

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6573604号
(P6573604)

(45) 発行日 令和1年9月11日(2019.9.11)

(24) 登録日 令和1年8月23日(2019.8.23)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 239/26 (2006.01)

C O 7 D 239/26 C S P

C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 403/12

C O 7 D 409/12 (2006.01)

C O 7 D 409/12

C O 7 D 417/12 (2006.01)

C O 7 D 417/12

C O 7 D 409/14 (2006.01)

C O 7 D 409/14

請求項の数 118 (全 618 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-519629 (P2016-519629)
 (86) (22) 出願日 平成26年6月11日 (2014.6.11)
 (65) 公表番号 特表2016-528180 (P2016-528180A)
 (43) 公表日 平成28年9月15日 (2016.9.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/041997
 (87) 国際公開番号 W02014/201172
 (87) 国際公開日 平成26年12月18日 (2014.12.18)
 審査請求日 平成29年5月24日 (2017.5.24)
 (31) 優先権主張番号 61/833,737
 (32) 優先日 平成25年6月11日 (2013.6.11)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/981,643
 (32) 優先日 平成26年4月18日 (2014.4.18)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 517024434
 セルジーン インターナショナル ツー
 エスエーアールエル
 スイス国 2108 クヴェール, リュ
 ドゥ ムーラン
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74) 代理人 230113332
 弁護士 山本 健策

最終頁に続く

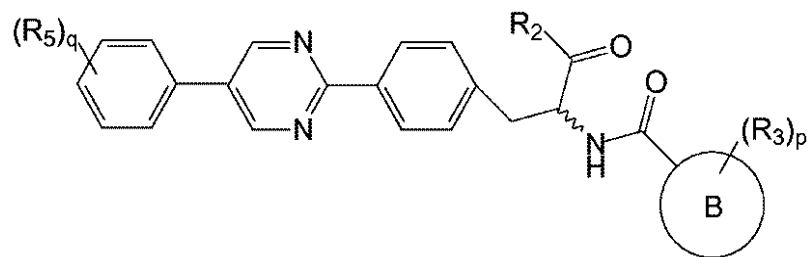
(54) 【発明の名称】 新規な G L P - 1 レセプターモジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I - R / S (6 4) あるいはその薬学的に受容可能なジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、塩、水和物または溶媒和物の構造を有する化合物：

【化 3 1 2】



I-R/S (64)

10

であって、式 I - R / S (6 4) において

B は、フェニルまたはチオフェニルであり；

各 R₁ は独立して、H または C₁ ~ 4 アルキルであり；

R₂ は、-OH、-O-R₈、-N(R₁)-SO₂-R₇、-NR₄₁R₄₂、-N(R₁)-(CR_aR_b)_m-COOR₈、-N(R₁)-(CR_aR_b)_m-CO-N(R₁)(R₄₀)、-N(R₁)-(CR_aR_b)_m-N(R₁)C(O)O(R₈)

20

、 $-N(R_1) - (CR_a R_b)_m - N(R_1)(R_{40})$ 、 $-N(R_1) - (CR_a R_b)_m - CO - N(R_1) -$ ヘテロシクリル、または $-N(R_1) - (CR_a R_b)_m -$ ヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルは、 R_7 で必要に応じて（1回もしくは複数回）置換され得；

R_3 の各々は独立して、H、ハロ、アルキル、 R_{31} で（1回もしくは複数回）置換されたアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ハロアルコキシ、ペルハロアルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、 $-OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_1 R_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_1 R_7$ 、 $-NR_1 C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ 、 $-S(O)_2 R_7$ 、 $-OS(O)_2 R_7$ 、 $-S(O)_2 NR_1 R_7$ 、 $-NR_1 S(O)_2 R_7$ 、 $-(CR_a R_b)_m NR_1 R_7$ 、 $-(CR_a R_b)_m O(CR_a R_b)_m R_7$ 、 $-(CR_a R_b)_m NR_1 (CR_a R_b)_m R_7$ または $-(CR_a R_b)_m NR_1 (CR_a R_b)_m COOR_8$ であるか；あるいは同じ炭素原子上の任意の2個の R_3 基は一緒になって、オキソを形成し；

各 R_{31} は独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、 $-NR_{41} R_{42}$ 、またはアルコキシであり；

各 R_{40} は独立して、H、 R_7 、 R_7 で必要に応じて（1回もしくは複数回）置換され得るアルキルであるか、または R_{40} と R_1 とは、これらが結合しているN原子と一緒にあって、 R_7 で必要に応じて（1回もしくは複数回）置換され得る3員～7員のヘテロシクリルを形成し；

R_{41} および R_{42} の各々は独立して、 R_{40} 、 $-(CHR_{40})_n - C(O)O - R_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_n - C(O) - R_{40}$ 、 $-(CH_2)_n - N(R_1)(R_7)$ 、アリールまたはヘテロアリールであり、該アリールまたはヘテロアリールの任意のものは、 R_7 で必要に応じて（1回もしくは複数回）置換され得るか；あるいは任意の2個の R_{41} および R_{42} は、これらが結合しているN原子と一緒にあって、 R_7 で必要に応じて（1回もしくは複数回）置換され得る3員～7員のヘテロシクリルを形成し；

R_a および R_b の各々は独立して、H、ハロ、アルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル（該アルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルの任意のものは、 R_7 で必要に応じて（1回もしくは複数回）置換され得る）、 $-(CHR_{40})_m C(O)OR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_m OR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_m SR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_m NR_{41} R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_m C(O)NR_{41} R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_m C(O)N(R_1)(CHR_{40})_m - NR_{41} R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_m C(O) - N(R_1)(CHR_{40})_m C(O)NR_{41} R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_m C(O)N(R_1) - (CHR_{40})_m C(O)OR_{40}$ 、または $-(CHR_{40})_m - S - S - R_{40}$ であるか；あるいは任意の2個の R_a および R_b は、これらが結合している炭素原子（単数もしくは複数）と一緒にあって、 R_7 で（1回もしくは複数回）必要に応じて置換されたシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成するか；あるいは R_1 と、 R_a または R_b のうちのいずれか一方とは、これらが結合している原子（単数もしくは複数）と一緒にあって、 R_7 で（1回もしくは複数回）必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

R_5 は、 R_7 、 $-(CR_a R_b)_m - L_2 - (CR_a R_b)_m - R_7$ 、または $-(L_3 - (CR_a R_b)_r -)_s - L_3 - R_7$ であり、ここで任意の2個の隣接する $-(CR_a R_b)_m$ 基または $-(CR_a R_b)_r$ 基の炭素原子は一緒になって、二重結合（ $-(C(R_a) = (C(R_a) -)$ ）または三重結合（ $-C \equiv C -$ ）を形成し得；

各 R_7 は独立して、 R_{10} ；シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択される環部分であって、このような環部分が、 R_{10} で必要に応じて1回または複数回置換されているものであるか；あるいは1個の炭素原子が2個の R_7 基を有する場合、このような2個の R_7 基は、一緒になってオキソもしくはチオキソを形成するか、または一緒になって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルから選択される環部分を形成し、このような環部分は、 R_{10} で必要に応じて1回もしくは複数回置換されており；

10

20

30

40

50

各 R_{10} は独立して、H、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、 $-(C R_a R_b)_m OH$ 、 $-(C R_a R_b)_m OR_8$ 、 $-(C R_a R_b)_m CN$ 、 $-(C R_a R_b)_m NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(C R_a R_b)_m NR_1 R_8$ 、 $-(C R_a R_b)_m O(C R_a R_b)_m R_8$ 、 $-(C R_a R_b)_m NR_1(C R_a R_b)_m R_8$ 、 $-(C R_a R_b)_m C(O)R_8$ 、 $-(C R_a R_b)_m C(O)OR_8$ 、 $-(C R_a R_b)_m C(O)NR_1 R_8$ 、 $-(C R_a R_b)_m NR_1(C R_a R_b)_m C(O)OR_8$ 、 $-(C R_a R_b)_m NR_1 C(O)R_8$ 、 $-(C R_a R_b)_m C(O)NR_1 S(O)_2 R_8$ 、 $-(C R_a R_b)_m SR_8$ 、 $-(C R_a R_b)_m S(O)R_8$ 、 $-(C R_a R_b)_m S(O)_2 R_8$ 、 $-(C R_a R_b)_m S(O)_2 NR_1 R_8$ または $-(C R_a R_b)_m NR_1 S(O)_2 R_8$ であり；

10

各 R_8 は独立して、H、アルキル、アリール、 $-(C R_a R_b)_m -L_2 - (C R_a R_b)_m -R_1$ または $-(L_3 - (C R_a R_b)_r -)_s -L_3 -R_1$ であり；

L_2 は独立して、式 I-R または I-S の構造上の近位から遠位方向に、存在しないか、 $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR_1-$ 、 $-C(O)NR_1-$ 、 $-N(R_1)-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ または $-S(O_2)-N(R_1)-$ であり；

各 L_3 は独立して、存在しないか、 $-O-$ 、または $-N(R_1)-$ であり、

各 m は独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

各 n は独立して、0 または 1 または 2 であり；

p は、0、1、2 または 3 であり；

20

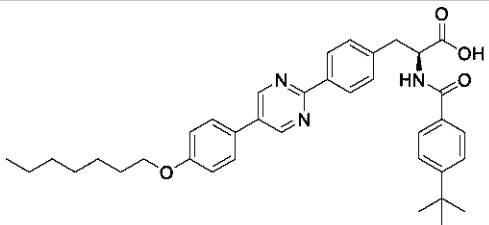
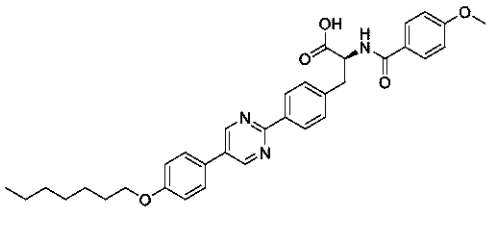
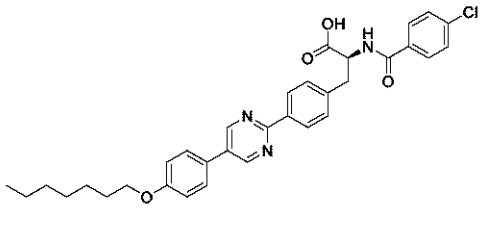
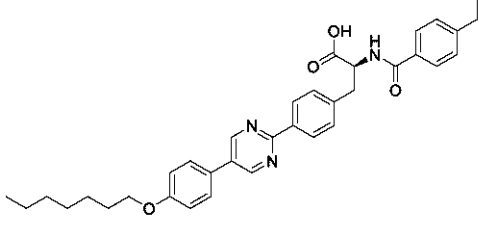
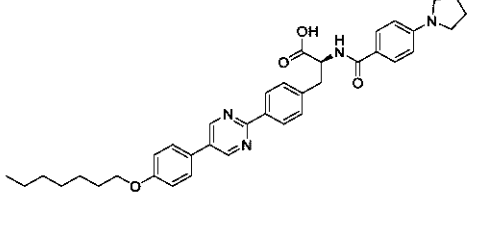
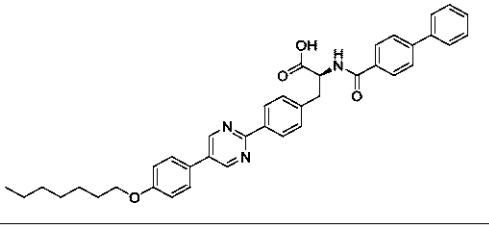
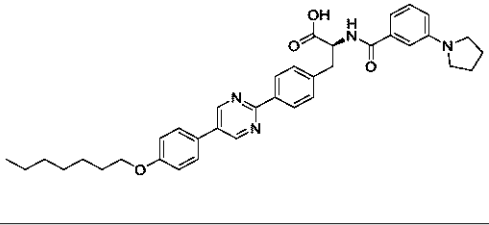
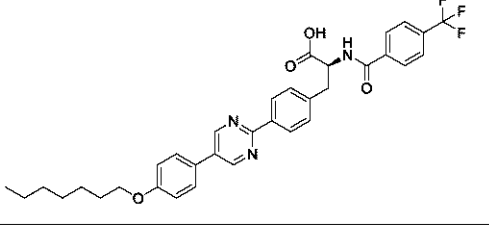
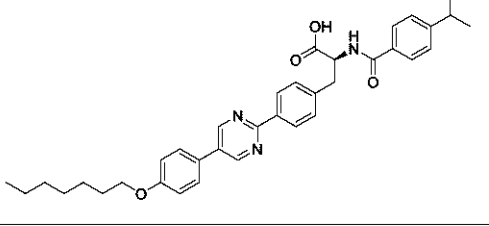
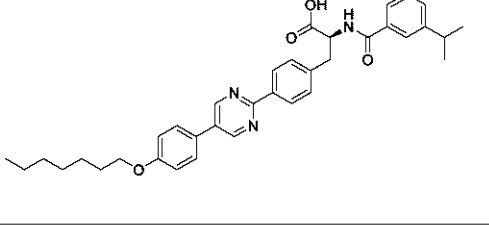
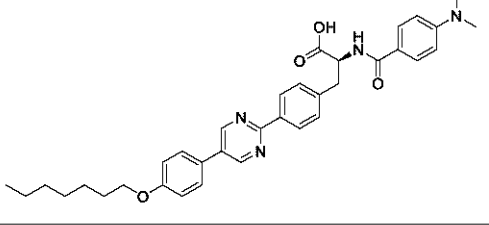
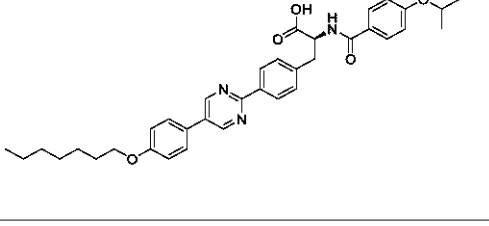
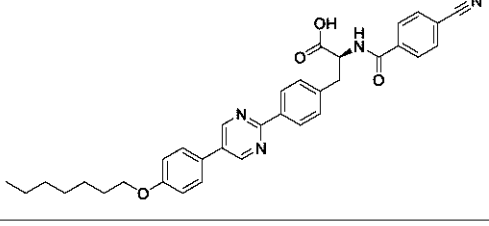
q は、0、1、2 または 3 であり；

各 r は独立して、2、3、または 4 であり；

各 s は独立して、1、2、3、または 4 であり；そして

ただし、該化合物は、以下の化合物：

【化 4】

85			
86		87	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

10

20

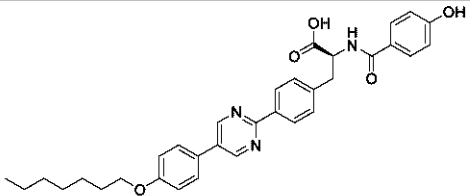
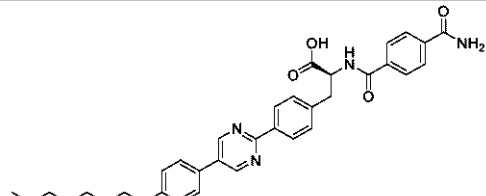
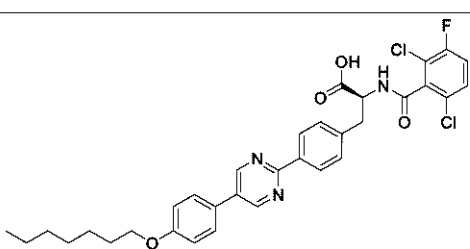
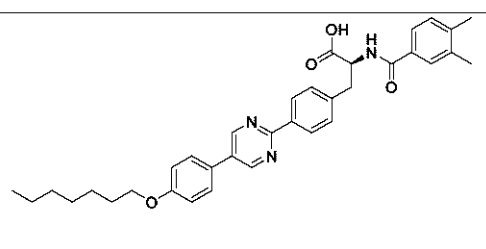
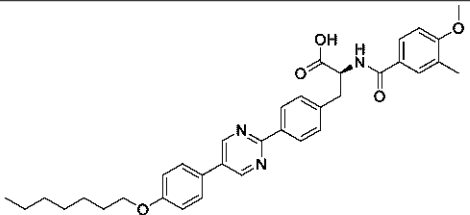
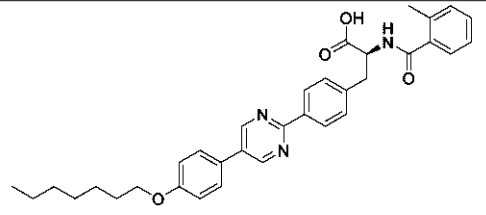
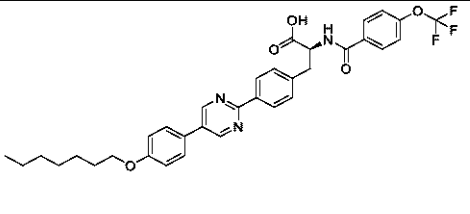
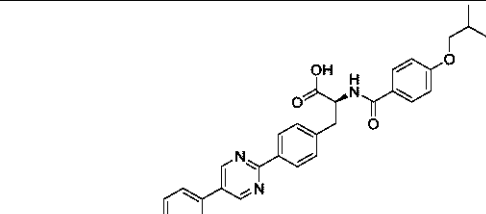
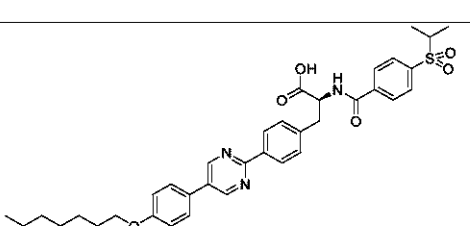
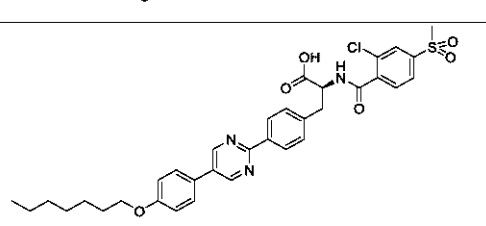
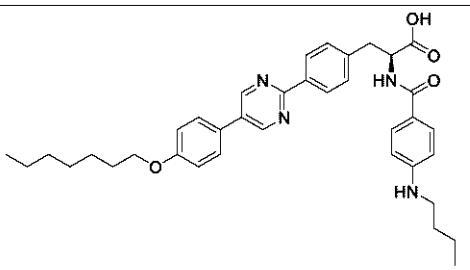
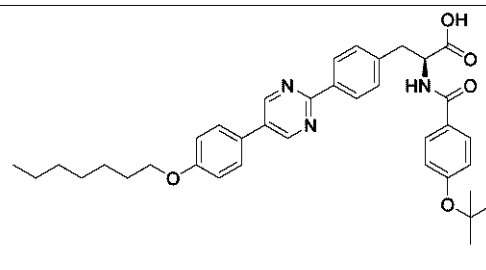
30

40

10

30

【化 6】

114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	

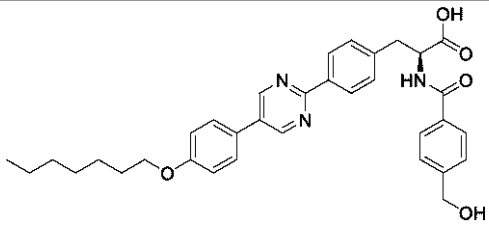
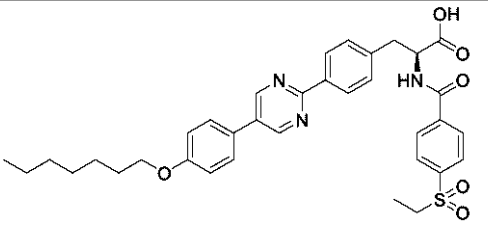
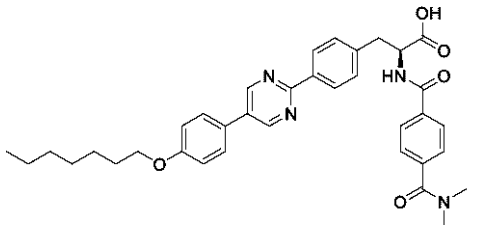
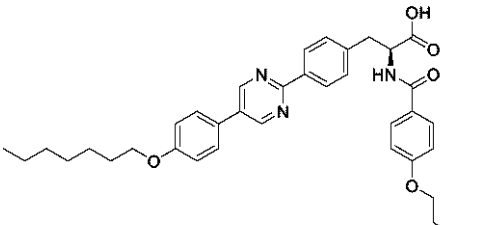
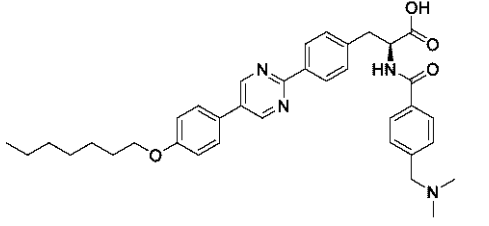
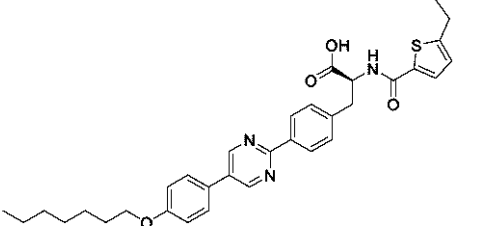
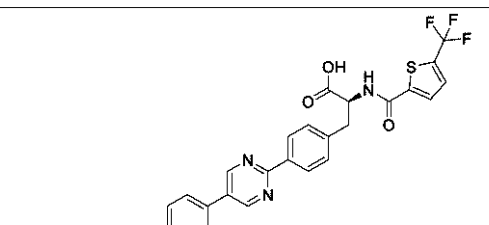
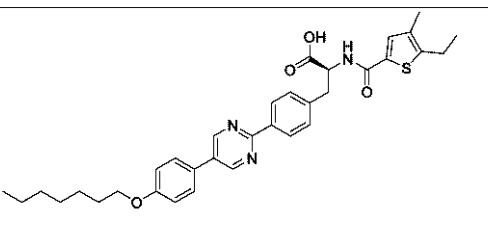
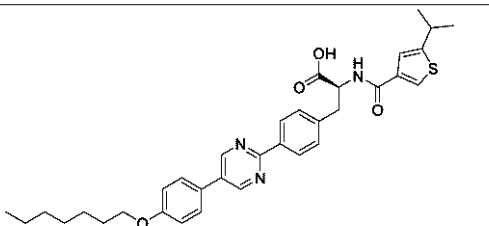
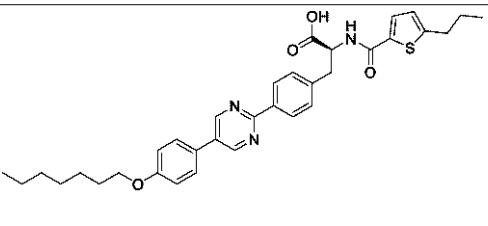
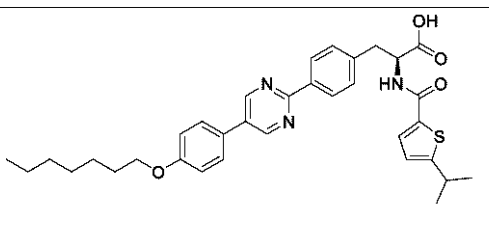
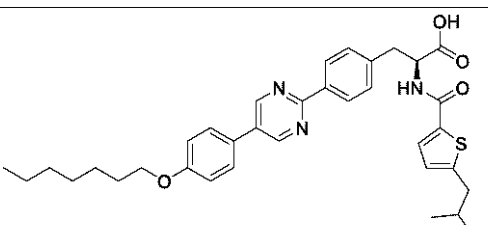
10

20

30

40

【化 7】

126		127	
128		129	
134		137	
140		145	
146		147	
152		153	

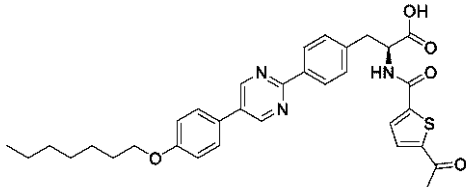
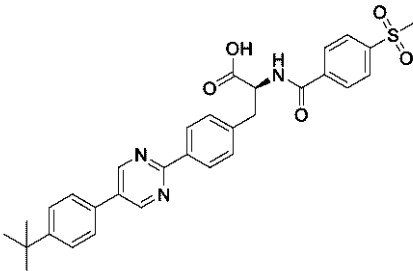
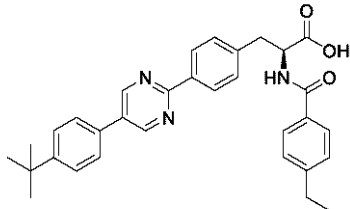
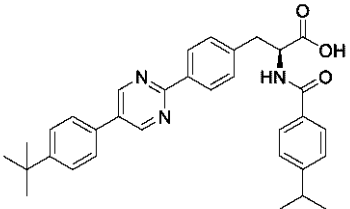
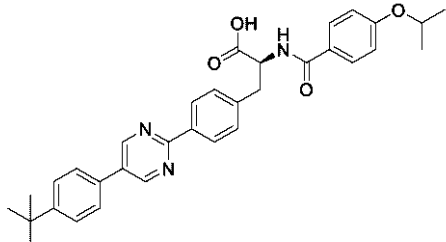
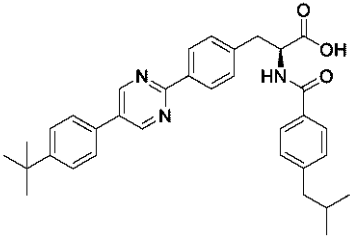
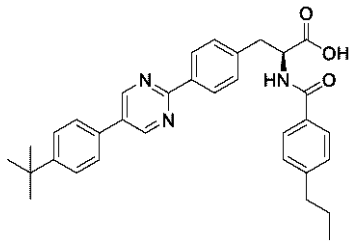
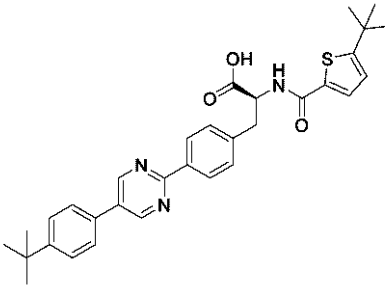
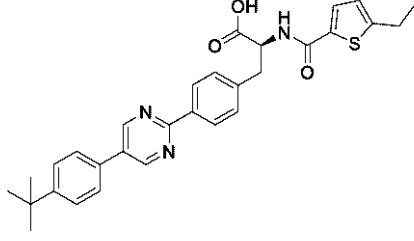
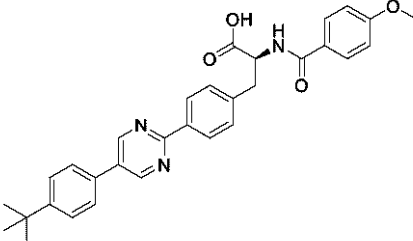
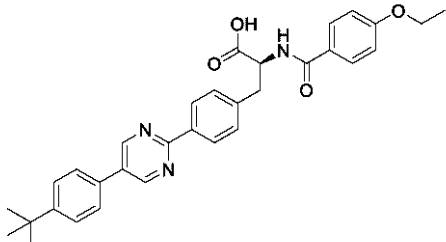
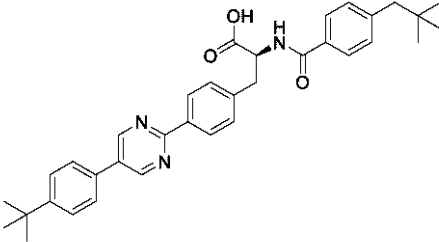
10

20

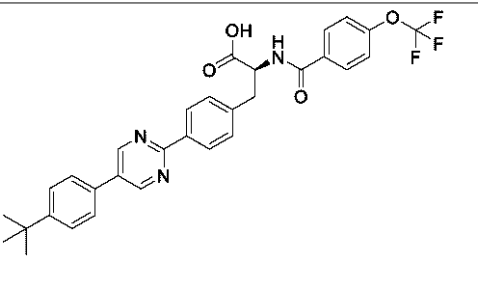
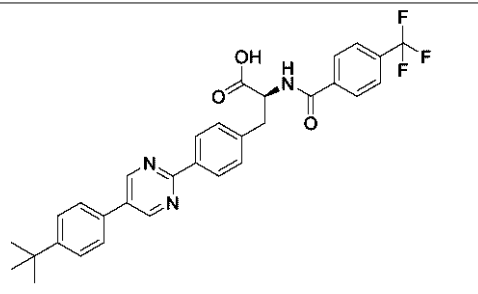
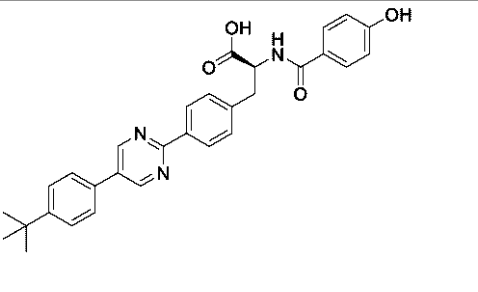
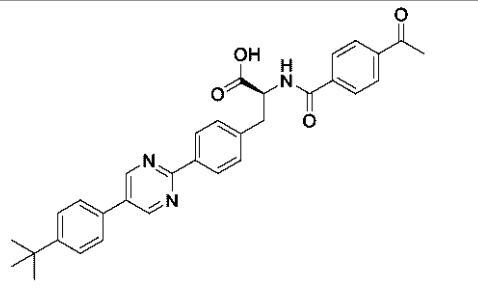
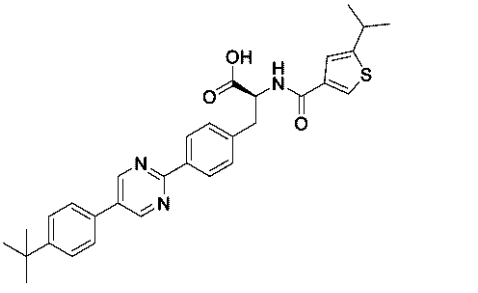
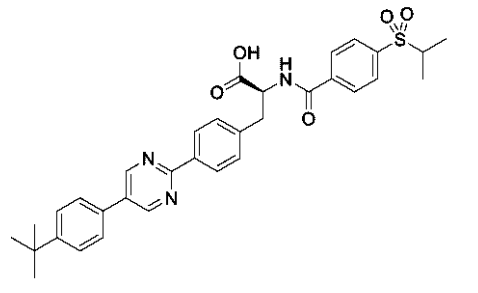
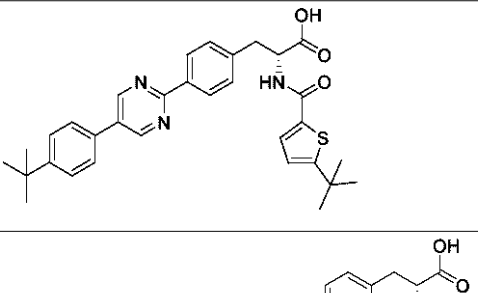
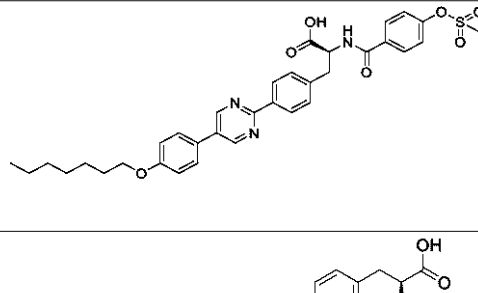
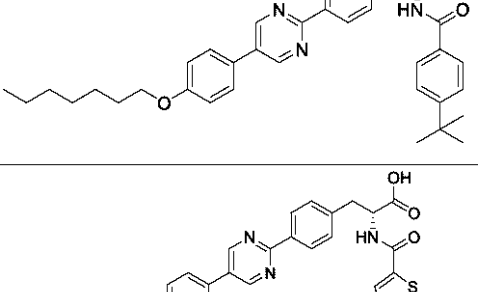
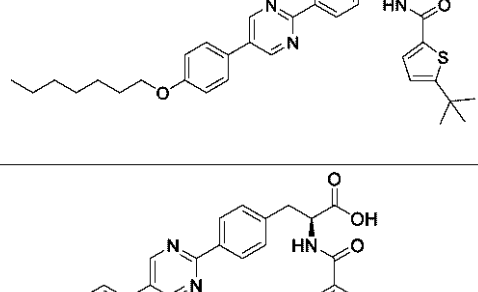
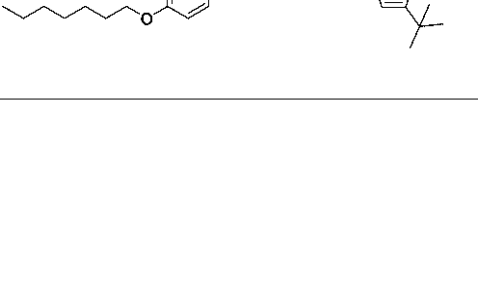
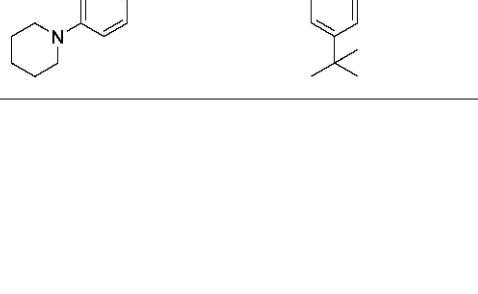
30

40

【化 8】

154		159	
160		161	
162		163	
164		165	
166		170	
171		172	

【化 9】

173		174	
175		176	
179		181	
182		183	
191		192	
193		194	

10

20

30

40

【化 10】

195		196	
198		199	
200		201	
202		203	
204		205	
206		207	

10

20

30

40

【化 1 1】

208		209	
210		211	
212		213	
214		215	
216		217	
218		219	

10

20

30

40

【化 1 2】

220		221	
222		223	
224		225	
227		228	
229		230	

10

20

30

【化 1 3】

231		232	
233		234	
235		237	
238		239	
240		241	
242		243	

10

20

30

40

【化 1 4】

244		246	
247		249	
250		251	
252		259	
260		289	
291		297	

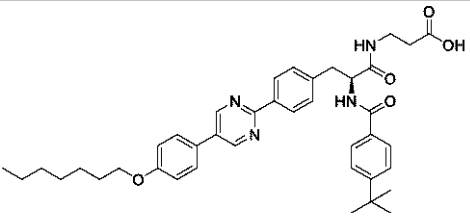
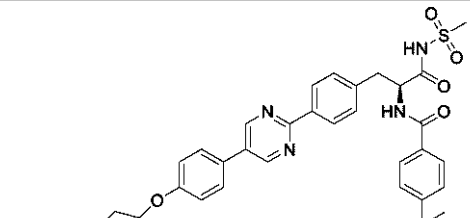
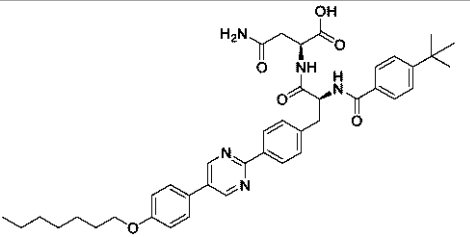
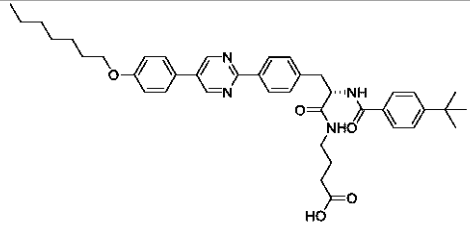
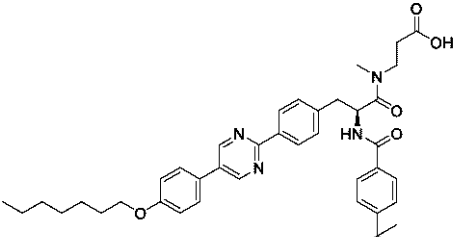
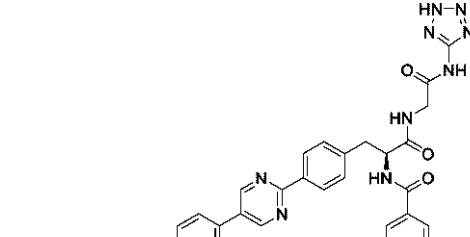
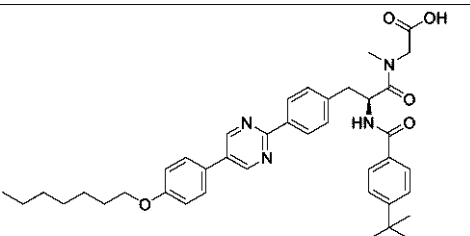
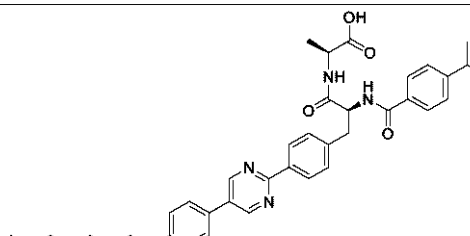
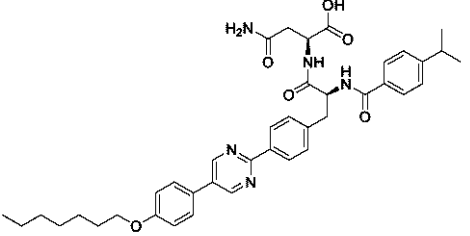
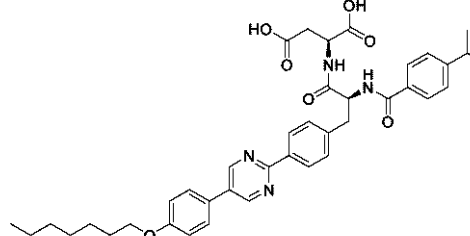
10

20

30

40

【化 1 5】

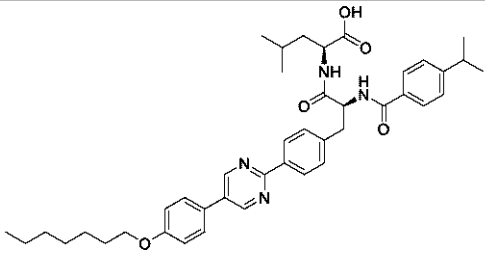
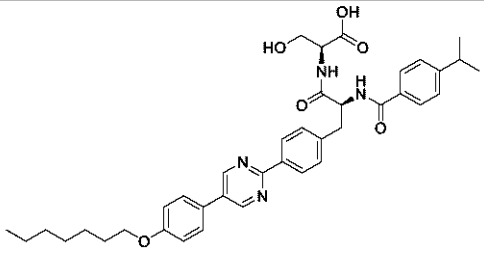
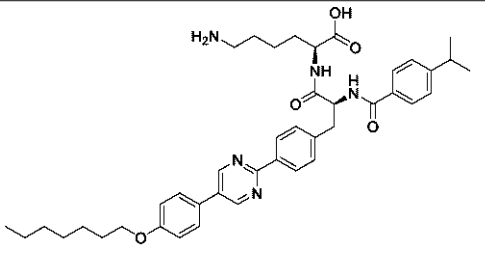
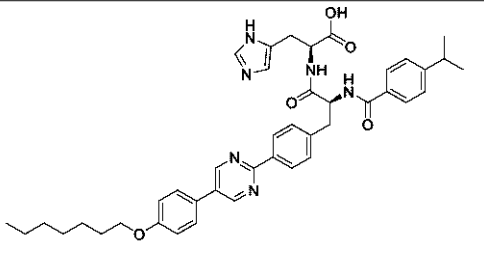
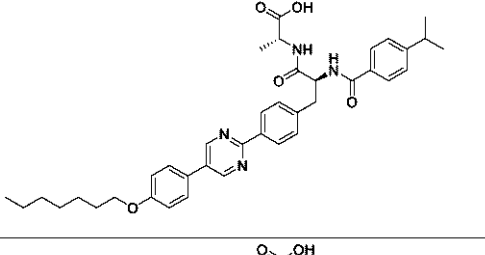
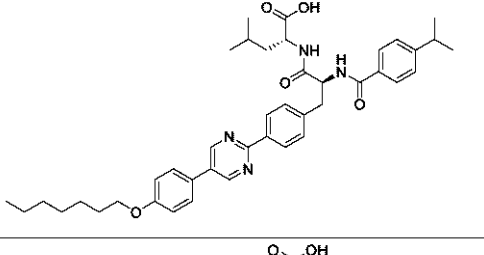
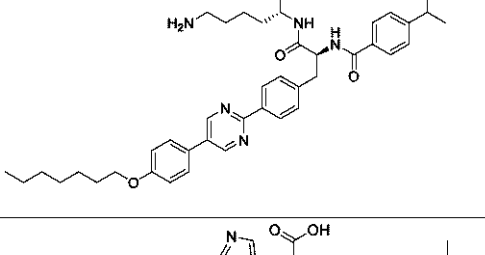
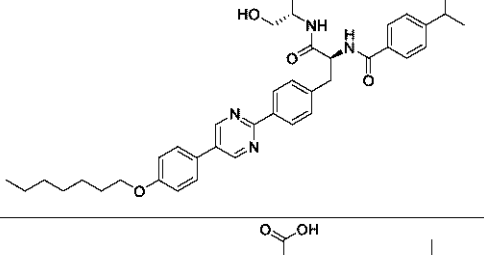
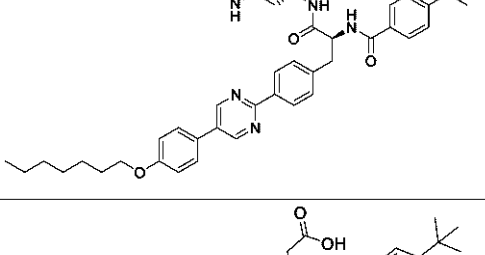
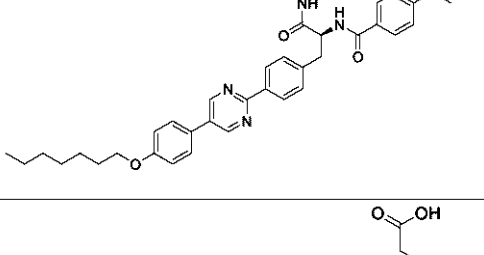
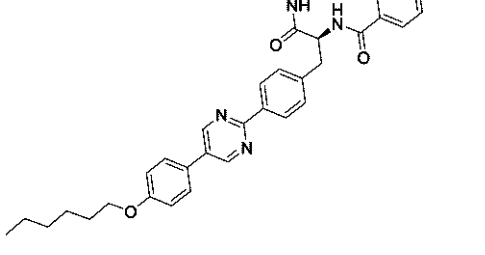
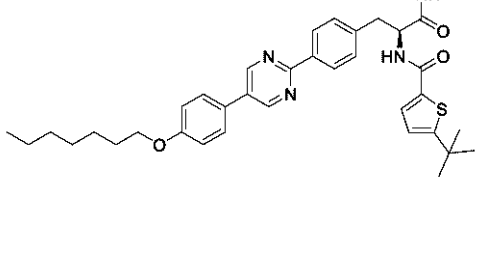
298		299	
300		301	
302		303	
304		305	
306		307	

10

20

30

【化 1 6】

308		309	
310		311	
312		313	
314		315	
316		317	
318		319	

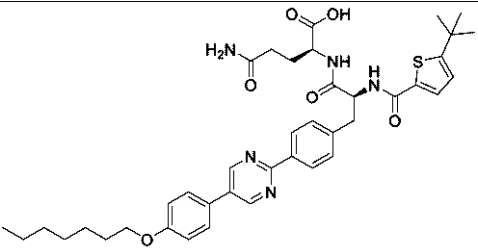
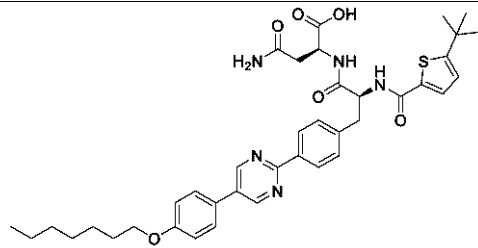
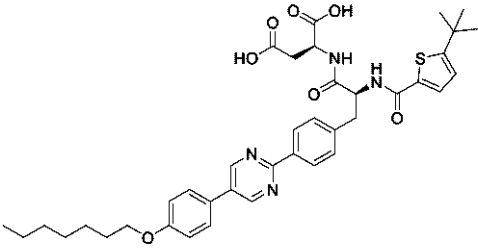
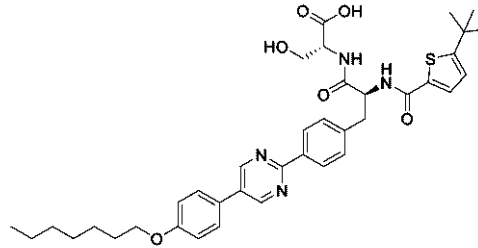
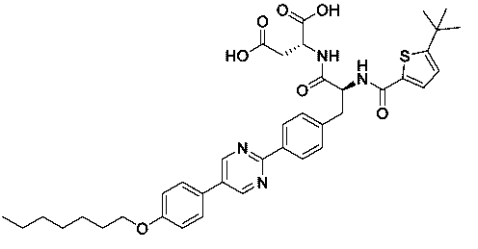
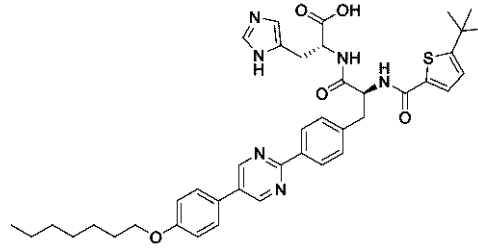
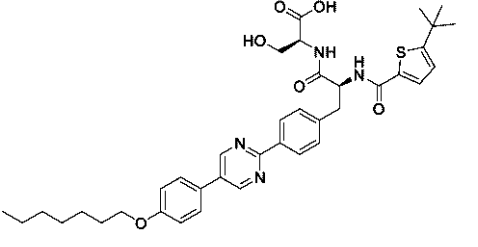
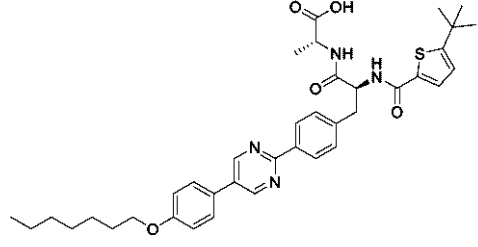
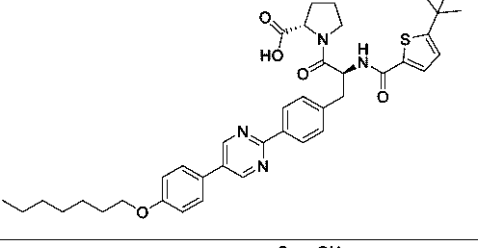
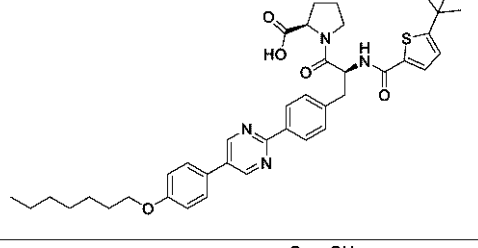
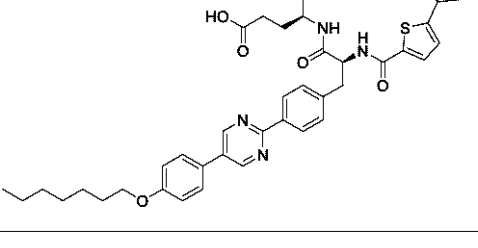
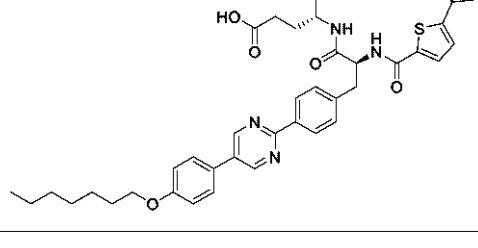
10

20

30

40

【化 1 7】

320		321	
322		323	
324		325	
326		327	
328		329	
330		331	

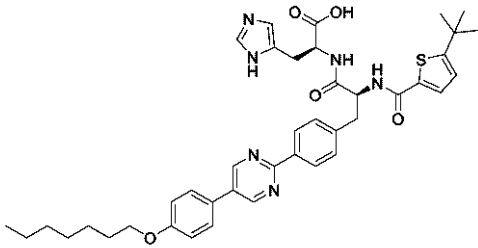
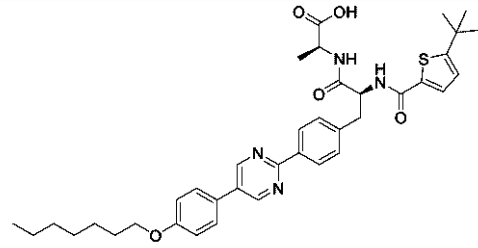
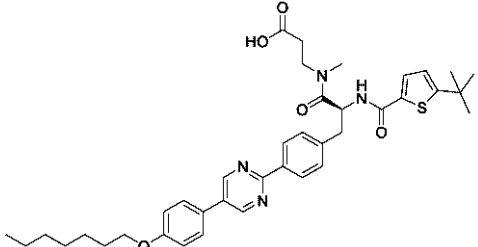
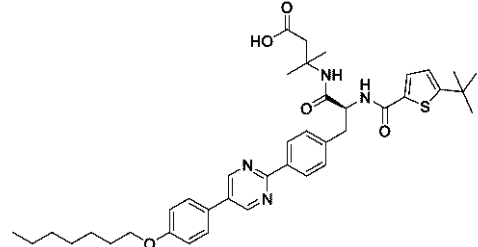
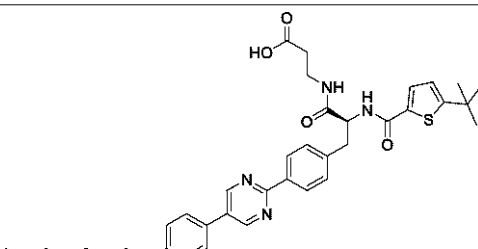
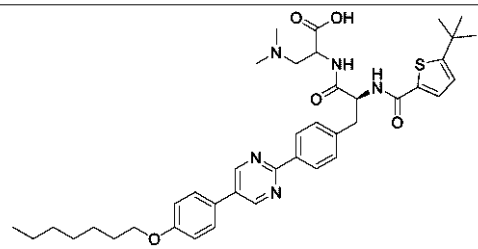
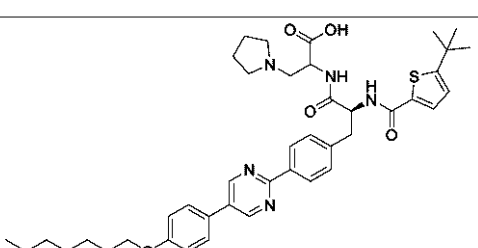
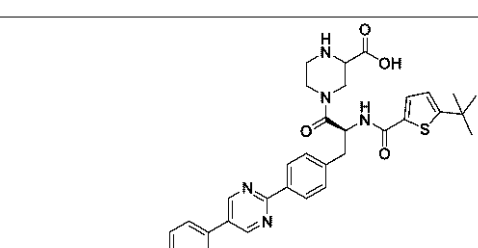
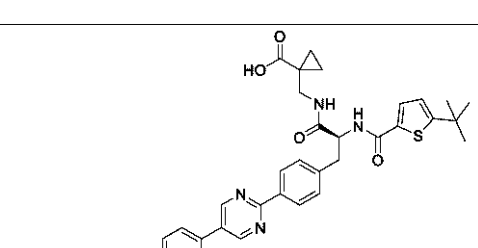
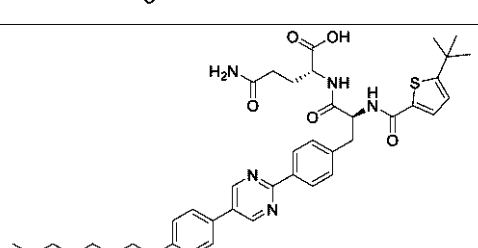
10

20

30

40

【化 1 8】

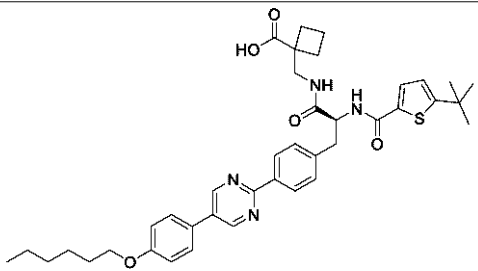
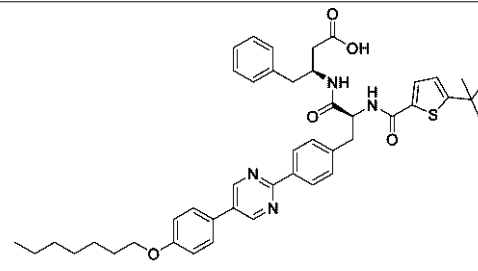
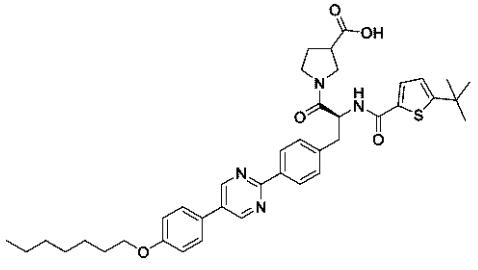
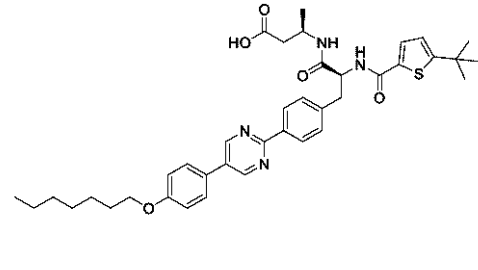
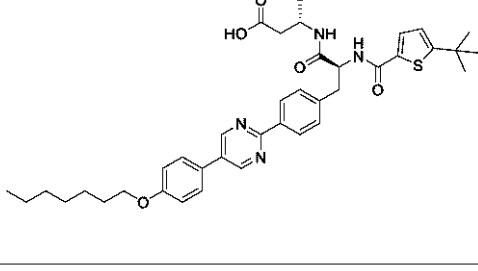
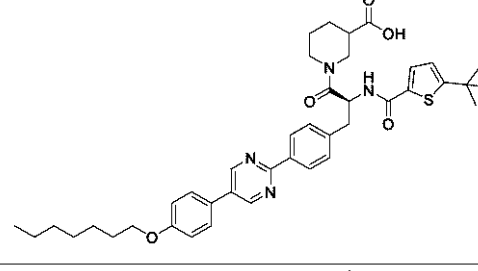
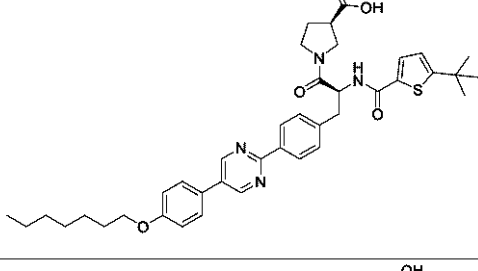
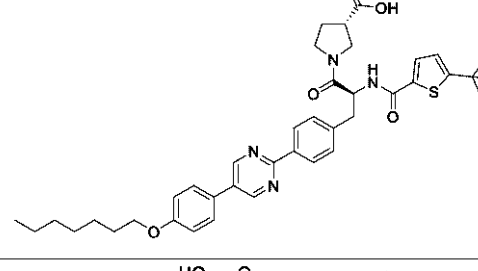
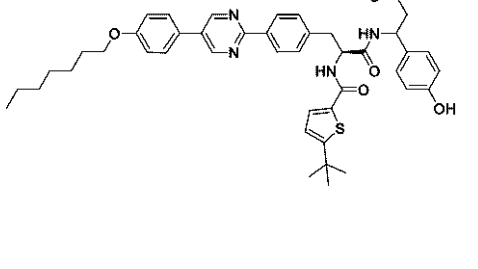
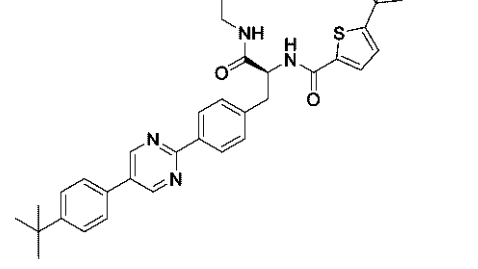
332		333	
334		335	
336		337	
338		339	
340		341	

10

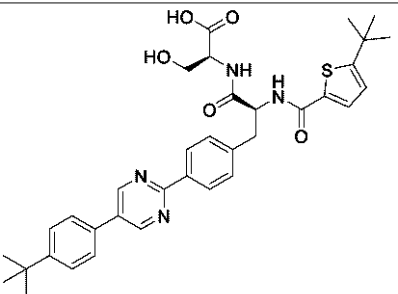
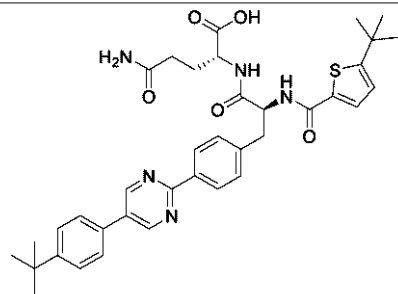
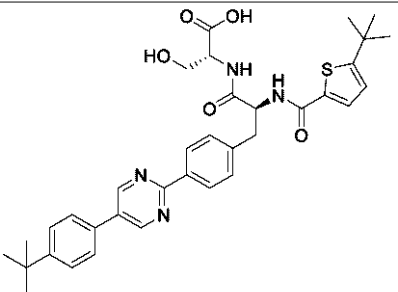
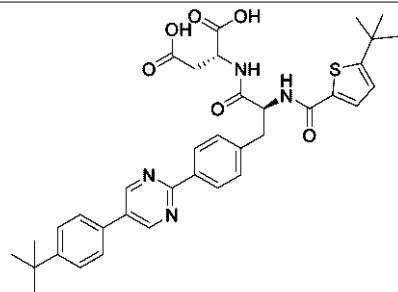
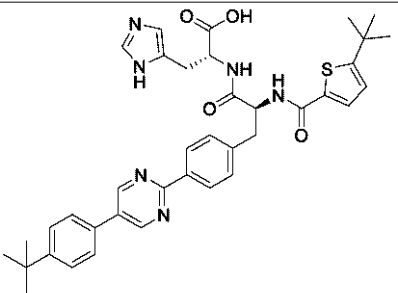
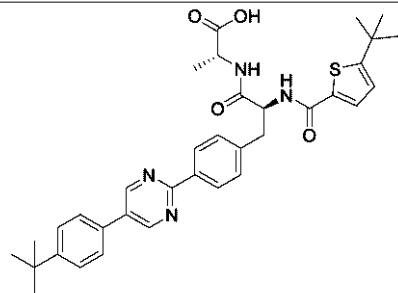
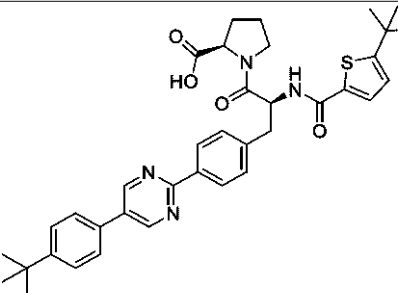
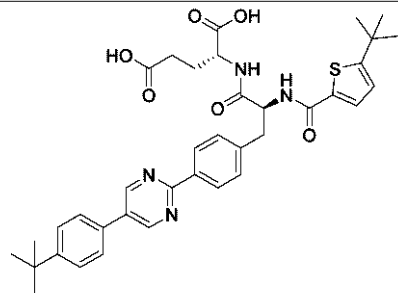
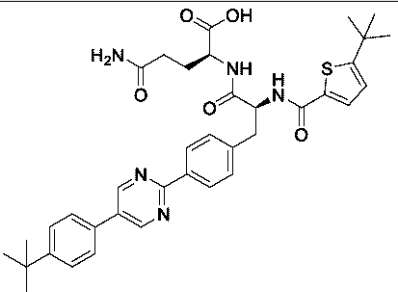
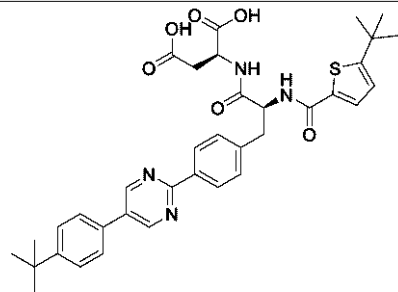
20

30

【化 1 9】

342		343	
344		345	
346		347	
348		349	
350		351	

【化 2 0】

352		353	
354		355	
356		357	
358		359	
360		361	

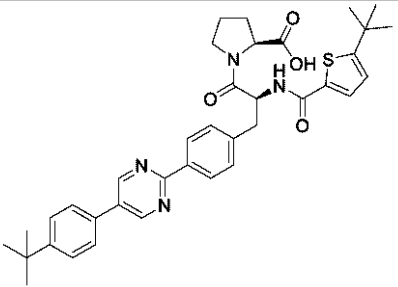
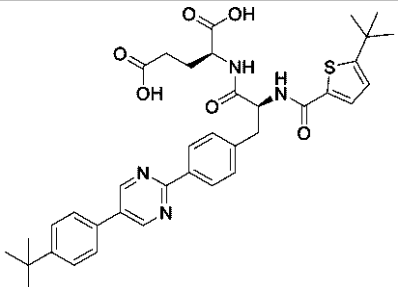
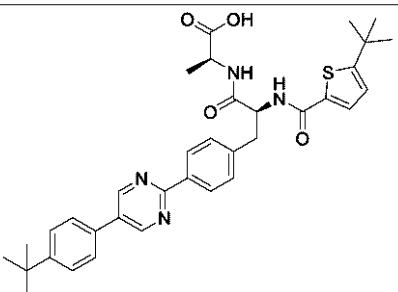
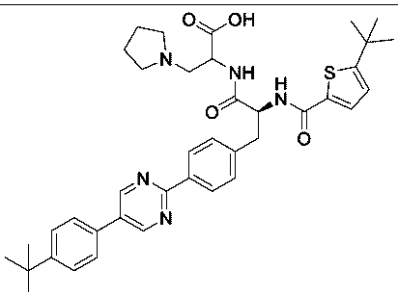
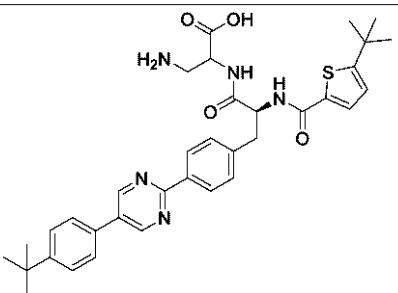
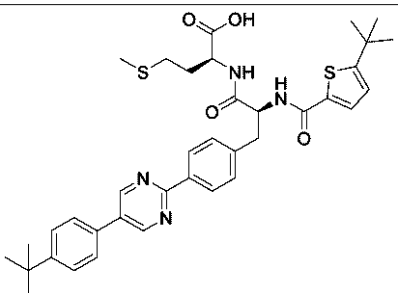
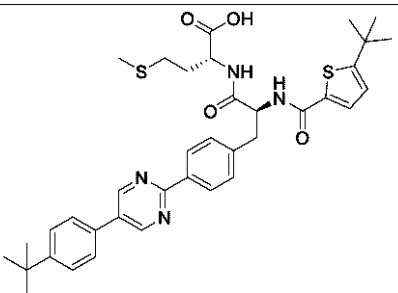
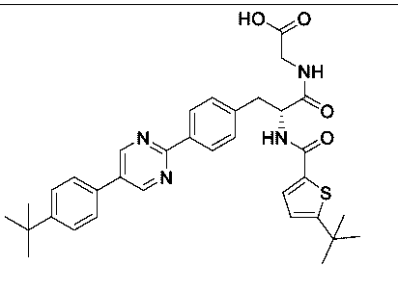
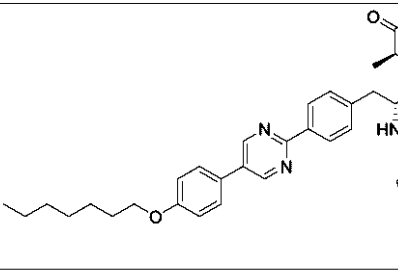
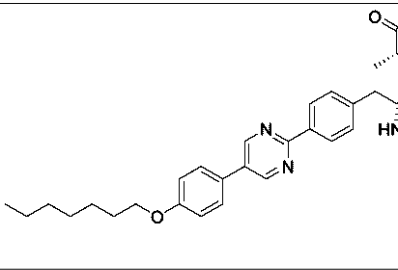
10

20

30

40

【化 2 1】

362		363	
364		365	
366		367	
368		373	
374		375	

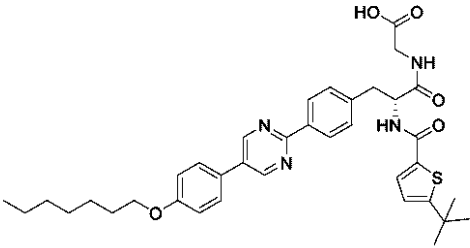
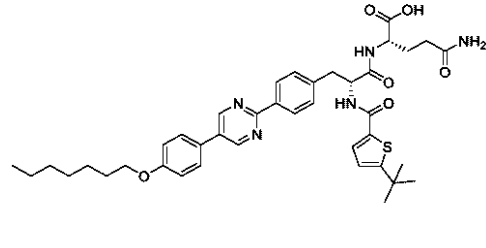
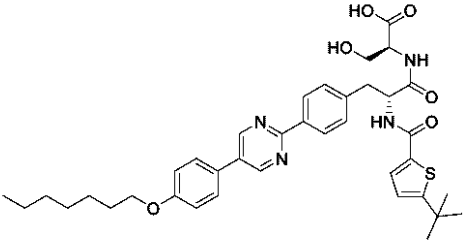
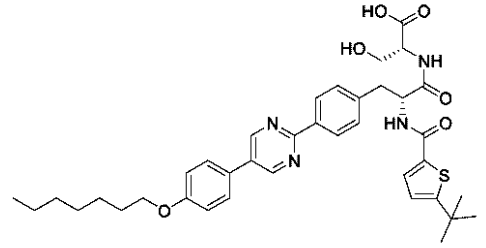
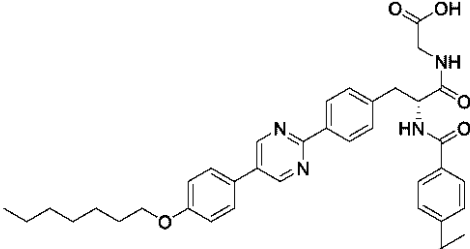
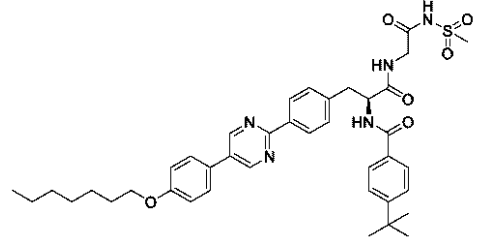
10

20

30

40

【化 2 2】

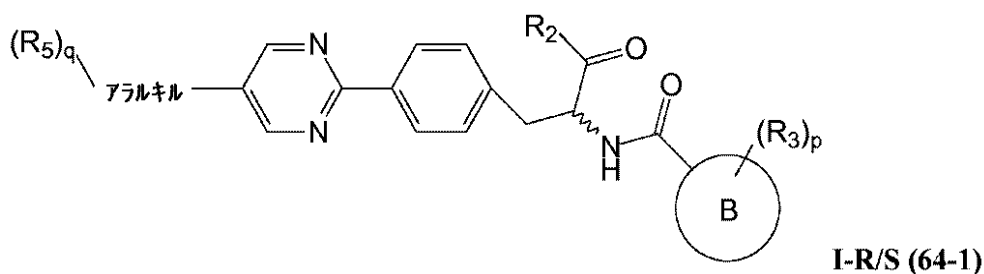
376		377	
378		379	
380		381	

から選択されない、
化合物。

【請求項 2】

式 I-R/S (64-1) あるいはその薬学的に受容可能なジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、塩、水和物または溶媒和物の構造を有する化合物：

【化 3 1 3】



であって、式 I-R/S (64-1) において

B は、フェニルまたはチオフェニルであり；

各 R_1 は独立して、H または $C_{1\sim4}$ アルキルであり；

R_2 は、 $-OH$ 、 $-O-R_8$ 、 $-N(R_1)-SO_2-R_7$ 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-COOR_8$ 、 $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-CO-N(R_1)(R_{40})$ 、 $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-N(R_1)C(O)O(R_8)$ 、 $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-N(R_1)(R_{40})$ 、 $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-CO-N(R_1)$ -ヘテロシクリル、または $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m$ -ヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルは、 R_7 で必要に応じて (1 回もしくは複数回) 置換され得；

R_3 の各々は独立して、H、ハロ、アルキル、 R_{3-1} で（1回もしくは複数回）置換されたアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ハロアルコキシ、ペルハロアルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、 $-OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_1R_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_1R_7$ 、 $-NR_1C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ 、 $-S(O)_2R_7$ 、 $-OS(O)_2R_7$ 、 $-S(O)_2NR_1R_7$ 、 $-NR_1S(O)_2R_7$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1R_7$ 、 $-(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_7$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mR_7$ または $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mCOOR_8$ であるか；あるいは同じ炭素原子上の任意の2個の R_3 基は一緒になって、オキソを形成し；

各 R_{3-1} は独立して、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；

10

各 R_{4-0} は独立して、H、 R_7 、 R_7 で必要に応じて（1回もしくは複数回）置換され得るアルキルであるか、または R_{4-0} と R_1 とは、これらが結合しているN原子と一緒にあって、 R_7 で必要に応じて（1回もしくは複数回）置換され得る3員～7員のヘテロシクリルを形成し；

R_{4-1} および R_{4-2} の各々は独立して、 R_{4-0} 、 $-(CHR_{4-0})_n-C(O)O-R_{4-0}$ 、 $-(CHR_{4-0})_n-C(O)-R_{4-0}$ 、 $-(CH_2)_n-N(R_1)(R_7)$ 、アリールまたはヘテロアリールであり、該アリールまたはヘテロアリールの任意のものは、 R_7 で必要に応じて（1回もしくは複数回）置換され得るか；あるいは任意の2個の R_{4-1} および R_{4-2} は、これらが結合しているN原子と一緒にあって、 R_7 で必要に応じて（1回もしくは複数回）置換され得る3員～7員のヘテロシクリルを形成し；

20

R_a および R_b の各々は独立して、H、ハロ、アルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル（該アルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルの任意のものは、 R_7 で必要に応じて（1回もしくは複数回）置換され得る）、 $-(CHR_{4-0})_mC(O)OR_{4-0}$ 、 $-(CHR_{4-0})_mOR_{4-0}$ 、 $-(CHR_{4-0})_mSR_{4-0}$ 、 $-(CHR_{4-0})_mNR_{4-1}R_{4-2}$ 、 $-(CHR_{4-0})_mC(O)NR_{4-1}R_{4-2}$ 、 $-(CHR_{4-0})_mC(O)N(R_1)(CHR_{4-0})_m-NR_{4-1}R_{4-2}$ 、 $-(CHR_{4-0})_mC(O)-N(R_1)(CHR_{4-0})_mC(O)NR_{4-1}R_{4-2}$ 、 $-(CHR_{4-0})_mC(O)N(R_1)-N(R_1)(CHR_{4-0})_mC(O)OR_{4-0}$ 、または $-(CHR_{4-0})_m-S-S-R_{4-0}$ であるか；あるいは任意の2個の R_a および R_b は、これらが結合している炭素原子（単数もしくは複数）と一緒にあって、 R_7 で（1回もしくは複数回）必要に応じて置換されたシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成するか；あるいは R_1 と、 R_a または R_b のうちのいずれか一方とは、これらが結合している原子（単数もしくは複数）と一緒にあって、 R_7 で（1回もしくは複数回）必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

30

R_5 は、 R_7 、 $-(CR_aR_b)_m-L_2-(CR_aR_b)_m-R_7$ 、または $-(L_3-(CR_aR_b)_r)-L_3-R_7$ であり、ここで任意の2個の隣接する $-(CR_aR_b)_m$ 基または $-(CR_aR_b)_r$ 基の炭素原子は一緒になって、二重結合（ $-(C(R_a)=C(R_a)-)$ ）または三重結合（ $-C\equiv C-$ ）を形成し得；

各 R_7 は独立して、 R_{1-0} ；シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択される環部分であって、このような環部分が、 R_{1-0} で必要に応じて1回または複数回置換されているものであるか；あるいは1個の炭素原子が2個の R_7 基を有する場合、このような2個の R_7 基は、一緒になってオキソもしくはチオキソを形成するか、または一緒になって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルから選択される環部分を形成し、このような環部分は、 R_{1-0} で必要に応じて1回もしくは複数回置換されており；

40

各 R_{1-0} は独立して、H、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、 $-(CR_aR_b)_mOH$ 、 $-(CR_aR_b)_mOR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mCN$ 、 $-(CR_aR_b)_mNH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mR_8$ 、 $-(CR_aR$

50

$b) {}_m\text{C}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_1\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{NR}_1(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{NR}_1\text{C}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_1\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{SR}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{S}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_1\text{R}_8$ または $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{NR}_1\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$ であり；

各 R_8 は独立して、 H 、アルキル、アリール、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m-\text{L}_2-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m-\text{R}_1$ または $-(\text{L}_3-(\text{CR}_a\text{R}_b)_r)-\text{L}_3-\text{R}_1$ であり；

L_2 は独立して、式 I-R または I-S の構造上の近位から遠位方向に、存在しないか、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_1-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_1-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_1)-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{N}(\text{R}_1)-$ であり；

各 L_3 は独立して、存在しないか、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{N}(\text{R}_1)-$ であり、

各 m は独立して、0、1、2、3、4、5または6であり；

各 n は独立して、0または1または2であり；

p は、0、1、2または3であり；

q は、0、1、2または3であり；

各 r は独立して、2、3、または4であり；そして

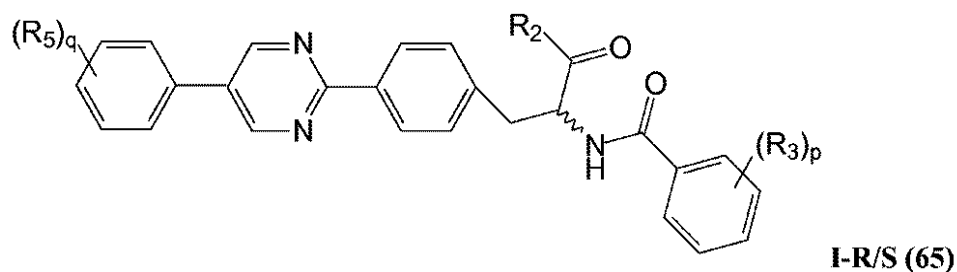
各 s は独立して、1、2、3、または4である、

化合物。

【請求項 3】

B がフェニルであり、以下の構造：

【化 3 1 4】

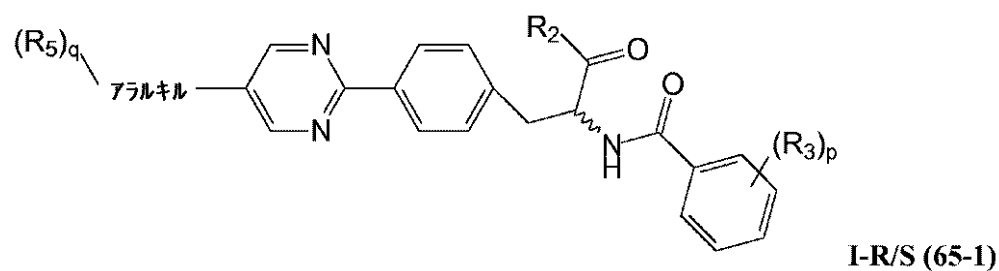


を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

B がフェニルであり、以下の構造：

【化 3 1 5】

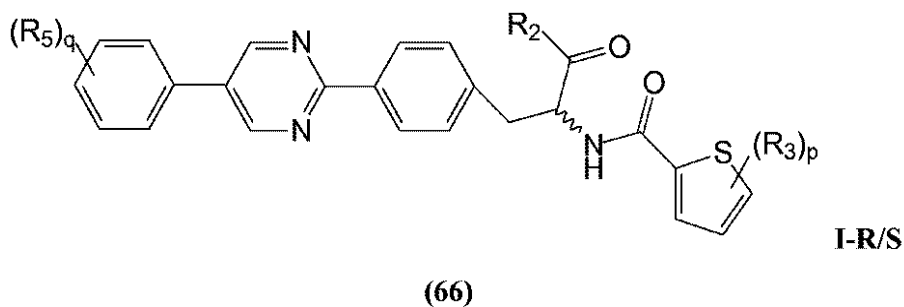


を有する、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

B がチオフェニルであり、以下の構造：

【化 3 1 6】



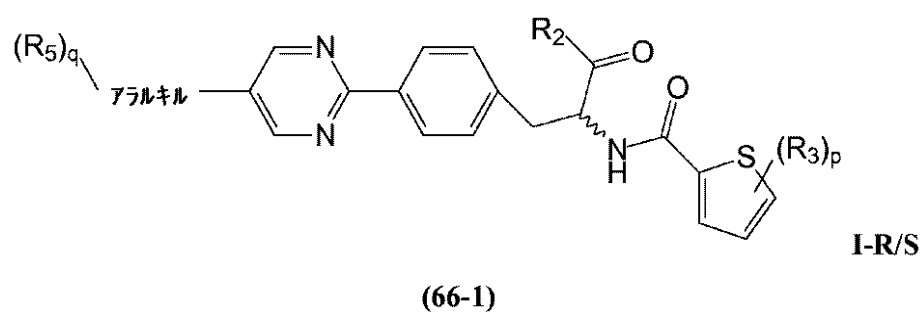
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

B がチオフェニルであり、以下の構造：

【化 3 1 7】



20

を有する、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

p は 1 であり、そして R₃ はアルキルである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

p は 1 であり、そして R₃ は t e r t -ブチルである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 9】

q は 1 であり、そして R₅ はアルコキシである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

q は 1 であり、そして R₅ は C₄ ～ 8 アルコキシである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

q は 1 であり、そして R₅ は C₇ アルコキシである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

R₂ は -N(R₁)(CR_aR_b)_mCOOR₈ である、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 13】

アラルキルは、ベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンである、請求項 2、4 または 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

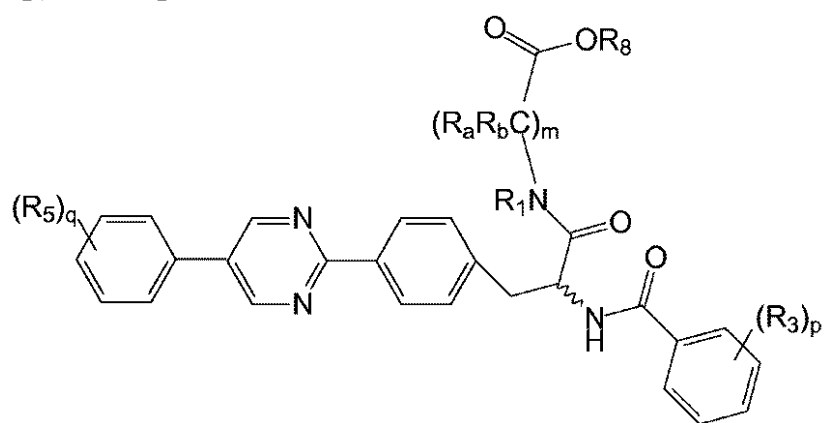
アラルキルはフェニルエチレンである、請求項 2、4 または 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

以下の構造：

50

【化 3 1 8】



I-R/S (67)

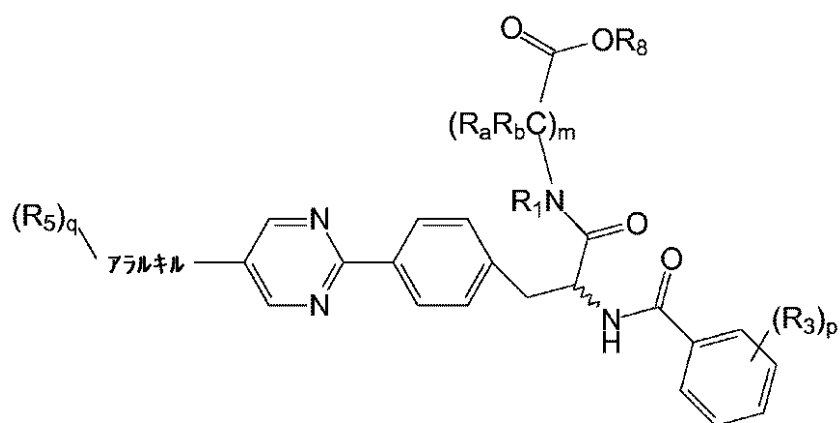
10

を有する、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

以下の構造：

【化 3 1 9】



I-R/S (67-1)

20

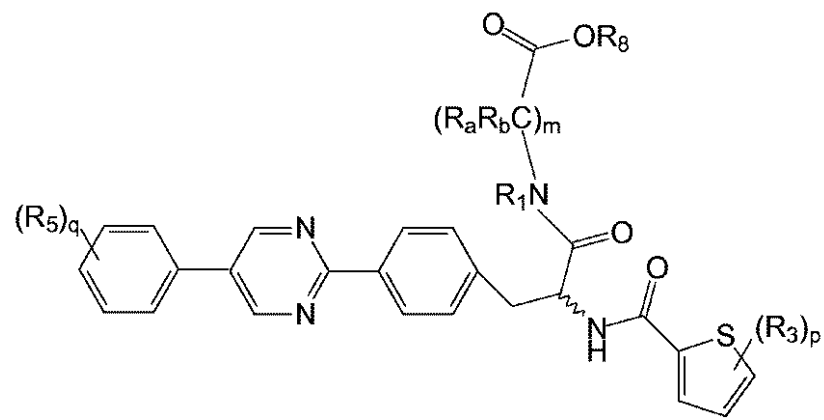
30

を有する、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

以下の構造：

【化 3 2 0】



I-R/S (68)

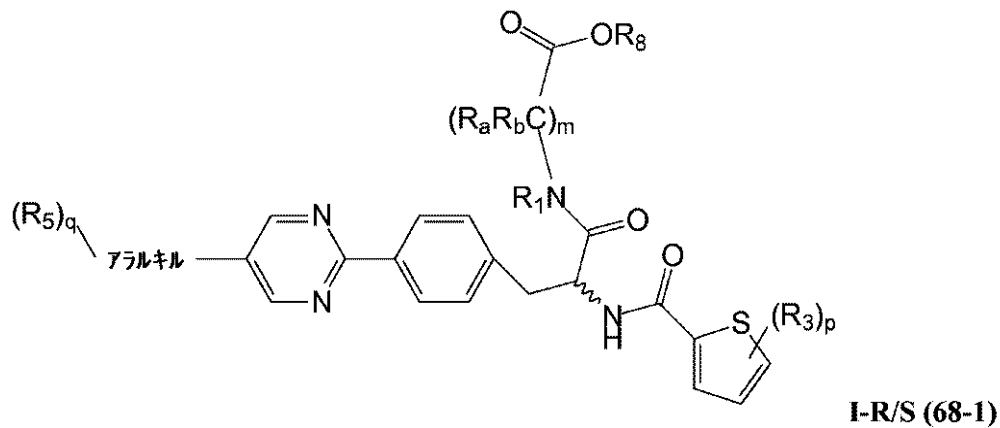
40

を有する、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

50

以下の構造：
【化 3 2 1】



10

を有する、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R₁ は水素である、請求項 1 5 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 0】

R₈ は水素である、請求項 1 5 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 2 1】

m は 2 であり、R₁ は水素であり、R_a および R_b の各存在は水素であり、そして R₈ は水素である、請求項 1 5 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

アラルキルは、ベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンである、請求項 1 6 または 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

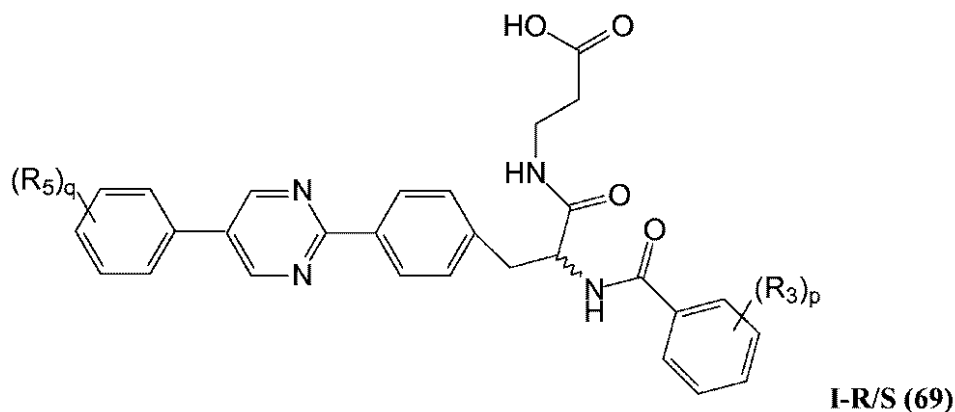
アラルキルはフェニルエチレンである、請求項 1 6 または 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

30

以下の構造：

【化 3 2 2】



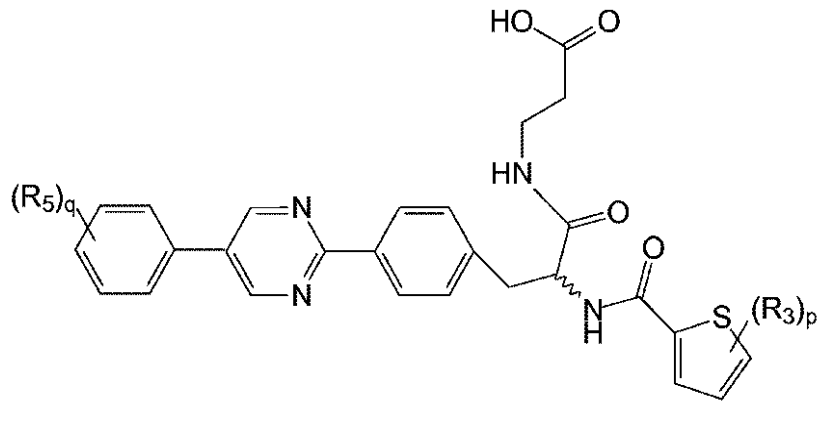
40

を有する、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

以下の構造：

【化 3 2 3】



10

を有する、請求項 1 7 に記載の化合物。

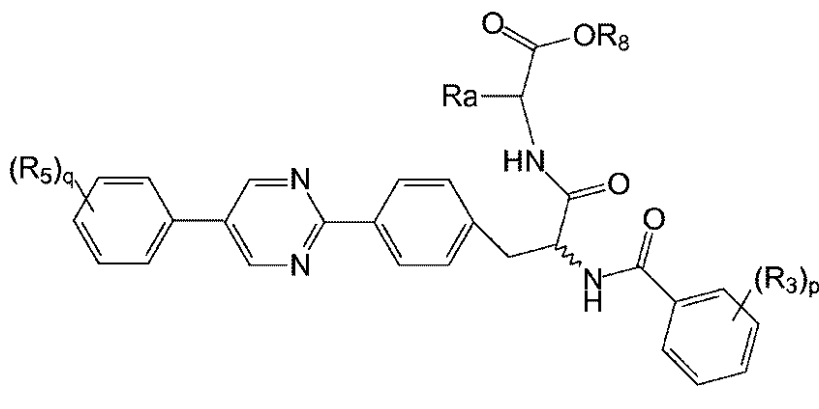
【請求項 2 6】

m は 1 であり、そして R_1 、 R_b および R_8 は水素である、請求項 1 5 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

以下の構造：

【化 3 2 4】



20

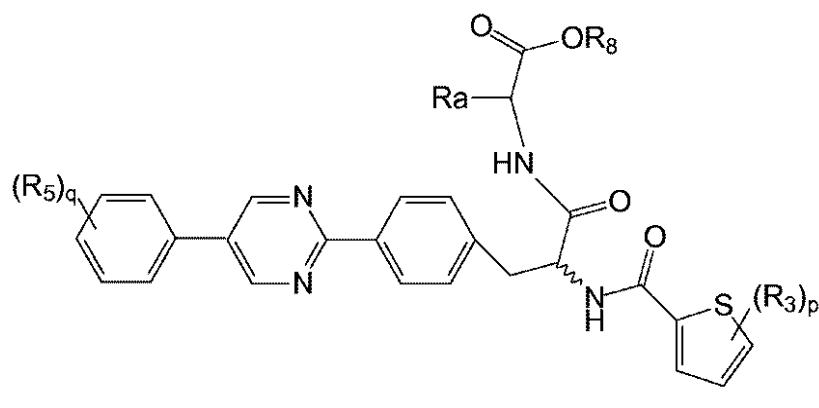
30

を有する、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

以下の構造：

【化 3 2 5】



40

を有する、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

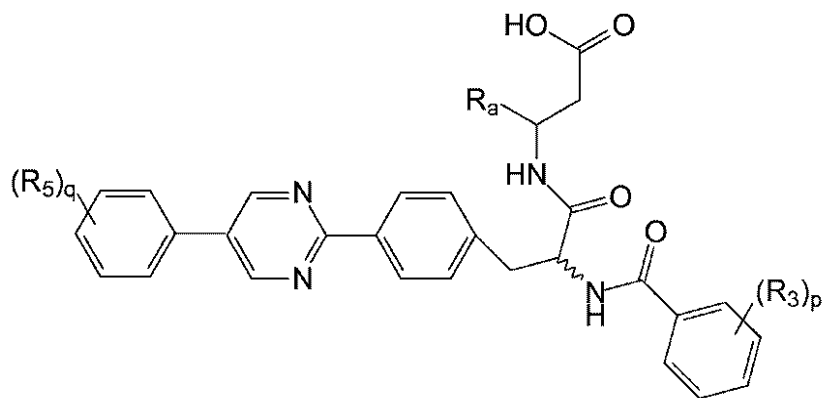
50

mは2であり、1個の R_a は水素であり、 R_b の各存在は水素であり、そして R_8 は水素であり、そして R_1 、 R_b および R_8 は水素である、請求項15～18のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項30】

以下の構造：

【化326】



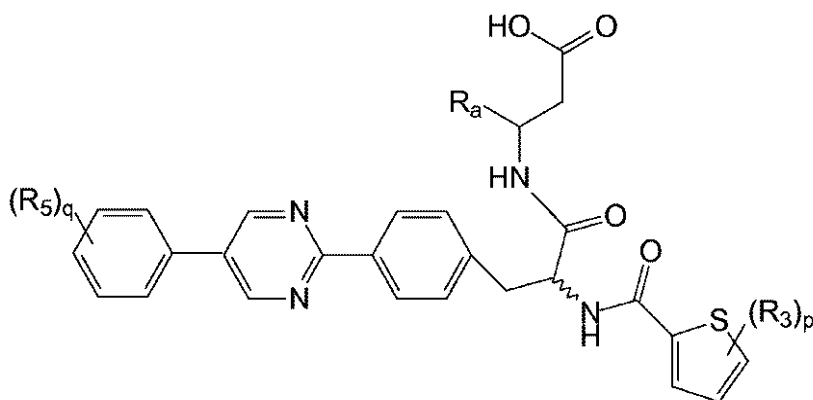
I-R/S (73)

を有する、請求項29に記載の化合物。

【請求項31】

以下の構造：

【化327】



I-R/S (74)

を有する、請求項29に記載の化合物。

【請求項32】

R_a は、 R_7 で必要に応じて置換されたアルキルである、請求項26～31のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項33】

アルキルは、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、*sec*-ブチルおよび*tert*-ブチルから選択される直鎖または分枝鎖のアルキルである、請求項32に記載の化合物。

【請求項34】

アルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルから選択されるシクロアルキルである、請求項32に記載の化合物。

【請求項35】

R_a は、 R_7 で必要に応じて置換されたヘテロシクリル、または R_7 で必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキルである、請求項26～31のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項36】

10

20

30

40

50

R_a は、 R_7 で必要に応じて置換されたアリール、または R_7 で必要に応じて置換されたアラルキルである、請求項 26 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 37】

R_a は $-(CHR_{40})_m C(O)OR_{40}$ である、請求項 26 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 38】

R_a は $-(CHR_{40})_m OR_{40}$ である、請求項 26 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 39】

R_a は $-(CHR_{40})_m SR_{40}$ である、請求項 26 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 40】

R_a は $-(CHR_{40})_m NR_{41}R_{42}$ である、請求項 26 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 41】

R_a は $-(CHR_{40})_m C(O)NR_{41}R_{42}$ である、請求項 26 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 42】

R_a は $-(CHR_{40})_m C(O)N(R_1)(CHR_{40})_m - NR_{41}R_{42}$ である、請求項 26 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 43】

R_a は $-(CHR_{40})_m C(O)N(R_1)(CHR_{40})_m - C(O)NR_{41}R_{42}$ である、請求項 26 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 44】

R_a は $-(CHR_{40})_m C(O)N(R_1)(CHR_{40})_m - C(O)OR_{40}$ である、請求項 26 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 45】

R_a は $-(CHR_{40})_m - S - S - R_{40}$ である、請求項 26 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

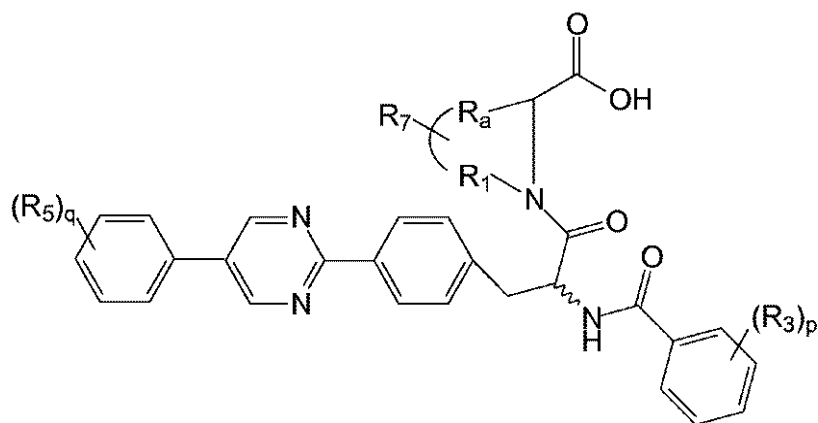
【請求項 46】

m は 1 であり、 R_b は水素であり、そして R_1 および R_a は、これらが結合している原子と一緒に、 R_7 で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成する、請求項 15 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 47】

以下の構造：

【化 328】



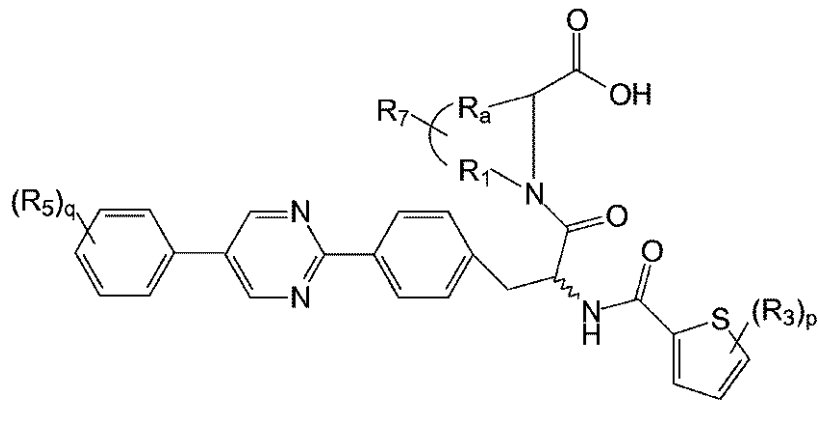
I-R/S (75)

を有する、請求項 46 に記載の化合物。

【請求項 48】

以下の構造：

【化 329】



10

を有する、請求項 46 に記載の化合物。

【請求項 49】

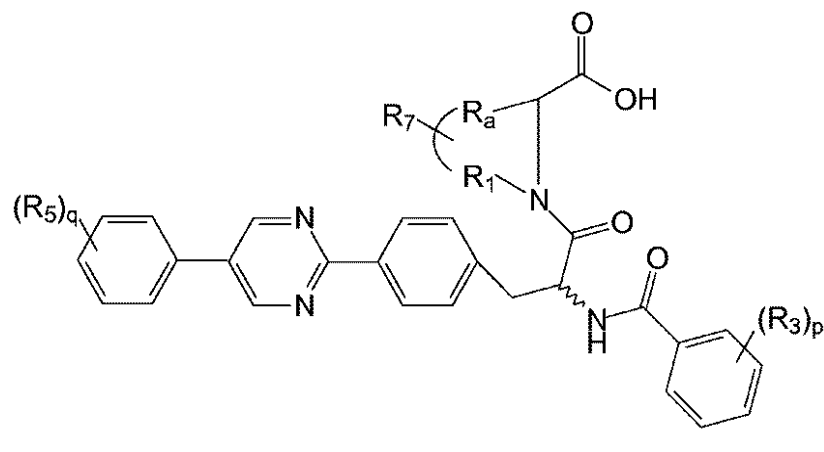
m は 2 であり、2 番目の (CR_aR_b) 基の R_b は水素であり、そして R_1 および 2 番目の (CR_aR_b) 基の R_a は、これらが結合している原子と一緒に、 R_7 で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成する、請求項 15 ~ 18 のいずれか 1 項に記載

20

【請求項 50】

以下の構造：

【化 330】



30

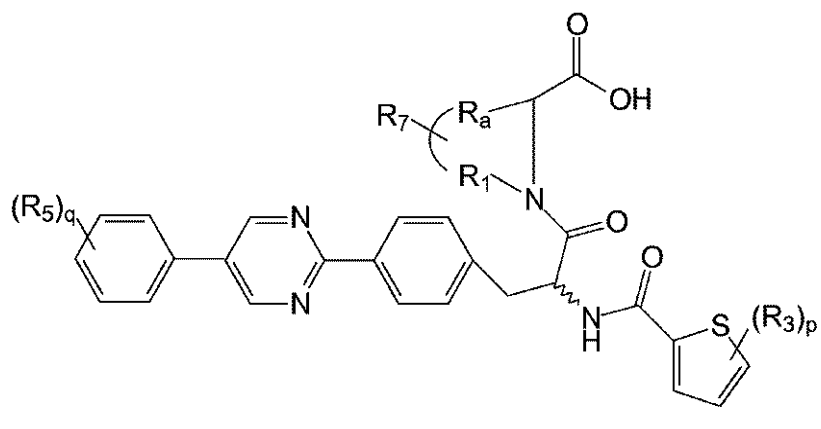
を有する、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 51】

以下の構造：

40

【化 3 3 1】



I-R/S (78)

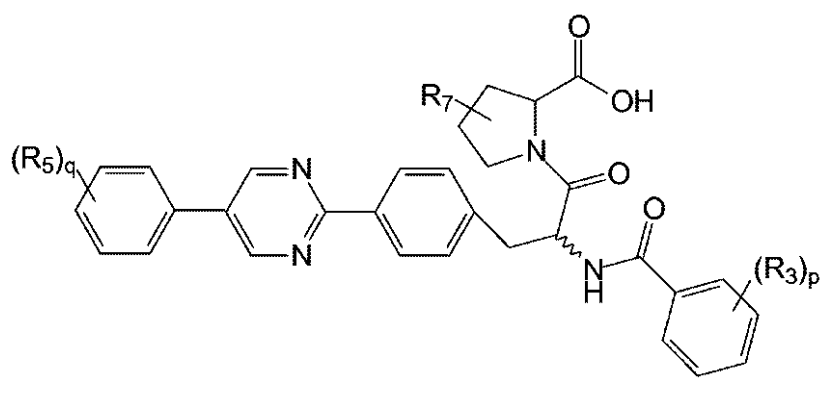
10

を有する、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 2】

以下の構造：

【化 3 3 2】



I-R/S (79)

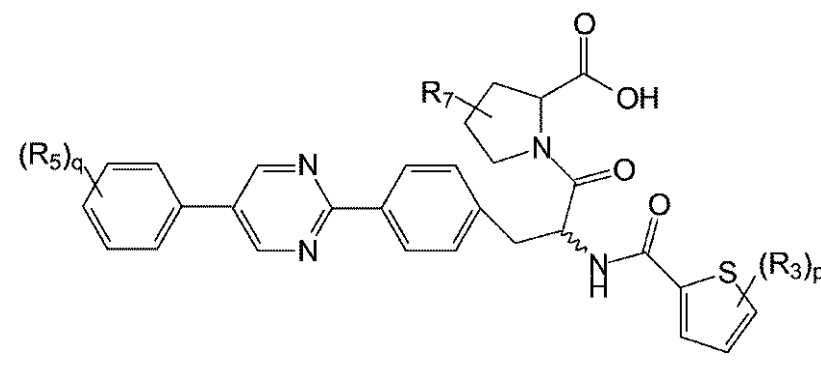
20

を有する、請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 5 3】

以下の構造：

【化 3 3 3】



I-R/S (80)

30

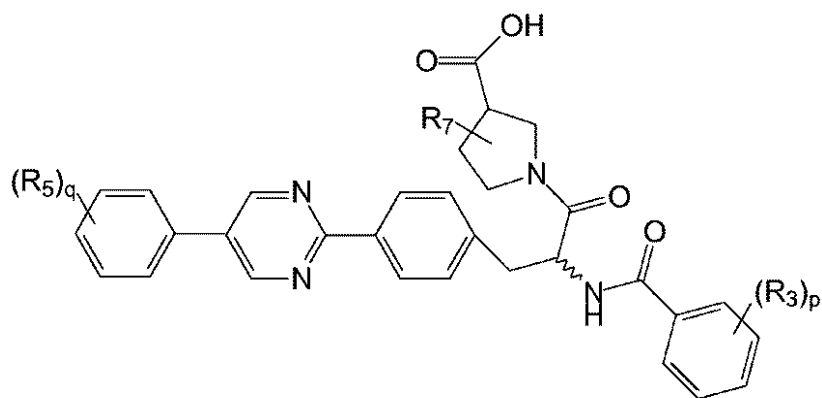
40

を有する、請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

以下の構造：

【化 3 3 4】



I-R/S (81)

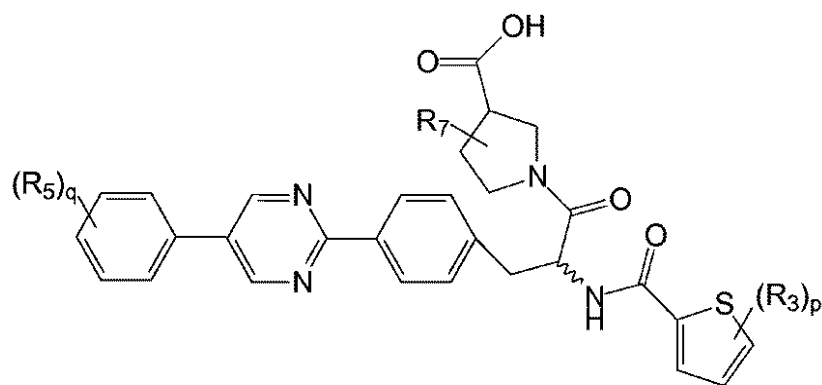
10

を有する、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

以下の構造：

【化 3 3 5】



I-R/S (82)

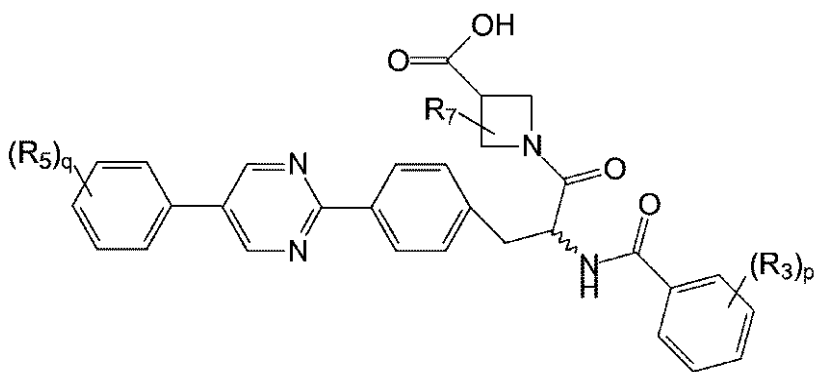
20

を有する、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 6】

以下の構造：

【化 3 3 6】



I-R/S (83)

30

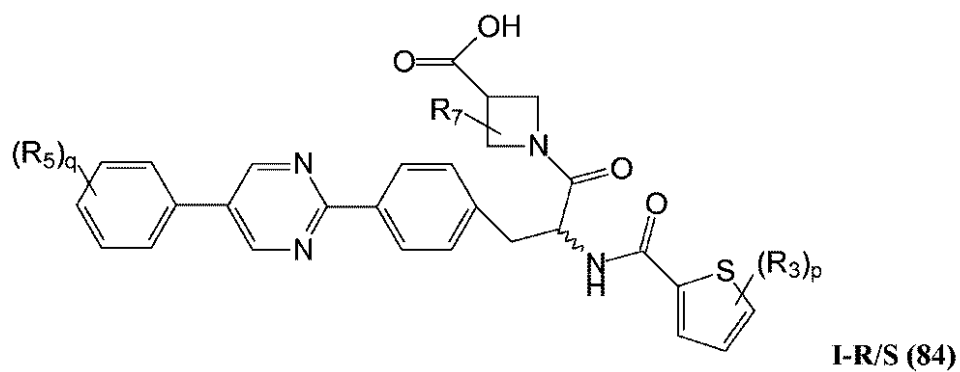
40

を有する、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

以下の構造：

【化 3 3 7】



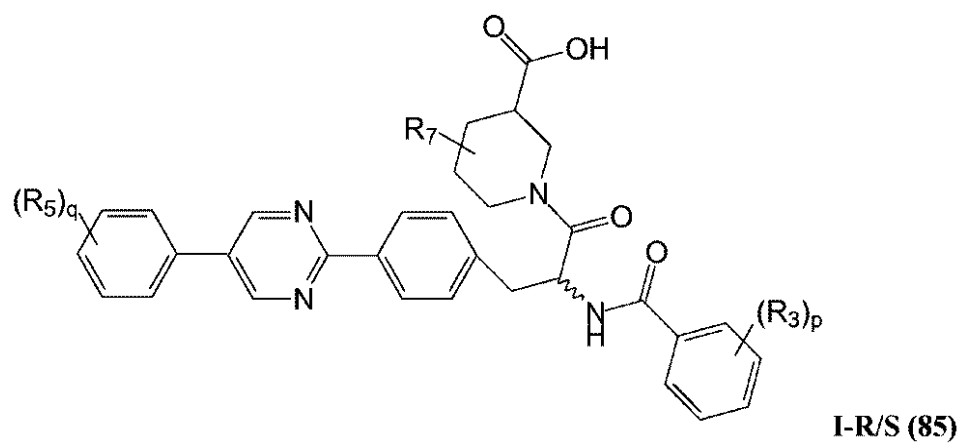
10

を有する、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

以下の構造：

【化 3 3 8】



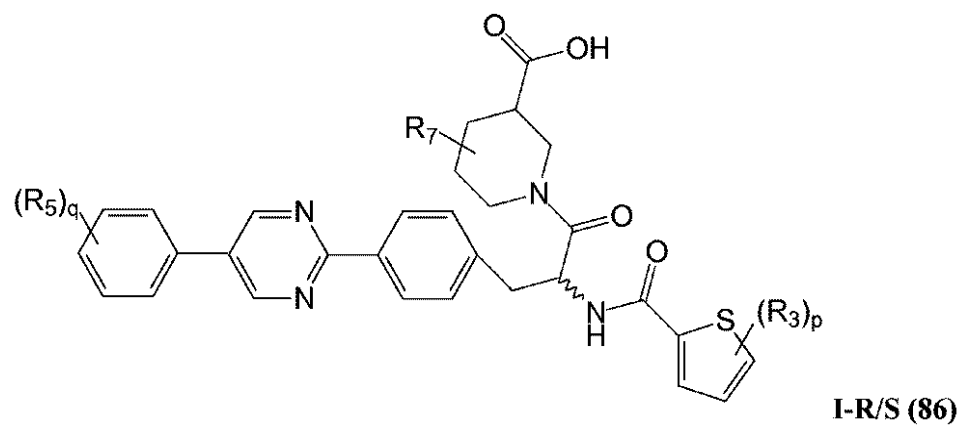
20

を有する、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

以下の構造：

【化 3 3 9】



40

を有する、請求項 4 9 に記載の化合物。

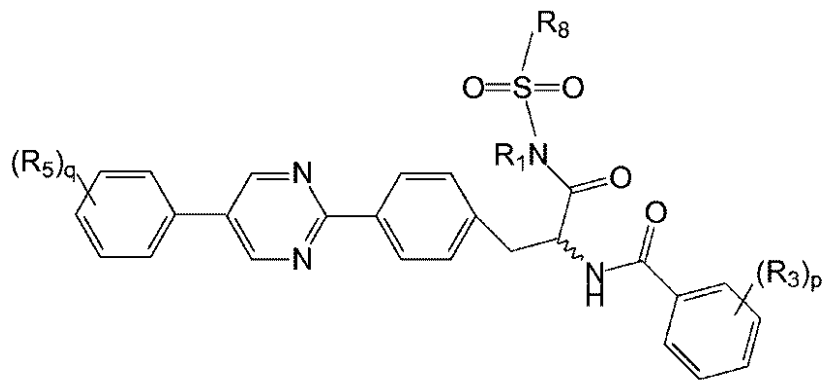
【請求項 6 0】

R_2 は $-N(R_1)-SO_2-R_8$ である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 1】

50

以下の構造：
【化 3 4 0】



10

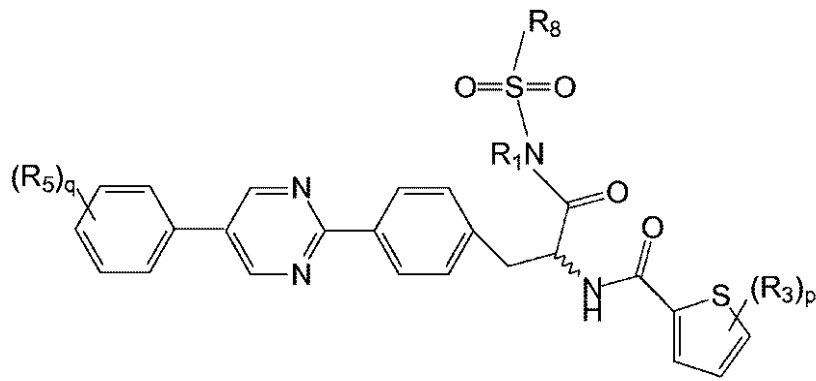
I-R/S (87)

を有する、請求項 6 0 に記載の化合物。

【請求項 6 2】

以下の構造：

【化 3 4 1】



20

I-R/S (88)

を有する、請求項 6 0 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

R₁ は水素である、請求項 6 1 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 4】

R₁ は水素であり、そして R₈ は、R₇ で必要に応じて置換されたアルキルである、請求項 6 1 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

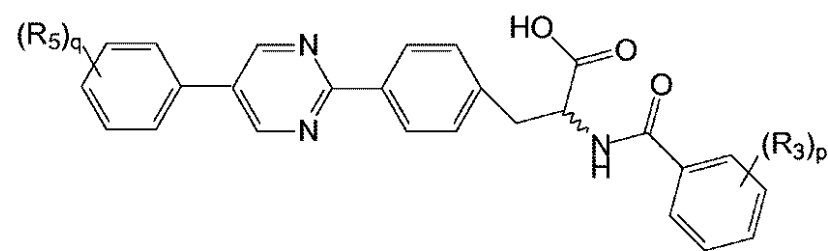
【請求項 6 5】

R₂ は -OH である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 6】

以下の構造：

【化 3 4 2】



40

I-R/S (89)

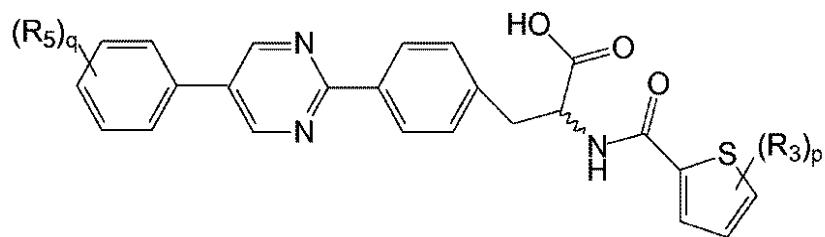
50

を有する、請求項 6 5 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

以下の構造：

【化 3 4 3】



I-R/S (90)

10

を有する、請求項 6 5 に記載の化合物。

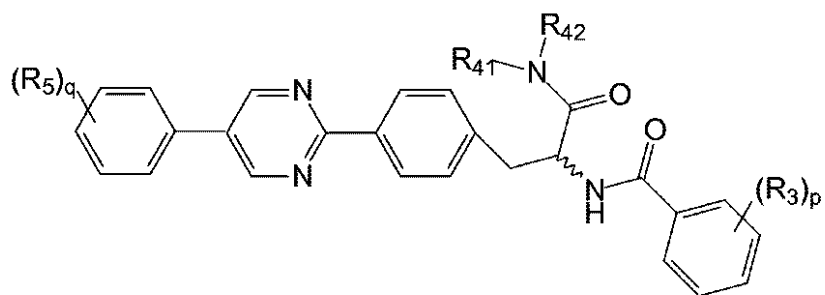
【請求項 6 8】

R₂ は -N(R₁)(R₄₂) である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 9】

以下の構造：

【化 3 4 4】



I-R/S (91)

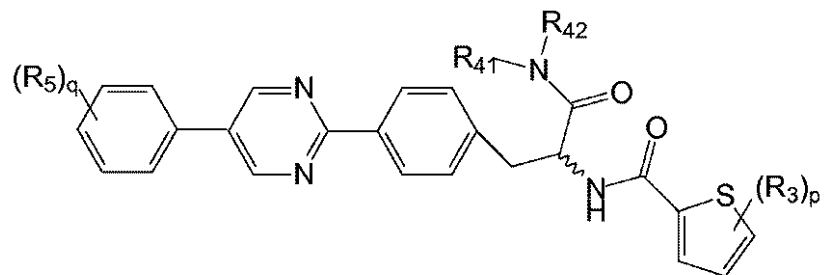
20

を有する、請求項 6 8 に記載の化合物。

【請求項 7 0】

以下の構造：

【化 3 4 5】



I-R/S (92)

30

40

を有する、請求項 6 8 に記載の化合物。

【請求項 7 1】

R₄₁ および R₄₂ は独立して、R₄₀、-(CHR₄₀)_n-C(O)OR₄₀、-(CHR₄₀)_n-C(O)R₄₀、-(CH₂)_nN(R₁)(R₇)、R₇ で必要に応じて置換されたアリール、または R₇ で必要に応じて置換されたヘテロアリールである、請求項 6 9 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 2】

R₄₁ は水素であり、そして R₄₂ は、R₇ で必要に応じて置換されたアルキルである、請求項 6 9 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 73】

R_{41} は水素であり、そして R_{42} は $-(CHR_{40})_n C(O)OR_{40}$ である、請求項 69～70 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 74】

R_{41} は水素であり、そして R_{42} は $-(CHR_{40})_n C(O)R_{40}$ である、請求項 69～70 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 75】

R_{41} は水素であり、そして R_{42} は $-(CH_2)_n N(R_1)(R_7)$ である、請求項 69～70 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 76】

R_{41} は水素であり、そして R_{42} は、 R_7 で必要に応じて置換されたアリールである、請求項 69～70 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 77】

R_{41} は水素であり、そして R_{42} は、ヘテロシクリルである、請求項 69～70 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 78】

R_{41} と R_{42} とは、これらが結合している N 原子と一緒に、 R_7 で必要に応じて置換された 3 員～7 員のヘテロシクリルを形成する、請求項 69～70 のいずれか 1 項に記載の化合物。

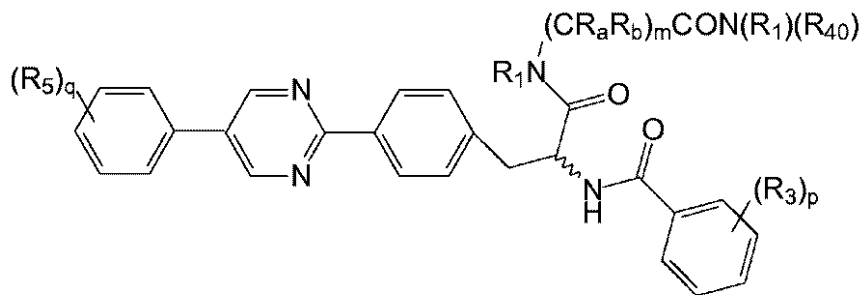
【請求項 79】

R_2 は $-N(R_1)(CR_aR_b)_m CON(R_1)(R_{40})$ である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 80】

構造：

【化 346】

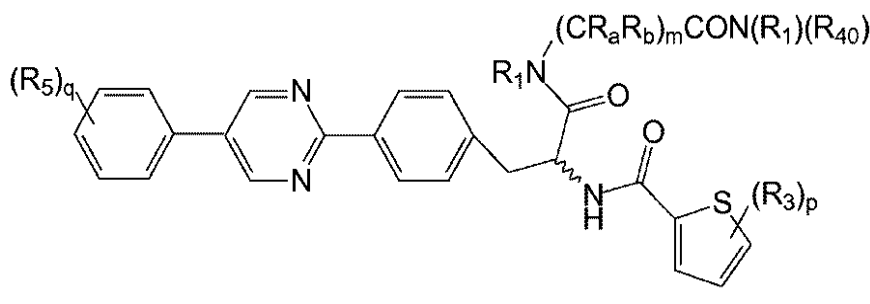


を有する、請求項 79 に記載の化合物。

【請求項 81】

構造：

【化 347】



を有する、請求項 79 に記載の化合物。

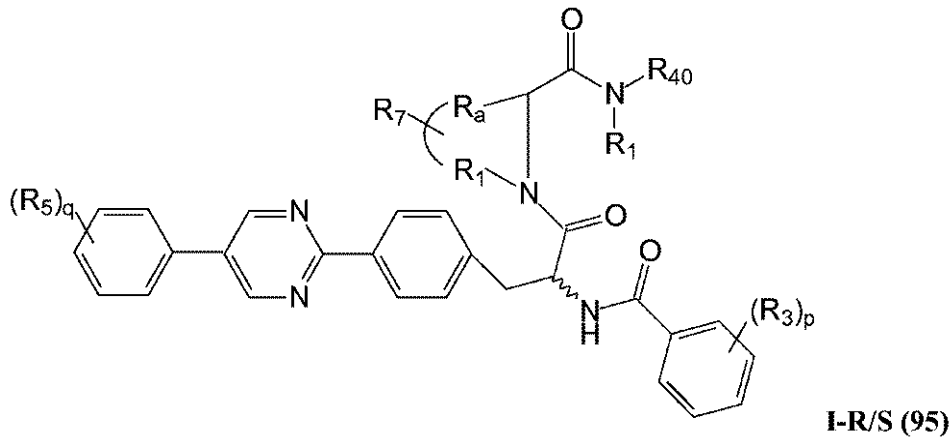
【請求項 82】

m は1であり、 R_b は水素であり、そして R_1 および R_a は、これらが結合している原子と一緒にあって、 R_7 で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成する、請求項80～81のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項83】

以下の構造：

【化348】



10

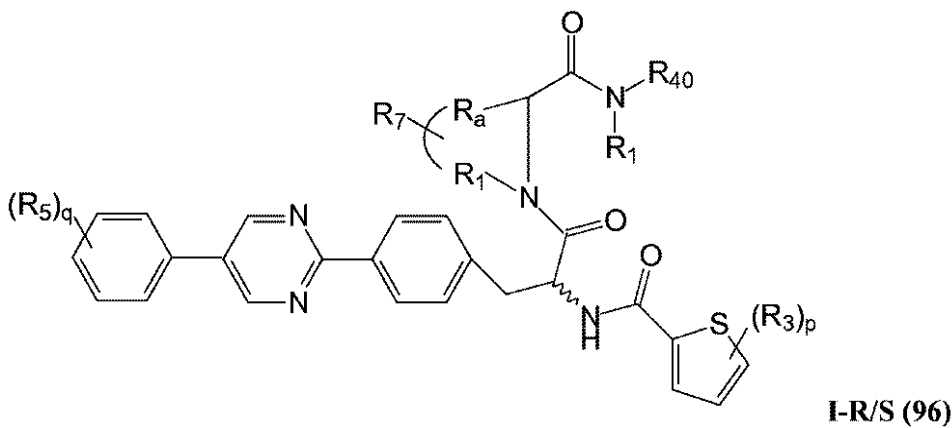
を有する、請求項82に記載の化合物。

20

【請求項84】

以下の構造：

【化349】



30

を有する、請求項82に記載の化合物。

【請求項85】

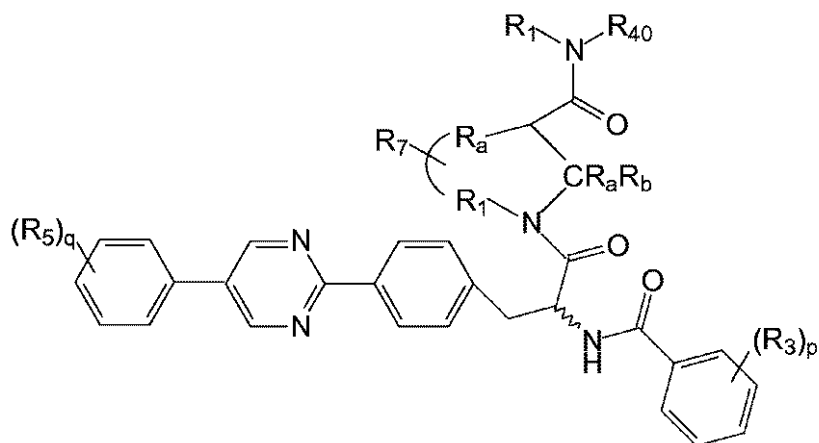
m は2であり、2番目の (CR_aR_b) 基の R_b は水素であり、そして R_1 および2番目の (CR_aR_b) 基の R_a は、これらが結合している原子と一緒にあって、 R_7 で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成する、請求項80～81のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項86】

以下の構造：

【化 3 5 0】



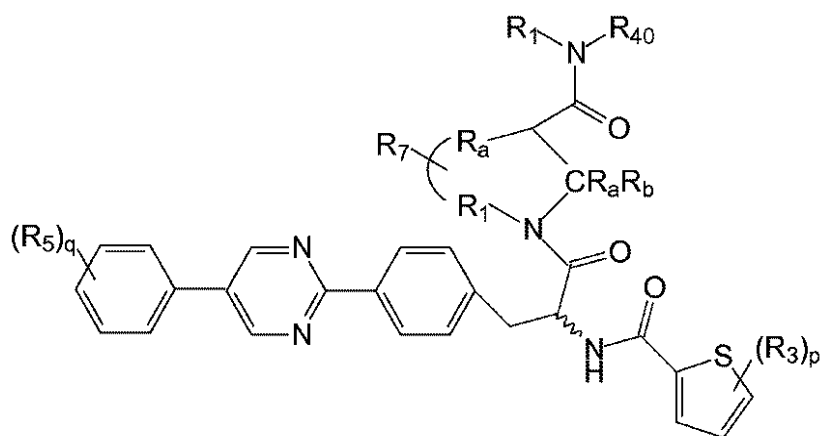
I-R/S (97)

を有する、請求項 8 5 に記載の化合物。

【請求項 8 7】

以下の構造：

【化 3 5 1】



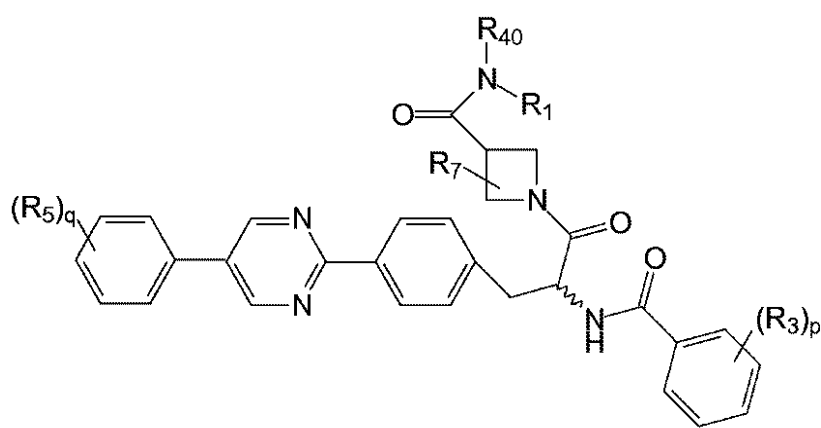
I-R/S (98)

を有する、請求項 8 5 に記載の化合物。

【請求項 8 8】

以下の構造：

【化 3 5 2】



I-R/S (99)

を有する、請求項 8 6 に記載の化合物。

10

20

30

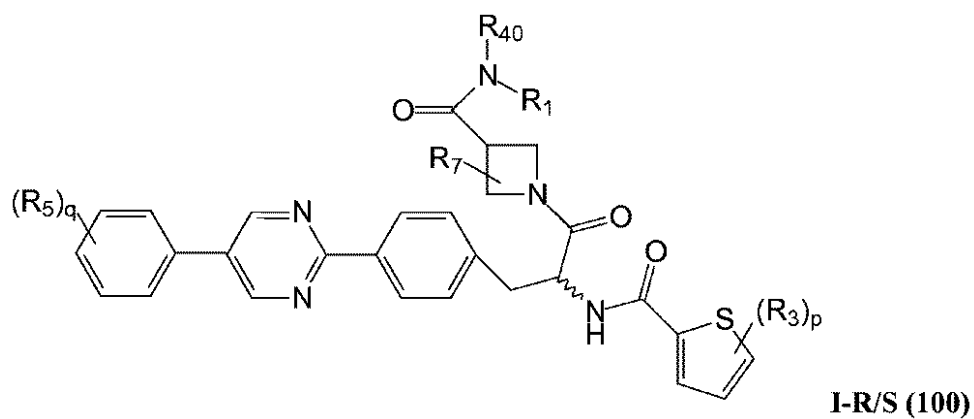
40

50

【請求項 8 9】

以下の構造：

【化 3 5 3】

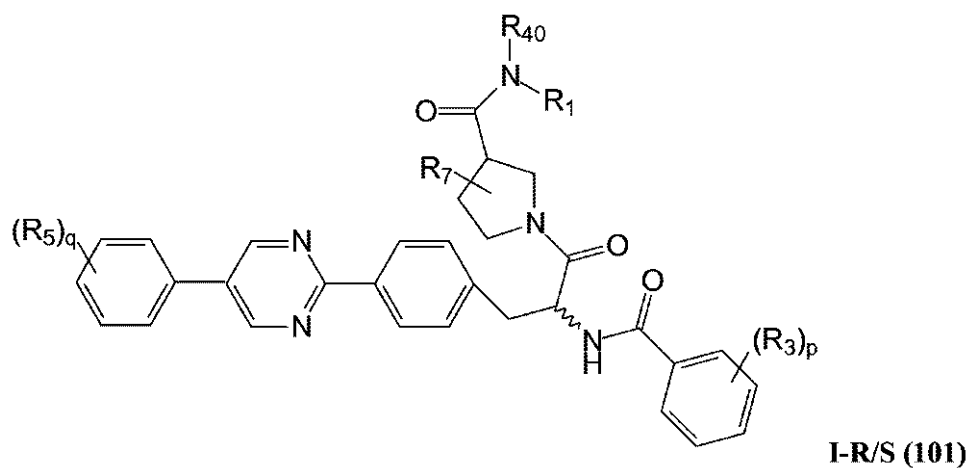


を有する、請求項 8 7 に記載の化合物。

【請求項 9 0】

以下の構造：

【化 3 5 4】

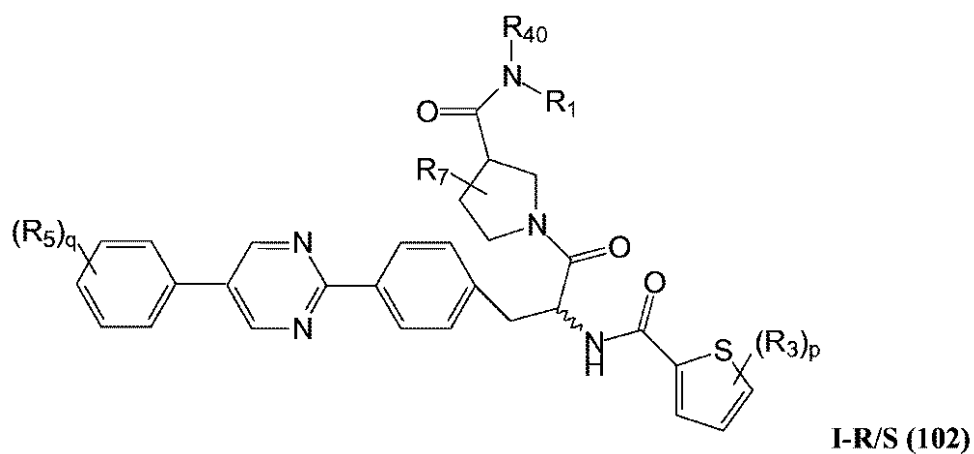


を有する、請求項 8 6 に記載の化合物。

【請求項 9 1】

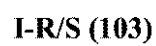
以下の構造：

【化 3 5 5】



【請求項 9 2】

【化 3 5 6】



10

【請求項 9 3】

【化 3 5 7】



20

30

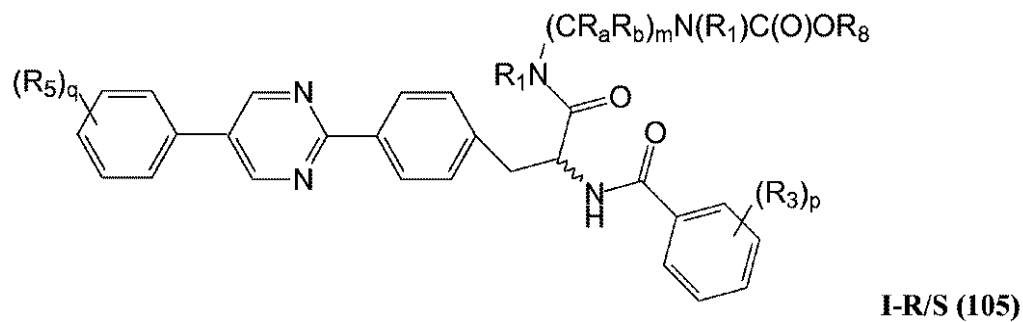
【請求項 9 4】

【請求項 9 5】

構造：

40

【化 3 5 8】



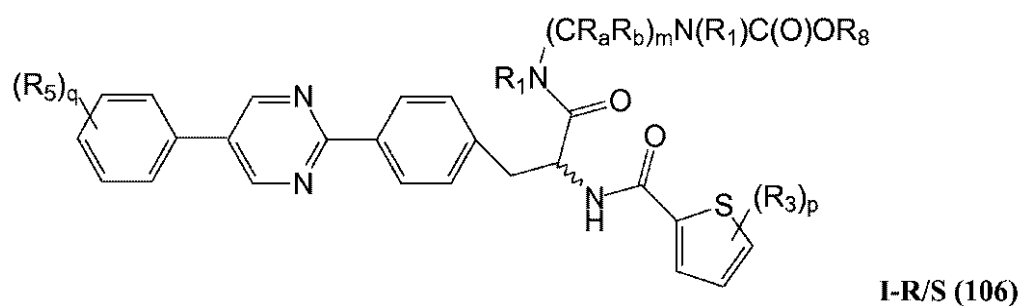
10

を有する、請求項 9 4 に記載の化合物。

【請求項 9 6】

構造：

【化 3 5 9】



20

を有する、請求項 9 4 に記載の化合物。

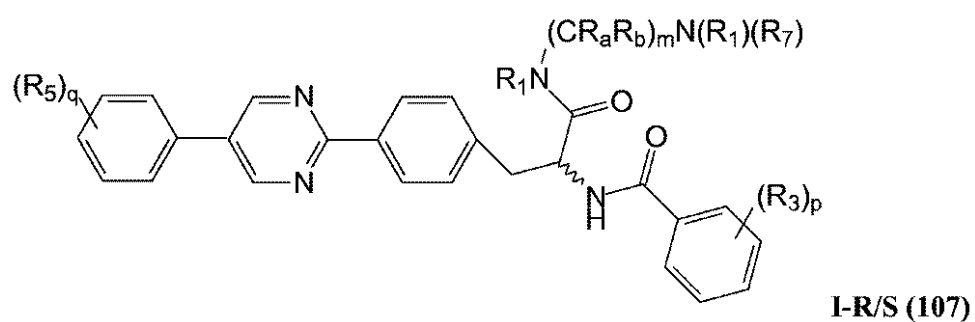
【請求項 9 7】

R₂ は -N(R₁)(CR_aR_b)_mN(R₁)(R₇) である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9 8】

構造：

【化 3 6 0】



30

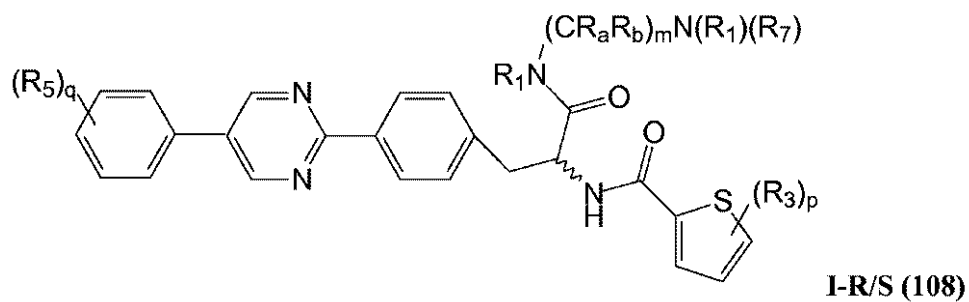
40

を有する、請求項 9 7 に記載の化合物。

【請求項 9 9】

構造：

【化 3 6 1】



10

を有する、請求項 9 7 に記載の化合物。

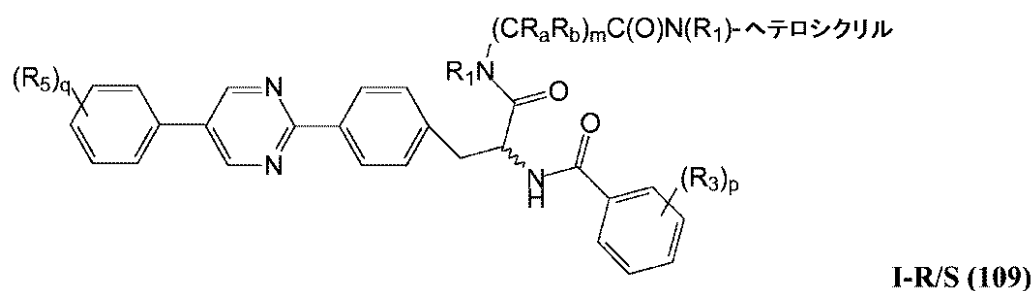
【請求項 1 0 0】

R_2 は $-N(R_1)(CR_aR_b)_mCON(R_1)$ ヘテロシクリルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 0 1】

構造：

【化 3 6 2】



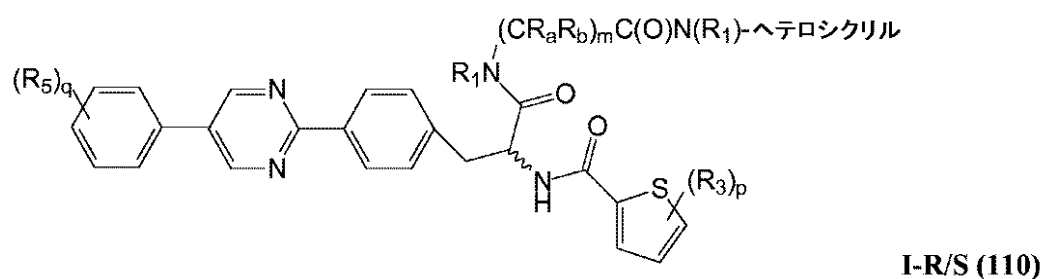
20

を有する、請求項 1 0 0 に記載の化合物。

【請求項 1 0 2】

構造：

【化 3 6 3】



30

40

を有する、請求項 1 0 0 に記載の化合物。

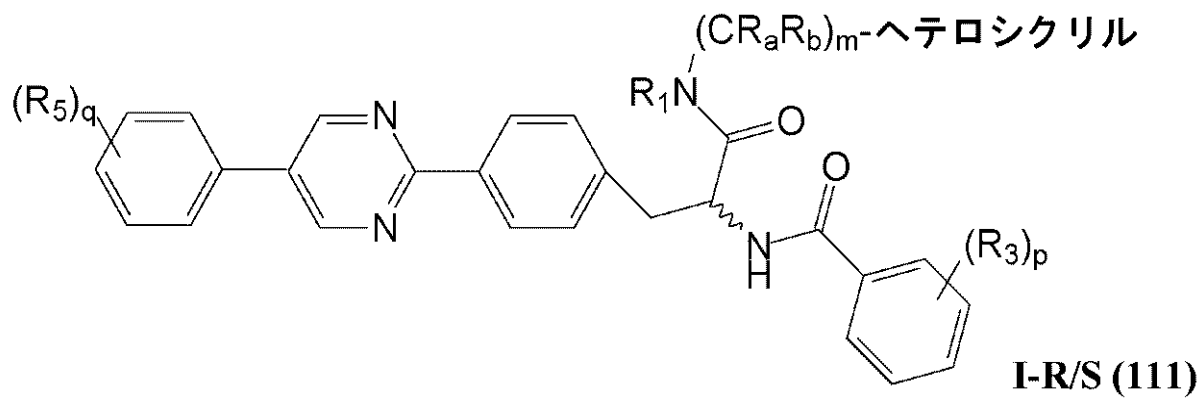
【請求項 1 0 3】

R_2 は $-N(R_1)(CR_aR_b)_m$ ヘテロシクリルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 0 4】

構造：

【化 3 6 4】



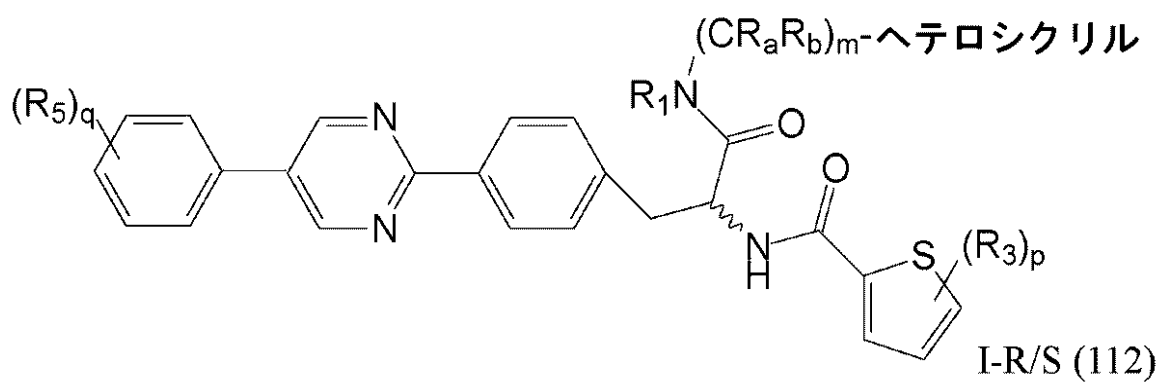
10

を有する、請求項 1 0 3 に記載の化合物。

【請求項 1 0 5】

構造：

【化 3 6 5】



20

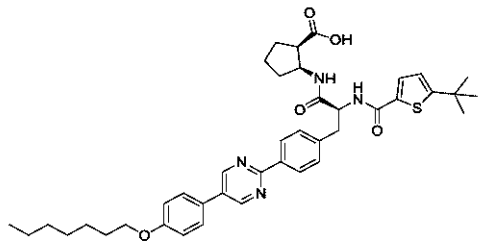
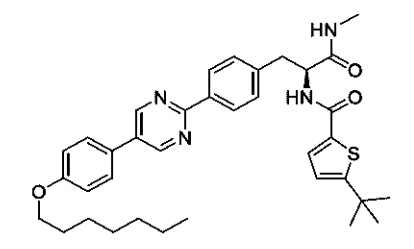
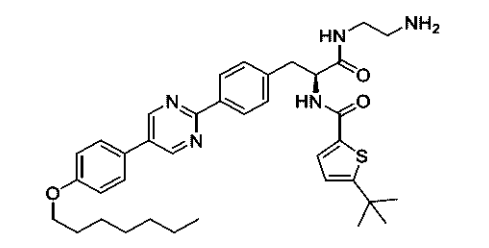
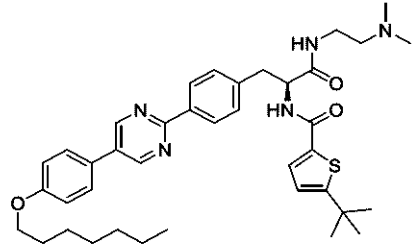
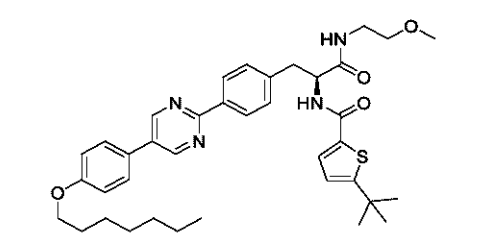
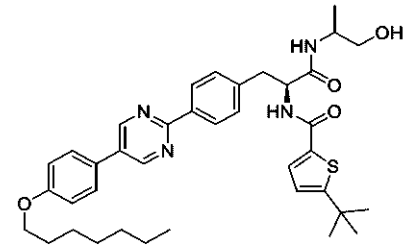
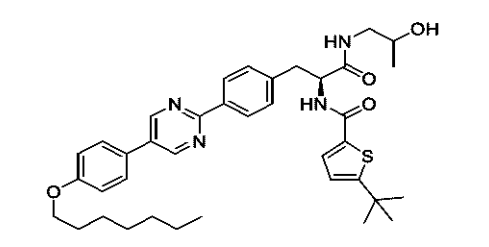
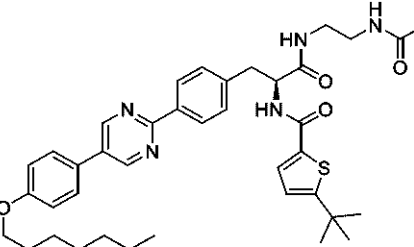
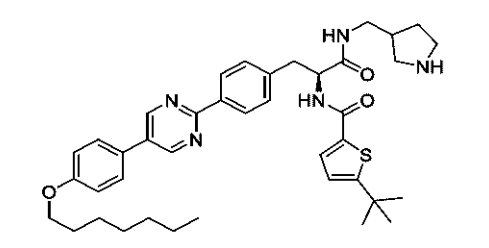
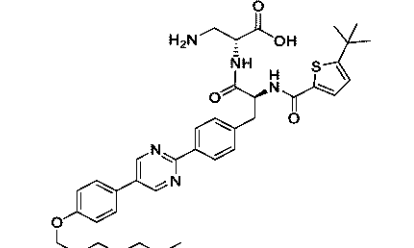
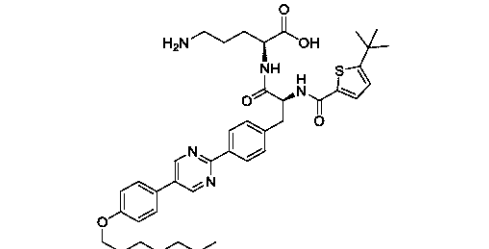
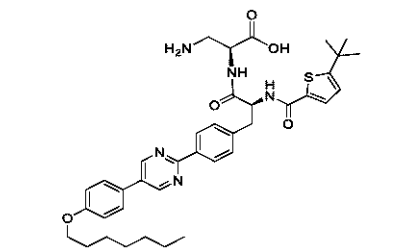
を有する、請求項 1 0 3 に記載の化合物。

【請求項 1 0 6】

前記化合物は、以下の化合物

30

【化 4 5】

382		383	
384		385	
386		387	
388		389	
390		392	
393		394	

【化 4 6】

395		396	
398		399	
400		401	
402		403	
404		405	
406		407	

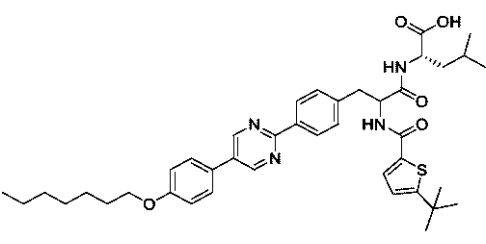
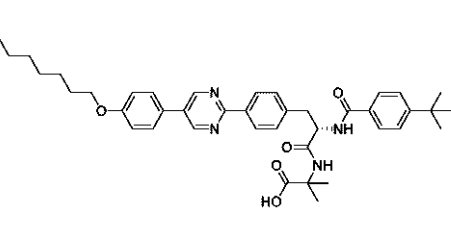
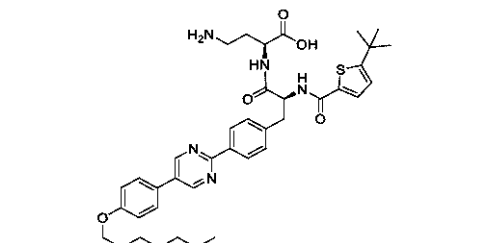
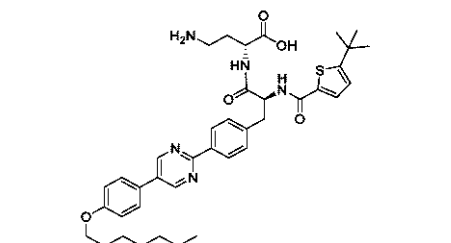
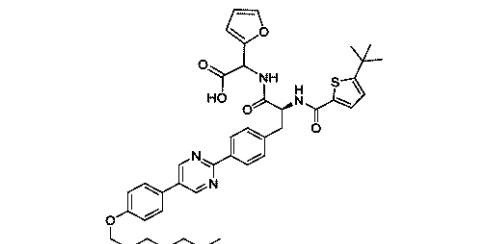
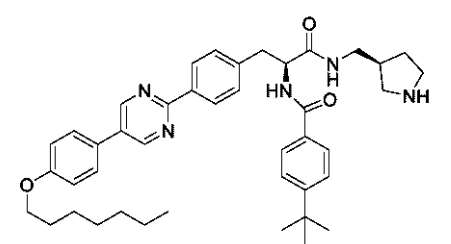
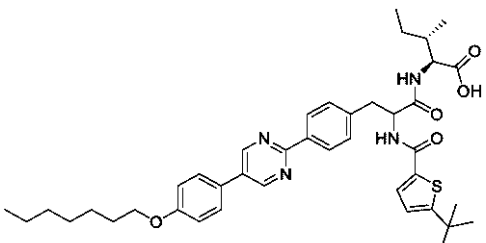
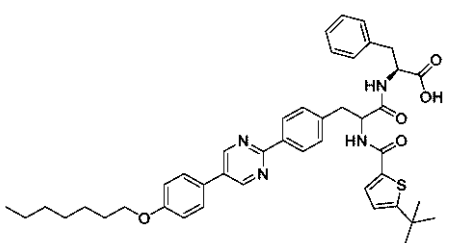
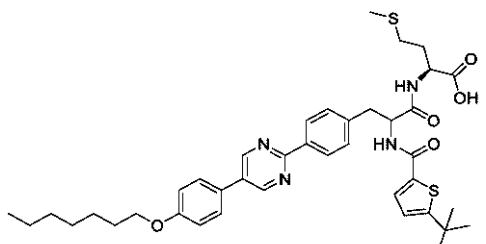
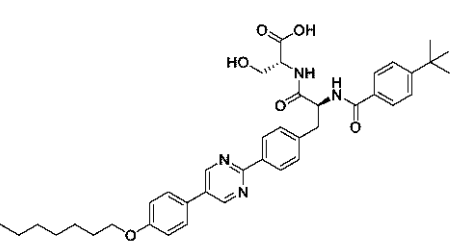
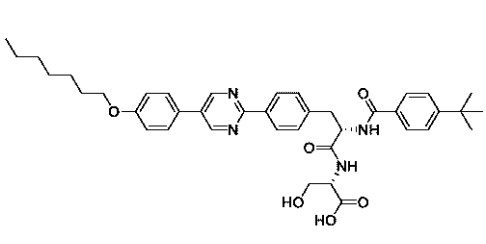
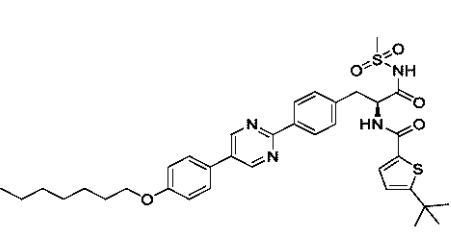
10

20

30

40

【化 4 7】

408		409	
410		411	
412		413	
414		415	
416		417	
418		419	

10

20

30

40

【化 4 8】

420		421	
422		423	
424		425	
426		427	
428		429	
430		431	

10

20

30

40

【化 4 9】

432		433	
434		435	
436		437	
438		439	
440		441	
442		443	

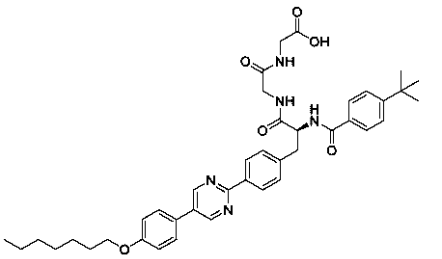
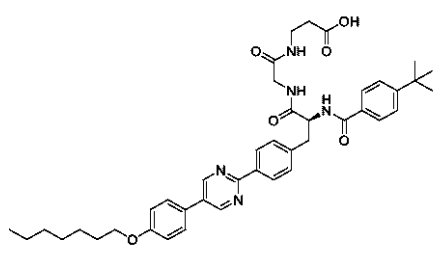
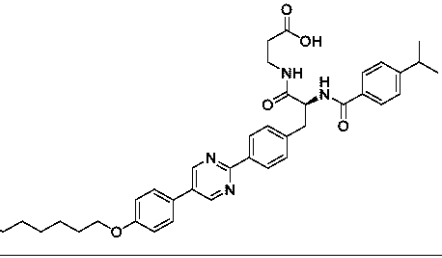
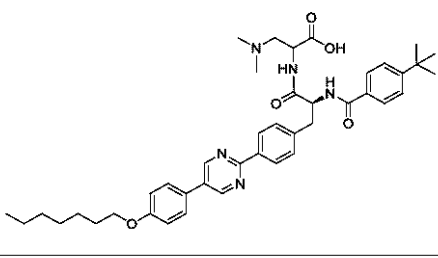
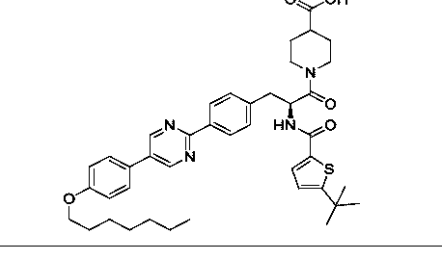
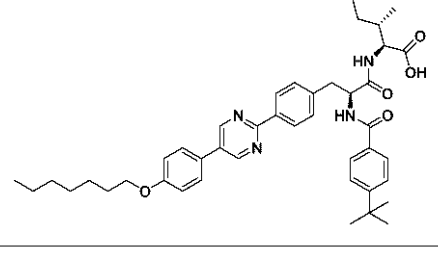
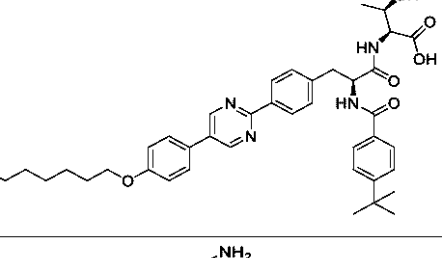
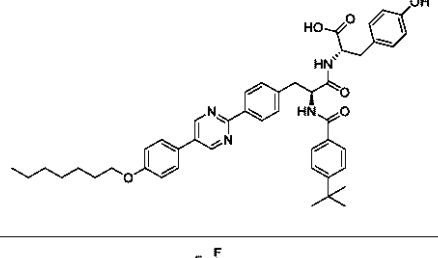
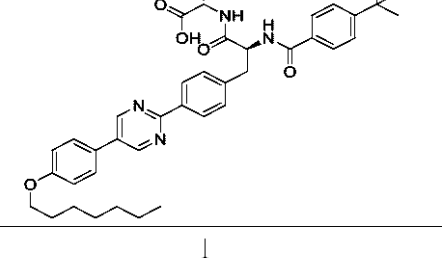
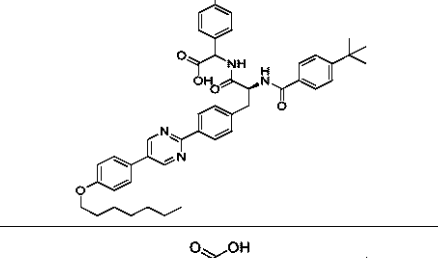
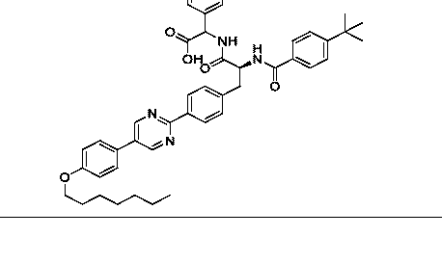
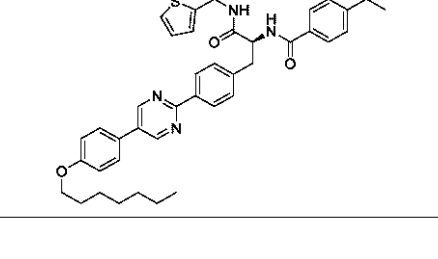
10

20

30

40

【化 5 0】

444		445	
446		447	
448		449	
450		451	
452		453	
454		455	

10

20

30

40

【化 5 1】

456		457	
458		459	
460		461	
462		463	
464		465	
466		467	

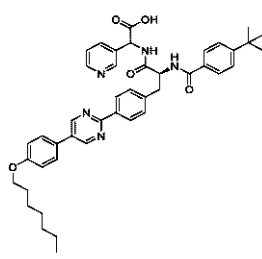
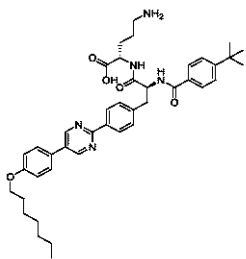
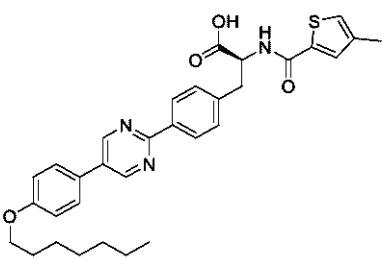
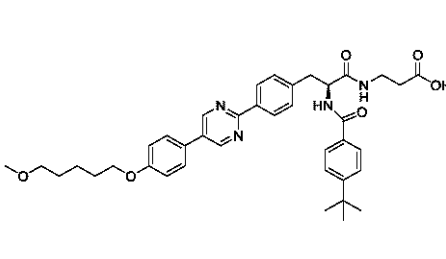
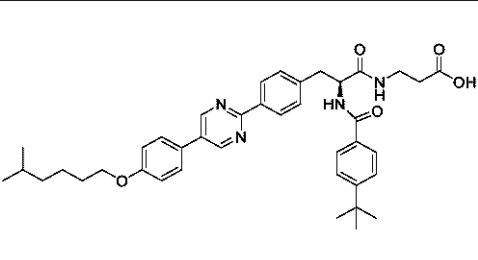
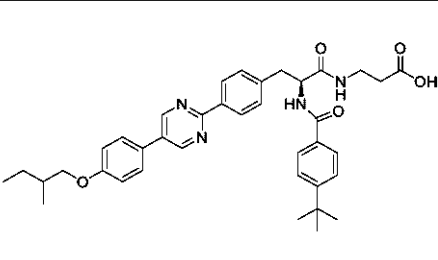
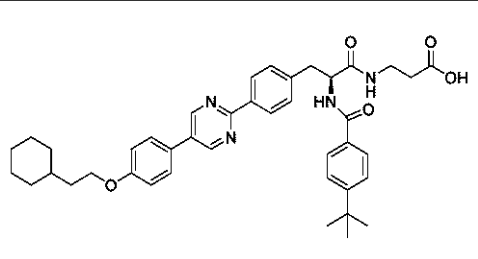
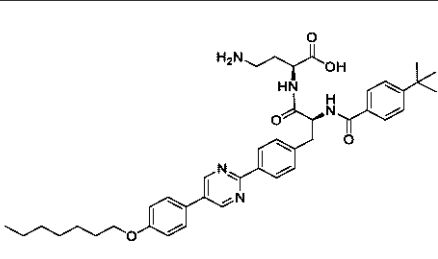
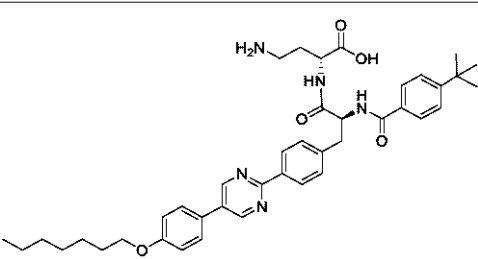
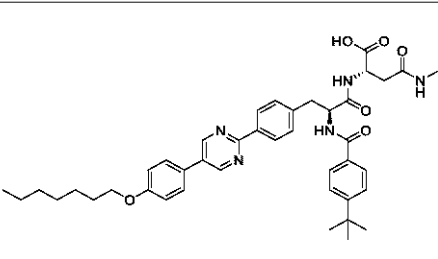
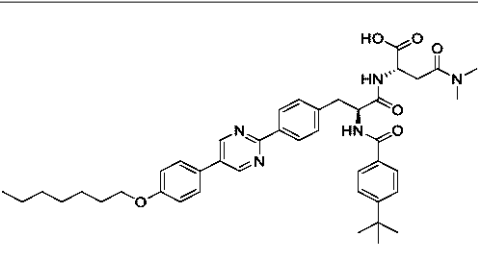
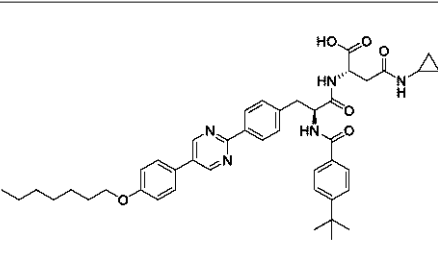
10

20

30

40

【化 5 2】

468		469	
470		471	
472		473	
474		475	
476		477	
478		479	

10

20

30

40

【化 5 3】

480		481	
482		483	
484		485	
486		487	
488		489	
490		491	

10

20

30

40

【化 5 4】

492		493	
494		495	
496		497	
498		499	
500		501	
502		503	

10

20

30

40

【化 5 5】

504		505	
506		507	
508		509	
510		511	
512		513	
514		515	

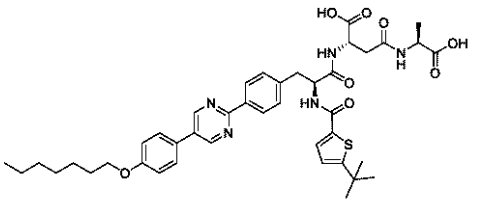
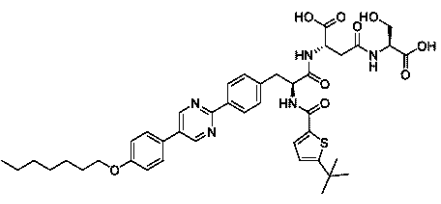
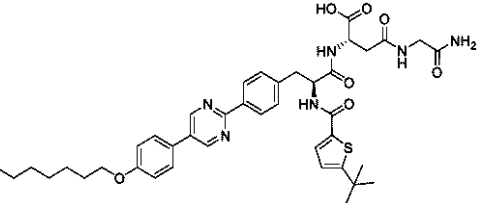
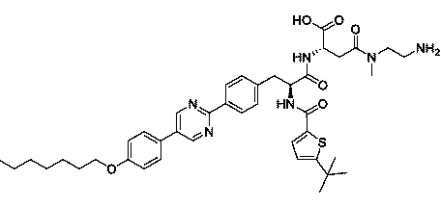
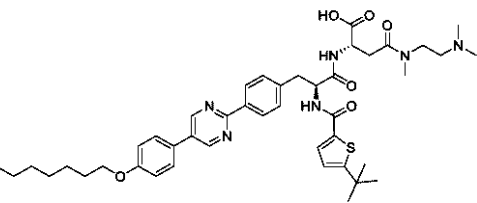
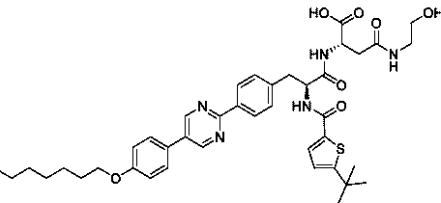
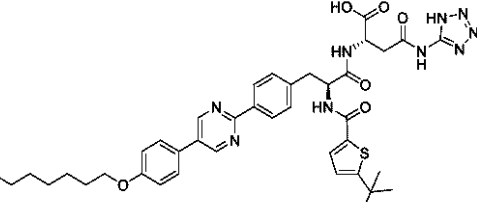
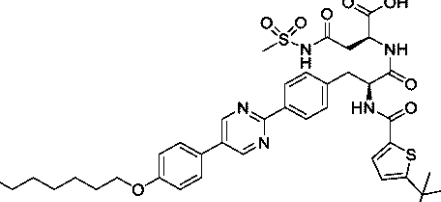
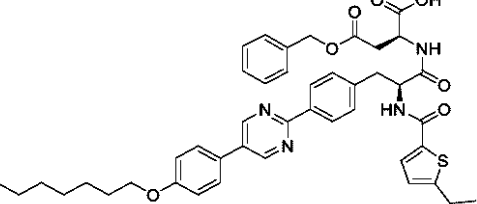
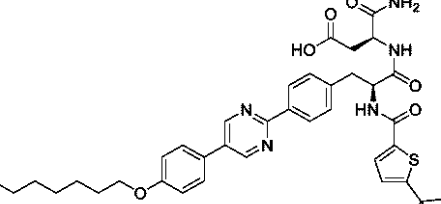
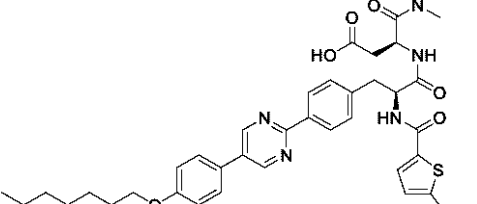
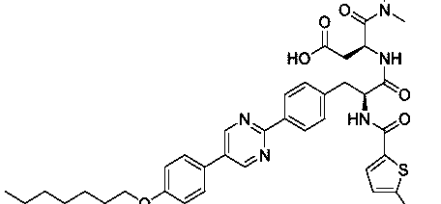
10

20

30

40

【化 5 6】

516		517	
518		519	
520		521	
522		523	
524		525	
526		527	

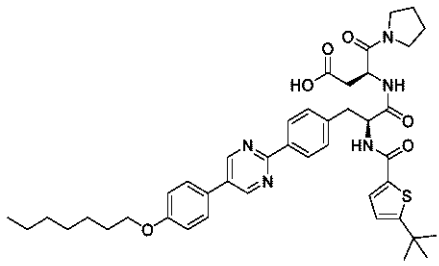
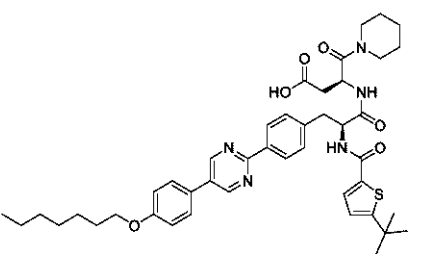
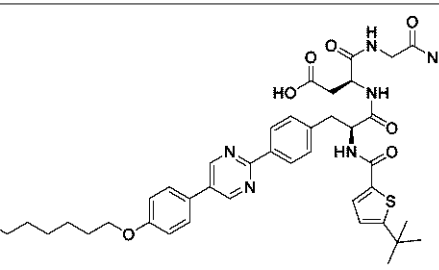
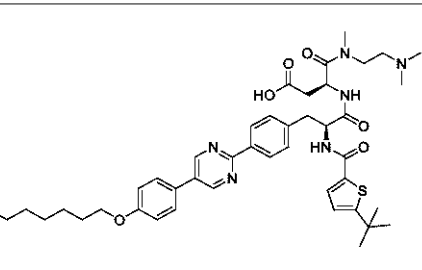
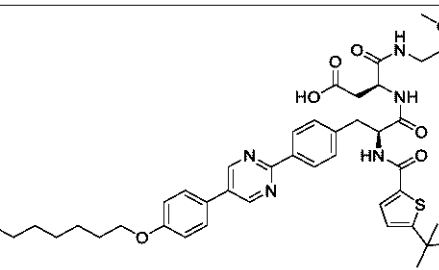
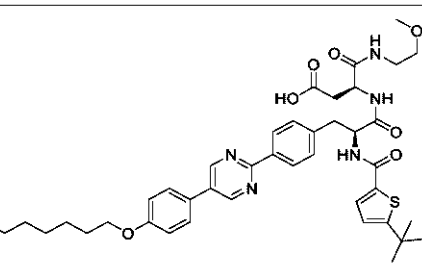
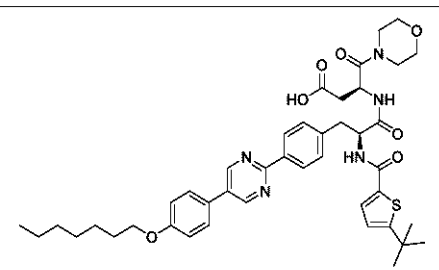
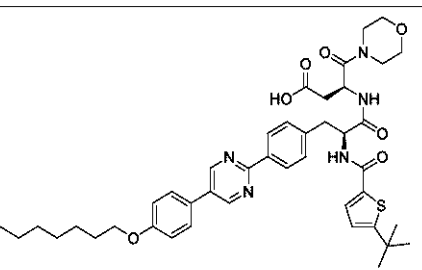
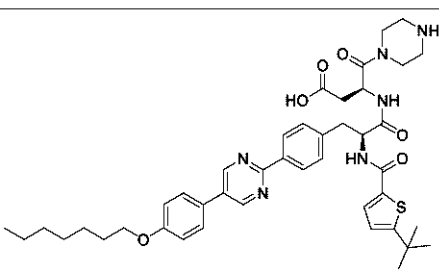
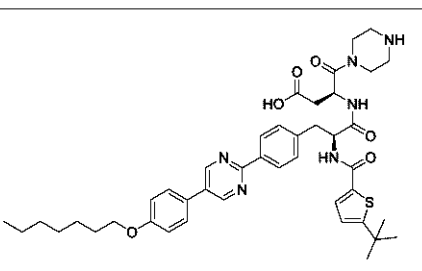
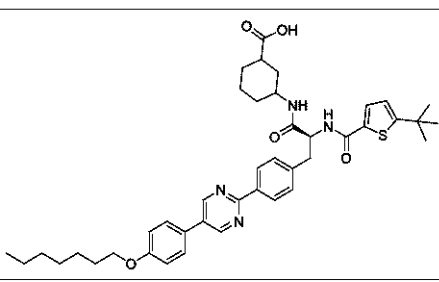
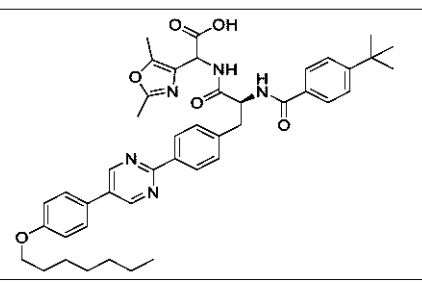
10

20

30

40

【化 5 7】

528		529	
530		531	
532		532	
533		533	
534		534	
535		536	

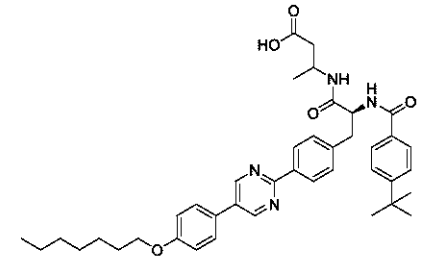
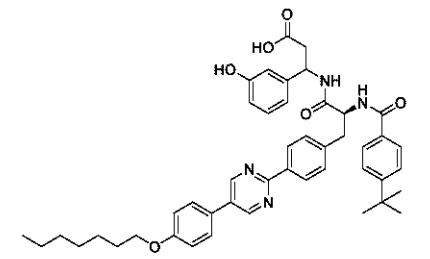
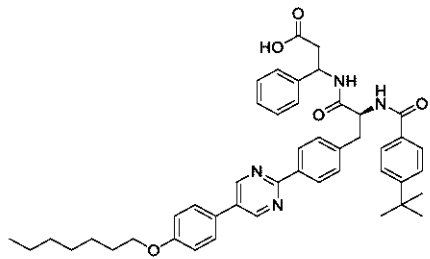
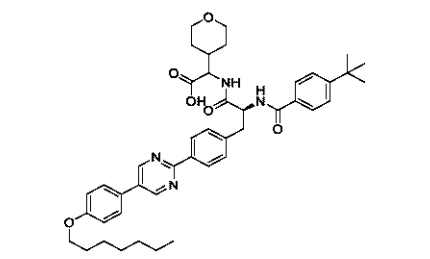
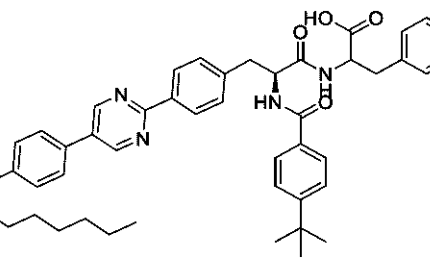
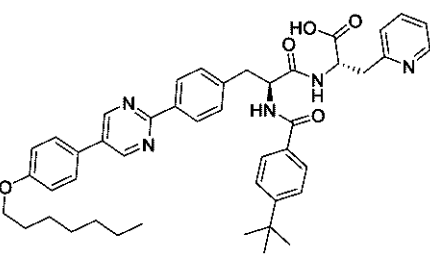
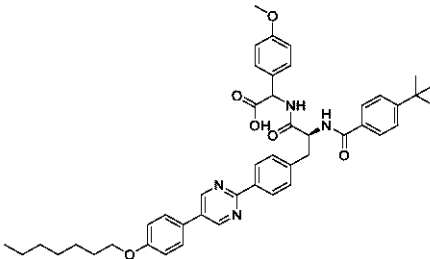
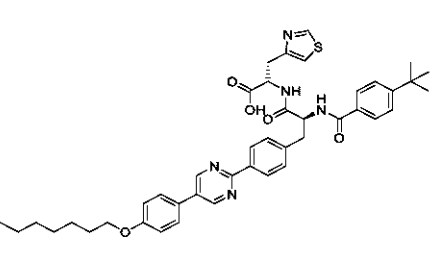
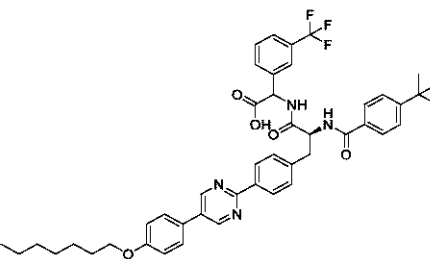
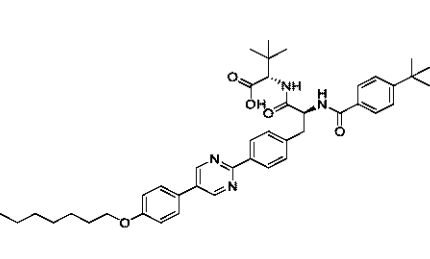
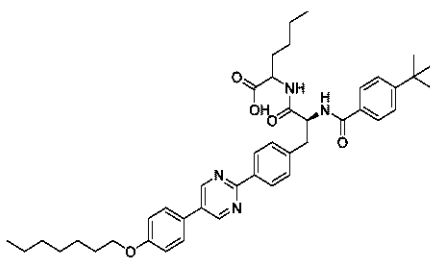
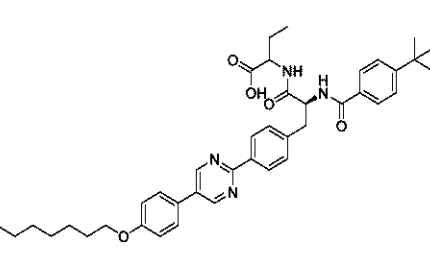
10

20

30

40

【化 5 8】

537		538	
539		540	
541		542	
543		544	
545		546	
547		548	

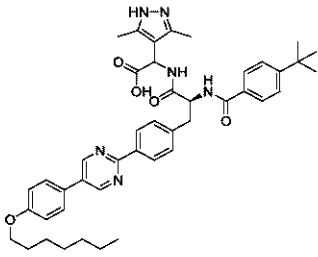
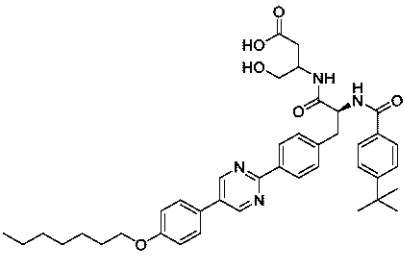
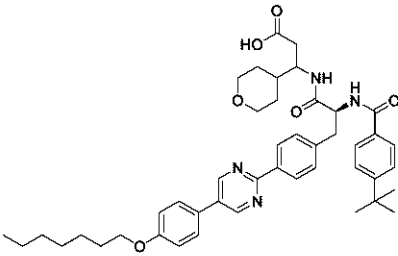
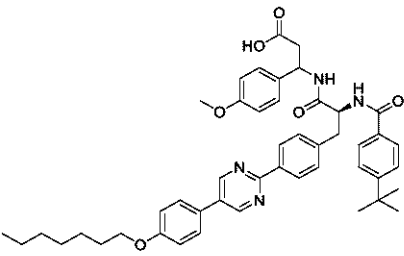
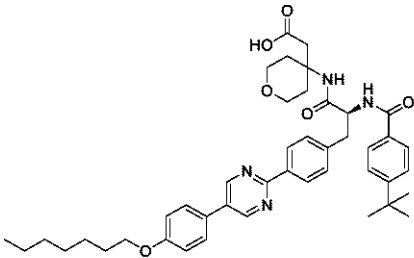
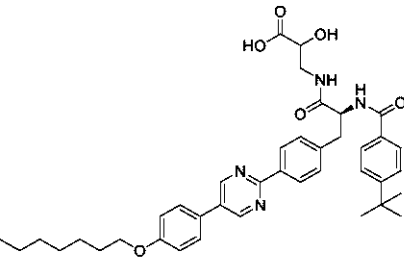
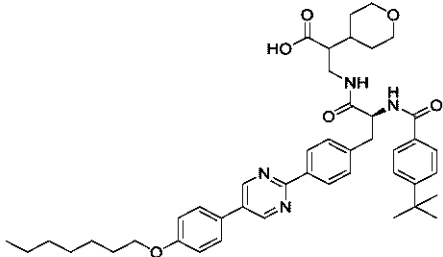
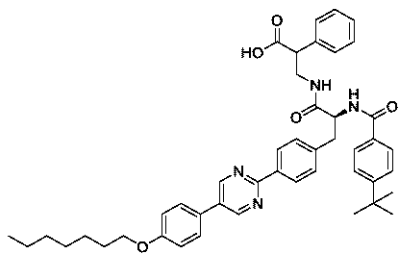
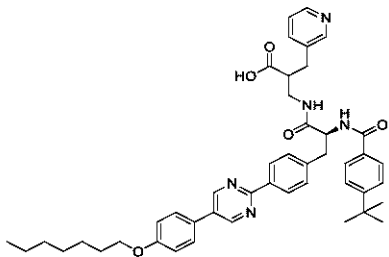
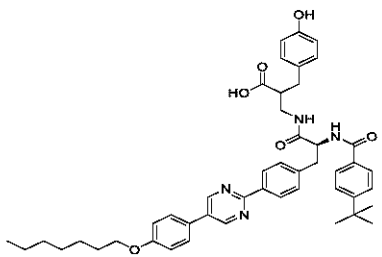
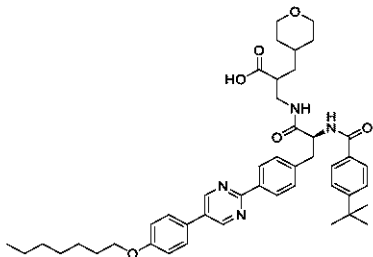
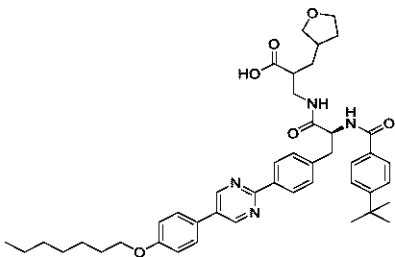
10

20

30

40

【化 5 9】

549		550	
551		552	
553		554	
555		556	
557		558	
559		560	

10

20

30

40

【化 6 0】

561		562	
563		564	
565		566	
567		568	
569		570	
571		572	

10

20

30

40

573		574	
575		576	
577		578	
579		580	
581		582	
583		584	

30

40

【化 6 2】

585		586	
587		588	
589		590	
591		592	
593		594	
595		596	

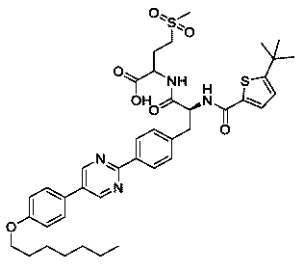
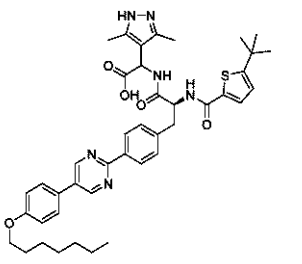
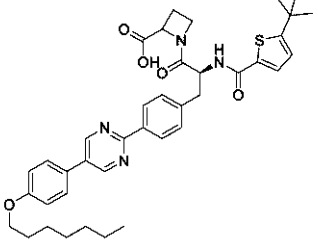
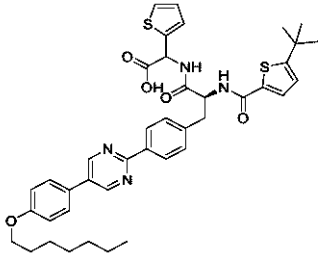
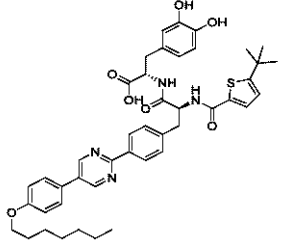
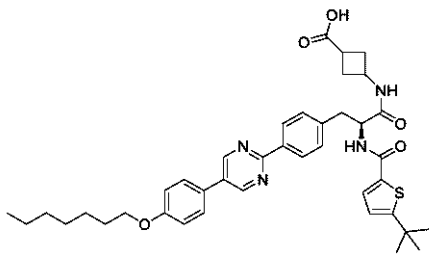
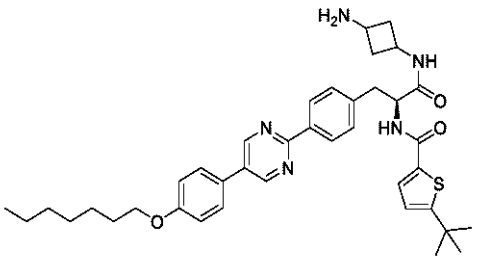
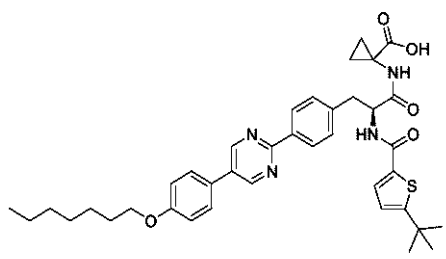
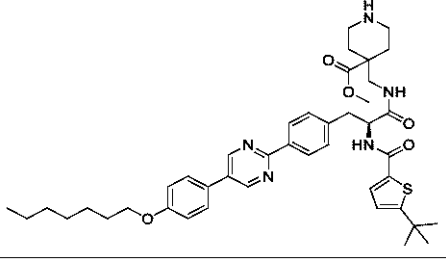
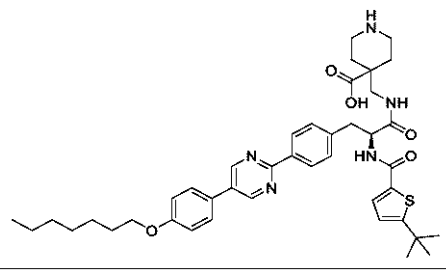
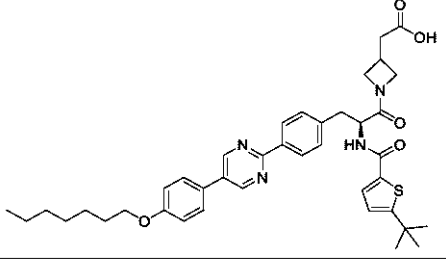
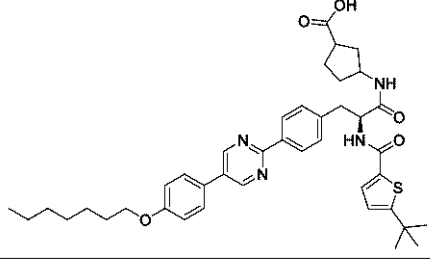
10

20

30

40

【化 6 3】

597		598	
599		600	
601		602	
603		604	
605		606	
607		608	

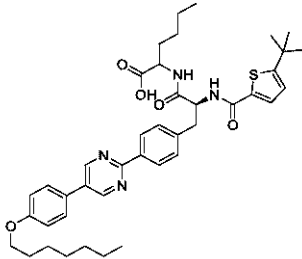
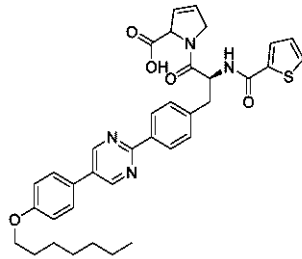
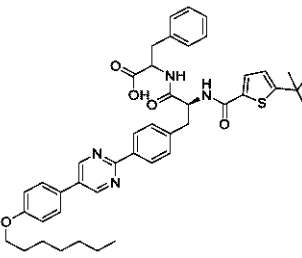
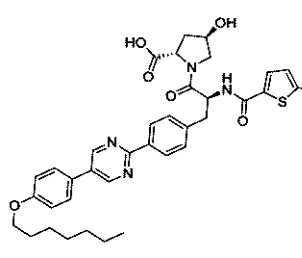
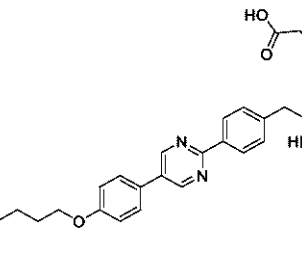
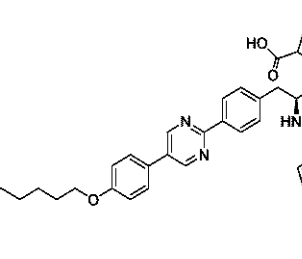
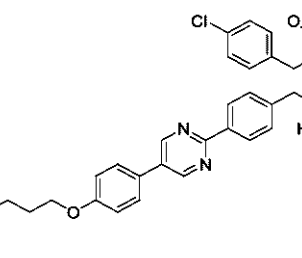
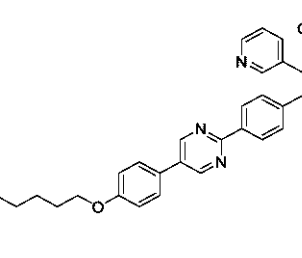
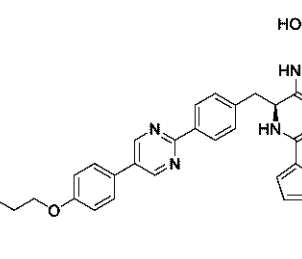
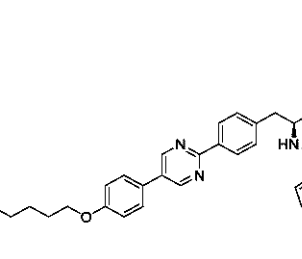
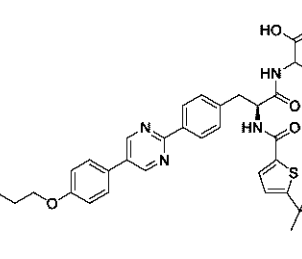
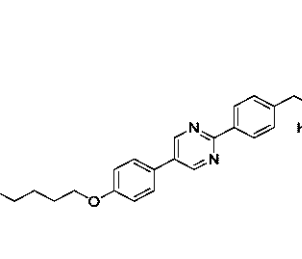
10

20

30

40

【化 6 4】

609		610	
611		612	
613		614	
615		616	
617		618	
619		620	

10

20

30

40

【化 6 5】

621		622	
623		624	
625		626	
627		628	
629		630	
631		632	

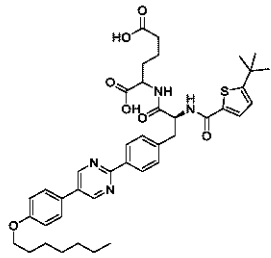
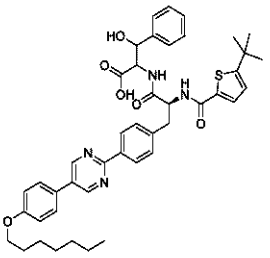
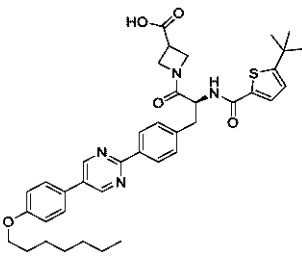
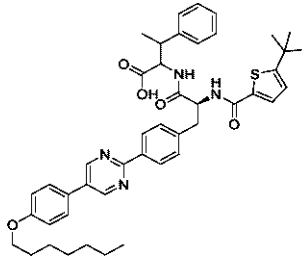
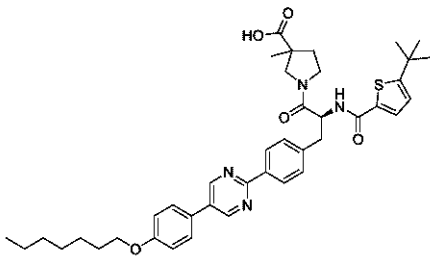
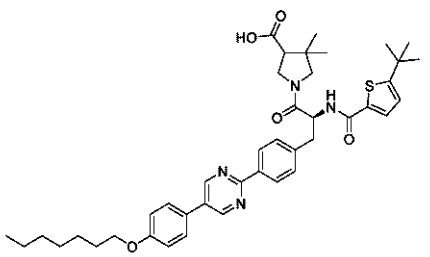
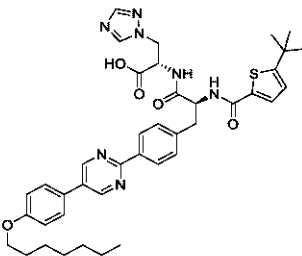
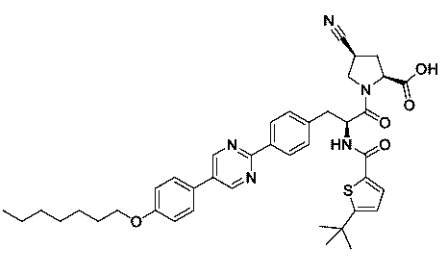
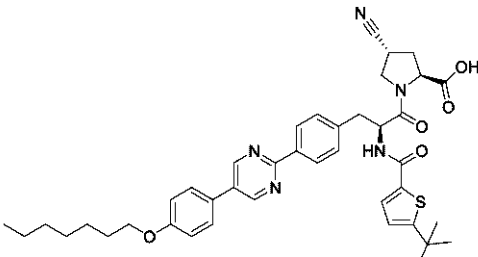
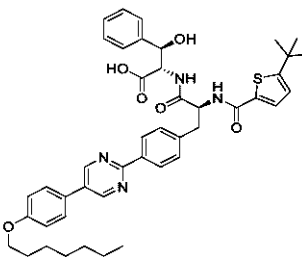
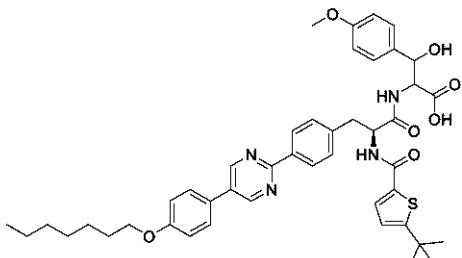
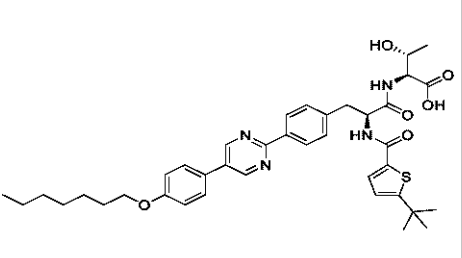
10

20

30

40

【化 6 6】

633		634	
635		636	
637		638	
639		640	
641		642	
644		645	

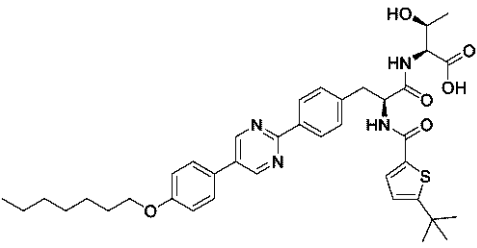
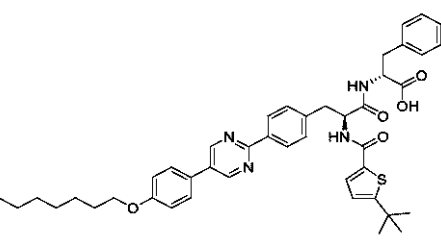
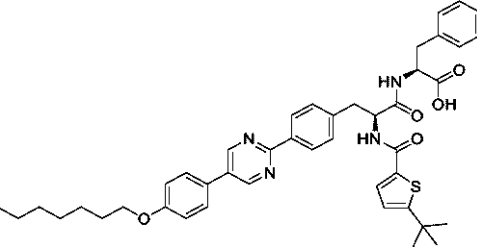
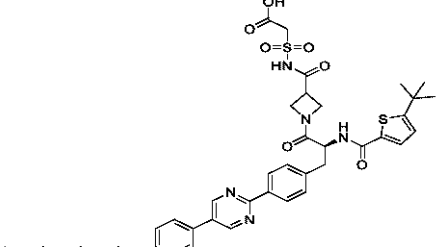
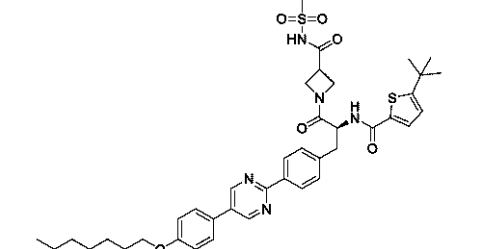
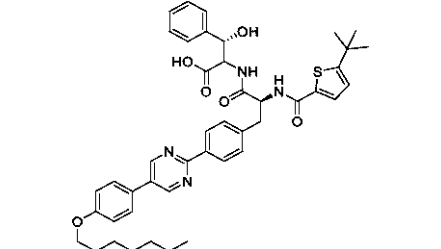
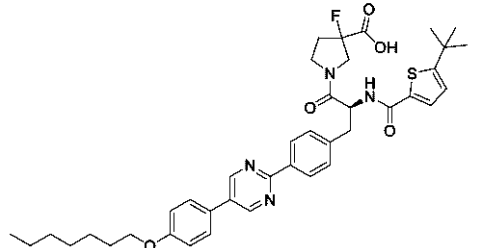
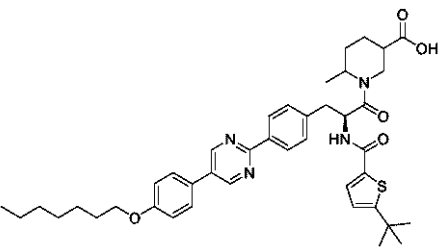
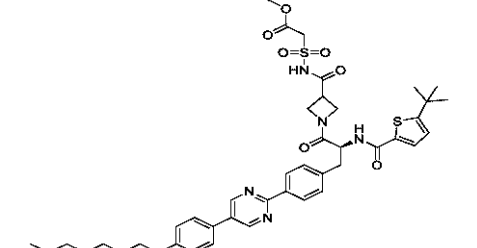
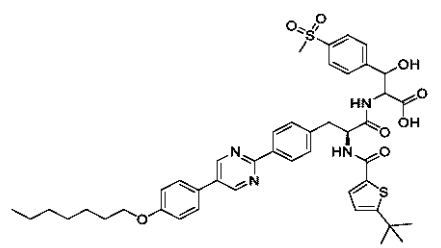
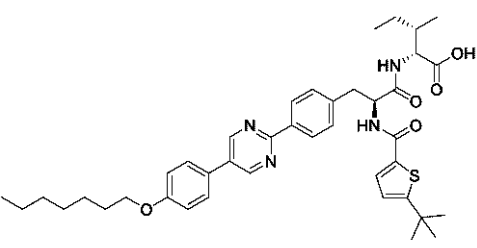
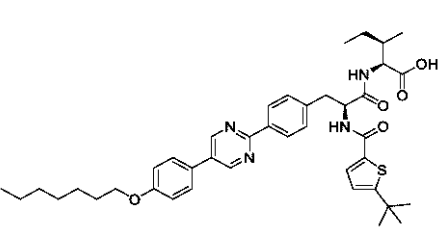
10

20

30

40

【化 6 7】

646		647	
648		649	
650		651	
652		653	
654		655	
656		657	

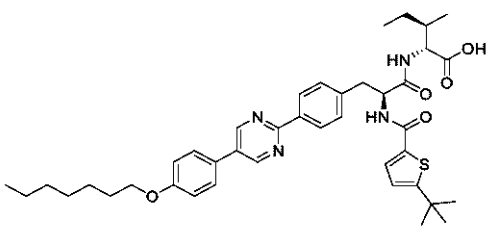
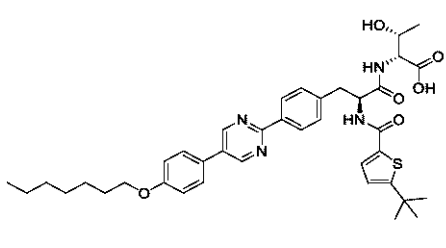
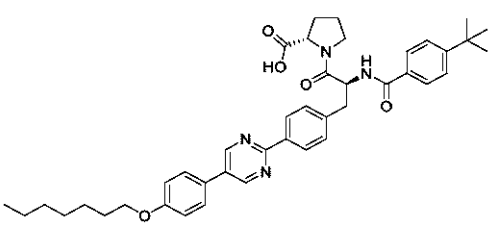
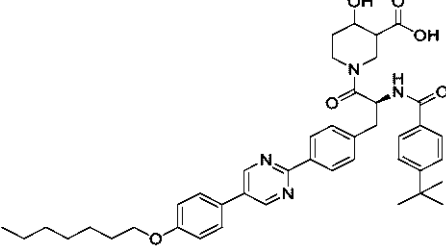
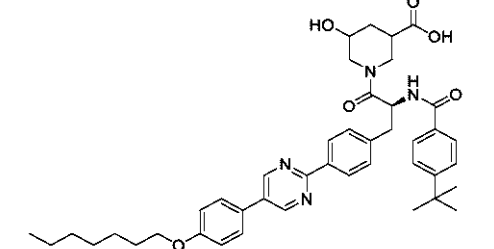
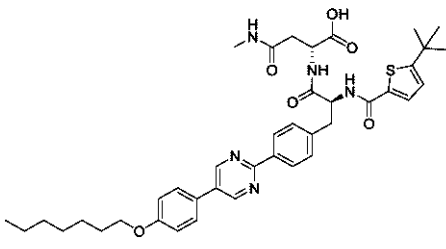
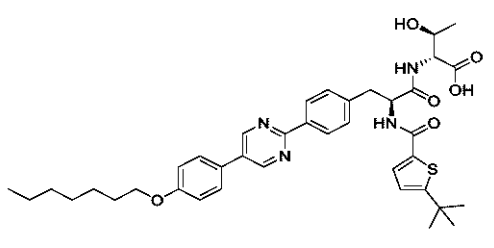
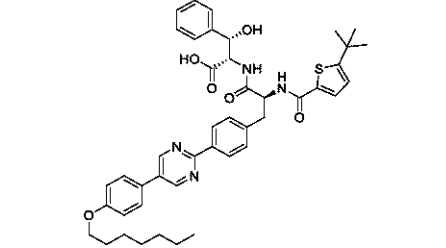
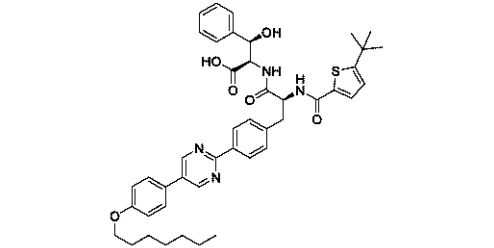
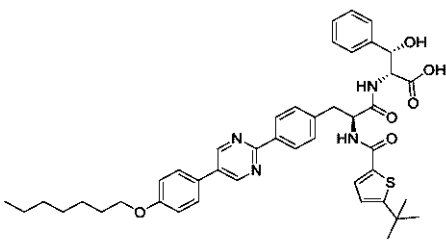
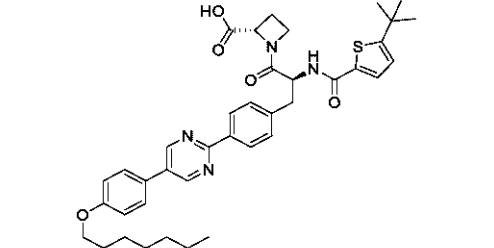
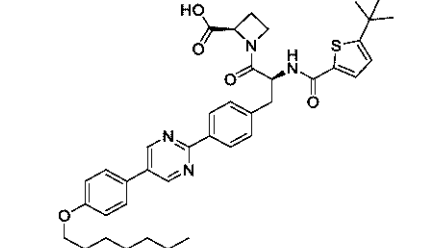
10

20

30

40

【化 6 8】

658		659	
660		661	
662		663	
664		665	
666		667	
668		669	

10

20

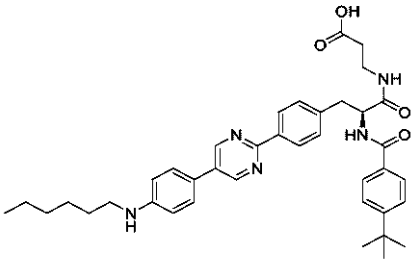
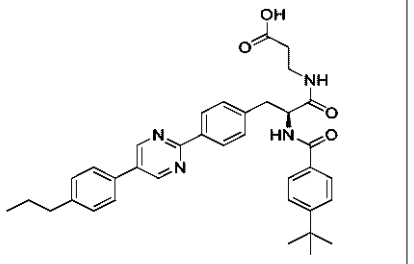
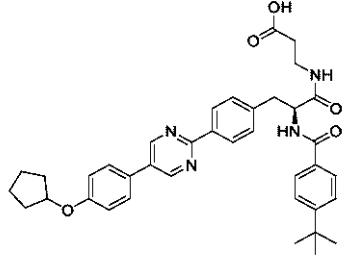
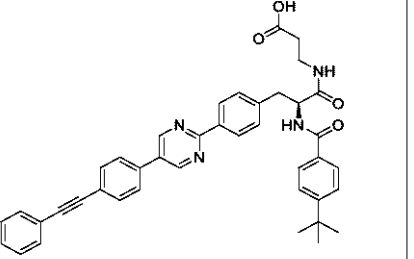
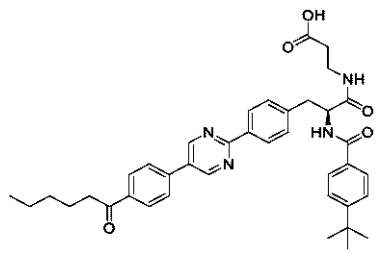
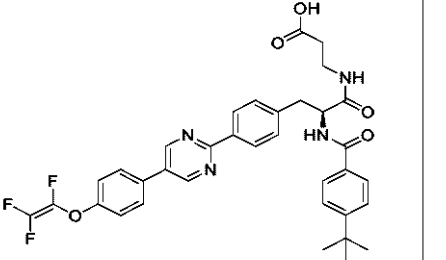
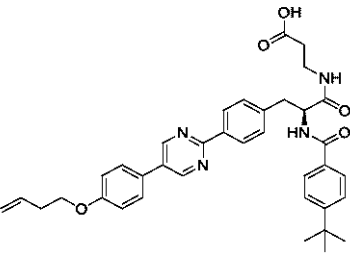
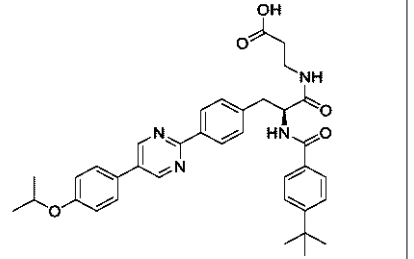
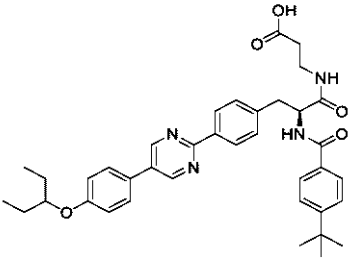
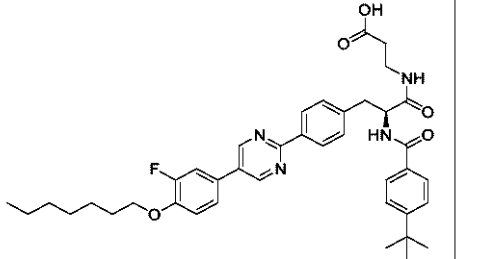
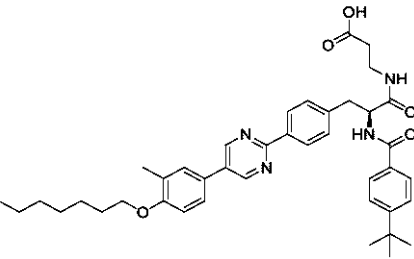
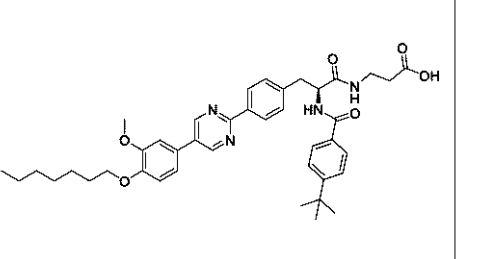
30

40

【化 6 9】

40

【化 7 0】

686		687	
688		689	
690		691	
694		695	
696		697	
698		699	

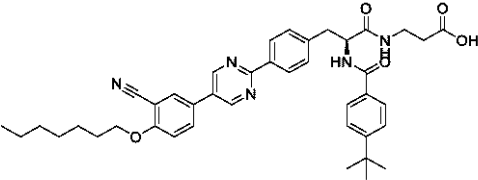
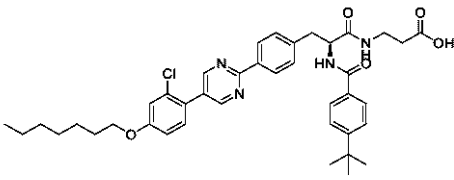
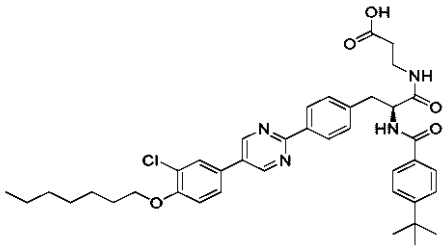
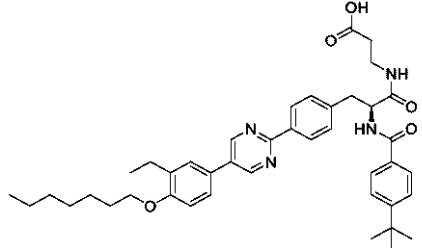
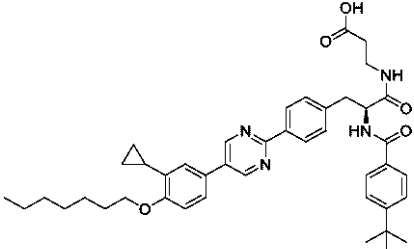
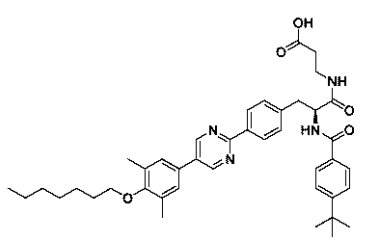
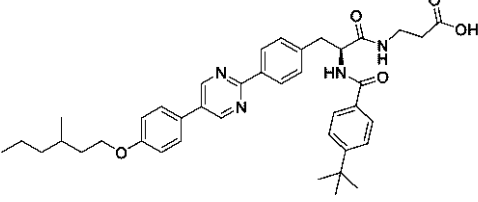
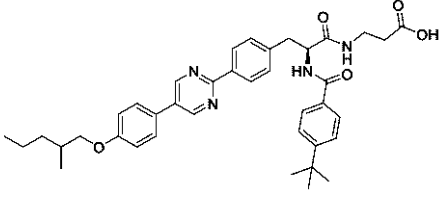
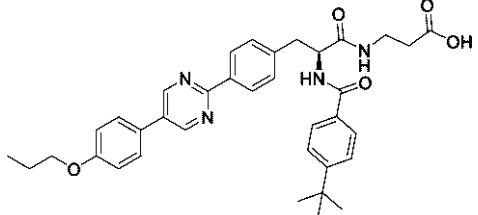
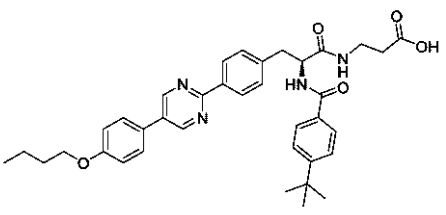
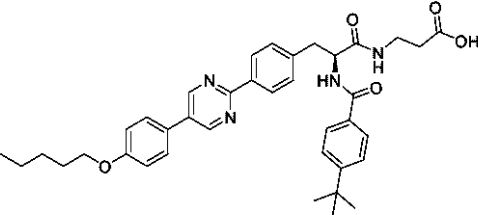
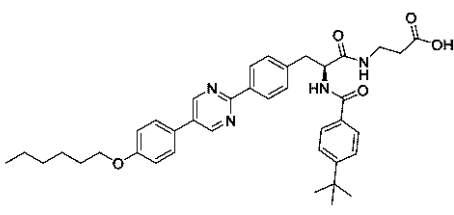
10

20

30

40

【化 7 1】

700		701	
702		703	
704		705	
706		707	
708		709	
710		711	

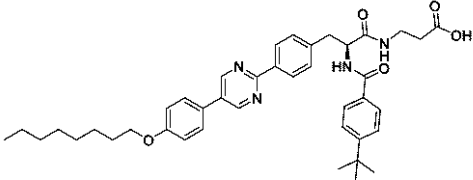
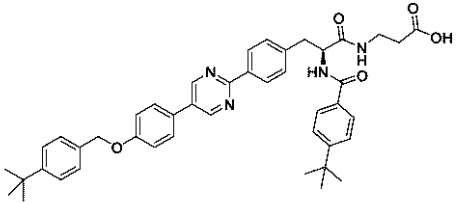
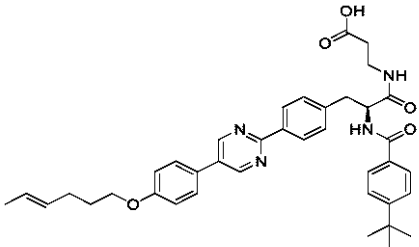
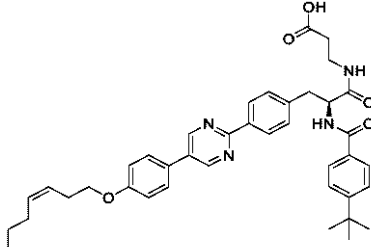
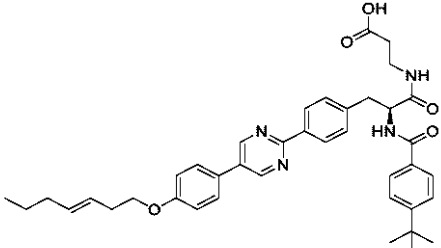
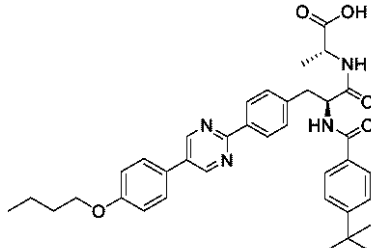
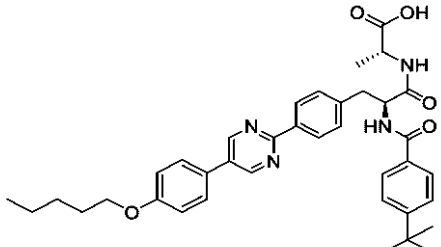
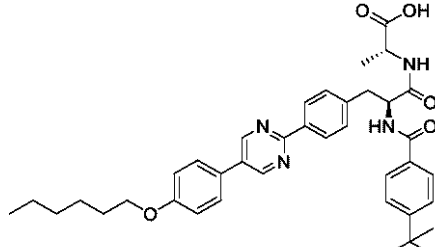
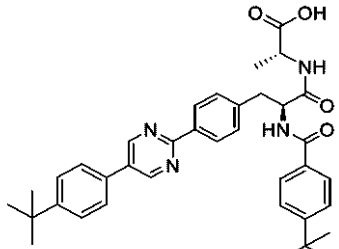
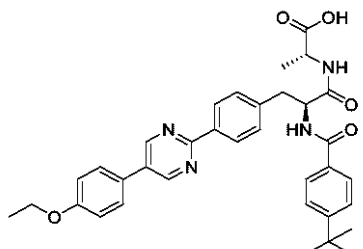
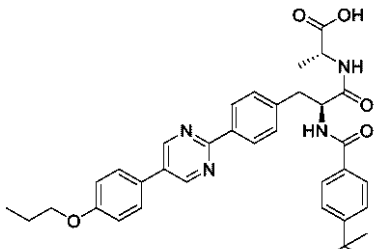
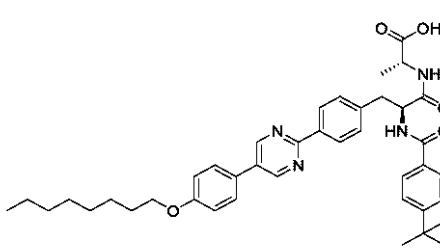
10

20

30

40

【化 7 2】

712		713	
714		715	
716		717	
718		719	
720		721	
722		723	

10

20

30

40

【化 7 3】

724		725	
726		727	
728		729	
730		731	
732		733	
734		735	

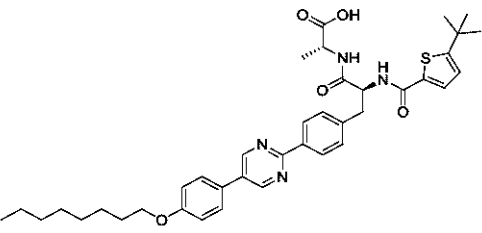
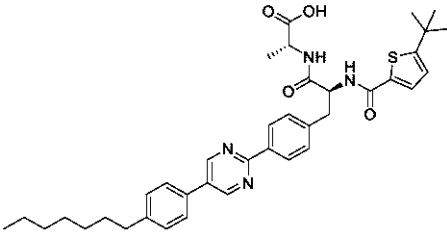
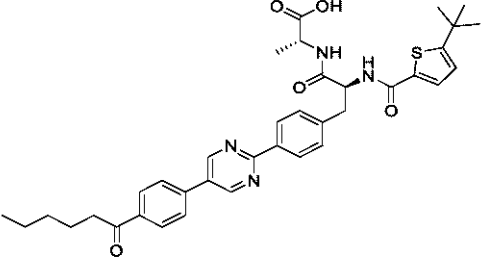
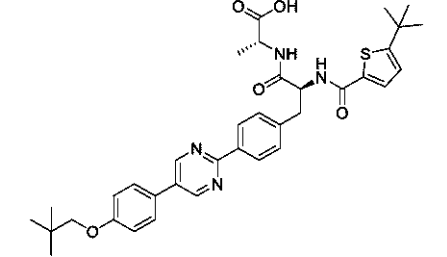
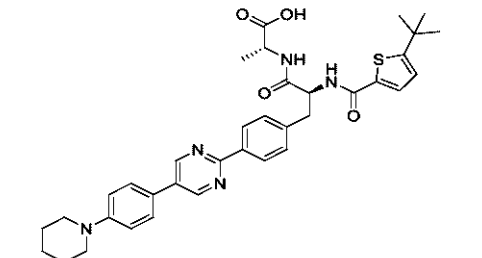
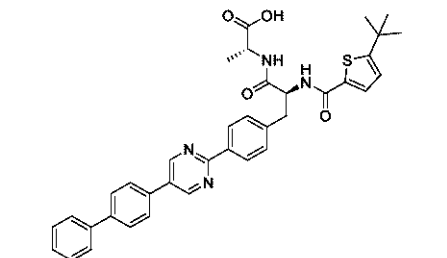
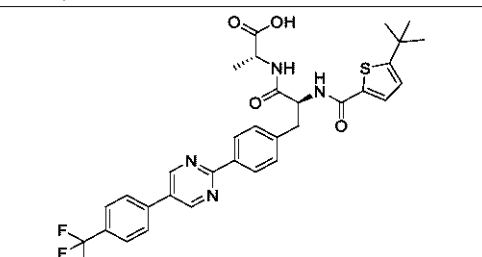
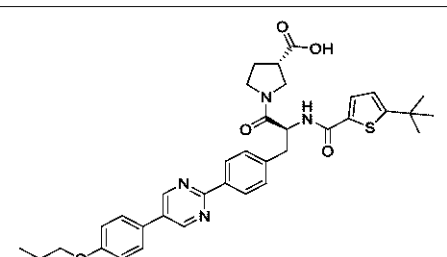
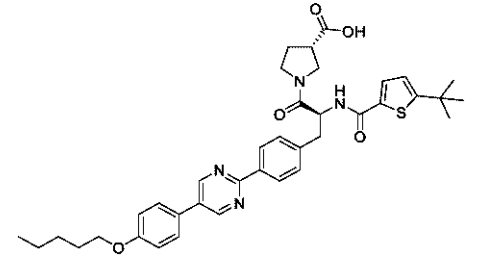
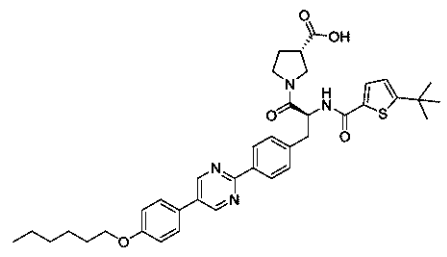
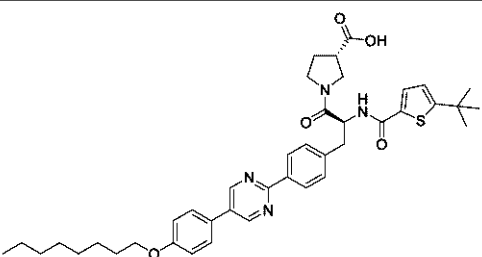
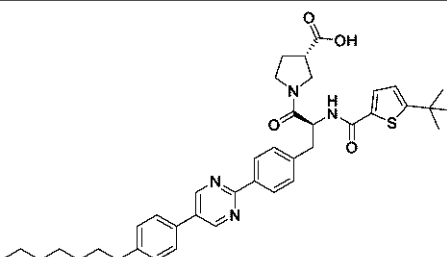
10

20

30

40

【化 7 4】

736		737	
738		739	
740		741	
742		761	
762		763	
764		765	

10

20

30

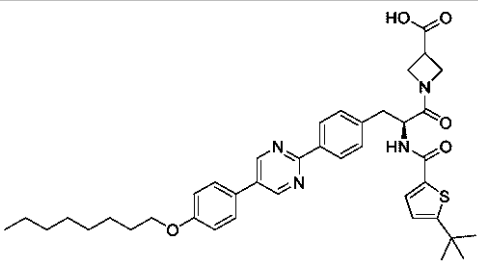
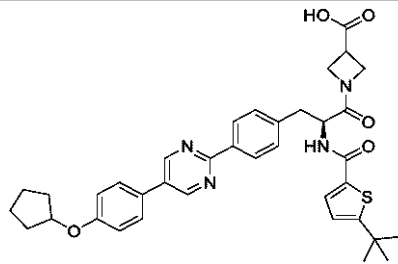
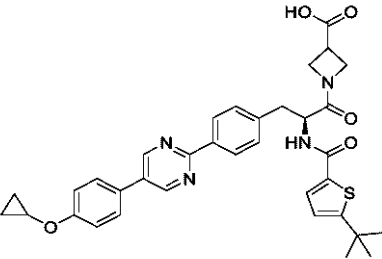
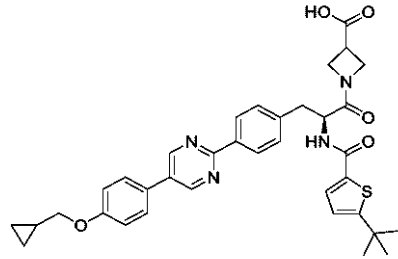
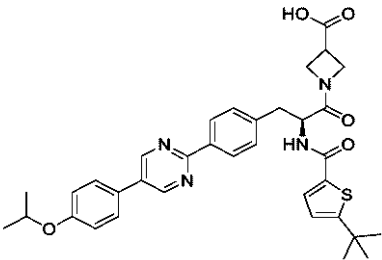
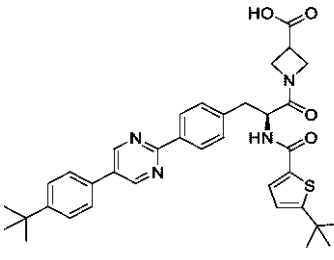
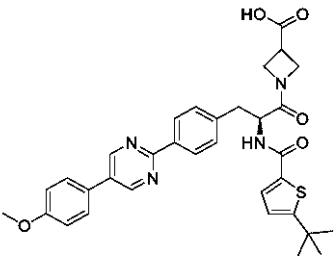
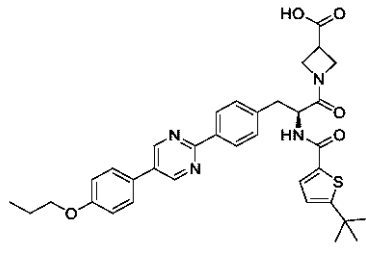
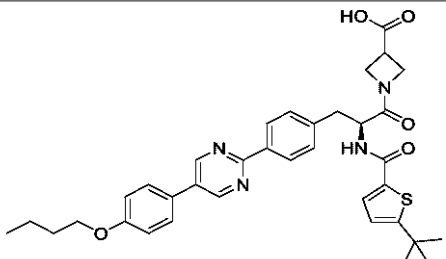
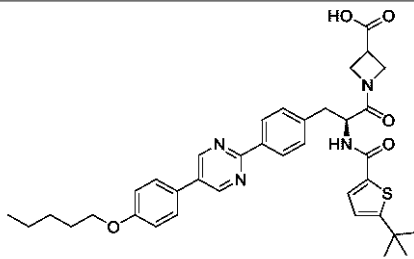
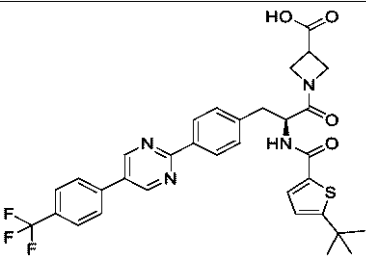
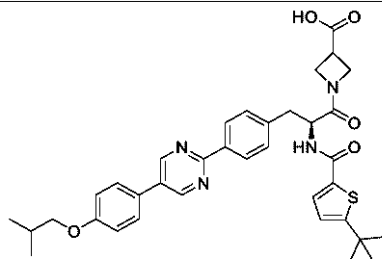
40

766		767	
768		769	
770		771	
772		773	
774		775	
776		777	

30

40

【化 7 6】

778		779	
780		781	
782		783	
784		785	
786		787	
788		789	

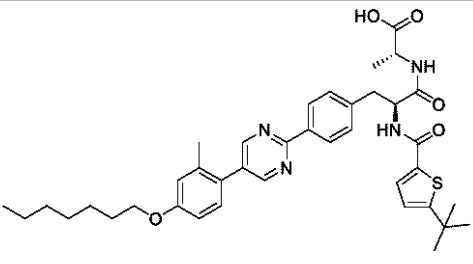
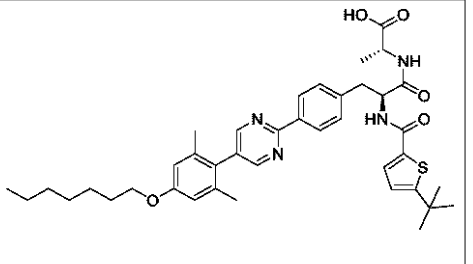
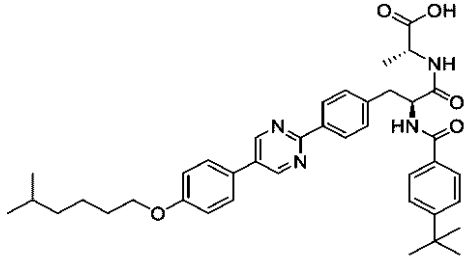
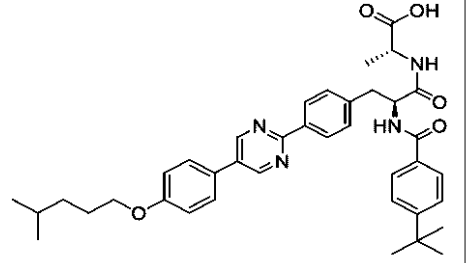
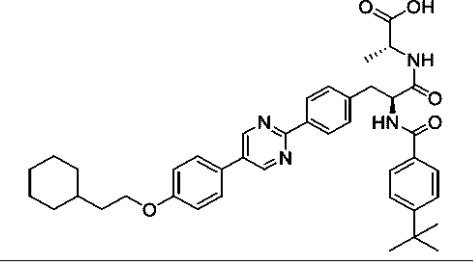
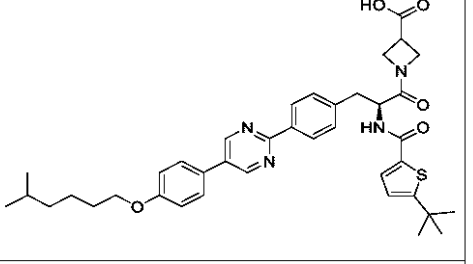
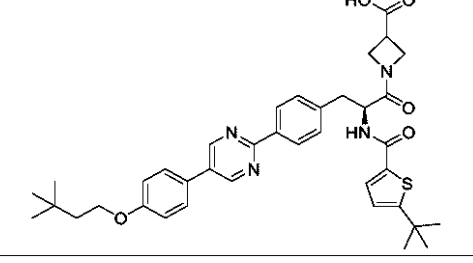
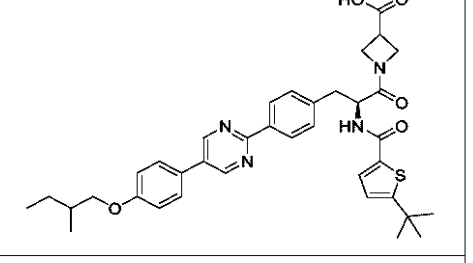
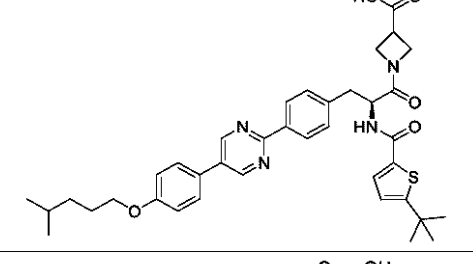
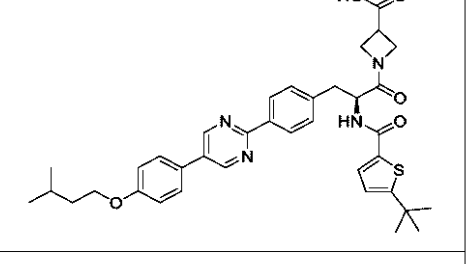
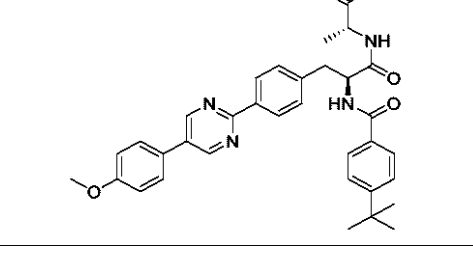
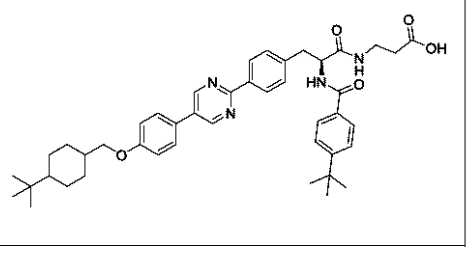
10

20

30

40

【化 7 7】

790		791	
792		793	
794		795	
796		797	
798		799	
800		803	

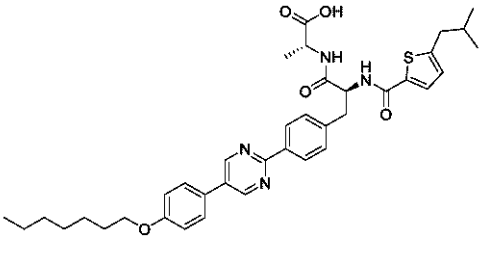
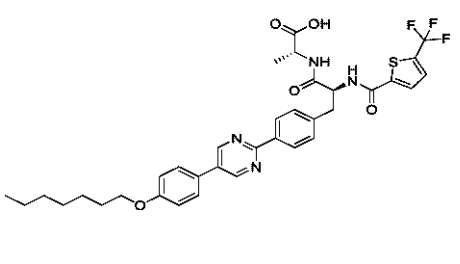
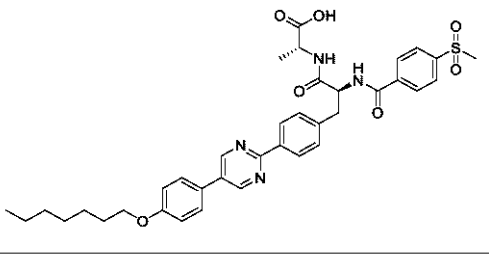
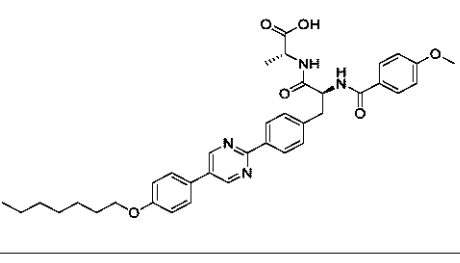
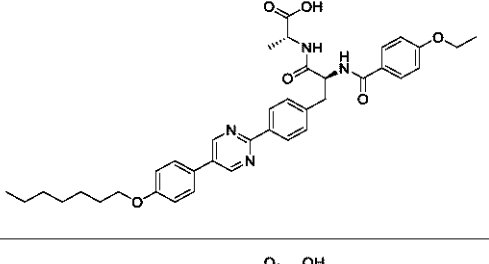
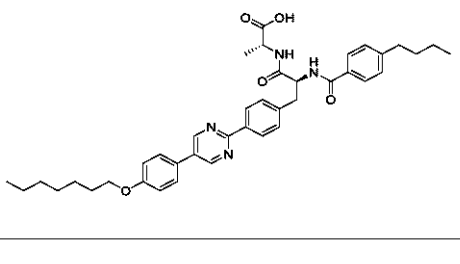
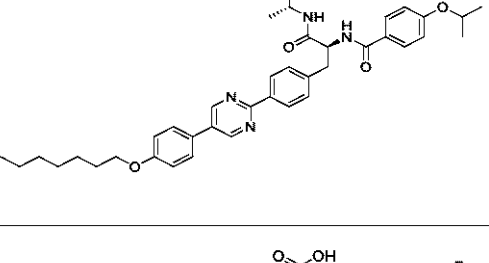
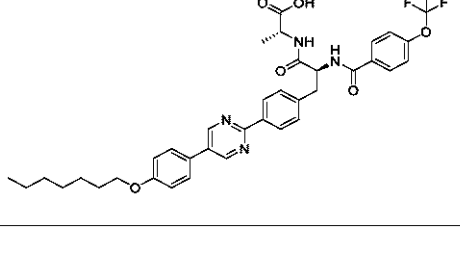
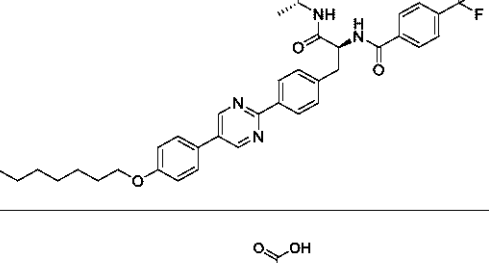
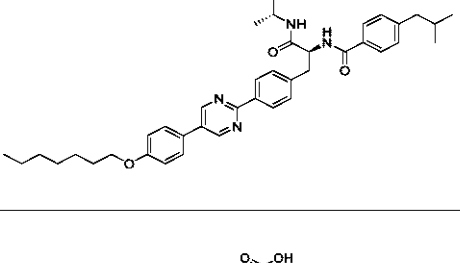
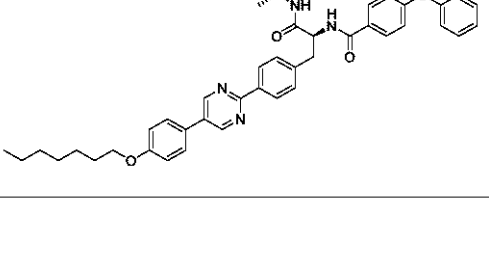
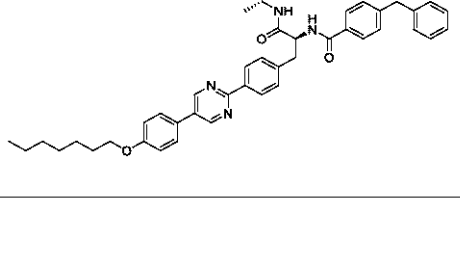
10

20

30

40

【化 7 8】

813		815	
816		817	
818		819	
820		821	
822		823	
824		825	

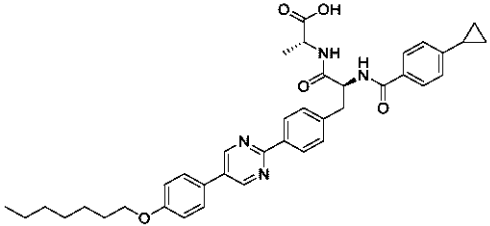
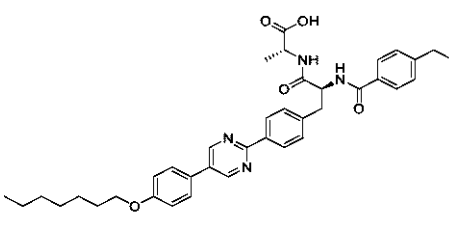
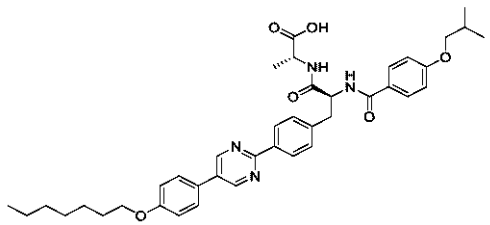
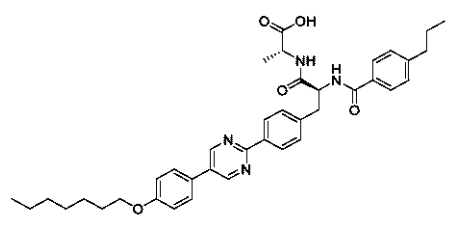
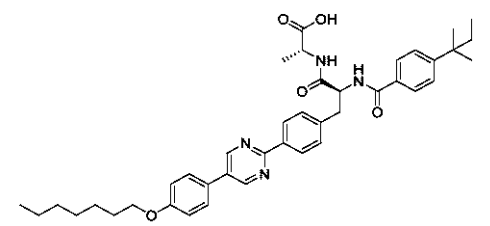
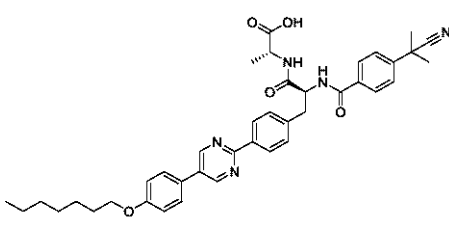
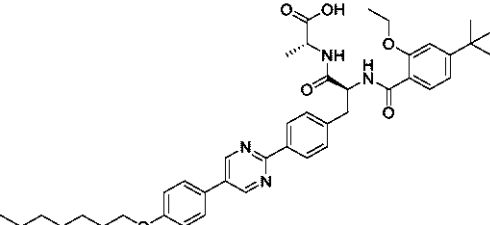
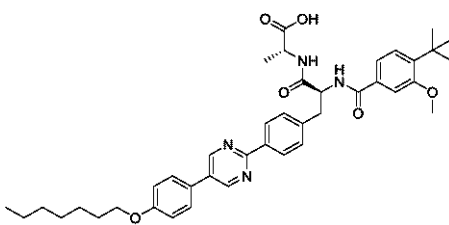
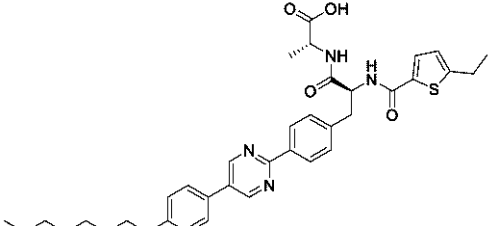
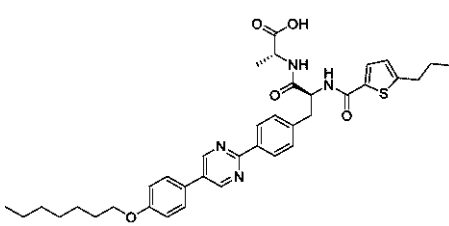
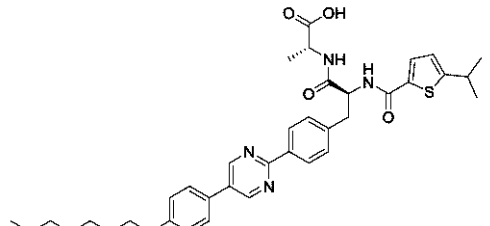
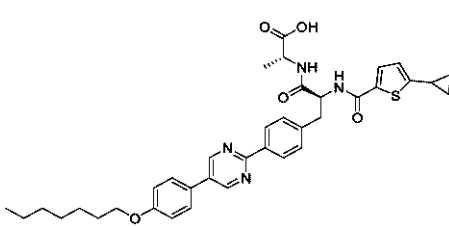
10

20

30

40

【化 7 9】

827		828	
829		830	
834		835	
836		837	
839		840	
841		842	

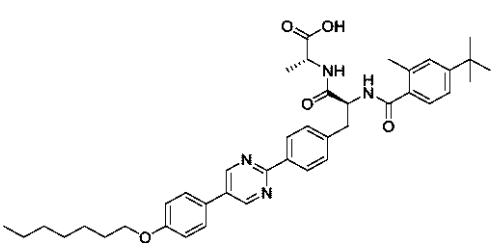
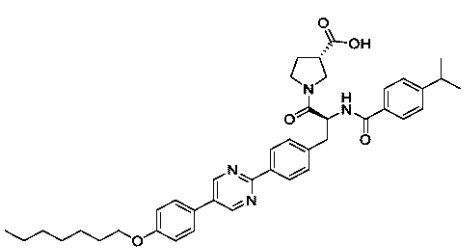
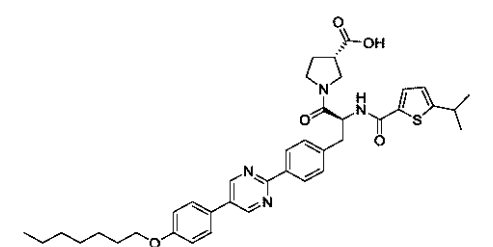
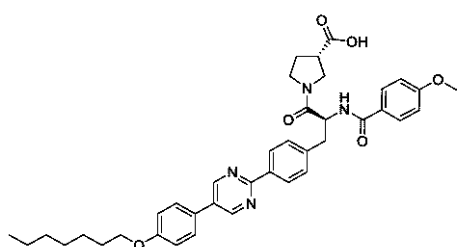
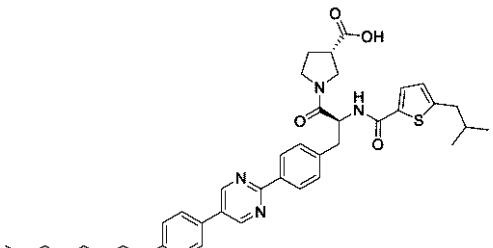
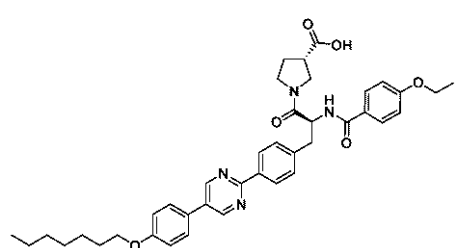
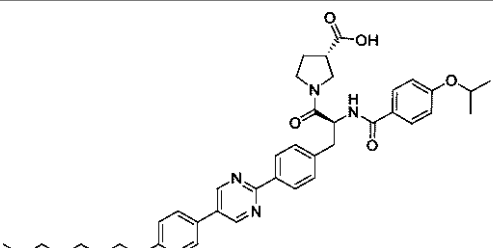
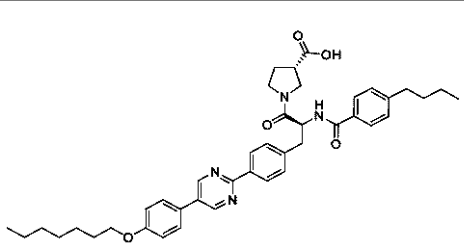
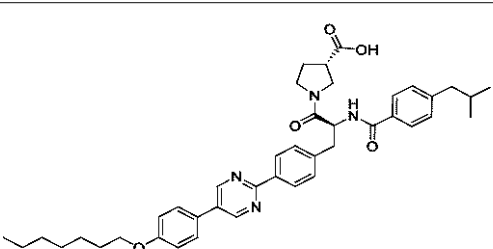
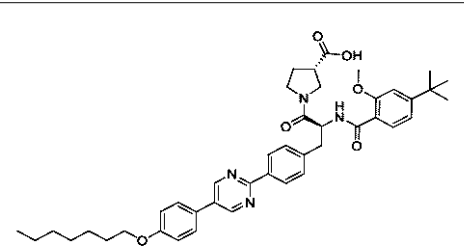
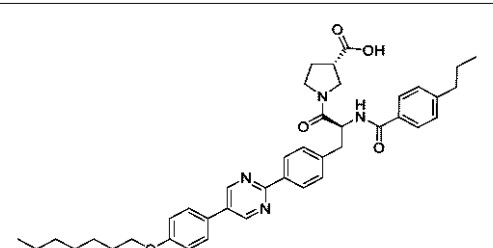
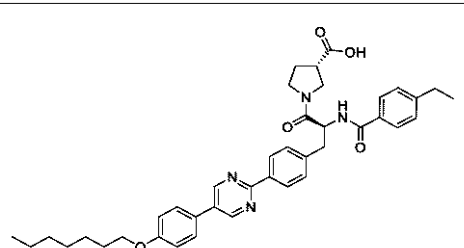
10

20

30

40

【化 8 0】

843		844	
845		846	
847		848	
849		850	
851		852	
853		855	

10

20

30

40

【化 8 1】

857		859	
860		862	
863		864	
865		868	
869		870	
871		872	

10

20

30

40

【化 8 2】

873		874	
875		876	
877		878	
879		880	
881		882	
883		884	

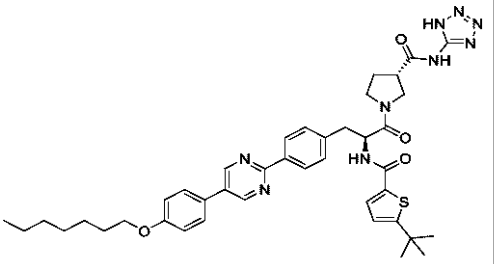
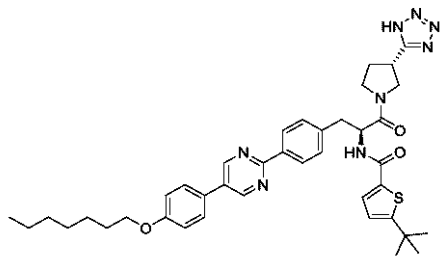
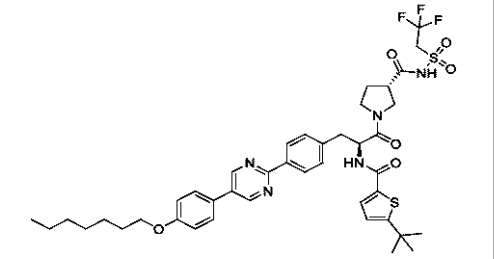
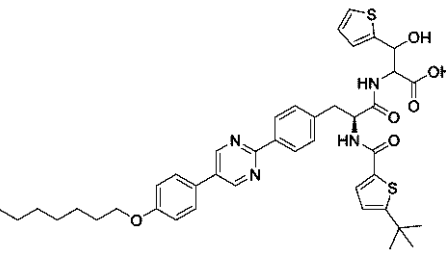
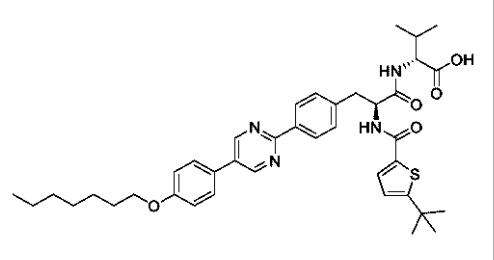
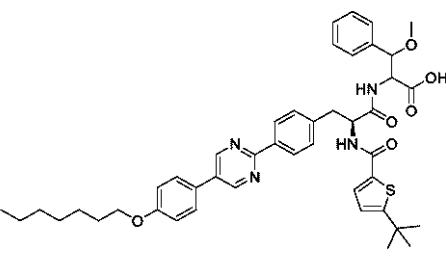
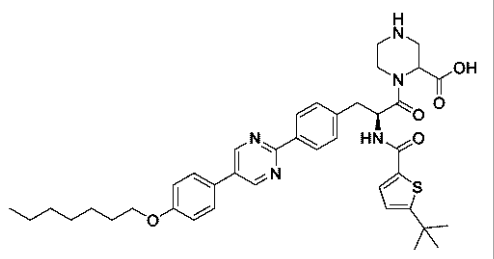
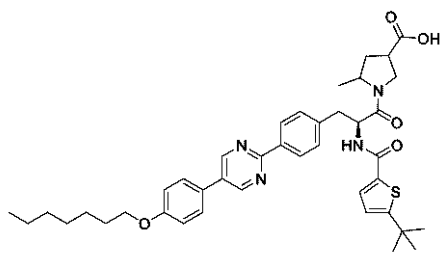
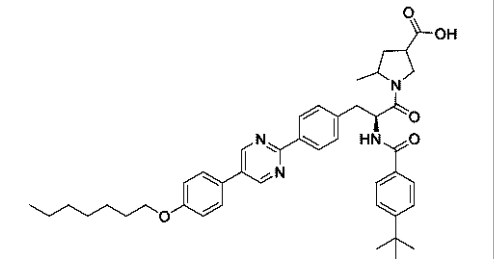
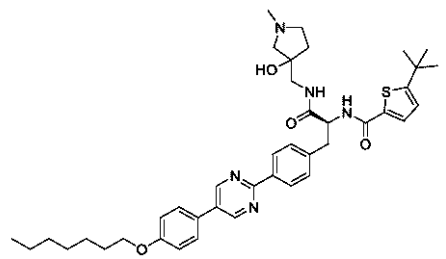
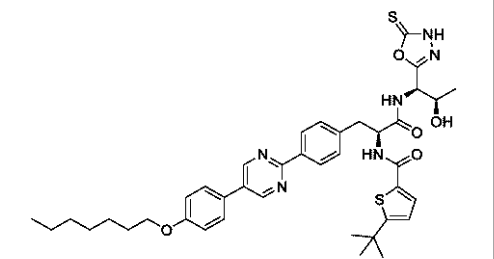
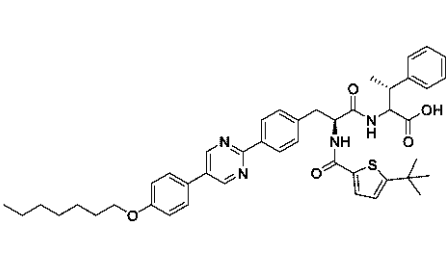
10

20

30

40

【化 8 3】

885		886	
887		888	
889		890	
891		892	
893		894	
895		896	

10

20

30

40

【化 8 4】

897		898	
899		900	
901		902	
903		904	
905		906	
907		908	

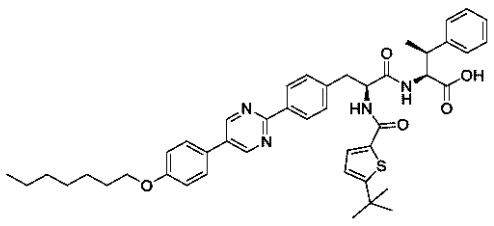
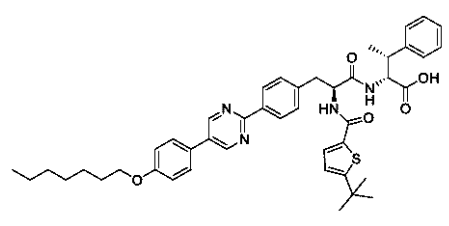
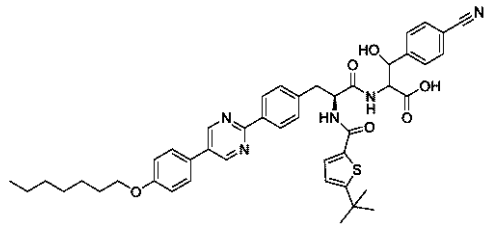
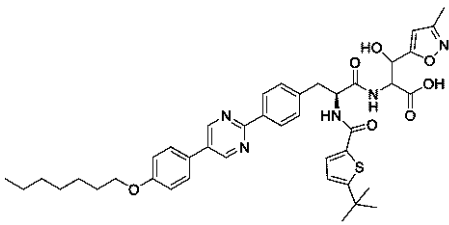
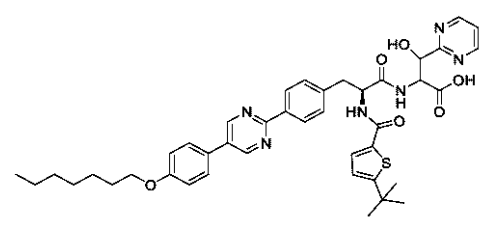
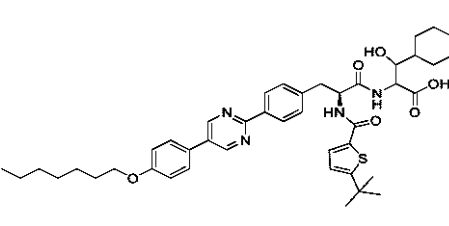
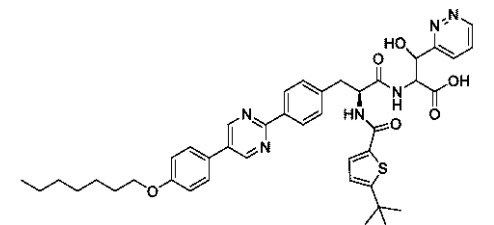
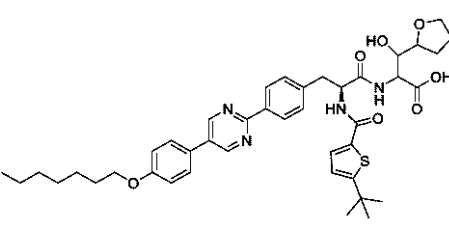
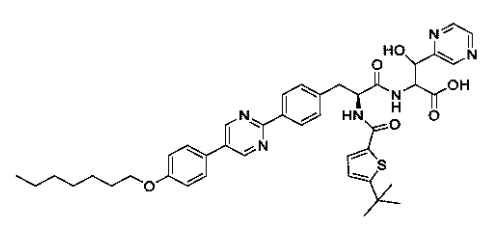
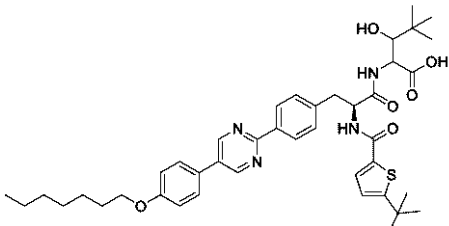
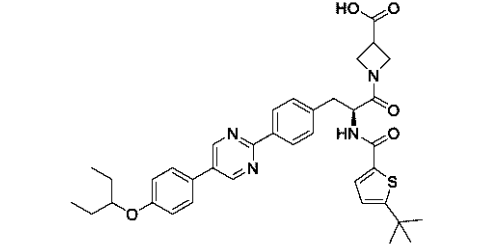
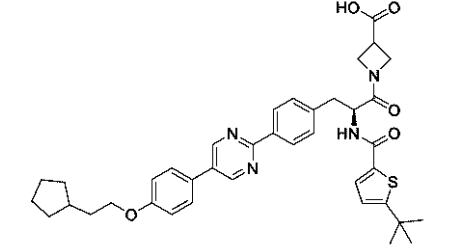
10

20

30

40

【化 8 5】

909		910	
911		912	
913		914	
915		916	
917		918	
919		920	

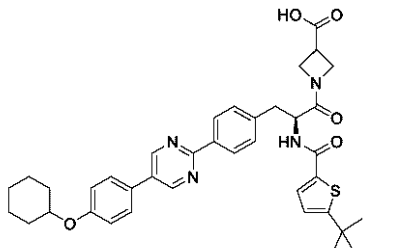
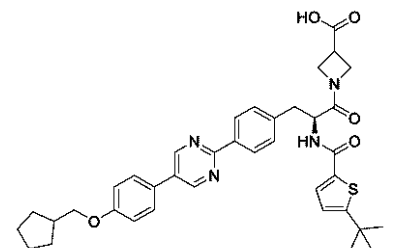
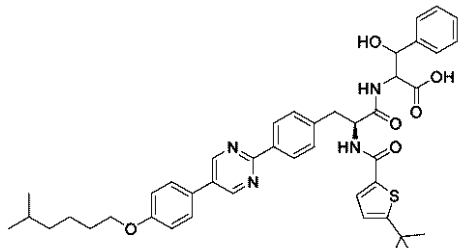
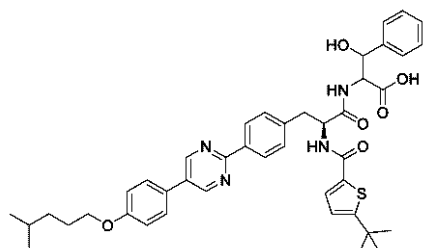
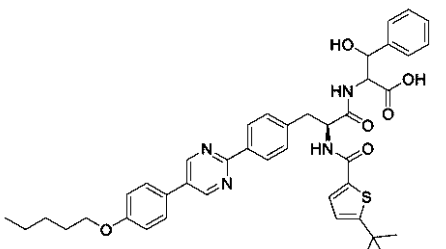
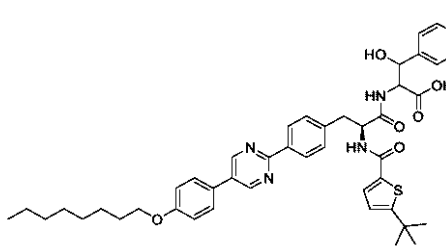
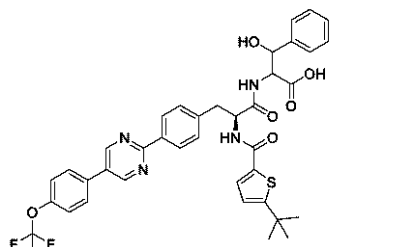
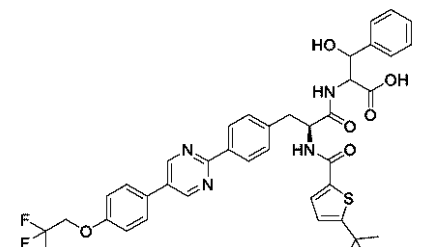
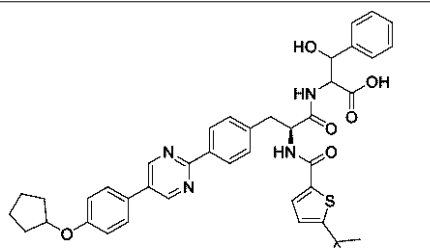
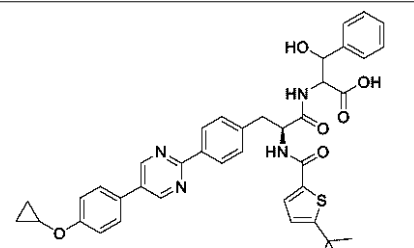
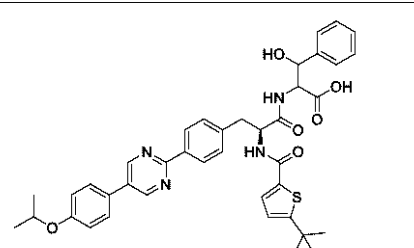
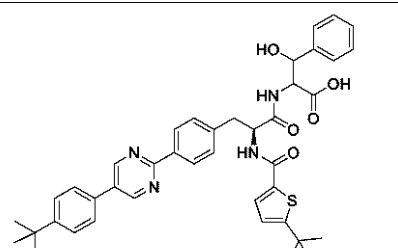
10

20

30

40

【化 8 6】

921		922	
923		924	
925		926	
927		928	
929		930	
931		932	

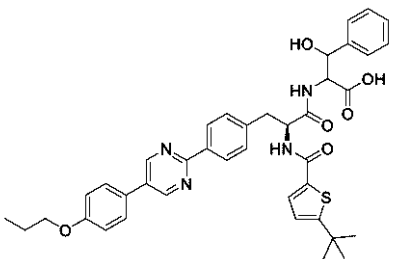
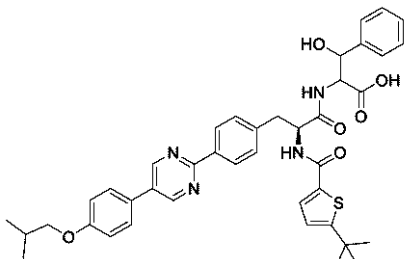
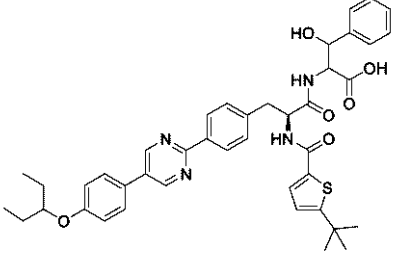
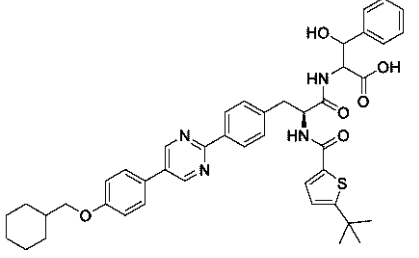
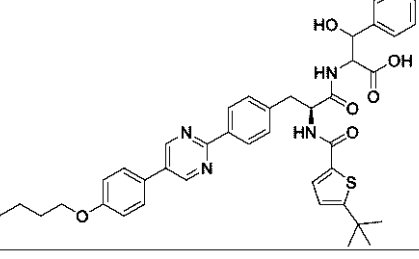
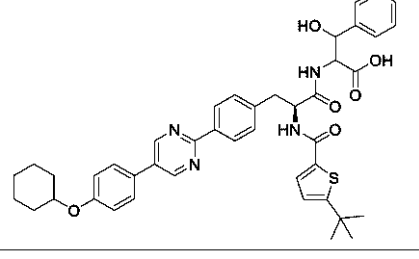
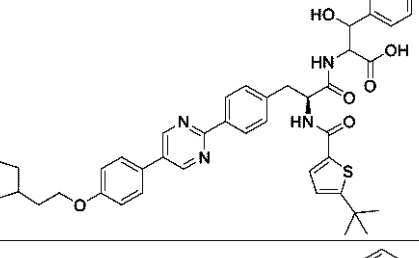
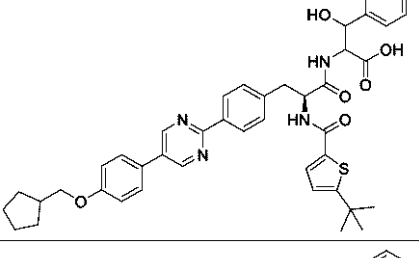
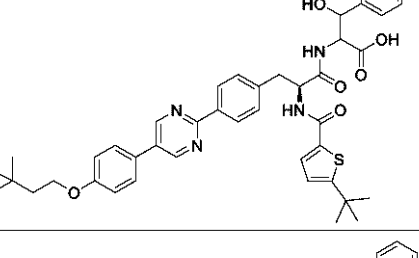
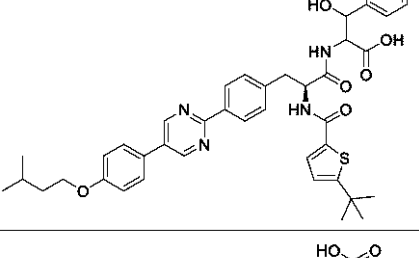
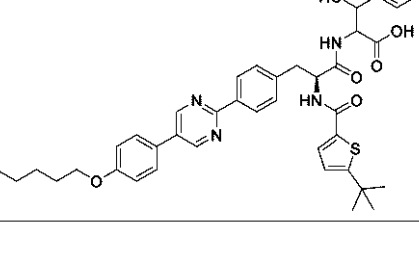
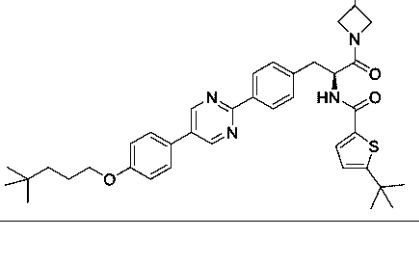
10

20

30

40

【化 8 7】

933		934	
935		936	
937		938	
939		940	
941		942	
943		944	

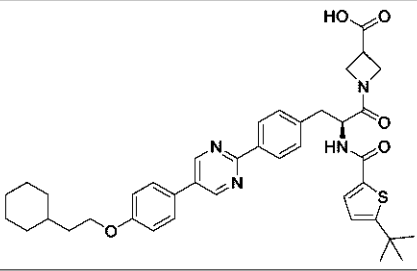
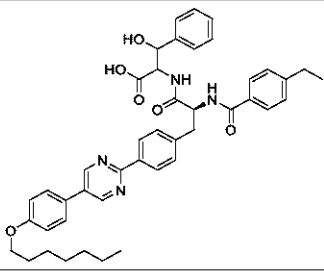
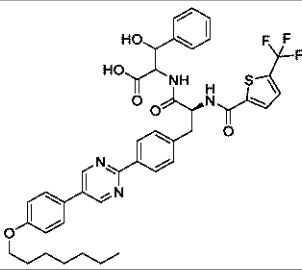
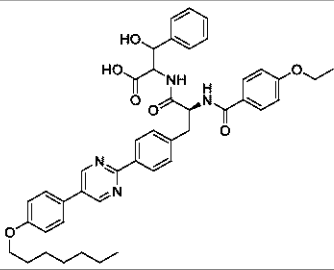
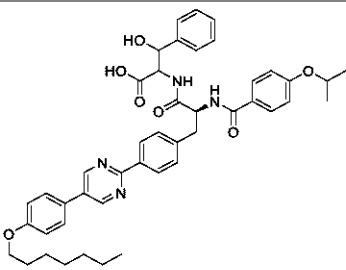
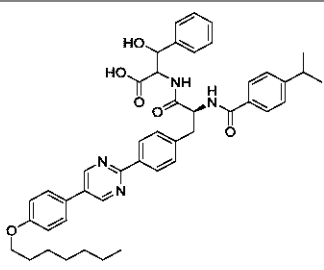
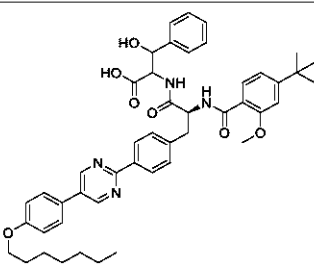
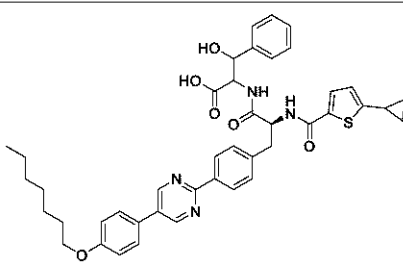
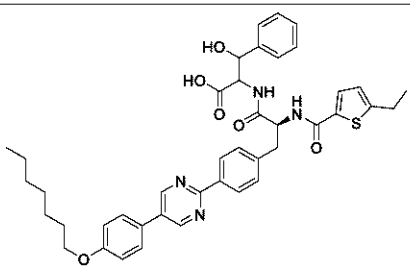
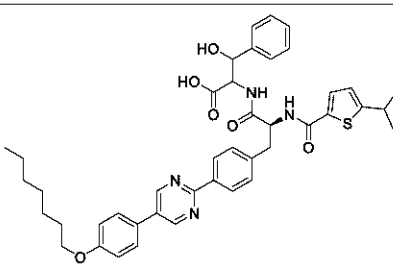
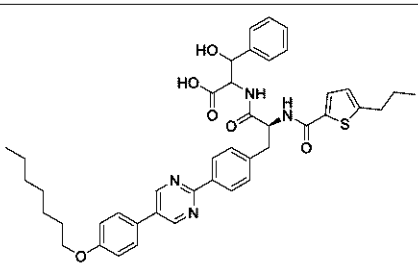
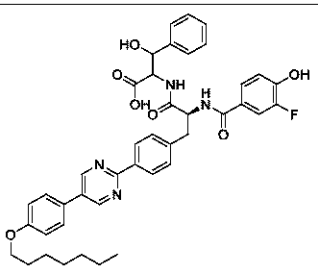
10

20

30

40

【化 8 8】

945		947	
948		949	
950		951	
952		956	
957		958	
959		960	

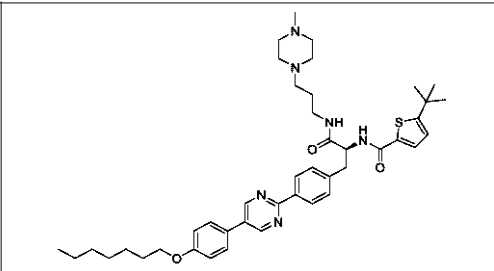
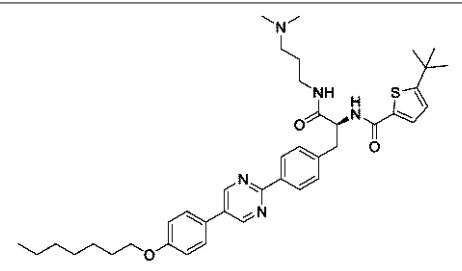
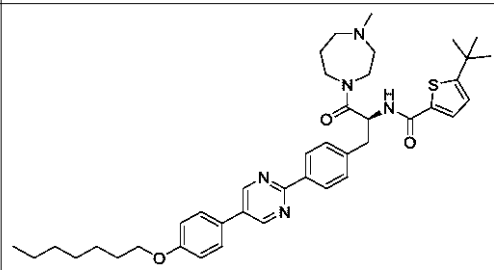
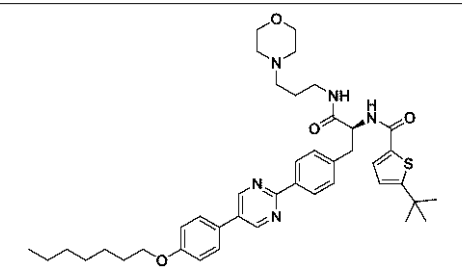
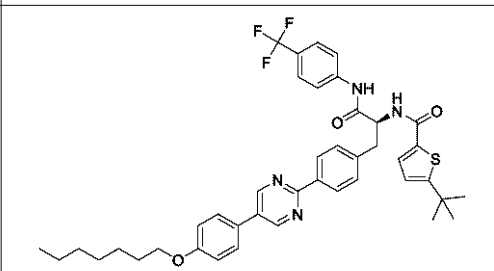
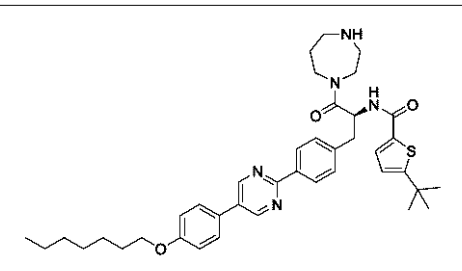
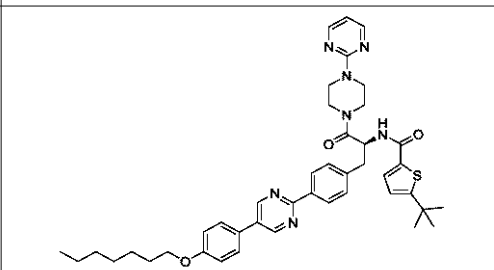
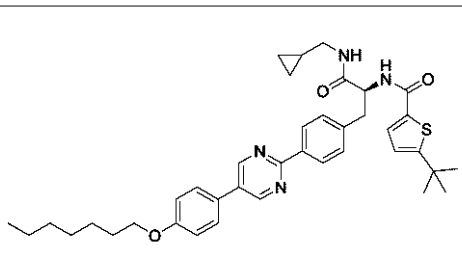
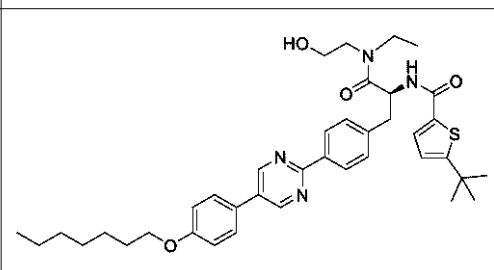
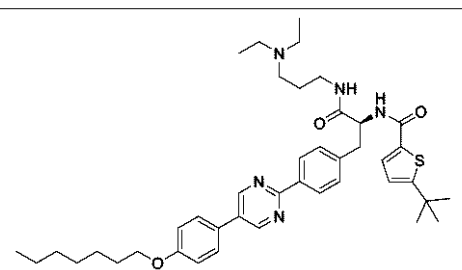
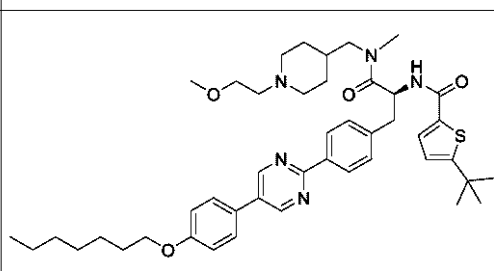
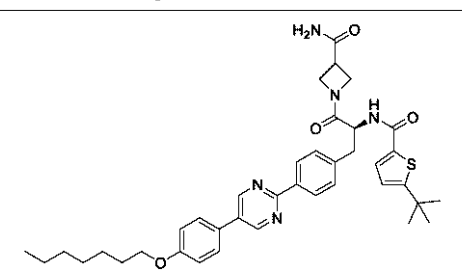
10

20

30

40

【化 8 9】

961		962	
963		964	
965		966	
967		968	
969		970	
971		972	

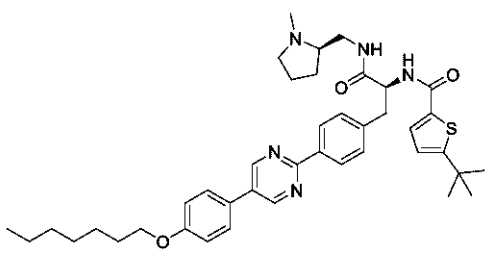
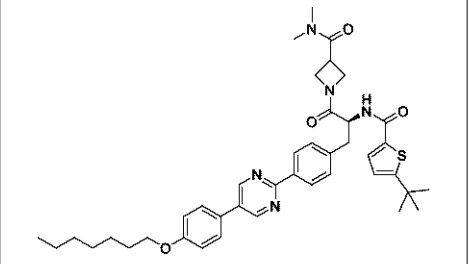
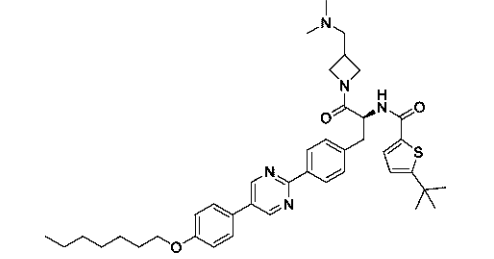
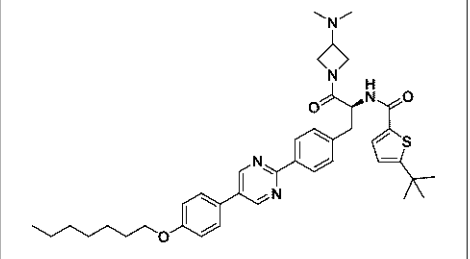
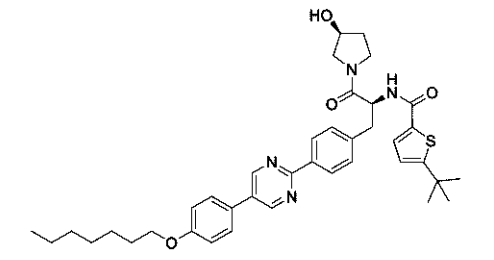
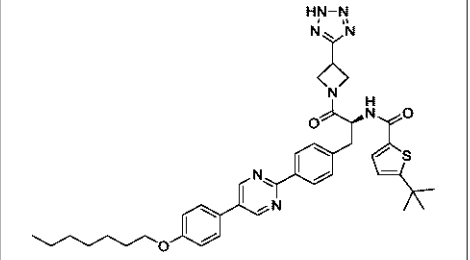
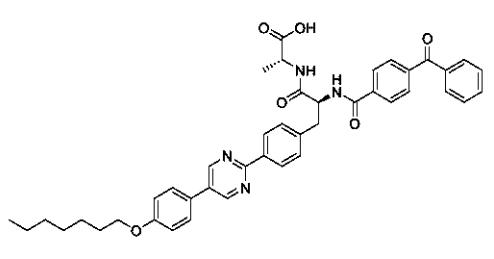
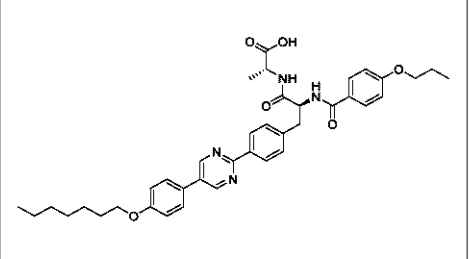
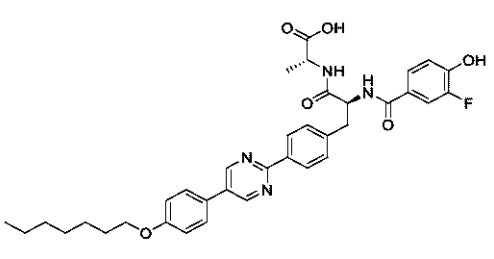
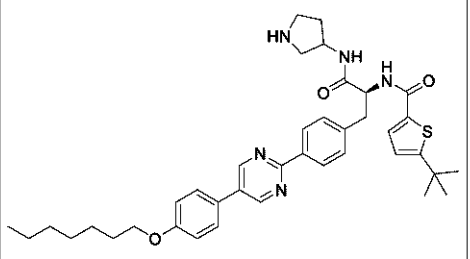
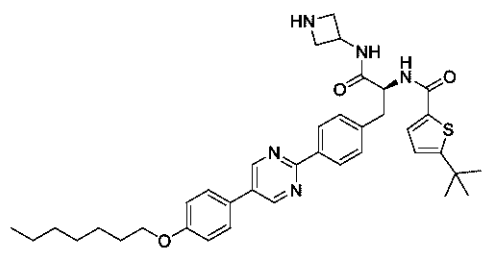
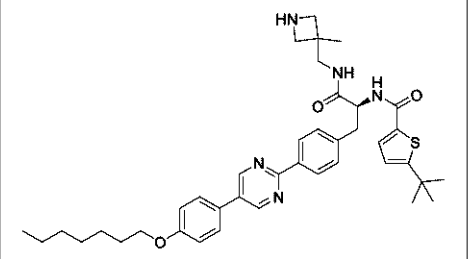
10

20

30

40

【化 9 0】

973		974	
975		976	
977		978	
981		982	
983		984	
985		986	

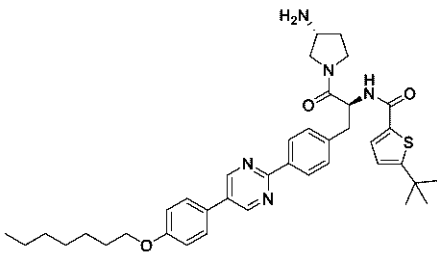
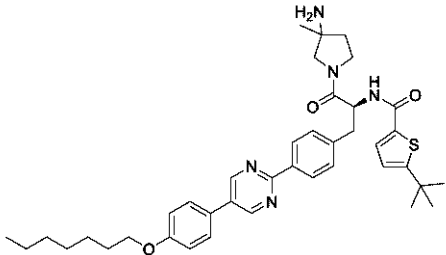
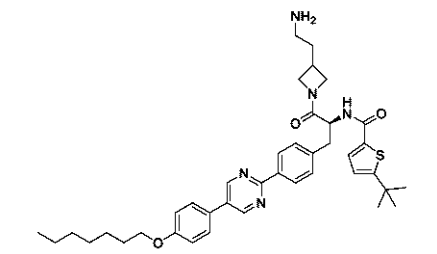
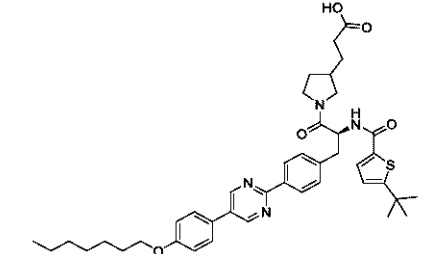
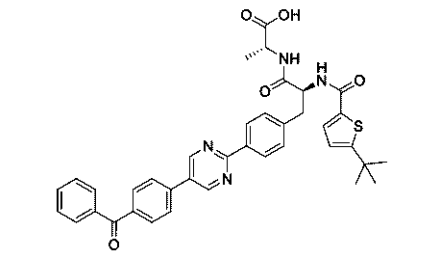
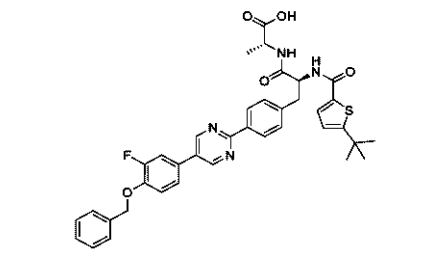
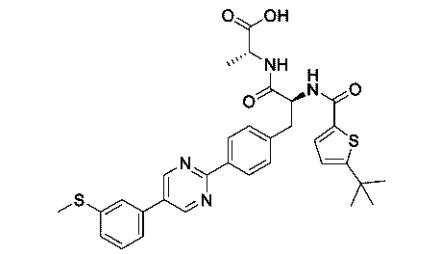
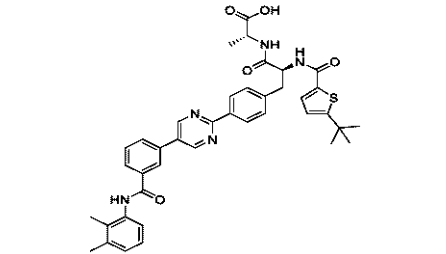
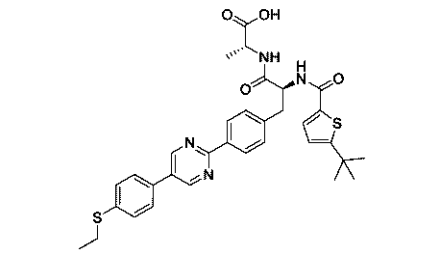
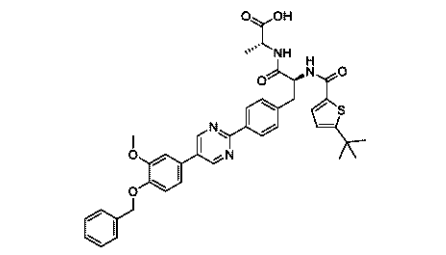
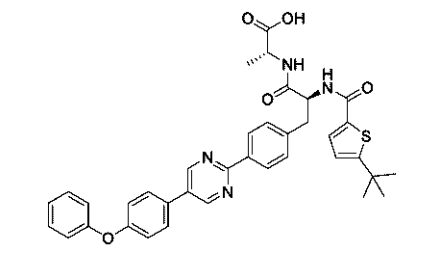
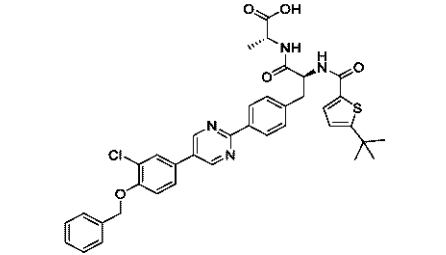
10

20

30

40

【化 9 1】

987		988	
989		991	
993		994	
995		996	
998		999	
1000		1001	

10

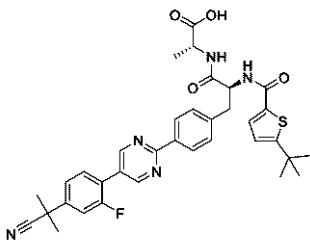
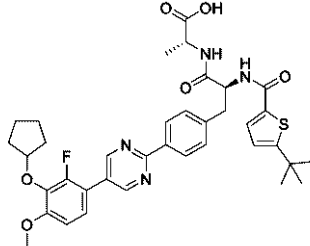
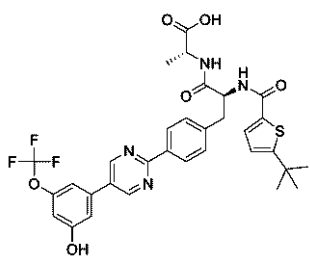
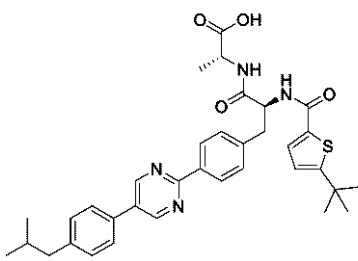
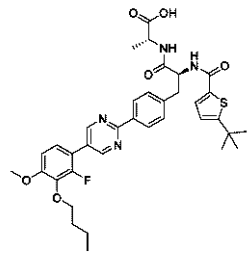
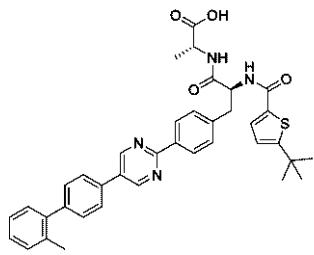
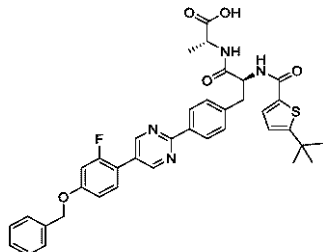
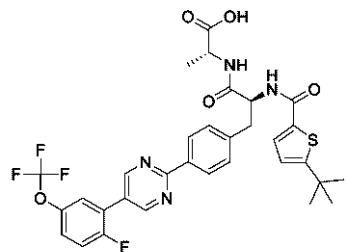
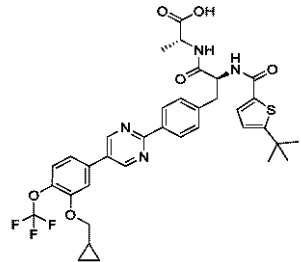
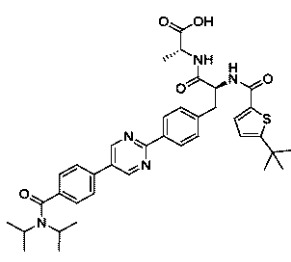
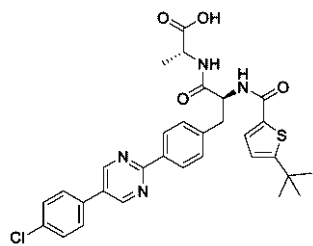
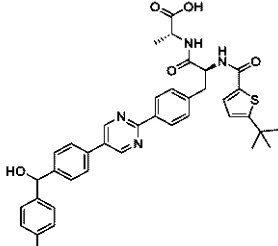
20

30

40

1002		1003	
1004		1005	
1006		1007	
1011		1012	
1013		1014	
1015		1017	

40

1018		1019	
1020		1021	
1022		1023	
1024		1026	
1027		1028	
1029		1030	

20

30

40

【化 9 4】

1032		1033	
1034		1035	
1036		1037	
1039		1042	
1043		1044	
1045		1046	

10

20

30

40

【化 9 5】

1048		1049	
1050		1051	
1052		1053	
1054		1055	

あるいはその薬学的に受容可能なジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、塩、水和物または溶媒和物のうちのいずれか1つの構造を有する、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項107】

請求項1～106のいずれか1項に記載の化合物を、少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と一緒に含有する、薬学的組成物。

【請求項108】

請求項1～106のいずれか1項に記載の化合物および第二の医薬を含有する、薬学的組み合わせ物。

【請求項109】

前記第二の医薬は、グルカゴンレセプター、GIPレセプター、GLP-2レセプター、PTHレセプター、またはグルカゴン様ペプチド1（GLP-1）レセプターに対する、アゴニストまたはモジュレーターである、請求項108に記載の薬学的組み合わせ物。

【請求項110】

前記第二の医薬は、エクセナチド、リラグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド、またはリキシセナチドである、請求項108に記載の薬学的組み合わせ物。

【請求項111】

前記第二の医薬はDPP-IV阻害剤である、請求項108に記載の薬学的組み合わせ物。

【請求項 1 1 2】

前記第二の医薬はシタグリブチンである、請求項 1 0 8 に記載の薬学的組み合わせ物。

【請求項 1 1 3】

前記第二の医薬は、ビッグアニド、スルホニル尿素、メグリチニド、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、胆汁酸封鎖剤、および／またはドパミン-2 アゴニストである、請求項 1 0 8 に記載の薬学的組み合わせ物。

【請求項 1 1 4】

前記第二の医薬はメトホルミンである、請求項 1 0 8 に記載の薬学的組み合わせ物。

【請求項 1 1 5】

グルカゴン様ペプチド 1 レセプターの活性化、増強、調節またはアゴニズムのための、請求項 1 ～ 1 0 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物、請求項 1 0 7 に記載の薬学的組成物、または請求項 1 0 8 に記載の薬学的組み合わせ物であって、該レセプターが、有効量の、該化合物または該薬学的組成物または該薬学的組み合わせ物と接触させられることを特徴とする、組成物、薬学的組成物、または薬学的組み合わせ物。

【請求項 1 1 6】

グルカゴン様ペプチド 1 レセプターの活性化、増強、調節またはアゴニズムが医学的に必要である、患者における異常状態の処置のための組成物であって、該組成物は、請求項 1 ～ 1 0 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含み、有利な効果を該患者に与えるために十分な頻度および持続時間で、有効量の該組成物が該患者に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 1 1 7】

前記異常状態は、I 型糖尿病、II 型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満症、食欲亢進、満腹感不足または代謝異常である、請求項 1 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 1 8】

前記異常状態は II 型糖尿病である、請求項 1 1 6 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の分野

本発明は、グルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) レセプターに結合する化合物、これらの合成方法、ならびにこれらの治療的用途および／または予防的用途の方法に関する。本発明は、GLP-1 レセプターのモジュレーター、ならびにインクレチンペプチド（例えば、GLP-1 (7-36) および GLP-1 (9-36)）、およびペプチド系治療剤 (peptide-based therapy)（例えば、エクセナチドおよびリラグルチド）の増強剤として働くように適合された化合物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

背景

グルカゴン様ペプチド 1 レセプター (GLP-1R) は、7 回膜貫通型 G タンパク質共役レセプターの B1 ファミリーに属し、その天然のアゴニストリガンドは、ペプチドホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) である。GLP-1 は、小腸の腸内分泌細胞、内分泌系の膵臓の α 細胞（ランゲルハンス島）、および脳において多量に発現する、GLP-1 のためのプロホルモン前駆体であるプログルカゴンからの代替的な酵素的開裂によって生じるペプチドホルモンである (Kieffer T. J. および 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))。観察される GLP-1 の初期作用は、ランゲルハンス島のインスリン産生細胞に関してであった。該細胞において、GLP-1 はグルコース依存性インスリン分泌を刺激する。その後、膵 β 細胞の増殖の刺激およびアポトーシスの阻害を含

む、GLP-1の複数の追加的な抗糖尿病誘発性作用が発見された(Drucker, D. J., Endocrinology 144:5145-8 (2003); Holz, G. G. およびChepurny O. G., Curr. Med. Chem. 10:2471-83 (2003); List, J. F. およびHabener, J. F., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 286:E875-81 (2004))。

【0003】

活性化の際に、GLP-1レセプターは、Gタンパク質のαサブユニットに結合し、その後、アデニル酸シクラーゼの活性化およびcAMPレベルの上昇が生じ、それによりグルコースにより刺激されるインスリン分泌を増強させる。それゆえ、GLP-1は、糖尿病患者の血中グルコースを低下させ、膵臓のβ細胞を保護するための魅力的な治療標的である。グルカゴンは、糖尿病の範囲内での医療行為において何十年間も使用されてきており、いくつかのグルカゴン様ペプチドは、種々の治療的用途のために開発中である。GLP-1の類似体および誘導体は、糖尿病に罹患している患者のための処置のために開発中である。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Kieffer T. J. およびHabener, J. F. Endocrin. Rev. 20:876-913 (1999)

20

【非特許文献2】Drucker, D. J., Endocrinology 142:521-7 (2001)

【非特許文献3】Holst, J. J., Diabetes Metab. Res. Rev. 18:430-41 (2002)

【非特許文献4】Drucker, D. J., Endocrinology 144:5145-8 (2003)

【非特許文献5】Holz, G. G. およびChepurny O. G., Curr. Med. Chem. 10:2471-83 (2003)

【非特許文献6】List, J. F. およびHabener, J. F., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 286:E875-81 (2004)

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

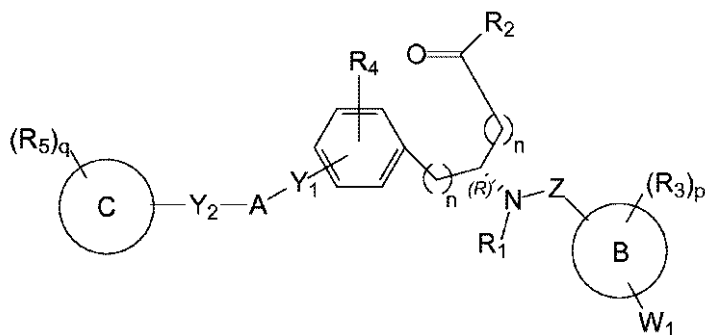
発明の要旨

本発明は、GLP-1レセプターの増強剤またはモジュレーターとして作用するのに適した化合物、それらの調製方法、およびGLP-1レセプター活性化によって介在される異常状態の処置における、あるいはGLP-1レセプターの調節または増強が医学的に必要である場合などのそれらの使用方法に関する。

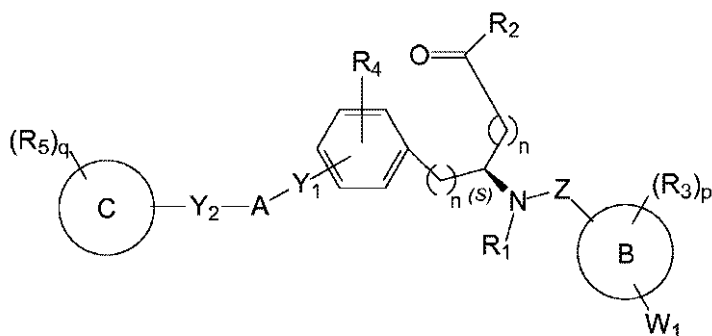
本発明の特定の実施形態は、式I-RまたはI-Sの構造を有する化合物、あるいはその薬学的に受容可能な異性体、エナンチオマー、ラセミ体、塩、同位体、プロドラッグ、水和物または溶媒和物：

40

【化 1】



I-R



I-S

を包含し、式 I-R および I-S において、

A は、1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を有する 5 員、6 員または 7 員のヘテロシクリルであり、ここで各このようなヘテロ原子は独立して、O、N、および S から選択され、そしてこのようなヘテロシクリルの任意の環原子は、1 個または 1 個より多くの R_4 で必要に応じて置換され得；

B は、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであり；

C は、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、そして C がアリールである場合、A と C とは一緒になって、A の 5 員、6 員または 7 員のヘテロシクリルと、C のアリールとの間に縮合二環式環系を形成し得；

Y_1 と Y_2 との両方が存在しないか、または Y_1 もしくは Y_2 のうちの一方が $-NH-$ もしくは $-O-$ であり、そして他方の Y_1 もしくは Y_2 が存在せず；

Z は、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり；

各 R_1 は独立して、H または C_{1-4} アルキルであり；

R_2 は、 $-OH$ 、 $-O-R_8$ 、 $-N(R_1)-SO_2-R_7$ 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-COOR_8$ 、 $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-CO-N(R_1)(R_{40})$ 、 $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-N(R_1)C(O)O(R_8)$ 、 $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-N(R_1)(R_{40})$ 、 $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-CO-N(R_1)-$ ヘテロシクリル、または $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-$ ヘテロシクリルであり、このヘテロシクリルは、 R_7 で必要に応じて (1 回もしくは複数回) 置換され得；

R_3 および R_4 の各々は独立して、H、ハロ、アルキル、 R_{31} で (1 回もしくは複数回) 置換されたアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ハロアルコキシ、ペルハロアルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、 $-OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_1R_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_1R_7$ 、 $-NR_1C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ 、 $-S(O)_2R_7$ 、 $-OS(O)_2R_7$ 、 $-S(O)_2NR_1R_7$ 、 $-NR_1S(O)_2R_7$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1R_7$ 、 $-(CR_aR_b)_m$

10

20

30

40

50

$O(CR_aR_b)_mR_7$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mR_7$ または $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mCOOR_8$ であるか；あるいは同じ炭素原子上の任意の 2 個の R_3 基または R_4 基は一緒になって、オキソを形成し；

各 R_{31} は独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、 $-NR_{41}R_{42}$ 、またはアルコキシであり；

各 R_{40} は独立して、H、 R_7 、 R_7 で必要に応じて（1 回もしくは複数回）置換され得るアルキルであるか、または R_{40} と R_1 とは、これらが結合している N 原子と一緒にあって、 R_7 で必要に応じて（1 回もしくは複数回）置換され得る 3 員～7 員のヘテロシクリルを形成し；

R_{41} および R_{42} の各々は独立して、 R_{40} 、 $-(CHR_{40})_n-C(O)O-R_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_n-C(O)-R_{40}$ 、 $-(CH_2)_n-N(R_1)(R_7)$ 、アリールまたはヘテロアリールであり、このアリールまたはヘテロアリールの任意のものは、 R_7 で必要に応じて（1 回もしくは複数回）置換され得るか；あるいは任意の 2 個の R_{41} および R_{42} は、これらが結合している N 原子と一緒にあって、 R_7 で必要に応じて（1 回もしくは複数回）置換され得る 3 員～7 員のヘテロシクリルを形成し；

W_1 は存在しないか、または $-L_1-(CR_aR_b)_m-L_1-R_6$ であり；

各 L_1 は独立して、式 I-R または I-S の構造の近位端から遠位端に向かって、存在しないか、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_1)-C(O)-N(R_1)-$ 、 $-N(R_1)-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-$ または $-S(O_2)-NR_1-$ であり；

R_a および R_b の各々は独立して、H、ハロ、アルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル（このアルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルの任意のものは、 R_7 で必要に応じて（1 回もしくは複数回）置換され得る）、 $-(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_mOR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_mSR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_m-NR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)-(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$ 、または $-(CHR_{40})_m-S-S-R_{40}$ であるか；あるいは任意の 2 個の R_a および R_b は、これらが結合している炭素原子（単数もしくは複数）と一緒にあって、 R_7 で（1 回もしくは複数回）必要に応じて置換されたシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成するか；あるいは R_1 と、 R_a または R_b のうちのいずれか一方とは、これらが結合している原子と一緒にあって、 R_7 で（1 回もしくは複数回）必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

R_5 は、 R_7 、 $-(CR_aR_b)_m-(CR_aR_b)_m-R_7$ 、または $-(L_3-(CR_aR_b)_r-L_3-R_7)$ であり、ここで任意の 2 個の隣接する $-(CR_aR_b)_m$ 基または $(CR_aR_b)_r$ 基の炭素原子は一緒になって、二重結合 $-(C(R_a)=C(R_a)-)$ または三重結合 $(-C\equiv C-)$ を形成し得；

R_6 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル（これらの任意のものは、 R_7 で必要に応じて（1 回もしくは複数回）置換され得る）または $-(CR_aR_b)_m-L_2-(CR_aR_b)_m-R_7$ であり；

各 R_7 は独立して、 R_{10} ；シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択される環部分であって、このような環部分は、 R_{10} で必要に応じて（1 回もしくは複数回）置換されているものであるか；あるいは 1 個の炭素原子が 2 個の R_7 基を有する場合、このような 2 個の R_7 基は一緒になって、オキソまたはチオキソを形成するか、あるいは一緒になって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルから選択される環部分を形成し、ここでこのような環部分は、 R_{10} で必要に応じて 1 回または複数回置換されており；

各 R_{10} は独立して、H、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、 $-(CR_aR_b)_mOH$ 、 $-(CR_aR_b)_mOR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mCN$ 、 $-(CR_aR$

10

20

30

40

50

$b) {}_m\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{NR}_1\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{O}(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{NR}_1(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{C}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_1\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{NR}_1(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{NR}_1\text{C}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_1\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{SR}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{S}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_1\text{R}_8$ または $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{NR}_1\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$ であり；

各 R_8 は独立して、H、アルキル、アリール、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m-\text{L}_2-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m-\text{R}_1$ または $-(\text{L}_3-(\text{CR}_a\text{R}_b)_r-)_s-\text{L}_3-\text{R}_1$ であり；

L_2 は独立して、式 $\text{I}-\text{R}$ または $\text{I}-\text{S}$ の構造の近位端から遠位端に向かって、存在しないか、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_1-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_1-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_1)-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{N}(\text{R}_1)-$ であり；

各 L_3 は独立して、存在しないか、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{N}(\text{R}_1)-$ であり、

各 m は独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

各 n は独立して、0 または 1 または 2 であり；

p は、0、1、2 または 3 であり；

q は、0、1、2 または 3 であり；

各 r は独立して、2、3、または 4 であり；そして

各 s は独立して、1、2、3、または 4 である。

【0006】

特定の実施形態において、本発明の化合物を少なくとも 1 つの薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤、または賦形剤とともに含む薬学的組成物が提供される。

【0007】

特定の実施形態において、医薬の調製を含む本発明の化合物の使用方法が提供される。

【0008】

特定の実施形態において、本発明は、本発明の化合物と第二の医薬とを含有する、薬学的組み合わせ物を提供する。種々のこのような実施形態において、この第二の医薬は、グルカゴンレセプター、GIPレセプター、GLP-2レセプター、またはPTHレセプター、またはグルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) レセプターに対する、アゴニストまたはモジュレーターである。種々のこのような実施形態において、この第二の医薬は、エクセナチド、リラグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド (albiglutide)、もしくはリキシセナチドまたは他のインスリン調節ペプチドである。種々の実施形態において、この第二の医薬は、II型糖尿病の処置について医学的に必要である。種々の実施形態において、この第二の医薬は、ビッグアナイド、スルホニル尿素、メグリチニド、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、胆汁酸封鎖剤 (bile acid sequestrant)、および/またはドパミン-2アゴニストであり、そしてより特定の実施形態においては、メトホルミン (ビッグアナイド) もしくはシタグリプチン (DPP-IV阻害剤) である。

【0009】

特定の実施形態において、GLP-1レセプターの活性化、増強またはアゴニズムの方法が提供され、この方法は、このレセプターを、本発明の化合物、薬学的組成物または薬学的組み合わせ物と接触させる工程を包含する。

【0010】

特定の実施形態において、GLP-1レセプターの活性化、増強またはアゴニズムが医学的に必要である、被験体における異常状態の処置の方法が提供され、ここでこのような方法は、このような被験体に、本発明の化合物、薬学的組成物または薬学的組み合わせ物を投与する工程を包含する。種々のこのような実施形態において、GLP-1レセプターの選択的な活性化、増強またはアゴニズムが、医学的に必要である。種々のこのような実

10

20

30

40

50

施形態において、この異常状態は、I 型糖尿病、II 型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満症、食欲亢進、満腹感不足 (insufficient satiety)、または代謝異常を包含する。

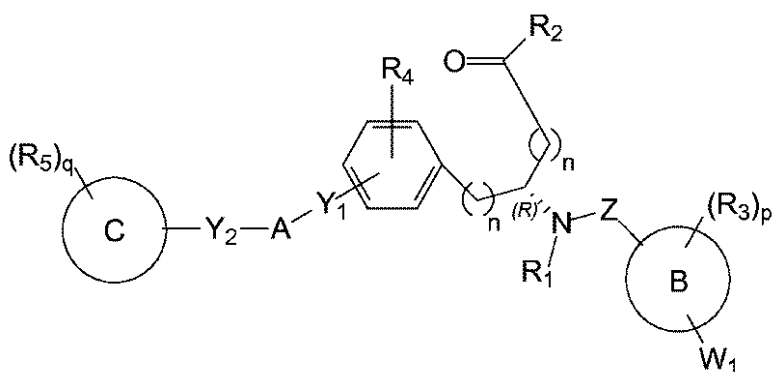
【0011】

特定の実施形態において、本発明は、本発明の化合物を含むある化合物の合成のための方法を提供する。他の特定の実施形態において、本発明は、このような合成方法と関連した特定の間体化合物を提供する。

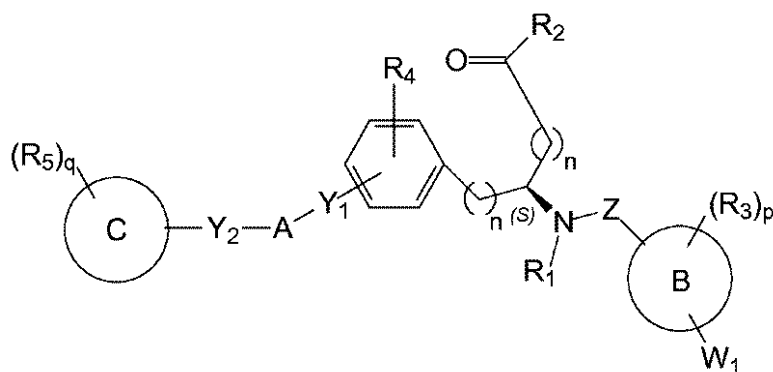
一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

式 I-R または I-S の構造を有する化合物あるいはその薬学的に受容可能な異性体、エナンチオマー、ラセミ体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物または溶媒和物：



I-R



I-S

であって、式 I-R および I-S において

A は、1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を有する 5 員、6 員または 7 員のヘテロシクリルであり、ここで各このようなヘテロ原子は独立して、O、N、および S から選択され、そしてこのようなヘテロシクリルの任意の環原子は、1 個または 1 個より多くの R4 で必要に応じて置換され得；

B は、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであり；

C は、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、そして C がアリールである場合、A と C とは一緒になって、A の該 5 員、6 員または 7 員のヘテロシクリルと、C の該アリールとの間に、縮合二環式環系を形成し得；

Y1 と Y2 との両方が存在しないか、または Y1 もしくは Y2 のうち的一方が -NH-

もしくは—O—であり、そして他方の Y_1 もしくは Y_2 が存在せず；

Z は、—C(O)—または—S(O)₂—であり；

各 R_1 は独立して、Hまたは $C_{1\sim4}$ アルキルであり；

R_2 は、—OH、—O— R_8 、—N(R_1)—SO₂— R_7 、—NR_{4,1} $R_{4,2}$ 、—N(R_1)—(CR_a R_b)_m—COOR₈、—N(R_1)—(CR_a R_b)_m—CO—N(R_1)($R_{4,0}$)、—N(R_1)—(CR_a R_b)_m—N(R_1)C(O)O(R_8)、—N(R_1)—(CR_a R_b)_m—N(R_1)($R_{4,0}$)、—N(R_1)—(CR_a R_b)_m—CO—N(R_1)—ヘテロシクリル、または—N(R_1)—(CR_a R_b)_m—ヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルは、 R_7 で必要に応じて(1回もしくは複数回)置換され得；

R_3 および R_4 の各々は独立して、H、ハロ、アルキル、 $R_{3,1}$ で(1回もしくは複数回)置換されたアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ハロアルコキシ、ペルハロアルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、—OH、—OR₇、—CN、—NO₂、—NR₁ R_7 、—C(O) R_7 、—C(O)NR₁ R_7 、—NR₁C(O) R_7 、—SR₇、—S(O) R_7 、—S(O)₂ R_7 、—OS(O)₂ R_7 、—S(O)₂NR₁ R_7 、—NR₁S(O)₂ R_7 、—(CR_a R_b)_mNR₁ R_7 、—(CR_a R_b)_mO(CR_a R_b)_m R_7 、—(CR_a R_b)_mNR₁(CR_a R_b)_m R_7 または—(CR_a R_b)_mNR₁(CR_a R_b)_mCOOR₈であるか；あるいは同じ炭素原子上の任意の2個の R_3 基または R_4 基は一緒になって、オキソを形成し；

各 $R_{3,1}$ は独立して、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；

各 $R_{4,0}$ は独立して、H、 R_7 、 R_7 で必要に応じて(1回もしくは複数回)置換され得るアルキルであるか、または $R_{4,0}$ と R_1 とは、これらが結合しているN原子と一緒にあって、 R_7 で必要に応じて(1回もしくは複数回)置換され得る3員～7員のヘテロシクリルを形成し；

$R_{4,1}$ および $R_{4,2}$ の各々は独立して、 $R_{4,0}$ 、—(CHR_{4,0})_n—C(O)O— $R_{4,0}$ 、—(CHR_{4,0})_n—C(O)— $R_{4,0}$ 、—(CH₂)_n—N(R_1)(R_7)、アリールまたはヘテロアリールであり、該アリールまたはヘテロアリールの任意のものは、 R_7 で必要に応じて(1回もしくは複数回)置換され得るか；あるいは任意の2個の $R_{4,1}$ および $R_{4,2}$ は、これらが結合しているN原子と一緒にあって、 R_7 で必要に応じて(1回もしくは複数回)置換され得る3員～7員のヘテロシクリルを形成し；

W_1 は存在しないか、または—L₁—(CR_a R_b)_m—L₁— R_6 であり；

各 L_1 は独立して、式I—RまたはI—Sの構造の近位端から遠位端に向かって、存在しないか、—C(O)O—、—S(O₂)—、—S(O)—、—S—、—N(R_1)—C(O)—N(R_1)—、—(R_1)—C(O)—O—、—C(O)—または—S(O₂)—NR₁—であり；

R_a および R_b の各々は独立して、H、ハロ、アルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル(該アルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルの任意のものは、 R_7 で必要に応じて(1回もしくは複数回)置換され得る)、—(CHR_{4,0})_mC(O)OR_{4,0}、—(CHR_{4,0})_mOR_{4,0}、—(CHR_{4,0})_mSR_{4,0}、—(CHR_{4,0})_mNR_{4,1} $R_{4,2}$ 、—(CHR_{4,0})_mC(O)NR_{4,1} $R_{4,2}$ 、—(CHR_{4,0})_mC(O)N(R_1)(CHR_{4,0})_m—NR_{4,1} $R_{4,2}$ 、—(CHR_{4,0})_mC(O)—N(R_1)(CHR_{4,0})_mC(O)NR_{4,1} $R_{4,2}$ 、—(CHR_{4,0})_mC(O)N(R_1)—(CHR_{4,0})_mC(O)OR_{4,0}、または—(CHR_{4,0})_m—S—S— $R_{4,0}$ であるか；あるいは任意の2個の R_a および R_b は、これらが結合している炭素原子(単数もしくは複数)と一緒にあって、 R_7 で(1回もしくは複数回)必要に応じて置換されたシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成するか；あるいは R_1 と、 R_a または R_b のうちのいずれか一方とは、これらが結合している原子(単数もしくは複数)と一緒にあって、 R_7 で(1回もしくは複数回)必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

10

20

30

40

50

R_5 は、 R_7 、 $-(CR_aR_b)_m-L_2-(CR_aR_b)_m-R_7$ 、または $-(L_3-(CR_aR_b)_r-)_s-L_3-R_7$ であり、ここで任意の2個の隣接する $-(CR_aR_b)_m$ 基または $-(CR_aR_b)_r$ 基の炭素原子は一緒になって、二重結合 $-(C(R_a)=C(R_a)-)$ または三重結合 $-(C\equiv C-)$ を形成し得；

R_6 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキルであり、これらの任意のものは、 R_7 で必要に応じて（1回もしくは複数回）置換され得るか、または R_6 は、 $-(CR_aR_b)_m-L_2-(CR_aR_b)_m-R_7$ であり；

各 R_7 は独立して、 R_{10} ；シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択される環部分であって、このような環部分が、 R_{10} で必要に応じて1回または複数回置換されているものであるか；あるいは1個の炭素原子が2個の R_7 基を有する場合、このような2個の R_7 基は、一緒になってオキソもしくはチオキソを形成するか、または一緒になって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルから選択される環部分を形成し、このような環部分は、 R_{10} で必要に応じて1回もしくは複数回置換されており；

各 R_{10} は独立して、H、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、 $-(CR_aR_b)_mOH$ 、 $-(CR_aR_b)_mOR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mCN$ 、 $-(CR_aR_b)_mNH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)OR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)NR_1R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mC(O)OR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1C(O)R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)NR_1S(O)_2R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mSR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mS(O)R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mS(O)_2R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mS(O)_2NR_1R_8$ または $-(CR_aR_b)_mNR_1S(O)_2R_8$ であり；

各 R_8 は独立して、H、アルキル、アリール、 $-(CR_aR_b)_m-L_2-(CR_aR_b)_m-R_1$ または $-(L_3-(CR_aR_b)_r-)_s-L_3-R_1$ であり；

L_2 は独立して、式I-RまたはI-Sの構造の近位端から遠位端に向かって、存在しないか、 $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR_1-$ 、 $-C(O)NR_1-$ 、 $-N(R_1)-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-N(R_1)-$ であり；

各 L_3 は独立して、存在しないか、 $-O-$ 、または $-N(R_1)-$ であり、

各 m は独立して、0、1、2、3、4、5または6であり；

各 n は独立して、0または1または2であり；

p は、0、1、2または3であり；

q は、0、1、2または3であり；

各 r は独立して、2、3、または4であり；そして

各 s は独立して、1、2、3、または4である、

化合物あるいはその薬学的に受容可能な異性体、エナンチオマー、ラセミ体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物または溶媒和物。

(項目2)

以下の構造：

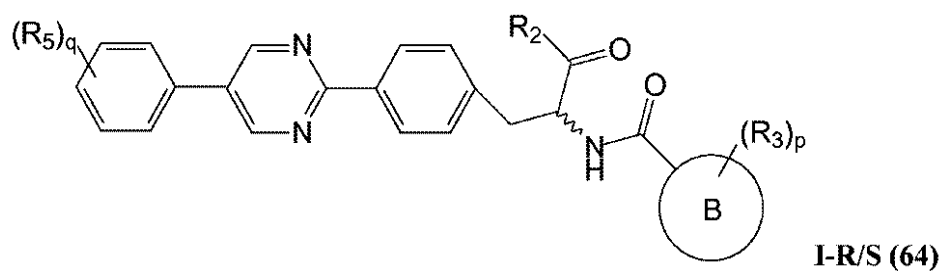
10

20

30

40

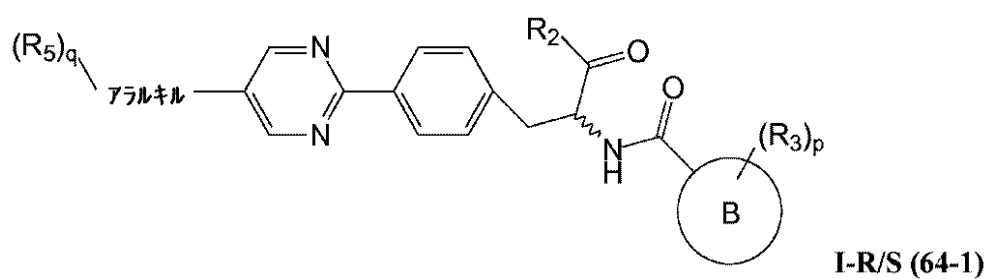
【化 3 1 2】



10

を有する、項目 1 に記載の化合物。(項目 3)以下の構造：

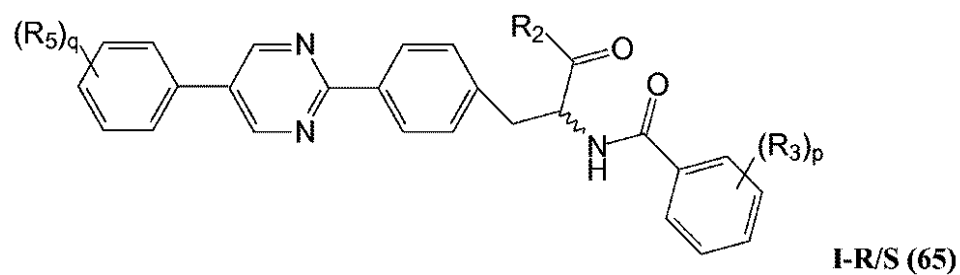
【化 3 1 3】



20

を有する、項目 1 に記載の化合物。(項目 4)B がフェニルであり、以下の構造：

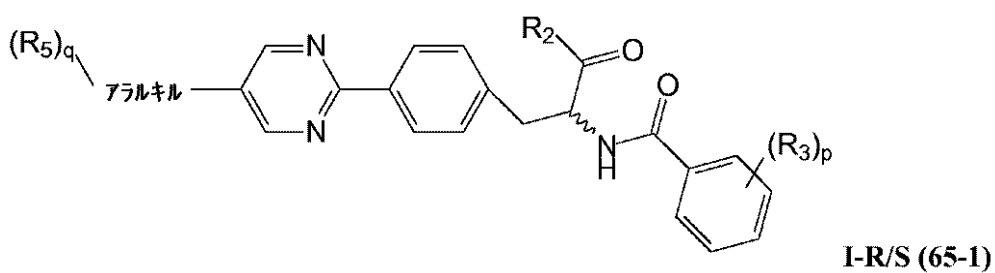
【化 3 1 4】



30

を有する、項目 2 に記載の化合物。(項目 5)B がフェニルであり、以下の構造：

【化 3 1 5】



40

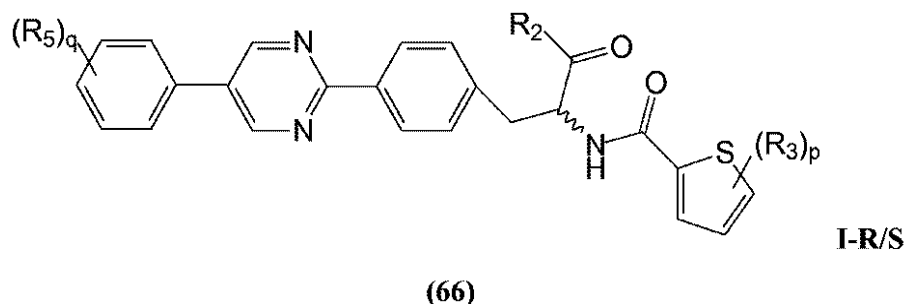
を有する、項目 3 に記載の化合物。

50

(項目 6)

B がチオフェニルであり、以下の構造：

【化 3 1 6】



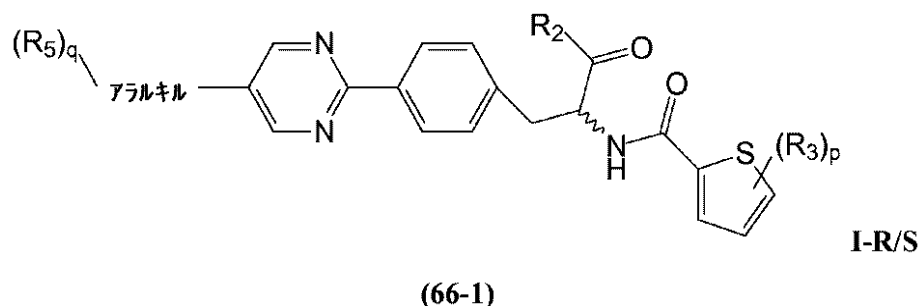
10

を有する、項目 2 に記載の化合物。

(項目 7)

B がチオフェニルであり、以下の構造：

【化 3 1 7】



20

を有する、項目 3 に記載の化合物。

(項目 8)

p は 1 であり、そして R₃ はアルキルである、項目 2 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

p は 1 であり、そして R₃ は tert-ブチルである、項目 2 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 10)

q は 1 であり、そして R₅ はアルコキシである、項目 2 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 11)

q は 1 であり、そして R₅ は C₄ ～ 8 アルコキシである、項目 2 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 12)

q は 1 であり、そして R₅ は C₇ アルコキシである、項目 2 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 13)

R₂ は -N(R₁)(CR_aR_b)_mCOOR₈ である、項目 2 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 14)

アラルキルは、ベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンである、項目 3、5 または 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 15)

アラルキルはフェニルエチレンである、項目 3、5 または 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

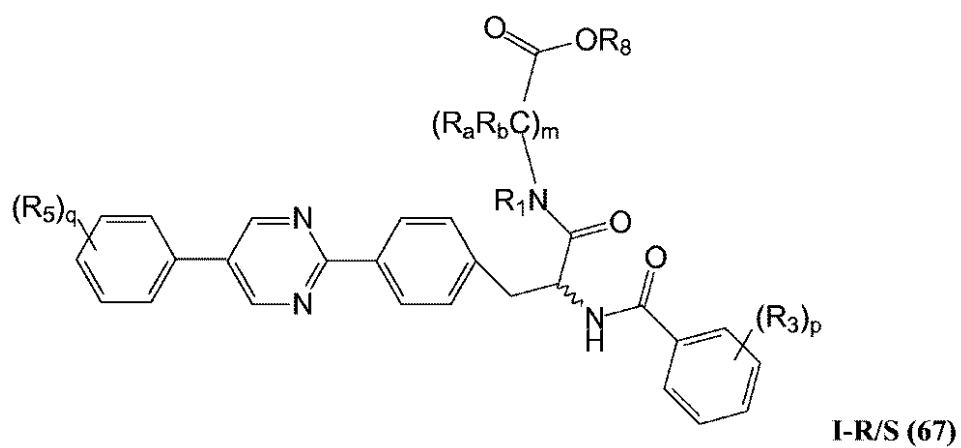
40

50

(項目 1 6)

以下の構造：

【化 3 1 8】

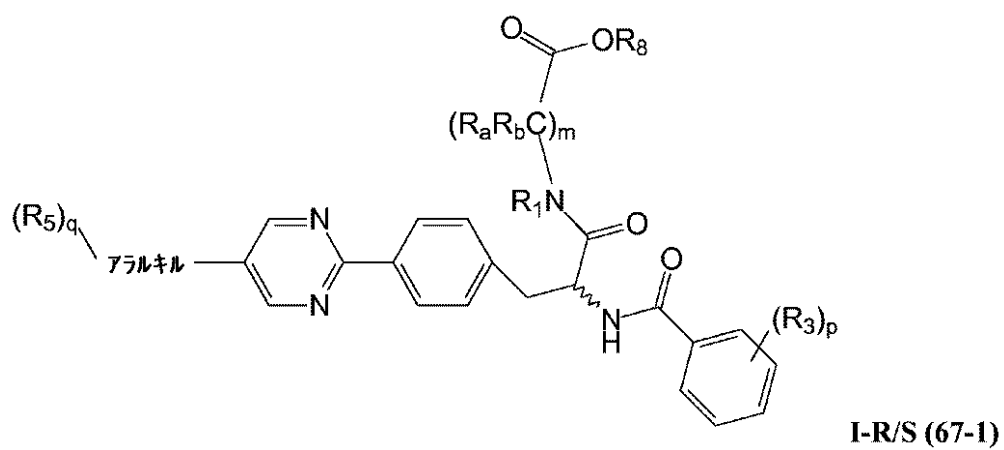


を有する、項目 4 に記載の化合物。

(項目 1 7)

以下の構造：

【化 3 1 9】

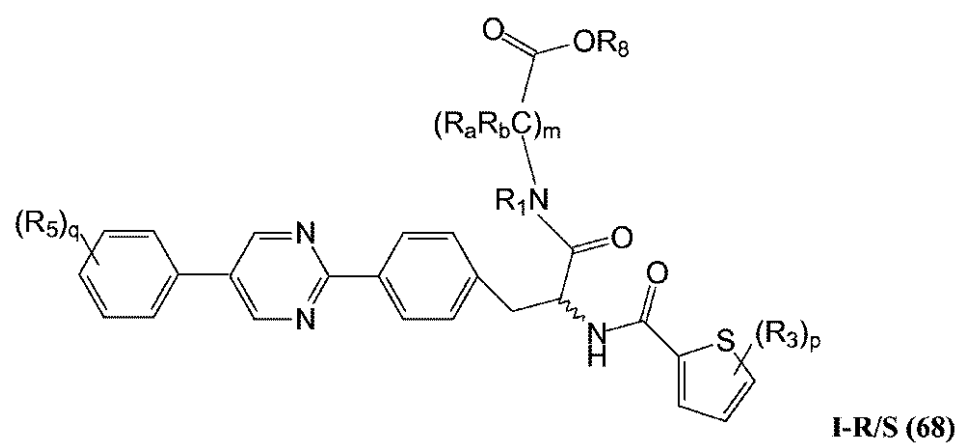


を有する、項目 5 に記載の化合物。

(項目 1 8)

以下の構造：

【化 3 2 0】

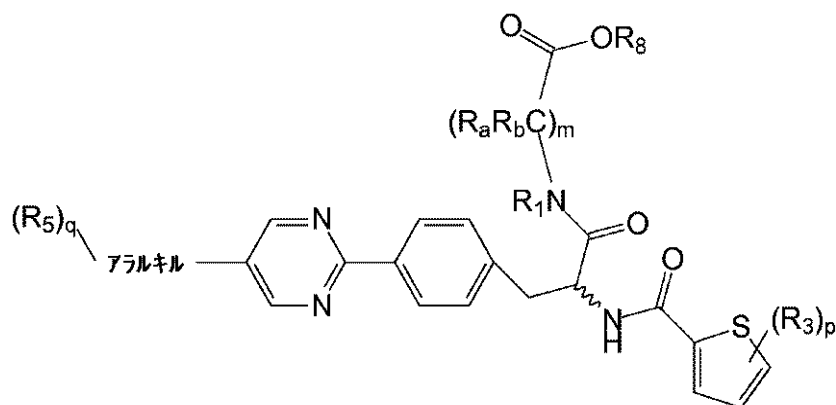


を有する、項目 6 に記載の化合物。

(項目 1 9)

以下の構造：

【化 3 2 1】



I-R/S (68-1)

10

を有する、項目 7 に記載の化合物。

(項目 2 0)

R₁ は水素である、項目 1 6 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 2 1)

R₈ は水素である、項目 1 6 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 2)

m は 2 であり、R₁ は水素であり、R_a および R_b の各存在は水素であり、そして R₈ は水素である、項目 1 6 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 3)

ラルキルは、ベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンである、項目 1 7 または 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 4)

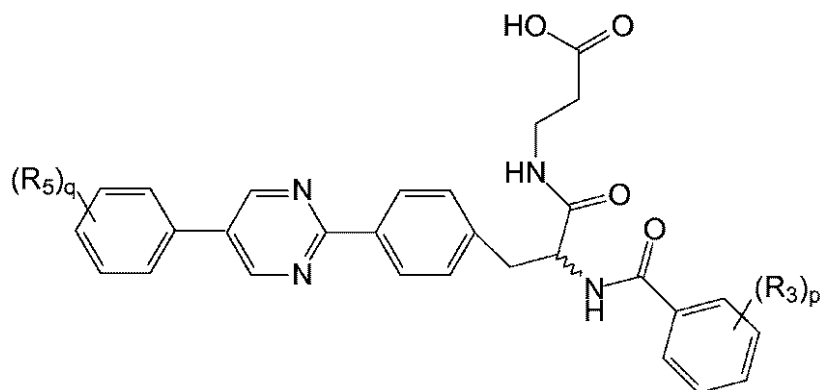
ラルキルはフェニルエチレンである、項目 1 7 または 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 2 5)

以下の構造：

【化 3 2 2】



I-R/S (69)

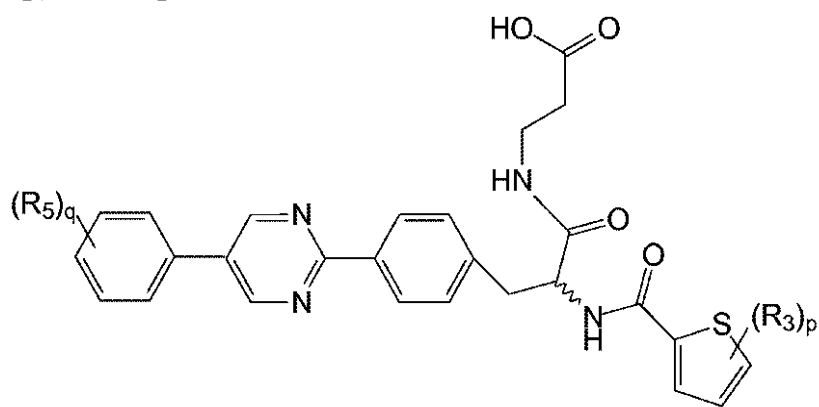
40

を有する、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 2 6)

以下の構造：

【化 3 2 3】



I-R/S (70)

10

を有する、項目 1 8 に記載の化合物。

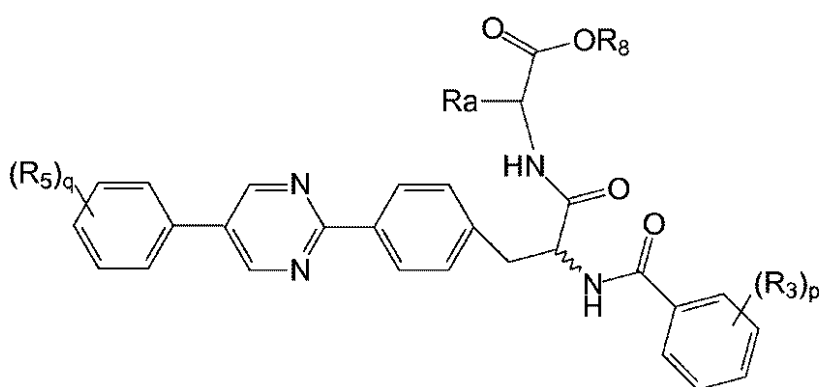
(項目 2 7)

m は 1 であり、そして R_1 、 R_b および R_8 は水素である、項目 1 6 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 8)

以下の構造：

【化 3 2 4】



I-R/S (71)

20

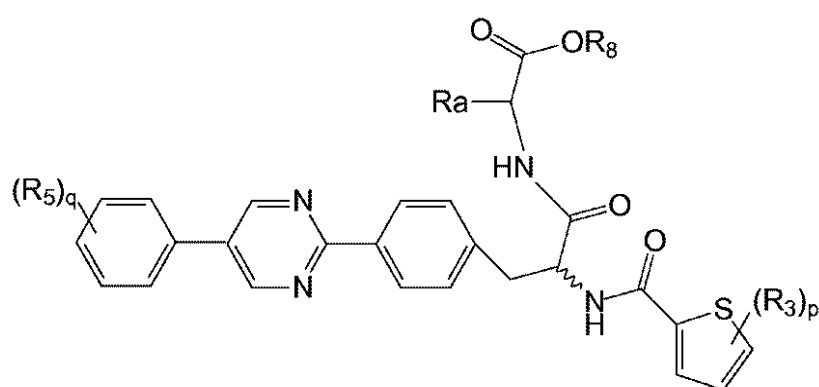
30

を有する、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 2 9)

以下の構造：

【化 3 2 5】



I-R/S (72)

40

を有する、項目 1 8 に記載の化合物。

(項目 3 0)

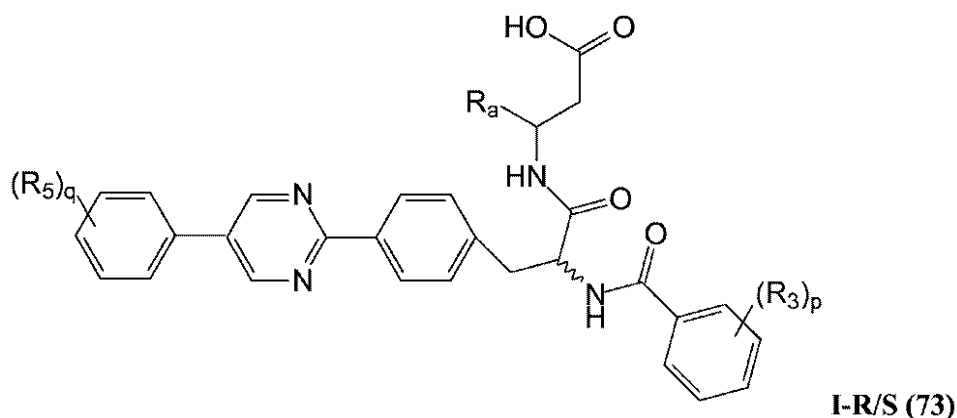
50

mは2であり、1個のR_aは水素であり、R_bの各存在は水素であり、そしてR₈は水素であり、そしてR₁、R_bおよびR₈は水素である、項目16～19のいずれか1項に記載の化合物。

(項目31)

以下の構造：

【化326】



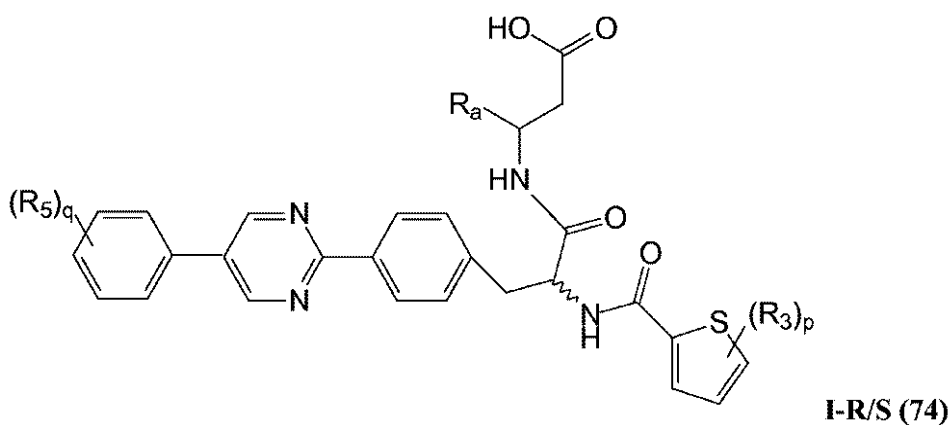
10

を有する、項目30に記載の化合物。

(項目32)

以下の構造：

【化327】



20

30

を有する、項目30に記載の化合物。

(項目33)

R_aは、R₇で必要に応じて置換されたアルキルである、項目27～32のいずれか1項に記載の化合物。

(項目34)

アルキルは、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、sec-ブチルおよびtert-ブチルから選択される直鎖または分枝鎖のアルキルである、項目33に記載の化合物。

40

(項目35)

アルキルは、イソプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルから選択されるシクロアルキルである、項目33に記載の化合物。

(項目36)

R_aは、R₇で必要に応じて置換されたヘテロシクリル、またはR₇で必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキルである、項目27～32のいずれか1項に記載の化合物。

。

(項目37)

50

R_a は、 R_7 で必要に応じて置換されたアリール、または R_7 で必要に応じて置換されたアラルキルである、項目 27～32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 38)

R_a は $-(CHR_{40})_m C(O)OR_{40}$ である、項目 27～32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 39)

R_a は $-(CHR_{40})_m OR_{40}$ である、項目 27～32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 40)

R_a は $-(CHR_{40})_m SR_{40}$ である、項目 27～32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 41)

R_a は $-(CHR_{40})_m NR_{41}R_{42}$ である、項目 27～32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 42)

R_a は $-(CHR_{40})_m C(O)NR_{41}R_{42}$ である、項目 27～32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 43)

R_a は $-(CHR_{40})_m C(O)N(R_1)(CHR_{40})_m - NR_{41}R_{42}$ である、項目 27～32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 44)

R_a は $-(CHR_{40})_m C(O)N(R_1)(CHR_{40})_m - C(O)NR_{41}R_{42}$ である、項目 27～32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 45)

R_a は $-(CHR_{40})_m C(O)N(R_1)(CHR_{40})_m - C(O)OR_{40}$ である、項目 27～32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 46)

R_a は $-(CHR_{40})_m - S - S - R_{40}$ である、項目 27～32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

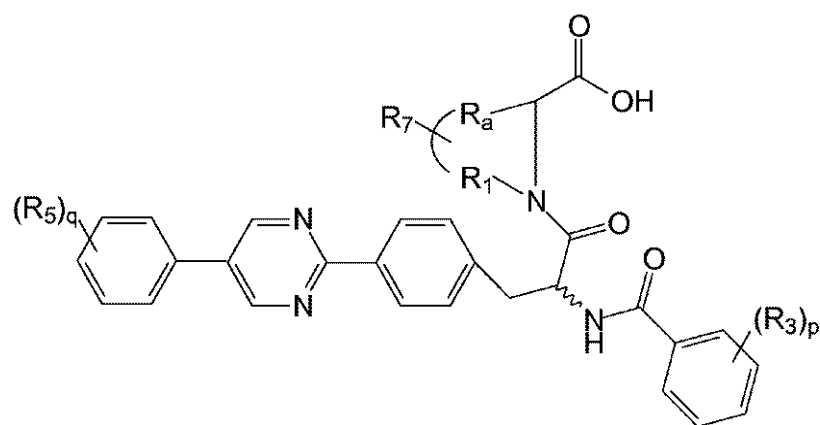
(項目 47)

m は 1 であり、 R_b は水素であり、そして R_1 および R_a は、これらが結合している原子と一緒に、 R_7 で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成する、項目 16～17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 48)

以下の構造：

【化 328】



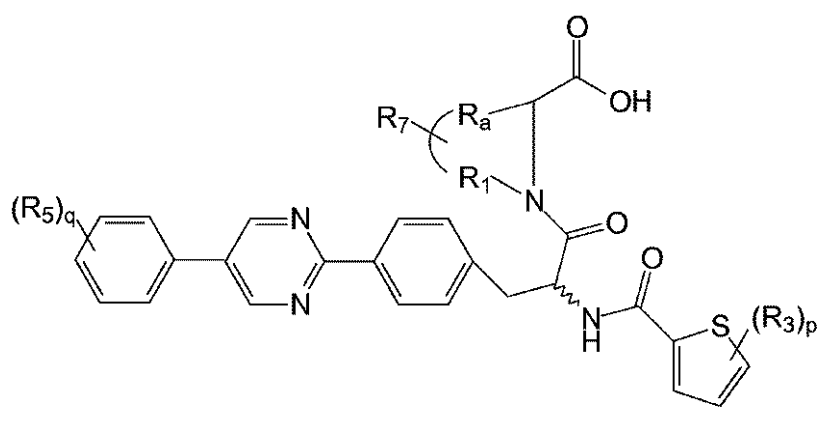
I-R/S (75)

を有する、項目 47 に記載の化合物。

(項目 4 9)

以下の構造：

【化 3 2 9】



I-R/S (76)

10

を有する、項目 4 7 に記載の化合物。

(項目 5 0)

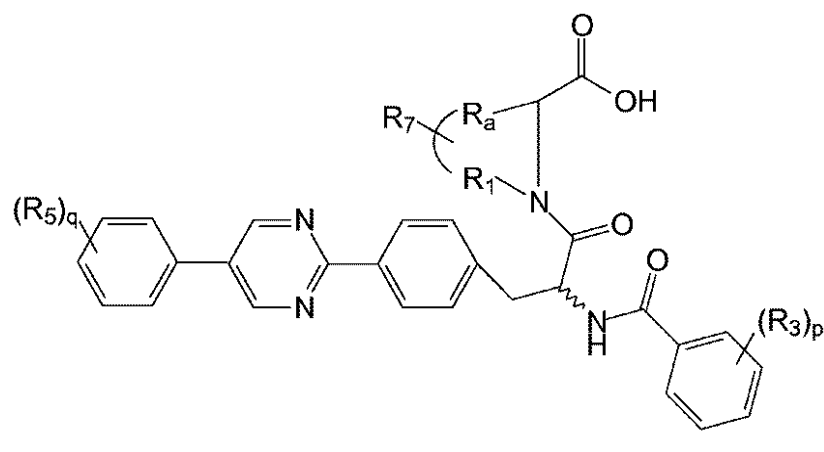
m は2であり、2番目の $(C R_a R_b)$ 基の R_b は水素であり、そして R_1 および 2番目の $(C R_a R_b)$ 基の R_a は、これらが結合している原子と一緒にあって、 R_7 で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成する、項目 1 6 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 5 1)

以下の構造：

【化 3 3 0】



I-R/S (77)

30

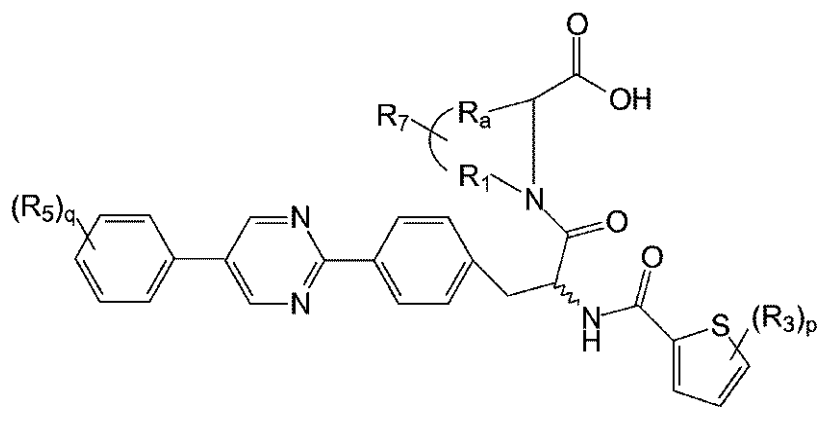
を有する、項目 5 0 に記載の化合物。

(項目 5 2)

以下の構造：

40

【化 3 3 1】



I-R/S (78)

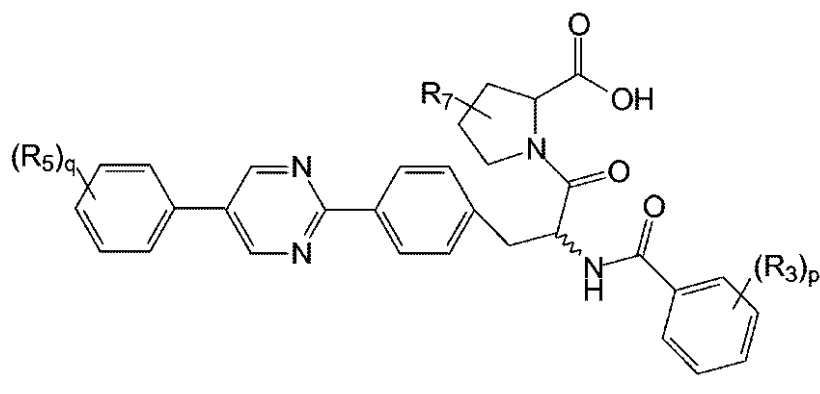
10

を有する、項目 5 0 に記載の化合物。

(項目 5 3)

以下の構造：

【化 3 3 2】



I-R/S (79)

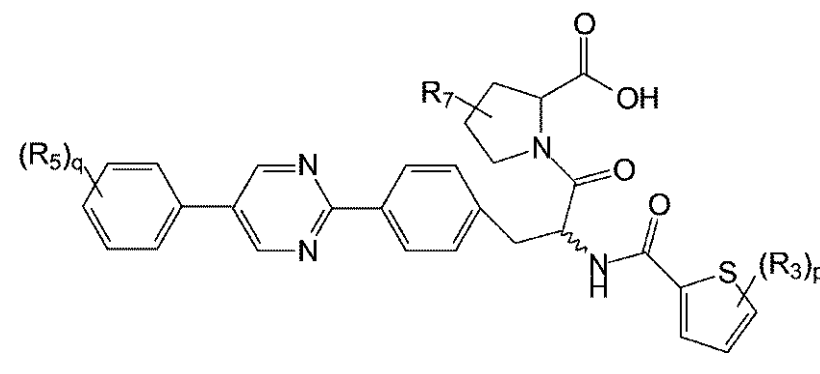
20

を有する、項目 4 7 に記載の化合物。

(項目 5 4)

以下の構造：

【化 3 3 3】



I-R/S (80)

30

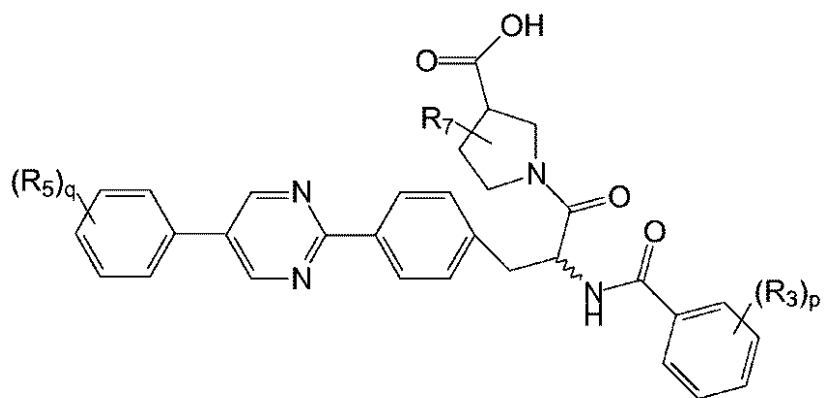
40

を有する、項目 4 7 に記載の化合物。

(項目 5 5)

以下の構造：

【化 3 3 4】



I-R/S (81)

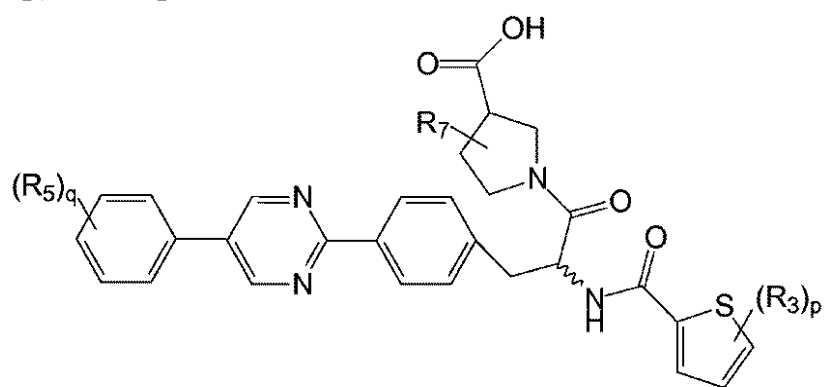
10

を有する、項目 5 0 に記載の化合物。

(項目 5 6)

以下の構造：

【化 3 3 5】



I-R/S (82)

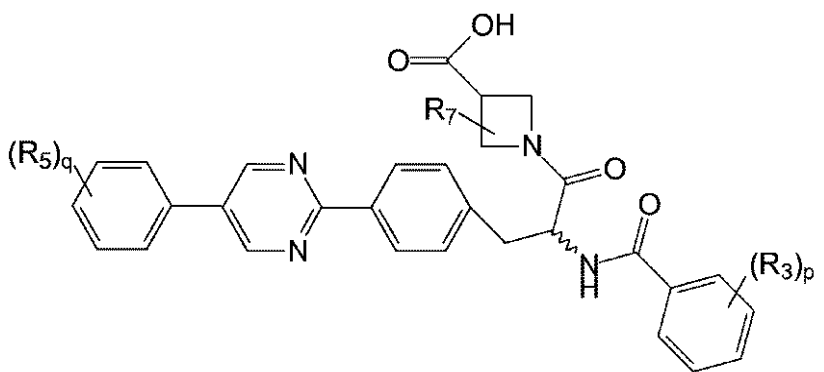
20

を有する、項目 5 0 に記載の化合物。

(項目 5 7)

以下の構造：

【化 3 3 6】



I-R/S (83)

30

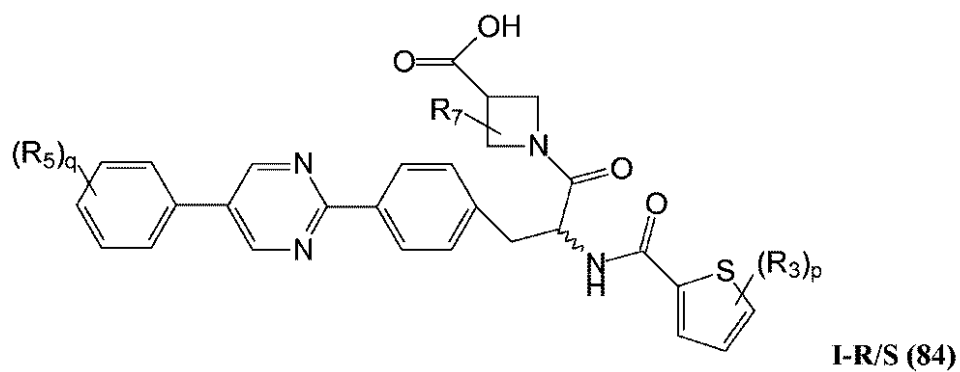
40

を有する、項目 5 0 に記載の化合物。

(項目 5 8)

以下の構造：

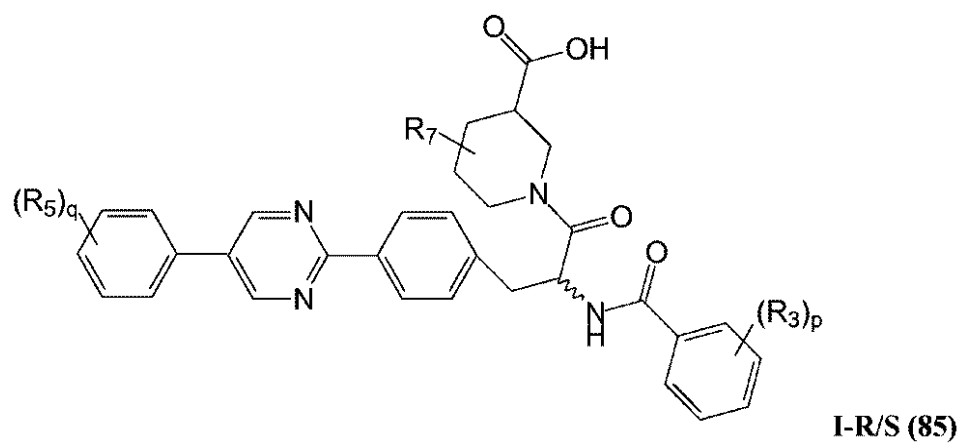
【化 3 3 7】



10

を有する、項目 5 0 に記載の化合物。(項目 5 9)以下の構造：

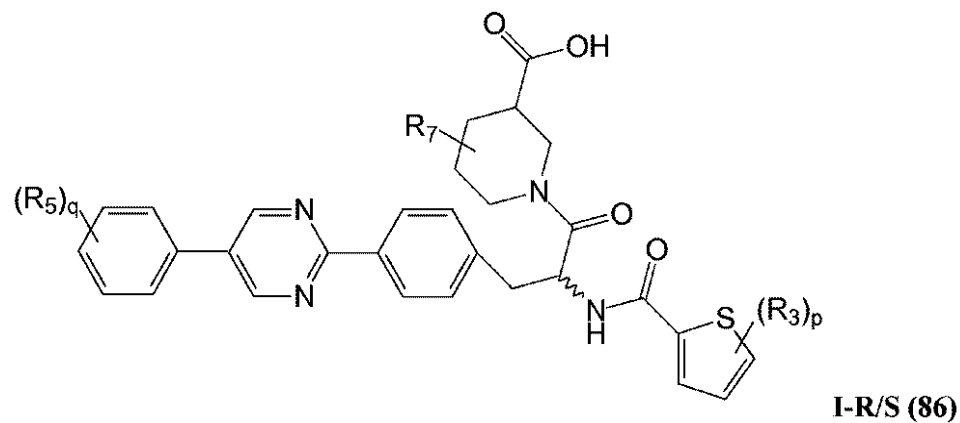
【化 3 3 8】



20

を有する、項目 5 0 に記載の化合物。(項目 6 0)以下の構造：

【化 3 3 9】



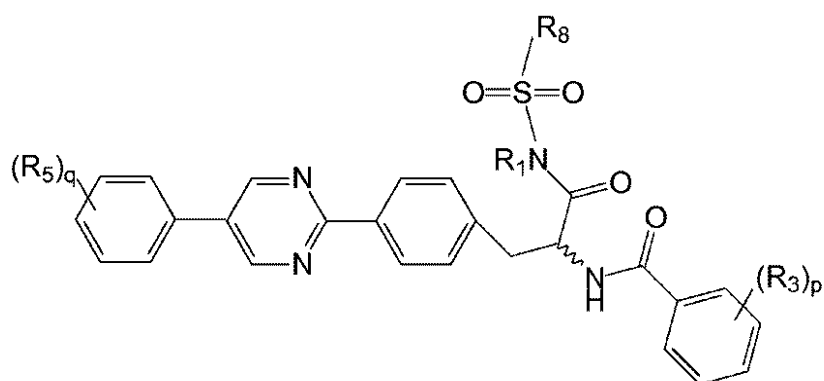
30

40

を有する、項目 5 0 に記載の化合物。(項目 6 1) R_2 は $-N(R_1)-SO_2-R_8$ である、項目 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。(項目 6 2)

50

以下の構造：
【化 3 4 0】



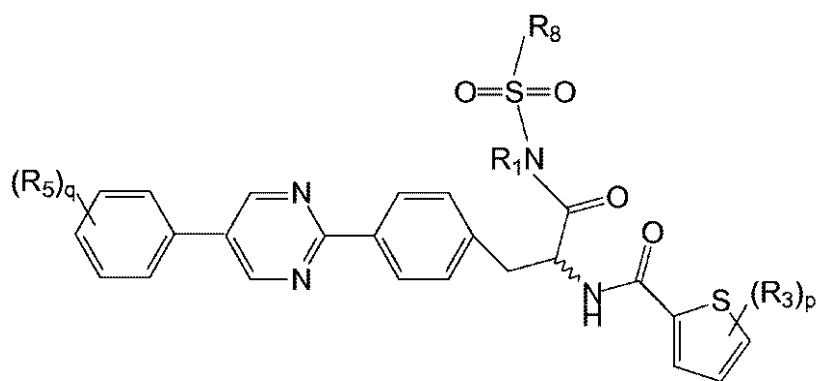
I-R/S (87)

10

を有する、項目 6 1 に記載の化合物。

(項目 6 3)

以下の構造：
【化 3 4 1】



I-R/S (88)

20

30

を有する、項目 6 1 に記載の化合物。

(項目 6 4)

R₁ は水素である、項目 6 2 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 5)

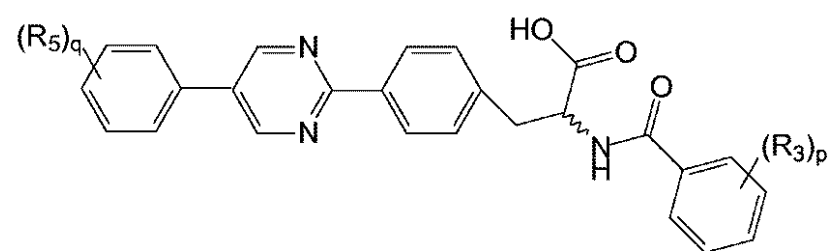
R₁ は水素であり、そして R₈ は、R₇ で必要に応じて置換されたアルキルである、項目 6 2 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 6)

R₂ は -OH である、項目 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 7)

以下の構造：
【化 3 4 2】



I-R/S (89)

40

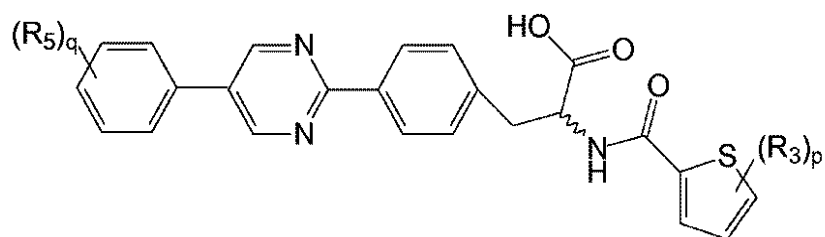
50

を有する、項目 6 6 に記載の化合物。

(項目 6 8)

以下の構造：

【化 3 4 3】



I-R/S (90)

10

を有する、項目 6 6 に記載の化合物。

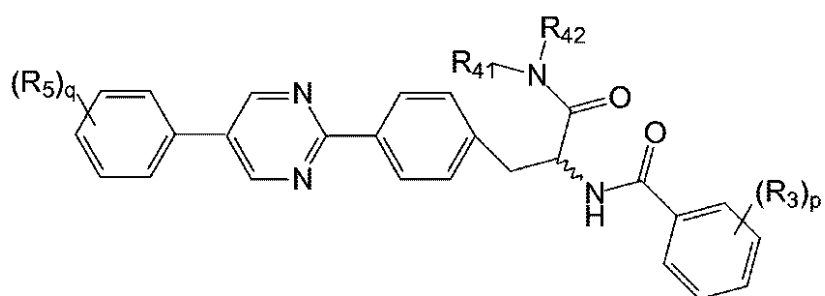
(項目 6 9)

R_2 は $-N(R_1)(R_{42})$ である、項目 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 0)

以下の構造：

【化 3 4 4】



I-R/S (91)

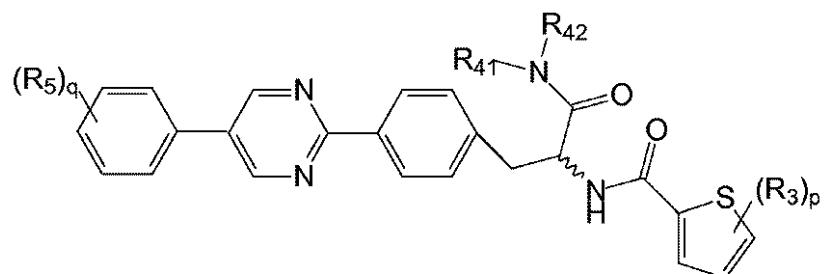
20

を有する、項目 6 9 に記載の化合物。

(項目 7 1)

以下の構造：

【化 3 4 5】



I-R/S (92)

30

40

を有する、項目 6 9 に記載の化合物。

(項目 7 2)

R_{41} および R_{42} は独立して、 R_{40} 、 $-(CHR_{40})_n-C(O)OR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_n-C(O)R_{40}$ 、 $-(CH_2)_n-N(R_1)(R_7)$ 、 R_7 で必要に応じて置換されたアリール、または R_7 で必要に応じて置換されたヘテロアリールである、項目 7 0 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 3)

R_{41} は水素であり、そして R_{42} は、 R_7 で必要に応じて置換されたアルキルである、項目 7 0 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 4)

50

R_{41} は水素であり、そして R_{42} は $-(CHR_{40})_n C(O)OR_{40}$ である、項目 70～71 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 75)

R_{41} は水素であり、そして R_{42} は $-(CHR_{40})_n C(O)R_{40}$ である、項目 70～71 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 76)

R_{41} は水素であり、そして R_{42} は $-(CH_2)_n N(R_1)(R_7)$ である、項目 70～71 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 77)

R_{41} は水素であり、そして R_{42} は、 R_7 で必要に応じて置換されたアリールである、項目 70～71 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 78)

R_{41} は水素であり、そして R_{42} は、 R_7 で必要に応じて置換されたヘテロアリールである、項目 70～71 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 79)

R_{41} と R_{42} とは、これらが結合している N 原子と一緒にあって、 R_7 で必要に応じて置換された 3 員～7 員のヘテロシクリルを形成する、項目 70～71 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 80)

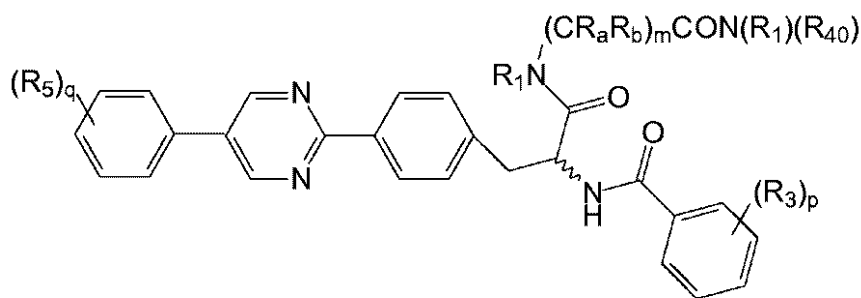
R_2 は $-N(R_1)(CR_aR_b)_m CON(R_1)(R_{40})$ である、項目 2～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 81)

構造：

【化 346】



30

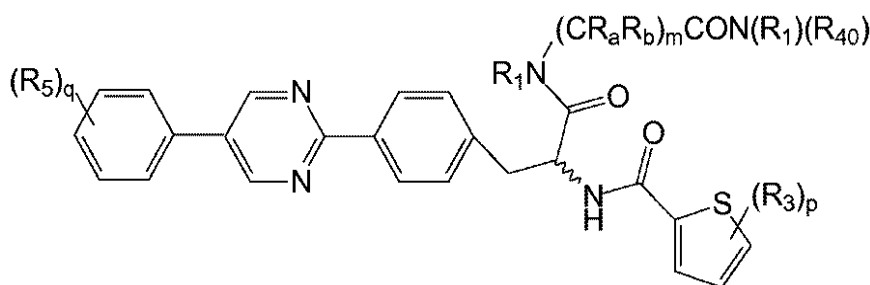
I-R/S (93)

を有する、項目 80 に記載の化合物。

(項目 82)

構造：

【化 347】



40

I-R/S (94)

を有する、項目 80 に記載の化合物。

(項目 83)

m は 1 であり、 R_b は水素であり、そして R_1 および R_a は、これらが結合している原

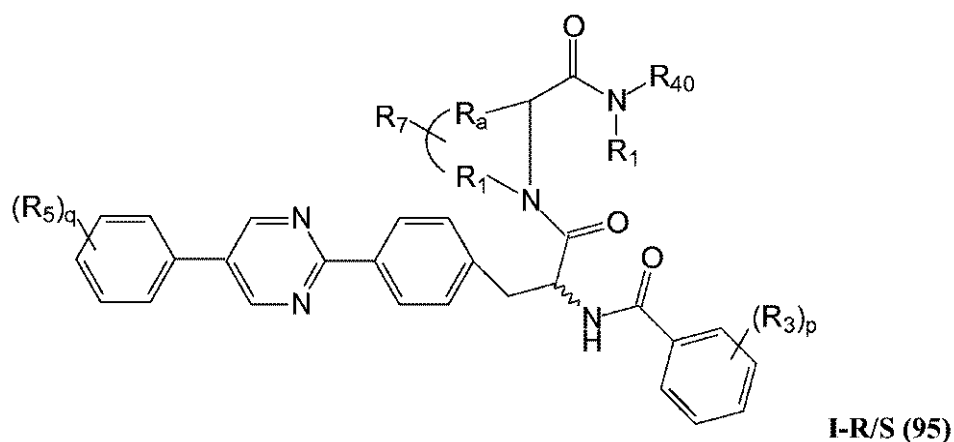
50

子と一緒にあって、 R_7 で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成する、項目 8 1 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 4)

以下の構造：

【化 3 4 8】

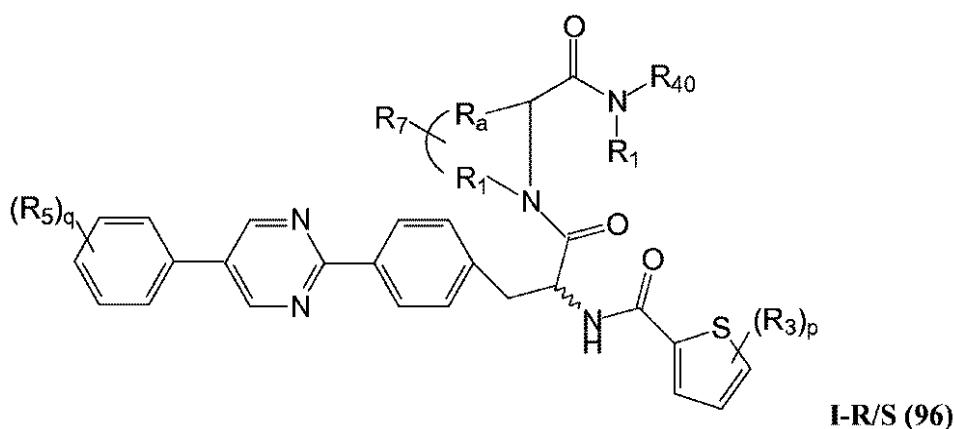


を有する、項目 8 3 に記載の化合物。

(項目 8 5)

以下の構造：

【化 3 4 9】



を有する、項目 8 3 に記載の化合物。

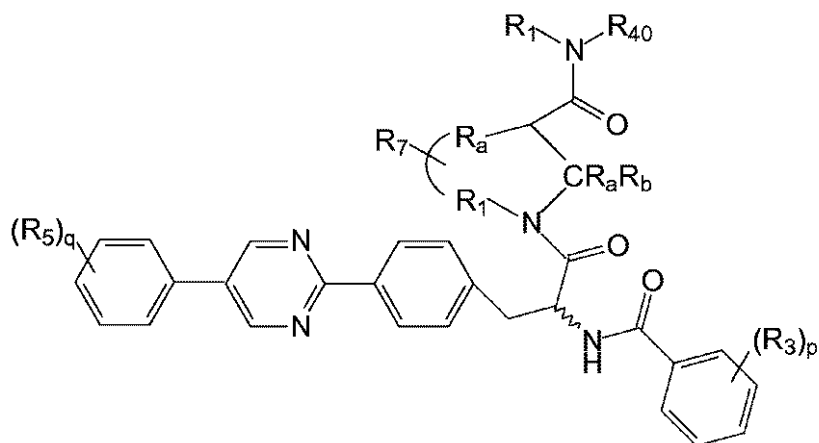
(項目 8 6)

m は2であり、2番目の (CR_aR_b) 基の R_b は水素であり、そして R_1 および 2番目の (CR_aR_b) 基の R_a は、これらが結合している原子と一緒にあって、 R_7 で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成する、項目 8 1 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 7)

以下の構造：

【化 3 5 0】



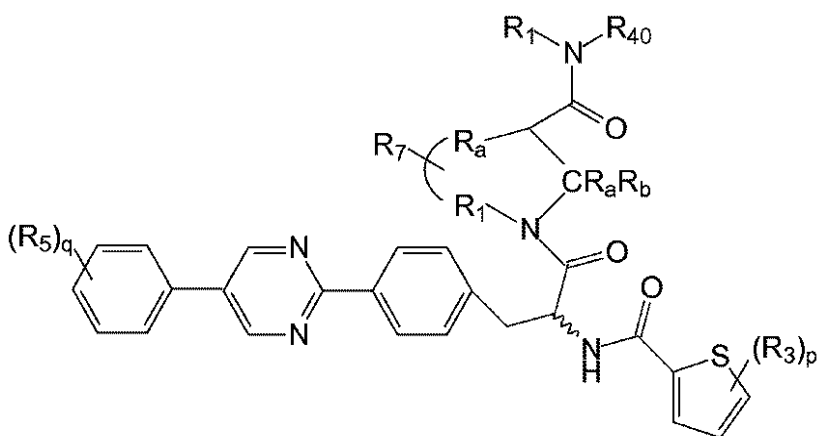
I-R/S (97)

を有する、項目 8 6 に記載の化合物。

(項目 8 8)

以下の構造：

【化 3 5 1】



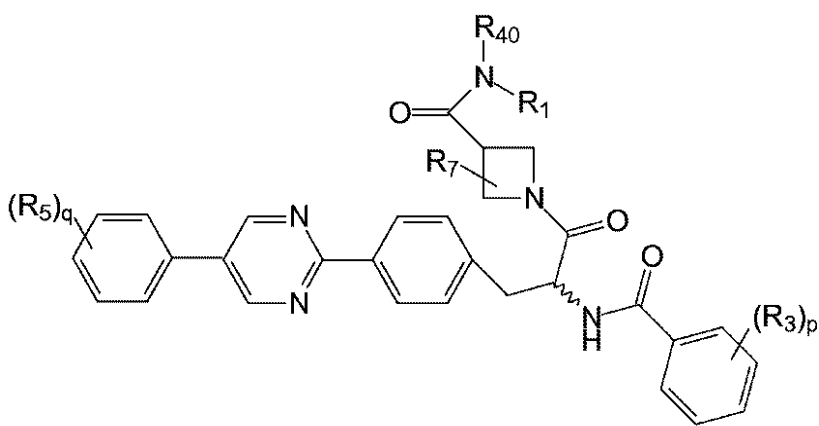
I-R/S (98)

を有する、項目 8 6 に記載の化合物。

(項目 8 9)

以下の構造：

【化 3 5 2】



I-R/S (99)

を有する、項目 8 7 に記載の化合物。

10

20

30

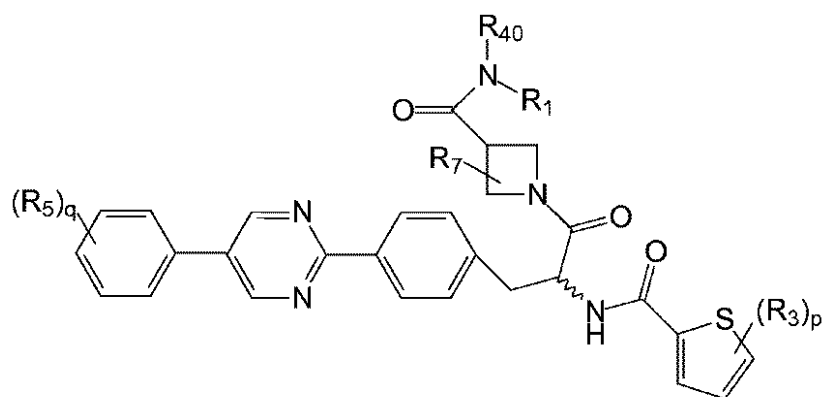
40

50

(項目 9 0)

以下の構造：

【化 3 5 3】



I-R/S (100)

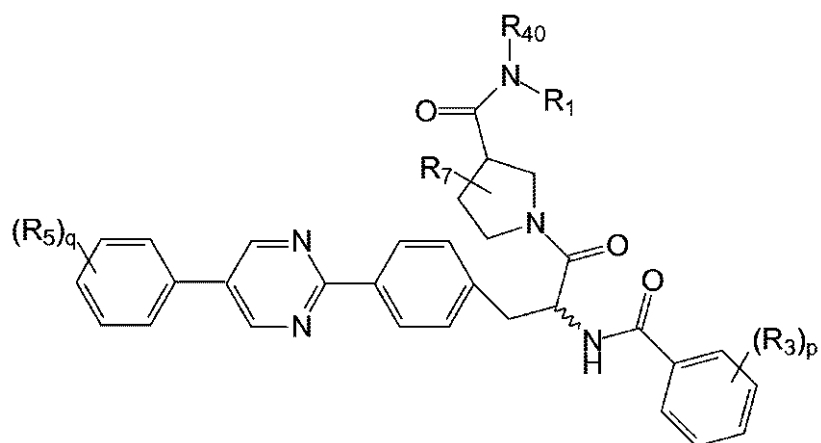
10

を有する、項目 8 7 に記載の化合物。

(項目 9 1)

以下の構造：

【化 3 5 4】



I-R/S (101)

20

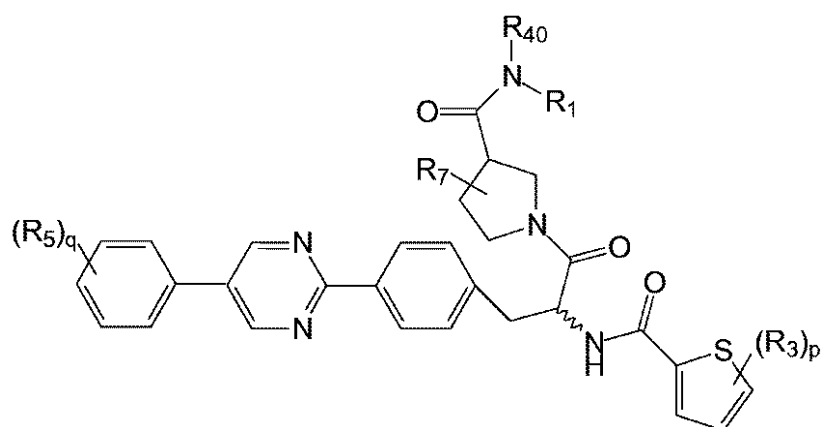
30

を有する、項目 8 7 に記載の化合物。

(項目 9 2)

以下の構造：

【化 3 5 5】



I-R/S (102)

40

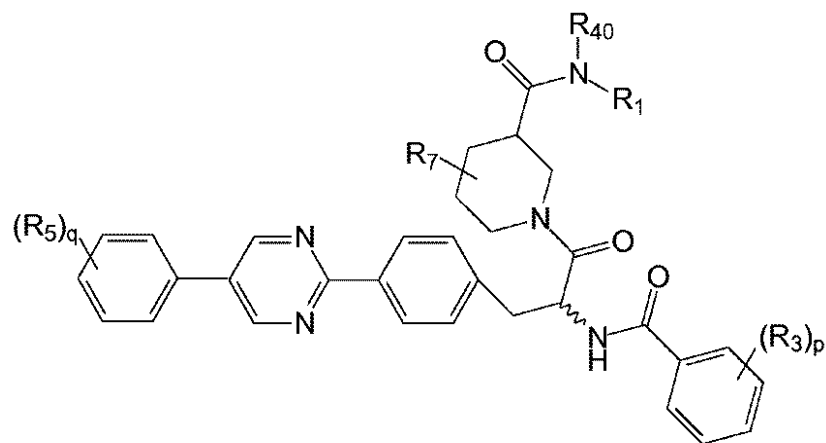
50

を有する、項目 9 9 に記載の化合物。

(項目 9 3)

以下の構造：

【化 3 5 6】



I-R/S (103)

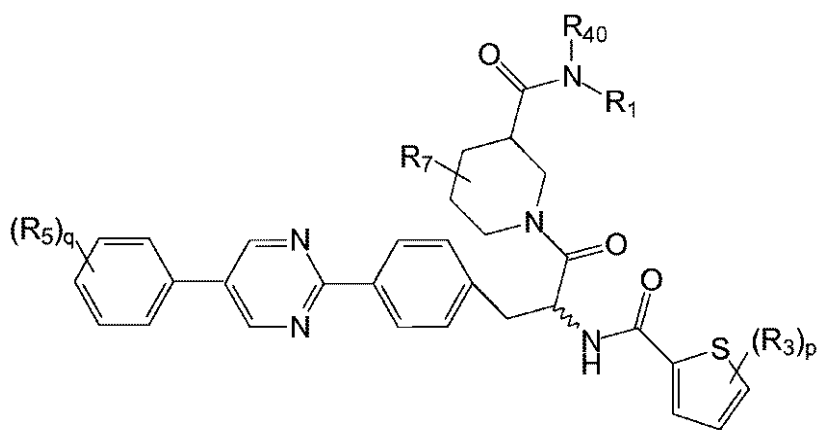
10

を有する、項目 8 7 に記載の化合物。

(項目 9 4)

以下の構造：

【化 3 5 7】



I-R/S (104)

20

30

を有する、項目 8 8 に記載の化合物。

(項目 9 5)

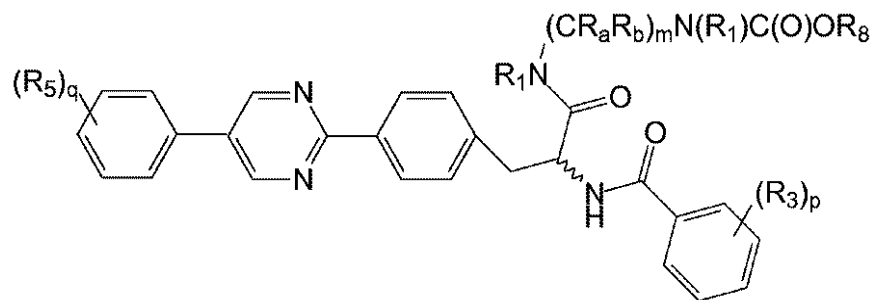
R₂ は -N(R₁)(CR_aR_b)_mN(R₁)C(O)OR₈ である、項目 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9 6)

構造：

40

【化 3 5 8】



I-R/S (105)

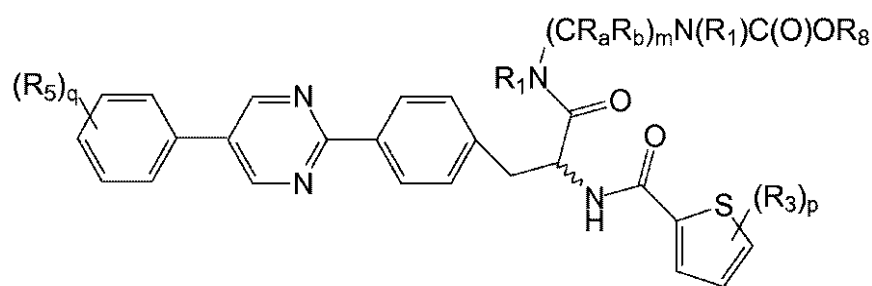
10

を有する、項目 9 5 に記載の化合物。

(項目 9 7)

構造：

【化 3 5 9】



I-R/S (106)

20

を有する、項目 9 5 に記載の化合物。

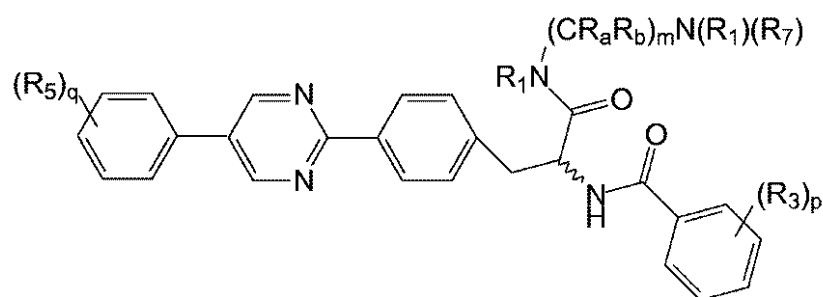
(項目 9 8)

R₇ は -N(R₁)(CR_aR_b)_mN(R₁)(R₇) である、項目 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9 9)

構造：

【化 3 6 0】



I-R/S (107)

30

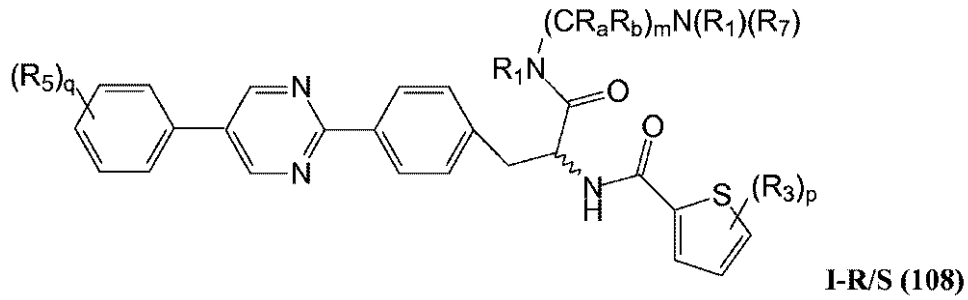
40

を有する、項目 9 8 に記載の化合物。

(項目 1 0 0)

構造：

【化 3 6 1】



10

を有する、項目 9 8 に記載の化合物。

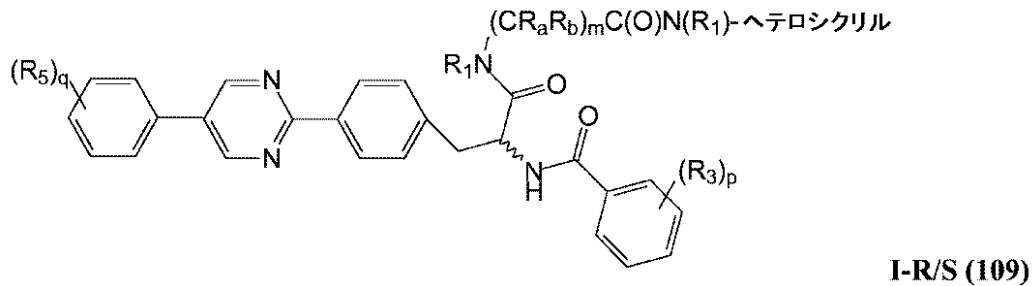
(項目 1 0 1)

R_2 は $-N(R_1)(CR_aR_b)_mCON(R_1)$ ヘテロシクリルである、項目 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 2)

構造：

【化 3 6 2】



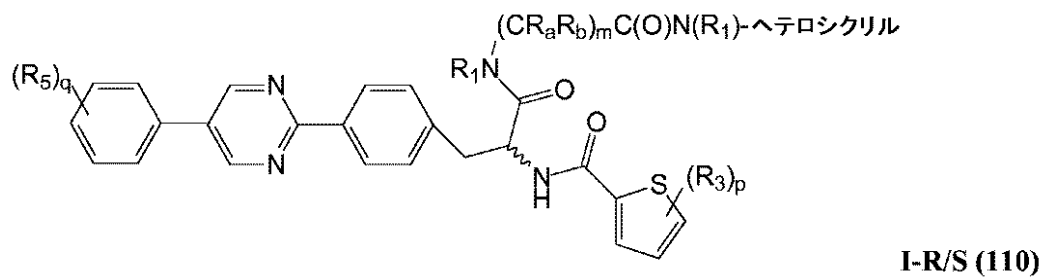
20

を有する、項目 1 0 1 に記載の化合物。

(項目 1 0 3)

構造：

【化 3 6 3】



30

40

を有する、項目 1 0 1 に記載の化合物。

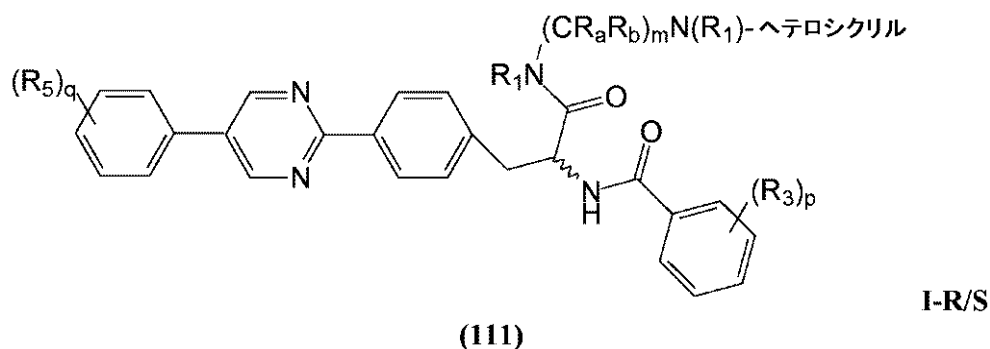
(項目 1 0 4)

R_2 は $-(CR_aR_b)_mN(R_1)$ ヘテロシクリルである、項目 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 5)

構造：

【化 3 6 4】



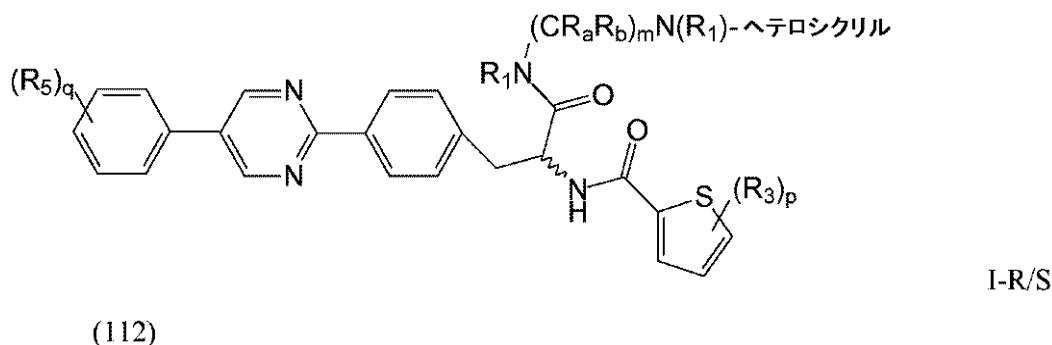
10

を有する、項目 1 0 4 に記載の化合物。

(項目 1 0 6)

構造：

【化 3 6 5】



20

を有する、項目 1 0 4 に記載の化合物。

(項目 1 0 7)

前記化合物は、表 1 の化合物あるいはその薬学的に受容可能な異性体、エナンチオマー、ラセミ体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物または溶媒和物のうちのいずれか 1 つの構造を有する、項目 1 に記載の化合物。

30

(項目 1 0 8)

項目 1 ～ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と一緒に含有する、薬学的組成物。

(項目 1 0 9)

項目 1 ～ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の化合物および第二の医薬を含有する、薬学的組み合わせ物。

(項目 1 1 0)

前記第二の医薬は、グルカゴンレセプター、G I Pレセプター、G L P-2レセプター、P T Hレセプター、またはグルカゴン様ペプチド 1 (G L P-1)レセプターに対する、アゴニストまたはモジュレーターである、項目 1 0 9 に記載の薬学的組み合わせ物。

40

(項目 1 1 1)

前記第二の医薬は、エクセナチド、リラグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド、またはリキシセナチドである、項目 1 0 9 に記載の薬学的組み合わせ物。

(項目 1 1 2)

前記第二の医薬は D P P I V 阻害剤である、項目 1 0 9 に記載の薬学的組み合わせ物。

(項目 1 1 3)

前記第二の医薬はシタグリブチンである、項目 1 0 9 に記載の薬学的組み合わせ物。

(項目 1 1 4)

前記第二の医薬は、ビグアナイド、スルホニル尿素、メグリチニド、チアゾリジンジオ

50

ン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、胆汁酸封鎖剤、および／またはドパミン-2 アゴニストである、項目109に記載の薬学的組み合わせ物。

(項目115)

前記第二の医薬はメトホルミンである、項目109に記載の薬学的組み合わせ物。

(項目116)

グルカゴン様ペプチド1レセプターの活性化、増強、調節またはアゴニズムの方法であって、該レセプターを、有効量の項目1～107のいずれか1項に記載の化合物、または項目108に記載の薬学的組成物、または項目109に記載の薬学的組み合わせ物と接触させる工程を包含する、方法。

(項目117)

グルカゴン様ペプチド1レセプターの活性化、増強、調節またはアゴニズムが医学的に必要である、患者における異常状態の処置の方法であって、有利な効果を該患者に与えるために十分な頻度および持続時間で、有効量の項目1～107のいずれか1項に記載の化合物を該患者に投与する工程を包含する、方法。

(項目118)

前記異常状態は、I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満症、食欲亢進、満腹感不足または代謝異常である、項目117に記載の方法。

(項目119)

前記異常状態はII型糖尿病である、項目117に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0012】

発明の詳細な説明

特定の実施形態は、式I-RまたはI-Sのキラル構造（示されるようなキラリティーを有する）を有する化合物、あるいはその薬学的に受容可能な異性体、エナンチオマー、ラセミ体、塩、同位体、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を包含する。

【0013】

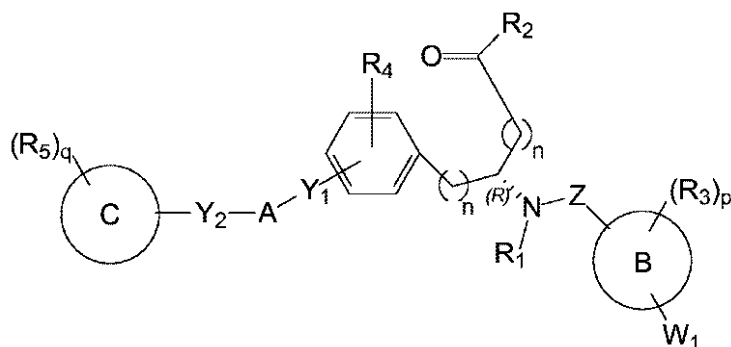
本発明の特定の実施形態は、式I-RまたはI-Sの構造を有する化合物、あるいはその薬学的に受容可能な異性体、エナンチオマー、ラセミ体、塩、同位体、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を包含する。

10

20

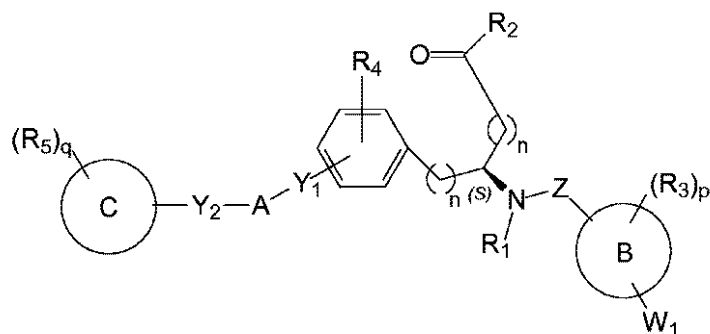
30

【化 2】



10

I-R



20

I-S

式 I-R および I-S において、A、B、C、Y₁、Y₂、Z、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、W₁、n、p および q は、上で定義されたとおりである。

特定の実施形態において、これらの化合物は、式 I-R の構造、あるいはその薬学的に受容可能な異性体、エナンチオマー、塩、同位体、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を有する。他の実施形態において、これらの化合物は、式 I-S の構造、あるいはその薬学的に受容可能な異性体、エナンチオマー、塩、同位体、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を有する。

30

【0014】

特定の実施形態において、前記化合物は、実質的にエナンチオマー的に純粋であり得る。

【0015】

特定の実施形態において、本発明は、Y₁ および Y₂ が存在せず、Z が -C(O)- であり、そして A が 5 員または 6 員のヘテロアリアル基である、式 I-R および / または式 I-S の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

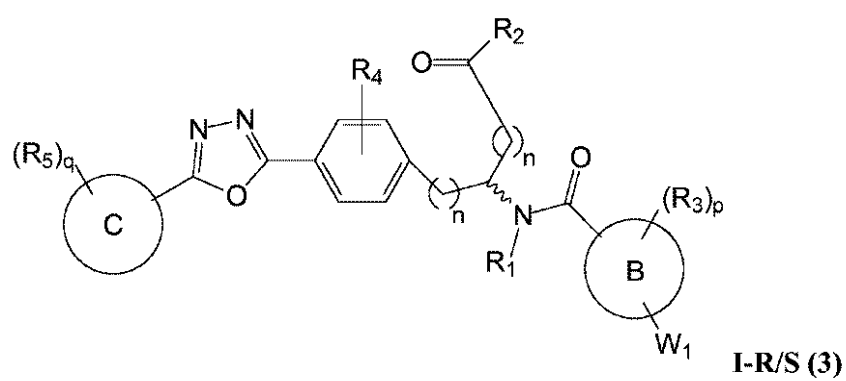
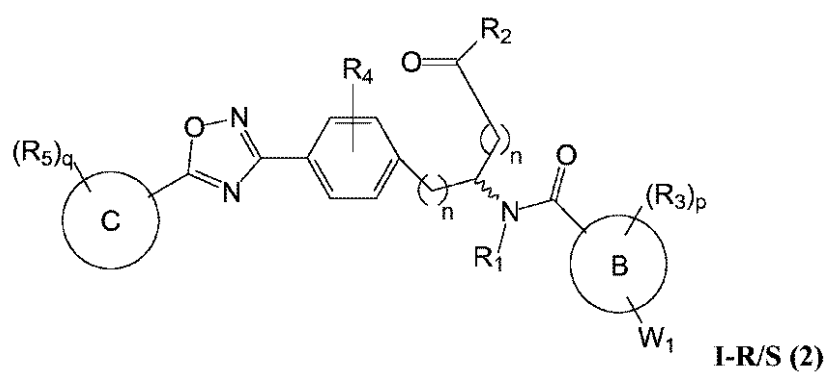
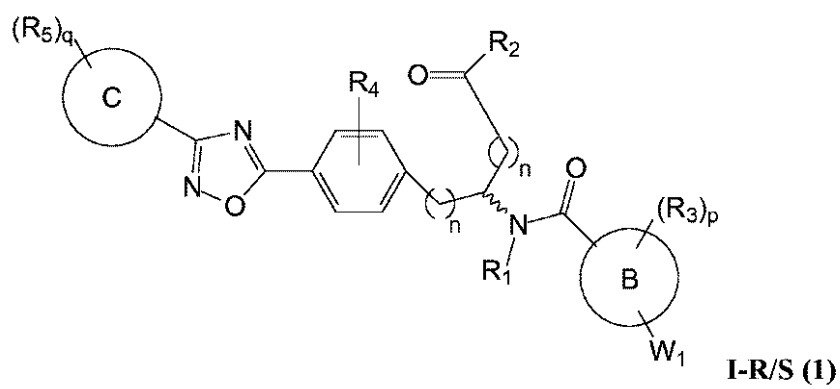
40

【化 3】

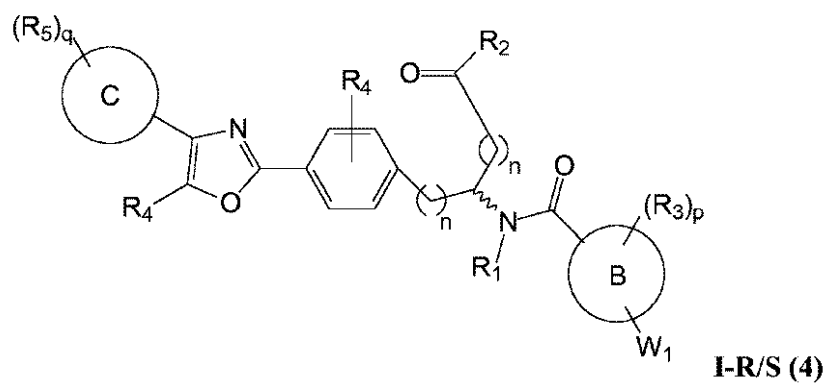
「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

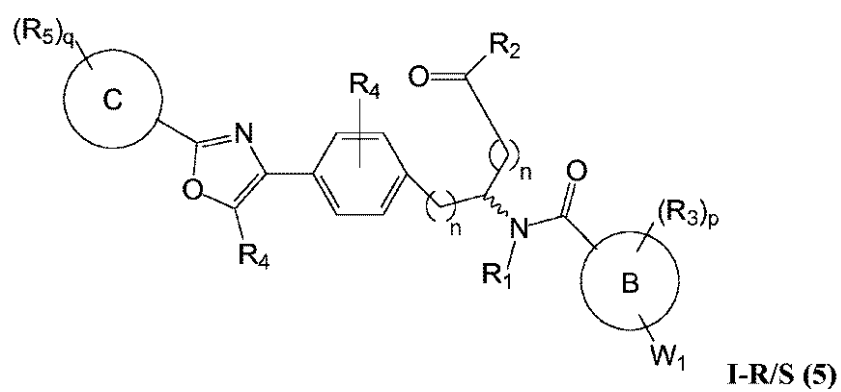
【化 4】



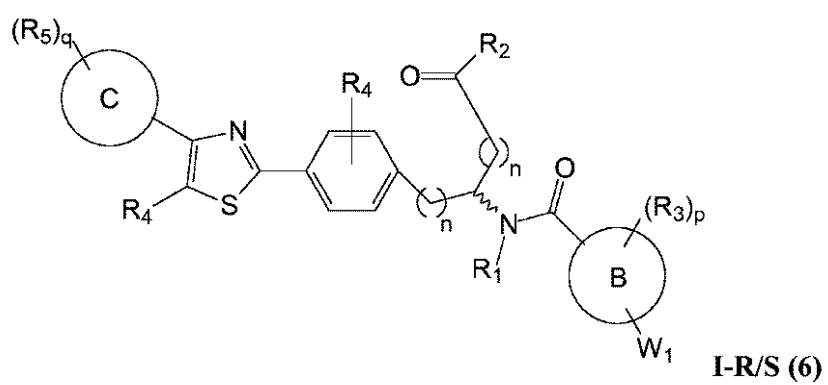
【化 5】



10

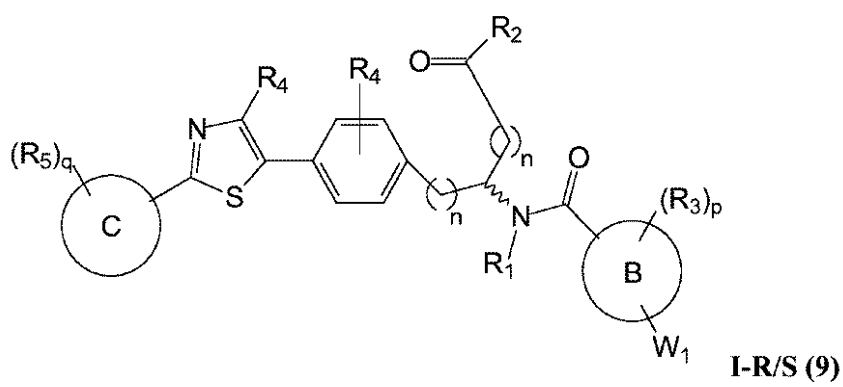
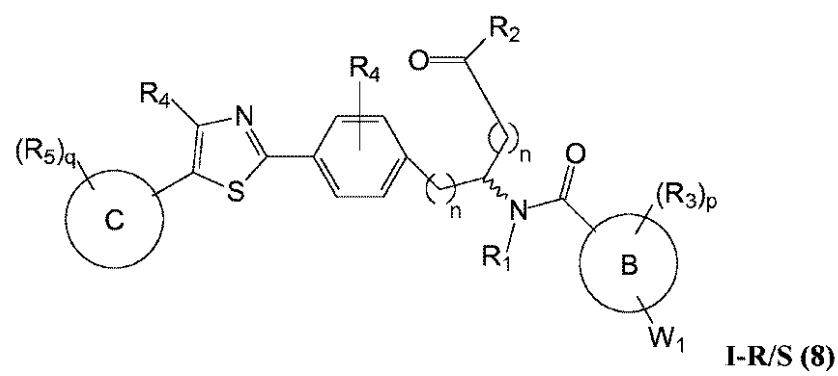
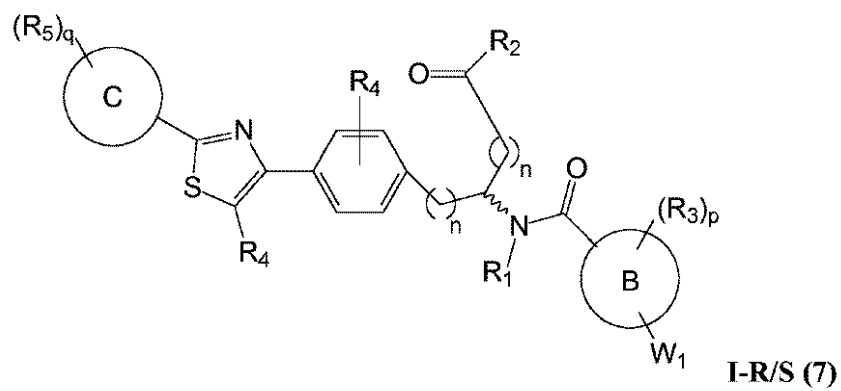


20

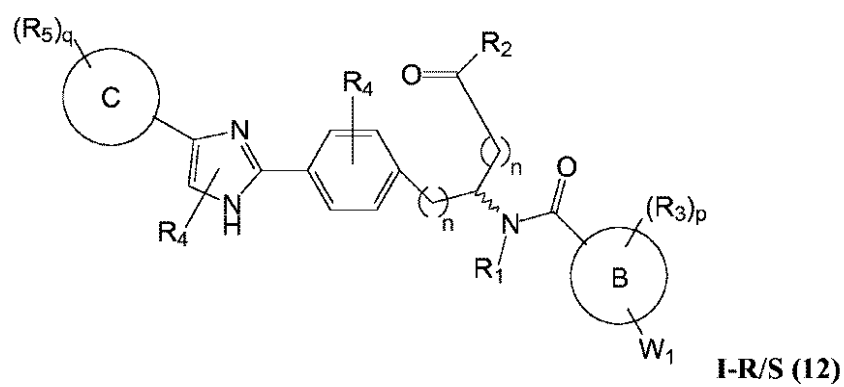
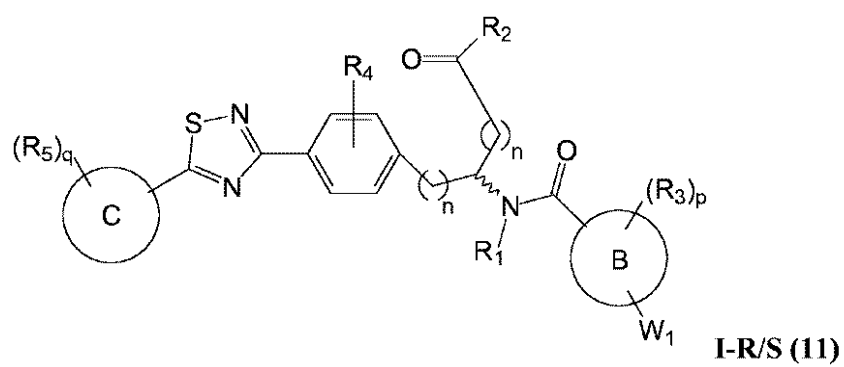
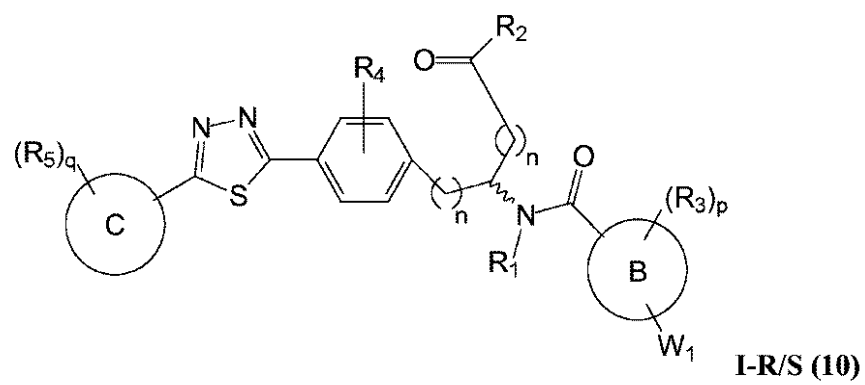


30

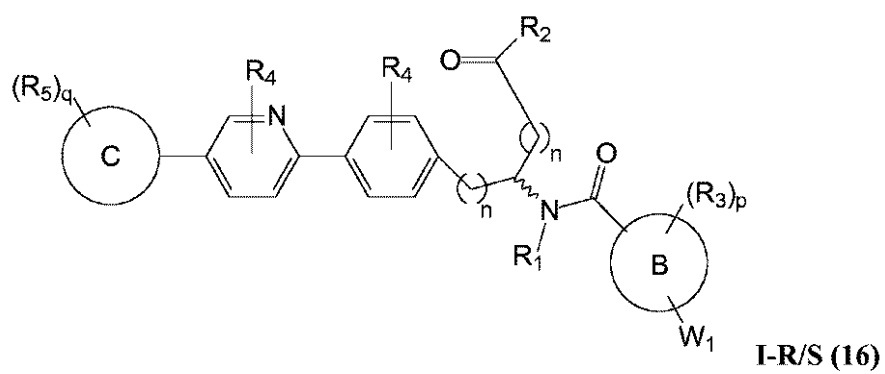
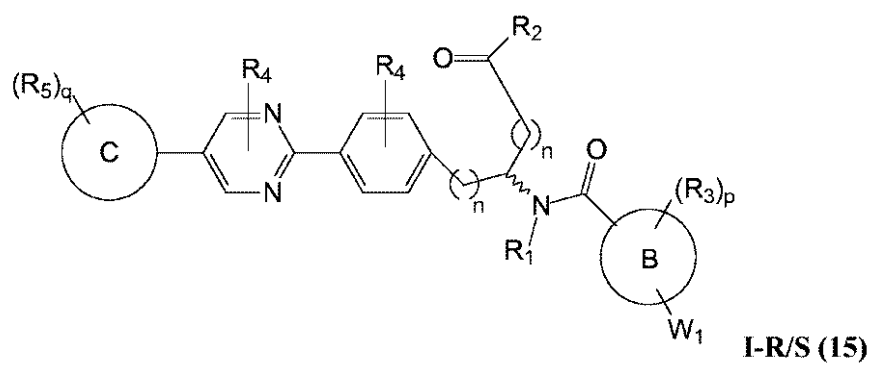
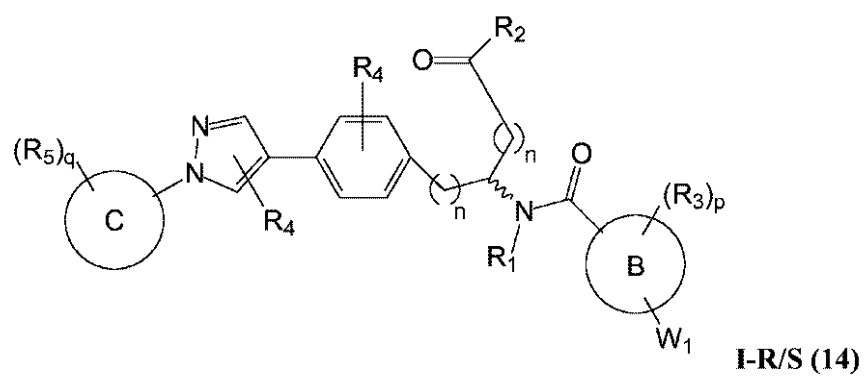
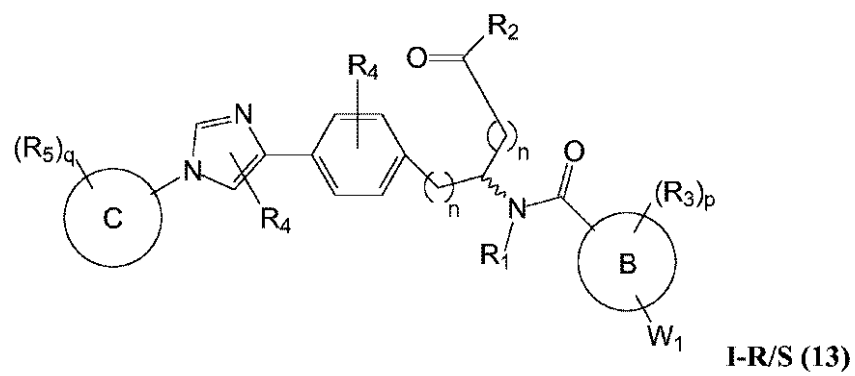
【化 6】



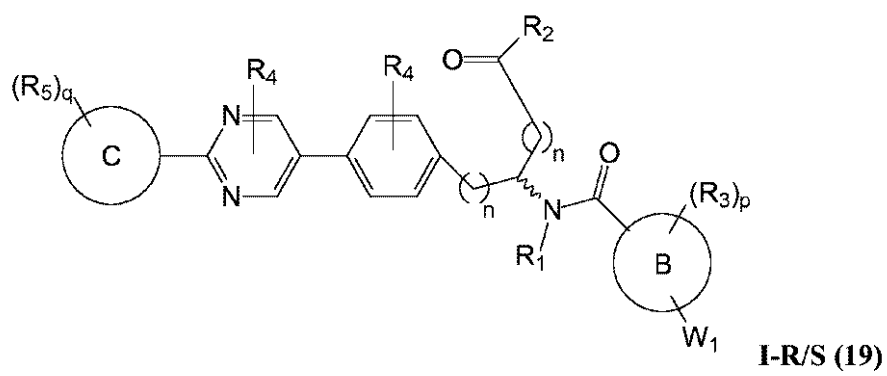
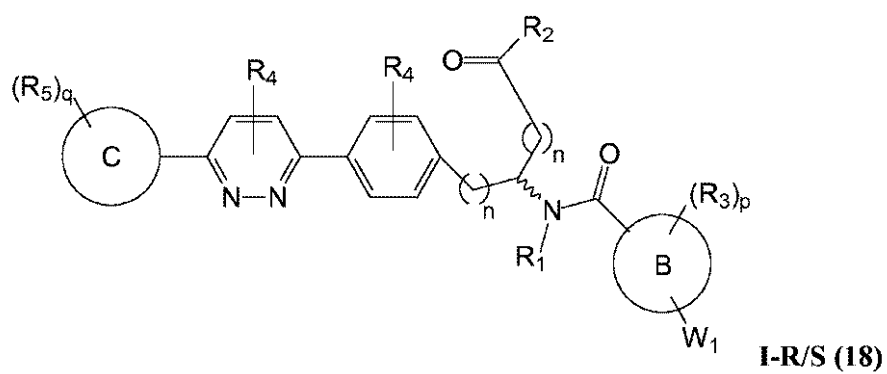
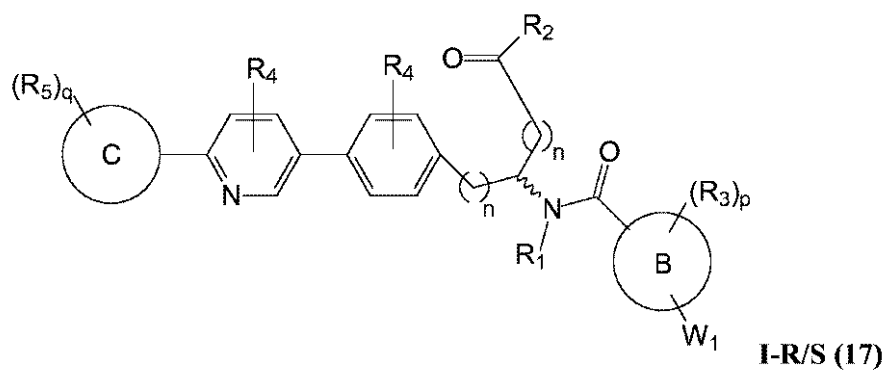
【化 7】



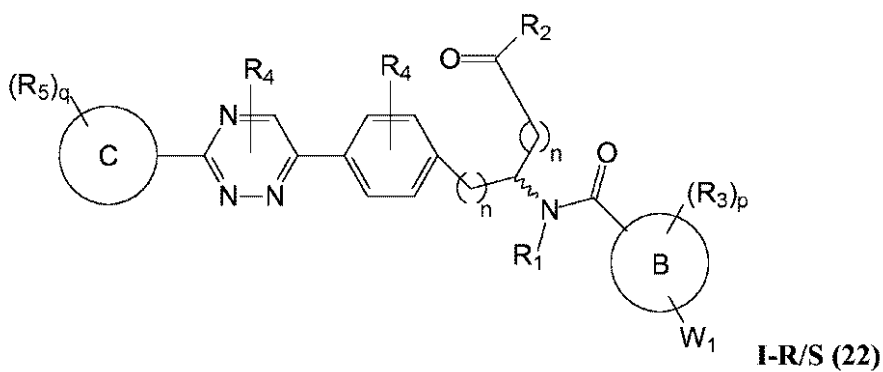
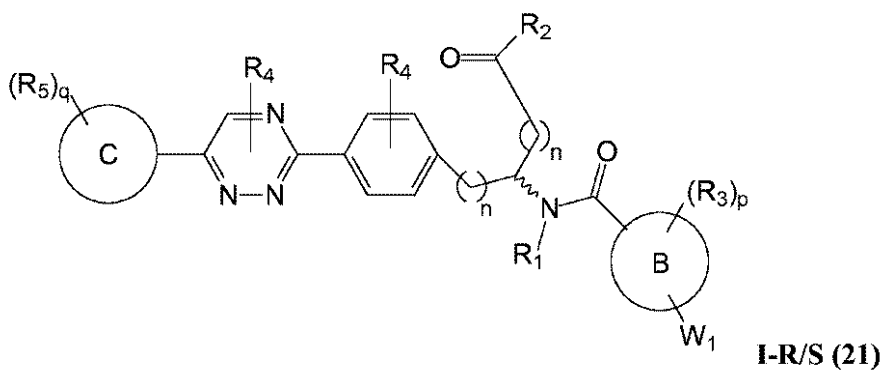
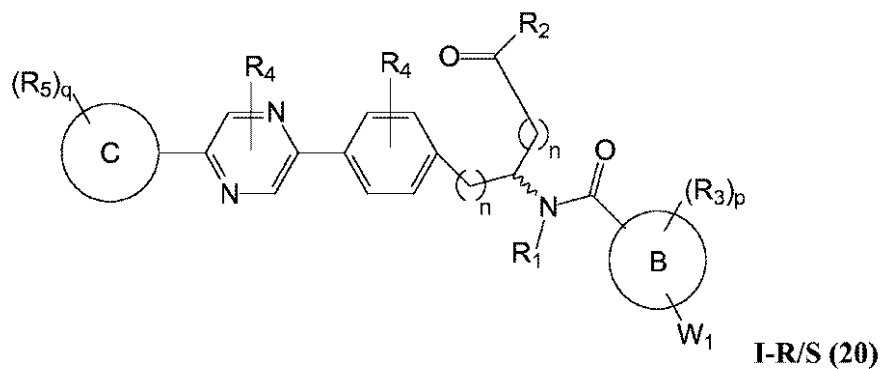
【化 8】



【化 9】



【化 1 0】



の化合物が挙げられる。

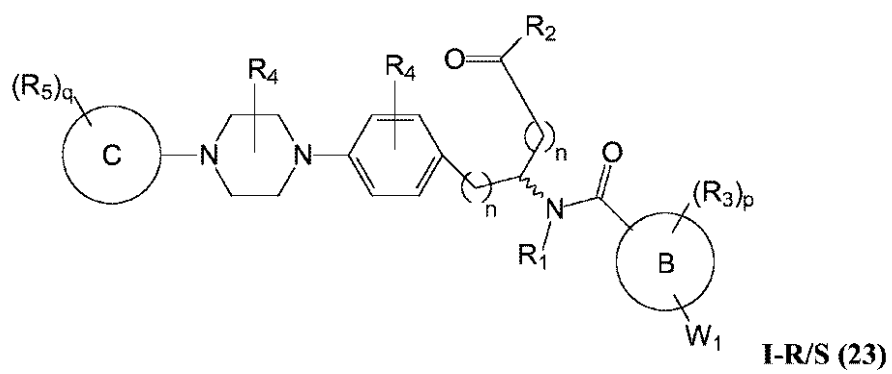
特定の実施形態において、本発明は、 Y_1 および Y_2 が存在せず、 Z が $-C(O)-$ であり、そして A が 5 員、6 員または 7 員の非芳香族ヘテロシクリル基である、化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化 1 1】

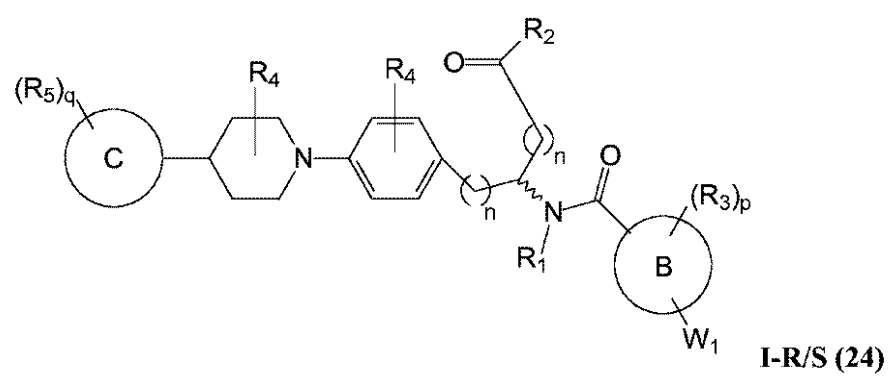
「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

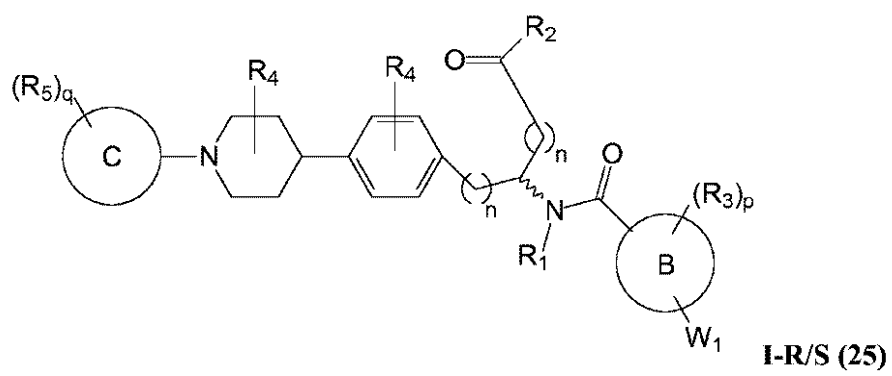
【化 1 2】



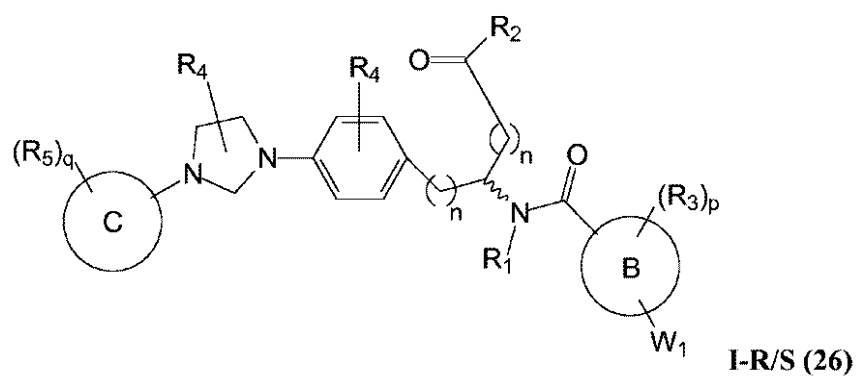
10



20

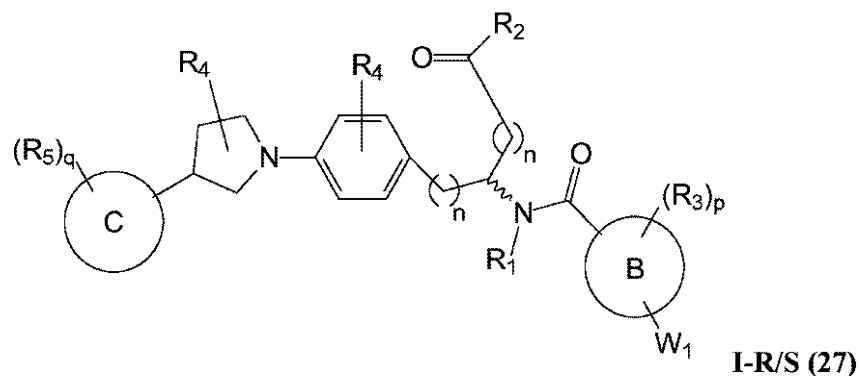


30

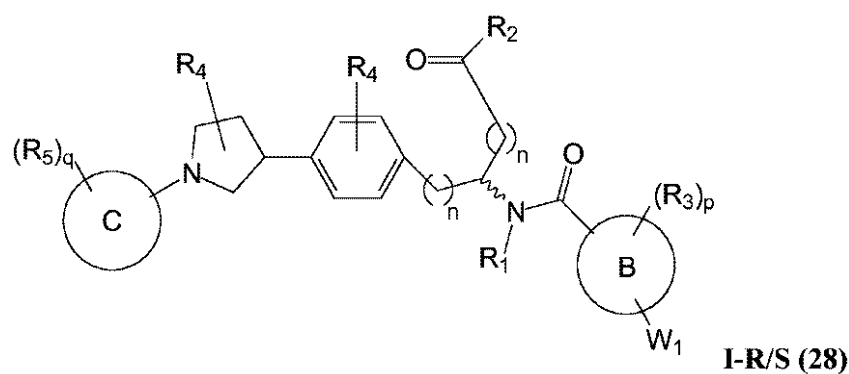


40

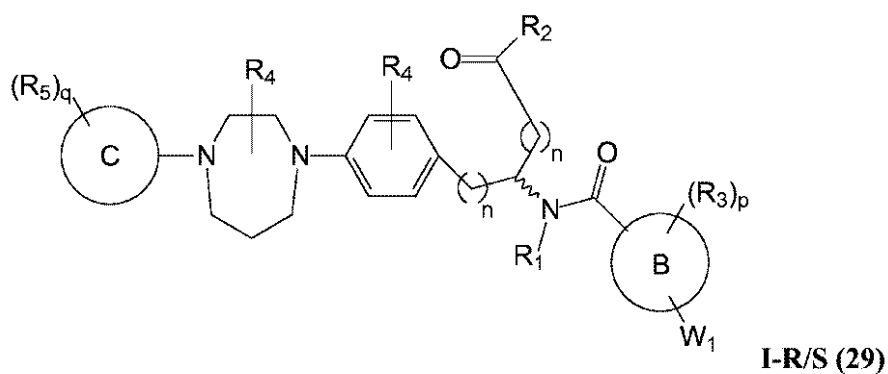
【化 1 3】



10



20



30

の化合物が挙げられる。

【0016】

特定の実施形態において、本発明は、フェニル基の R_4 が H である、構造 I-R/S (1) ~ (29) の各々の化合物を提供する。

【0017】

特定の実施形態において、本発明は、A 基（すなわち、5 員、6 員または 7 員のヘテロシクリル）が R_4 によって置換されていないか、または R_4 によって置換されており、ここで R_4 は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、 $-NR_1R_7$ （ここで R_1 および R_7 は独立して、水素またはアルキルである）であるか、または一緒になってオキソを形成している 2 個の R_4 基によって置換されている、構造 I-R/S (1) ~ (29) の各々の化合物を提供する。

40

【0018】

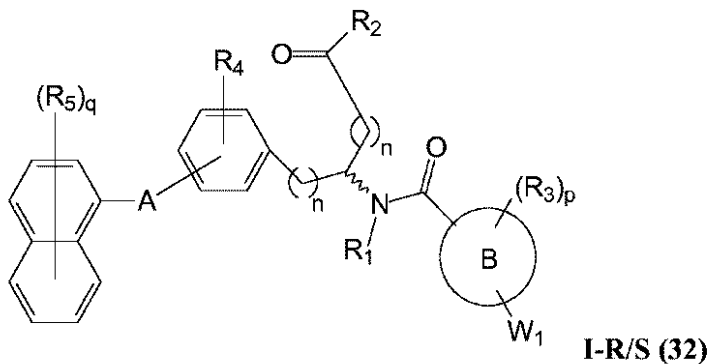
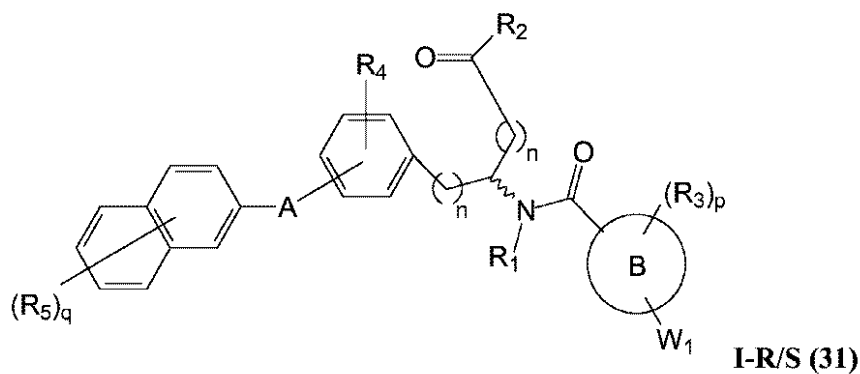
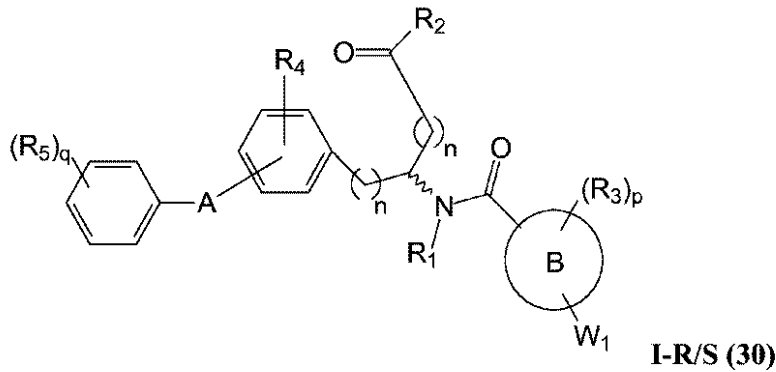
特定の実施形態において、本発明は、 Y_1 および Y_2 が存在せず、Z が $-C(O)-$ であり、そして C がアリールである、式 I-R および / または式 I-S の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化 1 4】

「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 1 5】



の化合物が挙げられる。

【0019】

特定の実施形態において、本発明は、q が 0 である、構造 I-R/S (30) ~ (32) の各々の化合物を提供する。

【0020】

特定の実施形態において、本発明は、q が 1、2 または 3 である、構造 I-R/S (30) ~ (32) の各々の化合物を提供する。

【0021】

特定の実施形態において、本発明は、q が 1 であり、そして R₅ が $-(CR_aR_b)_m-L_2-(CR_aR_b)_m-R_7$ または $-(L_3-(CR_aR_b)_r-)_s-L_3-R_7$ である、構造 I-R/S (30) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

40

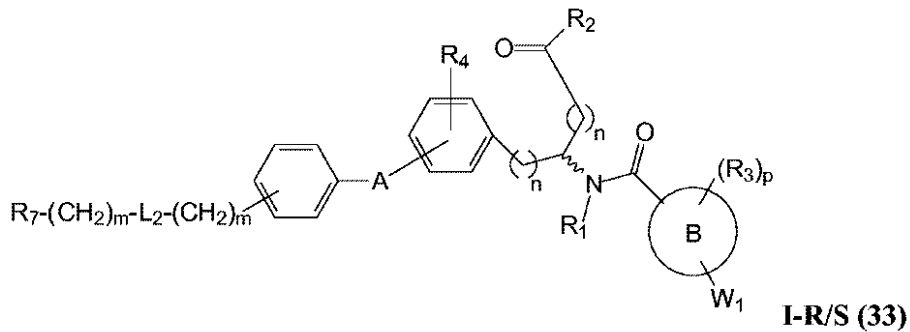
50

【化 1 6】

「 www 」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 1 7】



10

の化合物が挙げられる。

【0022】

特定の実施形態において、本発明は、R₇がHまたはアルキルであり、そしてL₂がOである、構造 I-R/S (33) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

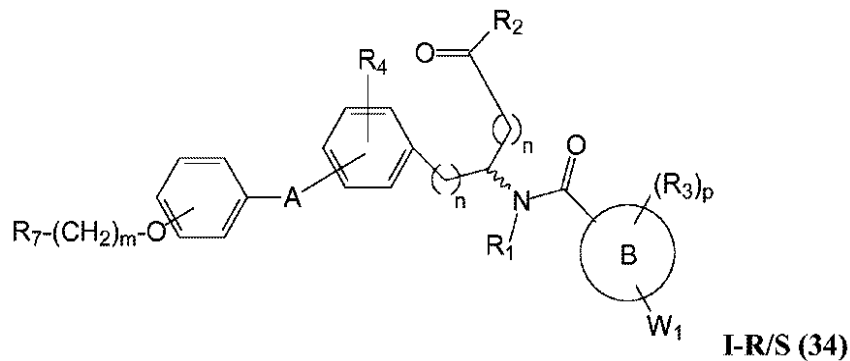
【化 1 8】

20

「 www 」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 1 9】



30

の化合物が挙げられる。

【0023】

特定の実施形態において、本発明は、R₅がR₇である、構造 I-R/S (30) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

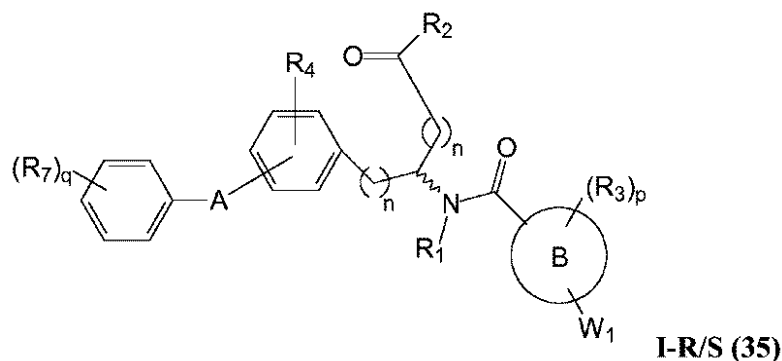
【化 2 0】

「 www 」

40

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 2 1】



10

の化合物が挙げられる。

【0024】

特定の実施形態において、本発明は、 R_7 がハロ、アルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルコキシ、 $-(CR_aR_b)_mOH$ 、 $-(CR_aR_b)_mOR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mCN$ 、 $-(CR_aR_b)_mNH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)OR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)NR_1R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mC(O)OR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1C(O)R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)NR_1R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mSR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mS(O)R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mS(O)_2R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mS(O)_2NR_1R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1S(O)_2R_8$ である、構造 I-R/S (35) の化合物を提供する。

20

【0025】

特定の実施形態において、本発明は、 R_7 がシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択される環部分であり、ここでこのような環部分が、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはペルハロアルキルで必要に応じて（1回もしくは複数回）置換されている、構造 I-R/S (35) の化合物を提供する。

【0026】

30

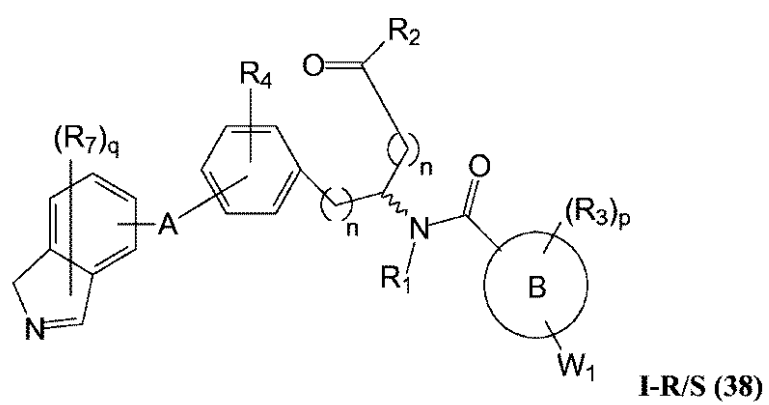
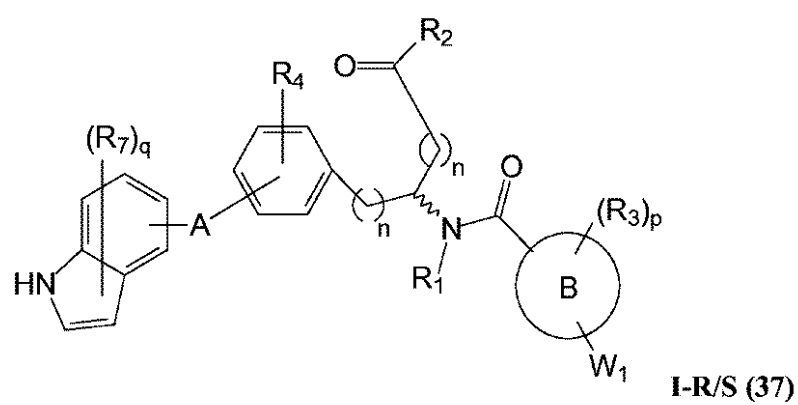
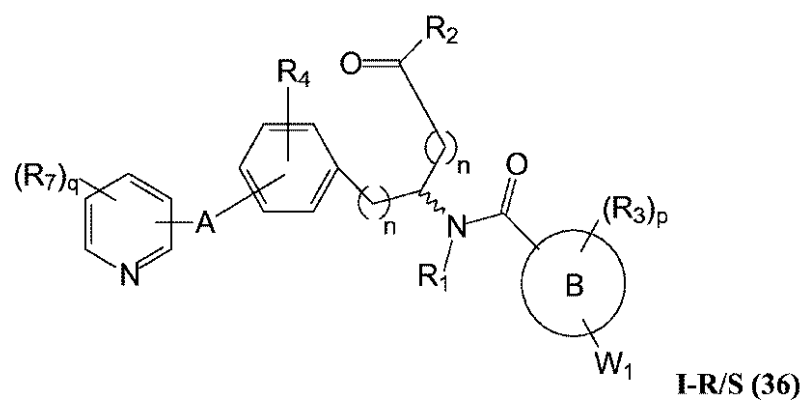
特定の実施形態において、本発明は、 Y_1 および Y_2 が存在せず、 Z が $-C(O)-$ であり、そして C がヘテロシクリルである、式 I-R および/または式 I-S の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化 2 2】

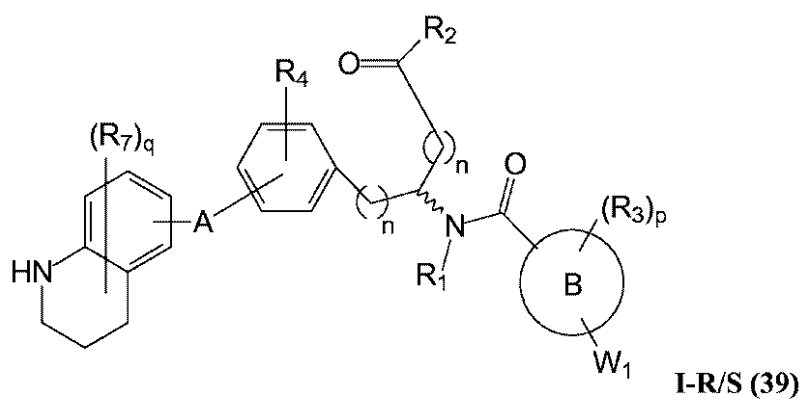
「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

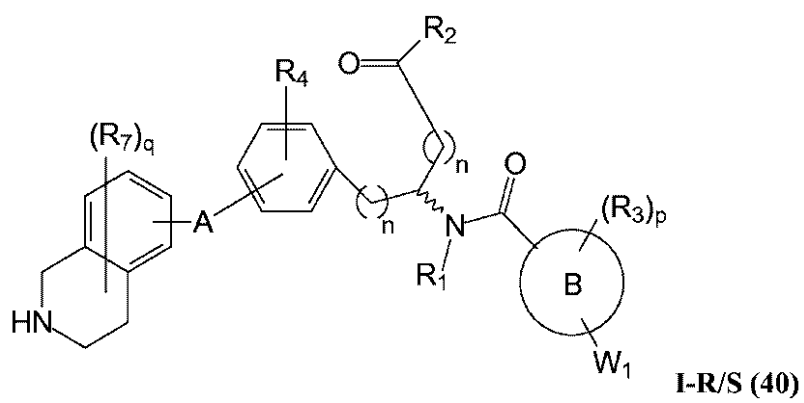
【化 2 3】



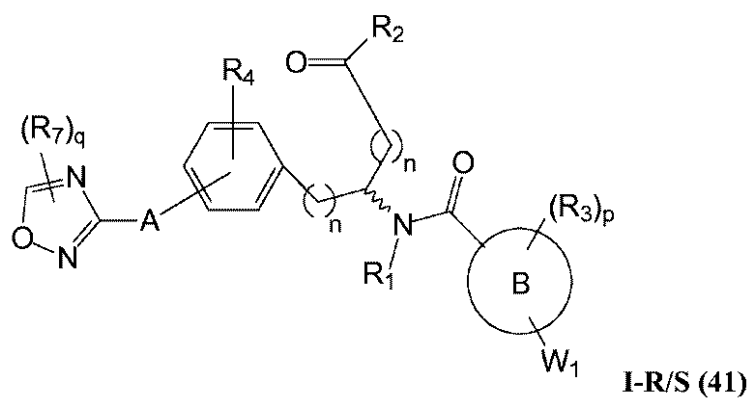
【化 2 4】



10

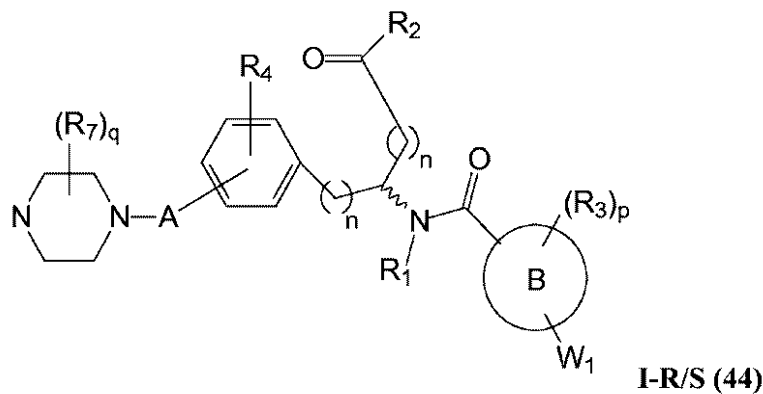
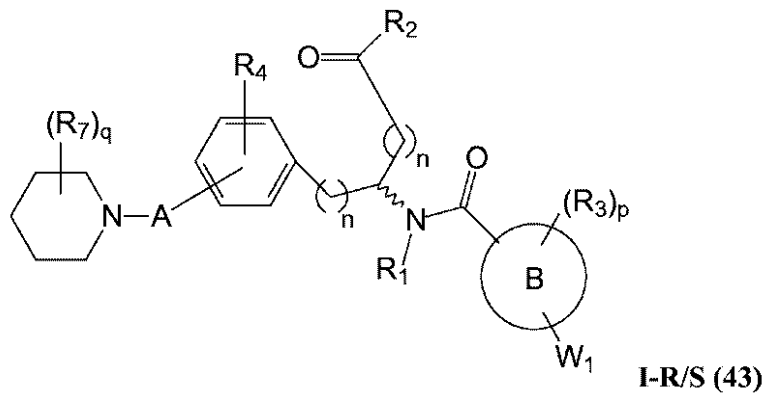
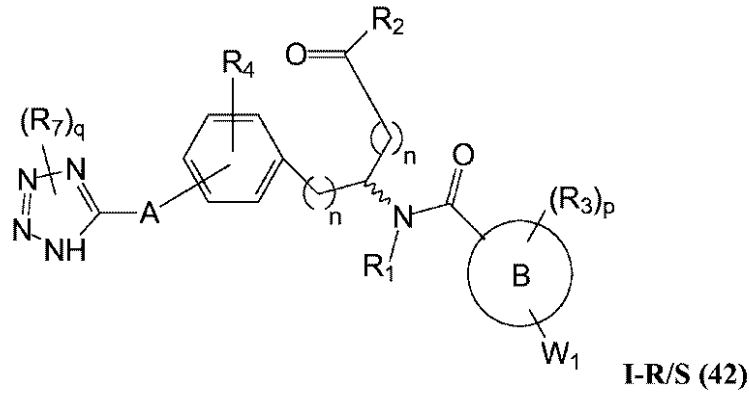


20



30

【化 2 5】



の化合物が挙げられる。

【0027】

特定の実施形態において、本発明は、 R_7 がハロ、アルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルコキシ、 $-(CR_aR_b)_mOH$ 、 $-(CR_aR_b)_mOR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mCN$ 、 $-(CR_aR_b)_mNH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)OR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)NR_1R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mC(O)OR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1C(O)R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)NR_1R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mSR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mS(O)R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mS(O)_2R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mS(O)_2NR_1R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1S(O)_2R_8$ である、構造 I-R/S (36) ~ (44) の各々の化合物を提供する。

40

【0028】

50

特定の実施形態において、本発明は、 R_7 がシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択される環部分であり、ここでこのような環部分が、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはペルハロアルキルで必要に応じて（1回もしくは複数回）置換されている、構造 I-R/S（36）～（44）の各々の化合物を提供する。

【0029】

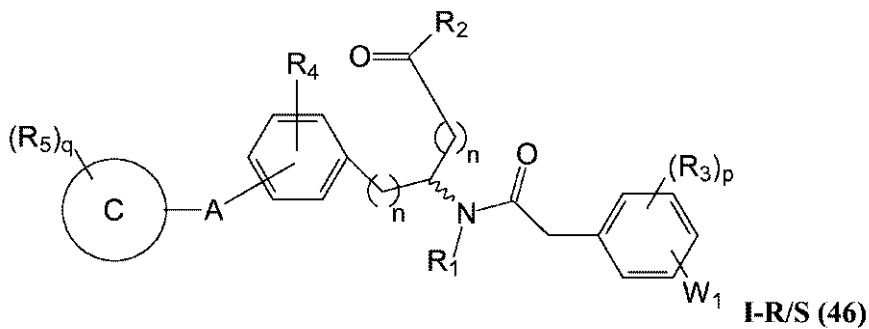
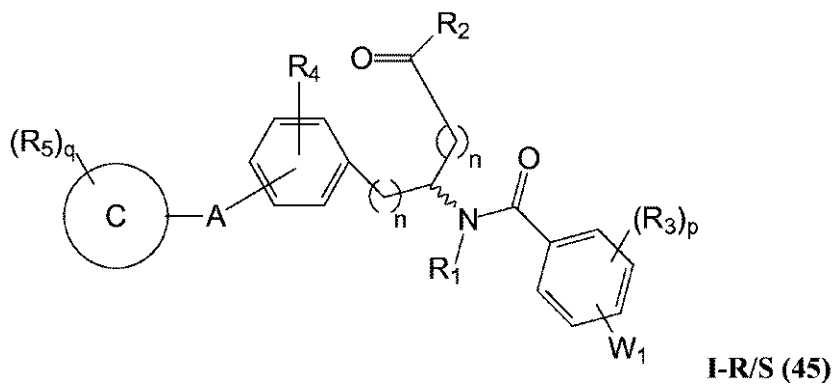
特定の実施形態において、本発明は、 Y_1 および Y_2 が存在せず、 Z が $-C(O)-$ であり、そして B がアリールまたはアラルキルである、式 I-R および / または式 I-S の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化26】

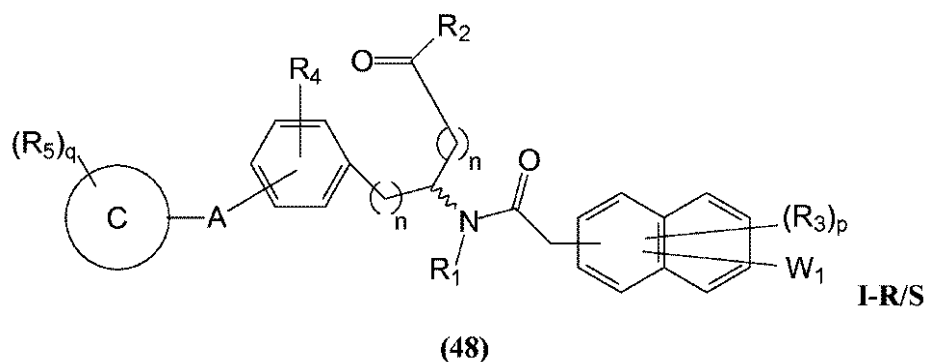
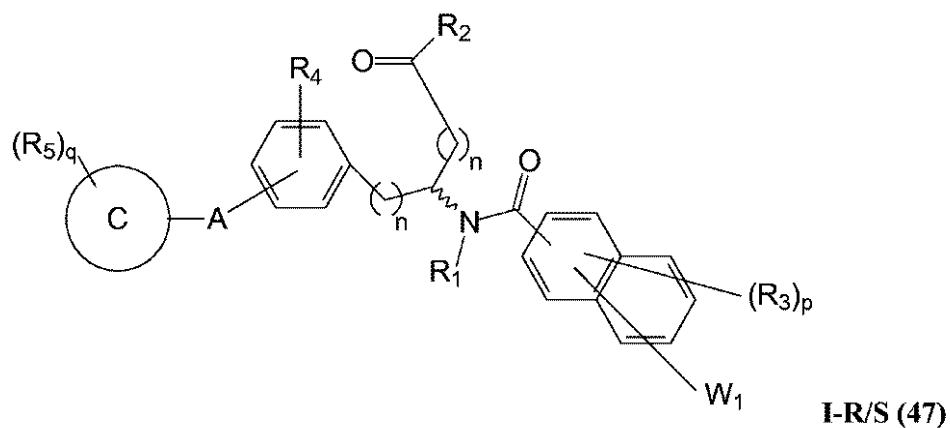
「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化27】



【化 2 8】



の化合物が挙げられる。

【0030】

特定の実施形態において、本発明は、 W_1 が存在しない、構造 I-R/S (45) ~ (48) の各々の化合物を提供する。

【0031】

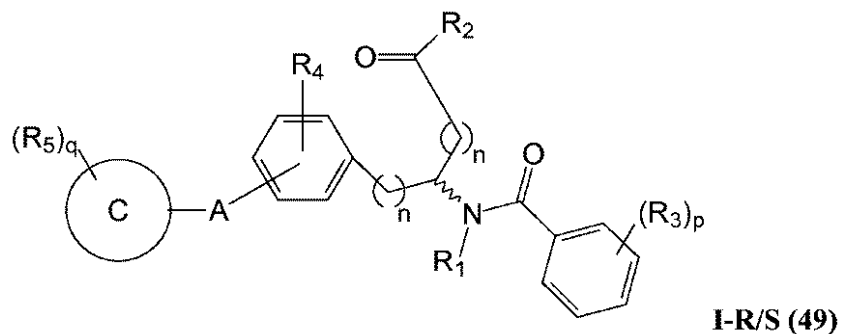
この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化 2 9】

「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 3 0】



の化合物が挙げられる。

【0032】

特定の実施形態において、本発明は、 R_3 がハロ、アルキル、 R_{31} で置換されたアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ハロアルコキシ、ペルハロアルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、 $-OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_1R_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_1R_7$ 、 $-NR_1C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)$

) R_7 、 $-S(O)_2R_7$ 、 $-OS(O)_2R_7$ 、 $-S(O)_2NR_1R_7$ 、 $-NR_1S(O)_2R_7$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1R_7$ 、 $-(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_7$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mR_7$ または $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mCOOR_8$ である、構造 I-R/S (49) の化合物を提供する。

【0033】

特定の実施形態において、本発明は、 R_3 がアルキルである、構造 I-R/S (45) ~ (49) の各々の化合物を提供する。

【0034】

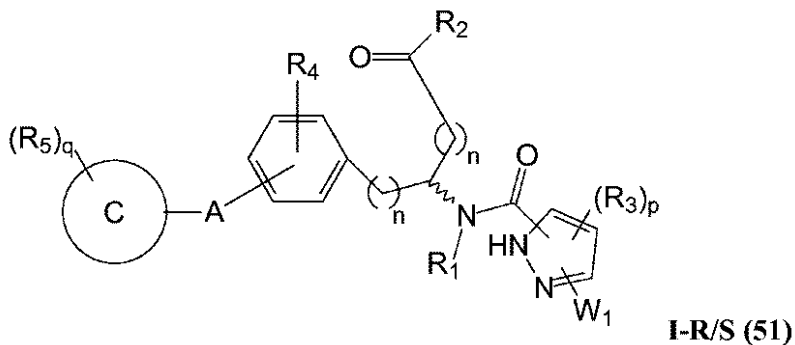
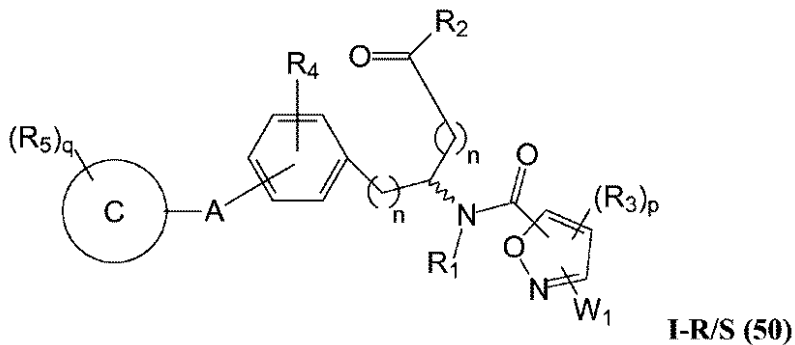
特定の実施形態において、本発明は、 Y_1 および Y_2 が存在せず、 Z が $-C(O)-$ であり、そして B が、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである、式 I-R および / または式 I-S の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造 (ここで

【化 31】

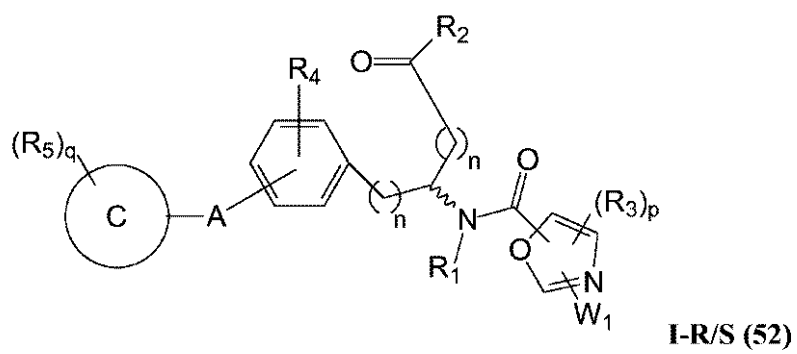
「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す) :

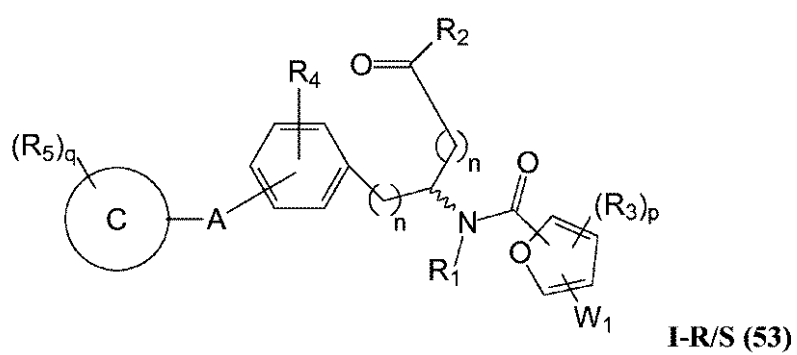
【化 32】



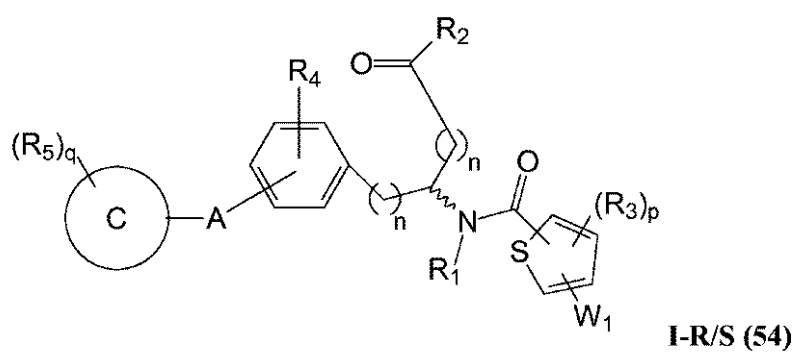
【化 3 3】



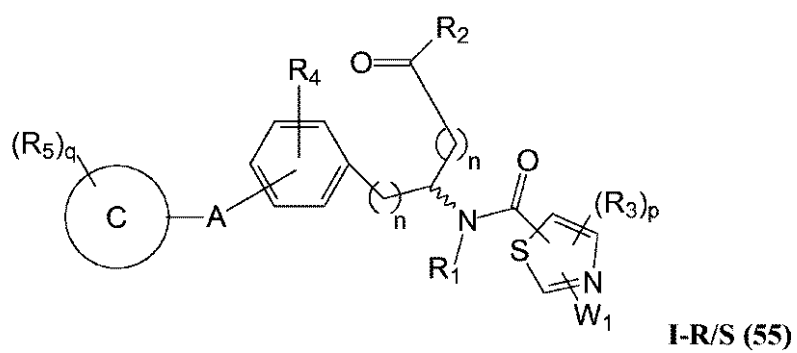
10



20

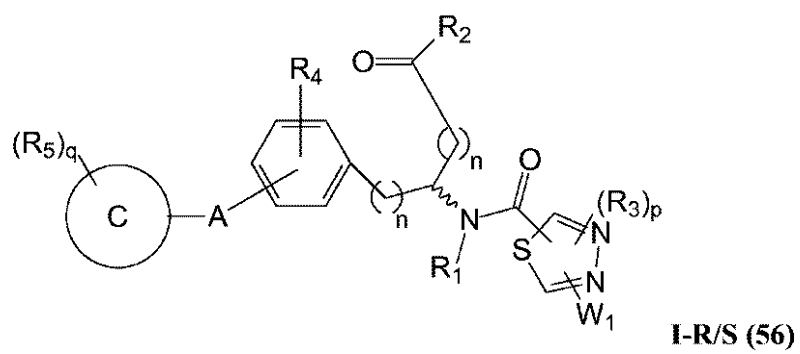


30

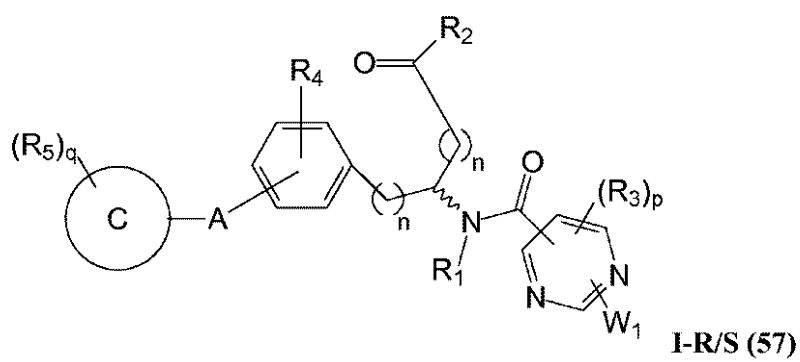


40

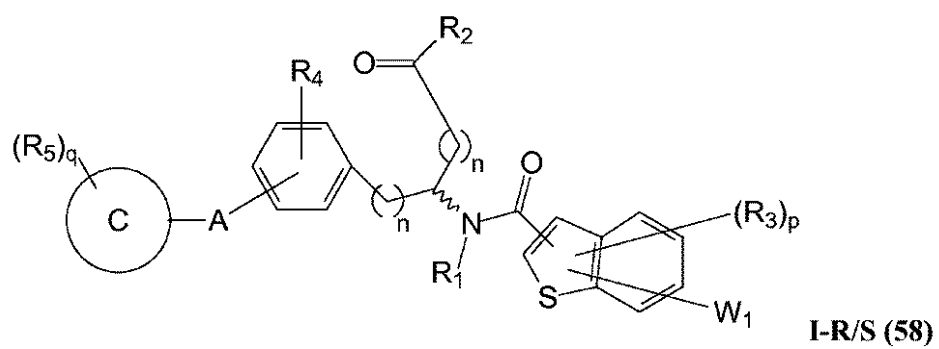
【化 3 4】



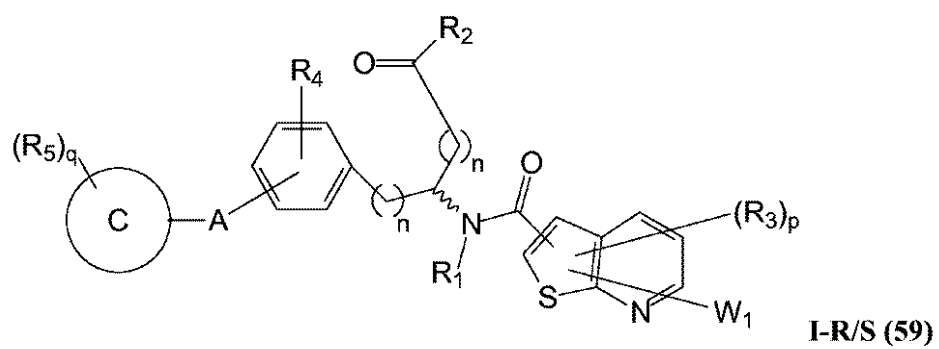
10



20

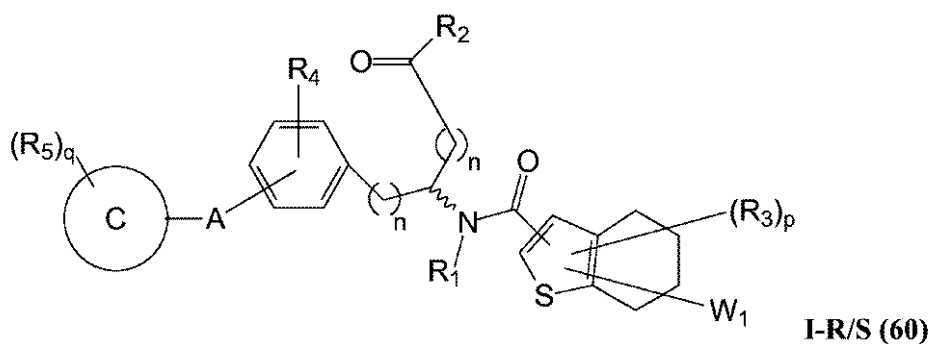


30

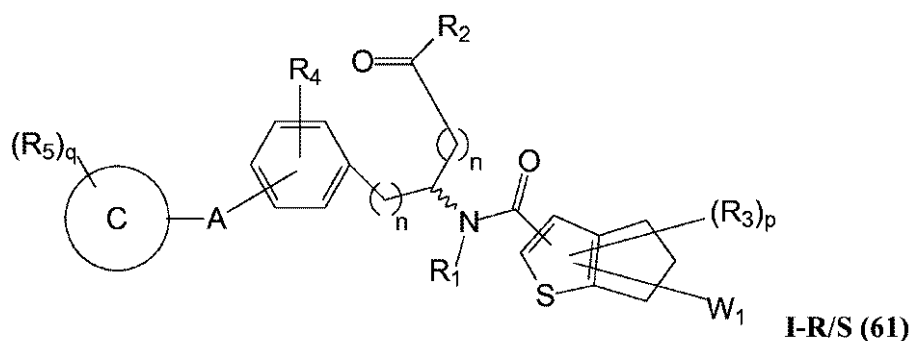


40

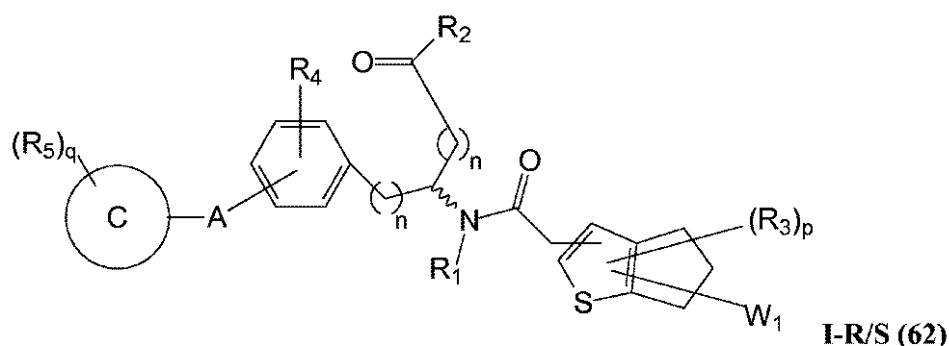
【化 3 5】



10



20



30

の化合物が挙げられる。

【0035】

特定の実施形態において、本発明は、 W_1 が存在しない、構造 I-R/S (50) ~ (62) の各々の化合物を提供する。

【0036】

特定の実施形態において、本発明は、 W_1 が存在せず、そして R_3 がハロ、アルキル、 R_{31} で置換されたアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ハロアルコキシ、ペルハロアルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、 $-OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_1R_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_1R_7$ 、 $-NR_1C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ 、 $-S(O)_2R_7$ 、 $-OS(O)_2R_7$ 、 $-S(O)_2NR_1R_7$ 、 $-NR_1S(O)_2R_7$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1R_7$ 、 $-(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_7$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mR_7$ または $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)$ である、構造 I-R/S (50) ~ (62) の各々の化合物を提供する。

40

【0037】

特定の実施形態において、本発明は、 W_1 が存在せず、 p は 1 であり、そして R_3 はアルキルである、構造 I-R/S (50) ~ (62) の各々の化合物を提供する。

【0038】

50

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が、 $-OH$ 、 $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-COOH$ または $-N(R_1)-SO_2-R_7$ であり；ここで R_1 は H であり； R_a および R_b は独立して、 H 、アルキル、アルコキシ、 $-(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mSR_{40}$ 、 R_7 で必要に応じて置換されたアリールであるか、あるいは R_1 と、 R_a または R_b のうちのいずれか一方とが、これらが結合している炭素原子（単数または複数）と一緒に、ヘテロシクリルを形成し； R_8 がアルキルであり；そして m が 1 または 2 である、構造 $I-R/S(1) \sim (62)$ の各々の化合物を提供する。

【0039】

特定の実施形態において、本発明は、以下の構造（ここで

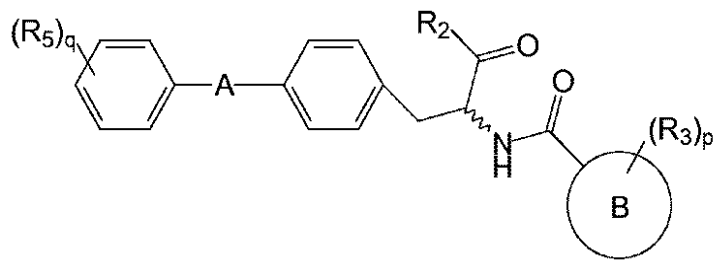
10

【化36】

「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化37】



20

I-R/S (63)

の化合物を提供する。

【0040】

特定の実施形態において、本発明は、A が 5 員ヘテロアリールである、構造 $I-R/S(63)$ の化合物を提供する。

【0041】

特定の実施形態において、本発明は、A が 6 員ヘテロアリールである、構造 $I-R/S(63)$ の化合物を提供する。

30

【0042】

特定の実施形態において、本発明は、A が 1 個または 2 個の窒素原子を有する 6 員ヘテロアリールである、構造 $I-R/S(63)$ の化合物を提供する。

【0043】

特定の実施形態において、本発明は、A がピリミジニルである、構造 $I-R/S(63)$ の化合物を提供する。

【0044】

特定の実施形態において、本発明は、A がピリジニルである、構造 $I-R/S(63)$ の化合物を提供する。

【0045】

特定の実施形態において、本発明は、B がアリールである、構造 $I-R/S(63)$ の化合物を提供する。

40

【0046】

特定の実施形態において、本発明は、B がフェニルである、構造 $I-R/S(63)$ の化合物を提供する。

【0047】

特定の実施形態において、本発明は、B がヘテロアリールである、構造 $I-R/S(63)$ の化合物を提供する。

【0048】

特定の実施形態において、本発明は、B がチオフェニルである、構造 $I-R/S(63)$

50

) の化合物を提供する。

【0049】

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-OH$ である、構造 $I-R/S$ (63) の化合物を提供する。

【0050】

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-N(R_1)(CR_aR_b)_mCOOR_8$ である、構造 $I-R/S$ (63) の化合物を提供する。

【0051】

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-N(R_1)SO_2R_7$ である、構造 $I-R/S$ (63) の化合物を提供する。

10

【0052】

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-NHCH_2COOH$ である、構造 $I-R/S$ (63) の化合物を提供する。

【0053】

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-NH(CHR_b)COOH$ であり、ここで R_b は、 R_7 で必要に応じて置換されたアルキル、 $-(CHR_{40})_mOR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_mSR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_m-NR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$ または $-(CHR_{40})_m-S-S-R_{40}$ である、構造 $I-R/S$ (63) の化合物を提供する。

20

【0054】

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-NH(CR_aR_b)_mCOOH$ であり、ここで R_a および R_b は独立して、 H 、 R_7 で必要に応じて置換されたアルキル、 $-(CHR_{40})_mOR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_mSR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_m-NR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)-(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$ または $-(CHR_{40})_m-S-S-R_{40}$ である、構造 $I-R/S$ (63) の化合物を提供する。

30

【0055】

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-NR_1(CHR_b)_mCOOH$ であり、ここで R_1 と R_b とは一緒になって、ヘテロシクリルを形成している、構造 $I-R/S$ (63) の化合物を提供する。

【0056】

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-NR_1(CR_aR_b)_mCOOH$ であり、ここで R_1 と、 R_b のうちの1個とは一緒になって、ヘテロシクリルを形成している、構造 $I-R/S$ (63) の化合物を提供する。

【0057】

特定の実施形態において、本発明は、任意の2個の R_a と R_b とが、これらが結合している炭素と一緒に、シクロアルキルを形成している、構造 $I-R/S$ (63) の化合物を提供する。

40

【0058】

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-NH(CR_aR_b)_mCOOH$ であり、ここで R_a および R_b のうちの一方が H であり、そして他方の R_a および R_b が、 R_7 で置換されたアリールである、構造 $I-R/S$ (63) の化合物を提供する。

【0059】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1または2であり、そして各 R_3 が独立して、アルキル、アルコキシ、 $-OH$ 、ペルハロアルキルまたは $-C(O)R_8$ である、構造

50

I-R/S (63) の化合物を提供する。

【0060】

特定の実施形態において、本発明は、 p が 1 であり、そして各 R_3 がアルキルである、構造 I-R/S (63) の化合物を提供する。

【0061】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 が $-(CR_aR_b)_m-L_2-(CR_aR_b)_m-R_7$ である、そしてより特定の実施形態においては、 q が 1 であり、そして R_5 が $-(CH_2)_m-L_2-(CH_2)_m-R_7$ である、構造 I-R/S (63) の化合物を提供する。

【0062】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 がアルコキシである、構造 I-R/S (63) の化合物を提供する。

【0063】

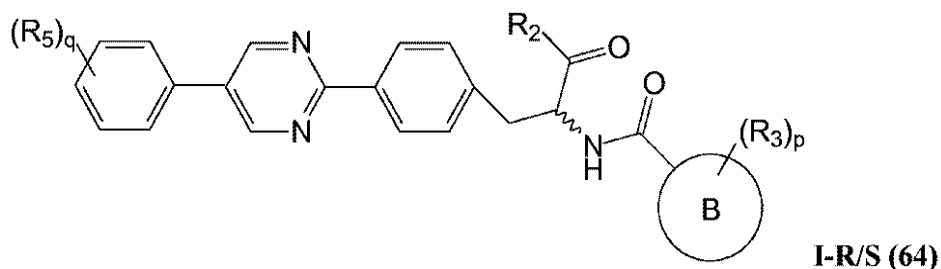
特定の実施形態において、本発明は、以下の構造（ここで

【化 38】

「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 39】



の化合物を提供する。

【0064】

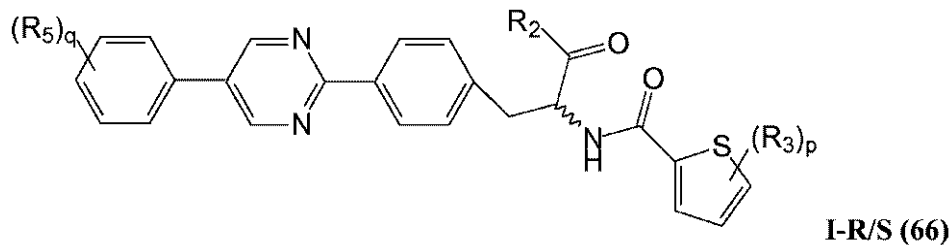
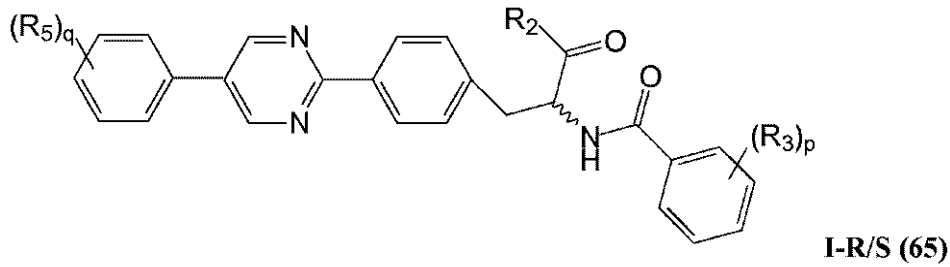
特定の実施形態において、本発明は、 B がフェニルまたはチオフェニルである、構造 I-R/S (64) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化 40】

「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 4 1】



の化合物が挙げられる。

【0065】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、そして R_3 がアルキルである、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。

【0066】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、そして R_3 がtert-ブチルである、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。

【0067】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 がアルコキシである、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。

【0068】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 がC₄ ~ 8 アルコキシである、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。

【0069】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 がC₆ ~ 8 アルコキシである、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。

【0070】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 がC₆ アルコキシである、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。

【0071】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 がC₇ アルコキシである、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。

【0072】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 がC₈ アルコキシである、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。

【0073】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 がアルキルである、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。

【0074】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 がC₁ ~ 4 アルキルである、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。

【0075】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 がシクロアルキルである、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。

【0076】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 がシクロプロピルである、構造I-R/S (65) ~ (66)の化合物を提供する。

【0077】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、 R_3 がアルキルであり、 q が1であり、そして R_5 がアルコキシである、構造I-R/S (65) ~ (66)の化合物を提供する。

【0078】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が $C_4 \sim 8$ アルコキシである、構造I-R/S (65) ~ (66)の化合物を提供する。

10

【0079】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が $C_6 \sim 8$ アルコキシである、構造I-R/S (65) ~ (66)の化合物を提供する。

【0080】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が C_6 アルコキシである、構造I-R/S (65) ~ (66)の化合物を提供する。

【0081】

20

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が C_7 アルコキシである、構造I-R/S (65) ~ (66)の化合物を提供する。

【0082】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が C_8 アルコキシである、構造I-R/S (65) ~ (66)の化合物を提供する。

【0083】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 がアルキルである、構造I-R/S (65) ~ (66)の化合物を提供する。

30

【0084】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が $C_1 \sim 4$ アルキルである、構造I-R/S (65) ~ (66)の化合物を提供する。

【0085】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 がシクロアルキルである、構造I-R/S (65) ~ (66)の化合物を提供する。

【0086】

40

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 がシクロプロピルである、構造I-R/S (65) ~ (66)の化合物を提供する。

【0087】

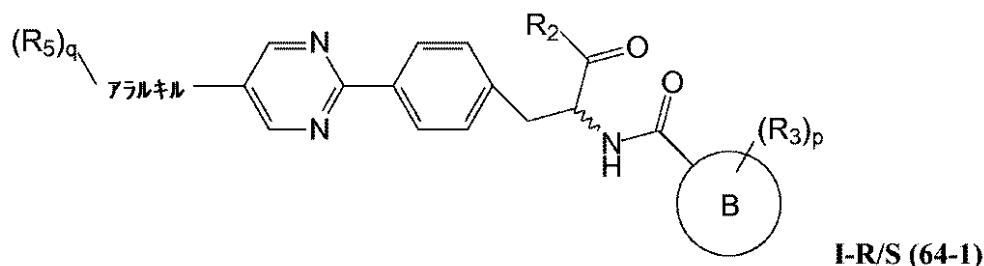
特定の実施形態において、本発明は、以下の構造（ここで

【化42】

「www」

は、この化合物のR形とS形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 4 3】



の化合物を提供する。

10

【0088】

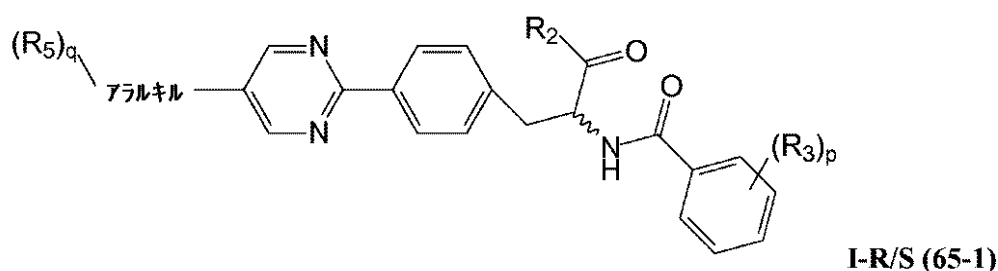
特定の実施形態において、本発明は、 B がフェニルまたはチオフェニルである、構造 I-R/S (64-1) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化 4 4】

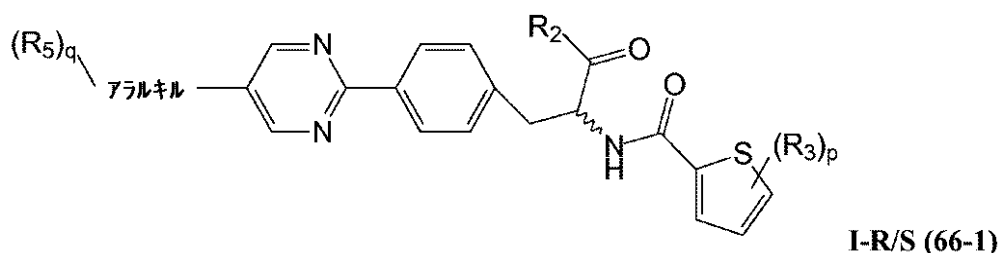
「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 4 5】



20



30

の化合物が挙げられる。

【0089】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル ($-CH_2$ フェニル)、フェニルエチル ($-CH_2CH_2$ フェニル) またはフェニルエチレン ($-CH=CH$ フェニル) である、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0090】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル ($-CH_2$ フェニル) である、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0091】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがフェニルエチル ($-CH_2CH_2$ フェニル) である、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0092】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがフェニルエチレン ($-CH=CH$ フェニル) である、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0093】

特定の実施形態において、本発明は、 p が 1 であり、そして R_3 がアルキルである、構

50

造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0094】

特定の実施形態において、本発明は、pが1であり、そしてR₃がtert-ブチルである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0095】

特定の実施形態において、本発明は、qが1であり、そしてR₅がアルコキシである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0096】

特定の実施形態において、本発明は、qが1であり、そしてR₅がC₄ ~ 8 アルコキシである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

10

【0097】

特定の実施形態において、本発明は、qが1であり、そしてR₅がC₆ ~ 8 アルコキシである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0098】

特定の実施形態において、本発明は、qが1であり、そしてR₅がC₆ アルコキシである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0099】

特定の実施形態において、本発明は、qが1であり、そしてR₅がC₇ アルコキシである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0100】

20

特定の実施形態において、本発明は、qが1であり、そしてR₅がC₈ アルコキシである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0101】

特定の実施形態において、本発明は、qが1であり、そしてR₅がアルキルである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0102】

特定の実施形態において、本発明は、qが1であり、そしてR₅がC₁ ~ 4 アルキルである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0103】

特定の実施形態において、本発明は、qが1であり、そしてR₅がシクロアルキルである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

30

【0104】

特定の実施形態において、本発明は、qが1であり、そしてR₅がシクロプロピルである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0105】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、pが1であり、R₃がアルキルであり、qが1であり、そしてR₅がアルコキシである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0106】

40

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、pが1であり、R₃がtert-ブチルであり、qが1であり、そしてR₅がC₄ ~ 8 アルコキシである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0107】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、pが1であり、R₃がtert-ブチルであり、qが1であり、そしてR₅がC₆ ~ 8 アルコキシである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。

【0108】

50

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が C_6 アルコキシである、構造I-R/S (65-1) ~ (66-1)の化合物を提供する。

【0109】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が C_7 アルコキシである、構造I-R/S (65-1) ~ (66-1)の化合物を提供する。

【0110】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が C_8 アルコキシである、構造I-R/S (65-1) ~ (66-1)の化合物を提供する。

【0111】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 がアルキルである、構造I-R/S (65-1) ~ (66-1)の化合物を提供する。

【0112】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 がアルキルである、構造I-R/S (65-1) ~ (66-1)の化合物を提供する。

【0113】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が C_{1-4} アルキルである、構造I-R/S (65-1) ~ (66-1)の化合物を提供する。

【0114】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 がシクロアルキルである、構造I-R/S (65-1) ~ (66-1)の化合物を提供する。

【0115】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 がシクロプロピルである、構造I-R/S (65-1) ~ (66-1)の化合物を提供する。

【0116】

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-N(R_1)(CR_aR_b)_mCOOR_8$ である、構造I-R/S (65) ~ (66)の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造(ここで

【化46】

「www」

は、この化合物のR形とS形とのいずれかまたは両方を表す)：

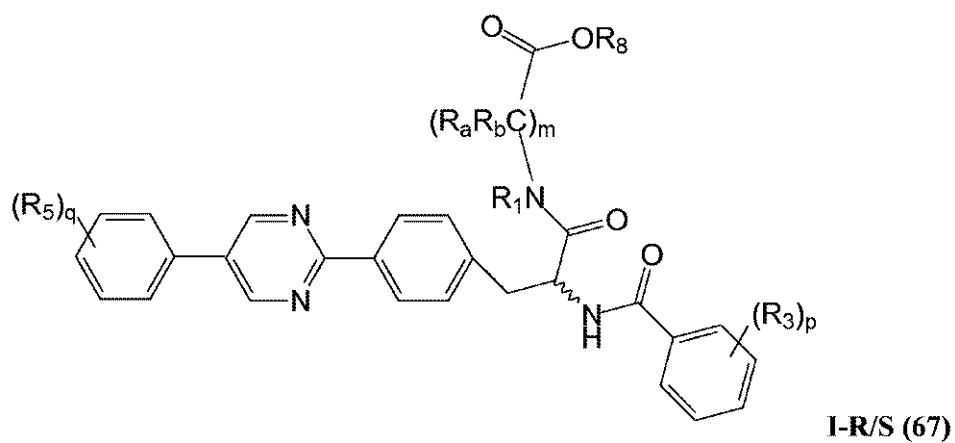
10

20

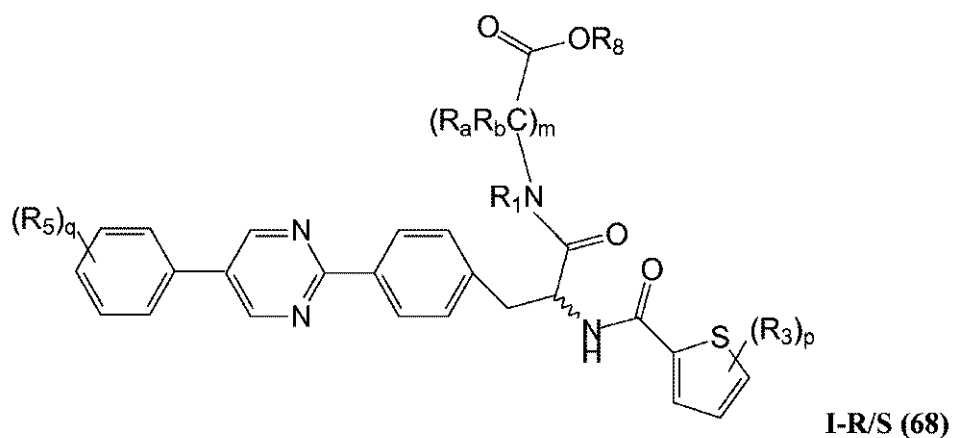
30

40

【化 4 7】



10



20

の化合物が挙げられる。

【0117】

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-N(R_1)(CR_a R_b)_m COOR_8$ である、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

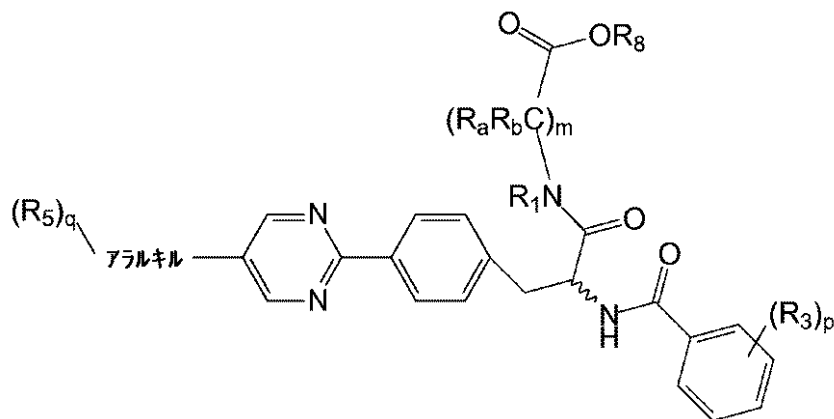
30

【化 4 8】

「www」

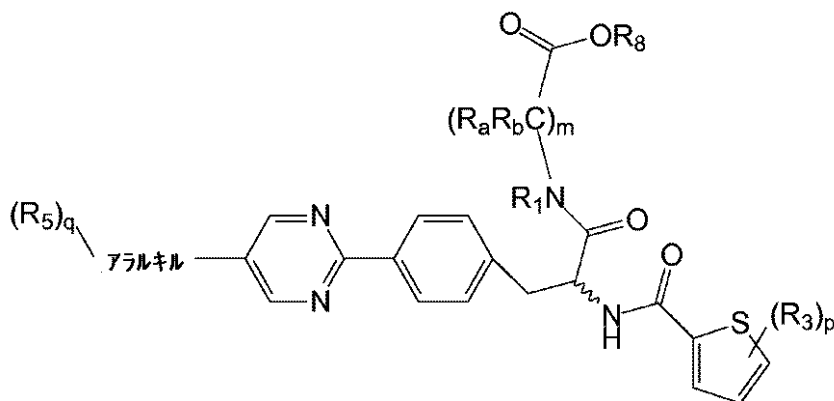
は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 4 9】



I-R/S (67-1)

10



I-R/S (68-1)

20

の化合物が挙げられる。

【0118】

特定の実施形態において、本発明は、R₁が水素である、構造 I-R/S (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0119】

特定の実施形態において、本発明は、R₈が水素である、構造 I-R/S (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0120】

特定の実施形態において、本発明は、mが2であり、R₁が水素であり、R_aおよびR_bの各存在が水素であり、そしてR₈が水素である、構造 I-R/S (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0121】

特定の実施形態において、本発明は、mが2であり、1個のR_a（すなわち、2個のうちの1個）が水素であり、R_bの各存在が水素であり、そしてR₈が水素である、構造 I-R/S (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0122】

特定の実施形態において、本発明は、mが1であり、そしてR₁、R_a、R_bおよびR₈が水素である、構造 I-R/S (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0123】

特定の実施形態において、本発明は、mが1であり、R_aがアルキルであり、そしてR₁、R_bおよびR₈が水素である、構造 I-R/S (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0124】

特定の実施形態において、本発明は、mが1であり、R_aがメチルであり、そしてR₁

30

40

50

、 R_b および R_8 が水素である、構造 $I-R/S$ (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0125】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル ($-CH_2$ フェニル)、フェニルエチル ($-CH_2CH_2$ フェニル) またはフェニルエチレン ($-CH=CH$ フェニル) である、構造 $I-R/S$ (67-1) ~ (68-1) の化合物を提供する。

【0126】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル ($-CH_2$ フェニル) である、構造 $I-R/S$ (67-1) ~ (68-1) の化合物を提供する。

【0127】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがフェニルエチル ($-CH_2CH_2$ フェニル) である、構造 $I-R/S$ (67-1) ~ (68-1) の化合物を提供する。

【0128】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがフェニルエチレン ($-CH=CH$ フェニル) である、構造 $I-R/S$ (67-1) ~ (68-1) の化合物を提供する。

【0129】

特定の実施形態において、本発明は、 p が 1 であり、そして R_3 がアルキルである、構造 $I-R/S$ (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0130】

特定の実施形態において、本発明は、 p が 1 であり、そして R_3 が *tert*-ブチルである、構造 $I-R/S$ (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0131】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 がアルコキシである、構造 $I-R/S$ (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0132】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 が $C_4 \sim 8$ アルコキシである、構造 $I-R/S$ (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0133】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 が $C_6 \sim 8$ アルコキシである、構造 $I-R/S$ (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0134】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 が C_6 アルコキシである、構造 $I-R/S$ (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0135】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 が C_7 アルコキシである、構造 $I-R/S$ (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0136】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 が C_8 アルコキシである、構造 $I-R/S$ (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する。

【0137】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 がアルキルである、構造 $I-R/S$ (67)、(67-1)、(68) および (68-1) の化合物を提供する

10

20

30

40

50

。

【0138】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 が $C_1 \sim 4$ アルキルである、構造I-R/S (67)、(67-1)、(68)および(68-1)の化合物を提供する。

【0139】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 がシクロアルキルである、構造I-R/S (67)、(67-1)、(68)および(68-1)の化合物を提供する。

【0140】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 がシクロプロピルである、構造I-R/S (67)、(67-1)、(68)および(68-1)の化合物を提供する。

【0141】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がアルキルであり、 q が1であり、そして R_5 がアルコキシである、構造I-R/S (67-1) ~ (68-1)の化合物を提供する。

。

【0142】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が $C_4 \sim 8$ アルコキシである、構造I-R/S (67-1) ~ (68-1)の化合物を提供する。

【0143】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が $C_6 \sim 8$ アルコキシである、構造I-R/S (67-1) ~ (68-1)の化合物を提供する。

【0144】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が C_6 アルコキシである、構造I-R/S (67-1) ~ (68-1)の化合物を提供する。

【0145】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が C_7 アルコキシである、構造I-R/S (67-1) ~ (68-1)の化合物を提供する。

【0146】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が C_8 アルコキシである構造I-R/S (67-1) ~ (68-1)の化合物を提供する。

【0147】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 がアルキルである、構造I-R/S (67-1) ~ (68-1)の化合物を提供する。

【0148】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがフェニルエチレンであり、 p が1で

10

20

30

40

50

あり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 がアルキルである、構造I-R/S (67-1) ~ (68-1)の化合物を提供する。

【0149】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 が $C_{1\sim4}$ アルキルである、構造I-R/S (67-1) ~ (68-1)の化合物を提供する。

【0150】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 がシクロアルキルである、構造I-R/S (67-1) ~ (68-1)の化合物を提供する。

【0151】

特定の実施形態において、本発明は、アラルキルがベンジル、フェニルエチルまたはフェニルエチレンであり、 p が1であり、 R_3 がtert-ブチルであり、 q が1であり、そして R_5 がシクロプロピルである、構造I-R/S (67-1) ~ (68-1)の化合物を提供する。

【0152】

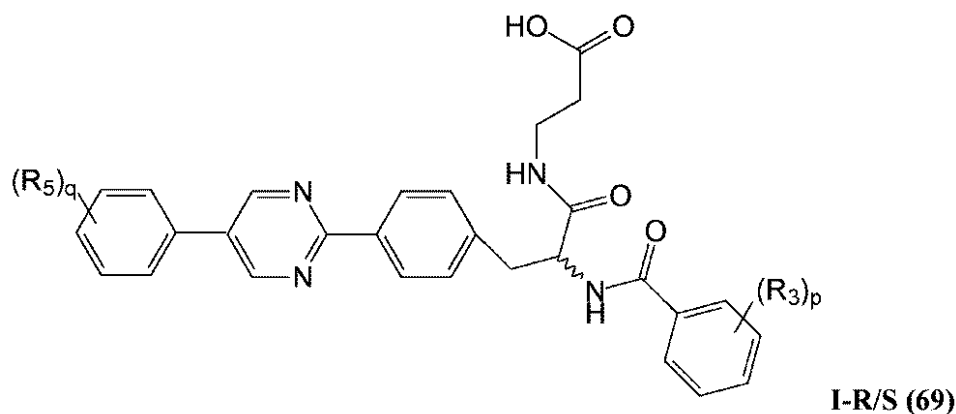
特定の実施形態において、本発明は、 m が2であり、 R_1 が水素であり、 R_a および R_b の各存在が水素であり、そして R_8 が水素である、構造I-R/S (67) ~ (68)の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化50】

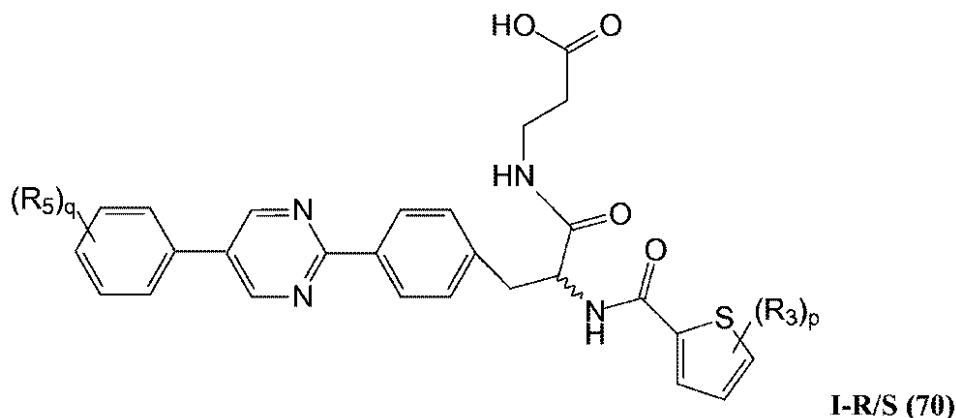
「www」

は、この化合物のR形とS形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化51】



【化52】



の化合物が挙げられる。

【0153】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、そして R_3 がアルキルである、構造I-R/S (69) ~ (70)の化合物を提供する。

【 0 1 5 4 】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、そして R_3 がtert-ブチルである、構造I-R/S (69) ~ (70)の化合物を提供する。

【 0 1 5 5 】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 がアルコキシである、構造 I - R/S (69) ~ (70) の化合物を提供する。

【 0 1 5 6 】

特定の実施形態において、本発明は、qが1であり、そしてR₅がC₄～₈アルコキシである、構造I-R/S(69)～(70)の化合物を提供する。

【 0 1 5 7 】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 が C_7 アルコキシである、構造 I - R/S (69) ~ (70) の化合物を提供する。

【 0 1 5 8 】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、 R_3 がアルキルであり、 q が1であり、そして R_5 が $C_4 \sim 8$ アルコキシである、構造I-R/S (69) ~ (70)の化合物を提供する。

【 0 1 5 9 】

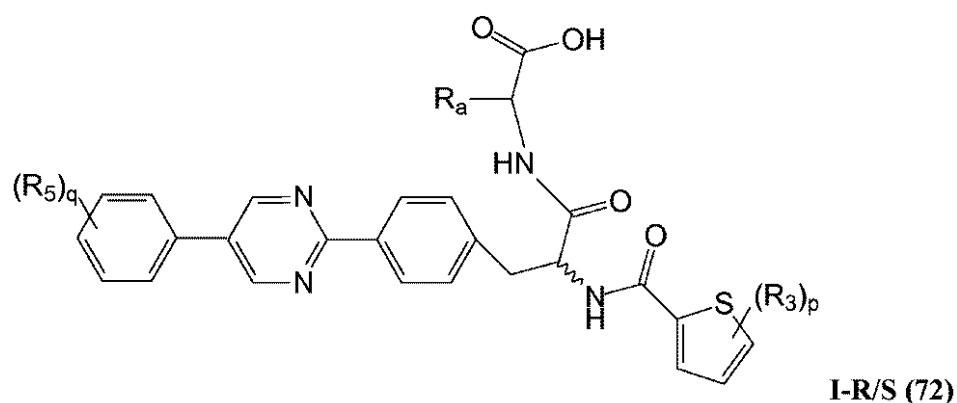
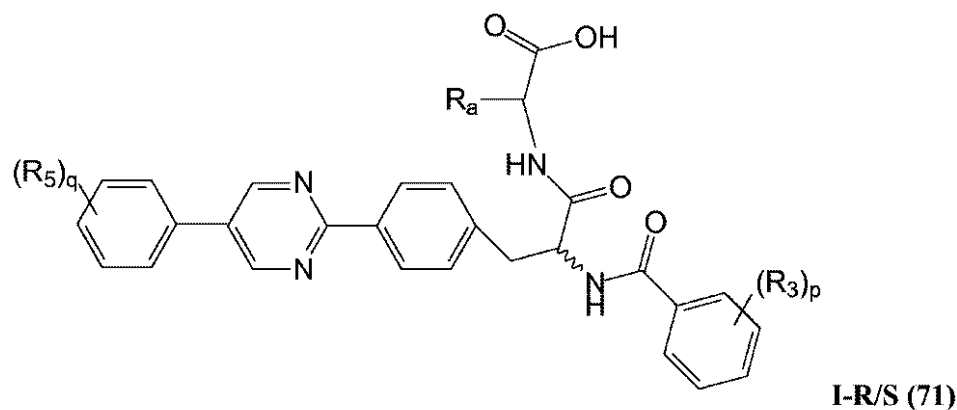
特定の実施形態において、本発明は、 m が1であり、そして R_1 、 R_b および R_8 が水素である、構造I-R/S(67)~(68)の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造(ここで

【化 5 3】

 $\Gamma \sim \omega$

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す)：

【化 5 4】



の化合物が挙げられる。

【0160】

特定の実施形態において、本発明は、 m が2であり、1個の R_a （すなわち、2個のうちの1個）が水素であり、 R_b の各存在が水素であり、そして R_g が水素である、構造I-R/S（67）～（68）の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

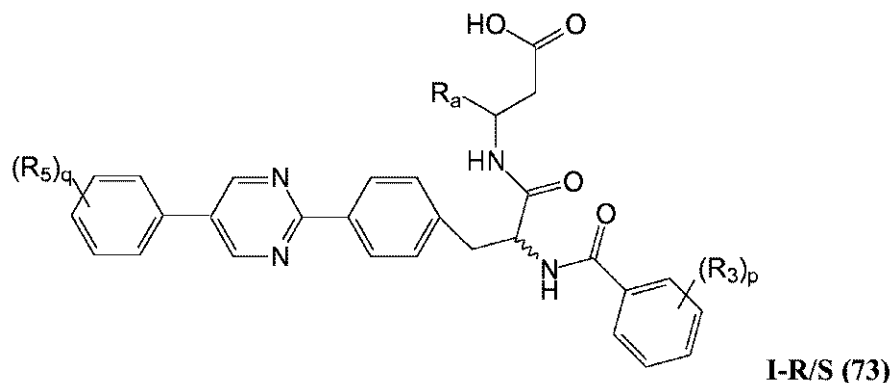
【化55】

「www」

は、この化合物のR形とS形とのいずれかまたは両方を表す）：

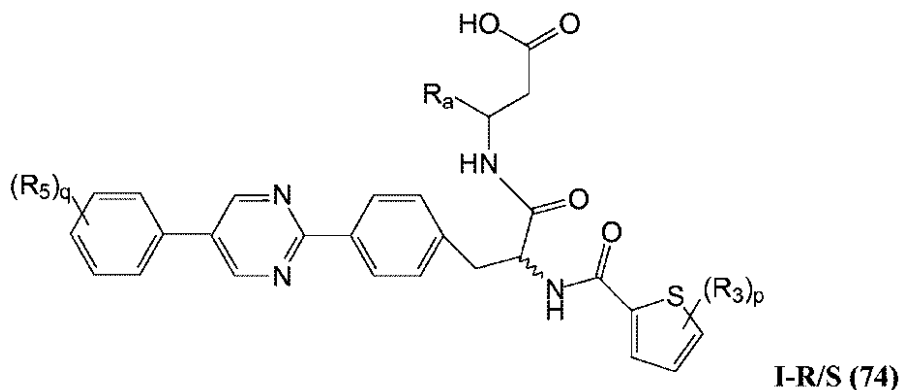
【化56】

10



20

【化57】



30

の化合物が挙げられる。

【0161】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が、 R_7 で必要に応じて置換されたアルキルである、構造I-R/S（71）～（74）の化合物を提供し、ここでアルキルとしては、直鎖および分枝鎖のアルキル基、例えば、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、 sec -ブチルおよび $tert$ -ブチル、ならびにシクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

40

【0162】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a がメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチルまたは $tert$ -ブチルである、構造I-R/S（71）～（74）の化合物を提供する。

【0163】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a がメチルである、構造I-R/S（71）～（74）の化合物を提供する。

【0164】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a がシクロプロピル、シクロブチル、シクロペ

50

ンチルまたはシクロヘキシルである、構造 I-R/S (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0165】

特定の実施形態において、本発明は、R_aが複素環またはヘテロシクロアルキルであり、これらのいずれかは、R₇で必要に応じて置換され得る、構造 I-R/S (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0166】

特定の実施形態において、本発明は、R_aが複素環（例えば、ピラジニル、ピリミジニル、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、ヘキサヒドロピリミジニル、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、プリジニル、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、イソオ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）であり、これらのいずれかは、R₇で必要に応じて置換され得る、構造 I-R/S (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0167】

特定の実施形態において、本発明は、R_aがアリールまたはアラルキルであり、これらのいずれかはR₇で必要に応じて置換され得る、構造 I-R/S (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0168】

特定の実施形態において、本発明は、R_aがアリールまたはアラルキル、例えば、フェニルまたはベンジルである、構造 I-R/S (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0169】

特定の実施形態において、本発明は、R_aがR₇で置換されたアリールまたはヘテロアリールである、構造 I-R/S (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0170】

特定の実施形態において、本発明は、R_aがヒドロキシルで置換されたフェニルまたはベンジルである、構造 I-R/S (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0171】

特定の実施形態において、本発明は、R_aが-CH(OH)C₆H₅である、構造 I-R/S (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0172】

特定の実施形態において、本発明は、R_aが-(CHR₄₀)_mC(O)OR₄₀である、構造 I-R/S (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0173】

特定の実施形態において、本発明は、R_aが-(CH₂)_mC(O)OHである、構造 I-R/S (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0174】

特定の実施形態において、本発明は、R_aが-(CHR₄₀)_mOR₄₀である、構造 I-R/S (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0175】

特定の実施形態において、本発明は、R_aが-(CH₂)_mOHである、構造 I-R/S (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0176】

特定の実施形態において、本発明は、R_aが-CH₂OHである、構造 I-R/S (7

10

20

30

40

50

1) ~ (74) の化合物を提供する。

【0177】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-(CHR_{40})_m SR_{40}$ である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0178】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-(CH_2)_m SR_{40}$ であり、ここで R_{40} は H またはアルキルである、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0179】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-(CHR_{40})_m NR_{41}R_{42}$ である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。 10

【0180】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-(CH_2)_m NR_{41}R_{42}$ である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0181】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-(CHR_{40})_m C(O)NR_{41}R_{42}$ である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0182】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-(CH_2)_m C(O)NR_{41}R_{42}$ である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。 20

【0183】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-CH_2C(O)NH_2$ または $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0184】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-(CHR_{40})_m C(O)N(R_1)(CHR_{40})_m NR_{41}R_{42}$ である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0185】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-(CH_2)_m C(O)N(R_1)(CH_2)_m NR_{41}R_{42}$ である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。 30

【0186】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-(CHR_{40})_m C(O)N(R_1)(CHR_{40})_m C(O)NR_{41}R_{42}$ である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0187】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-(CH_2)_m C(O)N(R_1)(CH_2)_m C(O)NR_{41}R_{42}$ である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0188】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-(CHR_{40})_m C(O)N(R_1)(CHR_{40})_m C(O)OR_{40}$ である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。 40

【0189】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-(CH_2)_m C(O)N(R_1)(CH_2)_m C(O)OR_{40}$ である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0190】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-(CHR_{40})_m -S-S-R_{40}$ である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0191】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a が $-(CH_2)_m-S-S-R_{40}$ である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0192】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a 基において、 R_1 、 R_{40} 、 R_{41} および R_{42} が水素である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0193】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a 基において、 m が 1 である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0194】

特定の実施形態において、本発明は、 R_a 基において、 m が 2 である、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

10

【0195】

特定の実施形態において、本発明は、 p が 1 であり、そして R_3 がアルキルである、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0196】

特定の実施形態において、本発明は、 p が 1 であり、そして R_3 が *tert*-ブチルである、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0197】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 がアルコキシである、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

20

【0198】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 が $C_4 \sim 8$ アルコキシである、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0199】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 が C_7 アルコキシである、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

【0200】

特定の実施形態において、本発明は、 p が 1 であり、 R_3 がアルキルであり、 q が 1 であり、そして R_5 が $C_4 \sim 8$ アルコキシである、構造 $I-R/S$ (71) ~ (74) の化合物を提供する。

30

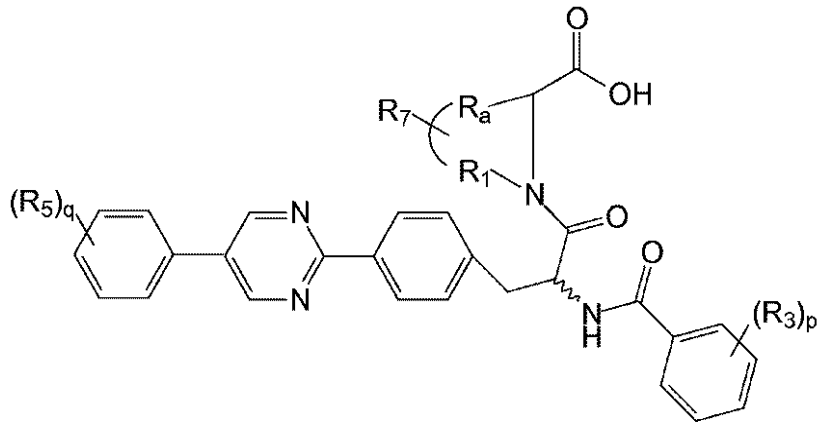
【0201】

特定の実施形態において、本発明は、 m が 1 であり、 R_b は水素であり、そして R_1 および R_a は、これらが結合している原子と一緒に、 R_7 で (1 回もしくは複数回) 必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成している、構造 $I-R/S$ (67) ~ (68) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造 (ここで【化58】

「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す) :

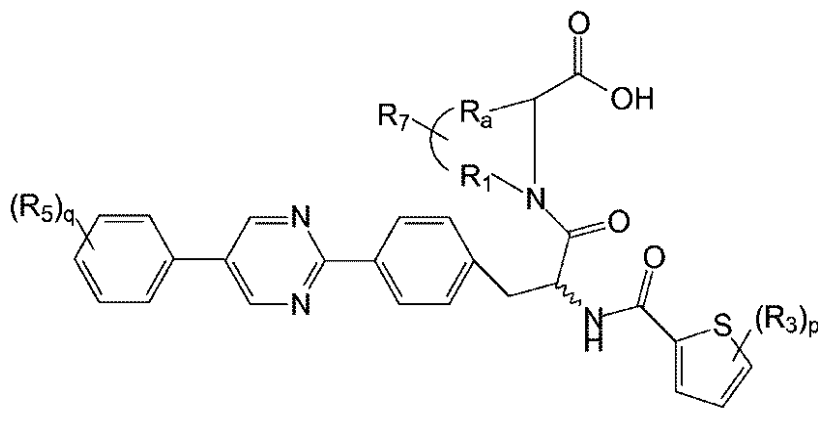
【化 5 9】



I-R/S (75)

10

【化 6 0】



I-R/S (76)

20

の化合物が挙げられる。

【0202】

特定の実施形態において、本発明は、 m が2であり、2番目の (CR_aR_b) 基の R_b は水素であり、そして R_1 および2番目の (CR_aR_b) 基の R_a は、これらが結合している原子と一緒に、 R_7 で（1回もしくは複数回）必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成している、構造 I-R/S (67) ~ (68) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

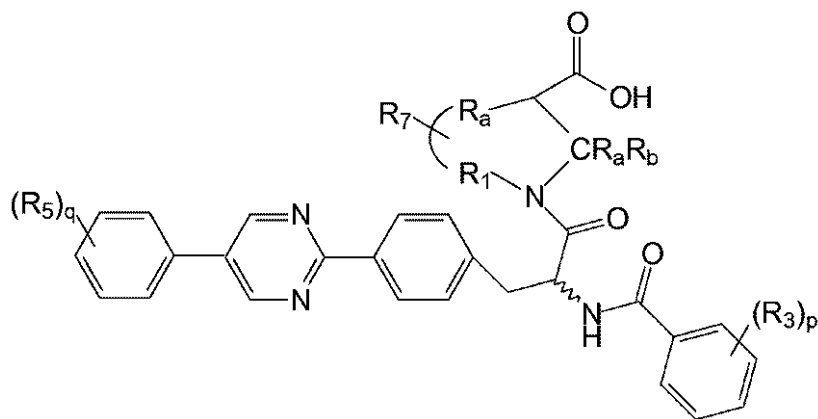
30

【化 6 1】

「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 6 2】

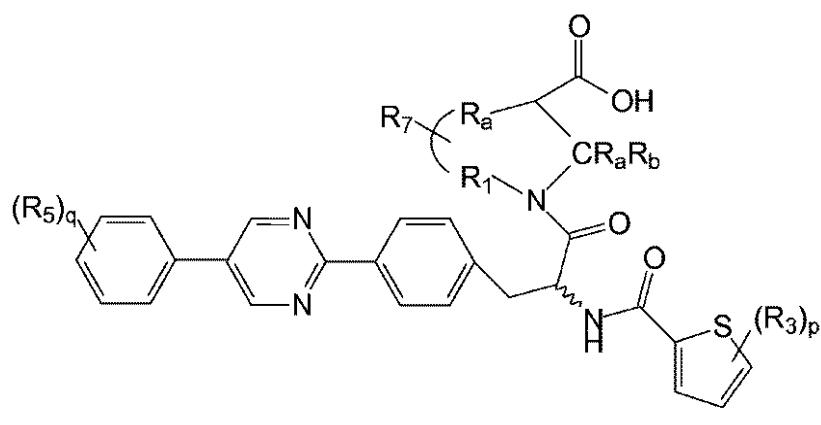


I-R/S (77)

40

50

【化 6 3】



I-R/S (78)

の化合物が挙げられる。

【0203】

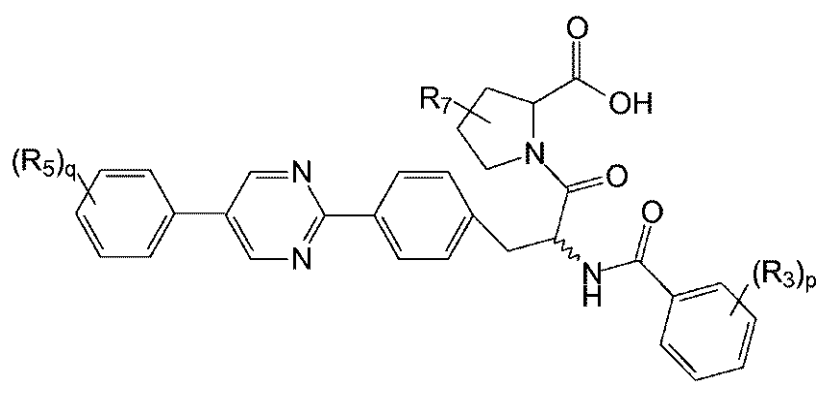
特定の実施形態において、本発明は、 R_1 と R_a は、これらが結合している原子と一緒に、 R_7 で（1回もしくは複数回）必要に応じて置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルを形成している、構造 I-R/S (75) ~ (78) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化 6 4】

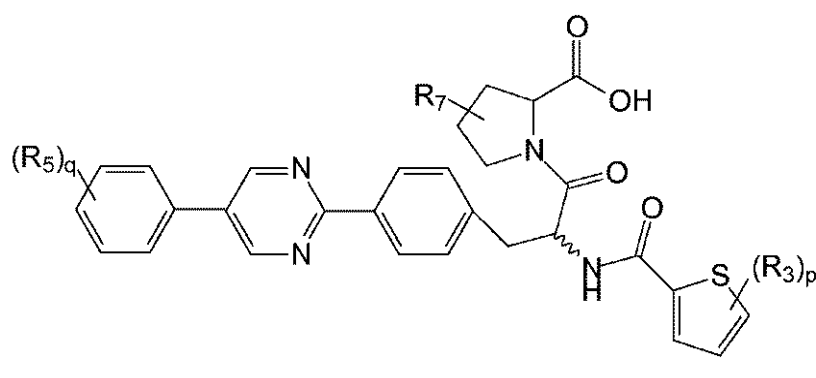
「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 6 5】

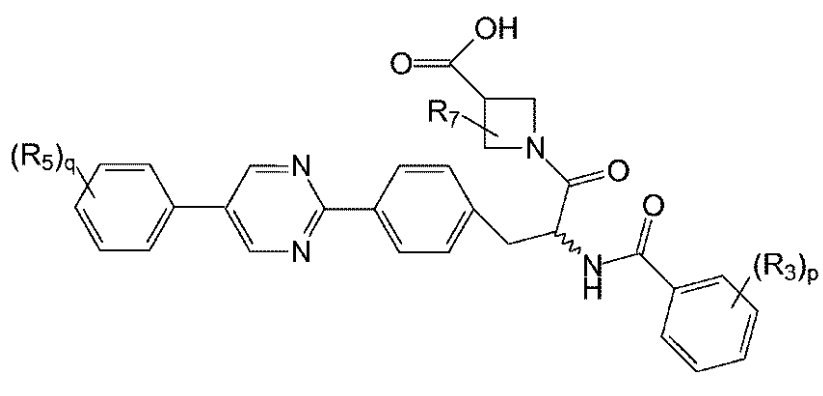
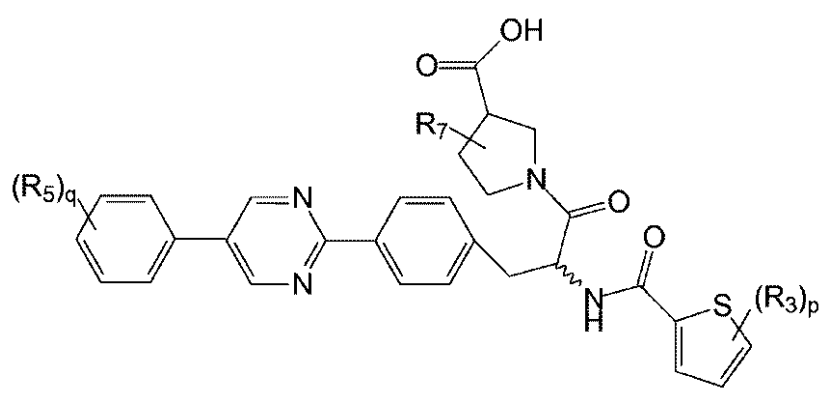
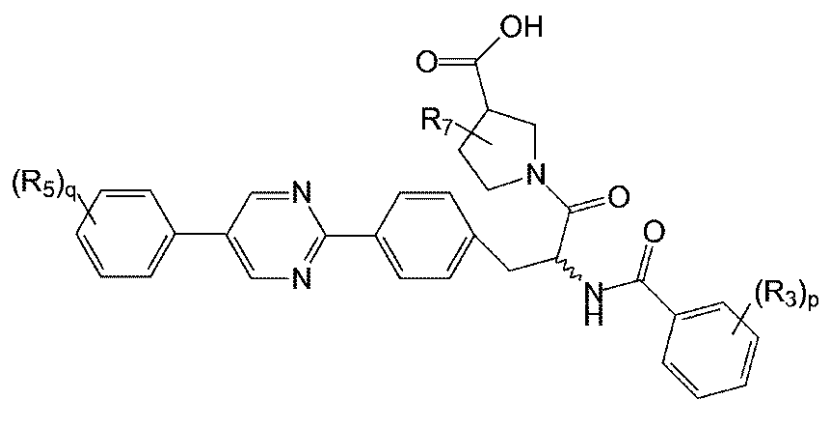


I-R/S (79)

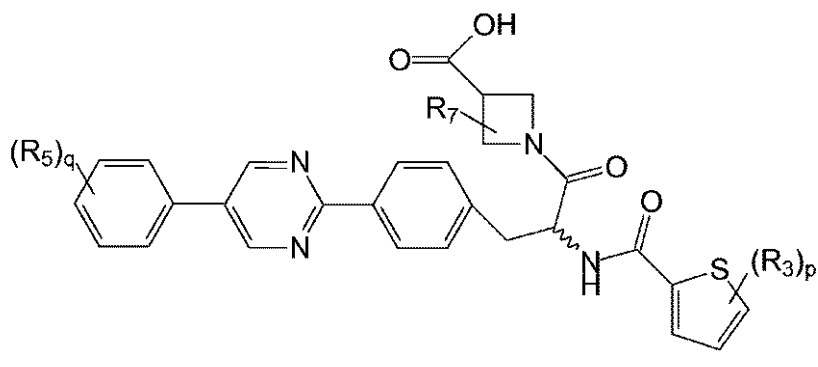


I-R/S (80)

【化 6 6】

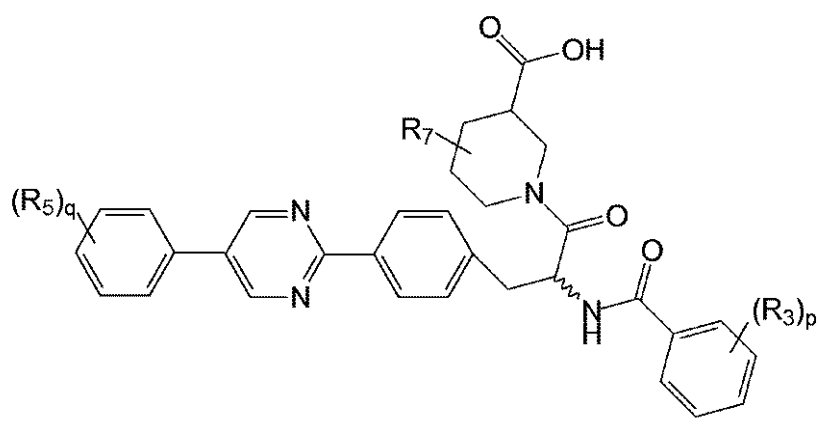


【化 6 7】



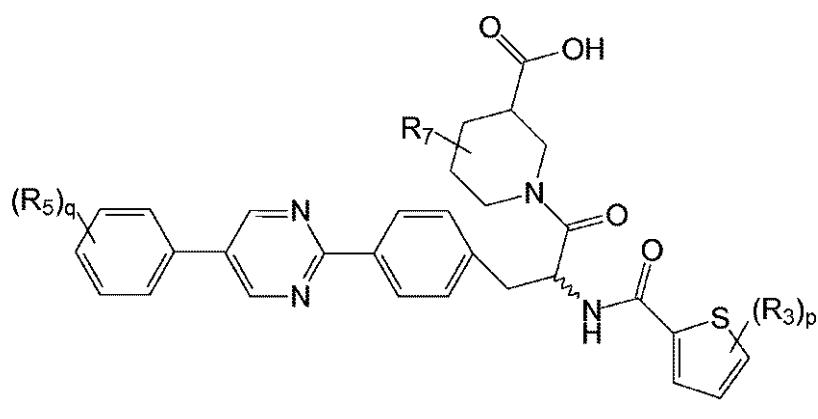
I-R/S (84)

10



I-R/S (85)

20



I-R/S (86)

30

の化合物が挙げられる。

【0204】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、そして R_3 がアルキルである、構造 I-R/S (75) ~ (86) の化合物を提供する。

40

【0205】

特定の実施形態において、本発明は、 p が1であり、そして R_3 が *tert*-ブチルである、構造 I-R/S (75) ~ (86) の化合物を提供する。

【0206】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 がアルコキシである、構造 I-R/S (75) ~ (86) の化合物を提供する。

【0207】

特定の実施形態において、本発明は、 q が1であり、そして R_5 が $C_4 \sim 8$ アルコキシである、構造 I-R/S (75) ~ (86) の化合物を提供する。

【0208】

50

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 が C_7 アルコキシである、構造 I-R/S (75) ~ (86) の化合物を提供する。

【0209】

特定の実施形態において、本発明は、 p が 1 であり、 R_3 がアルキルであり、 q が 1 であり、そして R_5 が $C_4 \sim 8$ アルコキシである、構造 I-R/S (75) ~ (86) の化合物を提供する。

【0210】

特定の実施形態において、本発明は、 R_7 が存在しない、構造 I-R/S (75) ~ (86) の化合物を提供する。

【0211】

特定の実施形態において、本発明は、 R_7 がヒドロキシルである、構造 I-R/S (75) ~ (86) の化合物を提供する。

【0212】

特定の実施形態において、本発明は、 R_7 が存在せず、 p が 1 であり、 R_3 がアルキルであり、 q が 1 であり、そして R_5 が $C_4 \sim 8$ アルコキシである、構造 I-R/S (75) ~ (86) の化合物を提供する。

【0213】

特定の実施形態において、本発明は、 R_7 がヒドロキシルであり、 p が 1 であり、 R_3 がアルキルであり、 q が 1 であり、そして R_5 が $C_4 \sim 8$ アルコキシである、構造 I-R/S (75) ~ (86) の化合物を提供する。

【0214】

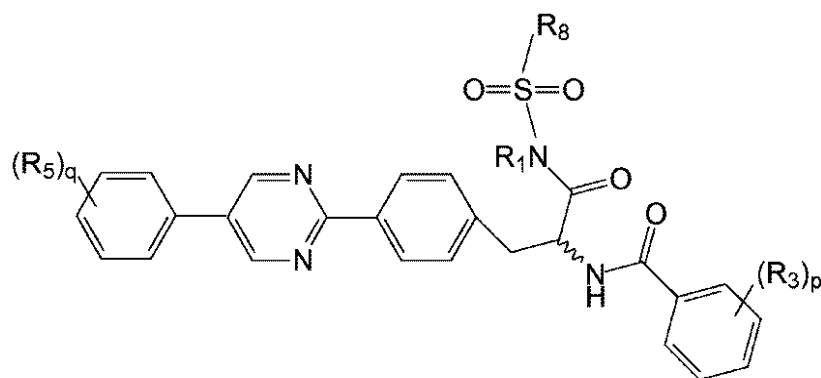
特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-N(R_1)-SO_2-R_8$ である、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化68】

「www」

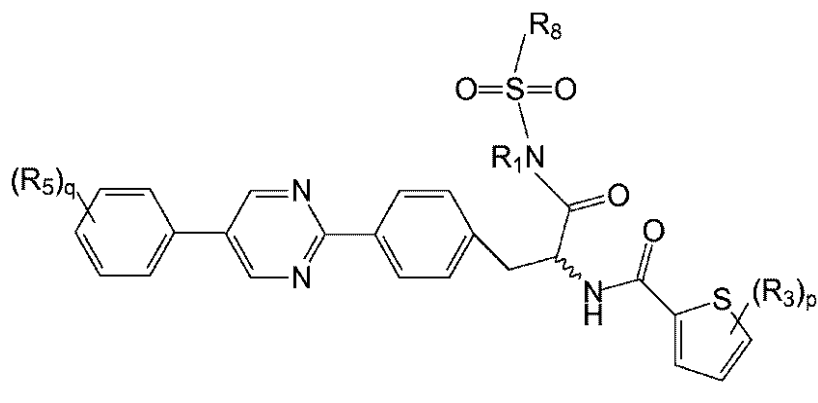
は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化69】



I-R/S (87)

【化 7 0】



10

の化合物が挙げられる。

【0 2 1 5】

特定の実施形態において、本発明は、R₁が水素である、構造 I-R/S (87) ~ (88) の化合物を提供する。

【0 2 1 6】

特定の実施形態において、本発明は、R₁が水素であり、そしてR₈がR₇で（1回もしくは複数回）必要に応じて置換されたアルキルである、構造 I-R/S (87) ~ (88) の化合物を提供する。

20

【0 2 1 7】

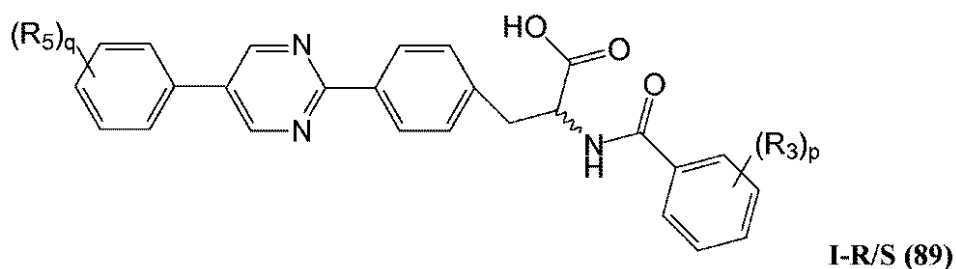
特定の実施形態において、本発明は、R₂が-OHである、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化 7 1】

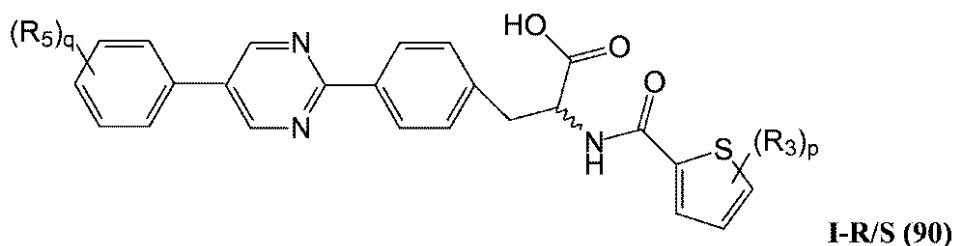
「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 7 2】



30



40

の化合物が挙げられる。

【0 2 1 8】

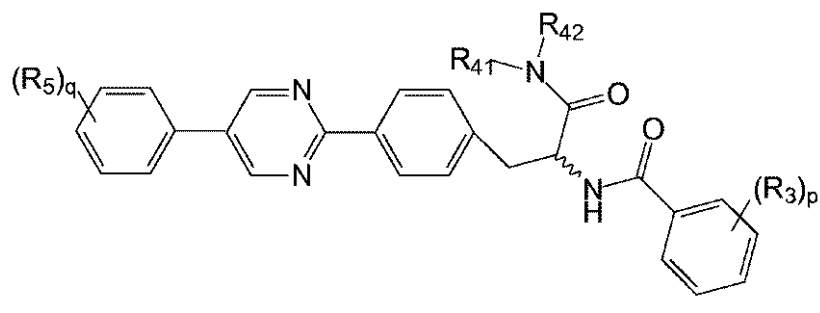
特定の実施形態において、本発明は、R₂が-N(R₁)(R₄₂)である、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化 7 3】

「www」

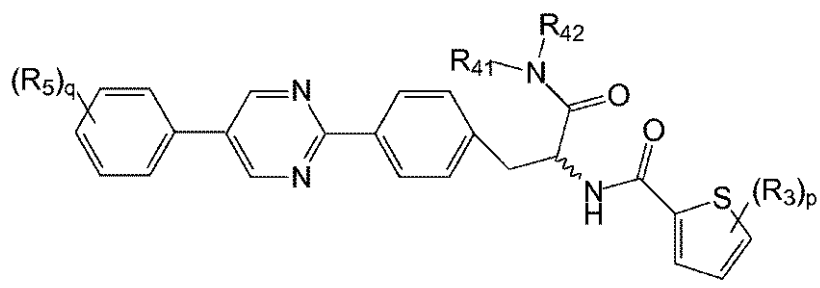
は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 7 4】



I-R/S (91)

10



I-R/S (92)

20

の化合物が挙げられる。

【0 2 1 9】

特定の実施形態において、本発明は、 R_{41} および R_{42} が独立して、 R_{40} 、 $-(CH R_{40})_n - C(O)OR_{40}$ 、 $-(CH R_{40})_n - C(O)R_{40}$ 、 $-(CH_2)_n N(R_1)(R_7)$ 、アリールまたはヘテロアリールであり、このアリールまたはヘテロアリールは、 R_7 で（1回もしくは複数回）必要に応じて置換されている、構造 I-R/S (91) ~ (92) の化合物を提供する。

【0 2 2 0】

30

特定の実施形態において、本発明は、 R_{41} が水素であり、そして R_{42} が R_7 で（1回もしくは複数回）必要に応じて置換されたアルキルである、構造 I-R/S (91) ~ (92) の化合物を提供する。

【0 2 2 1】

特定の実施形態において、本発明は、 R_{41} が水素であり、そして R_{42} が $-(CH R_{40})_n C(O)OR_{40}$ である、構造 I-R/S (91) ~ (92) の化合物を提供する。

【0 2 2 2】

特定の実施形態において、本発明は、 R_{41} が水素であり、そして R_{42} が $-(CH R_{40})_n C(O)R_{40}$ である、構造 I-R/S (91) ~ (92) の化合物を提供する。

40

【0 2 2 3】

特定の実施形態において、本発明は、 R_{41} が水素であり、そして R_{42} が $-(CH_2)_n N(R_1)(R_7)$ である、構造 I-R/S (91) ~ (92) の化合物を提供する。

【0 2 2 4】

特定の実施形態において、本発明は、 R_{41} が水素であり、そして R_{42} が R_7 で（1回もしくは複数回）必要に応じて置換されたアリールである、構造 I-R/S (91) ~ (92) の化合物を提供する。

【0 2 2 5】

50

特定の実施形態において、本発明は、 R_{41} が水素であり、そして R_{42} が R_7 で（１回もしくは複数回）必要に応じて置換されたヘテロアリールである、構造 I-R/S（９１）～（９２）の化合物を提供する。

【０２２６】

特定の実施形態において、本発明は、 R_{41} と R_{42} とは、これらが結合している N 原子と一緒にあって、 R_7 で（１回もしくは複数回）必要に応じて置換された３員～７員のヘテロシクリルを形成している、構造 I-R/S（９１）～（９２）の化合物を提供する。

【０２２７】

特定の実施形態において、本発明は、 R_{41} と R_{42} とは、これらが結合している N 原子と一緒にあって、ピラジニル、ピリミジニル、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、ヘキサヒドロピリミジニル、ジアゼパニル、トリアジニル、イミダゾリル、ピロリジニル、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、チアゾリルまたはピリジニルを形成し、これらの任意のものは、 R_7 で必要に応じて（１回もしくは複数回）置換され得る、構造 I-R/S（９１）～（９２）の化合物を提供する。

【０２２８】

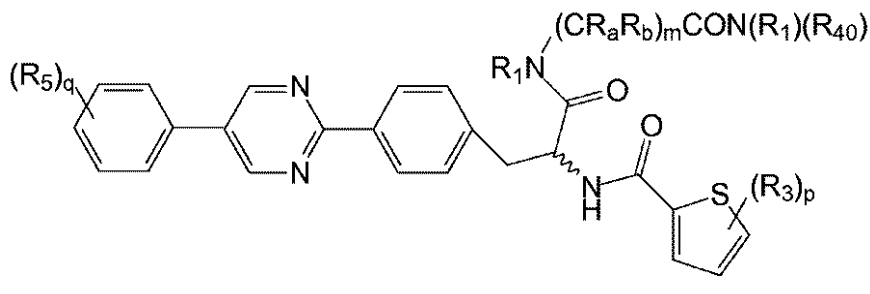
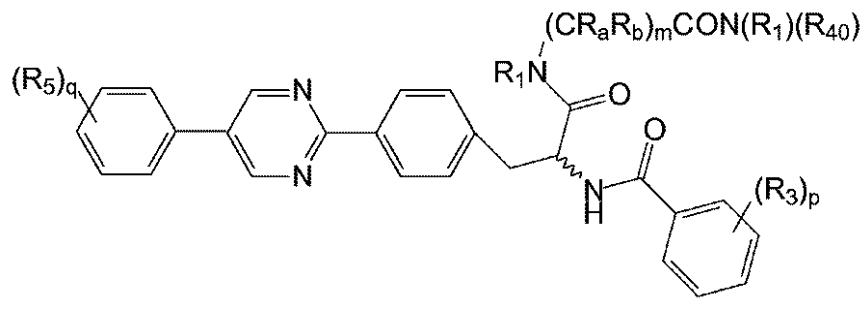
特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-N(R_1)(CR_aR_b)_mCON(R_1)(R_{40})$ である、構造 I-R/S（６５）～（６６）の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化７５】

「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化７６】



の化合物が挙げられる。

【０２２９】

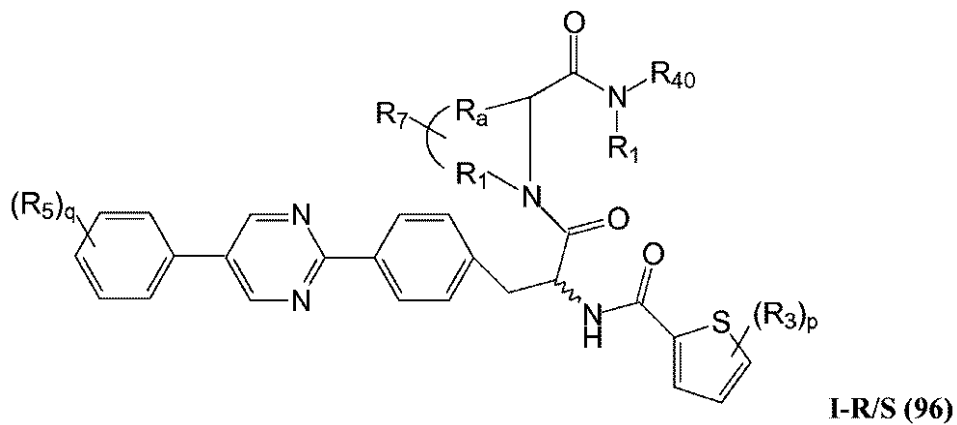
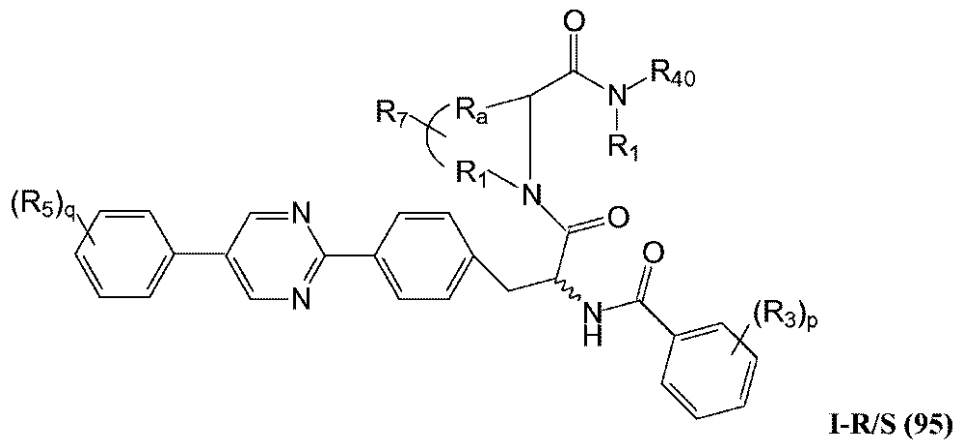
特定の実施形態において、本発明は、 m が 1 であり、 R_b が水素であり、そして R_1 と R_a は、これらが結合している原子と一緒にあって、 R_7 で（１回もしくは複数回）必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成している、構造 I-R/S（９３）～（９４）の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化 7 7】

「 www 」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 7 8】



の化合物が挙げられる。

【0 2 3 0】

特定の実施形態において、本発明は、mが2であり、2番目の(C R_a R_b)基のR_bが水素であり、そしてR₁および2番目の(C R_a R_b)基のR_aは、これらが結合している原子と一緒に、R₇で(1回もしくは複数回)必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成している、構造 I-R/S (93) ~ (94) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造(ここで

【化 7 9】

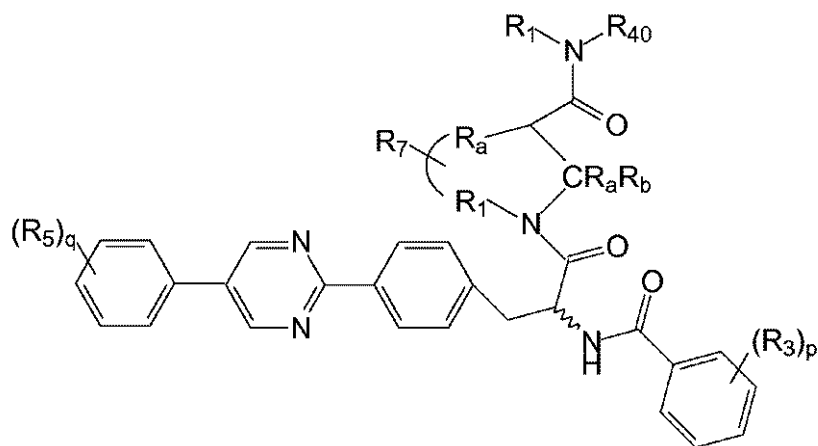
「 www 」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

30

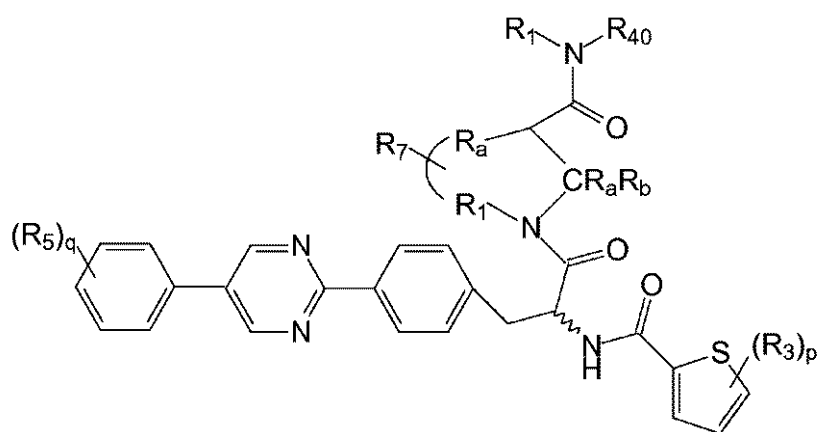
40

【化 8 0】



I-R/S (97)

10



I-R/S (98)

20

の化合物が挙げられる。

【0231】

特定の実施形態において、本発明は、 R_1 と R_a は、これらが結合している原子と一緒に、 R_7 で（1回もしくは複数回）必要に応じて置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルを形成している、構造 I-R/S (95) ~ (98) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

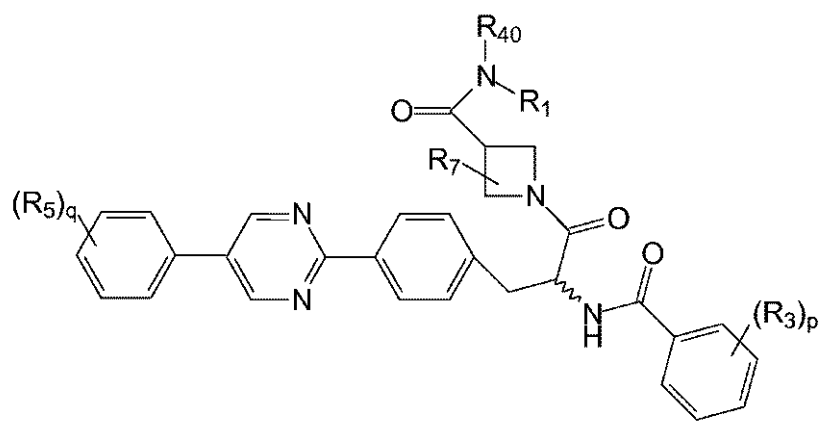
30

【化 8 1】

「www」

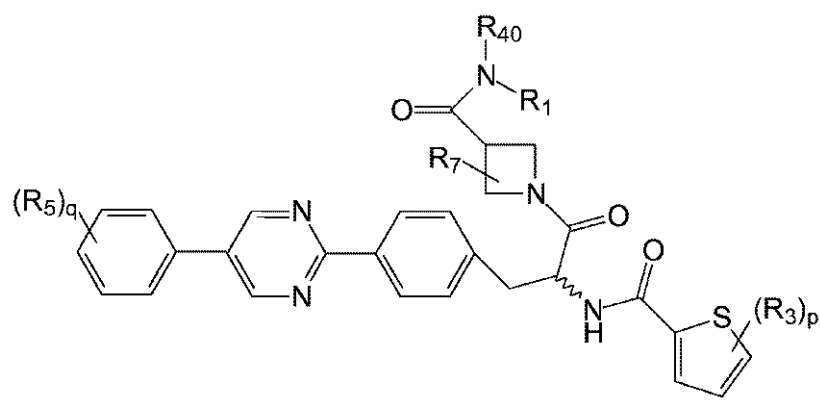
は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 8 2】



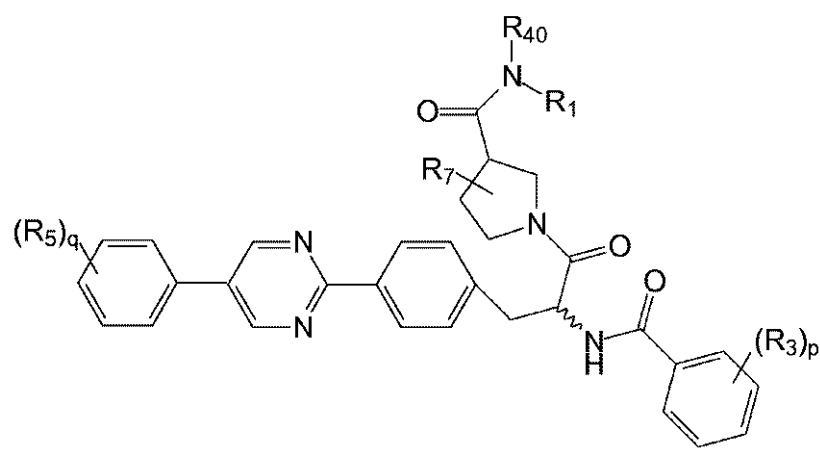
10

I-R/S (99)



20

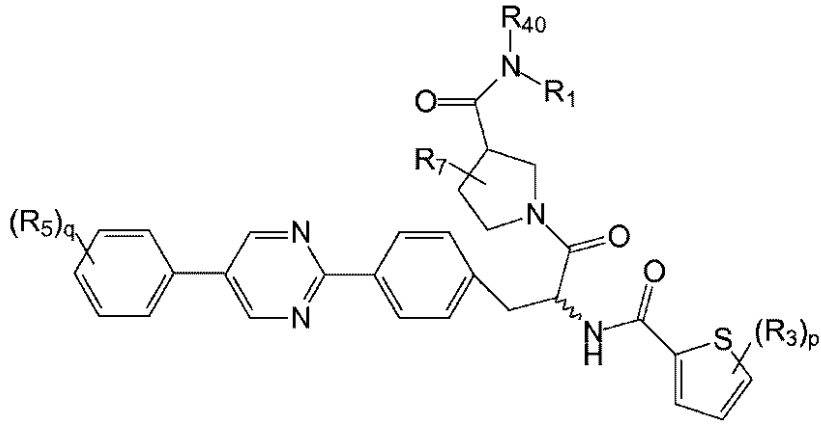
I-R/S (100)



30

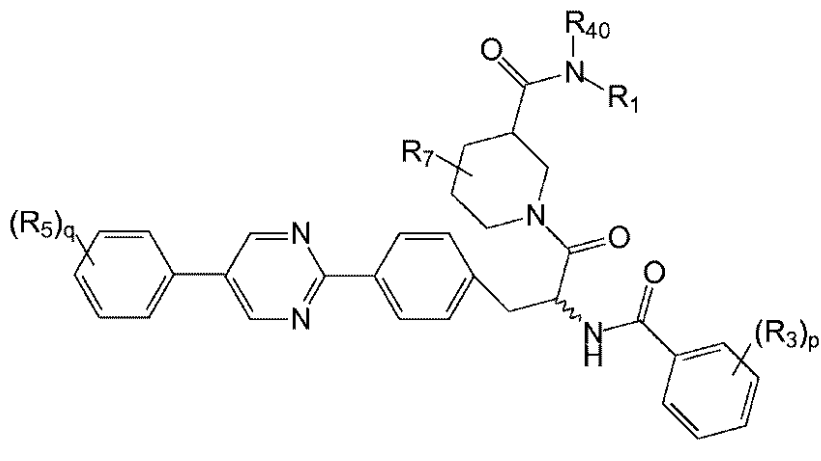
I-R/S (101)

【化 8 3】



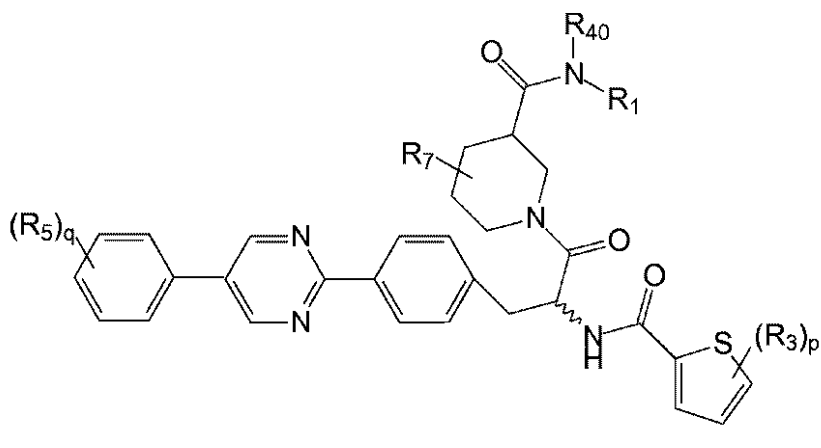
10

I-R/S (102)



20

I-R/S (103)



30

I-R/S (104)

の化合物が挙げられる。

40

【0232】

特定の実施形態において、本発明は、pが1であり、そしてR₃がアルキルである、構造I-R/S(93)～(104)の化合物を提供する。

【0233】

特定の実施形態において、本発明は、pが1であり、そしてR₃がtert-ブチルである、構造I-R/S(93)～(104)の化合物を提供する。

【0234】

特定の実施形態において、本発明は、qが1であり、そしてR₅がアルコキシである、構造I-R/S(93)～(104)の化合物を提供する。

【0235】

50

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 が $C_4 \sim 8$ アルコキシである、構造 $I - R / S (93) \sim (104)$ の化合物を提供する。

【0236】

特定の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、そして R_5 が C_7 アルコキシである、構造 $I - R / S (93) \sim (104)$ の化合物を提供する。

【0237】

特定の実施形態において、本発明は、 p が 1 であり、 R_3 がアルキルであり、 q が 1 であり、そして R_5 が $C_4 \sim 8$ アルコキシである、構造 $I - R / S (93) \sim (104)$ の化合物を提供する。

【0238】

特定の実施形態において、本発明は、 R_7 が存在しないかまたはヒドロキシルである、構造 $I - R / S (93) \sim (104)$ の化合物を提供する。

【0239】

特定の実施形態において、本発明は、 R_7 が存在しないかまたはヒドロキシルであり、 p が 1 であり、 R_3 がアルキルであり、 q が 1 であり、そして R_5 が $C_4 \sim 8$ アルコキシである、構造 $I - R / S (93) \sim (104)$ の化合物を提供する。

【0240】

特定の実施形態において、本発明は、 R_1 が水素である、構造 $I - R / S (93) \sim (104)$ の化合物を提供する。

【0241】

特定の実施形態において、本発明は、 R_{40} が R_7 である、構造 $I - R / S (93) \sim (104)$ の化合物を提供する。

【0242】

特定の実施形態において、本発明は、 R_{40} が R_7 であり、 R_7 は $-(CR_a R_b)_m S(O)_2 R_8$ であり、そして R_8 は $-(CR_a R_b)_m - L_2 - (CR_a R_b)_m - R_1$ である、構造 $I - R / S (93) \sim (104)$ の化合物を提供する。

【0243】

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-N(R_1)(CR_a R_b)_m N(R_1)C(O)O(R_8)$ である、構造 $I - R / S (65) \sim (66)$ の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化84】

「」

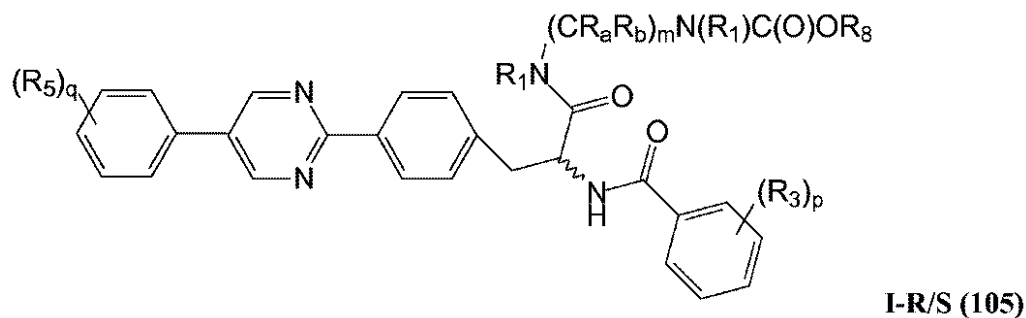
は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

10

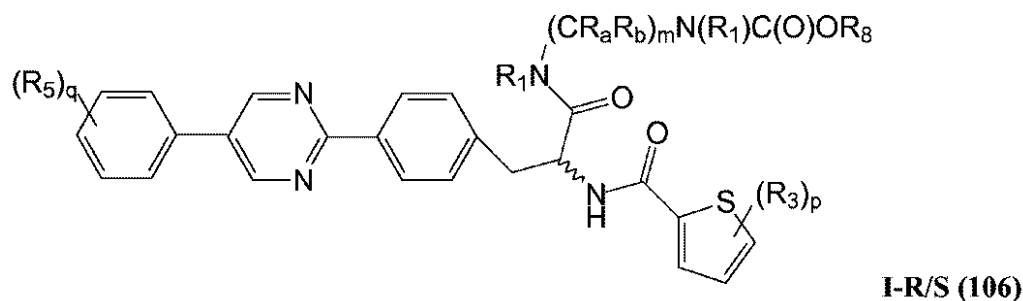
20

30

【化 8 5】



10



の化合物が挙げられる。

20

【 0 2 4 4】

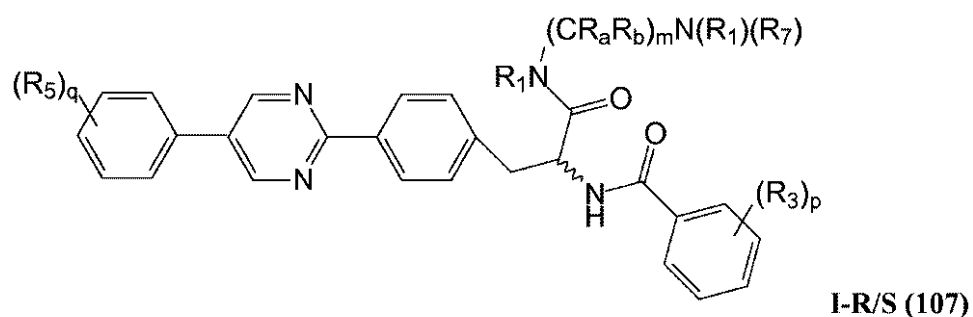
特定の実施形態において、本発明は、R₂が-N(R₁)(CR_aR_b)_mN(R₁)(R₇)である、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造 (ここで

【化 8 6】

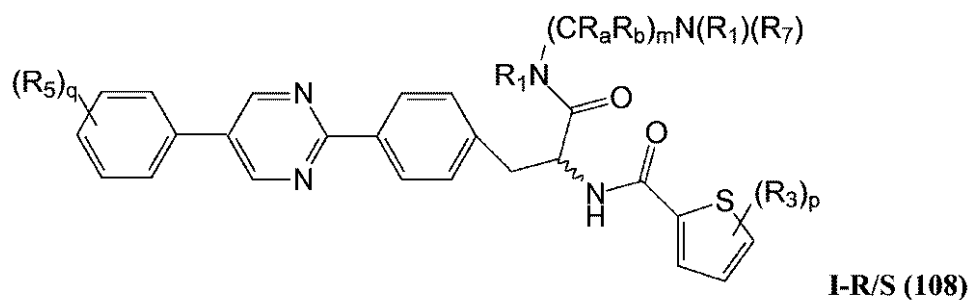
「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す) :

【化 8 7】



30



40

の化合物が挙げられる。

【 0 2 4 5】

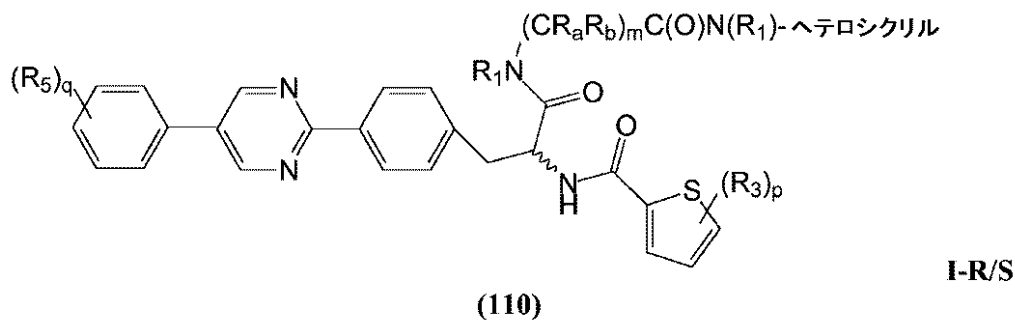
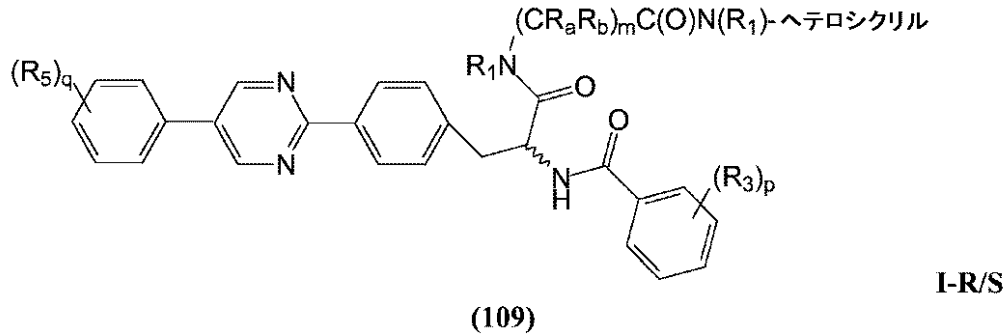
特定の実施形態において、本発明は、R₂が-N(R₁)(CR_aR_b)_mCON(R₁)ヘテロシクリルである、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。こ

50

の実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで
【化 8 8】

「」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：
【化 8 9】



の化合物が挙げられる。

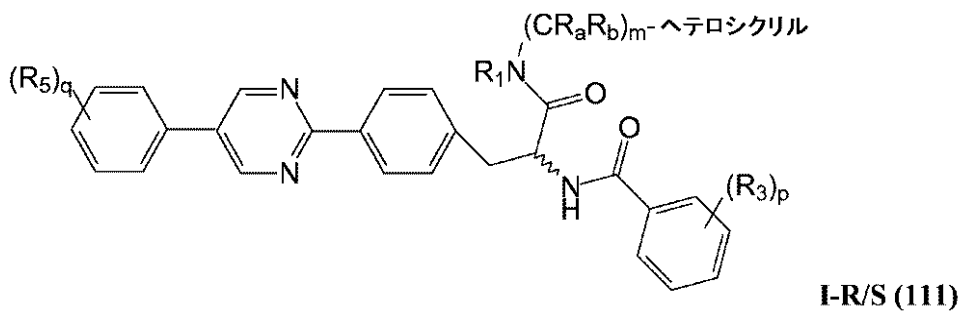
【0 2 4 6】

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が $-N(R_1)(CR_aR_b)_m$ -ヘテロシクリルであり、このヘテロシクリルが R_7 で必要に応じて置換され得る、構造 I-R/S (65) ~ (66) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下

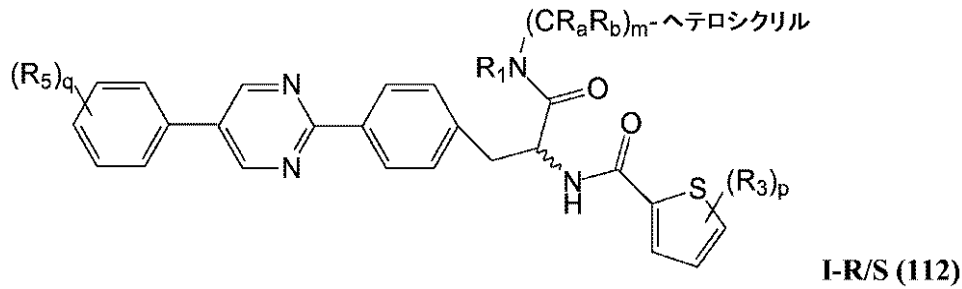
【化 9 0】

「」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：
【化 9 1】



【化 9 2】



の化合物が挙げられる。

10

【0247】

特定の実施形態において、本発明は、 R_2 が構造 I-R/S (69) ~ I-R/S (112) の各々に示されるとおりである、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の化合物を提供する。このような化合物は、本明細書中で、I-R/S (69-1) ~ I-R/S (112-1) と称される。例えば、構造 I-R/S (67-1) ~ (68-1) は、 R_2 が $-N(R_1)(CR_aR_b)_mCOOR_8$ である、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) を図示する。同様に、構造 I-R/S (69-1) ~ I-R/S (112-1) は、構造 I-R/S (69) ~ I-R/S (112) に対応するが、構造 I-R/S (69) ~ I-R/S (112) の特定の R_2 基が、構造 I-R/S (65-1) ~ (66-1) の特定の R_2 基として働く。

20

【0248】

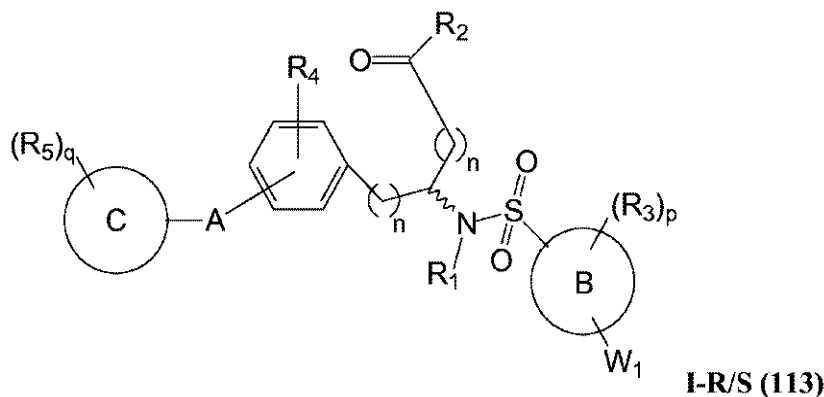
特定の実施形態において、本発明は、 Y_1 および Y_2 が存在せず、そして Z が $-S(O)_2-$ である、式 I-R および / または式 I-S の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化 9 3】

「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 9 4】



30

の化合物が挙げられる。

【0249】

特定の実施形態において、本発明は、 A がピリミジニルであり、 B がフェニルであり、そして C がフェニルである、構造 I-R/S (95) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

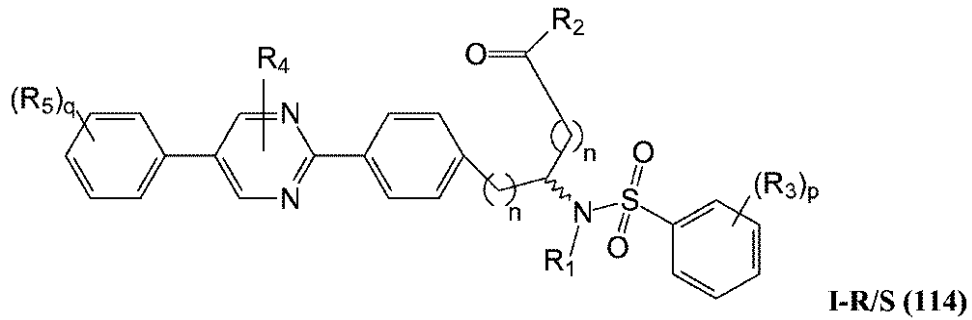
【化 9 5】

「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

40

【化 9 6】



10

の化合物が挙げられる。

【0250】

特定の実施形態において、本発明は、 Y_1 が存在せず、 Y_2 が $-O-$ であり、そして Z が $-C(O)-$ である、式 I-R および／または式 I-S の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

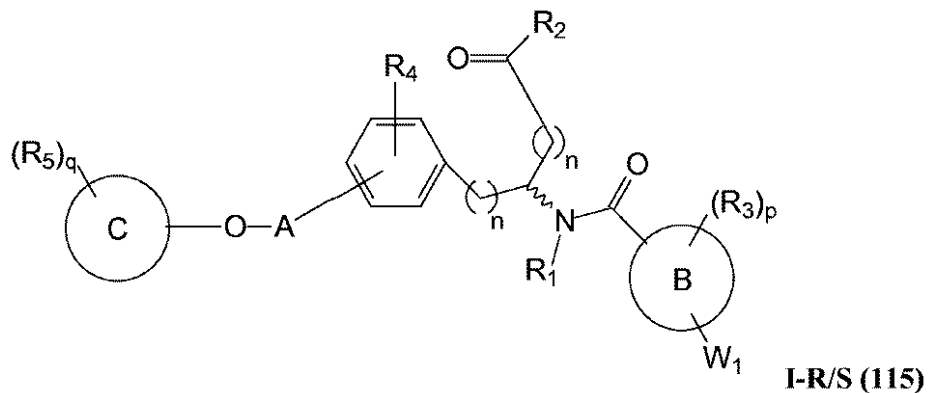
【化 9 7】

「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 9 8】

20



30

の化合物が挙げられる。

【0251】

特定の実施形態において、本発明は、 Y_1 が NH であり、 Y_2 が存在せず、そして Z が $-C(O)-$ である、式 I-R および／または式 I-S の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

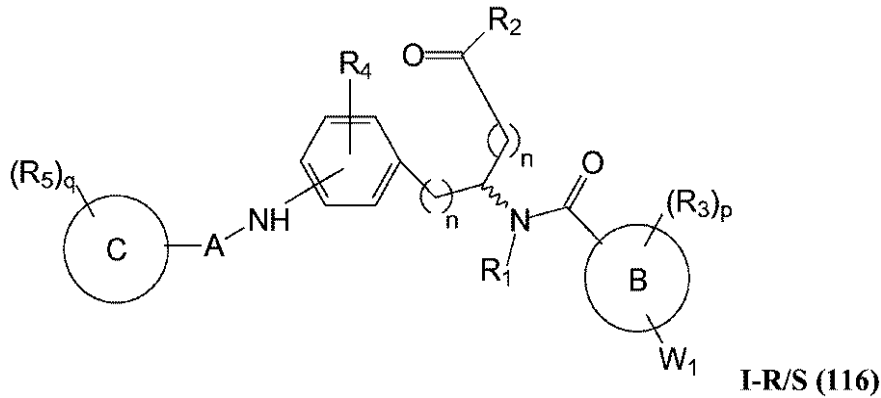
【化 9 9】

「www」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

40

【化 1 0 0】



の化合物が挙げられる。

【0 2 5 2】

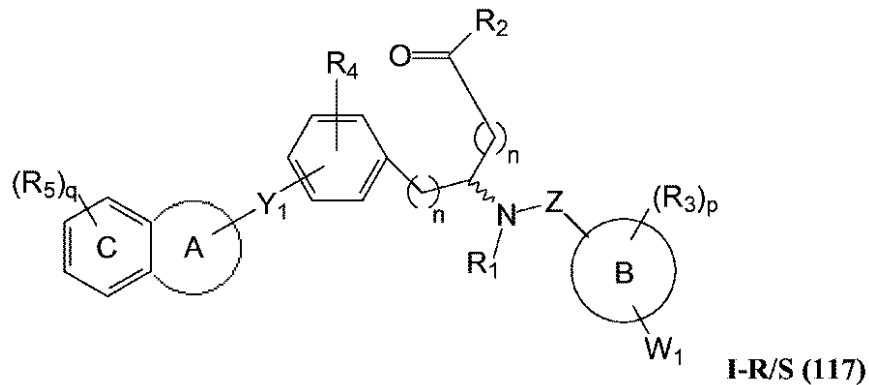
特定の実施形態において、本発明は、 C がアリールであり、そして A と C とが一緒になって、 A の5員、6員または7員のヘテロシクリルと、 C のアリールとの間に、縮合二環式環系を形成する、式 I-R および / または 式 I-S の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、以下の構造（ここで

【化 1 0 1】

「 www 」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）：

【化 1 0 2】



の化合物が挙げられる。

【0 2 5 3】

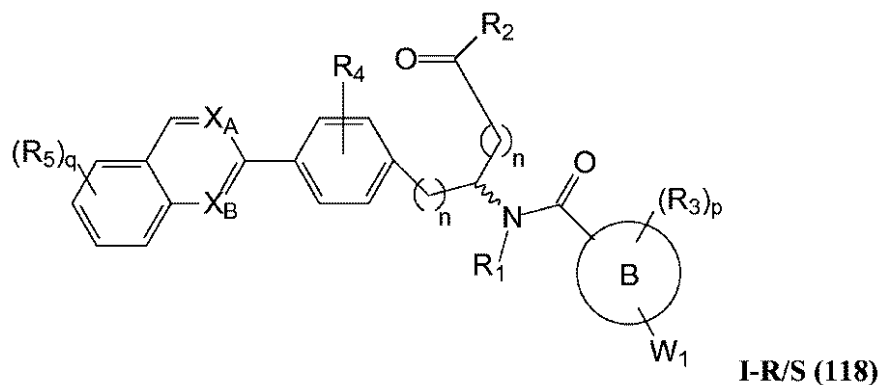
特定の実施形態において、本発明は、 Y_1 が存在せず、そして Z が $-C(O)-$ である、構造 I-R / S (99) の化合物を提供する。この実施形態の代表的な化合物としては、 X_A と X_B との一方または両方が窒素である、以下の構造（ここで

【化 1 0 3】

「 www 」

は、この化合物の R 形と S 形とのいずれかまたは両方を表す）

【化 1 0 4】



の化合物が挙げられる。

【0 2 5 4】

特定の実施形態において、本発明は、本発明の化合物を少なくとも1つの薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤、または賦形剤とともに含む薬学的組成物を提供する。

【0 2 5 5】

特定の実施形態において、本発明は、本発明の化合物および第二の医薬を含む薬学的組成物を提供する。あるこのような実施形態において、第二の医薬は、GLP-1 アゴニストまたはDPP IV 阻害剤である。

20

【0 2 5 6】

特定の実施形態において、本発明は、医薬の調製のための本発明の化合物の使用方を提供する。

【0 2 5 7】

特定の実施形態において、本発明は、本発明の化合物と第二の医薬とを含有する、薬学的組み合わせ物を提供する。種々のこのような実施形態において、この第二の医薬は、グルカゴンレセプター、GIPレセプター、GLP-2レセプター、またはPTHレセプター、またはグルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) レセプターに対する、アゴニストまたはモジュレーターである。種々のこのような実施形態において、この第二の医薬は、エクセナチド、リラグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド、もしくはリキシセナチドまたは他のインスリン調節ペプチドである。種々のこのような実施形態において、この第二の医薬は、DPP IV 阻害剤、例えば、シタグリプチンである。種々のこのような実施形態において、この第二の医薬は、II型糖尿病の処置について医学的に必要である。種々の組み合わせ物において、この第二の医薬は、ナトリウム-グルコース共輸送物質 (SGLT) 阻害剤、例えば、SGLT1 および/またはSGLT2 阻害剤である。種々のこのような実施形態において、この第二の医薬は、ビッグアニド (例えば、メトホルミン)、スルホニル尿素 (例えば、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、およびグリメピリド)、メグリチニド (例えば、レパグリニドおよびナテグリニド (matagliinide))、チアゾリジンジオン (例えば、ピオグリタゾンおよびロシグリタゾン)、α-グルコシダーゼ阻害剤 (例えば、アカルボースおよびミグリトール)、胆汁酸封鎖剤 (例えば、コレセベラム)、ならびに/またはドパミン-2 アゴニスト (例えば、プロモクリプチン) である。

30

【0 2 5 8】

特定の実施形態において、本発明の化合物と第二の医薬とを含有し、この第二の医薬がメトホルミンである、薬学的組み合わせ物を提供する。

【0 2 5 9】

特定の実施形態において、本発明の化合物と第二の医薬とを含有し、この第二の医薬がシタグリプチンである、薬学的組み合わせ物を提供する。

40

【0 2 6 0】

特定の実施形態において、グルカゴン様ペプチド1の活性化、増強またはアゴニズムの

50

ための方法が提供され、この方法は、このレセプターを、有効量の本発明の化合物、薬学的組成物または薬学的組み合わせ物と接触させる工程を包含する。

【0261】

さらなる実施形態において、GLP-1レセプターを、有効量の本発明の化合物ならびにGLP-1ペプチドGLP-1(9-36)およびGLP-1(7-36)、薬学的組成物または薬学的組み合わせ物と接触させることによる、このレセプターの活性化またはアゴニズムのための方法が提供され、ここでこのGLP-1レセプターは、生存哺乳動物内にあり、特定の実施形態において、このような哺乳動物は、ヒトである。

【0262】

特定の実施形態において、有効量の本発明の化合物を被験体へ、患者に有益な効果を提供するのに十分な頻度および継続時間で投与することによって、GLP-1レセプターの活性化、増強、またはアゴニズムが医学的に必要である該被験体における異常状態の処置のための方法が提供される。なおもさらなる実施形態において、有効量の本発明の化合物を患者へ、患者に有益な効果を提供するのに十分な頻度および継続時間で投与することによって、GLP-1レセプターの活性化、増強、またはアゴニズムが医学的に必要である患者における異常状態の処置のための方法が提供され、この中で、異常状態は、I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満、食欲過多、満腹感不足、または代謝異常を含む。特定の実施形態において、前記被験体は、患者またはヒトである。特定の実施形態において、ヒトは、I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満、食欲過多、満腹感不足、および代謝異常からなる群から選択される疾患もしくは状態に罹患しており、または該疾患もしくは状態になるリスクがある。このような実施形態の特定のもののにおいて、該疾患はI型糖尿病またはII型糖尿病である。

【0263】

特定の実施形態において、本発明は、特定の化合物（本明細書中により完全に説明されるような本発明の化合物を含めて）の合成のための方法を提供する。特定の他の実施形態において、本発明は、本明細書中に説明されるような合成方法に関連する、特定の中間体化合物を提供する。

【0264】

特定の実施形態において、GLP-1レセプターの活性化または阻害が医学的に必要である、障害または異常状態の処置に適した医薬の調製のための本発明の化合物の使用のための方法が提供される。特定の実施形態において、異常状態は、I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満、食欲過多、満腹感不足、および代謝異常を含む。好ましくは、該疾患は、I型糖尿病またはII型糖尿病である。

【0265】

特定の実施形態において、前記方法は、前記被験体へ、ビッグアニド、ペプチド性GLP-1アゴニストおよびDPP-IV阻害剤の群から選択される第二の医薬を追加的に含み、この中で、該第二の医薬は、前記薬学的組成物または第二の薬学的組成物のいずれかの成分である。あるこのような実施形態において、第二の医薬は、メトホルミン、エクセナチドまたはシタグリプチンであり得る。

【0266】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用する場合、単数形「a」、「an」、および「the」には、文脈に関する別段の明らかな記載がない限り、複数の指示対象が含まれる。

【0267】

本明細書で使用する場合、（処置の対象などにおける）「個体」は、哺乳類および非哺乳類の両方を意味する。哺乳類には、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、例えば、類人猿およびサル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ならびにヤギが含まれる。非哺乳類には例えば、魚類および鳥類が含まれる。

【0268】

「レセプター」は、当該技術分野で周知のように、存命の生体において、ある構造クラ

10

20

30

40

50

スのリガンドまたは単一のネイティブリガンドを特異的に結合するタンパク質を通常含む生体分子実体であり、該レセプターの結合によって、該レセプターは、結合しているシグナルを、結合事象が生じた細胞にシグナル伝達するなどの別のタイプの生物作用へと伝達し、そのことによって、該細胞は、何らかの様式でその機能を変化させる。伝達の一例は、生細胞の細胞質における「Gタンパク質」の活性の変化を生じる、リガンドのレセプター結合である。レセプターに結合して該レセプターをシグナル伝達のために活性化する全ての分子は、天然であろうとなかろうと、「アゴニスト」または「活性化因子」と呼ばれる。レセプターに結合するがシグナル伝達を生じさせず、アゴニストの結合およびその結果のシグナル伝達を遮断し得る全ての分子は、天然であろうとなかろうと、「アンタゴニスト」と呼ばれる。特定の分子は、レセプターに、その天然のリガンドの結合部位以外の位置で結合し、このようなアロステリズムの結合分子は、このレセプターを増強し得るか、活性化させ得るか、またはアゴナイズし得、そして天然リガンドまたは同時に投与されるリガンドの効果を増強させ得る。

10

【0269】

「GLP-1化合物」または「GLP-1アゴニスト」または「GLP-1活性化因子」または「GLP-1阻害剤」または「GLP-1アンタゴニスト」または「GLP-1増強剤」または「GLP-1モジュレーター」は、該用語を本明細書で使用する場合、何らかの方法でGLP-1レセプターと相互作用する化合物を指す。該化合物は、アゴニスト、増強剤、もしくは活性化因子であり得、または該化合物は、アンタゴニストまたは阻害剤であり得る。本発明の「GLP-1化合物」は、GLP-1レセプターファミリーの作用について選択的であり得る。

20

【0270】

「実質的に」は、該用語を本明細書で使用する場合、完全にまたはほぼ完全にを意味し、例えば、ある成分が「実質的にない」組成物は、該成分を全く有さないか、または該組成物のいずれかの関連する機能的特性が微量の存在によって影響されないように該微量を含有するか、または化合物が「実質的に純粋である」組成物は、無視できる微量の不純物しか存在しないものである。

【0271】

実質的にエナンチオマー的にまたはジアステレオマー的に純粋なとは、他のエナンチオマーまたはジアステレオマーに関して少なくとも約80%、そしてより好ましくは、80%、85%、90%、95%、98%、99%、99.5%、または99.9%を超えて、1つのエナンチオマーのエナンチオマー的にまたはジアステレオマー的に富化されたレベルを意味する。

30

【0272】

本明細書の意味内での「処置すること」または「処置」は、障害もしくは疾患に関連した症状の軽減、または該症状のさらなる進行もしくは悪化の阻害、または該疾患もしくは障害の防止もしくは予防を指す。

【0273】

「有効量」という表現は、GLP-1によって介在される障害もしくは異常状態に罹患している患者へ療法を提供する上での本発明の化合物の使用を説明するために使用する場合、個体の組織におけるGLP-1レセプターにアゴニストとしてもしくはアンタゴニストとして結合するのに有効である本発明の化合物の量を指し、この中で、該GLP-1は該障害に関係しており、この中で、該結合は、患者に及ぼす有益な治療効果を生じるのに十分な程度まで生じる。同様に、本明細書で使用する場合、本発明の化合物の「有効量」または「治療有効量」は、該障害もしくは状態と関連した症状を全部もしくは一部軽減する、あるいは該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る、あるいは該障害もしくは状態を防止しまたは該障害もしくは状態のための予防を提供する、化合物の量を指す。特に、「治療有効量」は、GLP-1活性のアゴニストとして作用することによって所望の治療結果を達成するのに必要な用量および時間で有効な量を指す。治療的有效量は、本発明の化合物のいずれかの毒性効果もしくは有害効果を、治療的に有益な効果

40

50

が上回る量でもある。例えば、GLP-1レセプターの活性化によって介在される異常状態を処置する文脈において、本発明のGLP-1レセプターアゴニストの治療有効量は、異常状態を制御するために、異常状態の進行を緩和するために、または該異常状態の症状を軽減するために十分な量である。そのように処置され得る異常状態の例としては、I型糖尿病が挙げられるが、これに限定されない。

【0274】

特定の立体化学または異性体形態が具体的に示されない限り、構造のキラル形態、ジアステレオマー形態、ラセミ形態は全て意図される。本発明において使用される化合物には、描写から明らかなように任意のまたは全ての非対称性原子において、任意の程度の富化または分割された光学異性体が含まれ得る。ラセミ混合物およびジアステレオマー混合物の両方は、個々の光学異性体と同様に、それらのエナンチオマーのまたはジアステレオマーのパートナーを実質的に含有しないよう合成され得、これらは、本発明のある実施形態の範囲内の全てである。

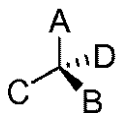
10

【0275】

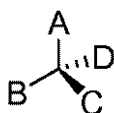
キラル中心の存在から結果として生じる異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる重ねることのできない対の非異性体を含む。純粋な化合物の単一のエナンチオマーは、光学活性があり、すなわち、該エナンチオマーは、平面偏光の平面を回転させることができる。単一のエナンチオマーは、カーン・インゴルド・プレログの系に従って指定される。一旦、該4つの基の優先順位が決定されると、該分子は、最下位順位基が見る側から遠くへ向くよう方向付けられる。次に、他の基の降べきの順が時計回りに進行する場合、該分子は(R)と指定され、他の基の降べきの順が反時計回りに進行する場合、該分子は(S)と指定される。スキーム14における例では、カーン・インゴルド・プレログの順位決定は、 $A > B > C > D$ である。最下位順位原子であるDは、見る側から遠くへ方向付けられる。

20

【化105】



(R) 配置



(S) 配置

30

【0276】

「単離された光学異性体」は、同じ式の対応する光学異性体（複数可）から実質的に精製された化合物を意味する。好ましくは、単離された異性体は、少なくとも約80%、そして好ましくは、少なくとも80%、または少なくとも85%でさえ純粋である。他の実施形態において、単離された異性体は、重量基準で少なくとも90%純粋、または少なくとも98%純粋、または少なくとも約99%純粋である。

【0277】

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ので、エナンチオマーは時に光学異性体と呼ばれる。光が時計回りに回転すると、エナンチオマーは右旋性について「(+)」または「d」と標識され、その対応物は、光を反時計回りに回転させ、左旋性について「(-)」または「l」と標識される。

40

【0278】

用語「ラセミ体」および「ラセミ混合物」は、頻繁に互換的に使用される。ラセミ体は、2つのエナンチオマーの等量混合物である。ラセミ体は、光学活性がない（すなわち、ラセミ体の構成体であるエナンチオマーが互いに消し合うので、いずれの方向にも平面偏光を回転させない）ので、「(±)」と標識される。

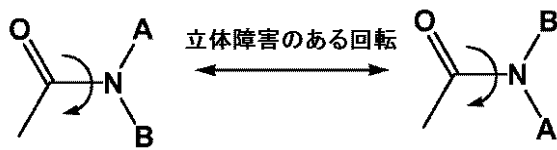
【0279】

(下記に説明されるような) アミド結合の周りでの制限された回転の化学特性（すなわち、何らかの二重結合特徴をC-N結合に与える共鳴）により、回転異性体の個別の種を観察し、何らかの状況下で、該種（例を下記に示す。）を単離することができることは理

50

解されている。アミド窒素に関する立体バルクまたは置換基を含むある構造要素が、化合物が単一の安定した回転異性体として単離され得かつ無限に存在し得る程度まで、回転異性体の安定性を高め得ることはさらに理解される。それゆえ、本発明には、I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満症、食欲亢進、満腹感不足、または代謝異常の処置において生物活性のある本発明の化合物のいずれかの考えられ得る安定した回転異性体が含まれる。

【化106】

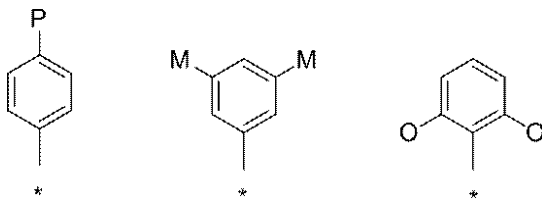


10

【0280】

本発明の好ましい化合物は、化合物クラスによって決定される構造活性関連性と関連した、芳香環における置換基の特定の空間配置を有する。このような置換配置はしばしば、番号付けシステムによって示されるが、番号付けシステムはしばしば、異なる環系間で一致しない。6員芳香系において、空間配置は、下記に示されるように、共通の命名法である、1, 4-置換についての「パラ」、1, 3-置換についての「メタ」、および1, 2-置換についての「オルト」によって明記される。

【化107】



20

【0281】

請求項内に包含される全ての構造は、「化学的に実現可能」であり、これが意味するところは、該請求項によって列挙されるよう予定された任意の置換基のいずれかの組み合わせまたは組み合わせ構成要素によって示される構造が、構造化学の法則によっておよび実験によって決定され得るような少なくともいくつかの安定性を有して存在することが物理的に可能であるということである。化学的に実現可能ではない構造は、請求される化合物セットの内にはない。さらに、図示される原子の同位体（例えば、水素の場合にはジウム、トリウムおよびトリチウム）は、本発明の範囲内に含まれる。

30

【0282】

一般に、「置換された」とは、本明細書で定義されるような有機基において含有される水素原子に対する1つ以上の結合が、ハロゲン（すなわち、F、Cl、Br、およびI）；ヒドロキシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、オキシ（カルボニル）基、カルボン酸、カルボン酸塩、およびカルボン酸エステルを含むカルボキシル基等の基の中の酸素原子；チオール基、アルキルスルフィド基およびアリールスルフィド基、スルホキシド基、スルホン基、スルホニル基、ならびにスルホンアミド基等の基の中の硫黄原子；アミン、ヒドロキシルアミン、ニトリル、ニトロ基、N-酸化物、ヒドラジド、アジ化物、およびエナミン等の基の中の窒素原子；ならびに他の種々の基の中の他のヘテロ原子などの非水素原子に対する1つ以上の結合によって置き換えられた、該有機基を指す。置換された炭素（または他の）原子に結合し得る置換基の非限定例として、F、Cl、Br、I、OR'、OC(O)N(R')₂、CN、CF₃、OCF₃、R'、O、S、C(O)、S(O)、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、N(R')₂、SR'、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、SO₃R'、C(O)R'、C(O)C(O)R'、C(O)CH₂C(O)R'、C(S)R'、C(O)OR'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、C(S)N(R')₂、(CH₂)₀₋₂NHC(O)R'、(CH₂)₀₋₂N(R')N(R')₂、N(R')

40

50

) $N(R')C(O)R'$ 、 $N(R')N(R')C(O)OR'$ 、 $N(R')N(R')CON(R')_2$ 、 $N(R')SO_2R'$ 、 $N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $N(R')C(O)OR'$ 、 $N(R')C(O)R'$ 、 $N(R')C(S)R'$ 、 $N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $N(R')C(S)N(R')_2$ 、 $N(COR')COR'$ 、 $N(OR')R'$ 、 $C(=NH)N(R')_2$ 、 $C(O)N(OR')R'$ 、または $C(=NOR')R'$ (R' は、水素または炭素系部分であり得、炭素系部分は、それ自体さらに置換され得る。)が挙げられる。

【0283】

置換された、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、およびシクロアルケニル基、ならびに置換された他の基には、水素原子に対する1つ以上の結合が、炭素原子に対する、またはカルボニル基(オキソ基)、カルボキシ基、エステル基、アミド基、イミド基、ウレタン基、および尿素基の中の酸素、ならびにイミン、ヒドロキシイミン、オキシム、ヒドラゾン、アミジン、グアニジン、およびニトリルの中の窒素などのヘテロ原子に対する、二重結合または三重結合を含む1つ以上の結合によって置き換えられた基も含まれる。

【0284】

置換された環基には、置換されたアリール基、ヘテロシクリル基、およびヘテロアリール基が含まれる。置換された環基は、任意の利用可能な環位における1つ以上の置換基によって置換され得る。いくつかの実施形態において、置換された1つの環基の上の2つの置換基は、該置換基の結合する該環とともに1つの環を形成してもよく、それにより該2つの環が互いに縮合する。例えば、ベンゾジオキソリルは、フェニル基上のとともに2つの置換基によって形成された縮合環系である。

【0285】

このような置換された環基には、水素原子に対する単結合が炭素原子に対する単結合と置き換えられた環および縮合環系も含まれる。それゆえ、置換されたアリール基、ヘテロシクリル基、およびヘテロアリール基は、本明細書に定義されるようなアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、およびアルキニル基で置換され得、これらの基はそれ自体さらに置換され得る。

【0286】

式 $I-R$ または $I-S$ の連結基(例えば、 L_1 、および L_2)は、式、例えば、例えば、左から右へと読まれる $-N(R_1)-C(O)-$ によって表され得る部分構造である。したがって、 $-N(R_1)-C(O)-$ リンカーの窒素原子は、式 $I-R$ または $I-S$ の構造の近位端に結合し、 $-N(R_1)-C(O)-$ リンカーのカルボニル炭素原子は、式 $I-R$ または $I-S$ の構造の遠位端に結合する。

【0287】

用語「ヘテロ原子」は、本明細書で使用する場合、炭素との共有結合を形成し得る非炭素かつ非水素の原子であり、他の点では限定されない。典型的なヘテロ原子は、N、O、およびSである。硫黄(S)に言及する場合、該硫黄が中で見いだされる酸化状態が指定されない限り、該硫黄はしたがって、スルホキシド($R-S(O)-R'$)およびスルホン($R-S(O)_2-R'$)を含む該酸化状態のいずれかにあり得、したがって、用語「スルホン」は、硫黄のスルホン形態のみを包含し、用語「スルフィド」は、硫黄のスルフィド($R-S-R'$)形態のみを包含する。「O、NH、NR'、およびSからなる群から選択されたヘテロ原子」または「[変数]がO、S…である」などの句が使用される場合、該句は、スルフィド、スルホキシド、およびスルホンの硫黄の酸化状態を全て包含するよう理解される。

【0288】

アルキル基には、1~約20の炭素原子、および典型的には1~12の炭素(C_1-C_{12} アルキル)、またはいくつかの実施形態においては、1~8の炭素原子(C_1-C_8 アルキル)、またはいくつかの実施形態においては、1~4の炭素原子(C_1-C_4 アルキル)を有する直鎖状および分枝状のアルキル基およびシクロアルキル基が含まれる。シ

10

20

30

40

50

クロアルキル基の場合、このような基は、3個～20個の炭素原子を有する。直鎖状アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、および*n*-オクチル基が挙げられるが、これらに限定されない。分枝状アルキル基の例としては、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、および2,2-ジメチルプロピル基が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用されるアルキル基には必要に応じて、1つ以上のさらなる置換基が含まれてもよい。代表的な置換アルキル基は、上記に列挙された基、例えば、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、アルコキシ基、およびハロゲン基のうちのいずれかと1回以上置換され得る。

10

【0289】

シクロアルキル基は、置換または非置換であり得る環構造を形成するアルキル基であり、この中で、該環は、完全に飽和である、部分的に不飽和である、または完全に不飽和であるのいずれかであり、この中で、不飽和である場合、該環における π 電子の共役は芳香族性を生じない。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、およびシクロオクチル基が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態においては、シクロアルキル基は、3～8環員を有し、一方、他の実施形態においては、環炭素原子の数は、3～5、3～6、または3～7で変動する。シクロアルキル基にはさらに、ノルボルニル基、アダマンチル基、ボルニル基、カンフェニル基、イソカンフェニル基、およびカレニル基などだがこれらに限定されない多環式シクロアルキル基、ならびにデカリニルなどだがこれに限定されない縮合環、ならびにそれらに類するものが挙げられる。シクロアルキル基には、先に定義されたような直鎖状または分枝状アルキル基で置換された環も含まれる。代表的な置換シクロアルキル基は、例えば、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、アルコキシ基、およびハロゲン基だがこれらに限定されない、先に列挙された基のうちのいずれかと一置換または1回以上置換され得る。

20

【0290】

用語「炭素環式」および「炭素環」は、環原子が炭素である環構造を示す。いくつかの実施形態においては、炭素環は、3～8環員を有し、一方、他の実施形態においては、環炭素原子の数は、4、5、6、または7である。そうではないと具体的に示されない限り、炭素環式環は、*N*個もの置換基で置換され得、この中で、*N*は、例えば、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、アルコキシ基、およびハロゲン基を有する炭素環式環の大きさである。

30

【0291】

シクロアルキルアルキルとも示される（シクロアルキル）アルキル基は、該アルキル基の水素結合または炭素結合が、先に定義されたようなシクロアルキル基に対する単結合と置き換えられた、先に定義されたようなアルキル基である。

【0292】

アルケニル基には、先に定義されるような直鎖状および分枝状および環状のアルキル基が含まれるが、例外として、少なくとも1つの二重結合は、2つの炭素原子の間に存在する。したがって、アルケニル基は、2～約20の炭素原子、および典型的には2～12の炭素、または、いくつかの実施形態においては、2～8の炭素原子を有する。例としてはとりわけ、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、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が、これらに限定されない。

40

【0293】

用語「シクロアルケニル」は単独でまたは組み合わせで、環状アルケニル基を示し、こ

50

の中で少なくとも1つの二重結合が環構造の中に存在する。シクロアルケニル基には、2つの隣接する炭素原子の間に少なくとも1つの二重結合を有するシクロアルキル基が含まれる。したがって、例えば、シクロアルケニル基には、シクロヘキセニル基、シクロペンテニル基、およびシクロヘキサジエニル基、ならびに多環式および／または有橋環系（例えば、アダマンチン）が含まれるが、これらに限定されない。

【0294】

（シクロアルケニル）アルキル基は、該アルキル基の水素結合または炭素結合が、先に定義されたようなシクロアルケニル基に対する単結合と置き換えられた、先に定義されたようなアルキル基である。

【0295】

アルキニル基には、直鎖状および分枝状のアルキル基が含まれるが、例外として、少なくとも1つの三重結合が、2つの炭素原子の間に存在する。したがって、アルキニル基は、2～約20の炭素原子を、および典型的には2～12の炭素を、またはいくつかの実施形態においては2～8の炭素原子を有する。例としてはとりわけ、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(CH_3)$ 、 $-C\equiv C(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 、および $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0296】

アリール基は、ヘテロ原子を含有しない環状芳香族炭化水素である。したがって、アリール基には、フェニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、フルオレニル基、フェナントレニル基、トリフェニレニル基、ピレニル基、ナフタセニル基、クリセニル基、ビフェニレニル基、アントラセニル基、およびナフチル基が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アリール基は、該基の環部分に6～14の炭素を含有する。句「アリール基」には、縮合芳香族—脂環系（例えばインダニル、テトラヒドロナフチル、およびこれらに類するもの）など、縮合環を含有する基が含まれ、環原子のうちの1つに結合した、アルキル基、ハロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、またはアルコキシ基を含むがこれらに限定されない他の基、を有する置換アリール基も含まれる。代表的な置換アリール基は、一置換され得または2回以上置換され得、2置換、3置換、4置換、5置換、または6置換のフェニル基またはナフチル基などだがこれらに限定されず、先に列挙されたものを含むがこれらに限定されない基で置換され得る。

【0297】

アラルキル基とは、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基の水素原子が上で定義されたようなアリール基で置き換えられている、上で定義されたようなアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基である。代表的なアラルキル基には、ベンジル（ $-CH_2$ フェニル）基、フェニルエチル（ $-CH_2CH_2$ フェニル）基およびフェニルエチレン（ $-CH=CH$ フェニル）基、ならびに4-エチルーインダニルなどの縮合（シクロアルキルアリール）アルキル基が含まれる。アリール部分またはアルキル部分、アルケニル部分もしくはアルキニル部分またはその両方は、アルキル基、ハロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、またはアルコキシ基を含むがこれらに限定されない他の基と必要に応じて置換される。

【0298】

ヘテロシクリル基または複素環式基には、3環員以上を含有する芳香族および非芳香環部分が含まれ、該環員のうちの1つ以上は、N、O、S、またはPなどだがこれらに限定されないヘテロ原子である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基には、3～20環員が含まれ、一方、他のこのような基は、3～15環員を有する（例えば、5個、6個または7個の環員を含む単環系が挙げられる）。少なくとも1つの環はヘテロ原子を含有するが、多環系におけるいずれの環もヘテロ原子を含有することを必要としない。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）は両方とも、本明細書の意味内のヘテロシクリル基である。 C_2 -ヘテロシクリルと呼ばれるヘテロシクリル基は、2つの炭素原子および3つのヘテロ原子を有する5-環、

10

20

30

40

50

2つの炭素原子および4つのヘテロ原子を有する6一環、などであり得る。同様に、 C_4 一ヘテロシクリルは、1つのヘテロ原子を有する5一環、2つのヘテロ原子を有する6一環、などであり得る。炭素原子の数+ヘテロ原子の数は合計すると、環原子の総数に等しい。

【0299】

用語「ヘテロシクリル」には、縮合芳香族基および非芳香族基を有するものを含む縮合環種が含まれる。該句には、キヌクリジルおよび7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどだがこれらに限定されないヘテロ原子を含有する多環式環系および／または橋架けも含まれ、該環員のうちの1つに結合したアルキル基、ハロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、またはアルコキシ基を含むがこれらに限定されない置換基を有するヘテロシクリル基も含まれる。本明細書に定義されるような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的にもしくは完全に飽和の環状基であり得る。ヘテロシクリル基には、ピラジニル、ピリミジニル、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、ヘキサヒドロピリミジニル、ジアゼパニル、トリアジニル、イミダゾリル、ピロリジニル基、フラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロ-2H-ピラニル基、ジオキサラニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジニル基、チオフエニル基、ベンゾチオフエニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、インドリル基、ジヒドロインドリル基、アザインドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、アザベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、イミダゾピリジニル基、イソオキサゾロピリジニル基、チアナフタレニル基、プリニル基、キサンチニル基、アデニニル基、グアニニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、キノキサリニル基、およびキナゾリニル基が含まれるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル基は、置換され得る。代表的な置換ヘテロシクリル基は、アルキル基、ハロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、およびアルコキシ基を含み、そして複素環の同じ炭素原子上の2個の置換基の場合、オキソ(=O)およびチオキソ(=S)を含むがこれらに限定されない、先に列挙されたものなどの置換基と一置換、二置換、三置換、四置換、五置換、六置換、またはより多く置換された、少なくとも1つのヘテロ原子を含有する環を含むがこれに限定されず、一置換または2回以上置換され得る。

【0300】

ヘテロアリール基は、5環員以上を含有する芳香環部分であり、該環員のうち、1つ以上は、N、O、およびSなどだがこれらに限定されないヘテロ原子である。 C_2 ヘテロアリールと呼ばれるヘテロアリール基は、2つの炭素原子および3つのヘテロ原子を有する5一環、2つの炭素原子および4つのヘテロ原子を有する6一環、などであり得る。同様に、 C_4 ヘテロアリールは、1つのヘテロ原子を有する5一環、2つのヘテロ原子を有する6一環、などであり得る。炭素原子の数+ヘテロ原子の数は合計すると、環原子の総数に等しい。ヘテロアリール基には、ピロリル基、ピラゾリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、チアジアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、トリアジニル基、チアゾリル基、チオフエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ベンゾチオフエニル基、ベンゾフラニル基、インドリル基、アザインドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、アザベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、イミダゾピリジニル基、イソオキサゾロピリジニル基、チアナフタレニル基、プリニル基、キサンチニル基、アデニニル基、グアニニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基、キノキサリニル基、およびキナゾリニル基などの基が含まれるが、これらに限定されない。用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアリール基」には、などの縮合環化合物が含まれ、この中で、少なくとも1つの環は（しかし、必ずしも全ての環で

はない。) 、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を含む芳香族である。該用語には、アルキル基、ハロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、またはアルコキシ基を含むがこれらに限定されない環員のうちの1つに結合した他の基を有するヘテロアリール基も含まれる。代表的な置換ヘテロアリール基は、先に列挙されたものなどの基と1回以上置換され得る。

【0301】

アリール基およびヘテロアリール基の追加的な例としては、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)、チオフエニル(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)、ピリジル(2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、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]チオフエニル(2-ベンゾ[b]チオフエニル、3-ベンゾ[b]チオフエニル、4-ベンゾ[b]チオフエニル、5-ベンゾ[b]チオフエニル、6-ベンゾ[b]チオフエニル、7-ベンゾ[b]チオフエニル)、2, 3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエニル(2-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエニル)、3-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエニル)、4-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエニル)、5-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエニル)、6-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエニル)、7-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエニル))、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-インダゾリル、3-インダゾリル、4-インダゾリル、5-インダゾリル、6-インダゾリル、7-インダゾリル)、ベンゾイミダゾリル(1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリル、6-ベンゾイミダゾリル、7-ベンゾイミダゾリル、8-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾオキサゾリル(1-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(1-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル)、ベンゾ[d]イソオキサゾリル、カルバゾリル(1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3

10

20

30

40

50

ーカルバゾリル、4-カルバゾリル)、5H-ジベンザ [b, f] アゼピン (5H-ジベンザ [b, f] アゼピン-1-イル、5H-ジベンザ [b, f] アゼピン-2-イル、5H-ジベンザ [b, f] アゼピン-3-イル、5H-ジベンザ [b, f] アゼピン-4-イル、5H-ジベンザ [b, f] アゼピン-5-イル)、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンザ [b, f] アゼピン (10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンザ [b, f] アゼピン-1-イル、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンザ [b, f] アゼピン-2-イル、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンザ [b, f] アゼピン-3-イル、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンザ [b, f] アゼピン-4-イル、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンザ [b, f] アゼピン-5-イル)、およびこれらに類するものが挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0302】

ヘテロシクリルアルキル基は、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基の水素結合または炭素結合が、先に定義されたようなヘテロシクリル基に対する単結合と置き換えられた、先に定義されたようなアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基である。代表的なヘテロシクリルアルキル基には、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、ピリジン-2-イルメチル (α -ピコリル)、ピリジン-3-イルメチル (β -ピコリル)、ピリジン-4-イルメチル (γ -ピコリル)、テトラヒドロフラン-2-イルエチル、およびインドール-2-イルプロピルが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロシクリルアルキル基は、ヘテロシクリル部分、アルキル部分、アルケニル部分もしくはアルキニル部分、またはその両方において置換され得る。

20

【0303】

ヘテロアリールアルキル基は、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基の水素結合または炭素結合が、先に定義されたようなヘテロアリール基に対する単結合と置き換えられた、先に定義されたようなアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基である。ヘテロアリールアルキル基は、ヘテロアリール部分、アルキル部分、アルケニル部分もしくはアルキニル部分、またはその両方において置換され得る。

【0304】

「環系」は、該用語が本明細書で使用される場合、完全に飽和の、部分的に飽和の、完全に不飽和の、または芳香族であり得、非環基とまたは他の環系と、またはその両方で置換され得る1、2、3、またはそれより多くの環を含む部分を意味し、環系に二環以上が含まれる場合、該環は、縮合され得、架橋され得、またはスピロ環式であり得る。「スピロ環式」は、当該技術分野において周知であるように、2つの環が単一の四面体炭素原子において縮合した構造のクラスを意味する。

30

【0305】

「単環式、二環式、または多環式の芳香環または部分的芳香環」は、該用語が本明細書で使用される場合、 $4n+2\pi$ 電子を保有する不飽和環またはその部分的に還元した(水素化した)形態を含む環系を指す。芳香環または部分的芳香環には、それ自体芳香族でも部分的芳香族でもない追加的な縮合環、架橋環、またはスピロ環が含まれ得る。例えば、ナフタレンおよびテトラヒドロナフタレンは両方とも、本明細書の意味内の「単環式、二環式、または多環式の芳香環または部分的芳香環」である。また、例えば、ベンゾ-[2.2.2]-ビシクロオクタンも、本明細書の意味内の「単環式、二環式、または多環式の芳香環または部分的芳香環」であり、架橋した二環系に縮合したフェニル環を含有する。完全に飽和の環は、そこに二重結合を有さず、本明細書の意味内のヘテロ原子の存在に応じて、炭素環式または複素環式である。

40

【0306】

2つの「R」基が、互いに連結して、または一緒になって、環を形成するといわれる場合、該R基が結合する該炭素原子または非炭素原子(例えば、窒素原子)とともに、該R基が環系を形成してもよいことが意図される。一般に、該R基は、3~7員環または5~7員環を形成するよう互いに結合する。非限定的な具体例は、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

50

ジニルである。

【0307】

用語「アルコキシ」は、先に定義されたような、シクロアルキル基を含むアルキル基に結合した酸素原子を指す。直鎖状アルコキシ基の例として、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、およびこれらに類するものが挙げられるが、それらに限定されない。分枝状アルコキシの例としては、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、およびこれらに類するものが挙げられるが、それらに限定されない。環状アルコキシの例としては、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、およびこれらに類するものが挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0308】

用語「アリールオキシ」および「アリールアルコキシ」はそれぞれ、酸素原子に結合したアリール基、および該アルキル部分における酸素原子に結合したアラルキル基を指す。例としては、フェノキシ、ナフチルオキシ、およびベンジルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0309】

「アシル」基は、該用語が本明細書で使用される場合、カルボニル炭素原子を介して結合する、カルボニル部分を含有する基を指す。カルボニル炭素原子は、アルキル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、またはこれらに類するもの、の一部であり得る別の炭素原子にも結合する。カルボニル炭素原子が水素に結合する特殊な場合において、該基は「ホルミル」基であり、用語が本明細書で定義される場合のアシル基である。アシル基には、カルボニル基に結合する0から約12～20のさらなる炭素原子も含まれ得る。アシル基には、本明細書の意味内での二重結合または三重結合が含まれ得る。アクリロイル基は、アシル基の一例である。アシル基には、本明細書の意味内でのヘテロ原子も含まれ得る。ニコチノイル基（ピリジル-3-カルボニル基）は、本明細書の意味内でのアシル基の一例である。他の例としては、アセチル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基、ピリジルアセチル基、シンナモイル基、およびアクリロイル基、ならびにこれらに類するものが挙げられる。カルボニル炭素原子に結合する炭素原子を含有する基がハロゲンを含む場合、該基は、「ハロアシル」基と名付けられる。一例は、トリフルオロアセチル基である。

20

30

【0310】

用語「アミン」には、例えば式 $N(\text{基})_3$ （式中、各基は独立して、Hまたは、アルキル、アリール、およびこれらに類するものなどの非Hであり得る。）を有する第一級アミン、第二級アミン、および第三級アミンが含まれる。アミンには、 $R-NH_2$ 、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； R_2NH （式中、各Rは独立して選択され、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、およびこれらに類するものなどである。）；および R_3N （式中、各Rは独立して選択され、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、およびこれらに類するもの）が含まれるが、これに限定されない。用語「アミン」には、本明細書で 사용되는ようなアンモニウムイオンも含まれる。

40

【0311】

「アミノ」基は、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3^+$ の形態（式中、各Rは独立して選択される。）および各々のプロトン化した形態、の置換基である。したがって、アミノ基で置換された任意の化合物は、アミンとみなされ得る。

【0312】

「アンモニウム」イオンには、非置換アンモニウムイオン NH_4^+ が含まれるが、別段に指定されない限り、プロトン化したまたは第四級化した任意の形態のアミンも含まれる

50

。したがって、トリメチルアンモニウムヒドロクロリドおよびテトラメチルアンモニウムクロリドは両方とも、本明細書の意味内でのアンモニウムイオンであり、アミンである。

【0313】

用語「アミド (amide)」(または「アミド (amido)」)には、C-アミド基およびN-アミド基が、すなわちそれぞれ、 $-C(O)NR_2$ 基および $-NRC(O)R$ 基が含まれる。したがって、アミド基には、カルバモイル基 ($-C(O)NH_2$) およびホルムアミド基 ($-NHC(O)H$) が含まれるが、これらに限定されない。「カルボキサミド」基は、式 $C(O)NR_2$ (式中、RはH、アルキル、アリール等であり得る。)の基である。

【0314】

用語「カルボニル」は、 $-C(O)-$ 基を指す。

【0315】

「ハロ」、「ハロゲン」、および「ハロゲン化物」には、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素が含まれる。

【0316】

用語「ペルハロアルキル」は、全ての水素原子がハロゲン原子によって置き換えられたアルキル基を指す。ペルハロアルキル基には、 $-CF_3$ および $-C(CF_3)_3$ が含まれるが、これらに限定されない。用語「ハロアルキル」は、いくつかだが全てではない水素原子がハロゲン原子によって置き換えられたアルキル基を指す。ハロアルキル基には、 $-CHF_2$ および $-CH_2F$ が含まれるが、これらに限定されない。

【0317】

用語「ペルハロアルコキシ」は、全ての水素原子がハロゲン原子によって置き換えられたアルコキシ基を指す。ペルハロアルコキシ基には、 $-OCF_3$ および $-OC(CF_3)_3$ が含まれるが、これらに限定されない。用語「ハロアルコキシ」は、いくつかだが全てではない水素原子がハロゲン原子によって置き換えられたアルコキシ基を指す。ハロアルコキシ基には、 $-OCHF_2$ および $-OCH_2F$ が含まれるが、これらに限定されない。

【0318】

用語「を含む (comprising)」、「を含む (including)」、「を有する (having)」、「から構成される (composed of)」は、本明細書で使用される場合、開放形式の用語であり、追加的な要素または構成要素の存在を排除しない。請求項要素において、形態「を含む (comprising)」、「を含む (including)」、「を有する (having)」、または「から構成される (composed of)」の使用は、どのような要素が含まれ (comprised)、有され、含まれ (included)、または構成しようと、該語を含有する節の対象によって包含される唯一の要素である必要は必ずしもないことを意味する。

【0319】

当該技術分野で周知の「塩」には、対イオンとの組み合わせでイオン形態にあるカルボン酸、スルホン酸、またはアミンなどの有機化合物が含まれる。例えば、陰イオン形態にある酸は、金属陽イオン、例えば、ナトリウム、カリウム、およびこれらに類するものなどの陽イオンと、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を含む、 NH_4^+ または種々のアミンの陽イオンなどのアンモニウム塩と、またはトリメチルスルホニウムなどの他の陽イオンおよびこれらに類するものと塩を形成し得る。「薬学的に受容可能な」または「薬理学的に許容可能な」塩は、ヒトの消費のために認可され、一般的には非毒性のイオンから形成された、塩化物塩またはナトリウム塩などの塩である。「双性イオン」は、少なくとも2つのイオン化可能な基 (1つは陰イオンを形成し、もう1つは陽イオンを形成し、それらは互いに平衡をとるよう機能する。)を有する分子において形成され得るような内部塩である。例えば、グリシンなどのアミノ酸は、双性イオン形態で存在し得る。「双性イオン」は、本明細書の意味内での塩である。本発明の化合物は、塩の形態をとってもよい。用語「塩」は、本発明の化合物である遊離酸または遊離塩基の付加塩を包含する。塩は、「薬学的に受容可能な塩」であり得る。用語「薬学的に受容

10

20

30

40

50

可能な塩」は、医薬用途における有用性を与える範囲内の毒性の特性を保有する塩を指す。薬学的に受容可能でない塩は、それにもかかわらず、本発明の実施において、例えば、本発明の化合物の合成、精製、または製剤化の過程における有用性などの有用性を有する高い結晶化度などの特性を保有し得る。

【0320】

好適な薬学的に受容可能な酸付加塩は、無機酸からまたは有機酸から調製され得る。無機酸の例としては、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。適切な有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、アリール基含有脂肪族 (araliphatic)、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸のクラスの有機酸から選択されてもよく、該有機酸の例としては、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、ガラクトール酸、およびガラクトuron酸が挙げられる。薬学的に受容可能でない酸付加塩の例としては、例えば、過塩素酸塩およびテトラフルオロホウ酸塩が挙げられる。

【0321】

本発明の化合物の好適な薬学的に受容可能な塩基付加塩には、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、および遷移金属塩、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩および亜鉛塩など、を含む金属塩が含まれる。薬学的に受容可能な塩基付加塩には、塩基性アミン、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から生成される有機塩も含まれる。薬学的に受容可能でない塩基付加塩の例としては、リチウム塩およびシアン酸塩が挙げられる。薬学的に受容可能でない塩は、医薬として一般的には有用ではないが、該塩は、例えば式 I の化合物の合成における、例えば再結晶による該塩の精製における中間体として有用であり得る。これらの塩は全て、例えば適切な酸または塩基を式 I による化合物と反応させることによって、式 I による対応する化合物から従来手段によって調製され得る。用語「薬学的に受容可能な塩」は、非毒性の無機または有機の酸付加塩および/または塩基付加塩を指し、例えば、引用により本明細書に組み込まれる Litら, Salt Selection for Basic Drugs (1986), Int J. Pharm., 33, 201-217 を参照されたい。

【0322】

「水和物」は、水分子とともに組成物中に存在する化合物である。該組成物は、一水和物もしくは二水和物など、化学量論量で水を含み得、または無作為な量で水を含み得る。該用語が本明細書で使用される場合、「水和物」は固体形態を指しており、すなわち、水溶液中の化合物は、水和しているかもしれないが、該用語が本明細書で使用される場合の水和物ではない。

【0323】

「溶媒和物」は、同様の組成物であるが、例外は、水以外の溶媒が水と置き換わることであり得る。例えば、メタノールまたはエタノールは「アルコール」を形成し、該アルコールもまた化学量論的または非化学量論的であり得る。該用語が本明細書で使用される場合、「溶媒和物」は固体形態を指し、すなわち、溶媒中溶液中の化合物は、溶媒和しているかもしれないが、該用語が本明細書で使用される場合の溶媒和物ではない。

【0324】

当該技術分野で周知の「プロドラッグ」は、患者へ投与され得る物質であり、ここで、該物質は、酵素など、患者の体内の生化学物質の作用によってインビボで、活性のある薬

学的成分に変換される。プロドラッグの例としては、ヒトおよび他の哺乳類の血流において認められるような内在性エステラーゼによって加水分解され得るカルボン酸基のエステルが挙げられる。

【0325】

「同位体」は、当該分野において周知であり、そして同じ数のプロトンを有するが、異なる数の中性子を有する原子をいう。例えば、炭素の最も一般的な形態である炭素12は、6個のプロトンおよび6個の中性子を有し、一方で、炭素14は、6個のプロトンおよび8個の中性子を有する。

【0326】

加えて、本発明の特色または態様がマーカッシュ群の点から説明されている場合、当業者は、本発明がそれに関して、マーカッシュ群の任意の個々の要素または要素のサブグループの点からも説明されていることを認識する。例えば、Xが、臭素、塩素、およびヨウ素からなる群から選択されるものとして説明されている場合、Xが臭素であることについての請求項ならびにXが臭素および塩素であることについての請求項は、完全に説明されている。その上、本発明の特色または態様が、マーカッシュ群の点から説明されている場合、当業者は、本発明がそれに関して、マーカッシュ群の個々の要素の、または要素のサブグループの、任意の組み合わせの点からも説明されていることを認識する。したがって、例えば、Xが、臭素、塩素、およびヨウ素からなる群から選択されるものとして説明されており、Yが、メチル、エチル、およびプロピルからなる群から選択されるものとして説明されている場合、Xが臭素であり、Yがメチルであることについての請求項は、完全

10

20

【0327】

本発明のGLP-1化合物、その薬学的に受容可能な塩または加水分解可能なエステルは、哺乳類種における、より好ましくはヒトにおける本明細書で特に言及された生物学的状態または障害を処置するのに有用な薬学的組成物を提供するために、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせられてもよい。これらの薬学的組成物において使用される特定のキャリアは、所望される投与のタイプ（例えば、静脈内、経口、局所的、坐剤、または非経口的）に応じて変更してもよい。

【0328】

経口液体剤形（例えば、懸濁剤、エリキシル剤、および液剤）にある組成物を調製する上で、水、グリコール、油、アルコール、香味料、保存料、着色料、およびこれらに類するものなどの典型的な薬学的媒体が使用され得る。同様に、経口固体剤形（例えば、散剤、錠剤、およびカプセル剤）を調製する場合、デンプン、糖、希釈剤、顆粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、およびこれらに類するものなどのキャリアが使用され得る。

30

【0329】

本発明の実施形態の別の局面は、本発明の化合物の、単独でかあるいは別のGLP-1アゴニストまたは別の型の治療剤もしくは第二の医薬、またはこれらの両方と組み合わせでの、組成物を提供する。GLP-1レセプターアゴニストの非限定的な例としては、エクセナチド、リラグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド、リキシセナチド、およびこれらの混合物が挙げられる。

40

【0330】

1つの実施形態において、このGLP-1アゴニストは、エクセナチド（Byetta（登録商標））またはByettaLAR（登録商標）である。エクセナチドは、例えば、米国特許第5,424,286号；同第6,902,744号；および同第7,297,761号などに記載されており、これらの各々の内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【0331】

1つの実施形態において、このGLP-1アゴニストは、リラグルチド（Victoza（登録商標））（NN-2211および[Arg34, Lys26]-(N-ε-(γ-Glu(N-α-ヘキサデカノイル))-GLP-1(7-37)とも称される）であ

50

り、配列H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W K V R G R G (配列番号1)を含み、そしてNovo Nordisk (Denmark)またはScios (Remont, Calif. USA)から入手可能である。例えば、Elbrondら, 2002, Diabetes Care. 8月; 25 (8) : 1398404; Ager soら, 2002, Diabetologia. 2月; 45 (2) : 195-202)を参照のこと。

【0332】

1つの実施形態において、このGLP-1アゴニストは、タスポグルチド (CAS登録番号275371-94-3)であり、そしてHoffman La-Rocheから入手可能である。例えば、米国特許第7, 368, 427号を参照のこと。その内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

10

【0333】

1つの実施形態において、このGLP-1アゴニストは、アルビグルチド (Glaxo SmithKline製のSYNCRIA (登録商標))である。

【0334】

別の実施形態において、このGLP-1アゴニストは、リキシセナチド (Sanofi-Aventis/Zealand Pharma製のLyxumia (登録商標))である。

【0335】

第二の医薬の非限定的な例は、上に開示されるとおりである。種々のこのような実施形態において、この第二の医薬は、エクセナチド、リラグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド、またはリキシセナチド、あるいは他のインスリン調節ペプチドである。種々のこのような実施形態において、この第二の医薬は、DPP IV阻害剤である。種々のこのような実施形態において、この第二の医薬は、II型糖尿病の処置について医学的に必要である。種々のこのような実施形態において、この第二の医薬は、ビッグアナイド、スルホニル尿素、メグリチニド、チアゾリジンジオン、α-グルコシダーゼ阻害剤、胆汁酸封鎖剤、および/またはドパミン-2アゴニストである。

20

【0336】

別の実施形態において、この第二の医薬はメトホルミンである。

30

【0337】

別の実施形態において、この第二の医薬はシタグリプチンである。

【0338】

本明細書で示される場合、本発明の化合物には、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、薬学的に受容可能な塩を含む塩、およびこれらの混合物が含まれる。本発明の化合物を含有する組成物は、例えば、引用により本明細書に組み込まれるRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版, 1995において説明されているような従来技術によって調製され得る。該組成物は、従来の形態、例えば、カプセル剤、錠剤、エアゾール剤、液剤、懸濁剤、または局所外用薬 (topical application) で世に出ることができる。

40

【0339】

典型的な組成物には、本発明の化合物および、キャリアもしくは希釈剤であり得る薬学的に受容可能な賦形剤が含まれる。例えば、活性な化合物は通常、キャリアと混合され、またはアンプル、カプセル、サシェ、紙、もしくは他の容器の形態にあり得るキャリア内に封入される。活性な化合物がキャリアと混合される場合、または該キャリアが希釈剤として機能する場合、該活性な化合物は、該活性な化合物のためのビヒクル、賦形剤、または媒体として作用する、固体、半固体、または液体の材料であり得る。活性な化合物は、例えばサシェに含有される顆粒状固体キャリアに吸収され得る。好適なキャリアのいくつかの例は、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシ化ひまし油、ピーナッツ油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、白土、スクロース、デ

50

キストリン、炭酸マグネシウム、糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、アガー、ペクチン、アカシア、ステアリン酸もしくはセルロースの低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリドおよび脂肪酸ジグリセリド、ペンタエリトリール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロース、ならびにポリビニルピロリドンである。同様に、該キャリアまたは希釈剤には、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなど、当該技術分野で公知の任意の徐放性物質が、単独でまたは蠟と組み合わせられて含まれ得る。

【0340】

前記製剤は、活性な化合物と有害に反応しない補助剤と混合され得る。このような添加剤には、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、バッファーおよび／または着色物質、保存料、甘味料、または香味料が含まれ得る。組成物は、所望であれば無菌化され得る。

10

【0341】

投与経路は、経口、鼻、肺内、頬側、真皮下、真皮内、経真皮、または非経口、例えば直腸の、デポー、皮下の、静脈内の、尿道内の、筋肉内の、鼻内の、眼科用の液剤または軟膏など、適切なまたは所望の作用部位へ本発明の活性な化合物を効果的に輸送する任意の経路であり得、経口経路が好ましい。

【0342】

非経口投与のために、前記キャリアは典型的には滅菌水を含むが、溶解性を支援しまたは保存料として機能する他の成分も含まれ得る。さらに、注射可能な懸濁剤も調製され得、この場合、適切な液体キャリア、懸濁化剤、およびこれらに類するものが使用され得る。

20

【0343】

局所投与のために、本発明の化合物は、軟膏またはクリームなど、無刺激性で加湿性の基剤を使用して製剤化され得る。

【0344】

固体キャリアが経口投与に使用される場合、調製物は、粉状もしくはペレット状で硬質ゼラチンカプセルの中に錠剤化、配置され得、または該調製物は、トローチ剤もしくは舐剤の形態にあり得る。液体キャリアが使用される場合、調製物は、シロップ、エマルジョン、軟質ゼラチンカプセル、または水性もしくは非水性の液体の懸濁系もしくは溶液などの滅菌注射液の形態にあり得る。

30

【0345】

注射可能な剤形には一般的に、好適な分散剤もしくは湿潤剤と懸濁化剤とを使用して調製され得る水性懸濁剤もしくは油性懸濁剤が含まれる。注射可能な形態は、液相に、または溶媒もしくは希釈剤とともに調製される懸濁剤の形態にあり得る。許容可能な溶媒またはビヒクルには、滅菌された水、リンゲル液、または等張性水性塩類溶液が含まれる。あるいは、滅菌油が溶媒または懸濁化剤として使用され得る。好ましくは、該油または脂肪酸は不揮発性であり、天然油もしくは合成油、脂肪酸、モノグリセリド、ジグリセリド、もしくはトリグリセリドを含む。

40

【0346】

注射のために、前記製剤はまた、先に説明されたような適切な溶液を用いる再構成に好適な粉末であり得る。これらの例としては、凍結乾燥した、回転乾燥した、またはスプレー乾燥した粉末、無定形粉末、顆粒、沈殿物、または粒子が挙げられるが、これらに限定されない。注射のために、前記製剤は必要に応じて、安定化剤、pH調節剤、界面活性剤、生物学的利用能調節剤、およびこれらの組み合わせを含有し得る。該化合物は、ボーラス注射または連続注入などによる注射による非経口投与のために製剤化され得る。注射のための単位剤形は、アンプルの中にまたは複数回用量容器の中にあり得る。

【0347】

本発明の製剤は、当該技術分野で周知の手順を使用することによる患者への投与の後に

50

、活性成分の迅速な放出、徐放、または遅延放出を提供するよう設計され得る。したがって、該製剤はまた、放出制御または緩徐な放出のために製剤化され得る。

【0348】

本発明によって企図される組成物は、例えば、ミセルもしくはリポソーム、または他のいくつかの被包された形態を含み得、あるいは、長期の保存および／または送達効果を提供するために、長期放出形態（extended release form）で投与され得る。それゆえ、前記製剤は、ペレットまたは注射筒へと圧縮され得、デポー注射液として筋肉内にまたは皮下に埋め込まれ得る。このような埋め込み物は、シリコンおよび生分解性ポリマー、例えばポリラクチド-ポリグリコリドなどの公知の不活性材料を使用し得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が挙げられる。

10

【0349】

鼻への投与のために、前記調製物は、エアゾール投与のために、液体キャリア、好ましくは水性キャリア中に溶解または懸濁された本発明の化合物を含有し得る。該キャリアは、可溶化剤、例えばプロピレングリコール、界面活性剤、レシチン（ホスファチジルコリン）もしくはシクロデキストリンなどの吸収増強剤、またはパラベンなどの保存料、などの添加剤を含有し得る。

【0350】

非経口的投与のために、ポリヒドロキシ化ひまし油に溶解させた活性な化合物を用いた、注射可能な液剤または懸濁剤、好ましくは、水溶液は特に好適である。

20

【0351】

剤形は、毎日または、1日2回もしくは3回など、1日2回以上投与され得る。あるいは、剤形は、勧める価値のあることが処方医によって認められている場合、隔日または毎週など、毎日よりも低頻度で投与され得る。

【0352】

本発明の実施形態は、有効な薬理学的物質となる前に、代謝性のまたは他の生理学的なプロセスによって投与の際に化学転換を受ける本発明の化合物のプロドラッグも包含する。代謝性のまたは他の生物学的なプロセスによる転換には、該プロドラッグの活性な薬理学的物質への酵素的な（例えば、特異的な酵素で触媒された）および非酵素的な（例えば、一般的なものしくは特定の酸もしくは塩基で誘導された）化学変換が含まれるが、これらに限定されない。一般的に、該プロドラッグは、インビボで本発明の化合物へと容易に転換可能な、本発明の化合物の機能的誘導体である。好適なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための従来手順は、例えば、Design of Prodrugs, H. Bundgaard編, Elsevier, 1985に説明されている。

30

【0353】

別の実施形態において、本発明の化合物を薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤とともに製剤化することを含む、本明細書に説明される化合物の組成物を作製する方法が提供される。いくつかの実施形態において、該薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤は、経口投与に好適である。いくつかの該実施形態において、該方法はさらに、該組成物を錠剤またはカプセル剤へと製剤化する工程を含み得る。他の実施形態において、該薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤は、非経口投与に好適である。いくつかの該実施形態において、該方法はさらに、凍結乾燥した調製物を形成するために該組成物を凍結乾燥させる工程を含む。

40

【0354】

本発明の化合物は、（i）1つ以上の他のGLP-1モジュレーターおよび／あるいは（ii）同じ剤形で経口的に、別個の経口剤形で（例えば、逐次的にもしくは非逐次的に）、または一緒にもしくは別個に（例えば、逐次的にもしくは非逐次的に）注射によって、投与され得る1つ以上の他の種類の治療薬または第二の医薬との組み合わせで、治療的に使用され得る。組み合わせ治療薬の例としては、メトホルミン、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤クラスの経口血糖降下薬（抗糖尿病薬）であるシタグリブ

50

チン (MK-0431, Januvia) およびインクレチン模倣薬であるエクセナチド (Byetta) が挙げられる。他の実施形態において、この第二の医薬は、ビッグアニド (例えば、メトホルミン)、スルホニル尿素 (例えば、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、およびグリメピリド)、メグリチニド (例えば、レパグリニドおよびナテグリニド)、チアゾリジンジオン (例えば、ピオグリタゾンおよびロシグリタゾン)、 α -グルコシダーゼ阻害剤 (例えば、アカルボースおよびミグリトール)、胆汁酸封鎖剤 (例えば、コレセベラム)、ならびに／またはドパミン-2 アゴニスト (例えば、プロモクリプチン) である。

【0355】

本発明の組み合わせには、単一の製剤における i) および ii) 由来の化合物と、別個の製剤としての i) および ii) 由来の化合物との混合物が含まれる。本発明のいくつかの組み合わせは、キットにおける別個の製剤として包装され得る。いくつかの実施形態において、(b) 由来の2つ以上の化合物は、一緒に製剤化され、一方、本発明の化合物は、別個に製剤化される。

10

【0356】

使用されるべき他の医薬についての用量および製剤化は、適用可能である場合、引用により本明細書に組み込まれる Physicians' Desk Reference の最新版に詳説されるとおりである。

【0357】

特定の実施形態において、本発明は、アゴニスト様式で、または活性化剤もしくは増強剤として、GLP-1 レセプターに対して高い親和性および特異性で結合する化合物を包含する。特定の実施形態において、本発明の化合物は、GLP-1 レセプターの陽性アロステリズムのモジュレーターとして働く。

20

【0358】

特定の実施形態において、本発明は、GLP-1 レセプターを本発明の化合物で活性化、増強、またはアゴナイズするための (すなわち、アゴニスト (agonistic) 効果を有するための、アゴニストとして作用するための) 方法を提供する。該方法は、該レセプターの活性化をもたらすために、該レセプターを好適な濃度の本発明の化合物と接触させることを包含する。該接触は、例えば、規制当局の認可のための提出と関連した実験を受けている本発明の化合物の GLP-1 レセプター活性化活性を決定するためのアッセイを実施する上で、インビトロで起こり得る。

30

【0359】

特定の実施形態において、GLP-1 レセプターを活性化するための方法は、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類の生体内で実施され得る。本発明の化合物は、先に説明されたような経路のうちの1つを介して、例えば経口的に、生体へと供給され得、または身体組織内に局所的に提供され得る。本発明の化合物の存在下で、該レセプターの活性化が起こり、その効果は研究され得る。

【0360】

本発明の実施形態は、GLP-1 レセプターの活性化が医学的に必要である患者における異常状態の処置方法を提供し、この中で、該患者は、本発明の化合物を、該患者に有益な効果を生じる用量、頻度、および継続時間で投与される。本発明の化合物は、任意の好適な手段によって投与され得、その例は先に説明されている。

40

【0361】

特定の実施形態において、本発明は、クラスB GPCR のモジュレーターまたは増強剤として働くように適合された化合物に関する。これらの化合物は、単独でか、またはレセプターリガンドの存在下で、活性を有し得る。レセプターとしては、インクレチンペプチド (GLP-1 (7-36) および GLP-1 (9-36) が挙げられる) が挙げられる。

【0362】

本発明によって提供される処置の方法は、本発明の化合物を、単独でか、あるいは別の

50

薬理活性剤または第二の医薬と組み合わせて、グルカゴン様ペプチド1レセプターの活性化、増強またはアゴニズムが医学的に必要である異常状態（例えば、I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満症、食欲亢進、満腹感不足、または代謝異常）を有する被験体または患者に投与することを包含する。

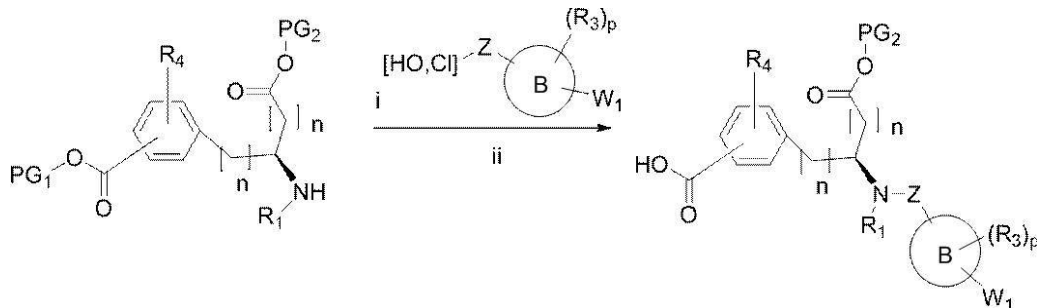
化合物を調製するための一般的な合成方法

【0363】

本発明の分子レベルの実施形態は、当業者に公知の標準的な合成技術を使用して合成され得る。本発明の化合物は、スキーム1～37に示される一般的な合成手順を使用して合成され得る。

スキーム1：

【化108】



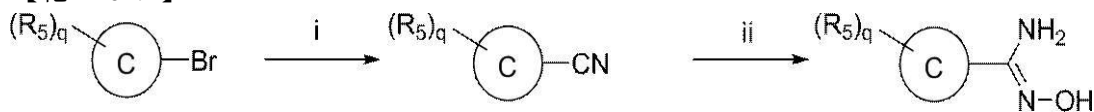
試薬：PG₁ および PG₂ は保護基である；(i) ZがCOである場合、酸塩化物とのアミドカップリング：DIEA、DCM、または酸とのアミドカップリング：EDC、HOBt、DMFもしくはHATU、DMF；ZがSO₂である場合、塩化スルホニルとのカップリング：DIEAまたはNEt₃、DCMまたはDMF；(ii) PG₁の脱保護（例えば、メチルエステル脱保護）：LiOH、ジオキサン、水。

【0364】

他のエナンチオマーを、スキーム1を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム2：

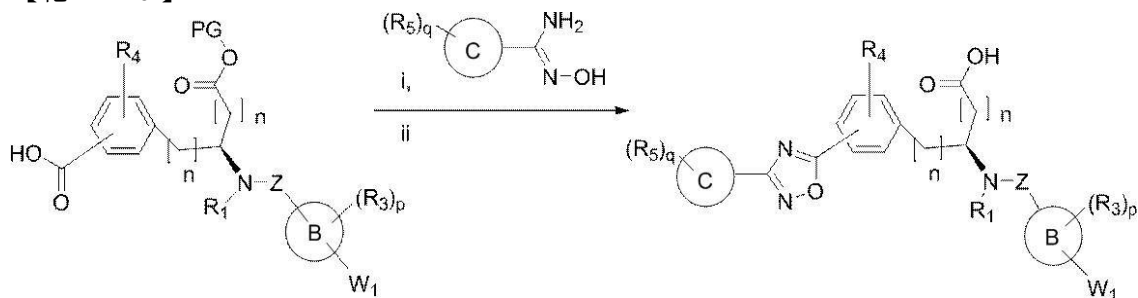
【化109】



試薬：(i) Zn(CN)₂、Pd(PPh₃)₄、NMP；(ii) NH₂OH·HCl、TEA、EtOH。

スキーム3：

【化110】

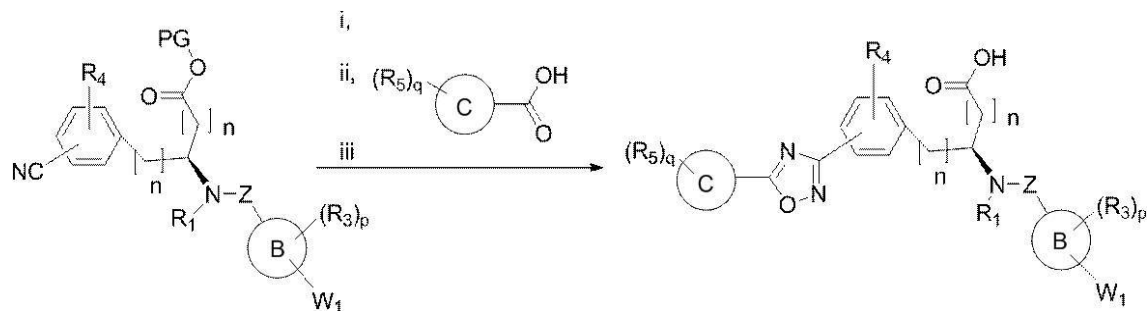


試薬：PGは保護基である；(i) EDC、HOBt、DMF次いで加熱；(ii) 脱保護（例えば、メチルエステル脱保護）：NaOH、MeOH、水。

【0365】

他のエナンチオマーを、スキーム3を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム 4 :
【化 1 1 1】



10

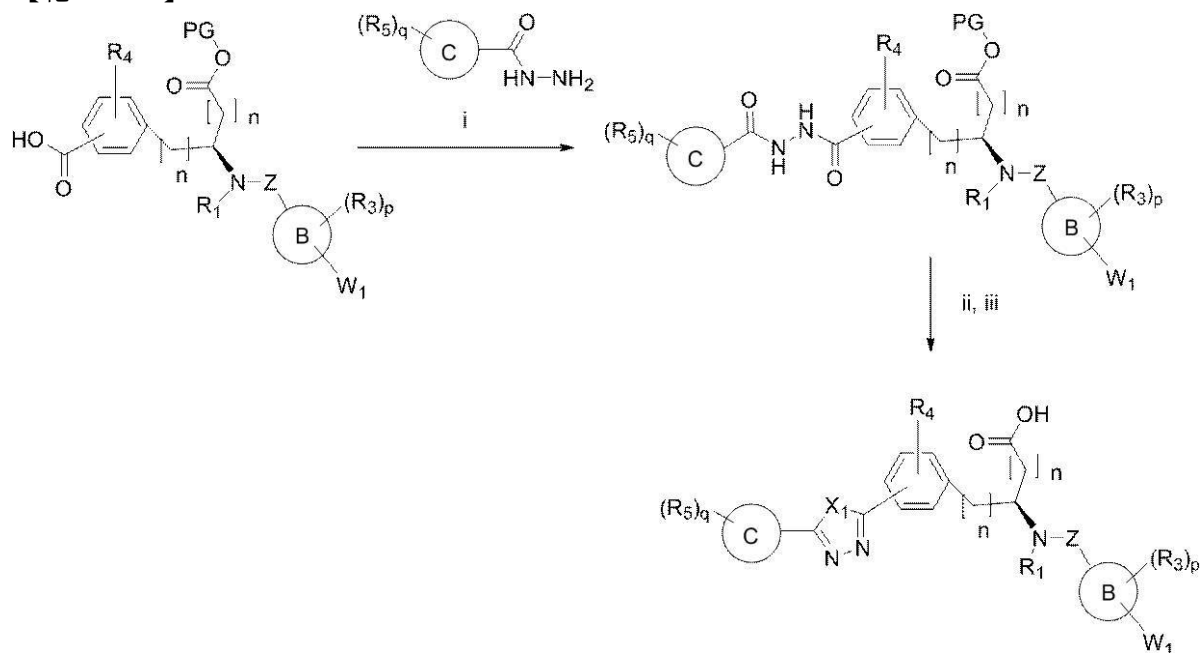
試薬：PGは保護基である；(i) NH_2OH 、TEA、水またはEtOH；(ii) EDC、HOBt、DMF次いで加熱；(iii) 脱保護（例えば、メチルエステル脱保護）： NaOH 、MeOH、水。

【0366】

他のエナンチオマーを、スキーム 4 を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム 5 :

【化 1 1 2】



20

30

試薬： X_1 はOまたはSである；(i) N-メチルモルホリン、クロロギ酸イソブチル、THF、DMF；(ii) X_1 が酸素である場合、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド、TEA、DCM； X_1 が硫黄である場合、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン2,4-ジスルフィド、THF；(iii) 脱保護（例えば、メチルエステル脱保護）： NaOH 、MeOH、水。

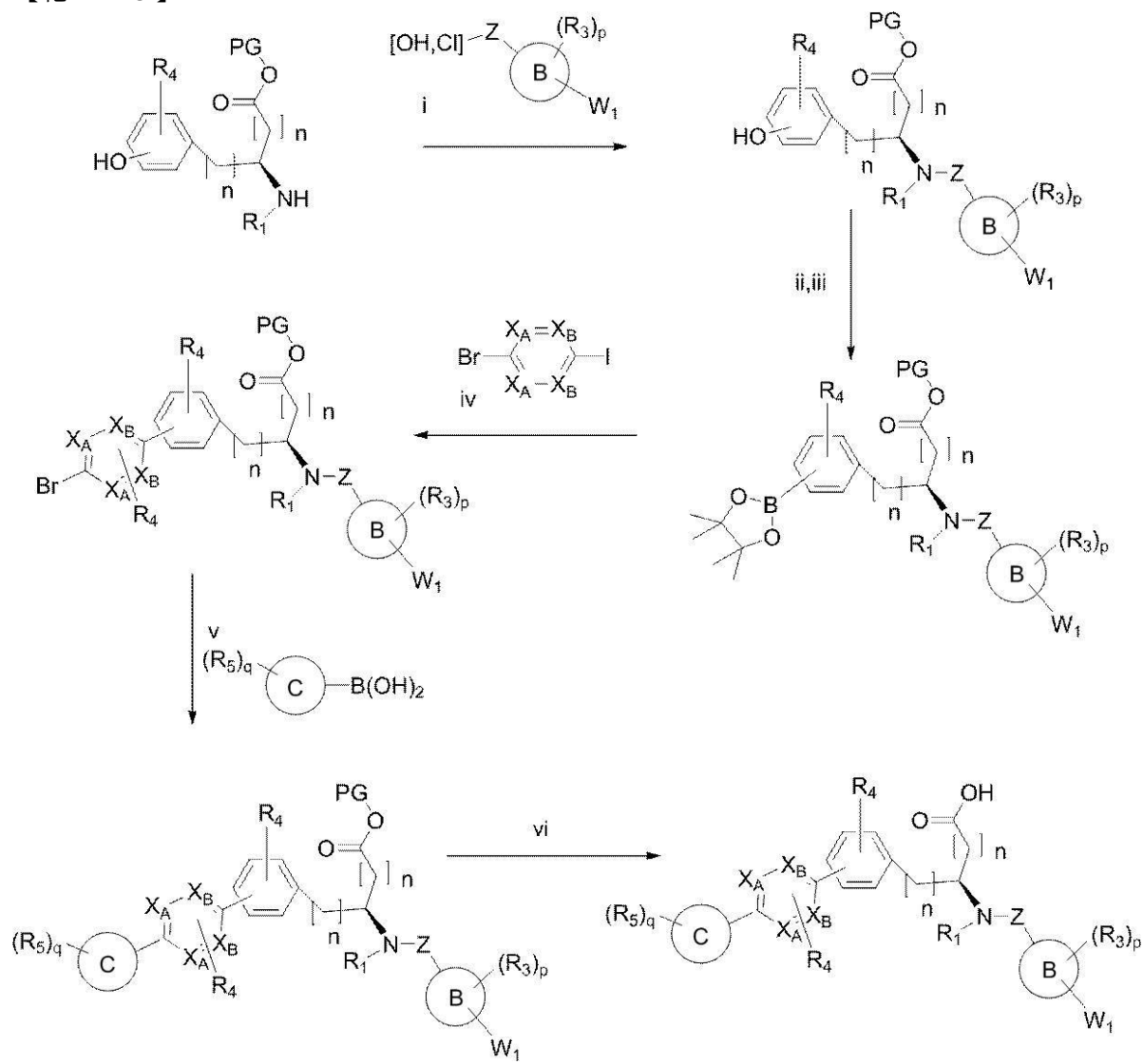
40

【0367】

他のエナンチオマーを、スキーム 5 を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム 6 :

【化 1 1 3】



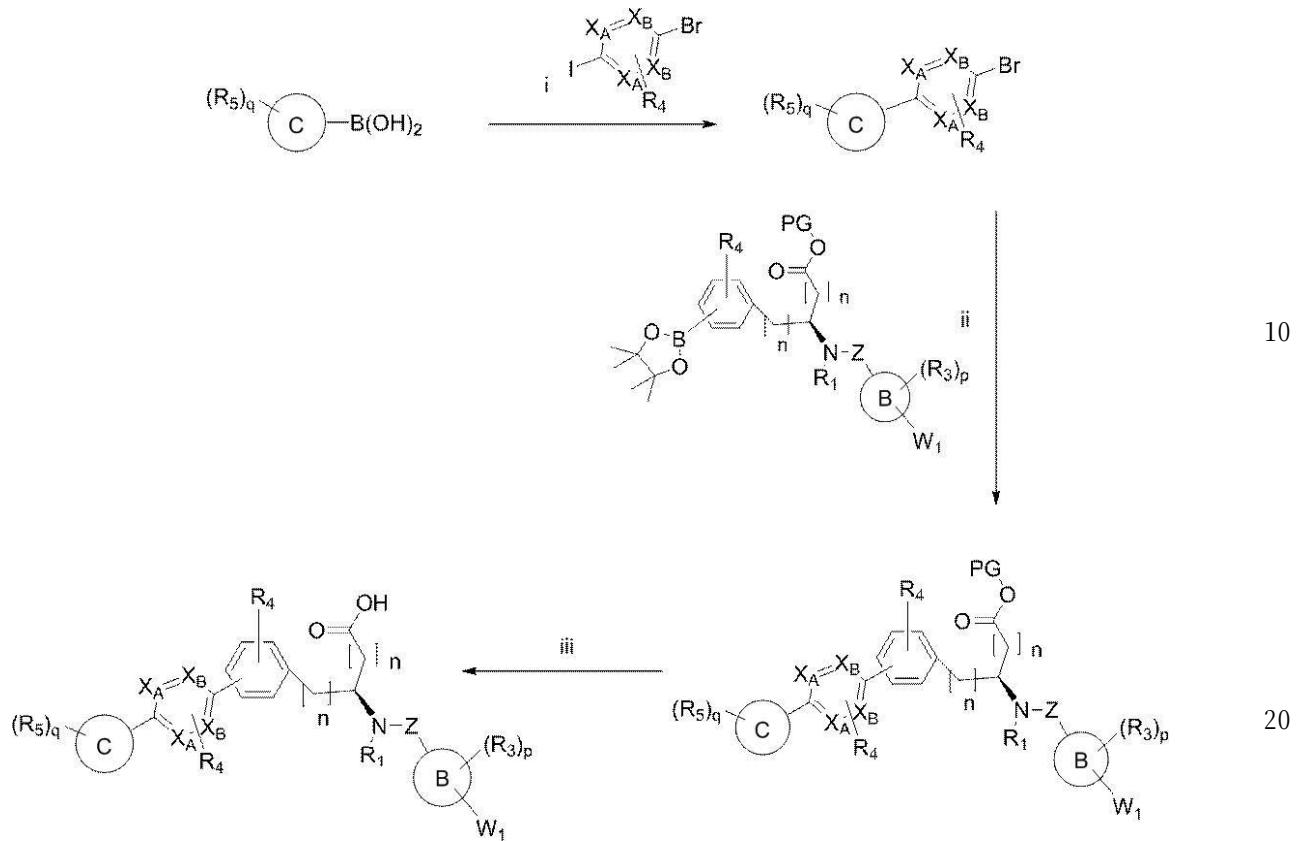
試薬：PGは保護基であり、そして X_A および X_B は、 CR_4 またはNである；(i) ZがCOである場合、酸塩化物とのアミドカップリング：DIEA、DCM、または酸とのアミドカップリング：EDC、HOBT、DMFもしくはHATU、DMF；Zが SO_2 である場合、塩化スルホニルとのカップリングDIEAまたは NEt_3 、DCMまたはDMF (ii) DIEA、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド、DCM；(iii) KOAc、ビスーピナコラトラン、 $PdCl_2(dppf)$ または $Pd(dppf)Cl_2$ 、 Na_2CO_3 、THF、ACN、水；(iv) $Pd(dppf)Cl_2$ 、 Na_2CO_3 、THF、ACN、水；(v) $Pd(dppf)Cl_2$ 、 Na_2CO_3 、THF、ACN、水；(vi) 脱保護（例えば、メチルエステル脱保護）： $NaOH$ 、 $MeOH$ 、水。

【0368】

他のエナンチオマーを、スキーム6を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム7：

【化 1 1 4】

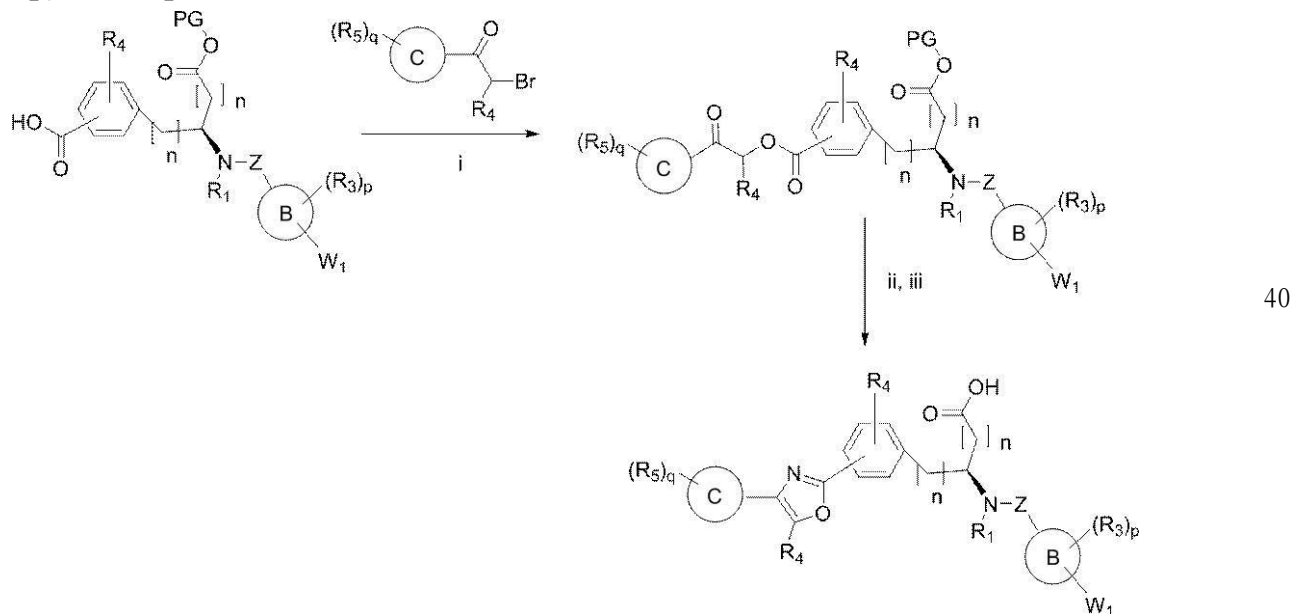


【0369】

他のエナンチオマーを、スキーム7を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム8：

【化 1 1 5】



試薬：PGは保護基である；(i) $DIEA$ または TEA 、アセトニトリル；(ii) $NaOH$ 、 $MeOH$ 、水。

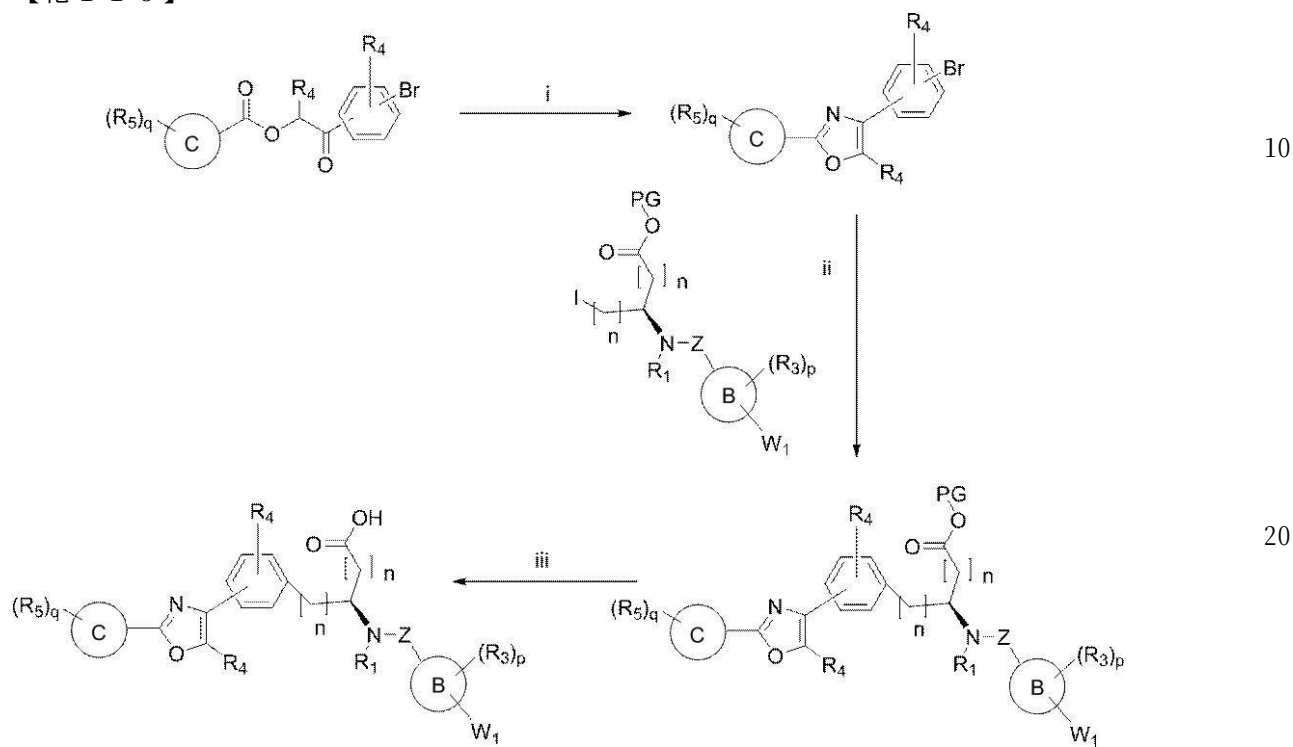
セトアミド、三フッ化ホウ素エーテラート、DCM；(iii) 脱保護（例えば、メチルエステル脱保護）：NaOH、MeOH、水。

【0370】

他のエナンチオマーを、スキーム8を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム9：

【化116】



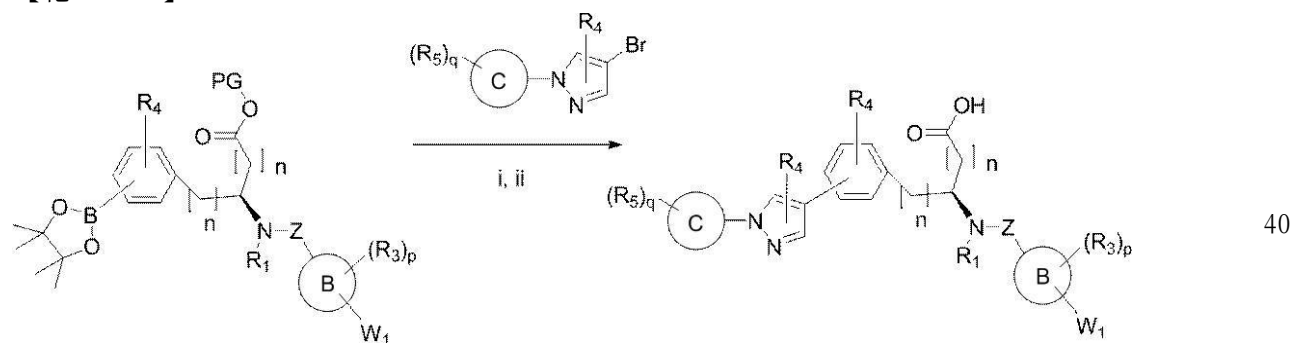
試薬：PGは保護基である；(i) 三フッ化ホウ素エーテラート、アセトアミド、DCM；(ii) Zn、I₂、Pd₂(dba)₃、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン、DMF；(iii) 脱保護（例えば、メチルエステル脱保護）：NaOH、MeOH、水。

【0371】

他のエナンチオマーを、スキーム9を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム10：

【化117】



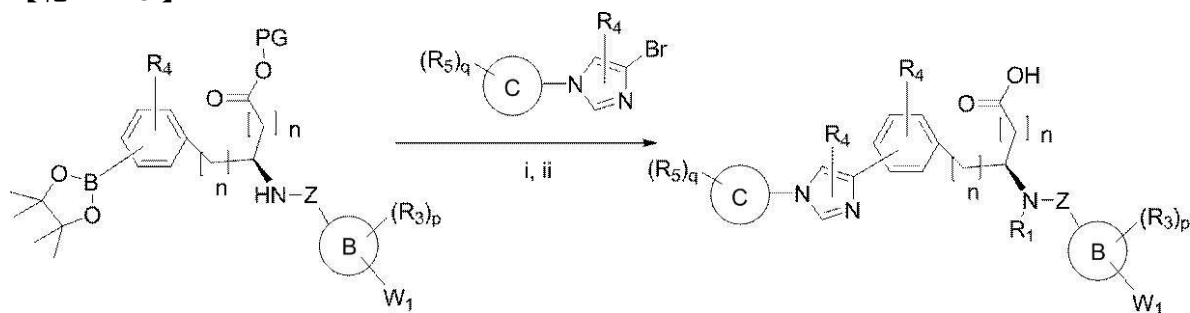
試薬：PGは保護基である；(i) Pd(dppf)Cl₂、Na₂CO₃、THF、ACN、水；(ii) 脱保護（例えば、メチルエステル脱保護）：NaOH、MeOH、水。

【0372】

他のエナンチオマーを、スキーム10を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム11：

【化 1 1 8】



10

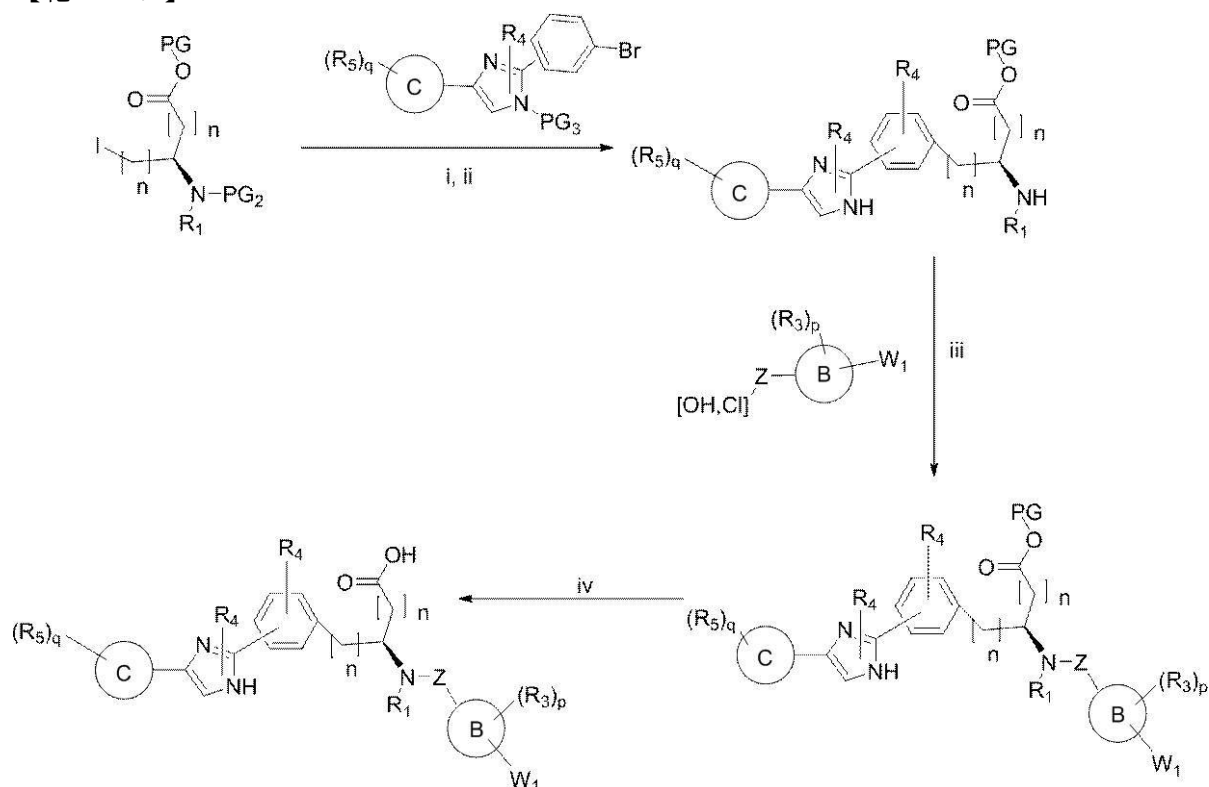
試薬：PGは保護基である；(i) $Pd(dppf)Cl_2$ 、 Na_2CO_3 、THF、ACN、水；(ii) 脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

【0 3 7 3】

他のエナンチオマーを、スキーム 1 1 を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム 1 2：

【化 1 1 9】



20

30

試薬：PG、PG₂、およびPG₃は保護基である；(i) Zn 、 I_2 、 $Pd_2(dba)_3$ 、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン、DMF；(ii) PG₂（例えば、炭酸tert-ブチル）およびPG₃（例えば、SEM脱保護）の脱保護：DCM、TFA；(iii) ZがCOである場合、酸とのカップリング：塩基（DIEA、TEA、またはNMM）、カップリング試薬（EDC、HOBTもしくはDCC、HOBT、またはDCC、DMAPもしくはHATU）、溶媒（DMFまたはDCM）；ZがSO₂である場合、塩化スルホニルとのカップリング：DIEAまたはTEA、DCMまたはDMF；(iv) PGの脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA

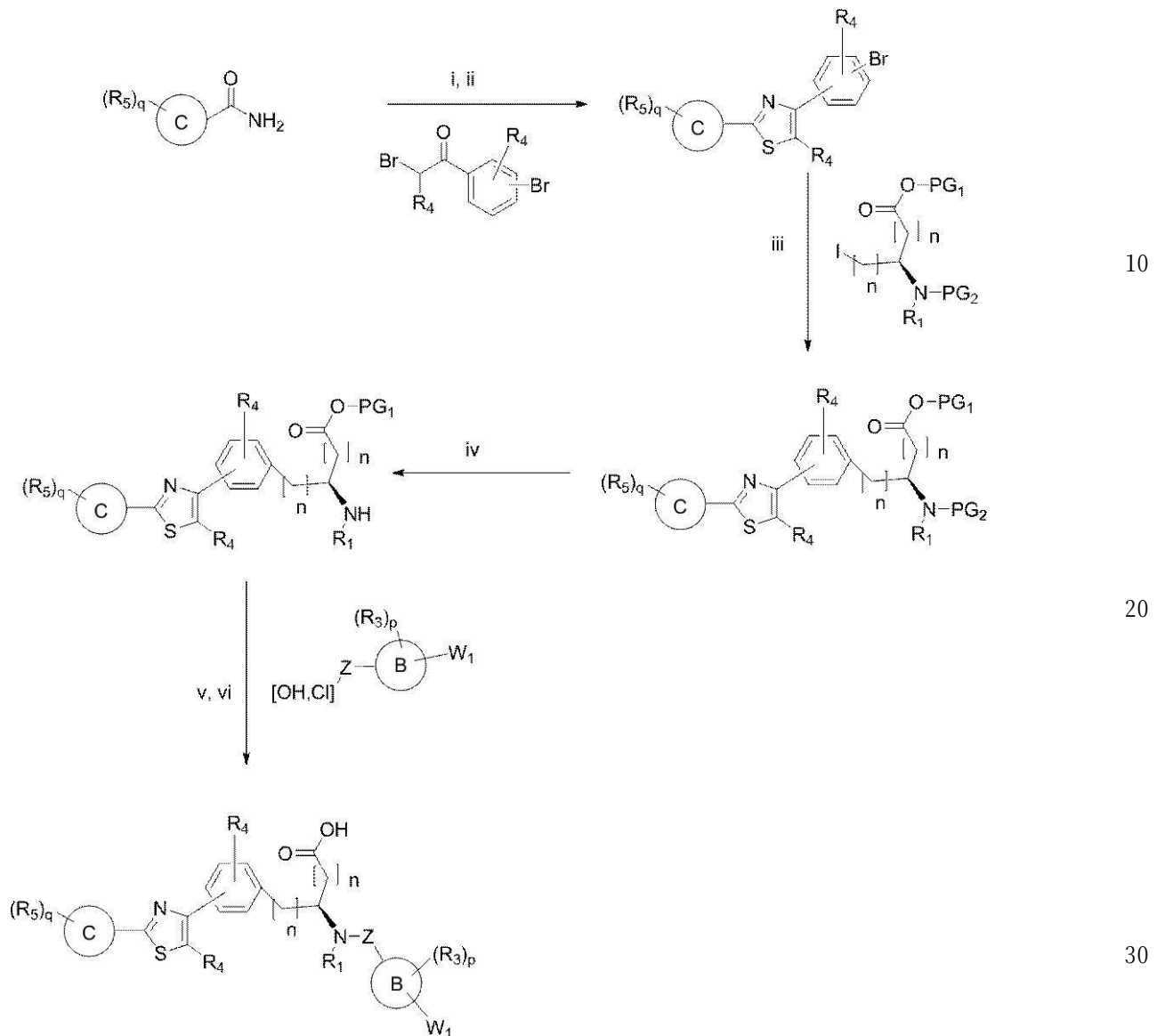
40

【0 3 7 4】

他のエナンチオマーを、スキーム 1 2 を使用して、同様の方法で調製し得る。

50

スキーム 13 :
【化 120】



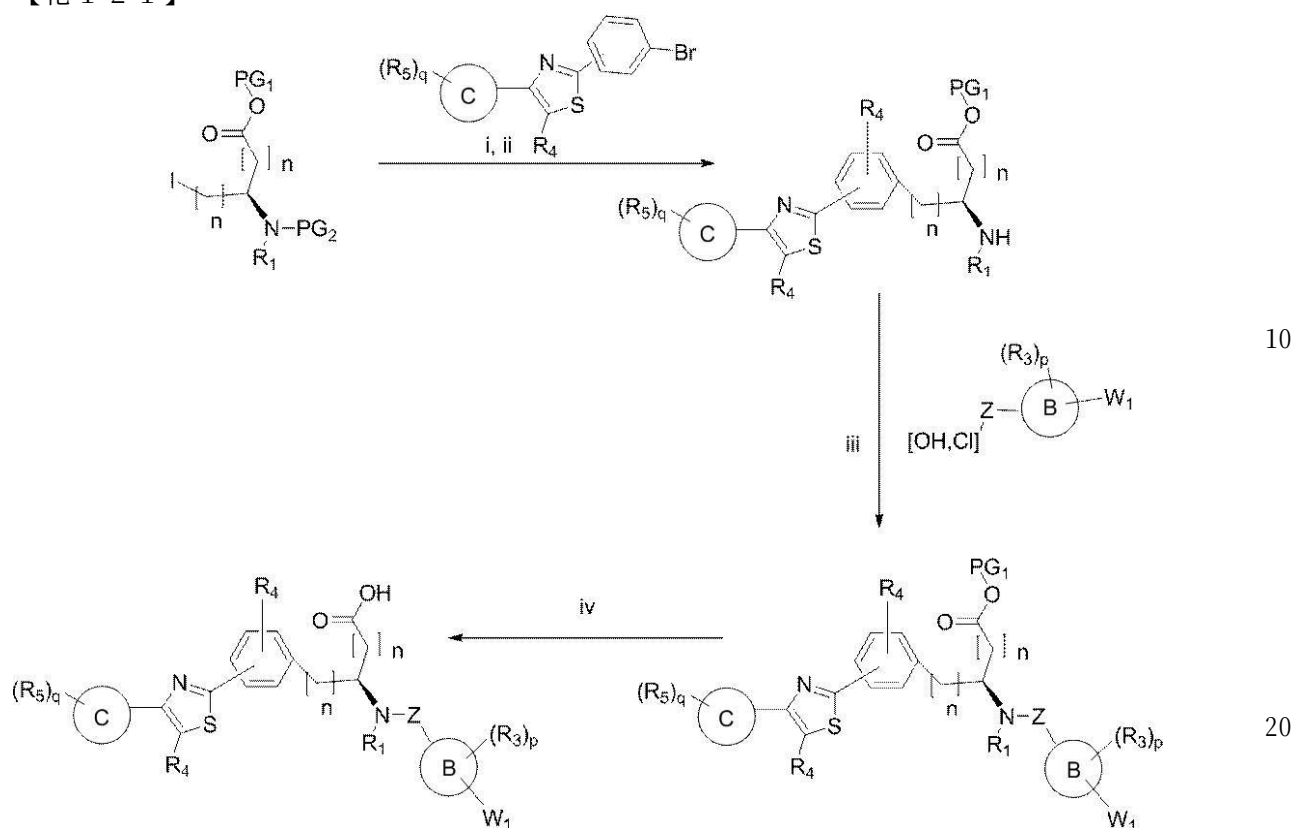
試薬：PG₁ および PG₂ は保護基である；（i）2, 4-ビス（4-フェノキシフェニル）-1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン2, 4-ジスルフィド、DME、THF；
（ii）イソプロパノール；（iii）Zn、I₂、Pd₂（dba）₃、ジシクロヘキシル（2', 6'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル）ホスフィン、DMF；
（iv）PG₂ の脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA；
（v）ZがCOである場合、酸とのカップリング：塩基（DIEA、TEA、またはNMM）、カップリング試薬（EDC、HOBtもしくはDCC、HOBt、またはDCC、DMAPもしくはHATU）、溶媒（DMFまたはDCM）；ZがSO₂である場合、塩化スルホニルとのカップリング：DIEAまたはTEA、DCMまたはDMF；
（vi）PG₁ の脱保護（例えば、メチルエステル脱保護）：NaOH、MeOH、水。

【0375】

他のエナンチオマーを、スキーム 13 を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム 14 :

【化 1 2 1】



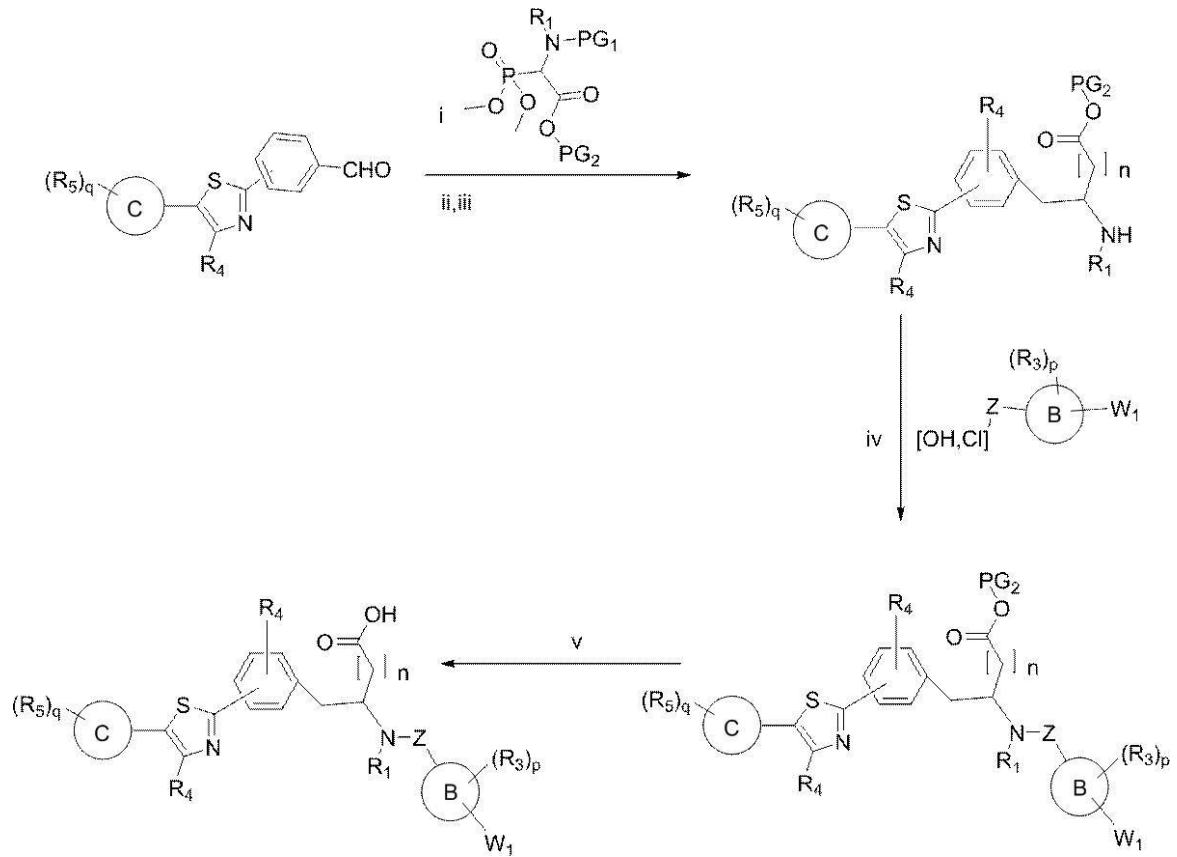
試薬：PG₁ および PG₂ は保護基である；(i) Zn、I₂、Pd₂(dba)₃、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン、DMF；(ii) PG₂ の脱保護（例えば、炭酸tert-ブチル脱保護）：DCM、TFA；(iii) ZがCOである場合、酸とのカップリング：塩基（DIEA、TEA、またはNMM）、カップリング試薬（EDC、HOBtもしくはDCC、HOBt、またはDCC、DMAPもしくはHATU）、溶媒（DMFまたはDCM）；ZがSO₂である場合、塩化スルホンルとのカップリング：DIEAまたはTEA、DCMまたはDMF；(iv) PG₁ の脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

【0376】

他のエナンチオマーを、スキーム14を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム15：

【化 1 2 2】



試薬： PG_1 および PG_2 は保護基である； (i) 1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン、THF； (ii) H_2 、ジオキサン； (iii) PG_1 の脱保護（例えば、*boc*-アミン脱保護）：DCM、TFA； (iv) Z が CO である場合、酸とのカップリング：塩基（DIEA、TEA、またはNMM）、カップリング試薬（EDC、HOBtもしくはDCC、HOBt、またはDCC、DMAPもしくはHATU）、溶媒（DMFまたはDCM）； Z が SO_2 である場合、塩化スルホニルとのカップリング：DIEAまたはTEA、DCMまたはDMF； (v) PG_2 の脱保護（例えば、*tert*-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

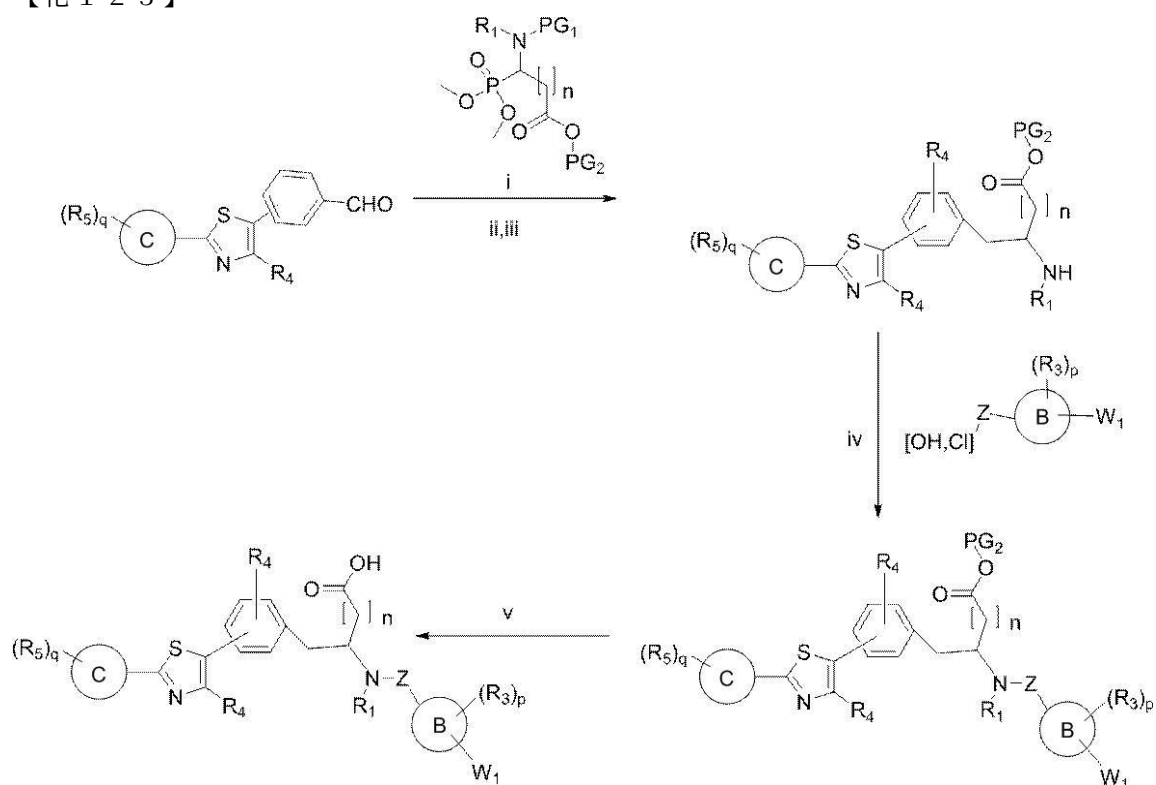
スキーム 16：

10

20

30

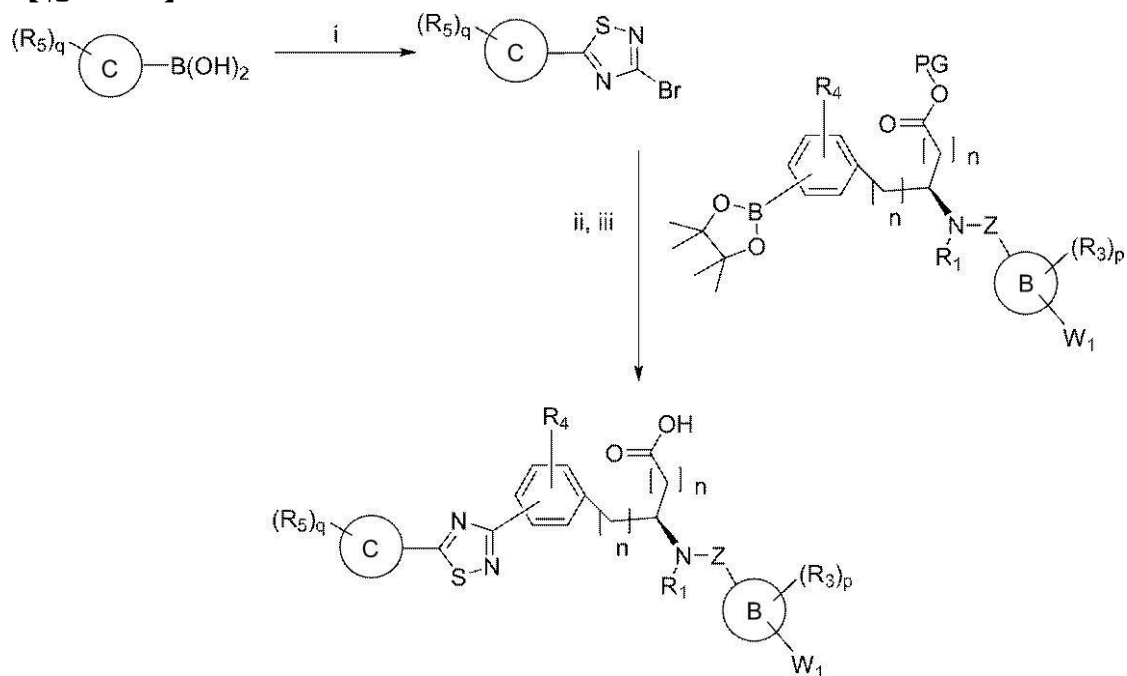
【化 1 2 3】



試薬：PG₁ および PG₂ は保護基である；(i) 1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン、THF；(ii) H₂、ジオキサン；(iii) PG₁ の脱保護（例えば、boc アミン脱保護）：DCM、TFA；(iv) ZがCOである場合、酸とのカップリング：塩基（DIEA、TEA、またはNMM）、カップリング試薬（EDC、HOBTもしくはDCC、HOBT、またはDCC、DMAPもしくはHATU）、溶媒（DMFまたはDCM）；ZがSO₂である場合、塩化スルホニルとのカップリング：DIEAまたはTEA、DCMまたはDMF；(v) PG₂ の脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

スキーム 17：

【化 1 2 4】



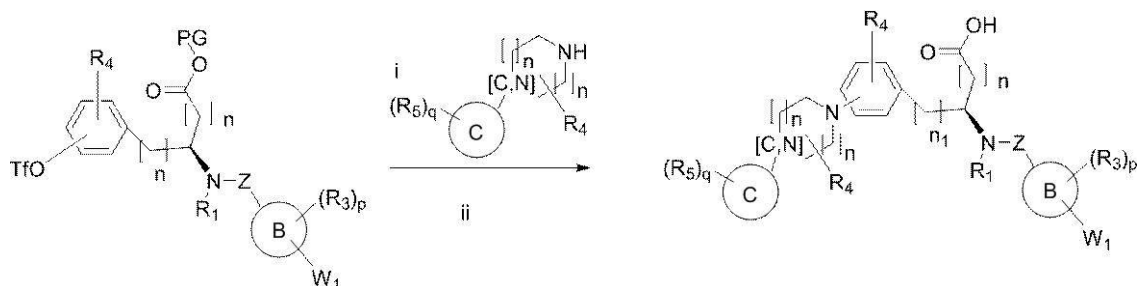
試薬：PGは保護基である；（i）3-ブロモ-5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール、 NaHCO_3 、 Pd(dppf)Cl_2 、水およびTHF、ACNまたはジオキサン；（ii） NaHCO_3 、 Pd(dppf)Cl_2 、水およびTHF、ACNまたはジオキサン；（iii）PGの脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

【0377】

他のエナンチオマーを、スキーム17を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム18：

【化125】



10

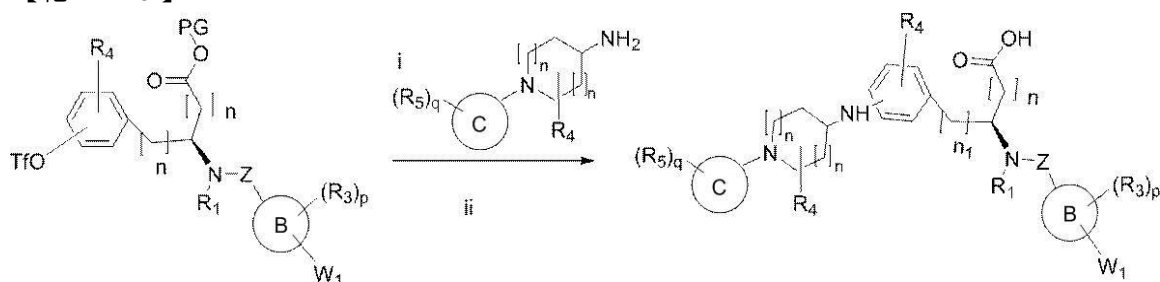
試薬：PGは保護基である；（i） NaO^tBu または Cs_2CO_3 、 Pd(dppf)Cl_2 または $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、水およびTHF、ACNまたはジオキサン；（ii）PGの脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

【0378】

他のエナンチオマーを、スキーム18を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム19：

【化126】



30

試薬：PGは保護基である；（i） NaO^tBu または Cs_2CO_3 、 Pd(dppf)Cl_2 または $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、水およびTHF、ACNまたはジオキサン；（ii）PGの脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

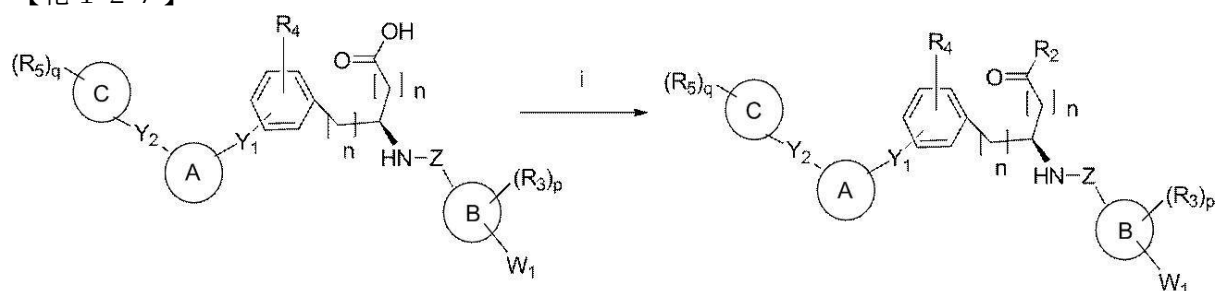
【0379】

他のエナンチオマーを、スキーム19を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム20：

40

【化 1 2 7】



10

試薬：PGは保護基である；(i) (a) R_2 が $\text{NH}-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m-\text{COOH}$ である場合： $\text{NH}_2-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m-\text{COOPG}$ 、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA；(b) R_2 が $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}_8$ である場合： $\text{R}_8\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、DCC、DMAP、DCM (c) R_2 が $\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$ である場合： $\text{HNR}_{41}\text{R}_{42}$ 、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA；(d) R_2 が $\text{N}(\text{R}_1)-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_1)-\text{ヘテロシクリル}$ である場合： $\text{HN}(\text{R}_1)-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_1)-\text{ヘテロシクリル}$ 、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA；(e) R_2 が $-\text{N}(\text{R}_1)-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_7)$ である場合： $\text{NH}_2-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m-\text{COOPG}$ 、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA、次いで $\text{HN}(\text{R}_1)(\text{R}_7)$ 、HATU、DMAP、DCM (f) R_2 が $\text{N}(\text{R}_1)-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m-\text{ヘテロシクリル}$ である場合： $\text{HN}(\text{R}_1)-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m-\text{ヘテロシクリル}$ 、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

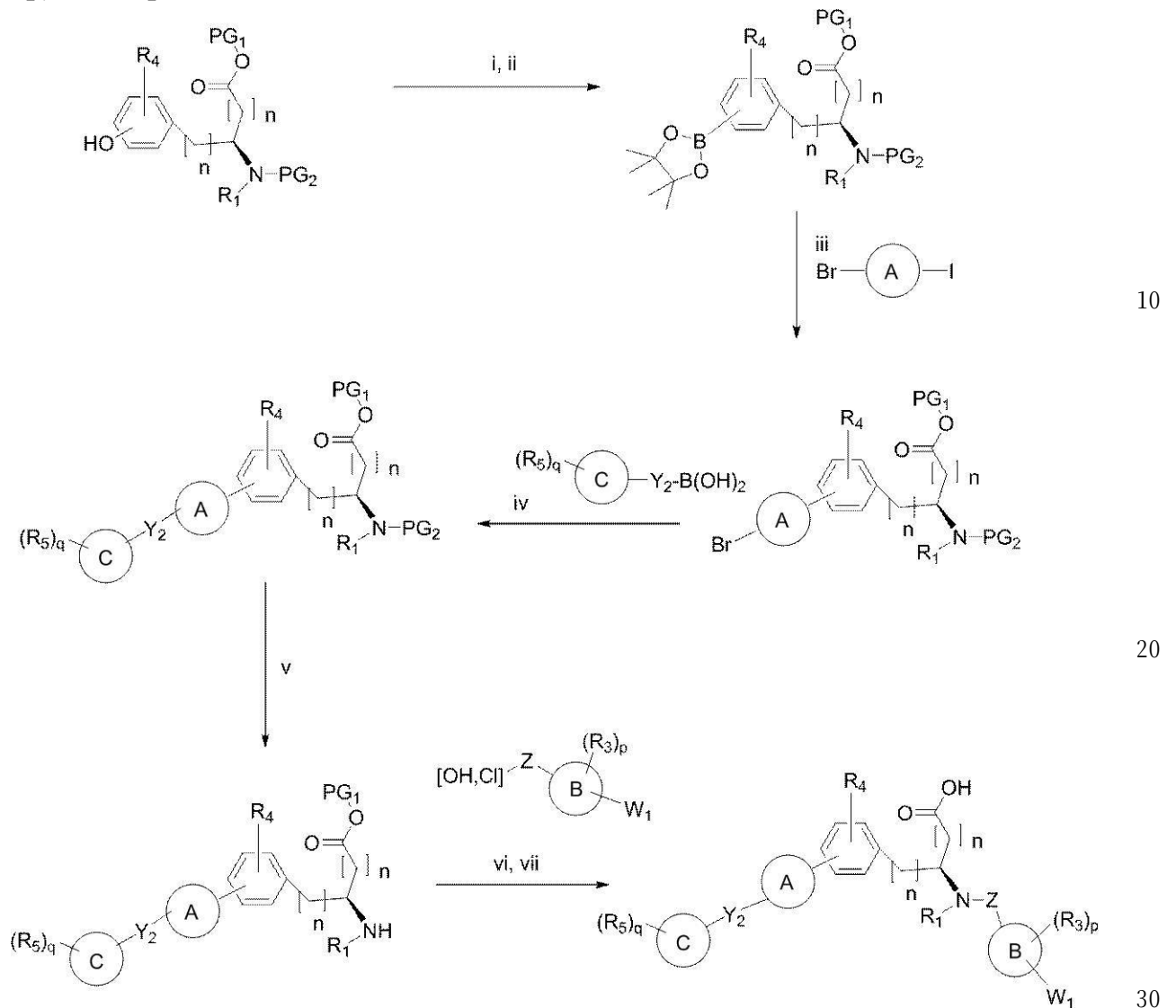
20

【0380】

他のエナンチオマーおよびジアステレオ異性体を、スキーム20を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム21：

【化 1 2 8】



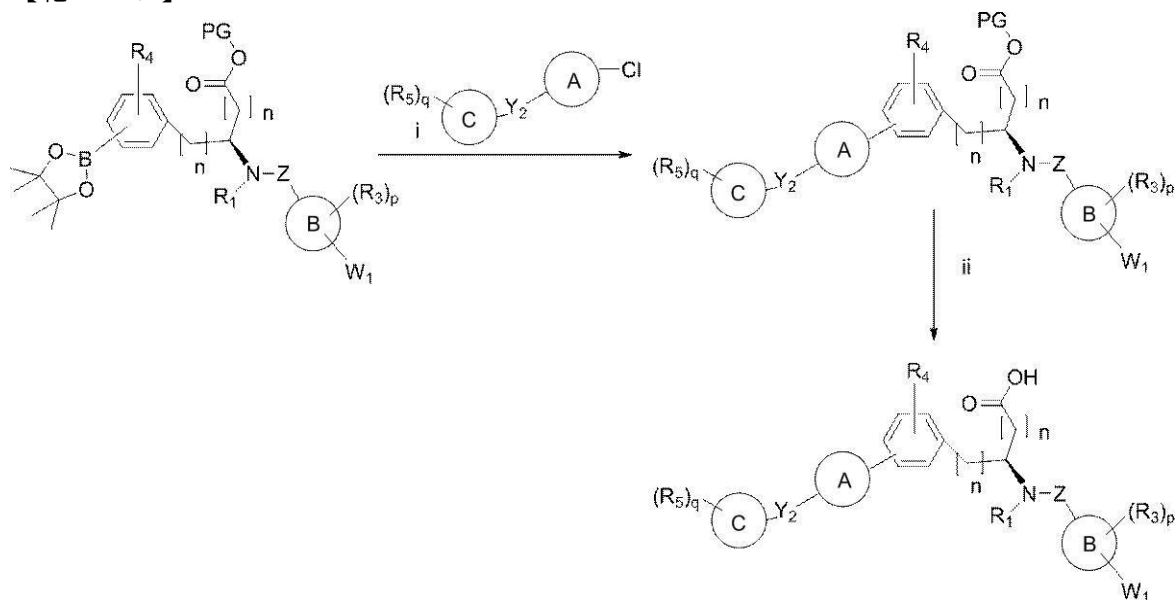
試薬：PG₁ および PG₂ は保護基である；（i）DIEA、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-（（トリフルオロメチル）スルホニル）メタンスルホンアミド、DCM；（ii）KOAc、ビス-ピナコラトボラン、PdCl₂（dppf）；（iii）Pd（dppf）Cl₂、Na₂CO₃、THF、ACN、水；（iv）Pd（dppf）Cl₂、Na₂CO₃、THF、ACN、水；（v）PG₂ の脱保護（例えば、CBZ）：Pd/C、H₂、EA；（vi）ZがCOである場合、酸塩化物とのアミドカップリング：DIEA、DCMまたは酸とのアミドカップリング：EDC、HOBT、DMFまたはHATU、DMF；ZがSO₂である場合、塩化スルホニルとのカップリング：DIEAまたはNEt₃、DCMまたはDMF；（vii）PG₁ の脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

【0381】

他のエナンチオマーを、スキーム21を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム22：

【化 1 2 9】



10

試薬：PGは保護基である；（i） $Pd(dppf)Cl_2$ 、 Na_2CO_3 、THF、ACN、水；（ii）PGの脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

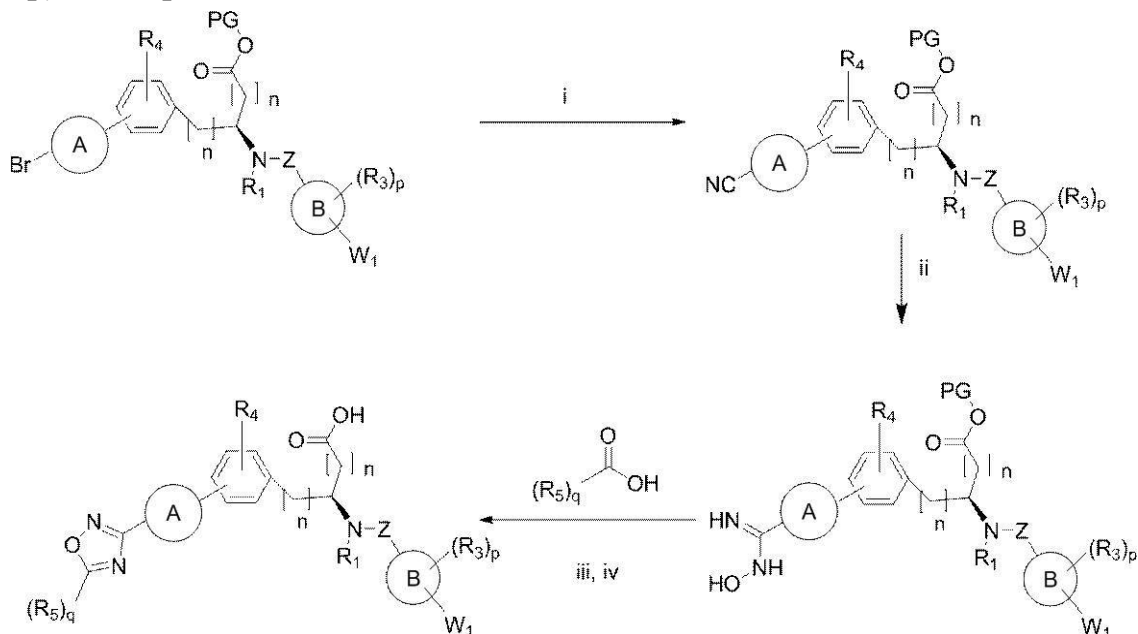
20

【0 3 8 2】

他のエナンチオマーを、スキーム 2 2 を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム 2 3：

【化 1 3 0】



30

40

試薬：PGは保護基である；（i） $Zn(CN)_2$ 、 $Pd(Ph_3)_4$ 、NMP；（ii）ヒドロシルアミン、 NEt_3 、EtOH；（iii）EDC、HOBt、DMF 次いで加熱；（iv）PGの脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

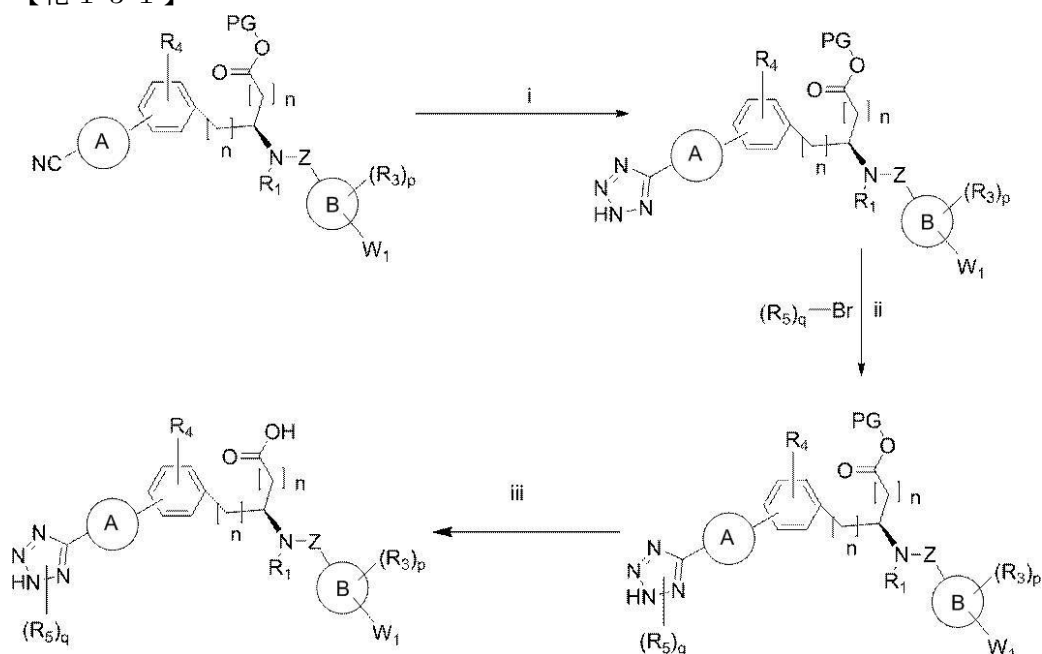
【0 3 8 3】

他のエナンチオマーを、スキーム 2 3 を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム 2 4：

50

【化 1 3 1】



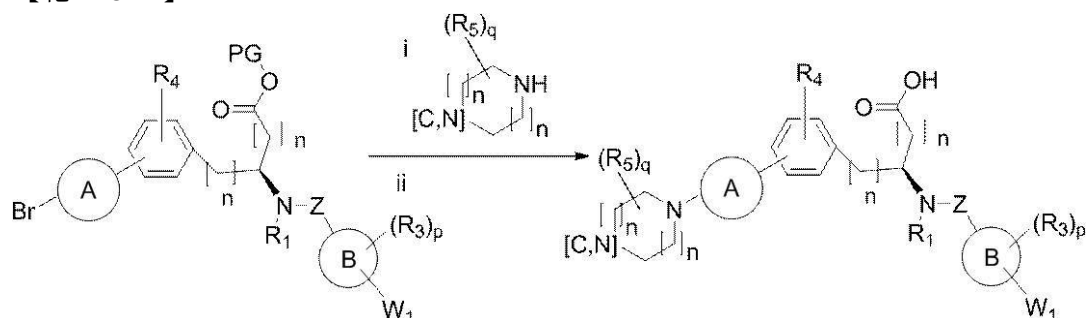
試薬：PGは保護基である；(i) NH_4Cl 、 NaN_3 、DMF；(ii) CsCO_3 、または K_2CO_3 、DMF、アセトンまたはアセトニトリル；(iii) PGの脱保護（例えば、 tert -ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

【0384】

他のエナンチオマーを、スキーム24を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム25：

【化 1 3 2】



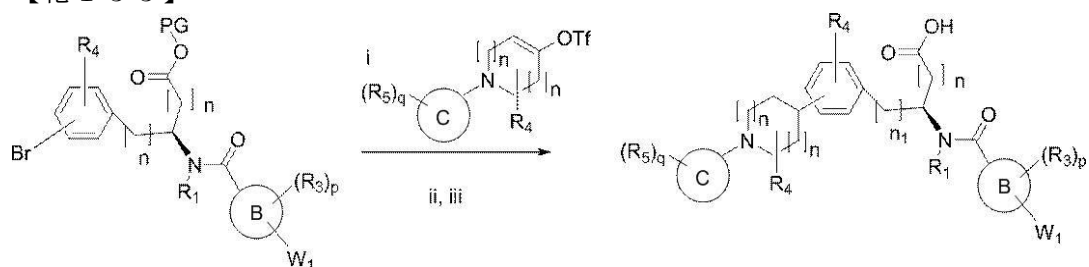
試薬：PGは保護基である；(i) ナトリウム tert -ブトキシド、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、ジオキサン；(ii) PGの脱保護（例えば、 tert -ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

【0385】

他のエナンチオマーを、スキーム25を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム26：

【化 1 3 3】



10

20

30

40

50

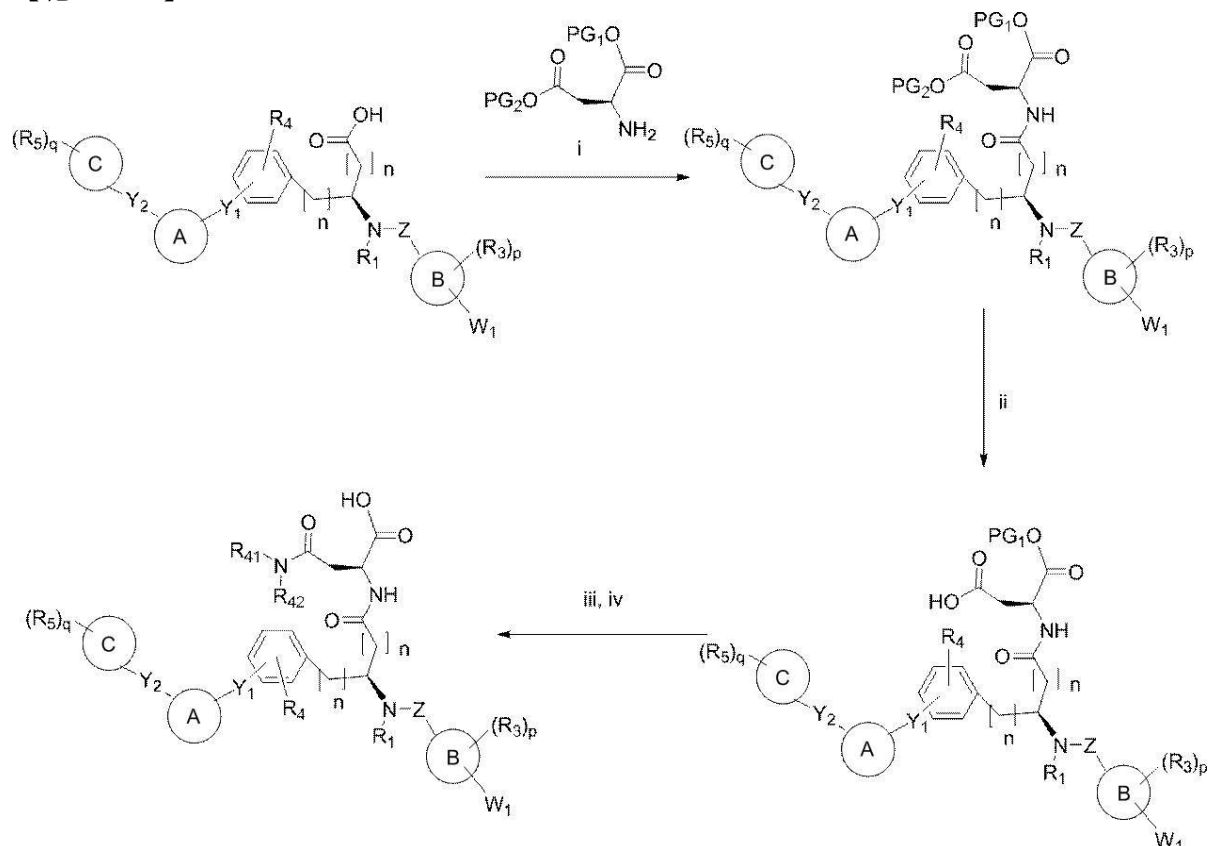
試薬：PGは保護基である；(i) NaO^tBu または Cs_2CO_3 、 $\text{Pd}_2(\text{dppf})\text{Cl}_2$ または $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、水およびTHF、ACNまたはジオキサン；(ii) Pd/C 、 H_2 、EtOH、(iii) PGの脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

【0386】

他のエナンチオマーを、スキーム26を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム27：

【化134】



試薬：PG₁およびPG₂は保護基である；(i) HATU、DMF、DIEA；(ii) PG₂の脱保護（例えば、ベンジルエステル脱保護）： Pd/C 、 H_2 、MeOH；(iii) $\text{HNR}_{41}\text{R}_{42}$ 、HATU、DMF；(iv) PG₁の脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：ジオキサン、HClまたはDCM、TFA。

【0387】

他のエナンチオマーおよびジアステレオマーを、スキーム27を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム28：

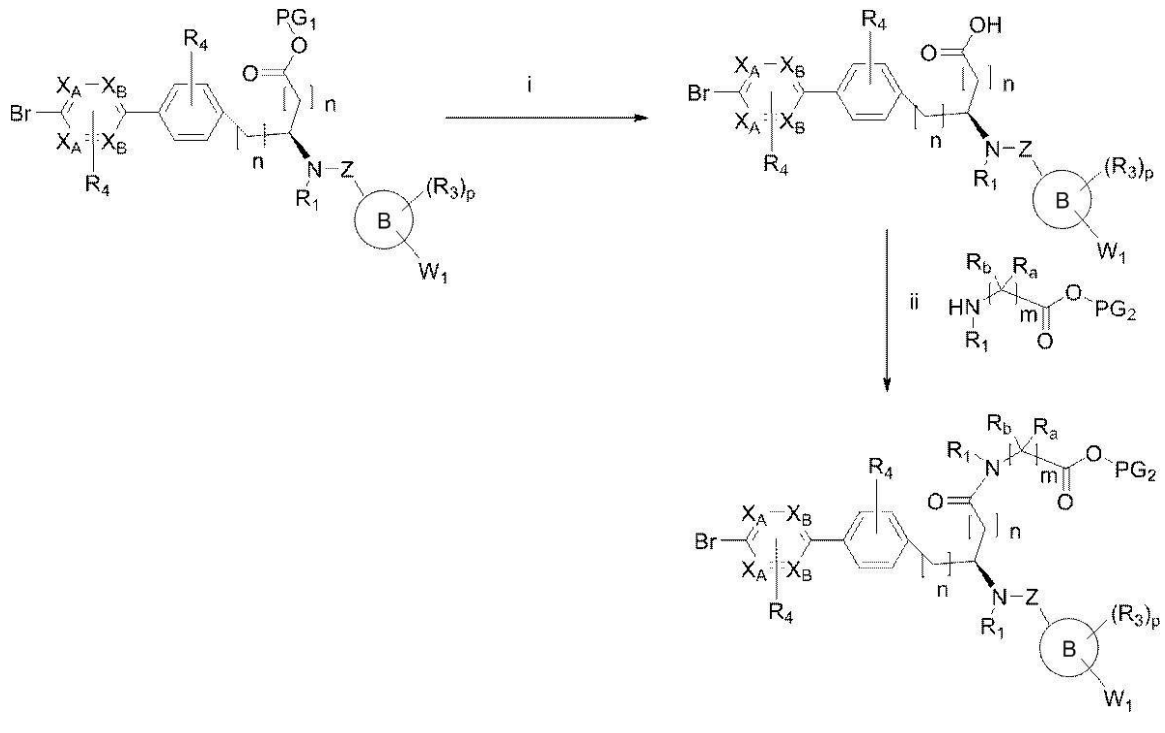
10

20

30

40

【化 1 3 5】

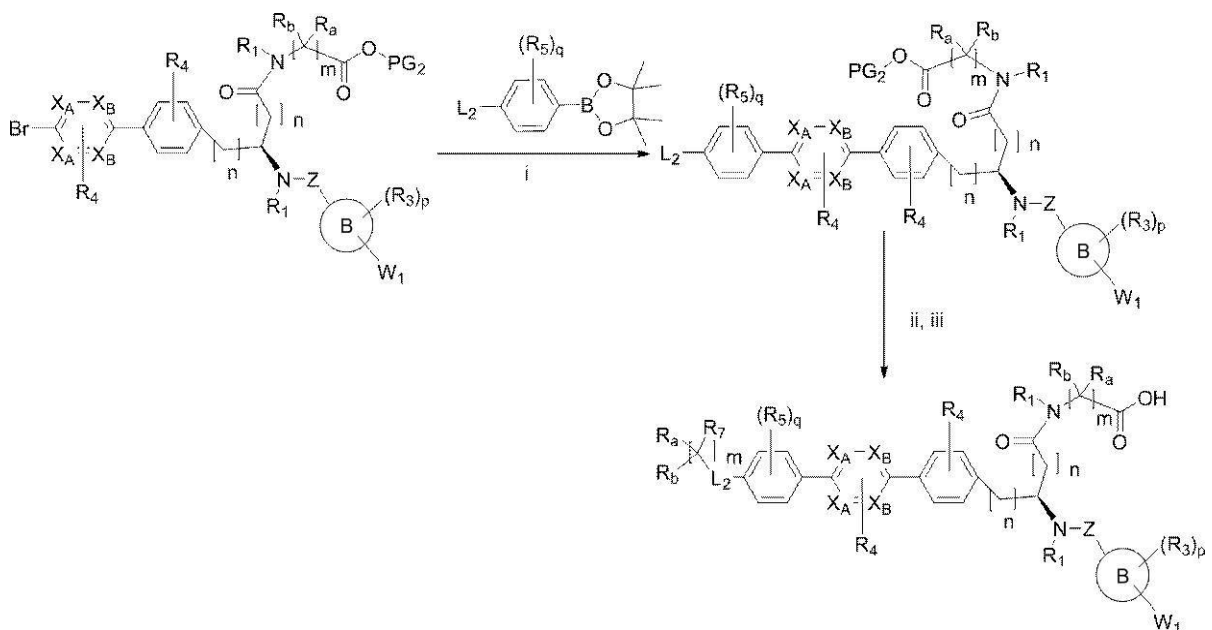


【0 3 8 8】

他のエナンチオマーを、スキーム 28 を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム 29：

【化 1 3 6】



【0 3 8 9】

10

20

30

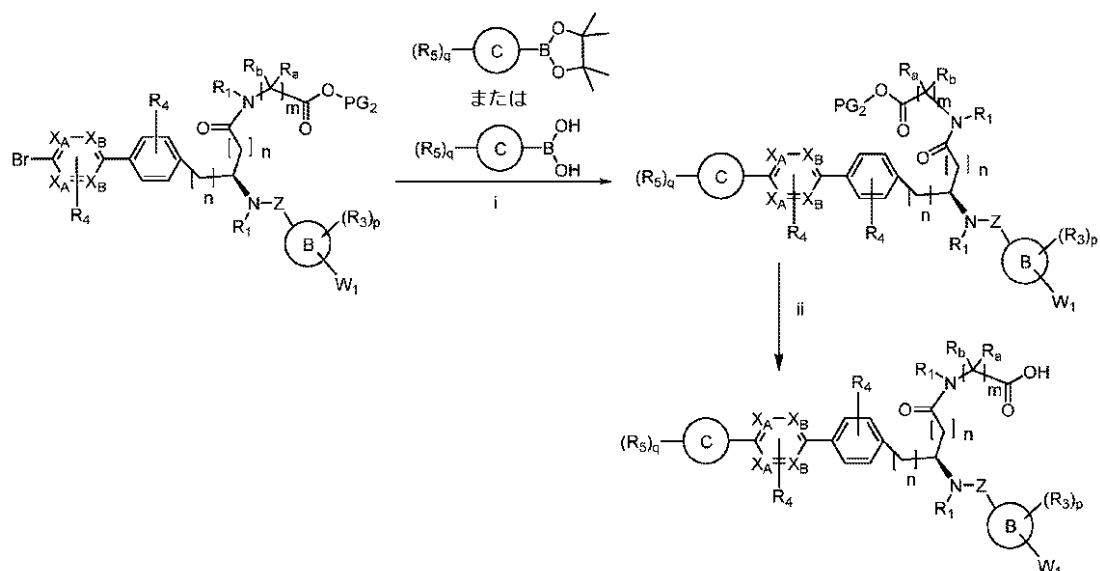
40

50

他のエナンチオマーを、スキーム 29 を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム 30 :

【化 137】



10

試薬：PG₁ および PG₂ は保護基であり、そして X_A および X_B は、CR₄ または N である； (i) Pd(dppf)Cl₂、Na₂CO₃、THF、アセトニトリル、水； (ii) PG₂ の脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

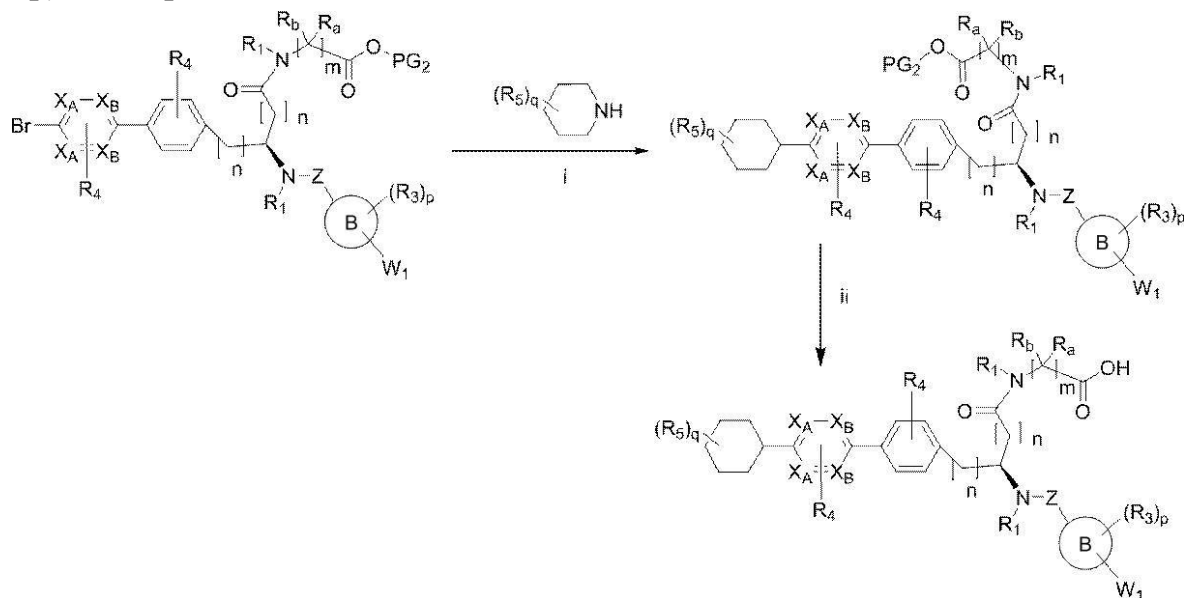
20

【0390】

他のエナンチオマーを、スキーム 30 を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム 31 :

【化 138】



30

試薬：PG₁ および PG₂ は保護基であり、そして X_A および X_B は、CR₄ または N である； (i) Pd₂(dba)₃、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、NaOtBu、ジオキサン； (ii) PG₂ の脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

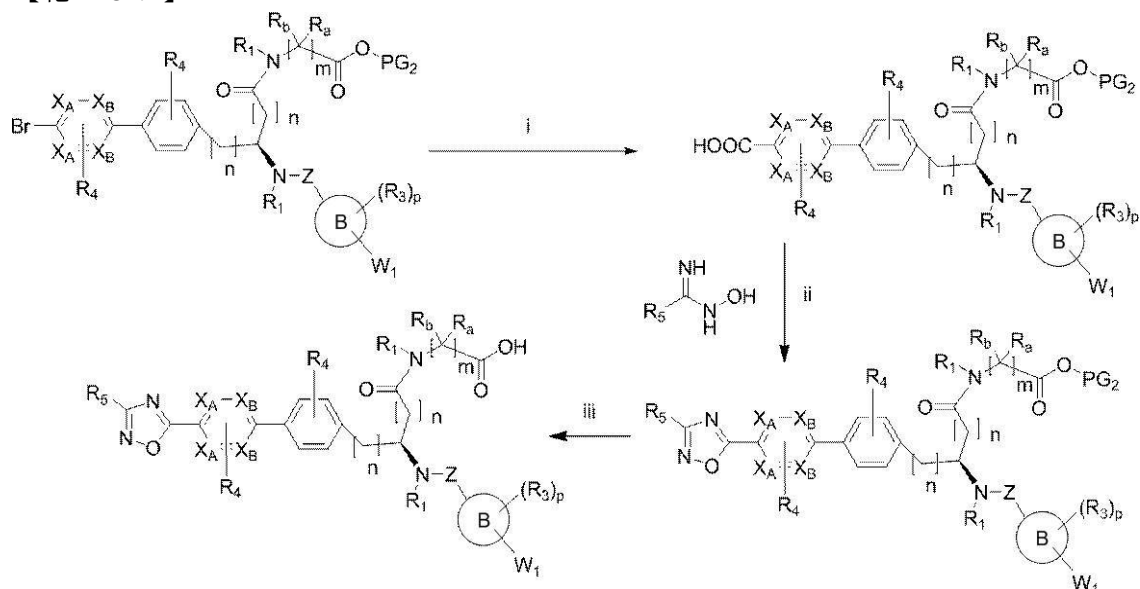
【0391】

他のエナンチオマーを、スキーム 31 を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム 32 :

40

【化 1 3 9】



10

試薬：PG₁ および PG₂ は保護基であり、そして X_A および X_B は、CR₄ または N である；(i) ギ酸リチウム、DIEA、Ac₂O、DMF、次いで PdCl₂(dppf)；(ii) HOBt、EDC、DMF、EtOH；(iii) PG₂ の脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

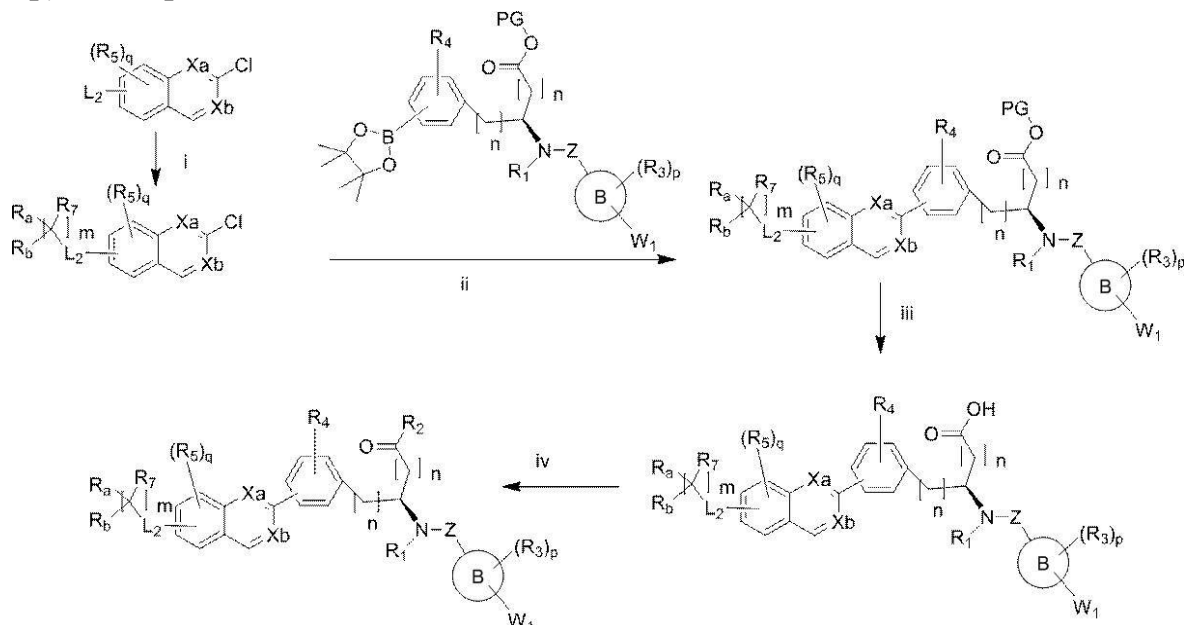
20

【0 3 9 2】

他のエナンチオマーを、スキーム 32 を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム 33：

【化 1 4 0】



30

40

試薬：PG は保護基であり、そして X_A および X_B は、CR₄ または N である；(i) Br-(CR_aR_b)_m-R₇、K₂CO₃、DMF；(ii) Pd(dppf)Cl₂、Na₂CO₃、THF、ACN、水；(iii) PG の脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA；(iv) (a) R₂ が NH-(CR_aR_b)_m-COOH である場合：NH₂-(CR_aR_b)_m-COOPG、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA；(b) R₂ が NR₄₁R₄₂ である場合：HNR₄₁R₄₂、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

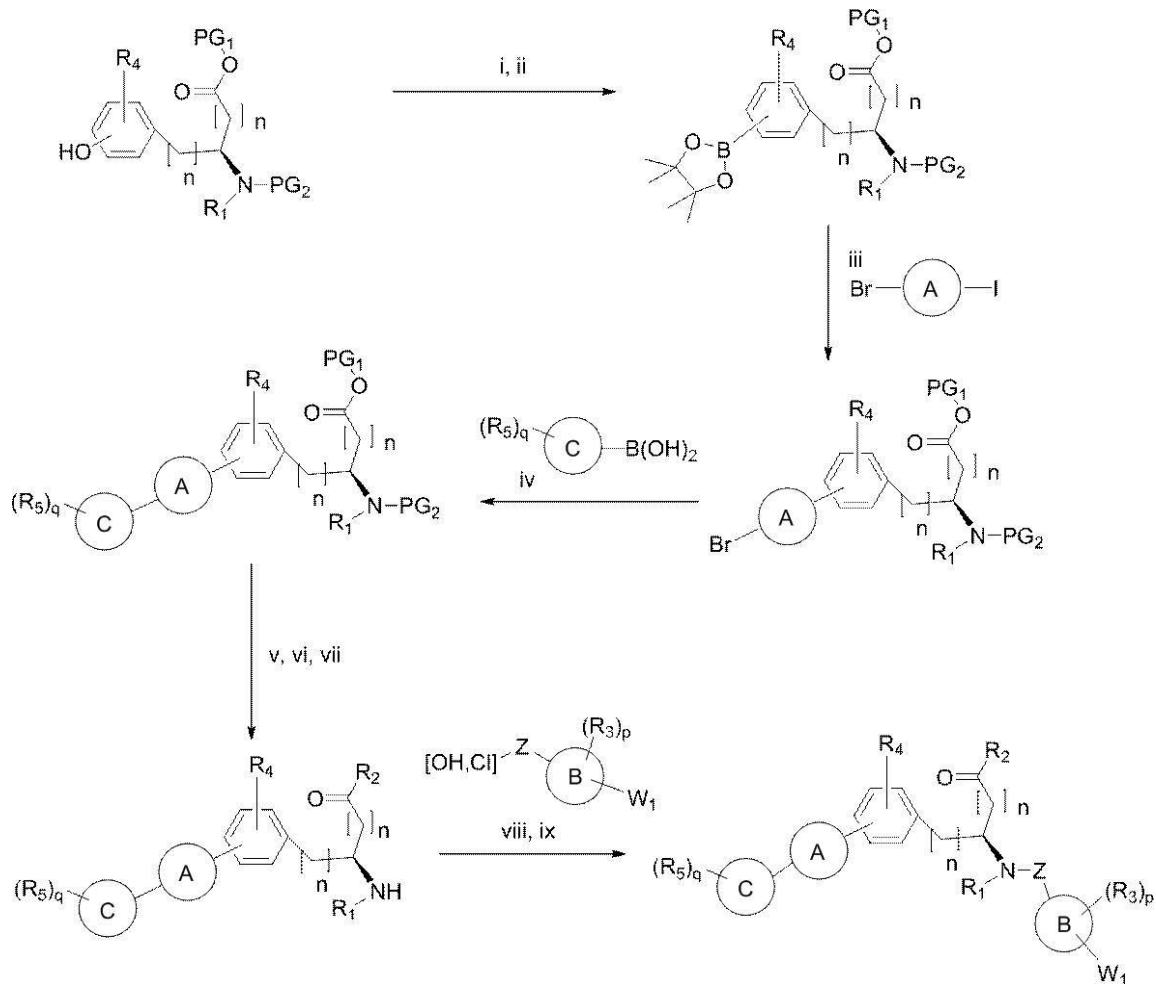
50

【0393】

他のエナンチオマーを、スキーム33を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム34：

【化141】



試薬：PG₁、PG₂およびPG₃は保護基である；(i) DIEA、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド、DCM；(ii) KOAc、ビス-ピナコラトボラン、PdCl₂(dppf)；(iii) Pd(dppf)Cl₂、Na₂CO₃、THF、ACN、水；(iv) Pd(dppf)Cl₂、Na₂CO₃、THF、ACN、水；(v) PG₁の脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA；(vi) (i) (a) R₂がNH-(CR_aR_b)_m-COOHである場合：NH₂-(CR_aR_b)_m-COOPG、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA；(b) R₂がNH-SO₂-R₈である場合：R₈SO₂NH₂、DCC、DMAP、DCM (c) R₂がNR₄₁R₄₂である場合：HNR₄₁R₄₂、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA；(d) R₂がN(R₁)-(CR_aR_b)_m-CO-N(R₁)-ヘテロシクリルである場合：HN(R₁)-(CR_aR_b)_m-CO-N(R₁)-ヘテロシクリル、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA；(e) R₂が-N(R₁)-(CR_aR_b)_m-CO-N(R₁)(R₇)である場合：NH₂-(CR_aR_b)_m-COOPG₃、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA、次いでHN(R₁)(R₇)、HATU、DMAP、DCM (f) R₂がN(R₁)-ヘテロシクリルである場合：HN(R₁)-ヘテロシクリル、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブ

10

20

30

40

50

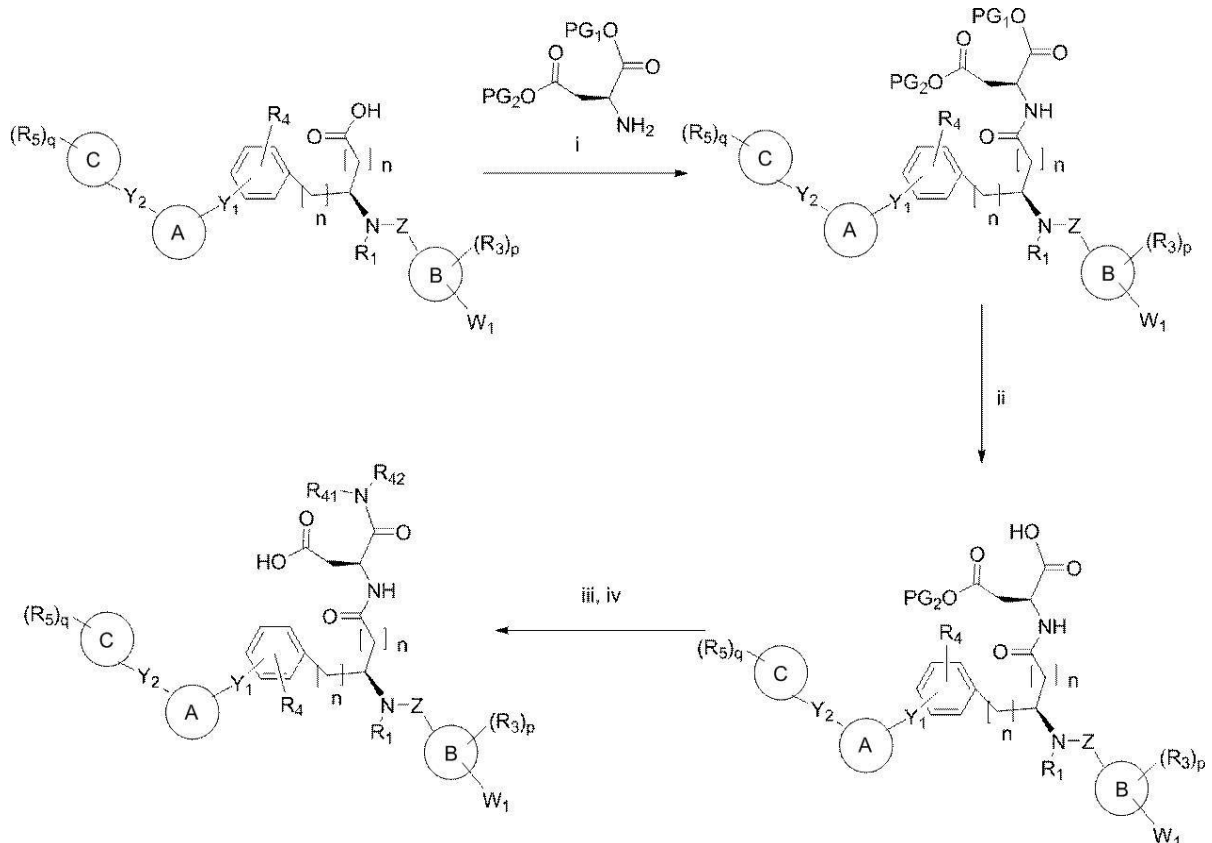
チルエステル脱保護) : DCM、TFA。(vii) PG₂の脱保護(例えば、CBZ) : Pd/C、H₂、EA;(viii) ZがCOである場合、酸塩化物とのアミドカップリング : DIEA、DCM、または酸とのアミドカップリング : EDC、HOBT、DMFもしくはHATU、DMF; ZがSO₂である場合、塩化スルホニルとのカップリング : DIEAまたはNEt₃、DCMまたはDMF;(ix) PG₃の脱保護(例えば、tert-ブチルエステル脱保護) : DCM、TFA。

【0394】

他のエナンチオマーを、スキーム34を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム35:

【化142】



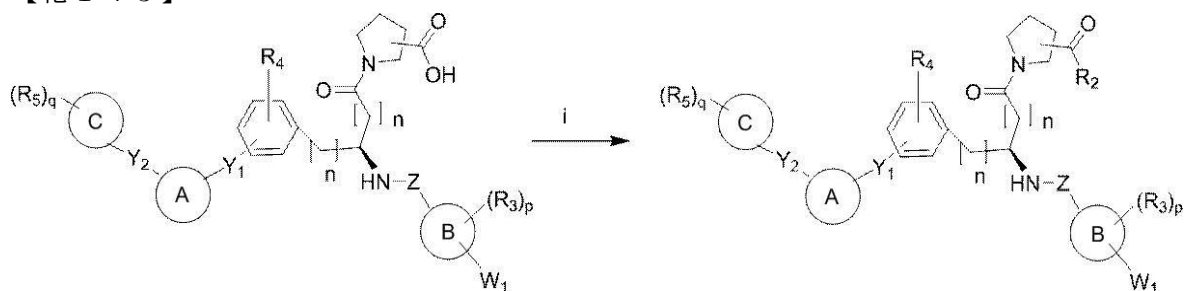
試薬: PG₁ および PG₂ は保護基である; (i) HATU、DMF、DIEA; (ii) PG₁ の脱保護(例えば、tert-ブチルエステル脱保護): ジオキサン、HCl または DCM、TFA; (iii) HNR₄₁R₄₂、HATU、DMF; (iv) PG₂ の脱保護(例えば、ベンジルエステル脱保護): Pd/C、H₂、MeOH。

【0395】

他のエナンチオマーおよびジアステレオマーを、スキーム35を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム36:

【化143】



【 0 3 9 6 】

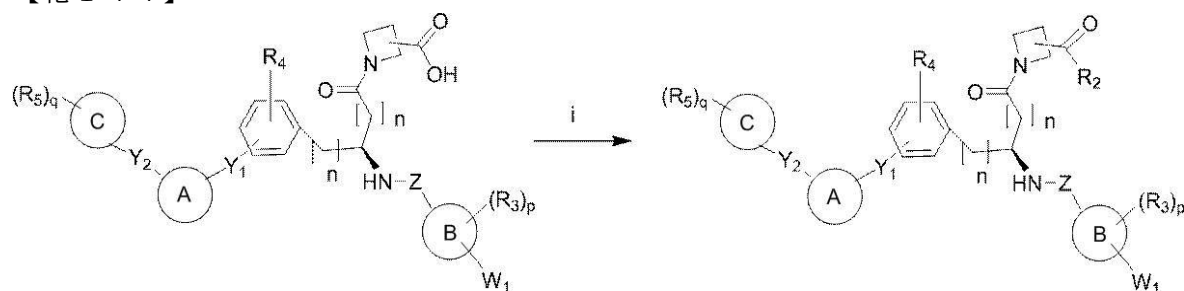
試薬：PGは保護基である；（i）（a） R_2 が $NH-(CR_aR_b)_m-COOH$ である場合： $NH_2-(CR_aR_b)_m-COOPG$ 、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA；（b） R_2 が NH_2 -ヘテロシクリルである場合、 $NH-SO_2-R_8$ ： $R_8SO_2NH_2$ 、DCCまたはEDC、DMAP、DCM（c） R_2 が $NR_{41}R_{42}$ である場合： $HN R_{41}R_{42}$ 、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

【 0 3 9 7 】

他のエナンチオマーおよびジアステレオ異性体を、スキーム 36 を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム 37 :

【化 1 4 4】



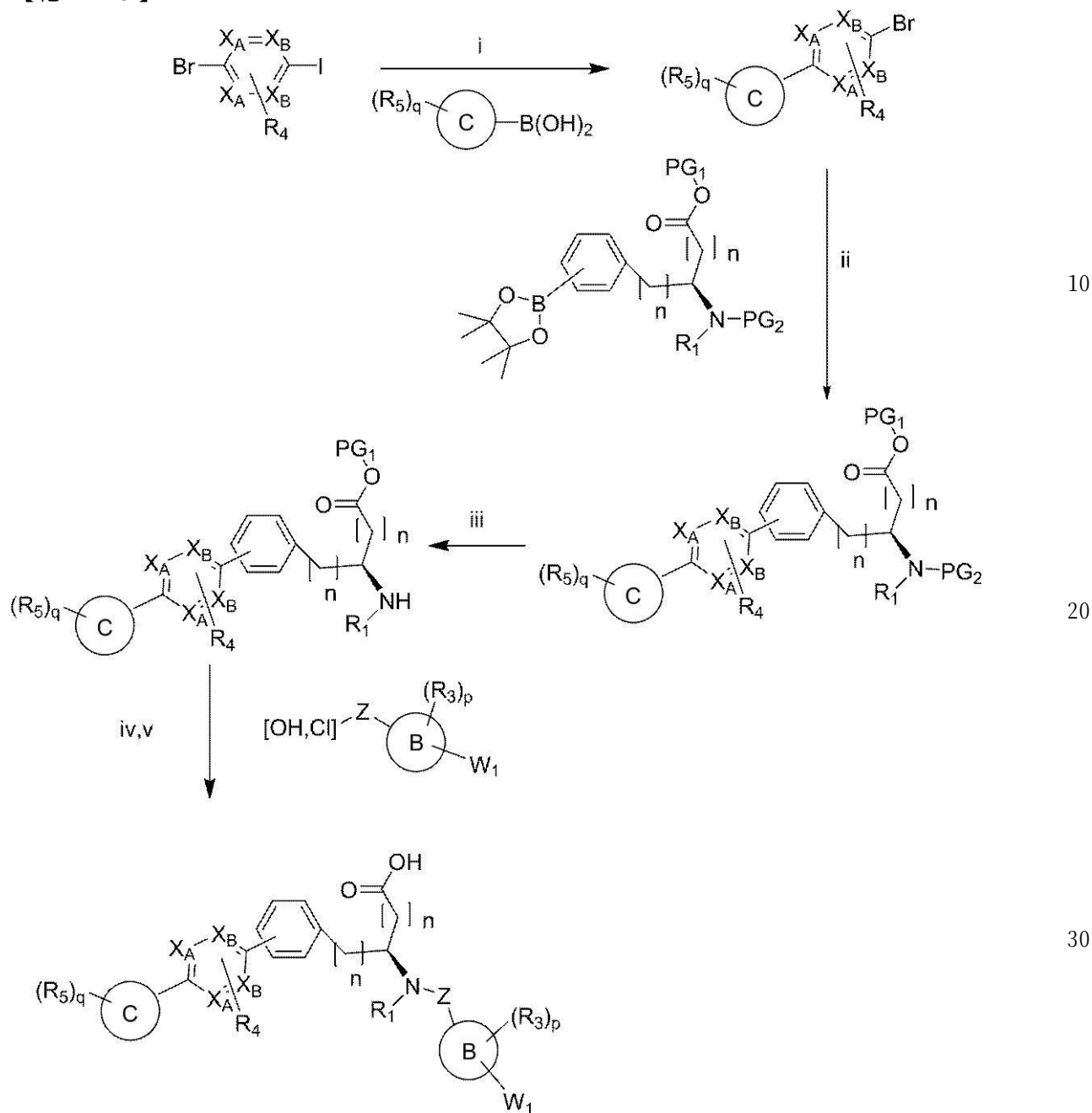
試薬：PGは保護基である；（i）（a） R_2 が $NH-(CR_aR_b)_m-COOH$ である場合： $NH_2-(CR_aR_b)_m-COOPG$ 、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA；（b） R_2 が $NH-SO_2-R_8$ である場合： $R_8SO_2NH_2$ 、DCC、DMAP、DCM（c） R_2 が $NR_{41}R_{42}$ である場合： $HNR_{41}R_{42}$ 、HATU、DMF、次いで脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

【 0 3 9 8 】

他のエナンチオマーおよびジアステレオ異性体を、スキーム 37 を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム 38:

【化 1 4 5】



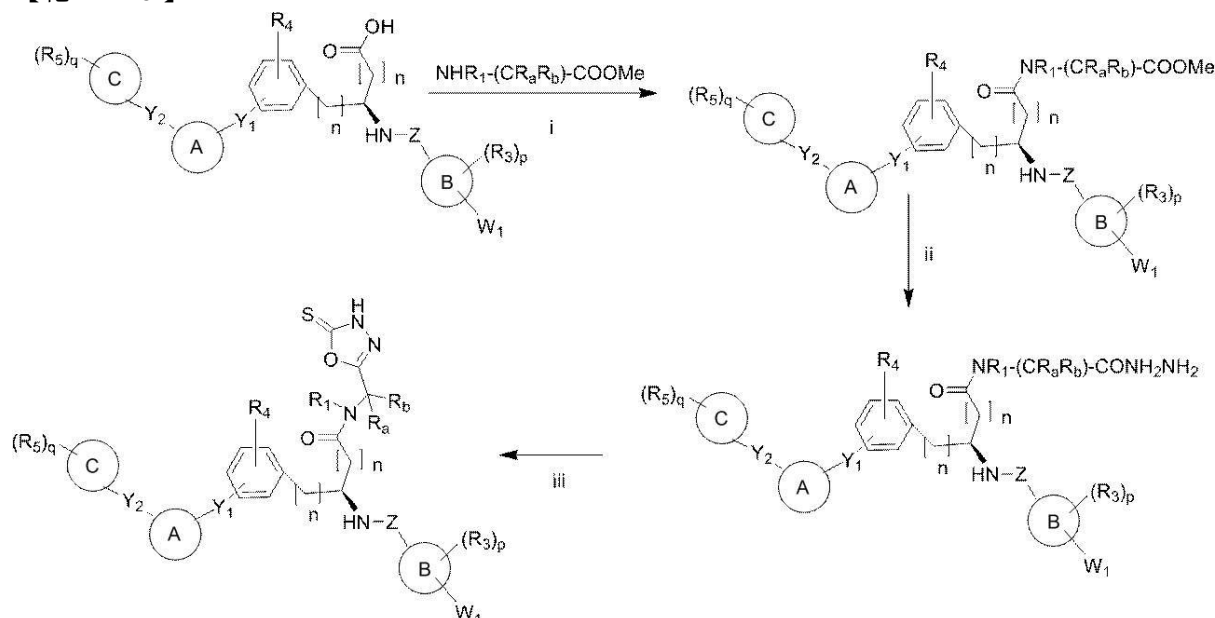
試薬：PG₁、およびPG₂は保護基であり、そしてX_AおよびX_Bは、CR₄またはNである；(i) Pd(dppf)Cl₂、Na₂CO₃、THF、ACN、水；(ii) Pd(dppf)Cl₂、Na₂CO₃、THF、ACN、水；(iii) PG₂の脱保護（例えば、CBZ）：Pd/C、H₂、EA；(iv) ZがCOである場合、酸塩化物とのアミドカップリング：DIEA、DCM、または酸とのアミドカップリング：EDC、HOBT、DMFもしくはHATU、DMF；ZがSO₂である場合、塩化スルホニルとのカップリング：DIEAまたはNEt₃、DCMまたはDMF；(v) PG₁の脱保護（例えば、tert-ブチルエステル脱保護）：DCM、TFA。

【0399】

他のエナンチオマーを、スキーム38を使用して、同様の方法で調製し得る。

スキーム39：

【化 1 4 6】



試薬：(i) HATU、DMF；(ii) ヒドラジン水和物、THF、EtOH；(iii) チオカルボニルジイミダゾール、DIEA、THF。

【0400】

他のエナンチオマーおよびジアステレオ異性体を、スキーム39を使用して、同様の方法で調製し得る。

【実施例】

【0401】

本発明は、以下の実施例によってさらに説明される。下記の実施例は、非限定的であり、本発明の種々の態様を代表しているに過ぎない。

一般方法

NMRスペクトル

【0402】

^1H NMR (400 MHz) および ^{13}C NMR (100 MHz) を、ジユテリオクロロホルム (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スペクトルを、MestReNova 6.0.3-5604を使用して処理した。

LCMSデータ

【0403】

質量分析 (LCMS) を、6つのシステムのうちの1つを使用して得た。システム1a：移動相Aとして0.1%のギ酸を含む水、移動相Bとして0.1%のギ酸を含むアセトニトリル、移動相Cとして5mMの酢酸アンモニウムを含む水、および移動相Dとして5mMの酢酸アンモニウムを含むアセトニトリルを、1mL/minの流量で使用する、Thompson ODS-A, 100A, 5μ ($50\times 4.6\text{mm}$) カラムを備え付けた Agilent 1100/6110 HPLCシステム。方法1：2.5分間かけて20%~100%の移動相B (80%~0%のA)、次いで100%のBを2.5分間維持。方法2：5%の移動相B (95%のA) を1分間、9分間かけて5%~95%のB、次いで95%のBを5分間維持。方法3：2.5分間かけて20%~100%の移動相B (80%~0%のA)、次いで100%のBを4.5分間維持。方法12：5%のD (95%のC) を1分間、次いで9分間かけて5%~95%のD、そして95%のDを5分間維持。システム1b：移動相Cとして5mMの酢酸アンモニウムを含む水、および移動相Dとして5mMの酢酸アンモニウムを含むアセトニトリルを、1mL/minの流量で使用する、Agilent Poroshell 120 EC-C8, 2.7μ (50×3

mm) カラムを備え付けた Agilent 1100/6110 HPLC システム。方法 13: 12 分間かけて 5% の D (95% の C) から 95% の D、次いで 95% の D を 2.8 分間維持、そして 0.2 分間かけて 5% の D まで。システム 1c: 移動相 C として 5 mM の酢酸アンモニウムを含む水、および移動相 D として 5 mM の酢酸アンモニウムを含むアセトニトリルを、1 mL/min の流量で使用する、Agilent Poroshell 120 EC-C18, 2.7 μ (50×3 mm) カラムを備え付けた Agilent 1100/6110 HPLC システム。方法 14: 12 分間かけて 5% の D (95% の C) から 95% の D、次いで 95% の D を 2.8 分間維持、次いで 0.2 分間かけて 5% の D まで。方法 15: 3 分間かけて 20% の D (80% の C) から 95% の D、そして 95% の D を 1.8 分間維持、次いで 0.2 分間かけて 20% の D まで。方法 16: 3.0 分間かけて 20% の D (80% の C) から 95% の D、そして 95% の D を 3.8 分間維持、次いで 0.2 分間かけて 20% の D。システム 2: 移動相 A として 0.1% のギ酸を含む水、および移動相 B として 0.1% のギ酸を含むアセトニトリルを使用する、Agilent Zorbax Extend RRHT 1.8 μm (4.6×30 mm) カラムを備え付けた Agilent 1200 LCMS。方法 4: 3.0 分間かけて 2.5 mL/min の流量で 5%~95% の移動相 B、次いで 0.5 分間 4.5 mL/min の流量で 95% を維持。方法 5: 14 分間かけて 2.5 mL/min の流量で 5%~95% の移動相 B、次いで 0.5 分間 4.5 mL/min の流量で 95% を維持。システム 3: 移動相 A として 0.1% のギ酸を含む水、および移動相 B として 0.1% のギ酸を含むアセトニトリルを使用する、Agilent Zorbax Extend RRHT 1.8 μm, (4.6×30 mm) カラムを備え付けた Waters Fractionlynx LCMS システム。方法 6: 3.0 分間かけて 2.5 mL/min の流量で 5%~95% の移動相 B、次いで 0.5 分間 4.5 mL/min の流量で 95% を維持。方法 7: 14 分間かけて 2.5 mL/min の流量で 5%~95% の移動相 B、次いで 0.5 分間 4.5 mL/min の流量で 95% を維持。システム 4: 移動相 A として 0.1% のギ酸を含む水、および移動相 B として 0.1% のギ酸を含むアセトニトリルを使用する、Agilent Zorbax Extend RRHT 1.8 μm (4.6×30 mm) カラムを備え付けた Agilent 1260 LCMS。方法 8: 3.0 分間かけて 2.5 mL/min の流量で 5%~95% の移動相 B、次いで 0.5 分間 4.5 mL/min の流量で 95% を維持。方法 9: 14 分間かけて 2.5 mL/min の流量で 5%~95% の移動相 B、次いで 0.5 分間 4.5 mL/min の流量で 95% を維持。システム 5: 移動相 A として 0.1% のギ酸を含む水、および移動相 B として 0.1% のギ酸を含むアセトニトリルを使用する、Waters Xselect CSH C18 3.5 μm (4.6×50 mm) カラムを備え付けた Agilent 1260 LCMS。方法 10: その勾配は、13.0 分間かけて 2.5 mL/min の流量で 5%~95% の移動相 B、次いで、1.0 分間 4.5 mL/min の流量で 95% を維持した。方法 11: その勾配は、3.0 分間かけて 2.5 mL/min の流量で 5%~95% の移動相 B、次いで 0.6 分間 4.5 mL/min の流量で 95% を維持した。システム 6: 移動相 A として 10 mM のギ酸アンモニウムを含む水、移動相 B としてアセトニトリルを、0.5 mL/min の流量で使用する、Acquity UPLC BEH C18, 1.7 μm (2.1×50 mm) または Phenomenex Kinetex C18, 1.7 μm (2.1×50 mm) カラムを備え付けた Waters Acquity UPLC システム。方法 17: 10% の移動相 B (90% の A) を 0.5 分間、3 分間かけて 10%~95% の B、次いで 95% の B を 1.1 分間維持、0.1 分間かけて 95%~10% の B、次いで 0.3 分間維持、従って、総実行時間は 5 分間である。方法 18: 20% の移動相 B (80% の A) を 0.5 分間、3 分間かけて 20%~95% の B、次いで 95% の B を 1.1 分間維持、0.1 分間かけて 95%~20% の B、次いで 0.3 分間維持、従って、総実行時間は 5 分間である。方法 19: 30% の移動相 B (70% の A) を 0.5 分間、2.2 分間かけて 30%~95% の B、次いで 95% の B を 1.9 分間維持、0.1 分間かけて 95%~30% の B、次いで 0.3 分間維持、従って、総実

10

20

30

40

50

行時間は5分間である。方法20：40%の移動相B（60%のA）を0.5分間、1.9分間かけて40%～95%のB、次いで95%のBを2.2分間維持、0.1分間かけて95%～40%のB、次いで0.3分間維持、従って、総実行時間は5分間である。方法21：20%の移動相B（80%のA）を0.5分間、2.7分間かけて20%～95%のB、次いで95%のBを1.4分間維持、0.1分間かけて95%～20%のB、次いで0.3分間維持、従って、総実行時間は5分間である。方法22：40%の移動相B（60%のA）を0.5分間、1.6分間かけて40%～95%のB、次いで95%のBを2.5分間維持、0.1分間かけて95%～40%のB、次いで0.3分間維持、従って、総実行時間は5分間である。

水素化

10

【0404】

水素化反応を、特殊化したCat Cartを装備したThales Nanotechnology H-Cube反応器を使用して、または標準的な実験用技術を使用して実施した。

反応条件および略号

【0405】

該手順において使用されたピリジン、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瓶またはAcros AcroSeal無水溶媒由来であり、窒素（N₂）下で維持した。全ての反応物を磁気攪拌した。温度は外部反応温度である。以下の略号が使用される：酢酸エチル（EA）、1-メチル-2-ピロリジノン（NMP）、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）カルボジイミド塩酸塩（EDC）、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMA）、ジ炭酸ジ-tert-ブチル（Boc₂O）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）、酢酸（AcOH）、塩酸（HCl）、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）、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）、トリアセトキシホウ素化水素ナトリウム（Na(OAc)₃BH）、エタノール（EtOH）、メタノール（MeOH）、アセトニトリル（ACN）。

20

30

精製

【0406】

クロマトグラフィーを、Redisep（Teledyne Isco）、Telos（Kinesis）またはGrace Resolv（Grace Davison Discovery Sciences）のシリカゲル（SiO₂）カラムを備え付けたCombiflash Rfフラッシュ精製システム（Teledyne Isco）を使用して行った。分取HPLC精製を、1または2のシステムを使用して実施した。システム1：Waters SunFire Prep C18 OBD、5μm（19×150mm）カラムを備え付けたVarian ProStar/PrepStarシステムであり、0.05%トリフルオロ酢酸を含む水を移動相Aとして、0.05%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリルを移動相Bとして使用。勾配は、10分間かけて40～95%移動相Bであり、95%で5～10分間保持した後、18mL/分の流速で40%に2分間戻す。Varian Prostar画分回収機を使用して、254nmでのUV検出によって画分を回収し、Savant SpeedVac Plus真空ポンプまたはGenevac EZ-2を使用して蒸発させた。システム2：Agilent Prep-C18、5μm（21.2×50mm）カラムを備え付けたWaters Fractionlynxシステムであり、0.1%ギ酸を含む水を移動相Aとして、0.1%ギ酸を含むアセトニトリルを移動相Bとして使用。勾配は、7.5分間かけて45～95%移動相Bであり、95%で1分間保持した後、28mL/分の流速で1.5分間かけて45%に戻した。画分を254nmでのUV検出によって、または質量によって回収し、G

40

50

Genevac EZ-2を使用して蒸発させた。

キラル方法

【0407】

キラル方法：エナンチオマー過剰率を、Daicel Chiralpak IA、 4.6×250 mmカラム、 $5 \mu\text{m}$ 粒子サイズで分離したピークの積分によって決定した。使用した溶媒は、「溶媒A」：4：1の（0.2%のTFAを含むヘキサン）：DCM、および「溶媒B」：EtOHであった。その流量を 1.0 mL/min に維持し、以下の勾配を用いた：溶媒Bを2%から10%まで30分間かけて増大、溶媒Bを10%で15分間維持。

【0408】

キラル方法2：エナンチオマー過剰率を、76%の（イソヘキサン中0.2%のTFA）、19%のDCMおよび5%のEtOHの無勾配混合物を 1.5 mL/min の流量で流す、Daicel Chiralpak IC、 4.6×250 mmカラム、 $5 \mu\text{m}$ 粒子サイズで分離したピークの積分によって決定した。

【0409】

キラル分取HPLC：これを、Daicel Chiralpak ICカラム、 20×250 mmカラム、 $5 \mu\text{m}$ 粒子サイズを備え付けたGilson preparative HPLCシステムを使用して、移動相A（60%の（イソヘキサン中0.2%のTFA）および40%のDCM）の無勾配混合物を 15 mL/min で流し、そして移動相B（EtOH）を 1.5 mL/min でカラムでの希釈を流して行った。画分を、UV検出によって254 nmで集め、そしてGenevac EZ-2を使用して蒸発させた。

実験手順

一般手順

一般手順1：ニトリルの調製。

【0410】

臭化物またはトリフレート（1 eq）、シアン化亜鉛（2 eq）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（1~5 mol%）の、乾燥NMP（0.5~1 M）中の攪拌溶液を N_2 で脱気した。この反応物を N_2 下で攪拌しながら 100°C で18時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして水およびDCMに注いだ。その固体物質を濾過により除去し、そしてその濾液を水で抽出した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その生成物をクロマトグラフィーにより精製した。

一般手順2：アミドオキシムの調製。

【0411】

ニトリル（1 eq）のEtOH中の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン（ H_2O 中50%溶液，5 eq）およびTEA（1.1 eq）を添加した。この混合物を $80 \sim 85^\circ\text{C}$ で2~12時間加熱し、次いで濃縮した。得られた固体をEAに溶解させ、水で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、そしてさらに精製せずに使用した。あるいは、ニトリル（1 eq）およびTEA（2~3 eq）の、DMFまたはEtOH中の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（2~3 eq）を添加した。この混合物を室温から 80°C で24時間まで攪拌し、次いで濃縮した。得られた固体をEAまたはDCMに溶解させ、水またはブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、そしてさらに精製せずに使用した。

一般手順3：酸塩化物を介するアミドの調製。

【0412】

アミン（1 eq）および塩基（DIEAまたはTEAのいずれか）（2~3 eq）のDCM（0.06~0.30 M）中の溶液を、適切な酸塩化物（1.0~1.5 eq）で処理した。この反応混合物を、この反応が完了するまで攪拌した。この反応物をDCMで希釈し、そして飽和水性 NaHCO_3 で洗浄した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その生成物をクロマトグラフィーにより精製した。あるいは、その粗製反

応混合物をさらに精製せずに次の工程に持ち越し得る。

一般手順4：エステルから酸への加水分解。

【0413】

エステル (1 eq) 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 eq) を添加した。この反応混合物を60℃で18時間まで攪拌した。この反応混合物をAcOHまたはHClで中和し、そして水での希釈または濃縮のいずれかを行った。この反応混合物を水で希釈した場合、HClを添加してこの反応混合物をおよそ2のpHにした。得られた沈殿物を濾過により単離して生成物を得、これを、クロマトグラフィーもしくは分取HPLCにより精製し得るか、または精製せずに使用し得る。この反応混合物を濃縮した場合、その粗製物質をDCMまたはEAで希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機層を濃縮し、そしてクロマトグラフィーまたは分取HPLCにより精製して、最終生成物を得た。あるいは、その粗製物質を精製せずに先に持ち越し得る。

10

一般手順5：酸または酸塩化物を介するオキサジアゾールの調製。酸を介するオキサジアゾール：

【0414】

酸 (1 eq) のDMF中の溶液に、HOBt (2 eq) およびEDC (2 eq) を添加した。2時間攪拌した後に、アミドオキシム (2 eq) を添加し、そしてこの混合物を室温で12時間まで攪拌した。次いで、この反応混合物を100℃で12時間まで加熱した。あるいは、室温で攪拌した後に、この反応混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。得られた残渣をEtOHに溶解させ、そしてマイクロ波中110℃で35分間加熱した。その溶媒を除去し、そしてその最終生成物を分取HPLCにより精製した。

20

【0415】

酸塩化物を介するオキサジアゾール：酸塩化物を介してオキサジアゾールを合成するために、ジオキサンおよびDIEA (1.5 eq) をアミドオキシム (1 eq) の攪拌溶液に添加し、その後、酸塩化物 (1.1 eq) を添加した。この反応混合物を室温で30分間、次いで120℃で6時間まで攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、EAで希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機物を濃縮し、そしてその残渣をクロマトグラフィーにより精製した。

30

一般手順6：カルバミン酸tert-ブチルの除去。

【0416】

カルバミン酸tert-ブチル (1 eq) のDCM (0.06 M) 中の溶液を、TFA (0.16~0.33 M) またはエーテル中のHCl (0.16~0.33 M) で処理した。この反応混合物を完了するまで、室温または30℃でのいずれかで攪拌した。その溶媒を除去し、そしてその生成物をクロマトグラフィーまたは分取HPLCにより精製した。

一般手順7：ペプチドカップリングを介するアミドの調製。

【0417】

アミン (1.0 eq) および塩基 (DIEA、TEAまたはNMM) (0~3.0 eq) の、DCMまたはDMF中の溶液 (0.08~0.10 M) を、適切なカルボン酸 (1.0~1.5 eq) で処理した。この混合物に、カップリング試薬を添加した。このカップリング試薬は、必要に応じてDMAP (0.01~1 eq) を含むHATU (1.05~2.5 eq)、HOBt (1.5 eq) またはDMAP (0.01~1 eq) を含むEDC (1.5 eq)、HOBt (1.1 eq) を含むDCC (1.1 eq)、またはDMAP (2.0 eq) を含むDCC (1.5 eq) であり得る。この反応混合物を、この反応が完了するまで攪拌した。この反応物をEAで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃で洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その生成物をクロマトグラフィーにより精製したか、あるいはさらに精製せずに次の工程に持ち越し得る。

40

一般手順8：エステルから酸への脱保護、Boc-アミンの脱保護、および／または

50

保護アルコールのプロト脱シリル

【0418】

t e r t -ブチルエステルまたはB o c -アミン (1.00 eq) のDCM (0.06 M) 中の溶液を、T F A (0.16~0.33 M)、またはエーテルもしくはジオキサン中1~4 NのH C l (10.0~20.0 eq) で処理した。この反応混合物を完了するまで、室温または30℃でのいずれかで攪拌した。その溶媒を除去し、そしてその生成物をクロマトグラフィーまたは分取H P L Cにより精製した。この手順は、t e r t -ブチル、ジメチルシリル保護アルコールのプロト脱シリルにも適用可能であった。

【0419】

メチルエステル (1.00 eq) のジオキサン中の溶液 (0.04~0.08 M) を、1~6 Nの水性H C l (10~100 eq) で処理した。この反応混合物を、完了するまで、室温または30℃でのいずれかで攪拌した。その溶媒を除去し、そしてその生成物をクロマトグラフィーまたは分取H P L Cにより精製した。

一般手順9：トリフレートの形成。

【0420】

フェノール (1.0 eq) のDCM (0.25 M) 中の溶液を、1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド (1.1 eq) で処理した。この反応混合物を完了するまで室温で攪拌した。この反応物を、水および飽和水性N a H C O₃と一緒に攪拌した。その有機層を乾燥させ、そして濃縮した。この物質をクロマトグラフィーにより精製したか、あるいはさらに精製せずに使用した。

一般手順10：パラジウムにより触媒されるカップリング反応。

【0421】

ボロン酸またはボロン酸エステル (1.0~1.3 eq)、ハロゲン化物 (1.0~1.3 eq)、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 eq)、およびジクロロ [1, 1'-ビス (ジ-t e r t -ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) またはP d (d p p f) C l₂ の溶液を、T H F、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) 中で合わせた。この反応物を80から100℃で完了するまで加熱した。この反応物をE Aで希釈し、そして飽和水性N a H C O₃で洗浄した。その有機層をM g S O₄で乾燥させ、そして濃縮した。この生成物を、クロマトグラフィーもしくは分取H P L Cにより精製し得るか、またはさらに精製せずに次の工程に持ち越し得る。

一般手順11：パラジウムにより触媒されるアリールアミド化。

【0422】

アリールブロミドまたはトリフレート (1.00 eq)、ナトリウムt e r t -ブトキシドまたは炭酸セシウム (1~2 eq) およびアミン (1.0~1.5 eq) の、ジオキサンまたはT H F中の溶液 (0.05 M) を、N₂の吹き込みを使用して10分間脱気した。P d₂ (d b a)₃ (0.10 eq) および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル (0.15 eq) を添加する。そしてこの反応混合物をマイクロ波反応器中100~120℃で45~60分間、または従来の加熱で18時間まで80℃まで加熱した。この反応物をE Aで希釈し、そして飽和水性N a H C O₃で洗浄した。その有機層をN a₂ S O₄で乾燥させ、そして濃縮した。この生成物を、クロマトグラフィーもしくは分取H P L Cにより精製し得るか、またはさらに精製せずに次の工程に持ち越し得る。

一般手順12：フェノール、イミダゾール、ラクタムおよびアミンのアルキル化。

【0423】

フェノール性中間体の、DMF、アセトンまたはA C N中の溶液 (0.1 M) に、適切なブロモアルカン (1.5 eq) またはトシレート、およびC s C O₃ (1.5~2.0 eq) もしくはK₂ C O₃ (1.5~2.0 eq) のいずれかを添加した。この反応混合物を40~70℃で18時間まで加熱し、次いでDCMで希釈し、そしてH₂Oで洗浄し

た。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。この生成物を、クロマトグラフィーもしくは分取HPLCにより精製し得るか、またはさらに精製せずに次の工程に持ち越し得る。

一般手順13：スルホネートまたはスルホンアミドの形成。

【0424】

アルコールまたはアミンのDCM中の溶液(0.02M)に、塩化スルホニル(2eq)およびトリエチルアミン(3eq)を添加した。この反応物を完了するまで室温で撹拌した。この反応物をDCMで希釈し、そして飽和水性 NaHCO_3 で洗浄した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。この生成物を、クロマトグラフィーもしくは分取HPLCにより精製し得るか、またはさらに精製せずに次の工程に持ち越し得る。

10

一般手順14：アリールニトロからアリールアミンへの還元。

【0425】

N_2 でパージした、アリールニトロ(1eq)のTHF中の撹拌溶液に、炭素担持パラジウムを添加した。この反応混合物を H_2 雰囲気中に4時間まで供した。この反応混合物をセライトのパッドで濾過し得、そして溶媒を濃縮し得る。その粗製物質をさらに精製せずに先に持ち越した。

一般手順15：還元的アミノ化を介する第二級アミンまたは第三級アミンの調製。

【0426】

アルデヒドまたはケトン(0.9~1.0eq)の、DCMまたは1,2-ジクロロエタンまたはTHF中の撹拌溶液に、アミン(0.9~1.1eq)を添加した。室温で2時間まで撹拌した後に、1滴の酢酸(任意)を添加し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.5~2.0eq)を添加し、そしてこの反応混合物を一晩撹拌した。場合によっては、この反応混合物を濾過し、再度溶解させ、そしてさらなる還元剤を添加して、この反応を完了まで駆動することが必要である。この粗製反応混合物を NaHCO_3 でクエンチし、そして5分間撹拌した。その水層をDCMで抽出し、そしてその有機層を MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その最終生成物をクロマトグラフィーにより単離した。

20

一般手順16：2-ヨードピリミジンの調製。

【0427】

2-クロロピリミジン(1eq)の、57%の水性ヨウ化水素(1mL)中の撹拌溶液に、ヨウ化ナトリウム(2eq)を添加した。この反応混合物を周囲温度で、出発物質が消費されるまで撹拌した。この反応混合物を NaHCO_3 (5mL)でクエンチし、次いでEA(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物をさらに精製せずにその後の工程で使用した。

30

一般手順17。2-ヨードピリジンの調製

【0428】

2-クロロピリジン(1eq)のアセトニトリル(2mL)中の撹拌溶液に、ヨウ化ナトリウム(6eq)を添加した。この反応混合物を40℃まで加熱し、そして塩化アセチル(0.6eq)を添加した。出発物質が消費されるまで、この反応混合物を撹拌した。この反応を NaHCO_3 (5mL)でクエンチし、そしてEA(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物をさらに精製せずにその後の工程で使用した。

40

一般手順18：Cbzのアミンへの脱保護、またはベンジルエステルの酸への脱保護

【0429】

従来の水素化：Cbz保護アミンまたはベンジル保護エステル(1.0eq)の、EA、THF、EtOH、またはMeOH中の撹拌溶液(0.01~0.05M)に、Pd/Cを添加し、そしてこの反応物を水素下で完了するまで撹拌した。触媒を濾過し、そしてその溶媒を除去した。その生成物をクロマトグラフィーにより精製したか、あるいはさらに精製せずに次の工程に持ち越し得る。

50

【0430】

H-cubeを使用する水素化：Cbz保護アミンまたはベンジル保護エステル（1.0 eq）の、ジオキサンまたはTHF中の溶液（0.01～0.03 M）を、Thales Nanotechnology H-Cube反応器中で10%のPd/C Cat Cartに1 mL/minで通した。その溶媒をエバポレートし、そしてその生成物をさらに精製せずに次の工程に持ち越した。

一般手順19：臭化アリールからのアリール酸の調製

【0431】

オーブンで乾燥させたギ酸リチウム（3 eq）およびDIEA（2 eq）の、N₂下DMF中の攪拌溶液（0.1 M）に、無水酢酸（2 eq）を添加した。30分後、この混合物をN₂吹き込み15分間により脱気し、次いで同様に脱気した、臭化アリール（1 eq）およびPdCl₂（dppf）（0.1 eq）のDMF（0.1 M）中の溶液に添加した。得られた混合物をマイクロ波反応器中120℃で1時間加熱した。冷却後、この混合物をDCMで希釈し、そして水で洗浄した。その有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、そして濃縮した。得られた粗製物質をクロマトグラフィーにより精製した。

10

一般手順20：アルコールのMitsunobu縮合を介するフェノールのアルキル化

【0432】

フェノール（1 eq）のTHF中の攪拌溶液に、アルコール（1.1 eq）、トリフェニルホスフィン（1.1 eq）およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル（1.1 eq）を添加した。この反応混合物を一晩攪拌し、濃縮し、そして分取HPLCにより精製した。

20

一般手順21：パラジウムにより触媒されるカップリング（Sonogashiraカップリング）

【0433】

アルキン（1 eq）、ヨウ化物（1.2 eq）、およびジエチルアミン（5 eq）の、無水ジエチルエーテル中の懸濁物（0.2 M）に、CuI（0.1 eq）を添加し、その後、Pd（PPh₃）₂Cl₂（0.05 eq）を添加した。この反応混合物をN₂下室温で24時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和水性塩化アンモニウム、次いでブラインで洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させた。その粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

一般手順22：メチルエステルまたはエチルエステルの形成

30

【0434】

アミノ酸（1 eq）の、MeOHまたはEtOH中の攪拌懸濁物（0.5 M）に、TMS-Cl（4～10 eq）を添加し、そしてこの混合物を周囲温度（室温～還流）で4～24時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、そして濃縮／精製して、所望のエステルを得た。

一般手順23：BOC保護。

【0435】

アミノエステル（1 eq）のDCM中の攪拌懸濁物（0.25 M）に、0℃でDIEA（1.1 eq）およびジ炭酸ジ-tert-ブチル（1.2 eq）を添加した。この反応物を4～24時間の間攪拌し、その後、水で洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させた。その最終生成物をクロマトグラフィーにより単離した。

40

一般手順24：Swern酸化

【0436】

塩化オキサリル（1.6 eq）のDCM中の攪拌溶液（0.17 M）に、-78℃でMSO（3.2 eq）を添加し、そしてこの反応物を10分間攪拌した。次いで、アルコール（1 eq）のDCM中の溶液をカニューレにより添加し、そしてこの反応物を-78℃で2時間攪拌し、その後、DIEA（5 eq）を添加した。この溶液を0℃まで温め、さらに60分間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製したか、または直接使用した。

50

一般手順 25：水素化ホウ素ナトリウム還元

【0437】

ケトン (1 eq) の MeOH 中の攪拌溶液 (0.17 M) に、 -78°C で NaBH_4 (0.7 eq) を添加した。この反応物を 30 分間攪拌し、その後、飽和塩化アンモニウム溶液を添加し、そして室温まで温めた。MeOH を減圧蒸留により除去し、そしてその水性物質を DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その最終生成物をクロマトグラフィーにより単離した。

一般手順 26： α -ブチルエステル形成

【0438】

酸 (1 eq) の DME (0.5 mL) 中の攪拌懸濁物に、 -10°C で濃硫酸 (6 eq) を添加し、その後、2-メチルプロパー-1-エン (100 eq) を添加した。この混合物を耐圧容器内に密封し、そして 0°C で 18 時間攪拌した。次いで、この反応物を -10°C まで冷却し、そしてこの容器を開けた。この反応物を 30 分間かけて室温まで温め、この時間の間に、全てのイソブチレンが蒸発した。この反応物を EA で希釈し、そして激しく攪拌しながら飽和重炭酸ナトリウムを添加して pH 8 にした。相を分離し、そしてその水性物質を EA で再度抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その最終生成物をクロマトグラフィーにより単離した。

一般手順 27：ボロン酸合成。

【0439】

臭化物 (1 eq) の THF 中の攪拌溶液 (0.14 M) に、 -78°C でブチリチウム (1.5 eq) を添加し、そしてこの溶液を 20 分間攪拌した。ホウ酸トリメチル (1.1 eq) を添加し、そしてこの反応物を室温まで温めた。この混合物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を 1 N の HCl および飽和ブライン (50 mL) で順番に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その最終生成物をクロマトグラフィーにより単離した。

一般手順 28：ヒドラジド形成

【0440】

メチルエステル (1 eq) の、1:1 の THF : EtOH 中の攪拌溶液 (0.05 M) に、ヒドラジン水和物 (10 eq) を添加し、そしてこの溶液を 16 時間攪拌した。その生成物を水で沈殿させ、そして濾過により単離した。

一般手順 29：オキサジアゾールチオン形成

【0441】

ヒドラジド (1 eq) および DIEA の THF 中の攪拌溶液 (0.027 M) に、チオカルボニルジイミダゾール (1.2 eq) を添加し、そしてこの溶液を 2 時間攪拌した。この混合物をさらに 1 時間にわたり 45°C まで温め、次いで水性 AcOH でクエンチし、そして DCM で抽出した。その有機物を疎水性フリットに通して乾燥させ、そして濃縮した。その最終生成物をクロマトグラフィーにより単離した。

一般手順 30：アミノアルコール合成。

【0442】

ジイソプロピルアミン (1.15 eq) の THF 中の攪拌溶液 (0.34 M) に、 0°C でブチリチウム (1.1 eq のヘキサン中 2.4 M の溶液) を添加した。30 分後、この混合物を -78°C まで冷却し、そして 2-((ジフェニルメチレン)アミノ)酢酸 α -ブチル (1 eq) で処理した。30 分後、クロロトリメチルシラン (3 eq) を添加し、そしてこの混合物を室温まで温めた。得られた溶液を、アルデヒド (1 eq) および塩化亜鉛 (0.05 eq のジエチルエーテル中 0.5 M の溶液) 中の攪拌溶液 THF (0.36 M) に添加した。16 時間後、この混合物を 10% の水性クエン酸でクエンチし、そしてさらに 16 時間攪拌した。その生成物を、この反応混合物の直接の強陽イオン交換イオン交換クロマトグラフィーにより単離し、そしてさらに精製せずに使用した。

代表的な化合物の合成

4- (ヘプチルオキシ) ベンゾニトリル

10

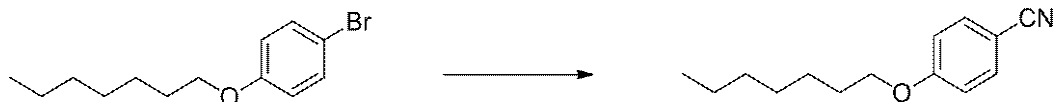
20

30

40

50

【化 1 4 7】



【0 4 4 3】

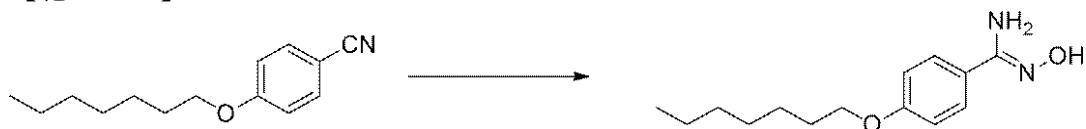
一般手順 1 を使用して調製した：1-ブromo-4-(ヘプチルオキシ)ベンゼン (2.0 g, 7.37 mmol)、シアン化亜鉛 (1.73 g, 14.74 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (76.12 mg, 0.07 mmol) の乾燥 NMP (20 mL) 中の攪拌溶液を N_2 で脱気した。この反応物を窒素下で攪拌しながら 100 °C で 18 時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして水 (100 mL) および DCM (20 mL) に注いだ。その固体物質を濾過により除去し、そしてその濾液を水 (3 × 20 mL) で抽出した。その有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物をクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、1.15 g (73%) の 4-(ヘプチルオキシ)ベンゾニトリルを明黄色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{14}H_{19}NO$: 217.1; found 218.1 $[M+H]^+$, t_R = 11.14 min (方法2)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.05 - 6.83 (m, 2H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.89 - 1.69 (m, 2H), 1.58 - 1.12 (m, 8H), 0.90 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz $CDCl_3$) δ 162.47, 133.91, 132.78, 132.12, 129.13, 119.31, 115.18, 103.58, 68.41, 31.73, 28.98, 25.89, 22.58, 14.07。

10

20

(Z)-4-(ヘプチルオキシ)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド

【化 1 4 8】



【0 4 4 4】

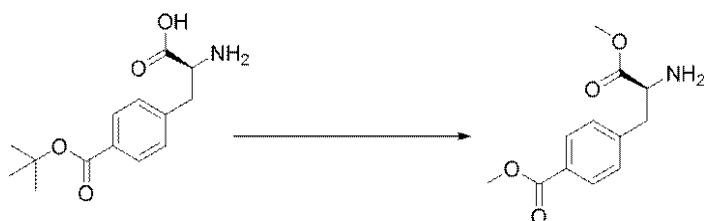
一般手順 2 を使用して調製した：4-(ヘプチルオキシ)ベンゾニトリル (1.0 g, 4.6 mmol) の EtOH (15 mL) 中の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.96 g, 13.8 mmol) および TEA (2.22 g, 23.0 mmol) を添加した。この反応物を 85 °C で 2 時間加熱した。その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を水 (20 mL) で希釈し、そして DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。その粗製物質をイソプロパノール (20 mL) から結晶化させて、1.05 g (91%) の (Z)-4-(ヘプチルオキシ)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミドを白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{14}H_{22}N_2O_2$: 250.2; found 251.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.70 min (方法1)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (t, J = 14.7 Hz, 2H), 5.82 - 5.48 (m, 2H), 3.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.83 - 1.55 (m, 2H), 1.56 - 1.05 (m, 8H), 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz $CDCl_3$) δ 159.19, 150.53, 126.64, 125.55, 113.87, 67.40, 31.21, 28.62, 28.40, 25.44, 22.02, 13.92。

30

40

(S)-4-(2-アミノ-3-メトキシ-3-オキソプロピル)安息香酸メチル

【化 1 4 9】



【0 4 4 5】

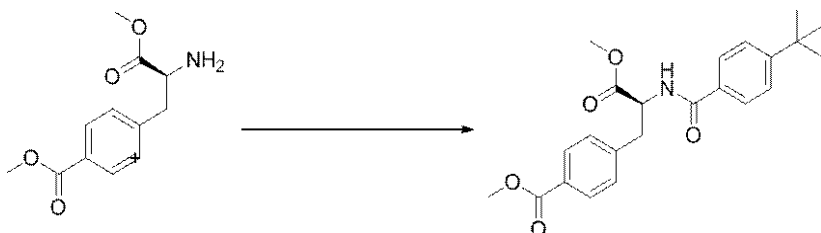
50

(S)-2-アミノ-3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)プロパン酸(500.0 mg, 1.88 mmol)のMeOH(20 mL)中の溶液に、0℃で塩化チオニル(447.64 mg, 3.77 mmol)をゆっくりと添加した。この反応物を0℃で1時間攪拌し、次いで室温まで温め、そして1時間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去した。この反応混合物を飽和水性NaHCO₃(20 mL)で洗浄し、そしてDCM(3×10 mL)で抽出した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物をクロマトグラフィー(EA/ヘキサン)により精製して、425 mg(95%)の(S)-4-(2-アミノ-3-メトキシ-3-オキソプロピル)安息香酸メチルをそのHCl塩として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₁₂H₁₅NO₄: 237.1; found 238.0 [M+H]⁺, t_R = 1.01 min (方法1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 3H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 11.8, 6.8 Hz, 2H)。

10

(S)-4-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-メトキシ-3-オキソプロピル)安息香酸メチル

【化150】



20

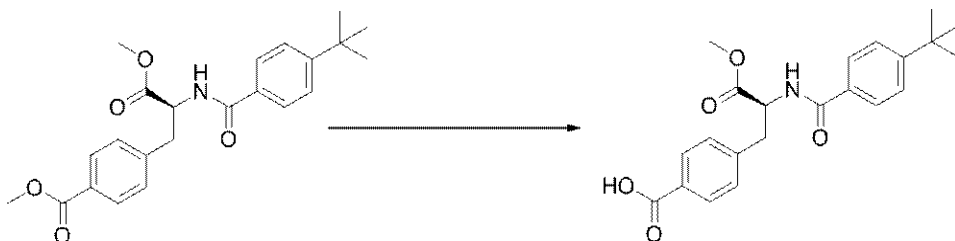
【0446】

一般手順3を使用して調製した：(S)-4-(2-アミノ-3-メトキシ-3-オキソプロピル)安息香酸メチル(425.0 mg, 1.79 mmol)のDCM(10 mL)およびDIEA(463.0 mg, 3.58 mmol)中の溶液に、4-(tert-ブチル)ベンゾイルクロリド(556.6 mg, 2.83 mmol)を室温で添加した。この反応物を2時間攪拌し、そしてこの反応物をDCMと飽和水性NaHCO₃との間で分配した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物をクロマトグラフィー(EA/ヘキサン)により精製して、317 mg(45%)の(S)-4-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-メトキシ-3-オキソプロピル)安息香酸メチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₃H₂₇NO₅: 397.2; found 398.1 [M+H]⁺, t_R = 2.31 min (方法1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 - 7.75 (m, 2H), 7.67 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.26 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.03 (dt, J = 7.4, 5.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.28 (dd, J = 13.7, 5.8 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 13.7, 5.5 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H)。

30

(S)-4-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-メトキシ-3-オキソプロピル)安息香酸(INT-1)

【化151】



40

【0447】

一般手順4を使用して調製した：(S)-4-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-メトキシ-3-オキソプロピル)安息香酸メチル(316.6 mg, 0

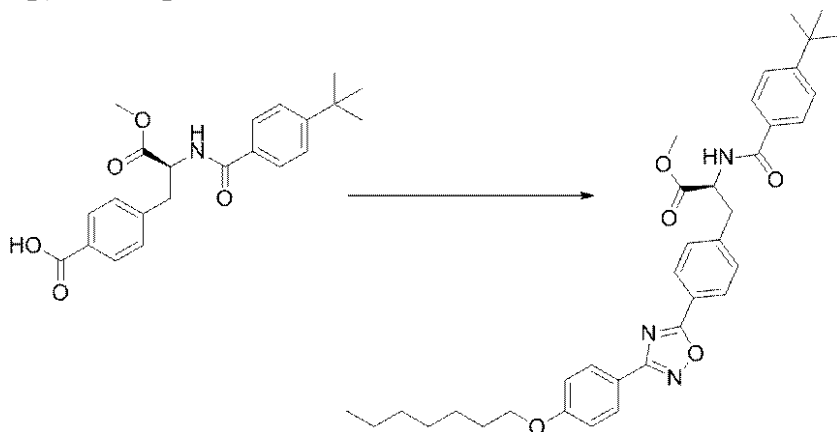
50

． 79 mmol) のジオキサン (15 mL) および水 (1 mL) 中の攪拌溶液に、0 °C で水酸化リチウム一水和物 (93.52 mg, 2.23 mmol) を添加した。2 時間後、この溶液を 1 M の HCl で pH 7.0 まで中和した。この混合物を DCM (15 mL) と飽和水性 NaHCO₃ (10 mL) との間で分配した。その有機層を飽和水性 NaHCO₃ (3 × 10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。その有機層を MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮して、208 mg (69%) の (S)-4-(2-(4-(tert-butyl) benzamido)-3-methoxy-3-oxopropyl) 安息香酸, INT-1 を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₂H₂₅N₃O₅: 383.2; found 384.1 [M+H]⁺, t_R = 2.13 min. (方法1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.86 (s, 1H), 8.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 4.72 (ddd, J = 10.3, 8.0, 5.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.28 - 3.05 (m, 2H), 1.29 (s, 9H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.00, 167.21, 166.29, 154.39, 143.10, 130.85, 129.34, 129.27, 129.21, 129.03, 127.21, 125.39, 125.10, 53.75, 52.04, 34.64, 30.92, 30.88。

10

(S)-2-(4-(tert-butyl) benzamido)-3-(4-(3-(4-(heptyloxy) phenyl)-1,2,4-oxasiazol-5-yl) phenyl) propanoic acid methyl

【化152】



20

【0448】

一般手順5を使用して調製した：(S)-4-(2-(4-(tert-butyl) benzamido)-3-methoxy-3-oxopropyl) 安息香酸, INT-1 (10.0 mg, 0.026 mmol) の無水 DMF (1 mL) 中の溶液に、HOBt (5.27 mg, 0.39 mmol) および EDC (7.48 mg, 0.39 mmol) を添加した。2 時間攪拌した後に、(Z)-4-(heptyloxy)-N'-hydroxybenzimidamide (9.76 mg, 0.39 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、飽和水性 NaHCO₃ (5 mL) と EA (5 mL) との間で分配し、そして減圧下で濃縮して、中間体である (S)-2-(4-(tert-butyl) benzamido)-3-(4-(3-(4-(heptyloxy) phenyl)-1,2,4-oxasiazol-5-yl) phenyl) propanoic acid methyl を得た。この中間体を DMF (1 mL) に溶解させ、そして 100 °C で 18 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして EA (5 mL) と飽和水性 NaHCO₃ (5 mL) との間で分配した。その有機層を水 (2 × 5 mL) およびブライン (5 mL) で抽出した。その有機層を MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その褐色油状物を分取 HPLC により精製して、4.5 mg (29%) の (S)-2-(4-(tert-butyl) benzamido)-3-(4-(3-(4-(heptyloxy) phenyl)-1,2,4-oxasiazol-5-yl) phenyl) propanoic acid methyl を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₆H₄₃N₃O₅: 597.3; no m/z observed, t_R = 12.75 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.7

30

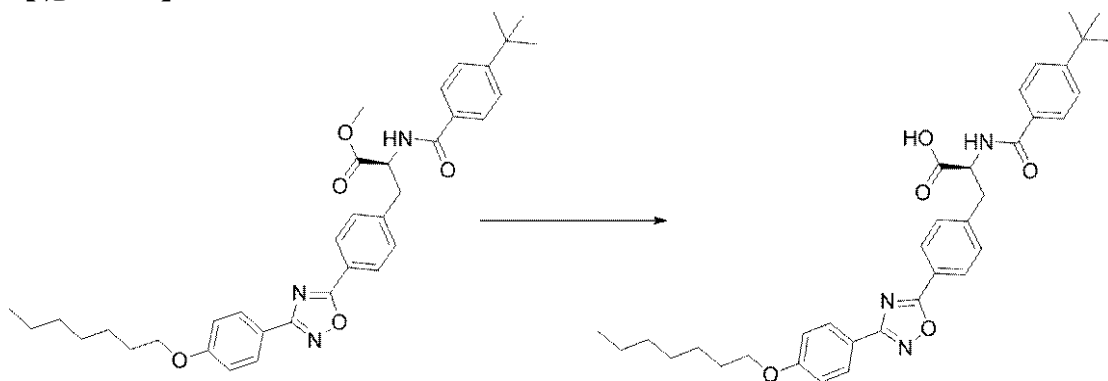
40

50

4 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.87 - 4.56 (m, 1H), 4.06 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.32 - 3.13 (m, 4H), 1.74 (d, $J = 14.2, 6.5$ Hz, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 1.33 (s, 4H), 1.26 (d, $J = 20.2$ Hz, 9H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 175.00, 171.91, 167.89, 166.27, 161.21, 154.37, 143.68, 130.78, 130.30, 128.76, 127.80, 127.18, 125.07, 121.69, 118.21, 115.07, 67.72, 53.61, 52.05, 36.15, 34.60, 31.20, 30.87, 28.54, 28.39, 25.40, 22.02, 13.93.

(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(3-(4-(heptyloxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)propanoic acid (化合物1)

【化153】

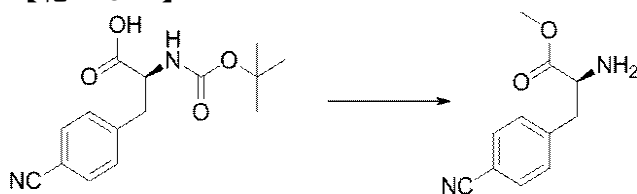


【0449】

一般手順4を使用して調製した：(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(3-(4-(heptyloxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)propanoic acid (4.52 mg, 0.008 mmol) の MeOH (2 mL) 中の溶液に、1 N の NaOH (1 mL) を添加した。この反応混合物を 50 °C で 3 時間攪拌した。得られた混合物を分取 HPLC により精製して、0.36 mg (8%) の (S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(3-(4-(heptyloxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)propanoic acid を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$: 583.7; no m/z observed, $t_R = 12.59$ min (方法2)。

(S)-2-amino-3-(4-cyanophenyl)propanoic acid methyl ester

【化154】



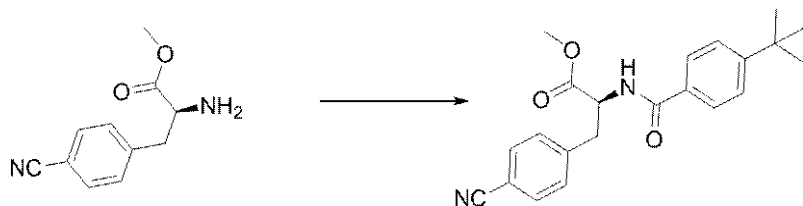
【0450】

(S)-2-(tert-butyl (4-cyanophenyl)carbamoyl)propanoic acid (1.0 g, 3.44 mmol) の MeOH (20 mL) 中の溶液に、0 °C で塩化チオニル (818.1 mg, 6.89 mmol) を 1 時間かけてゆっくりと添加した。この反応物を室温まで温め、そして 1 時間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去した。この反応混合物を飽和水性 NaHCO_3 (20 mL) で洗浄し、そして DCM (3 × 10 mL) で抽出した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物をクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、789 mg (97%) の (S)-2-amino-3-(4-cyanophenyl)propanoic acid methyl ester をその HCl 塩として得た。LCMS-ESI(M/z) calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$; 204.1; found 205.0 [M+H]

⁺, $t_R = 3.25$ min (方法1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 3H), 7.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.37 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.23 (qd, $J = 14.4, 7.7$ Hz, 2H)。

(S) - 2 - (4 - (tert-ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - シアノフェニル) プロパン酸メチル

【化155】



10

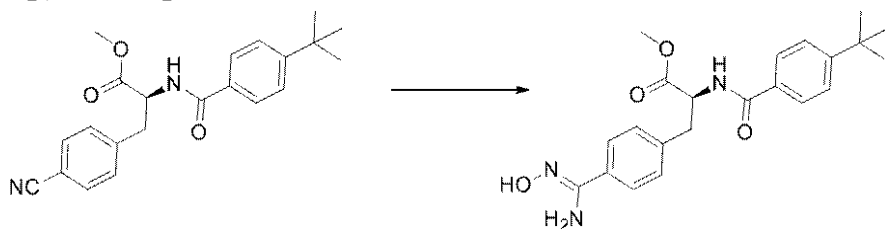
【0451】

一般手順3を使用して調製した：(S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - シアノフェニル) プロパン酸メチル (789.2 mg, 3.32 mmol) の DCM (15 mL) および DIEA (1.29 g, 9.96 mmol) 中の溶液に、4 - (tert-ブチル) ベンゾイルクロリド (981.3 mg, 4.99 mmol) を室温で添加した。この反応物を2時間攪拌し、そしてこの反応物を DCM と飽和水性 NaHCO₃ との間で分配した。その有機層を mg SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物をクロマトグラフィー (EA / ヘキサン) により精製して、1.06 g (88%) の (S) - 2 - (4 - (tert-ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - シアノフェニル) プロパン酸メチルを得た。LCMS-ESI(m/z calculated for C₂₂H₂₄N₂O₃: 364.2; found 365.3 [M+H]⁺, $t_R = 3.55$ min (方法1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 - 7.60 (m, 4H), 7.49 (dd, $J = 15.1, 8.4$ Hz, 4H), 4.85 - 4.60 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 13.7, 10.6$ Hz, 1H), 1.29 (s, 9H)。

20

(S, Z) - 2 - (4 - (tert-ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (N' - ヒドロキシカルバミミドイル) フェニル) プロパン酸メチル (INT-2)

【化156】



30

【0452】

一般手順2を使用して調製した：(S) - 2 - (4 - (tert-ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - シアノフェニル) プロパン酸メチル (1.0 g, 2.74 mmol) の EtOH (15 mL) 中の攪拌溶液に、ヒドロキシカルバミミドイル (572.2 mg, 8.22 mmol) および TEA (1.38 g, 13.7 mmol) を添加した。この反応物を 85 °C で2時間加熱した。その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を水 (20 mL) で希釈し、そして DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。その粗製物質をイソプロパノール (20 mL) から結晶化させて、1.04 g (95%) の (S, Z) - 2 - (4 - (tert-ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (N' - ヒドロキシカルバミミドイル) フェニル) プロパン酸メチル (INT-2) を白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z): calcd for: C₂₂H₂₇N₃O₄, 397.2; found 398.1 [M+1]⁺, $t_R = 2.26$ min (方法1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.79 - 4.49 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.15 (d

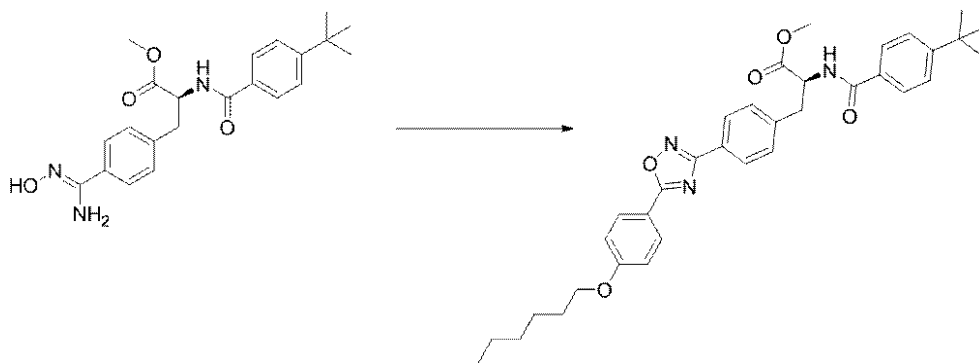
40

50

t, J = 13.6, 6.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H)。

(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸メチル

【化157】



10

【0453】

一般手順5を使用して調製した：4-(ヘプチルオキシ)安息香酸(400.0mg, 1.54mmol)の無水DMF(6mL)中の溶液に、HOBt(312.3mg, 2.31mmol)およびEDC(442.75mg, 2.31mmol)を添加した。2時間攪拌した後に、(S,Z)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(N'-ヒドロキシカルバミミドイル)フェニル)-プロパン酸メチル, INT-2(673.3mg, 1.69mmol)を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、飽和水性NaHCO₃(15mL)とEA(15mL)との間で分配し、そして減圧下で濃縮して、中間体である(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(N-(4-(ヘプチルオキシ)ベンゾイル)オキシ)カルバミミドイル)フェニル)プロパン酸メチルを得た。この中間体をDMF(10mL)に溶解させ、そして100℃で18時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そしてEA(10mL)と飽和水性NaHCO₃(50mL)との間で分配した。その有機層を水(2×10mL)およびブライン(10mL)で抽出した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その褐色油状物をクロマトグラフィー(EA/ヘキサン)により精製して、710mg(77%)の(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸メチルを白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₆H₄₃N₃O₅: 597.3; no m/z observed, t_R = 12.80 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 17.2 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 18.2, 8.5 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 18.6, 8.3 Hz, 4H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.85 - 4.63 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.24 (ddd, J = 23.8, 15.7, 7.3 Hz, 4H), 2.08 (s, 4H), 1.74 (dd, J = 14.1, 6.9 Hz, 2H), 1.42 (dd, J = 13.6, 6.3 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 14.5 Hz, 9H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.05, 170.87, 133.81, 165.14, 161.43, 153.21, 140.51, 129.70, 128.85, 128.78, 126.06, 125.84, 123.93, 123.39, 114.36, 114.25, 66.86, 52.66, 50.88, 34.32, 33.47, 30.06, 29.74, 27.33, 27.24, 24.23, 20.89, 12.80。

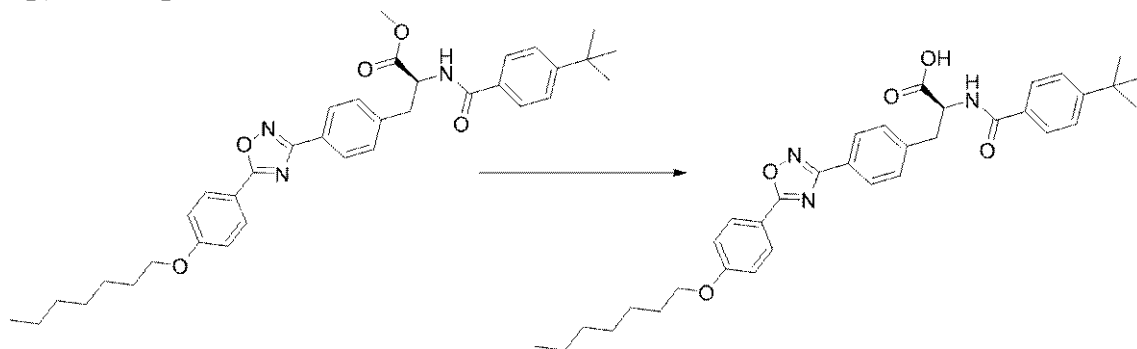
(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸(化合物2)

20

30

40

【化 1 5 8】



10

【0 4 5 4】

一般手順 4 を使用して調製した：(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propanoic acid methyl (710.0 mg, 1.19 mmol) の MeOH (20 mL) 中の溶液に、1 N の NaOH (10 mL) を添加した。この反応混合物を 50 °C で 3 時間攪拌した。得られた混合物をクロマトグラフィー (DCM/MeOH) により精製して、218 mg (31%) の (S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propanoic acid を白色固体として得た。LCMS-ESI (m/z) calculated for $C_{35}H_{41}N_3O_5$; 583.3; no m/z observed, $t_R = 12.16$ min (方法2)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.16 - 8.02 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.70 (ddd, $J = 10.8, 8.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.30 (dd, $J = 13.8, 4.2$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 13.8, 10.7$ Hz, 1H), 1.74 (dd, $J = 14.5, 6.7$ Hz, 2H) 1.42 (dd, $J = 13.8, 6.1$ Hz, 2H), 1.37 - 1.14 (m, 14H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 175.16, 173.00, 167.96, 166.19, 162.55, 154.18, 142.11, 131.08, 129.95, 129.89, 127.14, 126.92, 125.01, 124.39, 115.49, 115.37, 67.98, 53.72, 36.19, 34.58, 31.19, 30.89, 28.46, 28.37, 25.36, 22.01, 13.92。

20

30

【0 4 5 5】

化合物 3-11 および 13-61 を、(S, Z)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(N'-hydroxycarbonylmethyl)phenyl)propanoic acid methyl INT-2 から、一般手順 5 および 4 を順番に使用して調製した。

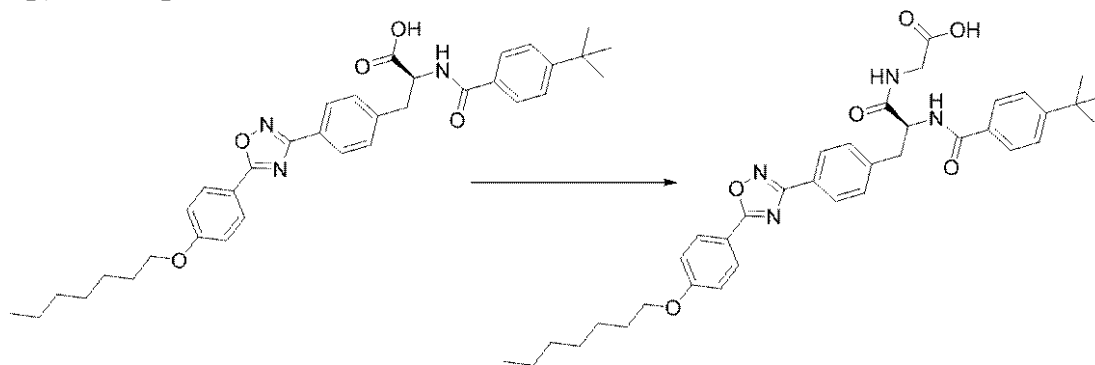
【0 4 5 6】

化合物 62 ~ 66 を、(S, Z)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(N'-hydroxycarbonylmethyl)phenyl)propanoic acid methyl INT-2 から、一般手順 5、6、および 4 を順番に使用して調製した。

(S)-2-(2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propanoic acid) (化合物 67)

40

【化 1 5 9】



10

【0 4 5 7】

一般手順 7 および 8 を使用して調製した：(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)-1,2,4-oxisaziazol-3-yl)phenyl)propanoic acid, 化合物 2 (10.0 mg, 0.017 mmol) の無水 DMF (1 mL) 中の溶液に、HOBt (3.52 mg, 0.027 mmol) および EDCI (4.88 mg, 0.027 mmol) を室温で添加した。2 時間後、2-アミノ酢酸 tert-butyl (3.49 mg, 0.027 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。LCMS 分析は、中間体への完全な転換を示した。この反応混合物を水性 NaHCO₃ (5 mL) と DCM (1 mL) との間で分配し、その有機層を集め、そして減圧により濃縮し、次いで、1 mL の DCM および 0.1 mL の TFA に再度溶解させた。この混合物を 30 °C で 3 時間加熱した。その最終化合物を HPLC により精製して、9.6 mg (88%) の (S)-2-(2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)-1,2,4-oxisaziazol-3-yl)phenyl)propanamide) acid を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₇H₄₄N₄O₆ 640.3; no m/z observed, t_R = 11.51 min (方法 2)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.94 - 3.69 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.26 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 2H), 1.50 - 1.15 (m, 16H), 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ: 175.12, 171.58, 171.13, 167.99, 166.02, 162.54, 154.10, 142.44, 131.16, 130.02, 129.89, 127.23, 126.81, 124.91, 124.25, 115.50, 115.36, 67.97, 54.23, 40.10, 37.12, 34.57, 31.19, 30.88, 28.46, 28.37, 25.36, 22.02, 13.93。

20

30

【0 4 5 8】

化合物 68 を、化合物 5 から、一般手順 7、および 8 を順番に使用して調製した。

【0 4 5 9】

化合物 69 を、(S, Z)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(N'-hydroxycarbonylmethyl)phenyl)propanoic acid 化合物 2 から、一般手順 7 を使用して調製した。

40

【0 4 6 0】

化合物 70 を、(S, Z)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(N'-hydroxycarbonylmethyl)phenyl)propanoic acid 化合物 2 から、一般手順 7 および 8 を順番に使用して調製した。

【0 4 6 1】

化合物 71 および 72 を、2-アミノ-2-(4-bromophenyl)acetic acid methyl hydrochloride から、一般手順 7、1、2、5、および 4 を順番に使用して調製した。

50

【0462】

化合物73および74を、(S)-2-アミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)ブタン酸メチル臭化水素酸塩から、一般手順7、9、1、2、5、および4を順番に使用して調製した。

【0463】

化合物75を、(S)-3-アミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)ブタン酸メチル塩酸塩から、一般手順7、9、1、2、5、および4を順番に使用して調製した。

4-(ヘプチルオキシ)ベンゾヒドラジド

【化160】



10

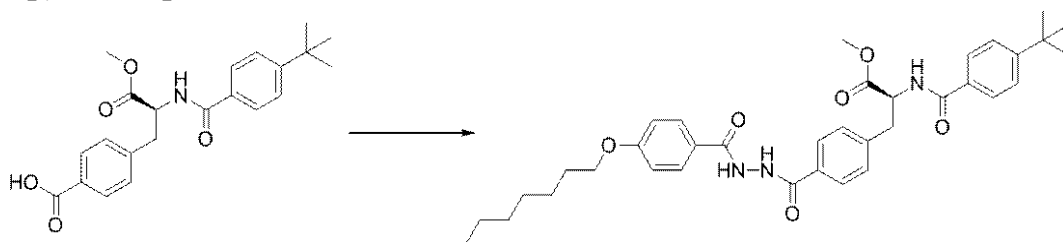
【0464】

4-(ヘプチルオキシ)安息香酸(679mg, 2.87mmol)のTHF(5mL)中の攪拌溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(559mg, 3.45mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後に、この溶液を、ヒドラジン水和物(0.729mL, 5.75mmol)のTHF(2mL)中の攪拌混合物に添加し、そしてさらに2時間攪拌した。この反応混合物を水(20mL)に注ぎ、そして30分間攪拌した。生じた沈殿物を濾過により集め、水(2×10mL)、次いでアセトニトリル(3mL)で洗淨して、0.54g(71%)の4-(ヘプチルオキシ)ベンゾヒドラジドを白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{14}H_{22}N_2O_2$: 250.3 found 251.0 $[M+H]^+$, t_R = 2.05 min. (方法4)。

20

(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(2-(4-(ヘプチルオキシ)ベンゾイル)ヒドラジン-カルボニル)フェニル)プロパン酸メチル(INT-3)

【化161】



30

【0465】

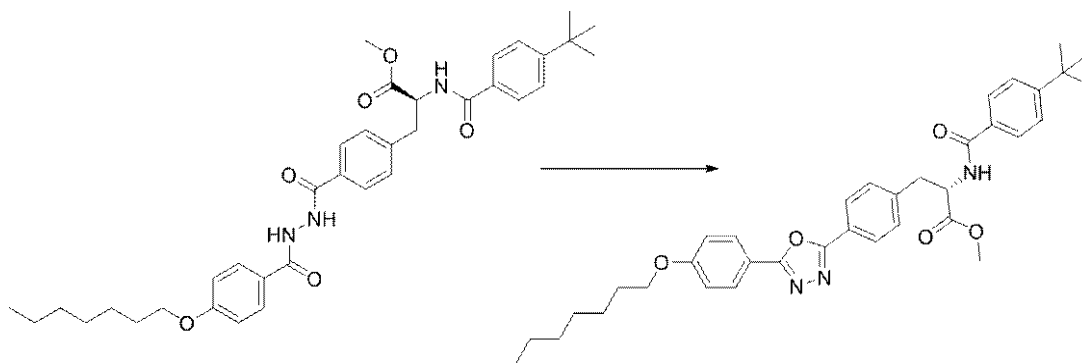
(S)-4-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-メトキシ-3-オキソプロピル)安息香酸INT-1(260mg, 0.68mmol)のTHF(5mL)中の攪拌溶液に、4-メチルモルホリン(0.15mL, 1.36mmol)およびクロロギ酸イソブチル(isobutyl carbonochloridate)(0.09mL, 0.71mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後に、4-(ヘプチルオキシ)ベンゾヒドラジド(187mg, 0.75mmol)を添加し、そして攪拌をさらに2時間続けた。この反応混合物を $NaHCO_3$ (50mL)に注ぎ、そしてDCM(3×20mL)で抽出した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、そしてエバポレートした。その粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(イソヘキサン中100%のEA)により精製して、297mg(71%)の(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(2-(4-(ヘプチルオキシ)ベンゾイル)ヒドラジンカルボニル)フェニル)プロパン酸メチルINT-3をオフホワイトの泡状物として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{36}H_{45}N_3O_6$: 615.8 found 616.0 $[M+H]^+$, t_R = 2.89 min. (方法4)。

40

(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(

50

ヘプチルオキシ) フェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル) プロパン酸メチル
【化162】



10

【0466】

(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(2-(4-(heptyloxy)benzoyl)hydrazinyl)phenyl)propanoic acid methyl INT-3 (127 mg, 0.21 mmol) および TEA (0.09 mL, 0.62 mmol) の DCM (4 mL) 中の攪拌溶液に、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリジニウムクロリド (41.8 mg, 0.25 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで 40 °C で 1 時間温めた。この反応混合物を室温まで冷却し、NaHCO₃ (15 mL) で希釈し、振盪し、疎水性フリットに通して分離し、そしてエバポレートして、120 mg (95%) の (S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propanoic acid methyl を白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₆H₄₃N₃O₅: 597.8; found 598.0 [M+H]⁺, t_R = 3.25 min. (方法4)。

20

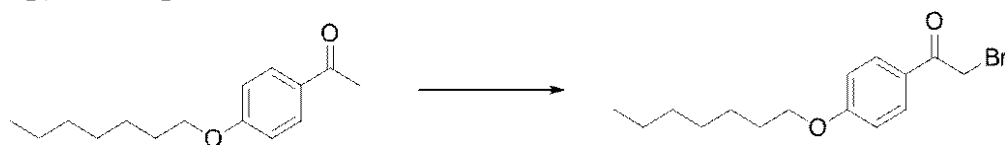
【0467】

化合物 76 を、(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propanoic acid methyl および一般手順 4 を使用して調製した。

30

2-ブロモ-1-(4-(heptyloxy)phenyl)エタノン (INT-4)

【化163】



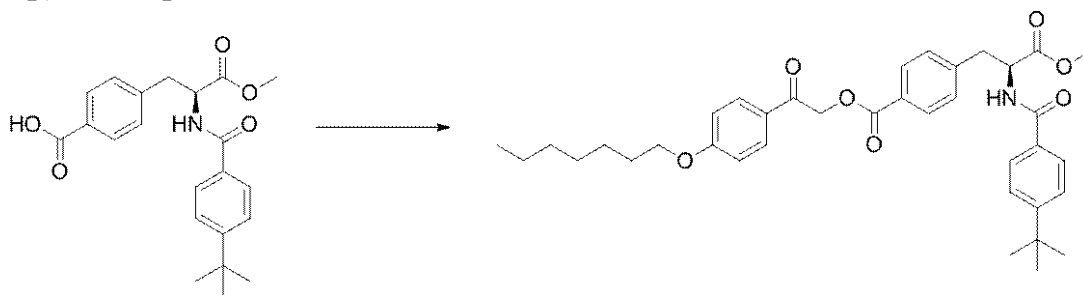
【0468】

1-(4-(heptyloxy)phenyl)エタノン (500 mg, 2.13 mmol) の THF (8.5 mL) 中の攪拌溶液に、窒素下で三臭化フェニルトリメチルアンモニウム (842 mg, 2.24 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濾過し、そして捕捉した固体を THF で洗浄した。合わせた液体を濃縮して、919 mg (100%) の 2-ブロモ-1-(4-(heptyloxy)phenyl)エタノン INT-4 を黄色油状物として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₁₅H₂₁BrO₂: 313.2; found 313.0 [M+H]⁺, t_R = 2.12 min. (方法4)。

40

(S)-4-(2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-methoxy-3-oxopropyl)安息香酸 2-(4-(heptyloxy)phenyl)-2-oxoethyl

【化 1 6 4】

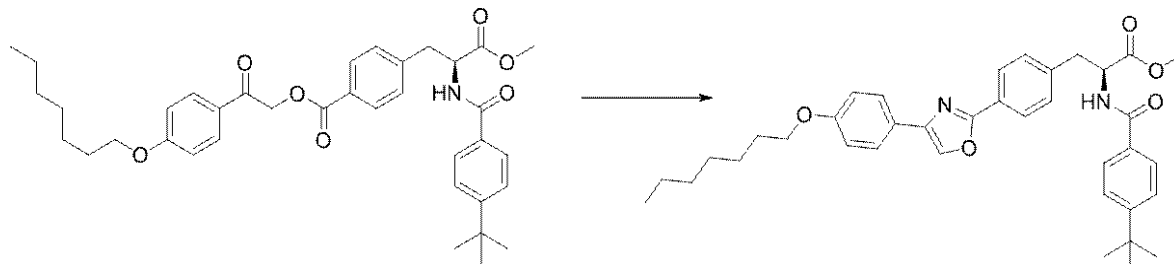


【0 4 6 9】

2-ブロモ-1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)エタノン, INT-4 (166 mg, 0.45 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 中の溶液を、(S)-4-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-メトキシ-3-オキソプロピル)安息香酸 INT-1 (190 mg, 0.50 mmol) および TEA (75.0 μ l, 0.54 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 中の溶液に添加した。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで 0.5 M のクエン酸 (30 mL) に注ぎ、そして EA (3 $\times$ 25 mL) で抽出した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を Et_2O (10 mL) で摩砕し、そしてその濾液を濃縮して、159 mg (49%) の (S)-4-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-メトキシ-3-オキソプロピル)安息香酸 2-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-2-オキソエチルを白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{37}H_{45}NO_7$: 615.8; found 616.0 $[M+H]^+$, t_R = 2.76 min. (方法4)。

(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)オキサゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸メチル

【化 1 6 5】



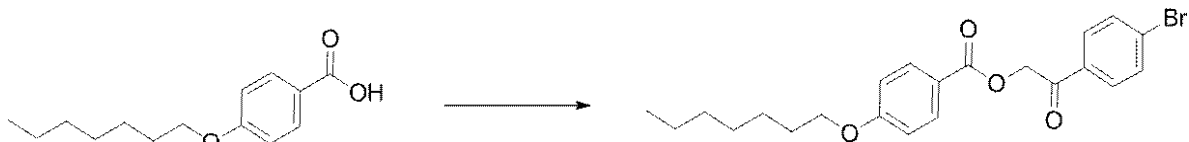
【0 4 7 0】

三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (33.3 μ l, 0.27 mmol) に、アセトアミド (763 mg, 12.9 mmol) と (S)-4-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-メトキシ-3-オキソプロピル)安息香酸 2-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-2-オキソエチル (159 mg, 0.26 mmol) との混合物を添加した。この反応混合物を 140 $^{\circ}C$ で 1 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、EA (15 mL) で希釈し、そして $NaHCO_3$ (3 $\times$ 15 mL) およびブライン (15 mL) で抽出した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を Et_2O (5 mL) から再結晶し、濾過し、そして Et_2O ですすいだ。その濾液を濃縮して、55 mg (16%) の (S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)オキサゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸メチルを橙色油状物として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{37}H_{44}N_2O_5$: 596.8; found 597.0 $[M+H]^+$, t_R = 3.11 min. (方法4)。

【0 4 7 1】

化合物 77 を、(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)オキサゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸メチルから、一般手順 4 を使用して調製した。

4-(ヘプチルオキシ)安息香酸 2-(4-ブロモフェニル)-2-オキシエチル
【化166】

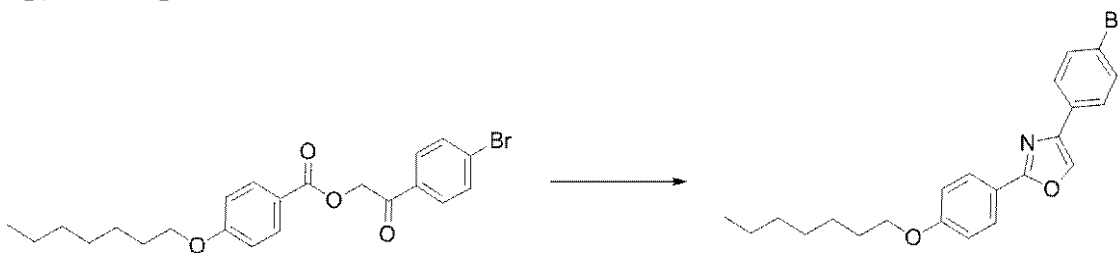


【0472】

4-(ヘプチルオキシ)安息香酸 (2.0 g, 8.46 mmol) のアセトニトリル (30 mL) 中の攪拌混合物に、室温で TEA (1.24 mL, 8.87 mmol) を滴下により添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、0.05 M のクエン酸 (100 mL) および EA (10 mL) に注ぎ、次いで10分間攪拌した。その沈殿物を濾過により単離し、水 (30 mL) およびイソヘキサン (2 × 10 mL) で洗浄し、次いで空气中で乾燥させて、3.8 g (98%) の4-(ヘプチルオキシ)安息香酸 2-(4-ブロモフェニル)-2-オキシエチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{22}H_{25}BrO_4$: 433.3; found 455.0/457.0 $[M+Na]^+$, t_R = 3.21 min. (方法4)。

10

4-(4-ブロモフェニル)-2-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)オキサゾール
【化167】



20

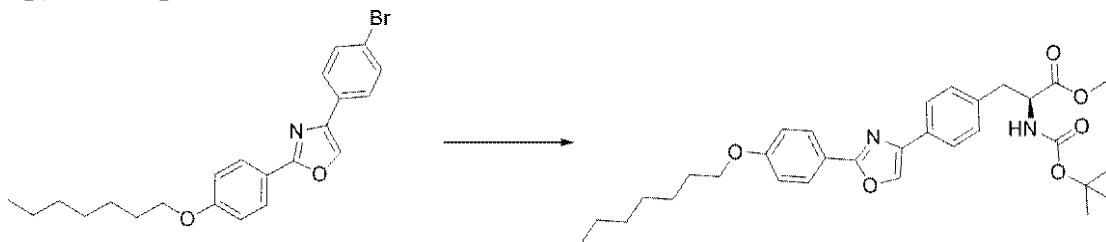
【0473】

三フッ化ホウ素エーテラート (0.322 mL, 2.5 mmol) に、DCM (10 mL) 中の4-(ヘプチルオキシ)安息香酸 2-(4-ブロモフェニル)-2-オキシエチル (1.0 g, 2.3 mmol) およびアセトアミド (4.91 g, 83.0 mmol) を添加した。この反応混合物を50℃まで、次いで140℃で16時間加熱し、DCMを留去した。この反応混合物を冷却し、アセトニトリルで希釈し、そして室温で1時間攪拌した。その沈殿物を濾過により単離して、273 mg (23%) の4-(4-ブロモフェニル)-2-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)オキサゾールを褐色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{22}H_{24}BrNO_2$: 414.3; found 414.0 $[M+H]^+$, t_R = 3.00 min. (方法4)。

30

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4-(2-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)オキサゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸メチル

【化168】



40

【0474】

DMF (1.5 mL) 中で攪拌している亜鉛 (104 mg, 1.59 mmol) に、ヨウ素 (20.2 mg, 0.08 mmol) を添加した。色が消えた後に、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ヨードプロパン酸メチル (175 mg, 0.53 mmol) およびさらなるヨウ素 (20.2 mg, 0.08 mmol) を添加した。30分後、この混合物を N_2 を吹き込むことにより脱気し、次いで4-(4-ブロ

50

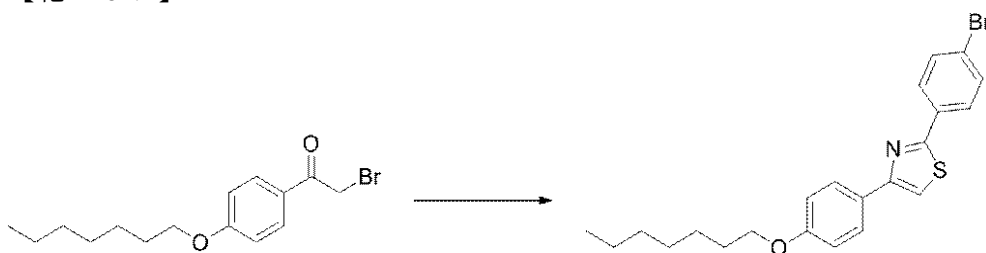
モフェニル) - 2 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) オキサゾール (220 mg, 0.53 mmol)、 Pd_2dba_3 (12.2 mg, 0.01 mmol) およびジシクロヘキシル (2', 6' -ジメトキシ - [1, 1' -ビフェニル] - 2 - イル) ホスフィン (10.9 mg, 0.03 mmol) で処理し、その後、THF (1 mL) で処理した。この反応混合物を 50 °C まで 2 時間加熱し、室温まで冷却し、そしてカラムクロマトグラフィー (イソヘキサン中 15 % ~ 95 % の EA の勾配) により精製して、188 mg (65 %) の (S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (4 - (2 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - イル) フェニル) プロパン酸メチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$: 536.6; found 537.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 3.72$ min. (方法11)。

10

【0475】

化合物 78 を、(S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (4 - (2 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - イル) フェニル) プロパン酸メチルおよび 4 - (tert-ブチル) 安息香酸から、一般手順 8、7、次いで 4 を使用して調製した。

2 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) チアゾール
【化169】



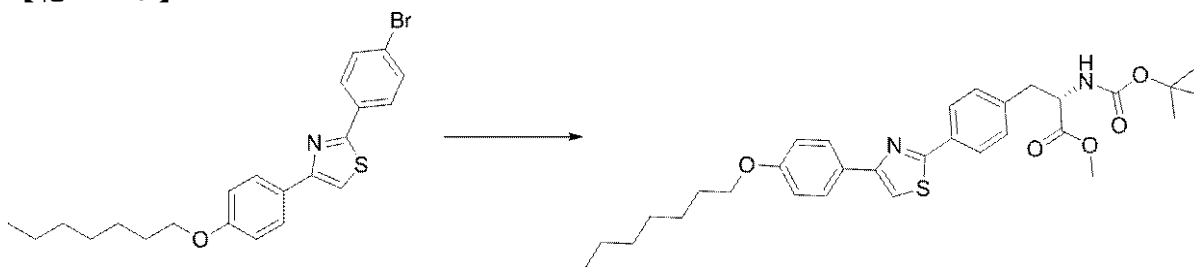
20

【0476】

2-ブロモ-1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)エタノン INT-4 (1.37 g, 4.38 mmol) の EtOH (10 mL) 中の攪拌溶液に、4-ブロモベンゾチオアミド (0.95 g, 4.38 mmol) およびイソプロパノール (10 mL) を添加した。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。その固体を濾過により単離し、EtOH (5 mL) で洗浄し、次いで DCM (10 mL) および NaHCO_3 (20 mL) に溶解させ、そして室温で 1 時間攪拌した。その固体を濾過により単離し、水 (2 × 10 mL) およびアセトニトリル (2 × 4 mL) で洗浄し、次いで乾燥させて、1.02 g (52 %) の 2-(4-ブロモフェニル)-4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾールを白色の微晶質固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5$: 429.1; found 430.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 3.20$ min. (方法4)。

30

(S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (4 - (4 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) チアゾール - 2 - イル) フェニル) プロパン酸メチル
【化170】



40

【0477】

亜鉛 (228 mg, 3.49 mmol) の DMF (2 mL) 中の攪拌懸濁物に、ニヨウ素 (44 mg, 0.17 mmol) を添加した。その色が消えたら、(R) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - ヨードプロパン酸メチル (382 mg, 1.16 mmol) およびさらなるニヨウ素 (44.2 mg, 0.17 mmol) を添加し

50

た。室温で30分間攪拌した後に、この反応混合物を、 N_2 を吹き込むことにより脱気し、次いで2-(4-ブロモフェニル)-4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール(500mg, 1.16mmol)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン(23.8mg, 0.06mmol)、 Pd_2dba_3 (26mg, 0.03mmol)およびDMF(2mL)を添加した。この反応混合物を50℃まで3時間加熱し、冷却し、そしてカラムクロマトグラフィー(イソヘキサン中10%~80%のEA)により精製して、620mg(96%)の(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4-(4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸メチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{31}H_{40}N_2O_5S$: 552.3; no ion observed, t_R = 3.37 min. (方法4).

10

【0478】

化合物79を、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4-(4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸メチルおよび4-(tert-ブチル)安息香酸から、一般手順8、7、次いで4を使用して調製した。

4-(ヘプチルオキシ)ベンゾチオアミド

【化171】



20

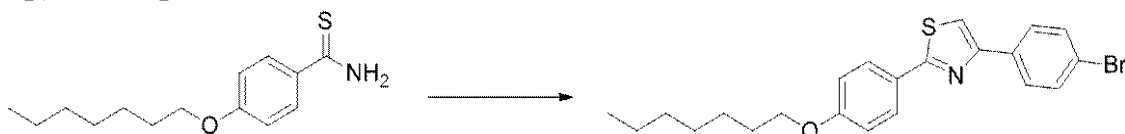
【0479】

4-(ヘプチルオキシ)ベンゾアミド(1.24g, 5.29mmol)のDME(20mL)およびTHF(10mL)中の攪拌懸濁物に、2,4-ビス(4-フェノキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン2,4-ジスルフィド(2.80g, 5.29mmol)を添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物をシリカ上に集中させ、そしてカラムクロマトグラフィー(イソヘキサン中0%~60%のEA)により精製して、1.4g(62%)の4-(ヘプチルオキシ)ベンゾチオアミドを黄色蠟状固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{14}H_{21}NOS$: 251.4; found 252.0 $[M+H]^+$, t_R = 3.13 min. (方法6).

30

4-(4-ブロモフェニル)-2-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール

【化172】



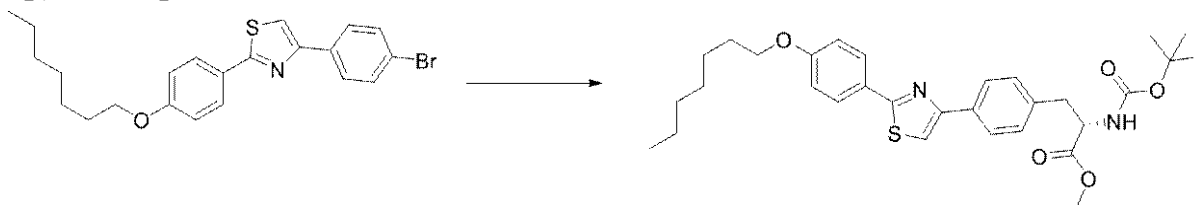
【0480】

4-(ヘプチルオキシ)ベンゾチオアミド(1.30g, 5.17mmol)のイソプロパノール(20mL)中の攪拌混合物に、2-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)エタノン(1.44g, 5.17mmol)を添加した。その沈殿物を濾過により集め、そしてEtOH(2×5mL)で洗浄した。そのフィルターケーキを $NaHCO_3$ (2×20mL)、水(2×20mL)、次いでEtOH(2×5mL)でスラリー化し、そして乾燥させて、926mg(41%)の4-(4-ブロモフェニル)-2-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾールを淡黄色粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{22}H_{24}BrNOS$: 429.1; found 430.0 $[M+H]^+$, t_R = 3.41 min. (方法4).

40

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4-(2-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸メチル

【化 1 7 3】



【 0 4 8 1 】

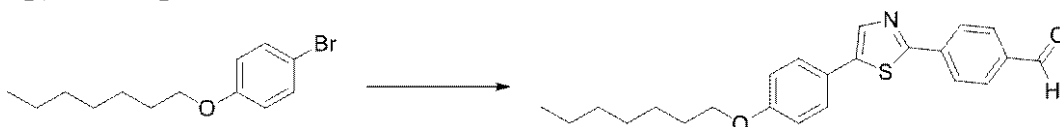
亜鉛（182 mg, 2.79 mmol）のDMF（2 mL）中の攪拌混合物に、ニヨウ素（35.4 mg, 0.14 mmol）を添加した。その色が消えたら、さらなるニヨウ素（35.4 mg, 0.14 mmol）および（R）-2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ-3-ヨードプロパン酸メチル（306 mg, 0.93 mmol）を添加した。30分後、DMF（1 mL）を添加し、そしてこの混合物を、N₂を吹き込むことにより脱気した。この反応混合物に、4-（4-ブロモフェニル）-2-（4-（ヘプチルオキシ）フェニル）チアゾール（400 mg, 0.93 mmol）、Pd₂dba₃（21 mg, 0.02 mmol）およびジシクロヘキシル（2', 6'-ジメトキシ- [1, 1'-ビフェニル]-2-イル）ホスフィン（19 mg, 0.05 mmol）を添加し、この混合物をさらに脱気し、次いで50℃で3時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そしてカラムクロマトグラフィー（イソーヘキサン中10%~80%のEA）により精製した。得られた生成物をDCM（4 mL）に溶解させ、そして水（20 mL）で洗浄し、そして疎水性フリットに通して乾燥させた。その有機物をACN（4 mL）に懸濁させ、そして濃縮して、432 mg（83%）の（S）-2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ-3-（4-（2-（4-（ヘプチルオキシ）フェニル）チアゾール-4-イル）フェニル）プロパン酸メチルを黄色泡状物として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₁H₄₀N₂O₅S: 552.7; no ion observed, t_R = 3.36 min. (方法4)

【 0 4 8 2 】

化合物 80 を、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4-(2-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸メチルおよび 4-(tert-ブチル)安息香酸から、一般手順 8、7、次いで 4 を使用して調製した。

4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) チアゾール - 2 - イル) ベンズアルデヒド

【化 1 7 4】



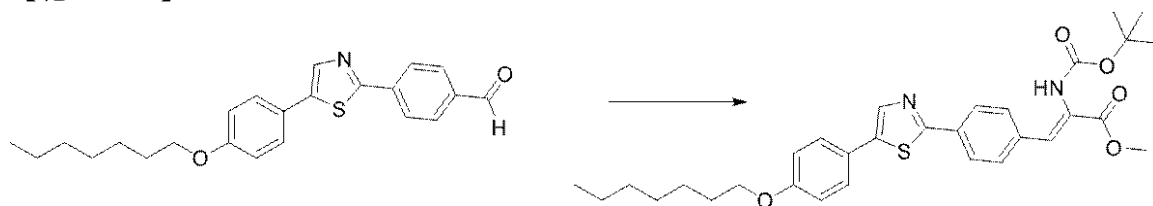
【 0 4 8 3 】

4-（チアゾール-2-イル）ベンズアルデヒド（349mg, 1.84mmol）、トリシクロヘキシルホスフィン（27mg, 0.07mmol）、ピバル酸（64.2μl, 0.55mmol）、炭酸カリウム（382mg, 2.77mmol）および酢酸パラジウム（II）（8mg, 0.04mmol）のDMA（5.15mL）中の攪拌懸濁物に、窒素下で、1-ブロモ-4-（ヘプチルオキシ）ベンゼン（500mg, 1.84mmol）のDMA（1mL）中の溶液を添加した。この反応混合物を排気して窒素でパージすることを3回行い、次いで100℃で6時間加熱した。一旦冷却したら、この反応混合物をEA（40mL）で希釈し、水（3×40mL）およびブライン（40mL）で洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、褐色がかった緑色固体を得た。その粗製生成物をクロマトグラフィー（ヘキサン中0%～50%のEA）により精製して、270mg（37%）の4-（5-（4-（ヘプチルオキシ

）フェニル）チアゾール-2-イル）ベンズアルデヒドを玉虫色の黄色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{23}H_{25}NO_2S$: 379.5; found 380.0 $[M+H]^+$, t_R = 2.99 min. (方法8)。

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)フェニル)アクリル酸メチル

【化175】



10

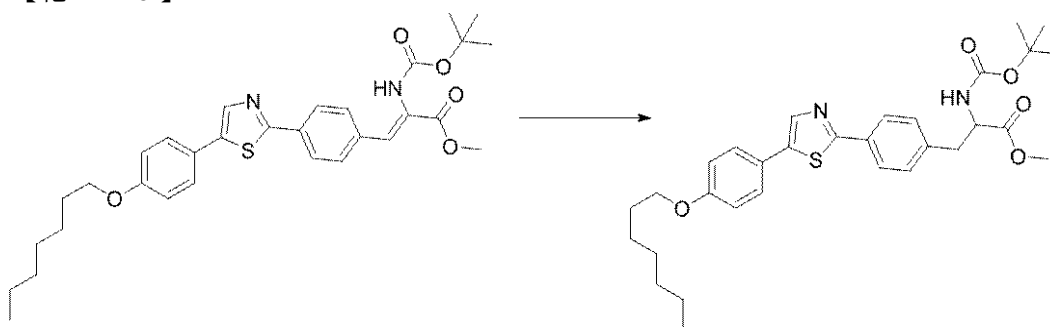
【0484】

1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (86 μ l, 0.69 mmol) の攪拌混合物を、4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアルデヒド (260 mg, 0.685 mmol) および 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(ジメトキシホスホリル)酢酸メチル (185 mg, 0.62 mmol) の無水THF (10 mL) 中の懸濁物に窒素下-70℃で添加した。この反応混合物を-70℃で1時間、次いで室温で18時間攪拌した。この反応混合物をDCM (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) で洗浄し、相分離カートリッジに通し、そしてその有機相を減圧中で濃縮して、黄色固体を得た。この固体をEA/EtOH (20 mL) で摩砕し、そして集めた固体をEtOH (10 mL) およびEt₂Oで洗浄して、284 mg (79%) の2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)フェニル)アクリル酸メチルを黄色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{31}H_{38}N_2O_5S$: 550.7; found 551.0 $[M+H]^+$, t_R = 3.11 min. (方法8)。

20

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸メチル

【化176】



30

【0485】

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)フェニル)アクリル酸メチル (50 mg, 0.091 mmol) をジオキサン (5 mL) に溶解させた攪拌混合物を、H-Cube 水素化器 (10%のPd/C, 30×4 mm, 完全水素, 40℃, 1 mL/min) を使用して水素化した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、21 mg (29%) の2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸メチルを黄色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{31}H_{40}N_2O_5S$: 552.7; found 553.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.85 min. (方法8)。

40

【0486】

化合物81を、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(5-

50

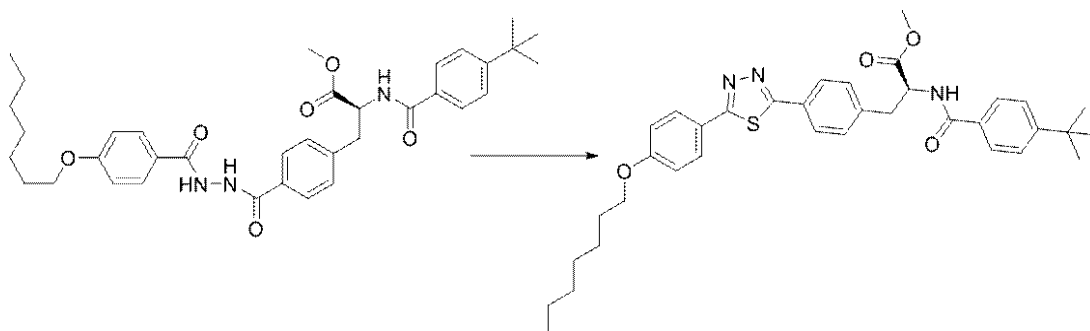
(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸メチルおよび4-(tert-ブチル)ベンゾイルクロリドから、一般手順8、3、次いで4を使用して調製した。

【0487】

化合物82を、化合物81と類似の様式で、4-(2-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール-5-イル)ベンズアルデヒドを4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアルデヒドの代わりに使用して調製した。

(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸メチル

【化177】



【0488】

INT-3を使用して調製した：2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン2,4-ジスルフィド(65.7mg, 0.16mmol)のTHF(3mL)中の攪拌溶液に、(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(2-(4-(ヘプチルオキシ)ベンゾイル)ヒドラジンカルボニル)フェニル)プロパン酸メチルINT-3(100.0mg, 0.16mmol)を添加し、そしてこの混合物を65℃まで加熱した。1時間後、この反応混合物を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(イソヘキサン中10%~100%のEA)により精製して、37.0mg(29%)の(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸メチルを黄色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{36}H_{43}N_3O_4S$: 613.8; no ion observed, t_R = 3.31 min. (方法4)。

【0489】

化合物83を、(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸メチルから、一般手順4を使用して調製した。

【0490】

化合物84を、3-ブロモ-5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール、(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ボロン酸およびINT-13を使用して、一般手順10、10、および8を順番に使用して調製した。

(S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-フェニル)プロパン酸tert-ブチル(INT-5)

【化178】



10

20

30

40

50

【0491】

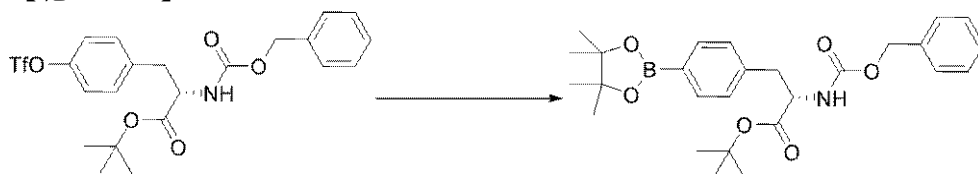
一般手順9を使用して調製した：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸tert-ブチル水和物(25g, 64.2mmol)のDCM(100mL)中の攪拌溶液を、MgSO₄(4.01g, 33.7mmol)で処理した。15分後、この混合物を濾過し、そしてDCM(2×20mL)で洗浄した。その有機物をN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(17.41g, 134.7mmol)で処理し、そして攪拌した。この溶液を、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド(26.44g, 74.01mmol)で処理し、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を、水(50mL)および飽和水性NaHCO₃(20mL)で処理し、そして10分間激しく攪拌した。層を分離し、そしてその有機層を飽和水性NaHCO₃(2×50mL)、水(50mL)、および飽和水性NaHCO₃(50mL)でさらに洗浄し、そして濃縮した。その化合物をクロマトグラフィー(EA/ヘキサン)により精製して、26.85g(79%)の(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-5を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₂H₂₄F₃NO₇S: 503.1; found 526.1 [M + Na]⁺, t_R = 4.12 min (方法3)。

10

(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(INT-6)

20

【化179】



【0492】

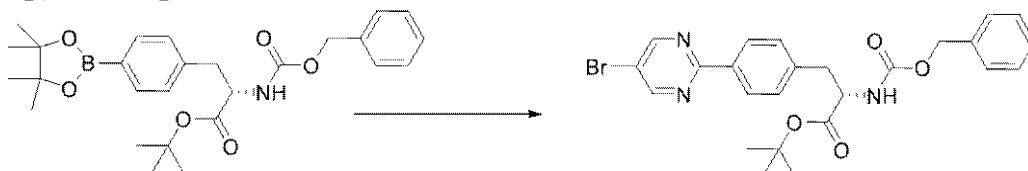
(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-5(26.85g, 53.4mmol)、酢酸カリウム(15.71g, 160.1mmol)、ビス-ピナコラトボラン(27.1g, 106.7mmol)およびDMSO(100mL)の溶液を窒素の定常流で5分間脱気した。この溶液に、PdCl₂(dppf)(1.95g, 2.67mmol)を添加し、そしてこの溶液をさらに脱気し、そして窒素の雰囲気下に維持した。この混合物を100℃で18時間加熱し、次いで室温まで冷却し、そしてEA(50mL)で希釈し、そして飽和水性NaHCO₃(20mL)、水(3×30mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。その化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、11.10g(41%)の(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-6を油状物として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₇H₃₆BN₂O₆: 481.3; found 504.3 [M+Na]⁺, t_R = 4.21 min (方法3)。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 - 7.11 (m, 6H), 4.98 (s, 2H), 4.22 - 4.08 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 13.7, 5.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 13.6, 10.1 Hz, 1H), 1.36 (s, 6H), 1.30 (s, 9H), 1.22 - 1.13 (m, 6H)。

30

40

(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(5-プロモピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(INT-7)

【化180】

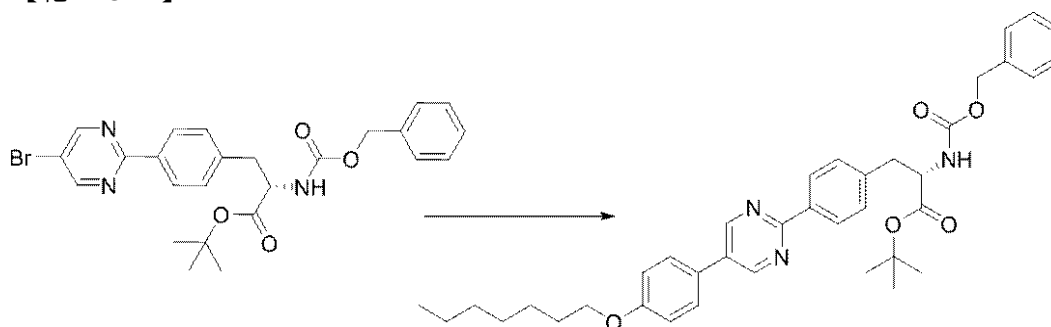


【0493】

一般手順10を使用して調製した：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-6 (21.7 g, 45.0 mmol) および5-ブロモ-2-ヨードピリミジン (15.4 g, 54.0 mmol) の、ジオキサン (400 mL) 中の攪拌混合物 (水 (100 mL) 中の炭酸ナトリウム十水和物 (25.7 g, 90 mmol) を含む) を脱気した。PdCl₂ (dppf) (0.99 g, 1.4 mmol) を添加し、そしてこの混合物をさらに脱気し、次いで5時間加熱還流した。この混合物を、攪拌しながら一晩冷却した。この混合物を水 (1 L) およびEA (300 mL) に注ぎ、そして30分間攪拌した。この混合物を濾過し、そして層を分離した。その水層をEA (2×200 mL) でさらに抽出し、そして合わせた有機層を水 (2×100 mL)、次いでブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により、14.84 g (63%) の (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-7を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₅H₂₆BrN₃O₄: 511.1; found 534.0 [M + Na]⁺, t_R = 2.97 min (方法11).

(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル (INT-8)

【化181】



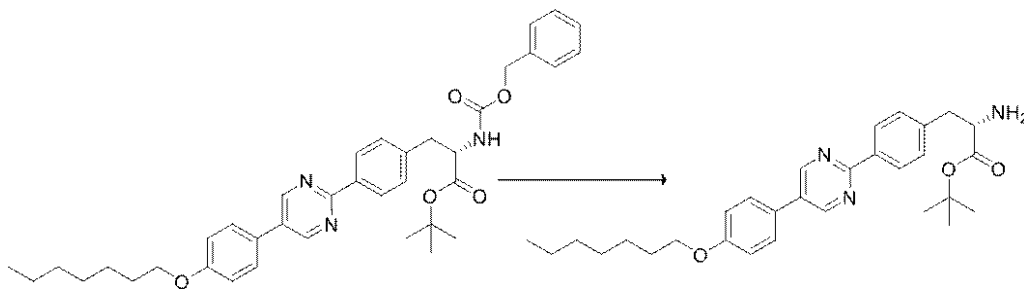
【0494】

一般手順10を使用して調製した：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-7 (759 mg, 1.48 mmol)、(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ボロン酸 (455 mg, 1.93 mmol) および重炭酸ナトリウム (311 mg, 3.70 mmol) の、アセトニトリル (5 mL)、THF (5 mL)、および水 (4 mL) 中の攪拌溶液をN₂で5分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ (108 mg, 0.15 mmol) を添加し、そしてこの反応物をマイクロ波中110℃で50分間加熱した。この反応物をEAおよび水で希釈し、次いで濾過した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、591 mg (62%) の (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-8を黄色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₈H₄₅N₃O₅: 623.8; no m/z obse

rved, $t_R = 3.42 \text{ min}$ (方法8)。

(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(INT-9)

【化182】



10

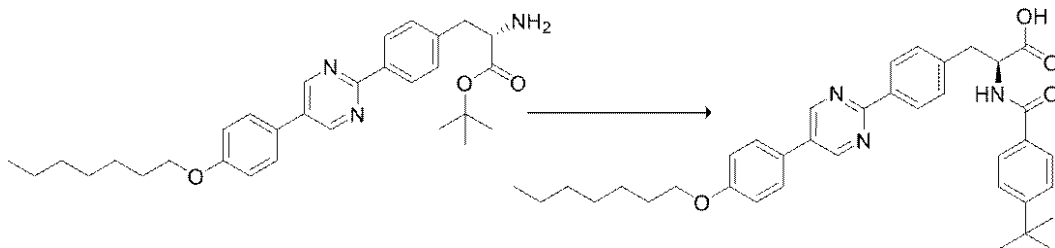
【0495】

(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(INT-8 (591 mg, 0.95 mmol) のEA (25 mL) 中の攪拌溶液に、Pd/C (101 mg, 0.09 mmol) を添加し、そしてこの懸濁物を H_2 で脱気した。この混合物を H_2 の雰囲気下で一晩激しく攪拌し、次いでセライトで濾過し、そしてその濾液を濃縮して、405 mg (83%) の(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(INT-9)を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{30}H_{39}N_3O_3$: 489.3; found: 490.2 $[M+H]^+$, $t_R = 2.35 \text{ min}$ (方法8)。

20

(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸(化合物85)

【化183】



30

【0496】

(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(INT-9 (1.34 g, 2.74 mmol) および4-(tert-ブチル)安息香酸(0.54 g, 3.01 mmol) の、DMF (5 mL) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.01 mL, 5.47 mmol) 中の攪拌溶液を、HATU (1.09 g, 2.87 mmol) で処理した。1時間攪拌した後に、この混合物を、水(60 mL) およびイソヘキサン(20 mL) で処理し、そして1時間攪拌した。その生成物を濾過により集め、水(3×10 mL)、次いでイソヘキサン(10 mL) で洗浄し、そして真空オーブン内で乾燥させた。そのエステルをDCM (5 mL) に溶解させ、そしてTFA (5 mL) で処理した。2時間後、この混合物を、トルエン(5 mL) で処理し、そしてエバポレートした。その残渣をDMSO (6 mL) に溶解させ、次いで水(20 mL) で処理し、そして1時間攪拌した。その生成物を濾過により集め、水(3×15 mL)、次いでアセトニトリル(2×5 mL) で洗浄し、そして真空オーブン内で乾燥させて、1.40 g (85%) の(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 化合物85を白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{37}H_{43}N_3O_4$: 593.3; f

40

50

ound: 594.0 $[M+H]^+$, $t_R = 11.18$ min (方法9)および97% e.e. (キラル方法).
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.79 (br, s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.45 - 8.27 (m, 2H), 7.89 - 7.69 (m, 4H), 7.57 - 7.38 (m, 4H), 7.18 - 7.02 (m, 2H), 4.77 - 4.62 (m, 1H), 4.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.48 - 1.20 (m, 17H), 0.96 - 0.82 (m, 3H).

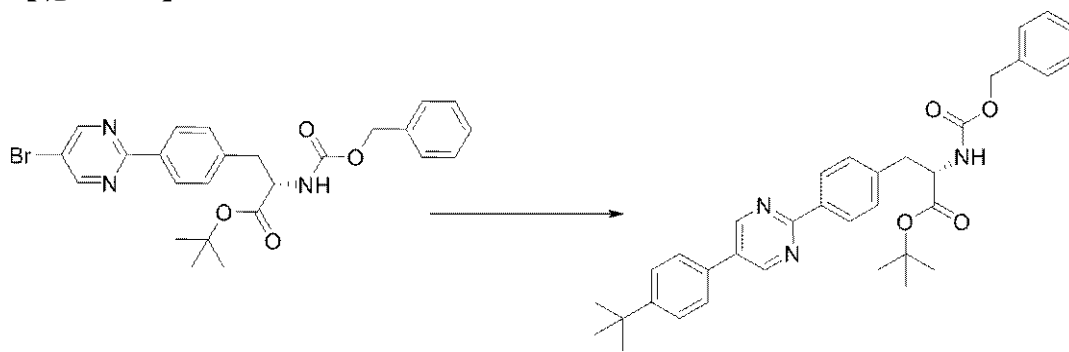
【0497】

化合物86~102、104~158および296を、(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(tert-ブチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-8から、一般手順3または7、その後、4または8を使用して調製した。

10

(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(5-(4-(tert-ブチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(INT-10)

【化184】



20

【0498】

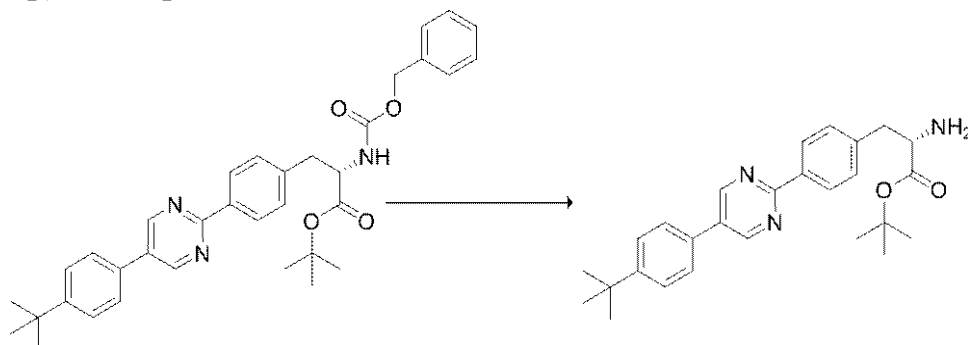
一般手順10を使用して調製した：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-7 (0.96 g, 1.86 mmol)、(4-(tert-ブチル)フェニル)ボロン酸 (0.43 g, 2.42 mmol) および重炭酸ナトリウム (0.39 g, 4.66 mmol) の、アセトニトリル (5 mL)、THF (5 mL) および水 (5 mL) 中の攪拌溶液を N_2 で5分間脱気した。Pd(dppf) Cl_2 (0.136 g, 0.186 mmol) を添加し、そしてこの反応物をマイクロ波中110℃で45分間加熱した。この反応物をEA (50 mL) で希釈し、そしてセライトで濾過した。その有機相を水 (100 mL) で洗浄し、そして濃縮した。その粗製生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィー (EA/イソヘキサン) により精製して、757 mg (70%) の(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(5-(4-(tert-ブチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-10を白色粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{35}H_{39}N_3O_4$: 565.3; no m/z observed, $t_R = 3.39$ min (方法8)。

30

40

(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(tert-ブチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)-プロパン酸tert-ブチル(INT-11)

【化 1 8 5】



10

【0 4 9 9】

(S)-2-((benzyloxycarbonyl)amino)-3-(4-(5-(4-(tert-butyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid tert-butyl ester INT-10 (757 mg, 1.34 mmol) の EA (100 ml) 中の攪拌溶液に、Pd/C (142 mg, 0.13 mmol) を添加し、そしてこの懸濁物を H_2 で脱気した。この混合物を H_2 の雰囲気下で一晩激しく攪拌し、次いでセライトで濾過し、そしてその濾液を濃縮して、532 mg (88%) の (S)-2-amino-3-(4-(5-(4-(tert-butyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid tert-butyl ester INT-11 を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{27}H_{33}N_3O_2$: 431.3; found: 432.0 $[M+H]^+$, t_R = 2.01 min (方法4)。

20

【0 5 0 0】

化合物 159~181 を、(S)-2-amino-3-(4-(5-(4-(tert-butyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid tert-butyl ester INT-11 から、一般手順 3 または 7、その後、4 または 8 を使用して調製した。

【0 5 0 1】

化合物 182 を、165 と類似の様式で、(R)-2-((benzyloxycarbonyl)amino)-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid tert-butyl ester で出発して調製した。

【0 5 0 2】

化合物 183 を、(S)-3-(4-(5-(4-(heptyloxyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-2-(4-hydroxybenzyl)propanoic acid, 化合物 114 から、一般手順 13 使用して調製した。

30

【0 5 0 3】

化合物 184~190 を、(S)-2-amino-3-(4-(5-(4-(heptyloxyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid tert-butyl ester INT-9 から、一般手順 13 および 8 を順番に使用して調製した。

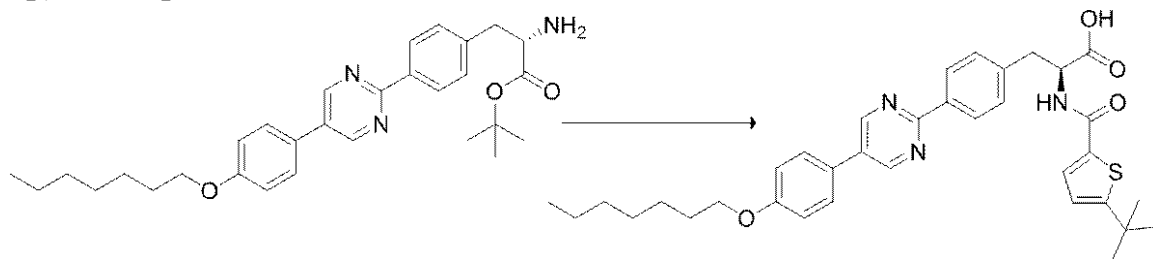
【0 5 0 4】

化合物 191 を、85 と類似の様式で、(R)-2-((benzyloxycarbonyl)amino)-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid tert-butyl ester で出発して調製した。

40

(S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-(heptyloxyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid (化合物 192)

【化 1 8 6】



【0 5 0 5】

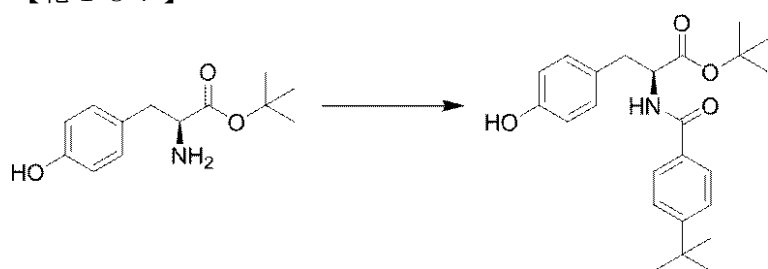
(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 *tert*-ブチル INT-9 (5.50 g, 11.23 mmol) および 5-(*tert*-ブチル)チオフェン-2-カルボン酸 (2.13 g, 11.57 mmol) の、DMF (50 mL) および DIEA (6.22 mL, 33.70 mmol) 中の攪拌溶液を、HATU (4.48 g, 11.79 mmol) で少しずつ処理した。1時間攪拌した後に、この混合物を水 (200 mL) およびイソヘキサン (20 mL) で処理し、そして10分間攪拌した。その生成物を濾過により集め、イソヘキサン (2×30 mL)、水 (2×50 mL)、次いで MeOH (20 mL) およびイソヘキサン (30 mL) で洗浄した。そのエステルを DCM (50 mL) に溶解させ、そして TFA (10 mL) で処理した。1時間後、さらなる TFA (15 mL) を添加した。さらに5時間後、この混合物を、トルエン (20 mL) で処理し、そして濃縮した。その残渣をアセトニトリル (25 mL) で洗浄し、次いで DMSO (20 mL) に溶解させ、次いで水 (100 mL) で処理し、そして1時間攪拌した。その生成物を濾過により集め、水 (4×50 mL)、次いでアセトニトリル (3×30 mL) で洗浄し、そして真空オーブン内で乾燥させて、5.30 g (75%) の (S)-2-(5-(*tert*-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸、化合物 192 をオフホワイトの固体として得た。LCMS-ESI(*m/z*) calculated for C₃₅H₄₁N₃O₄S: 599.3; no *m/z* observed, *t_R* = 11.10 min (方法10)。そのキラル純度は、98% e.e.であった(キラル方法)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.87 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.47 - 8.17 (m, 2H), 7.96 - 7.71 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.02 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.48 (m, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J* = 13.9, 4.5 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 13.9, 10.6 Hz, 1H), 1.90 - 1.58 (m, 2H), 1.58 - 1.01 (m, 17H), 1.01 - 0.69 (m, 3H)。

【0 5 0 6】

化合物 193 を、192 と類似の様式で、(R)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸 *tert*-ブチルで出発して調製した。

(4-(*tert*-ブチル)ベンゾイル)-L-チロシン *tert*-ブチル

【化 1 8 7】



【0 5 0 7】

一般手順 7 を使用して調製した。4-(*tert*-ブチル)安息香酸 (8.3 g, 46

10

20

30

40

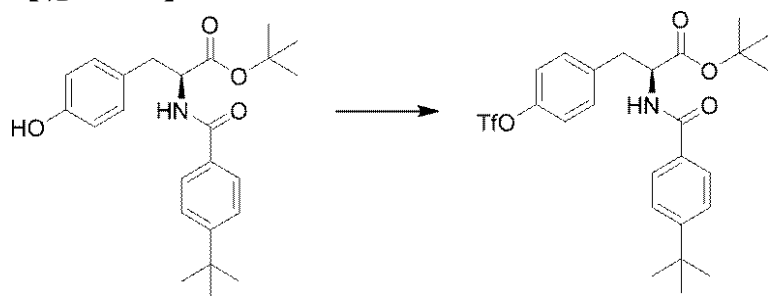
50

． 4 mmol) の DMF (100 mL) 中の溶液に、HATU (19.2 g, 50.6 mmol)、TEA (17.6 mL, 126.4 mmol) および (S)-2-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸 tert-ブチル (10.0 g, 42.1 mmol) を添加した。5 時間後、この反応混合物を EA で希釈し、飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、12.9 g (69%) の (4-(tert-ブチル)ベンゾイル)-L-チロシン tert-ブチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₄H₃₁NO₄: 397.5; no m/z observed, t_R = 3.59 min (方法1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.04 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.78 - 6.70 (m, 2H), 6.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (dt, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 3.15 (qd, J = 14.0, 5.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (s, 9H)。

10

(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)フェニルプロパン酸 tert-ブチル (INT-12)

【化188】



20

【0508】

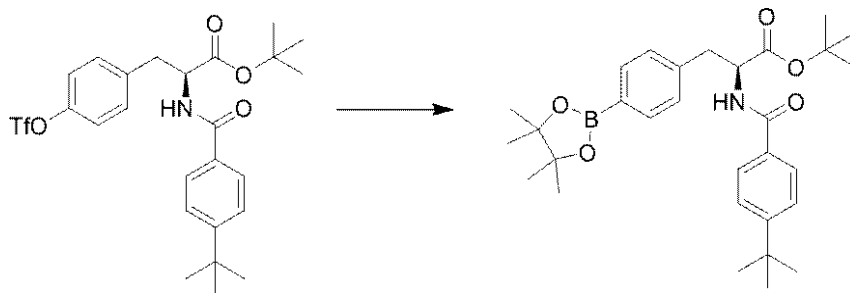
一般手順9を使用して調製した。(4-(tert-ブチル)ベンゾイル)-L-チロシン tert-ブチル (8.0 g, 17.9 mmol) の溶液に、DIEA (3.7 mL, 1.2 mmol) および N-フェニルビス(トリフルオロメタン)スルホンイミド (7.0 g, 19.7 mmol) を添加した。36 時間攪拌した後に、この反応混合物を DCM で希釈し、次いで 10% の水性クエン酸および飽和水性 NaHCO₃ で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮して 9.5 g (100%) の (S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)フェニルプロパン酸 tert-ブチル INT-12 を得、これをさらに精製せずに使用した。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₅H₃₀F₃NO₆S: 529.6; no m/z observed, t_R = 4.42 min (方法1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.94 (dt, J = 6.9, 5.9 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (s, 9H)。

30

(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸 tert-ブチル (INT-13)

40

【化 1 8 9】

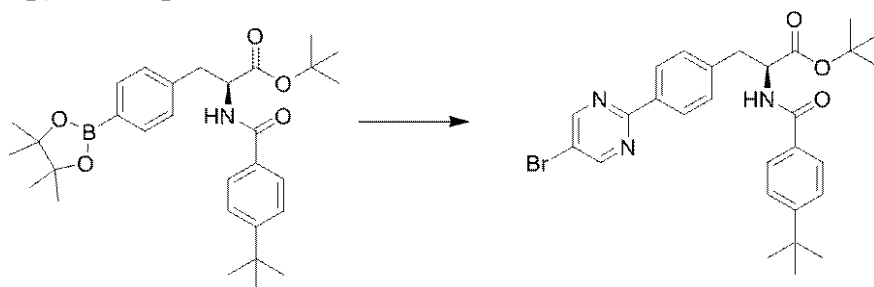


【0 5 0 9】

(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)phenyl)propanoate INT-12 (9.5 g, 2.4 mmol)、KOAc (7.0 g, 7.2 mmol)、およびビス-ピナコラトボラン (9.1 g, 3.6 mmol) の DMSO (20 mL) 中の脱気溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (0.87 g, 1 mmol) を添加した。この反応混合物を 100 °C で 12 時間、N₂ の雰囲気下で加熱した。この反応混合物を EA で希釈し、次いで飽和水性 NaHCO₃ および H₂O で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、7.2 g (60%) の (S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporolan-2-yl)phenyl)propanoate tert-butyl INT-13 を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₀H₄₂BN₅O₅: 507.5; no m/z observed, t_R = 4.53 min (方法1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.05 - 4.92 (m, 1H), 3.27 (qd, J = 13.7, 5.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.36 (m, 2H)。

(S)-3-(4-(5-bromopyrimidin-2-yl)phenyl)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)propanoate tert-butyl (INT-14)

【化 1 9 0】



【0 5 1 0】

一般手順 10 を使用して調製した。(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporolan-2-yl)phenyl)propanoate INT-13 (1.0 g, 2.0 mmol)、Na₂HCO₃ (420 mg, 3.9 mmol)、および 5-ブromo-2-ヨードピリミジン (615 mg, 2.2 mmol) の、2/2/1 の ACN/THF/H₂O 中の脱気溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (140 mg, 0.2 mmol) を添加した。この反応混合物をマイクロ波反応器中 110 °C で 1 時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、DCM に溶解させ、そして H₂O で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、630 mg (58%) の (S)-3-(4-(5-bromopyrimidin-2-yl)phenyl)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)propanoate tert-butyl INT-14 を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₈H₃₂BrN₄O₃: 538.5; no m/z observed, t_R = 4.66

min (方法1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 - 8.78 (s, 2H), 8.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 12.9, 7.1 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.10 - 4.94 (m, 1H), 3.43 - 3.20 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 9H)。

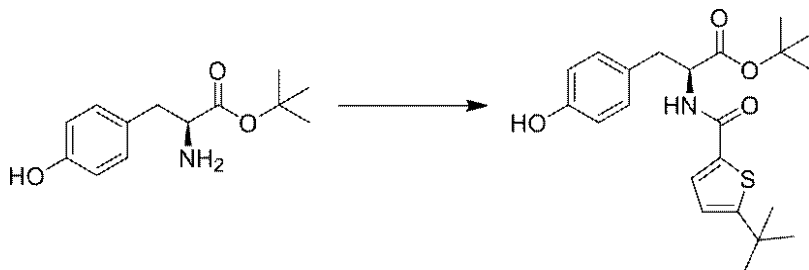
【0511】

化合物194~236を、(S)-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)プロパン酸tert-ブチルINT-14から、一般手順10および8を順番に使用して調製した。

(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボニル)-L-チロシンtert-ブチル

10

【化191】



【0512】

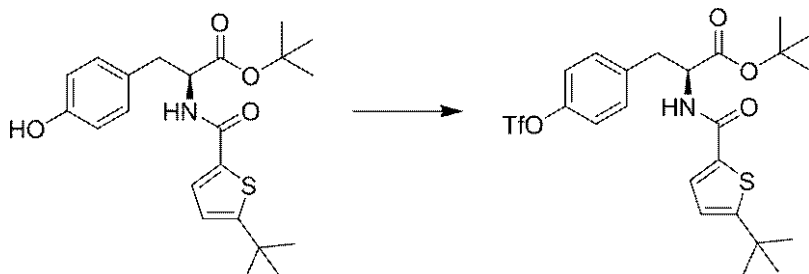
一般手順7を使用して調製した。5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボン酸(1.93 g, 10.0 mmol)のDMF(20 mL)中の溶液に、HATU(4.56 g, 12.0 mmol)およびTEA(4.18 mL, 30.0 mmol)を添加した。この混合物を室温で30分間攪拌し、そして(S)-2-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸tert-ブチル(2.37 g, 10.0 mmol)を添加した。1時間後、この反応混合物を400 mLの氷水に注ぎ、そしてその固体を濾過した。その固体をDCMおよびEAに溶解させ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(EA/ヘキサン)により精製して、3.6 g(89%)の(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボニル)-L-チロシンtert-ブチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₂H₂₉NO₄S: 403.2; found: 426.1 [M+Na]⁺, t_R = 9.07 min (方法2)。

20

30

(S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(INT-15)

【化192】



40

【0513】

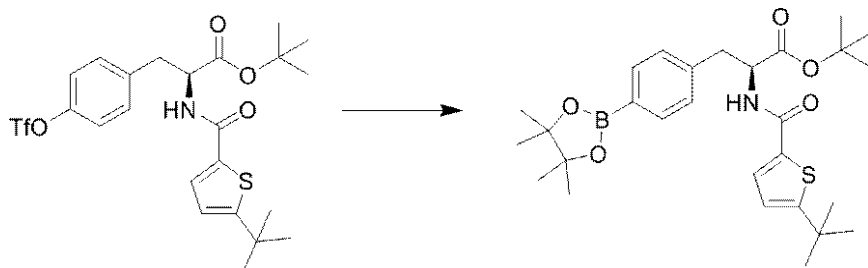
一般手順9を使用して調製した。(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボニル)-L-チロシンtert-ブチル(3.52 g, 8.72 mmol)の溶液に、DIEA(4.56 mL, 26.17 mmol)およびN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(3.27 g, 9.16 mmol)を添加した。18時間攪拌した後に、この反応混合物をDCMで希釈し、次いで飽和水性NaHCO₃で洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物をクロマトグラフィーにより精製して、4.10 g(87.6%)の(S)-2-(5-(tert-ブチル)

50

チオフエン-2-カルボキサミド)-3-(4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-15を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{23}H_{28}F_3NO_6S_2$: 535.1; no m/z observed, $t_R = 4.22$ min (方法3)。

(S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフエン-2-カルボキサミド)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(INT-16)

【化193】



10

【0514】

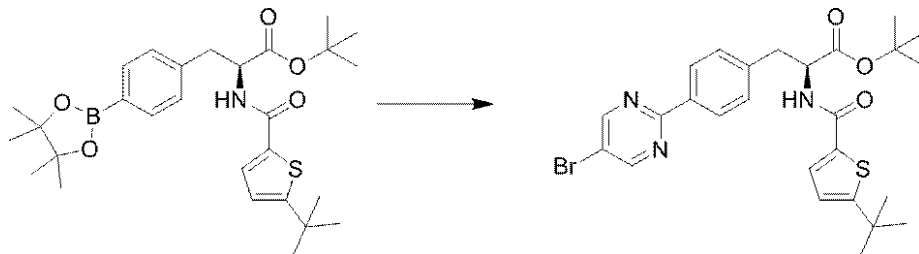
(S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフエン-2-カルボキサミド)-3-(4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-15 (3.89 g, 7.26 mmol)、KOAc (2.14 g, 21.79 mmol)、およびビス-ピナコラトボラン (2.40 g, 9.44 mmol) のDMSO (50 mL) 中の脱気溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (0.27 g, 0.36 mmol) を添加した。この反応混合物をN₂の雰囲気下で100℃で18時間加熱した。この反応混合物を600 mLの水に注ぎ、そしてその固体を濾過した。その沈殿物をEAで希釈し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(EA/ヘキサン)により精製して、3.68 g (99%) の(S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフエン-2-カルボキサミド)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-16を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{28}H_{40}BNO_5S$: 513.3; no m/z observed, $t_R = 4.51$ min (方法3)。

20

(S)-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(5-(tert-ブチル)チオフエン-2-カルボキサミド)プロパン酸tert-ブチル(INT-17)

30

【化194】



40

【0515】

一般手順10を使用して調製した。(S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフエン-2-カルボキサミド)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-16 (510 mg, 1.0 mmol) および5-ブロモ-2-ヨードピリミジン (570 mg, 2.0 mmol) の、2/2/1のACN/THF/飽和水性NaHCO₃ (10 mL) 中の脱気溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0.4 mmol) を添加した。この反応混合物をマイクロ波反応器中120℃で1時間加熱した。この反応混合物を水(100 mL)およびEA (50 mL) で希釈し、そしてセライトで濾過した。その水層をEA (3×30 mL) で抽出し、そして合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、そ

50

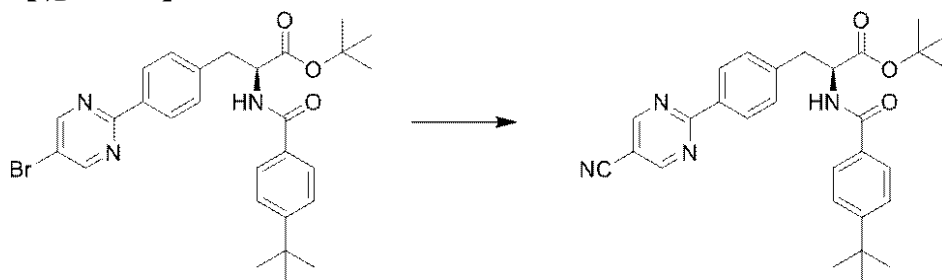
してクロマトグラフィー（E A／ヘキサン）により精製して、342 mg（63％）の（S）-3-（4-（5-ブロモピリミジン-2-イル）フェニル）-2-（5-（tert-ブチル）チオフェン-2-カルボキサミド）プロパン酸 tert-ブチル INT-17を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{26}H_{30}BrN_3O_3$: 543.1; found: 488.0 $[M-tBu+H]^+$, $t_R = 10.95$ min（方法2）。

【0516】

化合物237～247を、（S）-3-（4-（5-ブロモピリミジン-2-イル）フェニル）-2-（5-（tert-ブチル）チオフェン-2-カルボキサミド）プロパン酸 tert-ブチル INT-17から、一般手順10および8を順番に使用して調製した。

（S）-2-（4-（tert-ブチル）ベンズアミド）-3-（4-（5-シアノピリミジン-2-イル）フェニル）-プロパン酸 tert-ブチル（INT-18）

【化195】

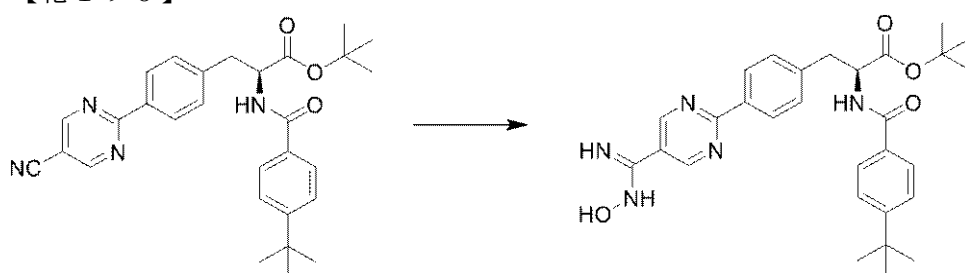


【0517】

一般手順1を使用して調製した。（S）-3-（4-（5-ブロモピリミジン-2-イル）フェニル）-2-（4-（tert-ブチル）ベンズアミド）プロパノエート INT-14（100 mg, 0.190 mmol）、および $Zn(CN)_2$ （44 mg, 0.370 mmol）の、NMP（5 mL）中の脱気溶液に、 $Pd(Ph_3)_4$ （2 mg, 0.002 mmol）を添加した。この混合物をマイクロ波反応器中80℃で45分間加熱し、次いでDCMと H_2O との間で分配した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、そしてクロマトグラフィー（E A／ヘキサン）により精製して、75 mg（84％）の（S）-2-（4-（tert-ブチル）ベンズアミド）-3-（4-（5-シアノピリミジン-2-イル）フェニル）プロパン酸 tert-ブチル INT-18を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{29}H_{32}N_4O_3$: 484.60; no m/z observed, $t_R = 4.17$ min（方法1）。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 2H), 8.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 13.1, 8.0$ Hz, 2H), 1.37 (d, $J = 34.5$ Hz, 9H), 1.26 (d, $J = 21.0$ Hz, 9H)。

（S）-2-（4-（tert-ブチル）ベンズアミド）-3-（4-（5-（N-ヒドロキシカルバミミドイル）-ピリミジン-2-イル）フェニル）プロパン酸 tert-ブチル

【化196】



【0518】

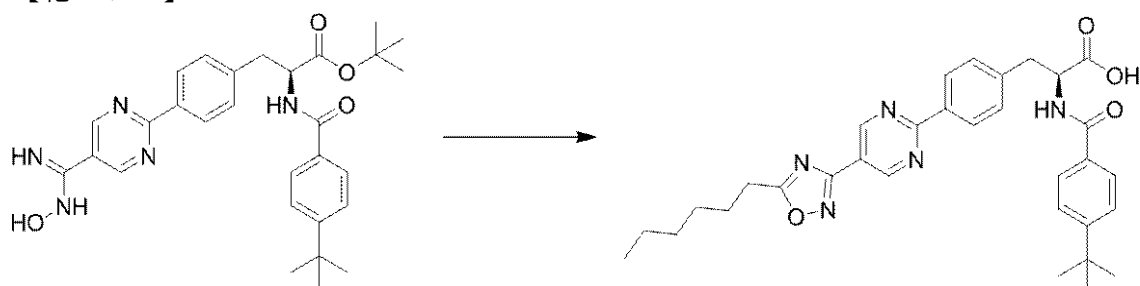
一般手順2を使用して調製した。（S）-2-（4-（tert-ブチル）ベンズアミ

ド) - 3 - (4 - (5 - シアノピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパノエート INT - 18 (35 mg, 0.07 mmol)、ヒドロキシルアミン (25 μ L, 0.36 mmol, H₂O 中 50% 溶液)、および NEt₃ (11 μ L, 0.08 mmol) の EtOH (5 mL) 中の溶液を 80 °C で 1.5 時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、DCM に溶解させ、そして H₂O で洗浄して、22 mg の (S) - 2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (N - ヒドロキシカルバミドイル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 tert - ブチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₉H₃₅N₅O₄: 517.6; found 462.2 [M - ^tBu + H]⁺, t_R = 3.72 min (方法1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (s, 2H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 7.1, 4.7 Hz, 1H), 5.00 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (d, J = 22.0 Hz, 9H)。

10

(S) - 2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (5 - ヘキシル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 tert - ブチル (化合物 248)

【化 197】



20

【0519】

一般手順 5 を使用して調製した。ヘプタン酸 (7 mg, 0.05 mmol)、HOBT (12 mg, 0.09 mmol) および EDC (13 mg, 0.09 mmol) の溶液を 80 °C で 2 時間加熱した。この反応混合物を EtOAc で希釈し、そして NaHCO₃ で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。得られた混合物を EtOH (2 mL) に溶解させ、そしてマイクロ波反応器中 80 °C で 45 分間加熱した。この混合物を濃縮し、そして分取 HPLC により精製して、1.5 mg の (S) - 2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (5 - ヘキシル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 tert - ブチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₆H₄₅N₅O₄: 611.8; no m/z observed, t_R = 5.5 min (方法1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 2H), 8.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 3.37 (ddd, J = 18.9, 13.8, 5.5 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92 (dt, J = 15.3, 7.5 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.44 - 1.28 (m, 15H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

30

40

【0520】

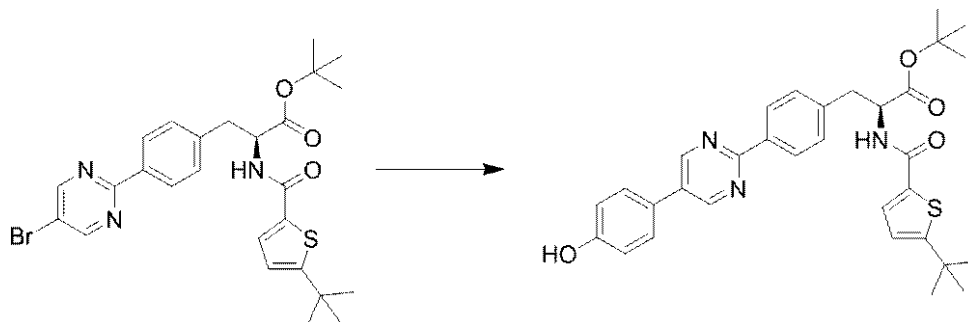
(S) - 2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (5 - ヘキシル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパノエートを、一般手順 8 を使用して脱保護して、1.4 mg (全体で 6%) の (S) - 2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (5 - ヘキシル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 化合物 248 を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₂H₃₇N₅O₄: 555.68; no m/z observed, t_R = 11.03 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

50

9.41 (s, 2H), 8.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 15.1, 8.4$ Hz, 4H), 6.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.21 - 4.95 (m, 1H), 3.43 (ddd, $J = 20.0, 14.0, 5.6$ Hz, 2H), 3.05 - 2.90 (m, 2H), 1.98 - 1.76 (m, 2H), 1.55 - 1.22 (m, 15H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

(S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-hydroxyphenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid tert-butyl ester

【化198】



10

【0521】

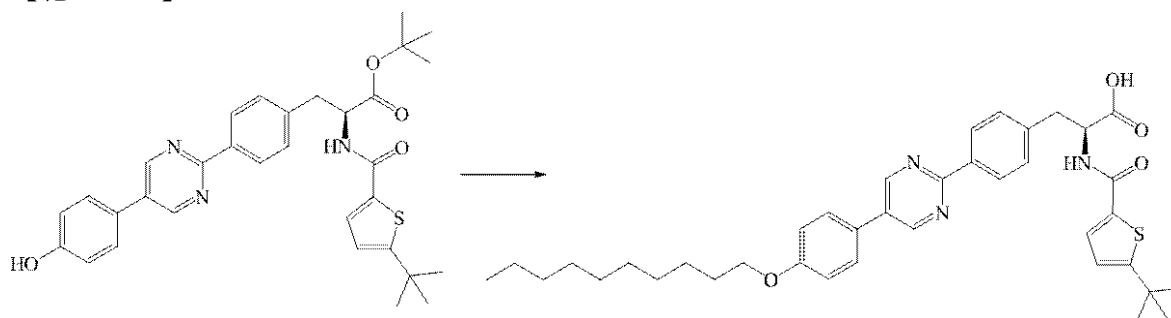
一般手順10を使用して調製した。(S)-3-(4-(5-bromopyrimidin-2-yl)phenyl)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)propanoic acid tert-butyl ester INT-17 (180 mg, 0.3 mmol)、炭酸ナトリウム (70 mg, 0.7 mmol) および4-ヒドロキシフェニルboronic acid (55 mg, 0.4 mmol) の、5 mL の2/2/1のACN/THF/H₂O中の脱気溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0.03 mmol) を添加した。この反応混合物をマイクロ波反応器中110℃で45分間加熱した。この混合物をセライトで濾過し、濃縮し、次いでDCMに溶解させ、そしてH₂Oで洗浄した。その有機層を濃縮し、そしてprep HPLCにより精製して、131 mg (78%) の(S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-hydroxyphenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid tert-butyl esterを得た。LCMS-ESI (m/z) calculated for C₃₂H₃₅N₃O₄S: 557.7; no m/z observed, t_R = 4.08 min (方法1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 2H), 8.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 12.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.28 (qd, $J = 13.8, 5.6$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.39 (s, 9H)。

20

30

(S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-(desilyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid (compound 249)

【化199】



40

【0522】

一般手順12を使用して調製した。(S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-(octyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid

50

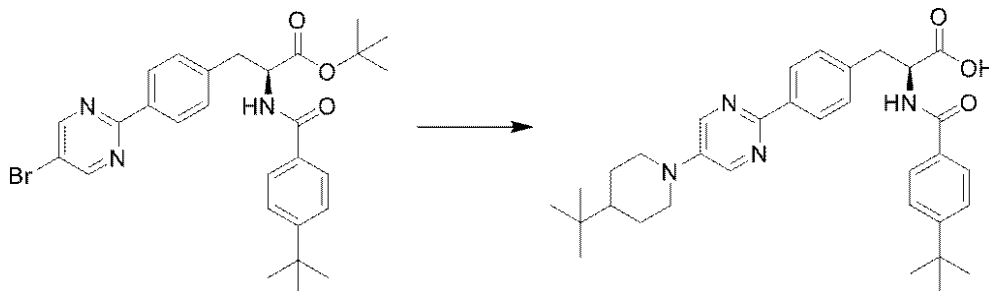
ン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヒドロキシフェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(20mg, 0.04mmol)のDMF(0.5mL)中の溶液に、1-ブロモデカン(8μL, 0.05mmol)およびK₂CO₃(8mg, 0.05mmol)を添加した。この反応混合物を40℃で18時間加熱し、次いでDCMで希釈し、そしてH₂Oで洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製物質を、一般手順8を使用して脱保護し、次いで分取HPLCにより精製して、3.9mg(17%)の(S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(デシロキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 化合物249を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₈H₄₇N₃O₄S: 641.9; no m/z observed, t_R= 13.49 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 2H), 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 2H), 1.47 (dd, J = 15.0, 7.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (s, 12H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0523】

化合物250~252を、(S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチルから、一般手順12、その後、一般手順8を使用して調製した。

(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(tert-ブチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸(化合物253)

【化200】



【0524】

一般手順11を使用して調製した。INT-14(50mg, 0.09mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(18mg, 0.19mmol)および4-tert-ブチルピペリジンHCl(23mg, 0.11mmol)のジオキサン(2.5mL)中の脱気溶液に、Pd₂(dba)₃(9mg, 0.01mmol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル(6mg, 0.015mmol)を添加した。この反応混合物をマイクロ波反応器中120℃で45分間加熱した。この混合物をEAで希釈し、そしてNaHCO₃で洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、そして分取HPLCにより精製した。この単離した中間体を、一般手順8を使用して脱保護して、2.9mg(6%)の(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(tert-ブチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 化合物253を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₃H₄₂N₄O₃: 542.7; found 543.3 [M+H]⁺, t_R = 10.79 min (純度)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 2H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 4H), 6.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3

.89 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.24 (dd, $J = 24.7, 12.8$ Hz, 1H), 0.92 (s, 9H)。

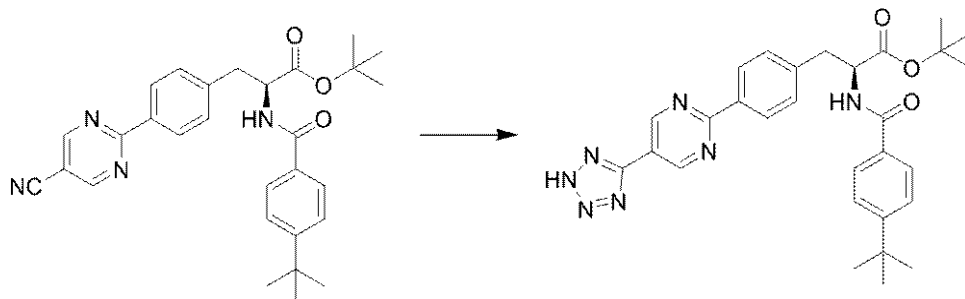
【0525】

化合物254を、INT-14から、一般手順11、次いで一般手順8を使用して調製した。

(S)-3-(4-(5-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(tert-ブチル)-ベンズアミド)プロパン酸tert-ブチル

【化201】

10



【0526】

(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-シアノピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル INT-18 (34 mg, 0.07 mmol) のDMF (2 mL) 中の溶液に、 NH_4Cl (7.5 mg, 1.4 mmol) および NaN_3 (7 mg, 0.1 mmol) を添加した。この反応混合物を100°Cで3時間加熱し、次いでEAで希釈し、そして NaHCO_3 で洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、そして分取HPLCにより精製して、4.6 mg (12%) の(S)-3-(4-(5-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)プロパン酸tert-ブチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_3$: 527.6; no m/z observed, $t_R = 3.83$ min (方法1)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (s, 2H), 8.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 21.0, 13.6, 6.7$ Hz, 2H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 9H), 1.33 (s, 9H)。

20

30

【0527】

化合物255を、(S)-3-(4-(5-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)プロパン酸tert-ブチルから、一般手順12、次いで一般手順8を使用して調製した。

【0528】

化合物256を、INT-14および5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-1-オンから、一般手順10、12および8を使用して調製した。

40

【0529】

化合物257を、INT-14および6-ヒドロキシピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルから、一般手順10、12および8を使用して調製した。

【0530】

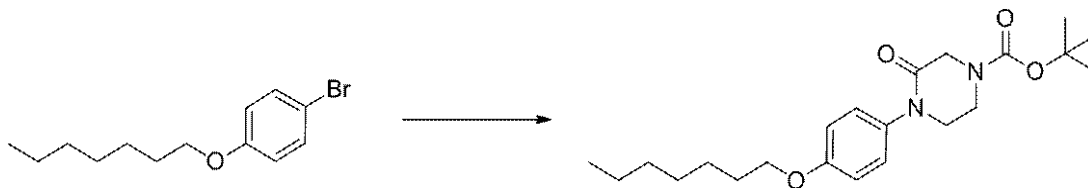
化合物258を、INT-13および5-(ベンジルオキシ)-2-クロロピリミジンから、一般手順10、その後、一般手順8を使用して調製した。

【0531】

化合物259および260を、INT-14および適切なボロン酸から、一般手順10、次いで8を使用して調製した。

50

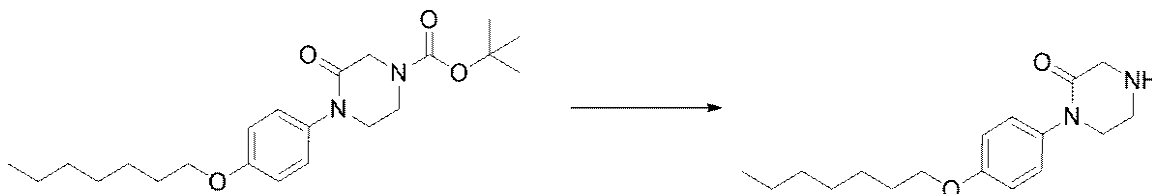
4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化202】



【0532】

1-ブロモ-4-(ヘプチルオキシ)ベンゼン(447mg, 1.65mmol)のジオキサン(5mL)中の攪拌溶液に、3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(330mg, 1.65mmol)、ヨウ化銅I(31.4mg, 0.17mmol)、(1R, 2R)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン(234mg, 1.65mmol)および炭酸カリウム(456mg, 3.30mmol)を添加した。この反応混合物を120℃で16時間加熱した。この反応混合物をセライトのプラグに通し、EA(50mL)で溶出した。その有機物を塩化アンモニウム(25mL)、水(25mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、そして濃縮して、602mg(89%)の4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₂H₃₄N₂O₄: 390.5; found 319.0 [M+H]⁺, t_R = 2.90 min. (方法4)

1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピペラジン-2-オン
【化203】



【0533】

4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(540mg, 1.38mmol)に、ジオキサン中4MのHCl(2.07mL, 8.30mmol)を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。その沈殿物を濾過し、ヘキサン(5mL)で洗浄し、そして乾燥させた。その粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(79/20/1のDCM/MeOH/NH₄)により精製して、325mg(80%)の1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピペラジン-2-オンを無色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₁₇H₂₆N₂O₂: 290.4; found 291.0 [M+H]⁺, t_R = 1.49 min. (方法4)。

【0534】

化合物261を、INT-12および1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピペラジン-2-オンから、一般手順11および8を使用して調製した。

【0535】

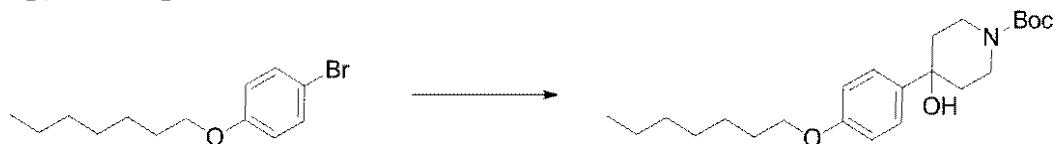
化合物262を、同じ様式で、INT-12および1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)イミダゾリジン-2-オンから、一般手順11および8を使用して調製した。

【0536】

化合物263を、(S)-2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸メチル塩酸塩、4-(tert-ブチル)安息香酸および1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピペラジン-4-オンを使用して、一般手順7、14、15、次いで4を使用して調製した。

4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 2 0 4】

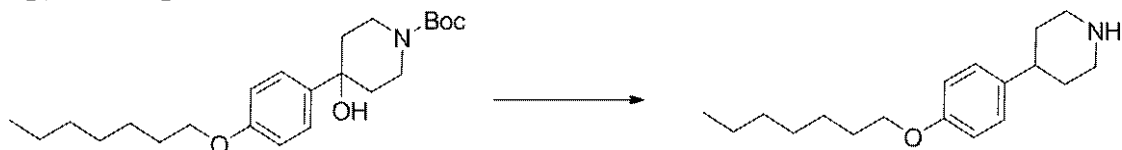


【0 5 3 7】

1-ブロモ-4-(ヘプチルオキシ)ベンゼン(668mg, 2.46mmol)のTHF(5mL)中の攪拌溶液に、 -78°C でブチリチウム(985 μL , 2.46mmol)を添加した。30分後、4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(491mg, 2.46mmol)のTHF(2mL)中の溶液を添加した。10分後、その冷却浴を外し、そしてこの反応混合物を16時間攪拌した。この反応混合物を NH_4Cl (50mL)に注ぎ、そして Et_2O ($3 \times 20\text{mL}$)で抽出した。合わせた有機物を水(20mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、そしてエバポレートした。その粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(イソヘキサン中5%~70%のAcMe)により精製して、0.4g(33%)の4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_4$: 391.5; found 414.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R = 2.24\text{ min.}$ (方法4)。

4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピペリジン(INT-19)

【化 2 0 5】



【0 5 3 8】

4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(388mg, 0.99mmol)およびトリエチルシラン(791 μL , 4.95mmol)の、DCM(2mL)中の -30°C に冷却した攪拌溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(379 μL , 4.95mmol)を滴下の様式でゆっくりと添加した。この反応混合物をゆっくりと温め、そして攪拌を16時間続けた。この反応混合物を水/NaOH(50mL/5mL, 2M)に注ぎ、そしてDCM($3 \times 20\text{mL}$)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(50mL)および NaHCO_3 (20mL)で順番に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、そしてエバポレートして、166mg(58%)の4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピペリジンINT-19を白色の蠟状固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}$: 275.4; found 276.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2.88\text{ min.}$ (方法11)。

【0 5 3 9】

化合物264を、INT-12およびINT-19を使用して、一般手順11、次いで8を使用して調製した。

【0 5 4 0】

化合物265を、264と類似の様式で、INT-12および3-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピロリジンを使用して、一般手順11、次いで8を使用して調製した。

【0 5 4 1】

化合物266を、INT-12および1-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジンを使用して、一般手順11、次いで8を使用して調製した。

【0 5 4 2】

化合物267を、INT-12、4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルおよび1-ブロモヘプタンを使用して、一般手順12、8、11、次いで8を使用して調製した。

【0 5 4 3】

化合物268を、INT-12、1, 4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチ

ルおよび 1-ブロモ-4-(ヘプチルオキシ)ベンゼンを使用して、一般手順 11、8、11、次いで 8 を使用して調製した。

【0544】

化合物 269 を、5-ブロモ-2-ヨードピリジン、INT-13 および (4-(ヘプチルオキシ)フェニル) ボロン酸を使用して、一般手順 10、10、および 8 を順番に使用して調製した。

【0545】

化合物 270 を、5-ブロモ-2-ヨードピリジン、(4-(ヘプチルオキシ)フェニル) ボロン酸および INT-13 を使用して、一般手順 10、10、および 8 を順番に使用して調製した。

10

【0546】

化合物 271 を、5-ブロモ-2-ヨードピリミジン、(4-(ヘプチルオキシ)フェニル) ボロン酸および INT-13 を使用して、一般手順 10、10、および 8 を順番に使用して調製した。

【0547】

化合物 272 を、2-ブロモ-5-ヨードピラジン、(4-(ヘプチルオキシ)フェニル) ボロン酸および INT-13 を使用して、一般手順 10、10、および 8 を順番に使用して調製した。

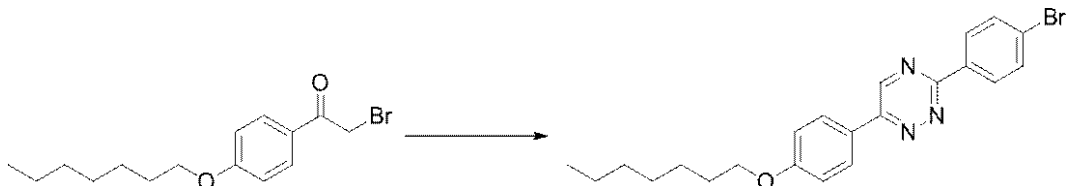
【0548】

化合物 273 を、3-クロロ-6-ヨードピリダジン、(4-(ヘプチルオキシ)フェニル) ボロン酸および INT-13 を使用して、一般手順 10、10、および 8 を順番に使用して調製した。

20

3-(4-ブロモフェニル)-6-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1,2,4-トリアジン (INT-20)

【化206】



30

【0549】

4-ブロモベンゾヒドラジド (1.85 g, 8.62 mmol) のエタノール (10 mL) 中の攪拌溶液に、酢酸 (1 mL) を添加した。この反応混合物を 60 °C で 30 分間攪拌し、次いで 2-ブロモ-1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)エタノン (1.35 g, 4.31 mmol) INT-4 および酢酸ナトリウム (0.389 g, 4.74 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 30 分間加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして生じた沈殿物を濾過し、そしてたイソヘキサン (20 mL) で洗浄し、次いで乾燥させた。その固体を NMP に溶解させ、そして 120 °C で 16 時間加熱した。その粗製物質を室温まで冷却し、Et₂O (4 mL) で希釈し、濾過し、エタノール (3 × 2 mL) で摩砕し、濾過し、そして乾燥させて、241 mg (13%) の 3-(4-ブロモフェニル)-6-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1,2,4-トリアジン INT-20 を橙色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₂H₂₄BrN₃O: 425.1; found 426.3 [M+H]⁺, t_R = 3.40 min (方法8)。

40

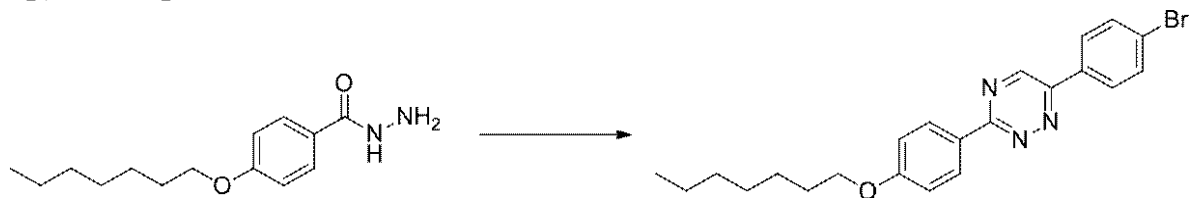
【0550】

化合物 274 を、79 と類似の様式で、3-(4-ブロモフェニル)-6-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1,2,4-トリアジン INT-20 を 2-(4-ブロモフェニル)-4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)チアゾールの代わりに使用して調製した。

6-(4-ブロモフェニル)-3-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1,2,4-トリアジン (INT-21)

50

【化 2 0 7】



【0 5 5 1】

4-(ヘプチルオキシ)ベンゾヒドラジド(400mg, 1.60mmol)のエタノール(15mL)中の攪拌溶液に、酢酸(1mL)を添加した。この反応混合物を60℃で30分間攪拌し、次いで2-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)エタノン(222mg, 0.80mmol)および酢酸ナトリウム(72.1mg, 0.88mmol)を添加し、そしてこの溶液を2時間加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして生じた結晶を濾過し、イソヘキサン(20mL)で洗浄し、次いで乾燥させて、108mg(31%)の6-(4-ブロモフェニル)-3-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1,2,4-トリアジンINT-21を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₂H₂₄BrN₃O: 425.1; found 426.1 [M+H]⁺, t_R = 3.38 min (方法8)。

【0 5 5 2】

化合物275を、274と類似の様式で、6-(4-ブロモフェニル)-3-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1,2,4-トリアジンINT-21を3-(4-ブロモフェニル)-6-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1,2,4-トリアジンの代わりに使用して調製した。

【0 5 5 3】

化合物276を、274を使用して、一般手順7および8を使用して調製した。

【0 5 5 4】

化合物277および278を、INT-16および5-ブロモ-2-ヨードピリジンを使用して、一般手順10、10、および8を順番に使用して調製した。

【0 5 5 5】

化合物279および280を、INT-16および3-クロロ-6-ヨードピリダジンを使用して、一般手順10、10、および8を順番に使用して調製した。

【0 5 5 6】

化合物281および282を、INT-16および2-ブロモ-5-ヨードピラジンを使用して、一般手順10、10、および8を順番に使用して調製した。

【0 5 5 7】

化合物283を、化合物279およびグリシンtert-ブチルから、一般手順7および8を順番に使用して調製した。

【0 5 5 8】

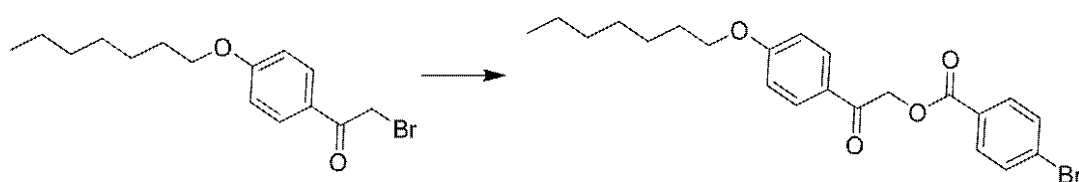
化合物284を、化合物281およびグリシンtert-ブチルから、一般手順7および8を順番に使用して調製した。

【0 5 5 9】

化合物285を、化合物277およびグリシンtert-ブチルから、一般手順7および8を順番に使用して調製した。

4-ブロモ安息香酸2-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-2-オキソエチル

【化 2 0 8】



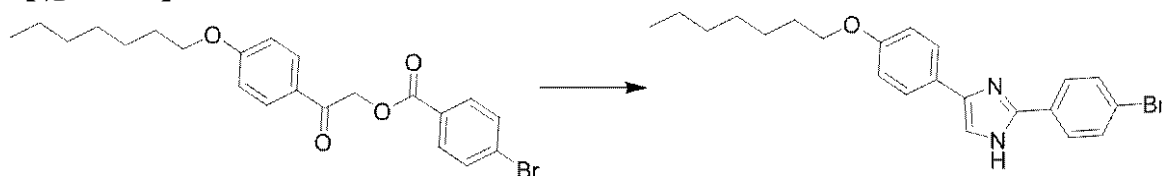
【0 5 6 0】

2-ブロモ-1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)エタノンINT-4(1.3g

、4.2 mmol) および 4-ブロモ安息香酸 (0.70 g, 3.5 mmol) の ACN (30 mL) 中の溶液に、TEA (0.72 mL, 5.2 mmol) を添加した。一晩攪拌した後に、この混合物を aq. クエン酸および EA に注ぎ、次いで 10 分間攪拌し、その後、その固体を濾過により集めた。そのケーキを水およびイソヘキサンで洗浄し、次いで乾燥させて、905 mg (57%) の 4-ブロモ安息香酸 2-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-2-オキソエチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{22}H_{25}BrO_4$: 432.1; found 433.2 $[M+H]^+$, t_R = 3.24 min (方法8)。

2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール

【化209】

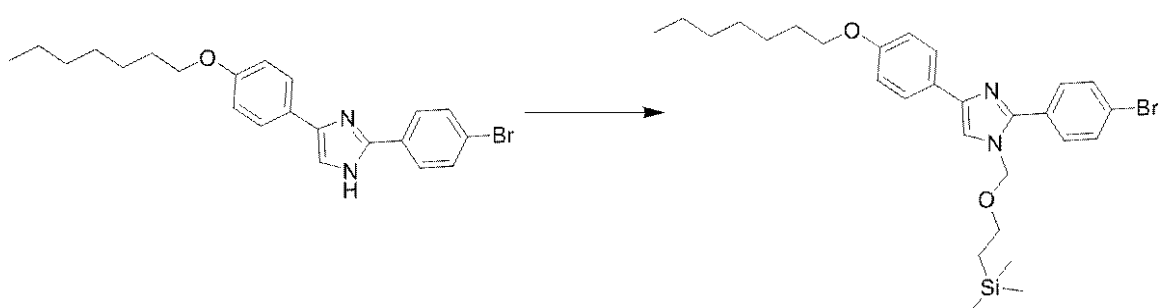


【0561】

4-ブロモ安息香酸 2-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-2-オキソエチル (905 mg, 2.09 mmol) のトルエン (6 mL) 中の溶液に、 CH_3COONH_4 (1600 mg, 20.9 mmol) を添加した。115℃で一晩加熱した後に、この反応混合物を aq. $NaHCO_3$ で希釈し、そして DCM で抽出した。その有機層を合わせ、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。その粗製反応混合物をクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、370 mg (33%) の 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾールを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{22}H_{25}BrN_2O$: 412.1; found 413.2 $[M+H]^+$, t_R = 2.33 min (方法8)。

2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール

【化210】



【0562】

2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール (370 g, 900 mmol) の DMF (4 mL) 中の溶液に、NaH (40 g, 980 mmol) を添加した。2 時間後、THF (2 mL) 中の 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (160 g, 990 mmol) を滴下により添加し、そして反応混合物を一晩攪拌した。この反応混合物を EA で希釈し、そして aq. $NaHCO_3$ で洗浄した。その有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。その粗製生成物をクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、32 mg (65%) の 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾールを黄褐色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{28}H_{39}BrN_2O_2Si$: 542.2; found 543.3 $[M+H]^+$, t_R = 3.35 min (方法8)。

(S)-2-((tert-butylcarbamoyl)amino)-3-(4-(4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール

10

20

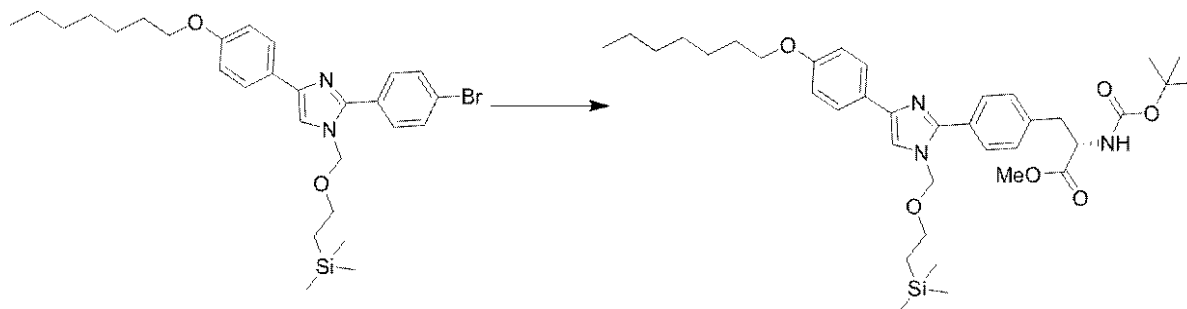
30

40

50

－1H－イミダゾール－2－イル）フェニル）プロパン酸メチル

【化211】



10

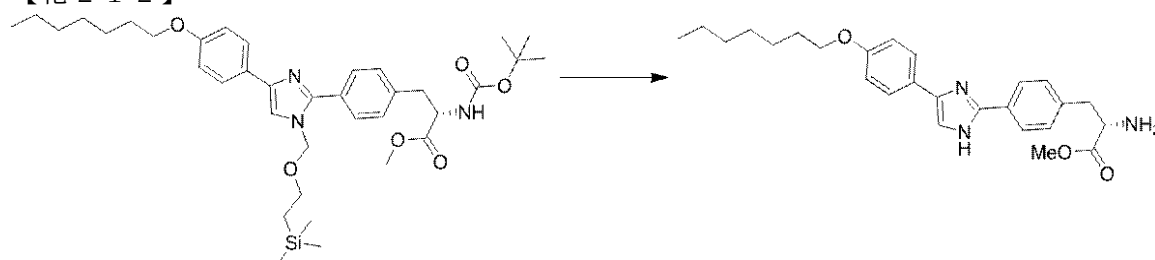
【0563】

亜鉛（68 mg, 1.03 mmol）のDMF（2 mL）中の攪拌懸濁物を、 I_2 （12 mg, 0.05 mmol）で処理した。その色が消失した後に、（（R）－2－（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）－3－ヨードプロパン酸メチル（110 mg, 0.34 mmol）およびさらなる I_2 （12 mg, 0.05 mmol）を添加した。30分後、この混合物を脱気し、次いで2－（4－ブロモフェニル）－5－（4－（ヘプチルオキシ）フェニル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－イミダゾール（170 mg, 0.31 mmol）、ジシクロヘキシル（2', 6'-ジメトキシ－[1, 1'-ビフェニル]－2-イル）ホスフィン（7 mg, 0.02 mmol）および $Pd_2(dba)_3$ （8 mg, 7.8 μ mol）を添加した。さらに脱気した後に、DMF（2 mL）を添加し、そしてこの反応混合物を50℃で一晩加熱した。この反応混合物をカラムクロマトグラフィー（EA／ヘキサン）により精製して、55 mg（25%）の（S）－2－（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）－3－（4－（4－（4－（ヘプチルオキシ）フェニル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－イミダゾール－2－イル）フェニル）プロパン酸メチルを無色油状物として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{37}H_{55}N_3O_6Si$: 665.9; found 666.4 $[M+H]^+$, t_R = 3.10 min（方法8）。

20

（S）－2－アミノ－3－（4－（4－（4－（ヘプチルオキシ）フェニル）－1H－イミダゾール－2－イル）フェニル）－プロパン酸メチル

【化212】



30

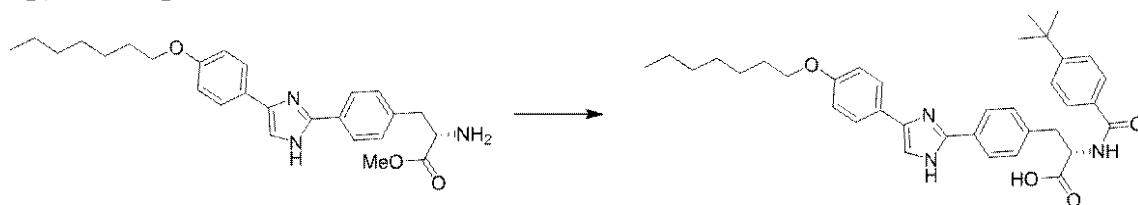
【0564】

（S）－2－アミノ－3－（4－（4－（4－（ヘプチルオキシ）フェニル）－1H－イミダゾール－2－イル）フェニル）プロパン酸メチルを、（S）－2－（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）－3－（4－（4－（4－（ヘプチルオキシ）フェニル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－イミダゾール－2－イル）フェニル）プロパン酸メチルから、一般手順8を使用して調製した。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{26}H_{33}N_3O_3$: 435.6; found 436.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.43 min（方法8）。

40

（S）－2－（4－（tert-ブチル）ベンズアミド）－3－（4－（4－（4－（ヘプチルオキシ）フェニル）－1H－イミダゾール－2－イル）フェニル）プロパン酸塩（化合物286）

【化 2 1 3】



【0 5 6 5】

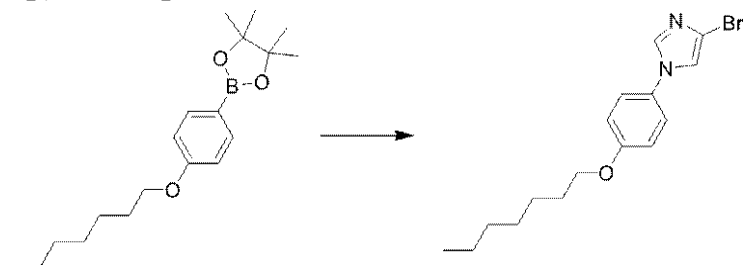
4-(tert-ブチル)安息香酸(25mg, 0.14mmol)、(S)-2-アミノ-3-(4-(4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸メチル(55mg, 0.13mmol)、およびTEA(53μl, 0.38mmol)のDMF(1mL)中の溶液に、HATU(53mg, 0.14mmol)を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、DCMで希釈し、そしてaq. NaHCO₃で洗浄した。その有機層を乾燥させ、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(EA/ヘキサン)により精製して、14mg(17%)の(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸メチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₇H₄₅N₃O₄: 595.8; found 596.4 [M+H]⁺, t_R = 2.33 min.(方法8)。

【0 5 6 6】

この単離したエステル中間体を、一般手順4を使用して脱保護して、14mg(17.5%)の(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(4-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸塩酸塩 化合物286を明黄褐色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₆H₄₃N₃O₄: 581.8; found 582.4 [M+H]⁺, t_R = 6.56 min(方法9)。

4-ブロモ-1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール

【化 2 1 4】

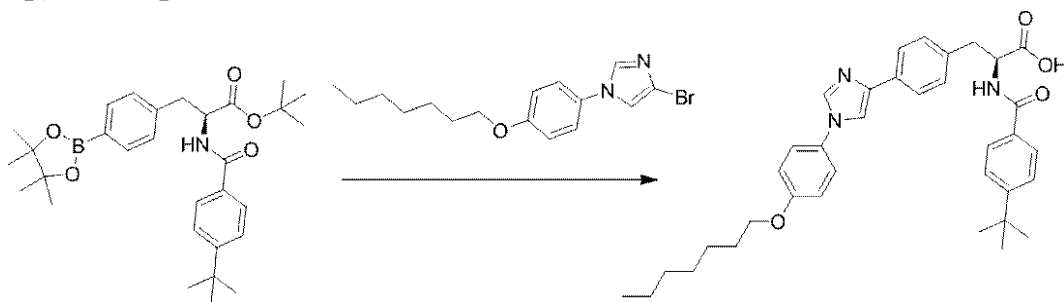


【0 5 6 7】

バイアルに、(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ボロン酸(1.00g, 4.24mmol)、4-ブロモ-1H-イミダゾール(0.31g, 2.1mmol)、Cu-(TMEDA)₂(OH)₂Cl₂(0.10g, 0.21mmol)およびDCM(12mL)を入れた。室温で42時間攪拌した後に、この混合物をクロマトグラフィー(EA/ヘキサン)により精製して、80mgの不純生成物を得た。クロマトグラフィー(CAN/DCM)によりさらに精製して、42mg(6%)の4-ブロモ-1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾールを無色油状物として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₁₆H₂₁BrN₂O: 336.1; found 337.1 [M+H]⁺, t_R = 2.71 min(方法8)。

(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸(化合物287)

【化 2 1 5】



【0 5 6 8】

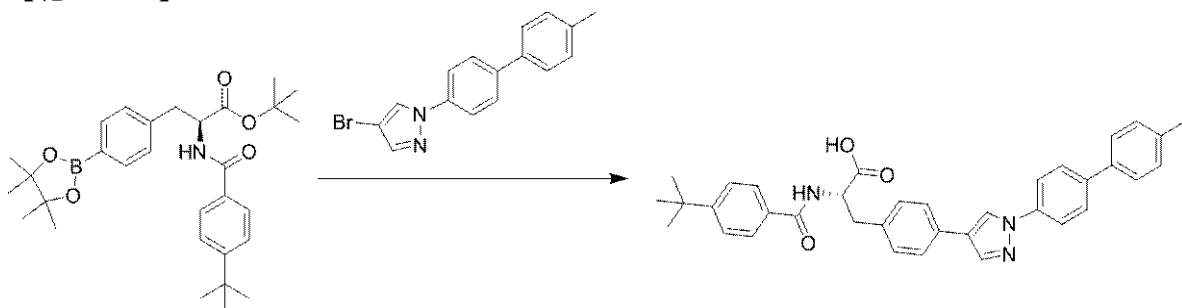
一般手順 10 を使用して調製した。2 / 2 / 1 の THF / CAN / H₂O (3 mL) 中の INT-13 (96 mg, 0.19 mmol) および 4-ブロモ-1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール (64 mg, 0.19 mmol) を含むバイアルに、Na₂CO₃ (40 mg, 0.38 mmol) を添加した。この反応混合物を脱気し、そして Pd(dppf)Cl₂ (14 mg, 0.02 mmol) を添加した。マイクロ波反応器中 120 °C で 30 分間加熱した後に、この混合物を EA で希釈し、aq. NaHCO₃ で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。クロマトグラフィー (EA / ヘキサン) により精製して、14 mg (12%) の中間体である (S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸 tert-ブチルを白色固体として得た。

【0 5 6 9】

この中間体を、一般手順 8 に従って脱保護して、9 mg (8%) の (S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(1-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸、化合物 287 を白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₆H₄₃N₃O₄: 581.3; found 582.2 [M+H]⁺, t_R = 8.33 min (方法9)。

(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(1-(4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸 (化合物 288)

【化 2 1 6】



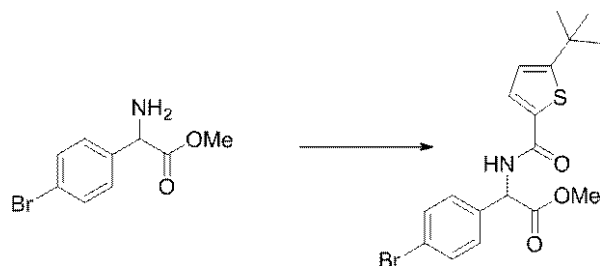
【0 5 7 0】

一般手順 10 を使用して調製した。2 / 1 の ACN / H₂O (3 mL) 中の INT-13 (100 mg, 0.20 mmol) および 4-ブロモ-1-(4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-ピラゾール (63 mg, 0.201 mmol) を含むバイアルに、sat aq. NaHCO₃ (670 μL, 0.60 mmol) を添加した。この反応混合物を脱気し、そして Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol) を添加した。マイクロ波反応器中 120 °C で 60 分間加熱した後に、この混合物を DCM で希釈し、aq. NaHCO₃ で洗浄し、相分離カートリッジに通し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (EA / ヘキサン) により精製して、58 mg (47%) の中間体である (S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(1-(4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸 (化合物 288)

ル) フェニル) プロパン酸 *tert*-ブチルを白色固体として得た。LCMS-ESI (m/z) calculated for $C_{40}H_{43}N_3O_3$: 613.8; found 614.0 $[M+H]^+$, $t_R = 3.02$ min (方法8)。この中間体を4MのHCl/ジオキサン中で132時間攪拌し、そして濾過した。得られた固体をヘキサンで洗浄して、13mgの固体生成物を得た。その濾液を強陰イオン交換(SAX)カラムに装填し、MeOHで洗浄し、そしてMeOH中5%のAcOHで溶出した。溶出液体を摩砕固体と合わせ、そして減圧中で濃縮して、18mg(32%)の(S)-2-(4-(*tert*-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(1-(4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸288を白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{36}H_{35}N_3O_3$: 557.3; found 558.0 $[M+H]^+$, $t_R = 9.37$ min (方法9)。

2-(4-ブロモフェニル)-2-(5-(*tert*-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)酢酸メチル

【化217】

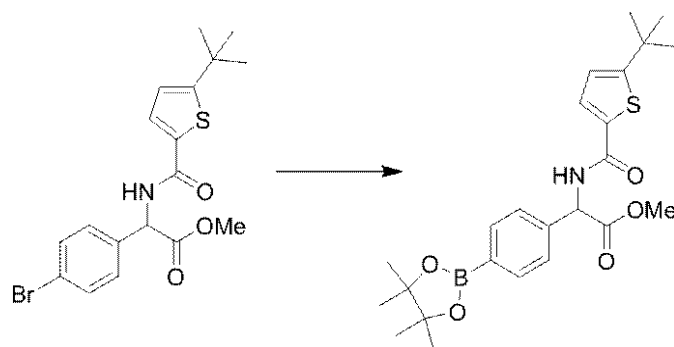


【0571】

一般手順7を使用して調製した。2-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)酢酸メチル、HCl(730mg, 2.6mmol)、5-(*tert*-ブチル)チオフェン-2-カルボン酸(480mg, 2.6mmol)およびTEA(1090μl, 7.8mmol)のDMF(10mL)中の溶液に、HATU(1090mg, 2.9mmol)を添加した。一晩攪拌した後に、この反応混合物をEA(100mL)で希釈し、そして1MのHCl(100mL)およびブラインで洗浄した。その有機層をMg₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(EA/ヘキサン)により精製して、900mg(76%)の2-(4-ブロモフェニル)-2-(5-(*tert*-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)酢酸メチルを白色粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{18}H_{20}BrNO_3S$: 410.3; found 412.0 $[M+2]^+$, $t_R = 2.71$ min (方法8)。

2-(5-(*tert*-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)酢酸メチル

【化218】



【0572】

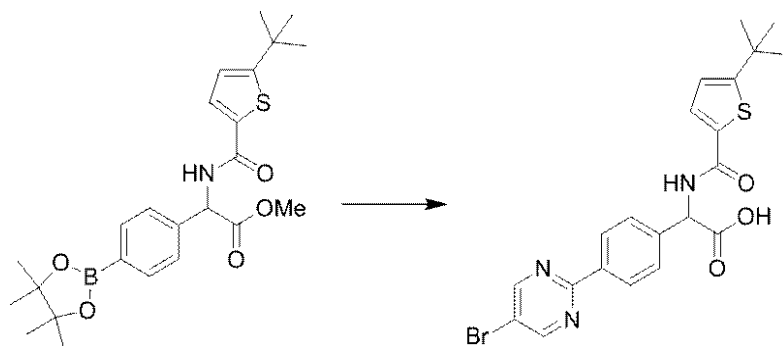
一般手順10を使用して調製した。2-(4-ブロモフェニル)-2-(5-(*tert*-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)プロパノエート(900mg, 2.2mmol)、KOAc(650mg, 6.6mmol)および4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(670

mg, 2.6 mmol) の DMSO (10 mL) 中の溶液を 40 °C で脱気した。PdCl₂dppf (80 mg, 0.11 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 100 °C で 3 時間加熱した。この反応混合物をクロマトグラフィー (1 % の TEA を含む EA / ヘキサン) により精製して、491 mg (41 %) の 2- (5- (tert-ブチル) チオフェン-2-カルボキサミド) -2- (4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) 酢酸メチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₄H₃₂BN₂O₅S: 457.4; found 458.0 [M+H]⁺, t_R = 2.89 min (方法8)。

2- (4- (5-ブロモピリミジン-2-イル) フェニル) -2- (5- (tert-ブチル) チオフェン-2-カルボキサミド) 酢酸

【化 2 1 9】

10



【0 5 7 3】

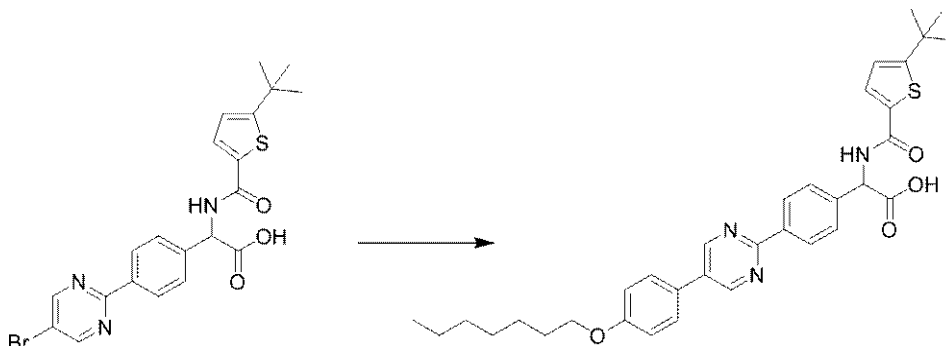
20

一般手順 10 を使用して調製した。2- (5- (tert-ブチル) チオフェン-2-カルボキサミド) -2- (4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) 酢酸メチル (320 mg, 0.71 mmol) および 5-ブロモ-2-ヨードピリミジン (220 mg, 0.78 mmol) の、THF (2 mL) および ACN (2 mL) 中の混合物を、飽和 aq. NaHCO₃ (1600 μl, 1.40 mmol) で処理し、そして脱気した (N₂ 吹き込み)。PdCl₂dppf (26 mg, 0.04 mmol) を添加し、そしてこの混合物をマイクロ波反応器中 120 °C で 30 分間加熱した。この混合物を H₂O (30 mL) に注ぎ、AcOH で酸性にし、そして EA (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、エバポレートし、そしてクロマトグラフィー (1 % の AcOH を含む EA / ヘキサン) により精製して、160 mg (46 %) の 2- (4- (5-ブロモピリミジン-2-イル) フェニル) -2- (5- (tert-ブチル) チオフェン-2-カルボキサミド) 酢酸を白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₁H₂₀BrN₃O₃S: 473.0; found 474.0 [M+H]⁺, t_R = 2.68 min (方法8)。

30

(S) -2- (5- (tert-ブチル) チオフェン-2-カルボキサミド) -3- (4- (5- (4- (ヘプチルオキシ) フェニル) -ピリミジン-2-イル) フェニル) プロパン酸 (化合物 289)

【化 2 2 0】



【0 5 7 4】

40

一般手順 10 を使用して調製した。2- (4- (5-ブロモピリミジン-2-イル) フェニル) -2- (5- (tert-ブチル) チオフェン-2-カルボキサミド) 酢酸 (1

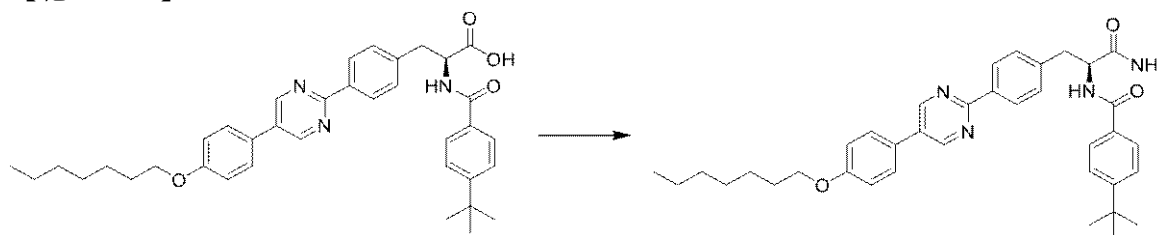
50

60 mg, 0.34 mmol)、(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ボロン酸(94 mg, 0.40 mmol)およびsat aq. NaHCO₃(930 μl, 0.84 mmol)の、ACN(1.5 mL)およびTHF(1.5 mL)中の溶液を脱気した(N₂吹き込み)。PdCl₂(dppf)(262 mg, 0.34 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物をマイクロ波反応器中110℃で50分間加熱した。この反応物をEAとH₂Oとの間で分配した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(1%のAcOHを含むEA/ヘキサン)により精製して、113 mg(55%)の2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-2-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)酢酸化合物289を白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₄H₃₉N₃O₄S: 585.3; found 586.0 [M+H]⁺, t_R = 3.37 min (方法9)。

10

(S)-N-(1-アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-4-(tert-ブチル)ベンズアミド

【化221】



20

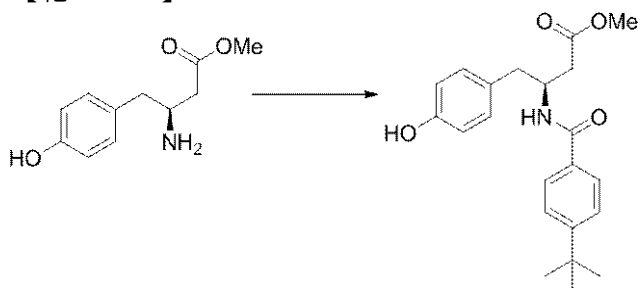
【0575】

化合物85(245 mg, 0.413 mmol)のDMF(5 mL)中の溶液を、NH₄Cl(180 mg, 3.3 mmol)、DIEA(760 μl, 4.1 mmol)およびHATU(170 mg, 0.4 mmol)で処理した。一晩攪拌した後に、この反応混合物をEA(50 mL)で希釈し、aq. 0.5 M HCl(100 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をACN(4 mL)から再度スラリー化して、204 mg(77%)の(S)-N-(1-アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-4-(tert-ブチル)ベンズアミドを微細な白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₇H₄₄N₄O₃: 592.3; found 593.0 [M+H]⁺, t_R = 3.43 min (方法6)。

30

(S)-3-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-4-(4-ヒドロキシフェニル)ブタン酸メチル

【化222】



40

【0576】

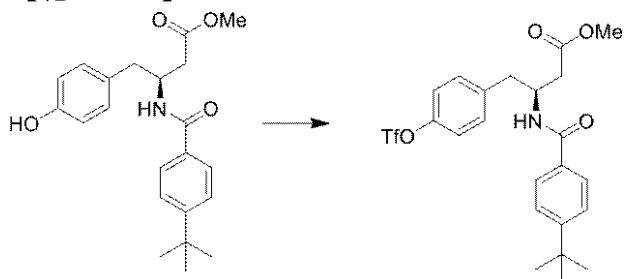
一般手順7を使用して調製した。(S)-3-アミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)ブタン酸メチル塩酸塩(2.1 g, 8.7 mmol)、4-(tert-ブチル)安息香酸(1.6 g, 9.0 mmol)およびDIEA(3.5 mL, 18.8 mmol)の、DMF(20 mL)およびDCM(20 mL)中の溶液を、HATU(3.3 g, 8.5 mmol)で処理した。1時間後、この混合物を1 MのHCl(100 mL)に注ぎ、そしてEA(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を1 MのHCl(50 mL

50

)、水 (50 mL) およびブライン (20 mL) で順番に洗浄し、次いで $MgSO_4$ で乾燥させ、そして濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、2.3 g (72%) の (S)-3-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-4-(4-ヒドロキシフェニル)ブタン酸メチルを白色針状晶として得た。LCMS-ESI (m/z) calculated for $C_{22}H_{27}NO$: 369.4, found 370.0 $[M+H]^+$, $t_R = 2.52$ min (方法6)。

(S)-3-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-4-(4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)フェニル)ブタン酸メチル

【化223】



10

【0577】

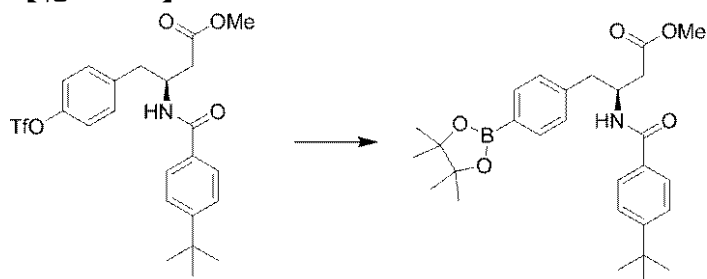
一般手順9を使用して調製した。(S)-3-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-4-(4-ヒドロキシフェニル)ブタン酸メチル (2.30 g, 6.3 mmol) のDCM (25 mL) 中の攪拌溶液を、DIEA (1.4 mL, 7.6 mmol)、次いで1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド (2.5 g, 6.9 mmol) で処理した。18時間後、この反応混合物をDCM (100 mL)、 H_2O (50 mL) および $NaHCO_3$ (75 mL) で希釈し、そして1時間攪拌した。その有機層を単離し、 $NaHCO_3$ (100 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、2.5 g (75%) の (S)-3-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-4-(4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)フェニル)ブタン酸メチルを濃厚油状物として得た。LCMS-ESI (m/z) calculated for $C_{23}H_{26}F_3NO_6S$: 501.5, found 502 $[M+H]^+$, $t_R = 3.20$ min (方法6)。

20

30

(S)-3-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタン酸メチル

【化224】



40

【0578】

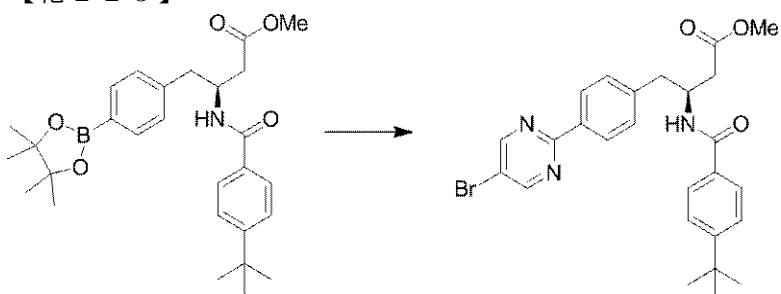
バイアルに、 N_2 雰囲気下で、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (530 mg, 2.1 mmol)、(S)-3-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-4-(4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)フェニル)ブタン酸メチル (810 mg, 1.6 mmol)、KOAc (280 mg, 4.8 mmol) および DMSO (14 mL) を加えた。この溶液を脱気した。 $Pd(dppf)Cl_2$ (59 mg, 0.08 mmol) を添加し、そしてこの溶液を $80^\circ C$ で6時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、EA (

50

100 mL) で希釈し、そして sat aq. NaHCO_3 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、446 mg (57%) の (S)-メチル 3-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル) を無色結晶性固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{BN}_2\text{O}_5$: 479.4, found 480.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2.86$ min (方法6)。

(S)-4-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-ブタン酸メチル

【化225】

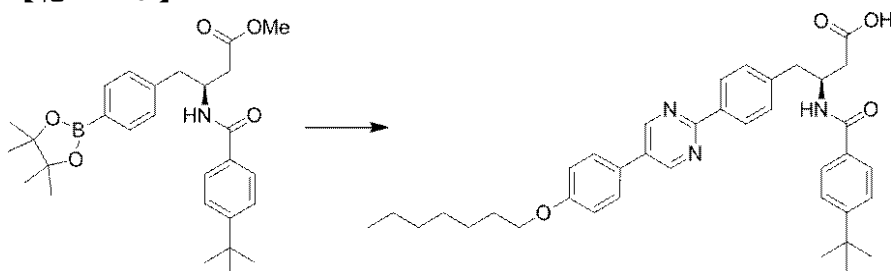


【0579】

一般手順10を使用して調製した。バイアルに、(S)-メチル 3-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル) (390 mg, 0.81 mmol)、5-ブromo-2-ヨードピリミジン (240 mg, 0.85 mmol)、 Na_2CO_3 (170 mg, 1.6 mmol)、THF (1.5 mL)、ACN (1.5 mL) および H_2O (0.75 mL) を加えた。この溶液を脱気し、そして $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (60 mg, 0.08 mmol) を添加した。この反応混合物をマイクロ波反応器中 110 °C で 60 分間加熱した。そのサンプルを冷却し、EA (50 mL) で希釈し、そして sat aq. NaHCO_3 (30 mL) で洗浄した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、205 mg (49%) の (S)-4-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)ブタン酸メチルを無色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_3$: 510.4, found 512.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2.77$ min (方法6)。

(S)-3-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-4-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブタン酸 (化合物291)

【化226】



【0580】

一般手順10および4を使用して調製した。バイアルに、(S)-4-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)ブタン酸メチル (180 mg, 0.35 mmol)、(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ボロン酸 (98 mg, 0.41 mmol)、 Na_2CO_3 (73 mg, 0.69 mmol)、ACN (1.2 mL)、THF (1.2 mL) および H_2O (0.7 mL) を加

10

20

30

40

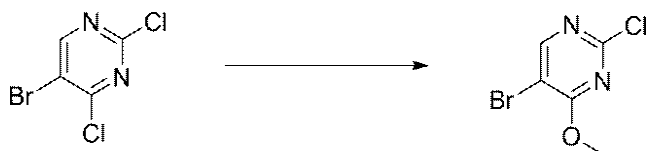
50

えた。この溶液を脱気し、Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0.03 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物をマイクロ波反応器中 110 °C で 80 分間加熱した。この反応混合物を EA (50 mL) で希釈し、そして sat aq. NaHCO₃ (30 mL) で洗浄した。その有機物層を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、44 mg のメチルエステル中間体を得た。その固体を THF (1 mL) および 1 M の LiOH (1 mL) に溶解させた。この溶液を周囲温度で 1 時間攪拌し、濃縮し、そして 1 M の HCl (1.5 mL) を添加した。その固体を濾過により集め、水 (2 × 5 mL) およびヘキサン (2 × 5 mL) で洗浄して、19 mg (9%) の (S)-3-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-4-(4-(5-(4-(ヘブチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)ブタン酸化合物 291 を無色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₈H₄₅N₃O₄: 607.8, found 608.4 [M+H]⁺, t_R = 10.99 min (方法10)。

10

5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリミジン

【化 2 2 7】



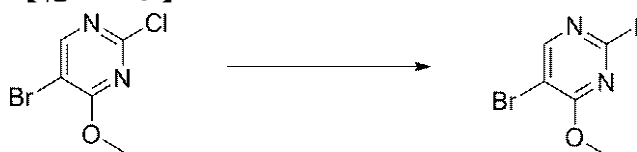
【0 5 8 1】

5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン (500 mg, 2.19 mmol) の MeOH (5 mL) 中の攪拌溶液に、ナトリウムメトキシの 30% 溶液 (0.40 mL, 2.26 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで濃縮した。その残渣を水 (5 mL) に溶解させ、そして EA (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮して、432 mg (88%) の 5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリミジンを白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₅H₄BrClN₂O: 223.4; found 224.2 [M+H]⁺, t_R = 7.66 min. (方法2)。

20

5-ブロモ-2-ヨード-4-メトキシピリミジン

【化 2 2 8】



【0 5 8 2】

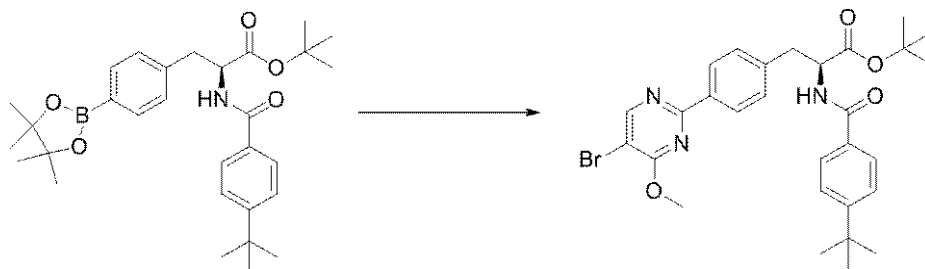
一般手順 16 を使用して調製した: 5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリミジン (100 mg, 0.447 mmol) の、57% の aq. HI (1.0 mL) 中の攪拌溶液に、ヨウ化ナトリウム (125 mg, 0.838 mmol) を添加した。この反応混合物を 40 °C で 16 時間攪拌し、冷却し、次いで NaHCO₃ (5 mL) でクエンチし、そして EA (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮して、22.0 mg (16%) の 5-ブロモ-2-ヨード-4-メトキシピリミジンをオフホワイトの固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₅H₄BrIN₂O: 314.9; found 315.9 [M+H]⁺, t_R = 8.22 min. (方法2)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 4.07 (s, 3H)。

30

40

(S)-3-(4-(5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)プロパン酸 tert-ブチル

【化 2 2 9】

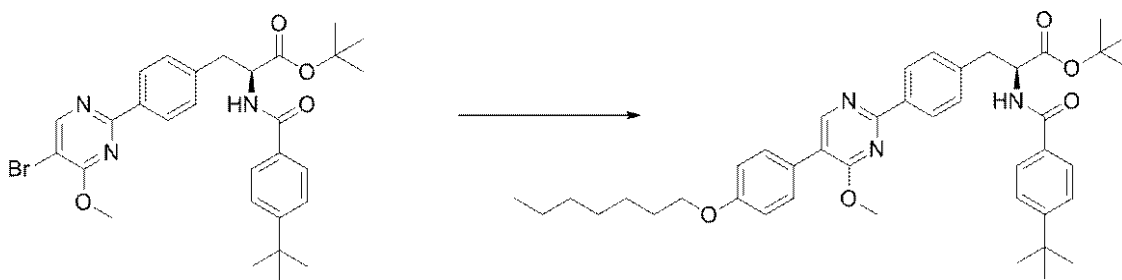


【0 5 8 3】

一般手順 10 を使用して調製した：(S)-2-(4-(tert-butyl)ベンズアミド)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸 tert-ブチル INT-13 (30.0 mg, 0.06 mmol)、5-ブロモ-2-ヨード-4-メトキシピリミジン (22.3 mg, 0.07 mmol)、および炭酸ナトリウム (12.5 mg, 0.12 mmol) の、アセトニトリル (0.80 mL)、THF (0.80 mL) および H₂O (0.40 mL) 中の混合物を 10 分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ : CH₂Cl₂ (5 mg, 0.005 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物をマイクロ波中 110℃ で 30 分間加熱した。一旦冷却したら、この反応物を NaHCO₃ (5 mL) で希釈し、EA (3×5 mL) で抽出し、そして合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、20.0 mg (60%) の (S)-3-(4-(5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(tert-butyl)ベンズアミド)プロパン酸 tert-ブチルを白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₉H₃₄BrN₃O₄: 568.5; found 514.2 [M-tBu+H]⁺, t_R = 11.0 min. (方法2)。

(S)-2-(4-(tert-butyl)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 tert-ブチル

【化 2 3 0】



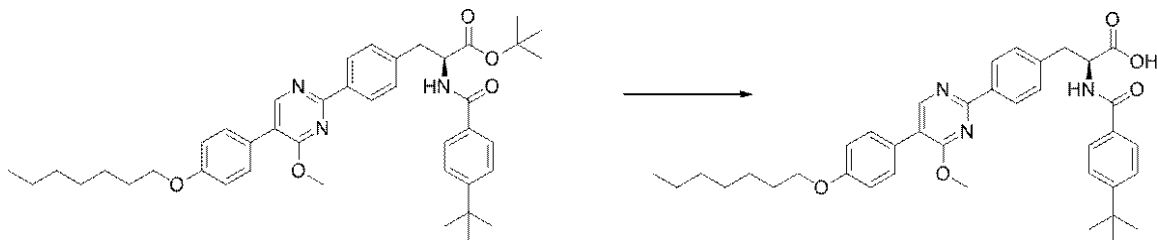
【0 5 8 4】

一般手順 10 を使用して調製した：(S)-3-(4-(5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(tert-butyl)ベンズアミド)プロパン酸 tert-ブチル (18.0 mg, 0.031 mmol)、(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ボロン酸 (10.0 mg, 0.042 mmol) および炭酸ナトリウム (8.97 mg, 0.084 mmol) の、アセトニトリル (0.80 mL)、THF (0.80 mL) および H₂O (0.40 mL) 中の混合物を 10 分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ : CH₂Cl₂ (3.09 mg, 0.003 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物をマイクロ波中 110℃ で 30 分間加熱した。一旦冷却したら、この反応物を NaHCO₃ (5 mL) で希釈し、そして EA (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (EA:ヘキサン) により精製して、20.0 mg (60%) の (S)-2-(4-(tert-butyl)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 tert-ブチルを淡黄色

固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{42}H_{53}N_3O_5$: 679.8; no ion observed, $t_R = 13.83$ min. (方法2)。

(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)-4-methylpyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid (化合物292)

【化231】



10

【0585】

一般手順8を使用して調製した：(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)-4-methylpyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid tert-butyl (20.0 mg, 0.029 mmol) のDCM (1 mL) 中の溶液を、TFA (0.350 mL) で処理した。この反応混合物を室温で12時間攪拌した。その溶媒を濃縮し、そしてその生成物を分取HPLCにより精製して、15.0 mg (82%) の(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)-4-methylpyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid, 化合物292を淡黄色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{38}H_{45}N_3O_5$: 623.8; no ion observed, $t_R = 12.17$ min. (方法2)。

20

【0586】

化合物293を、(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoic acid tert-butyl INT-13および5-ブロモ-2-クロロ-N,N-ジメチルピリミジン-4-アミンを使用して、一般手順10、10および8を順番に使用して調製した。

30

【0587】

化合物294を、(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoic acid tert-butyl INT-13および5-ブロモ-2-ヨード-4-メチルピリジンを使用して、一般手順10、10および8を順番に使用して調製した。

5-ブロモ-2-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ピリジン

【化232】



40

【0588】

一般手順17を使用して調製した：5-ブロモ-2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (150 mg, 0.576 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 中の攪拌溶液に、ヨウ化ナトリウム (518 mg, 3.45 mmol) を添加した。この反応混合物を40℃まで加熱し、そして塩化アセチル (26.0 mg, 0.345 mmol) を添加した。この反応混合物を40℃で90分間攪拌した。一旦冷却したら、この反応をNaHCO₃ (5 mL) でクエンチし、そしてEA (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮して、80.0 mg (40%) の5-ブロモ-2-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ピリジンを白色

50

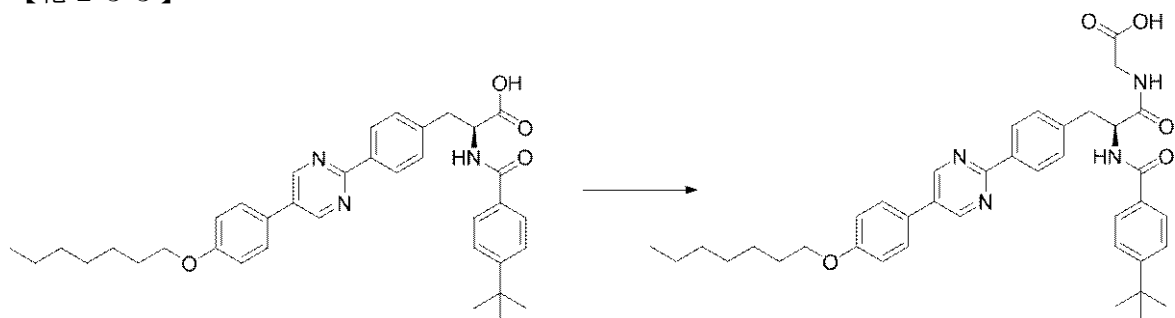
結晶性固体として得、これを精製せずにその後の工程で使用した。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_6H_2BrF_3IN$: 351.9; found 352.5 $[M+H]^+$, $t_R = 3.91$ min. (方法1)。

【0589】

化合物295を、(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-13および5-ブロモ-2-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いることにより、一般手順10、10および8を順番に使用して調製した。

(S)-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)グリシン (化合物297)

【化233】



【0590】

一般手順7および8を使用して調製した：(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 化合物85 (185 mg, 0.312 mmol)、2-アミノ酢酸tert-ブチル塩酸塩 (52.2 mg, 0.312 mmol)、およびDIEA (163 μ l, 0.935 mmol)のDMF (3 mL)中の溶液に、HATU (124 mg, 0.327 mmol)を添加した。この混合物を室温で1時間攪拌した。その粗製物質をEA (50 mL)で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (20 mL)およびブライン (20 mL)で洗浄した。その有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。その粗製生成物をクロマトグラフィー (EA/ヘキサン)により精製して、中間体であるtert-ブチルエステル (110 mg)を得た。

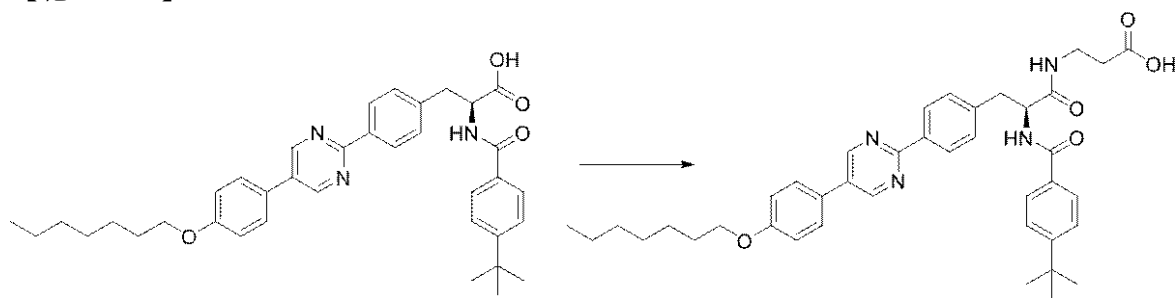
【0591】

このtert-ブチルエステルをDCM (1 mL)に溶解させ、そしてTFA (2 mL)を添加した。この溶液を室温で3時間攪拌し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。この粗製混合物をDMSO (0.8 mL)に溶解させ、そして水 (3 mL)の添加により沈殿させた。その沈殿物を濾過し、水 (3 mL)およびヘキサン (2 $\times$ 2 mL)で洗浄して、58 mg (28%)の(S)-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)グリシン、化合物297を無色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{39}H_{46}N_4O_5$: 650.4; found 651.4 $[M+H]^+$, $t_R = 10.43$ min (方法10)。そのキラル純度は、計算すると92% e.e.であった(キラル方法)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.62 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.49 - 8.40 (m, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 2H), 7.84 - 7.70 (m, 4H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 4.90 - 4.75 (m, 1H), 4.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.93 - 3.75 (m, 2H), 3.25 (dd, $J = 13.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 13.7, 11.2$ Hz, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.51 - 1.21 (m, 17H), 0.94 - 0.80 (m, 3H)。

(S)-3-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(

4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパンアミド)プロパン酸(化合物298)

【化234】



10

【0592】

一般手順7および8を使用して調製した：HATU(116mg, 0.31mmol)を、(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 化合物85(173mg, 0.29mmol)、3-アミノプロパン酸tert-ブチル塩酸塩(53mg, 0.29mmol)およびDIEA(153μl, 0.87mmol)のDMF(3mL)中の攪拌溶液に添加した。その粗製物質をEA(50mL)で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。その粗製生成物をクロマトグラフィー(EA/ヘキサン)により精製して、中間体であるtert-ブチルエステル(122mg)を得た。

20

【0593】

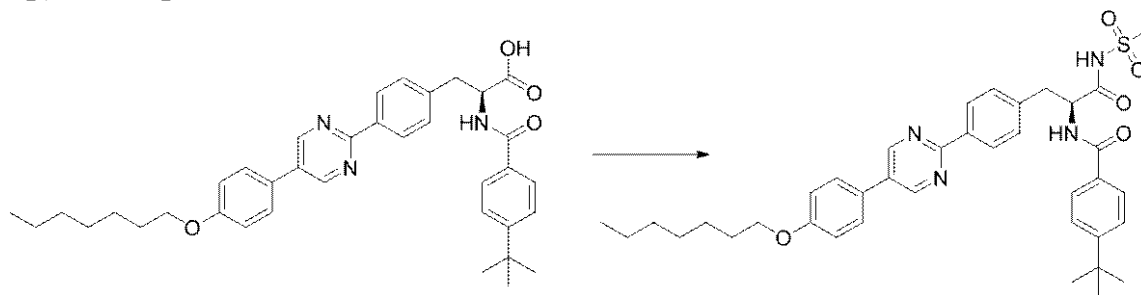
このtert-ブチルエステルをDCM(1mL)に溶解させ、そしてTFA(2mL)を添加した。この反応混合物を室温で3時間攪拌し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。この粗製混合物をDMSO(0.8mL)に溶解させ、そして水(3mL)の添加により沈殿させた。その沈殿物を濾過し、水(3mL)およびヘキサン(2×2mL)で洗浄して、48mg(25%)の(S)-3-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパンアミド)プロパン酸, 化合物298を無色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₄₀H₄₈N₄O₅: 664.4; found 665.4 [M+H]⁺, t_R = 10.36 min (方法10)。そのキラル純度は、計算すると92% e.e.であった(キラル方法, 40%の溶媒A, 60%の溶媒Bを用いる無勾配)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.26(s, 1H), 9.15(s, 2H), 8.51(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.40 - 8.25(m, 2H), 8.25 - 8.14(m, 1H), 7.96 - 7.65(m, 4H), 7.65 - 7.36(m, 4H), 7.28 - 6.99(m, 2H), 4.84 - 4.64(m, 1H), 4.03(t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.32 - 3.24(m, 2H), 3.17(dd, J = 13.7, 4.4 Hz, 1H), 3.06(dd, J = 13.7, 10.4 Hz, 1H), 2.41(t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.81 - 1.68(m, 2H), 1.50 - 1.20(m, 17H), 0.88(t, J = 6.7 Hz, 3H)。

30

(S)-4-(tert-ブチル)-N-(3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)-1-(メチルスルホンアミド)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンズアミド(化合物299)

40

【化 2 3 5】



【0 5 9 4】

(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid compound 85 (78.0 mg, 0.13 mmol), methanesulfonyl amide (20.0 mg, 0.21 mmol), and DMAP (16.1 mg, 0.13 mmol) in DMF (1.5 mL) solution, EDC (40.3 mg, 0.21 mmol) was added, and the solution was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with EA (50 mL), washed with saturated aqueous sodium carbonate (2 x 20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was dried with $MgSO_4$, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (hexane/EA) to give 36 mg (40%) of (S)-4-(tert-butyl)-N-(3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)-1-(methanesulfonylamido)-1-oxopropan-2-yl)benzamide, compound 299 as a colorless solid. LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{38}H_{46}N_4O_5S$: 670.3; found 671.3 $[M+H]^+$, t_R = 11.01 min (method 10).

【0 5 9 5】

Compounds 300~304 were prepared from (S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid compound 85 by general procedure 3 or 7, and then, 4 or 8 was used for purification.

【0 5 9 6】

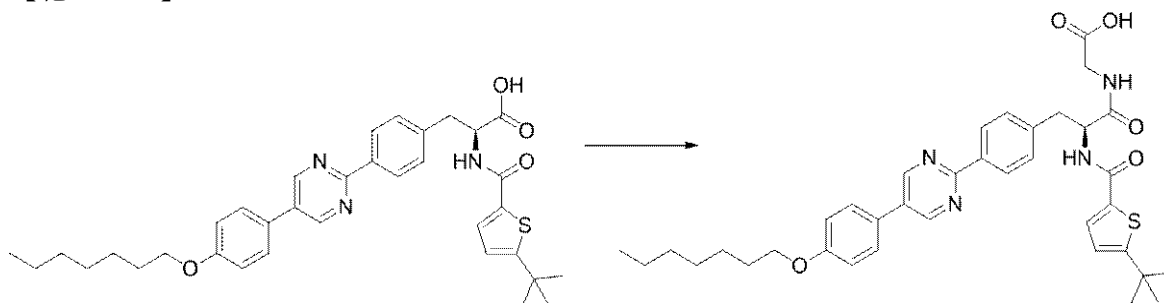
Compounds 305~317 were prepared from (S)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2-(4-isopropylbenzamide)propanoic acid compound 94 by general procedure 3 or 7, and then, 4 or 8 was used for purification.

【0 5 9 7】

Compound 318 was prepared from (S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid compound 225 by general procedure 7, and then, 8 was used for purification.

(S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid (compound 319)

【化 2 3 6】



【0 5 9 8】

General procedure 7 and 4 were used for purification: TEA (93 μ l, 0.67 mmol) was used,

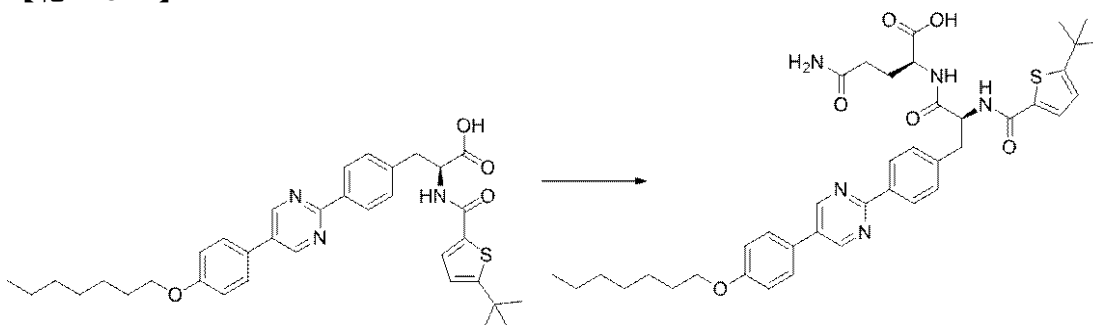
(S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid 化合物 192 (100 mg, 0.167 mmol)、2-アミノ酢酸メチル塩酸塩 (23.03 mg, 0.18 mmol) および HATU (76 mg, 0.20 mmol) の DMF (2 mL) 中の溶液に添加した。この溶液を室温で 18 時間攪拌した。この反応混合物を EA (25 mL) で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ (2 × 25 mL) および 1 M の HCl (2 × 25 mL) で洗浄した。その有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この固体をクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、そのメチルエステル中間体を無色固体として得た。

【0599】

その固体を THF (3 mL) に溶解させ、そして 1 M の LiOH (333 μl, 0.33 mmol) を添加した。得られた黄色溶液を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を、1 M の HCl を使用して pH 1 まで酸性にし、そしてその THF を減圧中で除去した。その残渣を水に懸濁させ、そしてこの混合物を減圧濾過した。その固体を MeOH と共沸し、そして真空オーブン内で乾燥させて、48 mg (44%) の (S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid グリシン、化合物 319 を黄色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₇H₄₄N₄O₅S: 656.3; found 657.0 [M+H]⁺, t_R = 10.34 min (方法10)。そのキラル純度は、計算すると 95% e.e. であった (キラル方法)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.61 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.51 - 8.41 (m, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.68 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.92 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.84 - 4.72 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.89 - 3.73 (m, 2H), 3.22 (dd, J = 13.9, 3.7 Hz, 1H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.31 (s, 17H), 0.94 - 0.81 (m, 3H)。

((S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid) - L-グルタミン (化合物 320)

【化237】



【0600】

一般手順 7 および 8 を使用して調製した: (S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid 化合物 192 (250 mg, 0.42 mmol)、(S)-2,5-ジアミノ-5-オキソペンタン酸 tert-butyl 塩酸塩 (109 mg, 0.46 mmol) および TEA (145 μl, 1.04 mmol) の DMF (4 mL) 中の攪拌溶液に、HATU (190 mg, 0.50 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を EA (50 mL) で希釈し、1 M の HCl (50 mL) および ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。

【0601】

この粗製生成物をDCM (5 mL) に溶解させ、そしてTFA (3 mL) を添加した。3時間後、トルエン (10 mL) を添加し、そしてその溶媒を除去した。その化合物を分取HPLCにより精製して、78 mg (25%) の((S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)-L-グルタミン、化合物320を白色粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{40}H_{49}N_5O_6S$: 727.3; found 728.0 $[M+H]^+$, t_R = 10.71 min (方法10)。そのキラル純度は、90% deであった(キラル方法)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 2H), 8.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.66 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.90 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.81 - 4.65 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 14.1, 3.5 Hz, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.47 - 1.20 (m, 17H), 0.93 - 0.82 (m, 3H)。

10

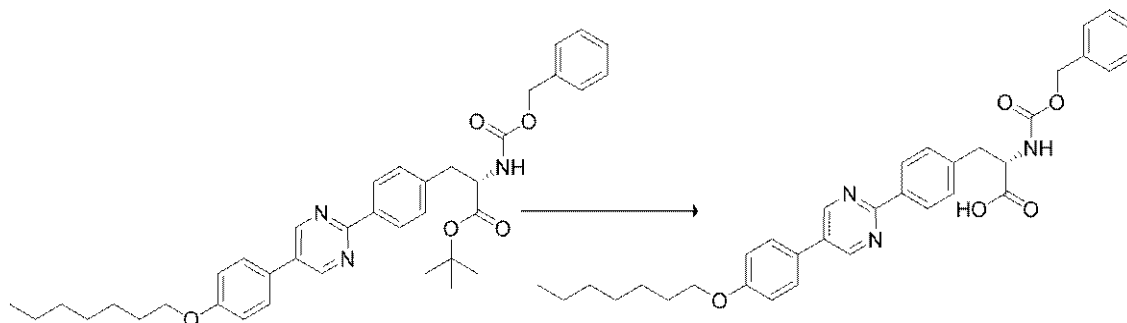
【0602】

化合物321~326を、化合物192から、一般手順3または7、その後、4または8を使用して調製した。

((S)-2-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 (INT-22)

20

【化238】



30

【0603】

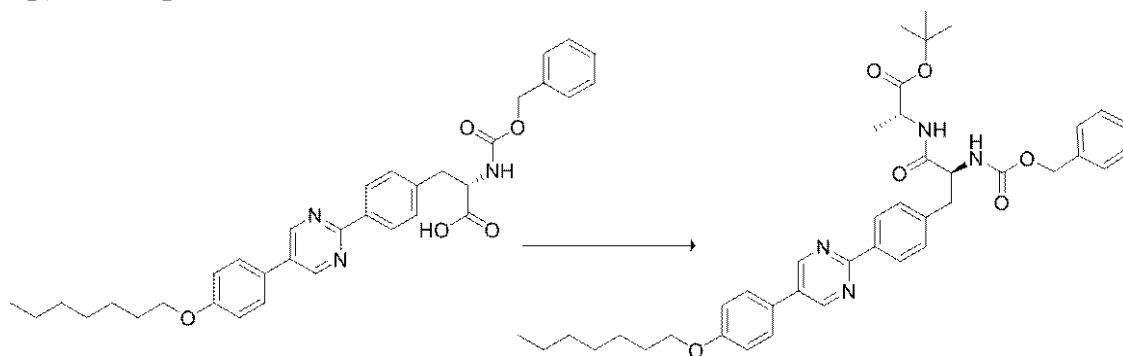
一般手順8を使用して調製した。((S)-2-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 tert-ブチル INT-8 (6.4 g, 10.26 mmol) のDCM (30 mL) 中の攪拌溶液に、TFA (20 mL) を添加し、そしてこの混合物を室温で3時間攪拌した。トルエン (50 mL、次いで2×30 mL) を添加し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。その物質をDCM (20 mL) 中で超音波処理し、そしてアセトニトリル (30 mL) を添加した。沈殿物が出現し始めるまで、そのDCMを気流下で部分的に除去した。この懸濁物をさらに2時間攪拌し、そしてその黄色固体を濾過により単離し、そしてさらなるイソヘキサン (100 mL) で洗浄した。その固体を吸引下で、次いで減圧下40℃で一晩乾燥させて、5.5 g (90%) の((S)-2-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 INT-22を黄色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{34}H_{37}N_3O_5$: 567.3; found 568.3 $[M+H]^+$, t_R = 10.11 min (方法10)。

40

((S)-2-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)-D-アラニン tert-ブチル (INT-23)

50

【化 2 3 9】



10

【0604】

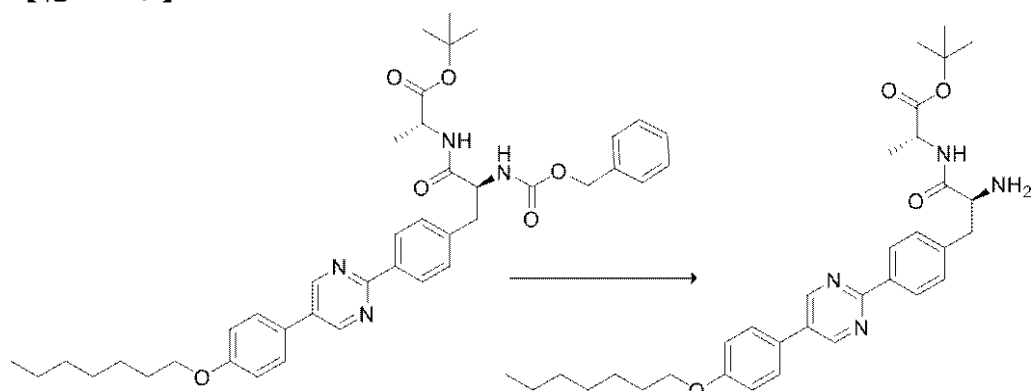
一般手順7を使用して調製した。(S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン-2-イル) フェニル) プロパン酸 (1000 mg, 1.762 mmol) および (R)-2-アミノプロパン酸 tert-ブチル HCl (352 mg, 1.938 mmol) の DMF (8 mL) 中の攪拌溶液。この溶液を 0℃まで冷却し、そして TEA (737 μl, 5.28 mmol) を添加した。この混合物に、HATU (804 mg, 2.114 mmol) を 5 分間かけてゆっくりと添加し、次いでこの反応混合物を室温まで温めた。この反応混合物を EA (150 mL) で希釈し、そして 1M の HCl (100 mL)、次いでブライン (100 mL) で洗浄した。その有機層を単離し、そして MgSO₄ で乾燥させた。その溶媒を除去して、白色固体を得、そして ACN (50 mL) を添加し、そしてその懸濁物を超音波処理した。この微細な懸濁物を 30 分間攪拌し、次いで濾過し、そしてイソヘキサンで洗浄して、881 mg (70.5%) の (S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン-2-イル) フェニル) プロパノイル)-D-アラニン tert-ブチル INT-23 を白色粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₄₁H₅₀N₄O₆: 694.4; no m/z observed, t_R = 3.39 min (方法11)。そのキラル純度は、計算すると >99% e.e. であった(キラル方法)。

20

((S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン-2-イル) フェニル) プロパノイル)-D-アラニン tert-ブチル (INT-24)

30

【化 2 4 0】



40

【0605】

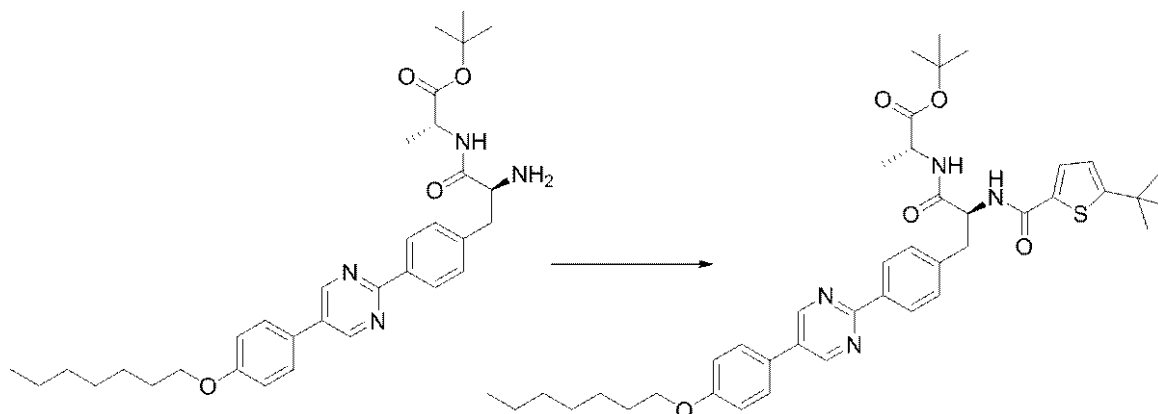
一般手順18を使用して調製した：((S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン-2-イル) フェニル) プロパノイル)-D-アラニン tert-ブチル (860 mg, 1.238 mmol) の THF (30 mL) 中の攪拌溶液に、炭素担持パラジウム (10 wt%) を EtOH (4 mL) 中のスラリーとして添加した。この混合物に酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を 4 bar の圧力で室温でハロゲン化した。この反応混合物を THF (50 mL) で希釈し、そしてセライトで濾過した。その粗製生成物を、MeOH

50

／THF中5%のAcOHでカラムに装填した。このカラムをMeOH／THF／DCMで洗浄し、次いでその生成物を、MeOH／THF／DCM中0.7Mのアンモニアで溶出した。得られた混合物を減圧中で濃縮して、565mg(77%)の((S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)-D-アラニンtert-ブチルINT-24を黄色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{33}H_{44}N_4O_4$: 560.3; no m/z observed, $t_R = 2.61$ min (方法11)。

((S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)-D-アラニンtert-ブチル
【化241】

10



20

【0606】

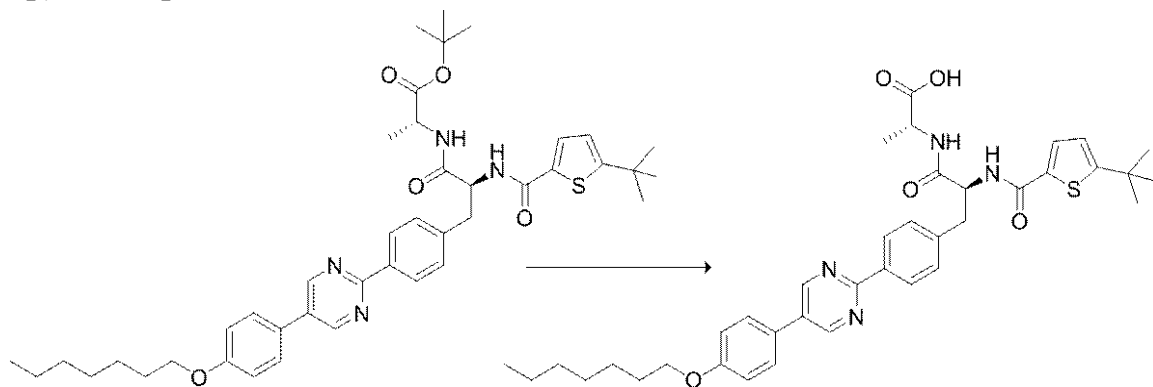
一般手順7を使用して調製した。((S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)-D-アラニンtert-ブチル(418mg, 0.75mmol)、5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボン酸(137mg, 0.75mmol)のDMF(8mL)中の攪拌溶液に、TEA(208μl, 1.49mmol)を添加した。この混合物を0℃まで冷却し、そしてHATU(298mg, 0.78mmol)を2回に分けて5分間かけて添加した。この混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物をEA(150mL)で希釈し、そして飽和水性NaHCO₃(100mL)、1NのHCl(100mL)、およびブライン(100mL)で洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、次いで濃縮した。その粗製生成物をクロマトグラフィー(DCM中0%~30%のACN)により精製して、382mg(69%)の((S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)-D-アラニンtert-ブチルを白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{42}H_{54}N_4O_5S$: 726.4; no m/z observed, $t_R = 3.47$ min (方法11)。

30

((S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)-D-アラニン(化合物327)

40

【化 2 4 2】



10

【0 6 0 7】

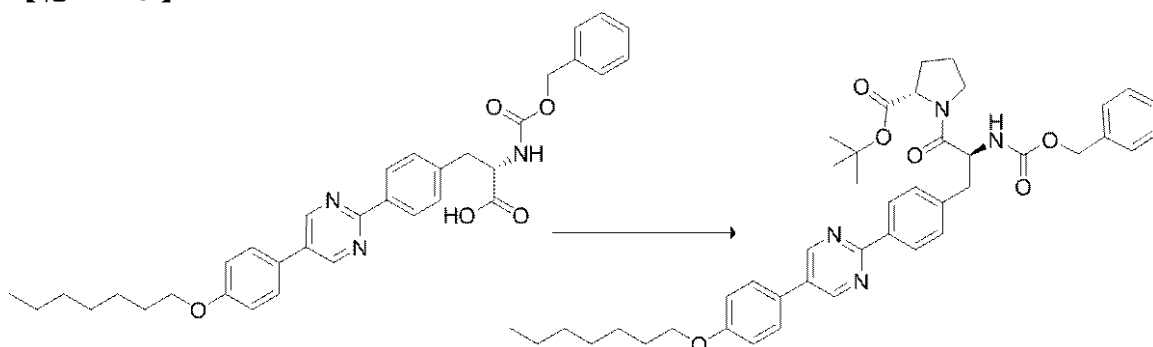
一般手順 8 を使用して調製した。((S) - 2 - (5 - (tert-ブチル) チオフェン-2-カルボキサミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン-2-イル) フェニル) プロパノイル) - D-アラニン tert-ブチル (375 mg, 0.495 mmol) の DCM (8 mL) 中の攪拌溶液に、TFA (4 mL) を添加し、そしてこの混合物を室温で 3 時間攪拌した。この反応混合物をトルエン (2 × 30 mL) と共沸して、粘性油状固体を得た。DMSO (5 mL) を添加し、そしてこの溶液を超音波処理した。この溶液に水 (60 mL) を添加し、そしてこの混合物を 5 分間超音波処理し、次いで室温で 20 分間攪拌した。その白色固体を濾過により単離し、そしてさらなる水 (20 mL) およびイソヘキサン (30 mL) で洗浄した。この物質を減圧下で乾燥させ、ACN (20 mL) に懸濁させ、次いでジエチルエーテル (30 mL) で希釈し、そして 20 分間攪拌した。この懸濁物を濾過し、そしてその湿った固体を減圧下で乾燥させて、189.3 mg (55%) の ((S) - 2 - (5 - (tert-ブチル) チオフェン-2-カルボキサミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン-2-イル) フェニル) プロパノイル) - D-アラニン 化合物 327 を白色粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₈H₄₆N₄O₅S: 670.3; found 671.0 [M+H]⁺, t_R = 13.32 min (方法10)。そのキラル純度は、計算すると >99% e.e. であった(キラル方法)。¹ NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 2H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.70 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.92 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.51 - 1.22 (m, 20H), 0.94 - 0.83 (m, 3H)。

20

30

(S) - 1 - ((S) - 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン-2-イル) フェニル) プロパノイル) ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル (INT-25)

【化 2 4 3】



40

【0 6 0 8】

一般手順 7 を使用して調製した。(S) - 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) ア

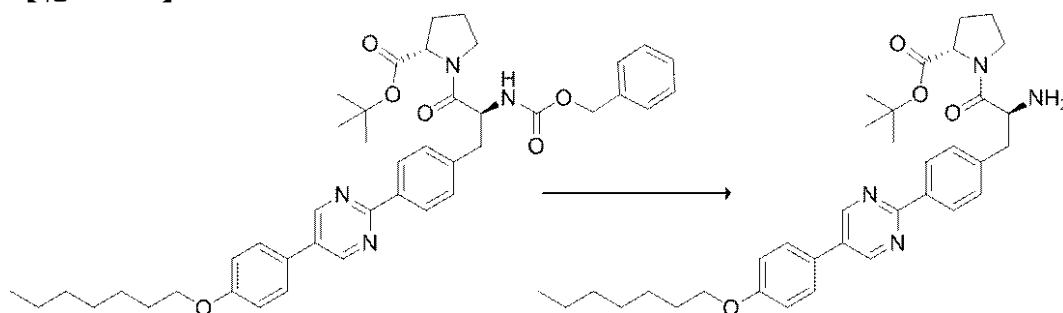
50

ミノ) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 (419 mg, 0.738 mmol)、(S) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル HCl (153 mg, 0.738 mmol) および TEA (257 μ l, 1.845 mmol) の DMF (6 mL) 中の攪拌溶液を 0 °C まで冷却し、そして HATU (295 mg, 0.775 mmol) を 5 分間かけてゆっくりと添加した。この反応物を 2 時間室温で攪拌し、次いで 1 M のクエン酸 (30 mL) および イソヘキサン (20 mL) で希釈した。EA (100 mL) を添加し、そしてその有機層を単離し、ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。その溶媒を除去し、そしてこの粗製生成物をクロマトグラフィー (DCM 中 0 % ~ 20 % の ACN) により精製して、436 mg (81 %) の (S) - 1 - ((S) - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル INT - 25 を粘性油状物として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₄₃H₅₂N₄O₆: 720.4; no m/z observed, t_R = 11.45 min (方法10)。

10

(S) - 1 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (INT - 26)

【化 2 4 4】



20

【0609】

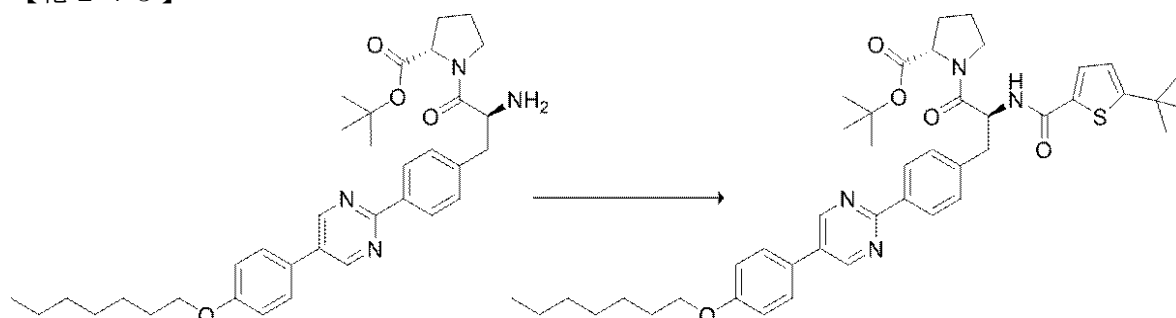
一般手順 18 を使用して調製した: (S) - 1 - ((S) - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (436 mg, 0.6 mmol) の THF (25 mL) 中の溶液を H - Cube 内で、10 % の Pd / C Cat Cart を使用して 60 °C で水素化した (完全水素, 1 mL / min)。この反応混合物を 2 回目に 65 °C でこの触媒上に通した。その溶媒を除去して、307 mg (83 %) の (S) - 1 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル INT - 26 を白色粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₅H₄₆N₄O₄: 586.4; found 587.4 [M+H]⁺, t_R = 6.99 min (方法10)。

30

(S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (tert - ブチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

40

【化 2 4 5】



50

【0610】

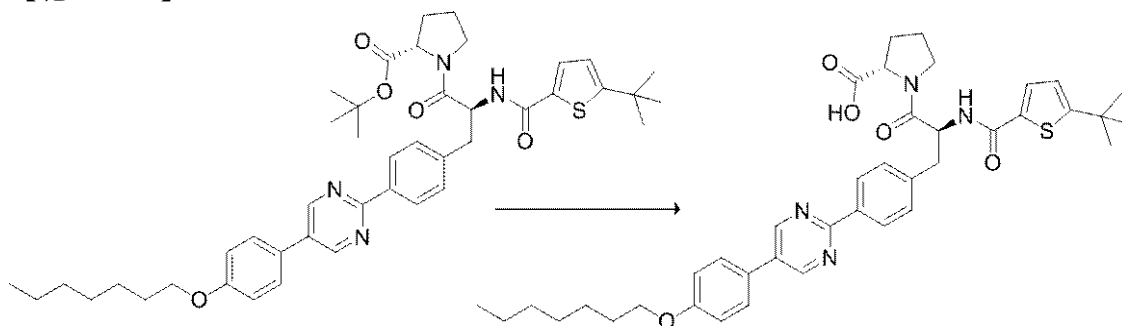
一般手順7を使用して調製した：(S)-1-((S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチル(306mg, 0.522mmol)および5-(tert-ブチル)チオフエン-2-カルボン酸(106mg, 0.574mmol)のDMF(6mL)中の攪拌溶液にTEA(145μl, 1.043mmol)を添加し、0℃まで冷却し、そしてHATU(218mg, 0.574mmol)を5分間かけてゆっくりと添加した。この反応物を2時間室温で攪拌し、次いでEA(70mL)で希釈し、飽和水性NaHCO₃(70mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。その溶媒をMgSO₄で乾燥させ、そして除去した。この粗製生成物をクロマトグラフィー(DCM中0%~30%のACN)により精製して、363mg(92%)の(S)-1-((S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフエン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルを粘着性固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₄₄H₅₆N₄O₅S: 752.4; no m/z observed, t_R = 11.99 min (方法10)。

10

(S)-1-((S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフエン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)ピロリジン-2-カルボン酸(化合物328)

【化246】

20



【0611】

30

一般手順8を使用して調製した。(S)-1-((S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフエン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチル(350mg, 0.465mmol)のDCM(5mL)中の攪拌溶液に、TFA(5mL)を添加し、そして室温で2時間攪拌した。この反応混合物をトルエン(10mL)で希釈し、そして溶媒を除去した。その残渣をEA(50mL)、THF(5mL)およびアセトン(10mL)に溶解させ、そして飽和水性NaHCO₃(10mL)とブライン(40mL)との混合物で洗浄した。その水層を除去し、そして酢酸(5mL)を添加した。その有機層をブライン(50mL)で洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させた。その溶媒を除去し、そして残留する酢酸を高真空下で一晩除去した。この物質をDCM(5mL)に溶解させ、そしてACN(5mL)を添加した。この物質を空気の流れの下で1時間攪拌し、そしてこの懸濁物を濾過し、そしてその固体をさらなるACN(5mL)およびイソヘキサン(20mL)で洗浄して、134mg(41%)の(S)-1-((S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフエン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)ピロリジン-2-カルボン酸 化合物328を黄色粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₄₀H₄₈N₄O₅S: 696.3; found 697.3 [M+H]⁺, t_R = 10.59 min (方法10)。そのキラル純度は、計算すると>93% e.e.であった(キラル方法)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 2H), 7.86 - 7.76 (m,

40

50

2H), 7.71 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.04 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.19 - 3.01 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 3H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.52 - 1.23 (m, 17H), 0.93 - 0.85 (m, 3H)。

【0612】

化合物329～350を、化合物192から、一般手順3または7、その後、4または8を使用して調製した。

【0613】

化合物351～368を、化合物165から、一般手順7、その後、4または8を使用して調製した。

【0614】

化合物369を、化合物139から、一般手順7、その後、8を使用して調製した。

【0615】

化合物370を、化合物167から、一般手順7、その後、8を使用して調製した。

【0616】

化合物371を、化合物142から、一般手順7、その後、8を使用して調製した。

【0617】

化合物372を、化合物143から、一般手順7、その後、8を使用して調製した。

【0618】

化合物373を、化合物182から、一般手順7、その後、8を使用して調製した。

【0619】

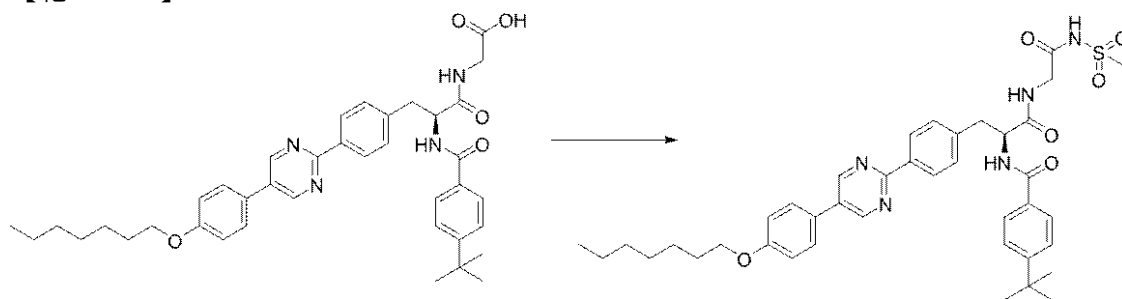
化合物374～379を、化合物193から、一般手順3または7、その後、4または8を使用して調製した。

【0620】

化合物380を、化合物191から、一般手順7、その後、8を使用して調製した。

(S)-4-(tert-ブチル)-N-(3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)-1-((2-(メチルスルホンアミド)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンズアミド (化合物381)

【化247】



【0621】

TEA (32.1 μ l, 0.23 mmol)を、(S)-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)グリシン化合物297 (75.0 mg, 0.11 mmol)、メタンサルホンアミド (12.1 mg, 0.13 mmol)、HATU (52.6 mg, 0.14 mmol) およびDMAP (1.41 mg, 0.01 mmol) のDCM (2 mL) 中の懸濁物に添加した。得られた黄色懸濁物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を飽和水性NaHCO₃ (2 mL) で洗浄し、そしてこの混合物を相分離カートリッジに通した。その有機相を減圧中で濃縮して、黄色固体を得た。その粗製生成物をクロマトグラフィー (EA/ヘキサン中1%のAcOH) により精製して、9 mg

(11%)の(S)-4-(tert-ブチル)-N-(3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)フェニル)-1-((2-(メチルスルホンアミド)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンズアミド、化合物381を黄色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{40}H_{49}N_5O_6S$: 727.3; found 728.0 $[M+H]^+$, t_R = 10.51 min (方法10)。

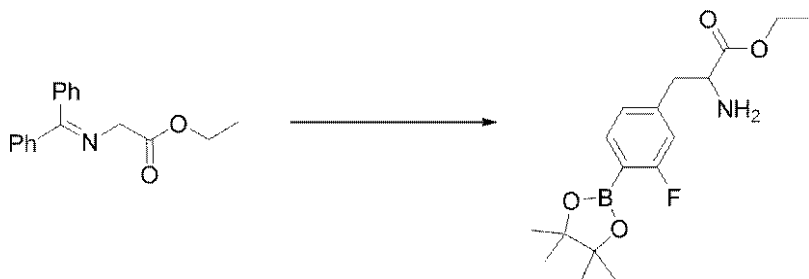
【0622】

化合物382～390を、化合物192から、一般手順4、7、および必要に応じて8の適切な組み合わせを使用して調製した。

2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸エチル

10

【化248】



【0623】

20

2-((ジフェニルメチレン)アミノ)酢酸エチル(300mg, 1.12mmol)の無水THF(3mL)中の攪拌溶液に、-78℃でトルエン中0.5MのKHMDs(2.46mL, 1.23mmol)を添加した。15分間攪拌した後に、2-(4-(ブromoメチル)-2-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(353mg, 1.12mmol)を添加した。この反応混合物を-78℃で3時間攪拌し、そして-20℃まで温めた。この混合物に、6Nの塩酸(0.5mL)を添加し、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水(5mL)および1NのHCl(5mL)で希釈し、次いでジエチルエーテルで抽出した。その水層を1NのNaOHで塩基性にし、次いでEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させた。濾過および濃縮により、177mg(46%)の2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸エチルを得、これを精製せずに次の工程で使用した。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{17}H_{25}BFNO_4$: 337.2; found 338.2 $[M+H]^+$, t_R = 2.78 min (方法1)。

30

【0624】

化合物391を、2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸エチルおよび5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボニルクロリドを使用して、一般手順3を使用し、その後、5-(4-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヨードピリジンおよび一般手順10で処理して調製した。

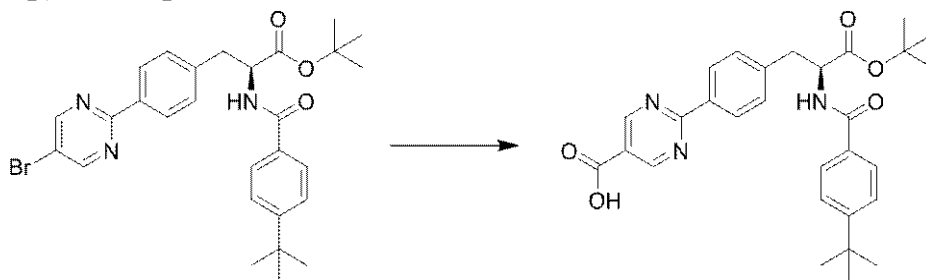
40

【0625】

化合物392～396を、化合物192から、必要に応じて、一般手順4、7、および8の適切な組み合わせを使用して調製した。

(S)-2-(4-(3-(tert-ブトキシ)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-オキソプロピル)フェニル)ピリジン-5-カルボン酸

【化 2 4 9】



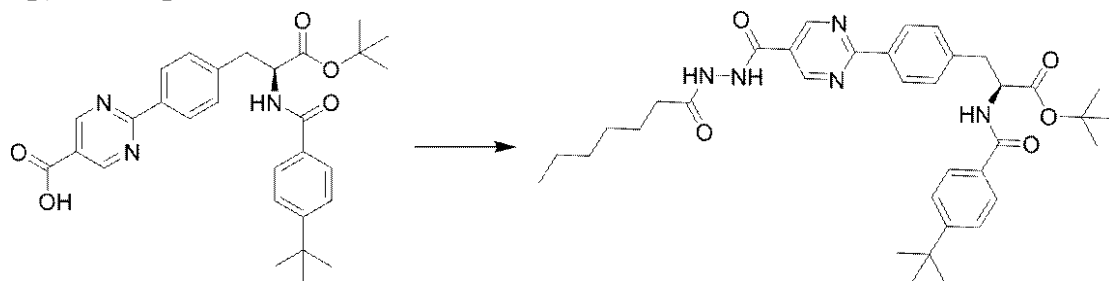
【0 6 2 6】

一般手順 10 を使用して調製した。DMF (5 mL) 中のギ酸リチウム (58 mg (1.1 mmol)) を含む、オープン乾燥させたバイアルに、DIEA (400 μ L, 2.2 mmol) および無水酢酸 (210 μ L, 2.2 mmol) を加えた。1 時間攪拌した後、この反応混合物を N_2 の吹き込みにより脱気した。(S)-3-(4-(5-プロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)プロパン酸 tert-ブチル, INT-14 (200 mg, 0.4 mmol) および PdCl₂(dppf) (27 mg, 0.04 mmol) を DMF (5 mL) 中に含む、第二の脱気溶液を、カニューレを介して添加した。得られた混合物をマイクロ波反応器中 120 °C で 1 時間加熱した。この反応混合物を 10% のクエン酸で希釈し、そして EA で抽出した。その有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、166 mg (88%) の (S)-2-(4-(3-(tert-ブトキシ)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-オキソプロピル)フェニル)ピリミジン-5-カルボン酸を褐色固体として得た。LCMS-ESI(m/z)

calculated for C₂₉H₃₃N₃O₅: 503.6; found 504.2 [M+H]⁺, t_R = 3.87 min (方法1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (s, 2H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 3.32 (qd, J = 13.8, 5.4 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.29 (d, J = 29.8 Hz, 9H)。

(S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(2-ヘプタノイルヒドラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 tert-ブチル

【化 2 5 0】



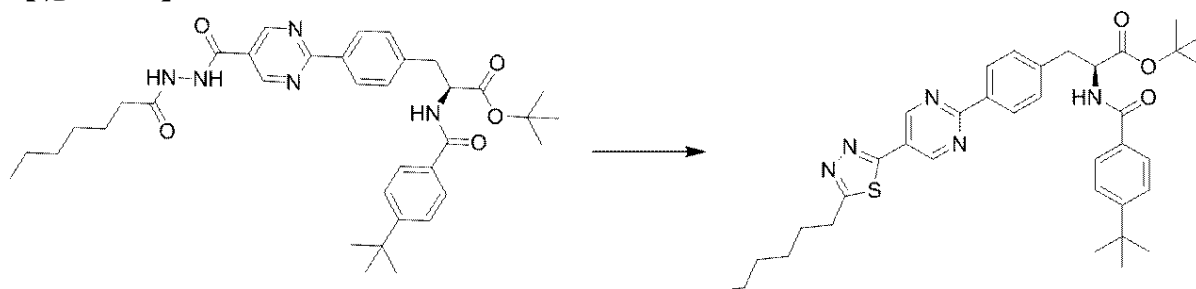
【0 6 2 7】

一般手順 7 を使用して調製した。(S)-2-(4-(3-(tert-ブトキシ)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-オキソプロピル)フェニル)ピリミジン-5-カルボン酸 (50 mg, 0.10 mmol) の DCM (2 mL) 中の攪拌溶液に、EDC (34 mg, 0.20 mmol)、DMAP (3 mg, 0.02 mmol) およびヘプタンヒドラジド (16 mg, 0.11 mmol) を添加した。18 時間後、この反応混合物を NaHCO₃ で希釈し、そして DCM で抽出した (2 回)。その有機層を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、38 mg (61%) の (S)-2-(4-(tert-ブチル)ベ

ンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (2 - ヘプタノイルヒドラジン - 1 - カルボニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 *tert*-ブチル) を得た。LCMS-ESI(*m/z*) calculated for $C_{36}H_{47}BN_5O_5$: 629.8; no *m/z* observed, t_R = 3.84 min (方法1)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 2H), 8.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 12.6, 5.8 Hz, 1H), 3.41 - 3.20 (m, 2H), 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 4H), 1.42 - 1.22 (m, 18H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

(S) - 2 - (4 - (*tert*-ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (5 - ヘキシル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 *tert*-ブチル

【化 2 5 1】

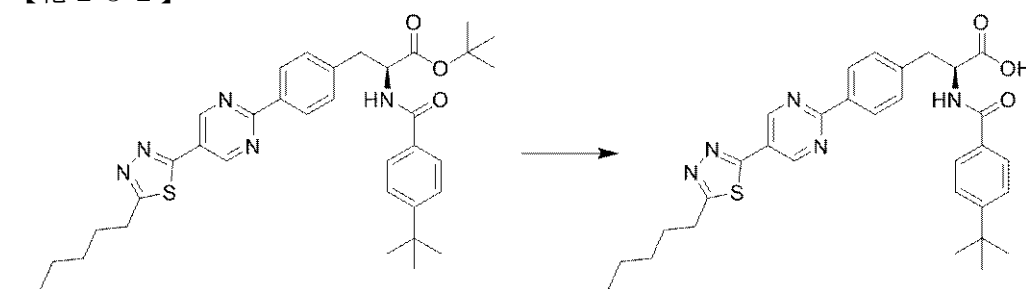


【0 6 2 8】

(S) - 2 - (4 - (*tert*-ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (2 - ヘプタノイルヒドラジン - 1 - カルボニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 *tert*-ブチル (38 mg, 0.06 mmol) の THF (1.5 mL) 中の溶液に、2, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 2, 4 - ジチアジホスフェタン 2, 4 - ジスルフィド (24 mg, 0.06 mmol) を添加した。1.5 時間後、この反応混合物を濃縮し、そして分取 HPLC により精製して、10 mg (27%) の (S) - 2 - (4 - (*tert*-ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (5 - ヘキシル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 *tert*-ブチル を得た。LCMS-ESI(*m/z*) calculated for $C_{36}H_{45}N_5O_5S$: 627.9; no *m/z* observed, t_R = 3.89 min (方法1)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 2H), 8.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 12.7, 5.6 Hz, 1H), 3.33 (qd, *J* = 13.8, 5.5 Hz, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 1.87 (dt, *J* = 15.3, 7.6 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 10H), 1.41 - 1.23 (m, 14H), 0.96 - 0.85 (m, 3H)。

(S) - 2 - (4 - (*tert*-ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (5 - ヘキシル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 (化合物 397)

【化 2 5 2】



【0 6 2 9】

10

20

30

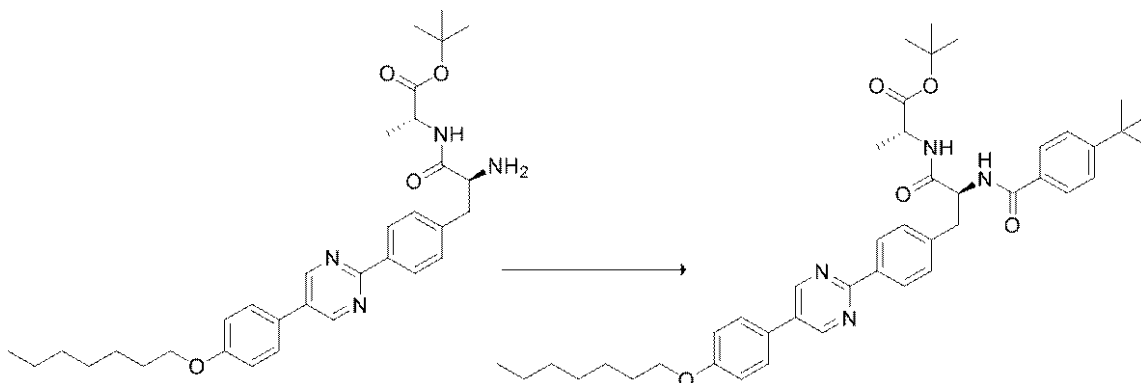
40

50

一般手順 8 を使用して、(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(5-hexyl-1,3,4-thiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid tert-butyl から調製した。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{32}H_{37}N_5O_3S$: 571.4; found 571.7 $[M+H]^+$, t_R = 10.66 min (方法2)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 8.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 13.7, 8.3 Hz, 4H), 6.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.04 (m, 1H), 3.45 (ddd, J = 36.2, 13.9, 5.6 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.54 - 1.36 (m, 2H), 1.39 - 1.19 (m, 13H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

10

(R)-2-((S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanamide)propanoic acid tert-butyl
【化 2 5 3】



20

【0 6 3 0】

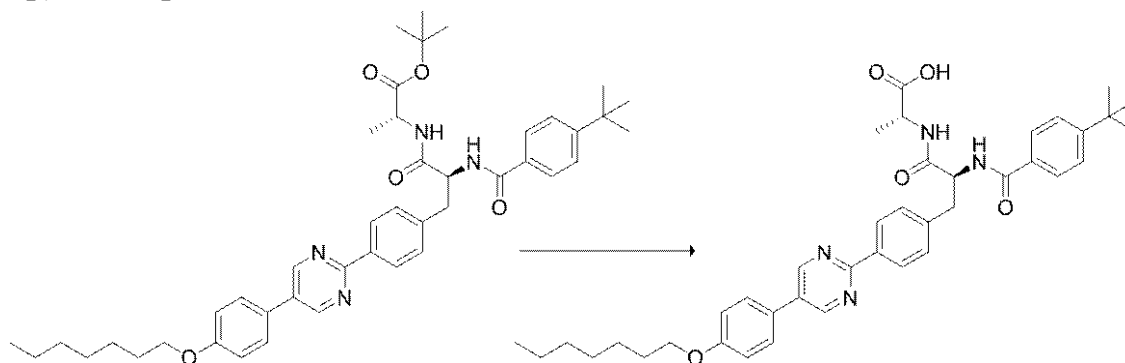
一般手順 7 を使用して調製した。(R)-2-((S)-2-amino-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanamide)propanoic acid tert-butyl (122 mg, 0.218 mmol)、4-(tert-butyl)安息香酸 (38.8 mg, 0.218 mmol) および TEA (60.7 μ l, 0.435 mmol) の DMF (4 mL) 中の攪拌溶液を 0 °C まで冷却し、そして HATU (87 mg, 0.228 mmol) を 5 分間かけてゆっくりと添加した。この反応物を 2 時間室温で攪拌し、次いで EA (100 mL) で希釈し、飽和水性 $NaHCO_3$ (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。その溶媒を $MgSO_4$ で乾燥させ、そして除去した。この粗製生成物をクロマトグラフィー (DCM 中 0% ~ 30% の ACN) により精製して、123 mg (78%) の (R)-2-((S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanamide)propanoic acid tert-butyl を白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{44}H_{56}N_4O_5$: 720.4; no m/z observed, t_R = 3.47 min (方法11)。

30

(R)-2-((S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanamide)propanoic acid (化合物 398)

40

【化 2 5 4】



10

【0 6 3 1】

一般手順 8 を使用して調製した。(R)-2-((S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanamide)propanoic acid tert-butyl (120 mg, 0.166 mmol) の DCM (4 mL) 中の攪拌溶液に、TFA (3 mL) を添加し、そして 2 時間攪拌した。この反応混合物をトルエン (15 mL) で希釈し、そして溶媒を除去した。DMSO (3 mL) を添加し、そしてこの溶液を超音波処理した。この溶液を、激しく攪拌している水 (30 mL) に添加し、そしてその白色固体を濾過により単離し、そしてさらなる ACN (10 mL) で洗浄した。この物質を高真空下で 24 時間乾燥させて、75 mg (66%) の (R)-2-((S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanamide)propanoic acid 化合物 398 を白色粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{40}H_{48}N_4O_5$: 664.4; found 665.0 $[M+H]^+$, $t_R = 1.233$ min (方法10)。そのキラル純度は、計算すると >99% e.e. であった(キラル方法)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.35 - 8.20 (m, 2H), 7.85 - 7.68 (m, 4H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 4.93 - 4.80 (m, 1H), 4.38 - 4.17 (m, 1H), 4.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.53 - 1.24 (m, 20H), 0.95 - 0.80 (m, 3H)。

20

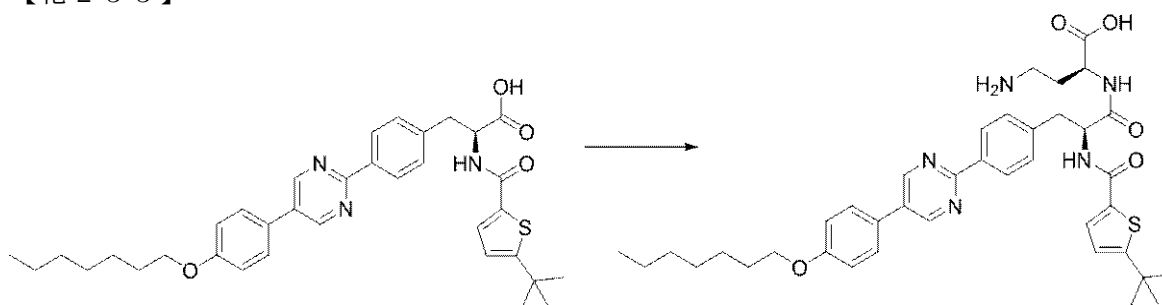
30

【0 6 3 2】

化合物 399 ~ 409 を、必要に応じて一般手順 4、7、8、および 18 の適切な組み合わせを使用して、調製した。

(S)-4-amino-2-((S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-carboxamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanamide)butanoic acid (化合物 410)

【化 2 5 5】



40

【0 6 3 3】

一般手順 7、4、および 8 を使用して調製した：(S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-carboxamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanamide (化合物 410)

50

ェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 化合物192 (25 mg, 0.042 mmol)、(S)-2-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸メチル塩酸塩 (12 mg, 0.042 mmol)、およびTEA (0.015 mL, 0.105 mmol)の攪拌溶液を、0℃でDMF (1 mL)中のHATU (17 mg, 0.046 mmol)で処理した。この溶液を室温で18時間攪拌した。この反応混合物をDCM (5 mL)で希釈し、そして飽和水性NaHCO₃ (5 mL)、水 (5 mL)、およびブライン (5 mL)で洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、そのメチルエステル中間体を得た。このエステルをTHF (2 mL)およびMeOH (1 mL)に溶解させ、そして1 Nの水性NaOH (0.1 mL, 0.1 mmol)を添加した。この溶液を60℃で5時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、次いでDCM (0.5 mL)に溶解させ、そしてエーテル中1 NのHCl (0.42 mL, 0.42 mmol)で処理した。この反応物を27℃で18時間攪拌した。その化合物を分取HPLCにより精製して、21 mg (60.0%)の(S)-4-アミノ-2-((S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパンアミド)ブタン酸をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₉H₄₉N₅O₅S: 699.4; found 700.3 [M+H]⁺, t_R = 9.24 min (方法12)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.63 - 8.55 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 - 7.63 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.66 (m, 1H), 4.50 - 4.31 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.95 - 2.77 (m, 2H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 2.02 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.64 (m, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 1.38 - 1.14 (m, 15H), 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0634】

化合物411～418を、必要に応じて一般手順4、7、8、および18の適切な組み合わせを使用して、調製した。

【0635】

化合物419～423および435を、化合物381と類似の様式で調製した。

【0636】

化合物424～433を、必要に応じて一般手順4、7、8、および18の適切な組み合わせを使用して、調製した。

【0637】

化合物434を、化合物422から、一般手順4を使用して調製した。

【0638】

化合物436～440を、必要に応じて一般手順4、7、8、および18の適切な組み合わせを使用して、調製した。

【0639】

化合物441および442を、化合物192から、一般手順3および8を使用して調製した。

【0640】

化合物443を、(S)-3-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパンアミド)プロパン酸tert-ブチルから、一般手順12、次いで8を使用して調製した。

【0641】

化合物444～455を、必要に応じて一般手順4、7、8、および18の適切な組み合わせを使用して、調製した。

【0642】

10

20

30

40

50

化合物456～458を、(S)-3-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパンアミド)プロパン酸tert-ブチルから、一般手順12、次いで8を使用して調製した。

【0643】

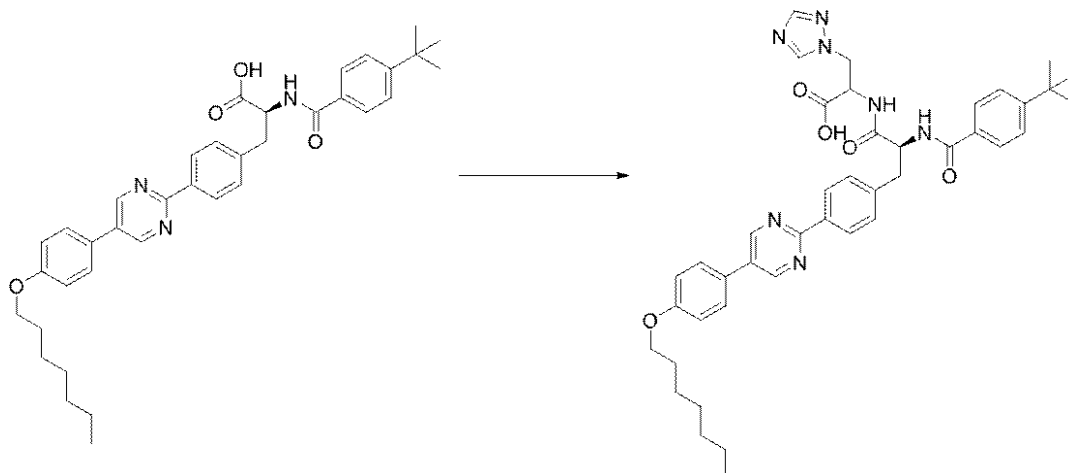
化合物459～464を、化合物192から、必要に応じて、一般手順4、7、および8の適切な組み合わせを使用して調製した。

【0644】

化合物465～466を、化合物85から、必要に応じて、一般手順4、7、および8の適切な組み合わせを使用して調製した。

2-((S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘブチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパンアミド)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸(化合物467)

【化256】



【0645】

一般手順7、次いで4を使用して調製した。DMF (2.5 mL) 中の (S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘブチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 (90 mg, 0.152 mmol) および (S)-2-アミノ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸メチル (25.8 mg, 0.152 mmol) に、TEA (52.8 μ L, 0.379 mmol) を添加し、次いで0℃まで冷却した。この混合物にHATU (57.6 mg, 0.152 mmol) を添加し、そして室温で2時間静置した。この反応混合物を、0.1 Mのクエン酸 (aq. 15 mL) の添加によりクエンチし、そして沈殿した固体を30分間スラリー化した。その固体を濾過し、水 (10 mL)、イソヘキサン (10 mL) で洗浄し、次いで乾燥させた。次いで、その固体を、THF (4 mL) とMeOH (2 mL) との混合物に溶解させた。この溶液に2 Mのaq. NaOH (380 μ L, 0.76 mmol) を添加し、そしてこの混合物を室温で1時間激しく攪拌した。この反応混合物を0.1 Mのaq. クエン酸 (20 mL) で希釈し、そして1時間攪拌した。形成した固体を濾過し、そして水 (10 mL) およびイソヘキサン (10 mL) で洗浄した。その粗製生成物をカラムクロマトグラフィー (EA中0%～20%のMeOH) により精製して、12 mg (11%) の2-((S)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘブチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパンアミド)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸を白色粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{42}H_{49}N_7O_5$: 731.9; n o m/z observed, t_R = 9.75 min (方法10)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.21 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.70 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 8.60 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 7.8 Hz, 0.5 H), 8.52 (d, J

= 7.1 Hz, 1H), 8.37-8.34 (m, 2H), 8.01 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.87-4.74 (m, 2H), 4.71-4.55 (m, 2H), 4.08 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.24-2.97 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.51-1.29 (m, 17H), 0.95-0.91 (m, 3H)。

【0646】

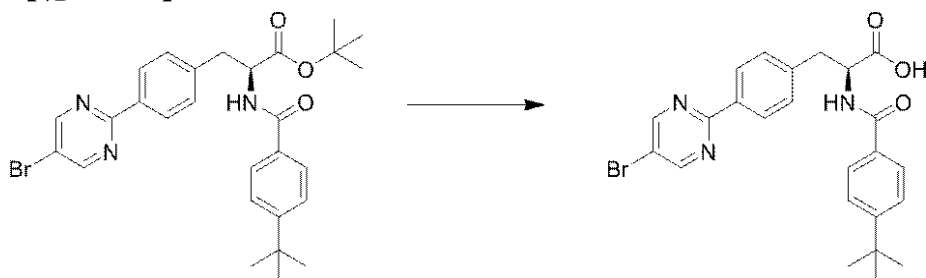
化合物468および469を、化合物85から、必要に応じて、一般手順4、7、および8の適切な組み合わせを使用して調製した。

【0647】

化合物470を、(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸tert-ブチルINT-9から、一般手順7および8を使用して調製した。

(S)-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)プロパン酸(INT-27)

【化257】

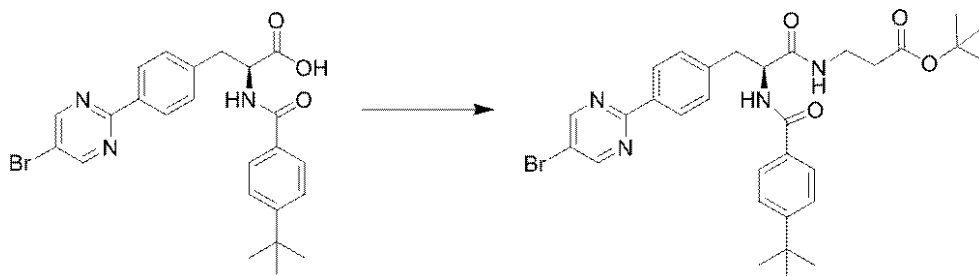


【0648】

一般手順8を使用して調製した。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{24}H_{24}BrN_3O_3$: 482.3; found 481.1 $[M - H]^+$, t_R = 2.6 min (方法15)、および98.7% e.e. (キラル方法, 2%の溶媒A、98%の溶媒Bを用いて無勾配)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 2H), 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 12.7, 5.7 Hz, 1H), 3.42 (ddd, J = 38.8, 14.0, 5.7 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H)。

(S)-3-(3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)プロパンアミド)プロパン酸tert-ブチル(INT-28)

【化258】



【0649】

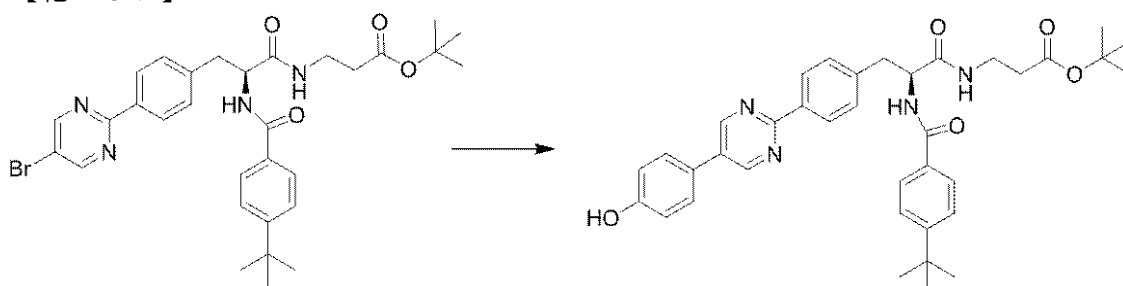
一般手順7を使用して調製した。 β -アラニンtert-ブチルエステル塩酸塩(4.9 g, 27.4 mmol)、(S)-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)プロパン酸(12.0 g, 24.9 mmol)およびDIEA(11.1 mL, 62.0 mmol)のDMF(200 mL)中の攪拌溶液を0℃まで冷却した。HATU(9.9 g, 26.1 mmol)のDMF(75 mL)中の溶液を20分間かけて滴下により添加した。この反応混合物を2時

間かけて室温まで温め、次いでEAで希釈し、そして NaHCO_3 (sat aq) で洗浄した。その水性画分をEAで逆抽出した。合わせた有機画分を乾燥させ (Na_2SO_4)、次いでセライト上に濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、11 g (65%) の (S)-3-(3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)プロパンアミド)プロパン酸tert-ブチルINT-28を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{BrN}_4\text{O}_4$; 609.6; found 610.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 3.99$ min (方法15)、および87.1% e.e. (キラル方法, 20%の溶媒A、80%の溶媒Bを用いて無勾配)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 2H), 8.32 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.93 - 4.81 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 3.34 - 3.14 (m, 2H), 2.46 - 2.24 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 5.2$ Hz, 9H), 1.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 9H)。

10

(S)-3-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパンアミド)プロパン酸tert-ブチル (INT-29)

【化259】



20

【0650】

一般手順10を使用して、(S)-3-(3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)プロパンアミド)プロパン酸tert-ブチルおよび4-ヒドロキシフェニルボロン酸から調製した。LCMS-ESI (m/z) calculated for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{BN}_4\text{O}_5$; 622.8; found 621.3 $[\text{M}-\text{H}]^+$, $t_R = 3.53$ min. (方法15)、および80.1% e.e. (キラル方法, 20%の溶媒A、80%の溶媒Bを用いて無勾配)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 2H), 8.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.56 - 7.32 (m, 6H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.39 - 3.12 (m, 2H), 2.48 - 2.15 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.33 (s, 9H)。

30

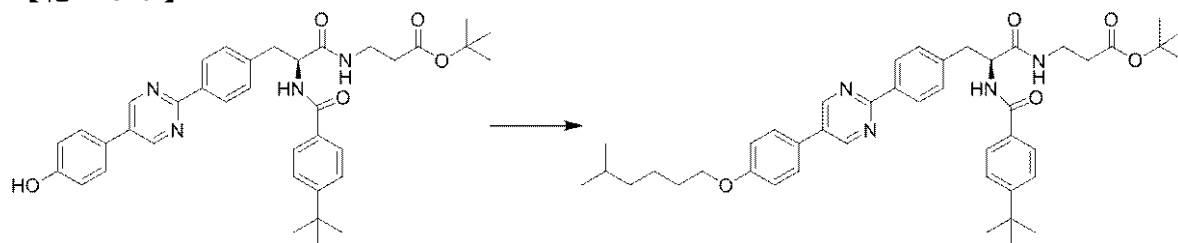
【0651】

化合物471を、(S)-3-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパンアミド)プロパン酸tert-ブチルから、一般手順12、次いで8を使用して調製した。

40

(S)-3-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(5-メチルヘキシル)オキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパンアミド)プロパン酸tert-ブチル

【化 2 6 0】

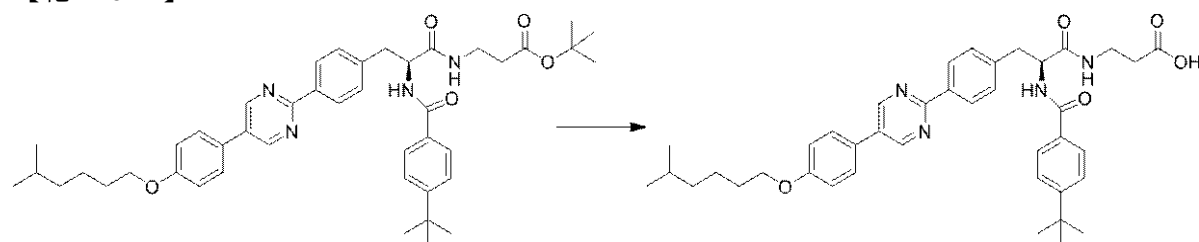


【0 6 5 2】

一般手順 1 2 を使用して、(S) - 3 - (2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパンアミド) プロパン酸 tert - ブチル および 1 - ブロモ - 5 - メチルヘキサンから調製した。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{44}H_{56}N_4O_5$: 720.9; found 721.4 [M+H]⁺, t_R = 5.39 min. (方法16).

(S) - 3 - (2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - ((5 - メチルヘキシル) オキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパンアミド) プロパン酸 (化合物 4 7 2)

【化 2 6 1】



【0 6 5 3】

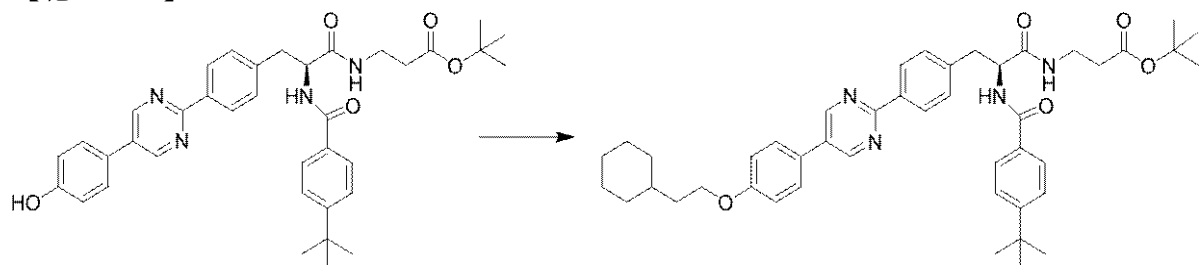
一般手順 8 を使用して、(S) - 3 - (2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - ((5 - メチルヘキシル) オキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパンアミド) プロパン酸 tert - ブチル から調製した。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{40}H_{45}N_4O_5$: 664.9; found 664.8 [M+H]⁺, t_R = 1 0.32 min. (方法14).

【0 6 5 4】

化合物 4 7 3 を、(S) - 3 - (2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパンアミド) - プロパン酸 tert - ブチル から、一般手順 1 2、次いで 8 を使用して調製した。

(S) - 3 - (2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (2 - シクロヘキシルエトキシ) フェニル) - ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパンアミド) プロパン酸 tert - ブチル

【化 2 6 2】



【0 6 5 5】

一般手順 1 2 を使用して、(S) - 3 - (2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル)

10

20

30

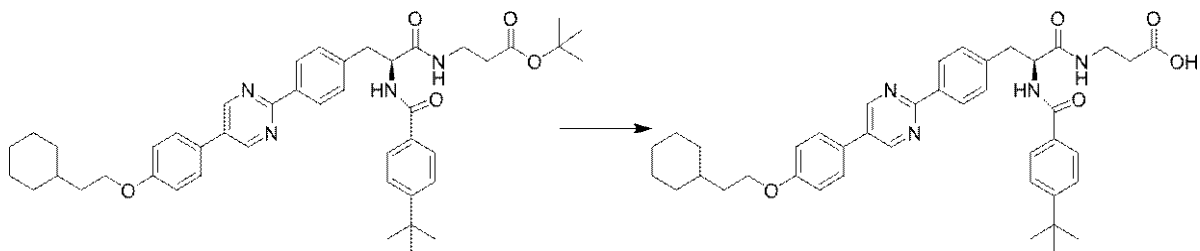
40

50

プロパンアミド) プロパン酸 *tert*-ブチルおよび (2-ブロモエチル) シクロヘキサンから調製した。LCMS-ESI(*m/z*) calculated for $C_{45}H_{56}N_4O_5$: 732.9; found 733.5 $[M+H]^+$, t_R = 5.59 min. (方法16)。

(*S*)-3-(2-(4-(*tert*-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(2-シクロヘキシルエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパンアミド)プロパン酸 (化合物474)

【化263】



10

【0656】

一般手順8を使用して、(*S*)-3-(2-(4-(*tert*-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(2-シクロヘキシルエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパンアミド)プロパン酸 *tert*-ブチルから調製した。LCMS-ESI(*m/z*) calculated for $C_{41}H_{48}N_4O_5$: 676.9 found 677.4 $[M+H]^+$, t_R = 10.61 min. (方法14)。

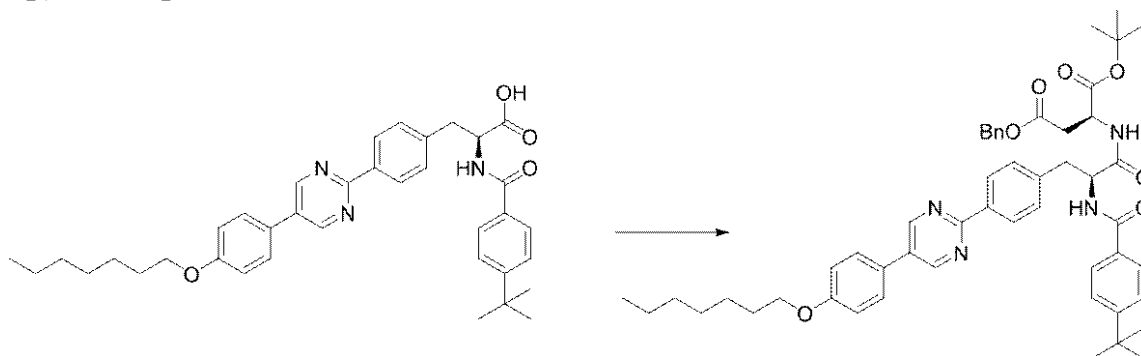
20

【0657】

化合物475および476を、化合物85から、一般手順7、4、次いで8を使用して調製した。

((*S*)-2-(4-(*tert*-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)-L-アスパラギン酸1-(*tert*-ブチル)4-ベンジル (INT-30)

【化264】



30

【0658】

一般手順7を使用して調製した: (*S*)-2-(4-(*tert*-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 化合物85 (594mg, 1.00mmol)、L-アスパラギン酸β-ベンジルエステルα-*tert*-ブチルエステル塩酸塩 (398.4mg, 1.20mmol) のDMF (6mL) 中の攪拌溶液に、DIEA (554μL, 3.00mmol) を添加した。この混合物を0℃まで冷却し、そしてDMF (4mL) 中のHATU (418mg, 1.10mmol) を5分間かけて添加した。この混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水 (200mL) に添加し、そしてその沈殿物を濾過した。この沈殿物をDCM (20mL) に溶解させ、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。この粗製生成物をクロマトグラフィー (ヘキサン中0%~100%のEA) により精製して、751mg (88%) の ((*S*)-2-(4-(*tert*-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)-L-アスパラギン酸1-(*tert*-ブチル)4-ベンジル INT

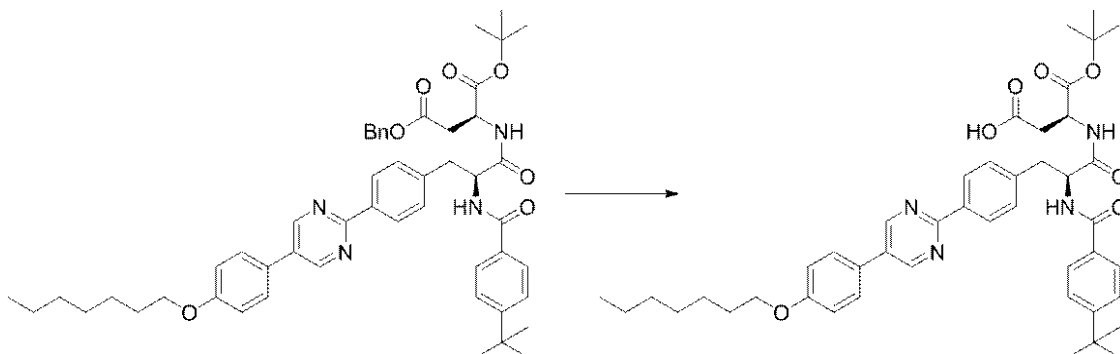
40

50

－30を白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{52}H_{62}N_4O_7$: 854.5; found 855.5 $[M+H]^+$, t_R = 6.22 min (方法16)。

(S)－4－(tert-ブトキシ)－3－((S)－2－(4－(tert-ブチル)ベンズアミド)－3－(4－(5－(4－(ヘプチルオキシ)フェニル)－ピリミジン－2-イル)フェニル)プロパンアミド)－4-オキソブタン酸 (INT-31)

【化265】



10

【0659】

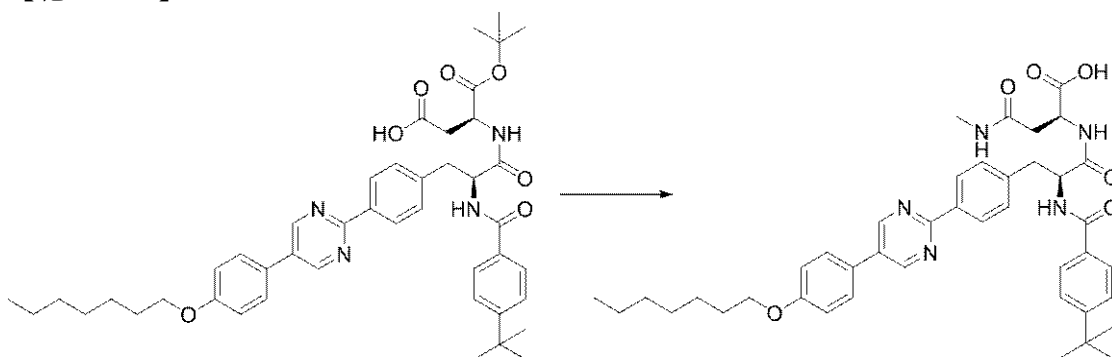
一般手順18を使用して調製した：THF (2 mL) 中の((S)－2－(4－(tert-ブチル)ベンズアミド)－3－(4－(5－(4－(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン－2-イル)フェニル)プロパノイル)－L-アスパラギン酸1－(tert-ブチル)4-ベンジル (50 mg, 0.058 mmol) に、10%のPd/C (10 mg) を添加した。この反応容器を水素ガスでフラッシュし、そしてこの反応物を水素下室温で2時間激しく攪拌した。この反応混合物を濾過して触媒を除去し、そしてその溶媒を除去して、38 mg (86%) の(S)－4－(tert-ブトキシ)－3－((S)－2－(4－(tert-ブチル)ベンズアミド)－3－(4－(5－(4－(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン－2-イル)フェニル)プロパンアミド)－4-オキソブタン酸 INT-31 を白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{45}H_{56}N_4O_7$: 764.4; found 765.4 $[M+H]^+$, t_R = 4.24 min (方法16)。

20

N^2 －((S)－2－(4－(tert-ブチル)ベンズアミド)－3－(4－(5－(4－(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン－2-イル)フェニル)プロパノイル)－ N^4 －メチル-L-アスパラギン (化合物477)

30

【化266】



40

【0660】

一般手順7および8を使用して調製した：(S)－4－(tert-ブトキシ)－3－((S)－2－(4－(tert-ブチル)ベンズアミド)－3－(4－(5－(4－(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン－2-イル)フェニル)プロパンアミド)－4-オキソブタン酸 (19 mg, 0.025 mmol)、メチルアミン (水中40 wt %, 5.8 μ L, 0.075 mmol) のDMF (0.25 mL) 中の攪拌溶液に、DIEA (13.8 μ L, 0.075 mmol) を添加した。この混合物を0℃まで冷却し、そしてHATU (19 mg, 0.05 mmol) を添加した。この混合物を室温で18時間攪拌した。この反応混合物を水 (2 mL) に添加し、そしてその沈殿物を濾過した。この沈殿物をDCM (2 mL) に溶解させ、 $MgSO_4$ で乾燥させ、そして濃縮した。この粗製エ

50

ステルをDCM (1 mL) に溶解させ、そしてTFA (0.2 mL) を添加した。この反応物を一晩攪拌した。その溶媒を除去し、そしてその粗製物質を分取HPLCにより精製して、5 mg (25%) のN² - ((S) - 2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘブチルオキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパノイル) - N⁴ - メチル - L - アスパラギンを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₄₂H₅₁N₅O₆; 721.4; found 722.4 [M+H]⁺, t_R = 8.67 min (方法14)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.62 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.89 - 4.73 (m, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 5H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 15H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0661】

化合物478~487を、(S) - 4 - (tert - ブトキシ) - 3 - ((S) - 2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘブチルオキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパンアミド) - 4 - オキソブタン酸から、一般手順7および8を使用して調製した。

【0662】

化合物488を、化合物85から、一般手順7および4を使用して調製した。

【0663】

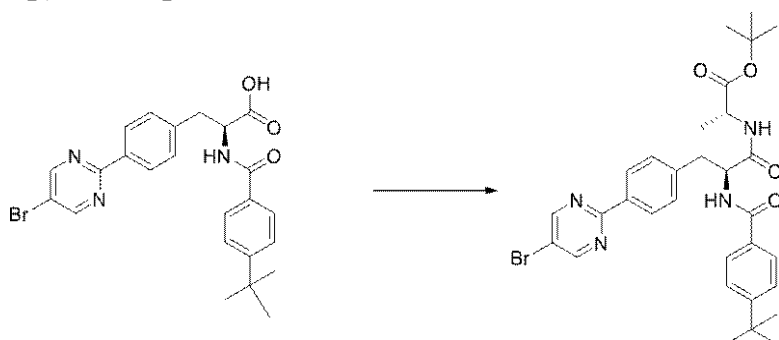
化合物489および490を、(S) - 3 - (2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパンアミド) プロパン酸tert - ブチルから、一般手順12、次いで8を使用して調製した。

【0664】

化合物491を、化合物85から、一般手順7、次いで4を使用して調製した。

((S) - 3 - (4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) - プロパノイル) - D - アラニンtert - ブチル (INT-32)

【化267】



【0665】

((S) - 3 - (4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (tert - ブチル) ベンズアミド) プロパン酸INT-27 (1.50 g, 3.10 mmol) のDMF (15 mL) 中の攪拌溶液に、D - アラニンtert - ブチル (680.0 mg, 3.73 mmol) およびEt₃N (802.3 mg, 6.2 mmol) を添加した。この反応物を0℃で1時間攪拌し、次いで2 mL のDMF 中のHATU (877.5 mg, 3.37 mmol) を添加した。この反応物を0℃で1時間攪拌し、次いで18時間攪拌しながら室温まで温めた。この水溶液を水性NaHCO₃ (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄ で乾燥させ、そしてエバポレートした。その粗製生成

10

20

30

40

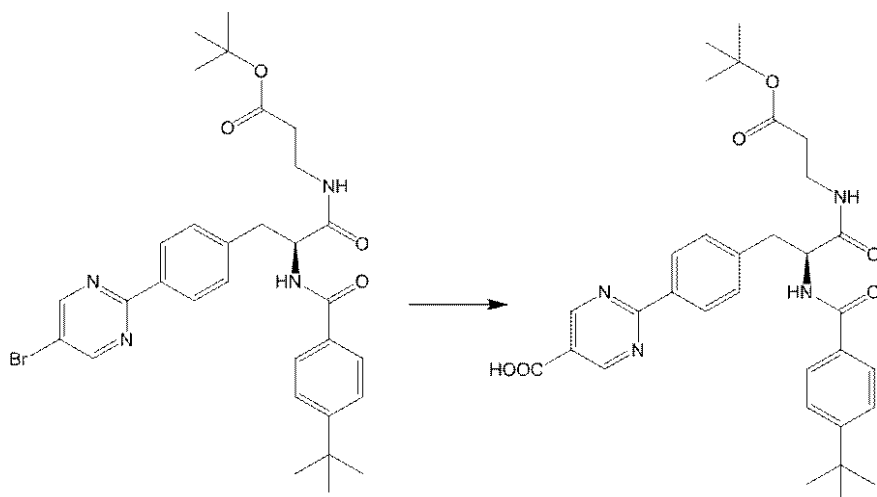
50

物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中（50%）のEA）により精製して、1.44 g（76%）の（（S）-3-（4-（5-ブロモピリミジン-2-イル）フェニル）-2-（4-（tert-ブチル）ベンズアミド）-プロパノイル）-D-アラニン tert-ブチル INT-32を固体の粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{31}H_{37}BrN_4O_4$: 609.6; found 610.2 $[M+H]^+$, t_R = 4.05 min. (方法16)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (s, 2H), 8.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 4.85 (td, J = 10.1, 4.6 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.24 - 2.97 (m, 2H), 1.50 - 1.29 (m, 9H), 1.32 - 1.17 (m, 12H)。

10

（S）-2-（4-（3-（（3-（tert-ブトキシ）-3-オキソプロピル）アミノ）-2-（4-（tert-ブチル）ベンズアミド）-3-オキソプロピル）フェニル）ピリミジン-5-カルボン酸（INT-33）

【化268】



20

【0666】

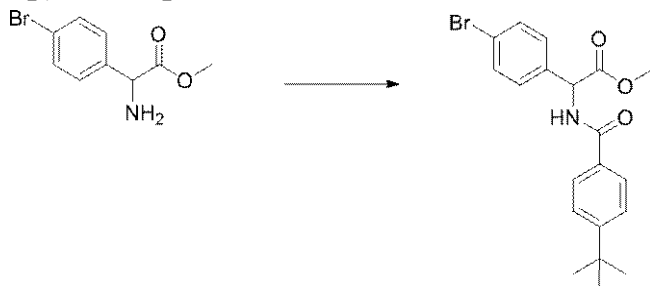
一般手順19を使用して調製した。オーブンで乾燥させたギ酸リチウム（136 mg, 2.6 mmol）、DIEA（700 μ L, 3.9 mmol）、および Ac_2O （370 μ L, 3.9 mmol）を、火炎乾燥させたフラスコ内 N_2 下で無水DMF（10 mL）に溶解させた。30分間攪拌した後に、この溶液を N_2 の吹き込みにより脱気した。別のフラスコ内で、INT-28（400 mg, 0.7 mmol, THFから共沸乾燥）をDMF（10 mL）に溶解させ、そして N_2 の吹き込みにより脱気した。このINT-28溶液に $PdCl_2(dppf)$ （48 mg, 0.07 mmol）を添加し、そして得られた溶液をカニューレを介して上記ギ酸リチウム溶液に移した。このフラスコを密封し、そしてマイクロ波反応器中120℃で4時間加熱した。この反応混合物をEA（250 mL）で希釈し、そして10%のクエン酸（250 mL）で洗浄し、次いで H_2O （250 mL）で洗浄し、そしてクロマトグラフィー（EA/ヘキサン）により精製して、400 mg（99%）の（S）-2-（4-（3-（（3-（tert-ブトキシ）-3-オキソプロピル）アミノ）-2-（4-（tert-ブチル）ベンズアミド）-3-オキソプロピル）フェニル）ピリミジン-5-カルボン酸 INT-33を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{32}H_{38}N_4O_6$: 574.7; found 575.3 $[M+H]^+$, t_R = 2.41 min. (方法15)。

30

40

2-（4-ブロモフェニル）-2-（4-（tert-ブチル）ベンズアミド）酢酸メチル

【化 2 6 9】

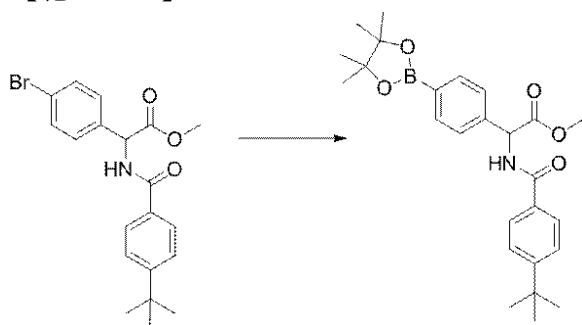


【0 6 6 7】

一般手順 7 を使用して調製した。0℃に冷却した、2-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)酢酸メチル (421 mg, 1.5 mmol)、4-(tert-ブチル)安息香酸 (321 mg, 1.8 mmol)、および DIEA (831 μ l, 4.5 mmol) の、DMF (3 mL) 中の攪拌溶液に、HATU (380 mg, 1.65 mmol) の DMF (1.5 mL) 中の溶液を滴下の様式でゆっくりと添加した。この反応混合物をゆっくりと温め、そして攪拌を 4 時間続けた。この反応混合物を氷水に注ぎ、そしてその固体を濾過した。その固体を DCM (10 mL) に溶解させ、MgSO₄ で乾燥させ、そしてエバポレートして、532 mg (88%) の 2-(4-ブロモフェニル)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)酢酸メチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₀H₂₂BrNO₃: 403.0; found 404.1 [M+H]⁺, t_R = 3.61 min. (方法16)。

2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)酢酸メチル (INT-34)

【化 2 7 0】

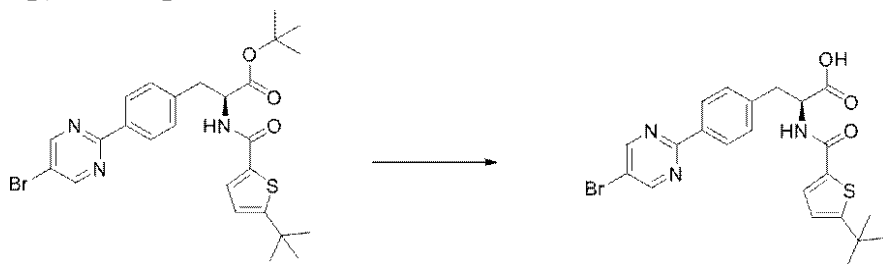


【0 6 6 8】

一般手順 10 を使用して調製した。2-(4-ブロモフェニル)-2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)酢酸メチル (202 mg, 0.5 mmol)、KOAc (147 mg, 1.5 mmol) および 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (165 mg, 0.65 mmol) の DMSO (3 mL) 中の溶液を脱気した。PdCl₂dppf (18 mg, 0.025 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 90℃で 1.5 時間加熱した。この粗製反応混合物を氷水に注ぎ、そしてその固体を濾過した。その固体を DCM (5 mL) に溶解させ、MgSO₄ で乾燥させ、エバポレートし、そしてクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、71 mg (31%) の 2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)酢酸メチル INT-34 を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₆H₃₄BN₂O₅: 451.3; found 452.2 [M+H]⁺, t_R = 3.83 min (方法16)。

(S)-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-プロパン酸

【化 2 7 1】

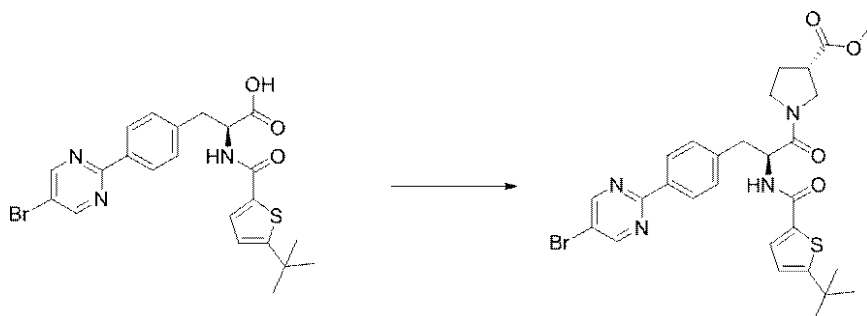


【0 6 6 9】

(S)-3-(4-(5-bromopyrimidin-2-yl)phenyl)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)propanoic acid INT-17 (15.7 g, 28.8 mmol) の DCM (30 mL) 中の攪拌溶液を TFA (30.0 g, 263.1 mmol) で処理した。この反応混合物を完了するまで室温で 18 時間攪拌した。その溶媒をエバポレートし、次いでトルエン (3×20 mL) と一緒に共エバポレートして、微量の TFA を除去した。この化合物を減圧下で一晩乾燥させて、13.7 g (97%) の (S)-3-(4-(5-bromopyrimidin-2-yl)phenyl)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)propanoic acid を粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{22}H_{22}BrN_3O_3S$: 487.1; found 488.1 $[M+H]^+$, t_R = 2.55 min. (方法16). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.64 (td, J = 10.5, 4.5 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 13.8, 4.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 13.7, 10.7 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H).

(S)-1-((S)-3-(4-(5-bromopyrimidin-2-yl)phenyl)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)propanoic acid methyl ester)pyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (INT-35)

【化 2 7 2】



【0 6 7 0】

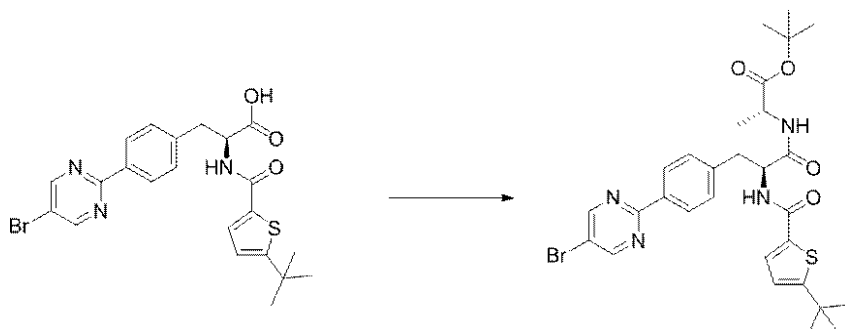
(S)-pyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (357.0 mg, 2.16 mmol) の DMF (10 mL) 中の攪拌溶液に、DIEA (465.26 mg, 3.60 mmol) および (S)-3-(4-(5-bromopyrimidin-2-yl)phenyl)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)propanoic acid (700.0 mg, 1.44 mmol) を添加した。この溶液を氷浴で 0℃ まで冷却し、次いで HATU (677.55 mg, 2.88 mmol) の 2 mL の DMF 中の溶液をゆっくりと添加した。この反応物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで 2 時間攪拌しながら室温まで温めた。この水溶液を DCM (3×20 mL) および水性 $NaHCO_3$ (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、そしてエバポレートした。その最終化合物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 40% の DCM) により精製して、501.0 mg (58%) の (S)-1-((S)-3-(4-(5-bromopyrimidin-2-yl)phenyl)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)propanoic acid methyl ester)pyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester INT-35 を粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) ca

lculated for $C_{28}H_{31}BrN_4O_4S$: 598.1; found 599.3 $[M+H]^+$, $t_R = 3.553$ min.

(方法16)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 8.77 (dd, $J = 11.5, 8.3$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.98 - 4.73 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 10.3, 8.0$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J = 18.3, 12.2, 5.4$ Hz, 2H), 3.38 (dd, $J = 17.3, 7.6$ Hz, 1H), 3.23 (ddd, $J = 28.0, 15.0, 8.7$ Hz, 1H), 3.18 - 2.85 (m, 3H), 2.17 - 1.96 (m, 2H), 1.87 (td, $J = 15.2, 7.4$ Hz, 1H), 1.32 (s, 9H)。

((S) - 3 - (4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (5 - (tert-ブチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド) プロパノイル) - D - アラニン tert-ブチル

【化 2 7 3】

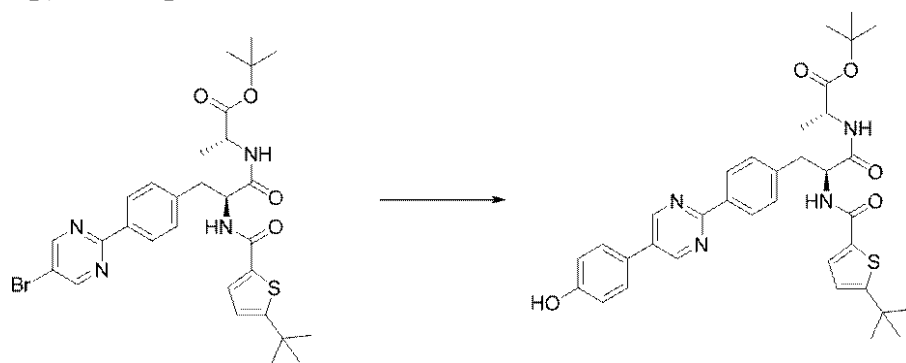


【 0 6 7 1】

D - アラニン tert-ブチル (5.60 g, 30.80 mmol) の DMF (50 mL) 中の攪拌溶液に、DIEA (8.29 g, 64.18 mmol) および (S) - 3 - (4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (5 - (tert-ブチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド) プロパン酸 (12.5 g, 25.67 mmol) を添加した。この溶液を氷浴で 0 °C まで冷却し、次いで HATU (9.06 g, 38.50 mmol) の、15 mL の DMF 中の溶液をゆっくりと添加した。この反応物を 0 °C で 1 時間攪拌し、次いで 2 時間攪拌しながら室温まで温めた。この水溶液を DCM (3 × 50 mL) および水性 $NaHCO_3$ (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、そしてエバポレートした。その最終化合物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 40 % の DCM) により精製して、14.7 g (94 %) の ((S) - 3 - (4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (5 - (tert-ブチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド) プロパノイル) - D - アラニン tert-ブチルを固体の粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{29}H_{35}BrN_4O_4S$: 614.2; found 615.3 $[M+H]^+$, $t_R = 3.914$ min. (方法16)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 8.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 13.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 13.6, 7.8$ Hz, 1H), 1.51 - 1.32 (m, 18H), 1.27 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.02, 171.31, 162.28, 162.13, 161.42, 158.55, 142.27, 136.34, 134.66, 130.20, 128.82, 127.92, 123.07, 118.63, 80.90, 54.45, 48.86, 39.59, 39.38, 32.39, 28.04, 17.68。

((S) - 2 - (5 - (tert-ブチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパノイル) - D - アラニン tert-ブチル (INT-36)

【化 2 7 4】



10

【0 6 7 2】

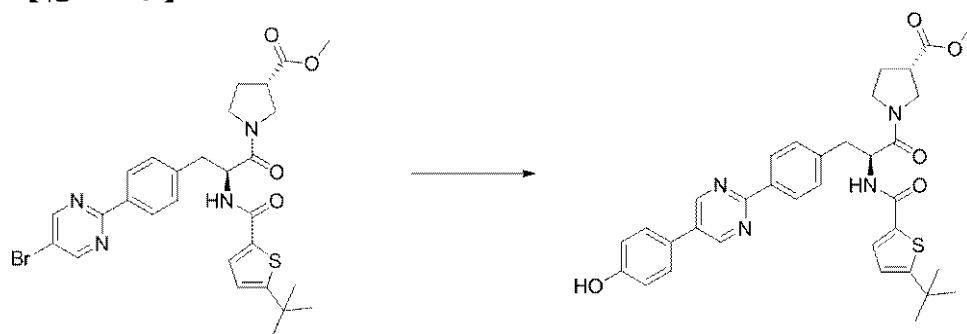
100 ml のフラスコに、(4-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (224.6 mg, 1.6 mmol)、炭酸ナトリウム十水和物 (96.0 mg, 1.6 mmol)、((S)-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)プロパノイル)-D-アラニンtert-ブチル (500.0 mg, 1.6 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (58.5 mg, 0.08 mmol)、THF (2.0 mL)、CH₃CN (2.0 mL) および水 (1.0 mL) を加えた。この溶液を、N₂ の吹き込みを使用して10分間脱気した。この反応混合物を80℃で2時間加熱した。この反応混合物を減圧下で乾燥させて溶媒を除去し、そしてDCM (20 mL) で希釈した。この混合物を、DCM (3×20 mL) および水性 NaHCO₃ (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄ で乾燥させ、そしてエバポレートした。その最終化合物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中40%のDCM) により精製して、462.3 mg (91%) の((S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)-D-アラニンtert-ブチル INT-36 を固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₅H₄₀N₄O₅S: 628.3; found 629.3 [M+H]⁺, t_R = 3.447 min. (方法16)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.55 (t, J = 16.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.50 (dd, J = 15.4, 8.3 Hz, 2H), 7.00 - 6.85 (m, 2H), 6.75 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.80 (td, J = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 4.15 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.10 (ddd, J = 39.3, 19.4, 11.8 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 9H), 1.31 (s, 9H), 1.23 (t, J = 11.1 Hz, 3H)。

20

30

((S)-1-((S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル (INT-37))

【化 2 7 5】



40

【0 6 7 3】

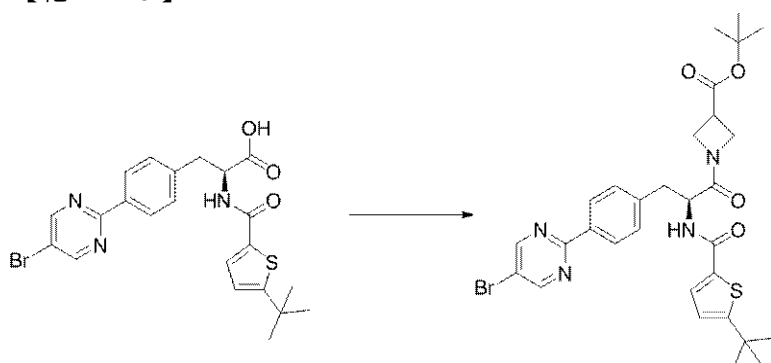
10 ml のフラスコに、(4-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (60.7 mg, 0.4

50

4 mmol)、炭酸ナトリウム十水和物(26.4 mg, 0.44 mmol)、(S)-1-((S)-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)プロパノイル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル INT-35 (130.0 mg, 0.44 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (16.09 mg, 0.022 mmol)、THF (2.0 mL)、CH₃CN (2.0 mL) および水 (1.0 mL) を加えた。この溶液を、N₂ の吹き込みを使用して10分間脱気した。この反応混合物を80℃で2時間加熱した。この反応混合物を減圧下で乾燥させて溶媒を除去し、そしてDCM (20 mL) で希釈した。この混合物を、DCM (3×10 mL) および水性NaHCO₃ (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄ で乾燥させ、そしてエバポレートした。その最終化合物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中50%のDCM) により精製して、102.0 mg (76%) の(S)-1-((S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル INT-37 を固体の粉末として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₄H₃₆N₄O₅S: 612.3; found 613.3 [M+H]⁺, t_R = 3.138 min. (方法16)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.81 (s, 1H), 9.13 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.77 (dd, J = 11.4, 8.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.99 - 6.84 (m, 3H), 4.88 (s, 1H), 3.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.59 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 18.7, 12.0, 5.8 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 3.18 - 2.97 (m, 3H), 2.15 - 1.95 (m, 2H), 1.88 (dd, J = 12.5, 7.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H)。

(S)-1-((3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (INT-38)

【化276】



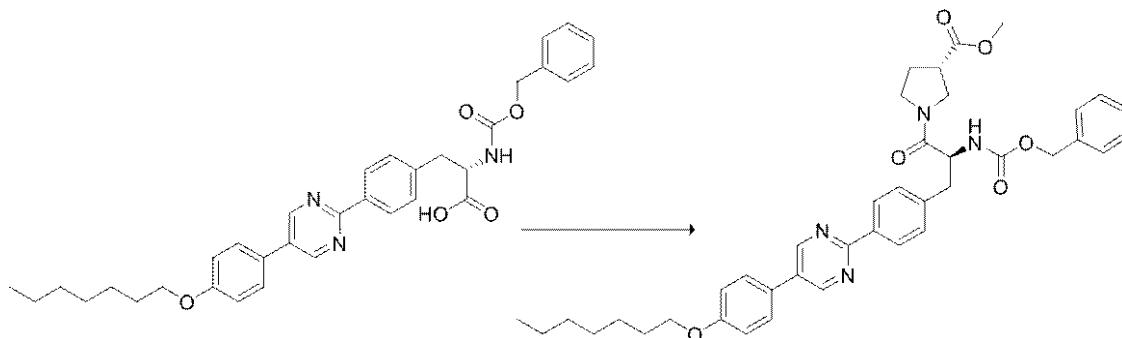
【0674】

アゼチジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (64.55 mg, 0.41 mmol) のDMF (1 mL) 中の攪拌溶液に、DIEA (169.6 mg, 1.31 mmol)、および(S)-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)プロパン酸 (100.0 mg, 0.21 mmol) を添加した。この溶液を氷浴で0℃まで冷却し、次いでHATU (74.11 mg, 1.31 mmol) の、1 mL のDMF中の溶液をゆっくりと添加した。この反応物を0℃で1時間攪拌し、次いで2時間攪拌しながら室温まで温めた。この水溶液を、DCM (3×10 mL) および水性NaHCO₃ (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄ で乾燥させ、そしてエバポレートした。117.6 mg (85%) の(S)-1-((3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボン酸 tert-ブチル INT-38 を固体の粉末として得、さらに精製せ

ずに次の工程に使用した。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{30}H_{35}BrN_4O_4S$: 626.2; found 627.2 $[M+H]^+$, $t_R = 3.884$ min. (方法16)。

(S)-1-((S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル

【化277】



10

【0675】

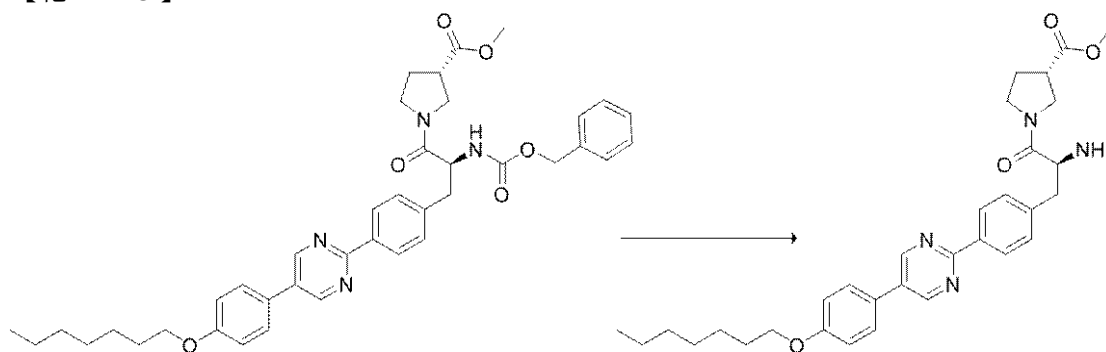
一般手順7を使用して調製した。0℃に冷却した、(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸INT-22 (2082 mg, 2.75 mmol)、(S)-ピロリジン-3-カルボン酸メチルHCl (545 mg, 3.30 mmol)、およびDIEA (1523 μ l, 8.25 mmol)のDMF (6 mL)中の攪拌溶液に、HATU (1254 mg, 3.30 mmol)のDMF (5 mL)中の溶液を滴下の様式でゆっくりと添加し、この反応混合物をゆっくりと温め、そして攪拌を4時間続けた。この反応混合物を氷水に注ぎ、そしてその固体を濾過した。その固体をEA (50 mL)に溶解させ、MgSO₄で乾燥させ、エバポレートし、そしてクロマトグラフィー (EA/ヘキサン)により精製して、932 mg (52%)の(S)-1-((S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)ピロリジン-3-カルボン酸メチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{40}H_{46}N_4O_6$: 678.3; found 679.3 $[M+H]^+$, $t_R = 4.50$ min (方法16)。

20

30

(S)-1-((S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル (INT-39)

【化278】



40

【0676】

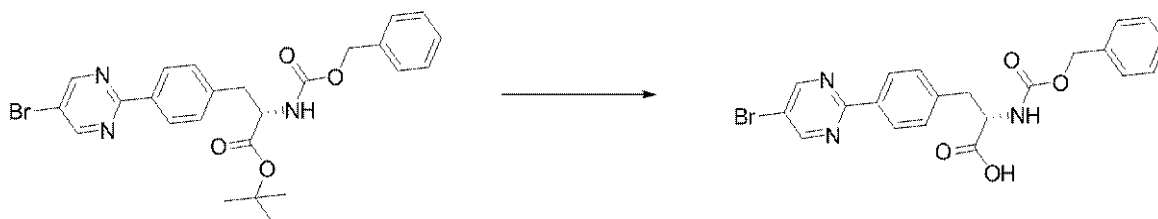
一般手順18を使用して調製した：(S)-1-((S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル (962 mg, 1.42 mmol)のMeOH (10 mL)中の攪拌溶液に、炭素担持パラジウム (10 wt%, 150 mg)を添加した。この反応混合物を水素でフラッシュし、そして水素下室温で1.5時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、そして濃縮して

50

、752 mg (97%) の (S)-1-((S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル INT-39 を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{32}H_{40}N_4O_4$: 544.3; found 545.3 $[M+H]^+$, t_R = 3.61 min (方法16)。

(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸

【化279】



10

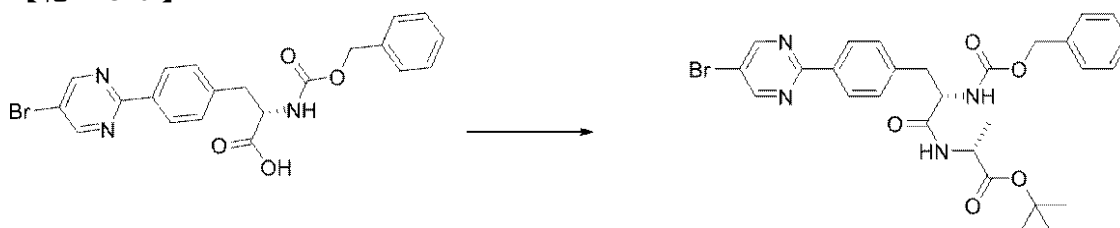
【0677】

一般手順8を使用して調製した：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 tert-ブチル (1.08 g, 2.11 mmol) INT-7 の DCM (10 mL) 中の攪拌溶液に、TFA (5 mL) を添加した。16 時間後、この混合物をトルエン (10 mL) で希釈し、エバポレートした。さらなるトルエン (2 × 10 mL) をその残渣からエバポレートして、962 mg (100%) の (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸をオフホワイトの固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{21}H_{18}BrN_3O_4$: 455.1; found 456.0 $[M+H]^+$, t_R = 5.81 min (方法10)。

20

((S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)-D-アラニン tert-ブチル (INT-42)

【化280】



30

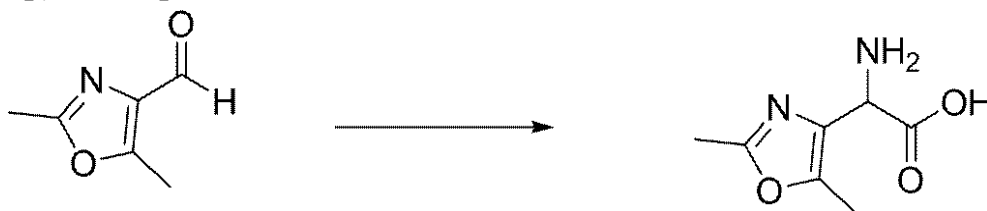
【0678】

一般手順7を使用して調製した：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 (962 mg, 2.11 mmol) および (R)-2-アミノプロパン酸 tert-ブチル塩酸塩 (383 mg, 2.11 mmol) の DMF (20 mL) 中の攪拌溶液に、DIEA (1.2 mL, 6.32 mmol) を添加した。この混合物を 0 °C まで冷却し、そして HATU (802 mg, 2.11 mmol) を少しずつ添加した。その冷却浴を外し、そしてこの混合物を室温まで温めた。1 時間後、この混合物をクエン酸 (100 mL の 0.1 M の水溶液) および イソヘキサン (20 mL) に注ぎ、そして生じた沈殿物を濾過により集め、水 (2 × 10 mL)、ACN (3 mL) および イソヘキサン (2 × 5 mL) で順番に洗浄して、1.1 g (89%) の ((S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)-D-アラニン tert-ブチル INT-42 を白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{28}H_{31}BrN_4O_5$: 582.2; found 605.2 $[M+Na]^+$, t_R = 7.94 min (方法10)。

40

2-アミノ-2-(2,5-ジメチルオキサゾール-4-イル)酢酸塩酸塩

【化 2 8 1】



【0 6 7 9】

2, 5-ジメチルオキサゾール-4-カルバルデヒド (272 mg, 2.17 mmol) および炭酸アンモニウム (564 mg, 5.87 mmol) の、EtOH (6 mL) および水 (2 mL) 中の攪拌溶液に、シアン化カリウム (177 mg, 2.72 mmol) の水 (3.8 mL) 中の溶液を 50℃ で 20 分間かけて滴下により添加した。この溶液を 60℃ で 16 時間攪拌した。この EtOH を 80℃ で留去し、そして HCl を添加した (0.2 mL の 37% 水溶液)。この混合物を室温まで冷却し、そしてその沈殿物を濾過により集め、水 (5 mL) およびイソヘキサン (2 × 5 mL) で順番に洗浄した。これを攪拌しながら MeOH (14 mL) に溶解させ、そして水酸化カリウム (5.2 mL の 2.5 M 水溶液, 13.1 mmol) で処理し、そしてこの溶液を 60℃ で 100 時間攪拌した。この混合物を冷却し、そして HCl で酸性にした。溶媒をエバポレートし、そしてその残渣を MeOH (10 mL) で処理した。この混合物を濾過し、そしてその濾液をエバポレートして、205 mg (55%) の 2-アミノ-2-(2, 5-ジメチルオキサゾール-4-イル) 酢酸塩酸塩を橙色油状物として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₇H₁₀N₂O₃: 170.1; found 171.1 [M+H]⁺, t_R = 0.23 min (方法11)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (br s, 3H), 5.13 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

2-アミノ-2-(2, 5-ジメチルオキサゾール-4-イル) 酢酸メチル塩酸塩 (INT-43)

【化 2 8 2】

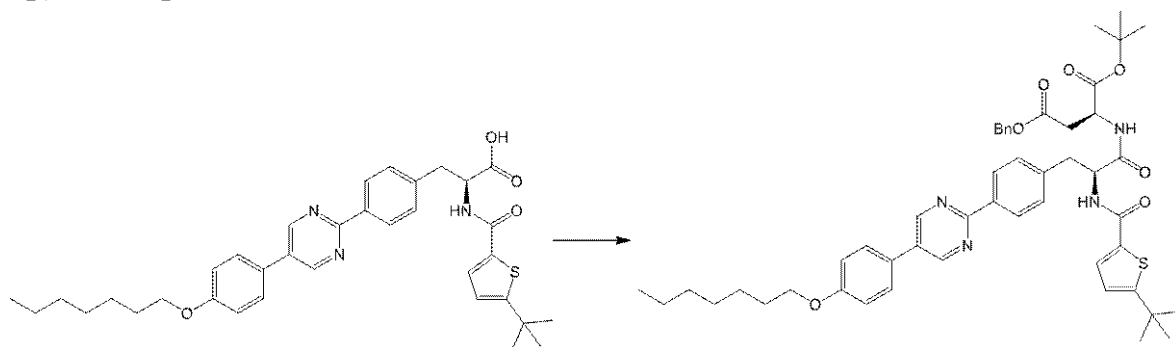


【0 6 8 0】

一般手順 22 を使用して調製した: 2-アミノ-2-(2, 5-ジメチルオキサゾール-4-イル) 酢酸塩酸塩 (150 mg, 0.726 mmol) の MeOH (5 mL) 中の攪拌溶液に、HCl (1.2 mL の 37% 水溶液, 14.5 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 4 時間加熱還流した。この混合物を冷却し、そして溶媒をエバポレートした。その残渣を MeOH (12 mL) で処理し、そして濾過した。その濾液をエバポレートして、135 mg (84%) の 2-アミノ-2-(2, 5-ジメチルオキサゾール-4-イル) 酢酸メチル塩酸塩 INT-43 を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₈H₁₂N₂O₃: 184.1; found 185.1 [M+H]⁺, t_R = 0.23 min (方法11)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (br s, 3H), 5.35 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

((S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-(heptoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoate)-L-asparagine 1-(tert-butyl)-4-benzyl (INT-47)

【化 2 8 3】



10

【0 6 8 1】

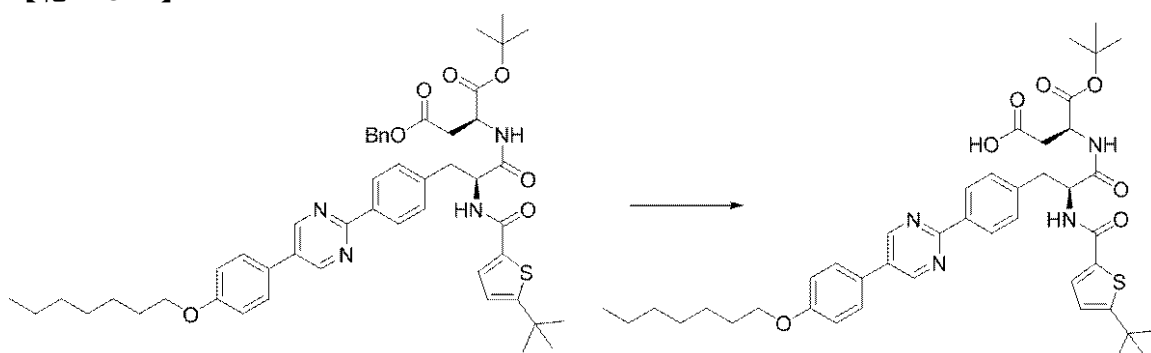
一般手順 7 を使用して調製した：(S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid 化合物 192 (600 mg, 1.00 mmol)、L-Asparagine acid β -benzyl ester α -tert-butyl ester hydrochloride (398.4 mg, 1.20 mmol) の DMF (6 mL) 中の攪拌溶液に、DIEA (554 μ l, 3.00 mmol) を添加した。この混合物を 0℃ まで冷却し、そして DMF (4 mL) 中の HATU (418 mg, 1.10 mmol) を 5 分間かけて添加した。この混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。この反応混合物を水 (250 mL) に添加し、そしてその沈殿物を濾過した。この沈殿物を DCM (20 mL) に溶解させ、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。この粗製生成物をクロマトグラフィー (ヘキサン中 0%~100% の EA) により精製して、789 mg (92%) の ((S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid 1-(tert-butyl)-4-benzyl INT-47 を白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₅₀H₆₀N₄O₇S: 860.4; found 861.4 [M+H]⁺, t_R = 6.028 min (方法 16)。

20

(S)-4-(tert-butyl)-3-((S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid 1-(tert-butyl)-4-benzyl INT-47

30

【化 2 8 4】



40

【0 6 8 2】

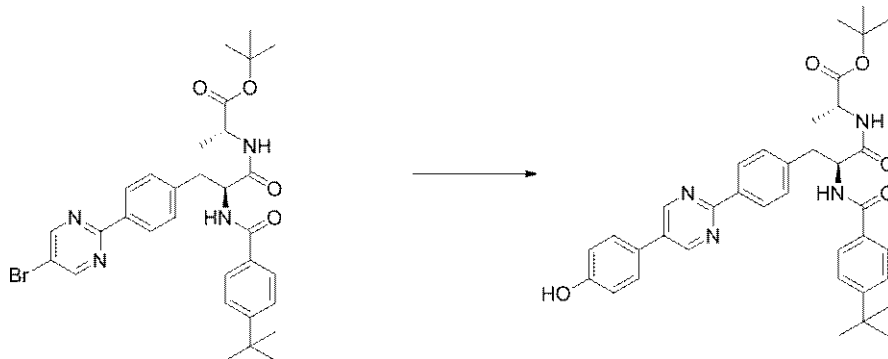
一般手順 18 を使用して調製した：THF (5 mL) 中の ((S)-2-(5-(tert-butyl)thiophen-2-yl)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid 1-(tert-butyl)-4-benzyl INT-47 (345 mg, 0.4 mmol) に、10% の Pd/C (60 mg) を添加した。この反応容器を水素ガスでフラッシュし、そしてこの反応物を水素下室温で一晩激しく攪拌した。この反応混合物を濾過して触媒を除去し、その溶媒を除去し、そしてこの粗製生成物をクロマトグラフィー (ヘキサン中 0%~100% の EA) により精製して、228 mg (66%) の (S)-4-(te

50

tert-ブトキシ) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (tert-ブチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘブチルオキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパンアミド) - 4 - オキソブタン酸 INT - 44 を白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{43}H_{54}N_4O_7S$: 770.4; found 771.3 $[M+H]^+$, $t_R = 4.21$ min (方法16)。

((S) - 2 - (4 - (tert-ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパノイル) - D - アラニン tert-ブチル (INT - 45)

【化285】

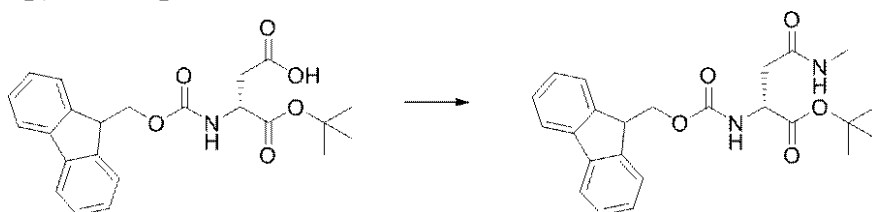


【0683】

10 ml のフラスコに、(4 - ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (317.23 mg, 2.30 mmol)、炭酸ナトリウム十水和物 (138.0 mg, 2.3 mmol)、((S) - 3 - (4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (tert-ブチル) ベンズアミド) プロパノイル) - D - アラニン tert-ブチル INT - 32 (700.0 mg, 1.15 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (87.8 mg, 0.12 mmol)、THF (10 mL)、CH₃CN (10 mL) および水 (5 mL) を加えた。この溶液を、N₂ の吹き込みを使用して10分間脱気した。この反応混合物を80℃で2時間加熱した。この混合物を、DCM (3 × 20 mL) および水性 NaHCO₃ (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、そしてエバポレートした。その最終化合物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中40%のDCM) により精製して、595.0 mg (83%) の ((S) - 2 - (4 - (tert-ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパノイル) - D - アラニン tert-ブチル INT - 45 を固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{37}H_{42}N_4O_5$: 622.3; found 623.3 $[M+H]^+$, $t_R = 3.635$ min. (方法16)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.85 (td, J = 9.9, 4.6 Hz, 1H), 4.17 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.00 (m, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 9H), 1.32 - 1.19 (m, 12H)。

N² - ((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) - N⁴ - メチル - D - アスパラギン tert-ブチル

【化286】



10

20

30

40

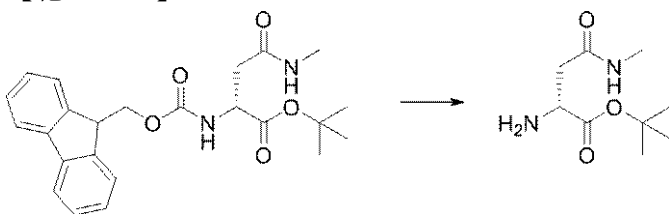
50

【0684】

一般手順7を使用して調製した：DMF（5 mL）中の（R）-3-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-4-（tert-ブトキシ）-4-オキソブタン酸（205.7 mg, 0.5 mmol）に、0℃でHATU（380 mg, 1.0 mmol）を添加した。3分間攪拌した後に、DIEA（277 μ L, 1.5 mmol）およびメチルアミン（水中40 wt%, 116 μ L, 1.5 mmol）を添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水（75 mL）に添加し、そしてその沈殿物を濾過し、そして乾燥させて、201 mg（95%）のN²-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-N⁴-メチル-D-アスパラギンtert-ブチルを無色の半固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₄H₂₈N₂O₅: 424.2; found 425.2 [M+H]⁺, t_R = 3.22 min（方法16）。

N⁴-メチル-D-アスパラギンtert-ブチル（INT-46）

【化287】

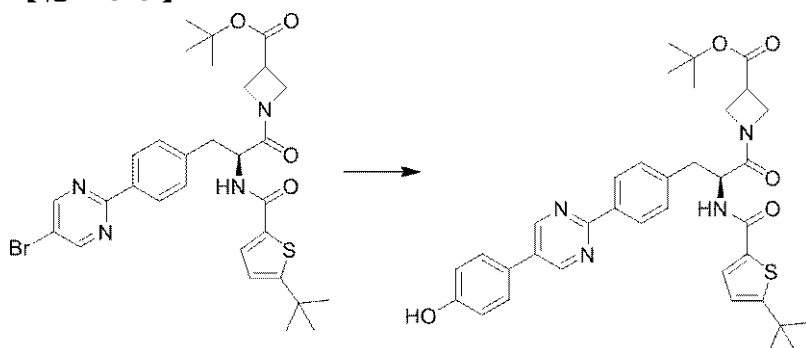


【0685】

DCM（0.93 mL）中のN²-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-N⁴-メチル-D-アスパラギンtert-ブチル（200 mg, 0.47 mmol）に、ピペリジン（233 μ L, 2.35 mmol）を添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。全ての溶媒を除去して、215 mgのN⁴-メチル-D-アスパラギンtert-ブチルを、1-（（9H-フルオレン-9-イル）メチル）ピペリジンとの混合物として得た。この混合物を精製せずに次の工程で使用した。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₉H₁₈N₂O₃: 202.1; found 203.1 [M+H]⁺, t_R = 0.534 min（方法16）。

（S）-1-（2-（5-（tert-ブチル）チオフェン-2-カルボキサミド）-3-（4-（5-（4-ヒドロキシフェニル）-ピリミジン-2-イル）フェニル）プロパノイル）アゼチジン-3-カルボン酸tert-ブチル（INT-48）

【化288】



【0686】

一般手順10を使用して調製した。INT-38（60 mg, 0.1 mmol）の、ジオキサン（2 mL）およびH₂O（1 mL）中の溶液に、炭酸ナトリウム、十水和物（60 mg, 0.2 mmol）、4-ヒドロキシフェニル硼酸（17 mg, 0.1 mmol）およびPdCl₂（dppf）（7 mg, 0.01 mmol）を添加した。この混合物を80℃で2.5時間加熱し、次いで室温まで冷却し、H₂O（100 mL）で希釈し、そしてEA（2×100 mL）で抽出した。得られた有機層を合わせ、乾燥させ（Na₂SO₄）、そして濃縮して、75 mg（117%）の粗製（S）-1-（2-（5-（tert-ブチル）チオフェン-2-カルボキサミド）-3-（4-（5-（4-ヒドロ

10

20

30

40

50

キシフェニル) ピリミジン-2-イル) フェニル) プロパノイル) アゼチジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル (INT-48) を得、これをさらに精製せずに使用した。LCMS-ESI(*m/z*) calculated for $C_{36}H_{40}N_4O_5S$: 640.8; found 341.3[M+H]⁺, *t*_R = 3.42 min. (方法15)。

【0687】

化合物492を、(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 INT-22 および (S)-2-アミノ-6-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノ酸メチル塩酸塩から、一般手順7、18、7、4および8を順番に使用して調製した。

10

【0688】

化合物493、494および500を、(S)-1-((S)-2-(5-(*tert*-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)ピロリジン-2-カルボン酸 化合物328 から、一般手順7および4を順番に使用して調製した。

【0689】

化合物495および496を、(S)-1-((S)-2-(5-(*tert*-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)ピロリジン-2-カルボン酸 化合物328 から、一般手順7を使用して調製した。

20

【0690】

化合物497を、(S)-1-((S)-2-(5-(*tert*-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)-ピロリジン-2-カルボン酸 化合物328 から、一般手順7および8を順番に使用して調製した。

【0691】

化合物498および499を、(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 INT-22 から、一般手順7、18、7および8を順番に使用して調製した。

30

【0692】

化合物501、592~602、604、607~621、625~629、631、633、634、636~641、644、655、668および669を、化合物192 から、一般手順7、次いで4を使用して調製した。

【0693】

化合物502を、INT-30 から、一般手順8を使用して調製した。

【0694】

化合物503~507、579、および580を、化合物502 から、一般手順7、次いで18を使用して調製した。

【0695】

化合物508~511を、INT-31 から、一般手順7、次いで8を使用して調製した。

40

【0696】

化合物512~523を、INT-44 から、一般手順7、次いで8を使用して調製した。

【0697】

化合物524を、INT-47 から、一般手順8を使用して調製した。

【0698】

化合物525~533を、化合物524 から、一般手順7、次いで18を使用して調製した。

50

【0699】

化合物534を、化合物524から、一般手順7、18、次いで8を使用して調製した。

【0700】

化合物535を、化合物192から、一般手順3、次いで8を使用して調製した。

【0701】

化合物536を、(S)-2-(4-(tert-butyl)benzamide)-3-(4-(5-(4-(heptyloxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)phenyl)propanoic acid 化合物85および2-アミノ-2-(2,5-ジメチルオキサゾール-4-イル)酢酸塩酸塩INT-43から、一般手順7および4を順番に使用して調製した。

10

【0702】

化合物537および554を、化合物85から、一般手順7、次いで8を使用して調製した。

【0703】

化合物538~553、555~578、583~588、622~624、632および660~662を、化合物85から、一般手順7、次いで4を使用して調製した。

【0704】

化合物581を、化合物85から、一般手順7、4、次いで18を使用して調製した。

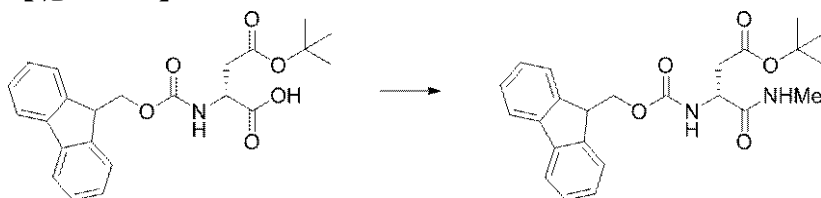
【0705】

化合物582を、化合物85から、一般手順7、8、次いで4を使用して調製した。

20

(R)-3-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(methanaminomethyl)-4-oxobutanoic acid tert-butyl

【化289】



【0706】

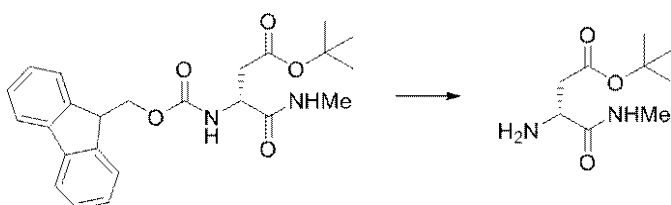
一般手順7を使用して調製した。0℃に冷却した、(R)-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(tert-butoxy)-4-oxobutanoic acid (308 mg, 0.75 mmol)、メチルアミン (水中40 wt%, 174 μL, 2.25 mmol)、およびDIEA (415 μL, 2.25 mmol)のDMF (7.5 mL)中の攪拌溶液に、HATU (569 mg, 1.5 mmol)を添加した。この反応混合物をゆっくりと温め、そして攪拌を18時間続けた。この反応混合物を氷水に注ぎ、そしてその固体を濾過した。その固体をDCM (10 mL)に溶解させ、MgSO₄で乾燥させ、そしてエバポレートした。この粗製生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、226 mg (71%)の(R)-3-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(methanaminomethyl)-4-oxobutanoic acid tert-butylを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₂₄H₂₈N₂O₅: 424.2; found 447.1 [M+Na]⁺, t_R = 3.12 min. (方法16)。

30

40

(R)-3-amino-4-(methanaminomethyl)-4-oxobutanoic acid tert-butyl

【化290】



【0707】

50

(R) - 3 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) - 4 - オキソブタン酸 *tert* - ブチル (226 mg, 0.53 mmol) の DCM (1.05 mL) 中の攪拌溶液に、ピペリジン (263 μ L, 2.7 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。その溶媒をエバポレートして、250 mg (100%) の (R) - 3 - アミノ - 4 - (メチルアミノ) - 4 - オキソブタン酸 *tert* - ブチルを 1 - ((9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル) ピペリジンとの混合物としてを得た。この混合物を精製せずに次の工程で使用了。LCMS-ESI (*m/z*) calculated for $C_{29}H_{31}N_3O_3$: 202.1; found 225.1 $[M+Na]^+$, t_R = 0.50 min. (方法15)。

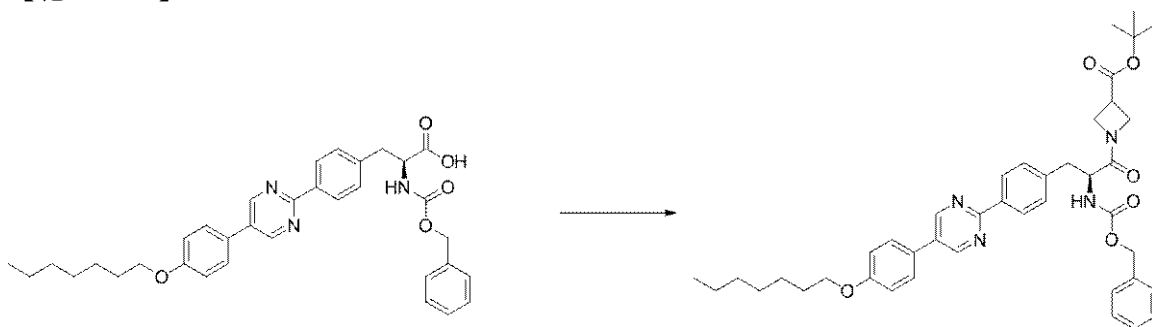
【0708】

10

化合物 589 を、化合物 85 および (R) - 3 - アミノ - 4 - (メチルアミノ) - 4 - オキソブタン酸 *tert* - ブチルから、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

(S) - 1 - (2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパノイル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチル

【化291】



20

【0709】

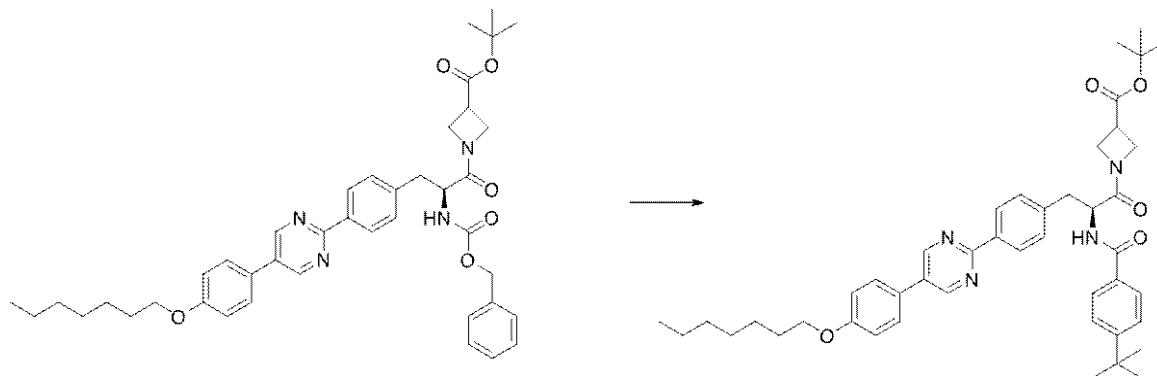
一般手順 7 を使用して調製した：(S) - 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 INT - 22 (1 g, 1.76 mmol)、アゼチジン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチル (0.554 g, 1.76 mmol) および DIEA (1.30 mL, 7.05 mmol) の DMF (20 mL) 中の攪拌溶液を、0 °C で、少しずつ添加する HATU (0.703 g, 1.85 mmol) で処理した。10 分後、その冷却浴を外した。さらに 1 時間後、この混合物を 0.2 M の HCl (100 mL) に注ぎ、そして EA (3 $\times$ 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、そしてエバポレートした。カラムクロマトグラフィー (EA / DCM / イソヘキサン) により、708 mg (58%) の (S) - 1 - (2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパノイル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルをオフホワイトの固体として得た。LCMS-ESI (*m/z*) calculated for $C_{42}H_{50}N_4O_6$: 706.4; found 707.1 $[M+H]^+$, t_R = 3.60 min (方法6)。

30

40

(S) - 1 - (2 - (4 - (*tert* - ブチル) ベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパノイル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチル

【化 2 9 2】



10

【0 7 1 0】

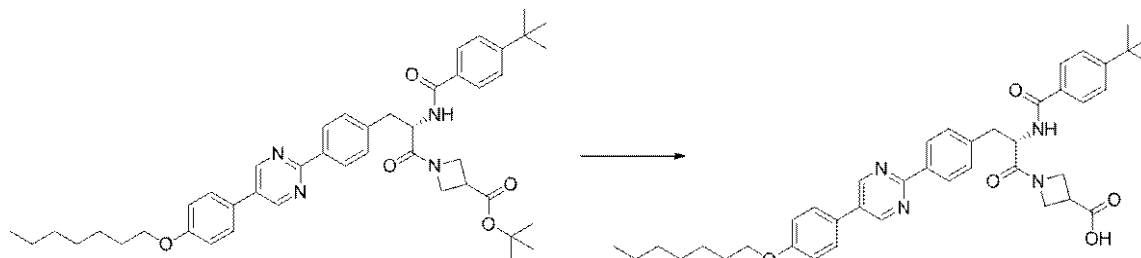
一般手順 1 8 および 7 を使用して調製した：(S)-1-(2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (708 mg, 1.00 mmol) およびトリエチルシラン (352 μ L, 2.20 mmol) の DCM (10 mL) 中の攪拌溶液に、ジアセトキシパラジウム (22.5 mg, 0.100 mmol) およびトリエチルアミン (43 μ L, 0.30 mmol) の DCM (2 mL) 中の溶液を添加した。16 時間後、この混合物をセライトで濾過し、そして溶媒をエバポレートした。その残渣を DMF (6 mL) に溶解させ、そして得られた溶液を、HATU (399 mg, 1.05 mmol) および DIEA (0.55 mL, 3.00 mmol) の 4-(tert-ブチル)安息香酸 (196 mg, 1.10 mmol) に対する作用により調製した活性エステルの、DMF (5 mL) 中の攪拌溶液に、10 分間かけて添加した。1 時間後、この混合物を 0.5 M の HCl (100 mL) に注ぎ、そして EA (3 $\times$ 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そしてエバポレートした。カラムクロマトグラフィー (EA/DCM/イソヘキサン) により、583 mg (80%) の (S)-1-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボン酸 tert-ブチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₄₅H₅₆N₄O₅: 732.4; no m/z observed, t_R = 3.99 min (方法 11)。

20

30

(S)-1-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボン酸 (化合物 590)

【化 2 9 3】



40

【0 7 1 1】

一般手順 8 を使用して調製した：(S)-1-(2-(4-(tert-ブチル)ベンズアミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (580 mg, 0.791 mmol) の DCM (6 mL) 中の攪拌溶液に、TFA (2 mL) を添加した。3 時間後、この混合物をトルエン (20 mL) で希釈し、そしてその溶媒をエバポレートした。カラムクロマトグラフィー (酢酸/EA/DCM/イソヘキサン) により、適度に純粋な生成物を得た。これを、DCM/ACN、次いで酢酸イソプロピルから

50

の再度のスラリー化によりさらに精製した。得られた固体をカラムクロマトグラフィー（酢酸／EA／DCM／イソヘキサン）によって再度精製し、次いでジエチルエーテルから再度スラリー化して、212 mg（40％）の（S）-1-（2-（4-（tert-ブチル）ベンズアミド）-3-（4-（5-（4-（ヘプチルオキシ）フェニル）ピリミジン-2-イル）フェニル）-プロパノイル）アゼチジン-3-カルボン酸 化合物590を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₄₁H₄₈N₄O₅; 676.4; no m/z observed, t_R = 10.23 min（方法10）。そのキラル純度は、>95% e.eであった（キラル方法）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.80（s, 1H）, 9.16（d, J = 1.5 Hz, 2H）, 8.75（dd, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H）, 8.36 - 8.31（m, 2H）, 7.85 - 7.75（m, 4H）, 7.49 - 7.46（m, 4H）, 7.11 - 7.05（m, 2H）, 4.74 - 4.68（m, 1H）, 4.45（t, J = 8 Hz, 0.5H）, 4.33-4.30（m, 0.5H）, 4.24 - 4.16（m, 1H）, 4.06 - 4.00（m, 3H）, 3.47-3.40（m, 1H）, 3.90（ddd, J = 13.5, 9.7, 6.0 Hz, 1H）, 3.18-3.05（m, 2H）, 1.77 - 1.70（m, 2H）, 1.46 - 1.24（m, 17H）, 0.89 - 0.86（m, 3H）。

【0712】

化合物591を、化合物85およびINT-46から、一般手順7、次いで8を使用して調製した。

【0713】

化合物603、605、645～648、652、653、656～659および664を、化合物192から、一般手順7、次いで8を使用して調製した。

【0714】

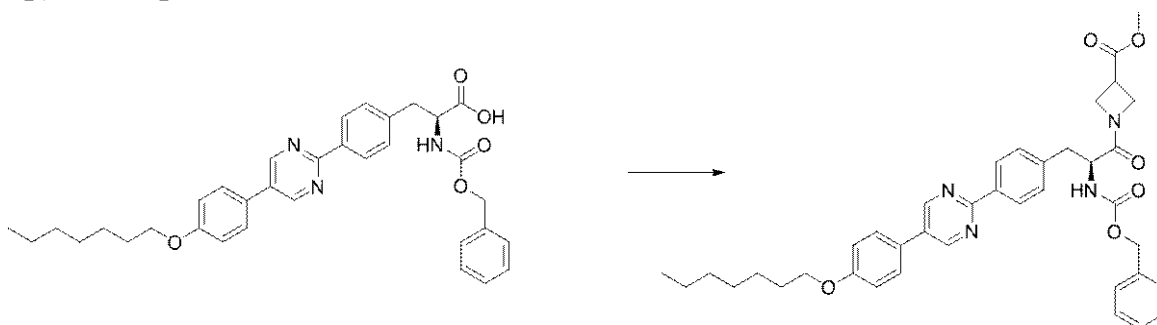
化合物606を、化合物192から、一般手順7、4、次いで8を使用して調製した。

【0715】

化合物630を、化合物192および（R）-3-アミノ-4-（メチルアミノ）-4-オキソブタン酸tert-ブチルから、一般手順7、次いで8を使用して調製した。

（S）-1-（2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-3-（4-（5-（4-（ヘプチルオキシ）フェニル）ピリミジン-2-イル）フェニル）プロパノイル）アゼチジン-3-カルボン酸メチル

【化294】

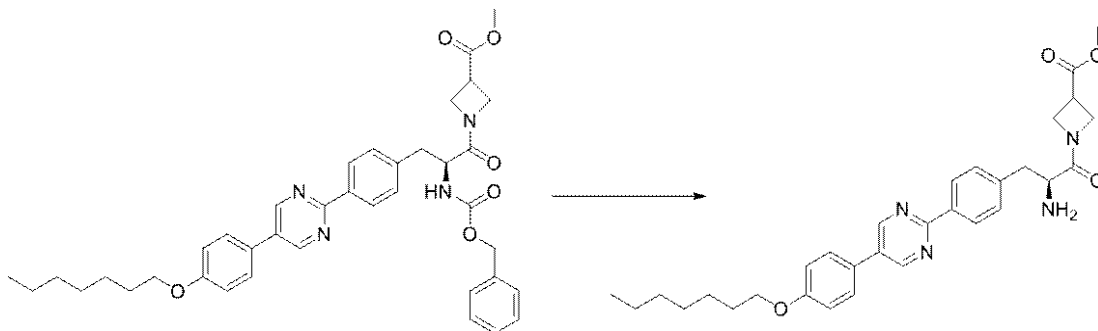


【0716】

一般手順7を使用して調製した：（S）-2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-3-（4-（5-（4-（ヘプチルオキシ）フェニル）ピリミジン-2-イル）フェニル）-プロパン酸INT-22（2.2 g, 3.88 mmol）およびアゼチジン-3-カルボン酸メチル, HCl（0.705 g, 4.65 mmol）のDMF（25 mL）中の攪拌溶液に、DIEA（2.7 mL, 15.5 mmol）を添加し、そしてこの混合物を0℃まで冷却した。HATU（1.621 g, 4.26 mmol）を10分間かけて少しずつ添加した。3時間後、さらなるアゼチジン-3-カルボン酸メチル, HCl（0.223 g, 1.938 mmol）およびHATU（0.456 g, 1.938 mmol）を添加した。この混合物を室温で100時間攪拌した。この混合物をクエン酸（50 mLの0.1 M水溶液）および水（20 mL）で処理し、そしてEA（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（80 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥

させ、そして溶媒をエバポレートした。カラムクロマトグラフィー（E A / イソヘキサン）により、1.45 g（56%）の（S）-1-（2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-3-（4-（5-（4-（ヘプチルオキシ）フェニル）ピリミジン-2-イル）フェニル）プロパノイル）アゼチジン-3-カルボン酸メチルを無色ガラス状物質として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{39}H_{44}N_4O_6$: 664.3; found 665.3 $[M+H]^+$, $t_R = 3.37$ min（方法6）。

（S）-1-（2-アミノ-3-（4-（5-（4-（ヘプチルオキシ）フェニル）ピリミジン-2-イル）フェニル）プロパノイル）-アゼチジン-3-カルボン酸メチル
【化295】



10

【0717】

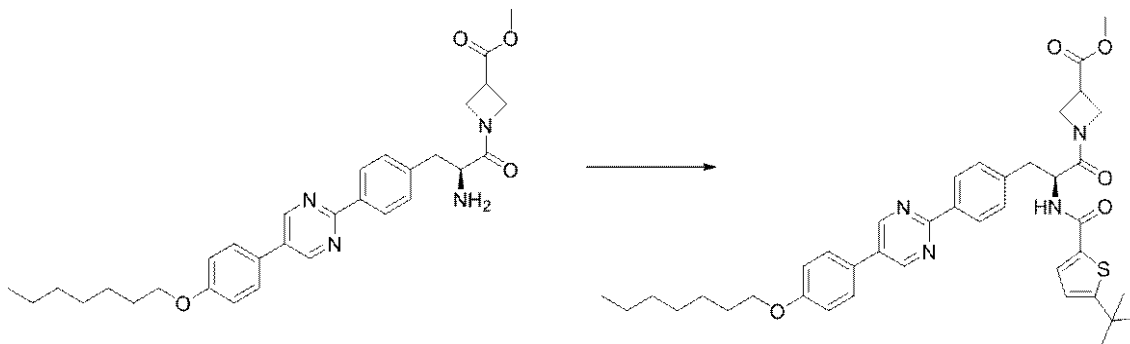
一般手順18を使用して調製した：（S）-1-（2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-3-（4-（5-（4-（ヘプチルオキシ）フェニル）ピリミジン-2-イル）フェニル）-プロパノイル）アゼチジン-3-カルボン酸メチル（1.2 g, 1.81 mmol）のMeOH（150 mL）中の溶液を、65℃でThales Nanotechnology H-Cube反応器内2.1 mL/minで、10%のPd/C Cat Cart（55×4 mm）上に通した。その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィー（アンモニア/MeOH/DCM）により精製して、604 mg（63%）の（S）-1-（2-アミノ-3-（4-（5-（4-（ヘプチルオキシ）フェニル）ピリミジン-2-イル）フェニル）プロパノイル）アゼチジン-3-カルボン酸メチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{31}H_{38}N_4O_4$: 530.3; found 531.0 $[M+H]^+$, $t_R = 1.60$ min（方法6）。

20

（S）-1-（2-（5-（tert-ブチル）チオフェン-2-カルボキサミド）-3-（4-（5-（4-（ヘプチルオキシ）フェニル）-ピリミジン-2-イル）フェニル）プロパノイル）アゼチジン-3-カルボン酸メチル

30

【化296】



40

【0718】

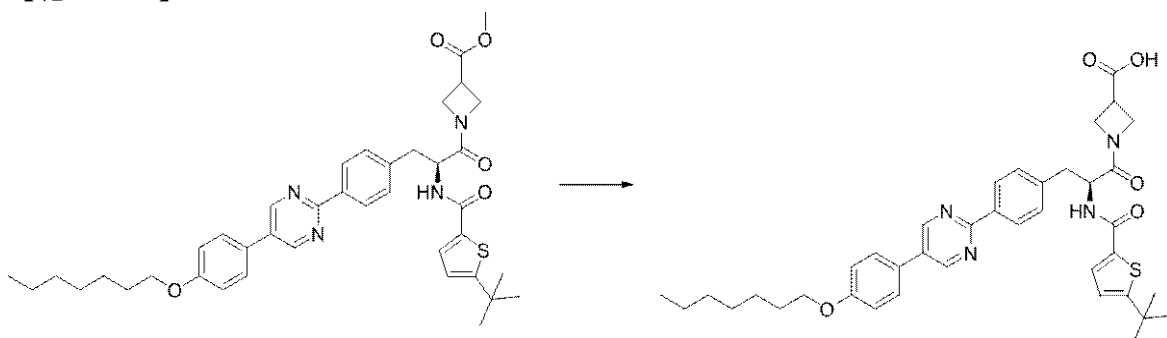
（S）-1-（2-アミノ-3-（4-（5-（4-（ヘプチルオキシ）フェニル）ピリミジン-2-イル）フェニル）プロパノイル）アゼチジン-3-カルボン酸メチル（360 mg, 0.678 mmol）および5-（tert-ブチル）チオフェン-2-カルボン酸（125 mg, 0.678 mmol）のDMF（6 mL, 77 mmol）中の攪拌溶液に、DIEA（0.47 mL, 2.71 mmol）を添加し、そしてこの混合物を0℃まで冷却した。HATU（284 mg, 0.746 mmol）を少しずつ添加し、そし

50

てこの反応物を室温で1時間攪拌した。この混合物をクエン酸(70 mLの10% w/w水溶液)に注ぎ、そしてEA(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして溶媒をエバポレートした。カラムクロマトグラフィー(EA/イソヘキサン)により、389 mg(82%)の(S)-1-(2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘブチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボン酸メチルを淡黄色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₄₀H₄₈N₄O₅S: 696.3; found 697.0 [M+H]⁺, t_R = 3.60 min (方法6)。

(S)-1-(2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘブチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボン酸(化合物635)

【化297】



【0719】

(S)-1-(2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘブチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボン酸メチル(341 mg, 0.489 mmol)のTHF(10 mL)中の攪拌溶液に、硫酸(3 mLの5 M水溶液, 15 mmol)を添加した。24時間後、この混合物を水(100 mL)で希釈し、そしてEA(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして溶媒をエバポレートした。カラムクロマトグラフィー(AcOH/EA/DCM/イソヘキサン)により、233 mg(70%)の(S)-1-(2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘブチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボン酸 化合物635を白色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated

for C₃₉H₄₆N₄O₅S: 682.3; no m/z observed, t_R = 10.17 min (方法10)。そのキラル純度は、>98% e.e.であった(キラル方法)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 9.17 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.77 (app dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 6.93 (app dd, J = 3.9, 1.4 Hz, 1H), 4.70 - 4.63 (m, 1H), 4.43 (t, J = 9.0 Hz, 0.5H), 4.30 (dd, J = 8.7, 6.0 Hz, 0.5H), 4.21 (t, J = 8.9 Hz, 0.5H), 4.15 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 0.5H), 4.08-3.99 (m, 3H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.49 - 1.16 (m, 17H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0720】

化合物642を、(2S, 3R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸および(S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘブチルオキシ)フェニル)-ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 化合物192から、一般手順26、7および8を順番に使用して調製

した。

【0721】

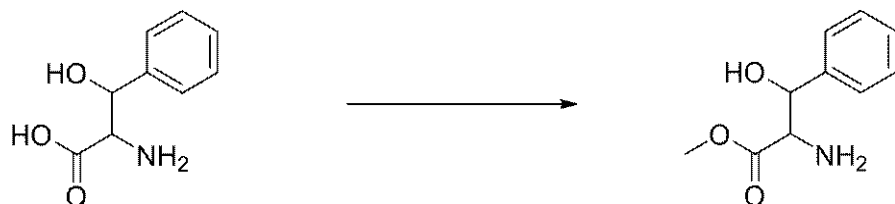
化合物650および654を、化合物635から、一般手順7を使用して調製した。

【0722】

化合物649を、化合物654から、一般手順4を使用して調製した。

トレオ-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸メチルHCl

【化298】



10

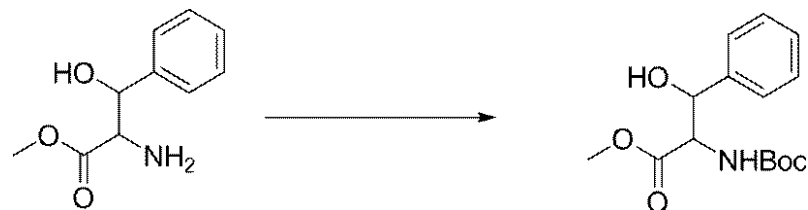
【0723】

一般手順22を使用して調製した：トレオ-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸（7 g, 38.6 mmol）のMeOH（20 mL）中の攪拌溶液に、クロロトリメチルシラン（19.8 mL, 155 mmol）を添加した。この混合物を16時間加熱還流させ、次いで溶媒をエバポレートして、8.95 g（100%）のトレオ-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸メチルHClを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{10}H_{13}NO_3$; 195.1; found 196.0 $[M+H]^+$, $t_R = 0.18$ min (方法10)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 3H), 7.42 - 7.31 (m, 5H), 5.03 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.18 (app t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H)。

20

トレオ-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸メチル

【化299】



30

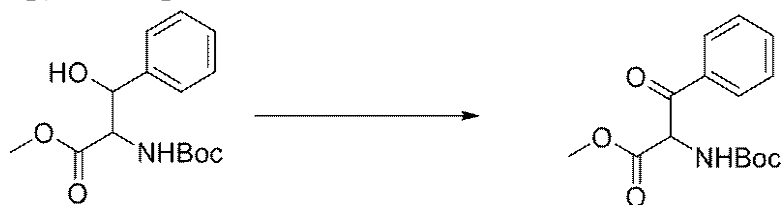
【0724】

一般手順23を使用して調製した：トレオ-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸メチル, HCl（1.1 g, 4.75 mmol）、MeOH（10 mL）およびNaHCO₃（8.44 mLの0.9 M水溶液, 7.60 mmol）の攪拌混合物に、ジ炭酸ジ-tert-ブチル（1.451 g, 6.65 mmol）を添加した。3時間後、大部分のMeOHを減圧下でエバポレートし、そしてその水性物質をジエチルエーテル（2×40 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、そして溶媒をエバポレートした。その残渣をイソヘキサンから再度スラリー化して、そしてその固体を濾過により集めて、1.1 g（78%）のトレオ-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸メチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{15}H_{21}NO_5$; 295.1; found 318.0 $[M+Na]^+$, $t_R = 4.45$ min (方法10)。

40

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチル

【化300】



【0725】

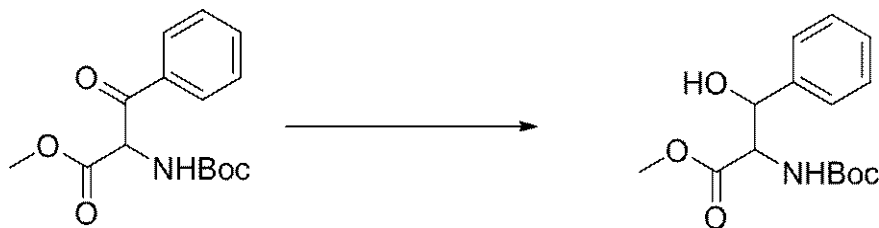
一般手順24を使用して調製した：塩化オキサリル（0.47 mL, 5.42 mmol）のDCM（50 mL）中の攪拌溶液に、 -78°C でDMSO（0.77 mL, 10.8 mmol）を添加し、そしてこの反応物を10分間攪拌した。次いで、これをトレオ-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸メチル（1 g, 3.39 mmol）の、DCM（20 mL）中の予め冷却した溶液で処理した。2時間後、DIEA（2.96 mL, 16.93 mmol）を添加し、そしてこの混合物を 0°C まで温めた。1時間後、この混合物を NH_4Cl （ 2×20 mLの飽和水溶液）で洗浄し、そしてその有機物を MgSO_4 で乾燥させ、そして溶媒をエバポレートして、964 mg（97%）の2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: 293.1; found 316.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R = 2.15$ min（方法11）。

10

エリトロ-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸メチル

20

【化301】



【0726】

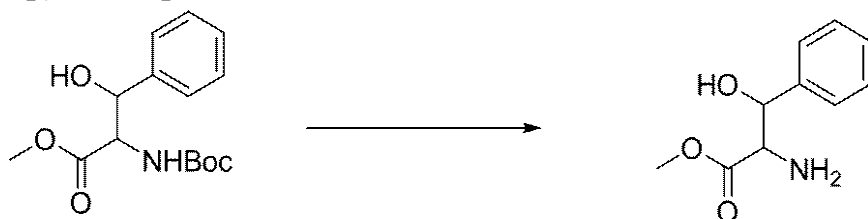
一般手順25を使用して調製した：2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチル（0.5 g, 1.705 mmol）のMeOH（10 mL）中の攪拌溶液に、 -78°C で水素化ホウ素ナトリウム（0.045 g, 1.193 mmol）を添加した。0.5時間後、この反応を NH_4Cl （8 mLの飽和水溶液）でクエンチし、そしてMeOHを減圧下でエバポレートした。この混合物をDCM（ 2×30 mL）で抽出し、そして合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、そして溶媒をエバポレートした。その残渣をカラムクロマトグラフィー（EA/イソ-ヘキサン）により精製して、312 mg（62%）のエリトロ-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸メチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: 295.1; found 318.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R = 1.84$ min（方法11）。

30

エリトロ-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸メチル

40

【化302】



【0727】

一般手順8を使用して調製した：エリトロ-2-（（tert-ブトキシカルボニル）

50

アミノ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパン酸メチル (0.3 g, 1.02 mmol) の DCM (15 mL) 中の攪拌溶液に、TFA (1.57 mL, 20.32 mmol) を添加した。3 時間後、溶媒をエバポレートし、そしてその残渣を強陽イオン交換イオン交換クロマトグラフィーにより精製して、195 mg (98%) のエリトロ - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパン酸メチルを白色固体として得た。LCMS-ESI (m/z) calculated for $C_{10}H_{13}NO_3$: 195.2; found 196.0 $[M+Na]^+$, t_R = 0.19 min (方法11)。

【0728】

化合物 651 を、エリトロ - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパン酸および (S) - 2 - (5 - (tert - ブチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) - ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 化合物 192 から、一般手順 7 および 4 を順番に使用して調製した。

10

【0729】

化合物 663 を、化合物 192 および INT - 46 から、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

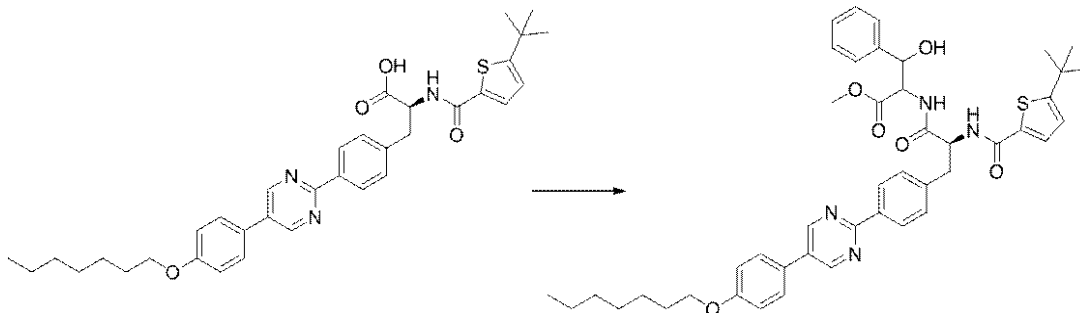
【0730】

化合物 665 を、エリトロ - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパン酸および (S) - 2 - (5 - (tert - ブチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) - ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 化合物 192 から、一般手順 7 および 4 を順番に使用し、その後、キラル分

20

取 HPLC を行って調製した。
(2, 3 - エリトロ) - 2 - ((S) - 2 - (5 - (tert - ブチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) - ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパンアミド) - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパン酸メチル

【化303】



30

【0731】

一般手順 7 を使用して調製した: (S) - 2 - (5 - (tert - ブチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) - ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - プロパン酸 化合物 192 (578 mg, 0.963 mmol) およびエリトロ - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパン酸メチル (188 mg, 0.963 mmol) の DMF (8 mL) 中の攪拌溶液に、DIEA (503 μ L, 2.89 mmol) を添加した。この混合物を 0 °C まで冷却し、そして滴下により添加する HATU (384 mg, 1.01 mmol) で処理した。その冷却浴を外し、そしてこの反応物を 2 時間攪拌した。この混合物をクエン酸 (100 mL の 10% w/v 水溶液) で処理し、そして EA (3 $\times$ 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥させ、そして溶媒をエバポレートした。カラムクロマトグラフィー (EA / イソ - ヘキサン) により、654 mg (87%) の (2, 3 - エリトロ) - 2 - ((S) - 2 - (5 - (tert - ブチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) - ピリミジン - 2 - イル) フェニル) プロパンアミド) - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパン酸メチルを白色固体として得た。LCMS-ESI (m/z) calculated for $C_{45}H_{52}N_4O_6S$: 776.4; no m/z observed, t_R = 3.24 min

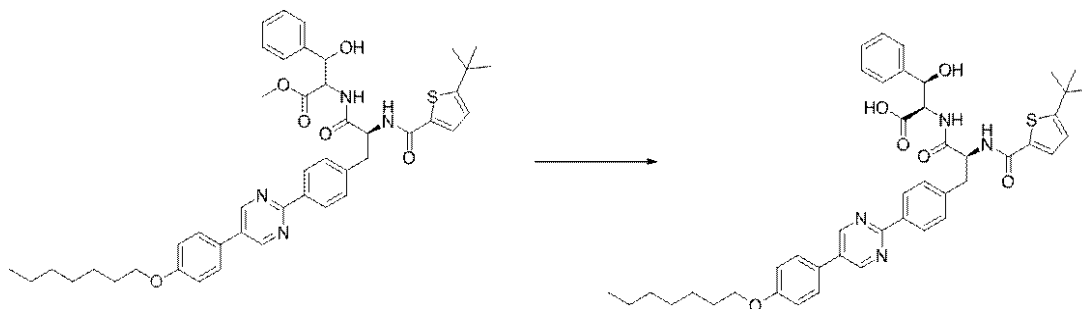
40

50

in (方法11)。

(2R, 3R) - 2 - ((S) - 2 - (5 - (tert-ブチル) チオフェン-2-カルボキサミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) - ピリミジン-2-イル) フェニル) プロパンアミド) - 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 (化合物666)

【化304】



10

【0732】

一般手順4を使用して調製した：メチル(2, 3-エリトロ) - 2 - ((S) - 2 - (5 - (tert-ブチル) チオフェン-2-カルボキサミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) - フェニル) ピリミジン-2-イル) フェニル) プロパンアミド) - 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノエート (327mg, 0.421mmol) の THF (5mL) 中の攪拌溶液に、LiOH (231μLの2M水溶液, 0.463mmol) を添加した。30分後、この混合物をクエン酸 (25mLの10%w/v水溶液) に注ぎ、そしてDCM (3×30mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、そして溶媒をエバポレートした。その残渣をカラムクロマトグラフィー (AcOH/MeOH/DCM)、次いで分取キラルHPLCにより精製して、15mg (5%) の (2R, 3R) - 2 - ((S) - 2 - (5 - (tert-ブチル) チオフェン-2-カルボキサミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) - フェニル) ピリミジン-2-イル) フェニル) プロパンアミド) - 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 化合物666を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₄₄H₅₀N₄O₆S: 762.4; no m/z

20

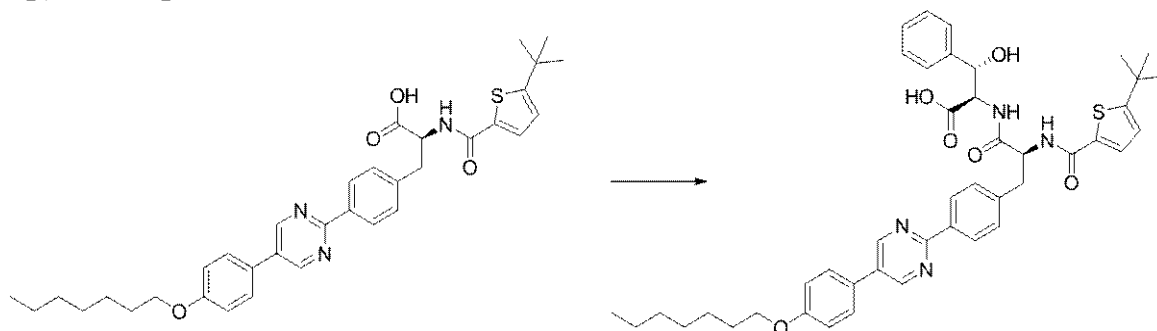
observed, t_R = 10.68 min (方法10)。そのキラル純度は、>70% d.e.であった(キラル方法2)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 2H), 7.80 - 7.77 (m, 2H), 7.61 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 7.10 - 7.08 (m, 2H), 6.89 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.55 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 17H), 0.94 - 0.83 (m, 3H)。

30

(2R, 3S) - 2 - ((S) - 2 - (5 - (tert-ブチル) チオフェン-2-カルボキサミド) - 3 - (4 - (5 - (4 - (ヘプチルオキシ) フェニル) ピリミジン-2-イル) フェニル) プロパンアミド) - 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 (化合物667)

40

【化 3 0 5】



10

【0 7 3 3】

一般手順 7 および 4 を使用して調製した：トレオ-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸メチル (50 mg, 0.256 mmol) および (S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 化合物 192 (140 mg, 0.233 mmol) の DMF (3 mL) 中の攪拌溶液に、DIEA (122 μ L, 0.699 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 0℃まで冷却した。HATU (97 mg, 0.256 mmol) を少しずつ添加し、そしてこの混合物を 2 時間かけて室温まで温めた。この混合物をクエン酸 (40 mL の 5% w/v 水溶液) で処理し、そしてその液体をデカンテーションした。その水性物質を EA (50 mL) で抽出し、そしてこれを使用して、固体残渣を溶解させた。この溶液をトルエン (5 mL) で希釈し、そして溶媒をエバポレートした。その残渣をカラムクロマトグラフィー (ACN/DCM) により精製した。このように得られた中間体のエステルを THF/MeOH (1:1, 3 mL) に溶解させ、そして LiOH (0.23 mL の 2 M 水溶液, 0.46 mmol) と一緒に攪拌した。16 時間後、さらなる LiOH (0.58 mL の 2 M 水溶液, 1.17 mmol) を入れた。さらに 1 時間後、この混合物をクエン酸 (20 mL の 10% w/v 水溶液) で処理し、そしてその沈殿物を濾過により集めた。分取キラル HPLC による精製により、5 mg (3%) の (2R, 3S)-2-((S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-フェニル)プロパンアミド)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 化合物 667 を得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{44}H_{50}N_4O_6S$: 762.4; no m/z observed, t_R = 10.63 min (方法10)。そのキラル純度は、<80% d.e.であった(キラル方法2)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.30 (dd, J = 17.6, 9.1 Hz, 2H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 7.53 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.32 (app ddd, J = 16.7, 7.6, 1.8 Hz, 4H), 7.25 - 7.08 (m, 3H), 7.08 - 6.90 (m, 2H), 6.83 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.72 (ddd, J = 11.0, 9.0, 3.9 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 13.8, 3.7 Hz, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 2H), 1.42 - 1.12 (m, 17H), 0.89 - 0.75 (m, 3H)。

20

30

40

【0 7 3 4】

化合物 670 を、INT-34 および 5-(4-(ヘプチルオキシ)フェニル)-2-ヨードピリミジンから、一般手順 10 を使用して調製した。

【0 7 3 5】

化合物 671 を、2-クロロキノリン-6-オールおよび 1-ブロモヘプタンから、一般手順 12、INT-13 を使用する一般手順 10、次いで一般手順 8 を使用して調製した。

【0 7 3 6】

化合物 672 を、3-クロロイソキノリン-7-オールおよび 1-ブロモヘプタンから

50

、一般手順 12、INT-13 を使用する一般手順 10、および一般手順 8 を使用して調製した。

【0737】

化合物 673 を、2-クロロキナゾリン-6-オールおよび 1-ブロモヘプタンから、一般手順 12、INT-13 を使用する一般手順 10、次いで一般手順 8 を使用して調製した。

【0738】

化合物 674 および 693 を、INT-28 から、一般手順 11、次いで 8 を使用して調製した。

【0739】

化合物 675 ~ 691、694、695 および 696 を、INT-28 から、一般手順 10 および 8 を使用して調製した。

【0740】

化合物 692、744 ~ 748、751 ~ 755、758 ~ 760 を、市販のニトリルから、一般手順 2、次いで INT-33 を使用する一般手順 5、および一般手順 8 を使用して調製した。

【0741】

化合物 697 ~ 705 を、市販のフェノールボロン酸と INT-28 とをカップリングさせることによって、一般手順 10、その後、一般手順 12 および 8 を使用して調製した。

【0742】

化合物 706 ~ 716、および 803 を、INT-29 から、一般手順 12 および 8 を使用して調製した。

【0743】

化合物 717 ~ 742 および 800 を、INT-32 から、一般手順 10、次いで 8 を使用して調製した。

【0744】

化合物 743、749、750、756 および 757 を、INT-33 から、一般手順 5 および 8 を使用して調製した。

【0745】

化合物 761 ~ 769 を、INT-35 から、一般手順 10、次いで 4 を使用して調製した。

【0746】

化合物 770 および 771 を、INT-36 から、一般手順 12、次いで 8 を使用して調製した。

【0747】

化合物 772 ~ 774 を、INT-37 から、一般手順 12、次いで 4 を使用して調製した。

【0748】

化合物 775 を、INT-38 から、一般手順 10、次いで 8 を使用して調製した。

【0749】

化合物 776 を、(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル) ボロン酸および INT-38 から、一般手順 10、次いで 1-ブロモヘプタンを用いる一般手順 12 を使用し、次いで 8 を使用して調製した。

【0750】

化合物 777 ~ 789 を、INT-38 から、一般手順 10、次いで 8 を使用して調製した。

【0751】

化合物 790 を、(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) ボロン酸および (R)-2-((S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(5-ブロ

10

20

30

40

50

モピリミジン-2-イル) フェニル) プロパンアミド) プロパン酸 *tert*-ブチル INT-42 から、一般手順 10、12、18、7 および 8 を順番に使用して調製した。

【0752】

化合物 791 を、4-ブromo-3,5-ジメチルフェノールおよび (R)-2-((S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(5-ブromoピリミジン-2-イル)フェニル)プロパンアミド)プロパン酸 *tert*-ブチル INT-42 から、一般手順 12、27、10、18、7 および 8 を順番に使用して調製した。

【0753】

化合物 792 ~ 794 を、INT-45 から、一般手順 12、次いで 8 を使用して調製した。

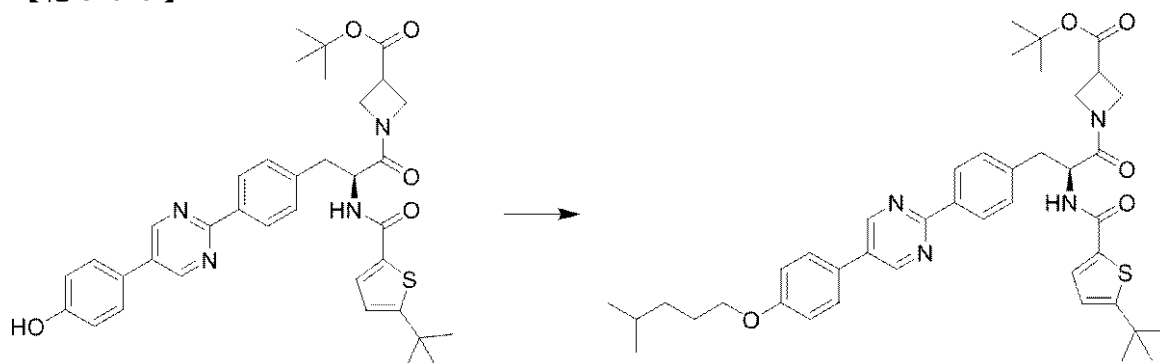
10

【0754】

化合物 795 ~ 797 および 799 を、INT-48 から、一般手順 12、次いで 8 を使用して調製した。

tert-ブチル (S)-1-(2-(5-(*tert*-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(4-メチルペンチル)オキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボキシレート

【化306】



20

【0755】

一般手順 12 を使用して調製した：INT-48 (300 mg, 0.479 mmol) の DMF (5 mL) 中の攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (197 mg, 0.58 mmol) および 1-ブromo-4-メチルペンタン (158 mg, 0.96 mmol) を添加した。この反応混合物を 65 °C で 18 時間攪拌し、次いで aq. NaHCO₃ (100 mL, 飽和) で希釈し、そして EA (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、188 mg (54%) の (S)-1-(2-(5-(*tert*-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(4-メチルペンチル)オキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₄₂H₅₂N₄O₅S: 724.96;

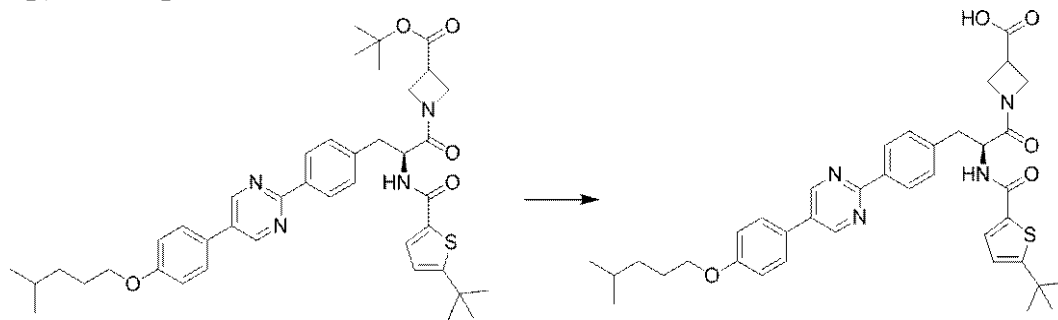
30

found 725.3 [M+H]⁺, t_R = 12.71 min (方法16)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.49 - 7.31 (m, 3H), 7.05 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.68 (d, J = 28.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.30 (s, 0.5H), 4.07 (m, 5.5H), 3.56 (s, 0.5H), 3.31 - 3.09 (m, 2H), 2.91 (s, 0.5H), 1.83 (s, 2H), 1.60 (d, J = 25.3 Hz, 1H), 1.40 (s, 16H), 1.29 (s, 4H), 0.95 (s, 6H)。

40

(S)-1-(2-(5-(*tert*-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(4-メチルペンチル)オキシ)フェニル)-ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボン酸 (798)

【化 3 0 7】



【0 7 5 6】

一般手順 8 を使用して調製した：(S)-1-(2-(5-(tert-butyl)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(4-メチルペンチル)オキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボン酸 tert-butyl (188 mg, 0.26 mmol) の DCM (2 mL) 中の攪拌溶液に、TFA (2 mL) を添加した。この混合物を 4 時間攪拌し、次いで濃縮した。得られた固体を DCM (10 mL) に溶解させ、そして濃縮して (5 倍) 過剰な TFA を除去し、169 mg (98%) の 1-(2-(5-(tert-butyl)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-(4-メチルペンチル)オキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパノイル)アゼチジン-3-カルボン酸 798 を黄色固体として得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{38}H_{44}N_4O_5S$: 668.85; found 669.3 [M+H]⁺, t_R = 9.121 min (方法16)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (s, 2H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.14 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 19.8, 9.1 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.30 (dd, J = 12.5, 4.2 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.64 (dt, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 11H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

【0 7 5 7】

化合物 801 を、化合物 2 から、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

【0 7 5 8】

化合物 802 を、化合物 83 から、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

【0 7 5 9】

化合物 804 を、化合物 267 から、一般手順 7 および 8 を使用して調製した。

【0 7 6 0】

化合物 806 および 807 を、化合物 671 から、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

【0 7 6 1】

化合物 808 を、化合物 672 から、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

【0 7 6 2】

化合物 809 および 810 を、673 から、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

【0 7 6 3】

化合物 811 を、(S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸 tert-butyl INT-6 および 5-ブロモ-2-ヨードピリジンから、一般手順 10、10、8、7、18、7 および 8 を順番に使用して調製した。

【0 7 6 4】

化合物 812 を、2-ブロモ-5-ヨード-3-メチルピリジンおよび (S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル

10

20

30

40

50

ルー 1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) プロパン酸 *tert*-ブチル INT-6 から、一般手順 10、10、8、7、18、7 および 8 を順番に使用して調製した。

【0765】

化合物 813 ~ 830 および 832 ~ 843 を、INT-24 から、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

【0766】

化合物 844 853 および 855 ~ 868 を、INT-39 から、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

【0767】

化合物 869 および 870 を、化合物 90 から、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

【0768】

化合物 871 ~ 879 を、化合物 192 から、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

【0769】

化合物 880 ~ 882 および 888 を、化合物 192 から、一般手順 7、次いで 4 を使用して調製した。

【0770】

化合物 883 を、化合物 192 および (2*S*, 3*S*)-2-アミノ-3-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-フェニルプロパン酸メチルから、一般手順 7、4、次いで 8 を使用して調製した。

【0771】

化合物 884、885 および 887 を、化合物 349 から、一般手順 7 を使用して調製した。

【0772】

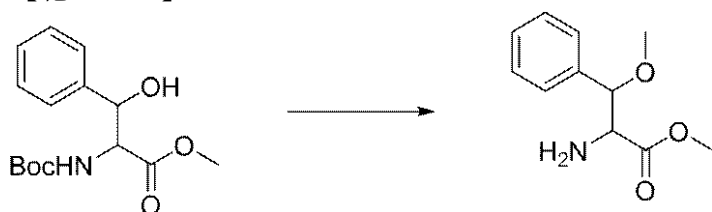
化合物 886 を、化合物 192 から、一般手順 7 を使用して調製した。

【0773】

化合物 889 を、化合物 192 から、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

2-アミノ-3-メトキシ-3-フェニルプロパン酸メチル

【化308】



【0774】

トレオ-2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸メチル (148 mg, 0.5 mmol) の DCM (5 mL) 中の攪拌溶液に、プロトンスポンジ (430 μ L, 2.0 mmol)、4 Å のモレキュラーシーブ (520 mg) およびトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (260 mg) を添加した。この反応混合物を室温で 24 時間激しく攪拌し、そしてその固体を濾過により除去した。その濾液を、10% 水性硫酸銅 (10 mL)、飽和水性塩化アンモニウム (10 mL)、飽和水性重炭酸ナトリウム (10 mL)、およびブライン (10 mL) で洗浄した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。その粗製化合物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0% ~ 100% の EA) により精製して、86 mg の 2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-メトキシ-3-フェニルプロパン酸メチルを得、これを DCM (1 mL) に溶解させ、そして TFA (425 μ L) で処理した。1 時間後、全ての溶媒を除去して、96 mg (59%) の 2-アミノ-3-メトキシ-

10

20

30

40

50

3-フェニルプロパン酸メチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for $C_{11}H_{15}NO_3$: 209.1; found 210.1 $[M+H]^+$, $t_R = 1.46$ min (方法16)。

【0775】

化合物890を、2-アミノ-3-メトキシ-3-フェニルプロパン酸メチルおよび化合物192から、一般手順7、次いで4を使用して調製した。

【0776】

化合物891を、ピペラジン-1, 3-ジカルボン酸1-tert-ブチル3-メチルおよび化合物192から、一般手順7、4、次いで8を使用して調製した。

【0777】

化合物892を、1, 3-ピロリジンジカルボン酸, 5-メチルー, 1-(1, 1-ジメチルエチル)エステルから、一般手順22、次いで8を使用して、そして化合物192から、一般手順7、次いで4を使用して調製した。

10

【0778】

化合物893を、化合物85および1, 3-ピロリジンジカルボン酸, 5-メチルー, 1-(1, 1-ジメチルエチル)エステルから、一般手順22、8、7、次いで4を使用して調製した。

【0779】

化合物894を、3-(アミノメチル)-1-メチルピロリジン-3-オールおよび化合物192から、一般手順7を使用して調製した。

【0780】

20

化合物895を、化合物192および(2R, 3R)-2-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸メチル塩酸塩から、一般手順7、28および29を順番に使用して調製した。

【0781】

化合物896~899を、2-アミノ-3-フェニルブタン酸から、一般手順22を使用して、そしてINT-22から、一般手順7、18、7および4を順番に使用して調製した。

【0782】

化合物900~908および911~918を、適切なアミノアルコールから、一般手順30を使用し、そして化合物192から、一般手順7および8を順番に使用して調製した。

30

【0783】

化合物909を、(2S, 3S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フェニルブタン酸から一般手順22を使用して、そして化合物192から一般手順7および4を順番に使用して調製した。

【0784】

化合物910を、(2R, 3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フェニルブタン酸から一般手順22を使用して、そして化合物192から一般手順7および4を順番に使用して調製した。

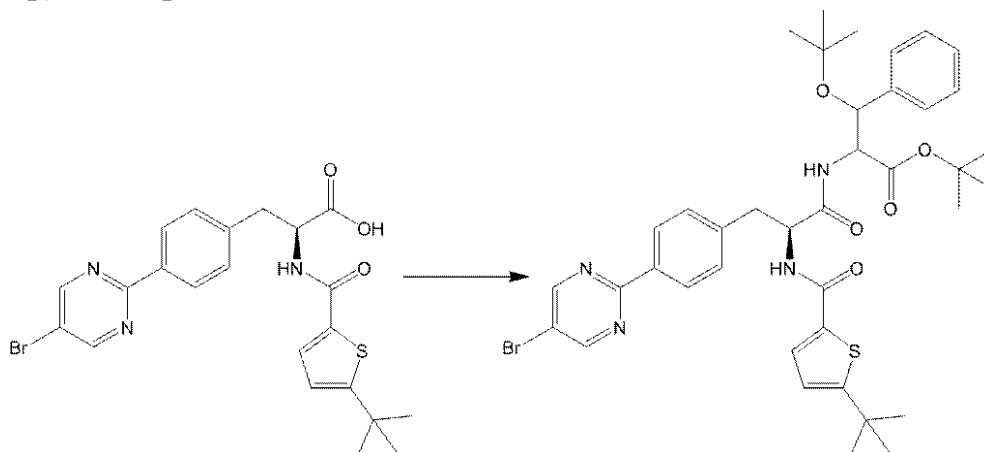
【0785】

化合物919~922、944および945を、INT-48から、一般手順12、次いで8を使用して調製した。

40

2-((S)-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)プロパンアミド)-3-(tert-ブトキシ)-3-フェニルプロパン酸tert-ブチル

【化 3 0 9】



10

【0 7 8 6】

一般手順7を使用して調製した。2-アミノ-3-(tert-ブトキシ)-3-フェニルプロパン酸tert-ブチル(198mg, 0.7mmol)のDMF(5mL)中の攪拌溶液に、DIEA(267μL, 1.54mmol)、およびINT-17(300mg, 0.6mmol)を添加した。この溶液を氷浴で0℃まで冷却し、次いでHATU(245mg, 0.6mmol)を添加した。この反応物を0℃で1時間攪拌し、次いで2時間攪拌しながら室温まで温めた。この反応溶液を水性NaHCO₃(50mL)で希釈し、そしてEA(3×50mL)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、そしてクロマトグラフィー(EA/ヘキサン)により精製して、308mg(67%)の2-((S)-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)プロパンアミド)-3-(tert-ブトキシ)-3-フェニルプロパン酸tert-ブチルを得た。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₃₉H₄₇BrN₄O₅S: 763.79; found 764.2 [M+H]⁺, t_R = 4.64 min. (方法15)。

20

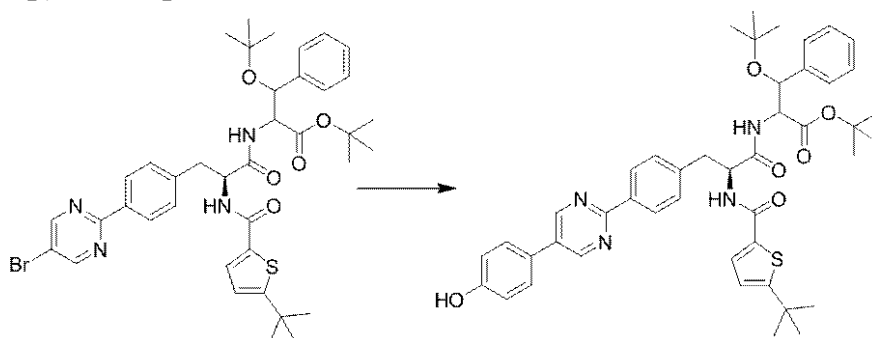
【0 7 8 7】

化合物925~934および943を、2-((S)-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)プロパンアミド)-3-(tert-ブトキシ)-3-フェニルプロパン酸tert-ブチルから、一般手順10、次いで8を使用して調製した。

30

3-(tert-ブトキシ)-2-((S)-2-(5-(tert-ブチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸tert-ブチル(INT-51)

【化 3 1 0】



40

【0 7 8 8】

100mlのフラスコに、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(63mg, 0.5mmol)、炭酸ナトリウム十水和物(217mg, 0.8mmol)、2-((S)-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(5-(tert-ブチル)チ

50

ル) チオフェン-2-カルボキサミド) プロパンアミド) -3-(tert-ブトキシ)-3-フェニルプロパン酸 tert-ブチル (290 mg, 0.4 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (28 mg, 0.04 mmol)、ジオキサン (10.0 mL)、および水 (2.0 mL) を加えた。この反応混合物を 80 °C まで一晩加熱した。この反応混合物を減圧下で乾燥させて溶媒を除去し、そして DCM (20 mL) で希釈した。この混合物を水性 NaHCO₃ (3 × 10 mL) で洗浄した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、そしてエバポレートして、309 mg (106%) の粗製 3-(tert-ブトキシ)-2-((S)-2-(5-(tert-ブチル) チオフェン-2-カルボキサミド)-3-(4-(5-(4-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-2-イル) フェニル) プロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸 tert-ブチル INT-51 を得、これをさらに精製せずに使用した。LCMS-ESI(m/z) calculated for C₄₅H₅₂N₄O₆S: 776.9; found 721 [M-^tBuO]⁺, t_R = 11.03 min. (方法14)。

10

【0789】

化合物 923、924 および 935 ~ 942 を、INT-51 から、一般手順 12、その後、一般手順 8 を使用して調製した。

【0790】

化合物 946 を、2-ブロモ-5-ヨード-3-メチルピリジンおよび 4-(ヘプチルオキシ) フェニル硼酸から一般手順 10 を使用して、次いで INT-6 を用いて一般手順 10、18、7 および 8 を順番に使用して調製した。

【0791】

20

化合物 947 ~ 960 を、INT-49 から、一般手順 7、次いで 4 を使用して調製した。

【0792】

化合物 961 ~ 978 を、化合物 192 から、一般手順 7 を使用して調製した。

【0793】

化合物 984 ~ 989、991 および 1047 を、化合物 192 から、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

【0794】

化合物 979 ~ 983 および 990 を、化合物 24 から、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

30

【0795】

化合物 992 ~ 1046 および 1050 ~ 1055 を、((S)-3-(4-(5-ブロモピリミジン-2-イル) フェニル)-2-(5-(tert-ブチル) チオフェン-2-カルボキサミド) プロパノイル)-D-アラニン tert-ブチル から、一般手順 10、次いで 8 を使用して調製した。

【0796】

化合物 1048 および 1049 を、化合物 192 から、一般手順 7、次いで 8 を使用して調製した。

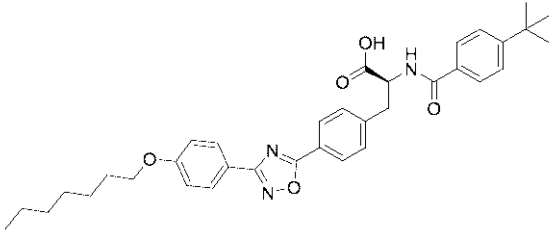
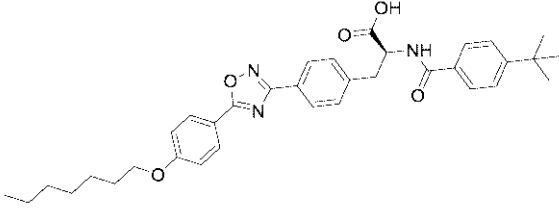
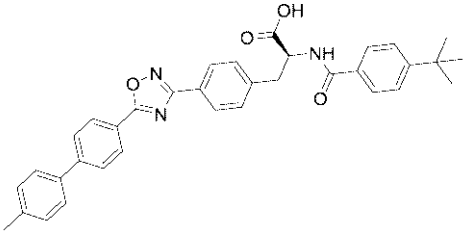
【0797】

選択された化合物およびそれらに対応する分析データを、表 1 に示す。表 1 において、LCMS データは、示される方法を使用して集めた。

40

【表 1－1】

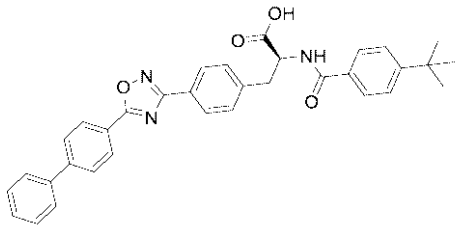
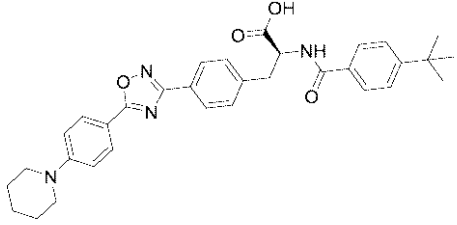
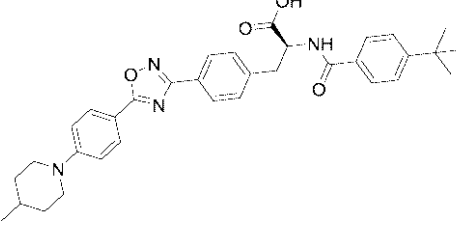
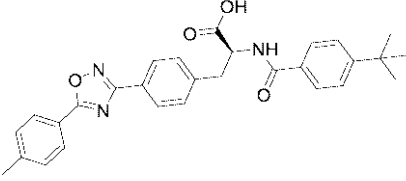
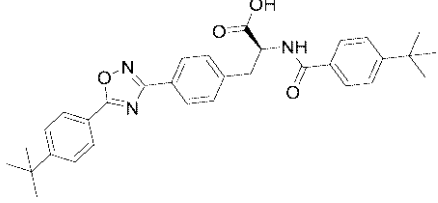
表 1

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1	12.42	2
	2	12.17	2
	3	11.65	2

10

20

【表 1 - 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	4	11.13	2
	5	10.65	2
	6	11.66	2
	7	10.04	2
	8	10.92	2

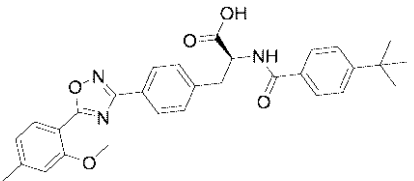
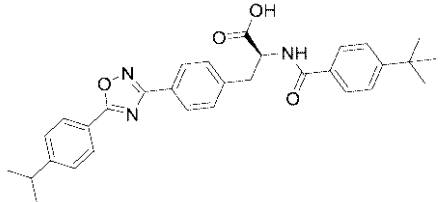
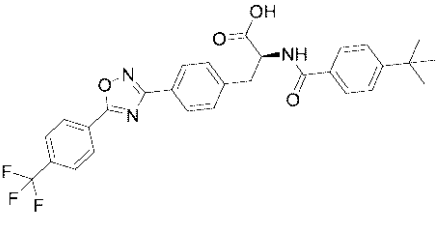
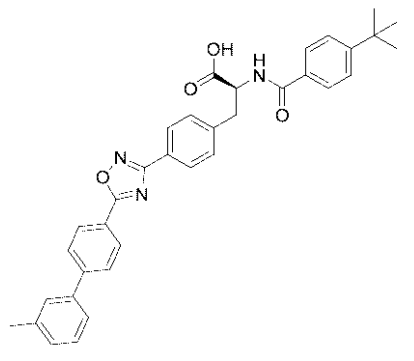
10

20

30

40

【表 1 - 3】

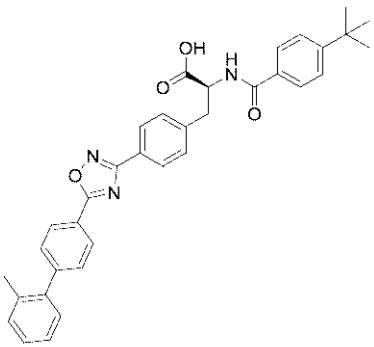
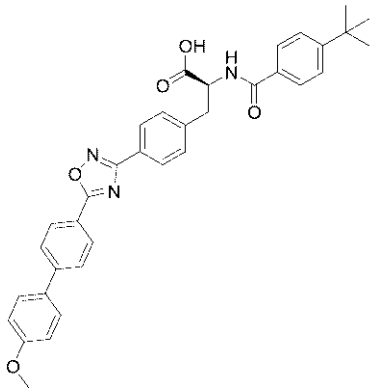
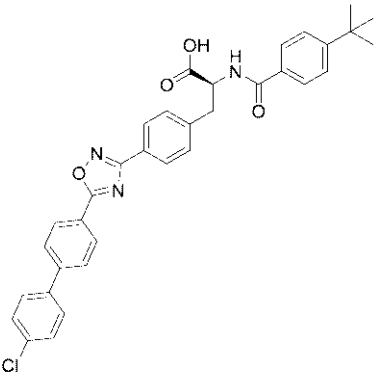
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	9	9.58	2
	10	10.69	2
	11	10.13	2
	13	11.46	2

10

20

30

【表 1 - 4】

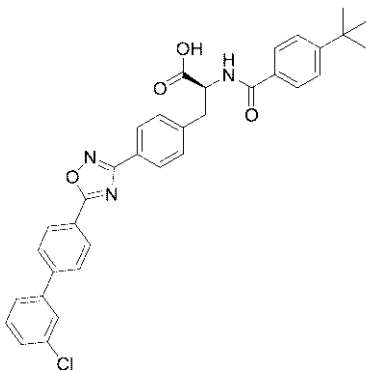
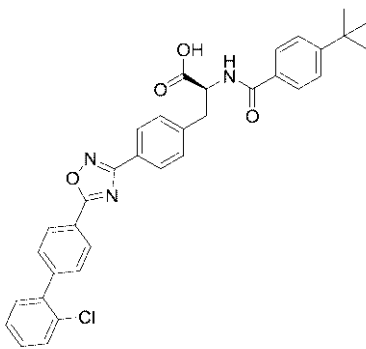
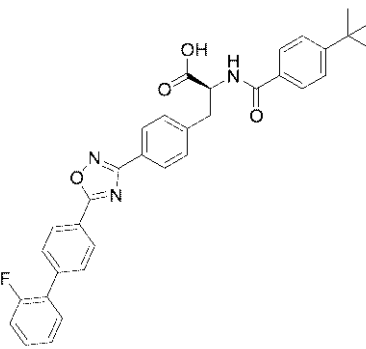
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	14	11.45	2
	15	10.95	2
	16	11.55	2

10

20

30

【表 1 - 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	17	11.04	2
	18	10.66	2
	19	10.69	2

10

20

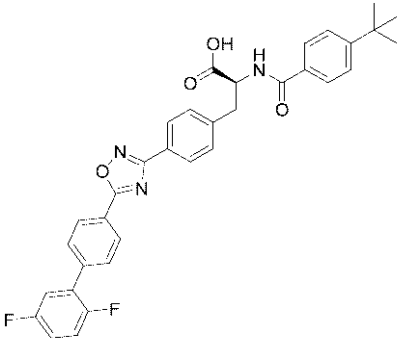
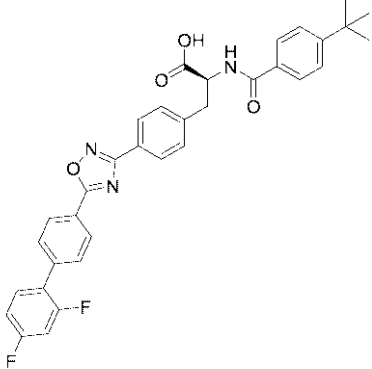
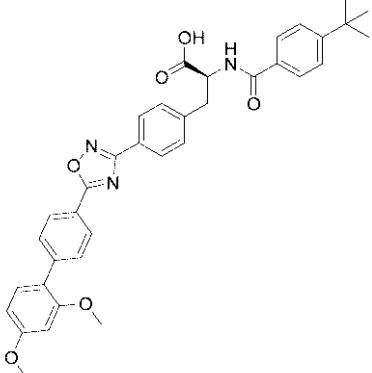
30

10

20

30

【表 1 - 7】

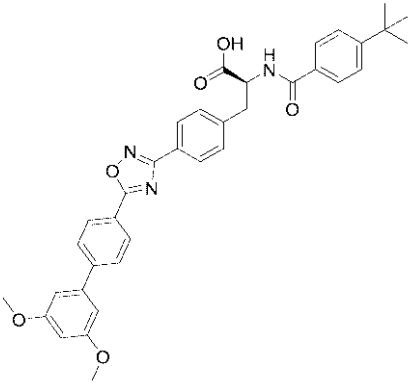
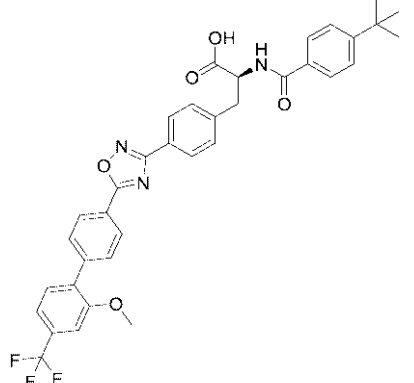
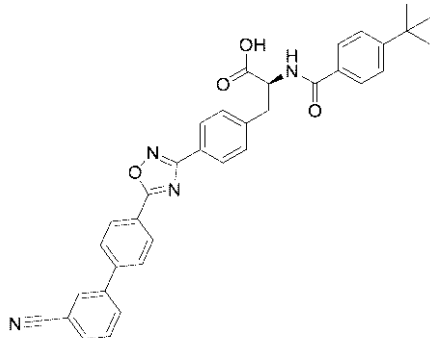
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	23	10.66	2
	24	10.72	2
	25	10.50	2

10

20

30

【表 1 - 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	26	10.53	2
	27	11.48	2
	28	10.05	2

10

20

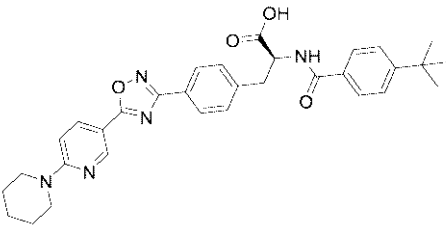
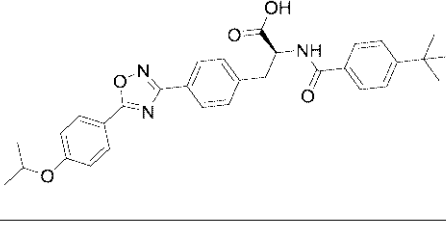
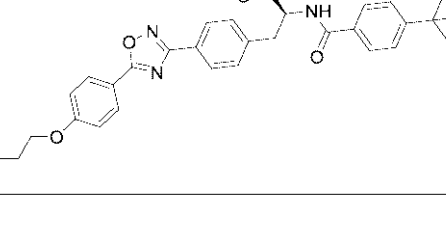
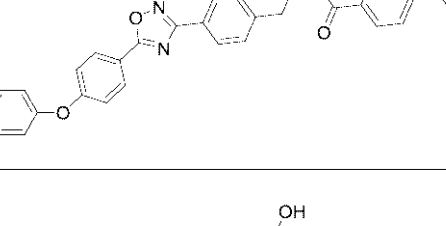
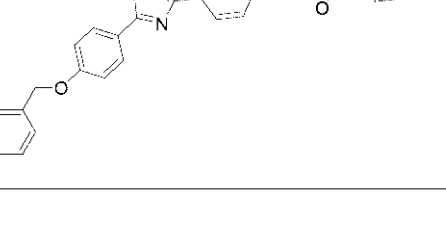
30

10

30

40

【表 1 - 1 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	32	10.77	2
	33	10.75	2
	34	11.00	2
	35	11.09	2
	36	9.19	2

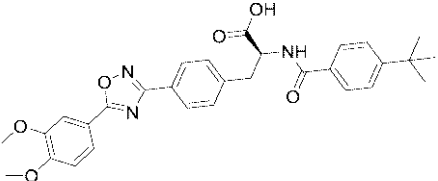
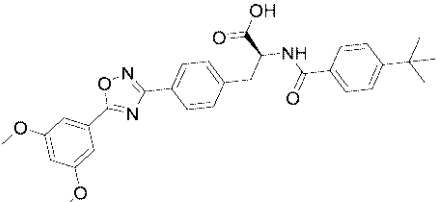
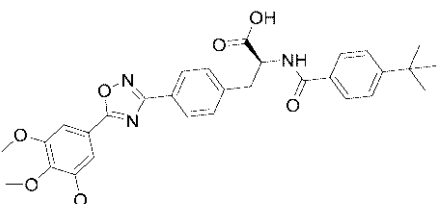
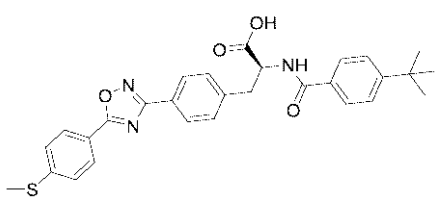
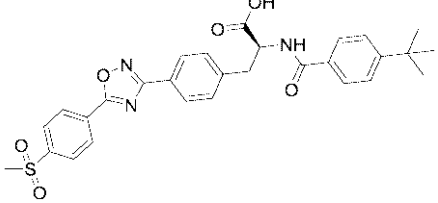
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

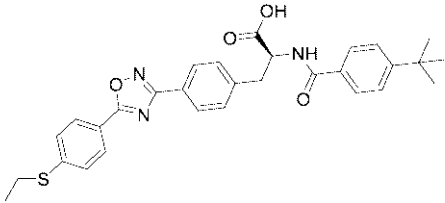
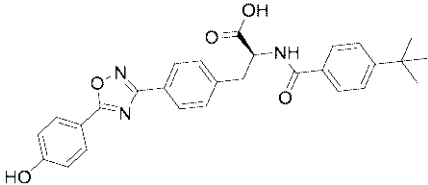
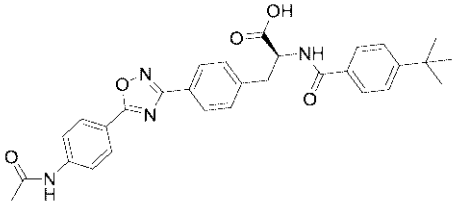
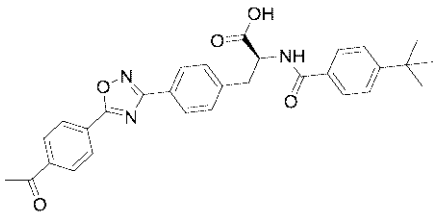
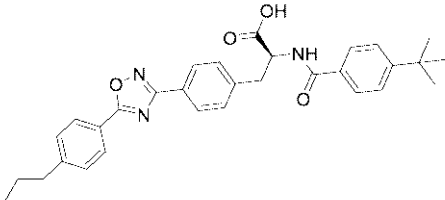
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	37	10.98	2
	38	9.93	2
	39	9.30	2
	40	9.87	2
	41	8.29	2

10

20

30

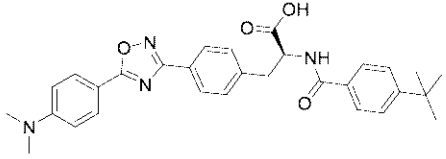
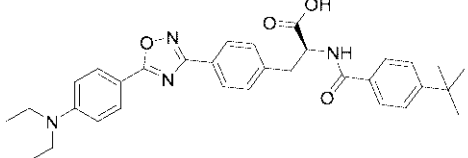
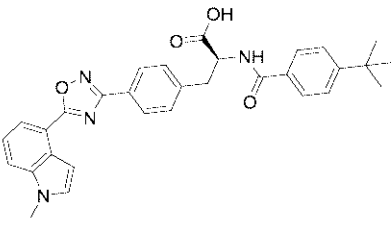
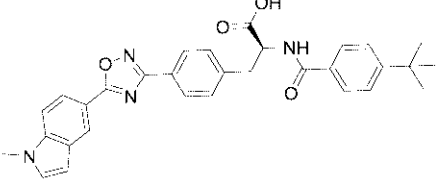
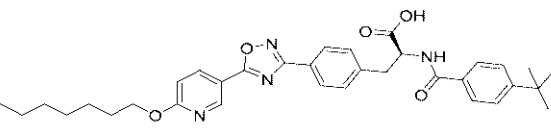
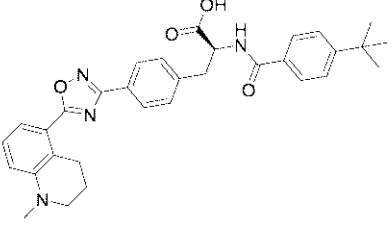
【表 1-12】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	42	10.32	2
	43	8.20	2
	44	8.14	2
	45	9.29	2
	46	11.40	2

30

40

【表 1 - 1 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	47	10.07	2
	48	10.38	2
	49	9.78	2
	50	9.79	2
	51	11.93	2
	52	10.36	2

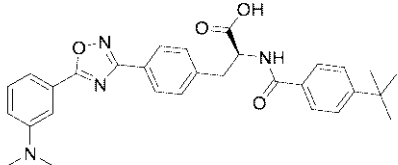
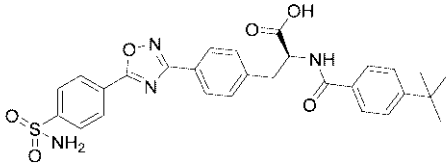
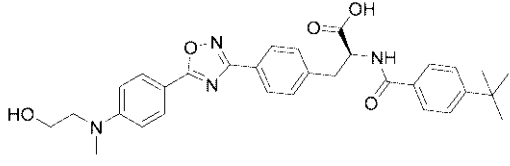
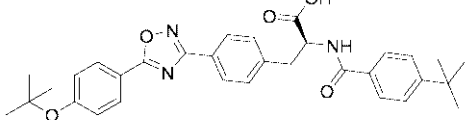
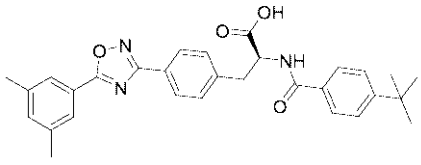
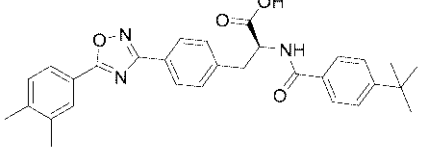
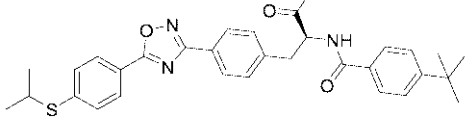
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	53	10.23	2
	54	7.85	2
	55	8.17	2
	56	10.44	2
	57	10.46	2
	58	10.25	2
	59	10.85	2

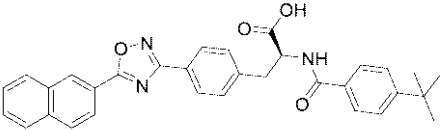
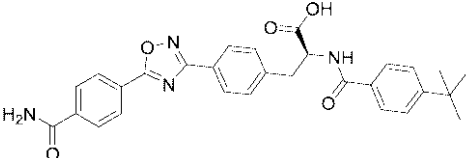
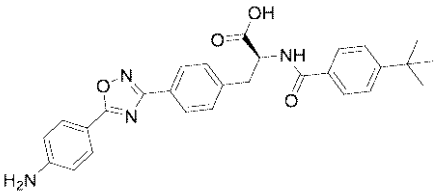
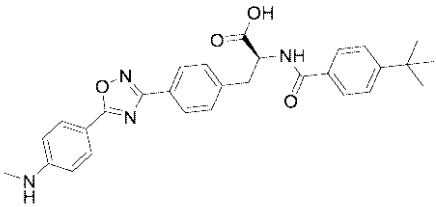
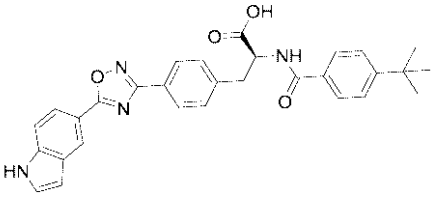
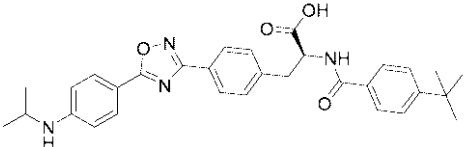
10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	60	10.33	2
	61	7.66	2
	62	8.28	2
	63	9.34	2
	64	9.05	2
	65	9.69	2

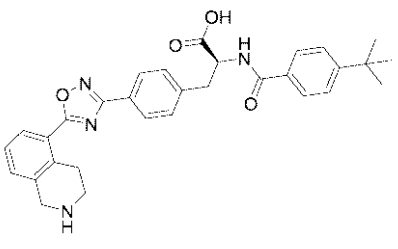
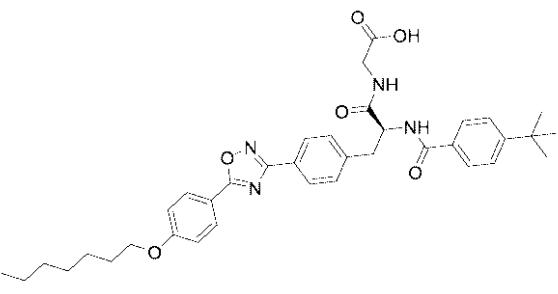
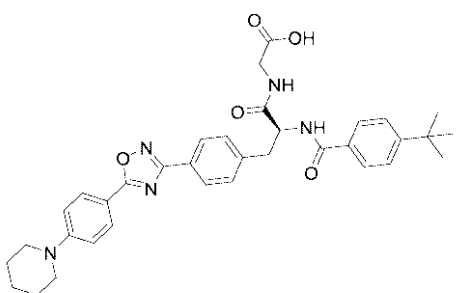
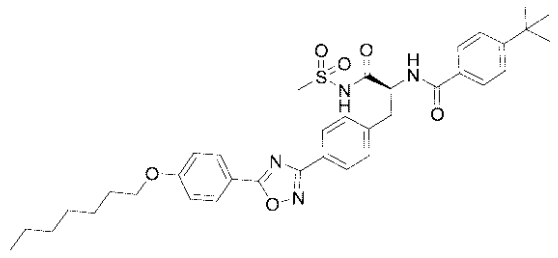
10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

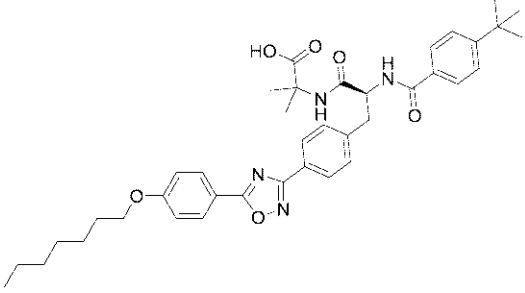
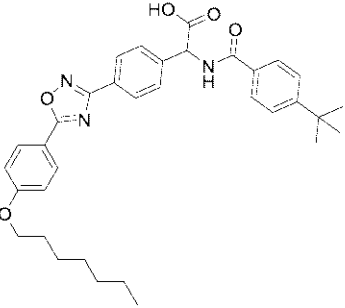
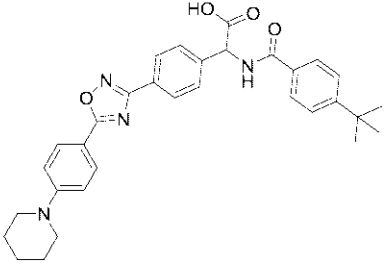
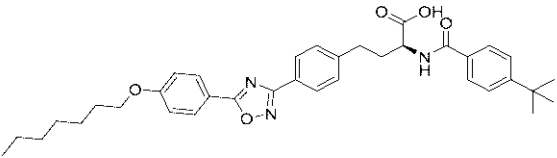
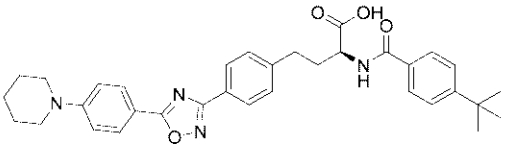
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	66	6.46	2
	67	11.51	2
	68	10.10	2
	69	11.90	2

10

20

30

【表 1 - 1 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	70	11.67	2
	71	11.05	9
	72	9.22	9
	73	11.42	9
	74	9.61	9

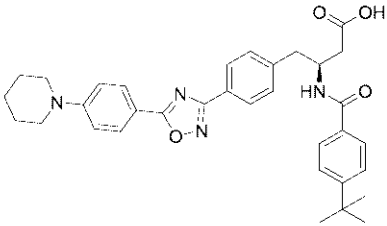
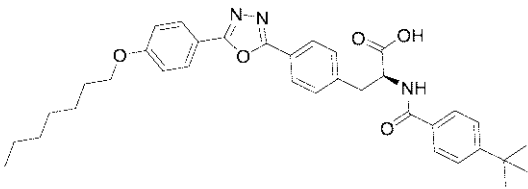
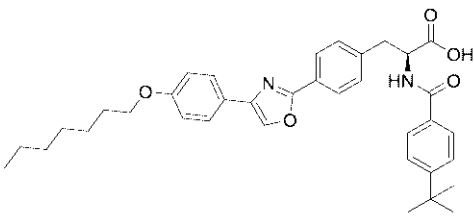
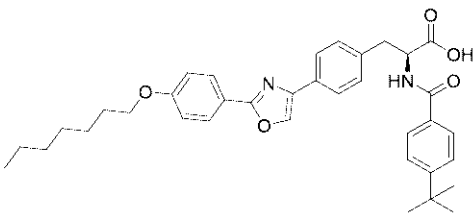
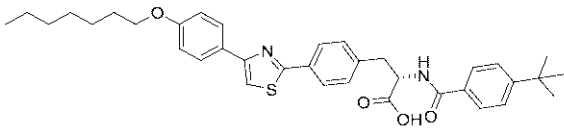
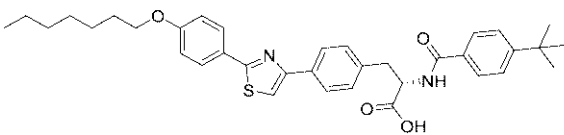
10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	75	9.13	9
	76	10.06	9
	77	10.87	9
	78	11.03	9
	79	11.30	9
	80	11.57	9

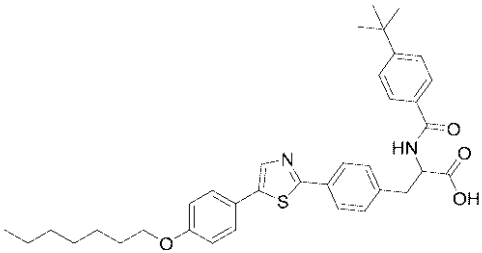
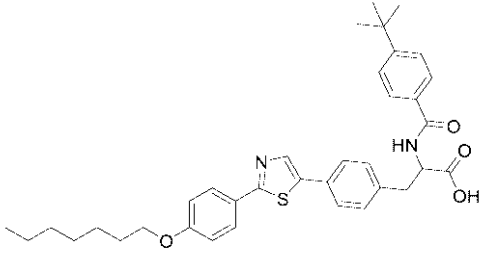
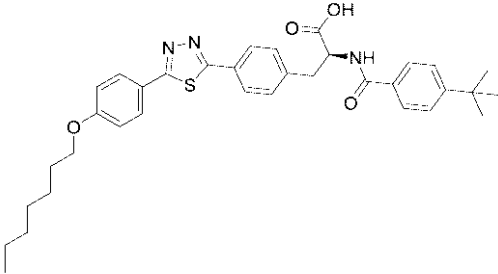
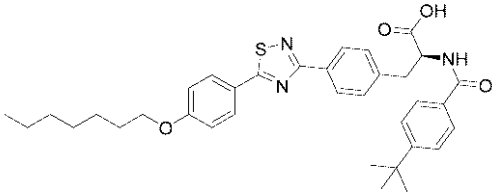
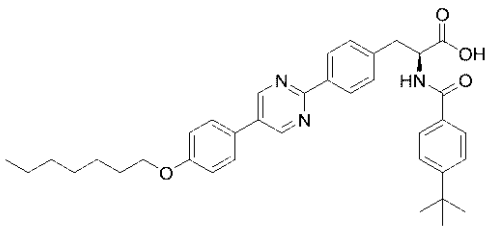
10

20

30

40

【表 1 - 1 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	81	11.23	9
	82	11.21	9
	83	10.60	9
	84	11.56	9
	85	11.18	9

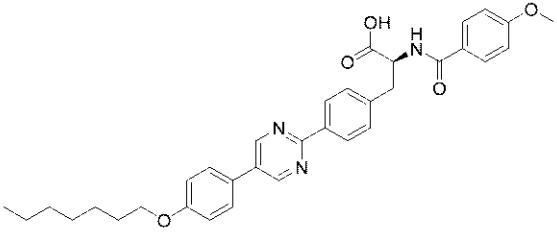
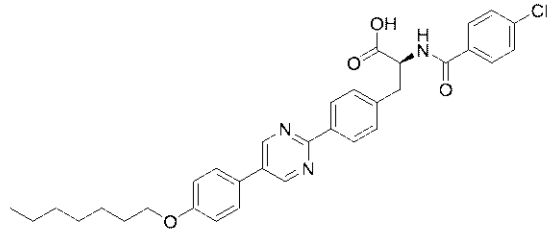
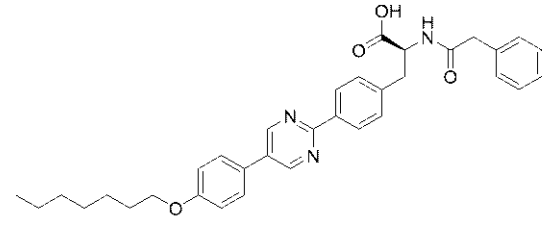
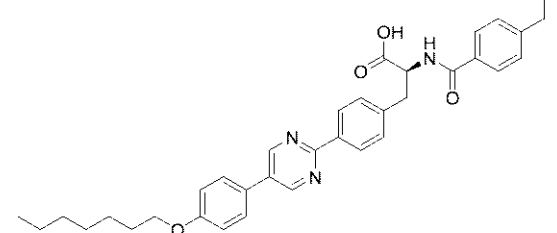
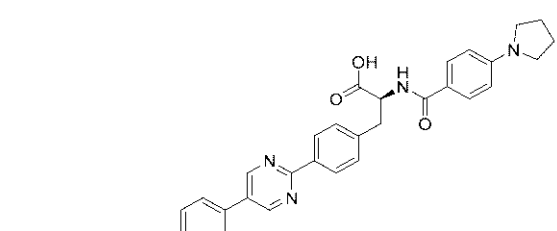
10

20

30

40

【表 1 - 2 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	86	9.46	9
	87	10.09	9
	88	9.51	9
	89	10.26	9
	90	10.33	9

10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	91	10.64	9
	92	10.48	9
	93	10.63	9
	94	10.85	10
	95	10.58	9

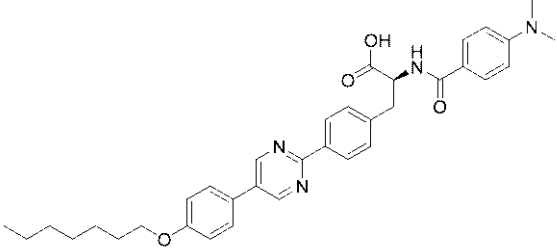
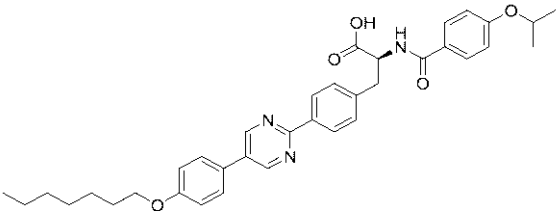
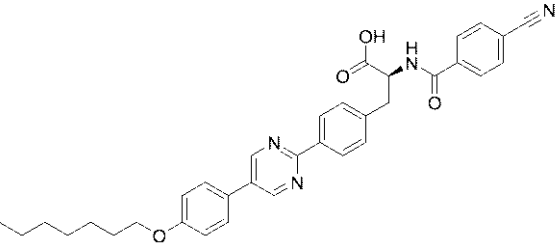
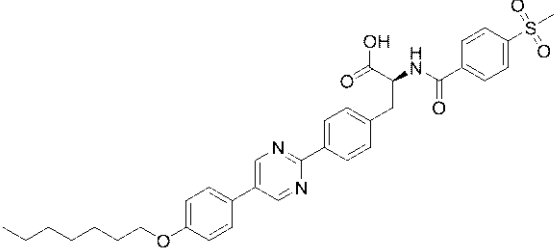
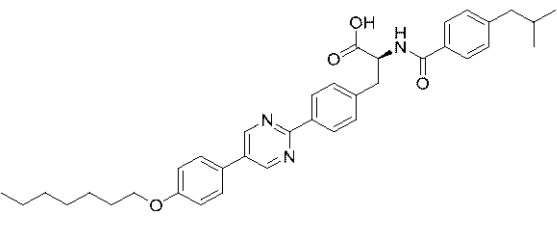
10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	96	9.69	9
	97	10.22	9
	98	9.36	9
	99	8.75	9
	100	11.08	9

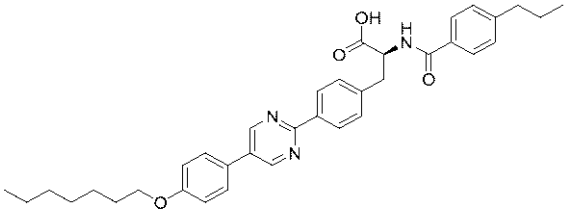
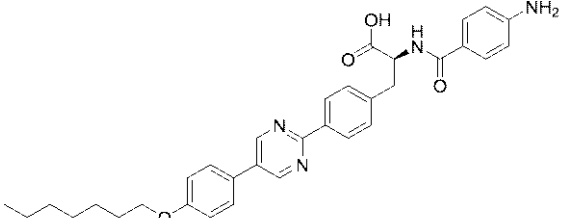
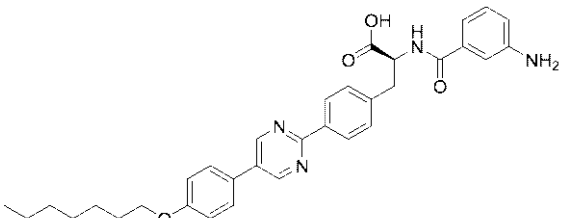
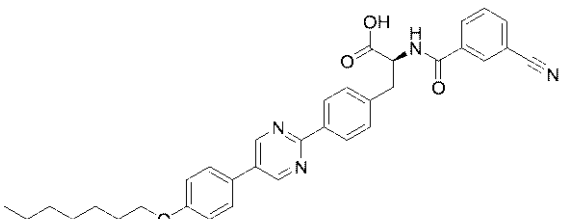
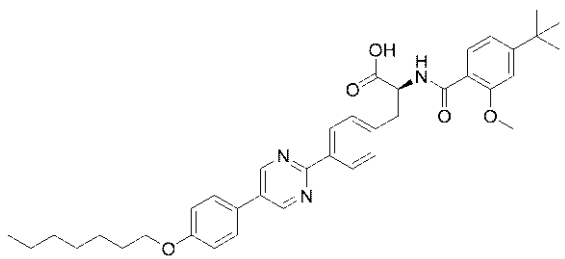
10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	101	10.70	9
	102	8.51	9
	104	8.44	9
	105	9.46	9
	106	11.27	9

10

20

30

40

10

40

【表 1 - 2 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	112	11.34	9
	113	9.19	9
	114	8.49	9
	115	7.95	9
	116	11.14	2

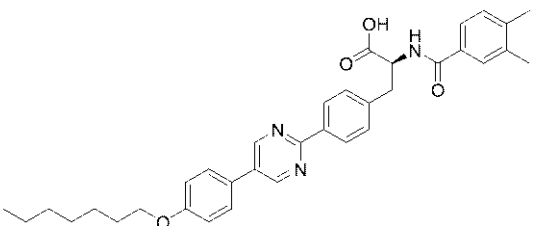
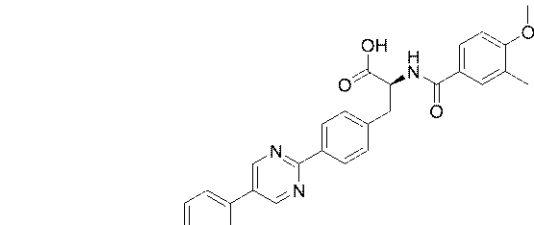
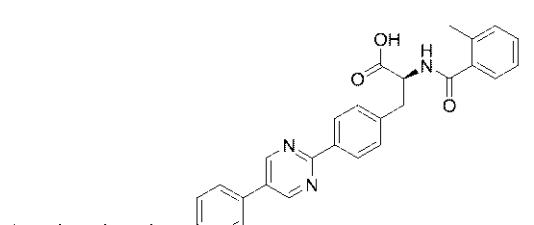
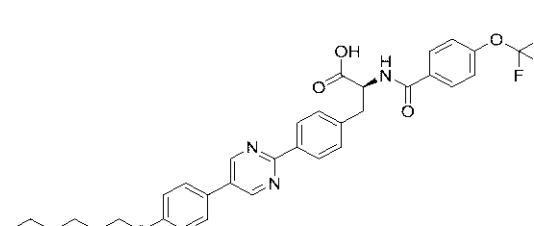
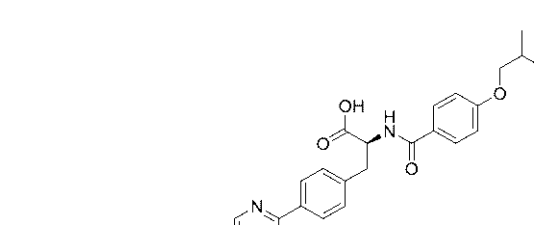
10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	117	10.15	9
	118	9.90	9
	119	9.67	9
	120	10.41	9
	121	10.86	9

10

20

30

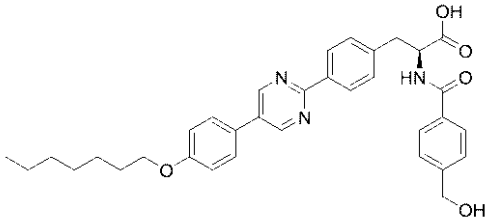
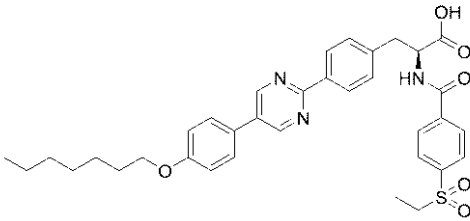
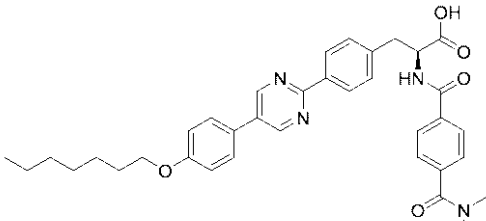
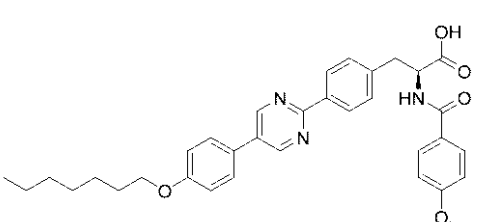
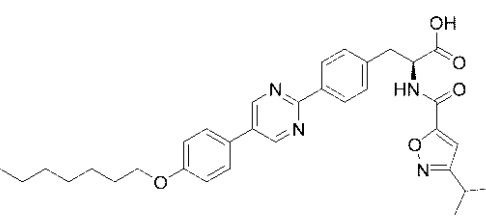
40

10

20

30

【表 1 - 2 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	126	8.38	9
	127	8.95	9
	128	8.42	9
	129	11.13	10
	130	10.23	10

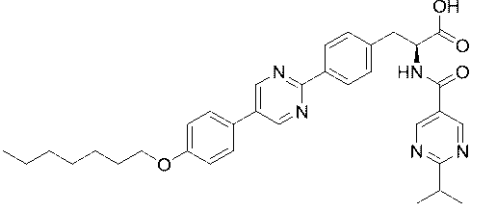
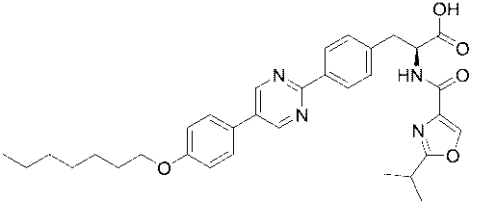
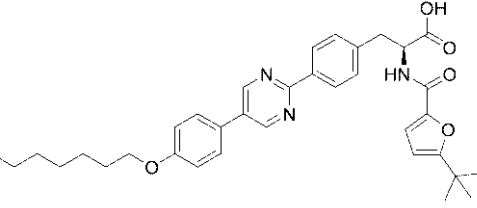
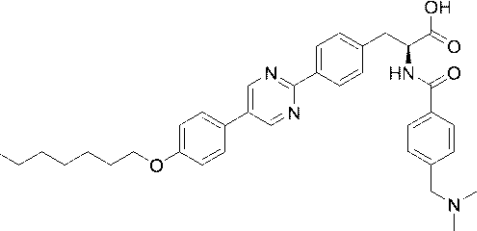
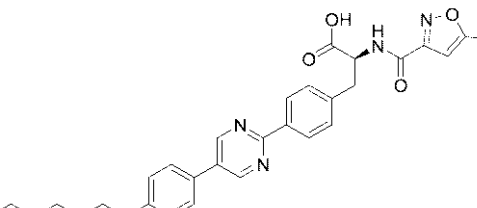
10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	131	9.70	10
	132	10.27	10
	133	10.87	10
	134	6.44	10
	135	10.67	10

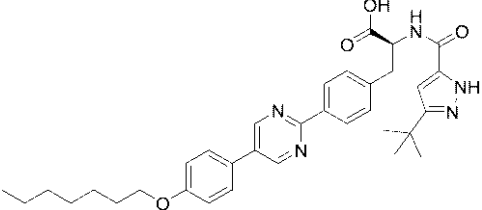
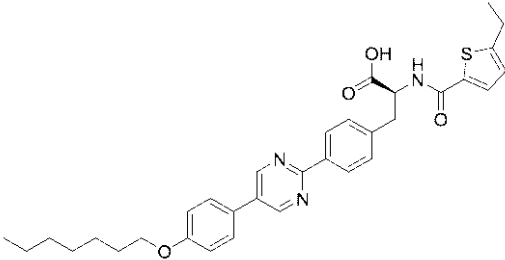
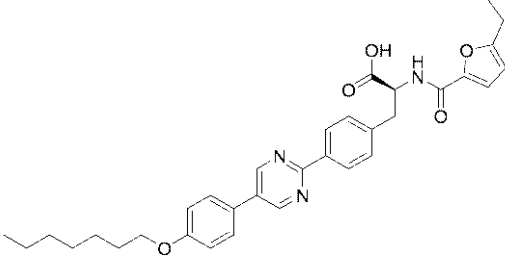
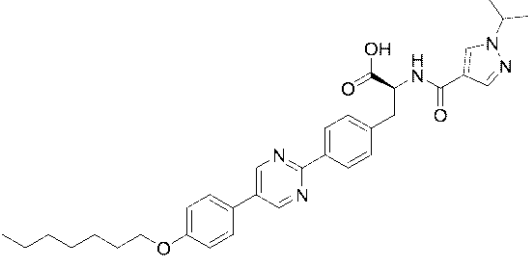
10

20

30

40

【表 1 - 3 0】

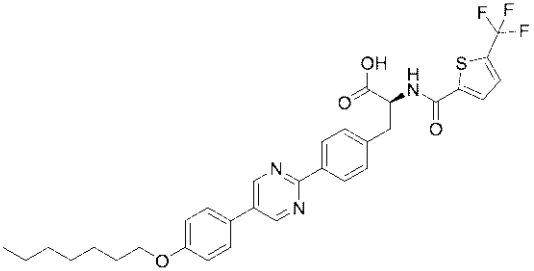
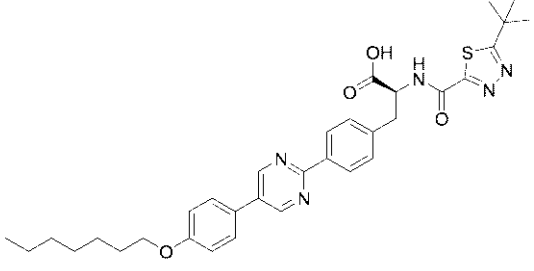
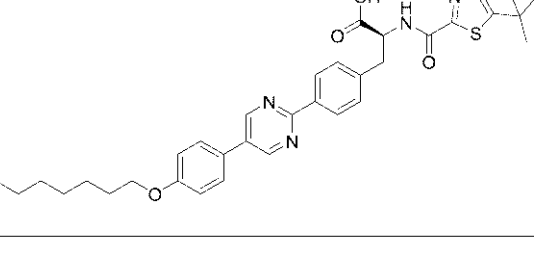
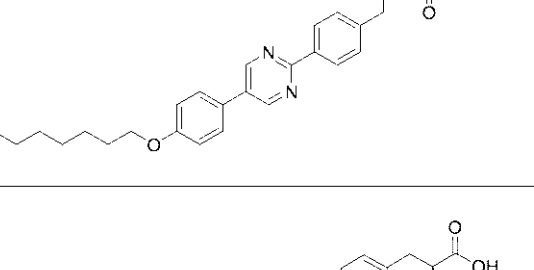
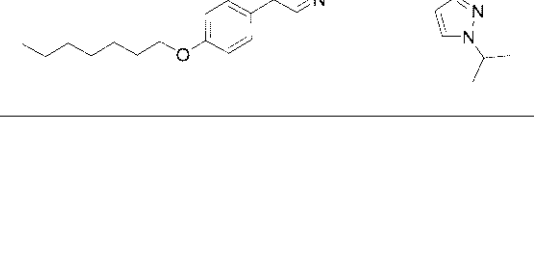
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	136	9.85	10
	137	10.48	10
	138	10.13	10
	139	9.09	10

10

20

30

【表 1 - 3 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	140	10.76	10
	141	10.83	10
	142	10.42	10
	143	9.47	10
	144	9.83	10

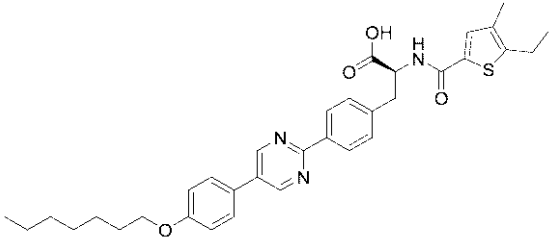
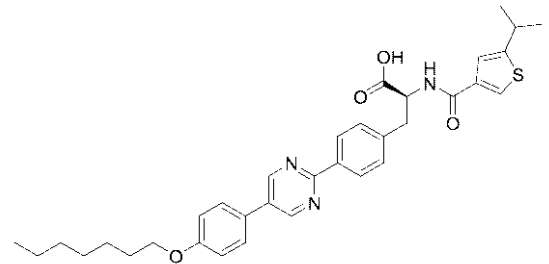
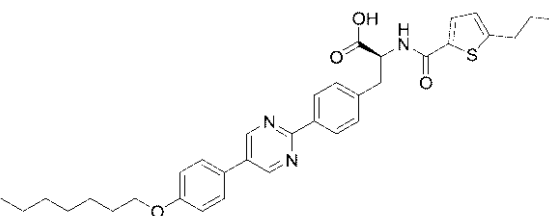
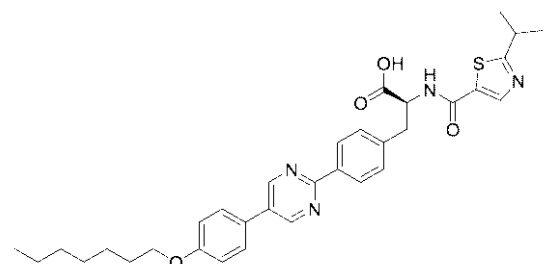
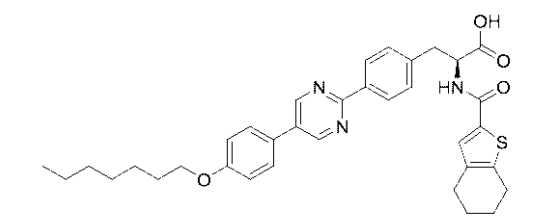
10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	145	10.79	10
	146	10.77	10
	147	10.86	10
	148	10.17	10
	149	11.95	2

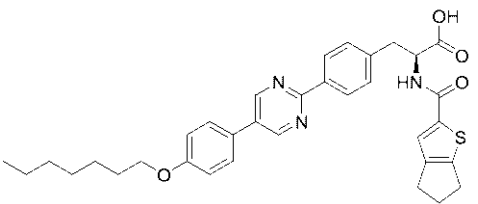
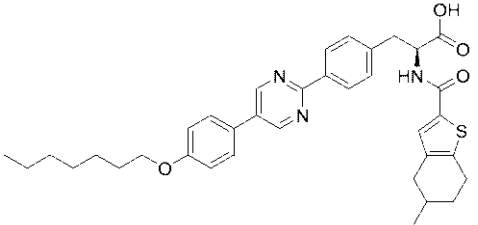
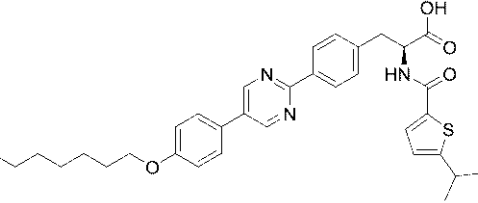
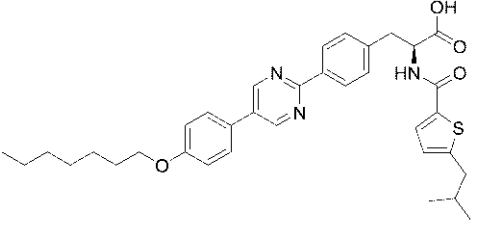
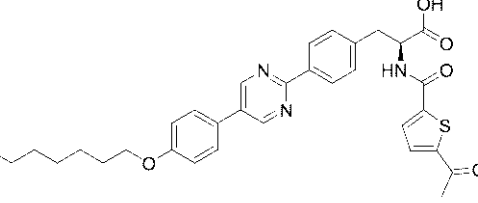
10

20

30

40

【表 1 - 3 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	150	11.83	2
	151	12.41	2
	152	12.06	2
	153	12.37	2
	154	11.19	2

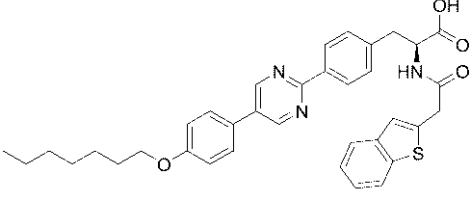
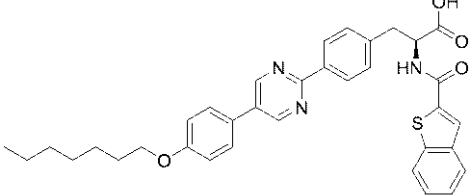
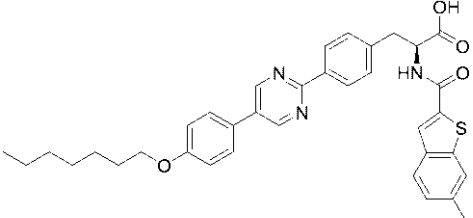
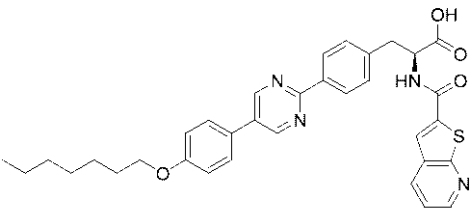
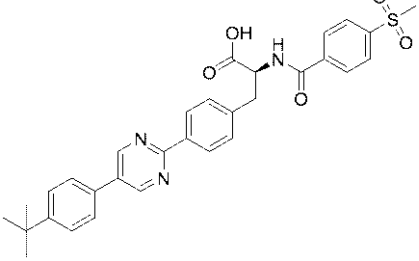
10

20

30

40

【表 1 - 3 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	155	11.73	2
	156	11.40	10
	157	11.93	2
	158	11.13	2
	159	7.23	9

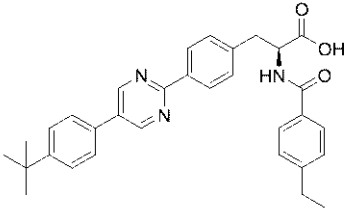
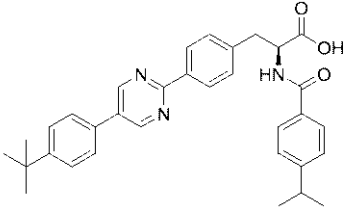
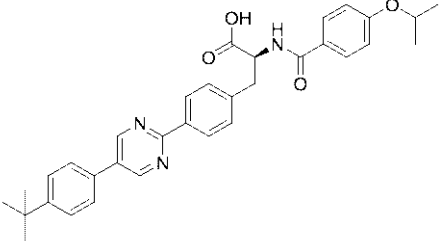
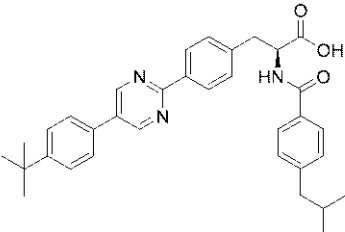
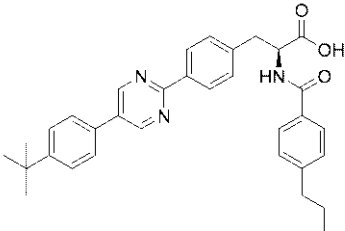
10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	160	8.85	9
	161	9.24	9
	162	8.83	9
	163	9.78	9
	164	10.44	2

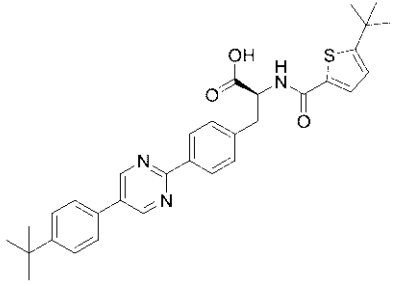
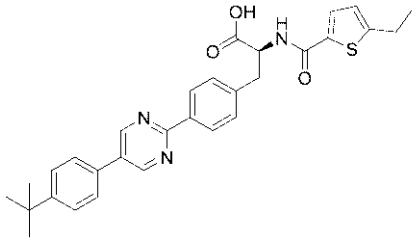
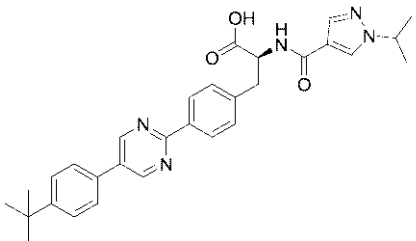
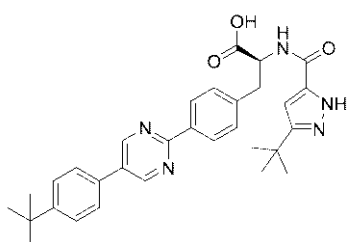
10

20

30

40

【表 1 - 3 6】

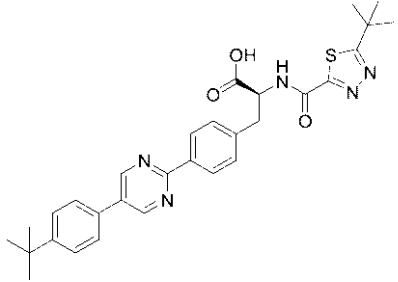
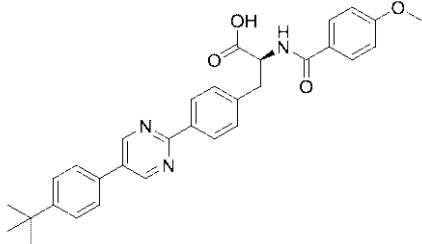
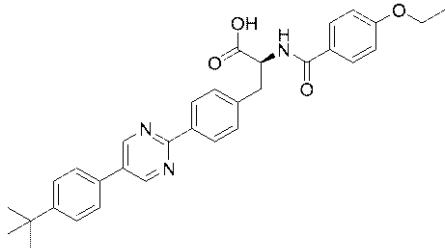
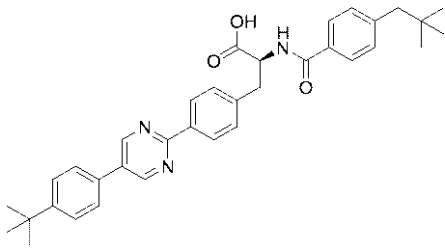
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	165	9.69	10
	166	8.97	10
	167	7.54	10
	168	8.35	10

10

20

30

【表 1 - 3 7】

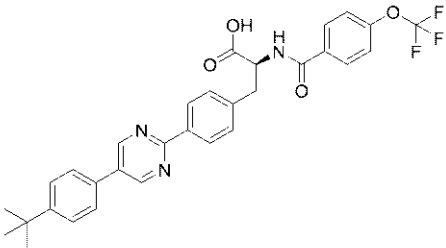
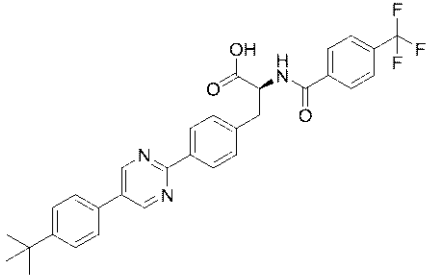
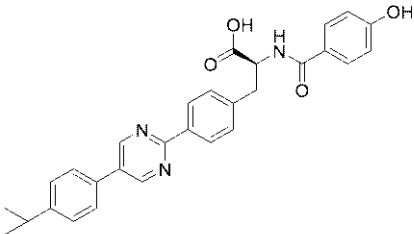
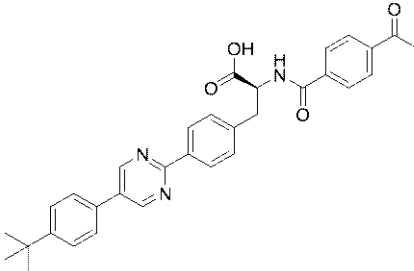
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	169	9.32	10
	170	8.23	10
	171	8.67	10
	172	10.31	10

10

20

30

【表 1 - 3 8】

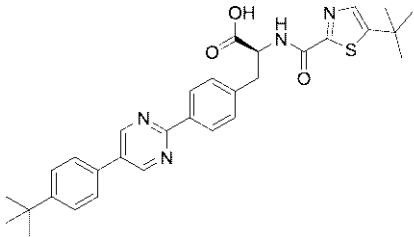
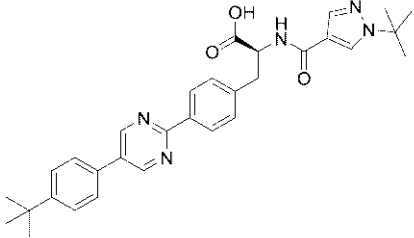
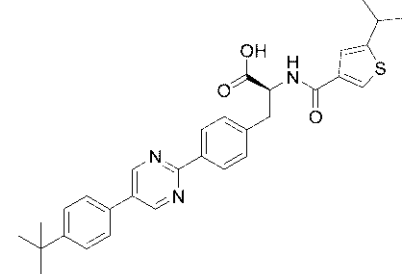
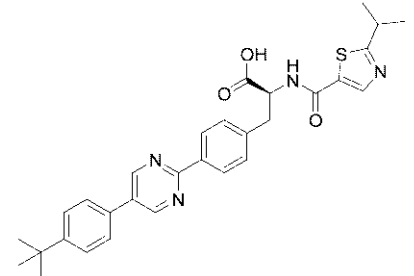
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	173	9.27	10
	174	9.17	10
	175	7.34	10
	176	7.97	10

10

20

30

【表 1 - 3 9】

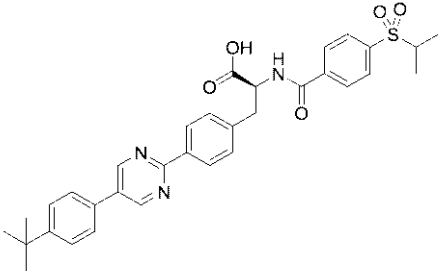
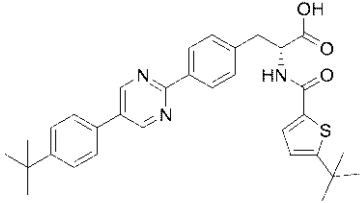
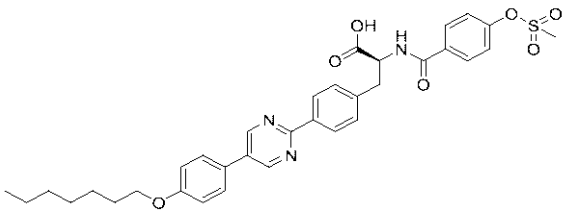
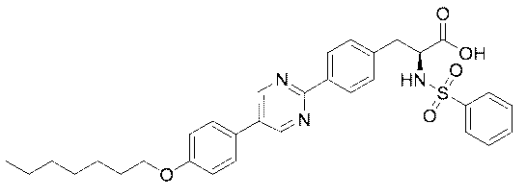
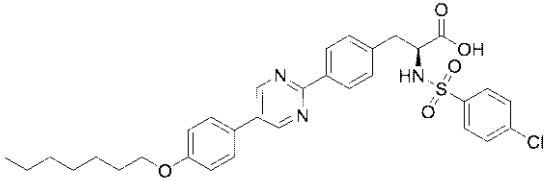
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	177	8.87	10
	178	7.94	10
	179	9.31	10
	180	8.79	10

10

20

30

【表 1 - 4 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	181	8.11	10
	182	9.75	10
	183	9.13	9
	184	10.87	2
	185	11.32	2

10

20

30

40

【表 1 - 4 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	186	11.02	2
	187	11.21	2
	188	11.56	2
	189	11.25	2
	190	11.42	2
	191	11.59	10

10

20

30

40

【表 1 - 4 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	192	11.10	10
	193	11.17	10
	194	7.39	9
	195	9.15	9
	196	9.30	2

10

20

30

40

【表 1 - 4 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	197	9.41	2
	198	9.40	2
	199	10.53	2
	200	10.11	2
	201	9.58	2

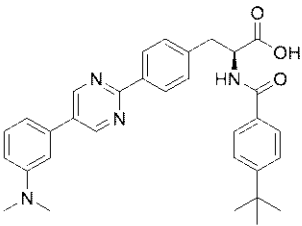
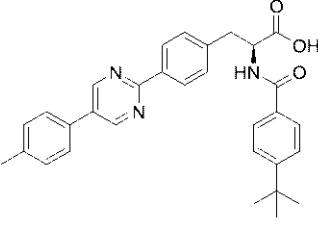
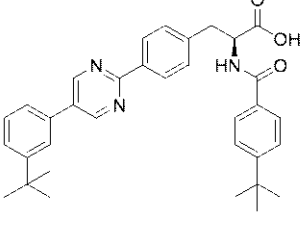
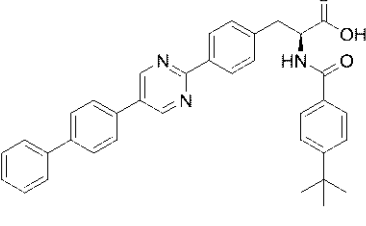
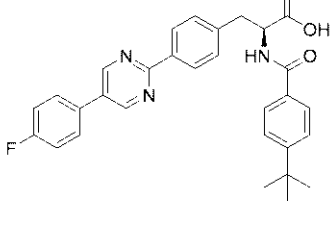
10

20

30

40

【表 1 - 4 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	202	9.51	2
	203	10.05	2
	204	10.55	2
	205	10.36	2
	206	9.36	2

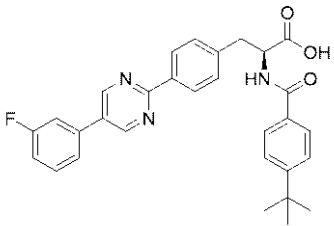
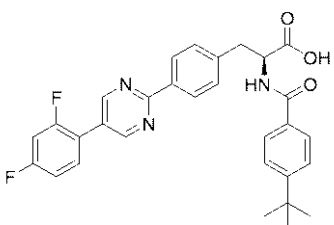
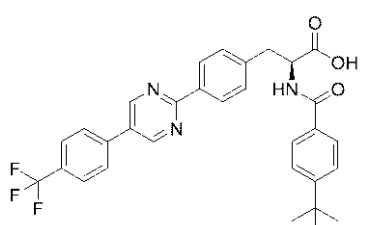
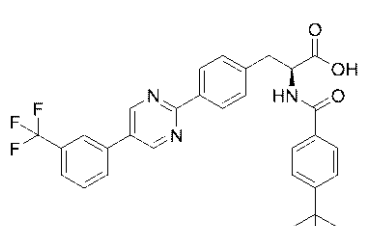
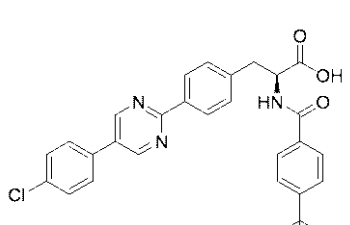
10

20

30

40

【表 1 - 4 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	207	9.41	2
	208	9.49	2
	209	9.85	2
	210	9.69	2
	211	9.81	2

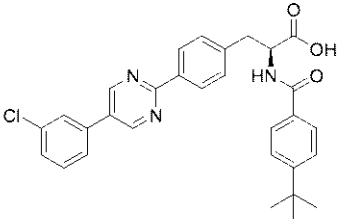
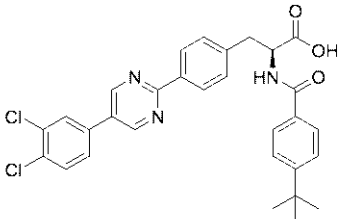
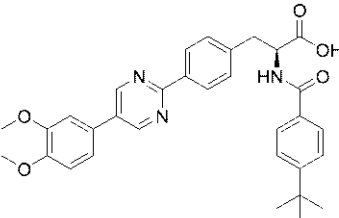
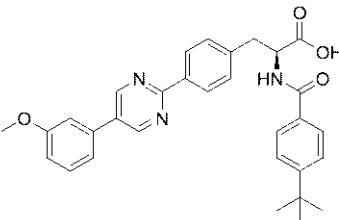
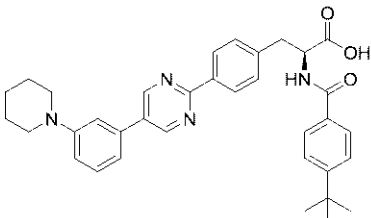
10

20

30

40

【表 1 - 4 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	212	10.13	2
	213	10.28	2
	214	8.69	2
	215	9.37	2
	216	8.75	2

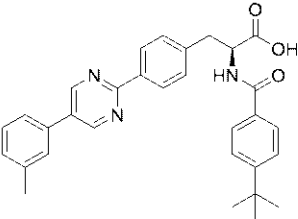
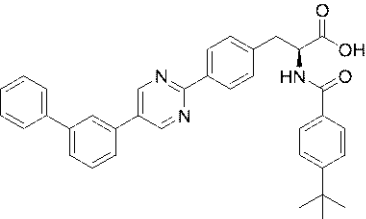
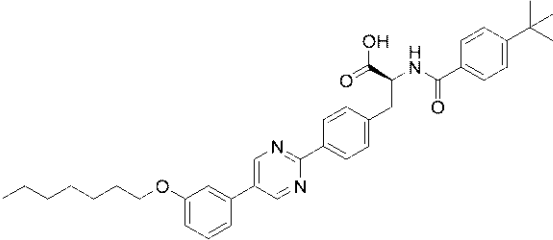
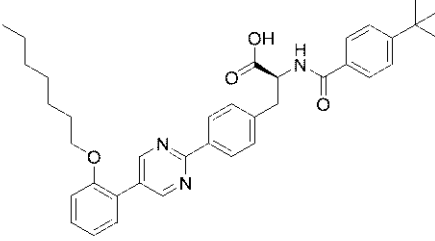
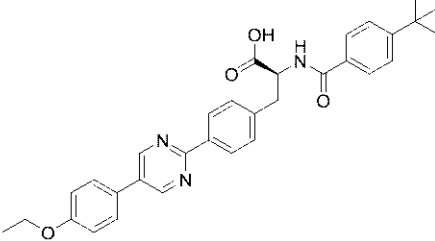
10

20

30

40

【表 1 - 4 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	217	9.83	2
	218	10.31	2
	219	11.69	2
	220	11.97	2
	221	9.89	2

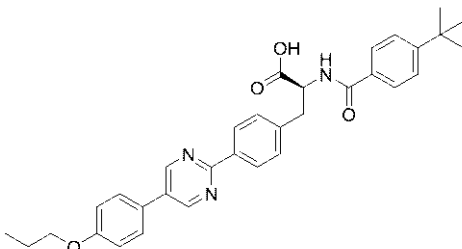
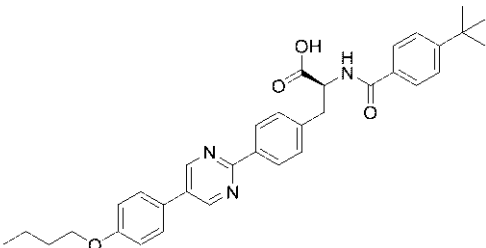
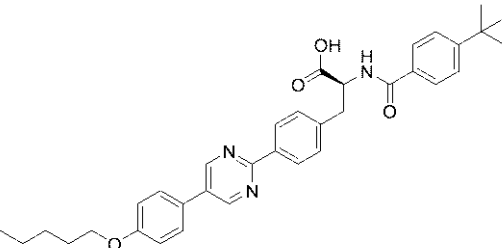
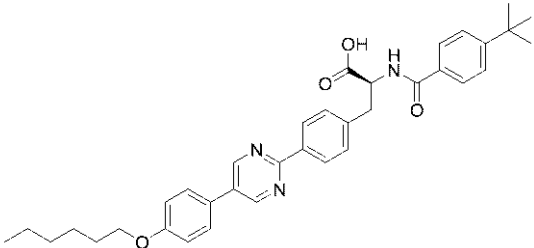
10

20

30

40

【表 1 - 4 8】

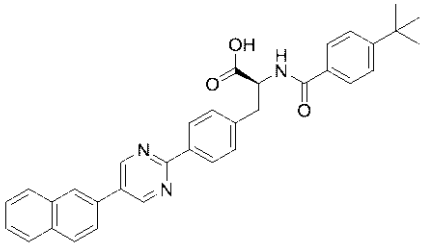
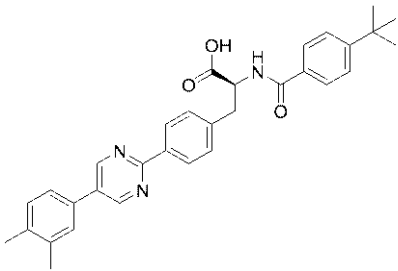
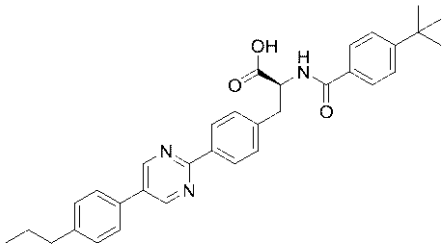
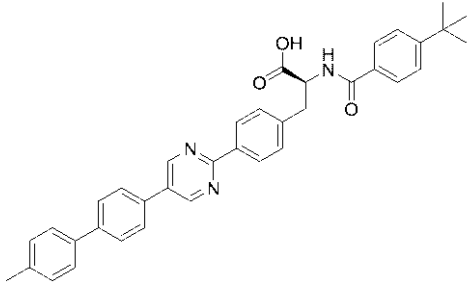
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	222	10.27	2
	223	10.46	2
	224	10.82	2
	225	11.81	2

10

20

30

【表 1 - 4 9】

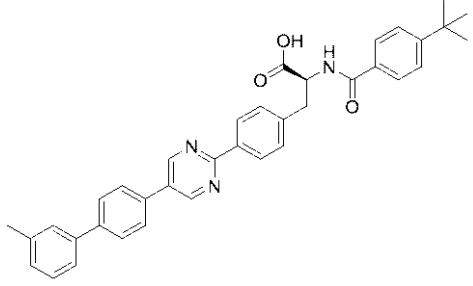
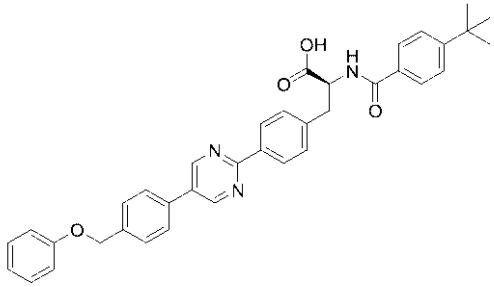
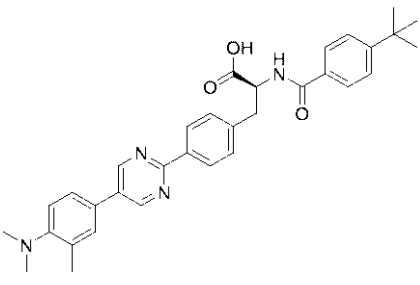
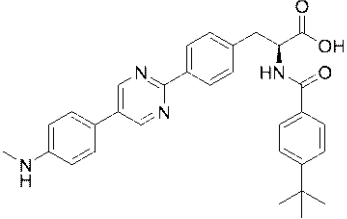
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	226	10.15	2
	227	10.31	2
	228	10.74	2
	229	11.03	2

10

20

30

【表 1 - 5 0】

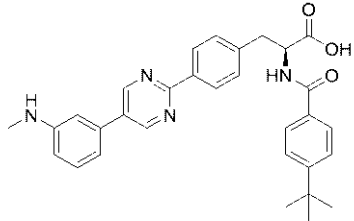
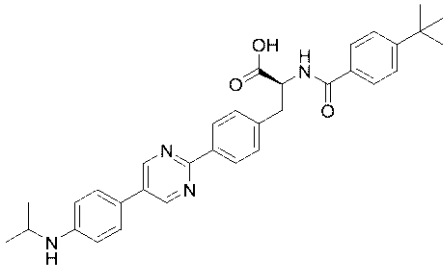
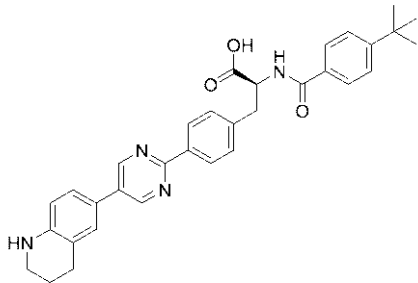
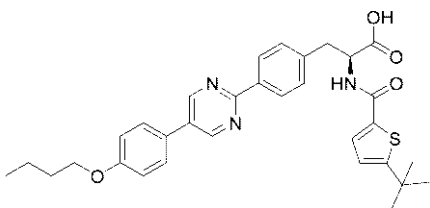
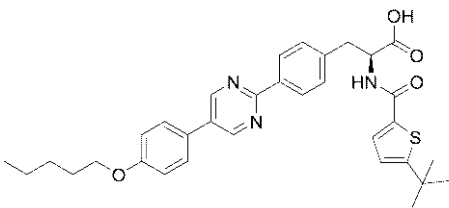
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	230	10.87	2
	231	10.29	2
	232	7.95	2
	233	8.64	2

10

20

30

【表 1 - 5 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	234	8.34	2
	235	8.94	2
	236	9.02	2
	237	10.95	2
	238	11.19	2

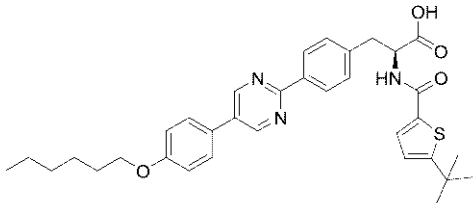
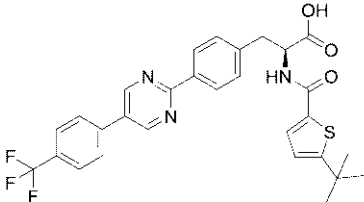
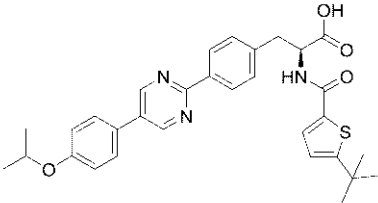
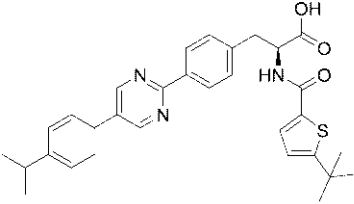
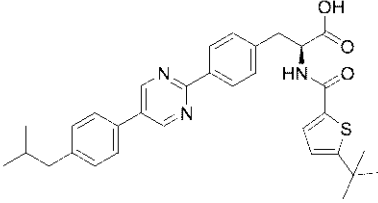
10

20

30

40

【表 1 - 5 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	239	11.53	2
	240	10.18	2
	241	10.30	2
	242	10.79	2
	243	11.26	2

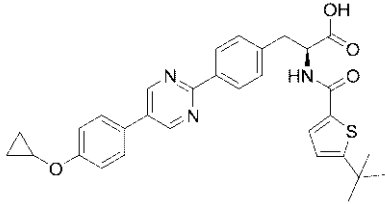
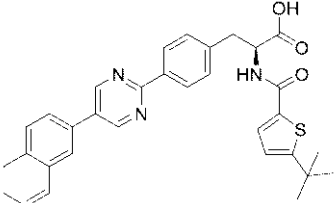
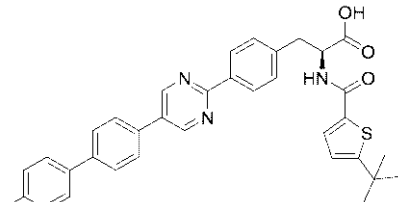
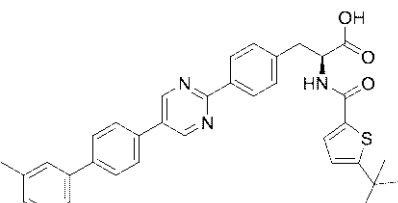
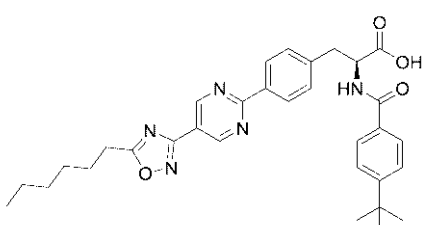
10

20

30

40

【表 1 - 5 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	244	10.10	2
	245	10.58	2
	246	11.33	2
	247	11.19	2
	248	11.03	2

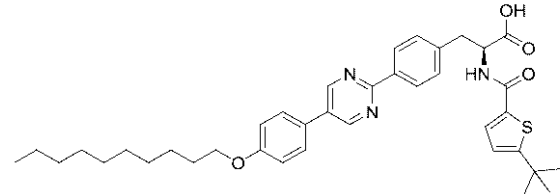
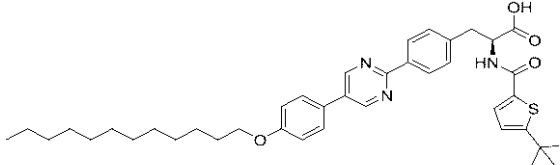
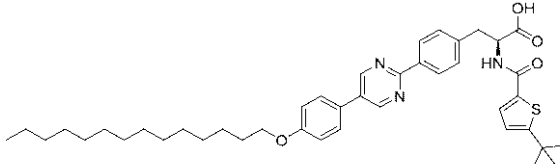
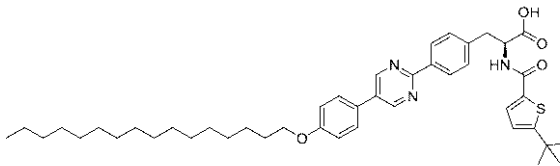
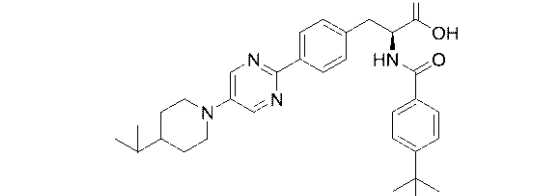
10

20

30

40

【表 1-54】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	249	13.49	2
	250	14.78	2
	251	16.51	2
	252	19.99	2
	253	10.79	2

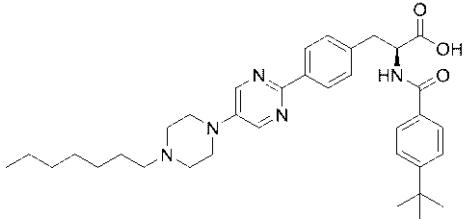
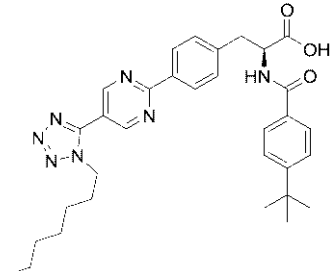
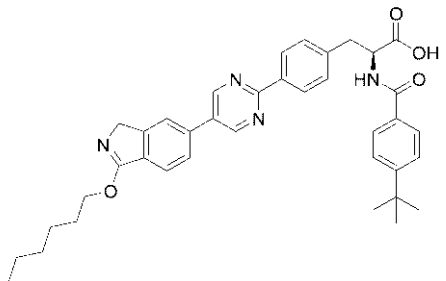
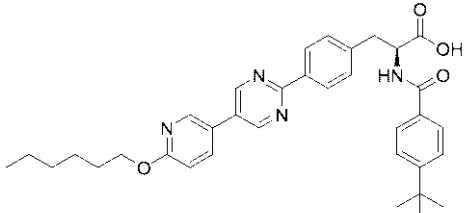
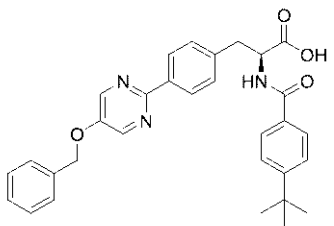
10

20

30

40

【表 1 - 5 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	254	7.29	2
	255	10.63	2
	256	10.99	2
	257	11.05	2
	258	9.10	2

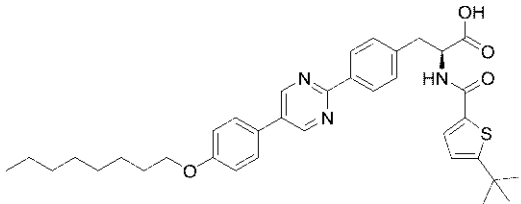
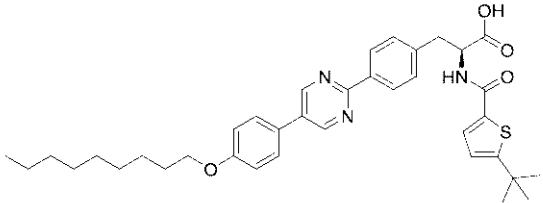
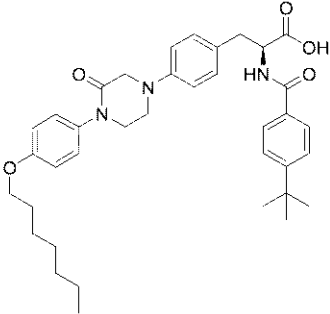
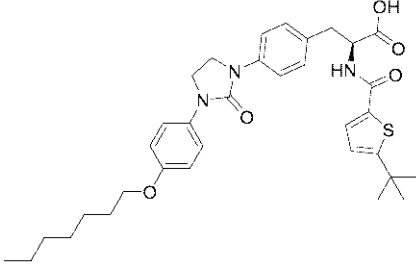
10

20

30

40

【表 1 - 5 6】

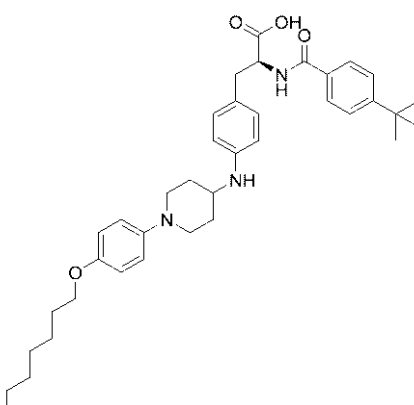
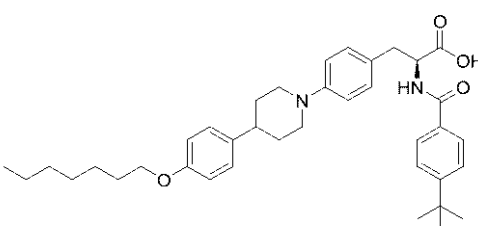
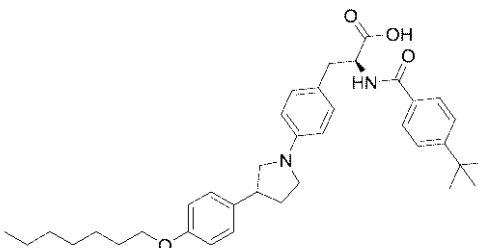
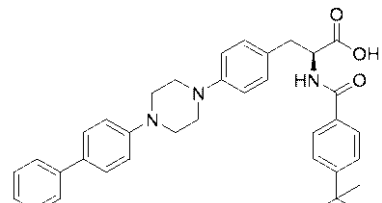
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	259	12.41	2
	260	12.85	2
	261	9.20	10
	262	10.23	10

10

20

30

【表 1 - 5 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	263	7.31	9
	264	9.29	9
	265	11.47	9
	266	8.88	9

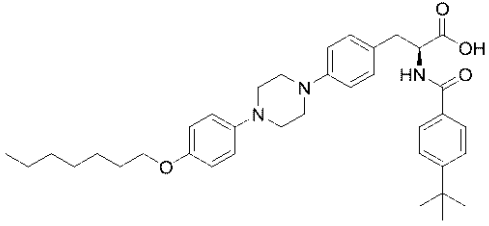
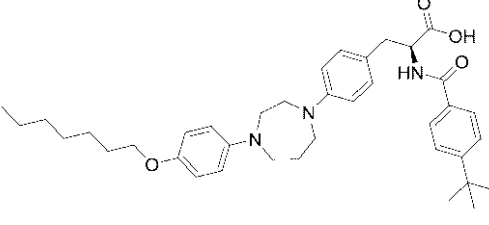
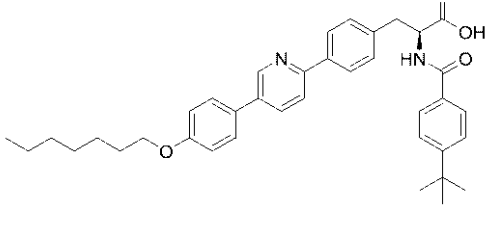
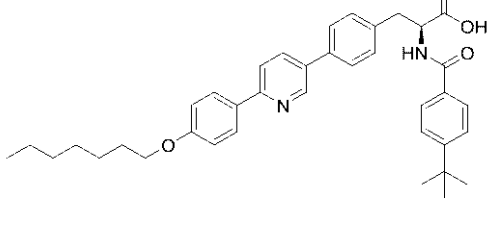
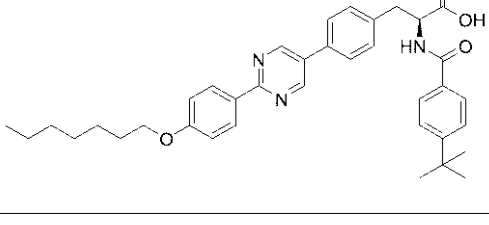
10

20

30

40

【表 1 - 5 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	267	9.89	9
	268	10.33	10
	269	10.54	9
	270	10.37	9
	271	10.92	9

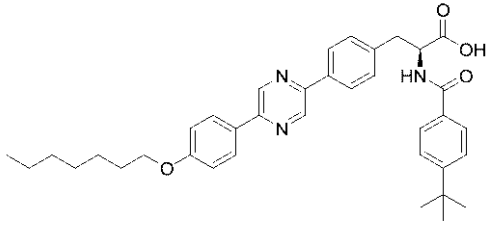
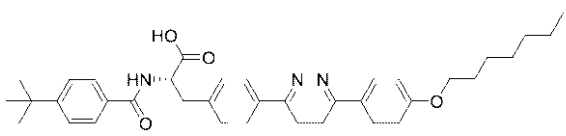
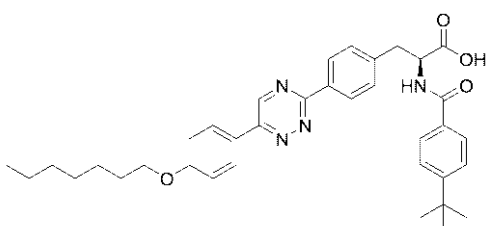
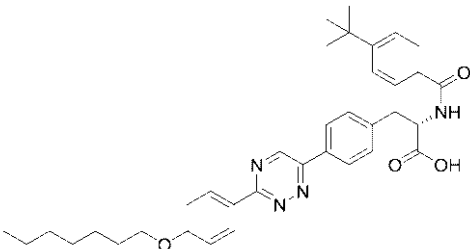
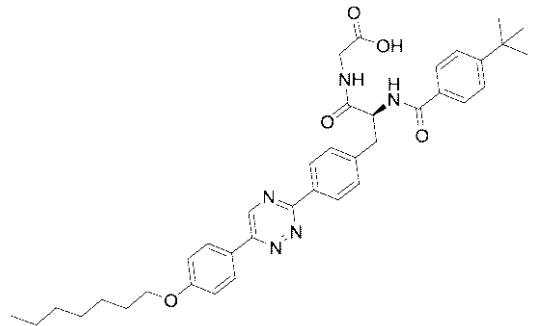
10

20

30

40

【表 1 - 5 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	272	11.07	9
	273	10.13	9
	274	10.61	9
	275	10.77	9
	276	10.92	2

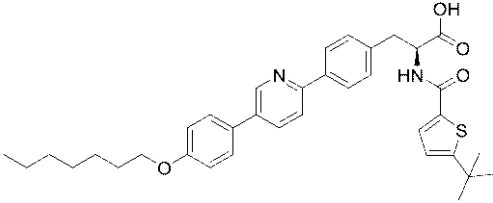
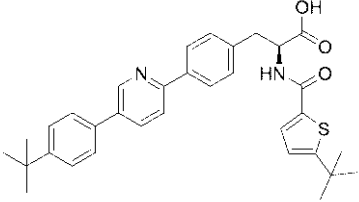
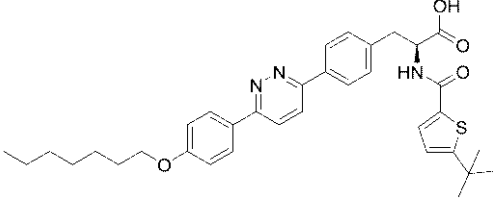
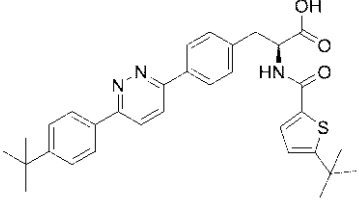
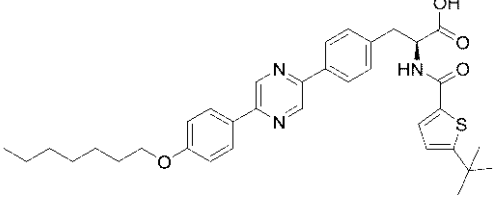
10

20

30

40

【表 1 - 6 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	277	11.90	2
	278	10.90	2
	279	11.12	2
	280	10.30	2
	281	12.30	2

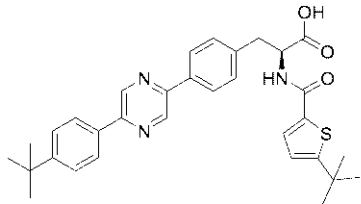
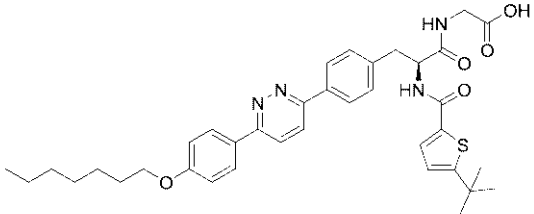
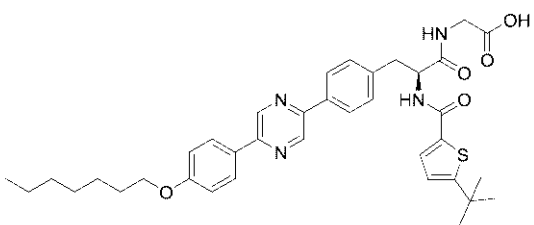
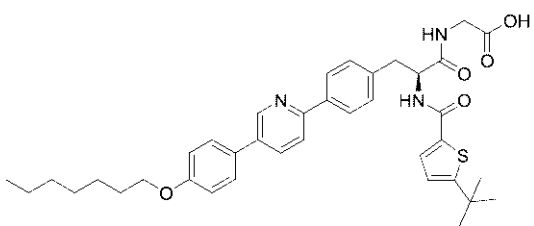
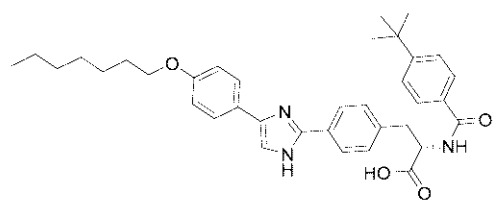
10

20

30

40

【表 1 - 6 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	282	10.91	2
	283	11.00	2
	284	11.58	2
	285	11.10	2
	286	6.56	9

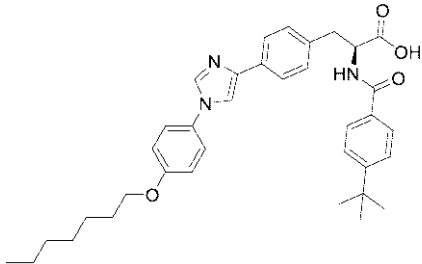
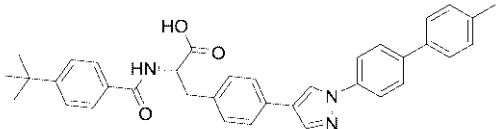
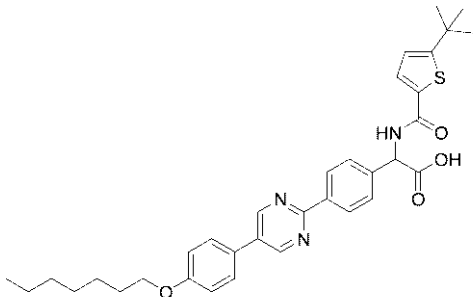
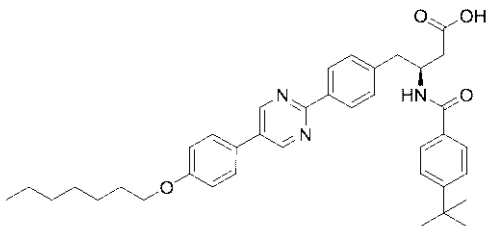
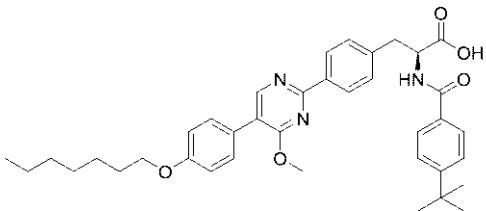
10

20

30

40

【表 1 - 6 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	287	8.33	9
	288	9.37	9
	289	3.37	9
	291	10.99	10
	292	12.17	2

10

20

30

40

【表 1-63】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	293	9.21	2
	294	11.59	2
	295	12.56	2
	296	11.25	10
	297	10.43	10

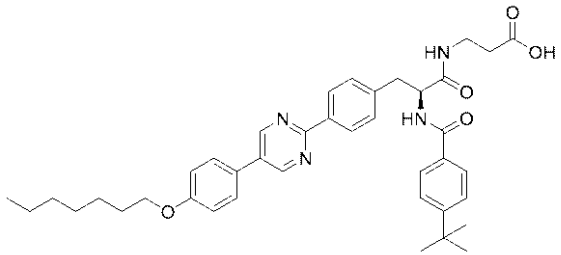
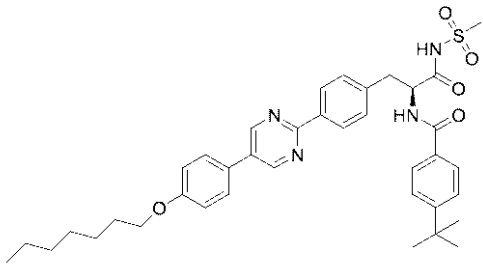
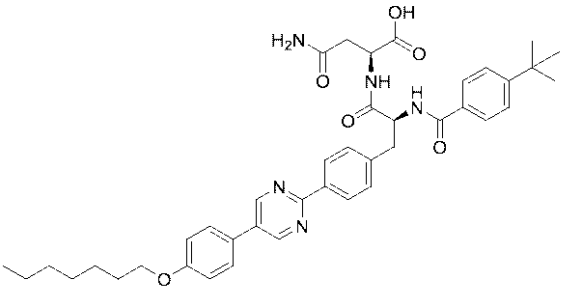
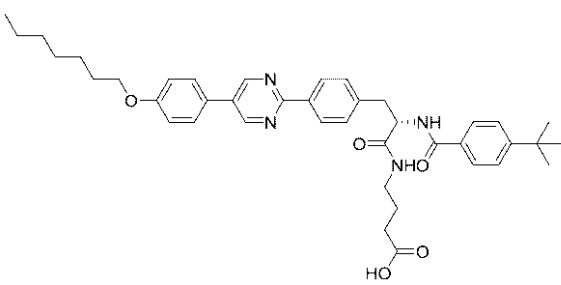
10

20

30

40

【表 1 - 6 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	298	10.36	10
	299	11.01	10
	300	11.24	2
	301	10.34	10

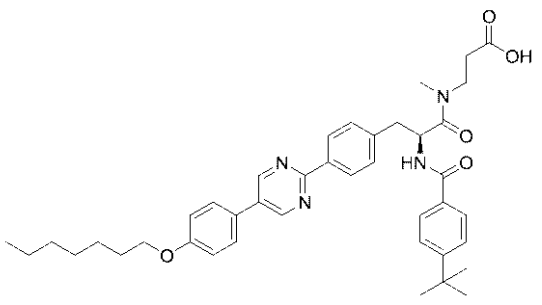
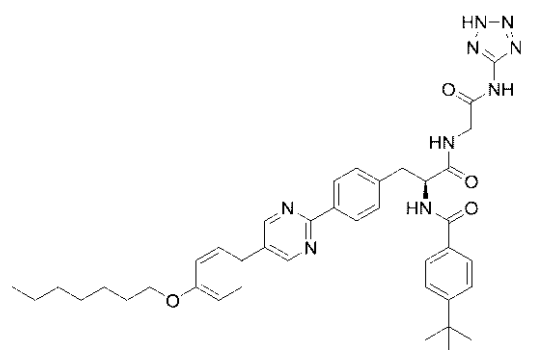
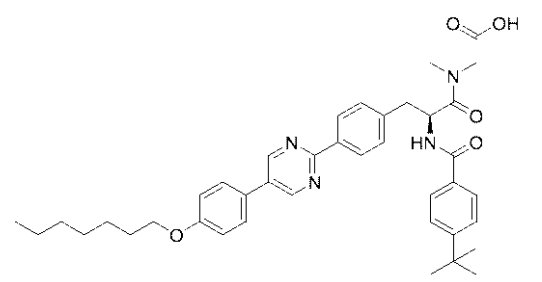
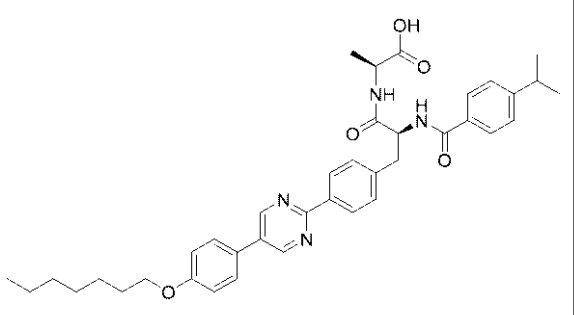
10

20

30

40

【表 1 - 6 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	302	10.67	10
	303	10.16	10
	304	10.74	10
	305	11.39	2

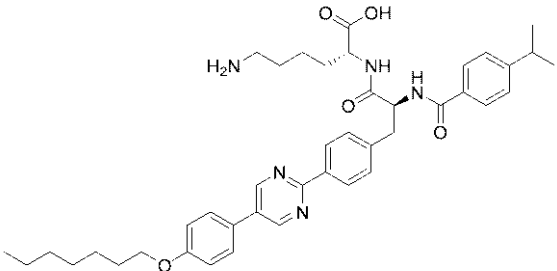
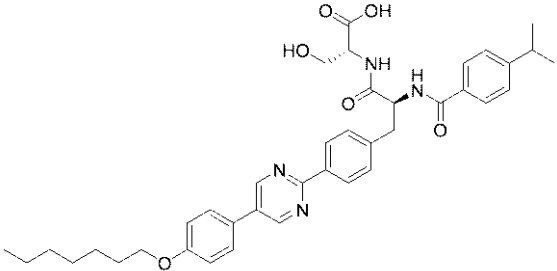
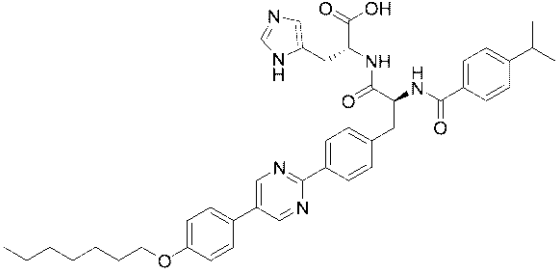
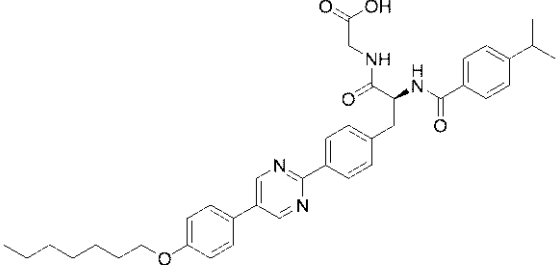
10

20

30

40

【表 1 - 6 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	314	9.14	2
	315	11.45	2
	316	9.55	2
	317	11.18	2

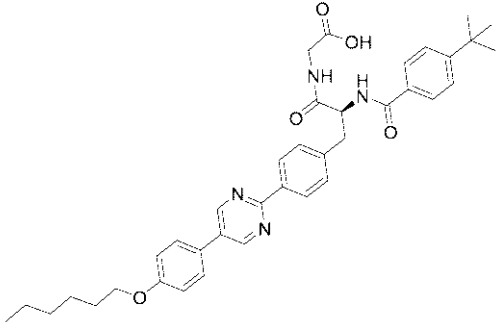
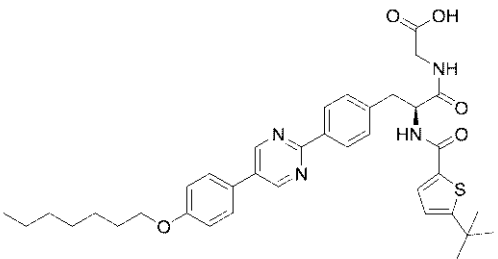
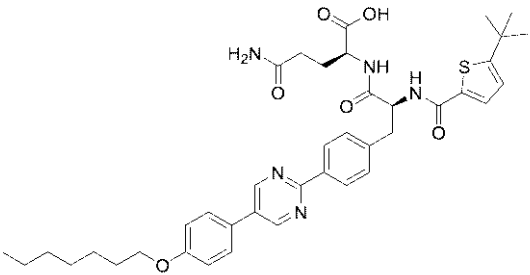
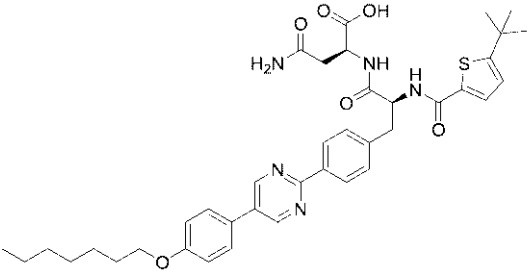
10

20

30

40

【表 1 - 6 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	318	11.26	2
	319	10.34	10
	320	10.71	2
	321	11.20	2

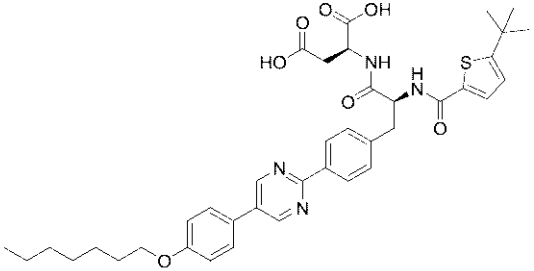
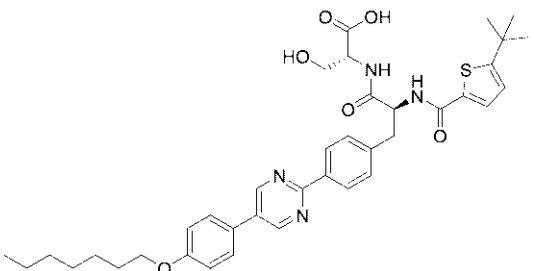
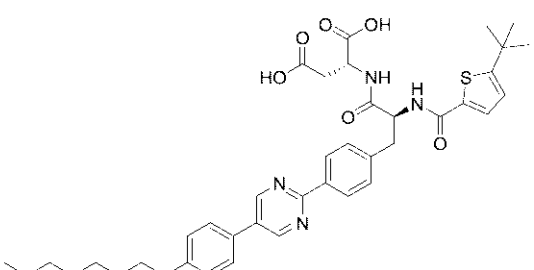
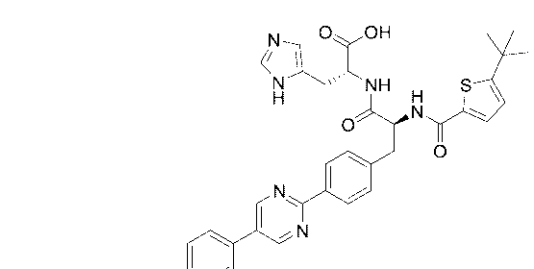
10

20

30

40

【表 1 - 7 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	322	11.43	2
	323	11.31	2
	324	11.38	2
	325	9.87	2

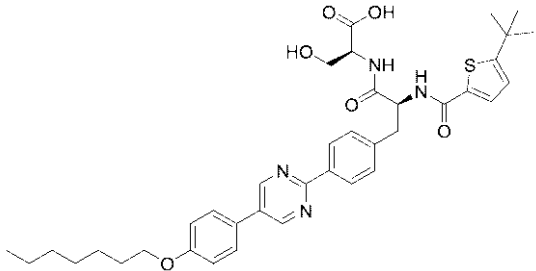
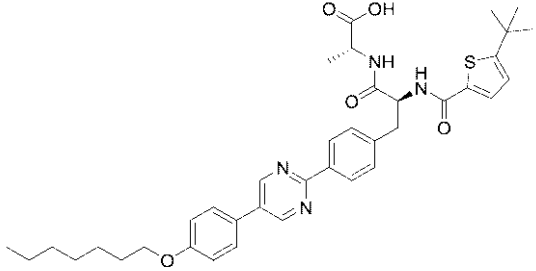
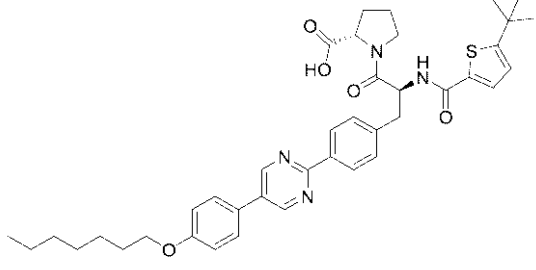
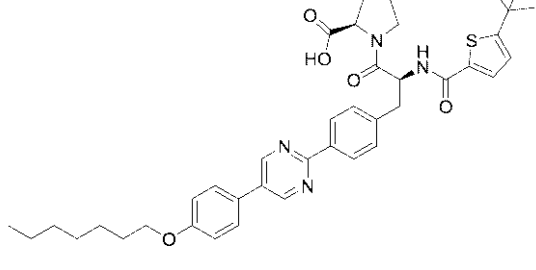
10

20

30

40

【表 1 - 7 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	326	11.34	2
	327	13.32	10
	328	10.59	10
	329	11.90	2

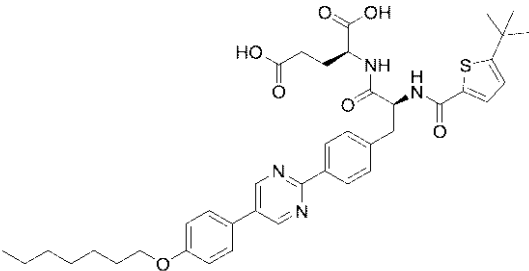
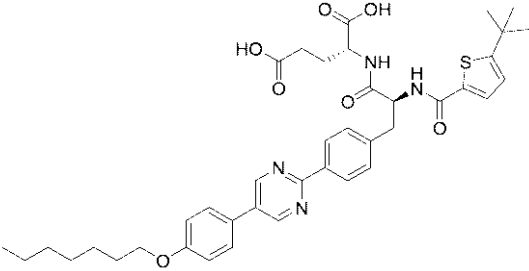
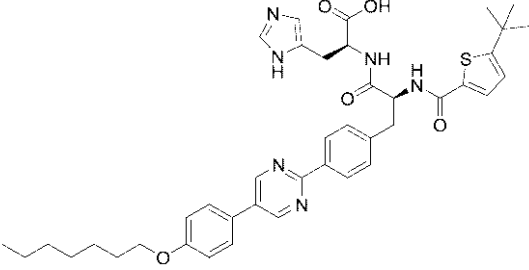
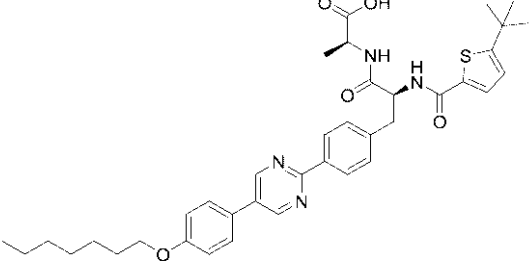
10

20

30

40

【表 1 - 7 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	330	11.32	2
	331	10.92	2
	332	9.53	2
	333	11.53	2

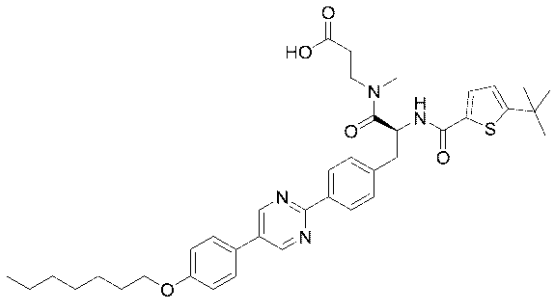
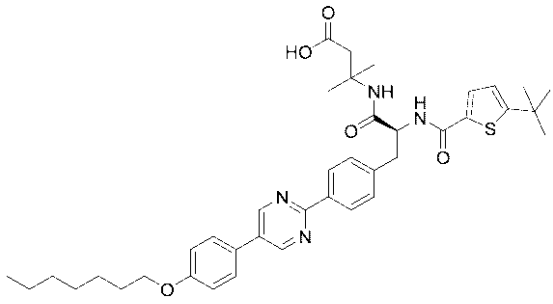
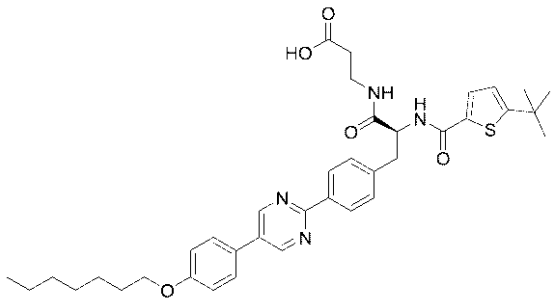
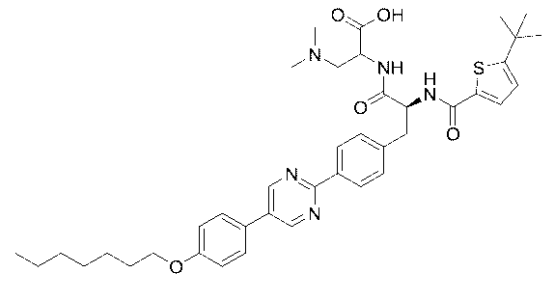
10

20

30

40

【表 1 - 7 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	334	10.61	10
	335	10.87	10
	336	10.26	10
	337	10.30	2

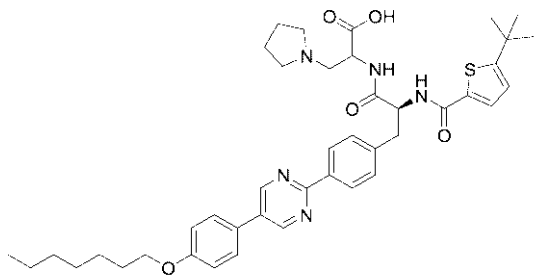
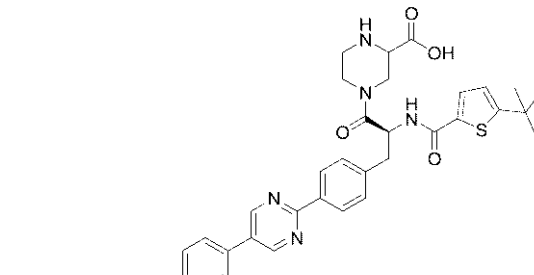
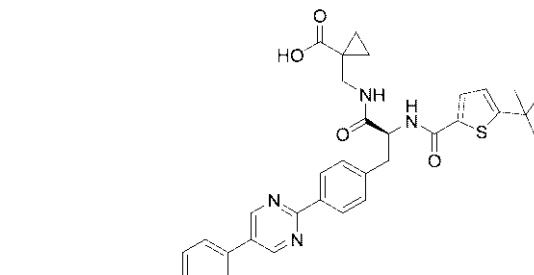
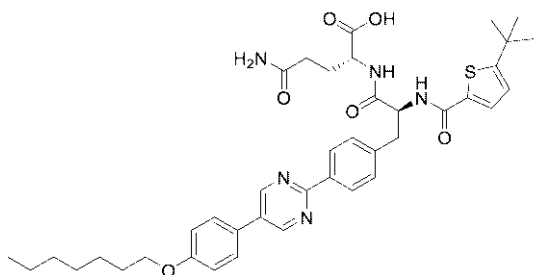
10

20

30

40

【表 1-74】

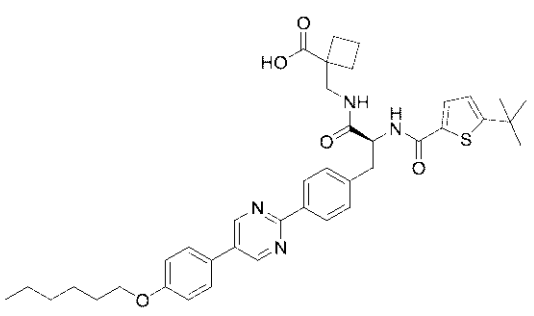
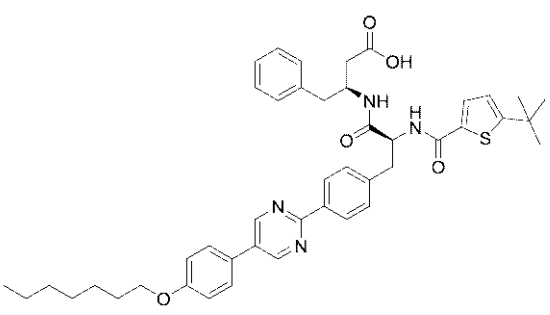
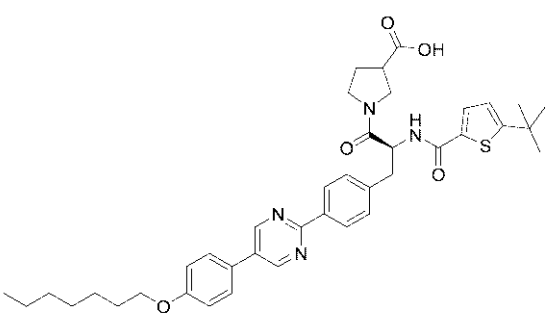
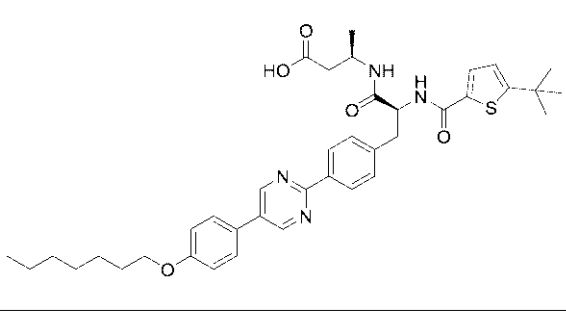
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	338	10.36	2
	339	8.59	10
	340	10.73	10
	341	11.28	2

20

30

40

【表 1 - 7 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	342	11.16	10
	343	11.72	10
	344	11.13	10
	345	10.83	10

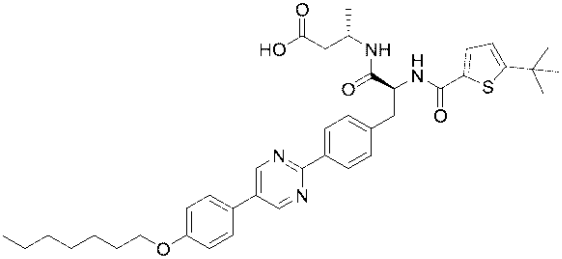
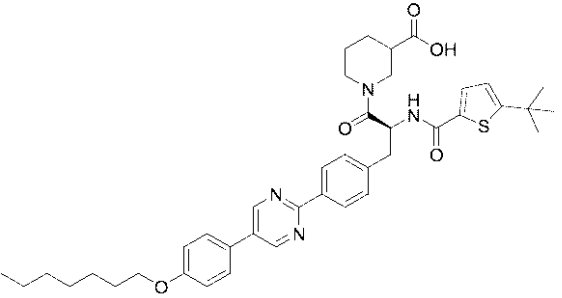
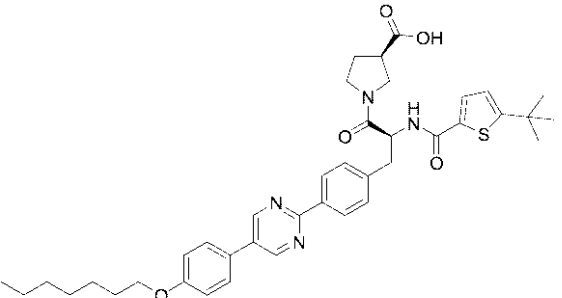
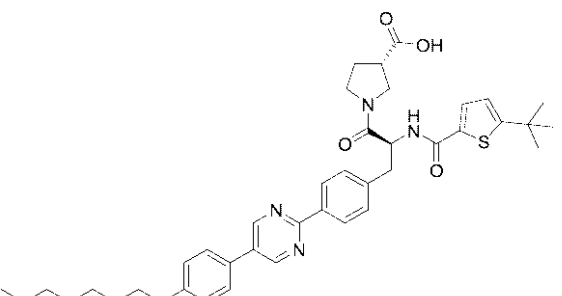
10

20

30

40

【表 1 - 7 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	346	11.03	10
	347	11.60	10
	348	11.38	10
	349	10.99	10

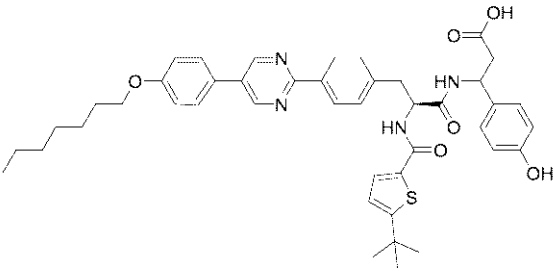
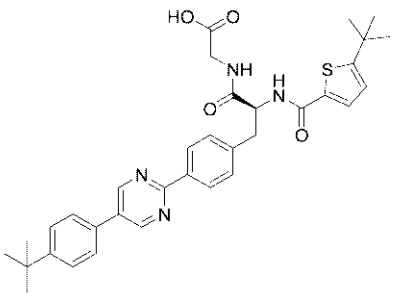
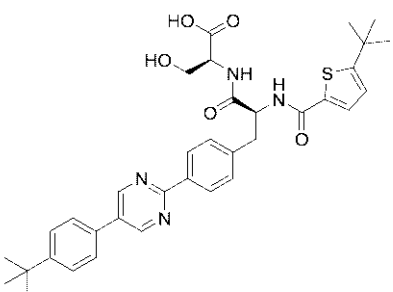
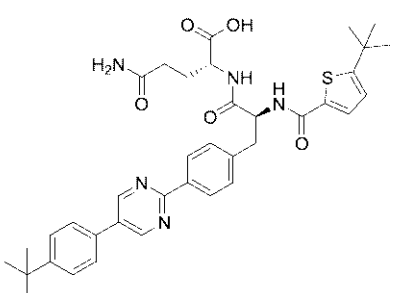
10

20

30

40

【表 1 - 7 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	350	10.91	10
	351	9.93	10
	352	8.59	10
	353	9.91	2

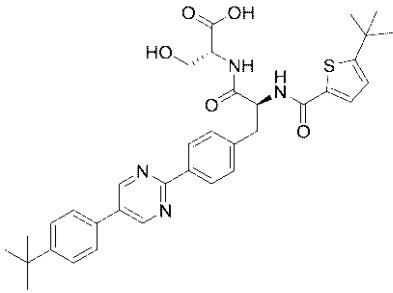
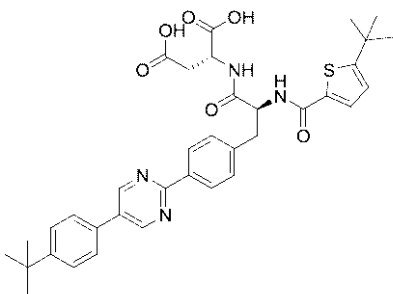
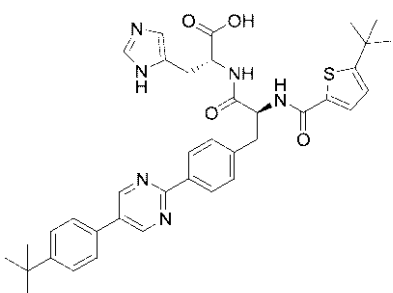
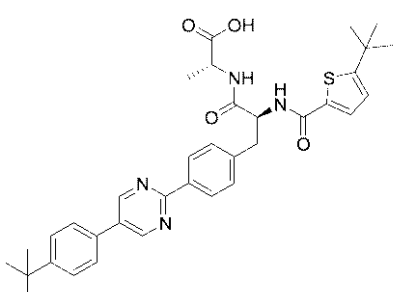
10

20

30

40

【表 1 - 7 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	354	10.23	2
	355	10.17	2
	356	8.40	2
	357	10.72	2

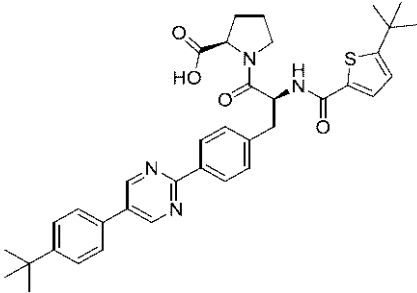
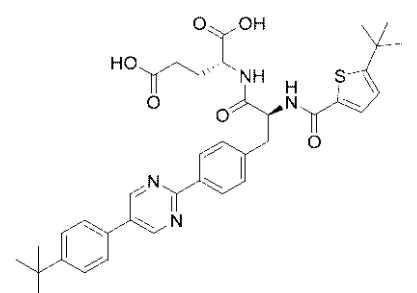
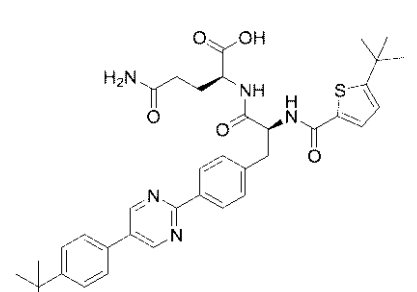
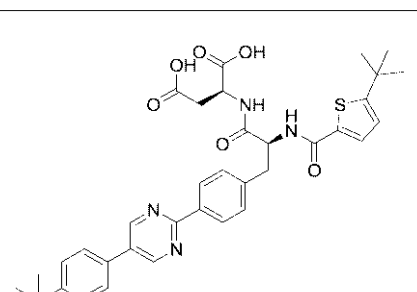
10

20

30

40

【表 1 - 7 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	358	10.95	2
	359	10.17	2
	360	10.17	2
	361	10.20	2

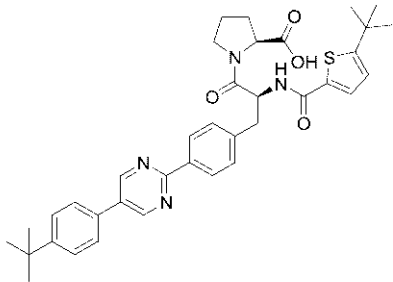
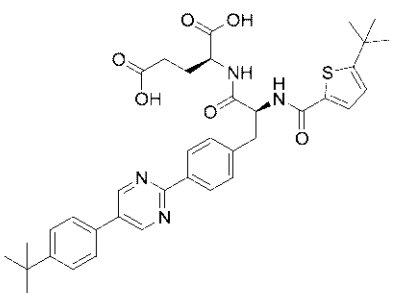
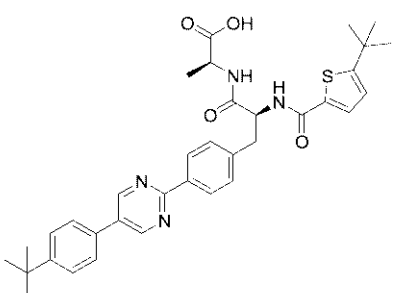
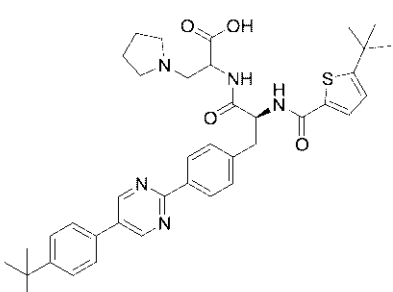
10

20

30

40

【表 1 - 8 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	362	10.98	2
	363	10.20	2
	364	10.67	2
	365	9.14	2

10

20

30

40

【表 1 - 8 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	366	8.65	2
	367	10.78	2
	368	10.84	2
	369	8.62	10

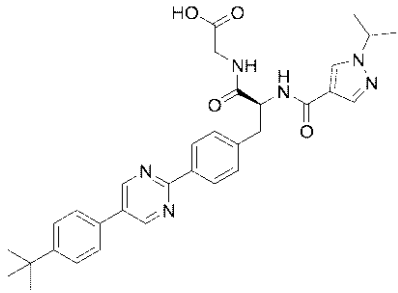
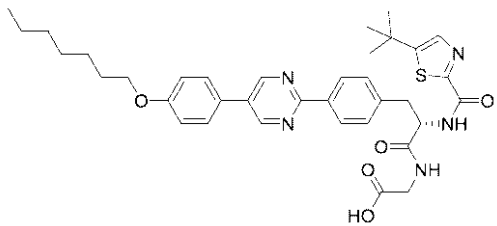
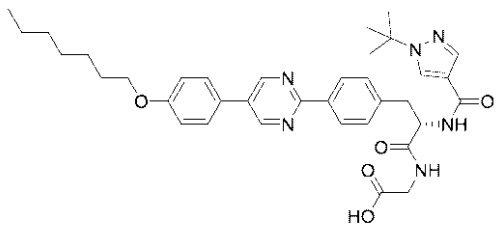
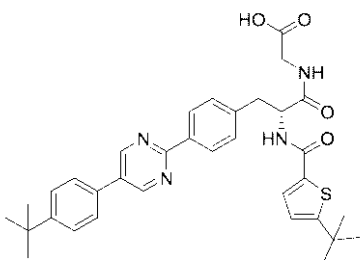
10

20

30

40

【表 1 - 8 2】

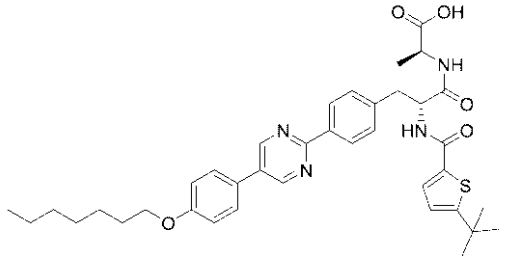
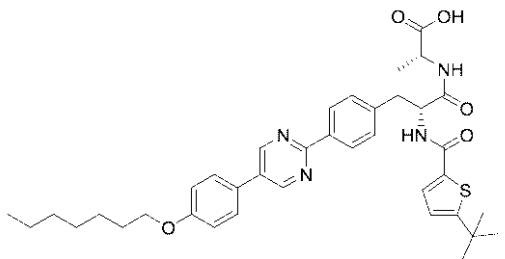
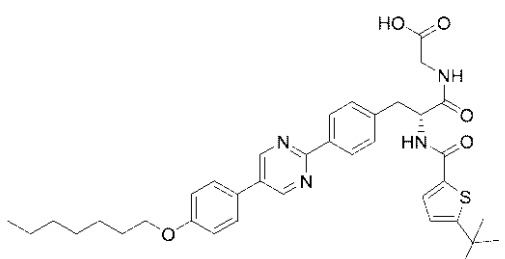
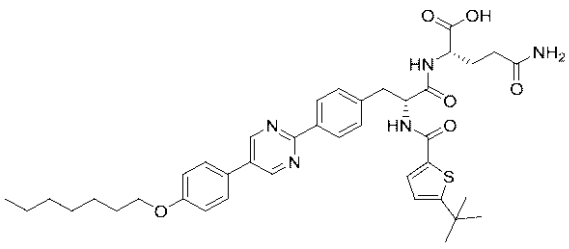
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	370	7.02	10
	371	10.12	10
	372	9.42	10
	373	9.14	10

10

20

30

【表 1 - 8 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	374	10.78	10
	375	10.82	10
	376	10.61	10
	377	10.16	10

10

20

30

【表 1 - 8 4】

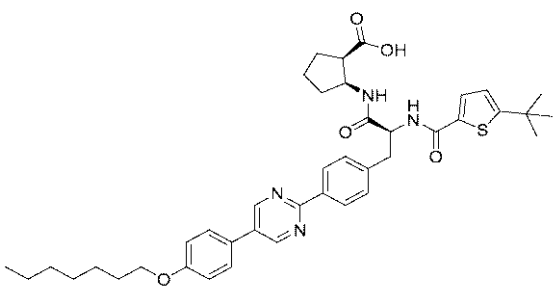
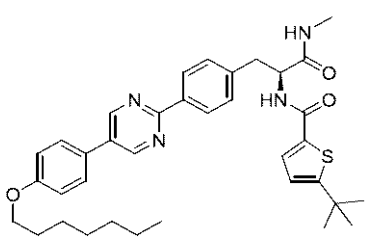
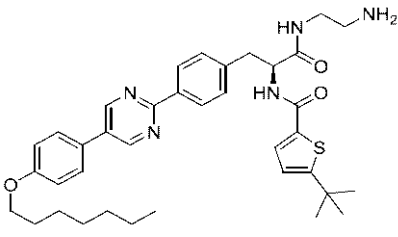
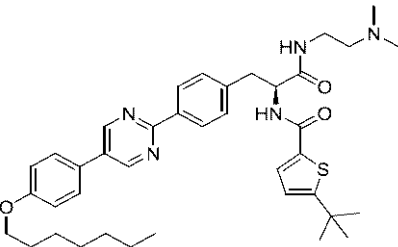
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	378	10.36	10
	379	10.46	10
	380	10.74	10
	381	10.51	10

10

20

30

【表 1 - 8 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	382	11.40	10
	383	12.06	2
	384	9.29	2
	385	9.43	2

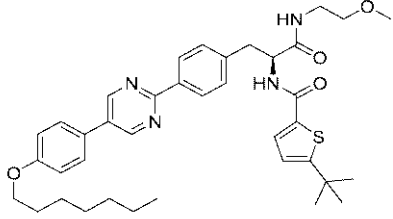
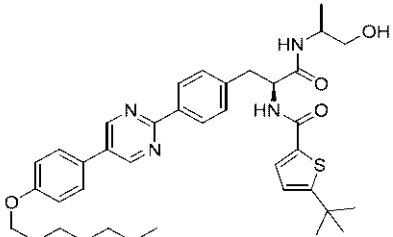
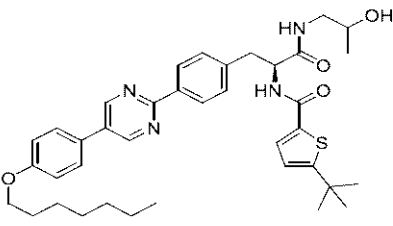
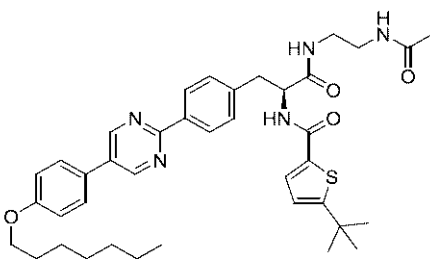
10

20

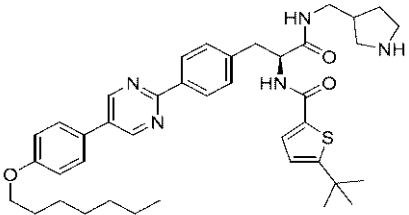
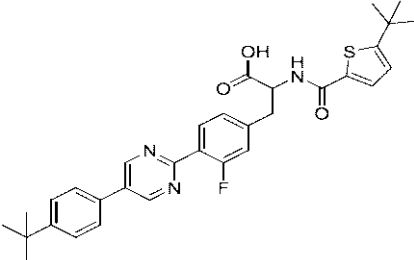
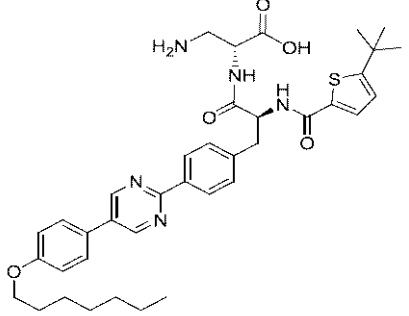
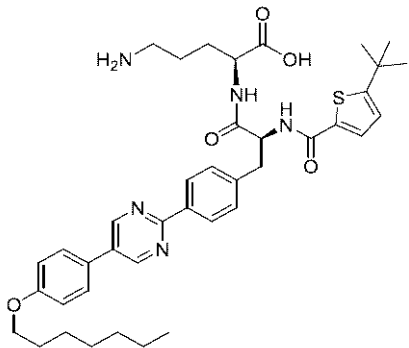
30

40

【表 1 - 8 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法	
	386	12.10	2	10
	387	11.83	2	20
	388	11.85	2	30
	389	11.63	2	40

【表 1 - 8 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	390	9.35	2
	391	10.75	2
	392	10.33	2
	393	9.56	2

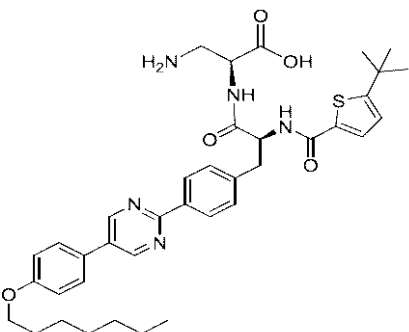
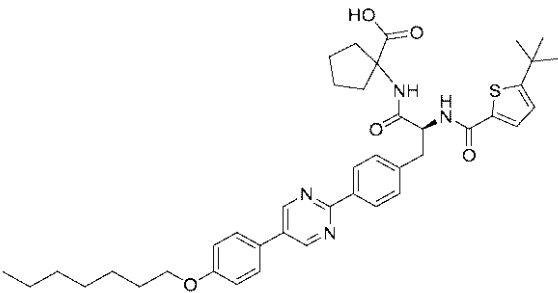
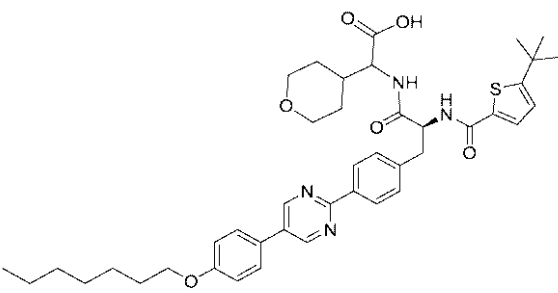
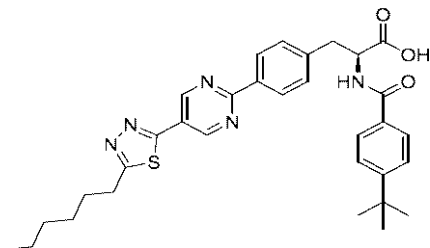
10

20

30

40

【表 1 - 8 8】

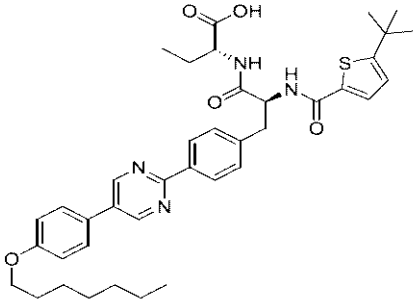
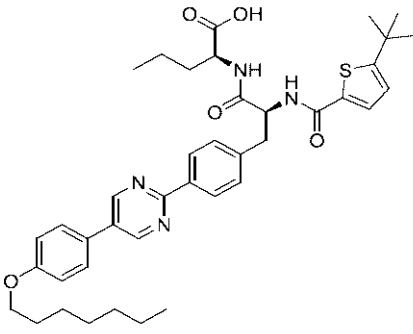
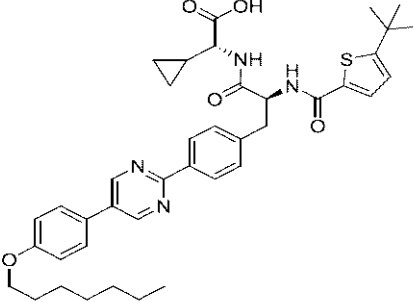
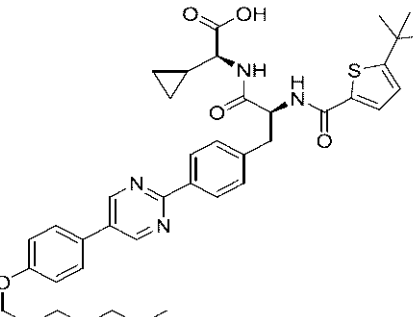
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	394	9.96	2
	395	9.49	12
	396	9.61	12
	397	10.66	2

10

20

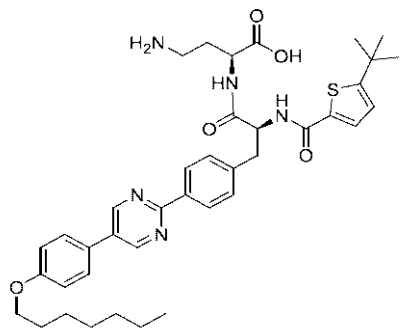
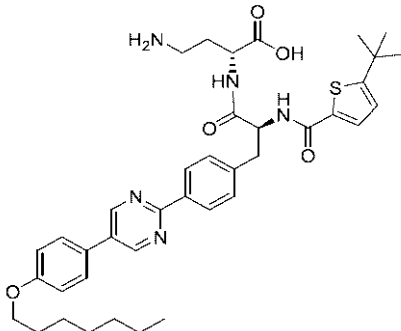
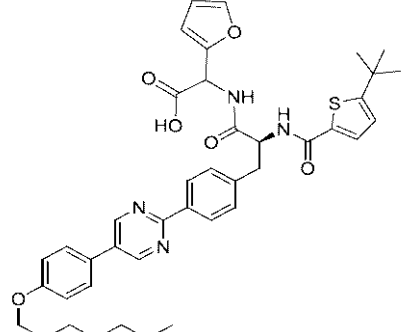
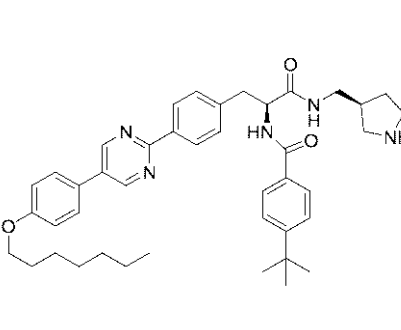
30

40

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	402	8.19	2
	403	8.26	2
	404	8.66	2
	405	7.85	2

40

【表 1 - 9 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	410	7.66	10
	411	9.43	12
	412	8.90	12
	413	8.95	13

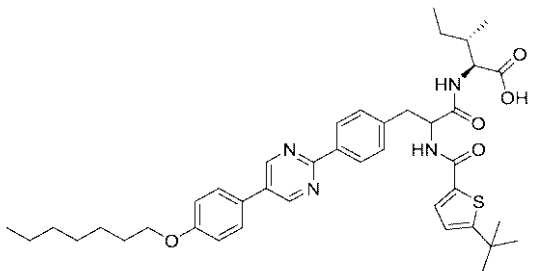
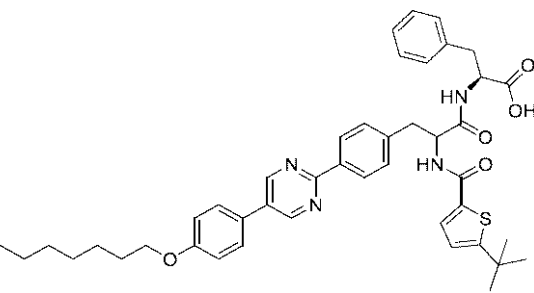
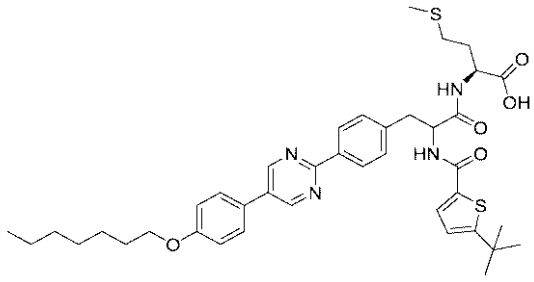
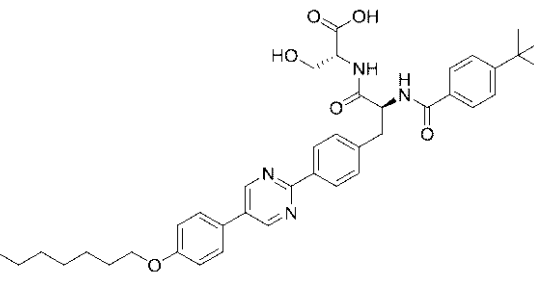
10

20

30

40

【表 1 - 9 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	414	9.14	13
	415	9.12	13
	416	8.93	13
	417	9.99	10

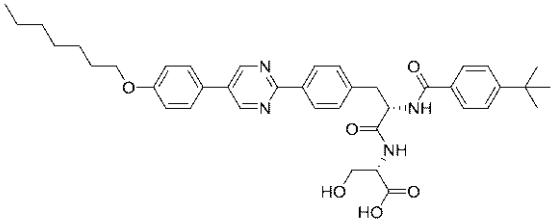
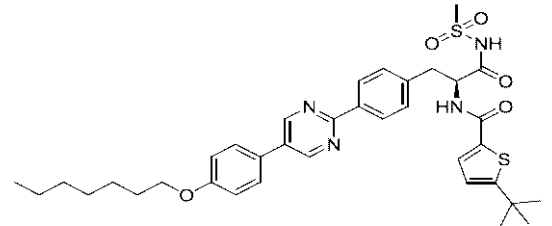
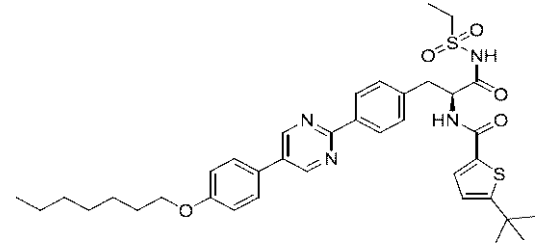
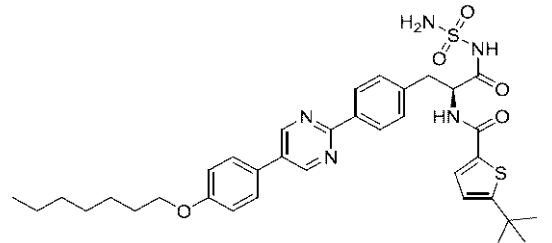
10

20

30

40

【表 1 - 9 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	418	9.80	10
	419	8.77	13
	420	9.33	13
	421	9.28	13

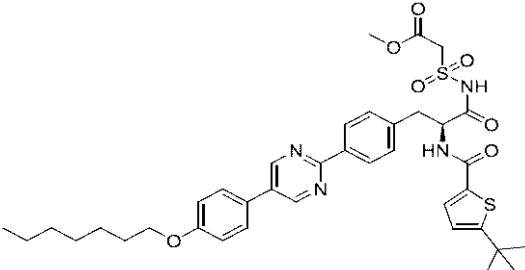
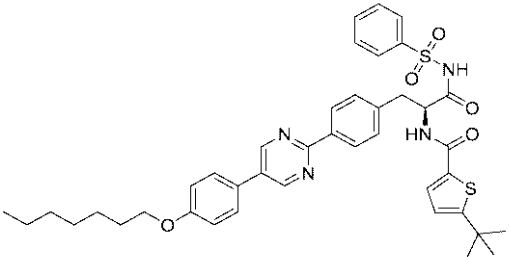
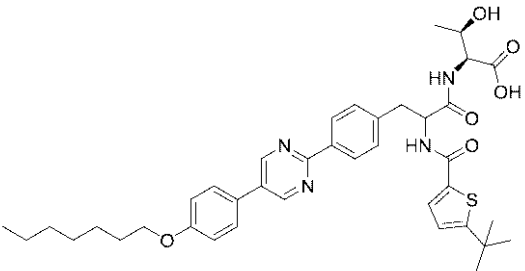
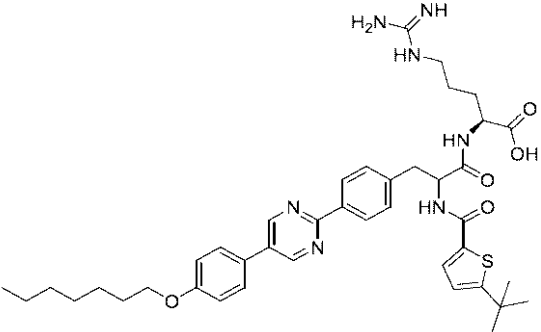
10

20

30

40

【表 1 - 9 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	422	9.46	13
	423	9.72	13
	424	8.77	13
	425	8.92	13

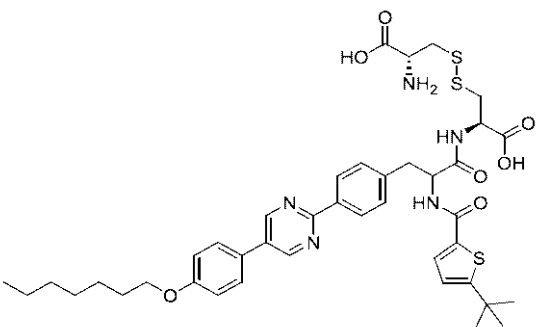
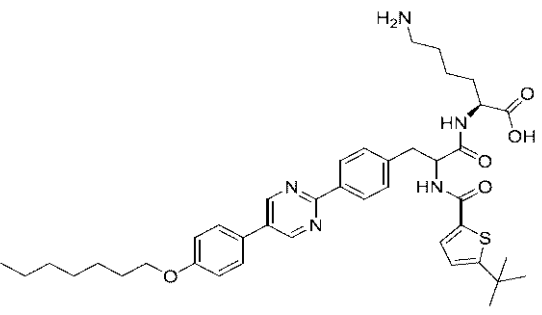
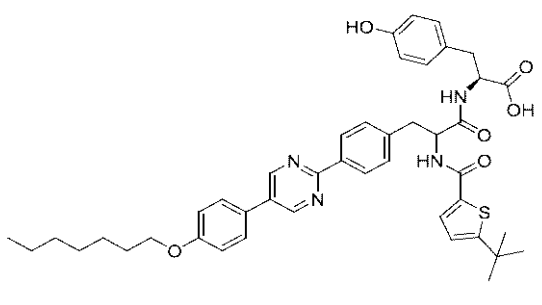
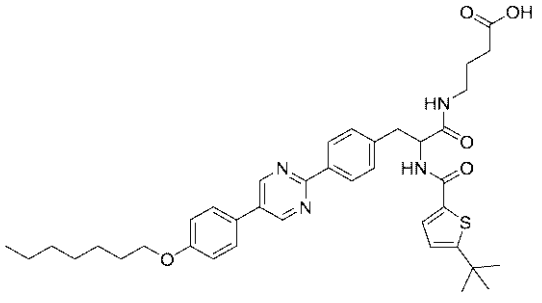
10

20

30

40

【表 1 - 9 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	426	8.39	13
	427	8.89	13
	428	8.88	13
	429	9.13	13

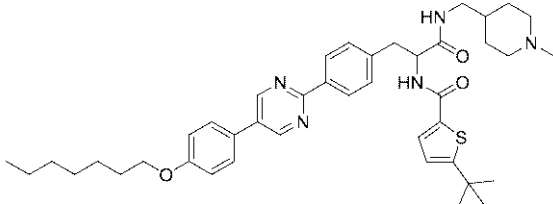
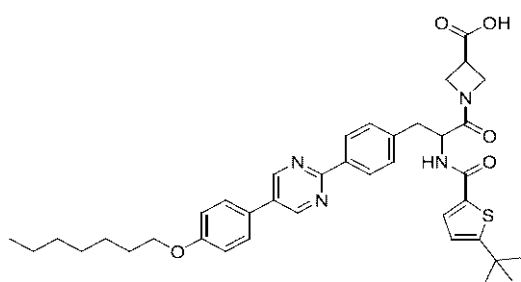
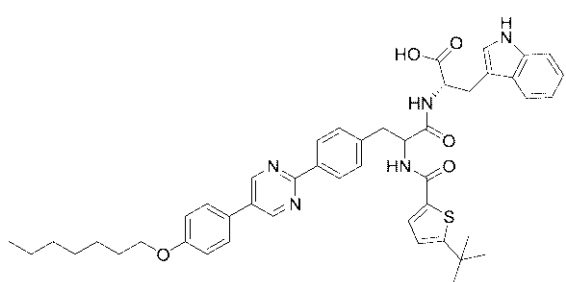
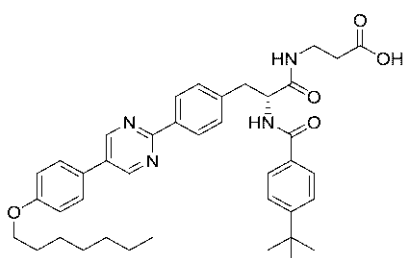
10

20

30

40

【表 1 - 9 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	430	8.94	13
	431	8.82	13
	432	9.66	13
	433	10.22	10

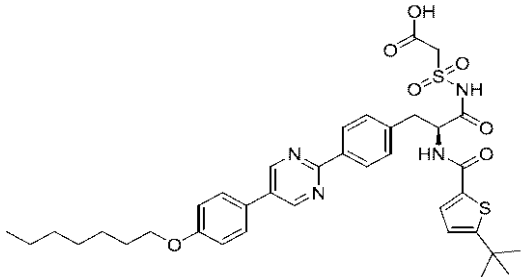
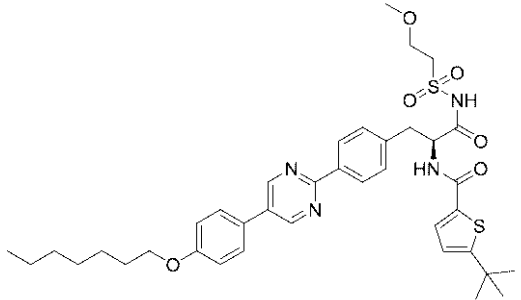
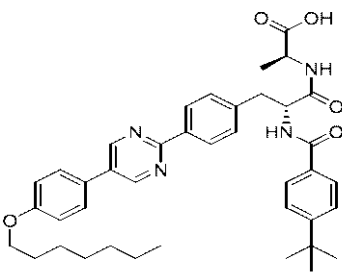
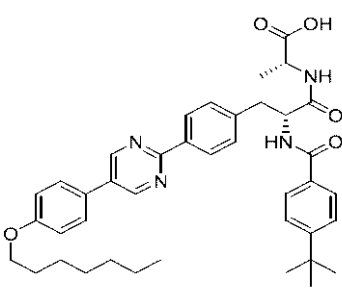
10

20

30

40

【表 1 - 9 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	434	8.09	13
	435	9.44	13
	436	10.40	10
	437	10.36	10

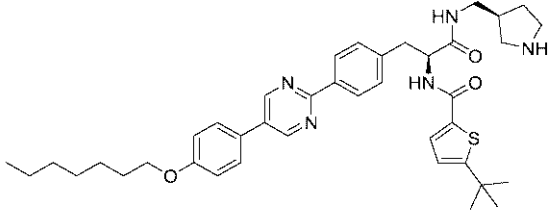
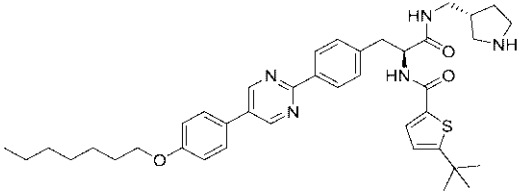
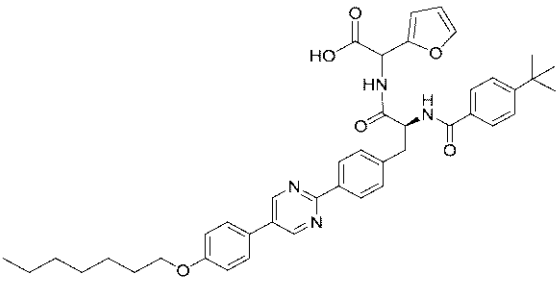
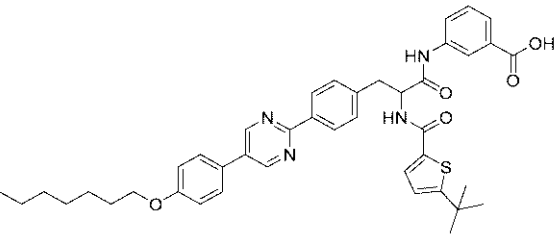
10

20

30

40

【表 1 - 9 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	438	9.45	13
	439	9.47	13
	440	8.98	12
	441	9.58	13

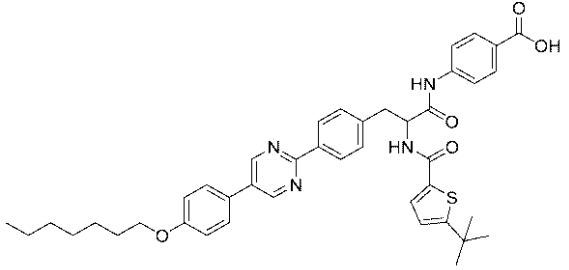
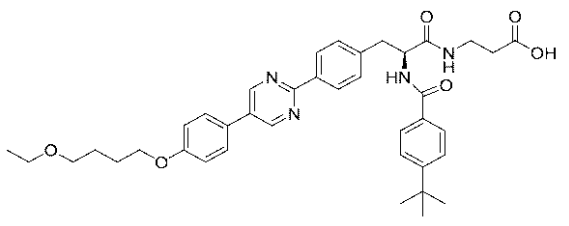
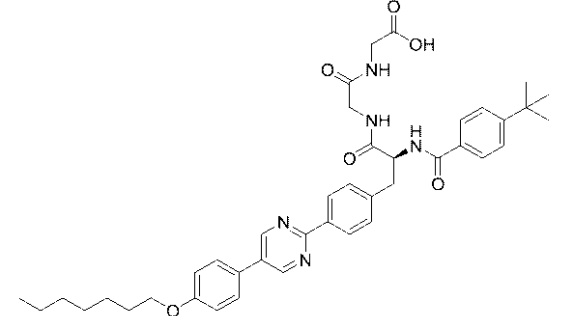
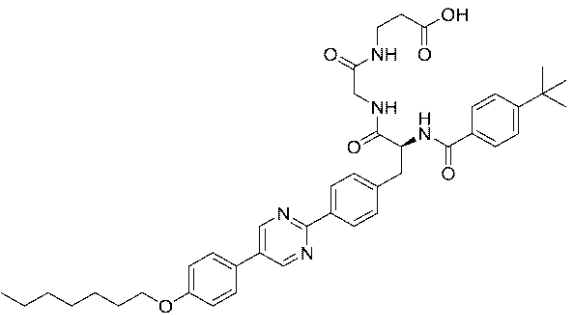
10

20

30

40

【表 1 - 1 0 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	442	9.72	13
	443	8.23	14
	444	9.97	14
	445	10.21	14

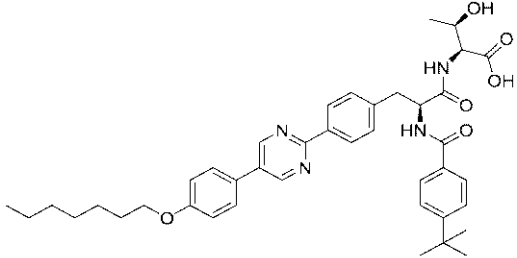
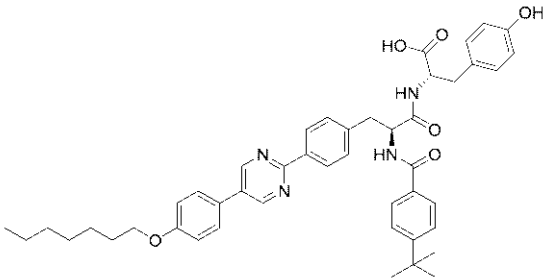
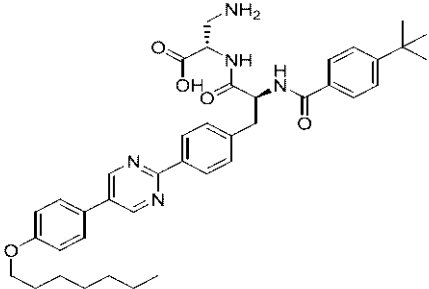
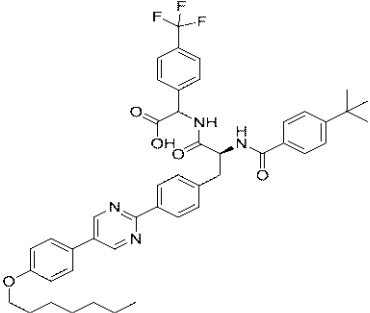
10

20

30

40

【表 1 - 1 0 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	450	10.25	14
	451	10.45	14
	452	8.21	10
	453	11.44	10

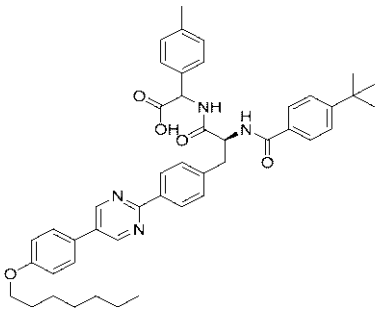
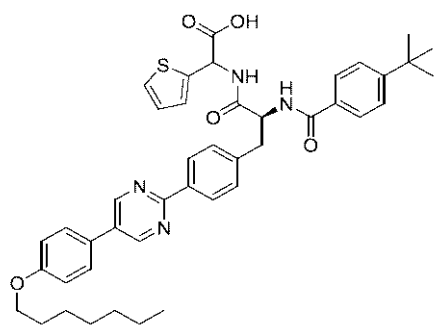
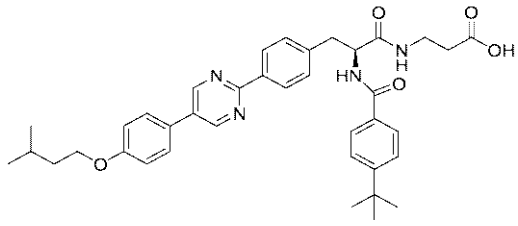
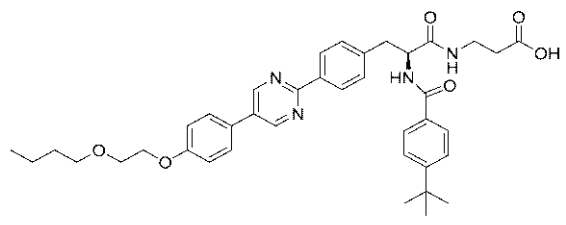
10

20

30

40

【表 1 - 1 0 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	454	11.13	10
	455	10.97	10
	456	9.29	14
	457	8.50	14

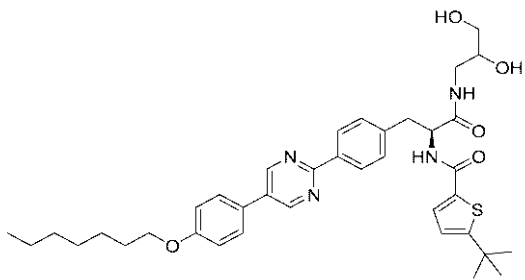
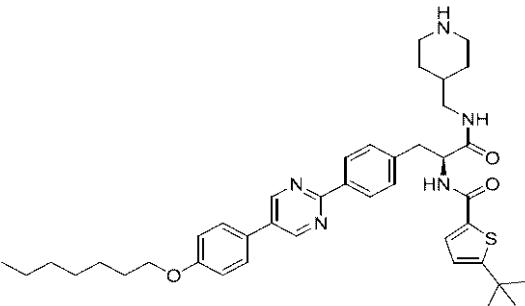
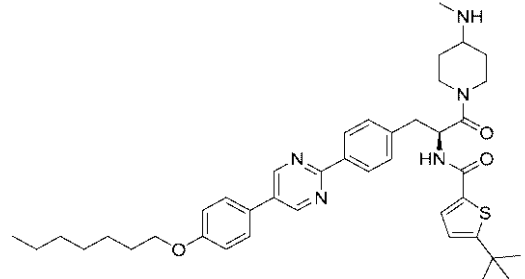
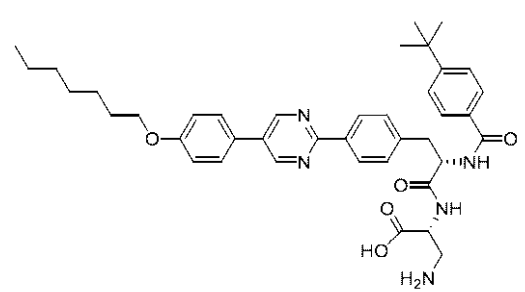
10

20

30

40

【表 1 - 1 0 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	462	11.49	14
	463	10.52	14
	464	10.81	14
	465	8.26	10

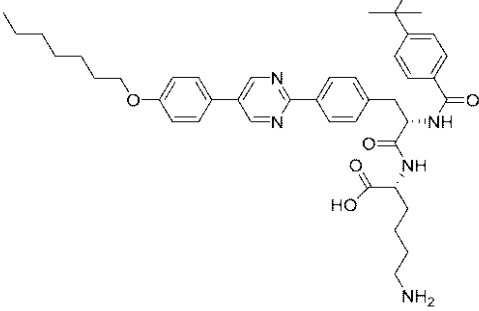
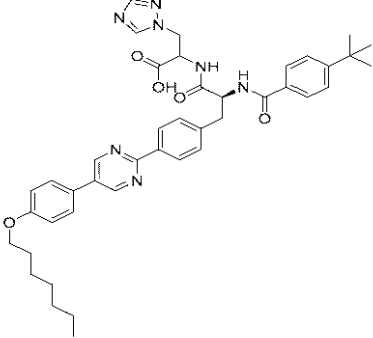
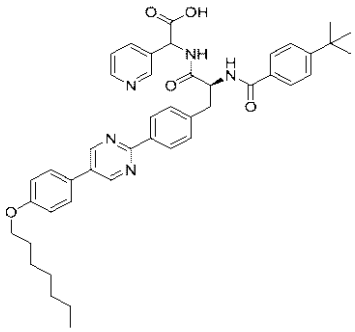
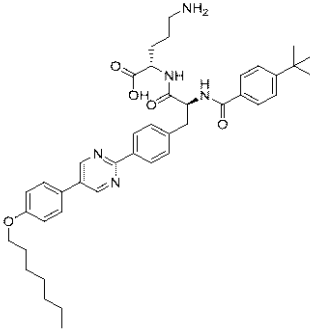
10

20

30

40

【表 1-106】

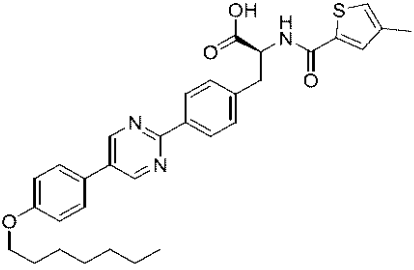
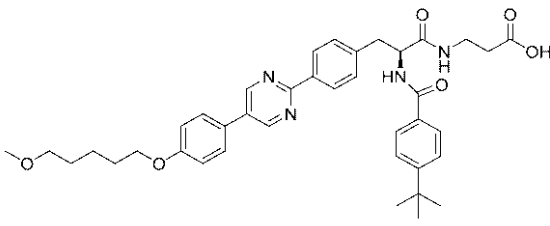
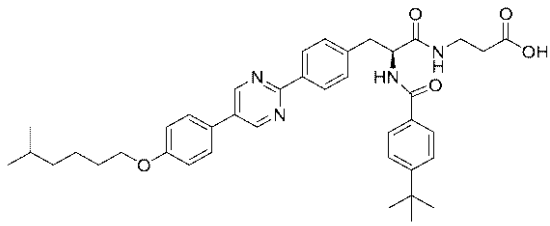
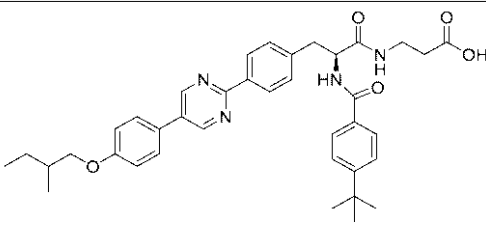
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	466	7.58	10
	467	9.75	10
	468	9.34	10
	469	7.59	10

20

30

40

【表 1 - 1 0 7】

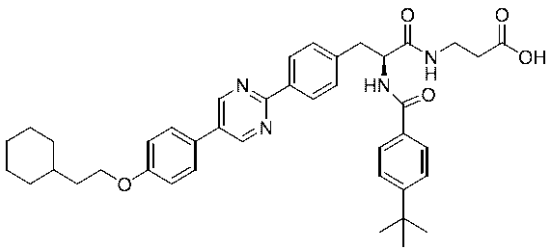
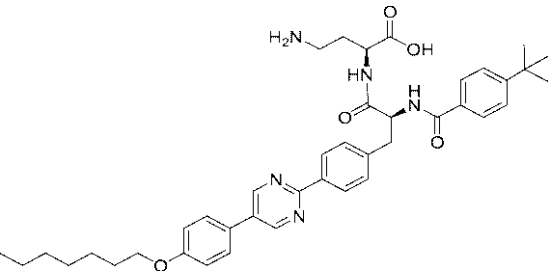
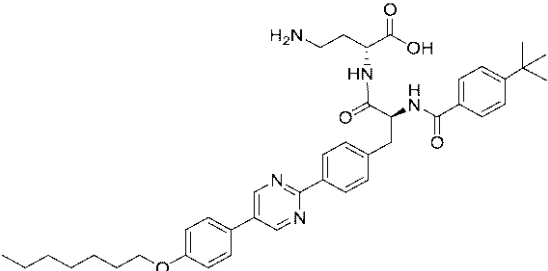
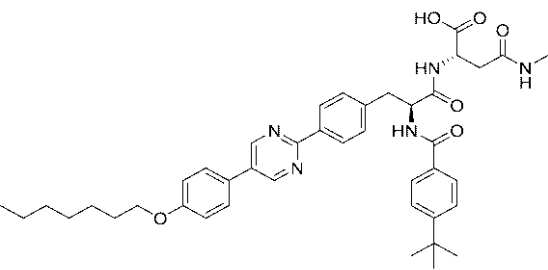
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	470	8.94	14
	471	8.21	14
	472	10.33	14
	473	9.43	14

10

20

30

【表 1 - 1 0 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	474	10.61	14
	475	10.27	14
	476	10.22	14
	477	8.67	12

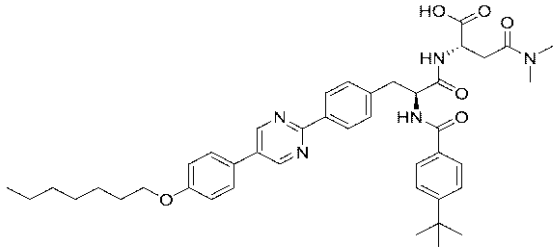
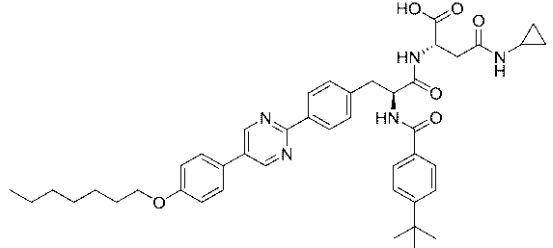
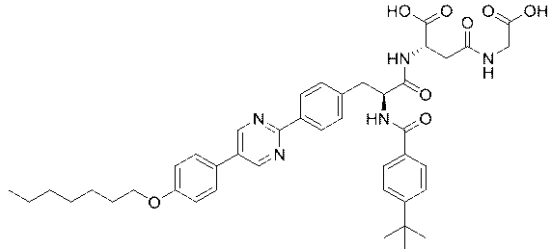
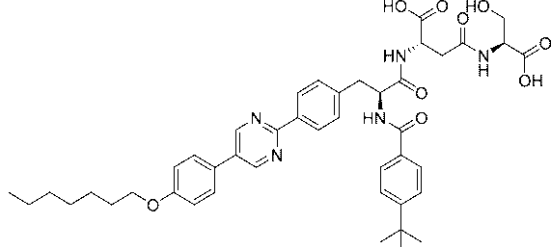
10

20

30

40

【表 1 - 1 0 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	478	8.94	12
	479	10.13	14
	480	8.55	14
	481	8.43	14

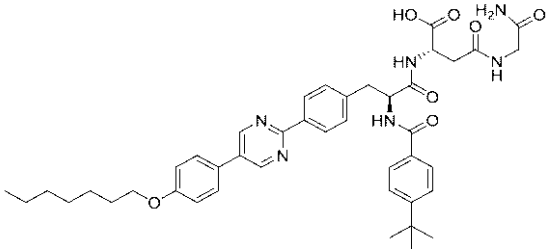
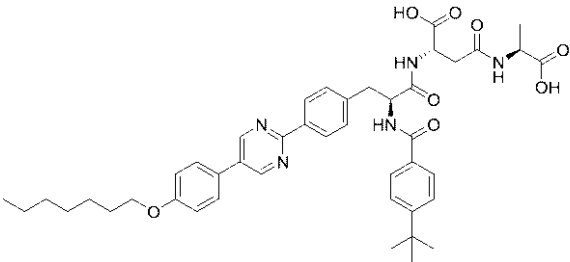
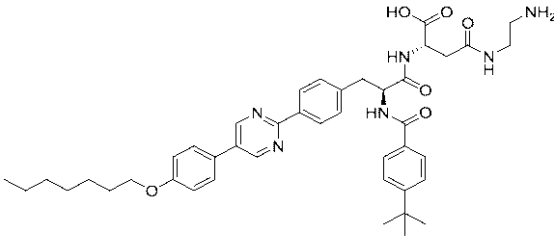
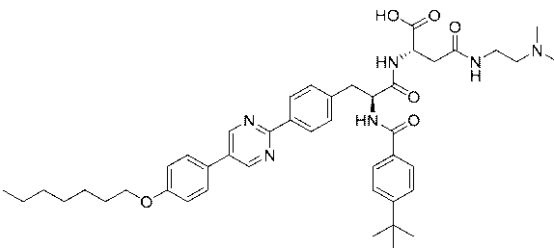
10

20

30

40

【表 1 - 1 1 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	482	9.52	14
	483	8.75	14
	484	10.15	14
	485	10.38	14

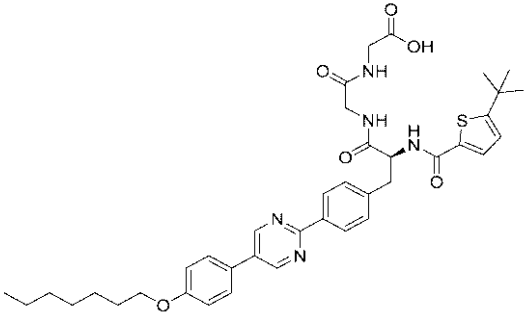
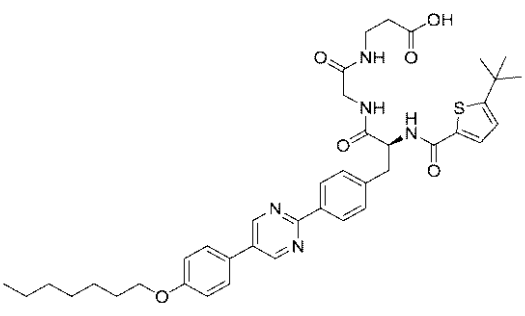
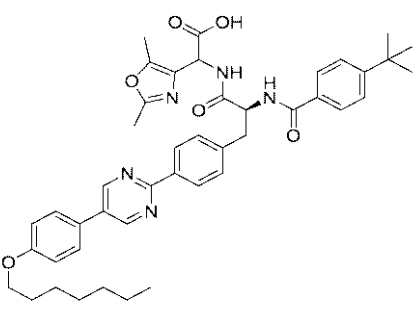
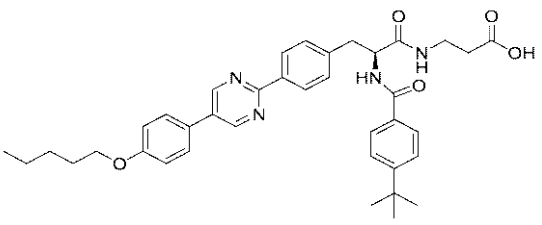
10

20

30

40

【表 1 - 1 1 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	486	9.85	14
	487	10.11	14
	488	10.69	10
	489	9.44	14

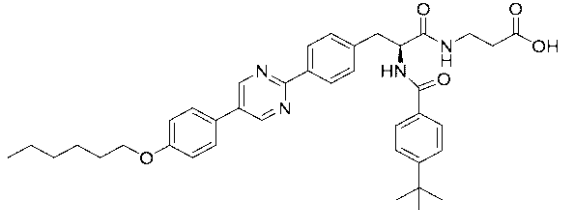
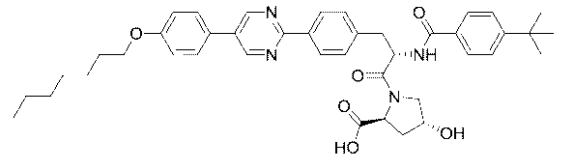
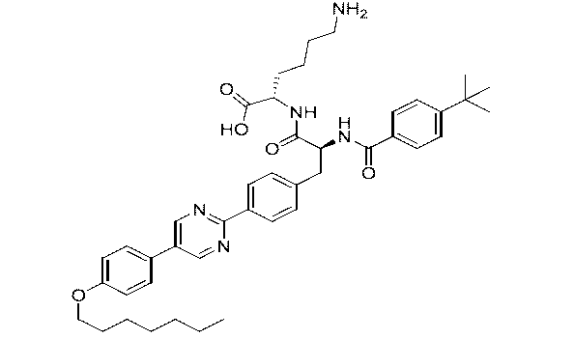
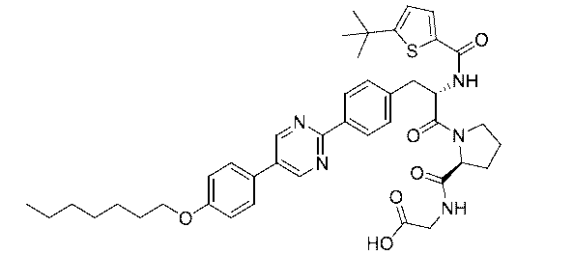
10

20

30

40

【表 1 - 1 1 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	490	9.94	14
	491	9.91	10
	492	7.56	10
	493	10.05	10

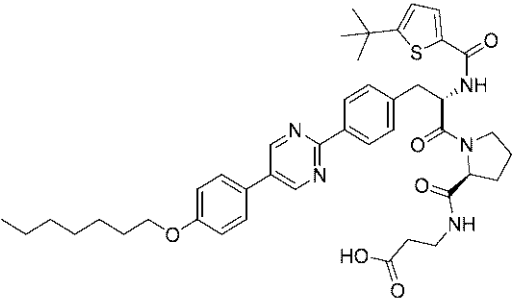
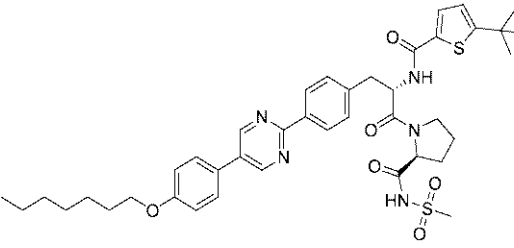
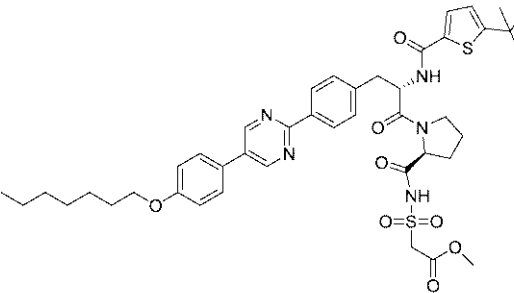
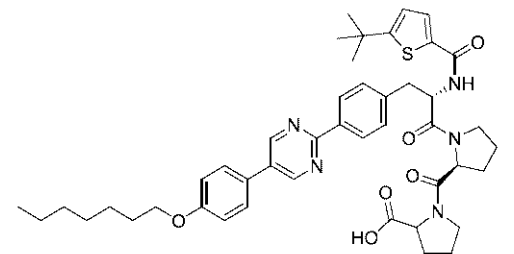
10

20

30

40

【表 1 - 1 1 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	494	9.97	10
	495	10.68	10
	496	10.92	10
	497	10.33	10

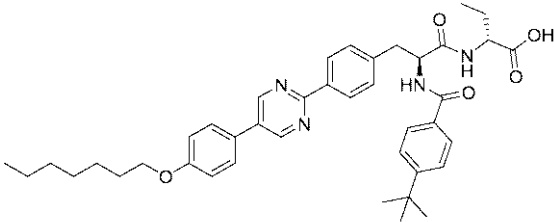
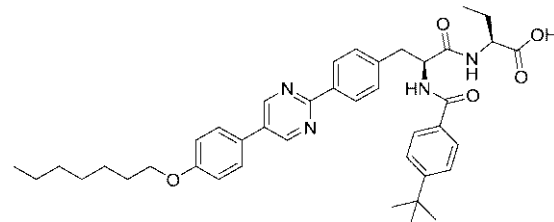
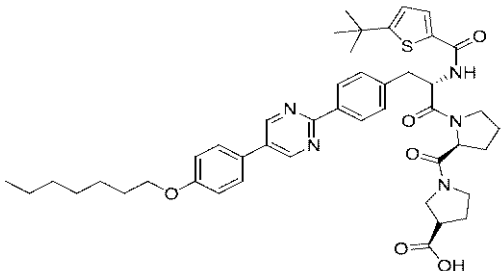
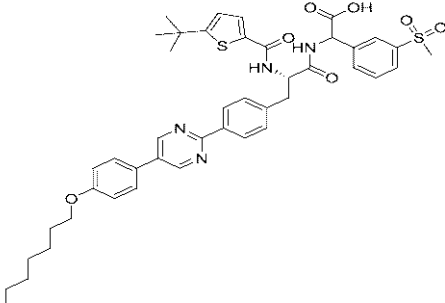
10

20

30

40

【表 1 - 1 1 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	498	10.67	10
	499	10.63	10
	500	10.14	10
	501	10.57	10

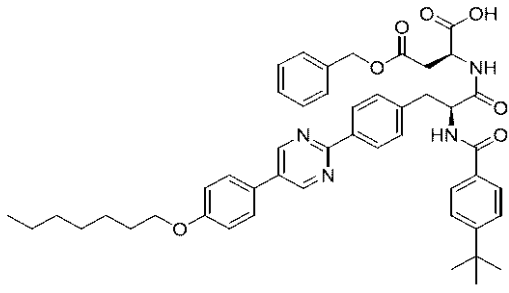
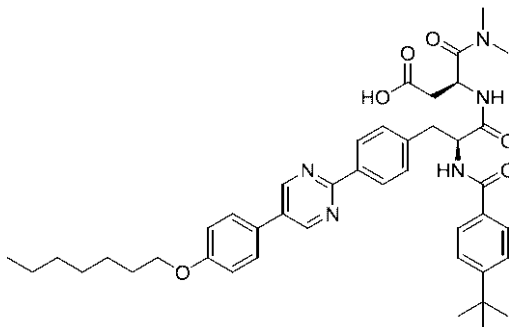
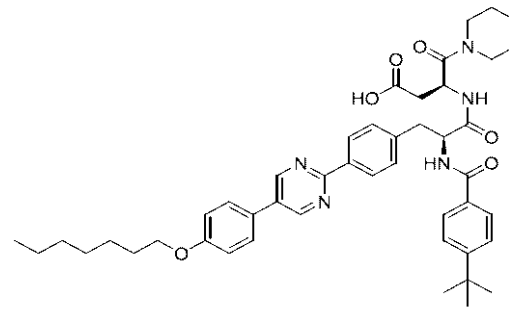
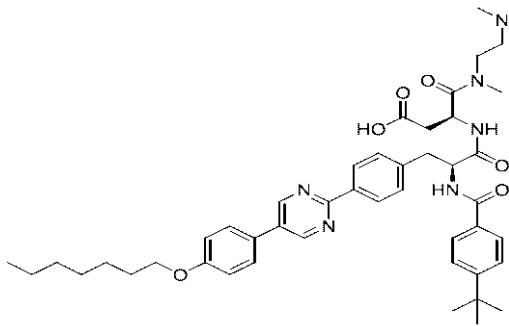
10

20

30

40

【表 1 - 1 1 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	502	10.23	14
	503	10.20	14
	504	10.78	14
	505	10.40	14

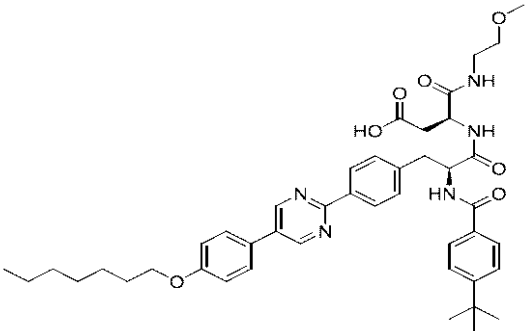
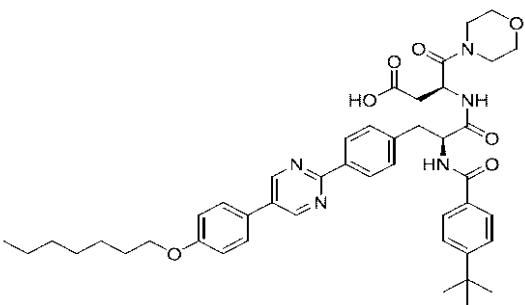
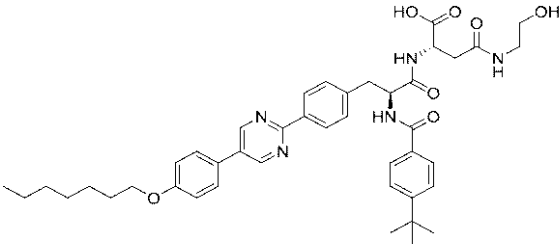
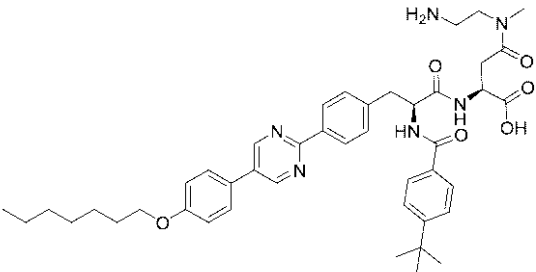
10

20

30

40

【表 1 - 1 1 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	506	10.24	14
	507	9.82	14
	508	9.75	2
	509	10.26	2

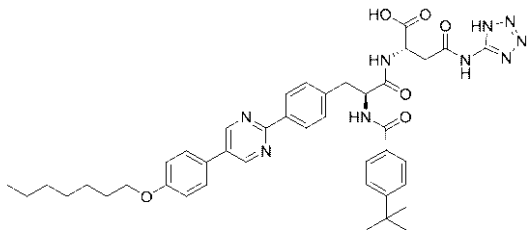
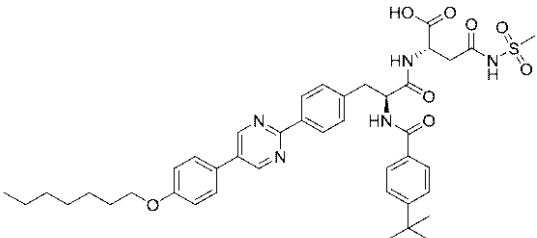
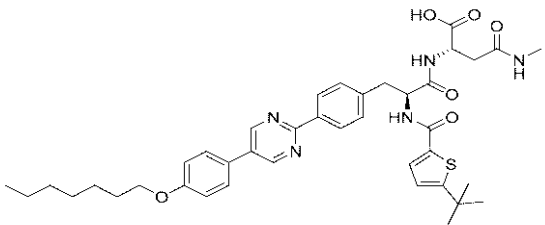
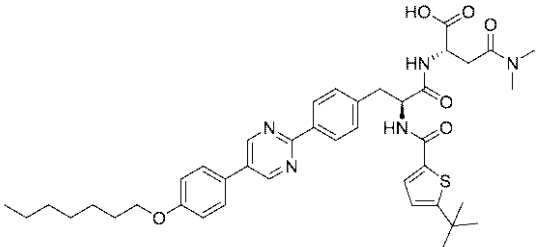
10

20

30

40

【表 1 - 1 1 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	510	9.04	2
	511	9.44	2
	512	9.80	2
	513	9.95	2

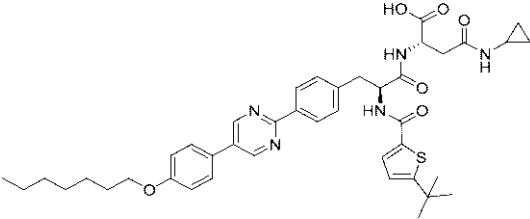
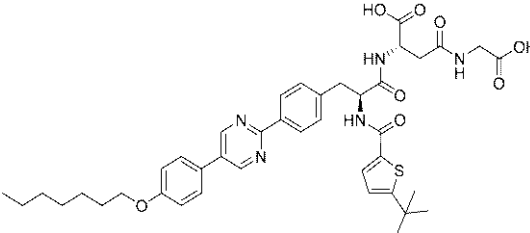
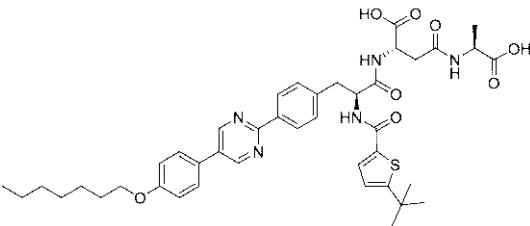
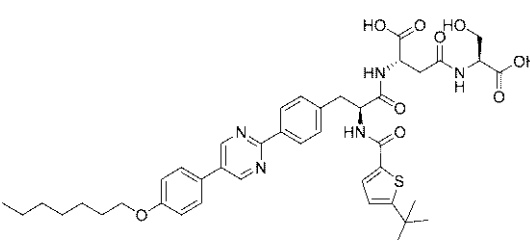
10

20

30

40

【表 1 - 1 1 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	514	10.10	2
	515	8.50	2
	516	8.57	2
	517	8.46	2

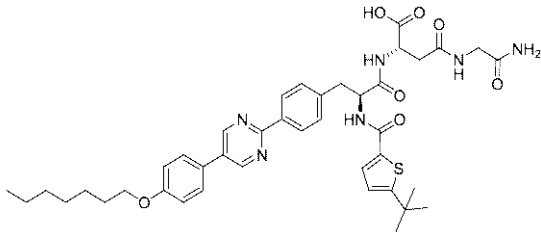
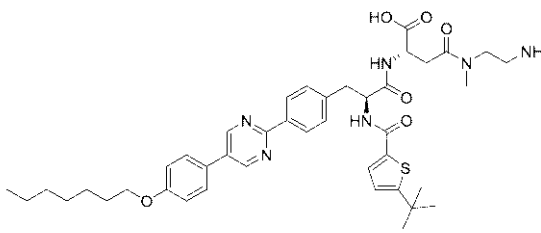
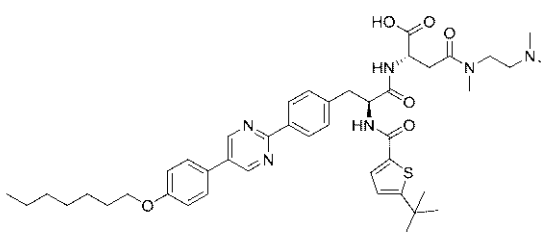
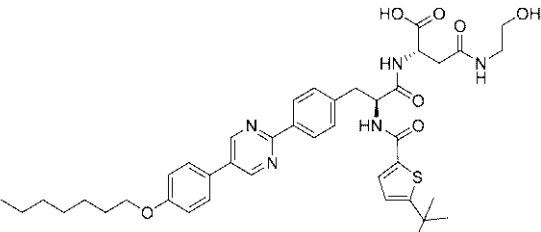
10

20

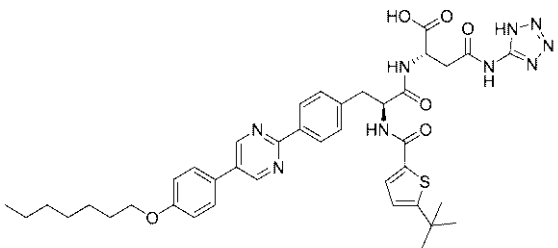
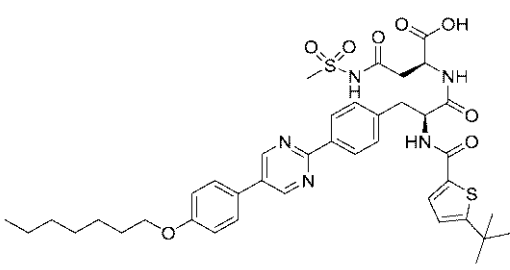
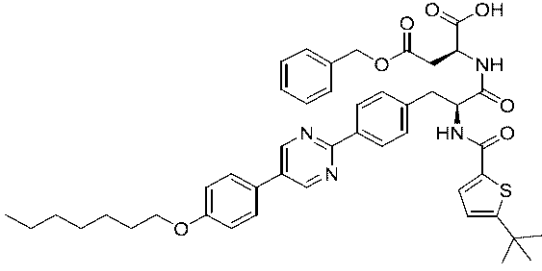
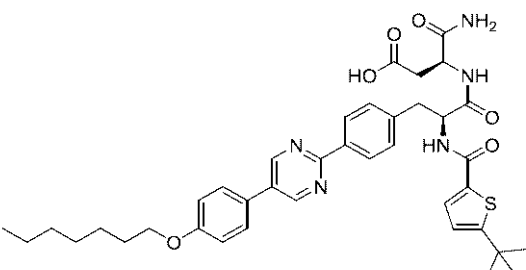
30

40

【表 1 - 1 1 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法	
	518	9.55	2	10
	519	10.04	2	20
	520	10.23	2	30
	521	9.56	14	40

【表 1 - 1 2 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	522	8.78	14
	523	9.25	14
	524	10.065	14
	525	10.02	14

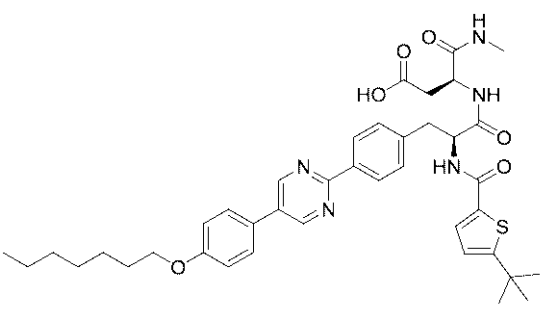
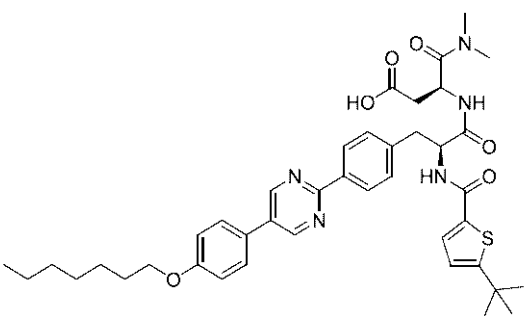
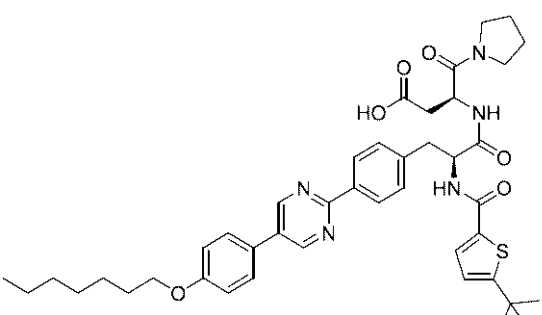
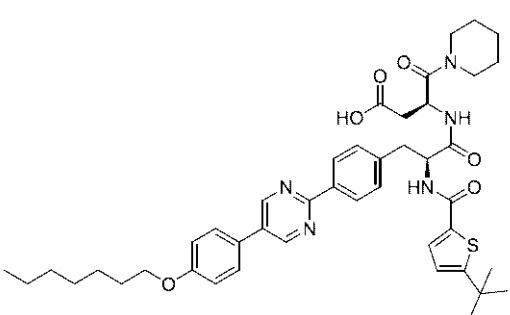
10

20

30

40

【表 1 - 1 2 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	526	10.28	14
	527	10.47	14
	528	10.68	14
	529	10.16	14

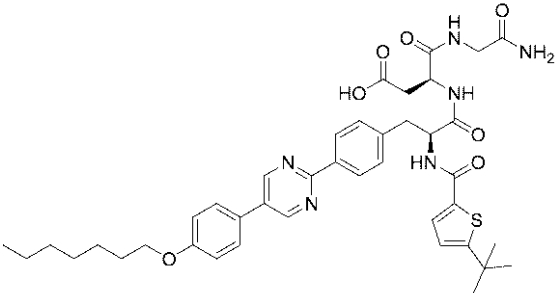
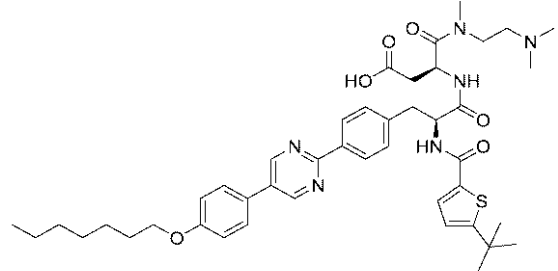
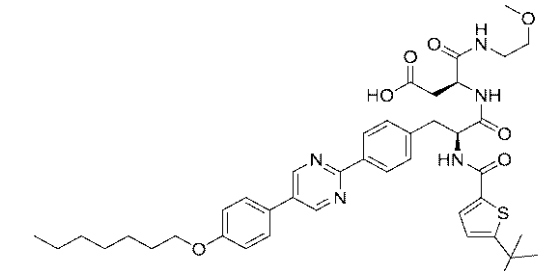
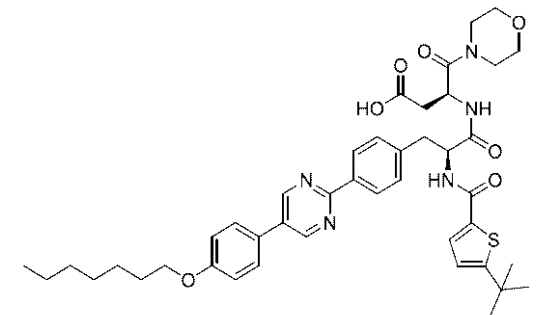
10

20

30

40

【表 1 - 1 2 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	530	9.67	14
	531	10.29	14
	532	10.36	14
	533	10.39	14

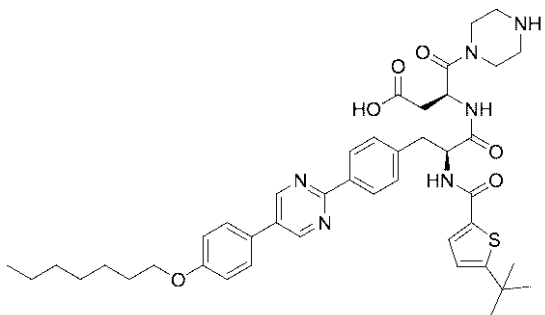
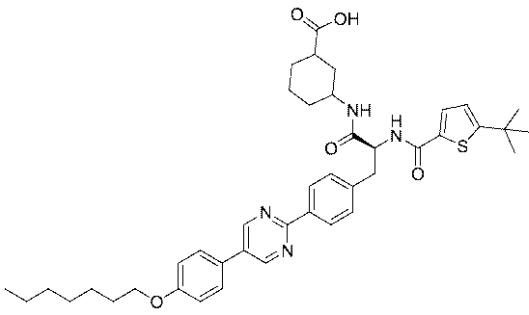
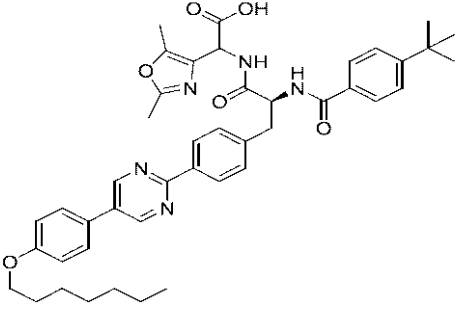
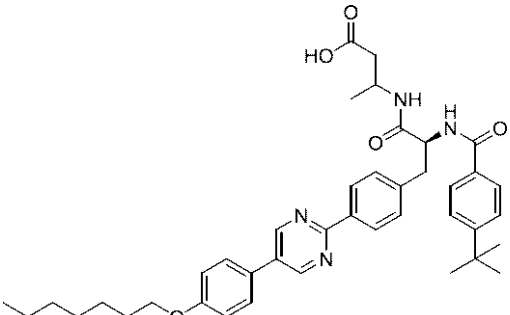
10

20

30

40

【表 1 - 1 2 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	534	9.75	14
	535	10.94	14
	536	10.69	10
	537	10.75	14

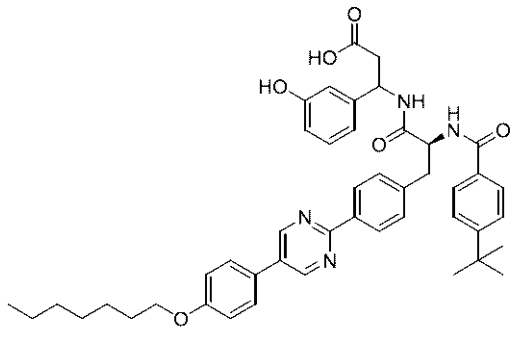
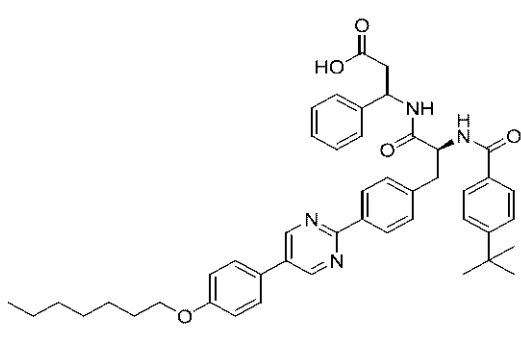
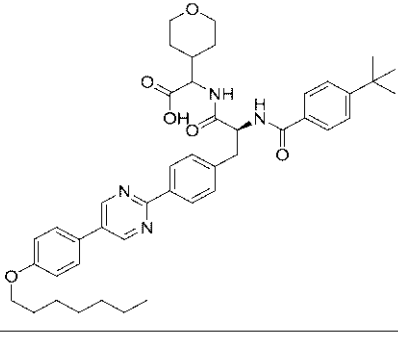
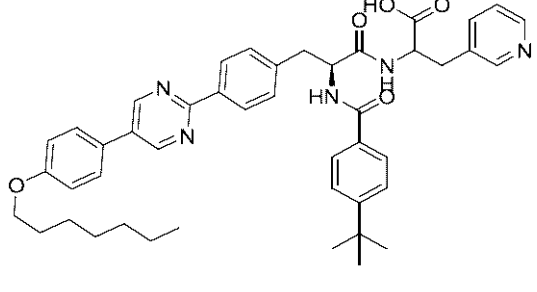
10

20

30

40

【表 1 - 1 2 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	538	10.74	14
	539	10.36	14
	540	10.29	10
	541	8.64	10

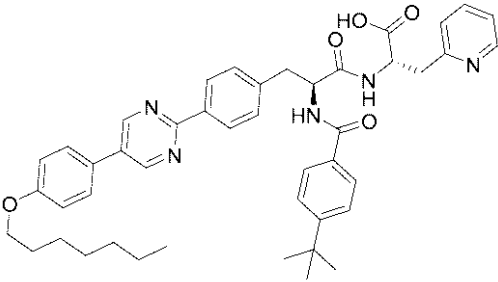
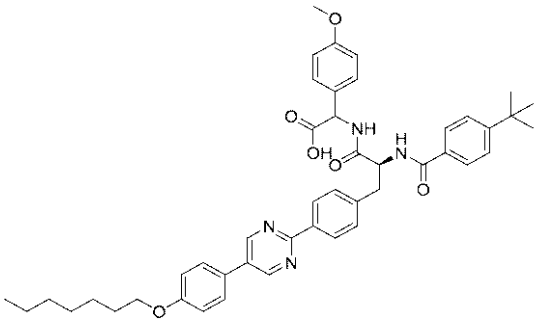
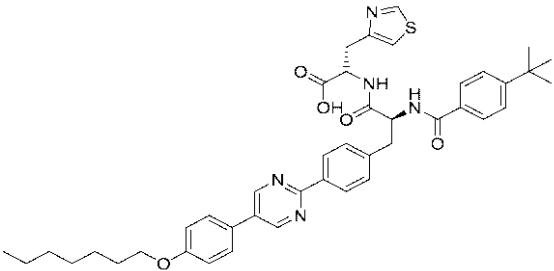
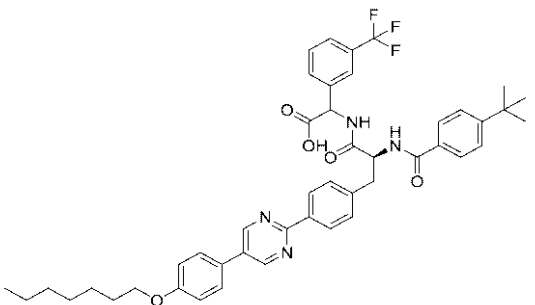
10

20

30

40

【表 1 - 1 2 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	542	9.35	10
	543	10.84	10
	544	10.34	10
	545	10.40	10

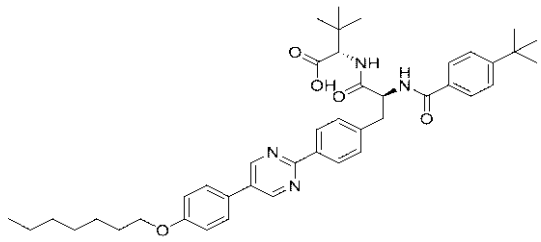
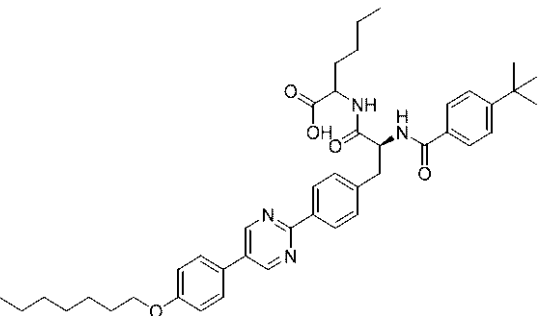
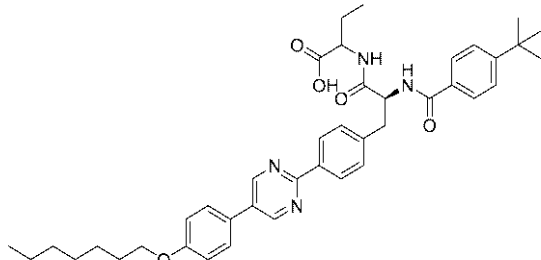
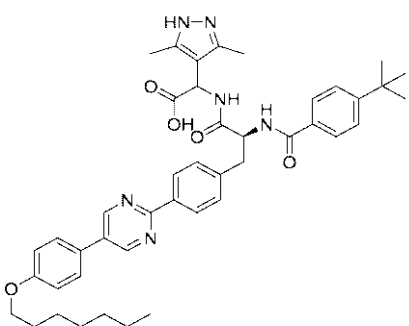
10

20

30

40

【表 1 - 1 2 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	546	10.21	10
	547	10.14	10
	548	10.94	10
	549	9.75	10

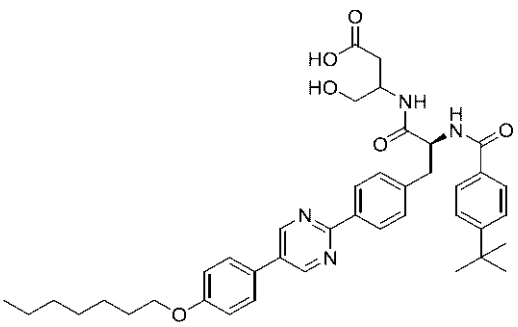
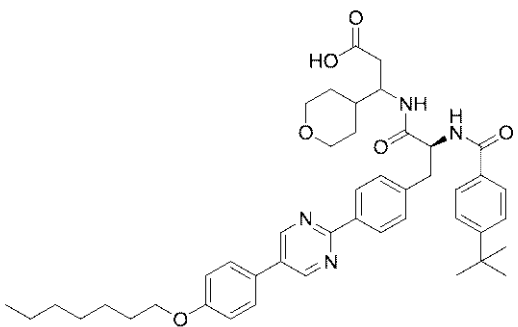
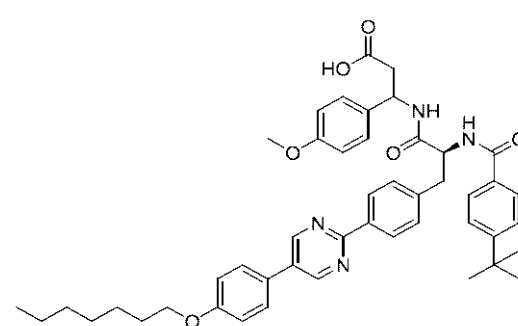
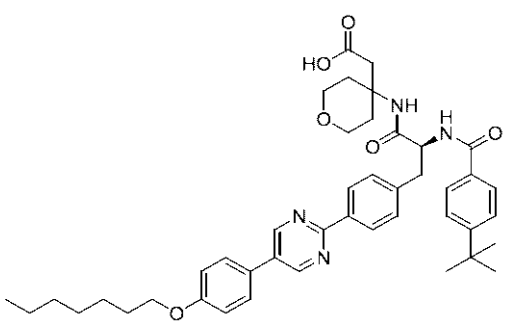
10

20

30

40

【表 1 - 1 2 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	550	10.08	14
	551	10.56	14
	552	10.15	14
	553	10.01	14

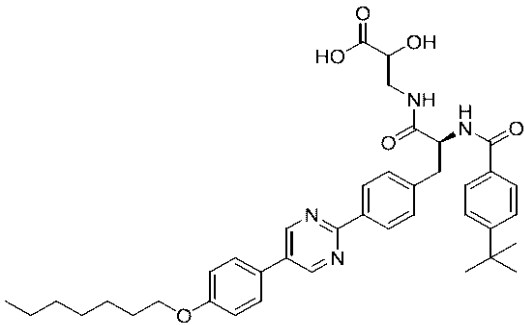
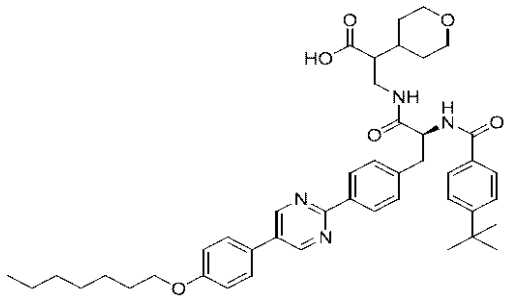
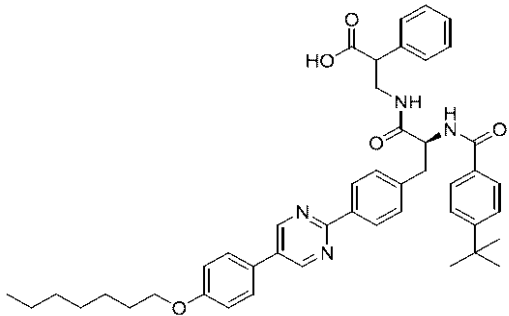
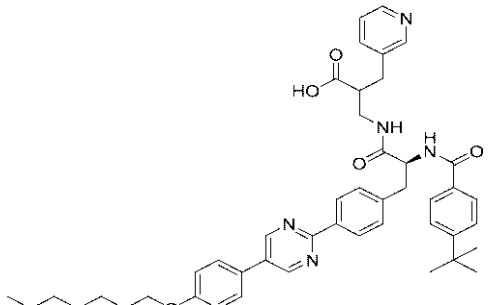
10

20

30

40

【表 1 - 1 2 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	554	9.91	14
	555	10.44	14
	556	10.94	14
	557	10.16	14

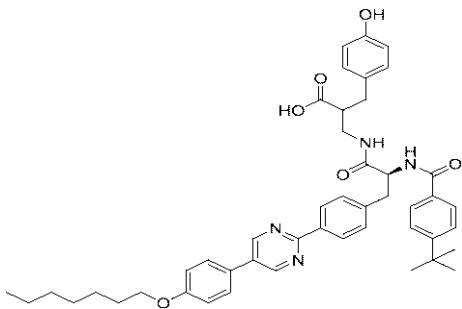
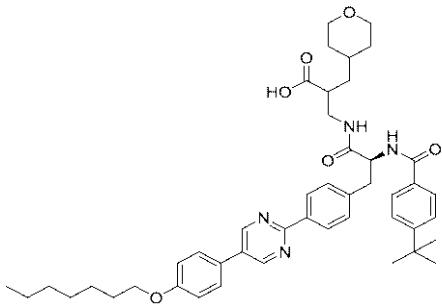
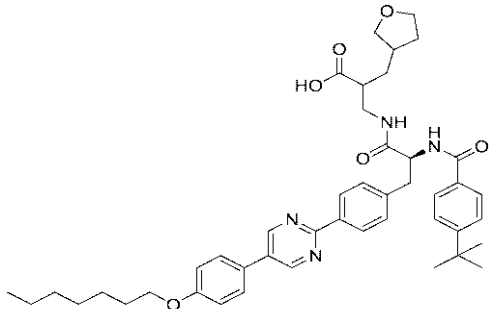
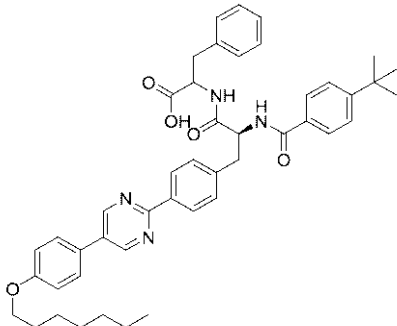
10

20

30

40

【表 1 - 1 2 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	558	10.66	14
	559	10.69	14
	560	10.41	14
	561	10.24	10

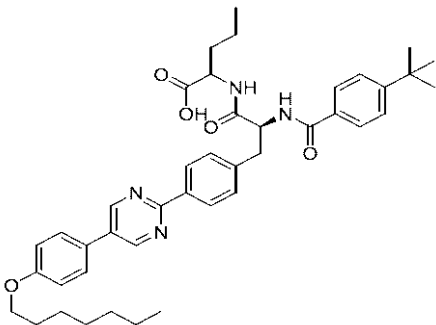
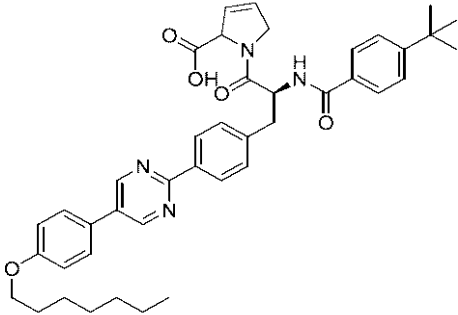
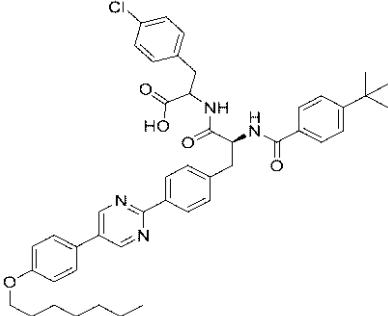
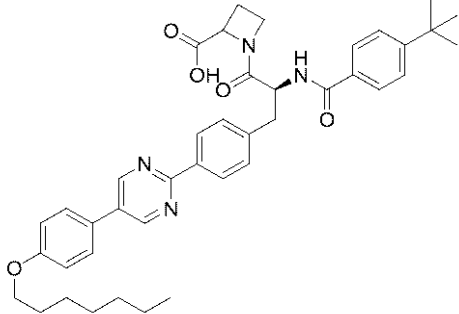
10

20

30

40

【表 1 - 1 3 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	562	10.98	10
	563	10.71	10
	564	10.62	10
	565	10.50	10

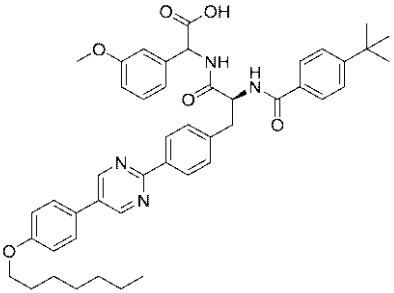
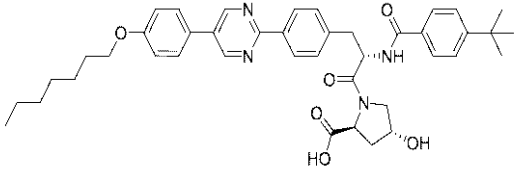
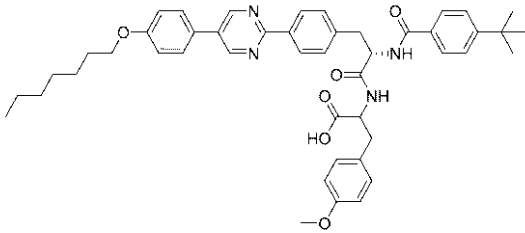
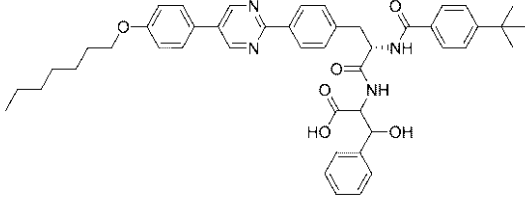
10

20

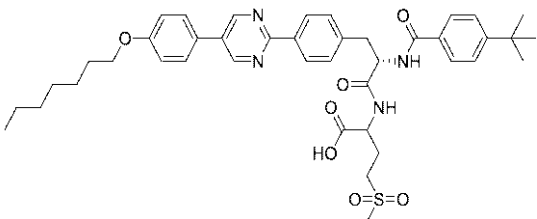
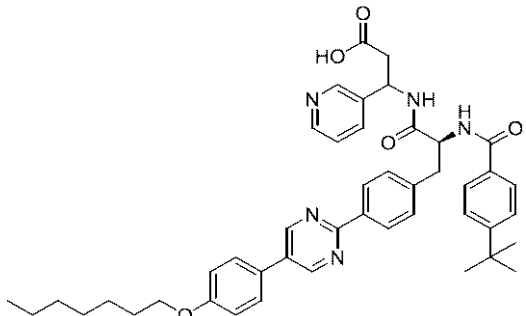
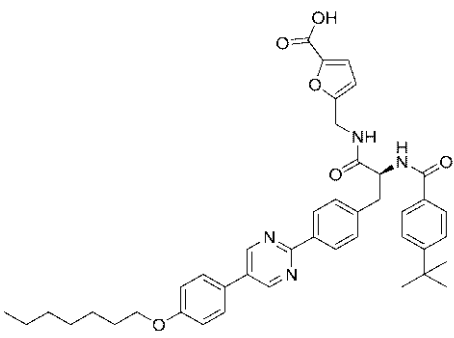
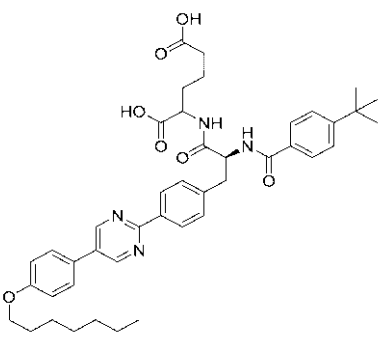
30

40

【表 1 - 1 3 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法	
	566	10.13	10	10
	567	9.91	10	20
	568	10.15	10	30
	569	10.79	10	40

【表 1 - 1 3 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	570	10.90	10
	571	10.22	14
	572	10.35	14
	573	10.05	10

10

20

30

40

【表 1 - 1 3 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	574	11.47	10
	575	10.02	10
	576	9.09	10
	577	7.06	10

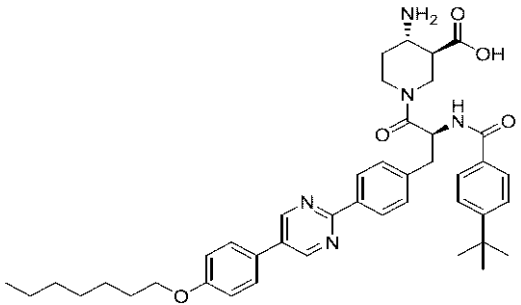
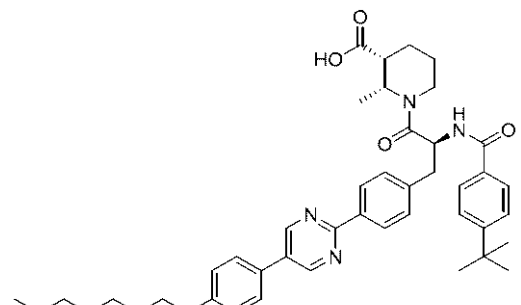
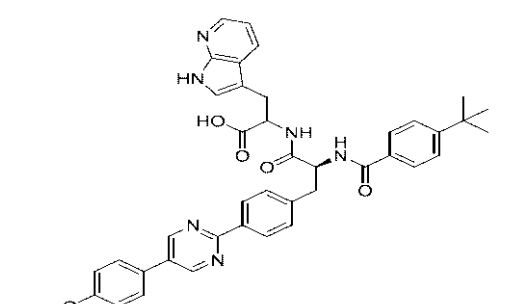
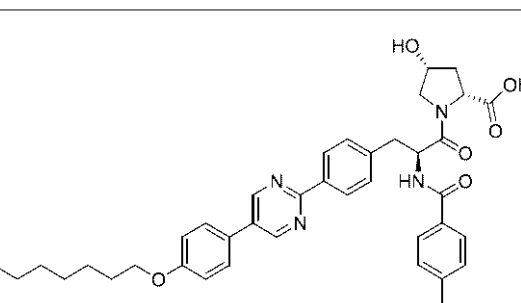
10

20

30

40

【表 1 - 1 3 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	582	10.23	14
	583	10.89	14
	584	9.60	10
	585	10.03	10

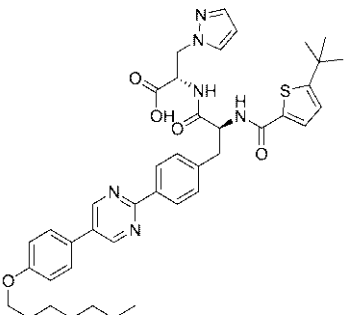
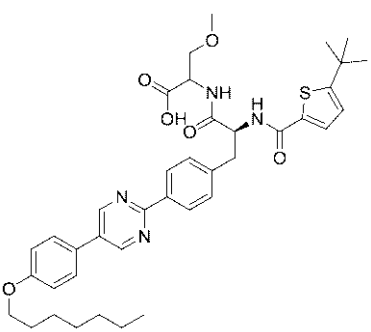
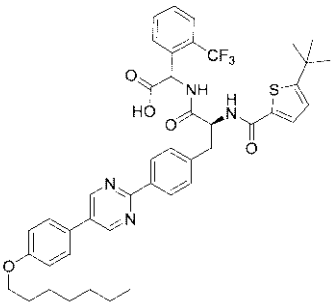
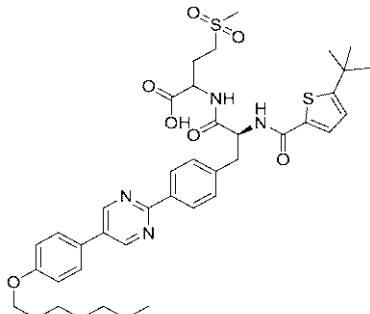
10

20

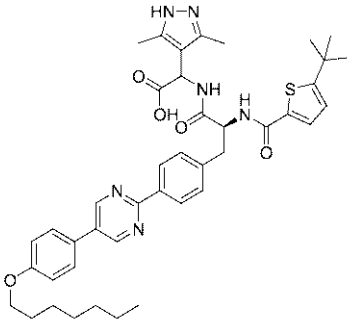
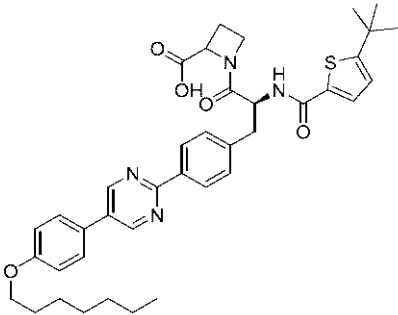
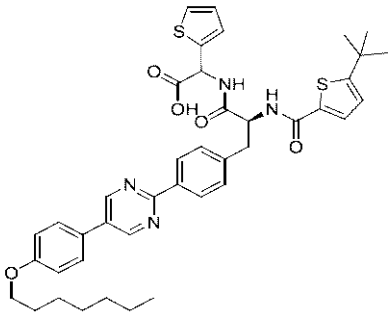
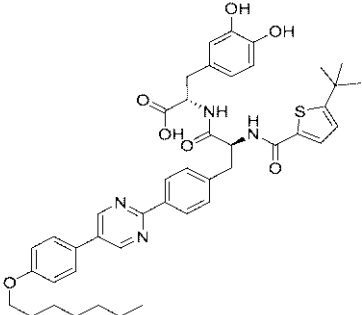
30

40

【表 1-138】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	594	10.38	9
	595	10.34	9
	596	10.27	9
	597	9.95	9

【表 1 - 1 3 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	598	9.70	9
	599	10.38	9
	600	10.97	9
	601	10.36	10

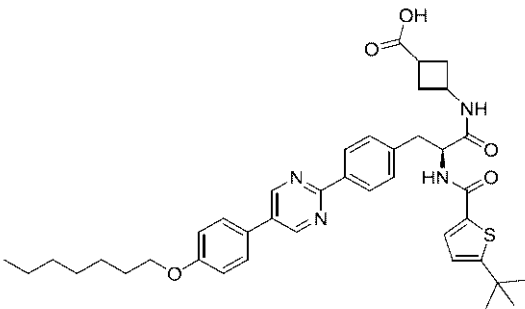
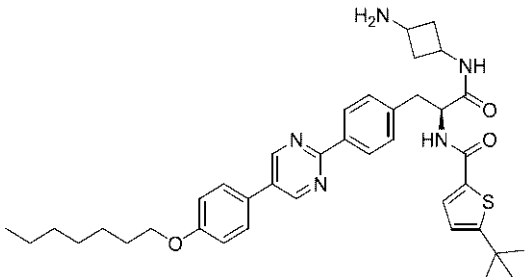
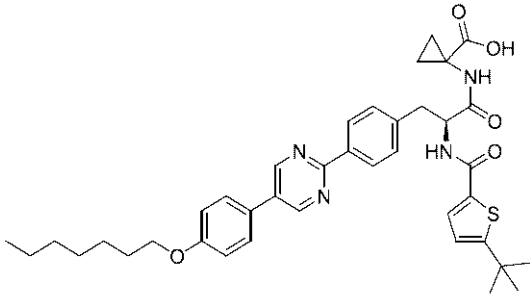
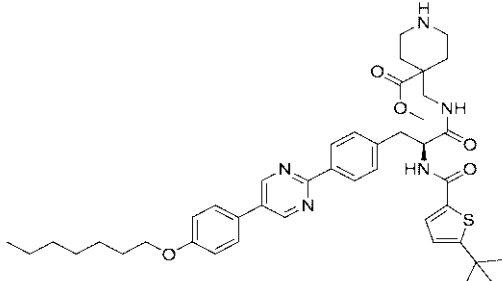
10

20

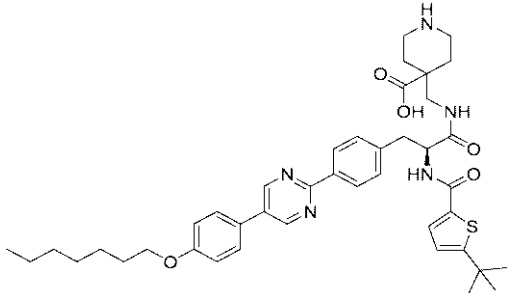
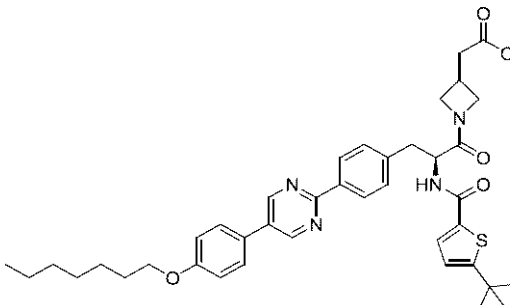
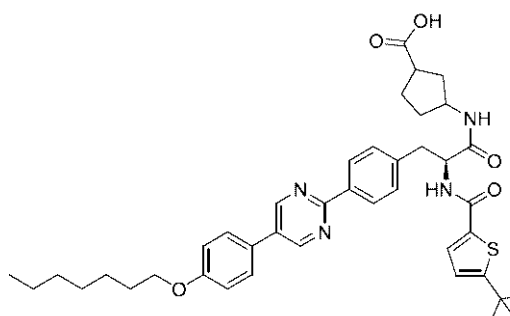
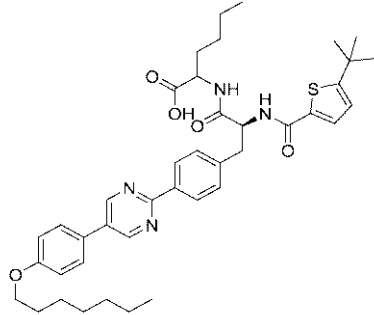
30

40

【表 1 - 1 4 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法	
	602	10.72	2	10
	603	10.52	2	20
	604	10.532	2	30
	605	10.91	2	40

【表 1 - 1 4 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	606	9.93	2
	607	10.61	2
	608	10.20	2
	609	10.16	10

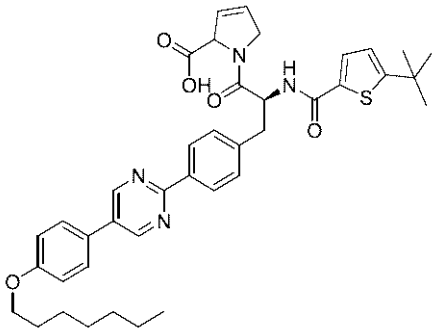
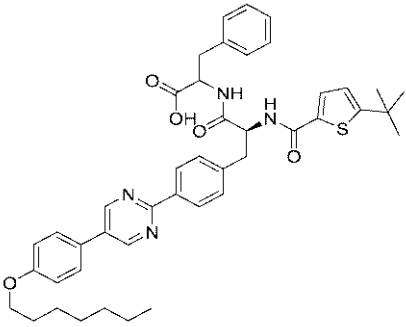
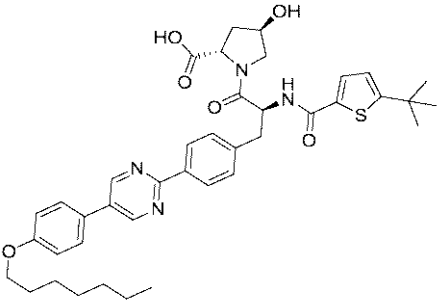
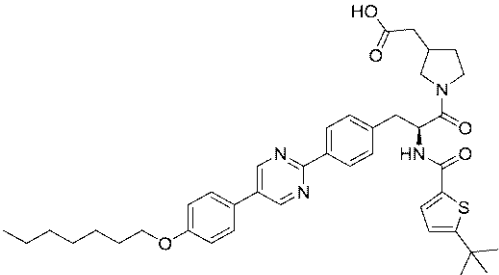
10

20

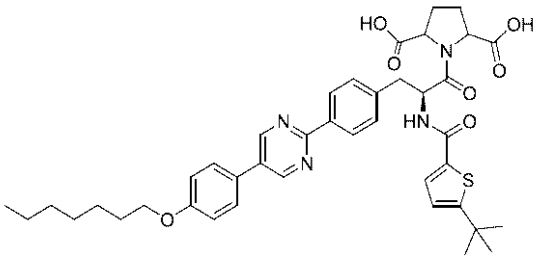
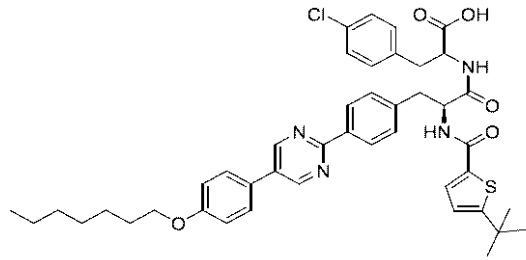
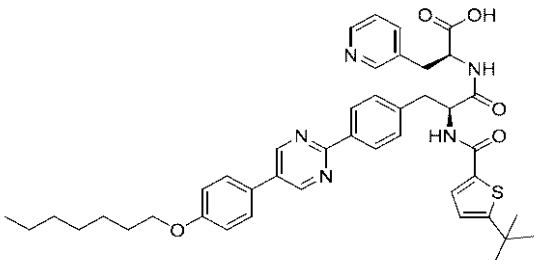
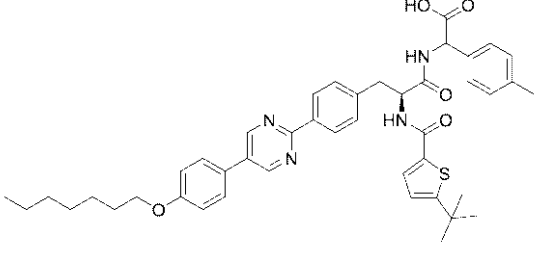
30

40

【表 1 - 1 4 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法	
	610	10.65	10	10
	611	10.15	10	20
	612	9.91	10	30
	613	10.39	10	40

【表 1 - 1 4 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	614	9.25	10
	615	10.53	10
	616	8.55	10
	617	10.27	10

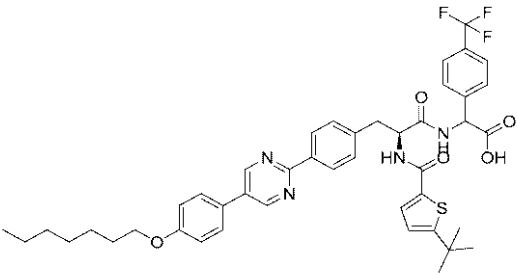
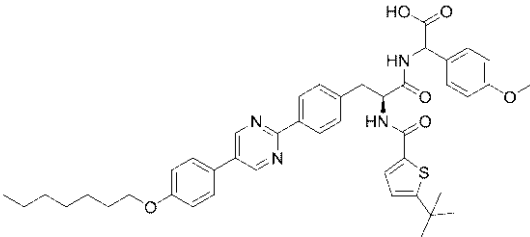
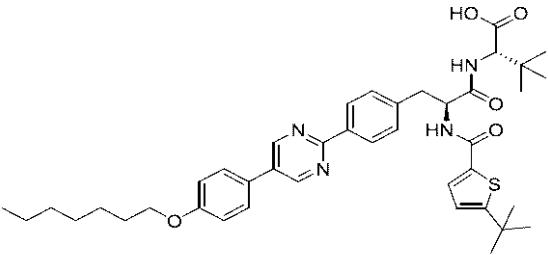
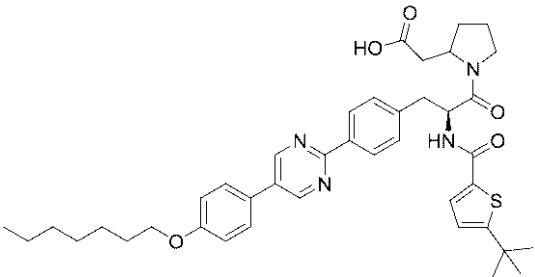
10

20

30

40

【表 1 - 1 4 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	618	10.6	10
	619	10.97	10
	620	10.10	10
	621	10.70	10

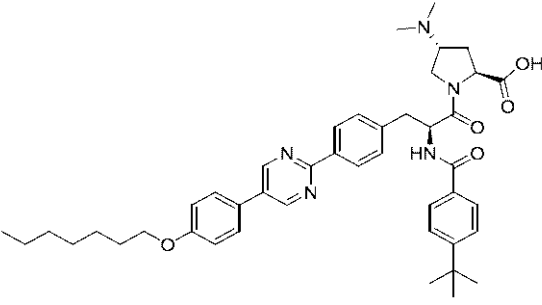
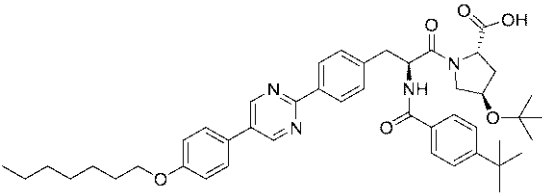
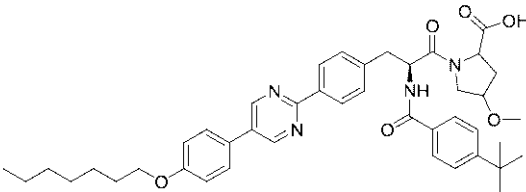
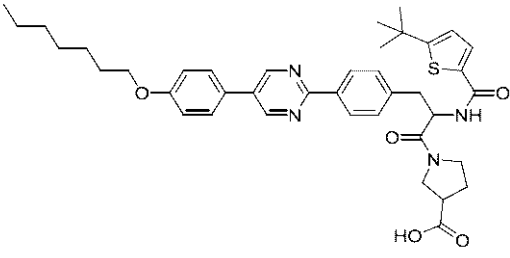
10

20

30

40

【表 1 - 1 4 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	622	7.70	10
	623	10.35	10
	624	10.56	10
	625	10.29	10

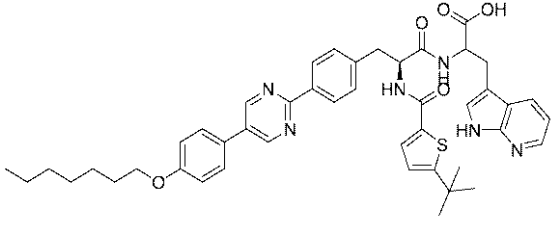
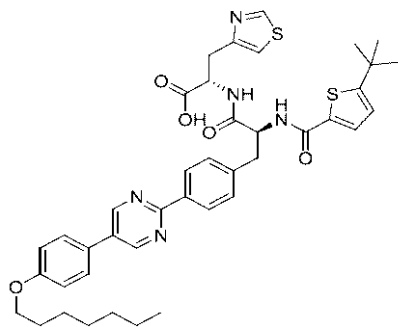
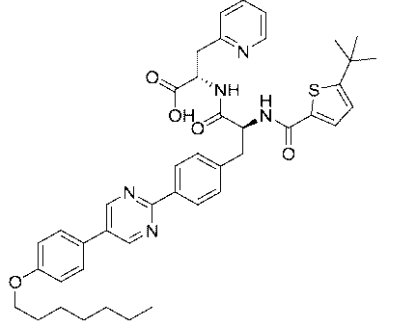
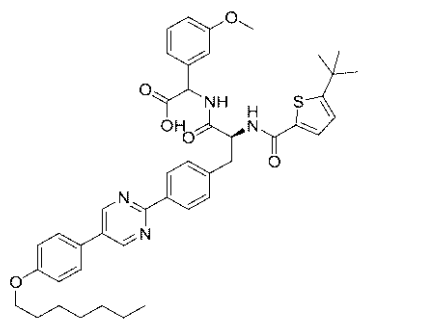
10

20

30

40

【表 1 - 1 4 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	626	9.39	10
	627	10.30	10
	628	9.20	10
	629	10.90	10

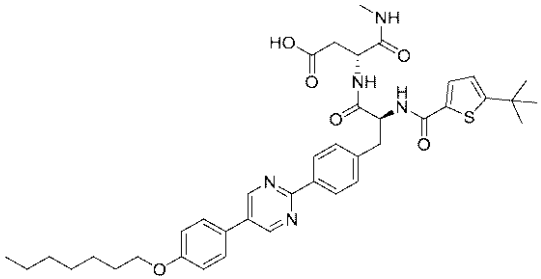
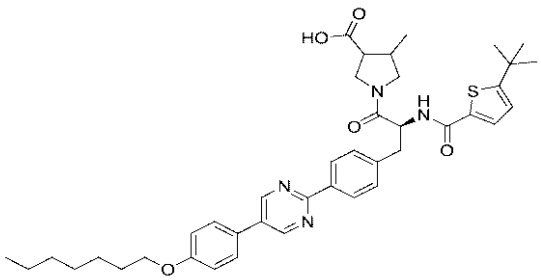
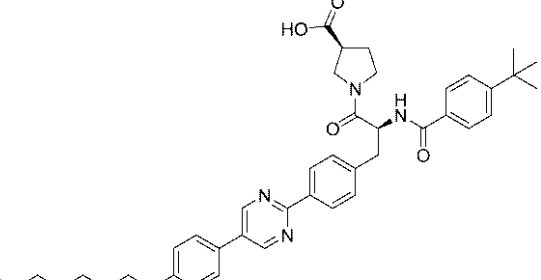
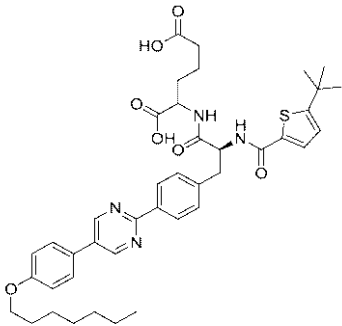
10

20

30

40

【表 1 - 1 4 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	630	9.66	14
	631	10.32	14
	632	10.10	14
	633	9.80	10

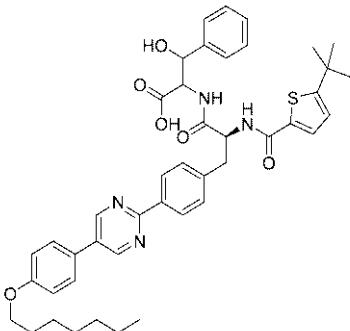
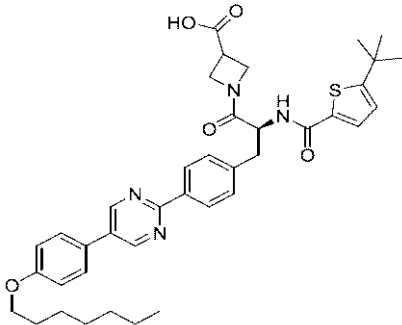
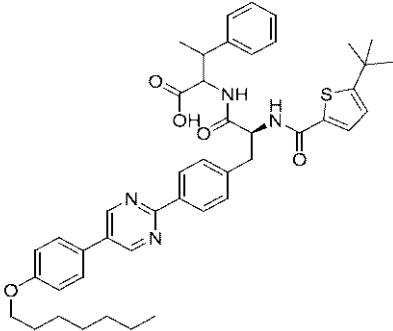
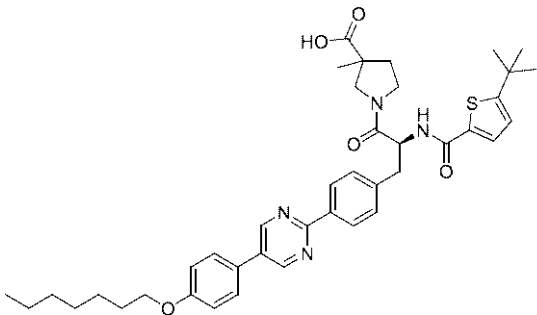
10

20

30

40

【表 1 - 1 4 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	634	10.62	10
	635	10.17	10
	636	10.25	10
	637	10.50	14

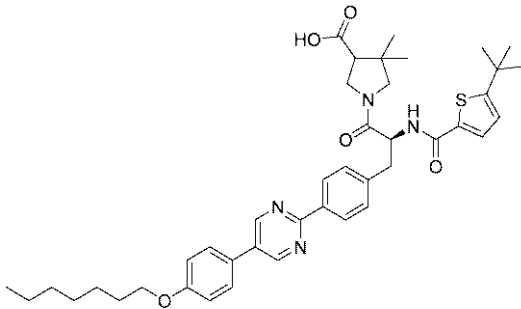
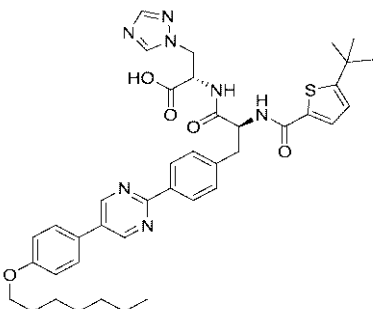
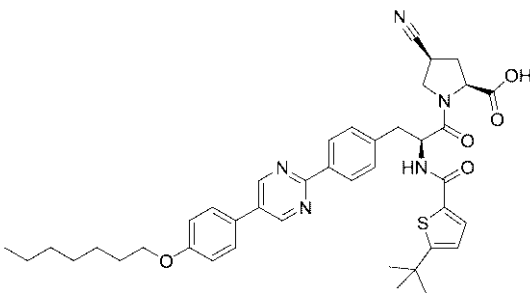
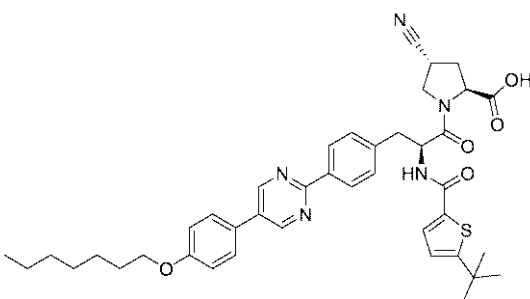
10

20

30

40

【表 1 - 1 4 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	638	10.94	14
	639	9.88	10
	640	10.38	10
	641	10.45	10

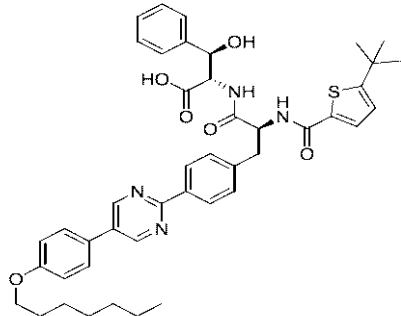
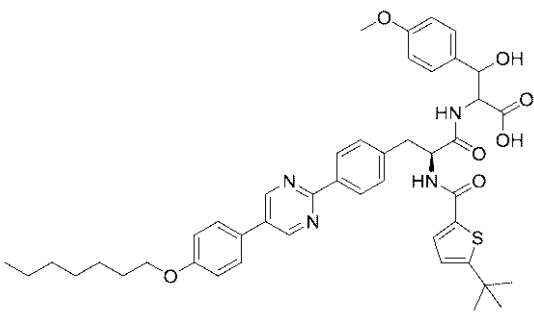
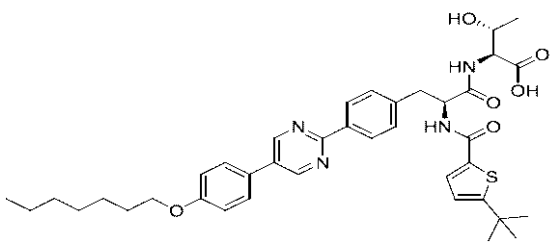
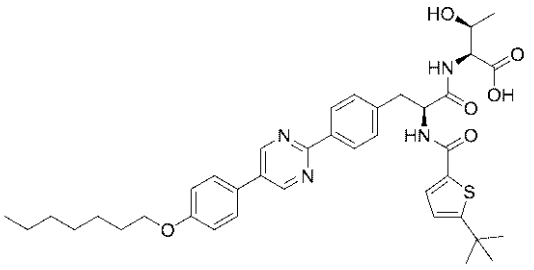
10

20

30

40

【表 1 - 1 5 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	642	10.523	10
	644	10.20	14
	645	9.68	14
	646	9.80	14

10

20

30

40

【表 1 - 1 5 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	647	10.50	14
	648	10.50	14
	649	8.51	14
	650	9.62	14

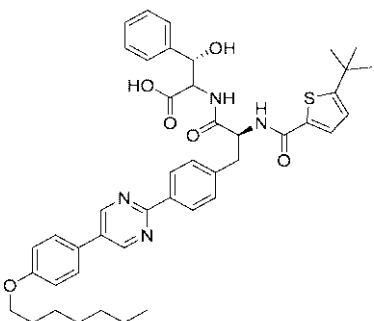
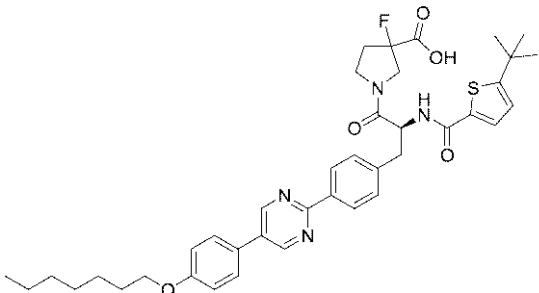
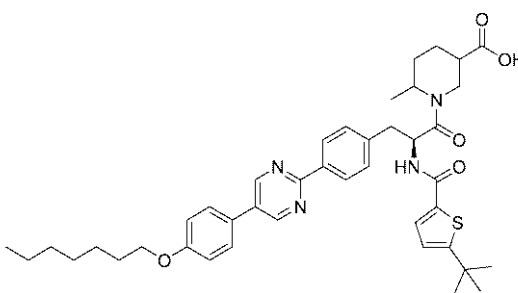
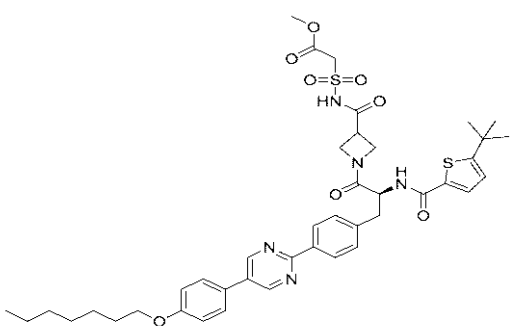
10

20

30

40

【表 1 - 1 5 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	651	10.65	10
	652	9.91	14
	653	10.81	14
	654	10.10	14

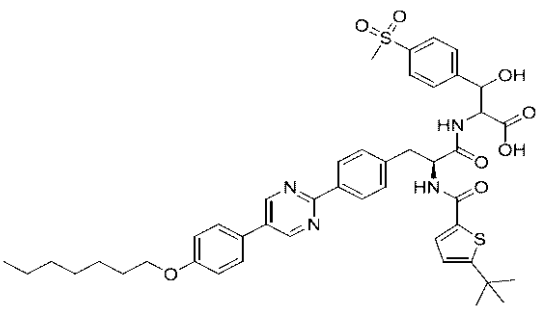
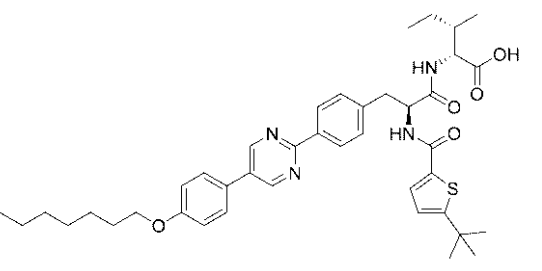
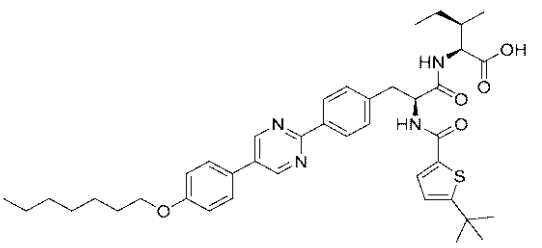
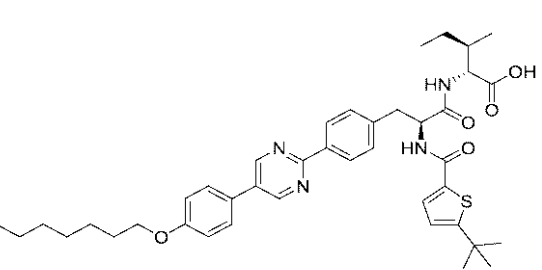
10

20

30

40

【表 1 - 1 5 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	655	9.87	14
	656	10.47	14
	657	10.47	14
	658	10.43	14

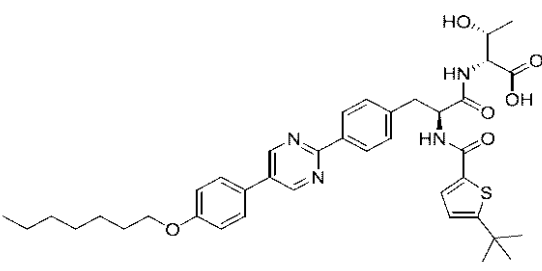
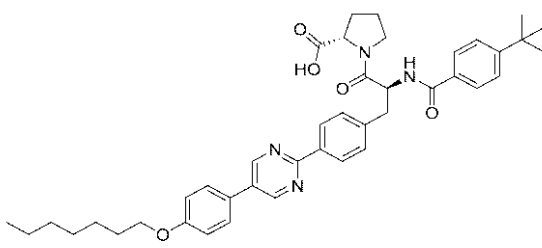
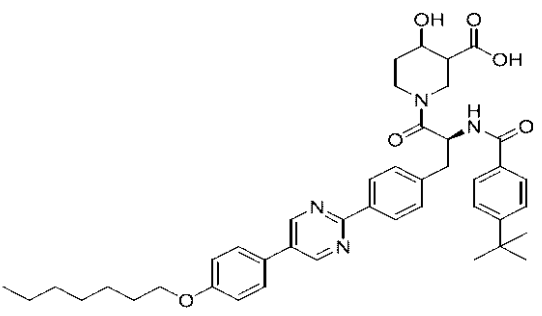
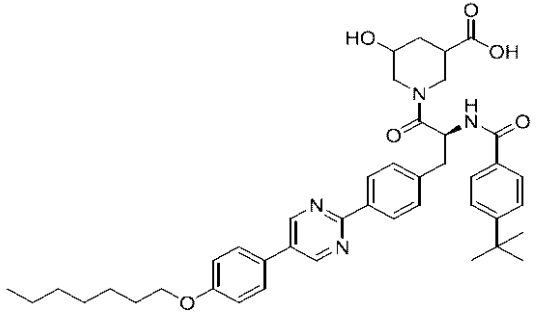
10

20

30

40

【表 1 - 1 5 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	659	9.57	14
	660	10.23	2
	661	10.29	14
	662	10.16	14

10

20

30

40

【表 1 - 1 5 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	663	9.79	14
	664	9.59	14
	665	10.68	10
	666	10.68	10

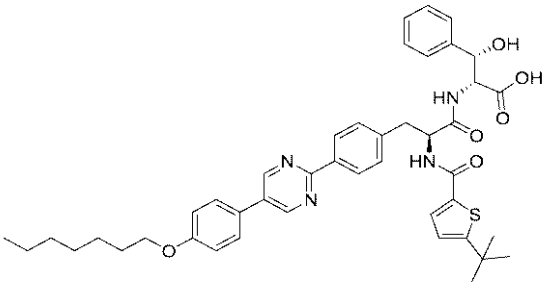
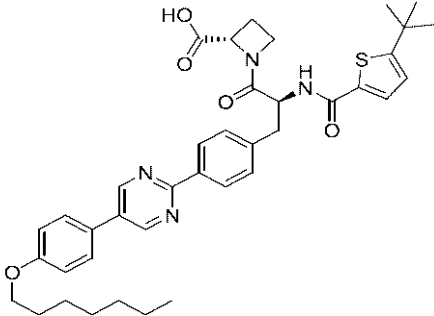
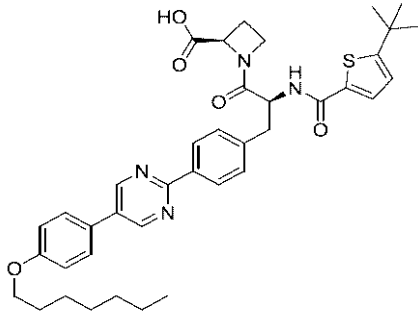
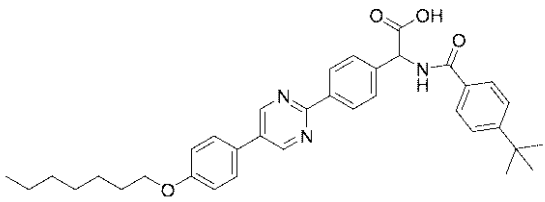
10

20

30

40

【表 1 - 1 5 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	667	10.63	10
	668	10.38	10
	669	10.33	10
	670	9.57	14

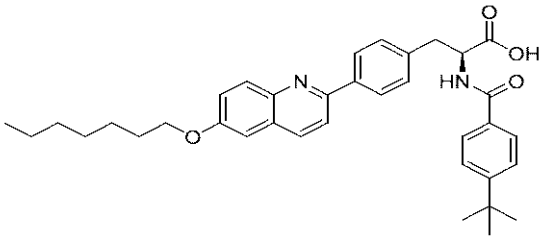
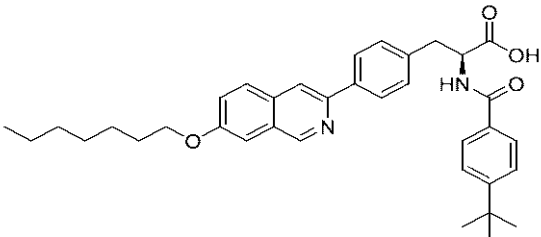
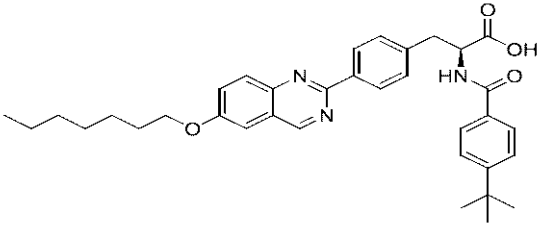
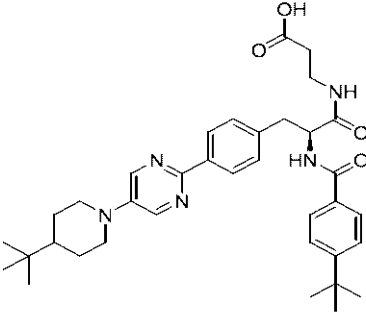
10

20

30

40

【表 1 - 1 5 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	671	9.38	14
	672	9.67	14
	673	9.40	14
	674	8.92	14

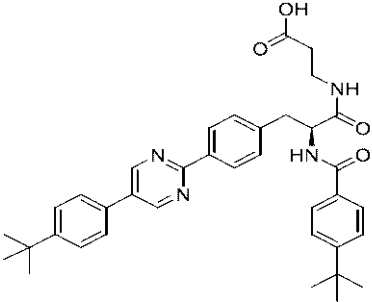
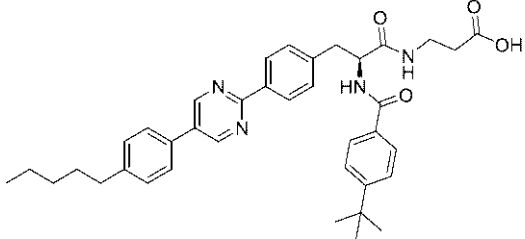
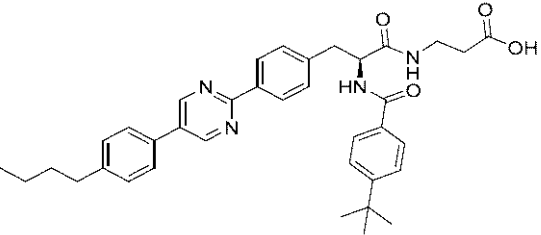
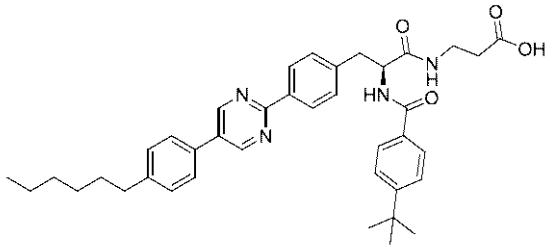
10

20

30

40

【表 1 - 1 5 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	675	8.94	14
	676	10.34	14
	677	9.79	14
	678	10.92	14

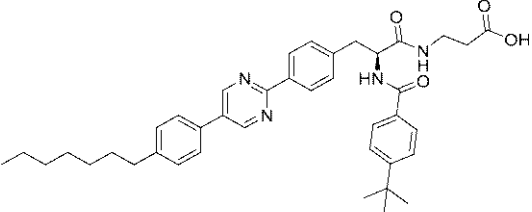
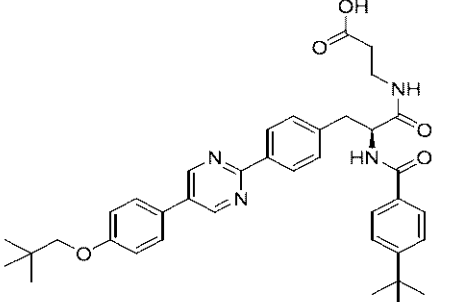
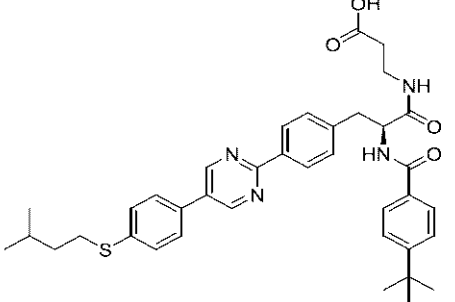
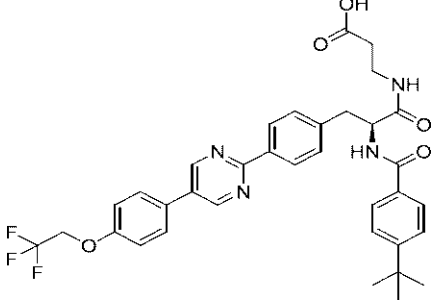
10

20

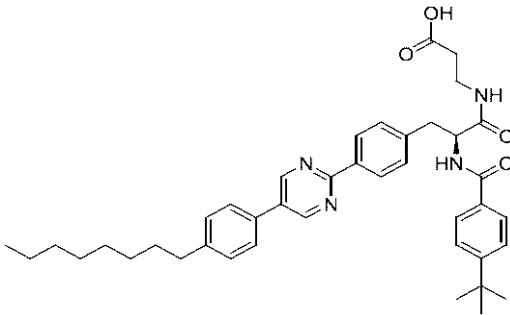
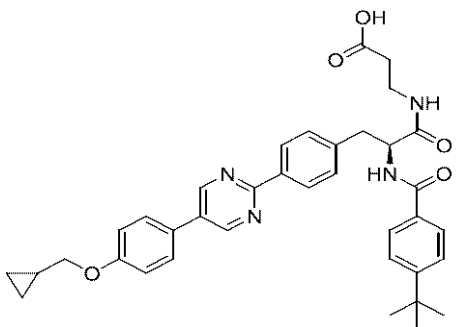
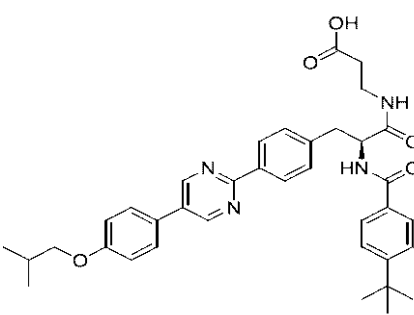
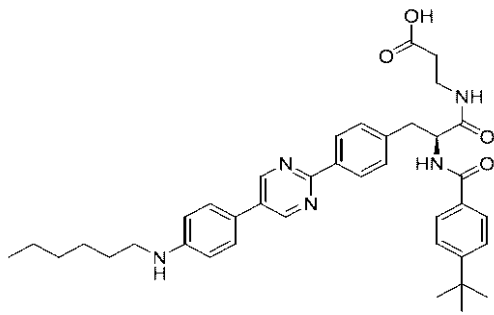
30

40

【表 1 - 1 5 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法	
	679	10.45	14	10
	680	9.91	14	20
	681	10.24	14	30
	682	8.258	14	40

【表 1 - 1 6 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	683	12.00	14
	684	11.47	14
	685	9.34	14
	686	9.88	14

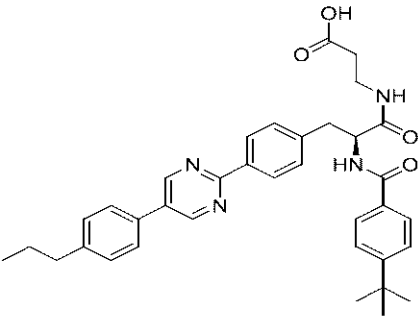
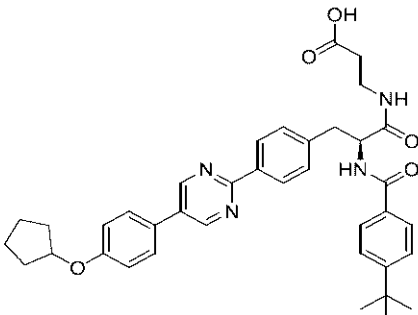
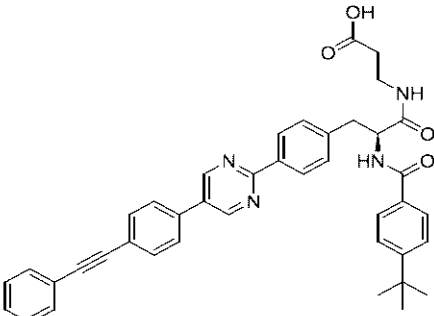
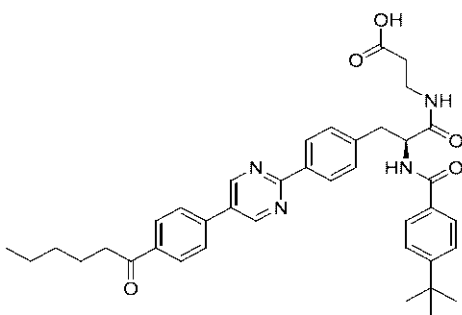
10

20

30

40

【表 1 - 1 6 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	687	9.29	14
	688	9.37	14
	689	9.25	14
	690	8.90	14

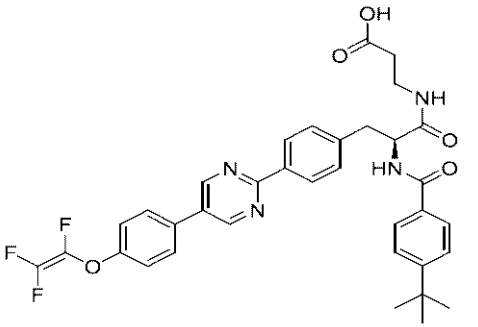
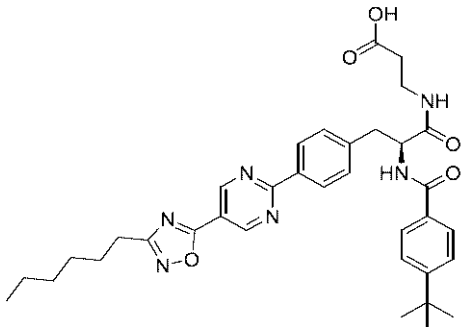
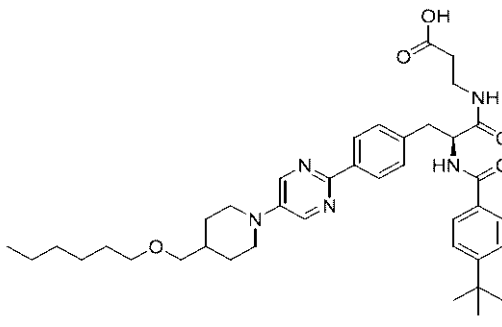
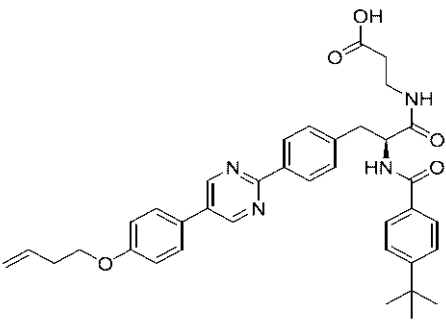
10

20

30

40

【表 1 - 1 6 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	691	8.03	14
	692	9.09	14
	693	9.26	14
	694	8.22	14

10

20

30

40

【表 1 - 1 6 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	695	7.82	14
	696	8.82	14
	697	10.53	14
	698	10.49	14

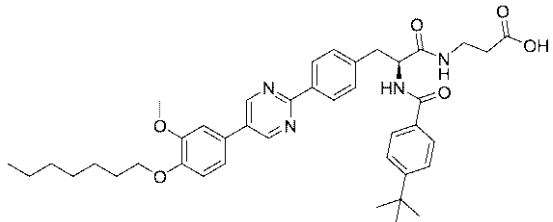
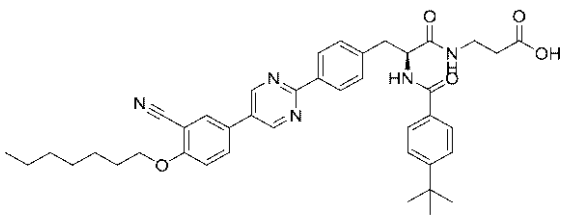
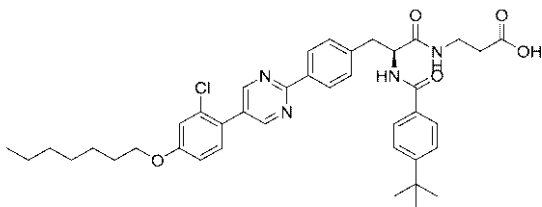
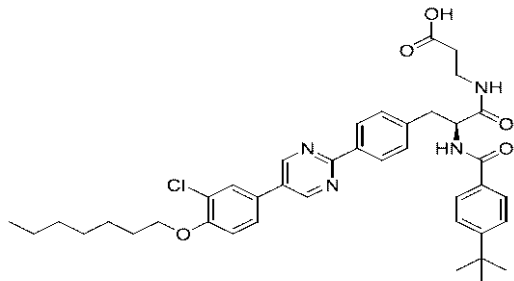
10

20

30

40

【表 1 - 1 6 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	699	9.30	14
	700	9.14	14
	701	10.30	14
	702	10.21	14

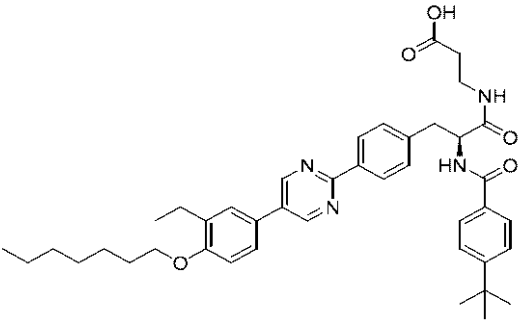
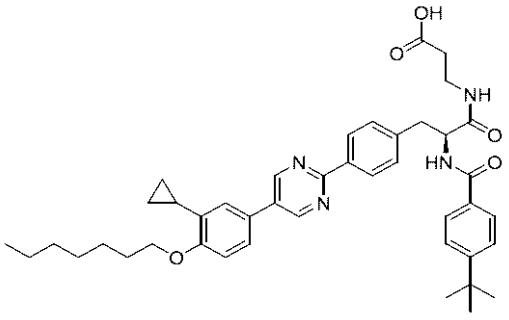
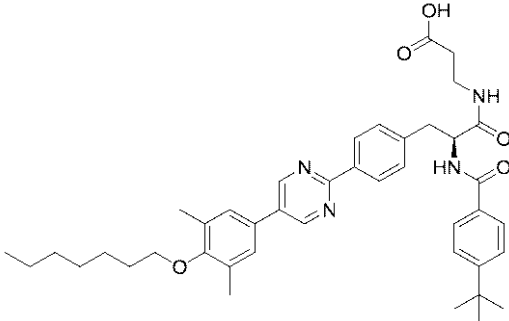
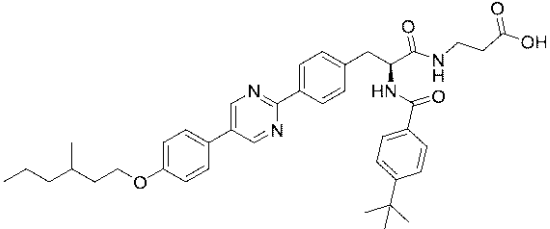
10

20

30

40

【表 1 - 1 6 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	703	10.04	14
	704	13.49	14
	705	10.85	14
	706	10.85	2

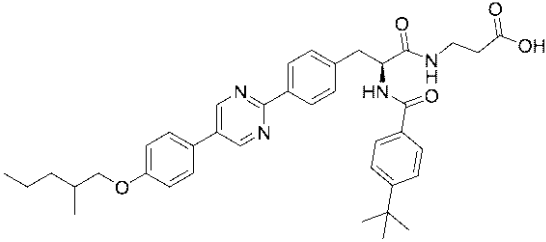
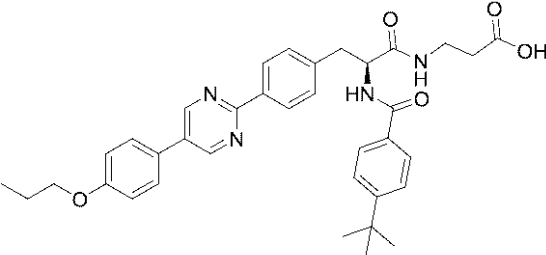
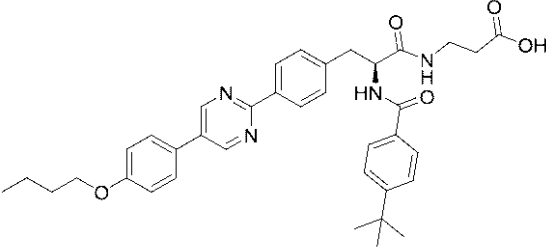
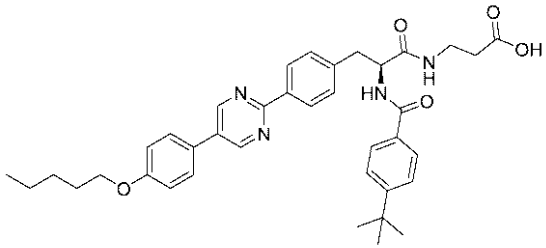
10

20

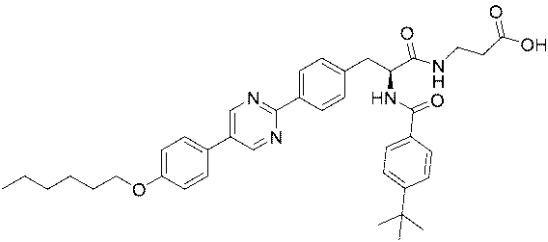
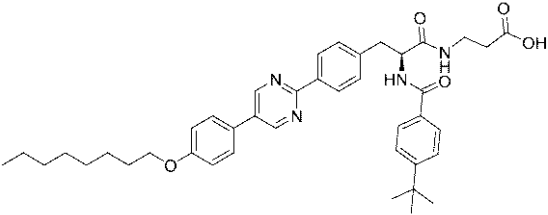
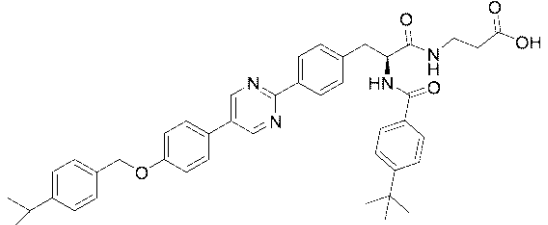
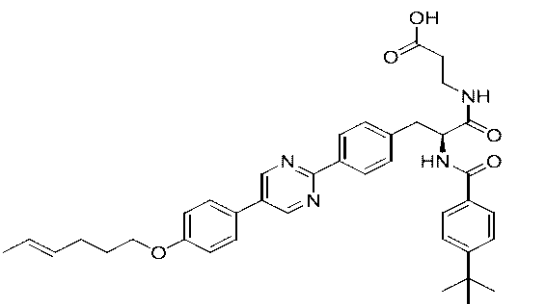
30

40

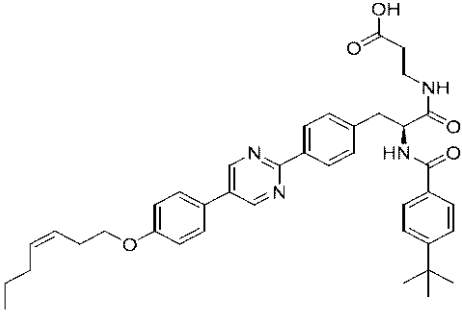
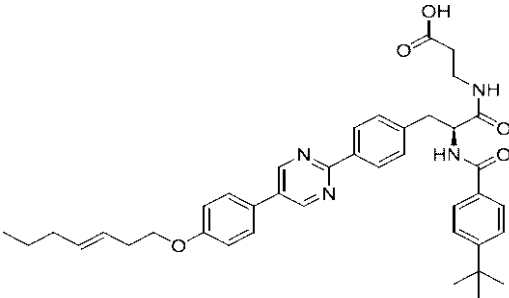
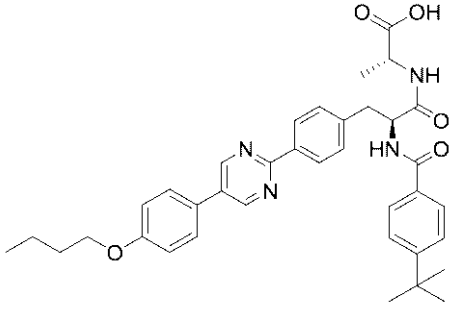
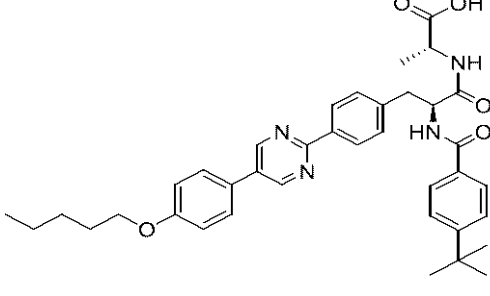
【表 1 - 1 6 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法	
	707	10.60	2	10
	708	8.40	2	20
	709	8.91	2	30
	710	9.442	2	40

【表 1 - 1 6 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法	
	711	9.937	2	10
	712	10.943	2	20
	713	10.11	14	30
	714	9.15	14	40

【表 1 - 1 6 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	715	10.02	14
	716	10.09	14
	717	8.80	14
	718	9.35	14

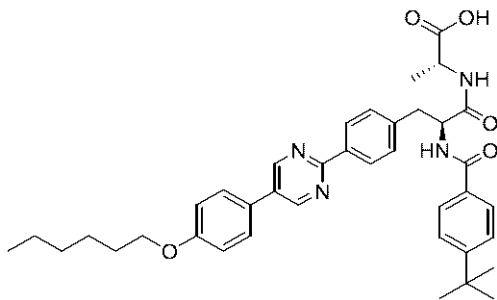
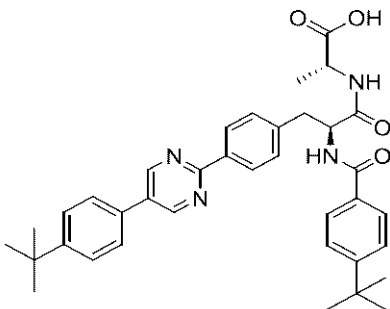
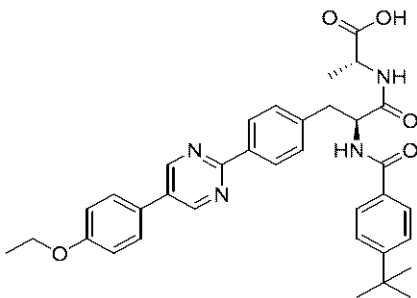
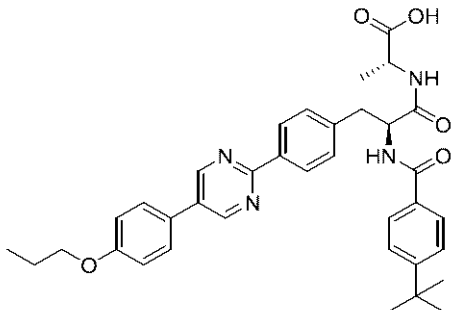
10

20

30

40

【表 1 - 1 6 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	719	9.83	14
	720	8.85	14
	721	7.33	12
	722	7.88	14

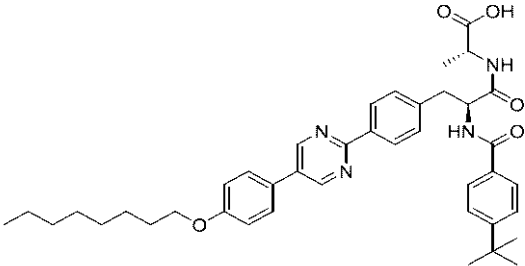
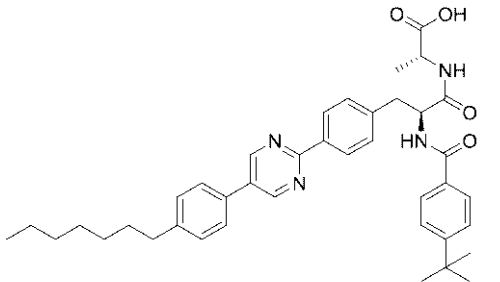
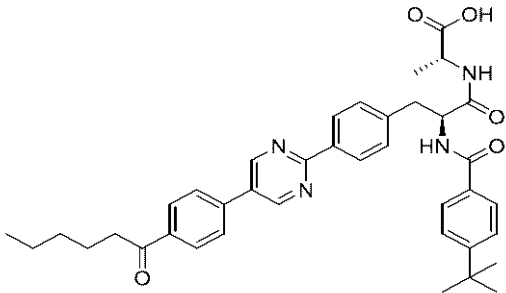
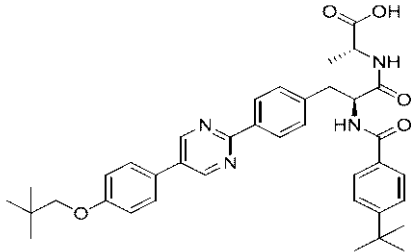
10

20

30

40

【表 1 - 1 7 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	723	10.36	14
	724	10.28	14
	725	8.32	14
	726	8.84	14

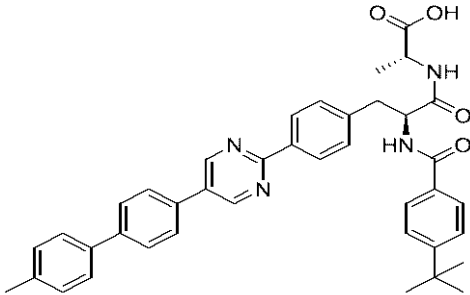
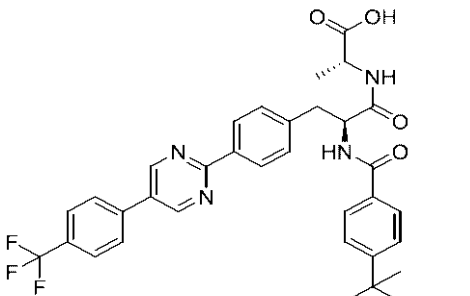
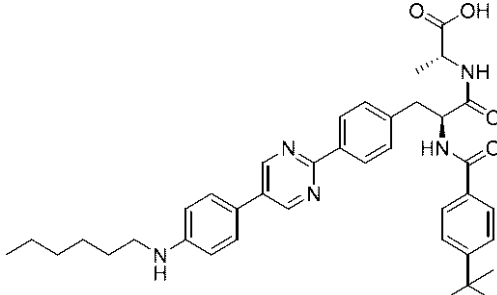
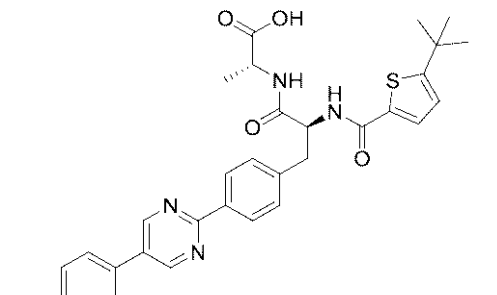
10

20

30

40

【表 1 - 1 7 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	727	8.63	14
	728	7.72	14
	729	8.79	14
	730	6.91	14

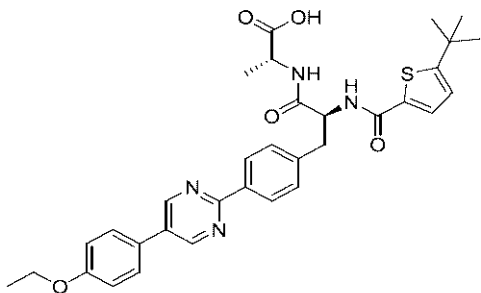
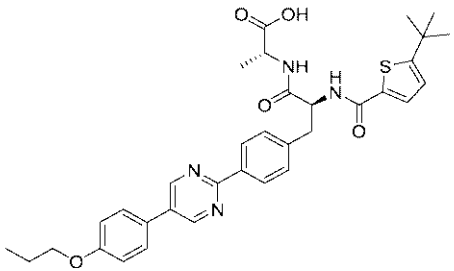
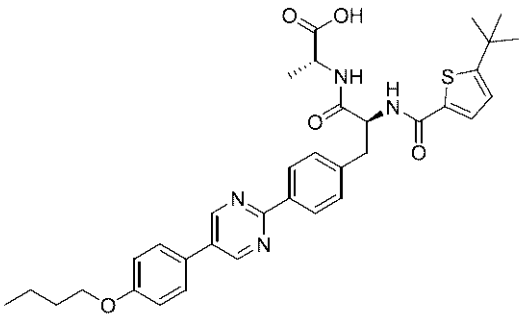
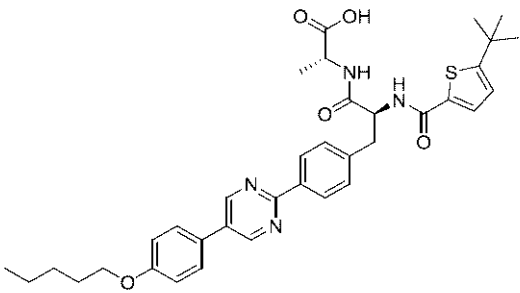
10

20

30

40

【表 1 - 1 7 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	731	7.30	14
	732	7.83	14
	733	8.31	14
	734	8.83	14

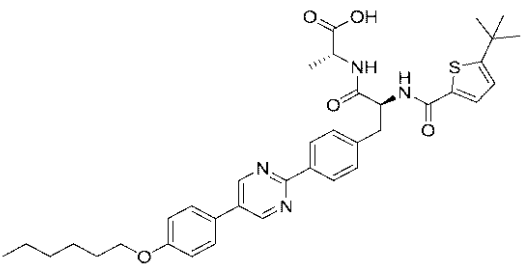
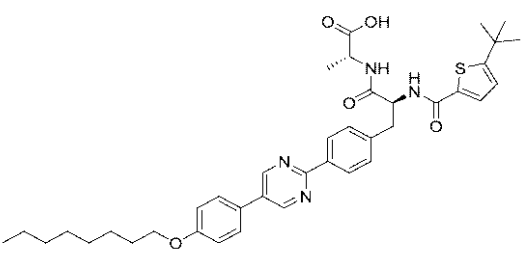
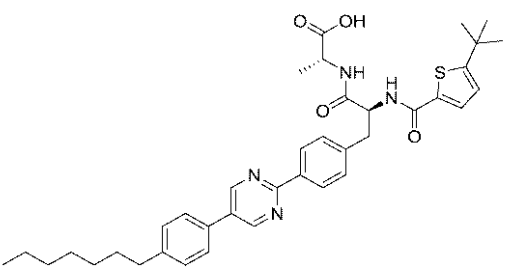
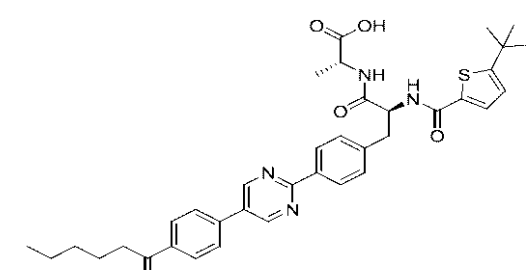
10

20

30

40

【表 1 - 1 7 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	735	9.33	14
	736	10.33	14
	737	10.23	14
	738	8.32	14

10

20

30

40

【表 1 - 1 7 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	739	8.83	14
	740	8.35	14
	741	8.41	14
	742	7.67	14

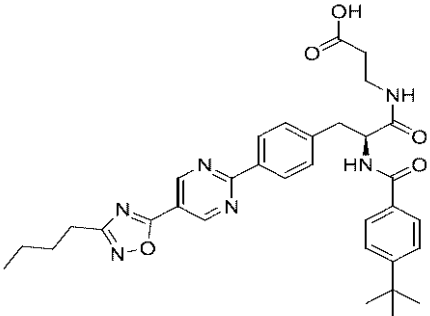
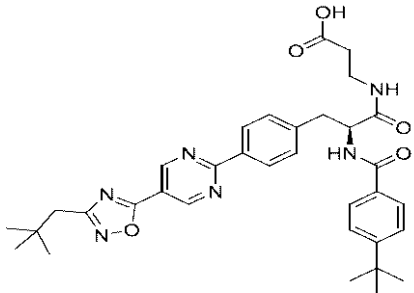
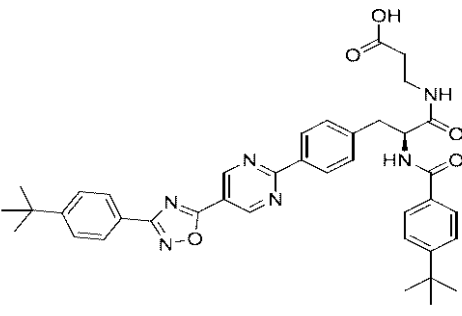
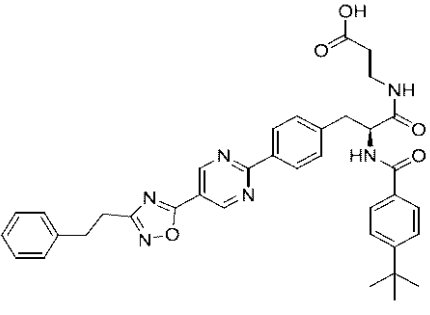
10

20

30

40

【表 1 - 1 7 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	743	7.93	14
	744	7.99	14
	745	9.45	14
	746	7.88	14

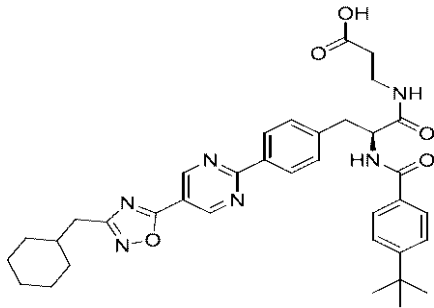
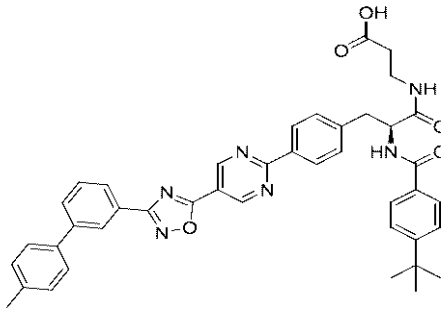
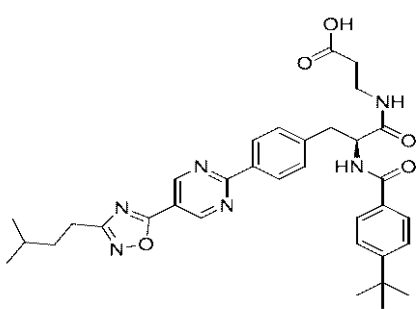
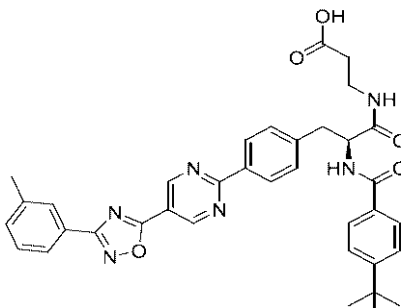
10

20

30

40

【表 1 - 1 7 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	747	8.71	14
	748	9.64	14
	749	8.10	14
	750	8.47	14

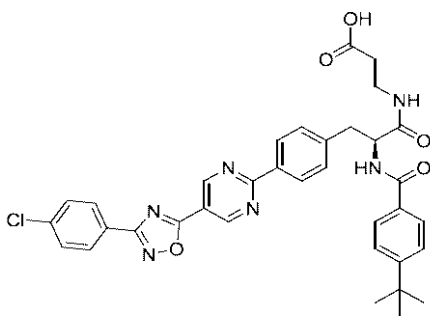
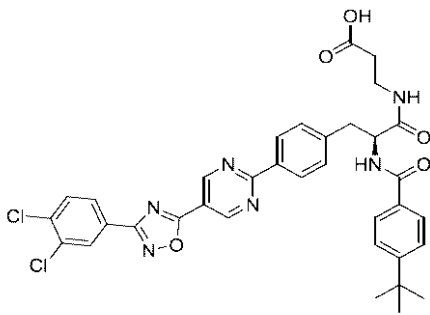
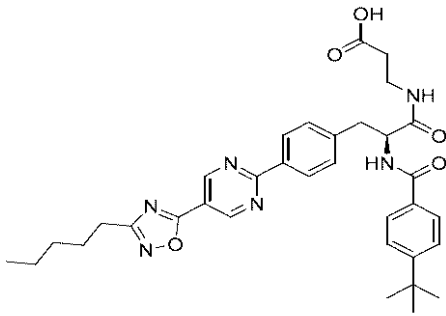
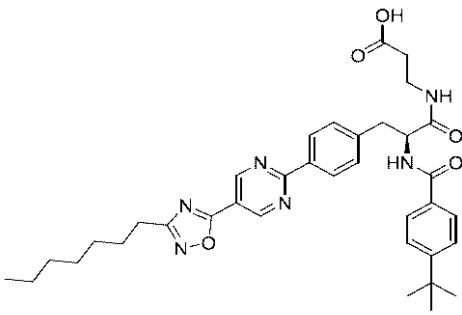
10

20

30

40

【表 1 - 1 7 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	751	8.71	14
	752	9.33	14
	753	8.33	14
	754	9.34	14

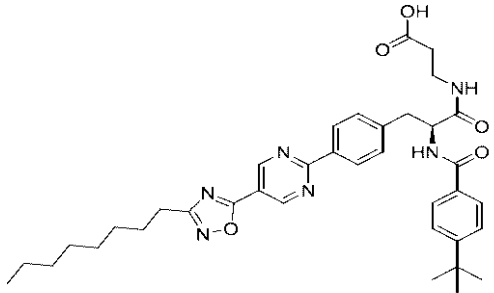
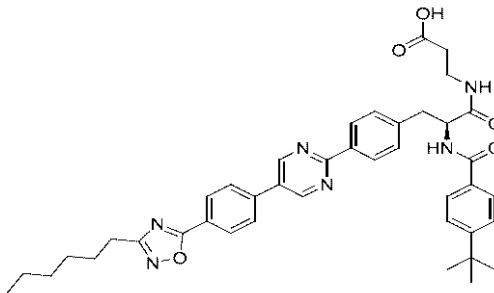
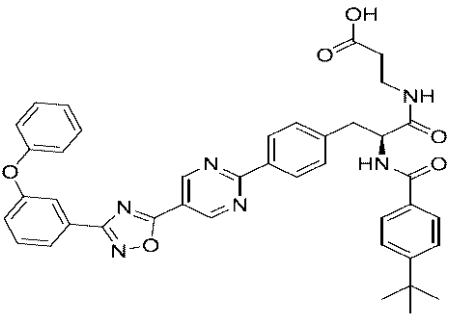
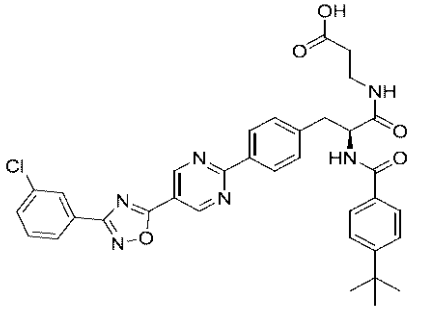
10

20

30

40

【表 1 - 1 7 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	755	9.81	14
	756	9.40	14
	757	9.78	14
	758	9.24	14

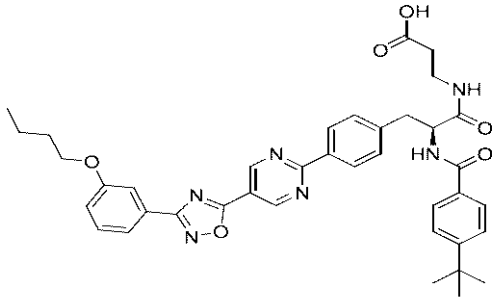
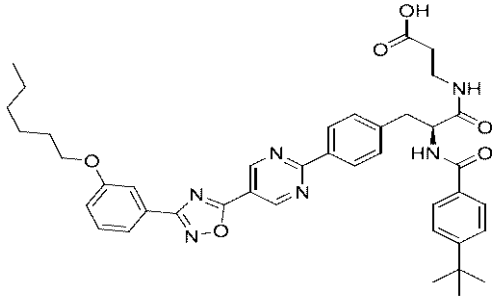
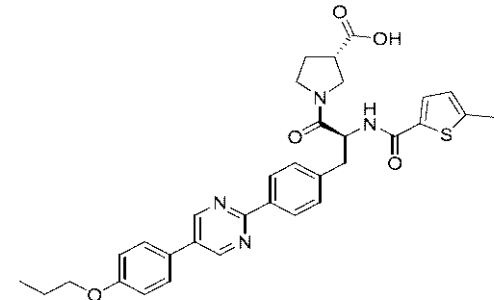
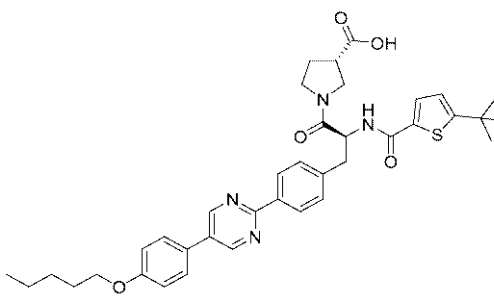
10

20

30

40

【表 1 - 1 7 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	759	10.11	14
	760	10.10	14
	761	8.18	14
	762	9.33	14

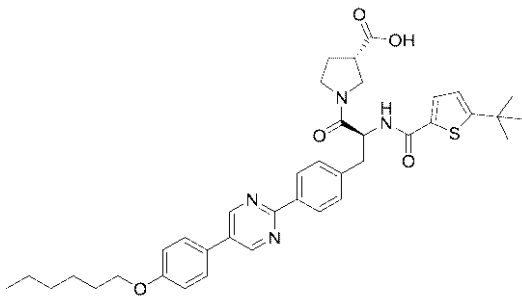
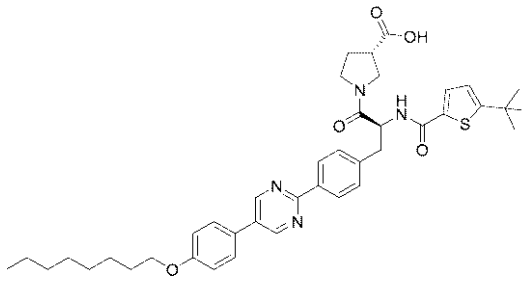
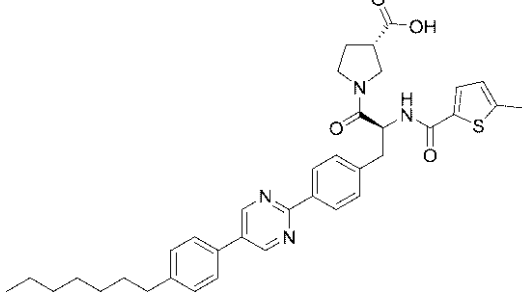
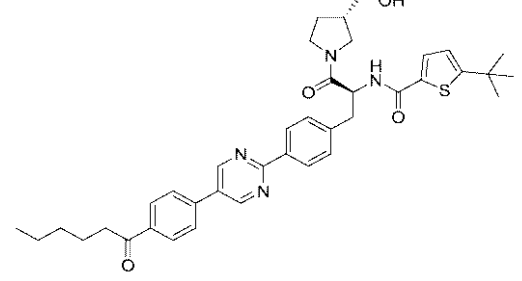
10

20

30

40

【表 1-180】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	763	9.73	14
	764	10.78	14
	765	10.71	14
	766	8.78	14

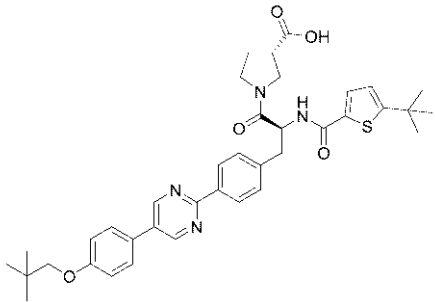
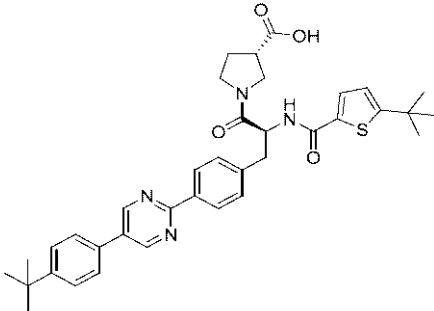
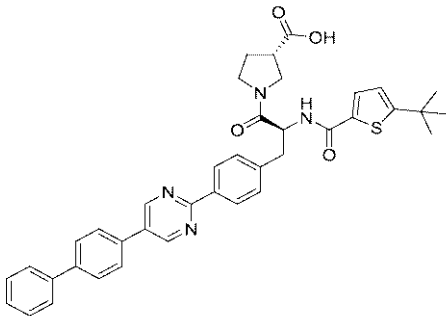
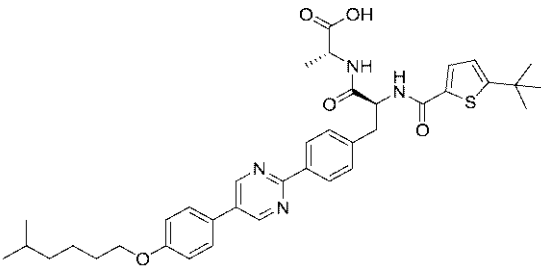
10

20

30

40

【表 1 - 1 8 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	767	9.24	14
	768	8.83	14
	769	8.67	14
	770	9.773	14

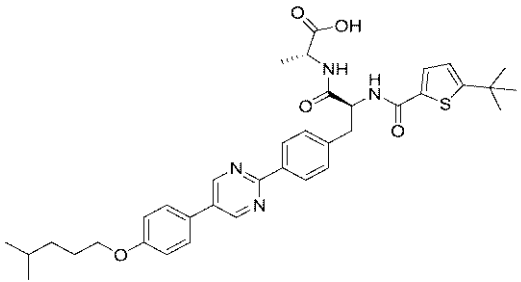
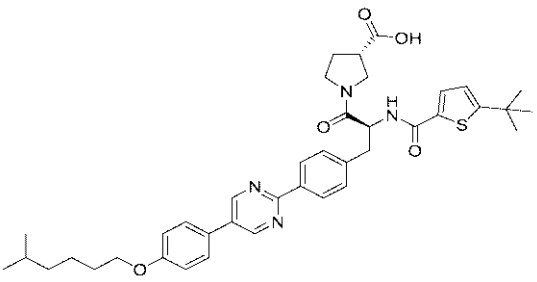
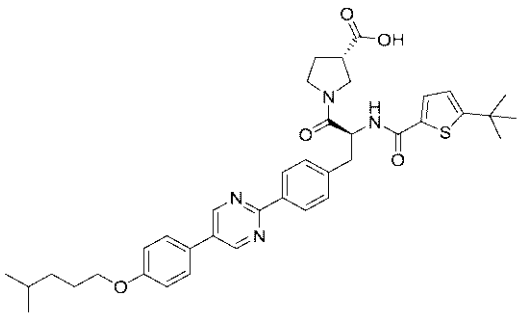
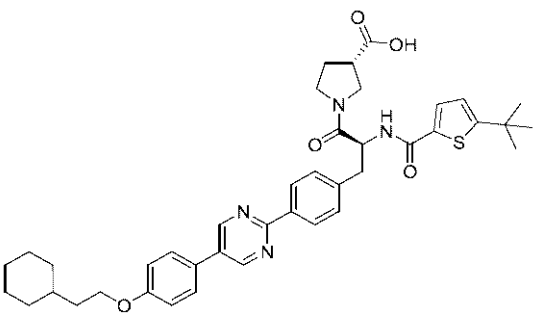
10

20

30

40

【表 1 - 1 8 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	771	9.32	14
	772	10.26	14
	773	9.72	14
	774	10.19	10

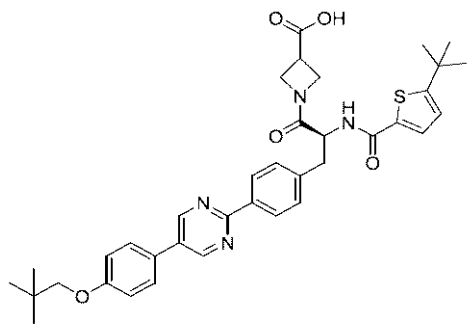
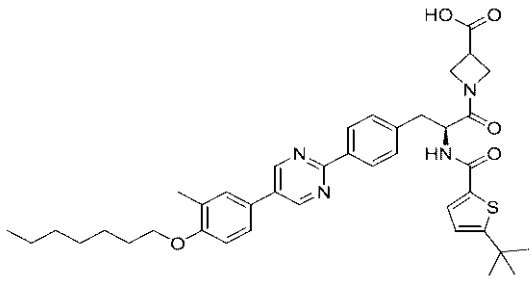
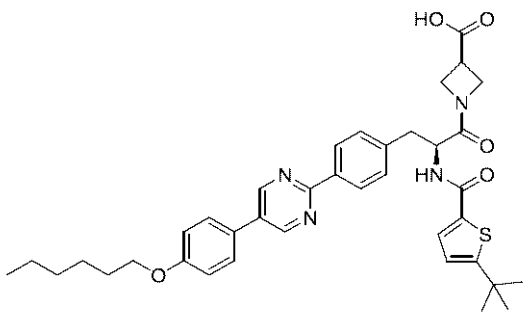
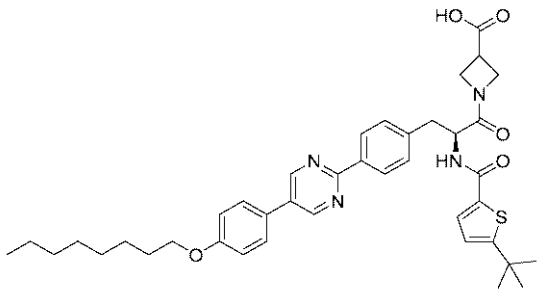
10

20

30

40

【表 1 - 1 8 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	775	8.883	14
	776	10.03	14
	777	9.19	14
	778	10.31	14

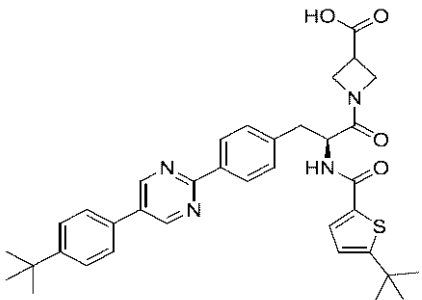
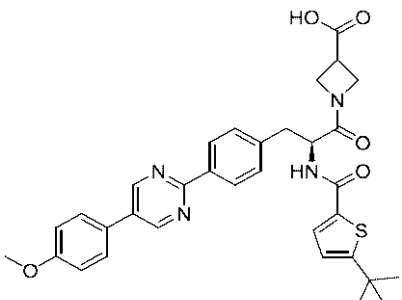
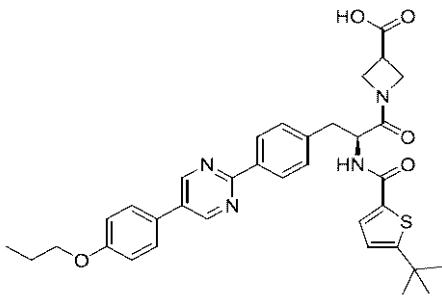
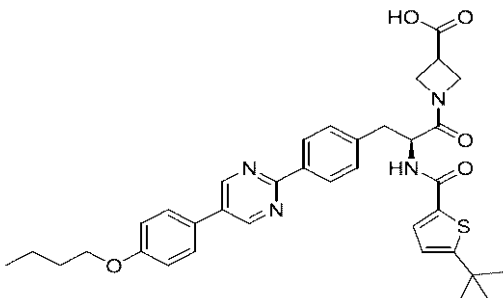
10

20

30

40

【表 1 - 1 8 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	783	8.39	14
	784	6.75	14
	785	7.65	14
	786	8.14	14

10

20

30

40

【表 1 - 1 8 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	787	8.43	14
	788	7.43	14
	789	8.19	14
	790	10.67	10

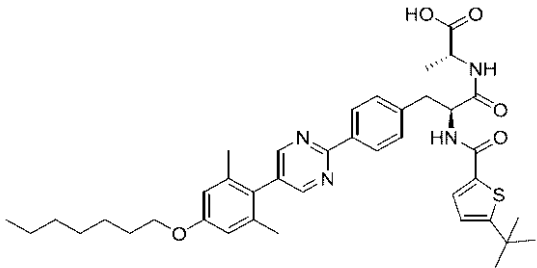
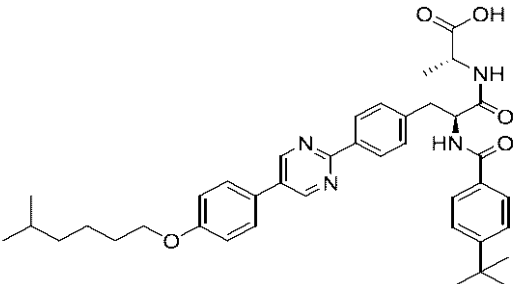
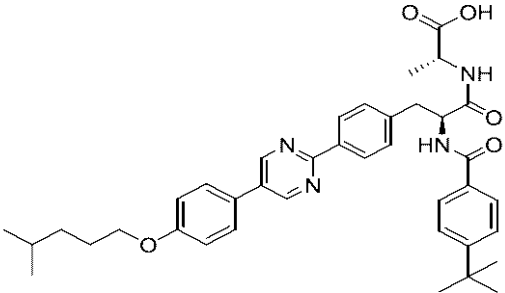
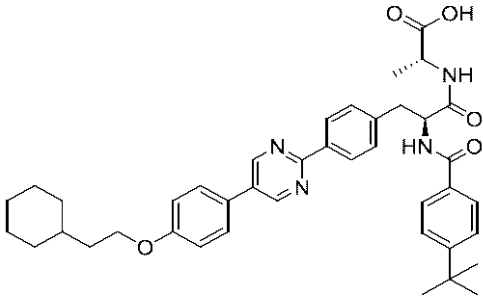
10

20

30

40

【表 1-187】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	791	10.89	10
	792	10.02	14
	793	9.72	14
	794	10.30	14

10

20

30

40

10

20

30

40

【表 1-189】

[illegible]

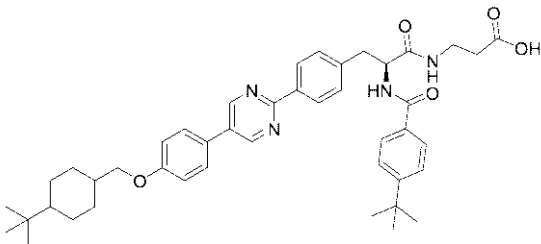
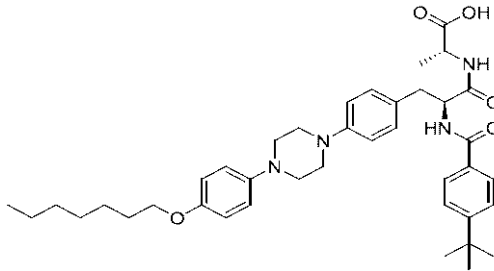
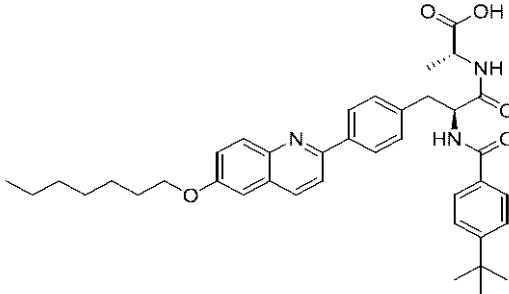
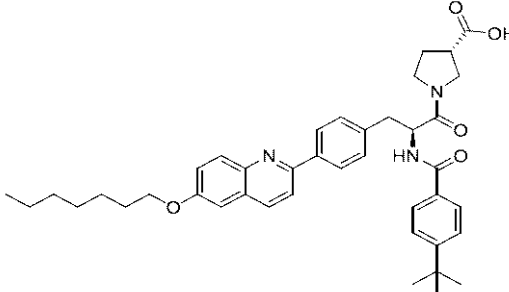
10

20

30

40

【表 1 - 1 9 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	803	10.70	2
	804	9.66	14
	806	9.74	14
	807	9.91	14

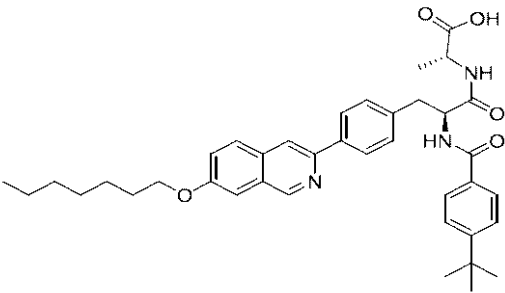
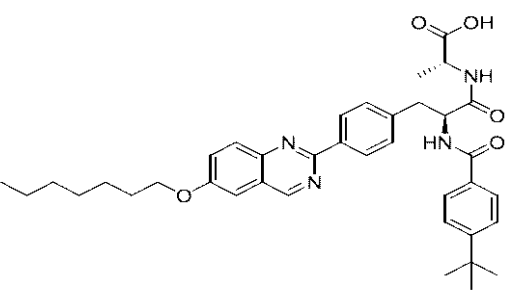
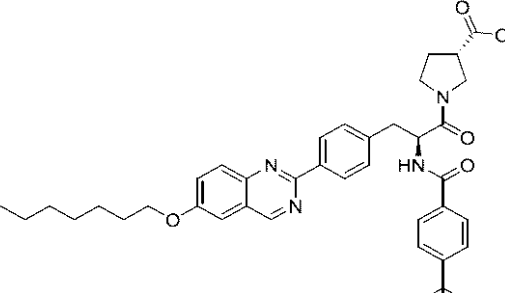
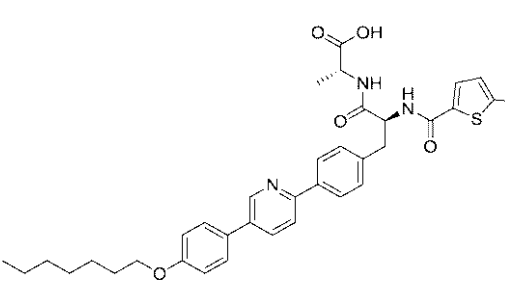
10

20

30

40

【表 1 - 1 9 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	808	9.71	14
	809	9.49	14
	810	9.78	14
	811	10.03	10

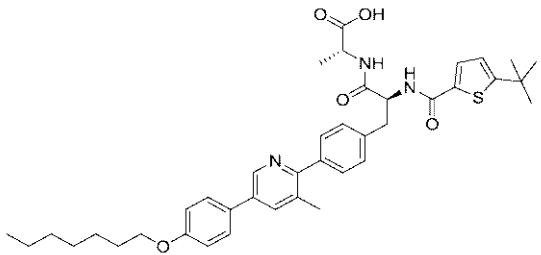
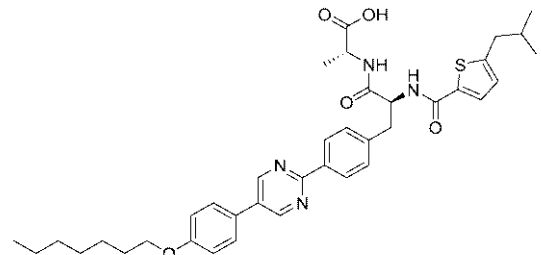
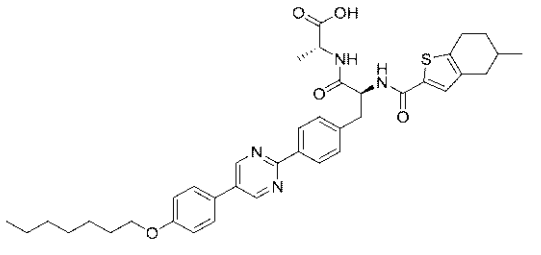
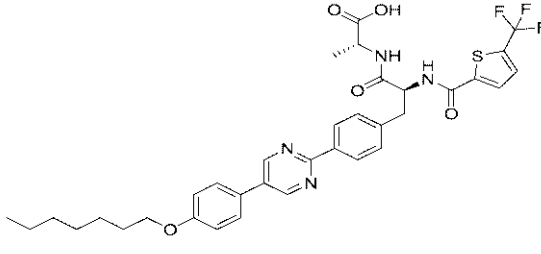
10

20

30

40

【表 1 - 1 9 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	812	9.00	10
	813	10.13	14
	814	10.18	14
	815	9.72	14

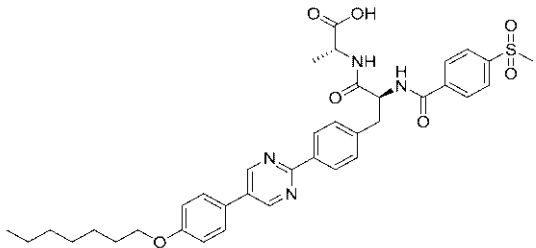
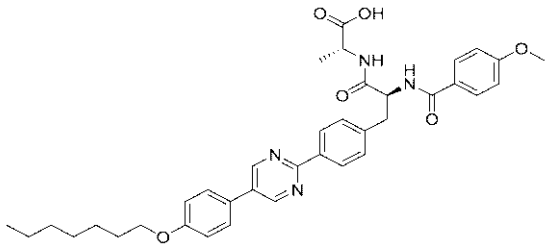
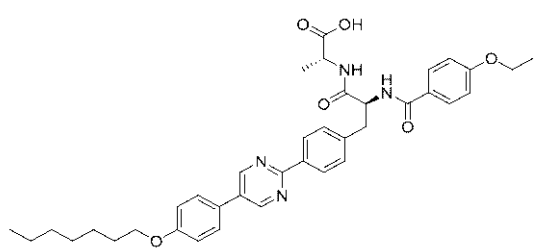
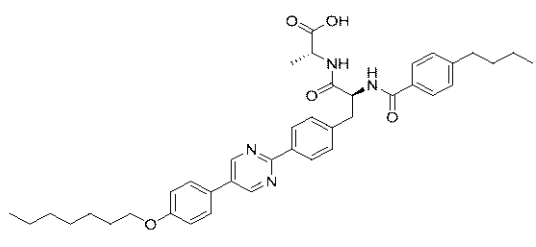
10

20

30

40

【表 1 - 1 9 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	816	8.59	14
	817	8.97	14
	818	9.30	14
	819	10.35	14

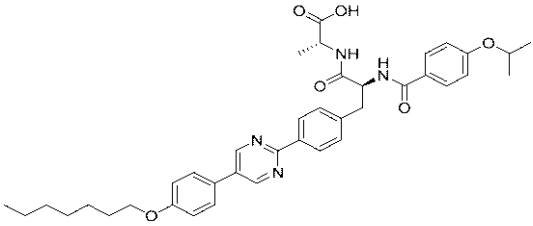
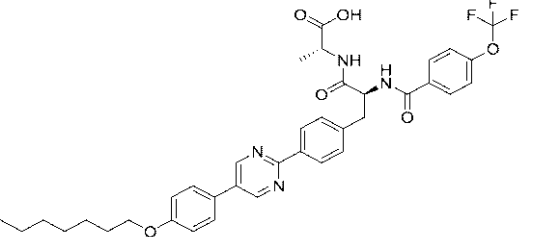
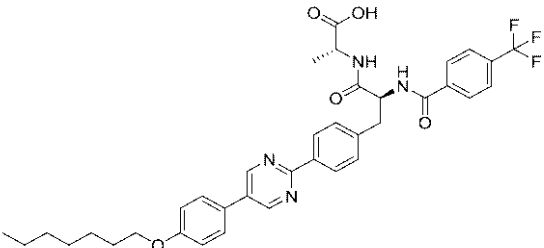
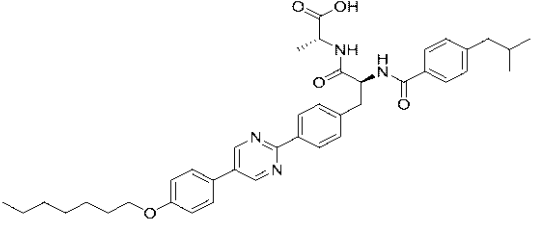
10

20

30

40

【表 1 - 1 9 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	820	9.56	14
	821	9.78	14
	822	9.70	14
	823	10.30	14

10

20

30

40

【表 1-195】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	824	10.14	14
	825	10.23	14
	826	8.21	14
	827	9.72	14

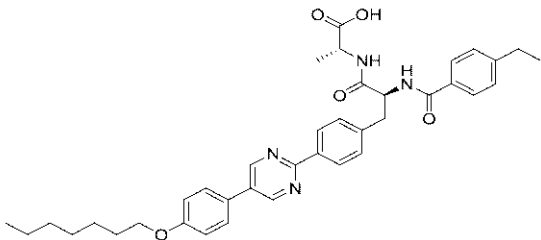
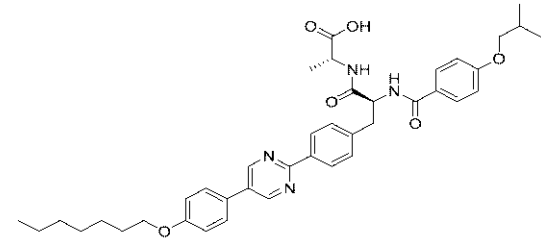
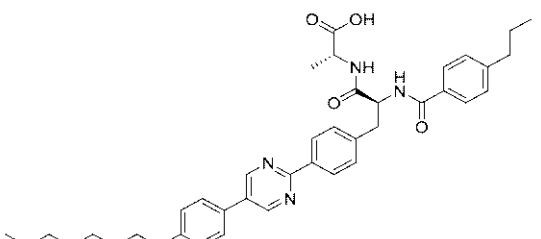
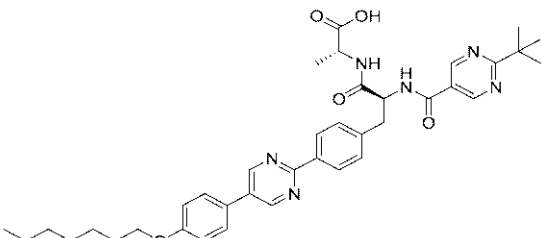
10

20

30

40

【表 1 - 1 9 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	828	10.35	14
	829	9.84	14
	830	9.66	14
	832	9.20	14

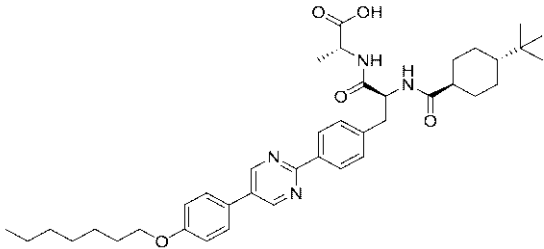
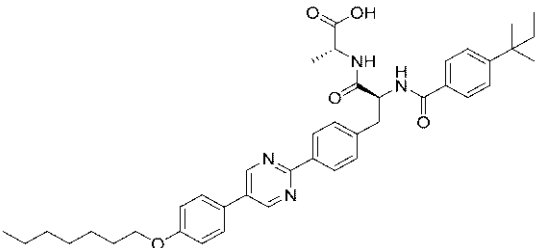
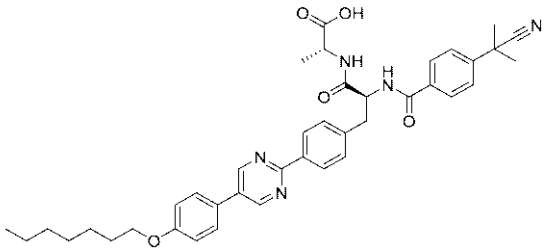
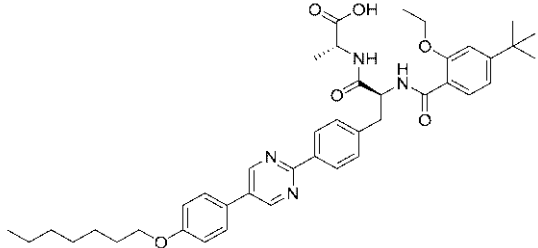
10

20

30

40

【表 1 - 1 9 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	833	10.33	14
	834	10.19	14
	835	9.04	14
	836	10.15	14

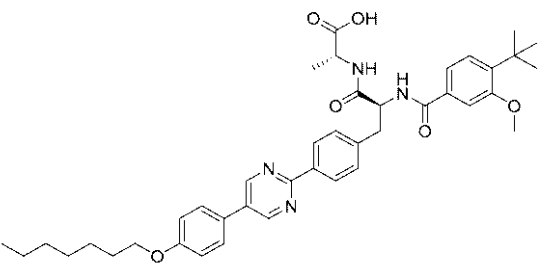
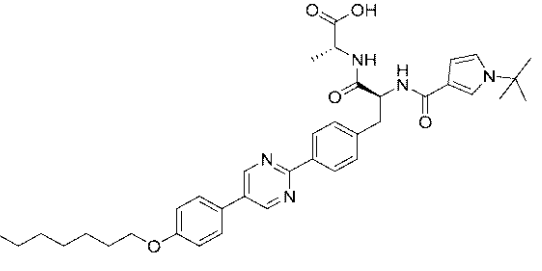
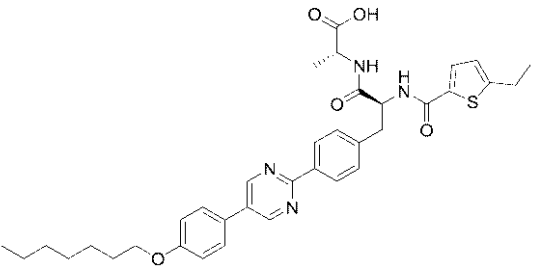
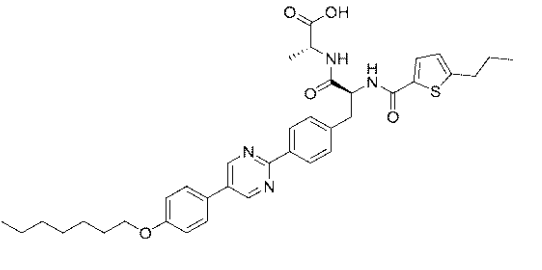
10

20

30

40

【表 1 - 1 9 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	837	10.02	14
	838	8.69	14
	839	8.91	14
	840	9.35	14

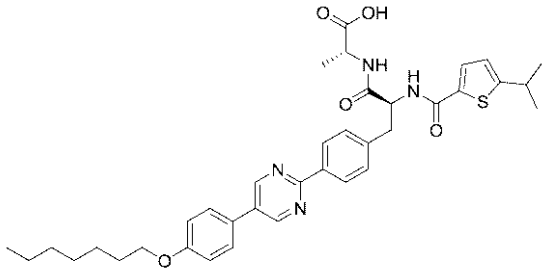
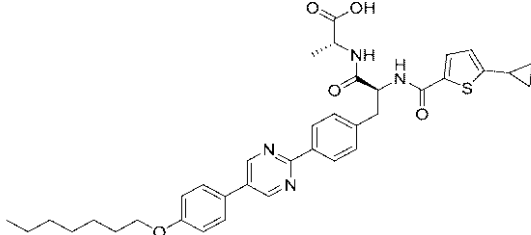
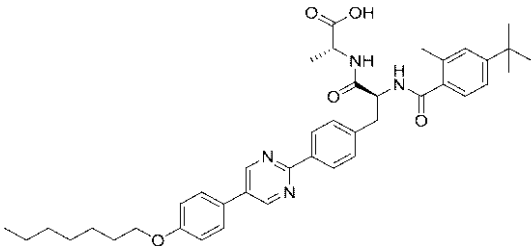
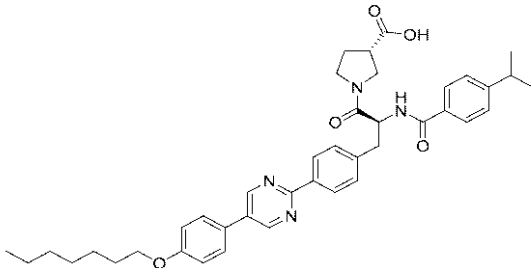
10

20

30

40

【表 1-199】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	841	9.31	14
	842	9.01	14
	843	9.79	14
	844	10.21	14

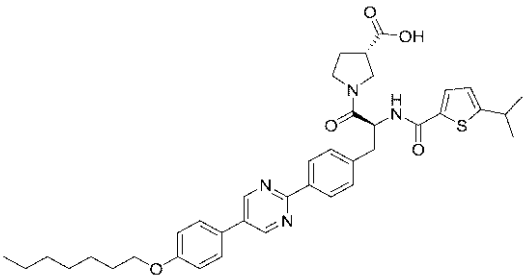
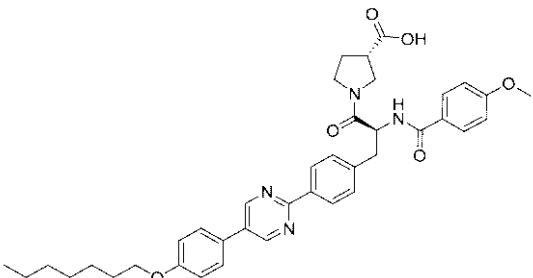
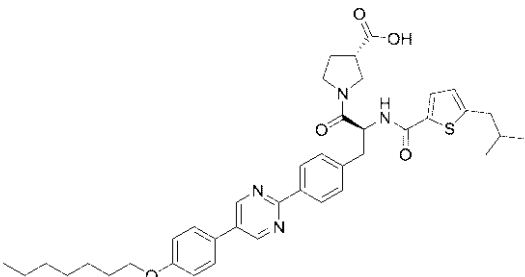
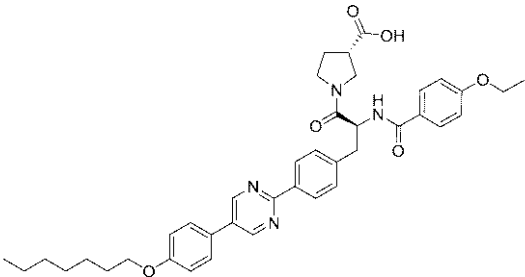
10

20

30

40

【表 1 - 2 0 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	845	10.11	14
	846	9.38	14
	847	10.77	14
	848	9.76	14

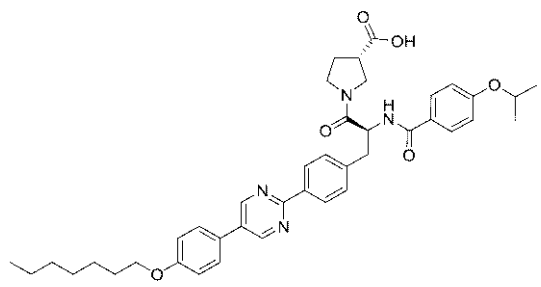
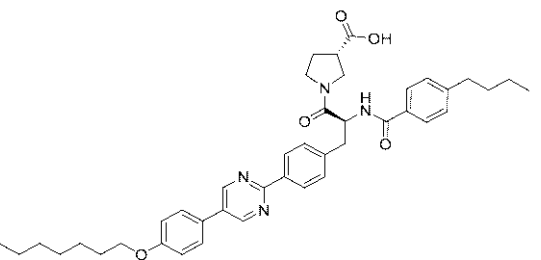
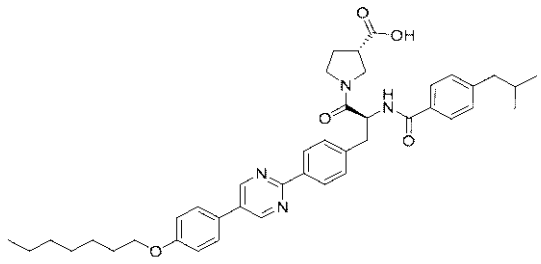
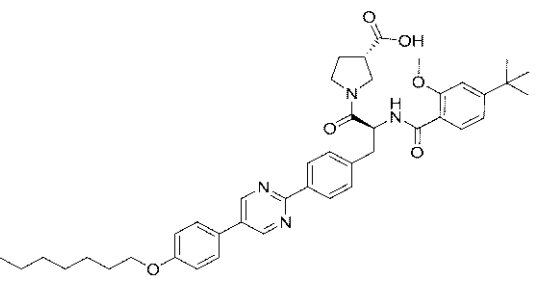
10

20

30

40

【表 1 - 2 0 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	849	10.06	14
	850	10.93	14
	851	10.85	14
	852	10.92	14

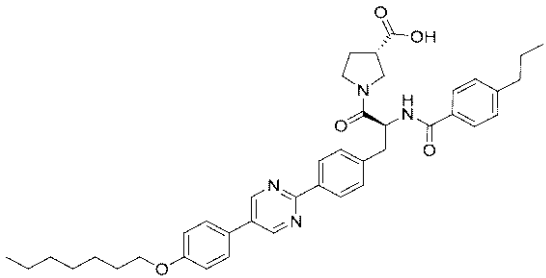
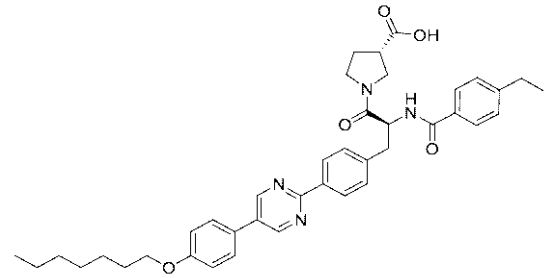
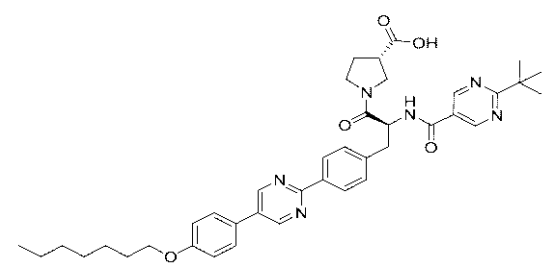
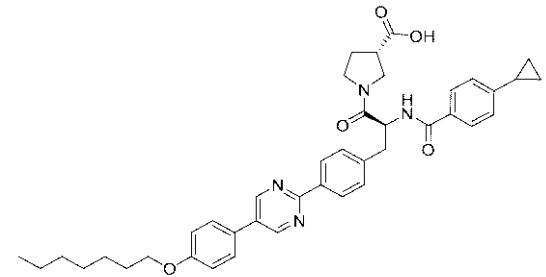
10

20

30

40

【表 1 - 2 0 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	853	10.47	14
	855	9.34	14
	856	9.18	14
	857	9.33	14

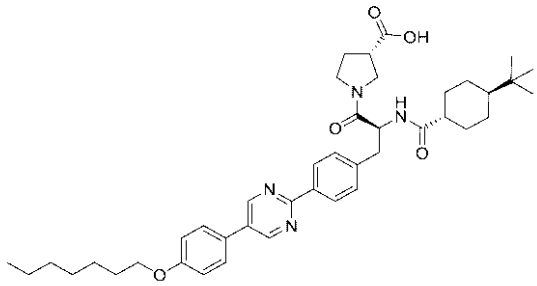
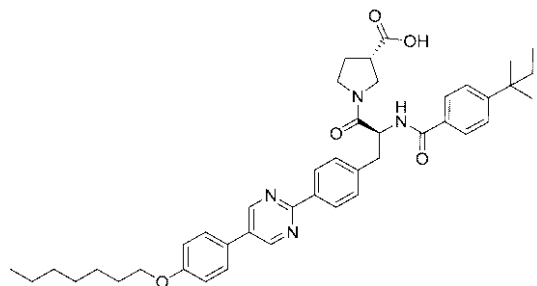
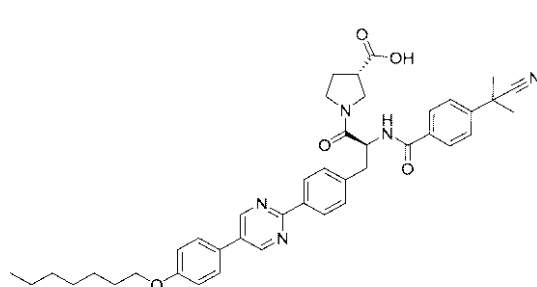
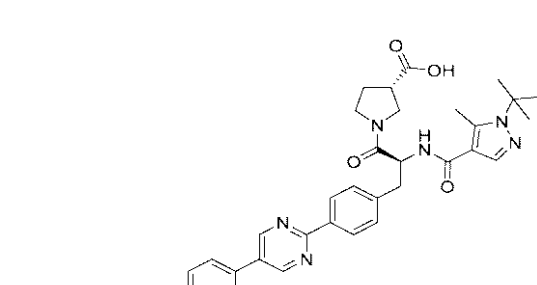
10

20

30

40

【表 1 - 2 0 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	858	10.34	14
	859	10.32	14
	860	9.02	14
	861	8.85	14

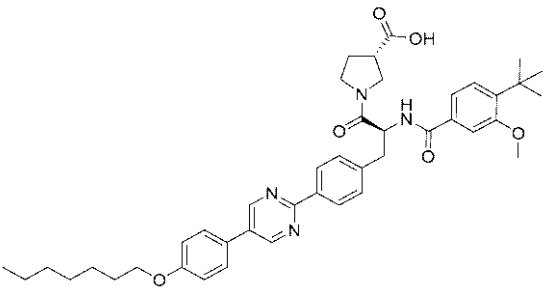
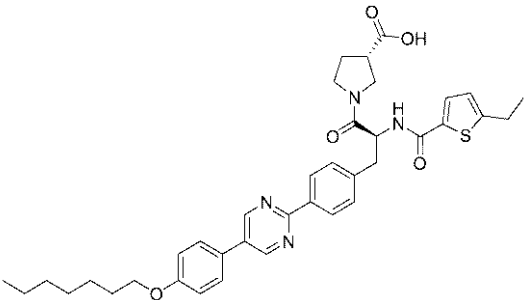
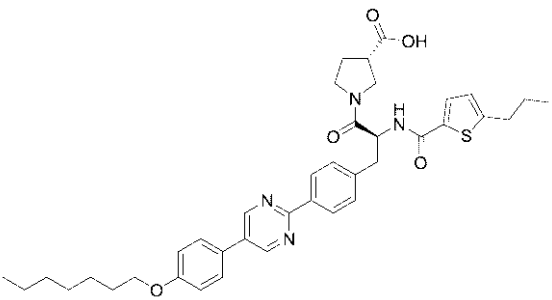
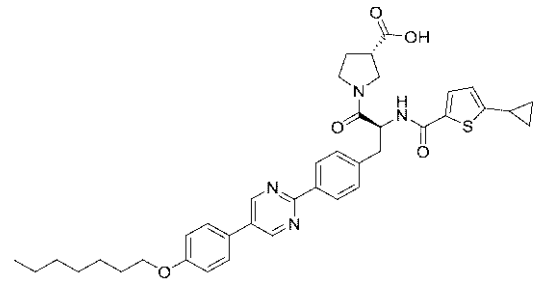
10

20

30

40

【表 1 - 2 0 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	862	10.34	14
	863	9.24	14
	864	9.61	14
	865	9.25	14

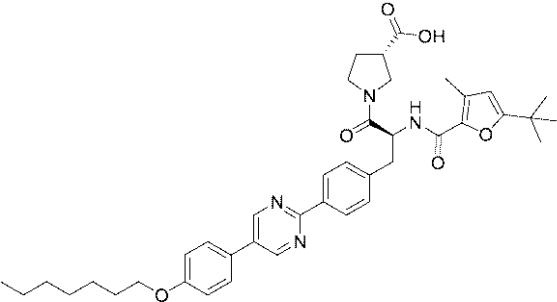
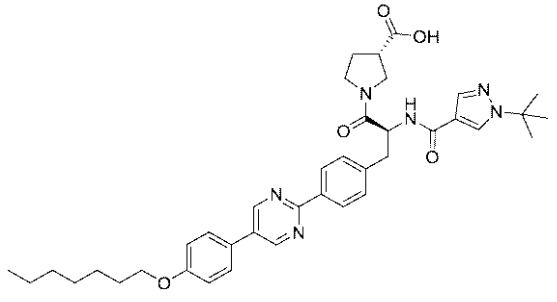
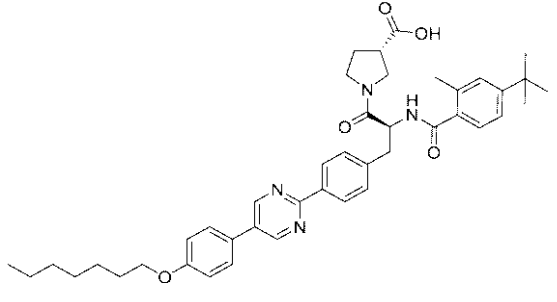
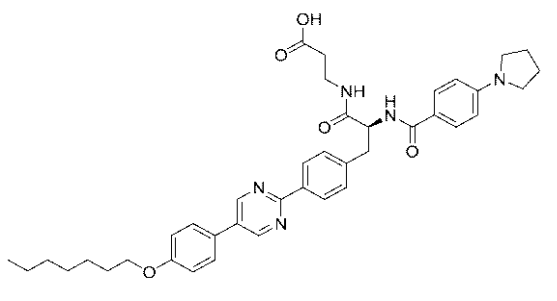
10

20

30

40

【表 1 - 2 0 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	866	10.07	14
	867	8.61	14
	868	10.08	14
	869	10.11	2

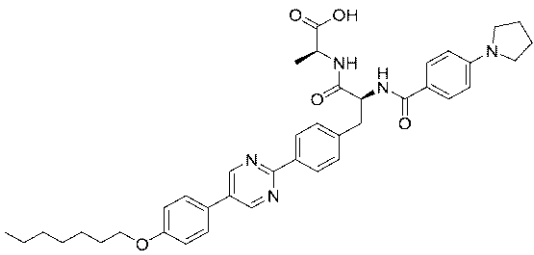
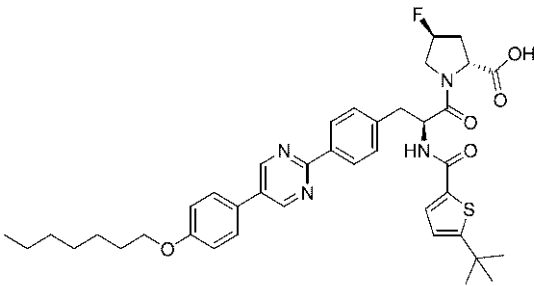
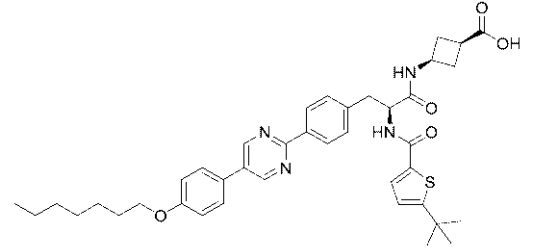
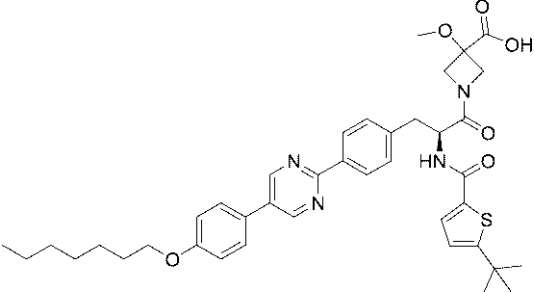
10

20

30

40

【表 1 - 2 0 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	870	9.84	2
	871	9.78	14
	872	10.13	14
	873	9.45	14

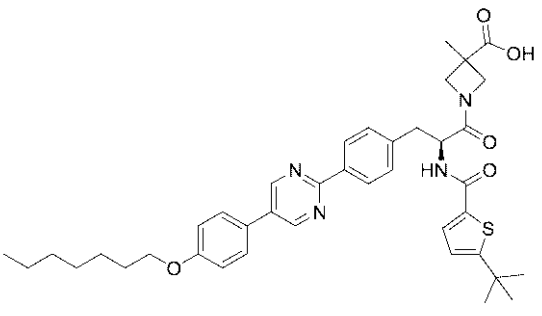
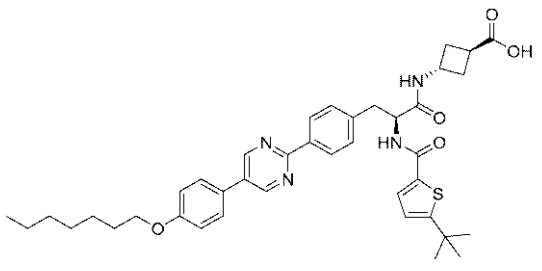
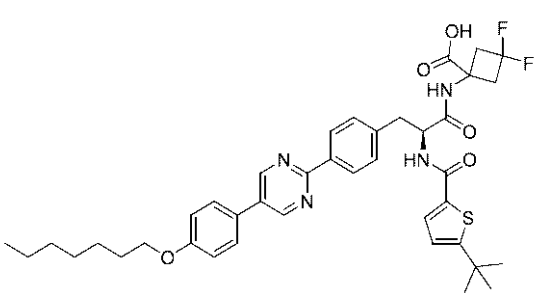
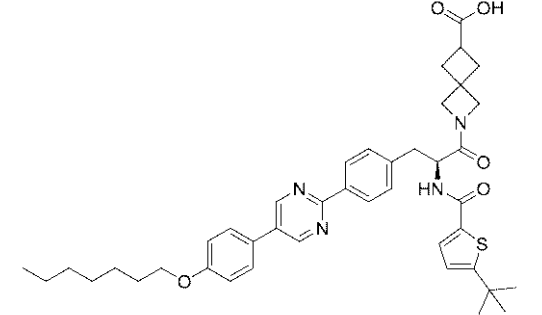
10

20

30

40

【表 1 - 2 0 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	874	9.48	14
	875	10.46	14
	876	10.13	14
	877	10.59	14

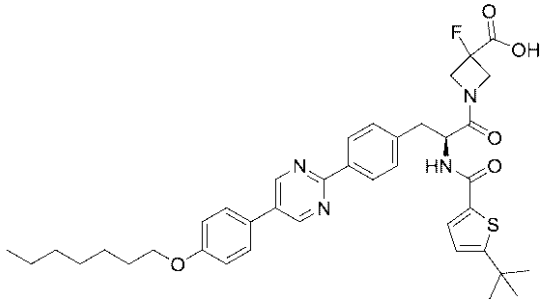
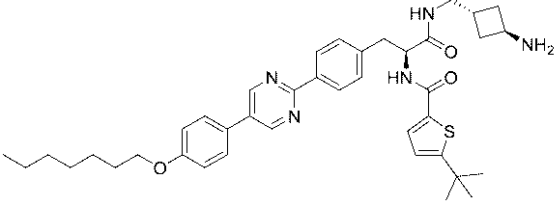
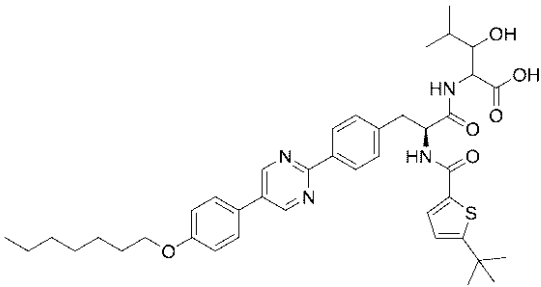
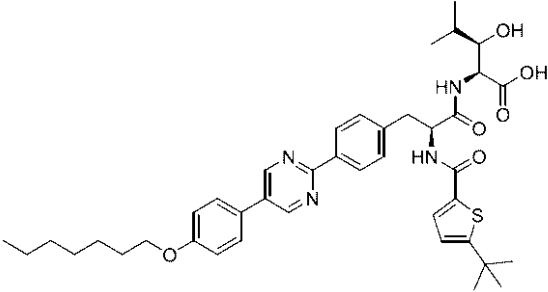
10

20

30

40

【表 1 - 2 0 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	878	9.55	14
	879	12.75	14
	880	10.25	14
	881	10.23	14

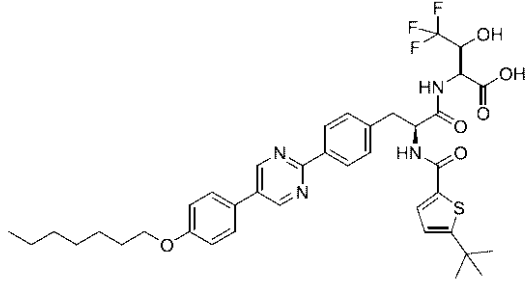
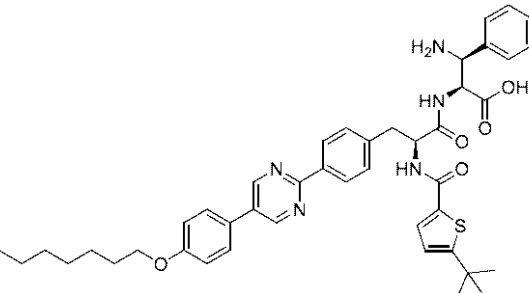
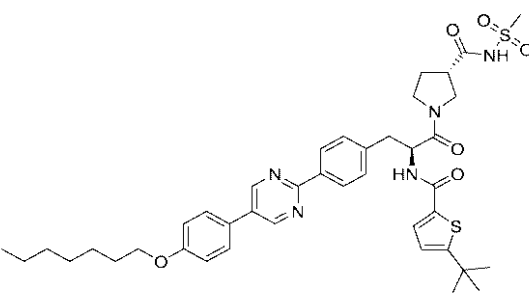
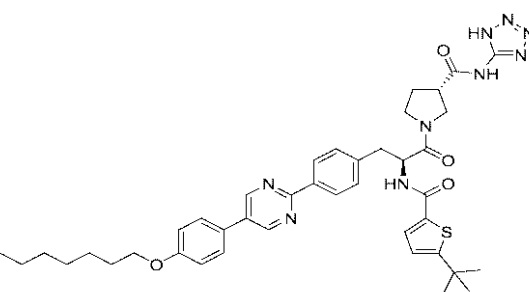
10

20

30

40

【表 1 - 2 0 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	882	10.19	14
	883	10.50	14
	884	10.09	14
	885	9.79	14

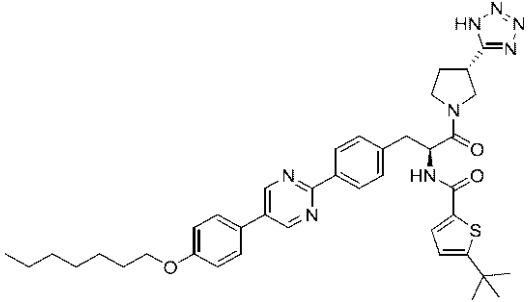
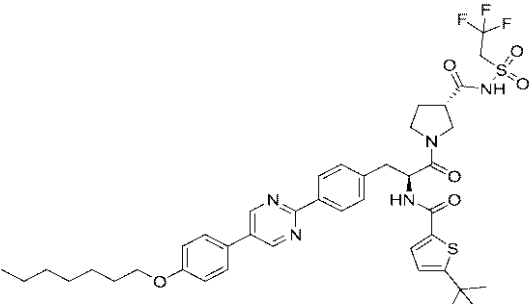
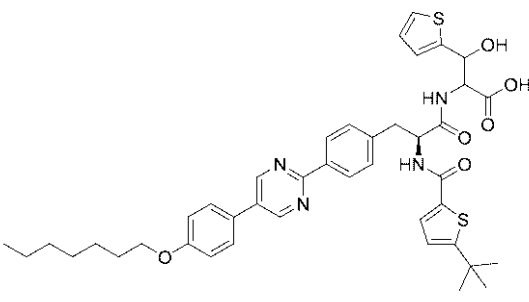
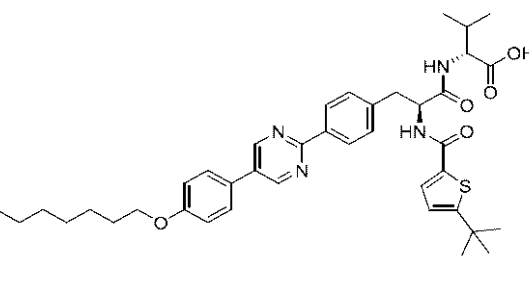
10

20

30

40

【表 1 - 2 1 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	886	9.91	14
	887	10.38	14
	888	10.29	14
	889	10.13	14

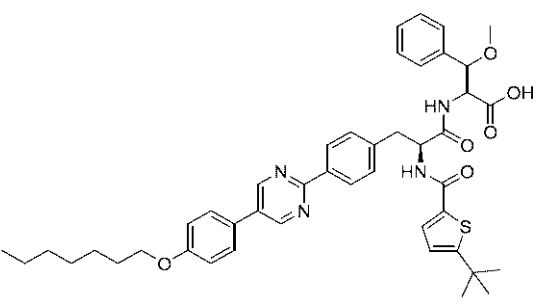
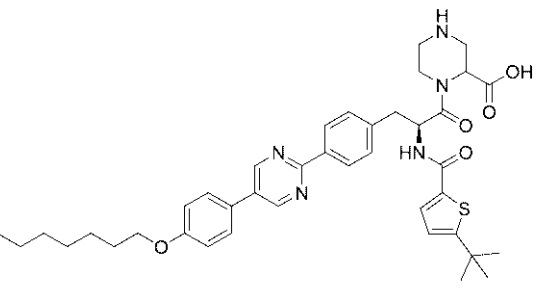
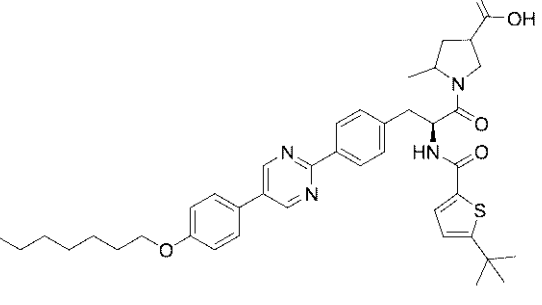
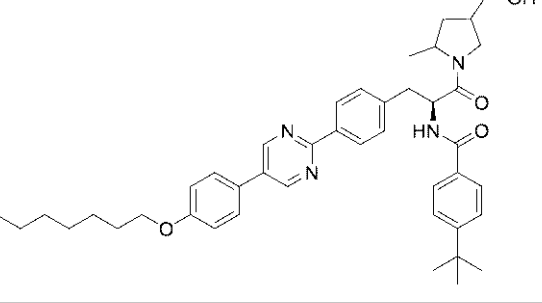
10

20

30

40

【表 1 - 2 1 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	890	10.30	14
	891	10.13	14
	892	10.33	14
	893	10.38	14

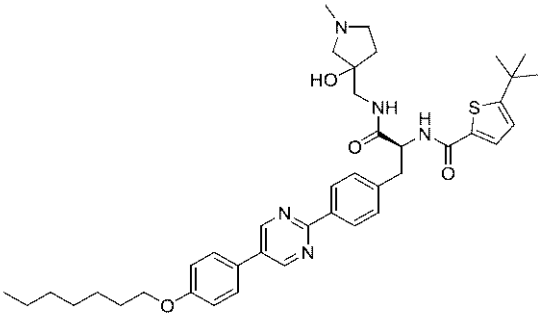
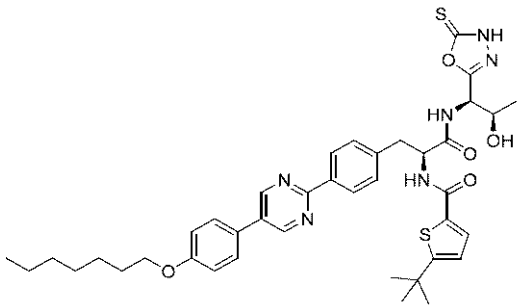
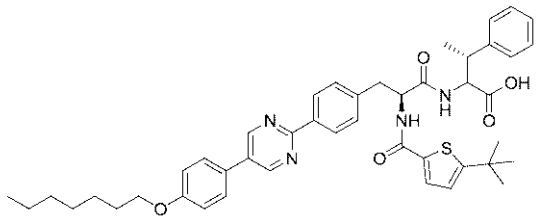
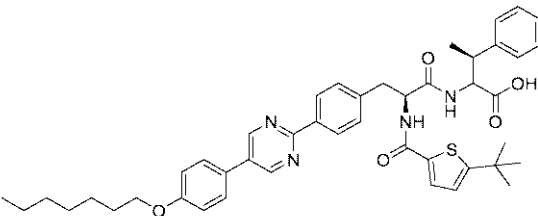
10

20

30

40

【表 1 - 2 1 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	894	10.49	14
	895	10.28	11
	896	11.10	11
	897	11.09	11

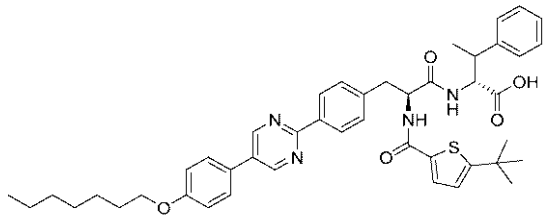
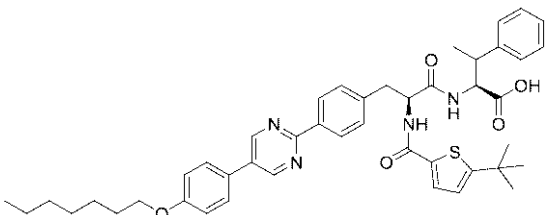
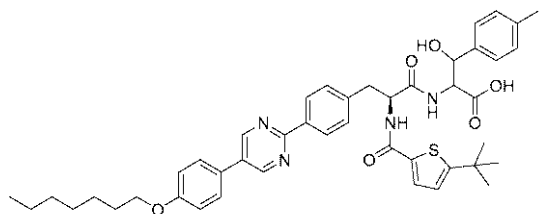
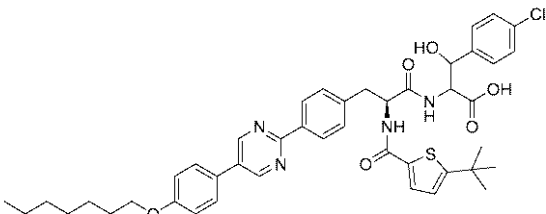
10

20

30

40

【表 1 - 2 1 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	898	11.19	11
	899	11.16	11
	900	10.75	11
	901	10.90	11

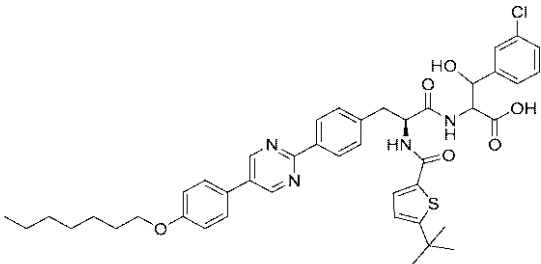
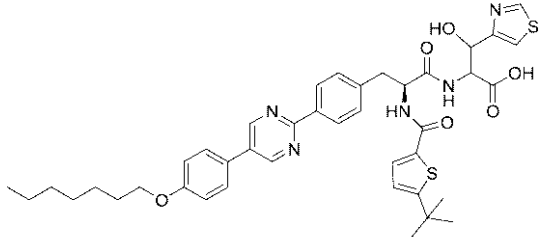
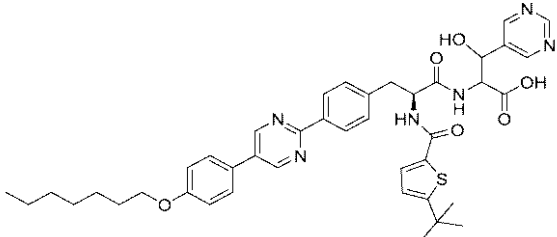
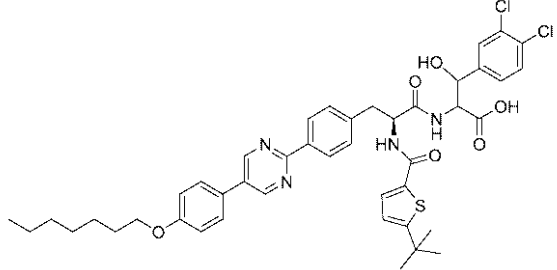
10

20

30

40

【表 1 - 2 1 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	902	10.96	11
	903	10.02	11
	904	9.62	11
	905	11.30	11

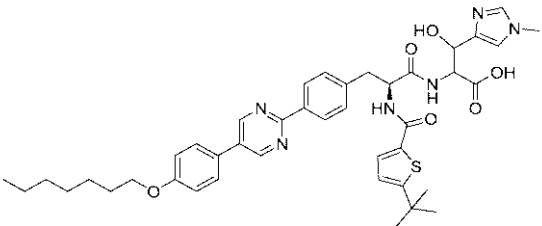
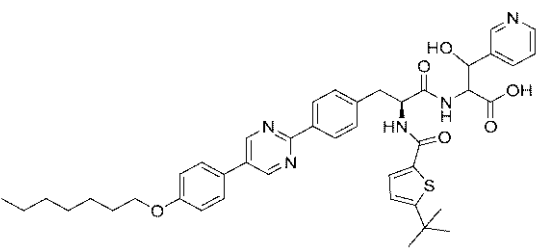
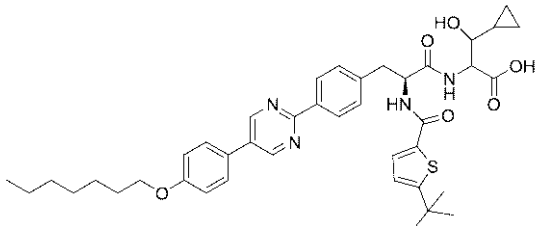
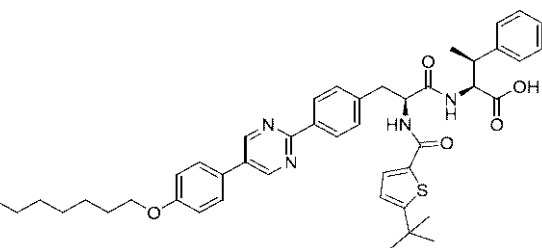
10

20

30

40

【表 1 - 2 1 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	906	7.72	11
	907	8.30	11
	908	10.21	11
	909	11.18	11

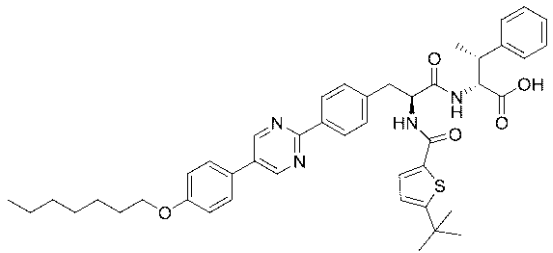
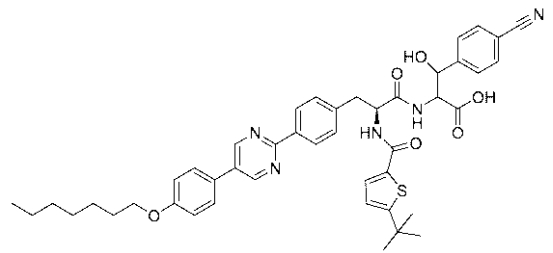
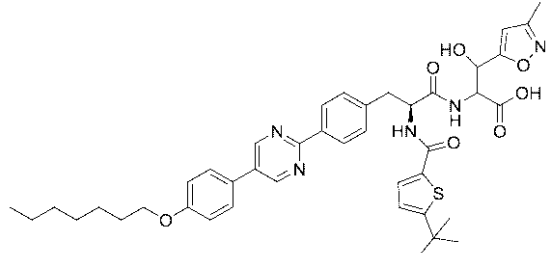
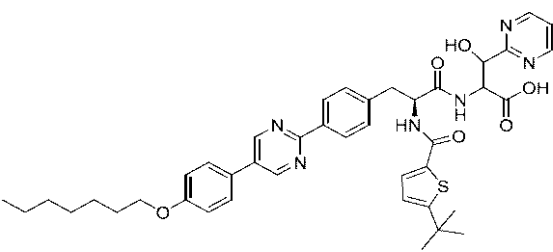
10

20

30

40

【表 1 - 2 1 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	910	11.33	11
	911	9.90	11
	912	10.08	11
	913	9.80	11

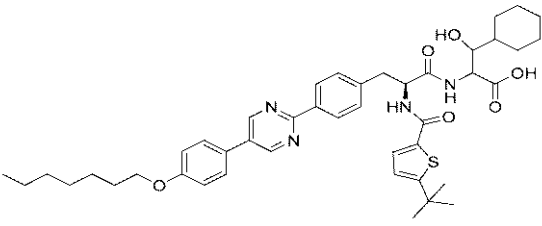
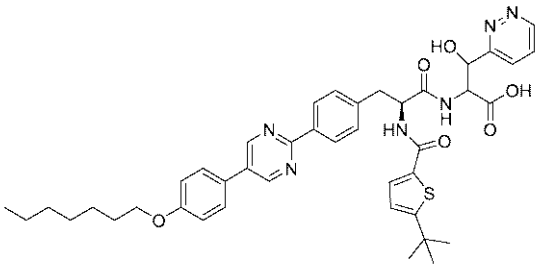
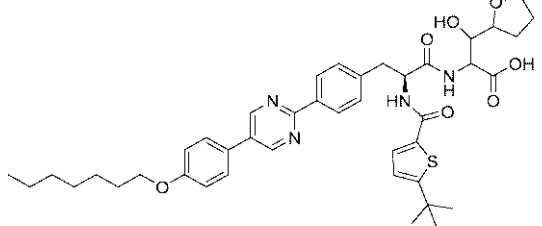
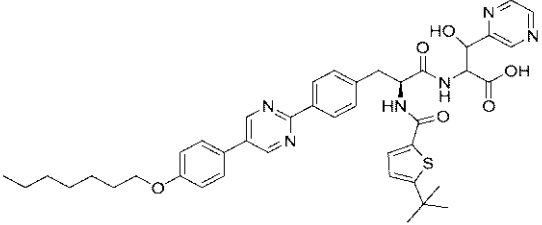
10

20

30

40

【表 1 - 2 1 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	914	11.02	11
	915	9.51	11
	916	10.14	11
	917	9.70	11

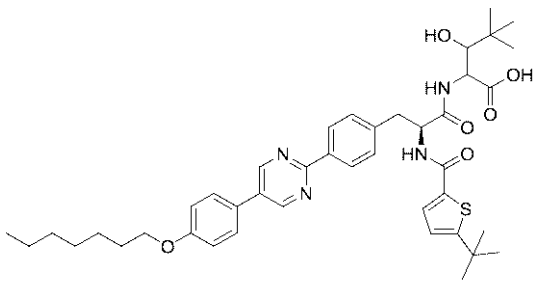
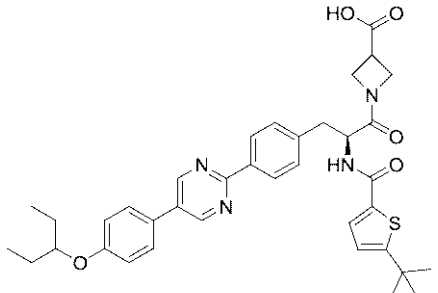
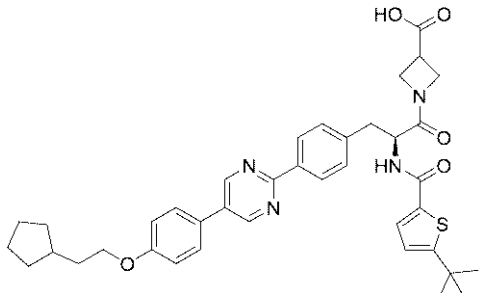
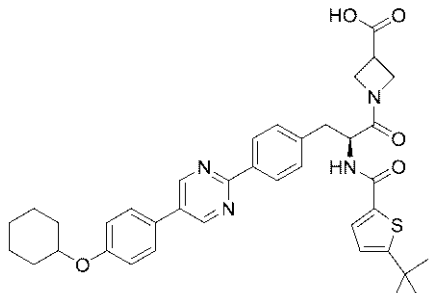
10

20

30

40

【表 1 - 2 1 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	918	10.68	11
	919	8.49	14
	920	9.31	14
	921	8.63	14

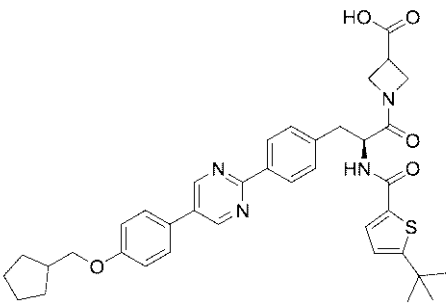
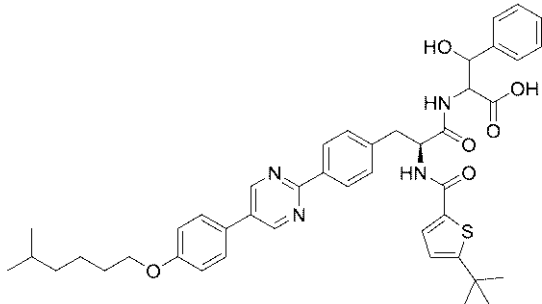
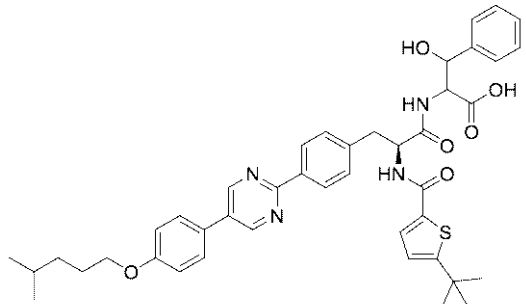
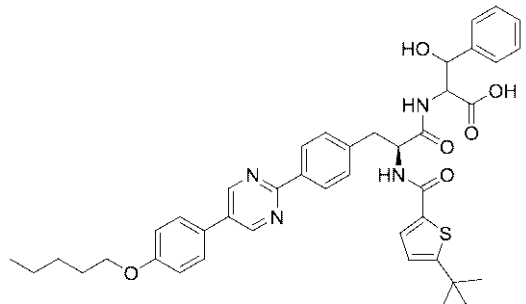
10

20

30

40

【表 1 - 2 1 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	922	8.80	14
	923	9.75	14
	924	9.52	14
	925	8.86	14

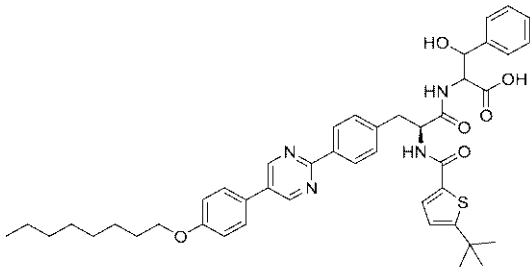
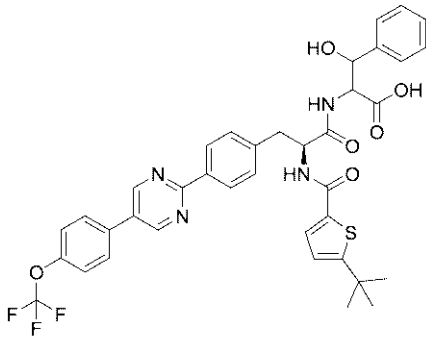
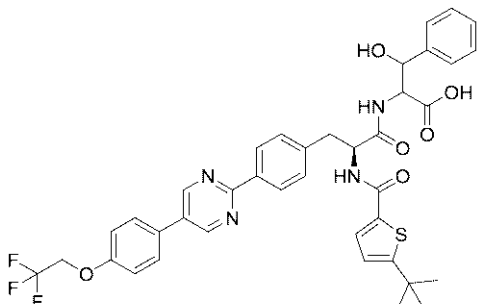
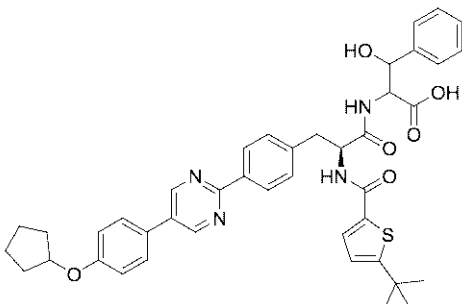
10

20

30

40

【表 1 - 2 2 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	926	10.49	14
	927	8.11	14
	928	7.81	14
	929	8.77	14

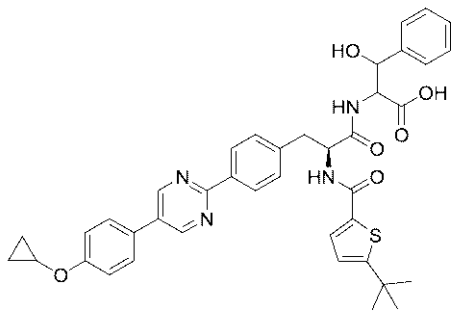
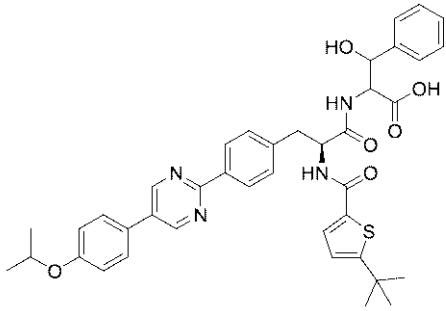
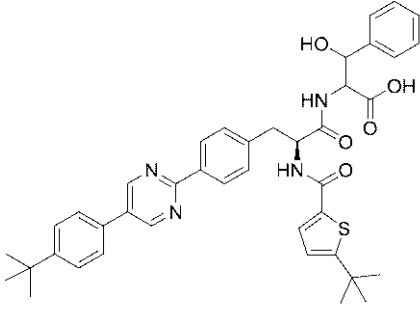
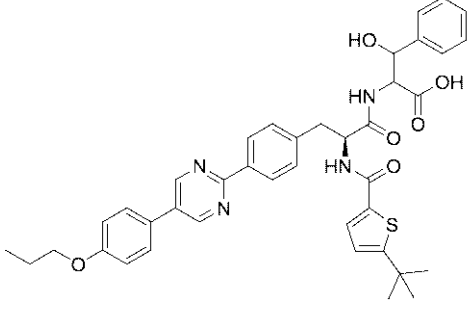
10

20

30

40

【表 1 - 2 2 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	930	7.80	14
	931	8.06	14
	932	8.89	14
	933	8.81	14

10

20

30

40

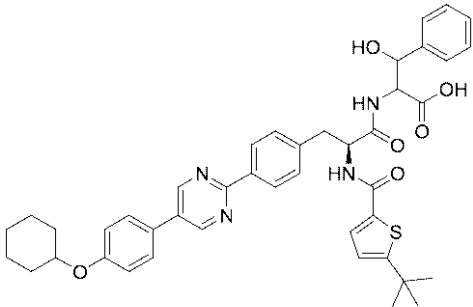
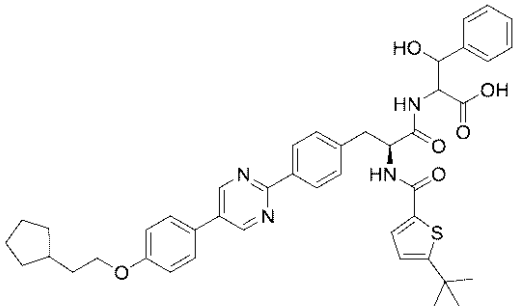
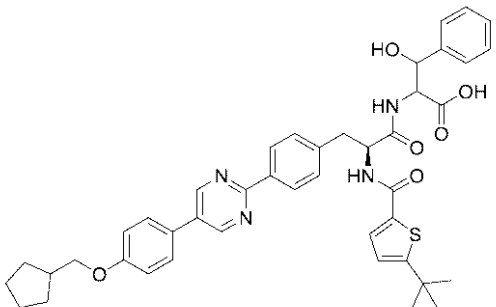
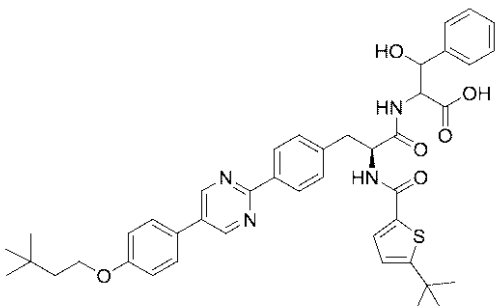
10

20

30

40

【表 1 - 2 2 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	938	9.26	14
	939	9.98	14
	940	9.32	14
	941	9.61	14

10

20

30

40

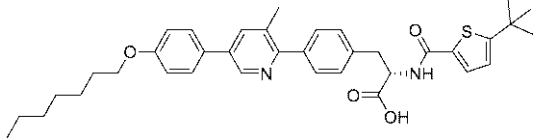
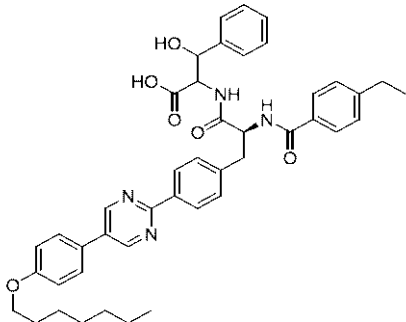
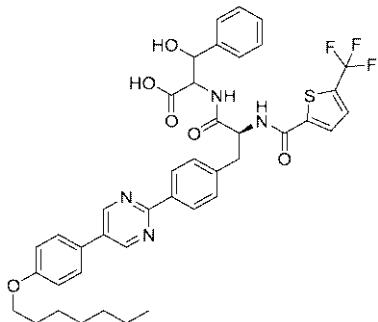
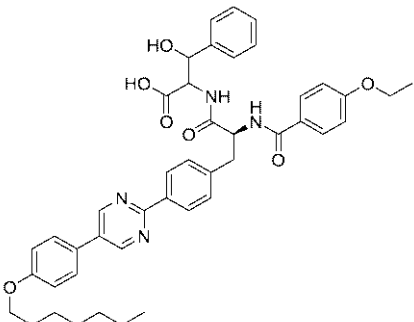
10

20

30

40

【表 1 - 2 2 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	946	8.61	11
	947	9.77	14
	948	10.12	14
	949	9.55	14

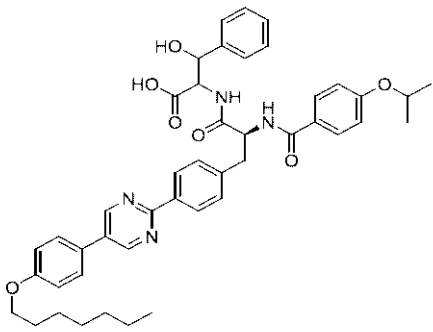
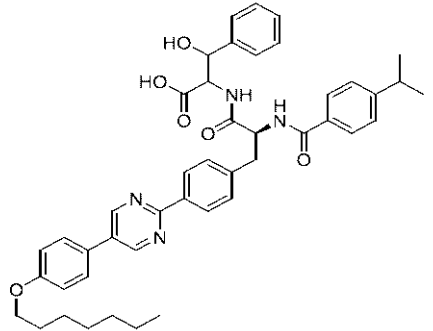
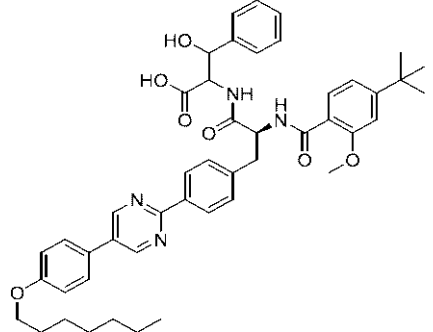
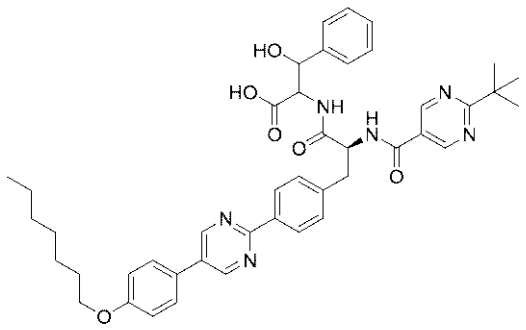
10

20

30

40

【表 1 - 2 2 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	950	9.83	14
	951	10.15	14
	952	10.52	14
	953	9.75	14

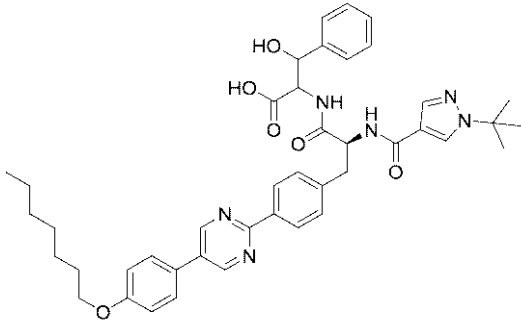
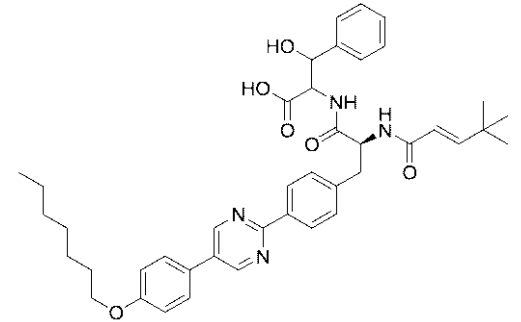
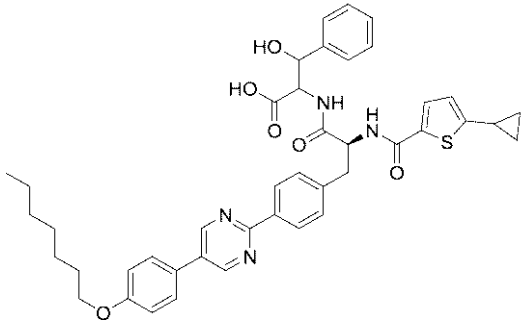
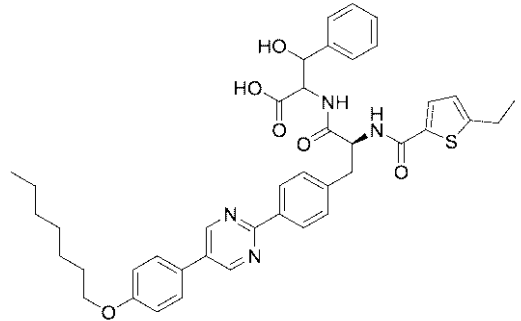
10

20

30

40

【表 1 - 2 2 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	954	9.12	14
	955	9.67	14
	956	9.61	14
	957	9.69	14

10

20

30

40

【表 1-228】

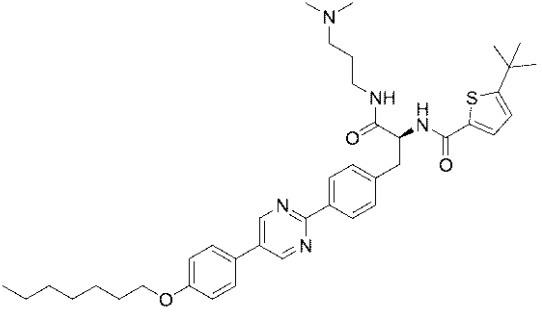
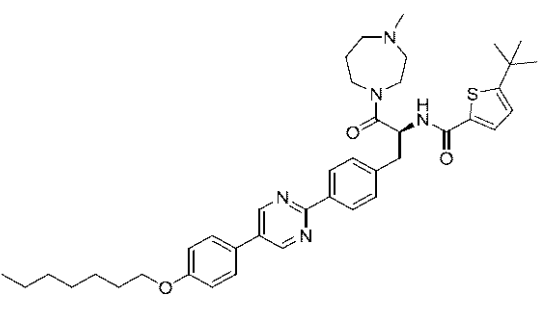
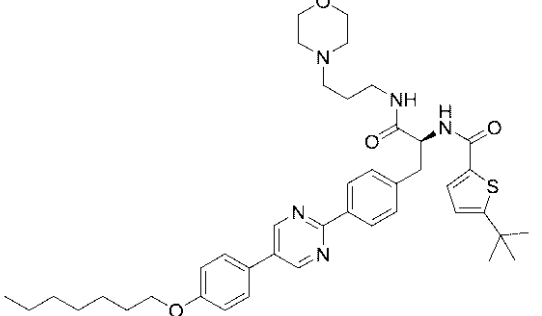
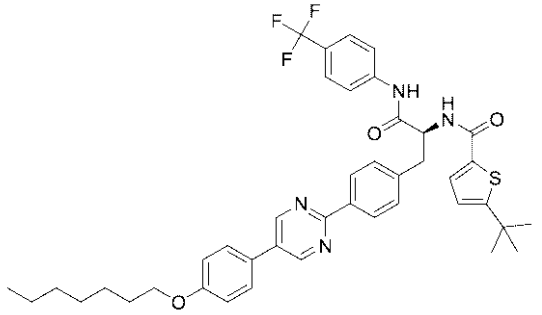
構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	958	10.01	14
	959	10.06	14
	960	8.61	14
	961	2.38	20

20

30

40

【表 1 - 2 2 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	962	2.61	20
	963	2.64	20
	964	2.91	20
	965	3.11	20

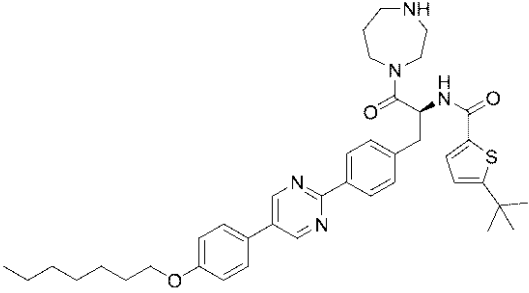
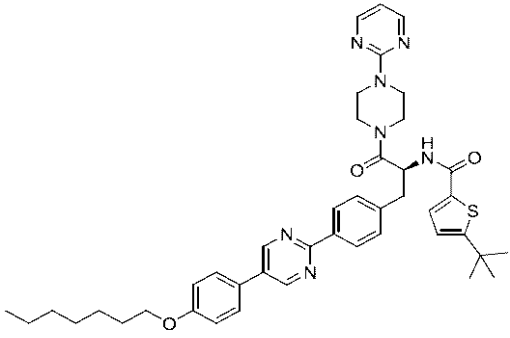
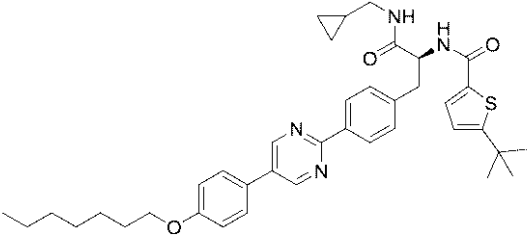
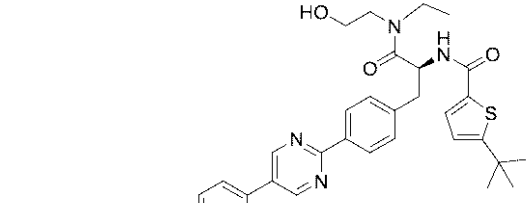
10

20

30

40

【表 1 - 2 3 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	966	2.66	20
	967	2.96	20
	968	2.88	20
	969	2.36	20

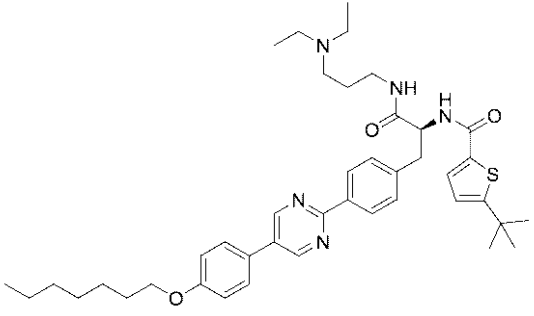
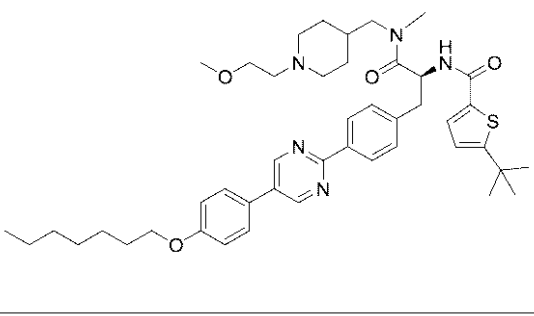
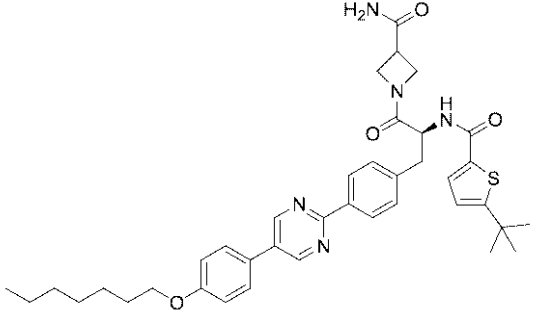
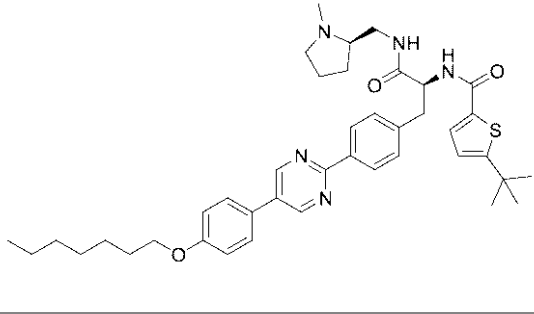
10

20

30

40

【表 1 - 2 3 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	970	2.76	20
	971	2.31	20
	972	2.30	20
	973	2.02	20

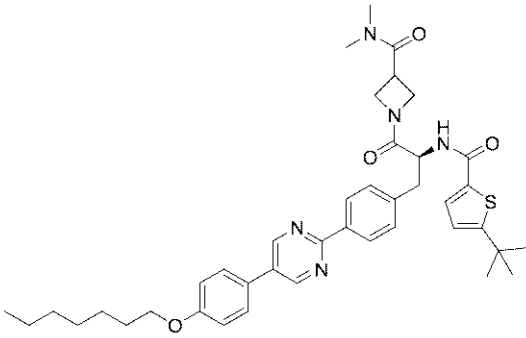
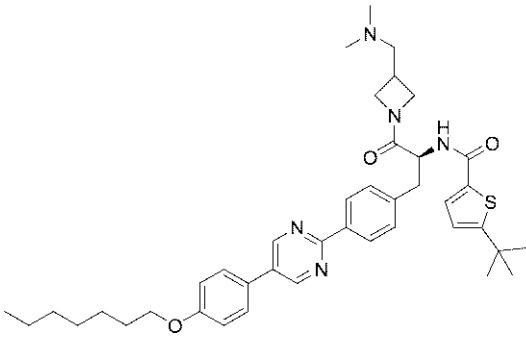
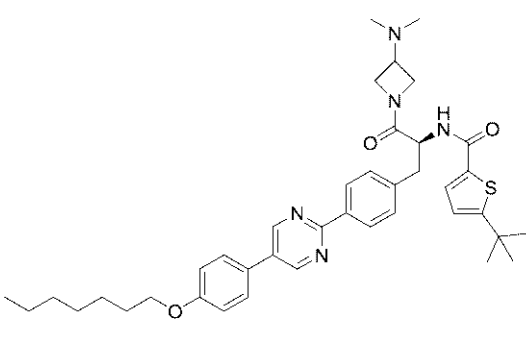
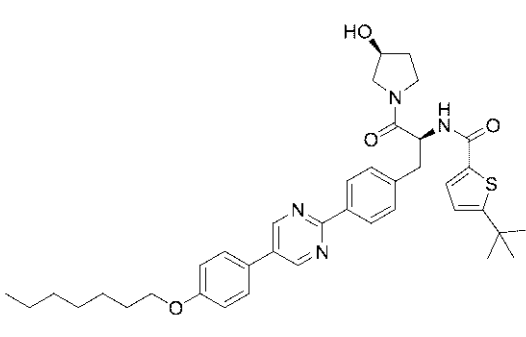
10

20

30

40

【表 1 - 2 3 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	974	2.42	20
	975	2.38	19
	976	2.38	17
	977	2.38	22

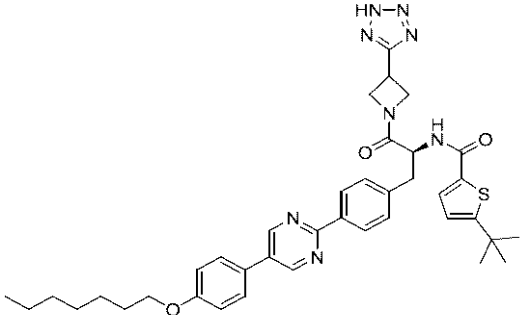
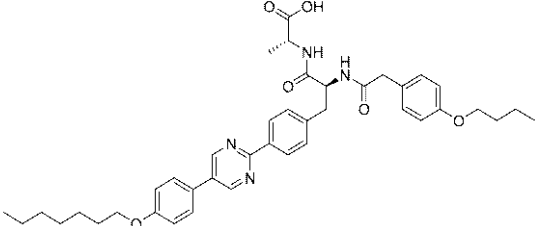
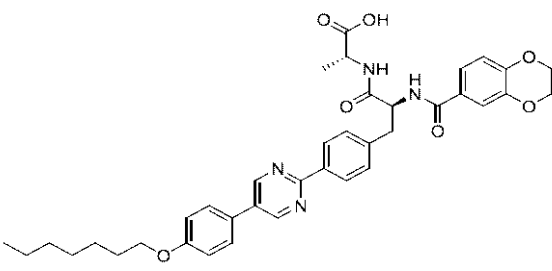
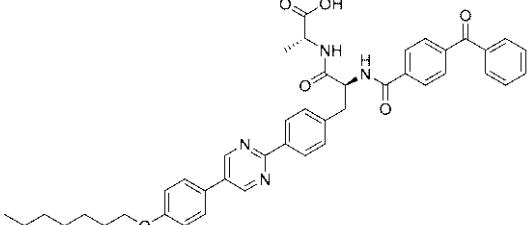
10

20

30

40

【表 1 - 2 3 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	978	3.25	20
	979	2.28	18
	980	2.04	18
	981	2.23	18

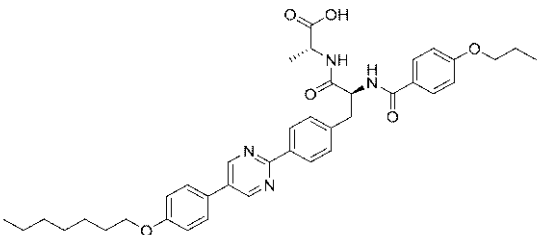
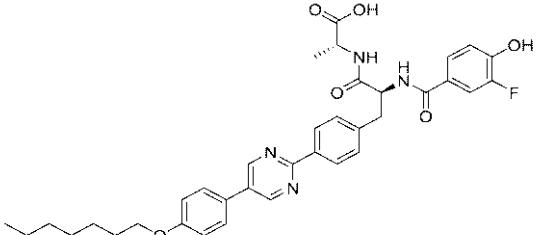
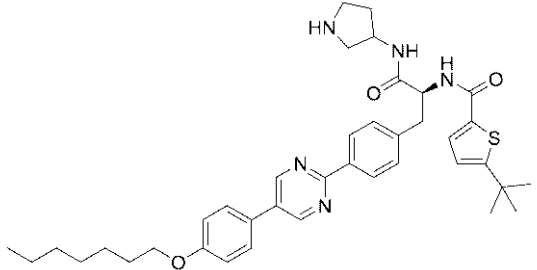
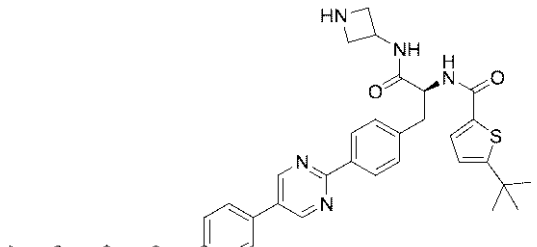
10

20

30

40

【表 1 - 2 3 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	982	2.24	18
	983	1.74	19
	984	2.38	18
	985	2.38	19

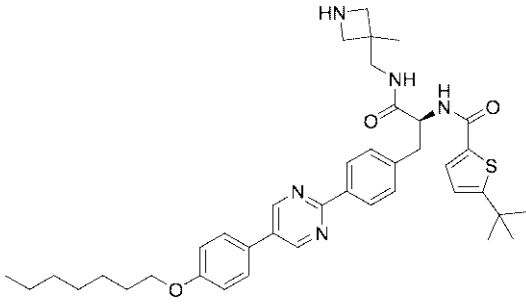
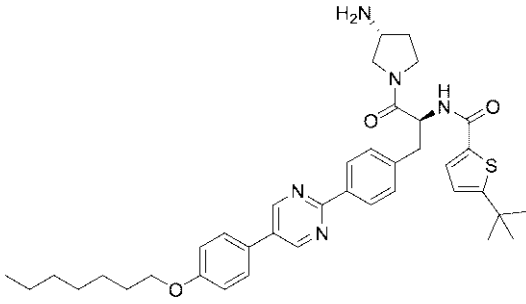
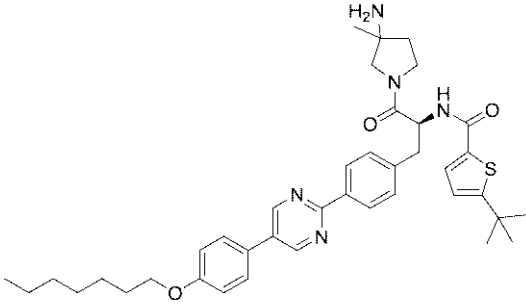
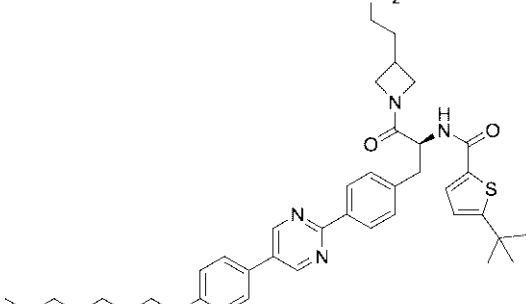
10

20

30

40

【表 1 - 2 3 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	986	2.38	18
	987	2.38	18
	988	2.38	18
	989	2.12	20

10

20

30

40

10

20

30

40

【表 1 - 2 3 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	994	2.13	17
	995	2.06	17
	996	1.88	17
	997	2.01	17

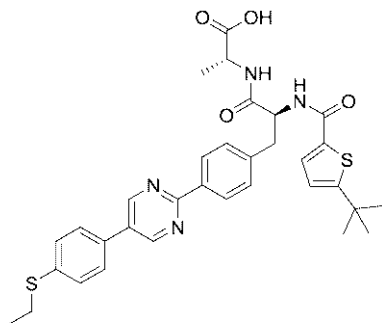
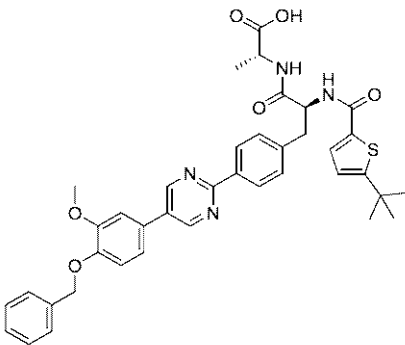
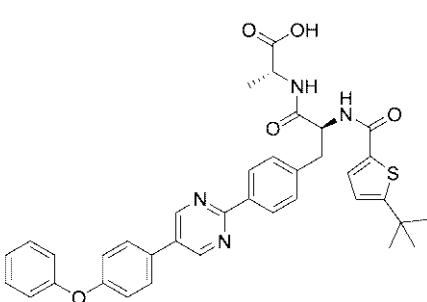
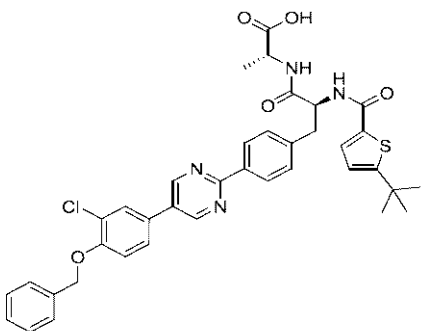
10

20

30

40

【表 1 - 2 3 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	998	2.18	17
	999	2.26	17
	1000	2.13	17
	1001	2.38	17

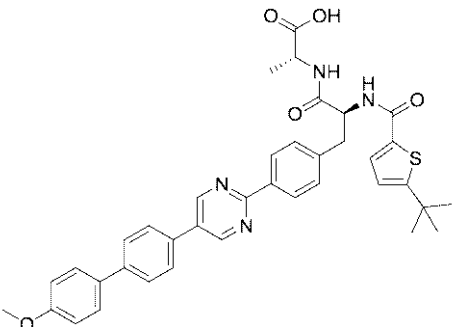
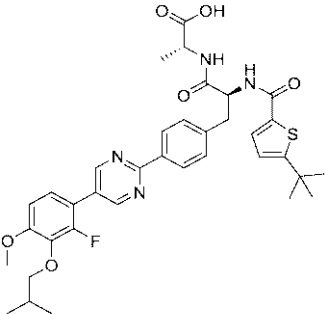
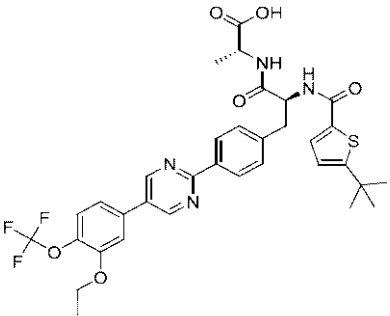
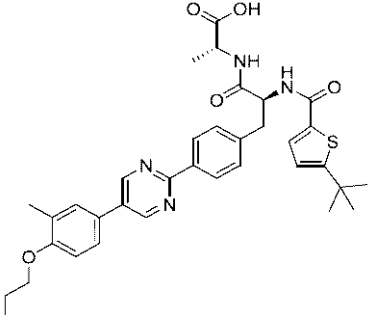
10

20

30

40

【表 1 - 2 3 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1002	1.98	17
	1003	2.03	17
	1004	2.01	17
	1005	1.83	17

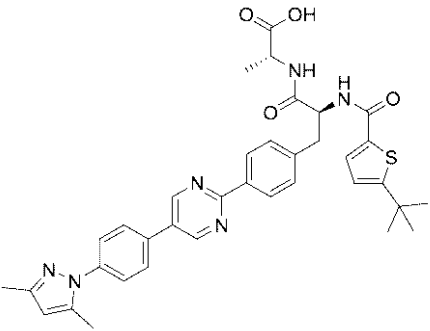
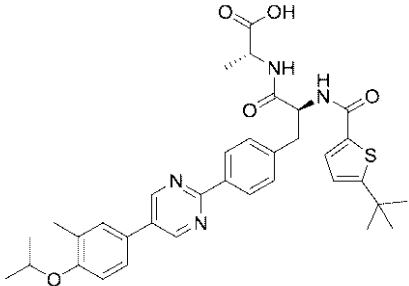
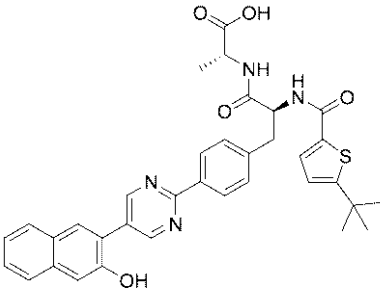
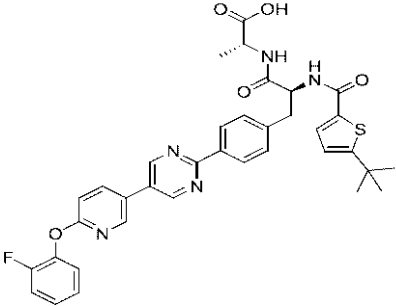
10

20

30

40

【表 1 - 2 4 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1006	1.96	17
	1007	2.31	17
	1008	2.38	21
	1009	2.38	18

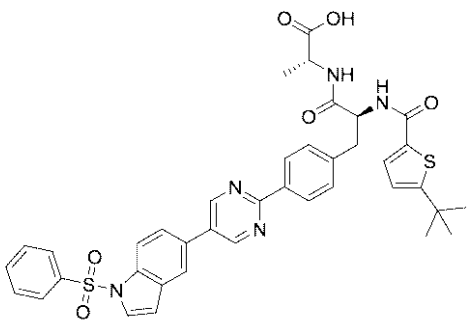
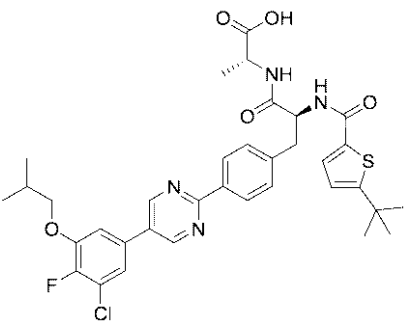
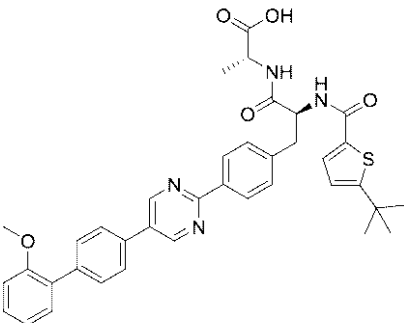
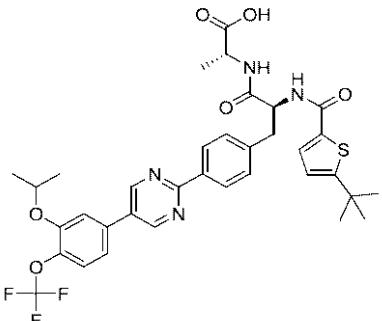
10

20

30

40

【表 1 - 2 4 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1010	2.38	18
	1011	2.38	17
	1012	2.08	17
	1013	2.22	17

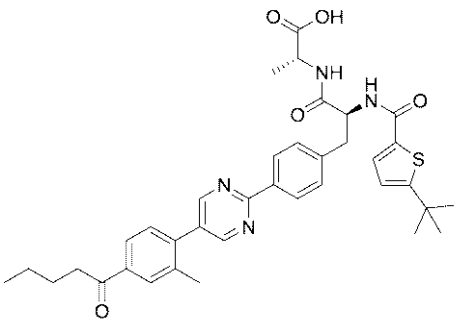
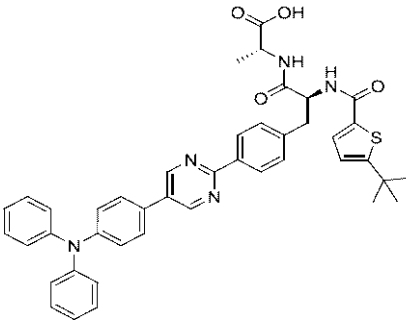
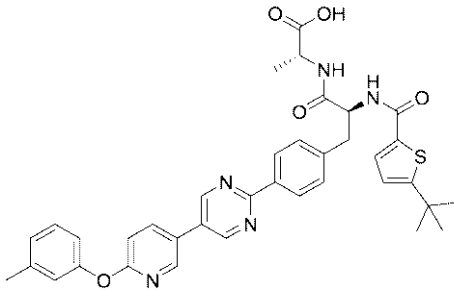
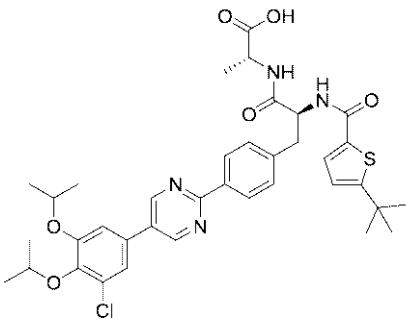
10

20

30

40

【表 1 - 2 4 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1014	2.50	17
	1015	2.45	17
	1016	2.57	17
	1017	2.93	17

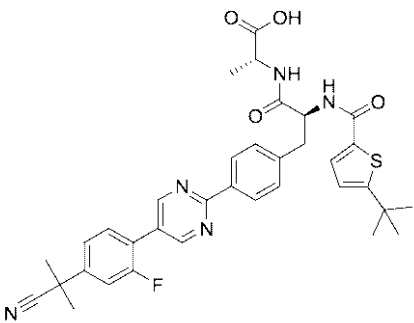
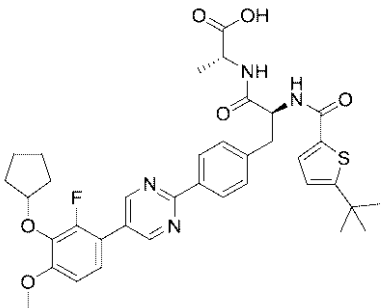
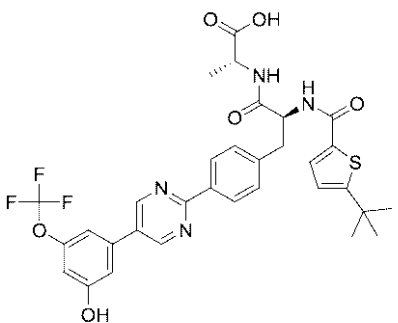
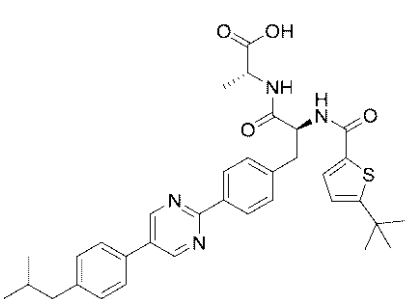
10

20

30

40

【表 1 - 2 4 3】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1018	2.35	17
	1019	2.46	17
	1020	2.35	17
	1021	2.88	17

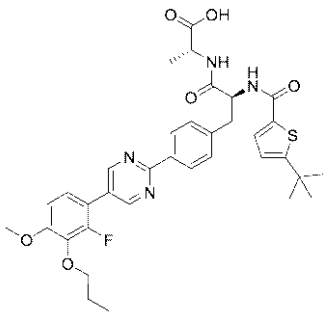
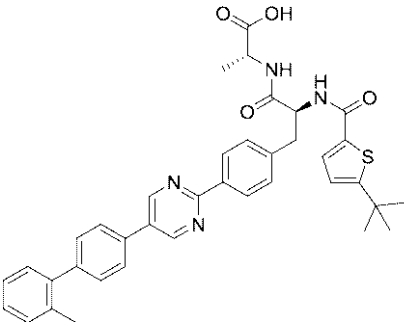
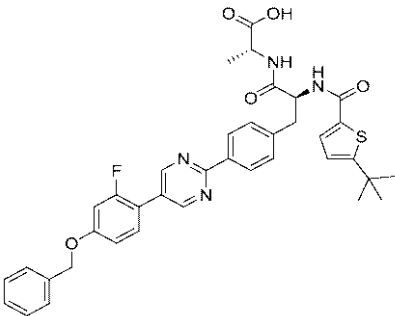
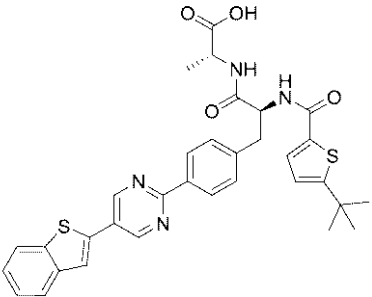
10

20

30

40

【表 1 - 2 4 4】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1022	2.67	17
	1023	2.83	17
	1024	2.70	17
	1025	2.65	17

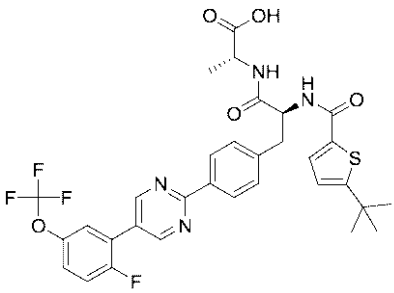
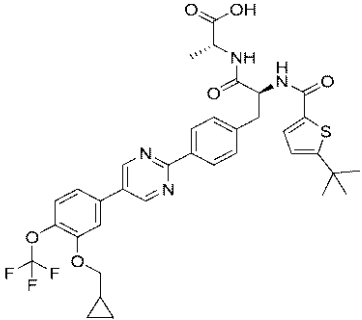
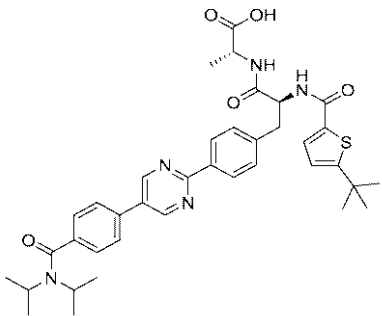
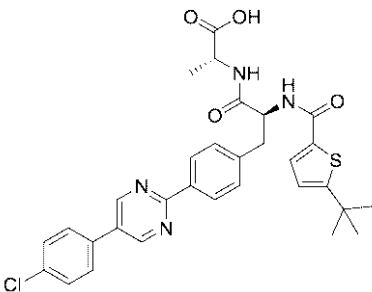
10

20

30

40

【表 1 - 2 4 5】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1026	2.60	18
	1027	2.87	19
	1028	2.40	19
	1029	2.53	18

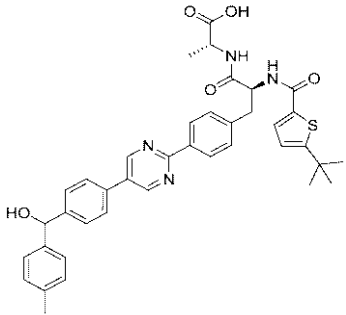
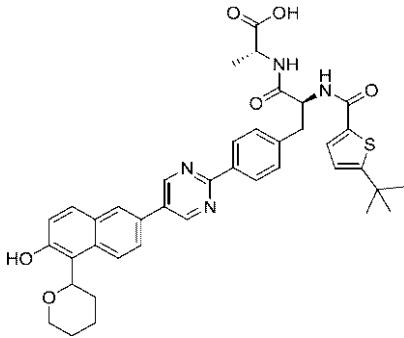
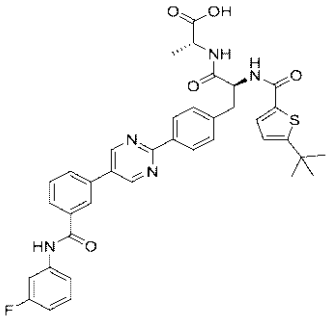
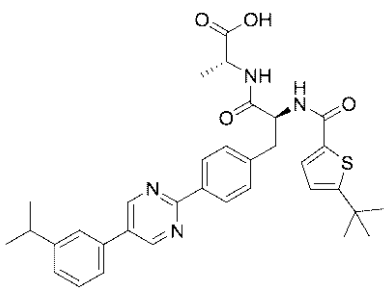
10

20

30

40

【表 1 - 2 4 6】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1030	2.40	18
	1031	2.68	18
	1032	2.43	17
	1033	2.73	17

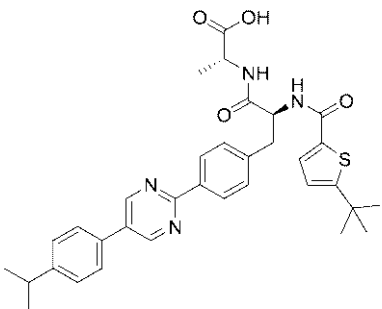
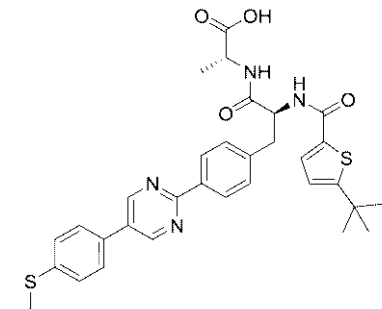
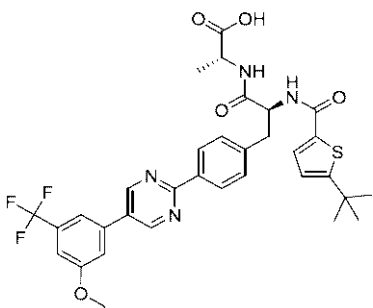
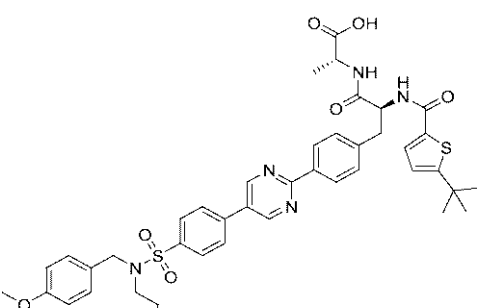
10

20

30

40

【表 1 - 2 4 7】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1034	2.72	17
	1035	2.73	17
	1036	2.75	18
	1037	2.80	18

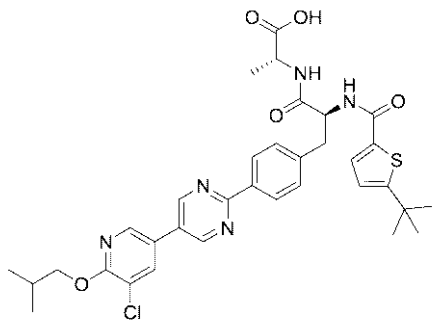
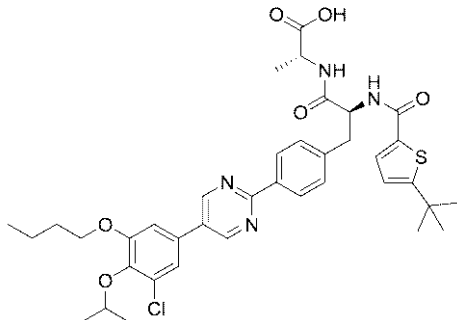
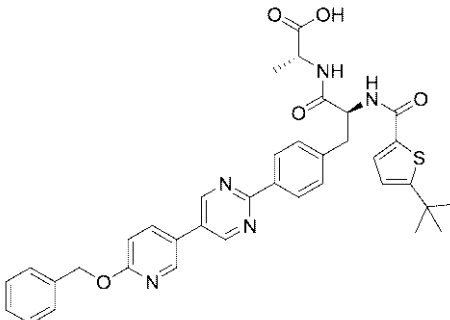
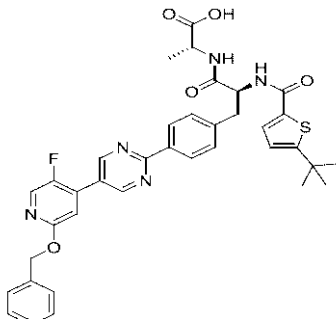
10

20

30

40

【表 1 - 2 4 8】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1038	2.90	17
	1039	3.18	17
	1040	2.63	17
	1041	2.73	17

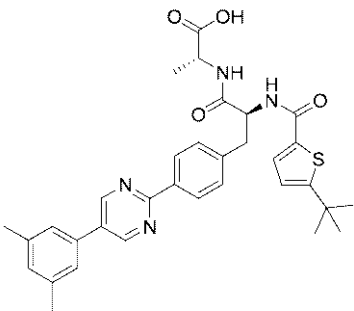
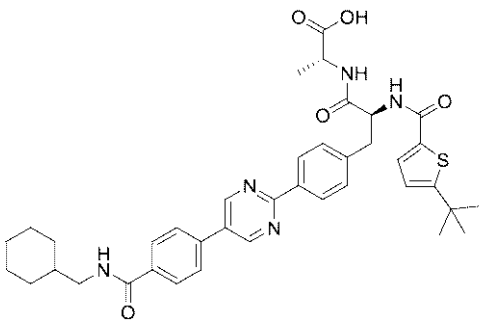
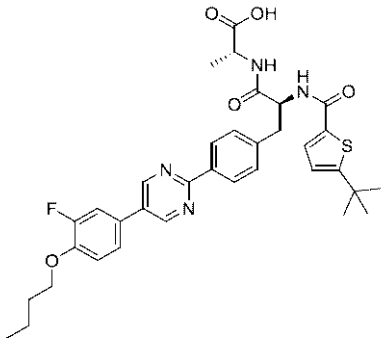
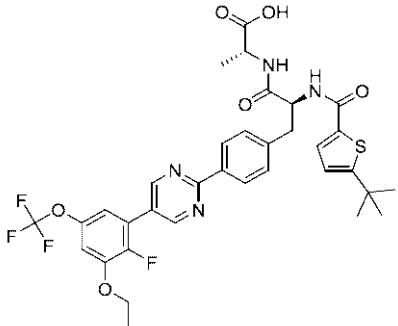
10

20

30

40

【表 1 - 2 4 9】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1042	2.67	17
	1043	2.47	17
	1044	2.80	17
	1045	2.75	17

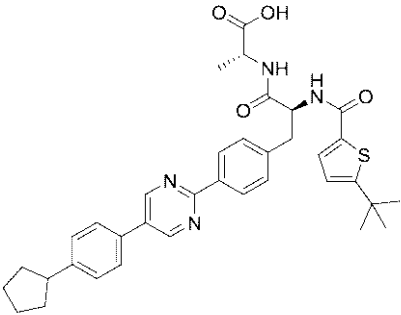
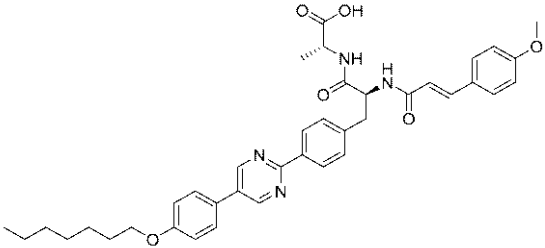
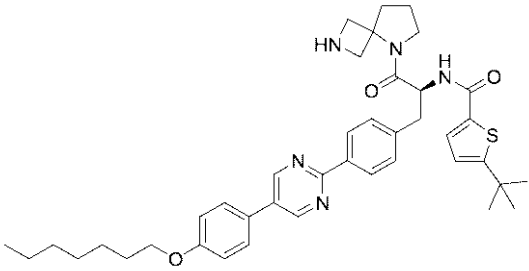
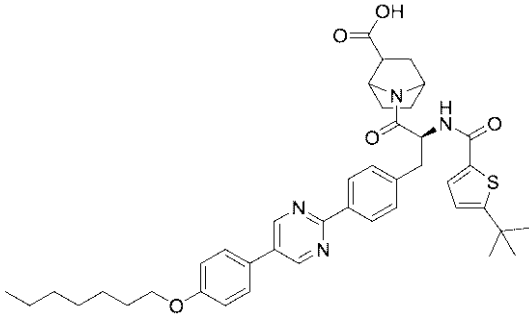
10

20

30

40

【表 1 - 2 5 0】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1046	2.98	17
	1047	2.01	19
	1048	2.38	17
	1049	1.80	20

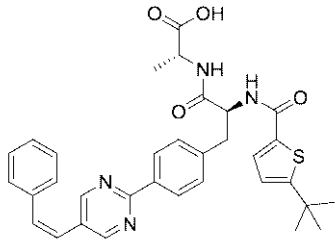
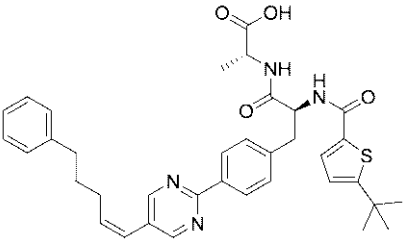
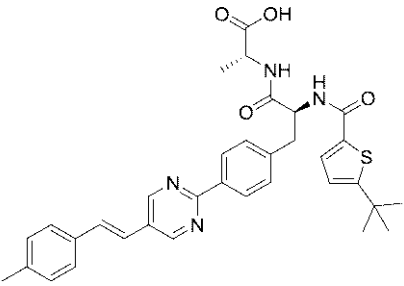
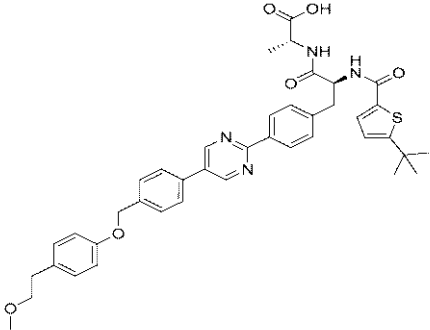
10

20

30

40

【表 1 - 2 5 1】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1050	1.71	17
	1051	2.38	18
	1052	2.90	17
	1053	2.70	17

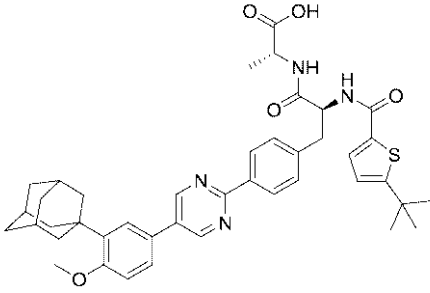
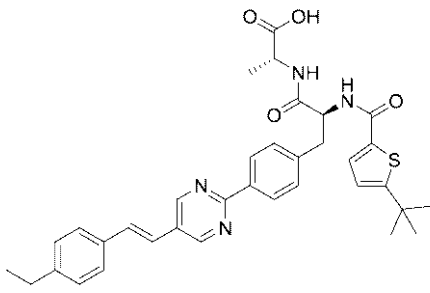
10

20

30

40

【表 1 - 2 5 2】

構造	化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	精製法
	1054	3.43	17
	1055	2.78	17

生物学的アッセイ

アッセイ手順

GLP-1 PAMシフト cAMPアッセイ：一定濃度の化合物の存在下でのペプチドリガンドの用量応答。

【0798】

GLP-1Rを発現するCRB-b1a CHO-K1細胞系統をInvitrogenから購入した。細胞を、384ウェルの白色平底プレートに、5000細胞/ウェル/20 μL増殖培地（DMEM-高グルコース、10%の透析済みFBS、0.1 mMのNEAA、25 mMのHepes、100 U/mLのペニシリン/100 μg/mLのストレプトマイシン、5 μg/mLのブラストサイジン、600 μg/mLのハイグロマイシン）で播種し、そして18時間5%のCO₂中37℃でインキュベートした。増殖培地を12 μLのアッセイバッファ（ハンクス平衡塩類溶液、10 mMのHepes、0.1%のBSA、pH 7.4）で置き換えた。5倍ペプチド用量応答曲線（12点）を、1.5 mMのIBMX、12.5%のDMSO、および50 μMの化合物を含むアッセイバッファ内で生成した。ペプチドリガンドは、GLP-1（9-36）であった。この5倍ペプチド用量応答プラス化合物の混合物を添加し（3 μL）、そして細胞を37℃で30分間インキュベートした。cAMPの直接の検出を、DiscoverX HitHunter cAMPキットを使用して、製造業者の指示に従って行い、そしてルミネッセンスを、SpectraMax M5プレートリーダーを使用して読み取った。ルミネッセンスを非線形回帰により分析して、EC₅₀およびE_{max}を決定した。GLP-1（7-36）用量応答を、最大効力を決定するために含めた。

EC₂₀ GLP-1（9-36）PAM cAMPアッセイ：一定濃度のGLP-1（9-36）の存在下での化合物の用量応答。

【0799】

増殖培地（DMEM-高グルコース、10%の透析済みFBS、0.1 mMのNEAA、25 mMのHepes、100 U/mLのペニシリン/100 μg/mLのストレプト

10

20

30

40

50

マイシン、 $5\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ のブラストサイジン、 $600\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ のハイグロマイシン) 中で培養したGLP-1R CRE-b1a CHO-K1細胞をトリプシン処理し、そして384ウェルの白色平底プレートに、5000細胞/ウェルで、 $12\text{ }\mu\text{L}$ のアッセイバッファ(ハックス平衡塩類溶液、 10 mM のhepes、 0.1% のBSA、 $\text{pH}7.4$)中に懸濁物としてプレートした。5倍化合物用量応答曲線(12点)を、 1.5 mM のIMBX、 4% のDMSOを含むアッセイバッファ内で生成した。GLP-1(9-36)を、 1.5 mM のIMBXおよび 4% のDMSOを含むアッセイバッファで $4.2\text{ }\mu\text{M}$ に希釈した。5倍化合物用量応答を添加し($3\text{ }\mu\text{L}$)、その後、 $0.5\text{ }\mu\text{L}$ のGLP-1(9-36)を添加し、そして細胞を 37°C で30分間インキュベートした。cAMPの直接の検出を、Discoverx HitHunter cAMPキットを使用して、製造業者の指示に従って行い、そしてルミネッセンスを、SpectraMax M5プレートリーダーを使用して読み取った。ルミネッセンスを、cAMP標準曲線を使用して総cAMPに転換し、そしてデータを非線形回帰により分析して、 EC_{50} および Emax を決定した。

10

ペプチド配列

【0800】

GLP-1(7-36):HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR-NH₂(配列番号2)。GLP-1(9-36):EGFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR-NH₂(配列番号3)。GLP-1(7-36)をGenScriptから購入した。GLP-1(9-36)をBiopetide Co., Inc.から購入した。

20

報告されたGLP-1活性

【0801】

選択されたGLP-1モジュレータについての活性データを、表2に示す。 EC_{20} GLP-1(9-36)PAM活性の範囲を、以下のように示す：+は、 $<0.8\text{ }\mu\text{M}$ の活性を示し、++は、 $0.8\sim2.5\text{ }\mu\text{M}$ の活性を示し、+++は、 $2.5\sim5\text{ }\mu\text{M}$ の活性を示し、そして++++は、 $5\sim10\text{ }\mu\text{M}$ の活性を示す。

【表 2 - 1】

表 2

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
1	++
2	+++
3	++++
4	++++
5	+++
6	++++
7	++++
8	++
9	++++
10	+++
11	++
13	++
14	+++
15	+++
16	++++
17	+++
18	++
19	++
20	++
21	+++
22	+++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
23	+++
24	++
25	++
26	+++
27	++
28	+++
29	++
30	++
31	++
32	++++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	++
39	++
40	+++
41	+++
42	+++
43	+++

10

20

30

40

【表 2 - 2】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
44	+++
45	++
46	++
47	+++
48	++++
49	++++
50	+++
51	+++
52	++
53	+++
54	+++
55	+++
56	+++
57	+++
58	+++
59	+++
60	+++
61	+++
62	+++
63	++
64	++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
65	+++
66	+++
67	++
68	+++
69	++++
70	++++
71	+++
72	++++
73	++
74	+++
75	+++
76	++
77	++
78	++
79	++
80	++
81	++++
82	++
83	++
84	++
85	++

10

20

30

40

【表 2 - 3】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
86	++
87	++
88	++++
89	++
90	+++
91	++
92	++
93	++++
94	++
95	++
96	+++
97	++
98	++
99	++
100	++
101	++
102	++
104	++
105	++++
106	++
107	++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
108	++
109	++
110	++
111	++
112	++
113	++
114	++
115	++
116	++
117	+
118	+
119	+
120	++
121	++
122	++
123	++
124	++
125	++
126	++
127	++
128	++

10

20

30

40

【表 2 - 4】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
129	++
130	+
131	++
132	++
133	++
134	++
135	++
136	++++
137	++
138	++
139	++
140	+++
141	++
142	+
143	+
144	++
145	++
146	+++
147	+++
148	++
149	++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
150	++
151	++
152	++
153	++
154	+
155	++
156	++
157	++
158	+
159	++
160	++
161	++
162	++
163	++
164	++
165	++
166	++
167	++
168	++
169	++++
170	++

10

20

30

40

【表 2 - 5】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
171	++
172	++
173	++
174	+
175	+
176	++++
177	++
178	++
179	++++
180	+
181	++
182	++
183	++
184	++
185	++
186	++
187	+++
188	+++
189	++
190	+++
191	++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
192	+
193	++
194	++
195	++
196	+++
197	+++
198	++++
199	++
200	+++
201	+++
202	++++
203	++++
204	+++
205	++
206	+++
207	+++
208	+++
209	++
210	+++
211	++++
212	++++

10

20

30

40

【表 2 - 6】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	++++
218	+++
219	++
220	+++
221	+++
222	++
223	++
224	++
225	+
226	++
227	+++
228	++
229	++
230	++
231	++++
232	++
233	+++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
234	++++
235	+++
236	++++
237	++
238	++
239	++
240	+++
241	++
242	++
243	++
244	+++
245	++
246	++
247	++
248	+++
249	++++
250	++
251	++++
252	++++
253	+++
254	++

10

20

30

40

【表 2－7】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
255	++++
256	++++
257	++
258	++++
259	++
260	+
261	+++
262	+++
263	++
264	++
265	++++
266	++++
267	++
268	++
269	++
270	+++
271	++
272	++
273	++
274	++
275	++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
276	++
277	+
278	+++
279	++++
280	+++
281	+
282	++
283	++++
284	++
285	++
286	+++
287	++++
288	+++
289	+++
291	++
292	++
293	+++
294	++
295	++
296	++
297	+

10

20

30

40

【表 2－8】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
298	+
299	+
300	+
301	++
302	+++
303	++
304	++
305	++
306	+
307	++
308	++
309	+
310	+
311	++
312	++
313	++
314	++
315	++
316	+
317	+
318	+

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
319	+
320	+
321	+
322	++
323	+
324	++
325	++++
326	+
327	+
328	+
329	++
330	++
331	++
332	++
333	+
334	++
335	++
336	+
337	++
338	++
339	++

10

20

30

40

【表 2 - 9】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
340	++
341	+
342	++
343	++
344	+
345	+
346	++
347	+
348	++
349	+
350	+
351	+
352	+
353	++
354	+
355	++
356	++
357	++
358	++
359	++
360	++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
361	++
362	+++
363	++
364	++
365	+++
366	+++
367	++
368	+
369	++
370	++
371	+
372	+
373	++
374	++
375	+
376	++
377	+
378	+
379	+
380	++
381	++

10

20

30

40

【表 2 - 1 0】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
382	++
383	+++
384	++++
385	++++
386	++
387	++++
388	+++
389	++
390	++
391	+++
392	+++
393	++
394	+++
395	++
396	+
397	+++
398	+
399	+
400	+
401	+
402	+

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
403	++
404	+
405	+
406	++
407	+
408	++
409	++
410	++
411	++
412	+
413	++++
414	+
415	+
416	+
417	+
418	+
419	+
420	+
421	++
422	+
423	++

10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
424	+
425	+++
426	++
427	++
428	++
429	+++
430	++++
431	+
432	+
433	+++
434	++
435	++
436	+
437	+
438	++++
439	+++
440	+
441	++
442	++
443	++
444	+

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
445	+
446	++
447	++
448	+
449	++
450	+
451	+
452	+++
453	++
454	++
455	+
456	++
457	+++
458	++
459	++
460	++++
461	++
462	++++
463	++++
464	++++
465	++

10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
466	++
467	+
468	+
469	++
470	+
471	++++
472	++
473	++++
474	++
475	++
476	+++
477	+
478	+
479	+
480	++
481	++
482	+
483	++
484	++
485	++++
486	+

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
487	+
488	++
489	++
490	++
491	+
492	++++
493	+
494	+
495	+
496	+
497	+
498	++
499	+
500	++
501	+
502	+
503	++
504	+++
505	++
506	++
507	++

10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
508	+
509	++
510	+++
511	++
512	+
513	+
514	+
515	+
516	+
517	+
518	++
519	++
520	++
521	+
522	++
523	+
524	+
525	+
526	+
527	+
528	+

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
529	+
530	+
531	++
532	+
533	+
534	++
535	++++
536	++
537	++++
538	++++
539	++++
540	+
541	++
542	+
543	+
544	+
545	+
546	++
547	++
548	+
549	+

10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
550	++
551	+
552	++
553	++
554	+
555	+++
556	+
557	+
558	+
559	++++
560	++
561	+
562	+
563	+
564	++
565	++
566	+
567	+
568	+
569	+
570	+

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
571	++
572	++
573	++
574	++
575	+++
576	++
577	+++
578	+++
579	+
580	+
581	++
582	++
583	++++
584	++
585	++
586	+
587	+
588	++
589	++
590	+
591	+

10

20

30

40

【表 2 - 1 5】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
592	++
593	+
594	+
595	+
596	++
597	+
598	+
599	+
600	+
601	++
602	+
603	++
604	++
605	+
606	++
607	++
608	++
609	+
610	+
611	+
612	+

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
613	++
614	++
615	++++
616	++
617	+
618	++++
619	++
620	++++
621	+++
622	++
623	++
624	+
625	+
626	+
627	+
628	++
629	++
630	+
631	++
632	++
633	++

10

20

30

40

【表 2 - 1 6】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
634	+
635	+
636	+
637	++
638	+++
639	+
640	+
641	+
642	+
644	+
645	+
646	+
647	+
648	++
649	++
650	+
651	+
652	+
653	+
654	+
655	++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
656	++
657	++
658	+
659	+
660	++
661	+
662	+
663	++
664	+++
665	++
666	++
667	++
668	++
669	++
670	+++
671	+++
672	+++
673	++++
674	++++
675	++++
676	+++

10

20

30

40

【表 2 - 1 7】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
677	+++
678	++
679	++
680	++++
681	++++
682	+++
683	++
684	++++
685	+++
686	+++
687	+++
688	+++
689	+++
690	+++
691	+++
692	++++
693	++++
694	+++
695	+++
696	+++
697	+++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
698	+
699	++++
700	++++
701	+++
702	++
703	+
704	++
705	++
706	++
707	++++
708	++
709	++
710	++++
711	+++
712	++
713	++
714	+++
715	+++
716	++
717	++
718	+++

10

20

30

40

【表 2 - 1 8】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
719	++
720	+++
721	++
722	++
723	++
724	++
725	++
726	++
727	+++
728	++
729	++
730	+++
731	+++
732	++
733	++
734	++
735	++
736	+
737	+
738	+
739	+

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
740	+++
741	+++
742	+++
743	++++
744	++++
745	++
746	+++
747	+++
748	+++
749	++
750	+++
751	+++
752	++++
753	+++
754	++++
755	+++
756	++++
757	++
758	+++
759	++
760	++

10

20

30

40

【表 2 - 1 9】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
761	+++
762	++++
763	++
764	+
765	++
766	+++
767	+++
768	++
769	++++
770	+
771	++
772	+
773	++
774	++
775	+
776	+
777	++
778	+
779	++
780	+++
781	+++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
782	++
783	++
784	++++
785	+++
786	++
787	++
788	++++
789	+++
790	++
791	++
792	++
793	++
794	++
795	+
796	+
797	++
798	++
799	++
800	++++
801	++++
802	+++

10

20

30

40

【表 2 - 2 0】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
803	++
804	++
806	++
807	++++
808	+++
809	++
810	++++
811	++
812	++
813	++
814	++
815	+
816	++
817	++
818	++
819	+++
820	+++
821	++
822	+++
823	++
824	+

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
825	+
826	+++
827	++
828	+
829	++++
830	++++
832	+++
833	++++
834	++
835	+++
836	+++
837	+
838	++
839	++
840	++
841	++
842	++
843	++
844	++
845	+++
846	+++

10

20

30

40

【表 2 - 2 1】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
847	+++
848	+++
849	+++
850	+++
851	+++
852	+++
853	++
855	++
856	++
857	++++
858	++
859	+++
860	++
861	+++
862	++
863	++
864	++
865	++
866	+++
867	++
868	++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
869	+++
870	++
871	+++
872	++
873	+
874	++
875	++
876	++
877	++
878	+
879	+++
880	+
881	++
882	++
883	++++
884	++
885	++++
886	++
887	+
888	++
889	++

10

20

30

40

【表 2 - 2 2】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
890	++
891	++
892	+
893	+++
894	++++
895	+
896	++++
897	++++
898	+++
899	+++
900	++
901	++
902	+++
903	++++
904	+++
905	++++
906	+++
907	++
908	++
909	+++
910	++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
911	++
912	+
913	+
914	+++
915	++
916	++
917	++
918	++++
919	++++
920	++
921	++++
922	++++
923	++
924	+++
925	+++
926	++
927	+++
928	+++
929	++++
930	++++
931	+++

10

20

30

40

【表 2 - 2 3】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
932	+++
933	++++
934	++++
935	+++
936	++
937	++
938	++++
939	+++
940	++
941	+++
942	+++
943	++
944	+
945	+
946	+++
947	++
948	+++
949	++
950	++
951	++
952	+++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
953	++
954	++
955	++++
956	+++
957	++
958	++
959	++
960	++
961	+++
962	++
963	++++
964	+++
965	++++
966	++++
967	+++
968	++++
969	+++
970	+++
971	+++
972	++++
973	++++

10

20

30

40

【表 2 - 2 4】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
974	+++
975	++++
976	+++
977	++++
978	++
979	+++
980	++
981	+++
982	++++
983	++++
984	+++
985	+++
986	++
987	++++
988	++++
989	++
990	+++
991	++
992	+++
993	+++
994	++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
995	++++
996	++
997	++++
998	+++
999	+++
1000	++++
1001	+++
1002	++
1003	++++
1004	++
1005	++
1006	++
1007	++
1008	++++
1009	+++
1010	+++
1011	+++
1012	+++
1013	++++
1014	++++
1015	++

10

20

30

40

【表 2 - 2 5】

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
1016	++++
1017	+++
1018	++++
1019	+++
1020	++++
1021	+++
1022	+++
1023	+++
1024	++
1025	++
1026	+++
1027	++++
1028	+++
1029	+++
1030	++++
1031	+++
1032	++
1033	++++
1034	+++
1035	++
1036	+++

化合物番号	EC ₂₀ GLP-1(9-36) PAM EC ₅₀
1037	++
1038	+++
1039	++
1040	++++
1041	++
1042	++++
1043	+++
1044	+++
1045	+++
1046	++
1047	+++
1048	+++
1049	++
1050	++
1051	++++
1052	+++
1053	+++
1054	+++
1055	+++

10

20

30

40

インビボアッセイ

インビボの手順

C 5 7 B 1 / 6 マウスにおける経口ブドウ糖負荷試験。

【0 8 0 2】

絶食させた C 5 7 B L / 6 雌性マウスは、8 ~ 1 0 週齢であった。シタグリプチン、化

50

合物、またはビヒクルを、o G T Tの少なくとも1時間前に投与した。マウスに、ブドウ糖のボーラス（3 g / k g）を経口栄養によって与える（時間0）。ブドウ糖測定（B D グルコメーター；B e c t o n - D i c k i n s o n, L i n c o l n P a r k, N J）のために、血液サンプルを頻繁な時間間隔で、尾の先端から集める。

o b / o bマウスにおける経口ブドウ糖負荷試験

【0803】

絶食させたo b / o b雌性マウスは、7～10週齢であった。シタグリプチン、化合物、またはビヒクルを、o G T Tの少なくとも1時間前に投与した。マウスに、ブドウ糖のボーラス（0.2 g / k g）を経口栄養によって与える（時間0）。ブドウ糖測定（B D グルコメーター；B e c t o n - D i c k i n s o n, L i n c o l n P a r k, N J）のために、血液サンプルを頻繁な時間間隔で、尾の先端から集める。

10

f a / f aラットにおける経口ブドウ糖負荷試験。

【0804】

ブドウ糖を低下させるためのこれらの化合物の使用を、ラットにおいて、P e d e r s o nら（D i a b e t e s, 第47巻, 1998年8月, 1253-1258）によって記載されたプロトコルを使用して評価し得る。一晩の絶食後、痩せた動物または肥満の動物に、経口ブドウ糖を、注射器および供給管（1 g / k g）によって、40%の溶液（w t / v o l）として投与する。化合物を、このブドウ糖と一緒に溶解させて投与する。コントロール実験において、ビヒクルを、経口ブドウ糖と一緒に投与する。血液サンプルを、意識のある拘束されていないラットの尾静脈から、ブドウ糖投与後0分および5分、10分、20分、30分、および60分で、ヘパリン処理した毛細管内に集める。血液サンプルを4℃で遠心分離し、そしてブドウ糖の分析およびインスリン測定まで、血漿を-20℃で貯蔵する。ブドウ糖レベルを、グルコースオキシダーゼ手順（B e c k m a n グルコース分析器；F u l l e r t o n, C A）を使用して測定する。

20

【0805】

上に記載された種々の実施形態は、組み合わせられてさらなる実施形態を提供し得る。本明細書中に記載され、そして／または出願データシートに列挙される全ての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物は、その全体が本明細書中に参考として援用される。実施形態の局面は、種々の特許、出願および公開の概念を使用するために必要である場合、改変されて、なおさらなる実施形態を提供し得る。これらおよび他の変更は、上に詳述された記載を考慮して、これらの実施形態に対してなされ得る。一般に、添付の特許請求の範囲において使用される用語は、特許請求の範囲を、本明細書および特許請求の範囲に開示される具体的な実施形態に限定するとは解釈されるべきではなく、全ての可能な実施形態、およびこのような特許請求の範囲が権利を与えられる均等物の全範囲を包含すると解釈されるべきである。従って、特許請求の範囲は、本開示により限定されない。

30

【配列表】

0006573604000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00	
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 B 53/00	C
C 0 7 B 57/00	(2006.01)	C 0 7 B 57/00	3 5 0
C 0 7 K 14/605	(2006.01)	C 0 7 K 14/605	

- (72)発明者 ベーム, マルクス エフ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 4, サンディエゴ, メープル ストリート 2 8
1 1
- (72)発明者 マーティンボロー, エスター
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 4, サンディエゴ, カミノ プラヤ ポートフィ
ーノ 5 0 5 4
- (72)発明者 ムーアジャニ, マニシャ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 7, サンディエゴ, レーガン グレン 8 3 8 9
- (72)発明者 田宮 淳子
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 1 1, カールズバッド, デイジー アベニュー 9
3 4
- (72)発明者 フアン, リミン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9, サンディエゴ, アドルフィア コート 1 2
7 8 8
- (72)発明者 イーガー, アダム アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 9 4 1, ラ メサ, ノーマル アベニュー 7 9 5 8
- (72)発明者 ブラマチャリー, エヌガーシ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 1, サンディエゴ, スプルー スラン ドライブ
1 1 7 9 5, ナンバーシー
- (72)発明者 フォウラー, トーマス
イギリス国 エルイー 1 4 4 イーゼット レスターシャー, メルトン モーブレイ, スタザ
ン, ブラックスミス エンド 1 5
- (72)発明者 ノバク, アンドリュー
イギリス国 エヌジー 1 0 4 エヌエイチ ノッティンガムシャー, ロング イートン, アッ
パー ウェリントン ストリート 3 5
- (72)発明者 メガーニ, プレムジ
イギリス国 エルイー 1 1 3 エスディー レスターシャー, ラフバラー, ニコルソン ロード
2 3
- (72)発明者 ナググス, マイケル
イギリス国 ディーイー 1 5 9 エーダブリュー ダービシャー, パートン-オン-トレント,
セント ピーターズ ストリート 2

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特許第6061949 (JP, B2)

国際公開第2011/094890 (WO, A1)
国際公開第2011/097300 (WO, A1)
国際公開第2005/061466 (WO, A1)
特表2007-522225 (JP, A)
国際公開第03/070709 (WO, A1)
国際公開第03/089410 (WO, A1)
特表2001-514162 (JP, A)
米国特許第06583139 (US, B1)
国際公開第00/045635 (WO, A1)
国際公開第02/028830 (WO, A1)
特開平06-263740 (JP, A)
国際公開第2009/042092 (WO, A1)
国際公開第2013/041497 (WO, A1)
特表2009-539815 (JP, A)
特表2009-516729 (JP, A)
特表2001-512139 (JP, A)
特表2003-516392 (JP, A)
特表2001-514163 (JP, A)
特表2002-500232 (JP, A)
国際公開第2011/122619 (WO, A1)
国際公開第2008/064823 (WO, A1)
国際公開第2008/062859 (WO, A1)
国際公開第2006/137450 (WO, A1)
特表2007-537163 (JP, A)
国際公開第2004/074264 (WO, A1)
国際公開第2003/053926 (WO, A1)
国際公開第2002/016329 (WO, A1)
特表2004-506612 (JP, A)
特開2001-089368 (JP, A)
特表2002-509131 (JP, A)
HAQUE, T.S. et al., Peptides, 2010年, Vol.31, p.1353-1360
TILLEY, J.W. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001年, Vol.11, p.1-4
TILLEY, J.W. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012年12月20日, Vol.23, p.1036-1040

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
A61K
A61P
CAplus/REGISTRY (STN)