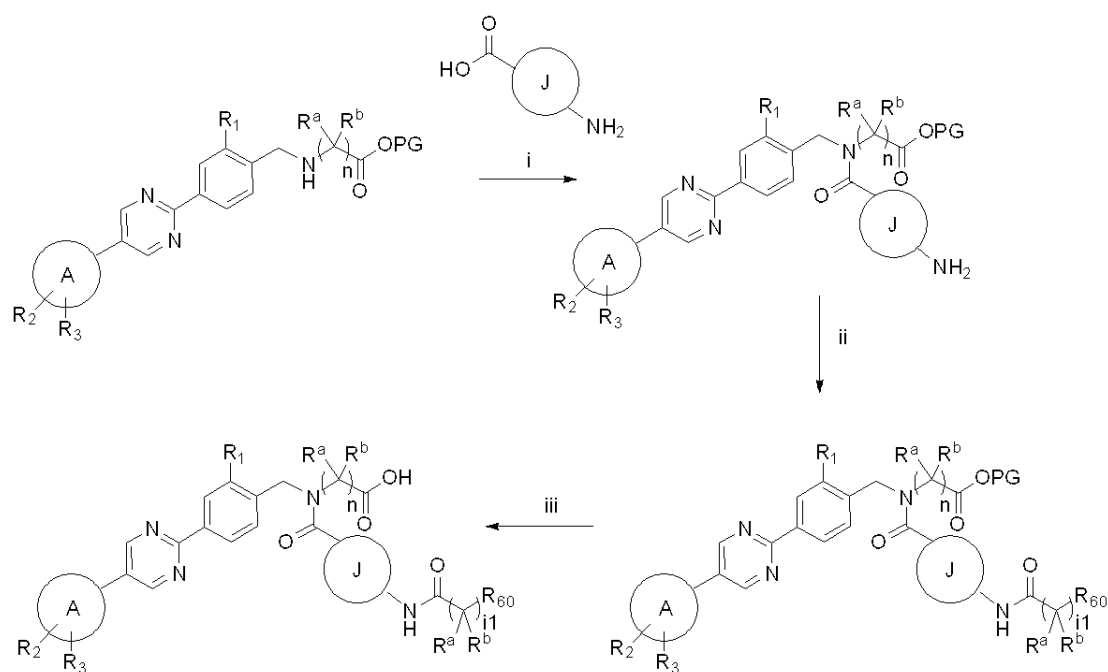
10

試薬：(i) 1, 1'-カルボニルジイミダゾール、メタンスルホンアミド、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン、THF。

【0105】

【化 2 8】

スキーム 1 1



20

30

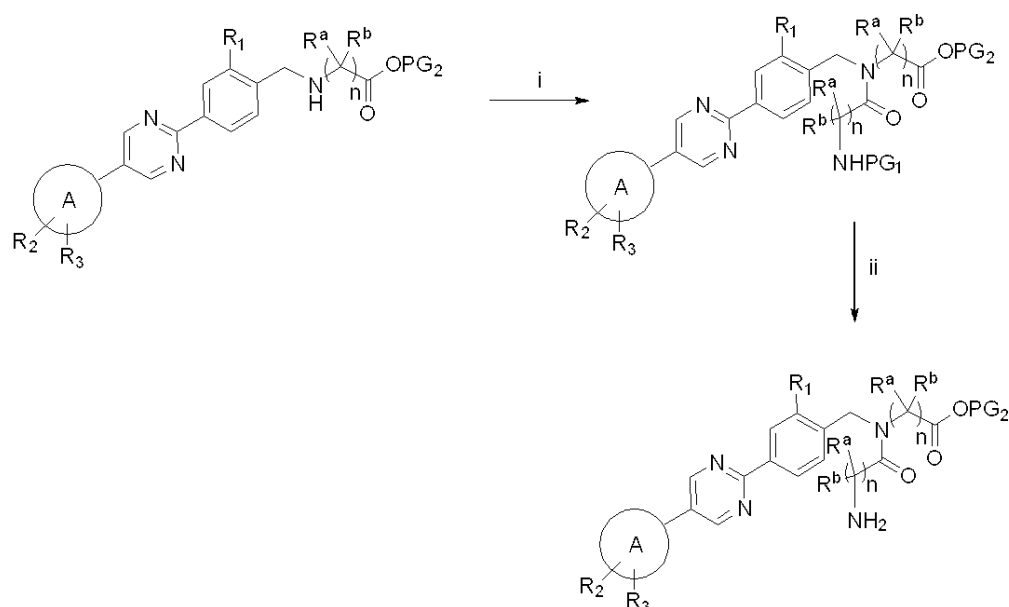
試薬：PGは保護基であり、(i) HATU、DIEA、DMF；(ii) NaH、THF；(iii) PGの脱保護：例えばtert-ブチルエステルの脱保護：TFA、DCM。

40

50

【化 2 9】

スキーム 1 2



10

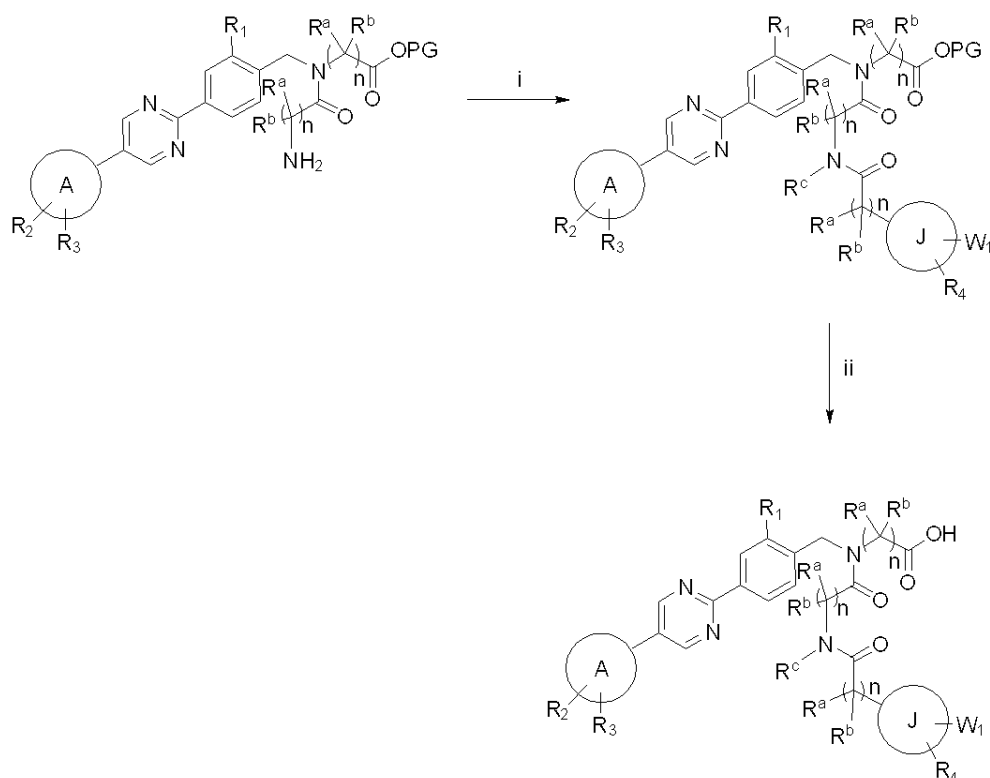
試薬：PG₁およびPG₂は保護基であり、(i) HATU、DIEA、DMF；(ii) PG₁の脱保護：例えばBoc-アミンの脱保護：IPA中の5-6N HCl、DCM。

20

【0106】

【化 3 0】

スキーム 1 3



30

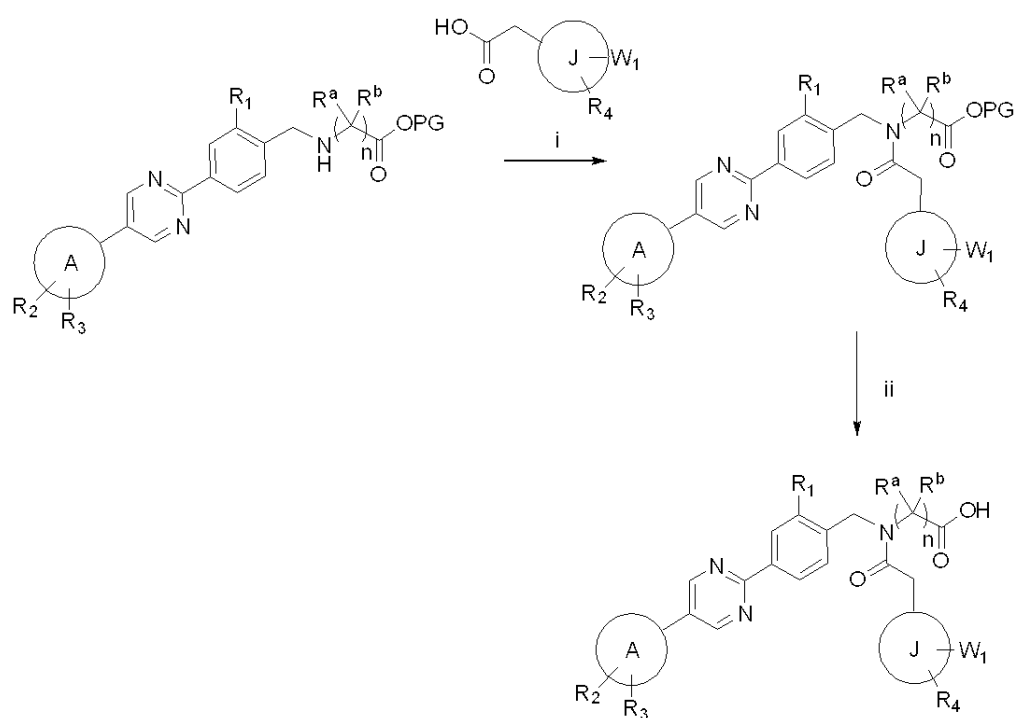
40

試薬：PGは保護基であり、(i) HATU、DIEA、DMF；(ii) PGの脱保護：例えばtert-ブチルエステルの脱保護：TFA、DCM。

50

【化 3 1】

スキーム 1 4

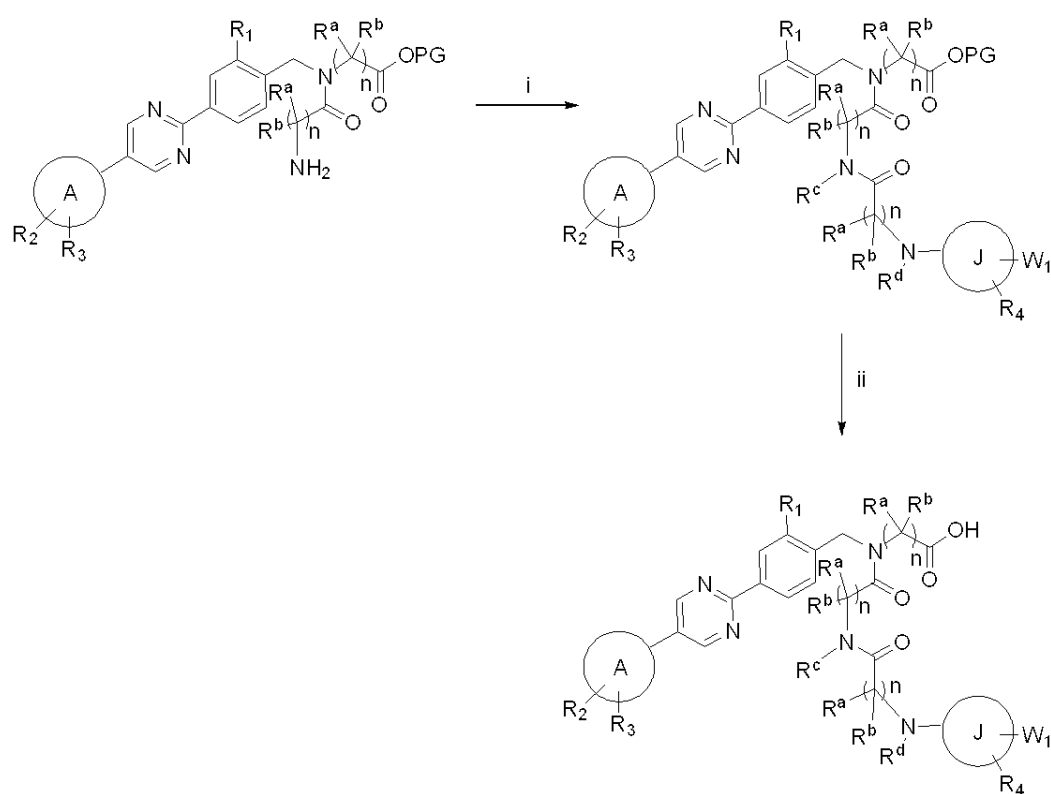


試薬：PGは保護基であり、(i) HATU、DIEA、DMF；(ii) PGの脱保護：例えばtert-ブチルエステルの脱保護：TFA、DCM。

【0107】

【化 3 2】

スキーム 1 5

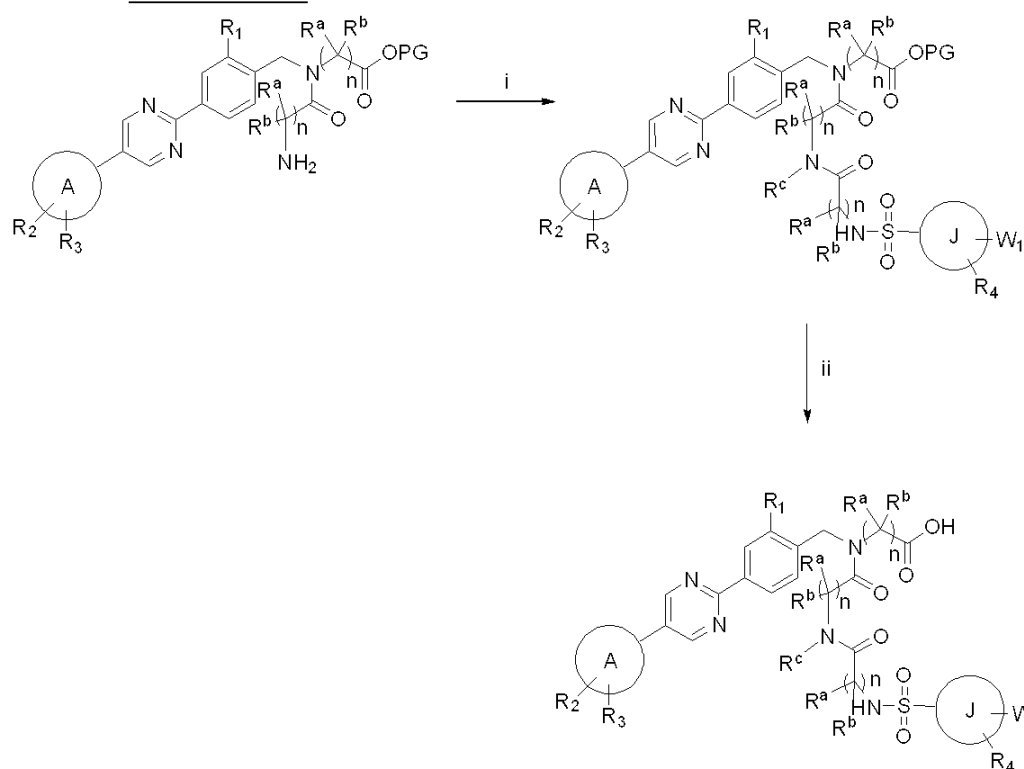


試薬：PGは保護基であり、(i) HATU、DIEA、DMF；(ii) PGの脱保護

：例えば *tert*-ブチルエステルの脱保護：TFA、DCM。

【化33】

スキーム 16



10

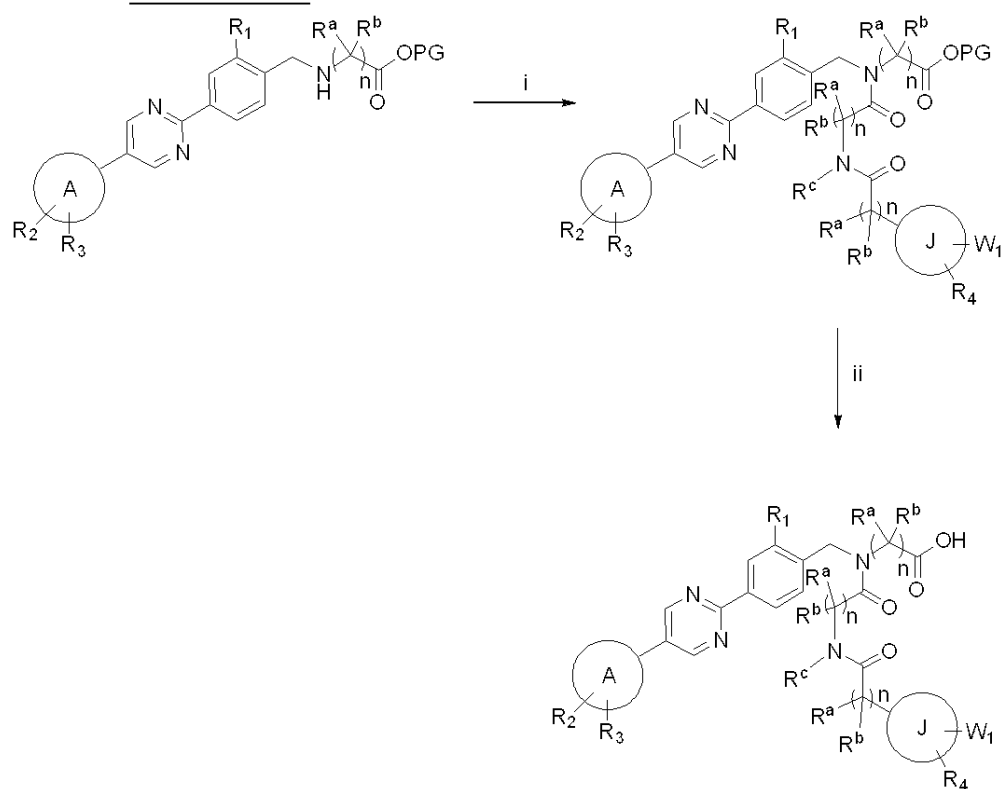
20

試薬：PGは保護基であり、(i) HATU、DIEA、DMF；(ii) PGの脱保護
：例えば *tert*-ブチルエステルの脱保護：TFA、DCM。

【0108】

【化34】

スキーム 17



30

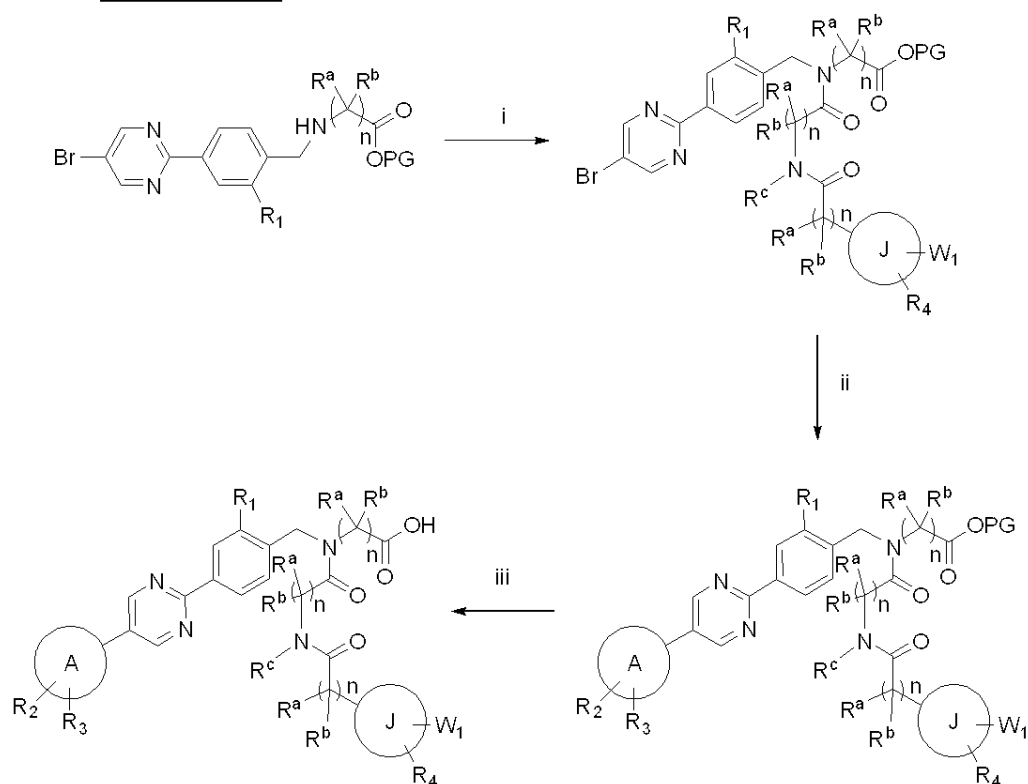
40

50

試薬：PGは保護基であり、(i) HATU、DIEA、DMF；(ii) PGの脱保護：例えばtert-ブチルエステルの脱保護：TFA、DCM。

【化35】

スキーム18

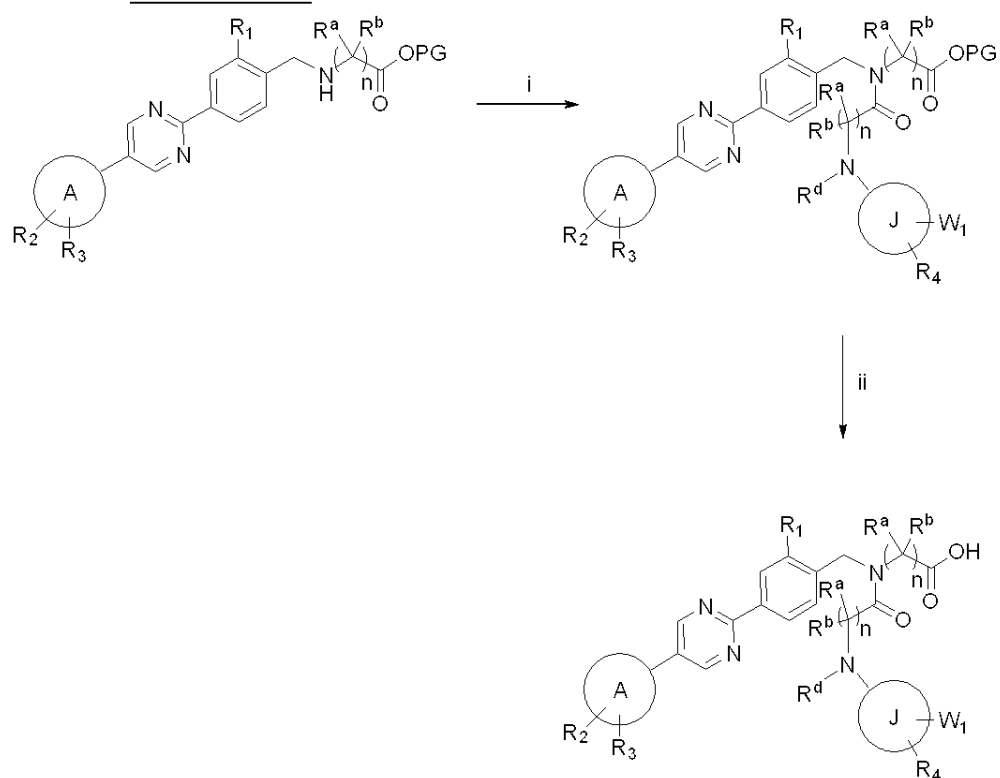


試薬：PGは保護基であり、(i) HATU、DIEA、DMF；(ii) Pd(dppf)Cl₂、Na₂CO₃またはNaHCO₃、ジオキサン、水；(iii) PGの脱保護：例えばtert-ブチルエステルの脱保護：TFA、DCM。

【0109】

【化 3 6】

スキーム 1 9



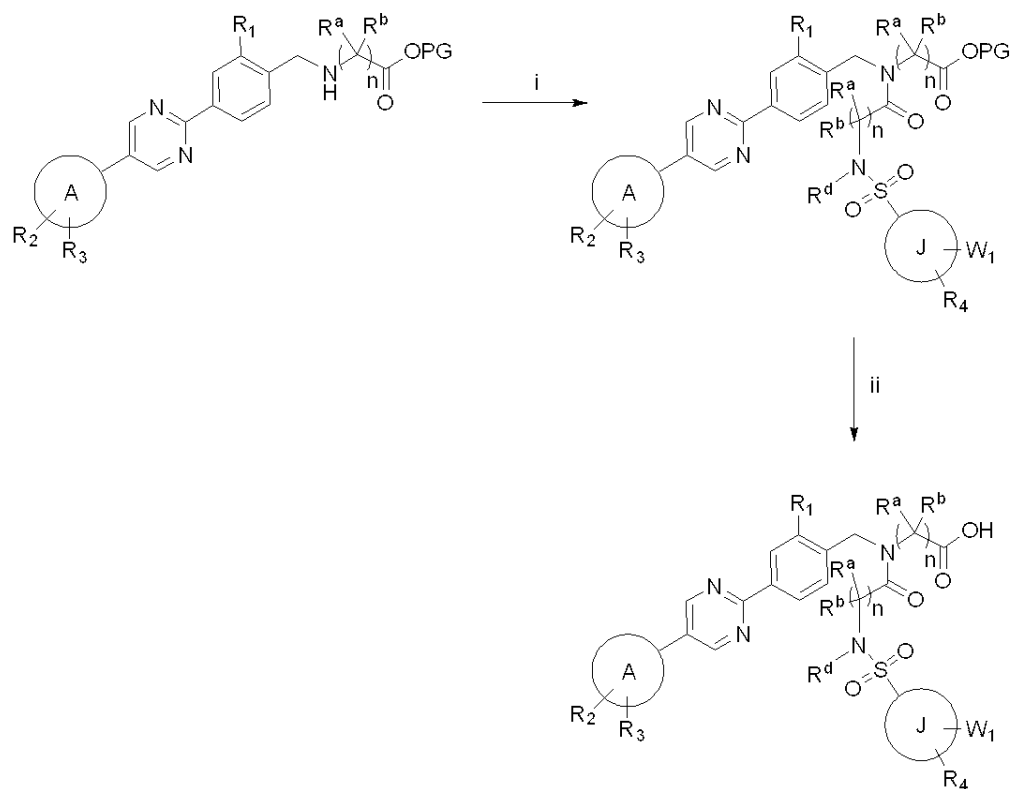
10

20

試薬：PGは保護基であり、(i) HATU、DIEA、DMF；(ii) PGの脱保護：例えばtert-ブチルエステルの脱保護：TFA、DCM。

【化 3 7】

スキーム 2 0



30

40

試薬：PGは保護基であり、(i) HATU、DIEA、DMF；(ii) PGの脱保護

50

：例えば *tert*-ブチルエステルの脱保護：TFA、DCM。

【実施例】

【0110】

化合物合成

NMRスペクトル

^1H NMR (400 MHz) および ^{13}C NMR (100 MHz) は、ジウテロクロロホルム (CDCl_3) またはジメチルスルホキシド (d_6 -DMSO) の溶液中で得た。NMRスペクトルはMestReNova 6.0.3-5604を用いて処理した。

【0111】

LCMSデータ

マスペクトル (LCMS) は、2つのシステムのうちいずれか1つを用いて得た：システム1：Waters X-Bridge C-8、 3.5μ ($50 \times 4.6\text{mm}$) カラムを備えた、Agilent 1100/6110 HPLCシステム、移動相Cとして、5mM酢酸アンモニウムを含む水、および移動相Dとして、5mM酢酸アンモニウムを含むアセトニトリル、 $1\text{mL}/\text{分}$ の流速を用いた。方法1：12分にわたり、20%D (80%C) から95%D、2.8分間、95%D、次いで0.2分間、20%Dで保持。方法2：3分にわたり、20%D (80%C) から95%D、次いで3.8分間、95%D、次いで0.2分間、5%Dで保持。システム2：Waters Xselect CSH C18 3.5μ ($4.6 \times 50\text{mm}$) カラムを備えた、Agilent 1260 LCMS、移動相Aとして、0.1%ギ酸を含む水、および移動相Bとして、0.1%ギ酸を含むアセトニトリルを用いた。方法3：勾配は、 $2.5\text{mL}/\text{分}$ の流速で、13.0分にわたり5-95%移動相Bであり、次いで $4.5\text{mL}/\text{分}$ の流速で、1.0分間にわたり95%で保持した。方法4：勾配は、 $2.5\text{mL}/\text{分}$ の流速で、3.0分にわたり5-95%移動相Bであり、次いで $4.5\text{mL}/\text{分}$ の流速で、0.6分にわたり95%で保持した。

【0112】

反応条件および略称

当該方法において用いられるピリジン、ジクロロメタン (DCM)、テトラヒドロフラン (THF)、およびトルエンは、Aldrich Sure-Seal bottleまたはAcros AcroSeal乾燥溶媒から得て、窒素 (N_2) 下で保管した。全ての反応は磁気攪拌し、温度は外部反応温度である。以下の略称を用いる：テトラヒドロフラン (THF)、酢酸エチル (EA)、トリエチルアミン (TEA)、*N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドヒドロクロライド (EDC)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1*H*-1,2,3-トリアゾロ[4,5-*b*]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HATU)、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (Boc_2O)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)、酢酸 (AcOH)、塩酸 (HCl)、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、*tert*-ブタノール (*t*-BuOH)、水素化ナトリウム (NaH)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド ($\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$)、トリフルオロ酢酸 (TFA)、室温 (RT)、ジクロロメタン (DCM)、イソプロピルアルコール (IPA)、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル) (AIBN)。

【0113】

精製

クロマトグラフィーは、Redisep (Teledyne Isco)、Telos (Kinesis) またはGrace Resolv (Grace Davison Discovery Sciences) シリカゲル (SiO_2) カラムを備えた、Combiflash Rf フラッシュ精製システム (Teledyne Isco) を用いて行った。分取HPLC精製は、1) 移動相Aとして0.1%ギ酸を含む水、および移動相Bとして0.1%ギ酸を含むアセトニトリルを用いた、Agilent Prep-C18、 5μ (

21. 2 x 50 mm) カラム、勾配は7.5分にわたり45-95%移動相B、1分間95%で保持、次いで1.5分にわたり45%に戻し、28 mL/分の流速、または2) 移動相Aとして0.04%トリフルオロ酢酸を含む水、および移動相Bとして0.04%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリルを用いた、Waters X-Bridge C-8、5 μm (19 x 150 mm) カラム、勾配は7分にわたり20-95%移動相B、3分間95%で保持、次いで2分にわたり20%に戻し、28 mL/分の流速のいずれかを備えた、Waters Fractionlynxシステムを用いて行った。画分を254 nmにおけるUV検出によって、または分子量によって回収し、Genevac EZ-2を用いて留去した。

【0114】

一般的手順1. パラジウム触媒カップリング反応

ボロン酸またはボロン酸エステル(1.0~1.3当量)、ハライド(1.0~1.3当量)、重炭酸ナトリウムまたは炭酸ナトリウム十水和物(2.0~2.5当量)の溶液、およびジクロロ[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)またはPd(dppf)Cl₂を、THF、アセトニトリル、またはジオキサン(0.1~0.2 M)および水(0.25~0.50 M)中に合わせた。反応が完了するまで、80~100℃に加熱した。反応液をEAで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。生成物をクロマトグラフィー、分取HPLCで精製し、またはさらに精製を行わず次のステップに進むことができる。

【0115】

一般的手順2. ペプチドカップリングによるアミドの合成

アミン(1.0当量)および塩基(DIEA、TEA、またはNMM)(0~3.0当量)の、DCMまたはDMF(0.08~0.10 M)中の溶液を、適切なカルボン酸(1.0~1.5当量)で処理した。この混合物に、カップリング剤を加えた。カップリング剤は、適宜DMAP(0.01~1当量)と共にHATU(1.05~2.5当量)、HOBt(1.5当量)もしくはDMAP(0.01~1当量)と共にEDC(1.5当量)、HOBt(1.1当量)と共にDCC(1.1当量)、またはDMAP(2.0当量)と共にDCC(1.5当量)でありうる。反応が完了するまで、反応混合物を攪拌した。反応液をEAで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。生成物をクロマトグラフィーで精製した、あるいはさらに精製を行わず次のステップに進むことができる。

【0116】

一般的手順3. メチルまたはエチルエステルの酸への加水分解

エステル(1当量)の、THFまたはジオキサンおよび水中の攪拌溶液に、NaOHまたはLiOH(1~3当量)を加えた。反応混合物を最大60℃で、最大18時間攪拌した。反応混合物をAcOHまたはHClで中性にし、水で希釈するか、または濃縮した。反応混合物を水で希釈した場合、次いでHClを加えて、反応混合物を約2のpHに酸性化した。得られた沈殿を濾過によって単離し、生成物を得て、これはクロマトグラフィー、分取HPLCによって精製し、または精製をせずに用いることができる。あるいは、エステル(1当量)のDCE中の溶液を、80℃で24~72時間、トリメチルスタンナオール(9当量)で処理した。混合物をDCMおよび水で希釈し、相分離器を通過させ、有機層を濃縮して生成物を得て、クロマトグラフィー、分取HPLCによって精製し、または精製を行わずに用いることができる。

【0117】

一般的方法4. tert-ブチルエステルの酸への脱保護、またはBoc-アミンの脱保護

tert-ブチルエステルまたはBoc-アミン(1当量)のDCM(0.06 M)中の溶液を、TFA(0.16~0.33 M)、またはエーテルもしくはジオキサン(10~2当量)中の1~4 N HClで処理した。反応が完了するまで、反応混合物を室温または30℃のいずれかで攪拌した。溶媒を留去し、生成物をクロマトグラフィーまたは分取HPLCで精製した。あるいは、反応が完了するまで、tert-ブチルエステル(1当

10

20

30

40

50

量)の溶液を、室温で、ギ酸(0.03 M)で処理する。反応液をDCMおよび水に分配した。有機層を乾燥させ、濃縮し、遊離酸を得て、これはクロマトグラフィーまたは分取HPLCで精製する。

【0118】

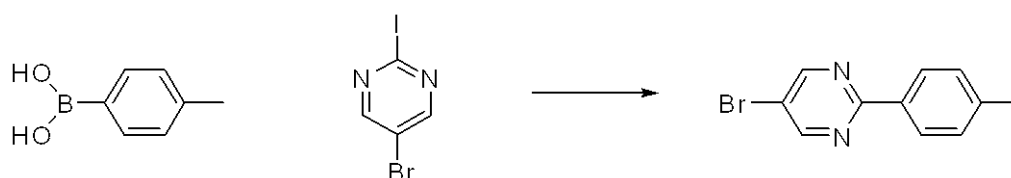
一般的方法5. 酸クロライドを介したアミドの合成

アミン(1当量)および塩基(DIEA、TEA、またはピリジン)(2~3当量)の、DCM(0.06~0.30 M)中の溶液を、適切な酸クロライド(1.0~1.5当量)で処理した。反応が完了するまで、反応混合物を攪拌した。反応液をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。生成物をクロマトグラフィーで精製した。あるいは、粗製反応混合物をさらに精製を行わず、次のステップで用いることができる。

【0119】

5-ブロモ-2-(p-トリル)ピリミジン

【化38】

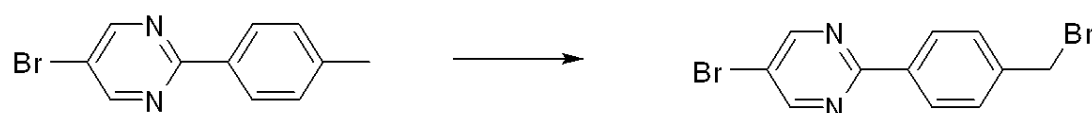


一般的方法1を用いて合成した。p-トリルボロン酸(14.18 g、104 mmol)および5-ブロモ-2-ヨードピリミジン(29.7 g、104 mmol)の、ジオキサン(140 mL)中の攪拌溶液に、炭酸ナトリウム(33.2 g、313 mmol)の水(70 mL)溶液を加えた。混合物を脱気し、次いでPd(dppf)Cl₂(2.289 g、3.13 mmol)で処理し、加熱還流した。16時間後、混合物を冷却し、次いで氷冷水(50 mL)で反応を停止させた。1 M HCl(350 mL)をゆっくりと加え、生成物をEA(2 x 350 mL)で抽出した。有機性抽出物を合わせて、セライトで濾過し、次いで1 M HCl(250 mL)およびブライン(300 mL)で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー(EA/イソヘキサン)によって、15 g(58%)の5-ブロモ-2-(p-トリル)ピリミジンを得た。LCMS-ESI(m/z) C₁₁H₉BrN₂の計算値: 248.0; 観測値 249.1 [M+H]⁺; t_R = 2.60分(方法4)。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.74 (s, 2H), 8.32 – 7.99 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。

【0120】

5-ブロモ-2-(4-(ブロモメチル)フェニル)ピリミジン

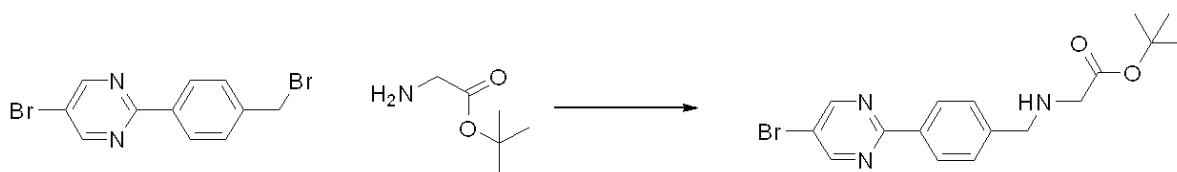
【化39】



5-ブロモ-2-(p-トリル)ピリミジン(5.41 g、21.72 mmol)の、クロロホルム(100 mL)中の攪拌溶液に、還流下で、N-ブロモスクシンイミド(5.08 g、28.2 mmol)、次いで2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)(0.535 g、3.26 mmol)を加えた。1.5時間後、混合物を冷却し、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー(EA/ヘプタン)によって、3.9 g(55%)の5-ブロモ-2-(4-(ブロモメチル)フェニル)ピリミジンを得た。LCMS-ESI(m/z) C₁₁H₈Br₂N₂の計算値: 325.9; 観測値 327.0 [M+H]⁺; t_R = 2.62分(方法4)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 2H), 8.39 – 8.28 (m, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 4.79 (s, 2H)。

【0121】

tert-ブチル (4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート
INT-1
 【化40】

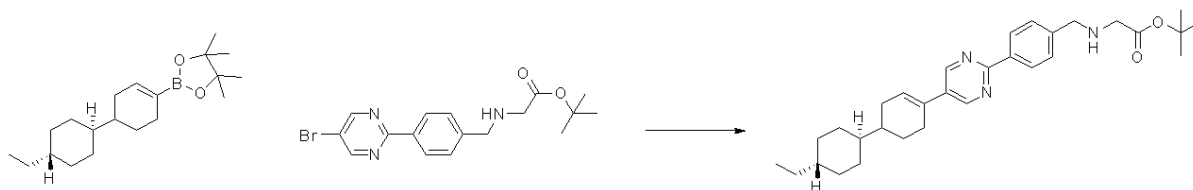


5-ブロモ-2-(4-(ブロモメチル)フェニル)ピリミジン (3.08 g、9.39 mmol) の THF (100 mL) 中の攪拌溶液に、tert-ブチル 2-アミノアセテート (3.70 g、28.2 mmol) を加え、次いで DIEA (4.9 mL、28.2 mmol) を加えた。混合物を 7 時間加熱還流し、次いで一晩冷却させた。混合物を水 (60 mL) に注ぎ、EA (3 x 60 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を留去した。残留物をジエチルエーテルから再度スラリー化し、1.46 g (41%) の tert-ブチル (4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート INT-1 を得た。LCMS-ESI (m/z) C₁₇H₂₀BrN₃O₂ の計算値: 377.1; 観測値 378.1 [M+H]⁺、t_R = 1.42 分 (方法 4)。
 【0122】

10

tert-ブチル (4-(5-((1',4')-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート
INT-2
 【化41】

20



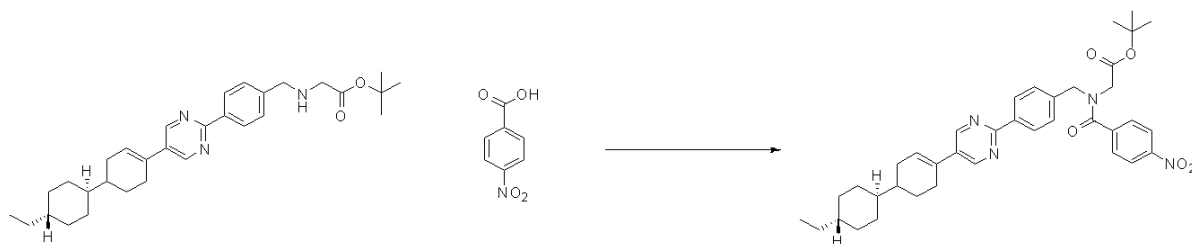
一般的方法 1 を用いて合成した。tert-ブチル (4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート INT-1 (0.969 g、2.56 mmol) および 2-((1',4')-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.06 g、3.33 mmol) の、ジオキサン (35 mL) 中の攪拌溶液に、NaHCO₃ (8.5 mL の 0.9 M 水溶液、7.7 mmol) を加えた。混合物を脱気し、次いで PdCl₂(dppf) (0.099 g、0.128 mmol) で処理した。混合物を 90 °C で 3 時間加熱し、次いで冷却させ、水 (30 mL) で処理した。混合物を EA (3 x 100 mL) で抽出し、有機性抽出物を合わせて、ブライン (150 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー (EA/DCM/イソヘキサン) によって、618 mg (49%) の tert-ブチル (4-(5-((1',4')-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート INT-2 を得た。LCMS-ESI (m/z) C₃₁H₄₃N₃O₂ の計算値: 489.3; 観測値 490.4 [M+H]⁺、t_R = 2.58 分 (方法 4)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.71 (s, 2H), 8.42 – 8.25 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.36 – 6.06 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.45 – 2.23 (m, 3H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.74 (app q, J = 12.4 Hz, 5H), 1.40 – 1.30 (m, 10H), 1.21 – 0.85 (m, 7H), 0.83 – 0.76 (m, 5H)。
 【0123】

30

40

tert-ブチル 2-(N-(4-(5-((1',4')-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-

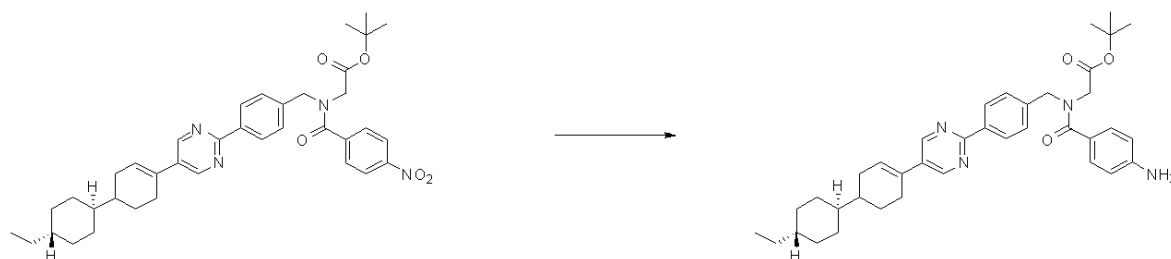
50

4-ニトロベンズアミド) アセテート【化 4 2】

一般的方法 2 を用いて合成した。tert-ブチル (4-(5-((1',4'-r, 4'-r)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-グリシネート INT-2 (2 g、4.08 mmol) および 4-ニトロ安息香酸 (0.975 g、5.72 mmol) の、DMF (60 mL) 中の攪拌懸濁液に、DIEA (3.6 mL、20.42 mmol) および HATU (2.29 g、5.72 mmol) を加え、混合物を 80℃ に加熱した。1 時間後、混合物を冷却し、次いで水 (50 mL) で処理した。沈殿を濾過によって回収し、トルエン (50 mL) で洗浄し、1.35 g (52%) の tert-ブチル 2-(N-(4-(5-((1',4'-r, 4'-r)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-4-ニトロベンズアミド)アセテートを得た。LCMS-ESI (m/z) C₃₈H₄₆N₄O₅ の計算値: 638.3; 観測値 639.4 [M+H]⁺, t_R = 3.50 分 (方法 4)。
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.73 (s, 2H), 8.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.20 (app t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (app dd, J = 16.6, 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (br s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.75 (app q, J = 12.6 Hz, 4H), 1.44 – 1.31 (m, 10H), 1.30 – 0.90 (m, 7H), 0.87 – 0.76 (m, 5H).

【0124】

tert-ブチル N-(4-アミノベンゾイル)-N-(4-(5-((1',4'-r, 4'-r)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート INT-3

【化 4 3】

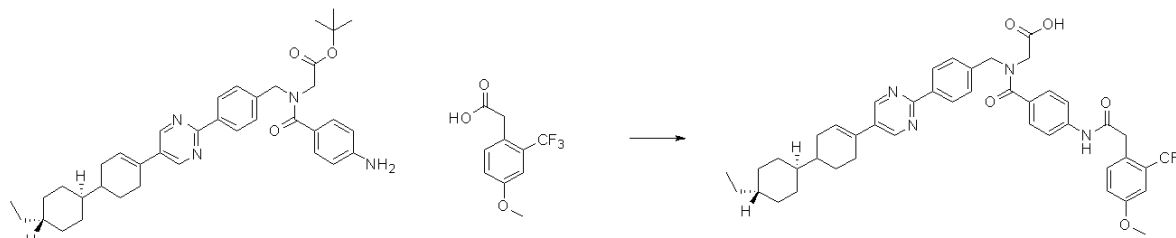
tert-ブチル 2-(N-(4-(5-((1',4'-r, 4'-r)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-4-ニトロベンズアミド)アセテート (4.3 g、6.73 mmol) の、THF (90 mL)、EtOH (90 mL) および水 (9 mL) 中の攪拌懸濁液に、NH₄Cl (1.837 g、33.7 mmol) の水 (2 mL) 溶液、および鉄 (1.9 g、33.7 mmol) を加えた。懸濁液を加熱還流した。3 時間後、混合物を、セライトパッドを介して熱時濾過し、DCM (100 mL) で洗浄した。混合物を 2 M NaOH (50 mL) で洗浄し、水層をさらに DCM (2 x 100 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブライン (100 mL) で洗浄し、疎水性フリットを介して分離した。溶媒を留去して、灰白色の固形物を得た。これを DCM (300 mL) に取り込み、水 (100 mL) およびブライン (2 x 150 mL) で順次洗浄し、次いで疎水性フリットを介して分離し、溶媒

を留去して、3.72 g (91%) の *tert*-ブチル N-(4-アミノベンゾイル)-N-(4-(5-(1',4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート INT-3 を得た。LCMS-ESI (m/z) C₃₈H₄₈N₄O₃ の計算値: 608.4; 分子量は観測されなかった、t_R = 3.45 分 (方法 4)。

【0125】

2-(N-(4-(5-(1',4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ベンズアミド)酢酸化合物 1

【化 4 4】



2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸 (0.750 g、3.20 mmol) の、DCM (10 mL) 中の攪拌溶液に、DMF (1 滴) を加え、混合物を 0℃ に冷却した。塩化オキサリル (0.22 mL、2.56 mmol) を加えた。1 時間後、冷却槽を除去した。さらに 1 時間後、混合物を留去して、次いで DCM (10 mL) に再溶解させた。得られた溶液を滴下して、*tert*-ブチル N-(4-アミノベンゾイル)-N-(4-(5-(1',4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート INT-3 (1.3 g、2.135 mmol) および DIEA (1.2 mL、6.41 mmol) の、DCM (10 mL) 中の攪拌懸濁液に 0℃ で加えた。10 分後、冷却槽を除去した。さらに 0.5 時間後、混合物を DCM (100 mL) で希釈し、1 M HCl (100 mL) および NaHCO₃ (100 mL) で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、留去した。残留物を DCM (10 mL) に取り込み、TFA (8 mL) で攪拌した。2 時間後、混合物を DCM (50 mL)、THF (20 mL)、およびトルエン (20 mL) で希釈し、水 (100 mL)、次いで水 (100 mL) および THF (10 mL) の混合物で順次洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させて、溶媒を留去し、残留物をトルエン (50 mL) で除去した。残留物を EA (40 mL) から再結晶させ、粗製生成物を得た。これを次いで、DMSO (30 mL) および THF (20 mL) に溶解させ、水 (50 mL) で処理した。1 時間攪拌した後、沈殿を濾過によって回収し、1.334 g (81%) の 2-(N-(4-(5-(1',4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ベンズアミド)酢酸化合物 1 を得た。LCMS-ESI (m/z) C₄₄H₄₇F₃N₄O₅ の計算値: 768.3; 観測値 769.3 [M+H]⁺、t_R = 13.10 分 (方法 3)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.83 (br s, 1 H), 10.35 (s, 1 H), 8.95 (s, 2 H), 8.52 – 8.25 (m, 2 H), 7.63 (app t, J = 10.1 Hz, 2 H), 7.54 – 7.32 (m, 5 H), 7.23 – 7.18 (m, 2 H), 6.47 (br s, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 3.93 (s, 1 H), 3.86 – 3.82 (m, 5 H), 2.46 – 2.19 (m, 2 H), 2.01 – 1.94 (m, 2 H), 1.84 – 1.76 (m, 4 H), 1.41 – 1.30 (m, 2 H), 1.24 – 0.93 (m, 7 H), 0.91 – 0.82 (m, 5 H)。

【0126】

(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)安息香酸

10

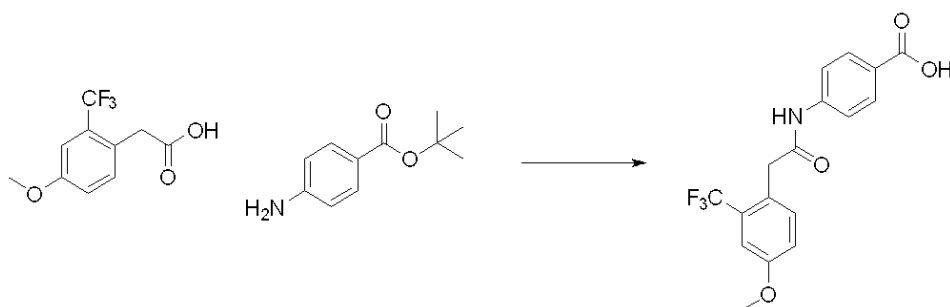
20

30

40

50

【化 4 5】



2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸 (3.25 g、13.88 mmol) の、DCM (30 mL) 中の攪拌溶液に、0℃で、DMF (3 滴)、次いで塩化オキサリル (1.5 mL、17.4 mmol) を加えた。10 分後、冷却槽を除去した。さらに2時間後、溶媒を留去して、残留物を DCM (10 mL) に取り込んだ。得られた溶液を、tert-ブチル 4-アミノベンゾエート (2.68 g、13.88 mmol) および DI EA (3.8 mL、20.8 mmol) の DCM (10 mL) 中の攪拌溶液に -10℃で加え、内部温度を -5℃未満に維持した。混合物をゆっくりと昇温させ、氷水 (200 mL)、1 M HCl (50 mL) およびイソヘキサン (100 mL) の混合物にゆっくりと注いだ。10 分後、沈殿を濾過によって回収し、水 (2 x 20 mL)、イソヘキサン (2 x 20 mL)、および MTBE (5 mL) で順次洗浄した。濾過ケーキを真空オーブンで乾燥させ、次いで DCM (30 mL) 中に取り込み、TFA (20 mL) で処理した。2 時間後、混合物を氷水 (100 mL) およびイソヘキサン (100 mL) の混合物に注ぎ、生成物を濾過によって回収し、水 (2 x 20 mL)、イソヘキサン (2 x 20 mL) および MTBE (5 mL) で順次洗浄した。濾過ケーキを真空オーブンで乾燥させ、3.86 g (79%) の 4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)安息香酸を得た。LCMS-ESI (m/z) C₁₇H₁₄F₃NO₄ の計算値: 353.1; 観測値 354.0 [M+H]⁺、t_R = 1.94 分 (方法 4)。

【0127】

メチル 2-((4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ベンジル)アミノ)アセテート

【化 4 6】



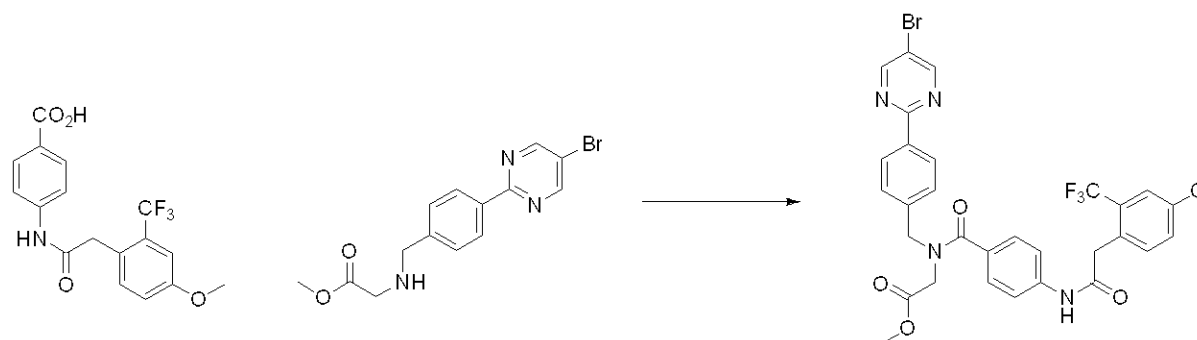
5-ブロモ-2-(4-(ブロモメチル)フェニル)ピリミジン (1 g、2.44 mmol) の、THF (10 mL) および DMF (10 mL) 中の攪拌混合物に、メチル 2-アミノアセテート、HCl (0.928 g、7.32 mmol)、次いで DI EA (1.3 mL、7.32 mmol) を加え、反応混合物を 65℃に加熱した。1.5 時間後、混合物を冷却させ、次いで NaHCO₃ (40 mL) に注ぎ、EA (3 x 20 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー (EA/イソヘキサン) によって、590 mg (72%) のメチル 2-((4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ベンジル)アミノ)アセテートを得た。LCMS-ESI (m/z) C₁₄H₁₄BrN₃O₂ の計算値: 335.0; 観測値 336.1 [M+H]⁺、t_R = 1.06 分 (方法 4)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 2H), 8.34 - 8.22 (m, 2H), 7.52 - 7.33 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.61 (br s, 1H)。

【0128】

N-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ベンジル)-N-(4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-アセトアミド)ベンゾイル)グリシネ

ート INT-4

【化 47】



10

一般的方法 2 を用いて合成した。4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) 安息香酸 (410 mg、1.16 mmol) および DIEA (0.5 mL、2.9 mmol) の、DMF (15 mL) 中の攪拌溶液に、HATU (455 mg、1.16 mmol) を加えた。15 分後、メチル 2- ((4- (5-ブロモピリミジン-2-イル) ベンジル) アミノ) アセテート (325 mg、0.97 mmol) の DMF (15 mL) 中の溶液を加えた。16 時間後、混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EA (3 x 100 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー (EA/イソヘキサン) によって、649 mg (100%) の N- (4- (5-ブロモピリミジン-2-イル) ベンジル) -N- (4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) ベンゾイル) グリシネート INT-4 を得た。LCMS-ESI (m/z) C₃₁H₂₆BrF₃N₄O₅ の計算値: 670.1; 観測値 671.1 [M+H]⁺、t_R = 2.64 分 (方法 4)。

20

【0129】

化合物 2 は、一般的方法 1、次いで 3 を用いて、メチル N- (4- (5-ブロモピリミジン-2-イル) ベンジル) -N- (4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) ベンゾイル) -グリシネート INT-4 から合成した。

化合物 3~10、125、および 148~152 は、一般的方法 2、次いで 4 を用いて、tert-ブチル (4- (5- ((1'-r, 4'-r) -4'-エチル- [1, 1'-ビ (シクロヘキサン)] -3-エン-4-イル) ピリミジン-2-イル) ベンジル) グリシネート INT-2 から合成した。

30

化合物 11 および 12 は、一般的方法 2、次いで 4 を用いて、化合物 1 から合成した。

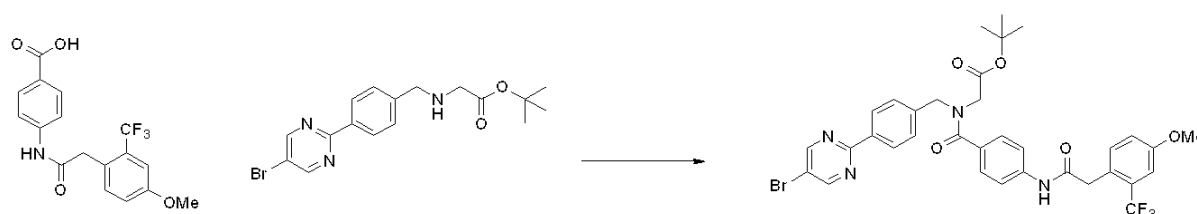
化合物 13、14、15、112、および 113 は、一般的方法 2、次いで 3 を用いて、化合物 1 から合成した。

【0130】

tert-ブチル N- (4- (5-ブロモピリミジン-2-イル) ベンジル) -N- (4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) ベンゾイル) グリシネート INT-5

40

【化 48】



一般的方法 2 を用いて合成した。DIEA (0.97 mL、5.55 mmol) および 4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) -安

50

息香酸 (0.560 g、1.586 mmol) の、DMF (15 mL) 中の攪拌溶液に、HATU (0.784 g、2.062 mmol) を加えた。5 分後、tert-ブチル (4- (5-ブロモピリミジン-2-イル) ベンジル) グリシネート INT-1 (0.600 g、1.586 mmol) を加えた。16 時間後、混合物を 0.5 M HCl (50 mL) に注ぎ、EA (50 mL、次いで 2 x 20 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブライン (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー (EA/イソヘキサン) によって、0.35 g (31%) の tert-ブチル N- (4- (5-ブロモピリミジン-2-イル) ベンジル) -N- (4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) -フェニル) アセトアミド) ベンゾイル) グリシネート INT-5 を得た。LCMS-ESI (m/z) C₃₄H₃₂BrF₃N₄O₅ の計算値: 712.2; 713.1 の観測値 [M+H]⁺、t_R = 2.97 分 (方法 4)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.47 – 8.16 (m, 2H), 7.63 (br s, 2H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (br s, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.28 – 7.14 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.85 – 3.82 (m, 5H), 1.42 (s, 5H), 1.32 (s, 4H).

【0131】

化合物 16、17、77-81、および 94-96 は、一般的方法 1、次いで 4 を用いて、tert-ブチル N- (4- (5-ブロモピリミジン-2-イル) ベンジル) -N- (4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) -アセトアミド) ベンゾイル) グリシネート INT-5 から合成した。

1- (3- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノイル) ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物 18 のカルボン酸) は、一般的方法 2、次いで 3 を用いて、メチル ピペリジン-4-カルボキシレートおよび 3- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸から合成した。

1- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセチル) ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物 19 のカルボン酸) は、一般的方法 2、次いで 3 を用いて、メチル ピペリジン-4-カルボキシレートおよび 2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) 酢酸から合成した。

3-クロロ-4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) -安息香酸 (化合物 20 のカルボン酸) は、一般的方法 5 を用いて、2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセチルクロライドおよび 4-アミノ-3-クロロ安息香酸から合成した。

【0132】

3-メトキシ-4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) -安息香酸 (化合物 21 のカルボン酸) は、一般的方法 5 を用いて、2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセチルクロライドおよび 4-アミノ-3-メトキシ安息香酸から合成した。

2-メトキシ-4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) -安息香酸 (化合物 22 のカルボン酸) は、一般的方法 5 を用いて、2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセチルクロライドおよび 4-アミノ-2-メトキシ安息香酸から合成した。

5- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) ピコリン酸 (化合物 23 のカルボン酸) は、一般的方法 5 を用いて、2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセチルクロライドおよび 5-アミノピコリン酸から合成した。

2-クロロ-4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) -安息香酸 (化合物 24 のカルボン酸) は、一般的方法 5 を用いて、2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセチルクロライドおよび 4-アミノ-2-クロロ安息香酸から合成した。

【0133】

3-シアノ-4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)-安息香酸(化合物32のカルボン酸)は、一般的方法5を用いて、2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチルクロライドおよび4-アミノ-3-シアノ安息香酸から合成した。

2-ブromo-4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)-安息香酸(化合物33のカルボン酸)は、一般的方法5、次いで3を用いて、2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチルクロライドおよびメチル 4-アミノ-2-ブromoベンゾエートから合成した。

6-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ニコチン酸(化合物46のカルボン酸)は、一般的方法5、次いで3を用いて、2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチルクロライドおよびメチル 6-アミノニコチネートから合成した。

10

6-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)ピリダジン-3-カルボン酸(化合物57のカルボン酸)は、一般的方法5、次いで3を用いて、2-(4-メトキシフェニル)アセチルクロライドおよびメチル 6-アミノピリダジン-3-カルボキシレートから合成した。

【0134】

6-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ピリダジン-3-カルボン酸(化合物58のカルボン酸)は、一般的方法5、次いで3を用いて、2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチルクロライドおよびメチル 6-アミノピリダジン-3-カルボキシレートから合成した。

20

5-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ピラジン-2-カルボン酸(化合物64のカルボン酸)は、一般的方法5、次いで3を用いて、2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチルクロライドおよびメチル 5-アミノピラジン-2-カルボキシレートから合成した。

2,3-ジクロロ-4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)-安息香酸(化合物67のカルボン酸)は、一般的方法5を用いて、2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチルクロライドおよび4-アミノ-2,3-ジクロロ安息香酸から合成した。

2,3-ジクロロ-4-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)安息香酸(化合物68のカルボン酸)は、一般的方法5を用いて、2-(4-メトキシフェニル)アセチルクロライドおよび4-アミノ-2,3-ジクロロ安息香酸から合成した。

30

【0135】

3-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)プロパン酸(化合物72のカルボン酸)は、一般的方法2、次いで4を用いて、tert-ブチル 3-アミノプロパノエートおよび2-(4-メトキシフェニル)酢酸から合成した。

(2-(4-メトキシフェニル)アセチル)-L-プロリン(化合物73のカルボン酸)は、一般的方法2、次いで4を用いて、tert-ブチル L-プロリネートおよび2-(4-メトキシフェニル)酢酸から合成した。

1-(2-(4-メトキシフェニル)アセチル)アゼチジン-3-カルボン酸(化合物82のカルボン酸)は、一般的方法2、次いで4を用いて、tert-ブチル アゼチジン-3-カルボキシレートおよび2-(4-メトキシフェニル)酢酸から合成した。

40

5-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)フラン-2-カルボン酸(化合物83のカルボン酸)は、一般的方法5、次いで3を用いて、メチル 5-アミノフラン-2-カルボキシレートおよび2-(4-メトキシフェニル)アセチルクロライドから合成した。

【0136】

5-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)チオフエン-2-カルボン酸(化合物84のカルボン酸)は、一般的方法5、次いで3を用いて、メチル 5-アミノチオフエン-2-カルボキシレートおよび2-(4-メトキシフェニル)アセチルクロライドか

50

ら合成した。

5-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸(化合物97のカルボン酸)は、一般的方法5、次いで3を用いて、メチル5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキシレートおよび2-(4-メトキシフェニル)アセチルククロライドから合成した。

(2-(4-メトキシフェニル)アセチル)-L-アラニン(化合物98のカルボン酸)は、一般的方法2、次いで4を用いて、tert-ブチル-L-アラニネートおよび2-(4-メトキシフェニル)酢酸から合成した。

(2-(4-メトキシフェニル)アセチル)-L-バリン(化合物99のカルボン酸)は、一般的方法2、次いで4を用いて、tert-ブチル-L-バリナートおよび2-(4-メトキシフェニル)酢酸から合成した。

【0137】

5-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)ピリミジン-2-カルボン酸(化合物105のカルボン酸)は、一般的方法5、次いで3を用いて、2-(4-メトキシフェニル)アセチルククロライドおよびメチル5-アミノピリミジン-2-カルボキシレートから合成した。

5-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ピリミジン-2-カルボン酸(化合物106のカルボン酸)は、一般的方法5、次いで3を用いて、2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチルククロライドおよびメチル5-アミノピリミジン-2-カルボキシレートから合成した。

2-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)シクロペンタン-1-カルボン酸(化合物107のカルボン酸)は、一般的方法5を用いて、2-(4-メトキシフェニル)アセチルククロライドおよび2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸から合成した。

(2-(4-メトキシフェニル)アセチル)-L-チロシン(化合物108のカルボン酸)は、一般的方法5、次いで3を用いて、メチル-L-チロシネートおよび2-(4-メトキシフェニル)アセチルククロライドから合成した。

【0138】

3-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)シクロペンタン-1-カルボン酸(化合物109のカルボン酸)は、一般的方法5を用いて、2-(4-メトキシフェニル)アセチルククロライドおよび3-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸から合成した。

2-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)オキサゾール-5-カルボン酸(化合物110のカルボン酸)は、一般的方法5を用いて、2-(4-メトキシフェニル)アセチルククロライドおよび2-アミノオキサゾール-5-カルボン酸から合成した。

(2-(4-メトキシフェニル)アセチル)-L-フェニルアラニン(化合物114のカルボン酸)は、一般的方法5、次いで3を用いて、メチル-L-フェニルアラニネートおよび2-(4-メトキシフェニル)アセチルククロライドから合成した。

(2-(4-メトキシフェニル)アセチル)-D-アラニン(化合物115のカルボン酸)は、一般的方法2、次いで4を用いて、tert-ブチル-D-アラニネートおよび2-(4-メトキシフェニル)酢酸から合成した。

【0139】

(R)-2-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)酪酸(化合物116のカルボン酸)は、一般的方法2、次いで4を用いて、tert-ブチル(R)-2-アミノブタノエートおよび2-(4-メトキシフェニル)酢酸から合成した。

化合物18-24、32、33、46、57、58、64、67、68、72、73、82-84、97-99、105-110、114-116は、一般的方法2、次いで4を用いて、適切なカルボン酸と共に、tert-ブチル(4-(5-(1'-r,4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネートINT-2から合成した。

【0140】

メチル2-ブロモ-4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)

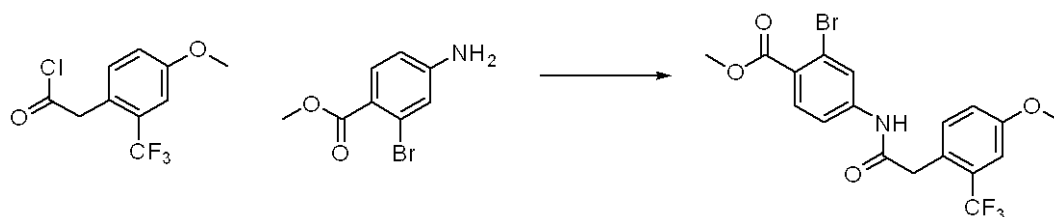
10

20

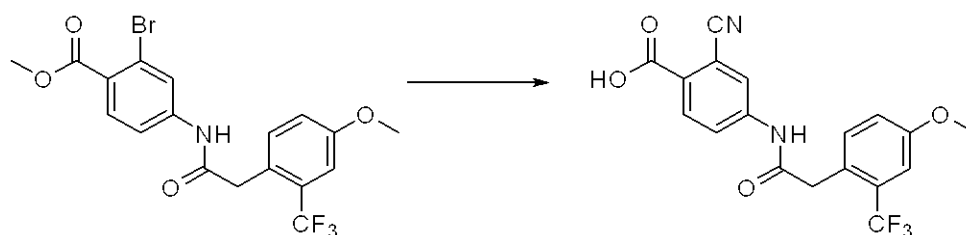
30

40

50

アセトアミド) ベンゾエート【化 4 9】

一般的方法 5 を用いて、2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチルクロライド (800 mg、3.17 mmol) およびメチル 4-アミノ-2-ブロモベンゾエート (730 mg、3.17 mmol) から合成して、550 mg (33%) のメチル 2-ブロモ-4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ベンゾエートを得た。LCMS-ESI (m/z) C₁₈H₁₅BrF₃NO₄ の計算値: 445.0、観測値 446.0 [M+H]⁺、t_R = 2.49 分 (方法 4)。

【0141】2-シアノ-4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)安息香酸【化 5 0】

NMP (7.22 mL) 中のメチル 2-ブロモ-4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ベンゾエート (290 mg、0.65 mmol) を、シアニ化銅 (87 mg、0.975 mmol) で処理し、150℃で18時間加熱した。水 (10 mL) を混合物に加えて、層を分離した。水層を EA (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、カラムクロマトグラフィー (0-60% EA/イソヘキサン) によって精製し、0.140 g (52%) のメチル 2-シアノ-4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ベンゾエートを得た。

一般的方法 3 を用いて合成した。メチル 2-シアノ-4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ベンゾエート (0.140 g、0.357 mmol) の THF (2.55 mL) 中の溶液に、0.4 M LiOH (1.37 mL、0.54 mmol) を 0℃ で加えた。4 時間後、反応混合物を真空で留去して、0.138 g (99%) の 2-シアノ-4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)安息香酸を得た。

【0142】
tert-ブチル 2-(2-シアノ-N-(4-(5-((1',4'-エチル-
[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-4-(2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ベンズアミド)アセテート

10

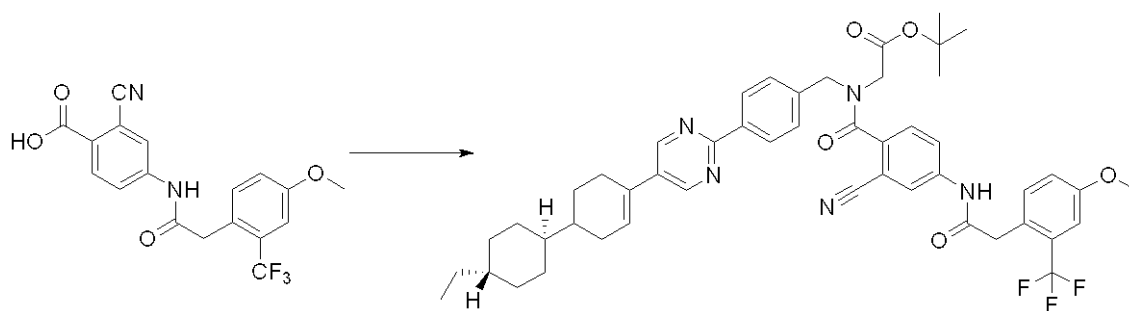
20

30

40

50

【化 5 1】



10

一般的方法 2 を用いて合成した。tert-ブチル (4- (5- ((1' r, 4' r) - 4' - エチル - [1, 1' - ビ (シクロヘキサン)] - 3 - エン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ベンジル) - グリシネート INT-2 (0.117 g, 0.238 mmol) および 2-シアノ-4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) 安息香酸 (0.357 g, 0.135 mmol) の、DMF (3 mL) 中の攪拌混合物に、0℃で、DIEA (0.246 mL, 1.43 mmol)、次いで HATU (0.286 g, 0.714 mmol) を加え、反応液を室温で 18 時間攪拌した。EA (10 mL) および 1 M HCl (10 mL) を加え、層を分離した。水層を EA (10 mL) で抽出し、有機層を合わせて飽和重炭酸ナトリウム (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて、0.109 g (50%) の tert-ブチル 2- (2-シアノ-N- (4- (5- ((1' r, 4' r) - 4' - エチル - [1, 1' - ビ (シクロヘキサン)] - 3 - エン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ベンジル) - 4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) ベンゾアミド) - アセテートを得た。LCMS-ESI (m/z) C₄₉H₅₄F₃N₅O₅ の計算値: 849.4、分子量は観測されなかった、t_R = 3.48 分 (方法 4)。

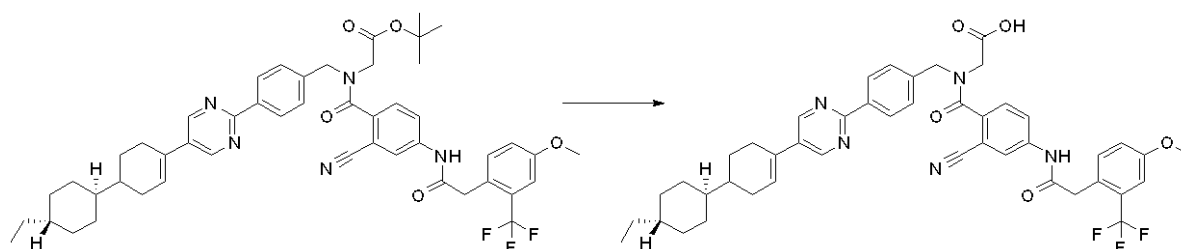
20

【0143】

N- (2-シアノ-4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) ベンゾイル) - N- (4- (5- ((1' r, 4' r) - 4' - エチル - [1, 1' - ビ (シクロヘキサン)] - 3 - エン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ベンジル)) グリシン 化合物 47

30

【化 5 2】



40

tert-ブチル 2- (2-シアノ-N- (4- (5- ((1' r, 4' r) - 4' - エチル - [1, 1' - ビ (シクロヘキサン)] - 3 - エン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ベンジル) - 4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) ベンゾアミド) アセテート (0.047 g, 0.056 mmol) の試料を、ギ酸 (2 mL, 0.056 mmol) 中で、室温で 7 時間攪拌した。DCM (5 mL) および水 (5 mL) を加えて、層を分離した。有機層を回収し、真空で留去して、カラムクロマトグラフィー (0-50% EA (1% 酢酸) / DCM / イソヘキサン) によって精製し、0.006 g (13%) の N- (2-シアノ-4- (2- (4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) - ベンゾイル) - N- (4- (5- ((1' r, 4' r) - 4' - エチル - [1, 1' - ビ (シクロヘキサン)] - 3 - エン - 4 - イル))

50

ピリミジン-2-イル) ベンジル) グリシン 化合物 47 を得た。LCMS-ESI (m/z) $C_{45}H_{46}F_3N_5O_5$ の計算値: 793.4、観測値 794 $[M+H]^+$ 、 $t_R = 11.42$ 分 (方法 3)。

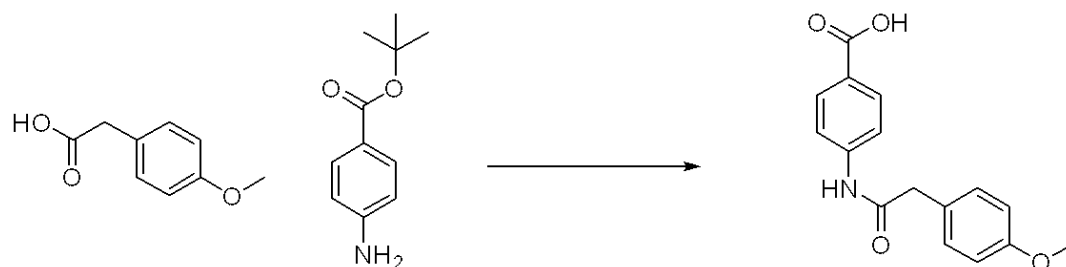
【0144】

化合物 25-28、30、31、34-45、48-51、53、55、56、65、66、69、74-76、85、92、93 および 153 は、一般的方法 2、次いで 4 を用いて、適切なカルボン酸と共に、tert-ブチル N-(4-アミノベンゾイル)-N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート INT-3 から合成した。

【0145】

4-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)安息香酸

【化53】

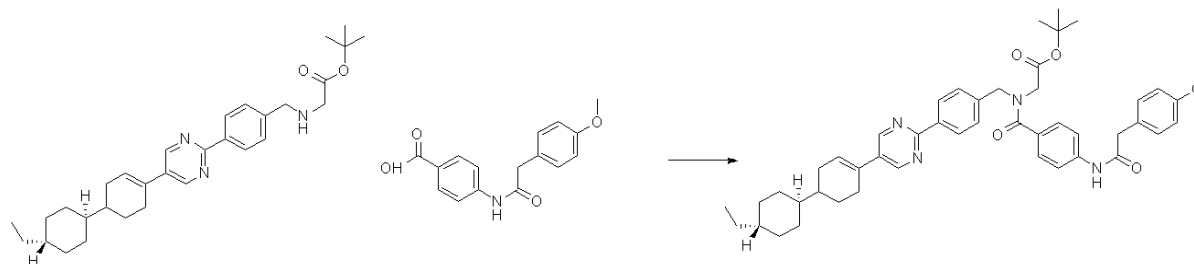


一般的方法 2 を用いて合成した。2-(4-メトキシフェニル)酢酸 (1 g、6.02 mmol)、tert-ブチル 4-アミノベンゾエート (1.16 g、6.02 mmol) およびトリエチルアミン (2.2 mL、15.04 mmol) の、DMF (20 mL) 中の攪拌溶液に、HATU (2.477 g、6.32 mmol) を加えた。2 時間後、さらに 2-(4-メトキシフェニル)酢酸 (100 mg、0.60 mmol) および HATU (247 mg、0.63 mmol) を加えた。さらに 1 時間後、混合物を EA (50 mL) で希釈し、順次 $NaHCO_3$ (2 x 50 mL)、1 M HCl (100 mL)、およびブライン (50 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を留去した。溶媒を DCM (30 mL) に取り込み、TFA (15 mL) で攪拌した。4 時間後、混合物を水 (50 mL) で洗浄し、疎水性フリットを介して分離した。溶媒を留去して、1.02 g (59%) の 4-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)安息香酸を得た。LCMS-ESI (m/z) $C_{16}H_{15}NO_4$ の計算値: 285.1; 観測値 286.0 $[M+H]^+$ 、 $t_R = 1.70$ 分 (方法 4)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.70 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.00 - 7.81 (m, 2H), 7.80 - 7.60 (m, 2H), 7.37 - 7.14 (m, 2H), 6.99 - 6.82 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 2H)。

【0146】

tert-ブチル 2-(N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-4-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)ベンズアミド)アセテート

【化54】



一般的方法 2 を用いて合成した。tert-ブチル (4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-

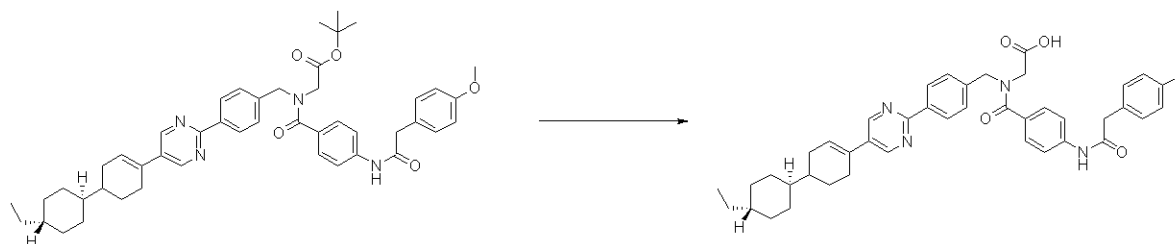
2-イル) ベンジル) -グリシネート INT-2 (2 g、4.08 mmol)、DIEA (2.1 mL、12.25 mmol) および 4-(2-(4-メトキシフェニル)-アセトアミド) 安息香酸 (1.28 g、4.49 mmol) の、DMF (40 mL) および DCM (20 mL) 中の攪拌混合物に、HATU (1.96 g、4.90 mmol) を加えた。16 時間後、溶媒を留去して、残留物を ACN (100 mL) から再スラリー化した。カラムクロマトグラフィー (EA/DCM/イソヘキサン) によって、1.905 g (62%) の tert-ブチル 2-(N-(4-(5-((1', 4'-r)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-4-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)ベンズアミド)アセテートを得た。LCMS-ESI (m/z) C₄₇H₅₆N₄O₅ の計算値: 756.4; m/z は観測されなかった、t_R = 3.47 分 (方法 4)。

10

【0147】

2-(N-(4-(5-((1', 4'-r)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-4-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)ベンズアミド)酢酸 化合物 29

【化55】



20

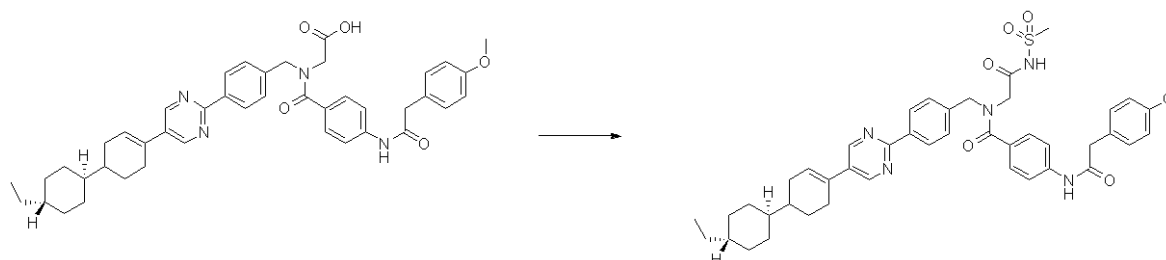
一般的方法 4 を用いて合成した。tert-ブチル 2-(N-(4-(5-((1', 4'-r)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-4-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)ベンズアミド)アセテート (1.9 g、2.51 mmol) の、DCM (50 mL) 中の攪拌混合物に、TFA (20 mL) を加えた。2 時間後、溶媒を留去して、残留物を ACN (100 mL) から再スラリー化させ、1.5 g (85%) の 2-(N-(4-(5-((1', 4'-r)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-4-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)ベンズアミド)酢酸 化合物 29 を得た。LCMS-ESI (m/z) C₄₃H₄₈N₄O₅ の計算値: 700.4; 観測値 701.1 [M+H]⁺、t_R = 3.30 分 (方法 4)。

30

【0148】

N-(4-(5-((1', 4'-r)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-4-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)-N-(2-(メチルスルホンアミド)-2-オキソエチル)ベンズアミド 化合物 52

【化56】



40

2-(N-(4-(5-((1', 4'-r)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-4-(2-(4-メトキシフェニル)-アセトアミド)ベンズアミド)酢酸 化合物 29 (1.3 g、1.

50

855 mmol) の、THF (25 mL) 中の攪拌溶液に、40℃で、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (1.203 g、7.42 mmol) を加えた。1.5 時間後、混合物をメタンスルホンアミド (1.080 g、11.13 mmol) および 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (1.7 mL、11.13 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液で処理した。4 時間後、混合物を冷却させ、次いで DCM (50 mL) で希釈し、順次 1 M HCl (50 mL) および ブライン (50 mL) で希釈し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH/AcOH) によって、1.05 g (73%) の N-(4-(5-((1', 4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-4-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)-N-(2-(メチルスルホンアミド)-2-オキソエチル)ベンズアミド 化合物 52 を得た。LCMS-ESI (m/z) C₄₄H₅₁N₅O₆S の計算値: 777.4; 観測値 778.1 [M+H]⁺、t_R = 10.83 分 (方法 3)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.85 (br s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.51 – 8.22 (m, 2H), 7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.56 – 7.31 (m, 4H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 6.46 (dt, J = 5.3, 2.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.56 – 2.26 (m, 3H), 2.04 – 1.89 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 4H), 1.41 – 1.27 (m, 2H), 1.24 – 0.91 (m, 6H), 0.90 – 0.81 (m, 5H).

【0149】

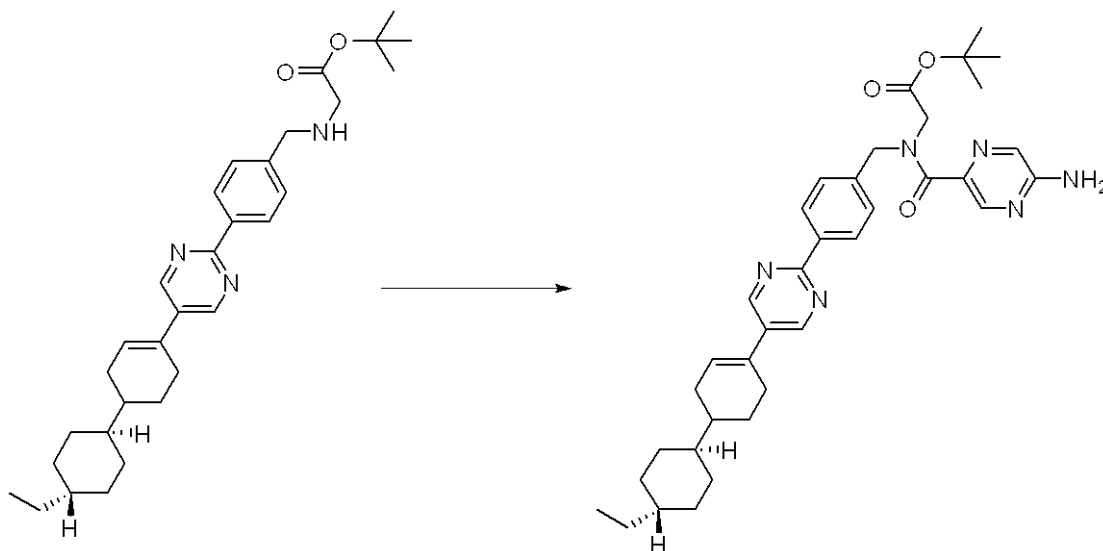
化合物 54 および 61 は、一般的方法 2、次いで 4 を用いて、化合物 29 から合成した。

化合物 59、60、および 62 は、一般的方法 2、次いで 3 を用いて、化合物 29 から合成した。

【0150】

Tert-ブチル N-(5-アミノピラジン-2-カルボニル)-N-(4-(5-((1', 4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート

【化 57】



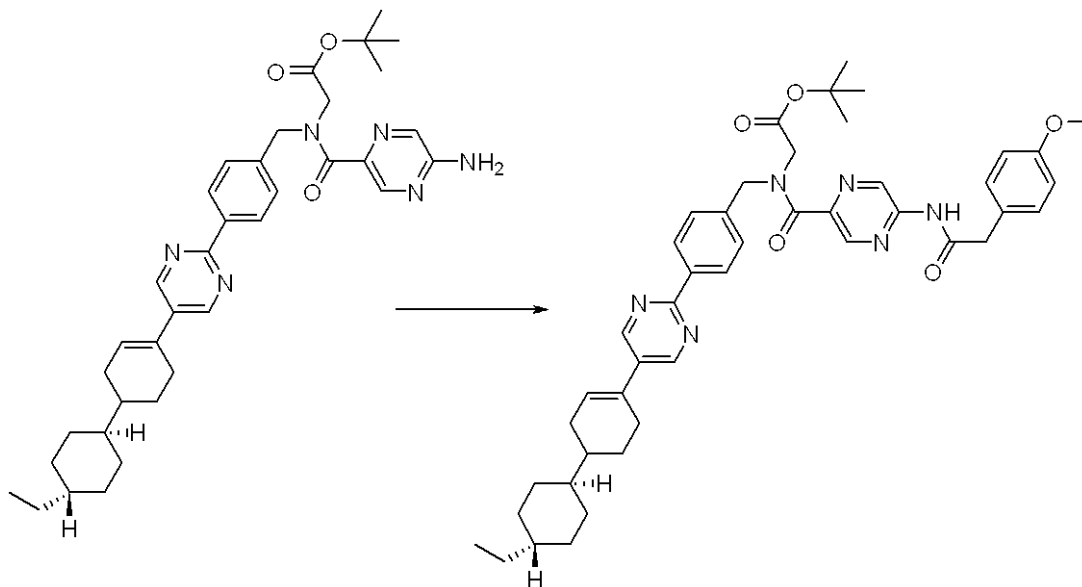
5-アミノピラジン-2-カルボン酸 (225.4 mg、1.62 mmol) および DIEA (418.7 mg、3.24 mmol) の、DMF (10 mL) 中の溶液に、HATU (381.1 mg、1.62 mmol) を加えた。反応混合物を 1 時間室温で攪拌し、tert-ブチル (4-(5-((1', 4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート INT-2 (530.0 mg、1.08 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を EA で希釈し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液および水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー (0 から 7

0%のEA/ヘキサン)で精製し、628mg(95%)のtert-ブチル N-(5-アミノピラジン-2-カルボニル)-N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネートを白色の固形物として得た。LCMS-ESI (m/z) C₃₆H₄₆N₆O₃ の計算値: 610.8; 観測値 611.1[M+H]⁺、t_R = 4.873 分 (方法 2)。

【0151】

tert-ブチル N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-N-(5-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)ピラジン-2-カルボニル)グリシネート

【化58】



tert-ブチル N-(5-アミノピラジン-2-カルボニル)-N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート (600.0mg、0.98mmol) の、無水THF (20mL) 中の溶液に、水素化ナトリウム (47.04mg、1.96mmol、60% 鉱油分散物) を加えた。反応混合物を 0℃で2時間、次いで室温で1時間攪拌した。2-(4-メトキシフェニル)アセチルクロライド (542.78mg、2.94mmol) を上記溶液に 0℃で加え、反応混合物を室温に昇温させた。混合物を18時間攪拌した。THF 溶媒を留去した後、反応混合物をEAで希釈し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液および水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー (EA/ヘキサン、0から70%) で精製して、350mg (47%) の tert-ブチル N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-N-(5-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)ピラジン-2-カルボニル)グリシネートを得た。LCMS-ESI (m/z) C₄₅H₅₄N₆O₅ の計算値: 758.9; 観測値 759.3 [M+H]⁺、t_R = 5.053 分 (方法 2)。

【0152】

N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-N-(5-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)ピラジン-2-カルボニル)グリシン 化合物63

10

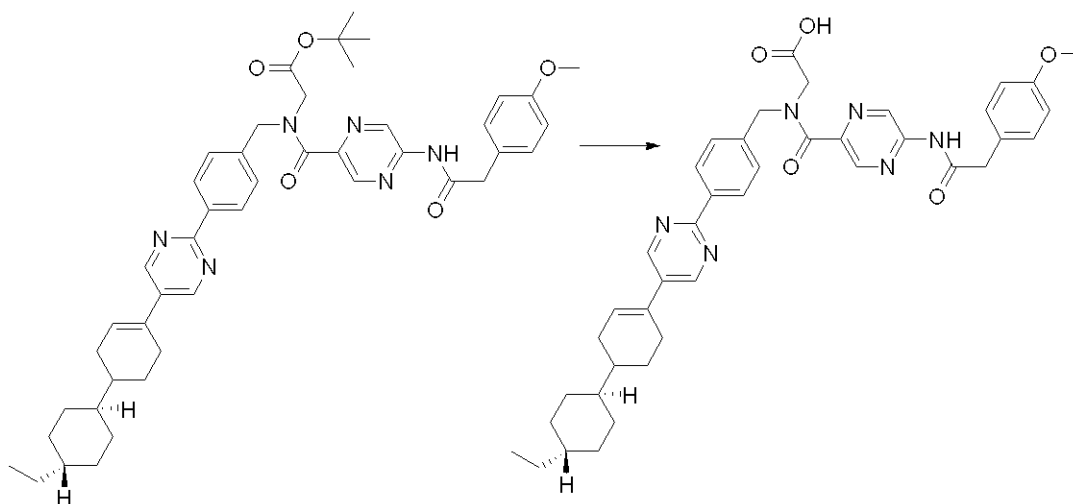
20

30

40

50

【化59】

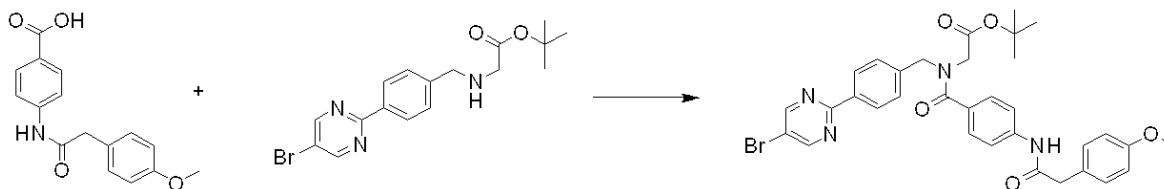


tert-ブチル N-(4-(5-(1',4'-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-yl)pyrimidin-2-yl)benzyl)-N-(5-(2-(4-methoxyphenyl)acetamido)pyrazin-2-carbonyl)glycinate (350.0 mg, 0.461 mmol) の、DCM (25 mL) 中の溶液に、TFA (1 mL) を室温で加え、混合物を4時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を EA で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液および H₂O で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー (DCM/MeOH、0 から 10 %) で精製して、183 mg (57 %) の N-(4-(5-(1',4'-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-yl)pyrimidin-2-yl)benzyl)-N-(5-(2-(4-methoxyphenyl)acetamido)pyrazin-2-carbonyl)glycine 化合物 63 を得た。LCMS-ESI (m/z) C₄₁H₄₆N₆O₅ の計算値: 702.8; 観測値 703.0 [M+H]⁺、t_R = 8.797 分 (方法 1)。

【0153】

tert-ブチル N-(4-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl)-N-(4-(2-(4-methoxyphenyl)acetamido)benzoyl)glycinate (INT-6)

【化60】



一般的方法 2 を用いて合成した。4-(2-(4-methoxyphenyl)acetamido)安息香酸 (1.0 g, 3.50 mmol)、tert-ブチル (4-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl)carbamate (1.99 g, 純度 80 %、4.2 mmol) および DIEA (1.35 g, 10.50 mmol) の、DMF (20 mL) 中の攪拌溶液を、滴下して加えた HATU (1.23 g, 5.25 mmol) で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで EA (50 mL) で希釈した。有機層を合わせて、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 x 50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー (0-70 % EA/ヘキサン) によって精製し、1.39 g (61.8 %) の tert-ブチル N-(4-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl)-N-(4-(2-(4-methoxyphenyl)acetamido)benzoyl)glycinate INT-6 を得た。LCMS-ESI (m/z) C₃₃H₃₃BrN₄O₅ の計算値: 644.2、観測値 644.8 [M+H]⁺、t_R = 3.859 分 (方法 2)。

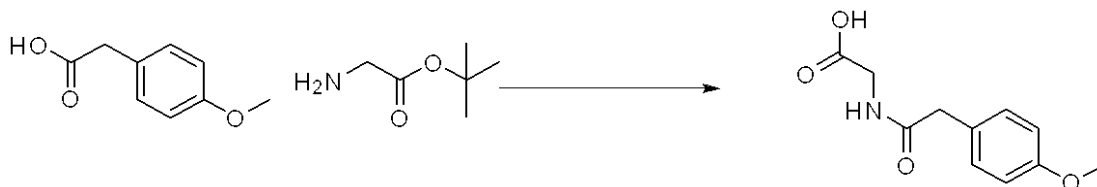
【0154】

化合物70、86-91、および100-103は、一般的方法1、次いで4を用いて、*tert*-ブチル *N*-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ベンジル)-*N*-(4-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)ベンゾイル)グリシネート INT-6 から合成した。

【0155】

(2-(4-メトキシフェニル)アセチル)グリシン

【化61】



10

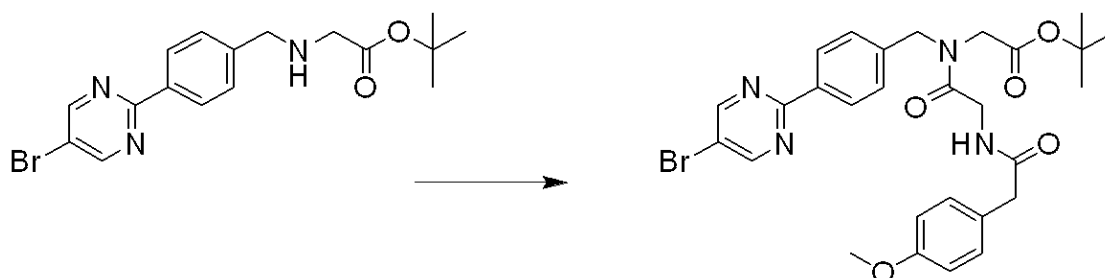
一般的方法2を用いて合成した。2-(4-メトキシフェニル)酢酸(4 g、24.1 mmol)の、DMF(20 mL)中の攪拌溶液に、HATU(8.50 g、36.15 mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。*tert*-ブチルグリシネートヒドロクロライド(4.02 g、24.1 mmol)およびDIEA(9.34 g、72.3 mmol)を加えて、3時間攪拌した。混合物をEA(50 mL)で希釈し、NaHCO₃(10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を留去した。中間体をクロマトグラフィー(0-100% EA/ヘキサン)で精製し、3.5 gの*tert*-ブチル(2-(4-メトキシフェニル)アセチル)グリシネートを得た。この中間体をDCM(10 mL)中に溶解させ、TFA(2 mL)で18時間処理した。溶媒を真空で留去し、2.79 g(52%)の(2-(4-メトキシフェニル)アセチル)グリシンを得た。LCMS-ESI(*m/z*) C₁₁H₁₃NO₄の計算値: 223.1; 観測値 224.3 [M+H]⁺、*t_R* = 0.63 分(方法2)。

20

【0156】

tert-ブチル *N*-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ベンジル)-*N*-(2-(4-メトキシフェニル)アセチル)-グリシルグリシネート

【化62】



30

一般的方法2を用いて合成した。(2-(4-メトキシフェニル)アセチル)グリシン(2.9 g、12.1 mmol)のDMF(20 mL)中の攪拌溶液に、HATU(4.27 g、18.15 mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。*tert*-ブチル(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート INT-1(4.11 g、10.89 mmol)およびDIEA(4.69 g、36.3 mmol)を加え、3時間攪拌した。混合物をEA(50 mL)で希釈し、NaHCO₃(10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を留去した。中間体をクロマトグラフィー(0-100% EA/ヘキサン)で精製し、3.82 g(54%)の*tert*-ブチル *N*-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ベンジル)-*N*-(2-(4-メトキシフェニル)アセチル)グリシルグリシネートを得た。LCMS-ESI(*m/z*) C₂₈H₃₁BrN₄O₅の計算値: 583.5; 観測値 584.3 [M+H]⁺、*t_R* = 3.82 分(方法2)。

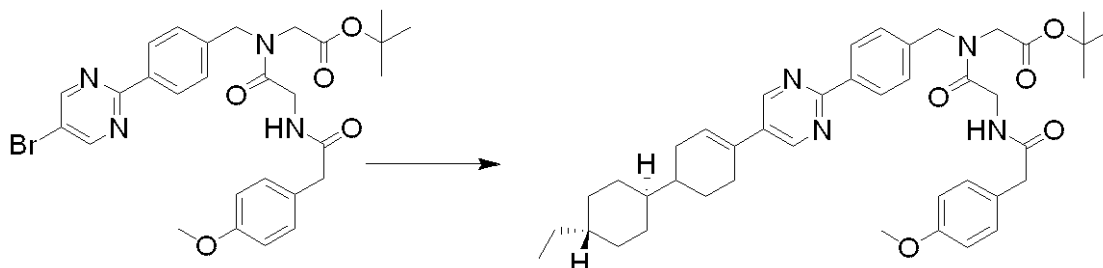
40

【0157】

tert-ブチル *N*-(4-(5-((1',4'-*r*)-4'-エチル-[1,1'-ビ 50

シクロヘキサン)] - 3 - エン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ベンジル) - N - (
(2 - (4 - メトキシフェニル) アセチル) グリシル) グリシネート

【化 6 3】



10

一般的方法 1 を用いて合成した。tert-ブチル N-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ベンジル)-N-((2-(4-メトキシフェニル)アセチル)グリシル)グリシネート (1.0 g、1.71 mmol) および 2-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (0.82 g、2.57 mmol) の、ジオキサン (10.3 mL) および水 (3.4 mL) 中の攪拌溶液に、炭酸ナトリウム十水和物 (0.98 g、3.43 mmol) を加えた。混合物を窒素で 5 分間脱気し、次いで PdCl₂(dppf) (70 mg、0.086 mmol) を加え、混合物を 80℃ で 2 時間加熱した。反応液を室温に冷却し、水 (100 mL) を加えた。得られた沈殿を濾過し、暗褐色の固形物を DCM に溶解させ、セライトに乗せ、クロマトグラフィー (0-100 % EA/ヘキサン) によって精製し、542 mg (45 %) の tert-ブチル N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-N-((2-(4-メトキシフェニル)アセチル)グリシル)グリシネートを得た。LCMS-ESI (m/z) C₄₂H₅₄N₄O₅ の計算値: 694.4、観測値 695.1 [M+H]⁺、t_R = 12.30 分 (方法 1)。

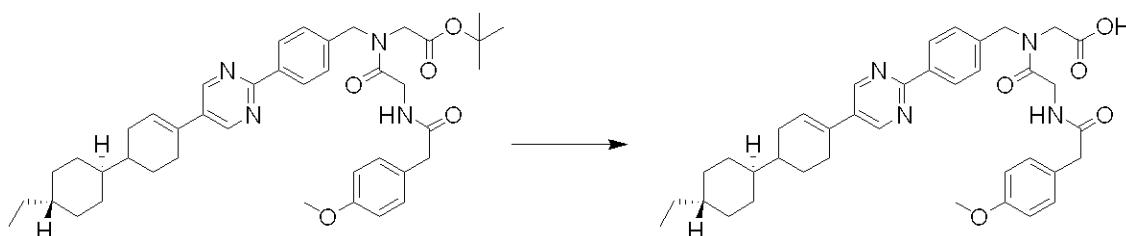
20

【0158】

N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-N-((2-(4-メトキシフェニル)アセチル)グリシル)グリシン 化合物 7 1

30

【化 6 4】



一般的方法 4 を用いて合成した。tert-ブチル N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-N-((2-(4-メトキシフェニル)アセチル)グリシル)グリシネート (329 mg、0.47 mmol) の、DCM (4 mL) 中の攪拌溶液に、TFA (1 mL) を加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶媒を留去して、残留物をアセトニトリル (3 x 10 mL) と共に共沸させた。残留物を DCM (2 mL) 中に溶解させ、アセトニトリル (20 mL) および水 (10 mL) の攪拌溶液に滴下して加えた。得られた沈殿を濾過し、乾燥させて、280 mg (93 %) の N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-N-((2-(4-メトキシフェニル)アセチル)グリシル)グリシン 化合物 7 1 を得た。LCMS-ESI (m/z) C₃₈H₄₆N₄O₅ の計算値: 638.4、観測値 639.1 [M+H]⁺、t_R = 8.09 分 (方法 1)。

40

50

【0159】

化合物104および111は、一般的方法2、3、次いで4を用いて、化合物1から合成した。

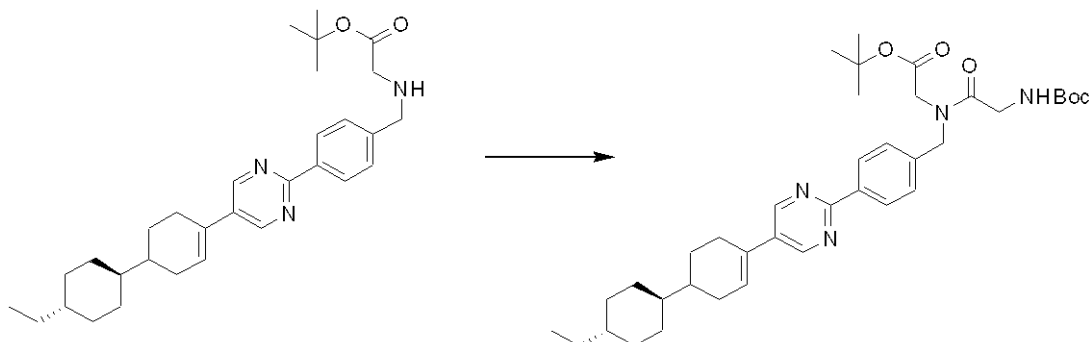
化合物117～121は、一般的方法1、次いで4を用いて、tert-ブチル N- (4- (5-プロモピリジン-2-イル) ベンジル) -N- ((2- (4-メトキシフェニル) アセチル) グリシル) グリシネートから合成した。

【0160】

tert-ブチル N- ((tert-ブトキシカルボニル) グリシル) -N- (4- (5- ((1', 4'-r) -4'-エチル- [1, 1'-ビ (シクロヘキサン)] -3-エン-4-イル) ピリジン-2-イル) ベンジル) グリシネート

10

【化65】



20

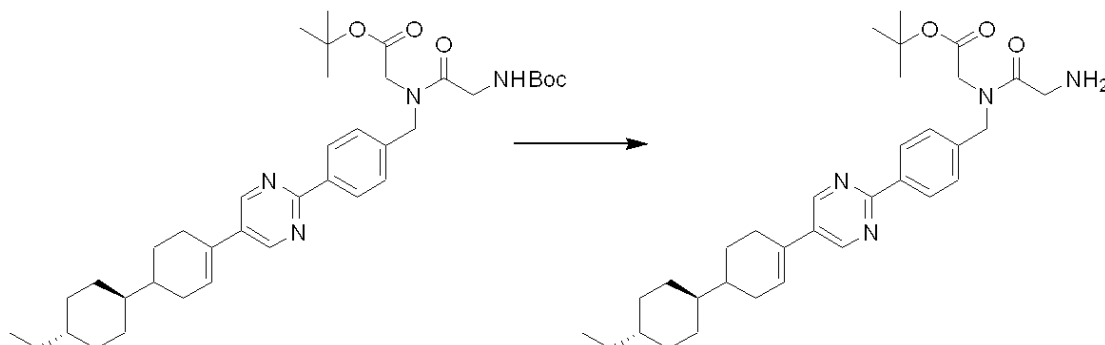
一般的方法2を用いて合成した。(tert-ブトキシカルボニル)グリシン (300 mg、1.715 mmol) および DIEA (427 μ L、2.45 mmol) の、DMF (3 mL) 中の攪拌溶液を、一度に加えた HATU (629 mg、1.654 mmol) で処理した。反応混合物が黄色に変化し、室温で5分間攪拌した。tert-ブチル (4- (5- ((1', 4'-r) -4'-エチル- [1, 1'-ビ (シクロヘキサン)] -3-エン-4-イル) ピリジン-2-イル) ベンジル) -グリシネート INT-2 (600 mg、1.225 mmol) および DMF (2 mL) を加え、反応液を室温で1時間攪拌した。水 (60 mL) を加え、沈殿を濾過し、水 (20 mL) で洗浄した。沈殿を DCM 中に溶解させ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、クロマトグラフィー (0-100% EA/ヘキサン) で精製して、583 mg (73.5%) の tert-ブチル N- ((tert-ブトキシカルボニル) グリシル) -N- (4- (5- ((1', 4'-r) -4'-エチル- [1, 1'-ビ (シクロヘキサン)] -3-エン-4-イル) -ピリジン-2-イル) ベンジル) グリシネートを得た。LCMS-ESI (m/z) C₃₈H₅₄N₄O₅ の計算値: 646.4、観測値 547.1 [M-Boc]⁺、t_R = 5.246 分 (方法2)。

30

【0161】

tert-ブチル N- (4- (5- ((1', 4'-r) -4'-エチル- [1, 1'-ビ (シクロヘキサン)] -3-エン-4-イル) ピリジン-2-イル) ベンジル) -N-グリシルグリシネート (INT-7)

【化66】



40

50

一般的方法 4 を用いて合成した。DCM (2 mL) 中の *tert*-ブチル *N*-((*tert*-ブトキシカルボニル)グリシル)-*N*-(4-(5-((1', 4'-*r*)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)-ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート (388 mg、0.6 mmol) を、0℃に冷却し、イソプロパノール中の 5~6 N 塩酸 (1.09 mL、6 mmol) で処理した。反応液を室温に昇温させ、2 時間攪拌した。溶媒を全て留去させ、340 mg (97%) の *tert*-ブチル *N*-(4-(5-((1', 4'-*r*)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-*N*-グリシルグリシネート INT-7 を、塩酸塩として得て、これは *tert*-ブチル エステルが除去された場合、~12% の物質を含む。LCMS-ESI (*m/z*) C₃₃H₄₆N₄O₃ の計算値: 546.4、観測値 547.1 [M+H]⁺、*t_R* = 4.982 分 (方法 2)。

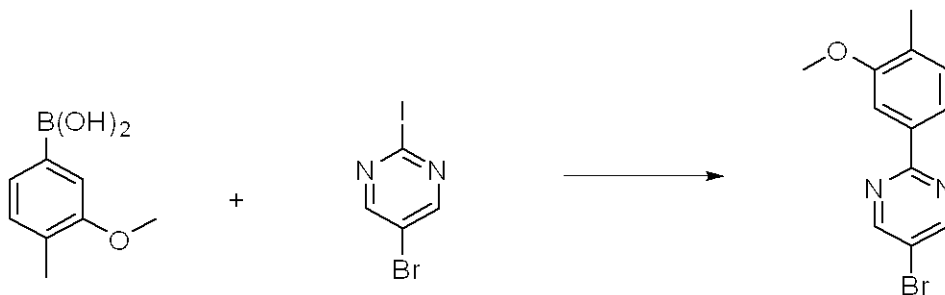
10

化合物 122-124、127、および 129-147 は、一般的方法 2、次いで 4 を用いて、*tert*-ブチル *N*-(4-(5-((1', 4'-*r*)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)-*N*-グリシルグリシネート INT-7 から合成した。

【0162】

5-ブromo-2-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)ピリミジン

【化67】



20

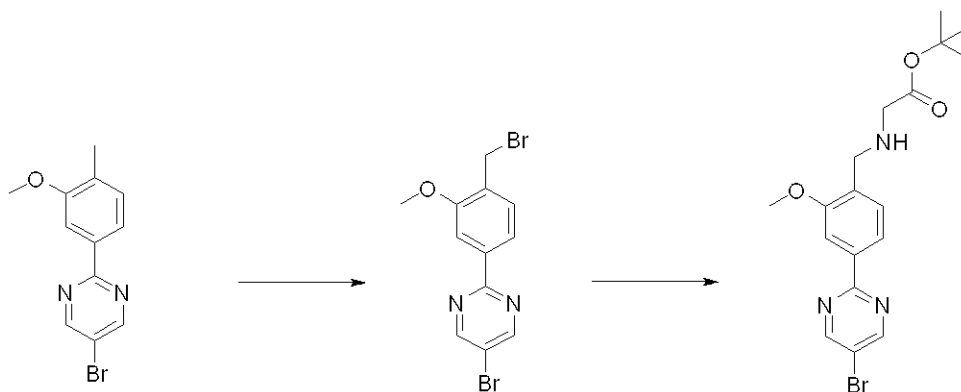
一般的方法 1 を用いて、(3-メトキシ-4-メチルフェニル)ボロン酸 (500 mg、3.0 mmol) および 5-ブromo-2-ヨードピリミジン (858 mg、3.0 mmol) から合成し、654 mg (49%) の 5-ブromo-2-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)ピリミジンを得た。LCMS-ESI (*m/z*) C₁₂H₁₁BrN₂O の計算値: 278.01、観測値 278.9 [M+H]⁺、*t_R* = 2.66 分 (方法 4)。

30

【0163】

tert-ブチル 2-((4-(5-ブromoピリミジン-2-イル)-2-メトキシベンジル)アミノ)アセテート

【化68】



40

クロロホルム (11.7 mL) 中の 5-ブromo-2-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)ピリミジン (654 mg、2.34 mmol) を含む丸底フラスコに、1-ブromoピロリジン-2, 5-ジオン (541 mg、3.04 mmol) および (E)-2, 2'-

50

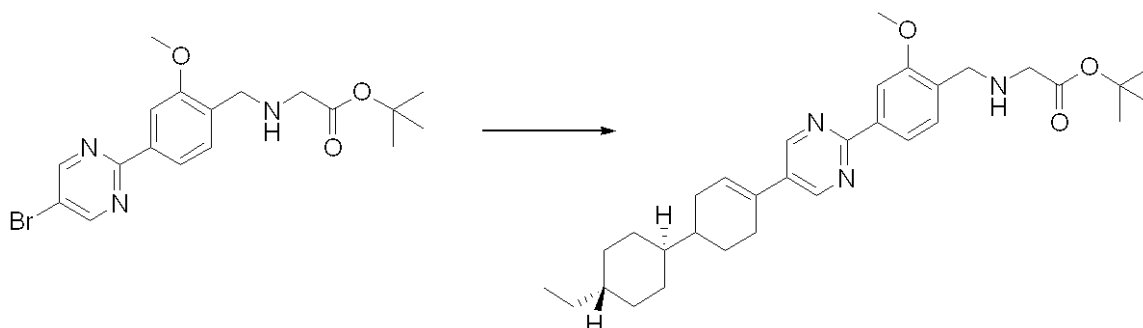
(ジアゼン-1, 2-ジイル)ビス(2-メチルプロパンニトリル)(57.6mg、0.35mmol)を加えた。反応混合物を攪拌し、還流によって1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空で留去して、838mgの粗製5-ブロモ-2-(4-(ブロモメチル)-3-メトキシフェニル)ピリミジンを得た。

THF(19.51mL)中の5-ブロモ-2-(4-(ブロモメチル)-3-メトキシフェニル)ピリミジン(838mg、2.34mmol)およびtert-ブチル 2-アミノアセテートヒドロクロライド(1177mg、7.02mmol)を含む丸底フラスコに、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.215mL、7.02mmol)を加えた。反応混合物を70℃で30分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(50mL)およびEA(50mL)で希釈した。層を分離し、水層をさらにEA(2x20mL)で抽出した。有機層を合わせて、ブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を留去した。残留物をクロマトグラフィー(0%~10%THF/DCM)によって精製し、147mgのtert-ブチル 2-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2-メトキシベンジル)アミノ)アセテート(14.61%)を無色の固形物として得た。LCMS-ESI(m/z) C₁₈H₂₂BrN₃O₃の計算値: 407.08、観測値 407.9 [M+H]⁺、t_R = 1.54 分(方法4)。

【0164】

tert-ブチル (4-(5-((1', 4'-r)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)])-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシベンジル)グリシネート

【化69】



tert-ブチル 2-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2-メトキシベンジル)アミノ)アセテート(147mg、0.36mmol)および2-(1', 4'-r)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(152mg、0.478mmol)から、一般的方法1を用いて合成し、46mg(24%)のtert-ブチル (4-(5-((1', 4'-r)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)])-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシベンジル)-グリシネートを得た。LCMS-ESI(m/z) C₃₂H₄₅N₃O₃の計算値: 519.35、観測値 520.2 [M+H]⁺、t_R = 2.62 分(方法4)。

【0165】

N-(4-(5-((1', 4'-r)-4'-エチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)])-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシベンジル)-N-(2-(4-メトキシフェニル)アセチル)グリシル)グリシン (化合物126)

10

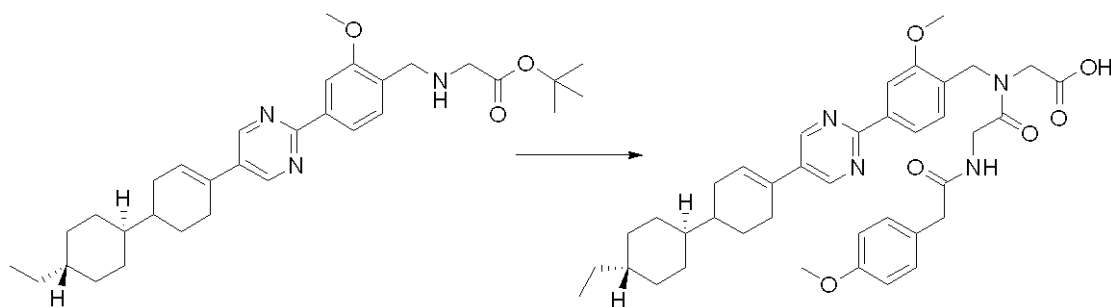
20

30

40

50

【化 70】



10

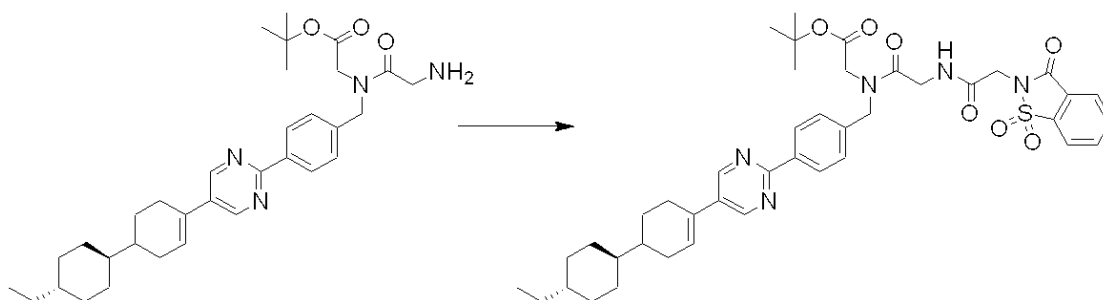
一般的方法 2 を用いて、tert-ブチル (4- (5- ((1', 4'-エチル- [1, 1'-ビ (シクロヘキサン)] -3-エン-4-イル) ピリミジン-2-イル) -2-メトキシベンジル) グリシネート (46 mg、0.09 mmol) および 2- (2- (4-メトキシフェニル) アセトアミド) 酢酸 (21.8 mg、0.10 mmol) から合成し、50 mg (75%) の tert-ブチル N- (4- (5- ((1', 4'-エチル- [1, 1'-ビ (シクロヘキサン)] -3-エン-4-イル) ピリミジン-2-イル) -2-メトキシベンジル) -N- ((2- (4-メトキシフェニル) アセチル) グリシル) グリシネートを得て、これを一般的方法 4 に記載されるように処理して、37 mg (79%) の N- (4- (5- ((1', 4'-エチル- [1, 1'-ビ (シクロヘキサン)] -3-エン-4-イル) ピリミジン-2-イル) -2-メトキシベンジル) -N- ((2- (4-メトキシフェニル) アセチル) グリシル) グリシン (化合物 126) を得た。LCMS-ESI (m/z) C₃₉H₄₈N₄O₆ の計算値: 668.4、観測値 669.1 [M+H]⁺、t_R = 10.62 分 (方法 3)。

20

【0166】

tert-ブチル N- ((2- (1, 1-ジオキシド-3-オキソベンゾ [d] イソチアゾール-2 (3H) -イル) アセチル) グリシル) -N- (4- (5- ((1', 4'-エチル- [1, 1'-ビ (シクロヘキサン)] -3-エン-4-イル) ピリミジン-2-イル) ベンジル) グリシネート

【化 71】



30

一般的方法 1 を用いて合成した。2- (1, 1-ジオキシド-3-オキソベンゾ [d] イソチアゾール-2 (3H) -イル) 酢酸 (174 mg、0.72 mmol) の、DMF (1.2 mL) 中の攪拌溶液に、0℃で、DIEA (209 μL、0.72 mmol) および HATU (274 mg、0.72 mmol) を加えた。混合物を 0℃で 10 分間攪拌し、次いで tert-ブチル N- (4- (5- ((1', 4'-エチル- [1, 1'-ビ (シクロヘキサン)] -3-エン-4-イル) ピリミジン-2-イル) ベンジル) -N-グリシルグリシネート (INT-7) (328 mg、0.6 mmol) の DMF (1.2 mL) 中の攪拌混合物に加えた。0℃で 1 時間攪拌し、反応混合物を室温に昇温させ、3 時間攪拌した。さらに DIEA (209 μL、0.72 mmol) を加えた。別のフラスコに、DMF (1.2 mL) 中の 2- (1, 1-ジオキシド-3-オキソベンゾ [d] イソチアゾール-2 (3H) -イル) 酢酸 (174 mg、0.72 mmol) を、0℃で、DIEA (209 μL、0.72 mmol) および HATU (274 mg、0.7

40

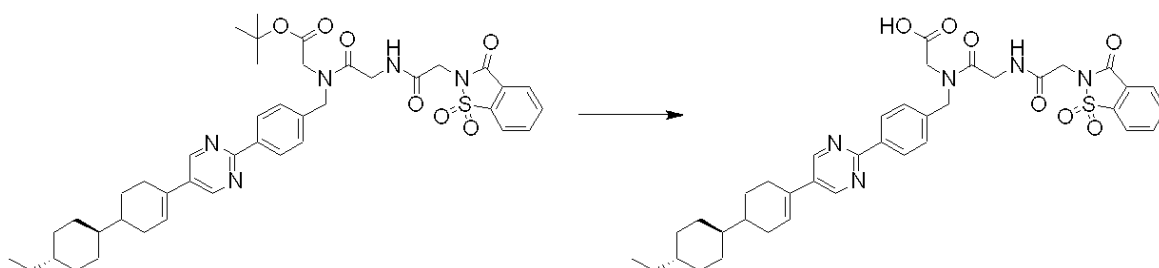
50

2 mmol) で処理し、0℃で10分間攪拌した。この活性化酸を、下の反応混合物に加え、室温で15分間攪拌した。水(40 mL)を加え、固形物を濾過し、乾燥させて、粗製物質を得て、これをクロマトグラフィー(0-100% DCM/ヘキサン中のEA)によって精製し、275 mg (60%) のtert-ブチル N-((2-(1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)アセチル)グリシル)-N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネートを得た。LC MS-ESI (m/z) C₄₂H₅₁N₅O₇S の計算値: 769.4、観測値 770.0 [M+H]⁺、t_R = 4.80 分(方法2)。

【0167】

N-((2-(1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)アセチル)グリシル)-N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシン 化合物128

【化72】



一般的方法4を用いて合成した。DCM(1 mL)中のtert-ブチル N-((2-(1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)アセチル)グリシル)-N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシネート(275 mg、0.357 mmol)を、TFA(1 mL)で処理し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をDCM(3 x 5 mL)およびアセトニトリル(2 x 5 mL)で共沸させ、240 mg (94%) のN-((2-(1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)アセチル)グリシル)-N-(4-(5-((1',4'-r)-4'-エチル-[1,1'-ビ(シクロヘキサン)]-3-エン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ベンジル)グリシン 化合物128を得た。LC MS-ESI (m/z) C₃₈H₄₃N₅O₇S の計算値: 713.3、観測値 714.0 [M+H]⁺、t_R = 7.44 分(方法1)。

【0168】

代表的な化合物、およびそれらの対応する分析データを表2に示し、ここでLCMSデータは方法1および3を用いて回収した(前記の一般的方法を参照されたい)。

10

20

30

40

50

【表 5 7】

表 2
代表的な化合物についての分析データ

化合物 番号	LCMS保持時間 (分)	精製方法	化合物 番号	LCMS保持時間 (分)	精製方法
1	11.55	3	3	11.80	3
2	10.33	3	4	11.86	3

10

20

30

40

50

【表 5 8】

化合物 番号	LCMS保持時間 (分)	精製方法
5	10.92	3
6	11.42	3
7	11.45	3
8	12.37	3
9	12.78	3
10	10.5	3
11	10.93	3
12	10.87	3
13	11.01	3
14	11.10	3
15	11.08	3
16	9.89	3
17	8.66	3

化合物 番号	LCMS保持時間 (分)	精製方法
18	11.72	3
19	11.49	3
20	12.19	3
21	12.00	3
22	11.64	3
23	10.65	3
24	12.00	3
25	12.59	3
26	12.42	3
27	12.61	3
28	11.06	3
29	10.94	3
30	11.95	3

10

20

30

40

50

【表 5 9】

化合物 番号	LCMS保持時間 (分)	精製方法	化合物 番号	LCMS保持時間 (分)	精製方法
31	11.22	3	44	12.24	3
32	10.83	3	45	10.97	3
33	11.20	3	46	11.56	3
34	11.18	3	47	10.96	3
35	11.06	3	48	11.42	3
36	11.11	3	49	11.49	3
37	11.49	3	50	11.09	3
38	11.83	3	51	11.48	3
39	11.96	3	52	10.84	3
40	10.84	3	53	10.60	3
41	10.34	3	54	9.83	3
42	11.56	3	55	9.88	3
43	11.30	3	56	11.46	3

【 0 1 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 6 0】

化合物 番号	LCMS保持時間 (分)	精製方法
57	11.01	3
58	11.50	3
59	10.50	3
60	9.75	3
61	10.30	3
62	10.26	3
63	11.21	3
64	11.67	3
65	7.08	3
66	10.46	3
67	12.40	3
68	11.95	3
69	11.29	3

化合物 番号	LCMS保持時間 (分)	精製方法
70	6.16	1
71	7.10	1
72	6.90	1
73	7.10	1
74	11.29	3
75	11.66	3
76	11.22	3
77	6.67	1
78	6.14	1
79	6.49	1
80	6.01	1
81	7.50	1
82	7.10	1

10

20

30

40

50

【表 6 1】

化合物 番号	LCMS保持時間 (分)	精製方法	化合物 番号	LCMS保持時間 (分)	精製方法
83	7.50	1	96	7.76	1
84	7.10	1	97	7.63	1
85	11.71	3	98	7.10	1
86	6.09	1	99	7.70	1
87	6.33	1	100	7.01	1
88	7.01	1	101	6.54	1
89	6.32	1	102	8.89	1
90	6.72	1	103	8.67	1
91	7.77	1	104	9.59	1
92	11.29	3	105	10.7	3
93	11.36	3	106	11.25	3
94	8.50	1	107	8.20	1
95	9.28	1	108	8.05	1

10

20

30

40

50

【表 6 2】

化合物 番号	LCMS保持時間 (分)	精製方法	化合物 番号	LCMS保持時間 (分)	精製方法
109	8.01	1	122	7.90	1
110	7.80	1	123	7.90	1
111	9.58	1	124	8.50	1
112	9.12	1	125	8.50	1
113	9.12	1	126	10.62	3
114	8.89	1	127	8.21	1
115	8.04	1	128	7.73	1
116	8.27	1	129	7.79	1
117	8.54	1	130	7.67	1
118	8.54	1	131	7.70	1
119	9.46	1	132	8.10	1
120	7.39	1	133	8.30	1
121	7.05	1	134	7.86	1

10

20

30

40

50

【表 6 3】

化合物 番号	LCMS保持時間 (分)	精製方法	化合物 番号	LCMS保持時間 (分)	精製方法
135	8.00	1	145	8.10	1
136	8.04	1	146	8.10	1
137	8.60	1	147	8.30	1
138	8.30	1	148	8.55	1
139	8.60	1	149	8.37	1
140	8.60	1	150	8.30	1
141	8.40	1	151	8.53	1
142	8.90	1	152	8.99	1
143	8.70	1	153	8.72	1
144	8.70	1			

【0170】

生物学的アッセイ

EC20GLP-1 (9-36) PAM cAMPアッセイ：一定濃度のGLP-1 (9-36) の存在下における、化合物の用量応答

ヒトGLP-1R CRE-bla CHO-K1細胞を、成長培地 (DMEM-高グルコース、10%透析FBS、0.1mM NEAA、25mM Hepes、100U/mL ペニシリン/100μg/mL ストレプトマイシン、5μg/mL ブラストサイジン、600μg/mL ハイグロマイシン) で培養し、トリプシン処理し、懸濁液中、12μL のアッセイ緩衝液 (ハanks平衡塩類溶液、10mM Hepes、0.1%BSA、pH 7.4) 中に5000細胞/ウェルで、384ウェル白色平底プレートに播種した。5x 濃度のそれぞれの化合物を、1.5mM IBMXおよび4%DMSOを含むアッセイ緩衝液中に、10から0.01μM (11段階) の範囲の最終濃度に希釈した。GLP-1 (9-36) を、1.5mM IBMXおよび4%DMSOを含むアッセイ緩衝液中に、4.

2 μ M (30x) から 60 nM の最終アッセイ濃度に希釈した。それぞれの化合物濃度 (5x) を加え (3 μ L)、次いで 0.5 μ L の GLP-1 (9-36) を加え、細胞を 37°C で 30 分間インキュベートした。シリコン化チップを用いて、ペプチドをウェルに加えた。反応を停止させ、cAMP の量を Discover X Hit Hunter cAMP キットを用いて製造指示書に従って定量し、発光をスペクトル Max M5 Multi-Mode マイクロプレートリーダーを用いて検出した。cAMP 標準曲線を用いて、発光を総 cAMP に変換し、データを非線形回帰によって解析し、それぞれの化合物の EC₅₀ および E_{max} を決定した。

【0171】

ペプチド配列:

GLP-1 (7-36): HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH₂ (配列番号: 1)

GLP-1 (9-36): EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH₂ (配列番号: 2)

GLP-1 (7-36) は、GenScript から購入した。GLP-1 (9-36) は、Biopeptide Co., Inc. から購入した。

【0172】

代表的な化合物についての活性データは、以下の表 3 に記載する。表 3 において、EC₂₀ GLP-1 (9-36) PAM 活性範囲は、以下のように表される: 「+」は < 0.8 μ M の活性を表し; 「++」は 0.8 μ M および 2.5 μ M の間の活性を表し; 「+++」は 2.5 から 5 μ M の間の活性を表し; 「++++」は 5 から 10 μ M の間の活性を表す。

10

20

30

40

50

【表 6 4】

表 3
代表的な化合物の活性

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM 活性	化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM 活性
1	+	15	+
2	+	16	++
3	++	17	++++
4	++	18	+
5	++	19	+
6	++	20	+
7	+++	21	+
8	+++	22	+
9	++	23	+
10	++	24	+
11	+	25	+++
12	+	26	+
13	+	27	+
14	+	28	+

10

20

30

40

50

【表 6 5】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM 活性	化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM 活性
29	+	43	+
30	+++	44	++
31	+	45	+
32	+	46	+
33	+	47	+
34	+	48	+
35	+	49	+
36	+	50	+
37	++	51	+
38	+	52	+
39	+++	53	+
40	++	54	+
41	+	55	++
42	+	56	++

10

20

30

40

50

【表 6 6】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM 活性	化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM 活性
57	+	71	+
58	+	72	+
59	++	73	+
60	+	74	+
61	+	75	+
62	+	76	+
63	+	77	+++
64	+	78	++++
65	+	79	+++
66	+	80	+++
67	+	81	++
68	+	82	+
69	+	83	+
70	+++	84	++

【 0 1 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 6 7】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM 活性	化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM 活性
85	+	99	+
86	+++	100	+
87	+++	101	+
88	++	102	++
89	++	103	+++
90	+++	104	+++
91	++	105	+
92	+	106	+
93	+	107	++
94	++	108	++
95	++	109	+
96	+	110	+
97	+	111	++
98	+	112	+

10

20

30

40

50

【表 6 8】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM 活性	化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM 活性
113	+	127	+
114	+	128	+
115	++	129	++
116	+	130	+
117	++	131	+
118	++	132	++
119	++	133	+
120	++	134	+
121	++	135	++
122	++	136	+
123	+	137	+
124	+	138	+
125	++++	139	++
126	++	140	++

10

20

30

40

50

【表 6 9】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM 活性	化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM 活性
141	++	148	++
142	++	149	+++
143	++	150	+++
144	++	151	++++
145	+++	152	+
146	++	153	+
147	++		

【0174】

本出願が優先権を主張する、米国仮特許出願第 6 2 / 4 9 1 , 8 9 2 号 (2 0 1 7 年 4 月 2 8 日出願) は、引用によってその全体が本明細書に援用される。

本明細書において言及される、および／または出願データシートに列挙される、全ての米国特許、米国特許出願公報、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、および非特許出願は、引用によってその全体が本明細書に援用される。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	

- (72)発明者 アメリカ合衆国 9 2 0 1 1 カリフォルニア州カールスバッド、デイジー・アベニュー 9 3 4 番
フィリップ・ターンプル
アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・パーク・ロード 3 0 3 3
番、スウィート 3 0 0
- (72)発明者 ブラマチャリー・エヌガーティ
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、エレガント・ウェイ 6 7 6 8 番
- (72)発明者 リーミン・ホアン
アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州サンディエゴ、アドルフィア・コート 1 2 7 8 8 番
- (72)発明者 アダム・アール・イエガー
アメリカ合衆国 9 1 9 4 1 カリフォルニア州ラ・メサ、ノーマル・アベニュー 7 9 5 8 番
- (72)発明者 トーマス・ファウラー
英国エルイー 1 4 ・ 4 イーゼット、レスターシャー、メルトン・モウブレイ、スタザン、ブラック
スミス・エンド 1 5 番
- (72)発明者 グレッグ・ピー・イアコビーニ
英国エヌジー 1 ・ 1 ジーエフ、ノッティンガムシャー、バイオシティ、ペニーフット・ストリート
- (72)発明者 マシュー・リチャード・クリットール
英国エヌジー 1 ・ 1 ジーエフ、ノッティンガムシャー、バイオシティ、ペニーフット・ストリート
- 審査官 水島 英一郎
- (56)参考文献 特表 2 0 1 4 - 5 2 7 0 2 7 (J P , A)
特表 2 0 1 5 - 5 0 5 8 4 2 (J P , A)
特表 2 0 1 6 - 5 2 8 1 8 0 (J P , A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
C 0 7 D
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)