

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7065081号
(P7065081)

(45)発行日 令和4年5月11日(2022.5.11)

(24)登録日 令和4年4月27日(2022.4.27)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 275/06 (2006.01)	C 0 7 D 275/06	C S P
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	

請求項の数 21 (全48頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2019-513944(P2019-513944)	(73)特許権者	520337178
(86)(22)出願日	平成29年9月11日(2017.9.11)		インテグラル ヘルス , インコーポレイ
(65)公表番号	特表2019-533642(P2019-533642		テッド
	A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(43)公表日	令和1年11月21日(2019.11.21)		116 , ボストン , ボイルストン ス
(86)国際出願番号	PCT/US2017/050964	(74)代理人	トリート 399
(87)国際公開番号	WO2018/049328		100078282
(87)国際公開日	平成30年3月15日(2018.3.15)		弁理士 山本 秀策
審査請求日	令和2年9月10日(2020.9.10)	(74)代理人	100113413
(31)優先権主張番号	62/393,619		弁理士 森下 夏樹
(32)優先日	平成28年9月12日(2016.9.12)	(74)代理人	100181674
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 飯田 貴敏
米国(US)		(74)代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74)代理人	230113332

最終頁に続く

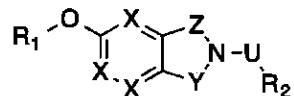
(54)【発明の名称】 G P R 1 2 0 モジュレーターとして有用な二環式化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式:

【化58】



の化合物(式中、

各Xは独立して、C H、C R 3、またはNであり、

YはS O 2であり、

Zは-C H 2-、-C H(C H 3)-、-C(C H 2 C H 2)-〔シクロプロパン〕、または-(C O)C H 2-であり、

Uは、C H 2、-C H(C H 3)-、-C(C H 3) 2-、または-C H 2 C H 2-であり、

R 1は、任意で置換されている3~7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、任意で置換されている6員のアリール基、任意で置換されている5もしくは6員のヘテロアリール基、任意で置換されている5,6もしくは6,6員の二環式ヘテロアリール基、または任意で置換されている二環式アリール基であり、

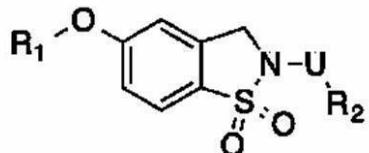
R₂は、任意で置換されている3～7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、任意で置換されている6員のアリール基、任意で置換されている5もしくは6員のヘテロアリール基、または任意で置換されている5，6もしくは6，6員の二環式アリールもしくはヘテロアリール基であり、

R₃は、ハロゲン、または任意で置換されているアルキルもしくはアルコキシ基である)。

【請求項2】

式

【化59】



10

の請求項1に記載の化合物(式中、

Uは、CH₂、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂-、または-CH₂CH₂-であり、

R₁は、任意で置換されている3～7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、任意で置換されている6員のアリール基、任意で置換されている5もしくは6員のヘテロアリール基、任意で置換されている5，6もしくは6，6員の二環式ヘテロアリール基、または任意で置換されている二環式アリール基であり、

20

R₂は、任意で置換されている3～7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、任意で置換されている6員のアリール基、任意で置換されている5もしくは6員のヘテロアリール基、任意で置換されている5，6もしくは6，6員の二環式ヘテロアリール基である)。

【請求項3】

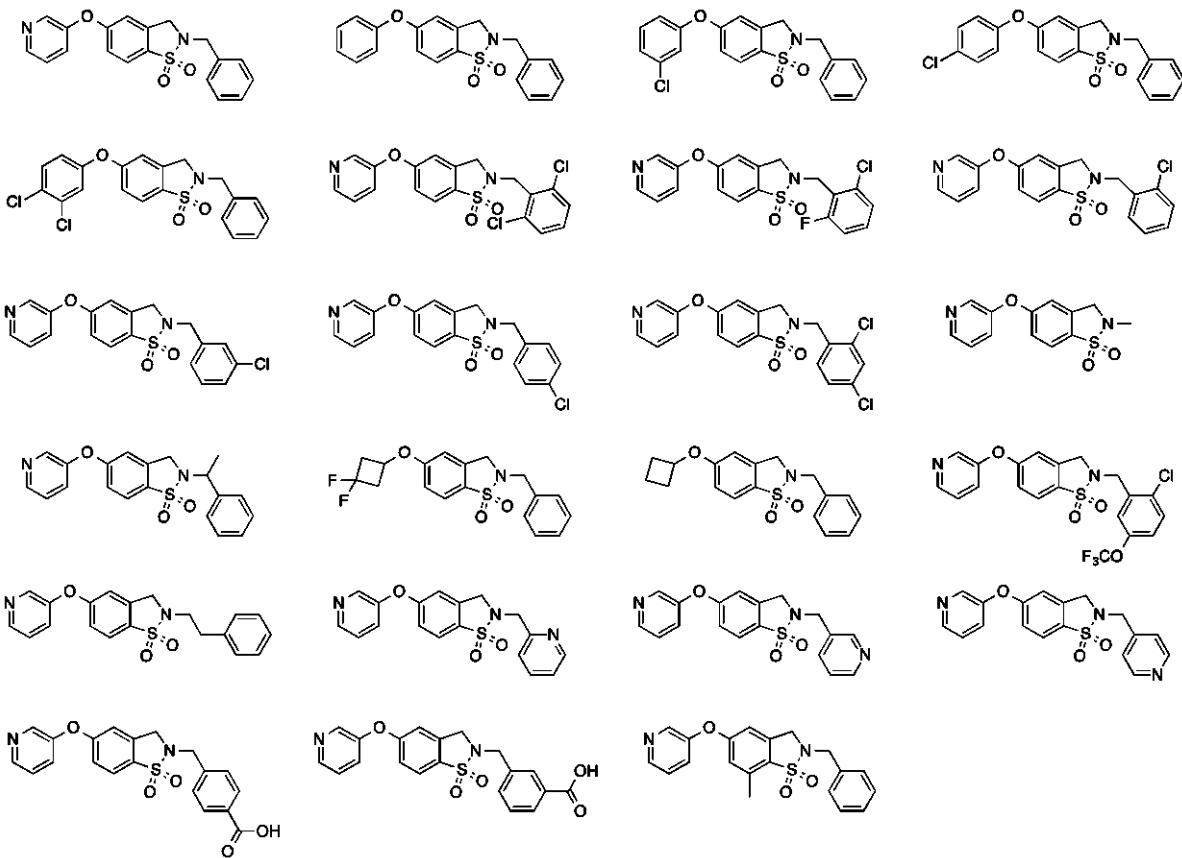
構造

30

40

50

【化 6 0】



の化合物、またはその互変異性体、またはその同位体異性体、またはその立体異性体、またはそれとのその薬学的に許容される塩、または前述のそれぞれの薬学的に許容される溶媒和物。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 5】

G P R 1 2 0 をアゴナイズするのに使用するための、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物または請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

哺乳動物において代謝をモジュレートするのに使用するための、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 7】

哺乳動物において代謝をモジュレートするのに使用するための、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 8】

哺乳動物において炎症を減少させるのに使用するための、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 9】

哺乳動物において炎症を減少させるのに使用するための、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 10】

哺乳動物において神経炎症を減少させるのに使用するための、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 11】

哺乳動物において神経炎症を減少させるのに使用するための、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

哺乳動物において糖尿病、糖尿病前症もしくはメタボリックシンドローム、またはそのそれぞれの1つもしくは複数の症状を処置するのに使用するための、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項13】

哺乳動物において糖尿病、糖尿病前症もしくはメタボリックシンドローム、またはそのそれぞれの1つもしくは複数の症状を処置するのに使用するための、請求項4に記載の組成物。

【請求項14】

哺乳動物において脂肪性肝炎を処置するのに使用するための、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

10

【請求項15】

哺乳動物において脂肪性肝炎を処置するのに使用するための、請求項4に記載の組成物。

【請求項16】

哺乳動物において非アルコール性脂肪性肝炎を処置するのに使用するための、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項17】

哺乳動物において非アルコール性脂肪性肝炎を処置するのに使用するための、請求項4に記載の組成物。

【請求項18】

哺乳動物において神経炎症に関連する、神経炎症をもたらす、または神経炎症から生じる障害を処置するのに使用するための、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

20

【請求項19】

哺乳動物において神経炎症に関連する、神経炎症をもたらす、または神経炎症から生じる障害を処置するのに使用するための、請求項4に記載の組成物。

【請求項20】

アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症または多系統萎縮症、またはそのそれぞれの1つもしくは複数の症状を処置するのに使用するための、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

30

【請求項21】

アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症または多系統萎縮症、またはそのそれぞれの1つもしくは複数の症状を処置するのに使用するための、請求項4に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連特許出願への相互参照

本出願は、2016年9月12日に出願された米国仮特許出願第62/393,619号からの優先権を主張し、この出願はその全体が本明細書において参照として援用される。

40

【0002】

発明の分野

本発明は、GPR120受容体をモジュレートするための組成物および方法を提供し、医薬品化学、医学、薬理学、分子生物学、および生物学の分野に一般的にに関する。GPR120受容体をモジュレートする化合物は、これらに限定されないが、2型糖尿病、肥満、肝臓脂肪症、およびアルツハイマー病、ならびにそれぞれのその1つまたは複数の症状を含む様々な代謝性および炎症性疾患を処置するのに有用である。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

2型糖尿病(T2D)は、身体が産生するインスリンの身体の非効率的使用から生じる慢

50

性疾患である。T 2 Dにおいて観察される高血糖およびインスリン抵抗性の状態は通常、過剰な体重および身体運動の欠如に起因する。肥満およびセデンタリーライフスタイルは世界中で増加しているので、T 2 Dの発症率もまた急速に増加している。世界保健機関（WHO）は世界中で3億人を超える人々がT 2 Dに罹り、1年あたり100万件を超える死亡がT 2 Dに直接起因し得ると推定している。糖尿病に関連する死亡は、次の10年間で50%増加するとWHOはさらに予想している。T 2 Dに対する現在の治療戦略は、インスリンの分泌または利用を標的とする薬剤での処置を含む。しかし、これらの戦略は、すべての患者に働く、またはうまく働くわけではなく、T 2 D病理の複数の側面の処置に対する新しい戦略および薬剤が必要とされる。

【0004】

10

遊離脂肪酸受容体4（FFA4）としても公知のGPR120は、-3脂肪酸を含む長鎖遊離脂肪酸によって活性化される7回膜貫通型Gタンパク質共役受容体である。GPR120は広範囲な組織において発現し、エネルギーバランスおよび炎症に関連する複数の作用を媒介する。腸内分泌細胞内で、GPR120の活性化は、インクレチングルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）および胃の阻害性ペプチド（GIP）の分泌をもたらし、ひいてはこれが臍ベータ細胞からのインスリンの放出を刺激する。含脂肪細胞（adipocyte）内でのGPR120の活性化は、脂肪分解を阻害しながら、グルコースの取り込みおよび脂質生成を刺激する。マクロファージ内のGPR120の活性化は抗炎症効果を発揮し、TNF-αおよびIL-6を含むサイトカインの放出を阻害する。腸内分泌細胞および含脂肪細胞内でのGPR120シグナル伝達はGq/11を介して進行するが、マクロファージ内ではGPR120シグナル伝達は-アレスチン経路を介して進行する。GPR120内の機能障害はマウスでもヒトでも糖尿病および肥満に関連する。したがって、GPR120アゴニストがT 2 Dおよび他の代謝性疾患の処置について試験してきた。

(1~4)

20

【0005】

肝臓脂肪症は、肝臓内の脂肪の蓄積に関連する炎症および細胞損傷の状態である。アルコール摂取に関係していない場合、疾患は非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）として公知である。NASHは次第に一般的となっており、肝硬変または肝不全につながる可能性があり、多くの場合、肥満、耐糖能障害、または脂質異常症を有する人々に観察される。野生型およびGPR120欠損マウスを利用した最近の実験では、脂質代謝、トリグリセリドおよびジアシルグリセロールレベル、ならびに炎症性マーカーの制御におけるGPR120に対するプラスの役割が確認されている。これらの結果と一致して、GPR120アゴニストであるドコサヘキサエン酸（DHA）で処置した非アルコール性脂肪肝疾患有する小児の実験では、肝臓損傷および炎症性マクロファージの減少、およびGPR120肝細胞発現の増加が生じた。（5a）。

30

【0006】

アルツハイマー病（AD）は高齢者において認知症の最も一般的な原因であり、現在世界中で4700万（47M）件の症例があると推定され、2050年までには1億3000万（130M）件を超える症例が予想されている。最近になって、GPR120の活性化が不死化した視床下部ニューロンにおいて抗炎症効果を発揮する（6a）こと、ならびにGPR120および別の長鎖遊離脂肪酸受容体、GPR40（FFA1）がマウス視床下部においてエネルギーホメオスタシスおよび炎症を制御する（7a）ことが実証されている。NLRP3インフラマソーム活性はAPP/PS1マウスにおいて病理に寄与することが示されている（8a）。オメガ-3脂肪酸は、マクロファージにおいてNLRP3インフラマソームの活性化を遮断し、これによって、カスパーゼ-1の下流活性化、ならびにインターロイキン-1ベータ（IL-1ベータ）の成熟および放出を阻害する（9a）。NLRP1インフラマソームの発現はまた、APP/PS1マウスの脳内で上方調節され、Aβは、これらの動物からの培養皮質ニューロンにおいて、NLRP1-およびカスパーゼ-1依存性ピロトーシスを誘発する（10a）。インフラマソーム活性化カスパーゼ-1のレベルは軽度認知障害およびADを有するヒト脳内で強く増強し、培養したヒト

40

50

ニューロンにおけるNLRP1の活性化は軸索変性を誘発する(11a)。したがって、GPR120アゴニストは、AD、パーキンソン病、前頭側頭型認知症(FTD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多系統萎縮症(MSA)および神経炎症に関連する他の障害に対する疾患修飾療法としての期待を保持する。

本発明は、新規の化合物、組成物、特に医薬組成物、化合物および組成物の合成または調製のための方法、ならびにGPR120をモジュレートし、T2D、肝臓脂肪症、アルツハイマー病、ならびに代謝性機能障害および炎症に関連する他の疾患を処置するためにこれらを使用するための方法を提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【文献】糖尿病のデータ：World Health Organization, Fact Sheet No. 312 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>)

Hirasawa et al. Nat. Med. 2005, 11:90-94.

Oh et al. Cell 2010, 142:687-698.

Ichimura et al. Nature 2012, 483:350-354.

Cornall et al. Drug Disc. Today 2014, 19:670-679.

Nobili et al. PLOSone 2014, 9: e88005.

Wellhauser et al. J Neuroinflamm 2014, 11: 60.

Dragano et al. J Neuroinflamm 2017, 17:91.

Heneka et al. Nature 2013, 493: 674.

Yan et al. Immunity 2013, 38: 1154.

Tan et al. Cell Death Dis 2014, 5: e1382.

Kaushal et al. Cell Death Differentiation 2015, 22: 1676.

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

発明の概要

本発明は、特定の態様において、化合物、組成物（特に医薬組成物）、化合物および組成物の合成または調製のための方法、ならびにGPR120をモジュレートするためにこれらを使用するための方法を提供する。

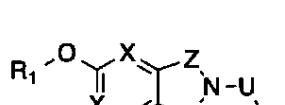
【0009】

化合物、それを含む組成物、およびGPR120受容体をモジュレートし、そのような化合物および組成物を投与することによって疾患を処置する方法が本明細書に提供される。

【0010】

本発明の第1の態様は、様々な実施形態において、9～10個の環原子、1～4個の環窒素原子、および3つまでの環置換基を含有する二環式コア構成要素を含む式Iの化合物：

【化1】



式 I

ならびにその互変異性体、同位体異性体および立体異性体、ならびに前述のもののいずれかのプロドラッグ、ならびに前述のもののすべての薬学的に許容される塩および溶媒和物を提供する（式中、各Xは独立して、CH、CR₃、またはNであり、YはSO₂、またはCOであり、Zは-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-C(CH₂CH₂)-、CO、-(CO)CH₂-、-CH₂CH₂-、または-CHCH-であり、Uは共有結合、CH₂、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、または-CH₂

10

20

30

40

50

C H₂ - であり、R₁は、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されている3~7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、任意選択で置換されている5もしくは6員のアリールもしくはヘテロアリール基、または任意選択で置換されている5, 6 - もしくは6, 6 - 二環式アリールもしくはヘテロアリール基であり、R₂は、水素、任意選択で置換されている3~7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、任意選択で置換されている6員のアリール基、任意選択で置換されている5もしくは6員のヘテロアリール基、任意選択で置換されている5, 6 - もしくは6, 6 - 二環式ヘテロアリール基、または任意選択で置換されている二環式アリール基であり、R₃はハロゲン、または任意選択で置換されているアルキルもしくはアルコキシ基である)。

【0011】

式Iの化合物は、GLP-1、GIPおよび/またはグルカゴンの放出を刺激し、グレリンの放出を阻害し、グルコース取り込みを刺激し、および/または抗炎症効果を発揮し、これによって、T2Dにおいて治療効果を発揮する、GPR120アゴニストであることを想定している。別の態様では、GPR120をアゴナイズするための方法であって、GPR120を、本明細書で提供または開示される化合物または組成物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。

10

【0012】

別の態様では、哺乳動物において代謝をモジュレートするための方法であって、哺乳動物において、GPR120を、哺乳動物において代謝をモジュレートするのに有効な量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、哺乳動物において代謝をモジュレートするための方法であって、哺乳動物において代謝をモジュレートするのに有効な量の本明細書に提供される組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

20

【0013】

別の態様では、哺乳動物において炎症を減少させるための方法であって、哺乳動物において、GPR120を、炎症を減少させるのに有効な量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、哺乳動物において炎症を減少させるための方法であって、炎症を減少させるのに有効な量の本明細書に提供される組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【0014】

30

別の態様では、哺乳動物において神経炎症を減少させるための方法であって、哺乳動物において、GPR120を、神経炎症を減少させるのに有効な量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。本明細書において使用される場合、神経炎症とは、神経組織の炎症を指す。別の態様では、哺乳動物において神経炎症を減少させるための方法であって、神経炎症を減少させるのに有効な量の本明細書に提供される組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【0015】

別の態様では、哺乳動物において糖尿病、糖尿病前症もしくはメタボリックシンドローム、またはそれぞのその1つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、哺乳動物において、GPR120を、治療有効量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、哺乳動物において糖尿病、糖尿病前症もしくはメタボリックシンドローム、またはそれぞのその1つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書に提供される組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

40

【0016】

別の態様では、哺乳動物において脂肪性肝炎を処置するための方法であって、哺乳動物において、GPR120を、治療有効量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、哺乳動物において脂肪性肝炎を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書に提供される組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

50

【 0 0 1 7 】

別の態様では、哺乳動物において非アルコール性脂肪性肝炎を処置するための方法であつて、哺乳動物において、G P R 1 2 0 を、治療有効量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、哺乳動物において非アルコール性脂肪性肝炎を処置するための方法であつて、治療有効量の本明細書に提供される組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【 0 0 1 8 】

別の態様では、哺乳動物において神経炎症に関連する、神経炎症をもたらす、または神経炎症から生じる障害を処置するための方法であつて、哺乳動物において、G P R 1 2 0 を、治療有効量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、哺乳動物において神経炎症に関連する、神経炎症をもたらす、または神経炎症から生じる障害を処置するための方法であつて、治療有効量の本明細書に提供される組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

10

【 0 0 1 9 】

別の態様では、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症または多系統萎縮症、またはそれぞれのその1つもしくは複数の症状を処置するための方法であつて、患者において、G P R 1 2 0 を、治療有効量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。

【 0 0 2 0 】

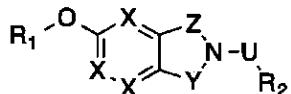
別の態様では、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症または多系統萎縮症、またはそれぞれのその1つもしくは複数の症状を処置するための方法であつて、治療有効量の本明細書に提供される組成物を患者に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

20

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式：

【化58】

30

の化合物(式中、

各Xは独立して、CH、CR₃、またはNであり、

YはSO₂またはCOであり、

Zは-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-C(CH₂CH₂)-（シクロプロパノ）、CO、-(CO)CH₂-、-CH₂CH₂-、または-CHCH-
であり、

Uは共有結合、CH₂、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、または-CH₂CH₂-であり、

R₁は、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されている3～7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、任意選択で置換されている6員のアリール基、任意選択で置換されている5もしくは6員のヘテロアリール基、任意選択で置換されている5、6もしくは6、6員の二環式ヘテロアリール基、または任意選択で置換されている二環式アリール基であり、

40

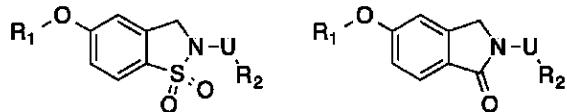
R₂は、任意選択で置換されている3～7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、任意選択で置換されている6員のアリール基、任意選択で置換されている5もしくは6員のヘテロアリール基、任意選択で置換されている5、6もしくは6、6員の二環式アリールもしくはヘテロアリール基、または任意選択で置換されている二環式アリール基であり、

50

R₃は、ハロゲン、または任意選択で置換されているアルキルもしくはアルコキシ基である)。

(項目2)

【化59】



から選択される式の項目1に記載の化合物(式中、

10

Uは共有結合、C H₂、- C H (C H₃) -、- C (C H₃)₂ -、または-C H₂ C H₂ -であり、

R₁は、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されている3～7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、任意選択で置換されている6員のアリール基、任意選択で置換されている5もしくは6員のヘテロアリール基、任意選択で置換されている5，6もしくは6，6員の二環式ヘテロアリール基、または任意選択で置換されている二環式アリール基であり、

R₂は、任意選択で置換されている3～7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、任意選択で置換されている6員のアリール基、任意選択で置換されている5もしくは6員のヘテロアリール基、任意選択で置換されている5，6もしくは6，6員の二環式ヘテロアリール基、または任意選択で置換されている二環式アリール基である)。

20

(項目3)

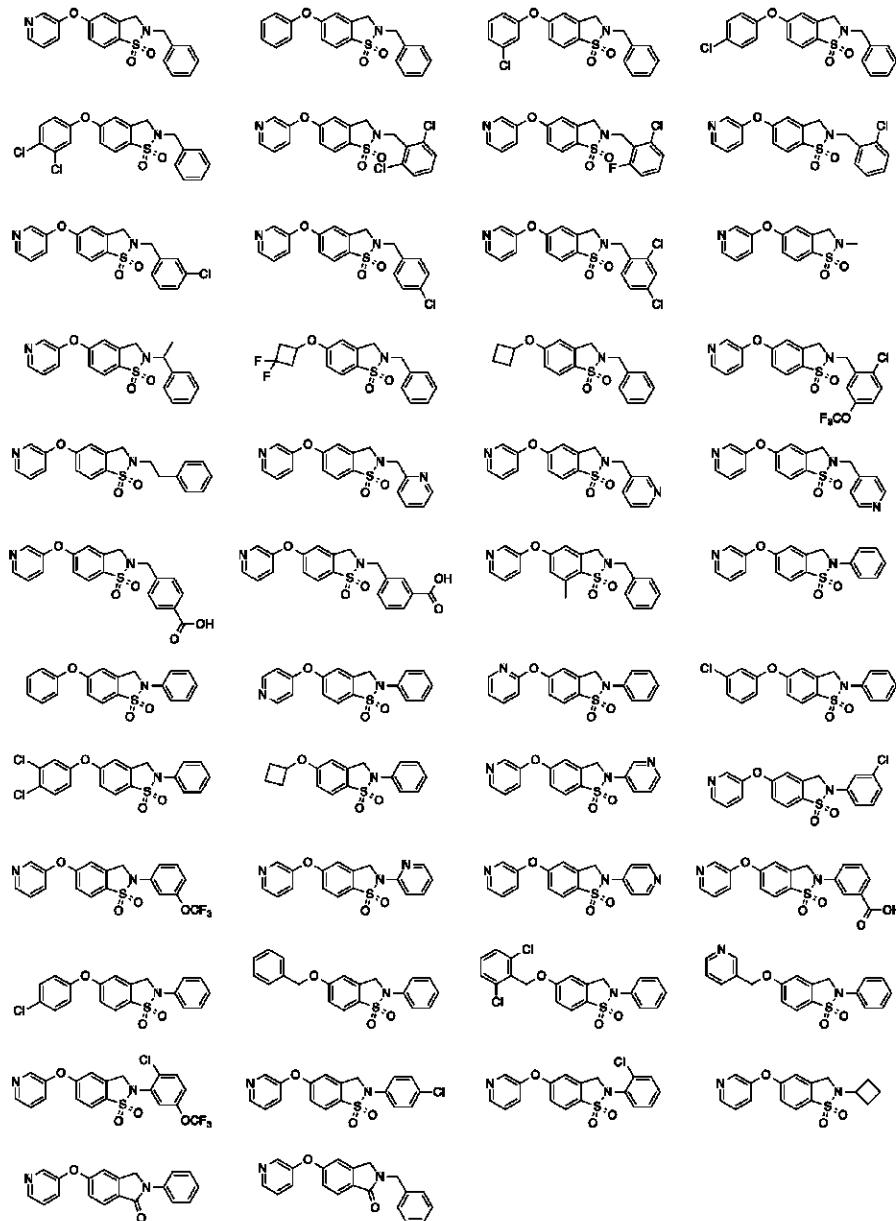
構造

30

40

50

【化 0】



の化合物、またはその互変異性体、またはその同位体異性体、またはその立体異性体、またはそれらのその薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ、または前述のそれらの薬学的に許容される溶媒和物。

(項目 4)

項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

(項目 5)

G P R 1 2 0 をアゴナイズするための方法であって、前記 G P R 1 2 0 を、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物または項目 4 に記載の組成物と接触させることを含む、方法。

(項目 6)

哺乳動物において代謝をモジュレートするための方法であって、前記哺乳動物において G P R 1 2 0 を、前記哺乳動物において代謝をモジュレートするのに有効な量の項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

(項目 7)

10

20

30

40

50

哺乳動物において代謝をモジュレートするための方法であって、前記哺乳動物において代謝をモジュレートするのに有効な量の項目4に記載の組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目8)

哺乳動物において炎症を減少させるための方法であって、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0を、前記炎症を減少させるのに有効な量の項目1から3のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

(項目9)

哺乳動物において炎症を減少させるための方法であって、前記炎症を減少させるのに有効な量の項目4に記載の組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

10

(項目10)

哺乳動物において神経炎症を減少させるための方法であって、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0を、前記神経炎症を減少させるのに有効な量の項目1から3のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

(項目11)

哺乳動物において神経炎症を減少させるための方法であって、神経炎症を減少させるのに有効な量の項目4に記載の組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目12)

哺乳動物において糖尿病、糖尿病前症もしくはメタボリックシンドローム、またはそれその1つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0を、治療有効量の項目1から3のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

20

(項目13)

哺乳動物において糖尿病、糖尿病前症もしくはメタボリックシンドローム、またはそれその1つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、治療有効量の項目4に記載の組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目14)

哺乳動物において脂肪性肝炎を処置するための方法であって、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0を、治療有効量の項目1から3のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

30

(項目15)

哺乳動物において脂肪性肝炎を処置するための方法であって、治療有効量の項目4に記載の組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目16)

哺乳動物において非アルコール性脂肪性肝炎を処置するための方法であって、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0を、治療有効量の項目1から3のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

(項目17)

哺乳動物において非アルコール性脂肪性肝炎を処置するための方法であって、治療有効量の項目4に記載の組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

40

(項目18)

哺乳動物において神経炎症に関連する、神経炎症をもたらす、または神経炎症から生じる障害を処置するための方法であって、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0を、治療有効量の項目1から3のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

(項目19)

哺乳動物において神経炎症に関連する、神経炎症をもたらす、または神経炎症から生じる障害を処置するための方法であって、治療有効量の項目4に記載の組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目20)

アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症または多

50

系統萎縮症、またはそれのその1つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、前記患者において、G P R 1 2 0 を、治療有効量の項目1から3のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

(項目21)

アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症または多系統萎縮症、またはそれのその1つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、治療有効量の項目4に記載の組成物を前記患者に投与することを含む、方法。

【発明を実施するための形態】

【0021】

発明の詳細な説明

10

読者らが、本発明、これがどのように作製され、使用されているか、およびその利益を理解するのを補助するために、以下の使用法および定義が提供される。

【0022】

すべての数値的記号表示、例えば、範囲を含む、pH、温度、時間、濃度、および分子量は、例えば、0.1または1の一定量ずつ(+)または(-)に変化し得る近似値である。よって、すべての数値的記号表示は、「約」という用語が先行するように読者らは解釈することができる。同様に、本明細書に記載の試薬は単に例示的なものであり、一般的に、当業者であれば、そのようなものの同等物が当技術分野で公知であることを認識する。本明細書および特許請求の範囲において使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、文脈が明確に他を指示しない限り、複数の言及が含まれているように解釈されるべきである。

20

【0023】

「アシル」は、式-CO-R_xの基(式中、R_xはHであるか、または任意選択で置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールである)を指す。アシル基の例として、例えば、-CHO、-CO-Me、および-CO-Phが挙げられる。

【0024】

患者(およびこの句の文法的同等物)に化合物または組成物薬物を「投与すること」または患者への化合物または組成物薬物「の投与」とは、医療専門家による患者への投与でもあってよく、自己投与であってもよい直接的投与、および/または薬物を処方する行為であってもよい間接的投与を指す。例えば、患者に薬物を自己投与するように指示する、および/または患者に薬物に対する処方せんを提供する医師は、患者に薬物を投与している。

30

【0025】

「アルコキシ」は酸素原子に共有結合したアルキル基を指す。言い換えると、アルコキシ基は一般的構造-O-アルキルを有する。C₁~C₆アルコキシ基として、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブтокシ、sec-ブтокシ、tert-ブtokシ、n-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、および3-メチルペントキシが挙げられる。

【0026】

40

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖(または線形鎖)または分枝鎖の炭化水素基を指す。C₁~C₆アルケニル基として、例えば、ビニル、アリル、およびブテニルが挙げられる。

【0027】

「アルキル」は、直鎖(または線形鎖)または分枝鎖の炭化水素基を指す。C₁~C₆アルキル基として、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシルおよび3-メチルペンチルが挙げられる。

【0028】

「アミノ」は一価の基-NR^aR^b(式中、R^aおよびR^bは独立して、水素、アルキル

50

、アリールまたはヘテロアリールである)を指す。「アルキルアミノ」という用語は、基- $N R_a R_b$ (式中、 R_a はアルキルであり、 R_b はHまたはアルキルである)を指す。ジアルキルアミノ基に対して、アルキル部分は同じであっても異なっていてもよく、またそれが結合している窒素原子と一緒にになって3~8員の環を形成することができる。したがって、- $N R_a R_b$ として表される基は、ヘテロシクリル基、例えば、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、アゼチジニルなどを含むことが意図される。

【0029】

「アリール」は、6~20個の環炭素原子を含有する1つまたは複数の単環式のまたは縮合環芳香族系を含む環式部分を指す。そのような部分は、これらに限定されないがフェニルおよびナフチルを含む1つまたは複数の単環式または二環式縮合環芳香族系を有する任意の部分を含む。

10

【0030】

「($C_m \sim C_n$)、 $C_m \sim C_n$ 、または $C_m \sim n$ 」は、その前にこれらの記号の1つが置かれた特定の基の中の炭素原子の数を指す。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1~6個の炭素原子を含有するアルキル基を指す。

【0031】

「カルボキサミド(carboxamide)またはカルボキサミド(carboxamido)」は、一価の基- $CO - NR_a R_b$ (式中、 $NR_a R_b$ は上で定義されたような「アミノ」基である)を指す。

20

【0032】

「担体」はその後の送達のために本発明の化合物を事前送達するまたは捕えるための固体または液体の物質、例えば、ポリマー、溶媒、懸濁剤、吸収剤、または吸着剤を指す。担体は液体であっても固体であってもよく、考慮中の計画された投与方式に応じて選択される。

【0033】

「含む」は、化合物、組成物および方法を定義するために使用される場合、列挙された構成要素が他の物質またはステップと共に存在し得ることを意味する。「~から本質的になる」は、化合物、組成物または方法を定義するために使用される場合、列挙された構成要素が、特許請求された発明の基本的および新規の特徴に実質的に影響を与えるような他の構成要素と共に存在し得ないことを意味する。「~からなる」は、列挙された構成要素のみを意味する。これらの移行用語のそれにより定義された実施形態は本発明の範囲内である。

30

【0034】

「シクロアルキル」とは、特に述べられていない限り、すべての環原子が炭素である、「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」の環式バージョンを指す。「シクロアルキル」は単環式または多環式の基を指す。「シクロアルキル」は架橋した環またはスピロ環を形成することができる。シクロアルキル基は1つまたは複数の二重結合または三重結合を有することができる。典型的なシクロアルキル基は3~8個の環原子を有する。シクロアルキルの例として、シクロペンチル、シクロヘキシリル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、およびシクロヘプチルが挙げられる。

40

【0035】

「ハロゲン」または「ハロ」は、これら自体でまたは別の置換基の一部として、特に述べられていない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を指す。

【0036】

「ヘテロアリール」は、5もしくは6個の環原子を有する単環式芳香族系、または8~20個の原子を有する縮合環二環式芳香族系を指し、この中で、環原子はC、O、S、SO、SO₂、またはNであり、環原子の少なくとも1個がヘテロ原子、すなわち、O、S、SO、SO₂、またはNである。ヘテロアリール基として、例えば、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオ-フラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリ

50

ル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリニル、カルバゾリル、NH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリトイミダゾリル、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニルおよびキサンテニルが挙げられる。他に示されていない限り、環内のヘテロ原子の配置は、構成環原子の結合特徴により許容される任意の配置であつてよい。

【0037】

「ヘテロシクリル」またはヘテロ環式は、その少なくとも一部分が芳香族でなく、環系内の炭素原子の1個または複数がO、S、SO、SO₂、P、またはNから選択されるヘテロ原子で置き換えられている、単環式または縮合環複数環式シクロアルキル基を指す。ヘテロシクリル基の例として、これらに限定されないがイミダゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペリジン-2-オニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピロリジン-2-オニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、およびテトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジニルが挙げられる。

【0038】

「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載の化合物の特定の酸性または塩基性の性質に応じて、比較的非毒性の酸または塩基を用いて調製される活性化合物の塩を指す。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、無溶媒または適切な不活性溶媒中で、中性の形態のそのような化合物を十分な量の所望の塩基と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される無機塩基から誘導される塩の例として、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムなどが挙げられる。薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩として、置換アミン、環式アミン、天然由来のアミンなど、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどを含む、第1級、第2級および第3級アミンの塩が挙げられる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、無溶媒または適切な不活性溶媒中で、中性の形態のそのような化合物を十分な量の所望の酸と接触させることにより得ができる。薬学的に許容される酸付加塩の例として、塩酸、臭水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などの無機酸から誘導されるもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スペリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的非毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。アルギニンなどのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトロン酸などの有機酸の塩もまた含まれる。特定の具体的な本発明の化合物は塩基付加塩または酸付加塩のいずれかへの化合物の変換

10

20

30

40

50

を可能にする塩基性官能基と酸性官能基の両方を含有することができる。

【0039】

「薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤」は、一般的に安全な、非毒性であり、生物学的にも他の点でも有害でない、医薬組成物の調製に有用な賦形剤、担体、または希釈剤を指し、ヒトへの薬学的使用ならびに獣医学的使用に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む。「薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤」は、1種および1種より多くのそのような賦形剤、担体、または希釈剤を含む。

【0040】

病理学的状態または疾患の1種または複数の症状（およびこの句の文法的同等物）の「減少」または「阻害」は、症状（複数可）の重症度もしくは頻度を低減させること、または症状（複数可）の排除を指す。

10

【0041】

「個体」および「患者」と本明細書で交換可能なように使用される「被験体」は、脊椎動物、通常は哺乳動物、および普通ヒトを指す。哺乳動物として、これらに限定されないが、マウス、ラット、ウサギ、サル、ウシ、ヒツジ、被験体ブタ、イヌ、ネコ、家畜、スポーツ用動物、ペット、ウマ、および靈長類が挙げられる。

【0042】

「置換されている」は、炭素（複数可）または水素（複数可）への1つまたは複数の結合が、非水素および非炭素原子への結合で置き換えられている、本明細書で定義されたような基を指す。「置換基」として、これらに限定されないが、ハロゲン原子；ヒドロキシリ基、アルコキシ基、アリールオキシ、およびアシルオキシ基などの基の中の酸素原子；チオール基、アルキルおよびアリールスルフィド基、スルホン基、スルホニル基、ならびにスルホキシド基などの基の中の硫黄原子；ニトロ、-NH₂、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、アルコキシアミノ、ヒドロキシアミノ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、N-オキシド、イミド、およびエナミンなどの基の中の窒素原子；ならびに様々な他の基の中の他のヘテロ原子が挙げられる。「置換基」はまた、炭素（複数可）または水素（複数可）原子への1つまたは複数の結合が、オキソ、アシル、アミド、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、カルボキシリ、およびエステル基の中の酸素；イミン、オキシム、ヒドラゾン、およびニトリルなどの基中の窒素などのヘテロ原子へのより高次の結合（例えば、二重結合または三重結合）で置き換えられている基も含む。「置換基」は、炭素（複数可）または水素（複数可）原子への1つまたは複数の結合が、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基への結合で置き換えられている基をさらに含む。シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基に対して、「置換基」は置換および非置換のアルキル基をさらに含む。他の置換基として、エチニル、ビニル、カルボキシリおよびそのエステルならびにアミド、ヒドロキシメチル、およびメチルが挙げられる。別の「置換基」はトリフルオロメチルまたは他のフルオロアルキル基およびこれらの基を含有する他の基である。同じまたは隣接する炭素原子上の2つの置換基は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環式またはシクロアルキル基を形成することができる。通常、特定の基は、0（非置換）、1、2または3つの置換基を有し得る。当業者には明らかなように、置換基による置換は、1000より大きい分子量のポリマー部分をもたらさない。

20

【0043】

「スルホンアミド（sulfonamide）またはスルホンアミド（sulphonamido）」は、一価の基-SO₂-NR^aR^b（式中、NR^aR^bは上で定義されたような「アミノ」基である）を指す。

30

【0044】

「治療有効量」は、GPR120により媒介される疾患有する患者に投与される、有益なまたは所望の結果を達成するのに十分な量である。治療有効量は、1つまたは複数の投与、適用、または用量で投与することができる。

40

50

【0045】

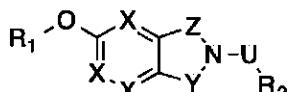
状態もしくは患者を「処置すること」、または状態もしくは患者「の処置」は、段階を踏んで、症状の減少などの臨床結果を含む、有益なまたは所望の結果を得ることを指す。本発明の目的に対して、有益なまたは所望の臨床結果として、これらに限定されないが、G P R 1 2 0 により媒介される疾患の1つまたは複数の症状の軽減または回復；そのような疾患の程度の縮小；そのような疾患進行の遅延もしくは減速；そのような疾患の回復、緩和もしくは安定化；または他の有益な結果が挙げられる。

【0046】

したがって、第1の態様では、本発明は、式Iの化合物：

【化2】

10



式I

またはその互変異性体、同位体異性体および立体異性体、ならびに前述のもののいずれかのプロドラッグ、ならびに前述のもののすべての薬学的に許容される塩および溶媒和物を提供する（式中、XはCH、CR₃、またはNであり、YはSO₂、またはCOであり、Zは-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-C(CH₂CH₂)-、CO、-(CO)CH₂-、-CH₂CH₂-、または-CHCH-であり、Uは共有結合、CH₂、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、または-CH₂CH₂-であり、R₁は、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されている3～7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、任意選択で置換されている6員のアリール基、任意選択で置換されている5もしくは6員のヘテロアリール基、任意選択で置換されている5，6-もしくは6，6-二環式ヘテロアリール基、または任意選択で置換されている二環式アリール基であり、R₂は、水素、任意選択で置換されている3～7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、任意選択で置換されている6員のアリール基、任意選択で置換されている5もしくは6員のヘテロアリール基、または任意選択で置換されている5，6-もしくは6，6-二環式ヘテロアリール基、または任意選択で置換されているアリール基であり、R₃は、ハロゲン、または任意選択で置換されているアルキルもしくはアルコキシ基である）。一実施形態では、R₂は非水素置換基である。

20

30

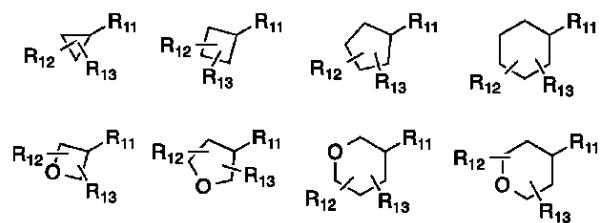
30

【0047】

好みしい実施形態では、R₁は任意選択で置換されているシクロアルキルまたはヘテロシクリル基である。特定の好みしいシクロアルキルおよびヘテロシクリル基の例が以下に示されており、ここで、R₁₁はコア骨格への結合点である。R₁₂およびR₁₃は独立して、H、CH₃、CF₃、またはFである。

【化3】

40



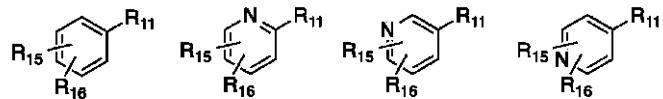
【0048】

別の好みしい実施形態では、R₁は任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリール基である。特定の好みしいアリールおよびヘテロアリール基の例が以下に示されており、ここで、R₁₁はコア骨格への結合点であり、R₁₅は、H、ハロゲン、アルキル、CF₃、OCCH₃、OCF₃、またはCNであり、R₁₆は、H、ハロゲン、アルキル、

50

C F 3、O C H 3、O C F 3、C N、N H C O R 1 4、またはN (C H 3) C O R 1 4で
あり、R 1 4は、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

【化4】

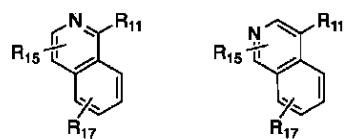


【0049】

別の好ましい実施形態では、R 1 は、任意選択で置換されている縮合二環式基である。特定の好ましい縮合二環式基の例が以下に示されており、ここで、R 1 1 はコア骨格への結合点であり、R 1 5 およびR 1 7 は独立して、H、ハロゲン、アルキル、C F 3、O C H 3、O C F 3、またはC Nである。

10

【化5】

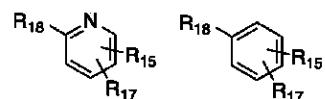


【0050】

20

別の好ましい実施形態では、Uは共有結合またはC H 2 であり、R 2 は任意選択で置換されているもしくは6員のアリールまたはヘテロアリール基であり、R 1 8 はUへの結合点であり、R 1 5 およびR 1 7 は独立して、H、ハロゲン、アルキル、C F 3、O C H 3、O C F 3、またはC Nである。

【化6】



30

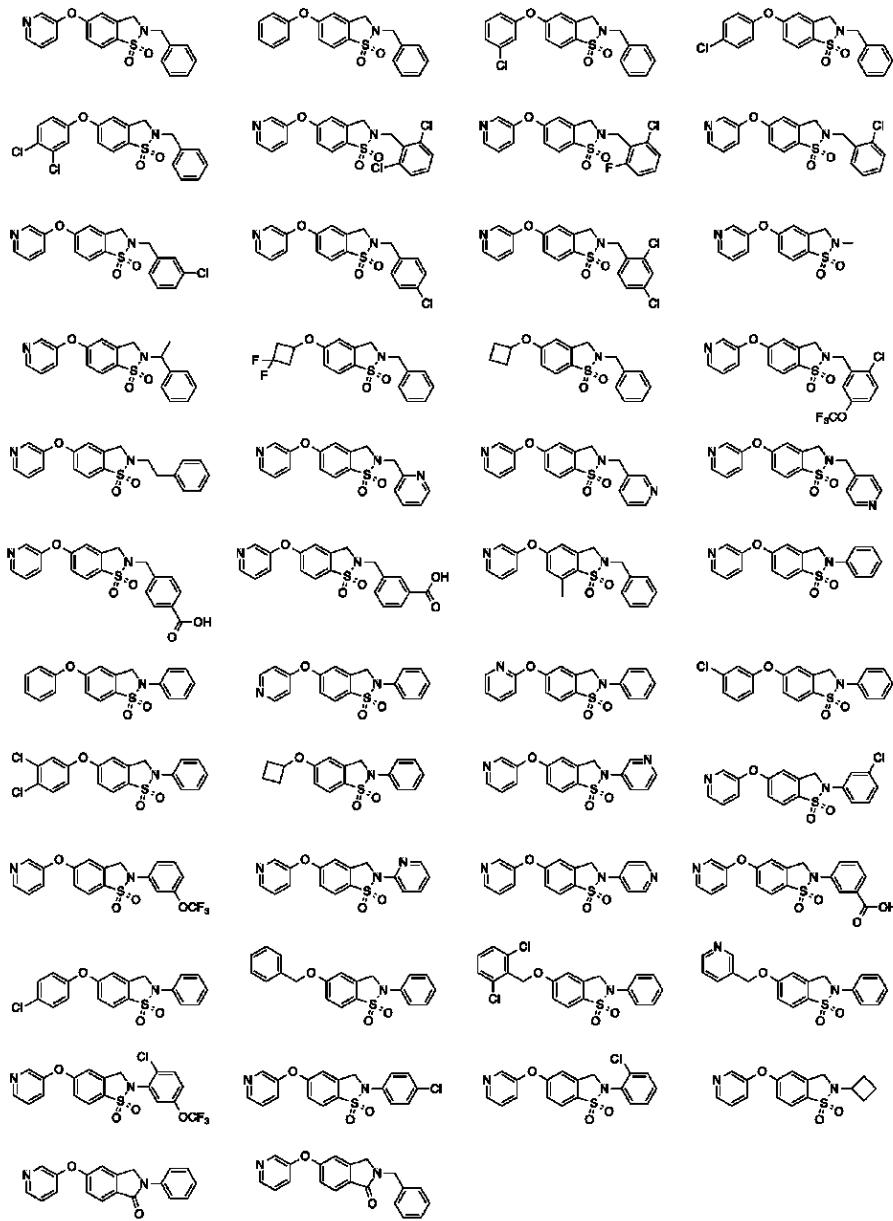
【0051】

別の態様では、本明細書に提供される化合物は、

40

50

【化 7】



から選択される。

【0052】

本発明の特定の化合物は、本明細書中以下に概略的に記載される通り合成される。他の本発明の化合物は、以下の実施例セクションに例示されたこれらおよび他の方法、または出発物質、他の試薬、および／もしくはプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力など）を適当に置き換えて、当業者に公知の方法を適合させることにより合成することができる。

【0053】

1つまたは複数のキラル中心を含有する本発明の化合物については、そのような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして、または立体異性体を豊富に含む混合物として、調製または単離することができる。すべてのそのような立体異性体（および豊富に含む混合物）は、他に指摘されていない限り、本明細書で提供および利用される化合物の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（または豊富に含む混合物）は、例えば、当技術分野で周知の光学活性な出発物質または立体選択的試薬を使用して調製することができる。代わりに、そのような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを使用して分離す

10

20

30

40

50

ることができる。

【 0 0 5 4 】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤とを含む組成物、すなわち、医薬製剤を提供する。一般的に、本発明の化合物は、承認された投与モードのいずれかにより、患者に投与するために製剤化することができる。よって、本発明は、本発明の化合物の固体および液体製剤を提供する。様々な製剤および薬物送達システムが当技術分野で利用可能である。例えば、Gennaro, A.R.編、(1995年) Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Co.を参照されたい。

【 0 0 5 5 】

通常、本発明の化合物は、以下の経路のうちの 1 つにより医薬組成物として投与される：経口、全身性（例えば、経皮的、鼻腔内または坐剤による）、または非経口（例えば、筋肉内、静脈内または皮下）の投与。組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、半固体、散剤、持続放出製剤、溶剤、懸濁剤、エリキシル剤、エアゾール剤、または任意の他の適当な組成物の形態を取ることができる。

10

【 0 0 5 6 】

本発明の化合物の医薬剤形は、当技術分野で周知の方法のいずれか、例えば、従来の混合、篩分け、溶解、溶融、造粒、糖衣錠の作製、打錠、懸濁化、押出加工、スプレー乾燥、粉碎、乳化、（ナノ／ミクロ）封入、エントラッピング、または凍結乾燥プロセスなどにより製造することができる。上述のように、本発明の組成物は、薬学的使用のための活性分子を調製物へと加工することを促進する 1 種または複数種の生理学的に許容される不活性成分を含むことができる。

20

【 0 0 5 7 】

医薬製剤は、表面積を増加させる、すなわち、粒径を低減させることにより、バイオアベイラビリティーを増加させることができるとする原理に基づき、特に低いバイオアベイラビリティーを示す薬物に対して開発してきた。例えば、米国特許第 4,107,288 号は、活性物質が巨大分子の架橋したマトリックス上で支持されている、10~1,000 nm の範囲のサイズの粒子を有する医薬製剤について記載している。米国特許第 5,145,684 号は、医薬製剤の生成について記載しており、ここでは、原薬が表面修飾因子の存在下でナノ粒子（平均粒径 400 nm）に微粉碎され、次いで液体媒体中に分散されることによって、顕著に高いバイオアベイラビリティーを示す医薬製剤が得られる。一部の実施形態では、本発明の化合物はそのように製剤化される。

30

【 0 0 5 8 】

組成物は一般的に、少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせた本発明の化合物で構成される。許容される賦形剤は非毒性であり、投与を補助し、特許請求された化合物の治療上の利益に悪影響を及ぼさない。そのような賦形剤は、任意の固体、液体、半固体、またはエアゾール組成物の場合、当業者にとって一般的に利用可能な気体の賦形剤であってよい。

【 0 0 5 9 】

固体の薬学的添加剤として、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、穀粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、脱脂粉乳などが挙げられる。液体および半固体の賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールおよび石油、動物、植物または合成由来のものなどを含む様々な油、例えば、ピーナツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などから選択することができる。特に注射溶液に対する好ましい液体担体として、水、食塩水、水性ブドウ糖、およびグリコールが挙げられる。他の適切な薬学的添加剤およびこれらの製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences、E. W. Martin編（Mack Publishing Company、第18版、1990年）に記載されている。

40

【 0 0 6 0 】

50

本発明の組成物は、所望する場合、活性成分を含有する1つまたは複数の単位剤形を含有するパックまたはディスペンサーデバイスで提示されてもよい。そのようなパックまたはデバイスは、金属またはプラスチックホイル、例えば、ブリストーパック、またはガラスなど、およびゴムストッパー、例えば、バイアルにおけるものなどを例えれば含んでもいい。パックまたはディスペンサーデバイスは投与のための指示書を伴うことができる。適合性の薬学的担体中で製剤化された、本発明の化合物を含む組成物はまた、調製され、適当な容器内に配置され、示された状態の処置に対して標識されてもよい。

【0061】

製剤中の化合物の量は、当業者により、利用される全範囲内で変動させることができる。通常、製剤は全製剤に対して、重量パーセント(wt%)ベースで、約0.01~99.99wt%の本発明の化合物を含有し、その残りは1種または複数種の適切な薬学的添加剤である。一般的に、化合物は約1~80wt%のレベルで存在する。

10

【0062】

別の態様では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物または組成物を、それを必要とするGPR120と接触させることによって、GPR120の治療効果を生じる方法を提供する。一実施形態では、治療効果は細胞内で生じる。別の実施形態では、接触はin vitroまたはin vivoで実施される。

【0063】

別の態様では、治療有効量の本発明の化合物または組成物を被験体に投与することを含む、それを必要とする被験体において2型糖尿病を処置する方法が本明細書に提供される。一実施形態では、被験体はヒトである。

20

【0064】

本明細書で引用されたすべての技術刊行物および特許公開は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0065】

要約しておよび詳細に記載されている本発明は、以下の実施例により例示されるが、限定されない。実施例1~46は、本発明の特定の化合物およびこれらの合成のための方法を例示している。実施例47および48は、GPR120受容体を活性化させる本発明の化合物の能力を生物学的アッセイにおいて測定することができる方法が例示されている。

30

【実施例】

【0066】

合成例

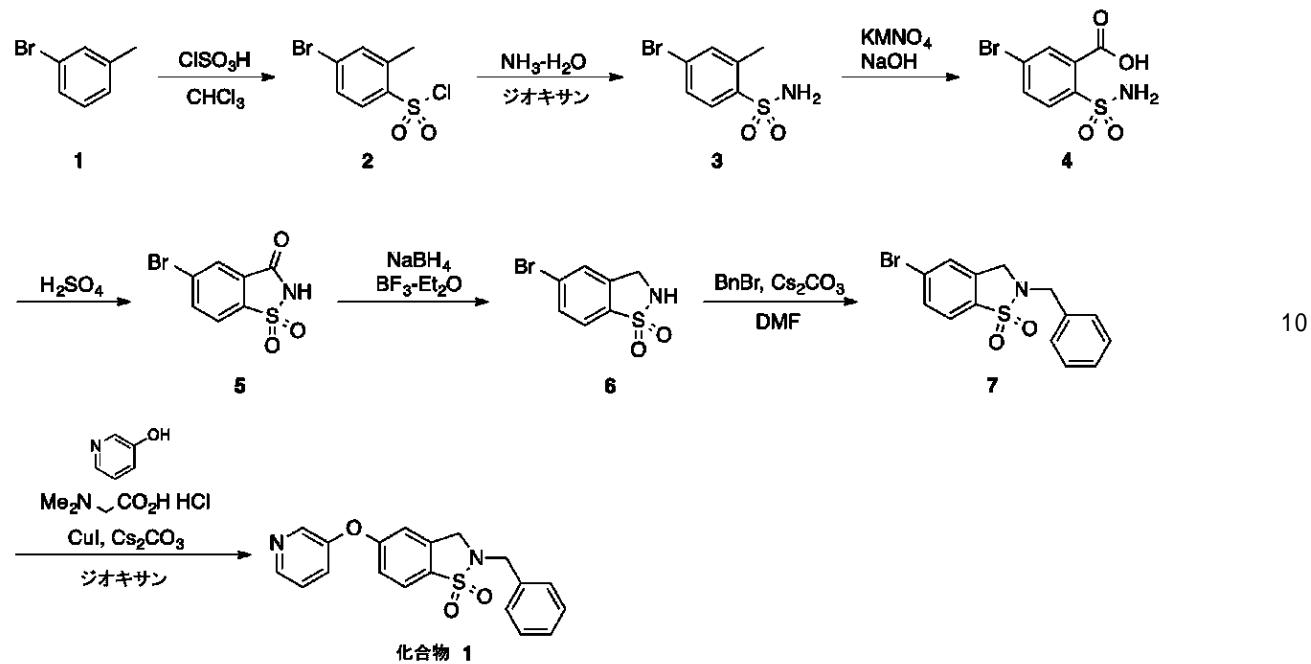
(実施例1)

化合物1の合成

40

50

【化 8】



【0067】

ステップ1。

【0068】

CHCl₃ (500mL) 中の 1 (50.0g, 292mmol) の攪拌溶液に、クロロ硫酸 (238g, 2.05mol) を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。反応が完了したことを TLC が示した時点で、反応混合物を氷水 (500mL) 中に注ぎ入れ、CH₂Cl₂ (3×500mL) で抽出し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質を石油エーテル (20mL) で洗浄して、2 (49.2g, 59%)を得た。

【0069】

ステップ2。

【0070】

ジオキサン (800mL) 中の 2 (40.0g, 148mmol) の攪拌溶液に、NH₃·H₂O (1.5L, 15.58mol) を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応が完了したことを TLC が示した時点で、反応混合物を CH₂Cl₂ (6×500mL) で抽出し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質を石油エーテル (100mL) で洗浄して、3 (36g, 収率 92%)を得た。

【0071】

ステップ3。

【0072】

H₂O (240mL) 中の NaOH (24.0g, 600mmol) の溶液に、0℃ で 3 (30.0g, 120mmol) および KMnO₄ (94.8g, 600mmol) を少しづつ加えた。反応混合物を N₂ 下、60℃ で 12 時間攪拌した。反応が完了したことを LCMS が示した時点で、反応混合物を 0℃ で、Na₂SO₃ (30g) でクエンチし、濾過した。濾液を pH = 2 に酸性化し、濾過して、固体として 4 (25.0g)を得、これをさらに精製せずに使用した。

【0073】

ステップ4。

【0074】

濃縮 H₂SO₄ (100mL) に、0℃ で 4 (10.0g, 35.7mmol) を加え、

10

20

30

40

50

反応混合物を 40 ℃ で 12 時間攪拌した。反応が完了したことを LCMS が示した時点で、反応混合物を氷水 (200 mL) 中に注ぎ入れ、次いで酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。有機層を H₂O (3 × 200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、5 (9.1 g) を得た。

【0075】

ステップ5。

【0076】

THF (200 mL) 中の 5 (9.1 g, 34.7 mmol) の搅拌溶液に、NaBH₄ (13.1 g, 34.7 mmol) および BF₃ · Et₂O (49.3 g, 34.7 mmol) を 0 ℃ で少しづつ加えた。反応混合物を N₂ 下、70 ℃ で 12 時間攪拌した。反応が完了したことを LCMS が示した時点で、反応混合物を氷水 (250 mL) 中に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。有機層を H₂O (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、6 (8.6 g) を得た。

10

【0077】

ステップ6。

【0078】

DMF (2 mL) 中の 6 (50 mg, 0.20 mmol) および臭化ベンジル (52 mg, 0.30 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (197 mg, 0.60 mmol) を加えた。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温で 12 時間攪拌した。完了した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮し、分取 TLC により精製して、7 (30 mg) を得た。

20

【0079】

ステップ7。

【0080】

ジオキサン (2 mL) 中の 7 (31 mg, 0.092 mmol) およびピリジン-3-オール (8.8 mg, 0.092 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (90 mg, 0.028 mmol)、CuI (7 mg, 0.037 mmol)、および 2-(ジメチルアミノ)酢酸塩酸塩 (2.6 mg, 0.018 mmol) を加えた。反応混合物を不活性雰囲気下、90 ℃ で 12 時間攪拌した。完了した時点で、反応物を濃縮し、分取 HPLC (0.04% HCl / CH₃CN / H₂O 系) により精製して、白色の固体として化合物 1 (10 mg, 31%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.26-8.24 (d, 1H), 8.07-7.95 (s, 1H), 7.96-7.93 (d, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.28 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 353.0 (M+H).

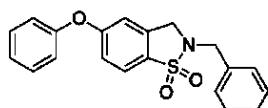
30

【0081】

(実施例 2)

化合物 2 の合成

【化9】



40

【0082】

化合物 2 を化合物 1 と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.91-7.89 (d, 1H), 7.45-7.38 (m, 7H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.24 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 352.0 (M+H).

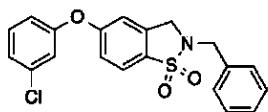
【0083】

(実施例 3)

化合物 3 の合成

50

【化10】



【0084】

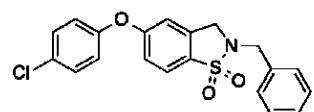
実施例3を化合物1と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) ⁷.82-7.80 (d, 1H), 7.44-7.43 (d, 2H), 7.39-7.35 (m, 4H), 7.21-7.20 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.21 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 386.0 (M+H). ¹⁰

【0085】

(実施例4)

化合物4の合成

【化11】



【0086】

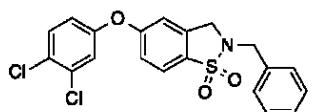
化合物4を化合物1と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) ⁷.80-7.78 (d, 1H), 7.44-7.31 (m, 7H), 7.19-7.18 (d, 1H), 7.08-7.06 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.20 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 386.0 (M+H). ²⁰

【0087】

(実施例5)

化合物5の合成

【化12】



30

【0088】

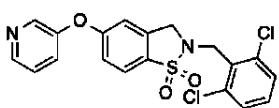
化合物5を化合物1と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) ⁷.94-7.92 (d, 1H), 7.69-7.67 (d, 1H), 7.51-7.50 (d, 1H), 7.42-7.40 (m, 5H), 7.39-7.37 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20-7.16 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.24 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 420.0 (M+H). ⁷

【0089】

(実施例6)

化合物6の合成

【化13】



40

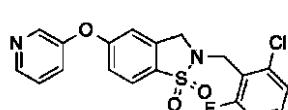
【0090】

化合物6を化合物1と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) ⁷.93-7.90 (d, 1H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.56-7.54 (m, 3H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.39-7.26 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 421.0 (M+H). ⁷

【0091】

50

(実施例 7)
化合物 7 の合成
【化 1 4】

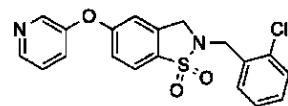


【0092】

化合物 7 を化合物 1 と同様の方式で合成した。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) 8.7 9-8.68 (d, 1H), 8.28-8.26 (d, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.42 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 405.0 (M+H). 10

【0093】

(実施例 8)
化合物 8 の合成
【化 1 5】



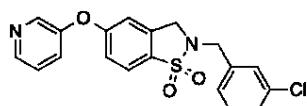
20

【0094】

化合物 8 を化合物 1 と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.52-8.48 (t, 2H), 7.95-7.67 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.39-7.28 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.37 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 387.0 (M+H). 8.

【0095】

(実施例 9)
化合物 9 の合成
【化 1 6】



30

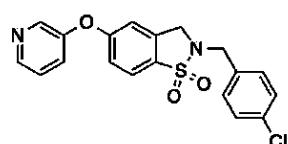
【0096】

化合物 9 を化合物 1 と同様の方式で合成した。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) 8.8 1-8.69 (d, 2H), 8.31-8.29 (d, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 4.33 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 387.0 (M+H). 8.

【0097】

40

(実施例 10)
化合物 10 の合成
【化 1 7】



【0098】

化合物 10 を化合物 1 と同様の方式で合成した。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) 8. 50

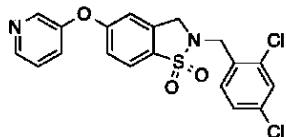
8.2 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.96-7.94 (d, 1H), 7.46-7.36 (m, 6H), 4.43 (s, 2H), 4.31 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 387.0 (M+H).

【0099】

(実施例11)

化合物11の合成

【化18】



10

【0100】

化合物11を化合物1と同様の方式で合成した。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) 8.55-8.49 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.69 (bs, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.38 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 421.0 (M+H).

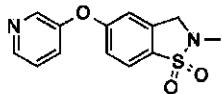
【0101】

(実施例12)

化合物12の合成

20

【化19】



【0102】

化合物12を化合物1と同様の方式で合成した。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) 8.82 (s, 1H), 8.70-8.68 (d, 1H), 8.36-8.33 (d, 1H), 8.12-8.10 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.90 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 277.0 (M+H).

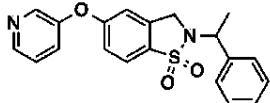
【0103】

30

(実施例13)

化合物13の合成

【化20】



【0104】

化合物13を化合物1と同様の方式で合成した。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) 8.78 (d, 2H), 8.27-8.25 (d, 2H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.49-7.47 (d, 1H), 7.38-7.29 (m, 8H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.36-4.32 (d, 1H), 4.06-4.02 (d, 1H), 1.79-1.77 (d, 3H); LCMS (ESI): m/z 367.0 (M+H).

40

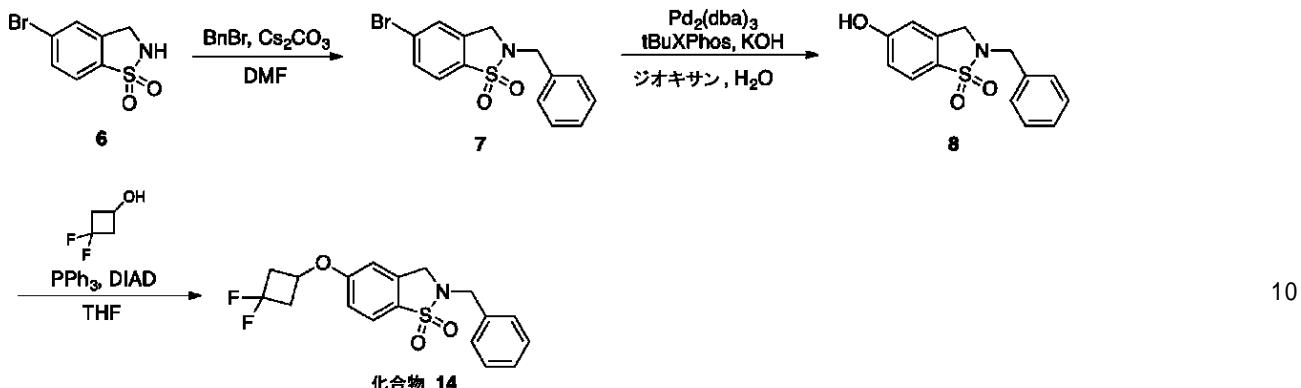
【0105】

(実施例14)

化合物14の合成

50

【化21】



【0106】

ステップ1。

【0107】

D M F (1 5 m L) 中の 6 (1 . 0 g 、 4 . 0 3 m m o l) の溶液に、 C s 2 C O 3 (2 . 6 3 g 、 8 . 0 6 m m o l) および臭化ベンジル (1 . 0 3 g 、 6 . 0 5 m m o l) を加えた。混合物を 3 0 °C で 1 2 時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得、これを水 (8 0 m L) で希釈し、 C H 2 C l 2 (3 × 6 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 6 0 m L) およびブライン (2 × 8 0 m L) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色の固体として 7 (1 . 2 g) を得、これを精製することなく次のステップでそのまま使用した。

20

【0108】

ステップ2。

【0109】

ジオキサン (2 m L) および H 2 O (2 m L) 中の 7 (1 2 0 m g 粗物質) 、 P d 2 (d b a) 3 (6 5 m g 、 0 . 0 7 1 m m o l) 、 t - B u X p h o s (3 0 m g 、 0 . 0 7 1 m m o l) および K O H (9 9 . 5 m g 、 1 . 7 7 m m o l) の混合物を脱気し、 N 2 でバージし (3 ×) 、次いで 8 5 °C で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得、これを水 (5 m L) で希釈した。2 M H C l を使用して、溶液を p H = 3 に調節し、次いで酢酸エチル (3 × 1 5 m L) で抽出した。有機層をブライン (2 × 2 0 m L) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の固体として 8 (1 3 0 m g) を得、これを精製することなく次のステップでそのまま使用した。

30

【0110】

ステップ3。

【0111】

8 (5 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 、 3 , 3 - ジフルオロシクロブタノール (2 3 . 6 m g 、 0 . 2 2 m m o l) 、 P P h 3 (9 5 m g 、 0 . 3 6 m m o l) および D I A D (7 4 m g 、 0 . 3 6 m m o l) の溶液を T H F (2 m L) 中、 N 2 下、 3 5 °C で 1 2 時間攪拌した。反応が完了したことを L C M S が示した時点で、反応混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 H P L C (0 . 0 4 % H C l / A C N / H 2 O 系) により精製して、白色の固体として化合物 1 4 (1 4 m g 、 2 1 %) を得た。 ¹H N M R (C D 3 O D , 4 0 0 M H z) δ 7 . 7 4 - 7 . 4 6 (d , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 3 8 (d , 2 H) , 7 . 3 6 - 7 . 3 2 (m , 2 H) , 7 . 1 1 - 7 . 0 9 (d , 1 H) , 6 . 9 3 (s , 1 H) , 4 . 8 0 (s , 2 H) , 4 . 2 1 (s , 2 H) , 3 . 3 1 - 3 . 1 2 (m , 2 H) , 2 . 7 6 - 2 . 6 9 (m , 2 H) ; L C M S (E S I) : m / z 3 6 6 . 0 (M + H) .

40

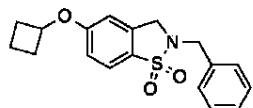
【0112】

(実施例 15)

化合物 1 5 の合成

50

【化22】



【0113】

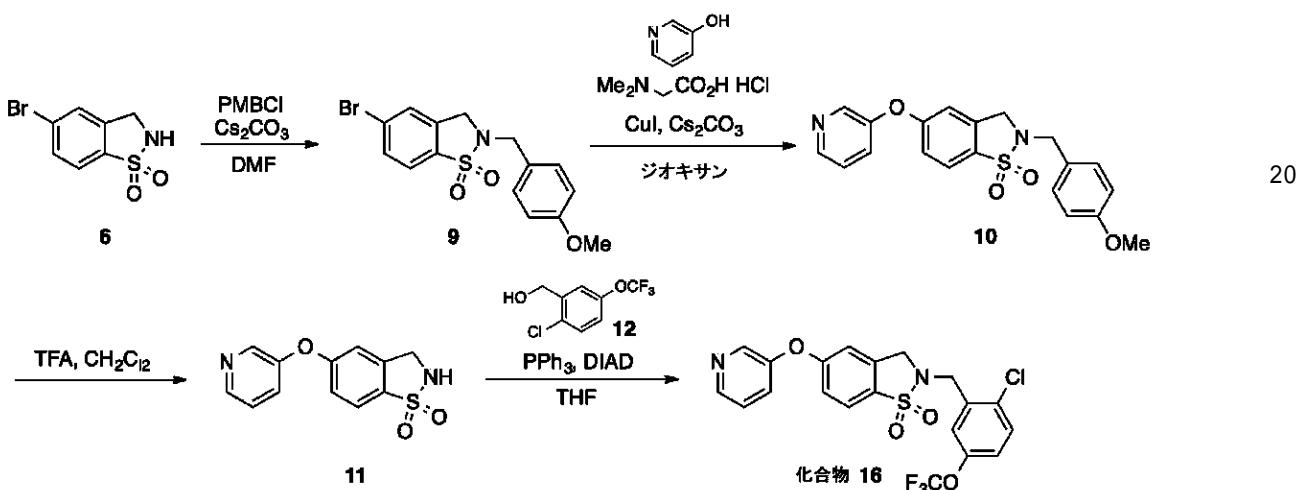
化合物15を化合物14と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 7.79-7.76 (d, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H); LCMS (ESI): m/z 330.1 (M+H). 10

【0114】

(実施例16)

化合物16の合成

【化23】



【0115】

30

ステップ1。

【0116】

D MF (2. mL) 中の6 (300 mg、1.21 mmol) およびP M B C l (284 mg、1.81 mmol) の攪拌溶液に、C s₂ C O₃ (788 mg、2.42 mmol) を加えた。反応混合物を35℃で12時間攪拌した。反応が完了したことをLCMSが示した時点で、反応混合物をH₂O (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。有機層をH₂O (3×20 mL) で洗浄し、無水Na₂S O₄で乾燥させ、濃縮し、分取TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1:1) により精製して、9 (335 mg、64%)を得た。

【0117】

40

ステップ2。

【0118】

ジオキサン (15 mL) 中の9 (1.50 g、4.07 mmol) およびピリジン-3-オール (775 mg、8.15 mmol) の攪拌溶液に、C u I (620 mg、3.26 mmol)、C s₂ C O₃ (3.32 g、10.2 mmol) および2-(ジメチルアミノ)酢酸塩酸塩 (227 mg、1.63 mmol) を加えた。反応混合物をN₂下、100℃で12時間攪拌した。反応が完了したことをLCMSが示した時点で、反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、分取TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1:1.5) により精製して、液体として10 (770 mg、42%)を得た。

【0119】

50

ステップ3。

【0120】

TFA / CH₂C₁2 (77mL) 中の10 (770mg, 2.01mmol) の溶液を25℃で12時間攪拌した。反応が完了したことをLCMSが示した時点で、反応混合物を濃縮した。粗物質をメチル-t-ブチルエーテル(15mL)およびH₂O(10mL)に溶解した。水層をpH=10に調節し、濃縮した。固体をCH₂C₁2 : MeOH = 10 : 1 (30mL) で洗浄して、固体として11 (500mg, 76%)を得た。LCMS (ESI): m/z 263.1. (M+H). 10

【0121】

ステップ4。

【0122】

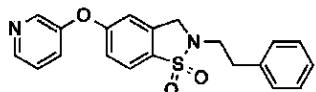
THF (2mL) 中の11 (80mg, 0.31mmol)、12 (69mg, 31mmol) およびPPh₃ (80mg, 0.31mmol) の攪拌溶液に、DIAD (62mg, 0.31mmol) を加えた。反応混合物をN₂下、40℃で12時間攪拌した。反応が完了したことをLCMSが示した時点で、反応混合物を濃縮した。粗物質を分取HPLCにより精製して、化合物16 (8.7mg, 6%)を得た。¹H NMR (CD₃OD 400MHz) δ 8.443 (s, 2H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.85-7.67 (d, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.50-7.29 (d, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 471.1 (M+H). 20

【0123】

(実施例17)

化合物17の合成

【化24】



【0124】

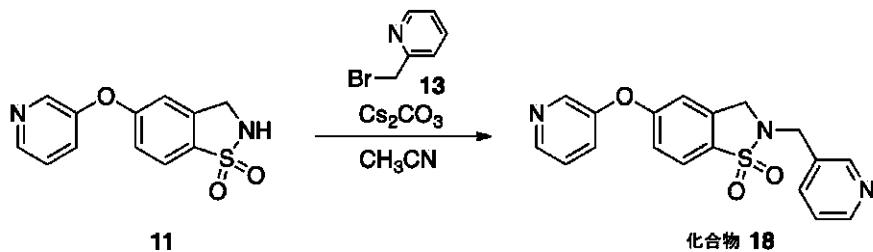
化合物17を化合物16と同様の方式で合成した。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.83-7.81 (d, 2H), 7.33-7.28 (s, 6H), 7.22-7.21 (m, 2H), 4.34 (d, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.05-3.01 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 367.1 (M+H). 30

【0125】

(実施例18)

化合物18の合成

【化25】



【0126】

CH₃CN (3mL) 中の11 (80mg, 0.18mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (149mg, 0.46mmol) および13 (38mg, 0.22mmol) を加えた。混合物を20℃で2時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得、これを分取HPLC (HCl、0.05% HCl - ACN) により精製して、黄色の油状物質として化合物18 (24mg、収率36%)を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.443 (s, 2H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.85-7.67 (d, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.50-7.29 (d, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 471.1 (M+H). 40

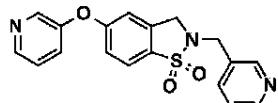
z) 8.86-8.85 (d, 2H), 8.72-8.71 (d, 1H), 8.67-8.65 (m, 1H), 8.24-8.22 (d, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 8.01-7.99 (d, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.70 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 354.0 (M+H).

【0127】

(実施例19)

化合物19の合成

【化26】



10

【0128】

化合物19を化合物18と同様の方式で合成した。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) 9.01 (s, 1H), 8.88-8.87 (d, 2H), 8.80-8.78 (d, 1H), 8.73-8.72 (d, 1H), 8.40-8.38 (d, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 7.99-7.97 (d, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.59 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 354.0 (M+H).

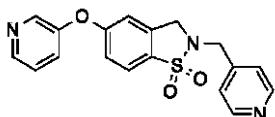
【0129】

(実施例20)

化合物20の合成

【化27】

20



【0130】

化合物20を化合物18と同様の方式で合成した。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) 8.88-8.87 (m, 3H), 8.72-8.71 (d, 1H), 8.40-8.38 (d, 1H), 8.22-8.21 (d, 2H), 8.15-8.11 (m, 1H), 8.01-7.99 (d, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.62 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 354.0 (M+H).

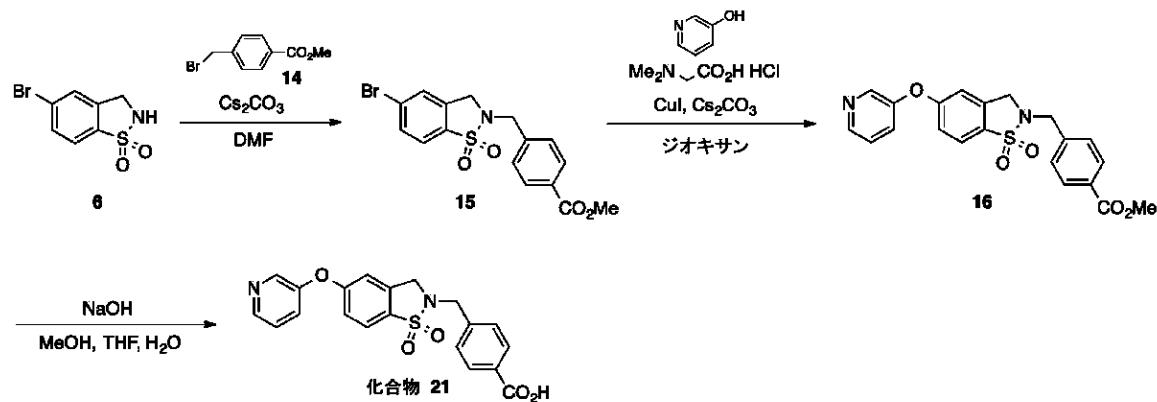
30

【0131】

(実施例21)

化合物21の合成

【化28】



40

【0132】

ステップ1。

【0133】

DMF (2mL) 中の 6 (150mg, 0.60mmol)、14 (180mg, 0.7

50

9 mmol)、Cs₂CO₃(393 mg、1.21 mmol)の混合物を脱気し、N₂でバージし(3×)、次いで、35℃で12時間攪拌した。LC-MSにより反応が完了した時点で、これを濾過し、酢酸エチル(30 mL)で希釈した。有機層を水(3×30 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質(180 mg、白色の固体)を、精製することなく次のステップでそのまま使用した。

【0134】

ステップ2。

【0135】

ジオキサン(2 mL)中の15(180 mg、0.27 mmol)、ピリジン-3-オール(33 mg、0.35 mmol)、CuI(15 mg、0.08 mmol)、Cs₂CO₃(174 mg、0.53 mmol)および2-(ジメチルアミノ)酢酸塩酸塩(11 mg、0.08 mmol)の混合物を脱気し、N₂でバージし(3×)、次いで100℃で24時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を分取TLC(石油エーテル：酢酸エチル=1:1)により精製して、淡黄色の油状物質として16(80 mg、0.15 mmol)を得た。

10

【0136】

ステップ3。

【0137】

THF(1 mL)およびMeOH(1 mL)中の16(80 mg、0.15 mmol)の溶液にNaOH(1 mL、2 M)を加えた。混合物を15℃で0.5時間攪拌し、水(30 mL)で希釈し、次いで2N HCl(水性)でpH=6に酸性化した。溶液を酢酸エチル(3×10 mL)で抽出し、有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を分取HPLCにより精製して、白色の固体として化合物21(8.9 mg、13%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.54 (d, 2H), 7.99-7.93 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.61-7.50 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.30 (s, 2H).

20

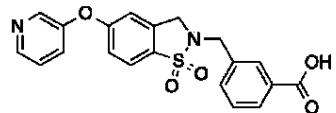
【0138】

(実施例22)

化合物22の合成

【化29】

30



【0139】

化合物22を化合物21と同様の方式で合成した。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.58 (s, 2H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.28 (s, 2H); LCMS(ESI): m/z 397.0 (M+H).

40

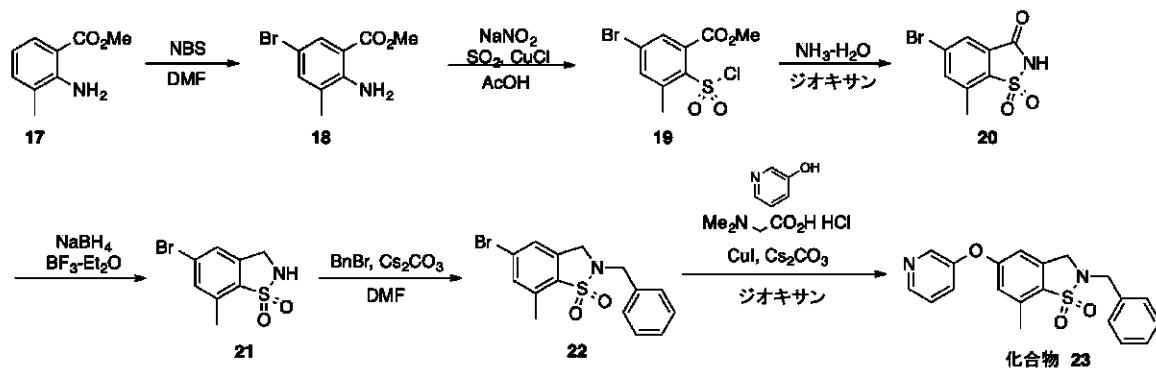
【0140】

(実施例23)

化合物23の合成

50

【化30】



10

【0141】

ステップ1。

【0142】

DMF (200mL) 中の 17 (15.0g, 90.8mmol) の溶液に、NBS (16.2g, 90.8mmol) を 0℃ で加えた。添加後、混合物を 15℃ に温め、14時間攪拌した。水 (200mL) の添加により、反応混合物をクエンチし、次いで酢酸エチル (3×250mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (3×250mL) およびブライン (2×200mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、灰色の固体として 18 (21.0g) を得、これを次の変換にそのまま使用した。¹H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.90-7.89 (d, 1H), 7.29-7.28 (d, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 246.0 (M+H). 20

【0143】

ステップ2。

【0144】

HCl (120mL) および AcOH (20mL) 中の 18 (11.0g) の溶液に、 H_2O (20mL) 中の NaNO_2 (3.42g, 49.6mmol) を 0℃ で滴下添加した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、次いで、 AcOH (200mL) 中の SO_2 (17.3g, 270mmol) および CuCl (1.34g, 13.5mmol) を少しづつ加えた。0℃ で 30 分後、反応混合物を水 (300mL) 中に注ぎ入れ、 CH_2Cl_2 (3×300mL) で抽出した。有機層を飽和したブライン (2×300mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色の油状物質として 19 (12.0g) を得、これをさらに精製せずに使用した。30

【0145】

ステップ3。

【0146】

ジオキサン (100mL) 中の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (200mL) の溶液に、ジオキサン (100mL) 中の 19 (11.0g, 33.6mmol) を 0℃ で加えた。15℃ で 30 分後、反応混合物を水 (100mL) で希釈し、次いで酢酸エチル (3×300mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和したブライン (2×300mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣を得、これを再結晶化により、メチル-t-ブチルエーテル (100mL) から精製して、白色の固体として 20 (1.0g) を得た。LCMS (ESI): m/z 276.0 (M-H). 40

【0147】

ステップ4。

【0148】

THF (10.0mL) 中の 20 (200mg, 0.72mmol) の溶液に、 NaBH_4 (274mg, 7.24mmol) を少しづつ 0℃ で加えた。添加後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.03g, 7.24mmol) を少しづつ加えた。生成した混合物を 70℃ で 14

40

50

時間攪拌した。反応混合物を水(40mL)でクエンチし、次いで酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。有機相を飽和したブライン(2×50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色の固体として21(160mg、粗原料)を得、これをさらに精製せずに使用した。LCMS (ESI): m/z 262.0 (M-H).

【0149】

ステップ5。

【0150】

DMF(6.0mL)中の21(120mg、粗原料)の溶液に、Cs₂CO₃(298mg、0.92mmol)およびBnBr(117mg、0.69mmol)を加えた。混合物を30℃で14時間攪拌した。反応混合物を濾過し、次いで水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。有機層を水(3×15mL)および飽和したブライン(2×20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油状物として22(200mg)を得、これをさらに精製することなく次のステップでそのまま使用した。

10

【0151】

ステップ6。

【0152】

ジオキサン(6.0mL)中の22(140mg)、ピリジン-3-オール(45mg、0.48mmol)、CuI(30mg、0.16mmol)、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩(11mg、0.079mmol)およびCs₂CO₃(259mg、0.79mmol)の混合物を脱気し、N₂でバージした(3×)。混合物を100℃で14時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得、これを分取HPLCにより精製して、無色の油状物質として化合物23(72mg、91%)を得た。¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ: 8.79-8.78 (d, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.26-7.25 (d, 1H), 7.15-7.14 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 486.2 (M+H).

20

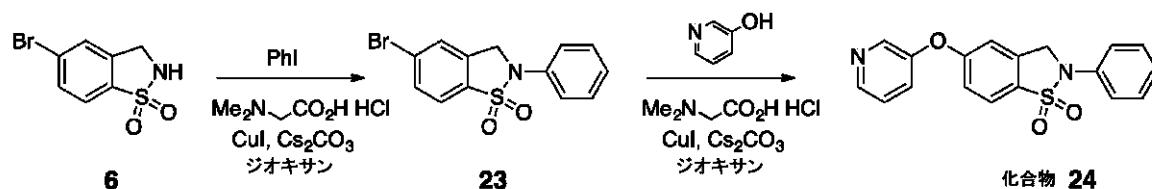
【0153】

(実施例24)

化合物24の合成

30

【化31】



【0154】

ステップ1。

40

【0155】

ジオキサン(15.0mL)中の6(1.00g、3.63mmol)およびヨードベンゼン(889mg、4.36mmol)の溶液に、CuI(276mg、1.45mmol)、2-(ジメチルアミノ)酢酸塩酸塩(101mg、7.26mmol)、および炭酸セシウム(2.36g、7.26mmol)を加えた。生成した混合物を90℃に加熱し、不活性雰囲気下で12時間攪拌させた。完了した時点で、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、生成した油状物質をメチル-t-ブチルエーテル(10mL)で粉碎して、23(700mg)を得た。LCMS (ESI): m/z 324.0 (M+H).

【0156】

ステップ2。

50

【0157】

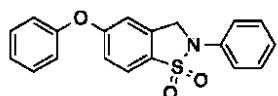
ジオキサン(4.0 mL)中の23(350 mg、1.08 mmol)およびピリジン-3-オール(123 mg、1.30 mmol)の攪拌溶液に、CuI(82 mg、0.43 mmol)、炭酸セシウム(703 mg、2.16 mmol)および2-(ジメチルアミノ)酢酸塩酸塩(30 mg、0.22 mmol)を加えた。反応混合物をN₂下、90度12時間攪拌した。完了した時点で、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。HPLC(0.04% HCl / CH₃CN / H₂O系)による精製によって、化合物24(50 mg、26%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 8.59-8.58 (d, 2H), 8.54-8.53 (d, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.42-7.41 (m, 4H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 5.0 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 339.0 (M+H). 10

【0158】

(実施例25)

化合物25の合成

【化32】



【0159】

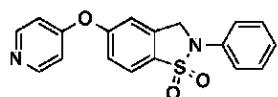
化合物25を化合物24と同様の方式で合成した。¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz) 8.00-7.98 (d, 1H), 7.50-7.40 (m, 6H), 7.21-7.17 (m, 6H), 4.99 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 338.0 (M+H). 20

【0160】

(実施例26)

化合物26の合成

【化33】



30

【0161】

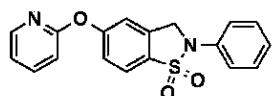
化合物26を化合物24と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO, 400MHz) 8.17-8.15 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74-7.72 (d, 2H), 7.58-7.55 (t, 1H), 7.49-7.48 (m, 4H), 7.24-7.23 (m, 1H), 6.55-6.53 (d, 1H), 6.41-6.38 (t, 1H), 5.11 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 339.0 (M+H). 40

【0162】

(実施例27)

化合物27の合成

【化34】



【0163】

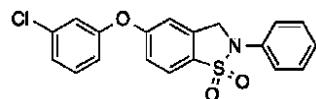
化合物27を化合物24と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.16-8.14 (d, 1H), 7.74-7.72 (d, 1H), 7.56-7.55 (d, 1H), 7.49-7.48 (m, 3H), 6.55-6.53 (d, 1H), 6.41-6.39 (m, 1H), 5.11 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 339.0 (M+H). 50

【0164】

(実施例 28)

化合物 28 の合成

【化 35】



【0165】

化合物 28 を化合物 24 と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz)

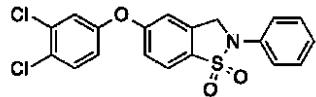
8.03-8.01 (d, 1H), 7.51-7.41 (m, 8H), 7.34-7.18 (m, 3H), 5.01 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 372.0 (M+H). 10

【0166】

(実施例 29)

化合物 29 の合成

【化 36】



【0167】

化合物 29 を化合物 24 と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz)

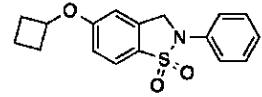
8.03-8.01 (d, 1H), 7.75-7.72 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48-7.29 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 4H), 5.00 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 405.9 (M+H). 20

【0168】

(実施例 30)

化合物 30 の合成

【化 37】



30

【0169】

化合物 30 を化合物 24 と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz)

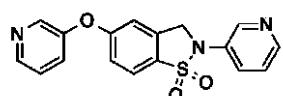
7.88-7.86 (d, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.96-4.87 (d, 2H), 4.83-4.80 (m, 1H), 2.41-2.11 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H); LCMS (ESI): m/z 316.0 (M+H). 20

【0170】

(実施例 31)

化合物 31 の合成

【化 38】



40

【0171】

化合物 31 を化合物 24 と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

8.71-8.69 (d, 2H), 8.61-8.60 (d, 2H), 8.15-8.13 (d, 2H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.72-7.37 (m, 2H), 5.17 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 340.0 (M+H). 40

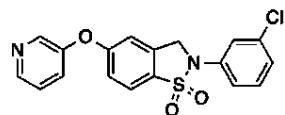
【0172】

50

(実施例 3 2)

化合物 3 2 の合成

【化 3 9】



【0 1 7 3】

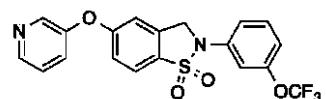
化合物 3 2 を化合物 2 4 と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) 8.57-8.54 (d, 2H), 8.07-8.05 (d, 1H), 7.72-7.59 (d, 1H), 7.48-7.42 (d, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 5.05 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 373.0 (M+H). 10

【0 1 7 4】

(実施例 3 3)

化合物 3 3 の合成

【化 4 0】



20

【0 1 7 5】

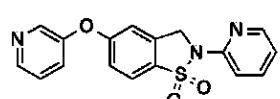
化合物 3 3 を化合物 2 4 と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) 8.57-8.53 (d, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.45-7.26 (m, 2H), 5.07 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 423.0 (M+H). 10

【0 1 7 6】

(実施例 3 4)

化合物 3 4 の合成

【化 4 1】



30

【0 1 7 7】

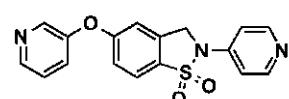
化合物 3 4 を化合物 2 4 と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.58-8.48 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.17 (dd, 1H), 5.12 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 340.0 (M+H). 10

【0 1 7 8】

(実施例 3 5)

化合物 3 5 の合成

【化 4 2】



40

【0 1 7 9】

化合物 3 5 を化合物 2 4 と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) 8.82 (s, 1H), 8.72-8.70 (d, 3H), 8.22-8.14 (d, 1H), 8.01-8.00 (d, 1H), 7.99-7.86 (m, 1H), 7.86-7.83 (d, 2H), 5.28 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 50

50

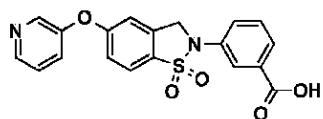
340.0 ($M+H$).

【0180】

(実施例36)

化合物36の合成

【化43】



10

【0181】

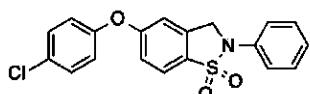
化合物36を化合物24と同様の方式で合成した。 1H NMR (CD_3OD 400MHz) 8.81 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.28-8.11 (d, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.88-7.86 (d, 1H), 7.56-7.48 (d, 1H), 5.03 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 383.0 ($M+H$).

【0182】

(実施例37)

化合物37の合成

【化44】



20

【0183】

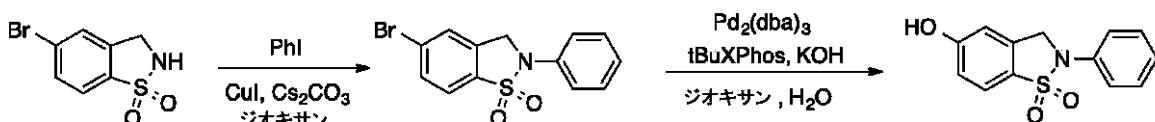
化合物37を化合物24と同様の方式で合成した。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) 7.85-7.83 (d, 1H), 7.48-7.40 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 4H), 7.15-6.85 (m, 1H), 4.560 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 372.0 ($M+H$).

【0184】

(実施例38)

化合物38の合成

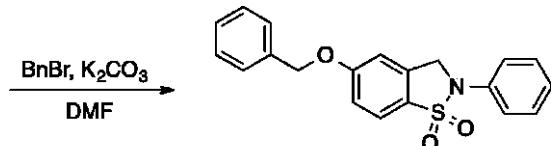
【化45】



6

23

24



化合物 38

40

【0185】

ステップ1。

【0186】

ジオキサン(10mL)中の6(500mg、2.02mmol)およびヨードベンゼン(453mg、2.22mmol)の混合物に、CuI(39mg、0.20mmol)、N1,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(35.6mg、0.40mmol)、

50

K₃P O₄ (858 mg、4.04 mmol) を加えた。混合物を100℃に加熱し、12時間攪拌した。反応混合物を水(20 mL)の中に注ぎ入れ、酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。有機相をブライン(2×20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル/酢酸エチル)=1:1により精製して、白色の固体として23(250 mg、0.66 mmol、33%)を得た。

【0187】

ステップ2。

【0188】

DIOXAN(1.0 mL)およびH₂O(1.0 mL)中の23(80 mg、0.25 mmol)およびKOH(69 mg、1.23 mmol)の混合物に、Pd₂(dba)₃(22.6 mg、0.025 mmol)、t-BuXphos(11 mg、0.025 mmol)をN₂下、25℃で一度に加えた。混合物を100℃に加熱し、12時間攪拌し、次いで1N HClでクエンチした(pH=6にする)。反応混合物をEtOAc(3×5 mL)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、24(35 mg)を得、これを精製することなく次のステップでそのまま使用した。

10

【0189】

ステップ3。

【0190】

DMF(2.0 mL)中の24(15 mg、0.057 mmol)およびプロモメチルベンゼン(9.8 mg、0.057 mmol)の攪拌溶液に、K₂CO₃(56 mg、0.17 mmol)を加えた。反応混合物をN₂下、90℃で12時間攪拌した。反応が完了したことをLCMSが示した時点で、反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。分取HPLCによる精製によって、化合物38(3 mg)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) 7.91-7.49 (d, 1H), 7.48-7.44 (m, 9H), 7.40-7.38 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.99 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 352.0 (M+H).

20

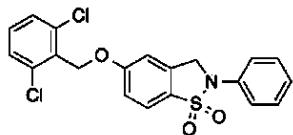
【0191】

(実施例39)

化合物39の合成

【化46】

30



【0192】

化合物39を化合物38と同様の方式で合成した。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) 7.95-7.93 (d, 1H), 7.61-7.59 (d, 2H), 7.59-7.51 (m, 6H), 7.49-7.45 (d, 1H), 7.35-7.19 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.03 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 420.0 (M+H).

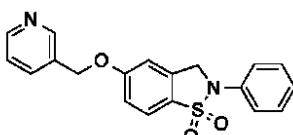
40

【0193】

(実施例40)

化合物40の合成

【化47】



【0194】

50

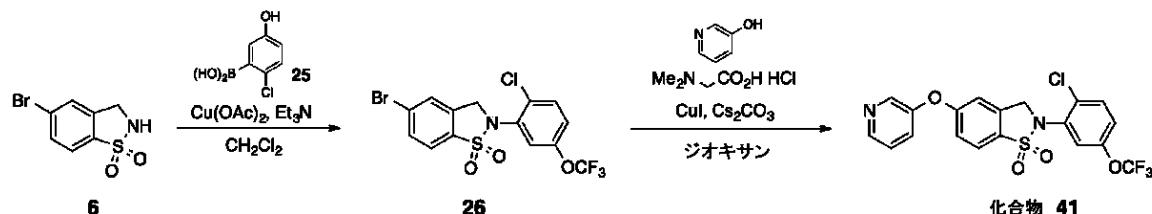
化合物 40 を化合物 38 と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.24-8.22 (d, 1H), 7.96-7.94 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 4H), 7.34-7.22 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.01 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 353.0 (M+H).

【0195】

(実施例 41)

化合物 41 の合成

【化 48】



【0196】

ステップ1。

【0197】

CH₂Cl₂ (10.0 mL) 中の 6 (120 mg, 0.48 mmol)、25 (140 mg, 0.58 mmol)、Cu(OAc)₂ (88 mg, 0.48 mmol)、Et₃N (98 mg, 0.97 mmol) および 4 A モレキュラーシーブ (250 mg) の混合物を脱気し、O₂ でバージした (3×)。15 で 1 時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3×20 mL) で抽出した。有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の固体として 26 (220 mg)を得、これをさらに精製することなく次のステップでそのまま使用した。

【0198】

ステップ2。

【0199】

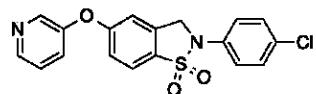
ジオキサン (3.0 mL) 中の 26 (220 mg、粗物質)、ピリジン-3-オール (48 mg, 0.51 mmol)、CuI (32 mg, 0.17 mmol)、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩 (12 mg, 0.084 mmol) および Cs₂CO₃ (275 mg, 0.084 mmol) の混合物を脱気し、N₂ でバージした (3×)。混合物を 100 で 12 時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得、これを分取 HPLC により精製して、白色の固体として、化合物 41 (2.6 mg, 1%)を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, 1H), 8.02-7.99 (d, 2H), 7.74-7.72 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 3H), 4.95 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 457.0 (M+H).

【0200】

(実施例 42)

化合物 42 の合成

【化 49】



【0201】

化合物 42 を化合物 41 と同様の方式で合成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.37 (d, J=8.53 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.04 Hz, 1H), 7.56-7.38 (m, 7H), 4.99 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 457.0 (M+H).

10

20

30

40

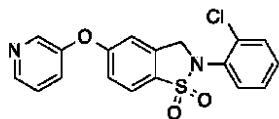
50

【0202】

(実施例43)

化合物43の合成

【化50】



【0203】

10

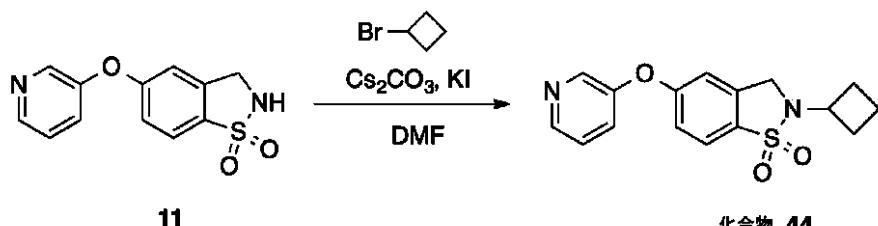
化合物43を化合物41と同様の方式で合成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.93 (d, J=8.38 Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.94 Hz, 2H), 7.73-7.57 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 4.88 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 457.0 (M+H).

【0204】

(実施例44)

化合物44の合成

【化51】



【0205】

DMF (2.0 mL) 中の 11 (40 mg、0.15 mmol)、プロモシクロブタン (103 mg、0.76 mmol)、KI (25 mg、0.15 mmol)、Cs₂CO₃ (99 mg、0.31 mmol) の混合物を脱気し、N₂ でバージした (3×)。反応混合物を N₂ 大気下、50 °C で 12 時間攪拌し、次いで H₂O (10 mL) でクエンチした。溶液を酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。分取 HPLC による精製によって、わずかに黄色の固体として、化合物44 (33 mg、59%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.61 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 2H), 1.78 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 317.1 (M+H).

30

【0206】

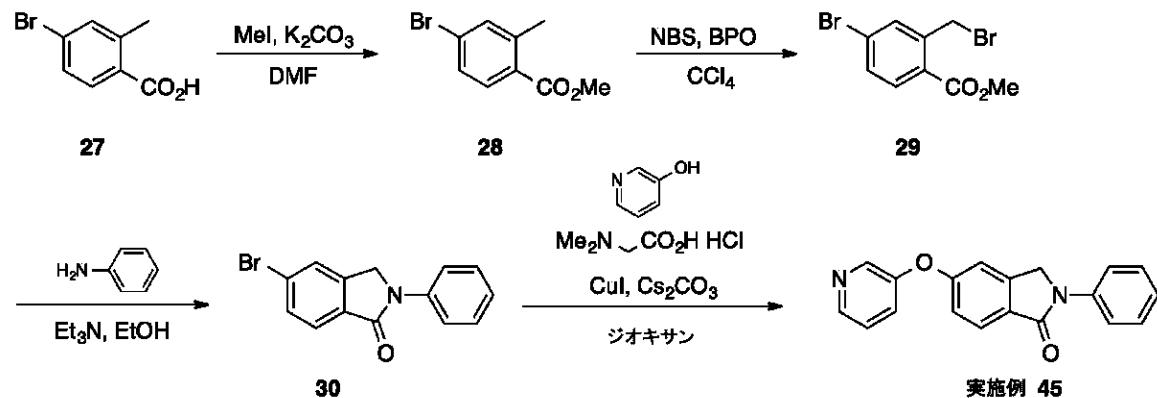
(実施例45)

化合物45の合成

40

50

【化 5 2】



【0207】

ステップ1。

【0208】

D M F (3 0 m L) 中の 2 7 (3 . 0 g、 1 4 . 0 m m o l) および C H 3 I (3 . 9 6 g、 2 7 . 9 m m o l) に、 K 2 C O 3 (2 . 8 9 g、 2 0 . 9 m m o l) を加えた。反応混合物を 2 5 で 1 2 時間攪拌し、次いで H 2 O (2 0 m L) でクエンチした。溶液を酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出し、有機層を H 2 O (3 × 1 0 0 m L) で洗浄し、濃縮して 2 8 (2 . 9 g、 8 2 %) を得た。

20

【0209】

ステップ2。

【0210】

C C l 4 (1 0 m L) 中の 2 8 (1 . 0 g、 4 . 3 7 m m o l) および N B S (0 . 9 3 g、 5 . 2 4 m m o l) の溶液に、 B P O (1 0 6 m g、 0 . 4 4 . 0 0 m m o l) を加えた。反応混合物を 8 0 で 5 時間攪拌した。完了した時点で、反応を H 2 O (1 0 m L) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 2 0 m L) で抽出した。有機層を H 2 O (3 × 1 0 m L) で洗浄し、濃縮し、分取 T L C (石油 : 酢酸エチル = 2 0 : 1) により精製して、 2 9 (6 1 0 m g、 4 1 %) を得た。

30

【0211】

ステップ3。

【0212】

E t O H (2 m L) 中の 2 9 (5 0 0 m g、 1 . 6 2 m m o l) および アニリン (1 6 6 m g、 1 . 7 8 m m o l) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (2 3 0 m g、 1 . 7 8 m m o l) を加えた。反応混合物を 9 0 で 1 2 時間攪拌し、 0 に冷却し、次いで濾過した。粗物質を E t O H で洗浄して、さらに精製せずに、白色の固体として 3 0 (4 0 0 m g、 7 7 %) を得た。

【0213】

ステップ4。

【0214】

ジオキサン (2 m L) 中の 3 0 (1 2 0 m g、 0 . 4 2 m m o l) および ピリジン - 3 - オール (5 9 m g、 0 . 6 2 m m o l) の溶液に、 C s 2 C O 3 (4 0 7 m g、 1 . 2 5 m m o l) 、 C u I (3 2 m g、 0 . 1 7 m m o l) および 2 - (ジメチルアミノ) 酢酸塩酸塩 (2 3 m g、 0 . 1 7 m m o l) を加えた。反応混合物を N 2 下、 1 1 0 で 1 2 時間攪拌し、次いで濾過し、濃縮した。分取 H P L C による精製によって、化合物 4 5 (1 0 0 m g、 7 2 %) を得た。¹H N M R (D M S O - d₆, 4 0 0 M H z) δ: 8.7 1 (s, 1 H), 8.7 1 - 8.6 2 (d, 1 H), 7.9 8 - 7.9 6 (d, 1 H), 7.8 8 - 7.8 4 (m, 4 H), 7.4 6 - 7.4 0 (m, 3 H), 7.3 1 - 7.2 9 (m, 1 H), 7.1 8 (m, 1 H), 5.0 0 (s, 2 H); LCMS (E S I): m/z 3 0 3.1 (M + H).

40

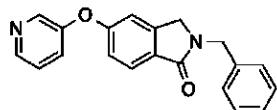
50

【0215】

(実施例46)

化合物46の合成

【化53】



【0216】

10

化合物46を化合物45と同様の方式で合成した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.83-8.59 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.87-7.76 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 4.35 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 317.1 (M+H).

【0217】

生物学的実施例

(実施例47)

ヒトGPR120 - アレスチン動員アッセイ

【0218】

20

このin vitroアッセイは、異種発現したヒトGPR120への - アレスチン動員を介して細胞内シグナル伝達を活性化する化合物の能力を試験する。この機能的細胞アッセイは、機能的リポーター (DiscoverX PathHunter (登録商標) - アレスチンアッセイプラットフォーム) としての - ガラクトシダーゼ (- gal) による酵素断片相補性を利用する。ヒトGPR120受容体 (GenBank受託番号NM_181745) は、小さな酵素断片 ProLink (商標) とインフレームで融合し、CHO-K1細胞内で - アレスチン2の融合タンパク質、および - galのより大きな、N末端欠失変異体と共に発現する。GPR120アゴニストによる活性化は、 - アレスチンのProLinkタグ付きGPCRへの結合を刺激し、2つの酵素断片を相補させ、活性のある - gal酵素の形成をもたらす。この相互作用は、化学発光性PathHunter (登録商標) 検出試薬を使用して測定することができる酵素活性の増加をもたらす。

30

【0219】

アッセイの1日前、総量20 μlの成長培地内で、白色壁の384ウェルマイクロプレートに細胞を播種し、37 °C / 5% CO₂で終夜インキュベートした。アッセイ当日、成長培地を取り除き、20 μlのアッセイ緩衝液 (HBSS + 10 mM HEPES + 0.1% 加熱不活性BSA) を各ウェルに加えた。

【0220】

40

試験化合物を10 mMの濃度で100%DMSOに溶解して、ストック溶液を得た。ストック溶液からアッセイ緩衝液へと段階希釈を実施して、試験する濃度より5倍高い中間濃度を得た。5 μlの5×化合物溶液を細胞に加え、アッセイプレートを37 °Cで90分間インキュベートした。アッセイで試験した化合物の最終濃度は1.5 nM ~ 100 μMの範囲であった。インキュベーション後、12.5 μlのPathHunter (登録商標) 検出試薬を各ウェルに加え、プレートを室温で60分間インキュベートした。EnVisionプレートリーダー (PerkinElmer) を使用して化学発光を読み、生データを相対発光単位 (RLU) として表現した。

【0221】

アゴニスト効力 (EC₅₀値) を決定するため、可変のヒル勾配 (Hill Slope) を有する4-パラメーターモデルを使用して、GraphPad Prismソフトウェアパッケージで、生データ (RLU) の非線形の最小二乗法曲線フィットを実施した：

50

【化54】

$$Y = \frac{\text{最高値}-\text{最低値}}{1 + 10^{((logEC50-x)*\text{ヒル勾配})}}$$

【0222】

このアッセイの式Iの化合物に対するpEC₅₀値（曲線フィットからのpEC₅₀=-log(EC₅₀）、-Arr-pEC₅₀が以下の表1に報告されている。

【0223】

(実施例48)

ヒトGPR120カルシウム放出アッセイ

【0224】

このin vitroアッセイは、イノシトール1,4,5-トリホスフェートの生成および細胞内カルシウムの動員をもたらす、Gタンパク質共役を介した異種発現されたヒトGPR120を活性化する化合物の能力を試験する。この機能的細胞アッセイは細胞内Ca²⁺放出後のミトコンドリアのエクオリンの発光に基づく。エクオリンはクラゲAeq uorea victoriaから単離した発光タンパク質である。活性タンパク質はアポエクオリンおよびそのコファクターセレンテラジンからの分子酸素の存在下で形成される。活性タンパク質へのCa²⁺の結合は構造変化を誘発し、セレンテラジンの酸化およびその後の青色発光をもたらす。

【0225】

ヒトGPR120受容体(GenBank受託番号AAI01176)の短い変異体は、G16およびミトコンドリアのアポエクオリンと共に発現するCHO-K1細胞系に安定的に発現した。

【0226】

細胞を抗生素なしの培地で中期対数期まで成長させ、PBS/EDTAで分離し、遠心分離し、10⁶個の細胞/mLの濃度で、アッセイ緩衝液(15mM HEPES pH7.0および0.1%プロテアーゼフリーBSAを有するDMEM-F12媒体)に再懸濁させた。細胞を5μMセレンテラジンhと共に室温で少なくとも4時間インキュベートした。

【0227】

試験化合物を20mMの濃度で100%DMSOに溶解して、ストック溶液を得た。100%DMSO中のストック溶液から段階希釈を実施して、試験する濃度より200倍高い中間濃度を得た。各試料をアッセイ緩衝液中で100倍希釈した。50μlのこれらの化合物溶液を96ウェルアッセイプレートの各ウェルに分配した。アッセイで試験した化合物の最終濃度は5nM~100μMの範囲であった。リノレン酸を基準化合物として使用した。各試験を二連で実施した。

【0228】

アッセイを開始するために、50μlの細胞懸濁液をアッセイプレートの各ウェルに加えた。Hamamatsu Functional Drug Screening System 6000(FDSS 6000)を使用して生成した発光を記録し、生データを相対発光単位(RLU)として表現した。

【0229】

アゴニスト効力(EC₅₀値)を決定するため、可変のヒル勾配(Hill Slope)を有する4パラメーターモデルを使用して、GraphPad Prismソフトウェアパッケージにおいて生データ(RLU)の非線形の最小二乗法曲線フィットを実施した：

【化55】

$$Y = \frac{\text{最高値}-\text{最低値}}{1 + 10^{((logEC50-x)*\text{ヒル勾配})}}$$

10

20

30

40

50

【0230】

このアッセイの式Iの代表的な化合物に対するpEC₅₀値（曲線フィットからのpEC₅₀=-log(EC₅₀)）、Ca²⁺pEC₅₀が以下の表1に報告されている。

【0231】

【表1-1】

表1. in vitroアッセイにおける式Iの化合物の活性。

化合物番号	β -Arr pEC50	Ca2+ pEC50
1	5.7	6.2
2	6.3	6
3	6.8	5.4
4	6.6	5.1
5	5.8	
6	< 5.0	
7	5.4	5.7
8	5.2	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

9	5.9	5.8
10	5.5	5.6
11	5.1	5.4
12	< 4.5	
13	< 5.0	
14	4.9	4.7
15	6.3	6.1
16	5.5	
17	< 5.0	
18	< 5.0	
19	5.1	4.8
20	5.5	5
21	< 4.5	
22	< 4.5	
23	5.7	
24	5.1	5.6
25	6	5.9
26	< 4.5	
27	< 4.5	
28	6.1	4.4
29	< 4.5	< 4.0
30	5.6	< 4.0
31	< 5.0	
32	5.8	
33	5.3	
34	4.8	5
35	4.9	
36	< 5.0	
37	< 5.0	
38	5.3	
39	5	
40	< 4.5	
41	< 4.5	
42	5.4	
43	< 5.0	
44	4.9	
45	< 5.0	
46	5.2	5

10

20

30

40

【0232】

上記の結果は、上記実施例に例示され、式1で一般的に定義されているような本発明の化合物が、T2Dの処置に適用される強力なGRP120アゴニストであることを示している。上記の詳細な記載に開示されているように、これらの化合物は、任意の投与経路を介して、様々な頻度で投与することができ、好ましい一実施形態では、これらは、経口的に摂取される錠剤またはカプセル剤の形態で、その状態の処置および制御のためにT2D患者に1日1回投与される。

【0233】

(実施例49)

50

生物学的実施例：G P R 1 2 0 C 5 7 B L / 6 J マウス経口ブドウ糖負荷試験

【 0 2 3 4 】

特定の化合物を用いて経口ブドウ糖負荷試験（O G T T）を実施することによって、グルコース変動に対するこれらの急性作用を決定した。

【 0 2 3 5 】

8 ~ 10週の週齢であり、定期的な固形飼料の食事を続けた雄のC 5 7 B L / 6 J マウスを研究に使用した。1つの処置群当たり10匹のマウスを使用し、研究当日に秤量した個々のマウスは24 ~ 30グラムの範囲であり、各処置群に対する平均体重は27.2 ~ 27.3グラムであった。

【 0 2 3 6 】

試験品は、混合および超音波処理により、10mg / mLの濃度で、投薬ビヒクリ（水中の0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび2%T w e e n - 2 0）中懸濁剤として調製した。

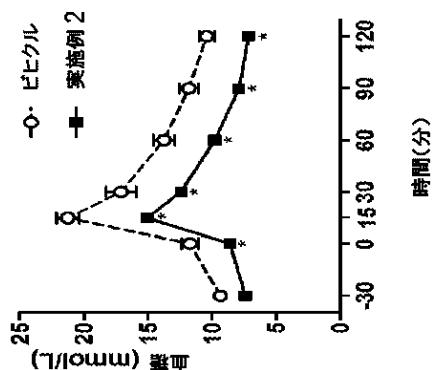
【 0 2 3 7 】

マウスは、ビヒクリまたは試験品100mg / kg（10mL / kg）の強制経口投与による投薬の6時間前に絶食させた。試験品の投薬の30分後、グルコース3g / kgを投薬した（P O）。動物は、尾の切れ目から出血させて、グルコースチャレンジ前30分の時点での基本グルコースレベルを決定し、グルコースチャレンジ後0、15、30、60、90および120分の時点で再度決定した。Johnson & Johnson One Touch血糖計を使用して、すべての血液試料のグルコースレベルを決定した。

【 0 2 3 8 】

グルコース値をExcelシートに入力し、平均値±平均の標準誤差をGraphPad Prismにおいてグラフ化した。時間経過研究のために二元RM ANOVAを実施することによって、群間の差異の有意性を分析した。0.05未満のP値は統計学的に有意と考えられた。

【 化 5 6 】



【 0 2 3 9 】

(実施例 5 0)

LPS刺激されたヒト末梢血単核細胞における抗炎症活性

【 0 2 4 0 】

リポ多糖（LPS）で刺激された場合、TNF を合成および分泌するヒト末梢血単核細胞（h P B M C）を使用することによって、TNF の生成を阻害する本発明の化合物の能力を評価した。

【 0 2 4 1 】

Key Biologicsにより収集され、ここから購入した単核細胞パックをh P B M Cの調製に使用した。簡単に説明すると、細胞生成物をアフェレーシスバッグ（pheresis bag）から滅菌的に取り出し、予め温めたF i c o l l (H i s t o p a q u e 10 77) 上に慎重に層状化し、ブレーキオフで、室温で15分間、1,800×gで遠心分

10

20

30

40

50

離した。遠心分離後、界面を取り出し、滅菌のダルベッコリン酸緩衝食塩水（D P B S）に加えた。次いで、室温で10分間、 $300 \times g$ で細胞をペレット化した。細胞を新鮮なD P B Sに再懸濁させ、次いで、血小板の混入を最小化するため再びペレット化した。その後のペレットをD P B Sに再懸濁させ、細胞を計数した。細胞を再びペレット化し、次いで、D M E M / 30% F B S / 10% D M S O中、1 ml当たり 1×10^8 個の細胞を用いて凍結保存した。すべてのh P B M C調製物に対して、全プロセスにわたり個々のドナーを分離したままにした。アッセイのために、h P B M Cを平底96ウェルプレートに、 $80 \mu l$ アッセイ媒体（D M E M、0.1% F B S、1%ペニシリン／ストレプトマイシン）中、500,000個の細胞／ウェルを用いて播種し、化合物の添加前の1時間にわたり、37℃のインキュベーター内で回復させた。

10

【0242】

100%D M S Oを用いて、化合物を粉末から20mMストックとして可溶化し、次いでアッセイ媒体へと連続希釈することによって、 $10 \times$ ストックを調製して、アッセイにおいて5つの濃度（100μM、30μM、10μM、3μMおよび1μM）を達成した。h P B M C（最終アッセイ体積 $100 \mu l$ 中 $10 \mu l$ ）を含有するプレートにすべての化合物希釈物を加え、37℃で1時間インキュベートした後、刺激剤を加えた。対照ウェルには $10 \mu l$ のビヒクル（5%D M S Oを含有する培地）を与えた。

【0243】

L P Sチャレンジでは、リポ多糖（L P S）の1mg/mlストック溶液をアッセイ媒体（ $10 \mu l$ のL P S + 10ml培地）へと1000倍希釈した。「未刺激の」対照ウェルを除いて、すべてのウェルに $10 \mu l$ のL P Sを与えた。「未刺激の」対照ウェルには、 $10 \mu l$ の培地を与えた。プレートを37℃で4時間インキュベートした。4時間後、プレートを $1,200 \text{ rpm}$ で5分間遠心分離し、培養培地の上清を新鮮な96プレートに収集した。

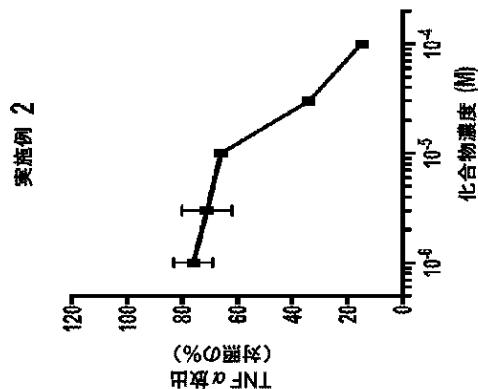
20

【0244】

Meso Scale Diagnosticsの電気化学発光免疫測定法システムを使用して、イムノアッセイにより培養物上清中のT N F レベルを決定した。Meso Scale V-plex 96ウェルプレート（Meso Scale Diagnostics、Rockville、MD）を、製造業者により（終夜のインキュベーションプロトコル）指示される通り、T N F の検出のために使用した。試料を100倍希釈した。検量線に対して補間し、次いで100をかけて、「pg/ml」値に到達することによりT N F 濃度を決定した。ビヒクル処理したL P S刺激細胞の%としてT N F 放出を報告した。

30

【化57】



40

【0245】

特定の実施形態が例示および記載されている一方で、添付の特許請求の範囲に定義されているような、より広範なその態様において、本発明から逸脱することなく、当技術分野の

50

通常のスキルに従い、その中で変更および改変がなされ得ることを理解されたい。

【 0 2 4 6 】

参照

1. 糖尿病のデータ : World Health Organization, Fact Sheet No. 312 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>)
2. Hirasawa et al. Nat. Med. 2005, 11:90-94.
3. Oh et al. Cell 2010, 142:687-698.
4. Ichimura et al. Nature 2012, 483:350-354.
5. Cornall et al. Drug Disc. Today 2014, 19:670-679.
- 5a. Nobili et al. PLOSone 2014, 9: e88005.
- 6a. Wellhauser et al. J Neuroinflamm 2014, 11: 60.
- 7a. Dragano et al. J Neuroinflamm 2017, 17:91.
- 8a. Heneka et al. Nature 2013, 493: 674.
- 9a. Yan et al. Immunity 2013, 38: 1154.
- 10a. Tan et al. Cell Death Dis 2014, 5: e1382.
- 11a. Kaushal et al. Cell Death Differentiation 2015, 22: 1676.
6. Suzuki et al. J. Med. Chem. 2008, 51:7640-7644.
7. Hara et al. Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol. 2009, 380:247-255.
8. Shimpukade et al. J. Med. Chem. 2012, 55:4511-4515.
9. Hudson et al. Mol Pharmacol. 2013, 84:710-725.
10. Oh et al. Nat. Med. 2014, 20:942-947.
11. Sparks et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014, 24:3100-3103.
12. Tanaka et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharnacol. 2008, 377:523-527.
13. Lu et al. Am. J. Gastrointest. Liver Physiol. 2012, 303:G367-G376.
14. Suckow et al. J. Bio. Chem. 2014, 289: 15751-15763.
15. US 20080167378
16. WO 2008066131
17. WO 2008103501
18. WO 2008139987
19. WO 2009147990
20. US 20100130559
21. WO 2010048207
22. WO 2010080537
23. WO 2011159297
24. US 20110313003
25. WO2013139341
26. WO 2014069963
27. US 20140275172
28. US 20140275179
29. WO 20140275182
30. WO 2014059232
31. WO 2014159794
32. US 20140275173
33. WO 2010104195

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
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 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ライムンド， ブライアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94107， サンフランシスコ， マリポーサ ストリート 1
501， スイート 426， ニュメレイト， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 コルタン， エレナ エス。

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94107， サンフランシスコ， マリポーサ ストリート 1
501， スイート 426， ニュメレイト， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 グリフィン， ジョン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94107， サンフランシスコ， マリポーサ ストリート 1
501， スイート 426， ニュメレイト， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 スteinジエランド， エリック

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94107， サンフランシスコ， マリポーサ ストリート 1
501， スイート 426， ニュメレイト， インコーポレイテッド 気付

審査官 中島 芳人

(56)参考文献 特開平06-041104 (JP, A)
特表2004-523590 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 07 D 275 /
 C 07 D 417 /
 C 07 D 403 /
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)