

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-500308

(P2025-500308A)

(43)公表日 令和7年1月9日(2025.1.9)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00		
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		
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		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全102頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-537016(P2024-537016)	(71)出願人	522140529
(86)(22)出願日	令和4年12月22日(2022.12.22)		ジュニャーナ セラピューティクス イン
(85)翻訳文提出日	令和6年7月5日(2024.7.5)		コーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/053798		J N A N A T H E R A P E U T I C S
(87)国際公開番号	WO2023/122267		I N C .
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
(31)優先権主張番号	63/292,818		2 2 1 0 ポストン デザイン センター
(32)優先日	令和3年12月22日(2021.12.22)		プレイス 1 スイート 1 9 - 4 0 0
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100139723
			弁理士 樋口 洋
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV)	(74)代理人	100116540
	最終頁に続く		弁理士 河野 香
		(72)発明者	ブラウン, ディーン ジー
			アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州
			0 3 0 4 9 ホリス ウィリアムズ ウェイ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 哺乳類 S L C 6 A 1 9 機能の小分子阻害剤

(57)【要約】

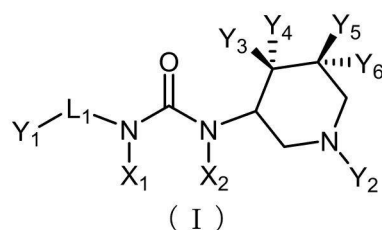
S L C 6 A 1 9 輸送の調節によって異常なレベルのアミノ酸に関連する疾患または障害を治療または予防するのに有用な化合物、組成物、及び方法が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩:

【化 1】



10

[式中、

L_1 が、存在しないか、または - アルキル - 、 - シクロアルキル - 、及び - ヘテロアリール - CH_2 - から選択され、

X_1 及び X_2 が、独立して、- H、アルキル、シクロアルキル、及びアルキル - シクロアルキルから選択され、ただし、 X_1 及び X_2 が、両方とも - H になることはなく、

Y_1 が、任意選択で置換されたアリールであり、

Y_2 が、任意選択で置換されたピリドニル、任意選択で置換されたピリミジノイル、任意選択で置換されたピラジノニル、任意選択で置換されたトリアジノニル、及び任意選択で置換されたキナゾリノニルから選択され、

20

Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、及び Y_6 が、独立して、- H 及びハロゲン化物から選択される]。

【請求項 2】

X_1 及び X_2 の一方が、- H であり、 X_1 及び X_2 の他方が、 $C_1 - C_4$ アルキル、シクロアルキル、及びアルキル - シクロアルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X_1 及び X_2 の一方が、- H であり、 X_1 及び X_2 の他方が、 $C_1 - C_4$ アルキル及びシクロアルキルから選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X_1 が、- H であり、 X_2 が、- CH_3 である、請求項 3 に記載の化合物。

30

【請求項 5】

X_2 が、- H であり、 X_1 が、- CH_3 である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

X_1 が、- H であり、 X_2 が、

【化 2】



40

である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

X_2 が、- H であり、 X_1 が、

【化 3】



である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

50

L₁が、存在しない、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

L₁が、-C₁-C₄アルキル-、-シクロアルキル-、及び-ヘテロアリール-C₁H₂-から選択される、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

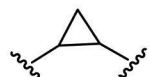
【請求項10】

L₁が、-CH₂-である、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

L₁が、

【化4】



10

である、請求項9に記載の化合物。

【請求項12】

L₁が、

【化5】



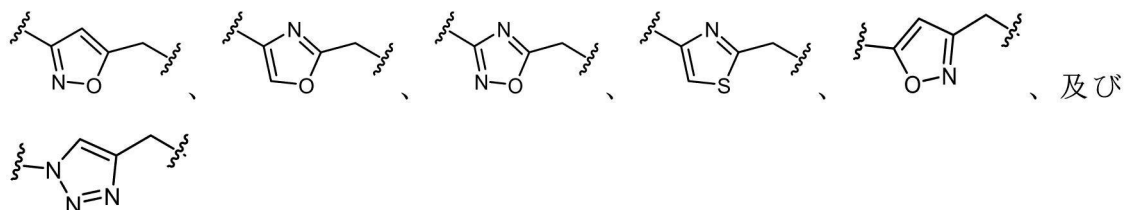
20

から選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

L₁が、

【化6】



30

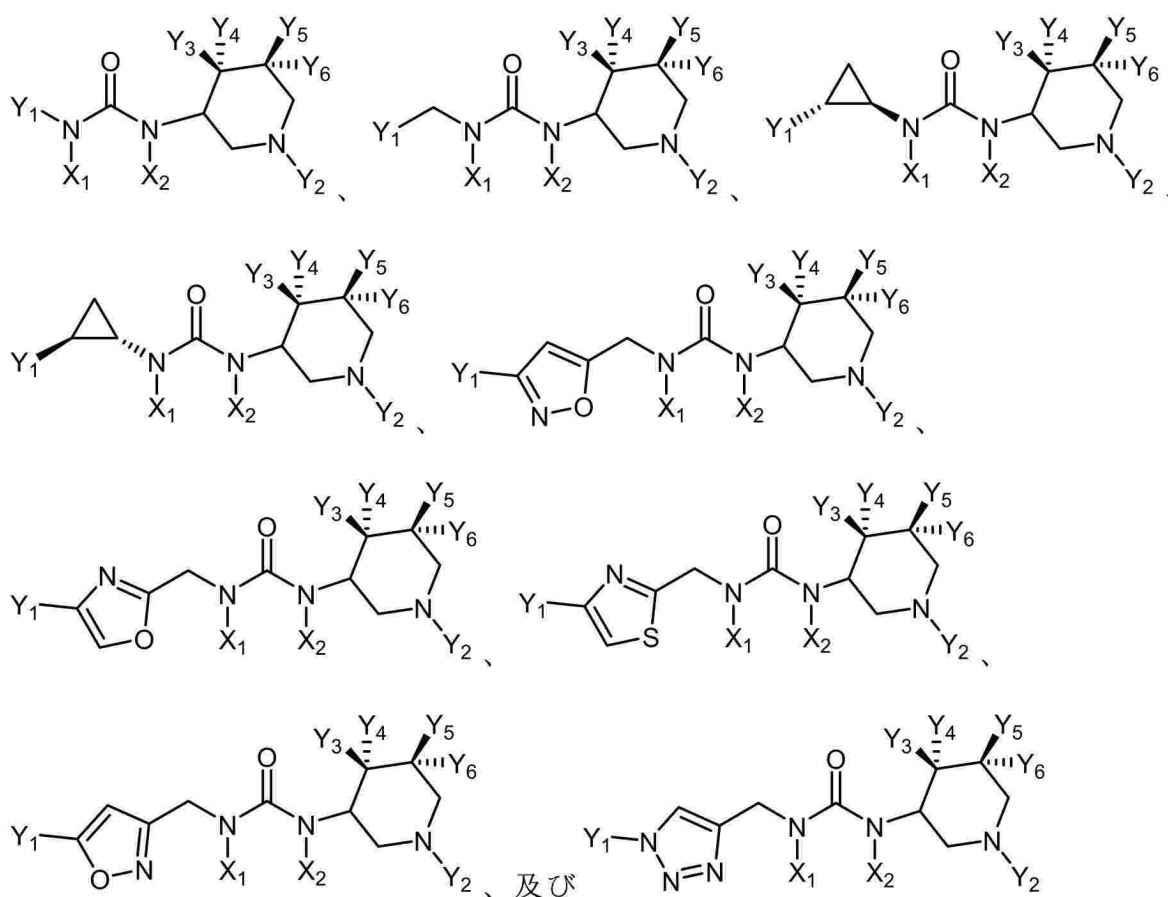
から選択される、請求項9に記載の化合物。

【請求項14】

40

50

【化 7】



10

20

から選択される構造を有する、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

Y₁ が、非置換アリールである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 16】

Y₁ が、非置換フェニルである、請求項 15 に記載の化合物。

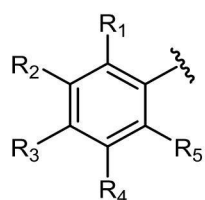
【請求項 17】

Y₁ が、置換アリールである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

Y₁ が、

【化 8】



40

であり、

R₁、R₂、R₃、R₄、及び R₅ が、独立して、-H、ハロゲン、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CF₂CH₃、-OCF₃、-OCHF₂、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、及びシクロアルキルから選択され、ただし、R₁、R₂、R₃、R₄、及び R₅ のうちの少なくとも

50

も 1 つは - H ではない、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 が、独立して、- H、- F、- Cl、- Br、- CN、- CH₃、- CH₂CH₃、- CF₃、- CHF₂、- CF₂CH₃、- C(H)(OH)(CH₃)、- OCH₃、- OCF₃、- OCHF₂、及び

【化 9】



10

から選択され、ただし、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 のうちの少なくとも 1 つは - H ではない、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 が、独立して、- H、- F、- Cl、- Br、- CN、- CH₃、- CH₂CH₃、及び

【化 10】



20

から選択され、ただし、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 のうちの少なくとも 1 つは - H ではない、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 のうちの 2 つが - H ではない、請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

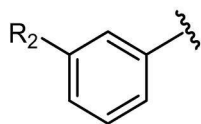
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 のうちの 3 つが - H ではない、請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

Y_1 が、

【化 11】

30



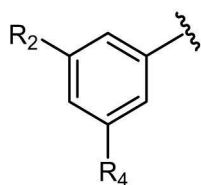
であり、式中、 R_2 が、- Cl、- Br、- F、- CN、- CH₃、- CH₂CH₃、- OCH₃、及び - CF₂CH₃ から選択される、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 24】

Y_1 が、

【化 12】

40



であり、式中、 R_2 及び R_4 が、各々独立して、- Cl、- Br、- F、- CN、- CH

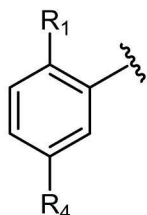
50

3、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-CF_2CH_3$ から選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項25】

Y_1 が、

【化13】



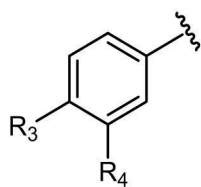
10

であり、式中、 R_1 及び R_4 が、各々独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-CF_2CH_3$ から選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項26】

Y_1 が、

【化14】



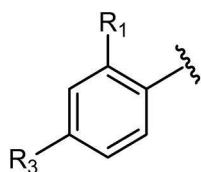
20

であり、式中、 R_3 及び R_4 が、各々独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-CF_2CH_3$ から選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項27】

Y_1 が、

【化15】



30

であり、式中、 R_1 及び R_3 が、各々独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、及び

40

【化16】



から選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項28】

R_1 が、 $-F$ であり、 R_3 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、及び

50

【化 1 7】



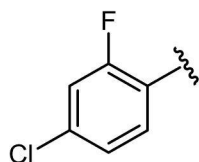
から選択される、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

Y₁ が、

【化 1 8】

10



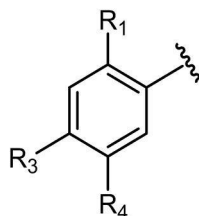
である、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

Y₁ が、

【化 1 9】

20



であり、式中、R₁、R₃、及びR₄が、各々独立して、-Cl、-Br、-F、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCF₃、-CF₂CH₃、-C(H)(OH)(CH₃)、及び

30

【化 2 0】



から選択される、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

R₁ が、-F であり、R₃ 及び R₄ が、各々独立して、-Cl、-Br、-F、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCF₃、-CF₂CH₃、及び

40

【化 2 1】



から選択される、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

R₁ が、-F であり、R₃ が、-Cl または -F であり、R₄ が、-Cl、-Br、-F、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCF₃、-CF₂CH₃、及び

50

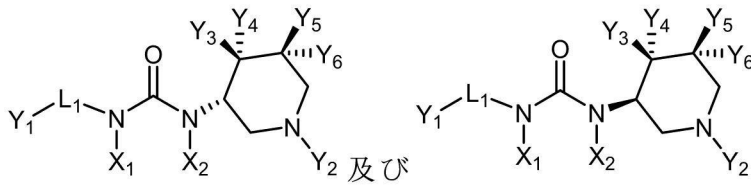
【化 2 2】



から選択される、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

【化 2 3】



10

から選択される構造を有する、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 4】

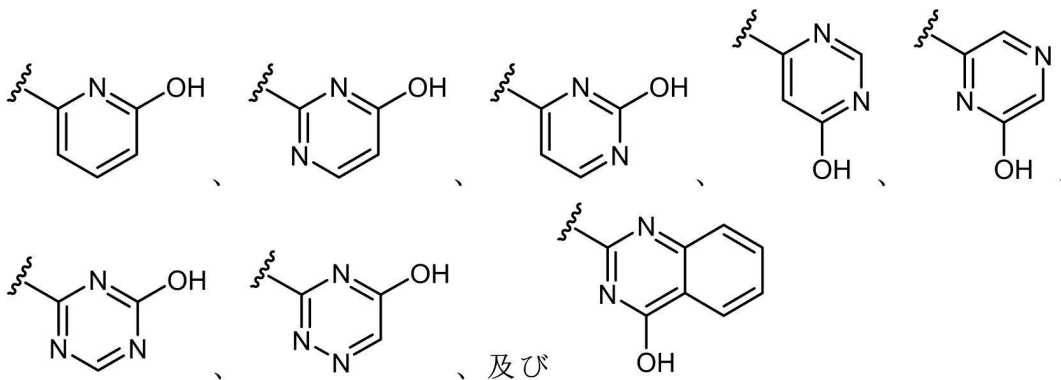
Y₂ が、非置換ピリドニル、非置換ピリミジノイル、非置換ピラジノニル、非置換トリアジノニル、及び非置換キナゾリノニルから選択される、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 3 5】

Y₂ が、

【化 2 4】



30

から選択される、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

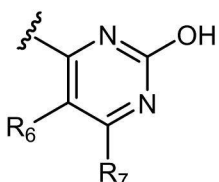
Y₂ が、置換ピリドニル、置換ピリミジノイル、置換ピラジノニル、置換トリアジノニル、及び置換キナゾリノニルから選択される、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 3 7】

Y₂ が、

【化 2 5】



50

であり、

R₆ 及び R₇ が、独立して、- H、ハロゲン、- CN、- OH、- OCF₃、- OCHF₂、- NH₂、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、及びシクロアルキルから選択され、ただし、R₆ 及び R₇ のうちの少なくとも1つは - Hではなく、または

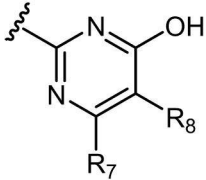
R₆ 及び R₇ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、非置換もしくは置換された縮合 C₅ - C₇ シクロアルキルを形成する、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

Y₂ が、

【化 26】

10



であり、

R₇ 及び R₈ が、独立して、- H、ハロゲン、- CN、- OH、- OCF₃、- OCHF₂、- NH₂、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、及びシクロアルキルから選択され、ただし、R₇ 及び R₈ のうちの少なくとも1つは - Hではなく、または

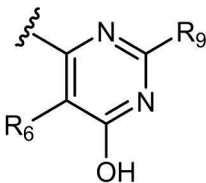
R₇ 及び R₈ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、非置換もしくは置換された縮合 C₅ - C₇ シクロアルキルを形成する、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 39】

Y₂ が、

【化 27】

20



であり、

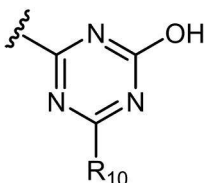
R₆ 及び R₉ が、独立して、- H、ハロゲン、- CN、- OH、- OCF₃、- OCHF₂、- NH₂、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、及びシクロアルキルから選択され、ただし、R₆ 及び R₉ のうちの少なくとも1つは - Hではない、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 40】

Y₂ が、

【化 28】

30



であり、

R₁₀ が、ハロゲン、- CN、- OH、- OCF₃、- OCHF₂、- NH₂、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、及びシクロアルキルから選択される、請求項 36 に記

40

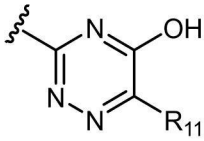
50

載の化合物。

【請求項 4 1】

Y₂ が、

【化 2 9】



10

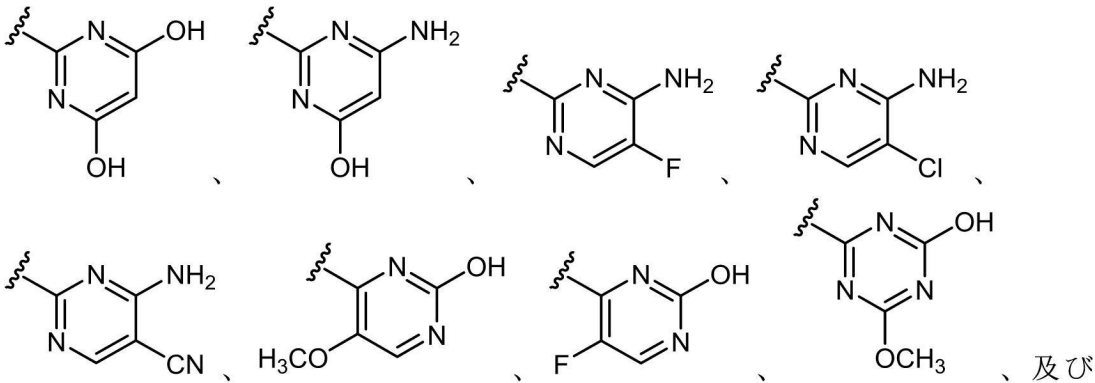
であり、

R₁₁ が、ハロゲン、-CN、-OH、-OCF₃、-OCHF₂、-NH₂、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、及びシクロアルキルから選択される、請求項 3 6 に記載の化合物。

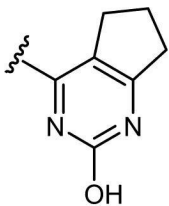
【請求項 4 2】

Y₂ が、

【化 3 0】



20



30

から選択される、請求項 3 6 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

Y₂ が、N-置換ピリドニル、N-置換ピリミジノイル、N-置換ピラジノニル、N-置換トリアジノニル、またはN-置換キナゾリノニルである、請求項 3 6 に記載の化合物。

40

【請求項 4 4】

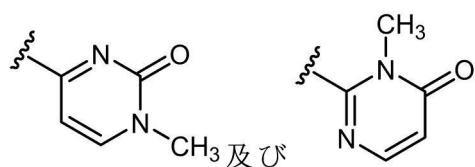
Y₂ が、N-アルキル置換ピリドニル、N-アルキル置換ピリミジノイル、N-アルキル置換ピラジノニル、N-アルキル置換トリアジノニル、またはN-アルキル置換キナゾリノニルである、請求項 4 3 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

Y₂ が、

50

【化 3 1】



から選択される、請求項 4 4 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

Y₃、Y₄、Y₅、及び Y₆ が、各々 - H である、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 4 7】

Y₃ 及び Y₄ が、両方とも - H、または両方とも - F である、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

Y₃ が、- H であり、Y₄ が、- F である、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 9】

Y₄ が、- H であり、Y₃ が、- F である、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 5 0】

Y₅ 及び Y₆ が、両方とも - H、または両方とも - F である、請求項 1 ~ 4 5 及び 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 1】

Y₅ が、- H であり、Y₆ が、- F である、請求項 1 ~ 4 5 及び 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

Y₆ が、- H であり、Y₅ が、- F である、請求項 1 ~ 4 5 及び 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 5 3】

表 1 に列挙される化合物のうちのいずれか 1 つの構造を有する、化合物。

【請求項 5 4】

請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 5 5】

フェニルアラニンヒドロキシラーゼにおける遺伝的欠陥に関連する疾患または障害を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 5 6】

フェニルケトン尿症を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

40

【請求項 5 7】

高フェニルアラニン血症を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 5 8】

前記対象における全身フェニルアラニンレベルが、低下される、請求項 5 5 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 9】

50

チロシン血症（Ⅰ、Ⅱ、またはⅢ型）を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 1 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 60】

前記対象における全身チロシンレベルが、低下される、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

非ケトン性高グリシン血症を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 1 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 62】

前記対象における全身グリシンレベルが、低下される、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、メープルシロップ尿症、DNAC12欠損症、尿素サイクル異常症、または高アンモニア血症を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 1 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 64】

糖尿病、慢性腎疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、代謝症候群、肥満関連障害、または神経発達障害及び自閉症スペクトラム障害を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 1 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 65】

前記対象におけるSLC6A19機能が、阻害される、請求項 55 ~ 64 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、2021年12月22日に出願された米国仮特許出願第63/292,818号の優先権の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

フェニルケトン尿症（PKU）は、フェニルアラニンを代謝することに関与する酵素であるフェニルアラニンヒドロキシラーゼ（PAH）における変異によって引き起こされる先天性代謝異常である。PKUは、フェニルアラニンが適切に代謝されず、異常に高レベルの血漿フェニルアラニンをもたらす常染色体劣性代謝障害である。PKUを有する人々は、異常に高いフェニルアラニンの血中レベルを有し、未治療の場合、知的障害、発作、神経発達障害、及び行動障害などの多種多様な合併症をもたらす不可逆的な神経学的損傷につながり得る。PKUは、フェニルアラニンの血中レベルが、食事と直接関連しているため、治療するのが困難である。患者は、患者の生活のあらゆる側面に影響を与える生涯にわたる厳格な食習慣を固守しなければならない。現在の標準治療は、酵素補因子及び酵素置換療法であるが、これらの療法は全ての患者には有効でなく、有害事象の潜在的なリスクを有する。

【0003】

フェニルアラニンを代謝すること、したがって、フェニルアラニン恒常性を維持することに関与する酵素は、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ（PAH）である。染色体12q23.2におけるPAH遺伝子での機能喪失（LOF）変異は、ほとんどの形態のPKUを引き起こすことが知られている。PKUをもたらすこれらのLOF変異は、古典的PKU（最も重度な形態）、及びより重度が低い形態である「軽度PKU」または「hyperphic」として診断することができる。PAHに加えて、PAH活性に必要な補因子の合成に関与する酵素であるジヒドロプテリジン還元酵素（DHPR）など、フェニルア

10

20

30

40

50

ラニン代謝に影響を与える他の酵素における変異も、フェニルアラニンレベルの上昇をもたらし得る。食事に加えて、フェニルアラニンを含む血中アミノ酸レベルは、SLC6A19によって調節される。SLC6A19は、腎臓の近位小管に位置し、血中にアミノ酸を戻す再吸収に関与している。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

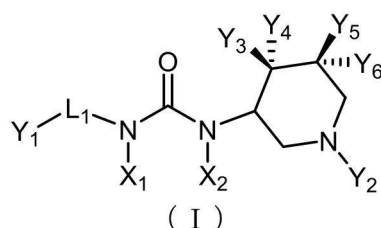
本発明の一態様は、SLC6A19輸送の調節による異常なレベルのアミノ酸に関連する疾患または障害を治療または予防するのに有用な化合物、組成物、及び方法を提供する。

10

【0005】

したがって、式(I)の構造を有する化合物であって、

【化1】



20

式中、

L₁が、存在しないか、または -アルキル-、-シクロアルキル-、及び -ヘテロアリール-CH₂- から選択され、

X₁及びX₂が、独立して、-H、アルキル、シクロアルキル、及びアルキル-シクロアルキルから選択され、ただし、X₁及びX₂が、両方とも-Hになることはなく、

Y₁が、任意選択で置換されたアリールであり、

Y₂が、任意選択で置換されたピリドンル、任意選択で置換されたピリミジノイル、任意選択で置換されたピラジノニル、任意選択で置換されたトリアジノニル、及び任意選択で置換されたキナゾリノニルから選択され、

30

Y₃、Y₄、Y₅、及びY₆が、独立して、-H及びハロゲン化物から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供される。

【0006】

本発明の別の態様は、フェニルアラニンヒドロキシラーゼにおける遺伝的欠陥に関連する疾患または障害の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う方法に関するものであり、方法は、対象に、有効量の式(I)の化合物を投与することを含む。

【0007】

本発明の別の態様は、フェニルケトン尿症、高フェニルアラニン血症、チロシン血症、非ケトン性高グリシン血症、イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、メープルシロップ尿症、DNAJC12欠損症、尿素サイクル異常症、または高アンモニア血症の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う方法に関するものであり、方法は、対象に、有効量の式(I)の化合物を投与することを含む。

40

【0008】

本発明の別の態様は、SLC6A19輸送の調節を必要とする対象においてそれを行う方法に関するものであり、方法は、対象に、有効量の式(I)の化合物を投与することを含む。

【0009】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または同等の方法及び材料が、本発明の実践または試験で使用

50

することができるが、好適な方法及び材料が以下に記載される。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許及び他の参照文献は、それらの全体が参照により援用される。矛盾する場合には、定義を含めて本明細書が優先する。加えて、材料、方法、及び実施例は例示にすぎず、限定であることは意図されない。

【0010】

本発明の他の特徴、目的及び利点は、詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】本発明の例示的な化合物についてイソロイシン輸送データを要約する表である。 10

$A = IC_{50} < 500 \text{ nM}$ 、 $B = IC_{50} \ 500 \text{ nM} \sim 1,500 \text{ nM}$ 、 $C = IC_{50} > 1,500 \text{ nM} \sim 5,000 \text{ nM}$ 、及び $D = IC_{50} > 5,000 \text{ nM} \sim 10,000 \text{ nM}$ 。

【発明を実施するための形態】

【0012】

定義

便宜上、本発明のさらなる説明の前に、本明細書、実施例、及び添付の特許請求の範囲に用いられるある特定の用語がここに集められる。これらの定義は、本開示の残りの部分を考慮に入れて読み取られ、当業者によって理解されるべきである。別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当該技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。 20

【0013】

本発明がより容易に理解されるために、ある特定の用語及び句が本明細書の以下及び全体を通して定義される。

【0014】

冠詞「a」及び「an」は、本明細書では、冠詞の文法上の目的語の1以上（すなわち、少なくとも1つ）を指すように使用される。例として、「(an)要素」は、1つの要素または1つを超える要素を意味する。

【0015】

本明細書において及び特許請求の範囲において、そこで使用される句「及び/または」は、そのように結合された要素の「いずれかまたは両方」、すなわち、いくつかの場合に接続的に存在し、他の場合に選言的に存在する要素を意味すると理解されるべきである。「及び/または」を用いて列挙された複数の要素は、同じ様式で、すなわち、そのように接続された要素のうちの「1つ以上」と解釈されるべきである。「及び/または」節によって具体的に特定される要素以外の他の要素は、具体的に特定されたそれらの要素に関連するか否かにかかわらず、任意選択で存在し得る。したがって、非限定的な例として、「A及び/またはB」への言及は、「含む」などの制限のない言い回しと併せて使用される場合、一実施形態では、Aのみ（任意選択でB以外の要素を含む）、別の実施形態では、Bのみ（任意選択でA以外の要素を含む）、さらに別の実施形態では、A及びBの両方（任意選択で他の要素を含む）などを指すことができる。 30 40

【0016】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、「または」は、上記で定義される「及び/または」と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、リスト内のアイテムを分離するとき、「または」または「及び/または」は、包括的、すなわち、少なくとも1つの包含であるが、また要素の数またはリストのうちの1つを超えて、及び任意選択で、追加の非リスト化アイテムを含むと解釈されるものとする。「のうちの1つのみ」もしくは「のうちの厳密に1つ」などの反対に明確に示された用語のみ、または特許請求の範囲で使用される場合、「からなる」は、要素の数またはリストのうちの厳密に1つの要素の包含を指す。一般に、本明細書で使用される「または」という用語は、「いずれか」、「のうちの1つ」、「のうちの1つのみ」、または「のうちの厳密に1つ」などの排他性 50

の用語によって先行される場合、排他的代替（すなわち、「一方または他方だが両方ではない」）を示すものとしてのみ解釈されるものとする。特許請求の範囲で使用される場合、「本質的にからなる」は、特許法の分野で使用されるその通常の意味を有するものとする。

【0017】

本明細書において及び特許請求の範囲においてそこで使用される場合、「少なくとも1つ」という句は、1つ以上の要素のリストを参照して、要素のリスト内の要素のいずれか1つ以上から選択される少なくとも1つの要素を意味すると理解されるべきであるが、要素のリスト内に具体的に列挙されるあらゆる要素のうち少なくとも1つを必ずしも含まず、要素のリスト内の要素の任意の組み合わせを除外しない。この定義はまた、句「少なくとも1つ」が言及する要素のリスト内で具体的に特定された要素以外の要素が、具体的に特定されたそれらの要素に関連するか否かにかかわらず、任意選択で存在し得ることを可能にする。したがって、非限定的な例として、「A及びBのうち少なくとも1つ」（または、等価的に、「AまたはBのうち少なくとも1つ」、または、等価的に「A及び/またはBのうち少なくとも1つ」）は、一実施形態では、Bが存在せずに（及び、任意選択で、B以外の要素を含む）、任意選択で複数を含む、少なくとも1つのA、別の実施形態では、Aが存在せずに（及び、任意選択で、A以外の要素を含む）、任意選択で複数を含む、少なくとも1つのB、さらに別の実施形態では、任意選択で複数を含む、少なくとも1つのA、及び任意選択で複数を含む、少なくとも1つのB（及び、任意選択で、他の要素を含む）などを指すことができる。

10

20

【0018】

また、反する明確な指示がない限り、複数のステップまたは行為を含む本明細書に特許請求される任意の方法において、方法のステップまたは行為の順序は、方法のステップまたは行為が列挙される順序に必ずしも限定されないことも理解されたい。

【0019】

特許請求の範囲において、及び上述の明細書において、「含む（comprising）」、「含む（including）」、「有する（carrying）」、「有する（having）」、「含有する（containing）」、「含む（involving）」、「保持する（holding）」、「から構成される」などの全ての移行句は、制限されないと理解されるべきであり、すなわち、限定されずに含むことを意味する。移行句「からなる」及び「本質的にからなる」のみが、それぞれ、米国特許庁特許審査手続きマニュアル、セクション2111.03（United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03）に記載されているように、閉じた移行句または半分閉じた移行句であるものとする。

30

【0020】

本発明の組成物に含有されるある特定の化合物は、特定の幾何学的形態または立体異性体形態で存在し得る。加えて、本発明のポリマーはまた、光学的に活性であり得る。本発明は、シス-及びトランス-異性体、(R)-及び(S)-鏡像異性体、ジアステレオマー、(d)-異性体、(l)-異性体、それらのラセミ混合物、ならびにそれらの他の混合物を含む、かかる全ての化合物が本発明の範囲内であることを企図する。追加の不斉炭素原子がアルキル基などの置換基中に存在し得る。そのような全ての異性体は、その混合物も同様に、本発明に含まれることが意図される。

40

【0021】

「幾何異性体」とは、炭素-炭素二重結合、シクロアルキル環、または架橋二環式系に関連して、置換原子の配向が異なる異性体を意味する。炭素-炭素二重結合の各側の原子（H以外）は、E（置換基が炭素-炭素二重結合の反対側にある）またはZ（置換基が同じ側に配向される）配置であり得る。「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」、「Z」、「シス」、及び「トランス」は、コア分子に対する構成を示す。ある特定の開示される化合物は、「アトロプ異性」形態で、または「アトロプ異性体」として存在し得る。

50

アトロプ異性体は、回転に対する立体ひずみ障壁が、配座異性体の単離を可能にするのに十分に高く、単結合の周りの回転が妨げられることに起因する立体異性体である。本発明の化合物は、異性体特異的合成によって、または異性体の混合物から分離することによって、個々の異性体として調製され得る。従来の分離技法は、光学的に活性な酸を使用して異性体対の各異性体の遊離塩基の塩を形成すること（続いて遊離塩基の分別結晶化及び再生）、光学的に活性なアミンを使用して異性体対の各異性体の酸形態の塩を形成すること（続いて遊離酸の分別結晶化及び再生）、光学的に純粋な酸、アミン、もしくはアルコールを使用して異性体対の異性体の各々のエステルもしくはアミドを形成すること（続いてクロマトグラフィー分離及びキラル補助剤の除去）、または様々な周知のクロマトグラフィー方法を使用して出発材料もしくは最終生成物のいずれかの異性体混合物を分離することを含む。

10

【0022】

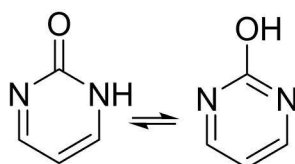
例えば、本発明の化合物の特定の鏡像異性体が所望される場合、不斉合成によって、またはキラル補助剤を用いた誘導体化によって調製され得、得られたジアステレオマー混合物が分離され、補助基が切断されて、純粋な所望の鏡像異性体を提供する。代替的に、分子がアミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含む場合、ジアステレオマー塩が、適切な光学的に活性な酸または塩基で形成され、続いて、当該技術分野で周知される分別結晶化またはクロマトグラフィー手段によって形成されるジアステレオマーの分離、及び純粋な鏡像異性体のその後の回収が行われる。

20

【0023】

本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、水素原子の移動から生じる平衡状態に存在する構造異性体を意味する。例えば、2-ピリミジノンの2つの互変異性体が以下に列挙される。1つだけの互変異性体が、所与の化合物の構造表現に提供され得る。しかしながら、本発明は、所与の化合物の全てのかかる互変異性体を企図する。

【化2】



30

【0024】

モル画分による純度パーセントは、鏡像異性体（またはジアステレオマー）のモルの比率、または鏡像異性体（またはジアステレオマー）のモルにその光学異性体のモルを加えたモルにわたる比率である。開示される化合物の立体化学が構造によって命名または描写される場合、命名または描写された立体異性体は、他の立体異性体と比較して、モル画分で少なくとも約60%、約70%、約80%、約90%、約99%、または約99.9%純粋である。1つだけの鏡像異性体が構造によって命名または描写される場合、描写されるか、または命名される鏡像異性体は、モル画分で少なくとも約60%、約70%、約80%、約90%、約99%、または約99.9%純粋である。1つだけのジアステレオマーが構造によって命名または描写される場合、描写または命名されるジアステレオマーは、モル画分で少なくとも約60%、約70%、約80%、約90%、約99%、または約99.9%純粋である。

40

【0025】

開示される化合物が立体化学を示すことなく構造によって命名または描写され、化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、名称または構造は、対応する光学異性体を含まない化合物の鏡像異性体、化合物のラセミ混合物、またはその対応する光学異性体と比較して1つの鏡像異性体が濃縮された混合物のいずれかを包含することが理解されるべきである。開示される化合物が立体化学を示すことなく構造によって命名または描写され

50

、2つ以上のキラル中心を有する場合、名称または構造は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まない多数のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、1つのジアステレオマーが他のジアステレオマー（複数可）と比較して濃縮されているジアステレオマーの混合物、または1つ以上のジアステレオマーが他のジアステレオマーと比較して濃縮されているジアステレオマーの混合物を包含することが理解されるべきである。本発明は、これらの形態の全てを包含する。

【0026】

本明細書に示される構造はまた、1つ以上の同位体によって濃縮した原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、水素を重水素もしくはトリチウムに置き換えることによって、または炭素を ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮した炭素に置き換えることによって生成される化合物は、本発明の範囲内である。

10

【0027】

本明細書において使用される「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で治療活性剤に変換される化合物を包含する。プロドラッグを作製するための一般的な方法は、生理学的条件下で加水分解して所望の分子を顕現させる選択された部分を含めることである。他の実施形態では、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性によって変換される。

【0028】

本明細書で使用される「薬学的に許容される賦形剤」または「薬学的に許容される担体」という句は、主題の化学物質を1つの臓器または身体部分から別の臓器または身体部分へと運搬または輸送することに関与する、液体もしくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶剤、または封入材料などの、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合し、患者に有害でなく、実質的に非発熱性という意味において「許容される」でなければならない。薬学的に許容される担体として機能することができる材料のいくつかの例としては、(1)糖類、例えばラクトース、グルコース及びスクロース、(2)デンプン類、例えばコーンスターチ及びジャガイモデンプン、(3)セルロース、及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース、(4)トラガカント末、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)賦形剤、例えばカカオバター及び坐剤ワックス、(9)油類、例えば落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、及び大豆油、(10)グリコール類、例えばプロピレングリコール、(11)ポリオール類、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール、(12)エステル類、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、(13)寒天、(14)緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、(15)アルギン酸、(16)パイロゲンフリー水、(17)等張生理食塩水、(18)リンガー液、(19)エチルアルコール、(20)リン酸緩衝液、ならびに(21)医薬製剤に使用される他の非毒性適合物質が挙げられる。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、非発熱性であり、すなわち、患者に投与されたときに著しい体温上昇を誘発しない。

20

30

【0029】

「薬学的に許容される塩」という用語は、化合物（複数可）の比較的無毒性の無機酸及び有機酸付加塩を指す。これらの塩は、化合物（複数可）の最終的な単離及び精製中にインサイチュで、または遊離塩基形態に精製された化合物（複数可）を適切な有機酸もしくは無機酸と、別々に反応させ、それによって形成された塩を単離することによって調製することができる。代表的な塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩などが挙げられる。（例えば、Berg et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19を参照されたい。）

40

50

【0030】

他の場合では、本発明の方法に有用である化合物は、1つ以上の酸性官能基を含み得、したがって、薬学的に許容される塩基を用いて薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの場合の「薬学的に許容される塩」という用語は、化合物（複数可）の比較的非毒性の無機及び有機塩基付加塩を指す。これらの塩は、同様に、化合物（複数可）の最終的な単離及び精製中にインサイチュで、あるいは遊離酸形態の精製された化合物（複数可）を、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩などの好適な塩基と、アンモニアと、または薬学的に許容される有機一級、二級、もしくは三級アミンと、別々に反応させることによって、調製することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム塩などが含まれる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが含まれる（例えば、上記の B e r g e r を参照されたい）。

10

【0031】

「薬学的に許容される共結晶」という用語は、小分子との左右対称なイオン相互作用を形成しない固体配座異性体を指す。

【0032】

治療における使用に関して化合物の「治療有効量」（または「有効量」）は、（哺乳動物、好ましくはヒトに対する）所望の投薬レジメンの一部として投与される場合、例えば、任意の医学的処置に適用可能な妥当な利益/リスク比で、治療される疾患もしくは病態のための、または美容目的のための臨床的に許容可能な標準に従い、症状を軽減する、病態を改善する、または疾患病態の発症を遅らせる調製物における化合物の量を指す。

20

【0033】

「予防的または治療的」処置という用語は、当該技術分野で認識されており、対象組成物のうちの1つ以上の宿主への投与を含む。それが望ましくない状態（例えば宿主動物の疾患または他の望ましくない状態）の臨床症状が出現する前に投与される場合にはその処置は予防的（すなわち、宿主を望ましくない状態の発現から保護する）であるのに対して、望ましくない状態の出現後に投与される場合には処置は治療的（すなわち、既存の望ましくない状態またはその副作用を低減、改善、もしくは安定させることを目的とする）である。

30

【0034】

「患者」または「対象」という用語は、特定の治療を必要とする哺乳動物を指す。ある特定の実施形態では、患者は、霊長類、イヌ、ネコ、またはウマである。ある特定の実施形態では、患者は、ヒトである。

【0035】

脂肪族鎖は、以下に定義されるアルキル、アルケニル、及びアルキニルのクラスを含む。直鎖脂肪族鎖は、非分岐炭素鎖部分に限定される。本明細書で使用される場合、「脂肪族基」という用語は、直鎖、分岐鎖、または環状脂肪族炭化水素基を指し、アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基などの飽和及び不飽和脂肪族基を含む。

40

【0036】

「アルキル」は、指定された炭素原子の数、または指定がなされていない場合に最大30個の炭素原子を有する完全に飽和した環式または非環式の分岐または非分岐の炭素鎖部分を指す。例えば、1～8個の炭素原子のアルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及びオクチルなどの部分、ならびにこれらの部分の位置異性体である部分を指す。10～30個の炭素原子のアルキルとしては、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシル、ヘネイコシル、ドコシル、トリコシル、及びテトラコシルが挙げられる。ある特定の実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、その骨格に30個以下の炭素原子を有し（例えば、直鎖の場合は $C_{1} - C_{30}$ 、分岐

50

鎖の場合は $C_3 - C_{30}$ ）、より好ましくは20個以下を有する。アルキル基は、置換されていても非置換であってもよい。

【0037】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」という用語は、炭素原子の代わりに1つ以上の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素原子を含む、上に定義されるアルキル部分を指す。

【0038】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、少なくとも1つのハロゲンで置換された、上で定義されるアルキル基を指す。

【0039】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」という用語は、少なくとも1つのヒドロキシルで置換された、上で定義されるアルキル基を指す。

【0040】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、指定された数の炭素、例えば2～12個の炭素原子を有するアルキル基を指し、その最長炭素鎖に化合物の残りとの2つの結合点を含む。アルキレン基の非限定的な例としては、メチレン- (CH_2) -、エチレン- (CH_2CH_2) -、*n*-プロピレン- $(CH_2CH_2CH_2)$ -、イソプロピレン- $(CH_2CH(CH_3))$ -などが挙げられる。アルキレン基は、環式または非環式の分岐または非分岐の炭素鎖部分であることができ、任意選択で1つ以上の置換基で置換され得る。

【0041】

「シクロアルキル」は、各々が3～12個の炭素原子を有する、単環式もしくは二環式、または架橋式もしくはスピロ環式、または多環式の飽和炭素環式環を意味する。好ましいシクロアルキルは、その環構造中に3～10個の炭素原子を有し、より好ましくは環構造中に3～6個の炭素を有する。シクロアルキル基は、置換されていても非置換であってもよい。

【0042】

本明細書で使用される場合、「ハロシクロアルキル」という用語は、少なくとも1つのハロゲンで置換された、上で定義されるシクロアルキル基を指す。

【0043】

「シクロヘテロアルキル」は、炭素原子の代わりに1つ以上の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素原子を含む、上で定義されるシクロアルキル部分を指す。好ましいシクロヘテロアルキルは、その環構造中に4～8個の炭素原子及びヘテロ原子を有し、より好ましくは環構造中に4～6個の炭素及びヘテロ原子を有する。シクロヘテロアルキル基は、置換されていても非置換であってもよい。

【0044】

炭素の数が別途指定されない限り、「低級アルキル」は、本明細書で使用される場合、上記で定義されるようなアルキル基を意味するが、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、及び*tert*-ブチルなどのその骨格構造に1～10個の炭素、より好ましくは1～6個の炭素原子を有する。同様に、「低級アルケニル」及び「低級アルキニル」は、類似の鎖長を有する。本出願を通して、好ましいアルキル基は、低級アルキルである。ある特定の実施形態では、アルキルとして本明細書に示される置換基は、低級アルキルである。

【0045】

「アルケニル」は、指定された炭素原子の数、または炭素原子の数に制限が指定されていない場合に最大26個の炭素原子を有する任意の環式または非環式の分岐または非分岐の不飽和炭素鎖部分を指し、部分に1つ以上の二重結合を有する。6～26個の炭素原子のアルケニルは、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、エイコセニル、ヘンエイコソエニル、ド

10

20

30

40

50

コセニル、トリコセニル、及びテトラコセニルによってそれらの様々な異性体形態で例示され、不飽和結合（複数可）は、部分における任意の位置に配置することができ、二重結合（複数可）のまわりに（Z）または（E）配置のいずれかを有することができる。

【0046】

「アルキニル」は、アルケニルの範囲のヒドロカルビル部分を指すが、部分に1つ以上の三重結合を有する。

【0047】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、環の各原子が炭素（すなわち、炭素環式アリール）であるか、または1つ以上の原子がヘテロ原子（すなわち、ヘテロアリール）である、3～12員の置換または非置換の単環芳香族基を含む。好ましくは、アリール基は、5～12員の環、より好ましくは6～10員の環を含む。「アリール」という用語はまた、2つ以上の環式環を有する多環式環系であって、2個以上の炭素が2つの隣接する環に共通であり、環の少なくとも1つが芳香族であり、例えば、他の環式環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び/またはヘテロシクリルであり得る、多環式環系も含む。炭素環式アリール基には、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどが含まれる。ヘテロアリール基は、置換または非置換の芳香族3～12員環構造、より好ましくは5～12員環、より好ましくは5～10員環を含み、その環構造は、1～4個のヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、及びピリミジンなどが挙げられる。アリール及びヘテロアリールは、単環式、二環式、または多環式であり得る。

10

20

【0048】

本明細書で使用される「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」という用語は、ハロゲンを意味し、例えば、放射性及び非放射性形態の両方でフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなどを含むが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、ハロは、フルオロ、クロロ、及びブロモからなる群から選択される。

【0049】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式基」という用語は、3～12員環構造、より好ましくは5～12員環、より好ましくは5～10員環を指し、それらの環構造は、1～4個のヘテロ原子を含む。複素環は、単環式、二環式、スピロ環式、または多環式であることができる。ヘテロシクリル基としては、例えば、チオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサテン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキサラン、チオラン、オキサゾール、ペリジン、ペラジン、モルホリン、ラクトン、アゼチジノン及びピロリジノンなどのラクタム、スルタム、スルトンなどが挙げられる。複素環は、1つ以上の位置で、上記のような置換基、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、カルボニル、カルボキシル、シリル、スルファモイル、スルフィニル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族または複素芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などで置換され得る。

30

40

【0050】

「置換された」という用語は、骨格の1つ以上の炭素上に水素を置換する置換基を有する部分を指す。「置換」または「で置換された」は、かかる置換が置換された原子及び置

50

置換の許容される価に従い、置換が、例えば、転位、環化、脱離などによって自発的に変換を受けない安定した化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことが理解されるであろう。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことが企図される。広義の一態様において、可能な置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して1つ以上であってもよく、同じまたは異なってもよい。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の価を満たす本明細書に記載の有機化合物の水素置換基及び/または任意の許容される置換基を有し得る。置換基は、本明細書に記載の任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラキル、または芳香族もしくは複素芳香族部分を含むことができる。好ましい実施形態では、置換アルキルの置換基は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、シアノ、またはヒドロキシルから選択される。さらに好ましい実施形態では、置換アルキルの置換基は、フルオロ、カルボニル、シアノ、またはヒドロキシルから選択される。当業者には、それが適切であれば、置換基はそれ自体が置換され得る点は理解されよう。「非置換」と特に明記しない限り、本明細書における化学部分に対する言及は、置換変異体を含むことが理解される。例えば「アリアル」基または部分には、置換変異体及び非置換変異体の両方が暗黙のうちに含まれる。

10

20

【0051】

本明細書で使用される場合、各語句、例えば、アルキル、m、nなどの定義は、それが任意の構造内で2回以上生じる場合、同じ構造内の他の箇所におけるその定義とは無関係であることが意図される。

【0052】

本明細書で使用される場合、「小分子」は、分子量が約3,000ダルトン未満の有機小分子または無機小分子を指す。一般に、本発明に有用な小分子は、3,000ダルトン(Da)未満の分子量を有する。小分子は、例えば、少なくとも約100Da~約3,000Da(例えば、約100~約3,000Da、約100~約2500Da、約100~約2,000Da、約100~約1,750Da、約100~約1,500Da、約100~約1,250Da、約100~約1,000Da、約100~約750Da、約100~約500Da、約200~約1500、約500~約1000、約300~約1000Da、または約100~約250Da)であり得る。

30

【0053】

いくつかの実施形態では、「小分子」とは、典型的には約1000未満の分子量を有する有機、無機、または有機金属化合物を指す。いくつかの実施形態では、小分子は、1nmオーダーのサイズを有する有機化合物である。いくつかの実施形態では、本発明の小分子薬物は、約1000未満の分子量を有するオリゴペプチド及び他の生体分子を包含する。

40

【0054】

「有効量」は、有益または所望の結果をもたらすのに十分な量である。例えば、治療量は、所望の治療効果を達成するものである。この量は、疾患または疾患症状の発症を防止するために必要な量である予防有効量と同じかまたは異なり得る。有効量は、1回以上の投与、適用、または投与量で投与することができる。組成物の治療有効量は、選択された組成物に依存する。組成物は、1日当たり1回以上~1週間当たり1回以上投与ことができ、1日おきに1回を含む。当業者は、疾患または障害の重症度、以前の治療、対象の一般的な健康及び/または年齢、ならびに存在する他の疾患を含むがこれらに限定されない、ある特定の要因が対象を効果的に治療するために必要な投与量及び時機に影響を及

50

ばし得ることを理解するであろう。さらに、治療有効量の本明細書に記載の組成物による対象の治療は、単一の治療または一連の治療を含むことができる。

【0055】

「減少させる」、「低下させる」、「低下した」、「低下」、「減少する」、及び「阻害する」という用語は全て、一般に、参照と比較して統計的に有意な量での減少を意味するために本明細書で使用される。しかしながら、疑義を避けるために、「低下させる」、「低下」、もしくは「減少させる」、または「阻害する」は、典型的には、参照レベルと比較して少なくとも10%での減少を意味し、例えば、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%での減少、最大で、例えば、参照レベルと比較して所与の実体またはパラメータの完全な非存在まで、または所与の治療の非存在と比較して10~99%の任意の減少を含むことができる。

10

【0056】

「増加した」、「増加する」もしくは「増強させる」、または「活性化する」という用語は全て、概して統計的に有意な量での増加を意味するために本明細書で使用され、疑義を避けるために、「増加した」、「増加する」もしくは「増強させる」、または「活性化する」という用語は、参照レベルと比較して少なくとも10%の増加、例えば、参照レベルと比較して少なくとも約20%、または少なくとも約30%、または少なくとも約40%、または少なくとも約50%、または少なくとも約60%、または少なくとも約70%、または少なくとも約80%、または少なくとも約90%、または最大で100%の増加、または10~100%の任意の増加、あるいは参照レベルと比較して少なくとも約2倍、または少なくとも約3倍、または少なくとも約4倍、または少なくとも約5倍、または少なくとも約10倍の増加、または2倍~10倍以上の任意の増加を意味する。

20

【0057】

本明細書で使用される場合、「調節する」という用語は、上方調節及び下方調節、例えば、応答を増強または阻害することを含む。

【0058】

本明細書で定義される「放射性医薬品」は、少なくとも1つの放射線放出放射性同位体を含有する医薬品を指す。放射性医薬品は、様々な疾患の診断及び/または治療のために核医学において日常的に使用される。放射性標識医薬品、例えば、放射性標識抗体は、放射線源として機能する放射性同位体(RI)を含有する。本明細書で企図される場合、「放射性同位体」という用語は、金属及び非金属放射性同位体を含む。放射性同位体は、放射性標識医薬品の医学的適用に基づいて選択される。放射性同位体が金属放射性同位体である場合、キレート剤が、典型的には、金属放射性同位体を分子の残りに結合させるために用いられる。放射性同位体が非金属放射性同位体である場合、非金属放射性同位体は、典型的には、分子の残りに直接、またはリンカーを介して連結される。

30

【0059】

本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87の見返しに従って特定される。

40

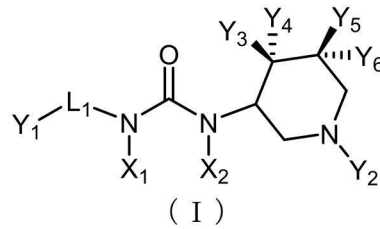
【0060】

本発明の化合物

本発明の一態様は、式(I)の化合物であって、

50

【化3】



式中、

10

L_1 が、存在しないか、または - アルキル - 、 - シクロアルキル - 、及び - ヘテロアリー
ル - CH_2 - から選択され、

X_1 及び X_2 が、独立して、- H、アルキル、シクロアルキル、及びアルキル - シクロア
ルキルから選択され、ただし、 X_1 及び X_2 が、両方とも - H になることはなく、

Y_1 が、任意選択で置換されたアリールであり、

Y_2 が、任意選択で置換されたピリドニル、任意選択で置換されたピリミジノイル、任意
選択で置換されたピラジノニル、任意選択で置換されたトリアジノニル、及び任意選択で
置換されたキナゾリノニルから選択され、

Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、及び Y_6 が、独立して、- H 及びハロゲン化物から選択される、

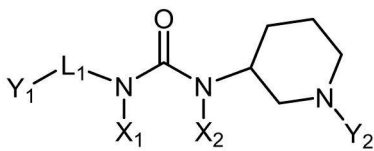
化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

20

【0061】

ある特定の実施形態では、化合物は、構造：

【化4】



を有する。

30

【0062】

ある特定の実施形態では、 X_1 及び X_2 の一方は、- H であり、 X_1 及び X_2 の他方は
、 $C_1 - C_4$ アルキル、シクロアルキル、及びアルキル - シクロアルキルから選択される

。

【0063】

ある特定の実施形態では、 X_1 及び X_2 の一方は、- H であり、 X_1 及び X_2 の他方は
、 $C_1 - C_4$ アルキル及びシクロアルキルから選択される。

【0064】

ある特定の実施形態では、 X_1 は、- H であり、 X_2 は、- CH_3 である。他の実施形
態では、 X_2 は、- H であり、 X_1 は、- CH_3 である。他の実施形態では、 X_1 は、-
H であり、 X_2 は、

40

【化5】



である。他の実施形態では、 X_2 は、- H であり、 X_1 は、

50

【化6】



である。

【0065】

ある特定の実施形態では、 L_1 は、存在しない。

【0066】

ある特定の実施形態では、 L_1 は、 $-C_1-C_4$ アルキル-、 $-シクロアルキル-$ 、及び $-ヘテロアリール-CH_2-$ から選択される。 10

【0067】

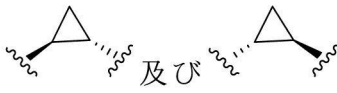
ある特定の実施形態では、 L_1 は、 $-CH_2-$ である。他の実施形態では、 L_1 は、

【化7】



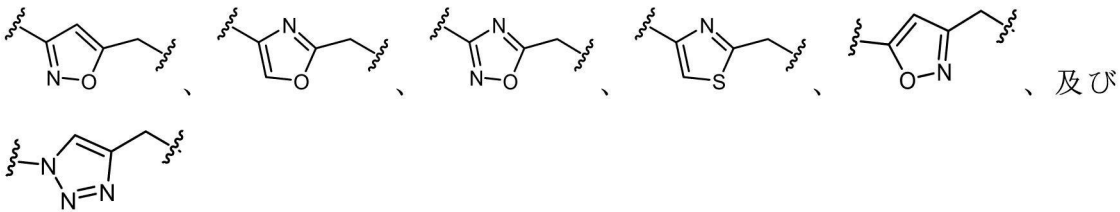
である。他の実施形態では、 L_1 は、 20

【化8】



から選択される。他の実施形態では、 L_1 は、

【化9】



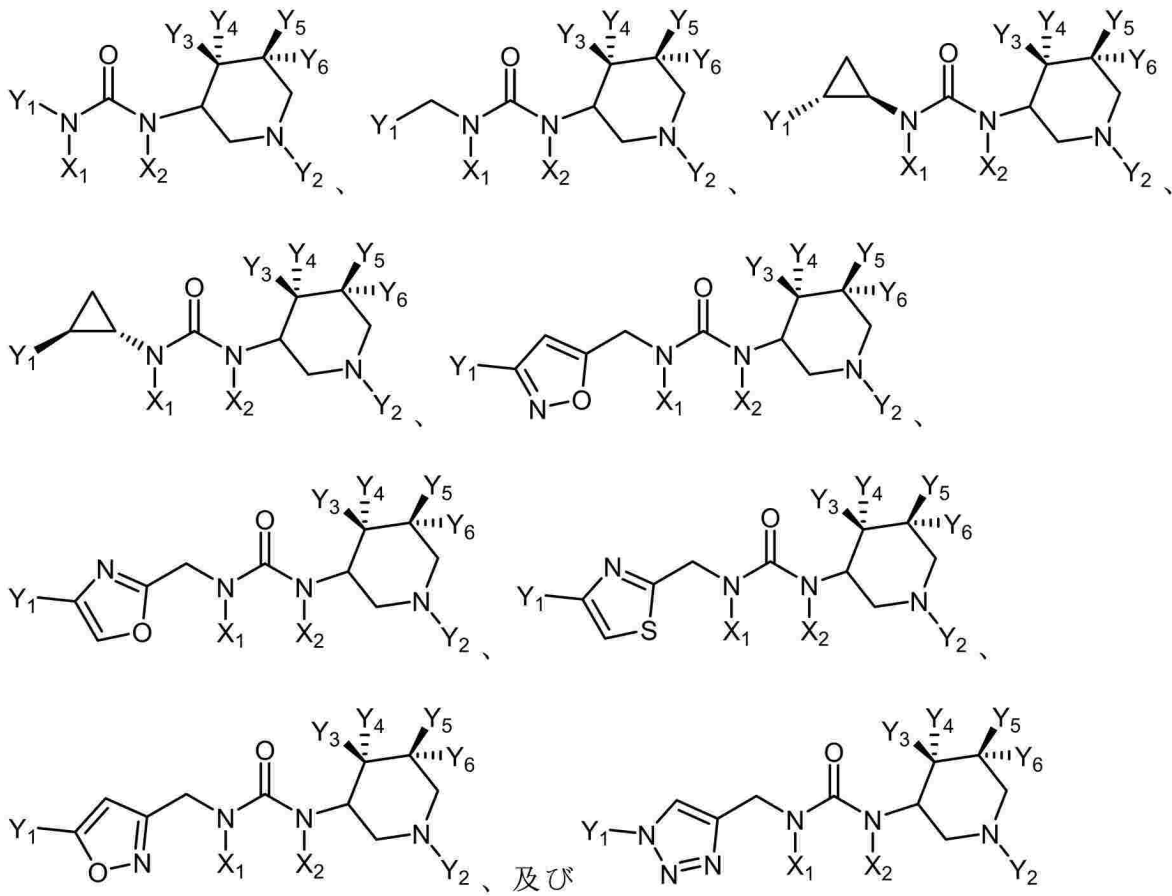
から選択される。

【0068】

ある特定の実施形態では、化合物は、 40

50

【化 1 0】



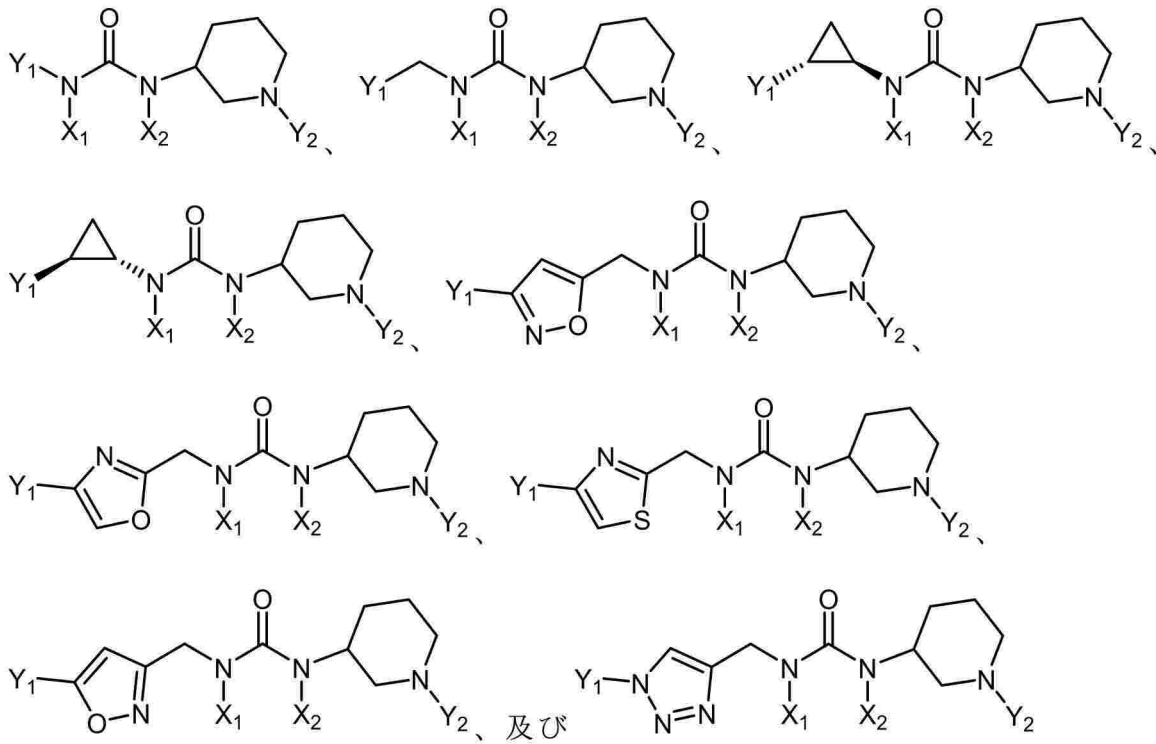
から選択される構造を有する。ある特定の実施形態では、化合物は、

30

40

50

【化 1 1】



10

20

から選択される構造を有する。

【0069】

ある特定の実施形態では、 Y_1 は、非置換アリールである。

【0070】

ある特定の実施形態では、 Y_1 は、非置換フェニルである。

【0071】

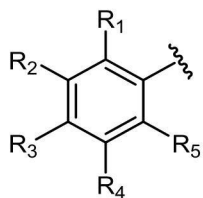
ある特定の実施形態では、 Y_1 は、置換アリールである。

30

【0072】

ある特定の実施形態では、 Y_1 は

【化 1 2】



40

であり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、及びシクロアルキルから選択され、ただし、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 のうちの少なくとも1つは $-H$ ではない。

【0073】

ある特定の実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF$

50

2CH_3 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、及び
【化13】



から選択され、ただし、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 のうちの少なくとも1つは -
Hではない。

【0074】

ある特定の実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、独立して、-H、-
F、-Cl、-Br、-CN、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、及び

10

【化14】



から選択され、ただし、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 のうちの少なくとも1つは -
Hではない。

【0075】

ある特定の実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 のうちの2つが -Hでは
ない。

20

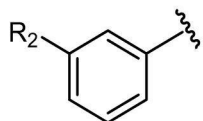
【0076】

ある特定の実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 のうちの3つが -Hでは
ない。

【0077】

ある特定の実施形態では、 Y_1 は、

【化15】



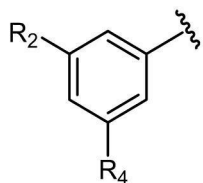
30

であり、式中、 R_2 は、-Cl、-Br、-F、-CN、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、-
 OCH_3 、及び $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ から選択される。

【0078】

ある特定の実施形態では、 Y_1 は、

【化16】



40

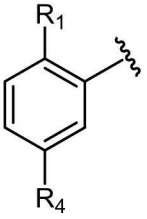
であり、式中、 R_2 及び R_4 は、各々独立して、-Cl、-Br、-F、-CN、-CH
3、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ から選択される。

【0079】

ある特定の実施形態では、 Y_1 は、

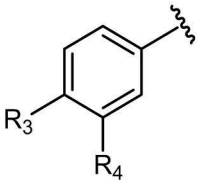
50

【化 1 7】



であり、式中、R₁及びR₄は、各々独立して、-Cl、-Br、-F、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、及び-CF₂CH₃から選択される。他の実施形態では、Y₁は、

【化 1 8】

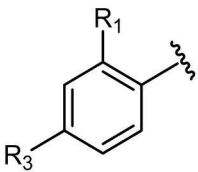


であり、式中、R₃及びR₄は、各々独立して、-Cl、-Br、-F、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、及び-CF₂CH₃から選択される。

【0080】

ある特定の実施形態では、Y₁は、

【化 1 9】



であり、式中、R₁及びR₃は、各々独立して、-Cl、-Br、-F、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCF₃、-CF₂CH₃、及び

【化 2 0】



から選択される。

【0081】

ある特定の実施形態では、R₁は、-Fであり、R₃は、-Cl、-Br、-F、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCF₃、-CF₂CH₃、及び

【化 2 1】



から選択される。

【0082】

10

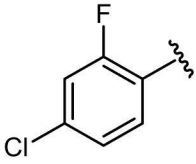
20

30

40

50

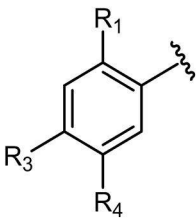
ある特定の実施形態では、 Y_1 は、
【化22】



である。

【0083】

ある特定の実施形態では、 Y_1 は、
【化23】



であり、式中、 R_1 、 R_3 、及び R_4 は、各々独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-C(H)(OH)(CH_3)$ 、及び

【化24】



から選択される。

【0084】

ある特定の実施形態では、 R_1 は、 $-F$ であり、 R_3 及び R_4 は、各々独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、及び

【化25】



から選択される。

【0085】

ある特定の実施形態では、 R_1 は、 $-F$ であり、 R_3 は、 $-Cl$ または $-F$ であり、 R_4 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、及び

【化26】



から選択される。

10

20

30

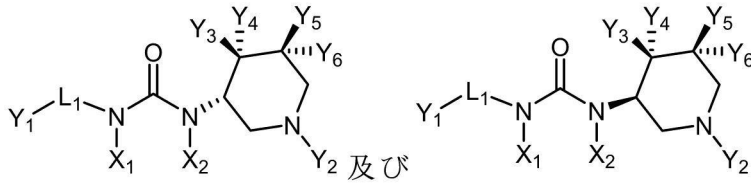
40

50

【 0 0 8 6 】

ある特定の実施形態では、化合物は、

【 化 2 7 】



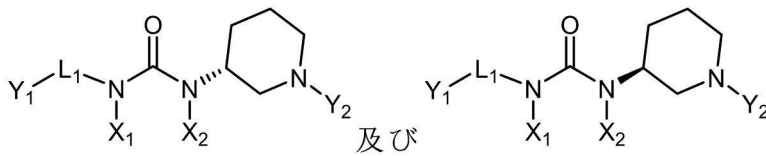
10

から選択される構造を有する。

【 0 0 8 7 】

ある特定の実施形態では、化合物は、

【 化 2 8 】



20

から選択される構造を有する。

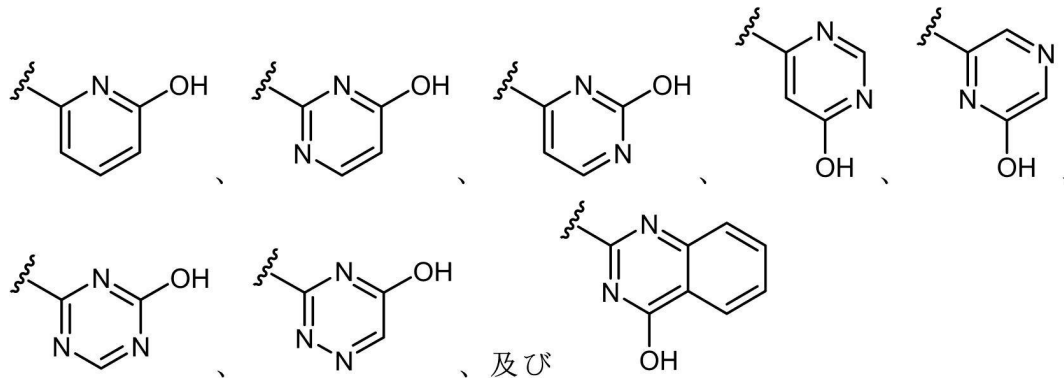
【 0 0 8 8 】

ある特定の実施形態では、 Y_2 は、非置換ピリドニル、非置換ピリミジノイル、非置換ピラジノニル、非置換トリアジノニル、及び非置換キナゾリノニルから選択される。

【 0 0 8 9 】

ある特定の実施形態では、 Y_2 は、

【 化 2 9 】



30

から選択される。

【 0 0 9 0 】

ある特定の実施形態では、 Y_2 は、置換ピリドニル、置換ピリミジノイル、置換ピラジノニル、置換トリアジノニル、及び置換キナゾリノニルから選択される。

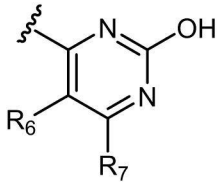
【 0 0 9 1 】

ある特定の実施形態では、 Y_2 は、

40

50

【化 3 0】



であり、

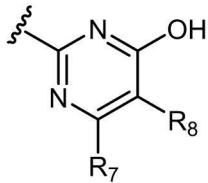
R₆ 及び R₇ は、独立して、- H、ハロゲン、- CN、- OH、- OCF₃、- OCHF₂、- NH₂、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、及びシクロアルキルから選択され、ただし、R₆ 及び R₇ のうちの少なくとも1つは - Hではなく、または R₆ 及び R₇ は、それらが結合している炭素と一緒にあって、非置換もしくは置換された縮合 C₅ - C₇ シクロアルキルを形成する。

10

【0092】

ある特定の実施形態では、Y₂ は、

【化 3 1】



であり、

R₇ 及び R₈ は、独立して、- H、ハロゲン、- CN、- OH、- OCF₃、- OCHF₂、- NH₂、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、及びシクロアルキルから選択され、ただし、R₇ 及び R₈ のうちの少なくとも1つは - Hではなく、または R₇ 及び R₈ は、それらが結合している炭素と一緒にあって、非置換もしくは置換された縮合 C₅ - C₇ シクロアルキルを形成する。

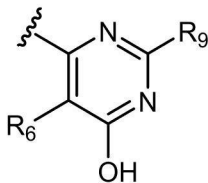
20

30

【0093】

ある特定の実施形態では、Y₂ は、

【化 3 2】



であり、

R₆ 及び R₉ は、独立して、- H、ハロゲン、- CN、- OH、- OCF₃、- OCHF₂、- NH₂、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、及びシクロアルキルから選択され、ただし、R₆ 及び R₉ のうちの少なくとも1つは、- Hではない。

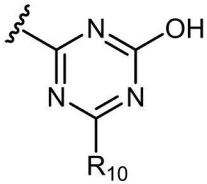
40

【0094】

ある特定の実施形態では、Y₂ は、

50

【化 3 3】



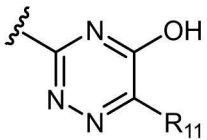
であり、

R₁₀は、ハロゲン、-CN、-OH、-OCF₃、-OCHF₂、-NH₂、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、及びシクロアルキルから選択される。

【0095】

ある特定の実施形態では、Y₂は、

【化 3 4】



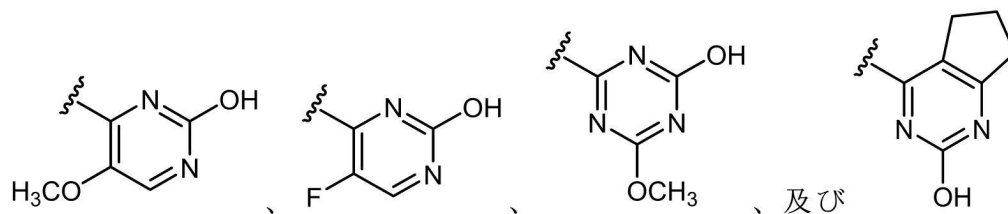
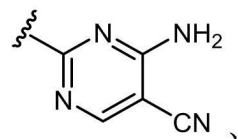
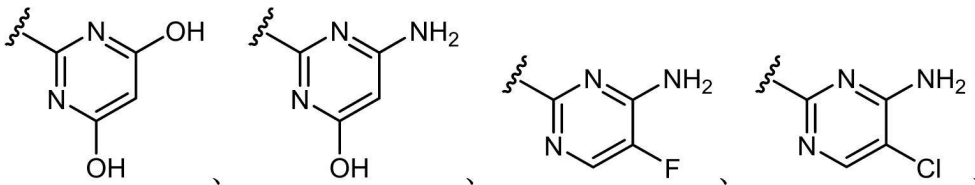
であり、

R₁₁は、ハロゲン、-CN、-OH、-OCF₃、-OCHF₂、-NH₂、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、及びシクロアルキルから選択される。

【0096】

ある特定の実施形態では、Y₂は、

【化 3 5】



から選択される。

【0097】

ある特定の実施形態では、Y₂は、N-置換ピリドニル、N-置換ピリミジノイル、N-置換ピラジノニル、N-置換トリアジノニル、またはN-置換キナゾリノニルである。

【0098】

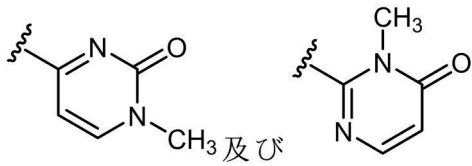
ある特定の実施形態では、Y₂は、N-アルキル置換ピリドニル、N-アルキル置換ピリミジノイル、N-アルキル置換ピラジノニル、N-アルキル置換トリアジノニル、また

は N - アルキル置換キナゾリノニルである。

【 0 0 9 9 】

ある特定の実施形態では、 Y_2 は、

【 化 3 6 】



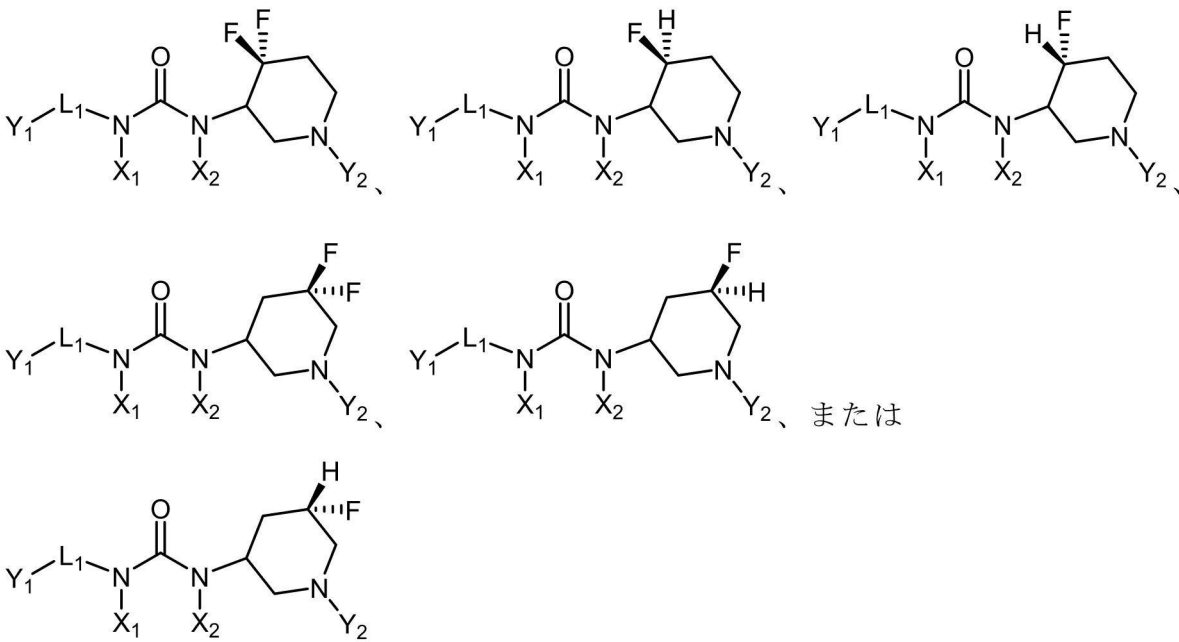
10

から選択される。

【 0 1 0 0 】

ある特定の実施形態では、化合物は、構造：

【 化 3 7 】



20

30

を有する。

【 0 1 0 1 】

ある特定の実施形態では、 Y_3 及び Y_4 は、両方とも - H または両方とも - F である。他の実施形態では、 Y_3 は、- H であり、 Y_4 は、- F である。他の実施形態では、 Y_4 は、- H であり、 Y_3 は、- F である。

【 0 1 0 2 】

ある特定の実施形態では、 Y_5 及び Y_6 は、両方とも - H または両方とも - F である。他の実施形態では、 Y_5 は、- H であり、 Y_6 は、- F である。他の実施形態では、 Y_6 は、- H であり、 Y_5 は、- F である。

40

【 0 1 0 3 】

ある特定の実施形態では、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、及び Y_6 は、各々 - H である。

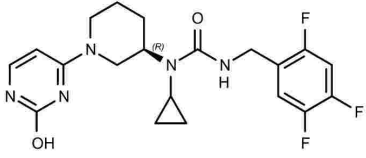
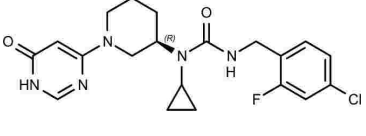
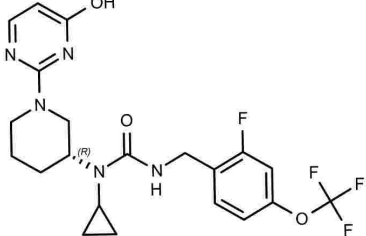
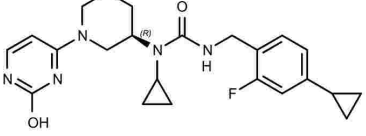
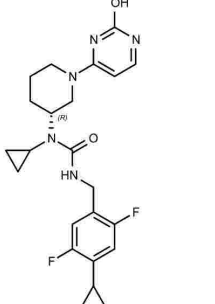
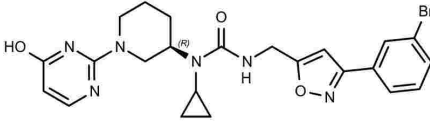
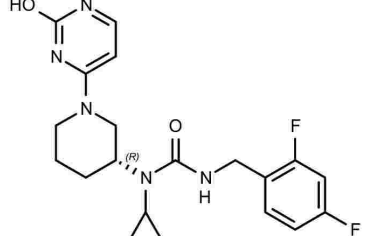
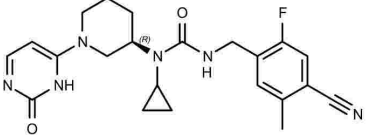
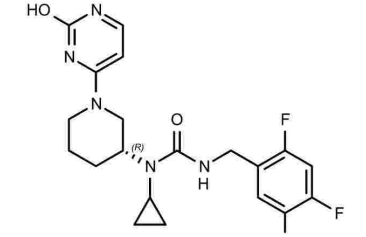
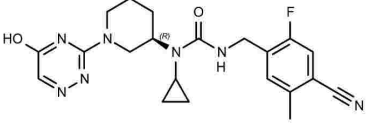
【 0 1 0 4 】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下の表 1 から選択される。

50

【表 1 - 1】

表 1.

		10
		20
		30
		40
		50

【表 1 - 2】

10

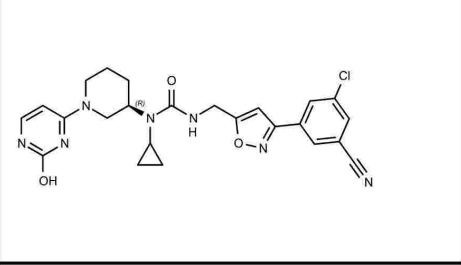
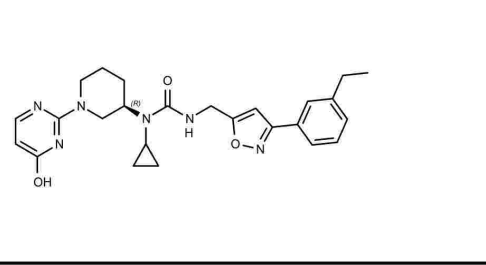
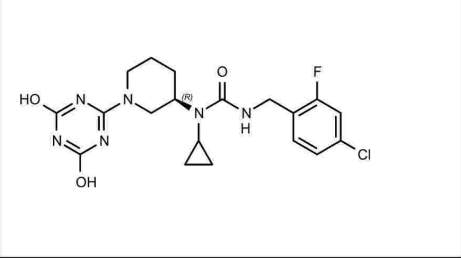
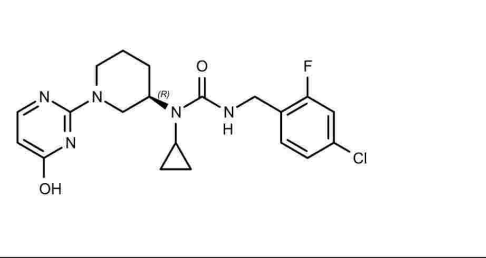
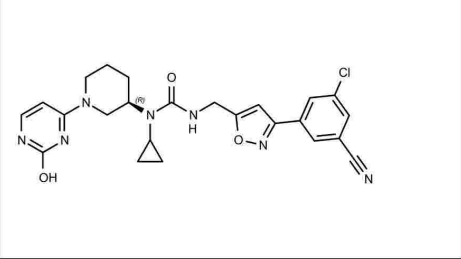
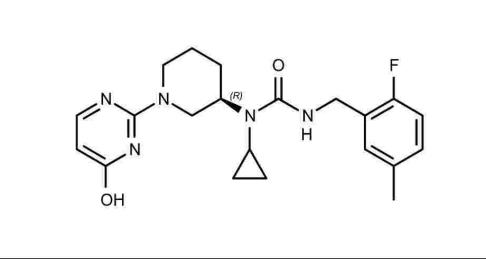
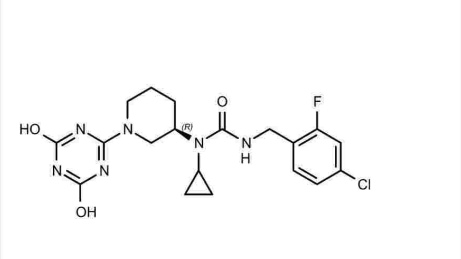
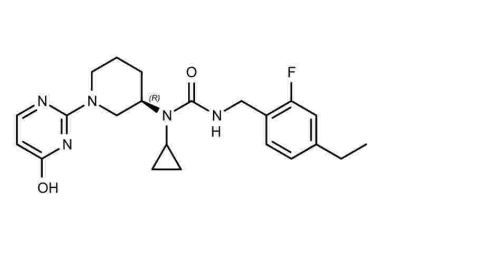
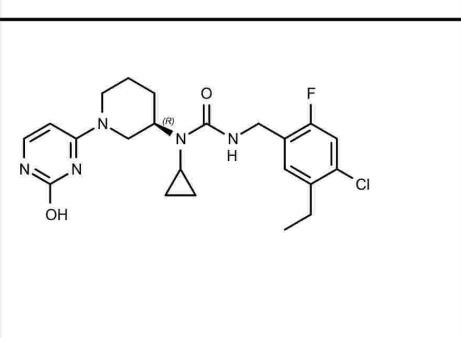
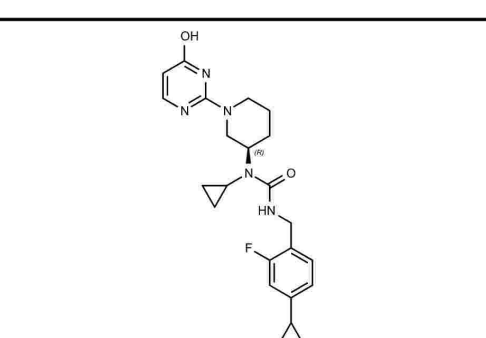
20

30

40

50

【表 1 - 3】

10

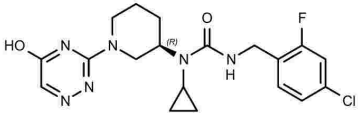
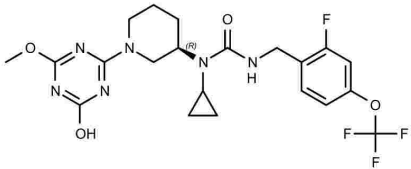
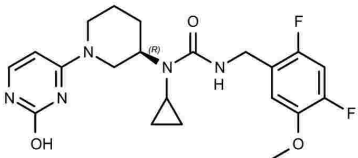
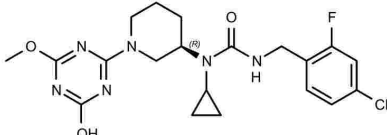
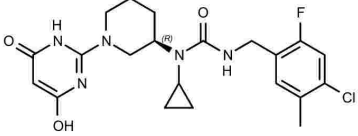
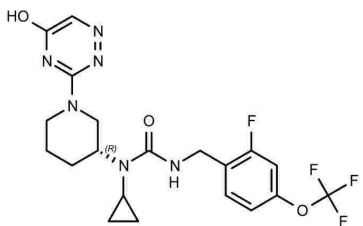
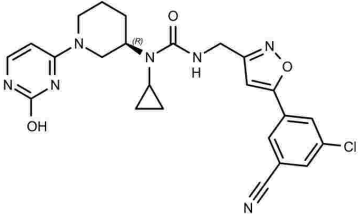
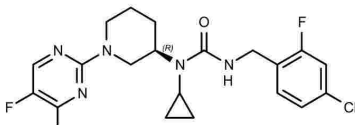
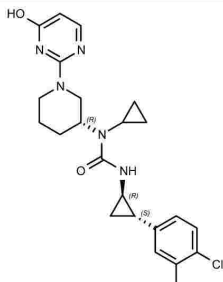
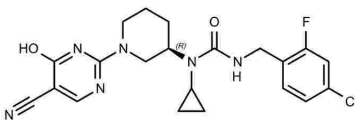
20

30

40

50

【表 1 - 5】

		10
		20
		30
		40
		50

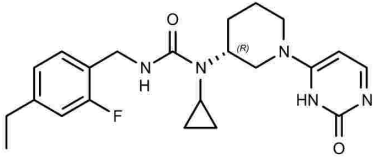
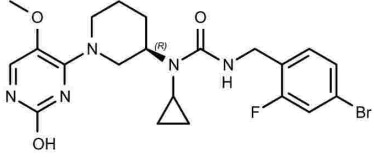
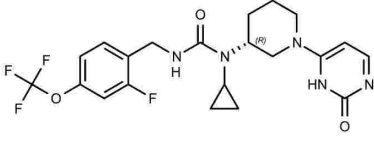
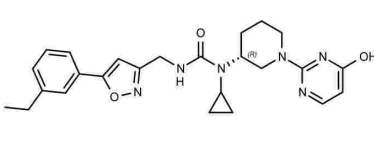
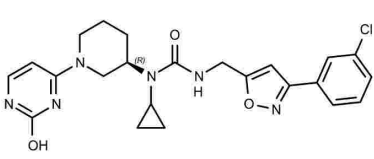
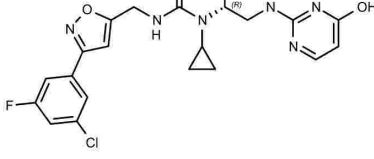
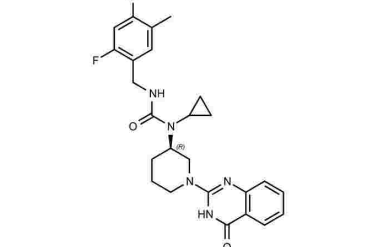
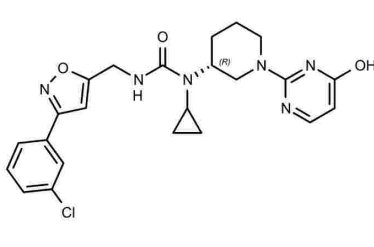
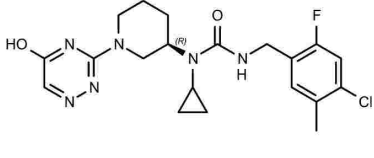
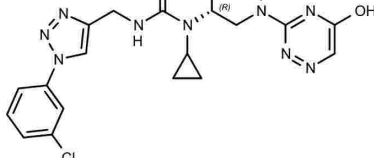
【表 1 - 6】

		10
		20
		30
		40
		50

【表 1 - 7】

		10
		20
		30
		40
		50

【表 1 - 8】

10

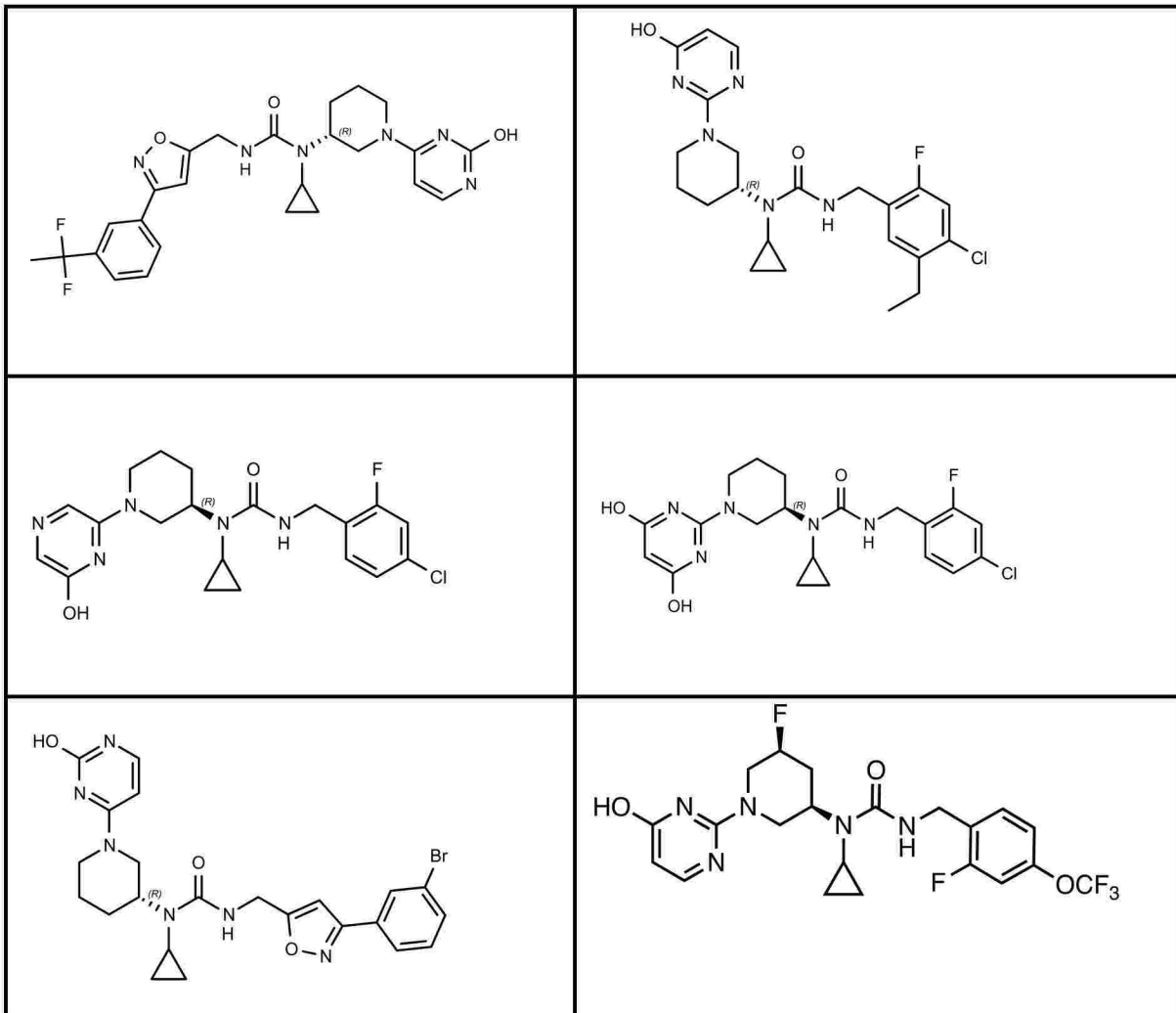
20

30

40

50

【表 1 - 9】



40

【0105】

いくつかの実施形態では、化合物は、アトロプ異性体である。追加的に、他に別段の断りがない限り、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素もしくはトリチウムに置き換えることによって、または炭素を ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮した炭素に置き換えることによって生成される化合物は、本発明の範囲内である。かかる化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または本発明による治療剤として有用である。例えば、変数 R^1 の場合、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $-O-(C_1 - C_4)$ アルキルは、好適に重水素化され得る(例えば、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$)。

40

【0106】

本発明の任意の化合物はまた、放射性医薬品の調製のために放射性標識することもできる。

【0107】

治療の方法

本発明の一態様は、SLC6A19輸送の調節による異常なレベルのアミノ酸に関連する疾患または障害を治療または予防するのに有用な化合物、組成物、及び方法を提供する。

【0108】

本発明の別の態様は、SLC6A19輸送の調節を必要とする対象においてそれを行う

50

方法に関するものであり、方法は、対象に、有効量の式 (I) の化合物を投与することを含む。

【 0 1 0 9 】

本発明の別の態様は、フェニルアラニンヒドロキシラーゼにおける遺伝的欠陥に関連する疾患または障害の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う方法に関するものであり、方法は、対象に、有効量の式 (I) の化合物を投与することを含む。

【 0 1 1 0 】

いくつかの実施形態では、本発明は、フェニルケトン尿症の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う方法に関するものであり、方法は、対象に、有効量の式 (I) の化合物を投与することを含む。

10

【 0 1 1 1 】

いくつかの実施形態では、本発明は、高フェニルアラニン血症の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う方法に関するものであり、方法は、対象に、有効量の式 (I) の化合物を投与することを含む。

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態では、化合物は、対象における全身フェニルアラニンレベルを低下させる。

【 0 1 1 3 】

いくつかの実施形態では、本発明は、チロシン血症 (I 、 I I 、または I I I 型) の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う方法に関するものであり、方法は、対象に、有効量の式 (I) の化合物を投与することを含む。

20

【 0 1 1 4 】

いくつかの実施形態では、化合物は、対象における全身グリシンレベルを低下させる。

【 0 1 1 5 】

いくつかの実施形態では、本発明は、イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、メープルシロップ尿症、DNAJC12欠損症、尿素サイクル異常症、または高アンモニア血症の治療または予防を必要とする対象においてそれを行う方法に関するものであり、方法は、対象に、有効量の式 (I) の化合物を投与することを含む。

【 0 1 1 6 】

開示される方法のうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、化合物は、対象におけるSLC6A19を調節する。

30

【 0 1 1 7 】

開示される方法のうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、化合物は、対象におけるSLC6A19を阻害する。

【 0 1 1 8 】

開示される方法のうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、化合物は、対象におけるSLC6A19輸送を調節する。

【 0 1 1 9 】

開示される方法のうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、化合物は、対象におけるSLC6A19輸送を阻害する。

40

【 0 1 2 0 】

いくつかの実施形態では、化合物は、対象におけるアミノ酸の全身レベルを減少させる。

【 0 1 2 1 】

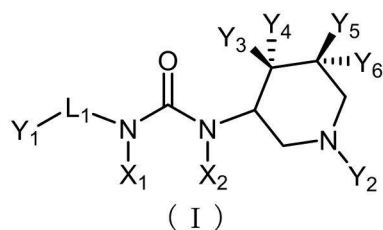
開示される方法のうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物である。開示される方法のうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。

【 0 1 2 2 】

開示された方法のうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、

50

【化 3 8】



であって、式中、

L₁が、存在しないか、または - アルキル - 、 - シクロアルキル - 、及び - ヘテロアリー
ル - CH₂ - から選択され、

X₁及びX₂が、独立して、- H、アルキル、シクロアルキル、及びアルキル - シクロア
ルキルから選択され、ただし、X₁及びX₂が、両方とも - Hになることはなく、

Y₁が、任意選択で置換されたアリアルであり、

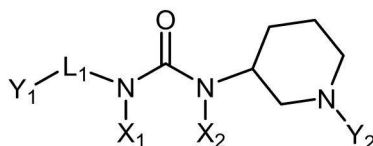
Y₂が、任意選択で置換されたピリドニル、任意選択で置換されたピリミジノイル、任意
選択で置換されたピラジノニル、任意選択で置換されたトリアジノニル、及び任意選択で
置換されたキナゾリノニルから選択され、

Y₃、Y₄、Y₅、及びY₆が、独立して、- H及びハロゲン化物から選択される、化合
物、またはその薬学的に許容される塩として定義される。

【0123】

開示された方法のうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は

【化 3 9】



であって、式中、

L₁が、存在しないか、または - アルキル - 、 - シクロアルキル - 、及び - ヘテロアリー
ル - CH₂ - から選択され、

X₁及びX₂が、独立して、- H、アルキル、シクロアルキル、及びアルキル - シクロア
ルキルから選択され、ただし、X₁及びX₂が、両方とも - Hになることはなく、

Y₁が、任意選択で置換されたアリアルであり、

Y₂が、任意選択で置換されたピリドニル、任意選択で置換されたピリミジノイル、任意
選択で置換されたピラジノニル、任意選択で置換されたトリアジノニル、及び任意選択で
置換されたキナゾリノニルから選択される、

化合物、またはその薬学的に許容される塩として定義される。

【0124】

医薬組成物、投与経路、及び投与量

ある特定の実施形態では、本発明は、本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含
む医薬組成物に関する。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、本発明の複数の化合物
及び薬学的に許容される担体を含む。

【0125】

ある特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物以外の少なくと
も1つの追加の薬学的活性剤をさらに含む。少なくとも1つの追加の薬学的活性剤は、虚
血再灌流障害の治療に有用な薬剤であり得る。

【0126】

10

20

30

40

50

本発明の医薬組成物は、本発明の1つ以上の化合物を薬学的に許容される担体、及び任意選択で、1つ以上の追加の薬学的活性剤と組み合わせることによって調製することができる。

【0127】

上記のように、「有効量」は、所望の生物学的効果を達成するのに十分である任意の量を指す。本明細書に提供される教示と組み合わせて、様々な活性化合物及び重み付け因子、例えば、効力、相対的生物学的利用能、患者体重、有害な副作用の重症度、及び投与方式の中から選択することによって、実質的に望ましくない毒性を引き起こさないが、特定の対象を治療するのに有効である効果的な予防的または治療的治療レジメンを計画することができる。任意の特定の適用のための有効量は、治療する疾患もしくは状態、投与する本発明の特定の化合物、対象のサイズ、または疾患もしくは状態の重症度などの因子に応じて変化することができる。当業者は、過度の実験を必要とせずに、本発明の特定の化合物及び/または他の治療剤の有効量を経験的に決定することができる。最大用量、すなわち、いくつかの医学的判断による最高安全用量が使用され得る。化合物の適切な全身レベルを達成するために、1日当たり複数用量が企図され得る。適切な全身レベルは、例えば、薬物の患者のピークまたは持続血漿レベルの測定によって決定することができる。「用量」及び「投与量」は、本明細書では互換的に使用される。

10

【0128】

ある特定の実施形態では、化合物の静脈内投与は、典型的には、0.1 mg/kg/日 ~ 20 mg/kg/日であり得る。一実施形態では、化合物の静脈内投与は、典型的には、0.1 mg/kg/日 ~ 2 mg/kg/日であり得る。一実施形態では、化合物の静脈内投与は、典型的には、0.5 mg/kg/日 ~ 5 mg/kg/日であり得る。一実施形態では、化合物の静脈内投与は、典型的には、1 mg/kg/日 ~ 20 mg/kg/日であり得る。一実施形態では、化合物の静脈内投与は、典型的には、1 mg/kg/日 ~ 10 mg/kg/日であり得る。

20

【0129】

概して、化合物の1日経口用量は、ヒト対象について、1日当たり約0.01ミリグラム/kg ~ 1日当たり1000ミリグラム/kgである。1日当たり1回以上の投与における0.5 ~ 50ミリグラム/kgの範囲の経口用量が、治療結果をもたらすことが予想される。投与量は、投与方式に応じて、所望の局所的または全身的な薬物レベルを達成するために適切に調整され得る。例えば、静脈内投与は、1日当たり1桁から数桁低い用量であると予想される。対象における応答がかかる用量で不十分である事象では、さらに高い用量（または異なる、より局所的な送達経路による有効なより高い用量）が、患者耐容が可能な範囲内で用いられ得る。化合物の適切な全身レベルを達成するために、1日当たり複数用量が企図される。

30

【0130】

本明細書に説明される任意の化合物に関して、治療有効量は最初に、動物モデルから決定することができる。治療有効量はまた、ヒトにおいて試験されている化合物における、及び他の関連活性剤などの同様の薬理学的活性を示すことが知られている化合物におけるヒトデータから決定することができる。非経口投与には、より高い用量が必要とされ得る。適用される用量は、投与される化合物の相対的な生物学的利用能及び効力に基づいて調整することができる。上記の方法及び当該技術分野で周知である他の方法に基づいて最大有効性を達成する用量を調整することは、十分に当業者の能力の範囲内である。

40

【0131】

本発明の製剤は、薬学的に許容される溶液中で投与することができ、これは、薬学的に許容される濃度の塩、緩衝剤、保存剤、適合性担体、アジュバント、及び任意選択で他の治療成分を定型的に含有し得る。

【0132】

治療における使用のために、有効量の化合物は、化合物を所望の表面に送達する任意の方式によって対象に投与することができる。医薬組成物を投与することは、当業者に既知

50

の任意の手段によって達成され得る。投与経路として静脈内、筋肉内、腹腔内、膀胱内（膀胱）、経口、皮下、直接的注射（例えば、腫瘍または膿瘍に）、粘膜（例えば、眼に局所的）、吸入、及び局所的が挙げられるが、これらに限定されない。

【0133】

静脈内及び他の非経口の投与経路では、本発明の化合物は、凍結乾燥調製物として、リポソーム挿入したかもしくはカプセル化した活性化合物の凍結乾燥調製物として、水性懸濁液中の脂質複合体として、または塩錯体として製剤化することができる。凍結乾燥製剤は、概して、投与直前に、好適な水溶液、例えば、滅菌水または生理食塩水中に再構成される。

【0134】

経口投与では、化合物は、活性化合物（複数可）を当該技術分野で周知の薬学的に許容される担体と組み合わせることによって容易に製剤化することができる。かかる担体は、治療されるべき対象による経口摂取のために、錠剤、ピル、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして、本発明の化合物を製剤化することを可能にする。経口使用のための医薬調製物は、任意選択で、得られた混合物を粉碎し、所望される場合、好適な補助剤を添加した後に、顆粒の混合物を処理して、固体賦形剤として、錠剤または糖衣錠コアを得ることができる。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填剤、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び/またはポリビニルピロリドン（PVP）などのセルロース調製物である。所望される場合、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤が添加され得る。任意選択で、経口製剤はまた、生理食塩水もしくは緩衝液、例えば、内部酸条件を中和するためのEDTA中に製剤化され得、または任意の担体なしで投与され得る。

【0135】

また具体的に、上記の成分または複数の成分の経口投与形態も企図される。成分または複数の成分は、誘導体の経口送達が有効であるように化学修飾され得る。概して、企図される化学修飾は、成分分子自体への少なくとも1つの部分の結合であり、当該部分は、（a）酸加水分解の阻害、及び（b）胃または腸からの血流への取り込みを可能にする。また、成分または複数の成分の全体的な安定性における増加、及び体内における循環時間の増加が所望される。かかる部分の例としては、ポリエチレングリコール、エチレングリコールとプロピレングリコールとのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、及びポリプロリンが挙げられる。Abuchowski and Davis, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts", In: Enzymes as Drugs, Hocenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, New York, N.Y., pp. 367-383 (1981), Newmark et al., J Appl Biochem 4: 185-9 (1982)。使用することができる他のポリマーは、ポリ-1,3-ジオキソラン及びポリ-1,3,6-チオキソカン（thioxocane）である。医薬使用では、上に示されるように、ポリエチレングリコール部分が好適である。

【0136】

成分（または誘導体）について、放出の部位は、胃、小腸（十二指腸、空腸、または回腸）、または大腸であり得る。当業者は、胃で溶解しないが、十二指腸または腸内の他の場所で材料を放出する利用可能な製剤を有する。好ましくは、放出は、本発明の化合物（または誘導体）の保護によって、または腸内などの胃環境を越えて生物学的に活性な物質を放出することによって、胃環境の有害な影響を回避する。

【0137】

完全な胃抵抗性を確実にするには、少なくともpH 5.0まで不浸透性のコーティング

10

20

30

40

50

が不可欠である。腸溶コーティングとして使用される、より一般的な不活性成分の例は、セルロースアセートトリメリテート（CAT）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、HPMCP50、HPMCP55、ポリビニルアセートフタレート（PVAP）、Eudragit L30D、Aquateric、セルロースアセートフタレート（CAP）、Eudragit L、Eudragit S、及びシェラックである。これらのコーティングは、混合フィルムとして使用され得る。

【0138】

コーティングまたはコーティングの混合物はまた、胃に対する保護が意図されていない錠剤に使用することができる。これは、砂糖コーティング、または錠剤を嚥下し易くするコーティングを含むことができる。カプセルは、乾燥治療剤（例えば、粉末）の送達のための硬質シェル（ゼラチンなど）からなり得、液体形態では、軟質ゼラチンシェルが使用され得る。カシェのシェル材料は、厚いデンプンまたは他の食用ペーパーであり得る。ピル、ロゼンジ、成形錠剤、または粉砕錠剤では、湿式マッシング技法を使用することができる。

10

【0139】

治療薬は、約1mmの粒子サイズの顆粒またはペレットの形態で細かい多粒子として製剤に含むことができる。カプセル投与のための材料の製剤はまた、粉末、軽く圧縮したプラグ、または錠剤としてさえあり得る。治療薬は、圧縮によって調製することができる。

【0140】

着色剤及び香料剤が、全て含まれ得る。例えば、本発明の化合物（または誘導体）は、（例えば、リポソームまたは微粒子カプセル化によって）製剤化され、次いで、着色剤及び香料剤を含む冷蔵飲料などの食用製品内にさらに含有され得る。

20

【0141】

不活性材料で治療薬の体積を希釈または増加させ得る。これらの希釈剤は、炭水化物、特にマンニトール、 α -ラクトース、無水ラクトース、セルロース、スクロース、改変デキストラン、及びデンプンを含むことができる。ある特定の無機塩も充填剤として使用され得、三リン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、及び塩化ナトリウムが含まれる。いくつかの市販の希釈剤は、Fast-Flow、Emdex、STA-Rx1500、Emcompress、及びAvicellである。

【0142】

崩壊剤は、固体投与形態にするために治療薬の製剤に含まれ得る。崩壊剤として使用される材料には、限定されないが、デンプンが含まれ、デンプンに基づく市販の崩壊剤であるExploTabが含まれる。デンプングリコール酸ナトリウム、アンバーライト、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ウルトラミロベクチン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、オレンジピール、酸カルボキシメチルセルロース、天然スポンジ、及びベントナイトが全て使用され得る。崩壊剤の別の形態は、不溶性カチオン交換樹脂である。粉末化ガムは、崩壊剤として及び結合剤として使用され得、これらは、寒天、カラヤ、またはトラガカントなどの粉末化ガムを含むことができる。アルギン酸及びそのナトリウム塩も崩壊剤として有用である。

30

【0143】

結合剤を使用して、硬質錠剤を形成するために治療剤と一緒に保持し得、アカシア、トラガカント、デンプン、及びゼラチンなどの天然産物からの材料を含み得る。他には、メチルセルロース（MC）、エチルセルロース（EC）、及びカルボキシメチルセルロース（CMC）が含まれる。ポリビニルピロリドン（PVP）及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）は、両方ともアルコール溶液に使用して、治療薬を顆粒化することができる。

40

【0144】

抗摩擦剤を治療剤の製剤に含んで、製剤プロセス中に固着することを防止し得る。潤滑剤は、治療剤とダイ壁との間の層として使用され得、これらには、限定されないが、マグネシウム塩及びカルシウム塩を含むステアリン酸、ポリテトラフルオロエチレン（PTF

50

E)、液体パラフィン、植物油、ならびにワックスを含むことができる。可溶性滑沢剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、様々な分子量のポリエチレングリコール、Carbowax 4000、及び6000なども使用され得る。

【0145】

製剤化中の薬物の流動特性を改善し、圧縮中に再配列を補助し得る流動促進剤が添加され得る。流動促進剤は、デンプン、タルク、焼成シリカ、及び水和化ケイアルミン酸塩を含み得る。

【0146】

治療薬の水性環境への溶解を補助するために、界面活性剤が湿潤剤として添加され得る。界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、及びスルホン酸ジオクチルナトリウムなどのアニオン性デタージェントを含み得る。カチオン性デタージェントを使用することができ、塩化ベンザルコニウム及び塩化ベンゼトニウムを含むことができる。界面活性剤として製剤に含まれ得る潜在的な非イオン性デタージェントとしては、ラウロマクロゴール400、ステアリン酸ポリオキシシロ40、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油10、50、及び60、モノステアリン酸グリセロール、ポリソルベート40、60、65、及び80、スクロース脂肪酸エステル、メチルセルロース、ならびにカルボキシメチルセルロースが挙げられる。これらの界面活性剤は、本発明の化合物または誘導体の製剤中に単独で、または異なる比率の混合物として存在し得る。

10

【0147】

経口的に使用され得る医薬調製物は、ゼラチンで作られた押込嵌めカプセル、ならびに、ゼラチン、及びグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤で作られた軟性、密封カプセルを含む。押込嵌めカプセルは、ラクトース等の注入剤、デンプン等の結合剤、及び/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、及び任意に、安定剤との混合物内に、活性成分を含んでもよい。軟性カプセル、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコール等の好適な液体中で溶解または懸濁され得る。加えて、安定剤が添加され得る。経口投与用に製剤化した微粒子も使用され得る。かかる微粒子は、当該技術分野において十分に定義されている。経口投与用の全ての製剤は、かかる投与に適した投与量でなければならない。

20

【0148】

頬側投与のため、組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤またはロゼンジ形態をとり得る。

30

【0149】

局所投与のため、化合物は、当該技術分野で周知であるように、溶液、ゲル、軟膏、クリーム、懸濁液などとして製剤化され得る。全身製剤には、注射、例えば、皮下、静脈内、筋肉内、くも膜下腔内、または腹腔内注射、ならびに経皮、経粘膜、経口、または肺投与のために設計されたものが含まれる。

【0150】

吸入による投与の場合、本発明による使用のための化合物は、好適な推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の好適なガスを使用して、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾル噴霧提供の形態で好都合に送達され得る。加圧エアロゾルの場合、投与単位は、計量された量を送達するバルブを提供することによって決定され得る。吸入器またはインサフレーターで使用するための、例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジは、化合物の粉末混合物と、ラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末ベースとを含有して製剤化され得る。

40

【0151】

また、本明細書に開示される化合物（またはその塩）の肺送達も本明細書において企図される。化合物は、吸入しながら哺乳動物の肺に送達され、肺上皮内膜を横断して血流に至る。吸入された分子の他の報告には、参照に組み込まれる、Adj ei et al . , Pharm Res 7 : 565 - 569 (1990)、Adj ei et al . ,

50

Int J Pharmaceutics 63:135-144 (1990) (leuprolide acetate)、Braquet et al., J Cardiovasc Pharmacol 13(suppl.5):143-146 (1989) (endothelin-1)、Hubbard et al., Annals Int Med 3:206-212 (1989) (1-antitrypsin)、Smith et al., 1989, J Clin Invest 84:1145-1146 (a-1-proteinase)、Oswein et al., 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, March, (recombinant human growth hormone)、Debs et al., 1988, J Immunol 140:3482-3488 (interferon-gamma and tumor necrosis factor alpha)、及び Platz et al., 米国特許第5,284,656号 (granulocyte colony stimulating factor、参照により組み込まれる) が含まれる。全身効果のための薬物の肺送達における方法及び組成物は、1995年9月19日に Wongらに発行された米国特許第5,451,569号 (参照により組み込まれる) に記載されている。

【0152】

ネブライザー、定量吸入器、及び粉末吸入器を含むが、これらに限定されない、治療用製品の肺送達のために設計された幅広い機械的デバイスが、本発明の実施における使用のために企図され、これらの全ては当業者に精通されている。

【0153】

本発明の実施に好適な市販のデバイスのいくつかの具体的な例は、Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo. によって製造された Ultravent ネブライザー、Marquest Medical Products, Englewood, Colo. によって製造された Acorn II ネブライザー、Glaxo Inc., Research Triangle Park, North Carolina によって製造された Ventolin 定量吸入器、及び Fisons Corp., Bedford, Mass によって製造された Spinhaler 粉末吸入器である。

【0154】

かかるデバイスは全て、本発明の化合物の分配に好適な製剤の使用を必要とする。典型的には、各製剤は、用いられるデバイスのタイプに特有であり、治療に有用な通常の希釈剤、アジュバント、及び/または担体に加えて、適切な推進剤材料の使用を伴い得る。また、リポソーム、マイクロカプセル、または微粒子、包接複合体、または他のタイプの担体の使用が企図される。本発明の化学修飾化合物はまた、化学修飾のタイプまたは用いられるデバイスのタイプに応じて、異なる製剤に調製され得る。

【0155】

噴射または超音波のいずれかのネブライザーとの使用に好適な製剤は、典型的には、溶液 1 mL 当たり約 0.1 ~ 25 mg の本発明の生物活性化合物の濃度で水に溶解した本発明の化合物 (または誘導体) を含む。製剤はまた、緩衝剤及び単糖を含み得る (例えば、阻害剤の安定化及び浸透圧の調節のため)。ネブライザー製剤はまた、界面活性剤を含有して、エアロゾルを形成する際の溶液の霧化によって引き起こされる本発明の化合物の表面誘発性凝集を低減または防止し得る。

【0156】

定量吸入器デバイスで使用するための製剤は、概して、界面活性剤の補助で推進剤中に懸濁した本発明の化合物 (または誘導体) を含有する微細化粉末を含む。推進剤は、クロロフルオロカーボン、ヒドロクロロフルオロカーボン、ヒドロフルオロカーボン、またはトリクロロフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタノール、及び 1,1,1,2-テトラフルオロエタン、もしくはそれらの組み合わせを含む

炭化水素など、この目的のために用いられる任意の従来材料であり得る。好適な界面活性剤には、トリオレイン酸ソルビタン及びダイズレシチンが含まれる。オレイン酸はまた、界面活性剤として有用であり得る。

【0157】

粉末吸入器デバイスから分配するための製剤は、本発明の化合物（または誘導体）を含有する微細化乾燥粉末を含み、また、デバイスからの粉末の分散を促進する量、例えば、製剤の50～90重量%で、ラクトース、ソルビトール、スクロース、またはマンニトールなどの増量剤を含み得る。本発明の化合物（または誘導体）は、有利には、肺深部への最も効果的な送達のために、10マイクロメートル（ μm ）未満、最も好ましくは0.5～5 μm の平均粒子サイズを有する粒子形態に調製されるべきである。

10

【0158】

本発明の医薬組成物の鼻腔送達も企図される。鼻腔送達は、治療用製品を鼻に投与した直後に本発明の医薬組成物を血流に通過させることを可能にし、肺における製品の沈着を必要としない。鼻腔送達のための製剤には、デキストランまたはシクロデキストランを有するものが含まれる。

【0159】

鼻腔投与のため、有用なデバイスは、定量スプレーが取り付けられた小型の硬質ボトルである。一実施形態では、計量された用量は、本発明の医薬組成物溶液を定義した体積のチャンバ内に引き込むことによって送達され、このチャンバは、エアロゾル化するように寸法形成された孔及びチャンバ内の液体が圧縮されたときに噴霧を形成することによるエアロゾル製剤を有する。チャンバを圧縮して、本発明の医薬組成物を投与する。特定の実施形態では、チャンバは、ピストン配置である。かかるデバイスは、市販されている。

20

【0160】

代替的に、絞られたときに噴霧を形成することによってエアロゾル製剤をエアロゾル化するように寸法形成された孔または開口部を有するプラスチック絞りボトルが使用される。開口部は、通常、ボトルの上部に見出され、上部は、エアロゾル製剤の効率的な投与のために、概して、鼻腔内に部分的にフィッティングするように先細にされる。好ましくは、鼻腔吸入器は、測定した用量の薬物の投与のために、計量した量のエアロゾル製剤を提供する。

【0161】

化合物は、それらを全身的に送達することが望ましい場合、注射、例えば、ボーラス注射または連続注入による非経口投与のために製剤化され得る。注射用製剤は、単位投与形態、例えば、アンプルまたは複数用量容器中に、添加した保存剤とともに提供され得る。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、またはエマルジョンなどの形態をとることができ、また、懸濁剤、安定剤、及び/または分散剤等の調合剤を含有し得る。

30

【0162】

非経口投与のための医薬製剤には、水溶性形態における活性化合物の水溶液が含まれる。追加的に、活性化合物の懸濁液が、適切な油性注入懸濁液として調製され得る。好適な親油性溶媒またはビヒクルとしては、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、あるいはリポソームが挙げられる。水性注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの懸濁液の粘度を増加させる物質を含有し得る。任意選択で、懸濁液は、好適な安定剤または高度に濃縮された溶液の調製を可能にする化合物の溶解度を増加させる薬剤も含有し得る。

40

【0163】

代替的に、活性化合物は、使用前に、好適なビヒクル、例えば、無菌パイロゲンフリー水を用いて構成するための粉末形態にあり得る。

【0164】

化合物はまた、坐剤または停留浣腸のような直腸または腔組成物、例えばカカオバターまたは他のグリセリドのような従来坐剤基剤を含有するように製剤化することもできる

50

【0165】

上に記載した製剤に加えて、化合物はまた、デポー製剤として製剤化され得る。かかる長期作用性製剤は、好適なポリマーまたは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルションとして）またはイオン交換樹脂、または難溶性誘導体として、例えば難溶性塩として製剤化され得る。

【0166】

医薬組成物はまた、好適な固相またはゲル相の担体または賦形剤を含み得る。かかる担体または賦形剤の例として、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、及びポリエチレングリコールなどのポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0167】

好適な液体または固体の医薬調製物形態は、例えば、吸入のための水性または生理食塩水溶液であるか、微視的金粒子にマイクロカプセル化、渦巻形に内包化（enclosed）、コーティングされるか、リポソームに含有されるか、噴霧されるか、エアロゾルであるか、皮膚に埋め込むためのペレットであるか、または皮膚に擦り入れる鋭利な物体上に乾燥される。医薬組成物はまた、顆粒、粉末、錠剤、コーティング錠剤、（マイクロ）カプセル、坐剤、シロップ、エマルション、懸濁液、クリーム、点滴、または活性化合物の長期放出を伴う調製物を含み、その調製物中には、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、潤滑剤、香料、甘味料、または可溶化剤などの賦形剤ならびに添加剤及び/または補助剤が通常、上記のように使用される。医薬組成物は、様々な薬物送達システムにおける使用に好適である。薬剤送達のための方法の簡潔なレビューについて、例えば、Langer R, Science 249: 1527-33 (1990) を参照されたい。

20

【0168】

本発明の化合物及び任意選択で他の治療薬は、それ自体（ニート）または薬学的に許容される塩もしくは共結晶の形態で投与され得る。医学で使用される場合、塩または共結晶は、薬学的に許容されるべきであるが、薬学的に許容されない塩または共結晶は、薬学的に許容される塩またはその共結晶を調製するために好都合に使用され得る。かかる塩には、以下の酸：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン-2-スルホン酸、及びベンゼンスルホン酸から調製されるものが含まれるが、これらに限定されない。また、かかる塩は、カルボン酸基のナトリウム、カリウム、もしくはカルシウム塩などのアルカリ金属塩またはアルカリ土類塩として調製することができる。

30

【0169】

好適な緩衝剤としては、酢酸及び塩（1~2% w/v）、クエン酸及び塩（1~3% w/v）、ホウ酸及び塩（0.5~2.5% w/v）、ならびにリン酸及び塩（0.8~2% w/v）が挙げられる。好適な保存剤としては、塩化ベンザルコニウム（0.003~0.03% w/v）、クロロブタノール（0.3~0.9% w/v）、パラベン（0.01~0.25% w/v）、及びチメロサル（0.004~0.02% w/v）が挙げられる。

40

【0170】

本発明の医薬組成物は、有効量の本明細書に記載される化合物と、任意選択で、薬学的に許容される担体に含まれる治療剤と、を含有する。「薬学的に許容される担体」という用語は、ヒトまたは他の脊椎動物への投与に好適である1つ以上の適合性の固体もしくは液体充填剤、希釈剤、または封入物質を意味する。「担体」という用語は、有効成分を組み合わせて適用を促進する、天然または合成の有機または無機成分を意味する。医薬組成物の成分はまた、所望の薬学的効率を実質的に損なう相互作用がないような手段で、本発明の化合物と、及び互いに混合することができる。

50

【0171】

具体的には、本発明の化合物を含むが、これに限定されない治療剤（複数可）は、粒子で提供され得る。本明細書で使用される粒子は、本明細書に記載の本発明の化合物または他の治療剤（複数可）の全体または一部で構成され得るナノ粒子または微粒子（またはいくつかの例ではより大きな粒子）を意味する。粒子は、腸溶性コーティングを含むがこれに限定されないコーティングによって囲まれたコア内に治療剤（複数可）を含有し得る。治療剤（複数可）はまた、粒子全体にわたって分散され得る。治療剤（複数可）はまた、粒子内に吸着され得る。粒子は、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びそれらの任意の組み合わせなどを含む、いずれかの次数の放出動態であり得る。粒子は、治療剤（複数可）に加えて、侵食性、非侵食性、生分解性、もしくは非生分解性材料、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、薬学及び医学の分野で日常的に使用されるこれらの材料のうちのいずれかを含み得る。粒子は、本発明の化合物を溶液中または半固体状態で含有するマイクロカプセルであり得る。粒子は、実質的に任意の形状であり得る。

10

【0172】

非生分解性及び生分解性ポリマー材料の両方が、治療剤（複数可）を送達するための粒子の製造に使用することができる。かかるポリマーは、天然または合成ポリマーであり得る。ポリマーは、放出が所望される期間に基づいて選択される。特に関心対象の生体接着性ポリマーとしては、Sawhney H S e t a l . (1 9 9 3) M a c r o m o l e c u l e s 2 6 : 5 8 1 - 7 に記載されている生体分解性ヒドロゲルが挙げられ、その教示は本明細書に組み込まれる。これらには、ポリヒアルロン酸、カゼイン、ゼラチン、グルチン、ポリ無水物、ポリアクリル酸、アルギン酸、キトサン、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリ（メタクリル酸エチル）、ポリ（メタクリル酸ブチル）、ポリ（メタクリル酸イソブチル）、ポリ（メタクリル酸ヘキシル）、ポリ（メタクリル酸イソデシル）、ポリ（メタクリル酸ラウリル）、ポリ（メタクリル酸フェニル）、ポリ（アクリル酸メチル）、ポリ（アクリル酸イソプロピル）、ポリ（アクリル酸イソブチル）、及びポリ（アクリル酸オクタデシル）が含まれる。

20

【0173】

治療剤（複数可）は、制御放出システムに含まれ得る。「制御放出」という用語は、製剤からの薬物放出の手段及びプロファイルが制御される任意の薬物含有製剤を指すことが意図される。これは、即時及び非即時放出製剤を指し、非即時放出製剤は、持続放出及び遅延放出製剤を含むが、これらに限定されない。「持続放出」（「延長放出」とも称される）という用語は、その従来の意味で使用され、長期間にわたる薬物の漸進的な放出を提供し、好ましくは、必ずしもそうではないが、長期間にわたって実質的に一定の血中薬物レベルをもたらす薬物製剤を指す。「遅延放出」という用語は、その従来の意味で使用され、製剤の投与とそこからの薬物の放出との間に期間遅延がある薬物製剤を指す。「遅延放出」は、長期間にわたる薬物の漸進的放出を伴い得るか、または伴い得ず、したがって「持続放出」であり得るか、またはそうではあり得ない。

30

【0174】

長期持続放出性インプラントの使用は、慢性状態の治療に特に好適であり得る。「長期」放出性は、本明細書で使用される場合、インプラントが、治療レベルの有効成分を少なくとも7日間、好ましくは、30～60日間送達されるように構成され、配置されることを意味する。長期持続放出インプラントは、当業者に周知であり、上記の放出システムのうちのいくつかを含む。

40

【0175】

本明細書に記載の組成物及び方法に対する他の適切な変更及び適応は、当業者に既知の情報を考慮して本明細書に含まれる本発明の説明から容易に明らかとなり、本発明またはその任意の実施形態の範囲から逸脱することなく行われ得ることが関連技術分野の当業者によって理解されるであろう。これまで本発明を詳細に説明したが、本発明は、以下の実施例を参照することによってより明確に理解される。実施例は、例示のみを目的に本明細

50

書に含まれるものであり、本発明を限定することを意図しない。

【実施例】

【0176】

本発明を以下の実施例でさらに記載するが、それらは特許請求の範囲に記載された本発明の範囲を限定するものではない。

【0177】

S L C 6 A 1 9 イソロイシン輸送アッセイ
細胞株作製及び維持

F l p - I n (商 標) T - R E x (商 標) 2 9 3 細胞株は、T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c から購入した。株を使用して、C 末端 V 5 タグを有するヒト S L C 6 A 1 9 を誘導的に発現し、C 末端 m y c - D D K タグを有するヒト T M E M 2 7 (コレクトリンとしても知られる) を安定的に発現する安定した細胞株を作製した。安定した細胞株は、標準的なプロトコールを使用して S L C 6 A 1 9 - 及び T M E M 2 7 - コードプラスミドをトランスフェクトすることによって作製し、続いて抗生物質選択を行った。安定した細胞を、G l u t a m a x、1 0 % ウシ胎児血清、1 0 0 U / m L ペニシリン、1 0 0 u g / m L ストレプトマイシン、2 0 0 u g / m L ヒグロマイシン、1 0 u g / m L プラストサイジン、及び 3 0 0 u g / m L ネオマイシン (T h e r m o F i s h e r) を補充した D M E M / F 1 2 で維持した。

【0178】

アッセイ：96 ウェルフォーマットにおけるイソロイシン輸送アッセイ

安定した細胞株を、ポリ-D-リジンコーティングした96 ウェル細胞培養処理プレートに、0 日目にウェル当たり細胞 3 5 , 0 0 0 個の密度で播種した。1 日目に、T e c a n D 3 0 0 e デジタルディスペンサーを使用して、テトラサイクリンを 1 u g / m L の最終濃度で分注することによって、S L C 6 A 1 9 の発現を誘導した。2 日目に輸送アッセイを実行した。C e n t r i f u g a l B l u e W a s h e r (B l u e C a t B i o) の G e n t l e S p i n 設定を使用して培地をプレートから除去し、細胞を B l u e W a s h e r を使用して 1 7 5 u L の生細胞イメージング溶液 (T h e r m o F i s h e r) で洗浄した。洗浄後、細胞は、K r e b s 緩衝液 (1 4 0 m M の N a C l、4 . 7 m M の K C l、2 . 5 m M の C a C l 2、1 . 2 m M の M g C l 2、1 1 m M の H E P E S、1 0 m M の グルコース、p H 7 . 4) に希釈した 7 0 u L の D M S O、陽性対照、または化合物のいずれかをを用いて室温で処理した。2 0 ~ 6 0 分後、1 3 C 6 , 1 5 N - L - イソロイシン (C a m b r i d g e I s o t o p e L a b o r a t o r i e s) の 3 . 3 m M 溶液を 3 0 u L 添加した。室温でイソロイシン基質とともに 2 0 分間インキュベーションした後、細胞は、B l u e W a s h e r を使用して 1 7 5 u L の生細胞イメージング溶液で洗浄した。次いで、細胞は、超純水中の 1 5 u M の D - ロイシン - d 1 0 (C D N I s o t o p e s) の 1 5 0 u L に溶解させた。プレートを 7 0 0 r p m でシェーカー上に最低 4 0 分間置き、溶解を促進させた。溶解後、1 3 C 6 , 1 5 N - L - イソロイシンの標準希釈曲線を、未処理細胞の溶解物を含むウェルに添加した。プレートをシェーカーに最低 2 分間戻し、標準曲線の適切な混合を確実にした。次いで、プレートを 4 , 0 0 0 r p m で 5 分間遠心分離して、細胞デブリをペレット化し、沈殿させた。上清をポリプロピレンプレートにてアセトニトリル + 0 . 1 % ギ酸で 1 : 1 0 に希釈した。

【0179】

アッセイ：384 ウェルフォーマットにおけるイソロイシン輸送アッセイ

0 日目に、安定した細胞株を、1 u g / m L テトラサイクリンを含む培地中で、ポリ-D-リジンコーティングした384 ウェル細胞培養処理プレートに、V i a f l o 3 8 4 ウェルピペットを使用してウェル当たり細胞 2 0 , 0 0 0 個の密度で播種した。輸送アッセイを翌日 (1 日目) 実行した。C e n t r i f u g a l B l u e W a s h e r (B l u e C a t B i o) の G e n t l e S p i n 設定を使用して培地をプレートから除去し、細胞を B l u e W a s h e r を使用して 8 0 u L の生細胞イメージング溶液

(Thermo Fisher) で洗浄した。洗浄後、細胞は、TECAN 液体ホルダーを使用して、Krebs 緩衝液 (140 mM の NaCl、4.7 mM の KCl、2.5 mM の CaCl₂、1.2 mM の MgCl₂、11 mM の HEPES、10 mM のグルコース、pH 7.4) に希釈した 20 μ L の DMSO、陽性対照、または化合物のいずれかを用いて処理した。室温で 20 ~ 60 分インキュベーション後、13C6, 15N-L-イソロイシン (Cambridge Isotope Laboratories) の 3.3 mM 溶液を 8.6 μ L 添加した。室温でイソロイシン基質とともに 20 分間インキュベーションした後、細胞は、Blue Washer を使用して 80 μ L の生細胞イメージング溶液で洗浄した。次いで、細胞は、超純水中の 15 μ M の D-ロイシン-d10 (CDN Isotopes) の 80 μ L に溶解させた。プレートを 700 rpm でシェーカー上に最低 2 時間置き、溶解を促進させた。溶解後、13C6, 15N-L-イソロイシンの標準希釈曲線を、未処理細胞の溶解物を含むウェルに添加した。プレートをシェーカーに最低 5 分間戻し、標準曲線の適切な混合を確実にした。次いで、プレートを 4,000 rpm で 10 分間遠心分離して、細胞デブリをペレット化し、沈殿させた。上清をポリプロピレンプレートにてアセトニトリル + 0.1% ギ酸で 1:10 に希釈した。

10

【0180】

13C6, 15N-L-イソロイシン分析を、RapidFire 365-QTOF 6545 (Agilent) を使用して行った。定量的試料分析は、質量分析注入前に自動固相抽出 (HILIC H6 カートリッジ) を利用する。試料は、95% アセトニトリル、0.1% ギ酸を使用してロードし、ESI-MS (エレクトロスプレーイオン化) 分析のために、5% アセトニトリル、0.1% ギ酸でカートリッジから直接溶離した。分析物の定量化は、高分解能フルスキャンデータから Agilent Masshunter Quant ソフトウェアを使用して行った。

20

【0181】

一般的な手順

一般的な手順 1: 3-アリール 5-アミノメチルイソキサゾールの合成

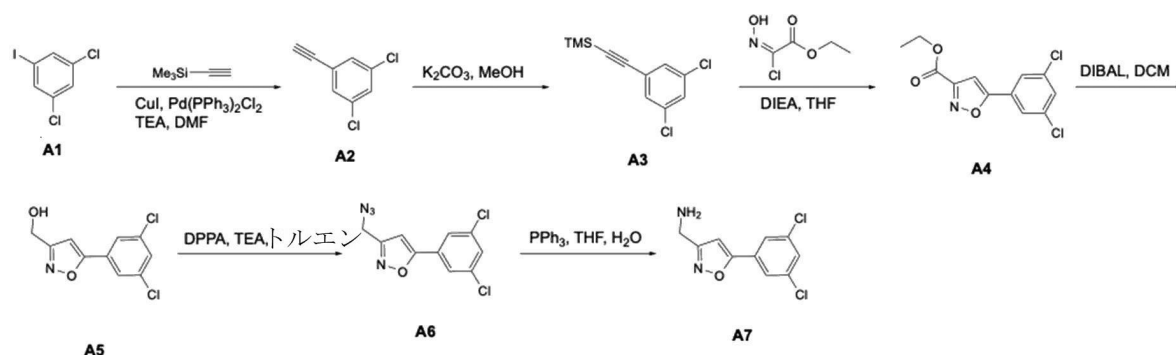
以下で使用するまたは参照する 3-アリール 5-アミノメチルイソキサゾールは、以下の手順の適切な修正及び適切な出発アレーンを適切に使用して調製した。

【0182】

3-アリール 5-アミノメチルイソキサゾール A7 の合成

30

【化40】



40

ステップ 1: 化合物 A2 の合成

DMF (15 mL) 中の化合物 A1 (800 mg、2.931 mmol) 及び TEA (888 mg、8.8 mmol) の混合物に、トリメチルシリルアセチレン (0.42 mL、2.931 mmol)、CuI (56 mg、0.293 mmol)、及び Pd(PPh₃)₂Cl₂ (215 mg、0.293 mmol) を添加した。得られた混合物を N₂ 雰囲気下、50 °C で 16 時間攪拌した。次いで混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、濾過し、濾液を飽和 NH₄Cl 溶液 (50 mL x 2)、水 (50 mL)、及びブライン (

50

50 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (PE : EtOAc = 100 : 0 ~ 95 : 5 で溶離した)、化合物 A 2 (650 mg、収率 91.17%) を淡黄色固体として得た。

【0183】

ステップ 2 : 化合物 A 3 の合成

MeOH (10 mL) 中の化合物 A 2 (650 mg、2.673 mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (1.85 g、13.363 mmol) を添加した。得られた混合物を、室温で 30 分間攪拌した。次いで混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、さらに精製することなく、粗化合物 A 3 (350 mg、収率 76.57%) を黄色オイルとして得た。
1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.47 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.74 (s, 1H).

10

【0184】

ステップ 3 : 化合物 A 4 の合成

THF (12 mL) 中の化合物 A 3 (350 mg、2.046 mmol) 及び DIEA (532 mg、4.093 mmol) の混合物に、2-クロロ-2-(ヒドロキシミノ)酢酸エチル (465 mg、3.070 mmol) を N_2 雰囲気下、0 でゆっくり添加した。得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。次いで混合物を EtOAc (40 mL) で希釈し、水及びブラインで洗浄し、有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (PE : EA = 100 : 0 ~ 85 : 15 で溶離した)、化合物 A 4 (300 mg、収率 51.24%) を黄色オイルとして得た。LC/MS (ESI) m/z : 286 (M + H)⁺.

20

【0185】

ステップ 4 : 化合物 A 5 の合成

無水 DCM (12 mL) 中の化合物 A 4 (300 mg、1.049 mmol) の溶液に、DIBAL (3.2 mL、ヘキサン中に 1 M) を、 N_2 雰囲気下、-30 で添加した。得られた混合物を室温に 2 時間加温させた。次いで、混合物を氷冷した NH_4Cl 溶液 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (DCM : MeOH = 100 : 0 ~ 95 : 5 で溶離した)、化合物 A 5 (180 mg、収率 70.33%) を淡黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 244 (M + H)⁺.

30

【0186】

ステップ 5 : 化合物 A 6 の合成

トルエン (12 mL) 中の化合物 A 5 (180 mg、0.737 mmol) の溶液に、DPPA (264 mg、0.959 mmol) 及び DBU (1.3 mL、8.112 mmol) を添加した。得られた混合物を N_2 雰囲気下、室温で 18 時間攪拌した。混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (40 mL) 及びブライン (40 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗化合物 A 6 (197 mg、収率 99.27%) を無色オイルとして得、さらに精製することなくそのまま次のステップに使用した。LC/MS (ESI) m/z : 269 (M + H)⁺.

40

【0187】

ステップ 6 : 化合物 A 7 の合成

THF (8 mL) 及び H_2O (2 mL) 中の化合物 A 6 (197 mg、0.732 mmol) の溶液に、 PPh_3 (384 mg、1.464 mmol) を添加した。得られた混合物を N_2 雰囲気下、室温で 18 時間攪拌した。次いで混合物を 1 N の HCl 溶液で pH = 6 に酸性化し、得られた混合物をメチル tert-ブチルエーテル (40 mL) で抽出した。水層を分離し、飽和 NaHCO_3 溶液で pH = 8 に塩基性化し、次いで EtOAc (30 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を、水 (50 mL) 及びブライン (50 mL)

50

L)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して(DCM:MeOH=100:0~95:5で溶離した)、化合物A7(150mg、収率84.29%)を無色オイルとして得た。LC/MS(ESI)m/z:243(M+H)⁺。

【0188】

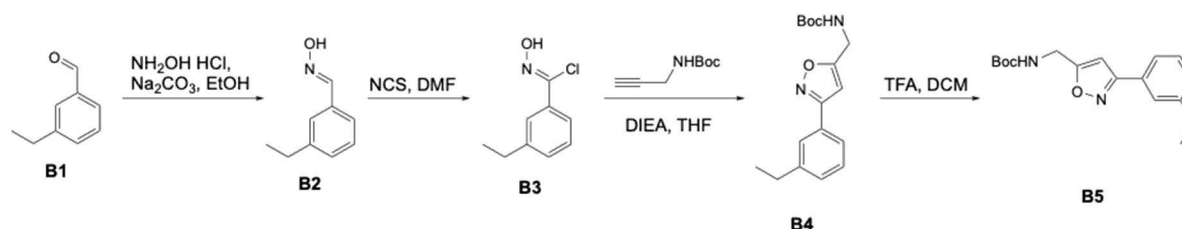
一般的な手順2:3-アミノメチル5-アリールイソキサゾールの合成:

以下で使用するまたは参照する3-アリール5-アミノメチルイソキサゾールは、以下の手順の適切な変更及び適切な出発アレーンを使用して調製した。

【0189】

3-アミノメチル5-アリールイソキサゾールB5の合成

【化41】



ステップ1:化合物B2の合成

EtOH(20mL)中の化合物B1(800mg、5.962mmol)及び炭酸二ナトリウム(2.53g、23.849mmol)の混合物に、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.16g、7.751mmol)を添加した。得られた混合物を40℃で30分間撹拌した。混合物を減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣をEtOAc(40mL)で溶解し、水(40mL)及びブライン(40mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗化合物B2(880mg、収率98.9%)を白色固体として得、さらに精製することなくそのまま次のステップに使用した。LC/MS(ESI)m/z:150(M+H)⁺。

【0190】

ステップ2:化合物3の合成

DMF(15mL)中の化合物B2(880mg、5.899mmol)の溶液に、NCS(1.18g、8.848mmol)を添加し、得られた混合物を40℃で3時間撹拌した。次いで、混合物を飽和 NH_4Cl 溶液(40mL)で希釈し、EtOAc(40mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗化合物B3(1.0g、収率92.32%)を白色固体として得、それをさらに精製することなくそのまま次のステップに使用した。

【0191】

ステップ3:化合物B4の合成

無水THF(18mL)中の化合物3(1g、5.445mmol)及びDIEA(2.12g、16.336mmol)の混合物に、tert-ブチルN-(プロパ-2-イル)カルバメート(0.85g、5.445mmol)を0℃で滴下して加えた。得られた混合物を40℃で2時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で乾燥状態まで濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して(PE:EtOAc=100:0~5:1で溶離した)、化合物4(1.2g、収率72.88%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI)m/z:303(M+H)⁺。

【0192】

ステップ4:化合物B5の合成

DCM(5mL)中の化合物B4(400mg、1.323mmol)の溶液に、TFA(1mL)を0℃で滴下して加えた。得られた混合物をr.t.で2時間撹拌した。次

10

20

30

40

50

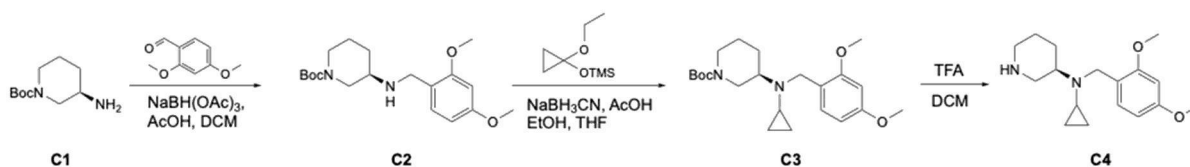
いで、混合物を減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣を EtOAc (30 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (60 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗化合物 B5 (220 mg、収率 82.39%) を無色オイルとして得、さらに精製することなくそのまま次のステップに使用した。LC/MS (ESI) m/z : 203 (M+H)⁺.

【0193】

共通中間体 C4 の合成 :

【化42】

10



ステップ 1 : 化合物 C2 の合成

DCM (7000 mL) 中の化合物 C1 (310 g、1547.83 mmol) の混合物に、AcOH (278.48 g、4643.49 mmol) 及び 2,4-ジメトキシベンズアルデヒド (219.6 mL、1547.95 mmol) を、N₂ 雰囲気下、室温で添加した。0 で 3 時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (984.3 g、4643.73 mmol) を上記混合物に 2 時間にわたって少しずつ添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣を DCM (5000 mL) で希釈し、水 (5000 mL) 及びブライン (5000 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (DCM : MeOH = 100 : 0 ~ 95 : 5 で溶離した)、化合物 C2 (515 g、収率 94.90%) を淡黄色オイルとして得た。LC/MS (ESI) m/z : 351 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 4H), 2.93 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

20

30

【0194】

ステップ 2 : 化合物 C3 の合成

EtOH (2000 mL) 及び THF (8000 mL) 中の C2 (515 g、1468.78 mmol)、AcOH (1322.5 g、22042 mmol)、及び (1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン (512.0 g、2937.56 mmol) の混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (323.4 g、5141.76 mmol) を N₂ 雰囲気下、0 で 2 時間かけて少しずつ添加した。得られた混合物を 80 で 8 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣を DCM (5000 mL) で希釈し、水 (5000 mL) 及びブライン (5000 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (DCM : MeOH = 100 : 0 ~ 96 : 4 で溶離した)、化合物 C3 (406.5 g、収率 70.8%) を淡黄色オイルとして得た。LC/MS (ESI) m/z : 391 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.59 - 6.48 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 2.50 - 2.30 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.43

40

50

(s, 9H), 0.68 (s, 2H) 0.53 (s, 2H).

【0195】

ステップ3：化合物C4の合成

DCM溶液(4000 mL)中のC3(406.5 g、1039.08 mmol)の溶液に、TFA(1000 mL)をN₂雰囲気下、0℃で2時間以内に滴下して加えた。得られた混合物を室温で3時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣をDCM(2000 mL)で希釈し、10% Na₂CO₃溶液を漸進的に添加してpH = 8に調整した。次いで、水層をDCM(1500 mL × 4)で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、さらに精製することなく、粗C4(275.0 g、収率90.9%)を黄色オイルとして得た。LC/MS(ESI)m/z: 291 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, MeOD) 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 8H), 3.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.69 - 1.47 (m, 2H), 0.53 - 0.44 (m, 2H), 0.33 (d, J = 2.6 Hz, 2H).

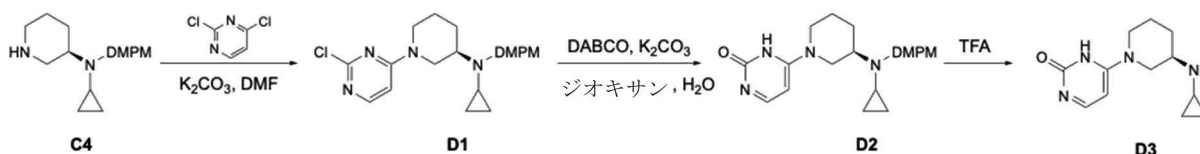
10

【0196】

共通中間体D3の合成

【化43】

20



ステップ1：化合物D1の合成

DMF(8 mL)中の化合物C4(100 mg、0.344 mmol)の溶液に、3,6-ジクロロピリダジン(190 mg、1.278 mmol)及びK₂CO₃(142 mg、1.033 mmol)を添加した。得られた混合物をN₂雰囲気下、80℃で16時間撹拌した。冷却後、混合物をEtOAc(40 mL)で希釈し、飽和NH₄Cl溶液(30 mL × 3)及びブライン(30 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して(PE:EtOAc = 100:0~2:1で溶離した)、化合物D1(120 mg、収率86.5%)を無色オイルとして得た。LC/MS(ESI)m/z: 403 (M+H)⁺.

30

【0197】

ステップ2：化合物D2の合成

ジオキサソラン(2 mL)及びH₂O(2 mL)中の化合物D1(120 mg、0.298 mmol)の溶液に、DABCO(50 mg、0.447 mmol)及びK₂CO₃(123 mg、0.893 mmol)を添加した。得られた混合物をN₂雰囲気下、80℃で16時間撹拌した。冷却後、混合物をEtOAc(40 mL)で希釈し、水(30 mL)及びブライン(30 mL)で洗浄した。有機層を、分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過した。濾液を乾燥状態まで蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して(DCM:MeOH = 100:0~20:1で溶離した)、化合物D2(90 mg、収率78.6%)を無色オイルとして得た。LC/MS(ESI)m/z: 385 (M+H)⁺.

40

【0198】

ステップ3：化合物D3の合成

化合物D2(90 mg、0.234 mmol)をTFA(5 mL)に、N₂雰囲気下、

50

0 で少しずつ添加した。次いで、得られた混合物を 80 で 4 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物 D 3 (54 mg、収率 98.4%) を紫色オイルとして得、さらに精製することなくそのまま次のステップで使用した。LC / MS (ESI) m / z : 235 (M + H)⁺ .

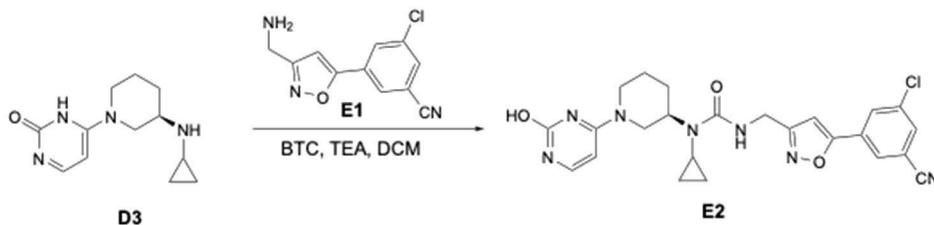
【0199】

実施例 1 ~ 11 : 以下の表中の化合物を、上記のように調製したか、または市販されている適切な出発材料から、一般手順 3 の適切な変更及び (R) - 6 - (3 - (シクロプロピルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 (1H) - オン (D 3) を使用して調製した。

【0200】

一般的な手順 3

【化 4 4】



10

20

化合物 E 2 の合成 (実施例 6)

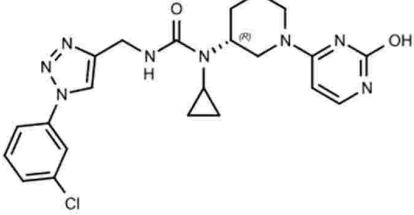
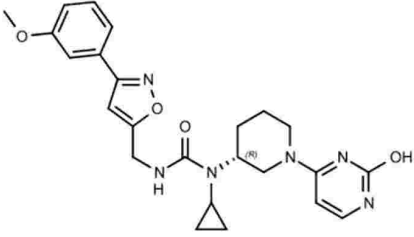
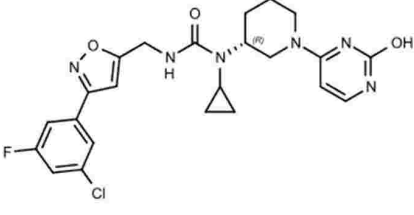
N₂ 雰囲気下、0 での無水 DCM (6 mL) 中の化合物 D 3 (70 mg、0.304 mmol) 及び TEA (150 mg、1.52 mmol) の混合物に、化合物 E 1 (84 mg、0.365 mmol) 及び DCM (5 mL) 中の BTC (54 mg、0.182 mmol) の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣を EtOAc (20 mL) で溶解し、水及びブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (DCM : MeOH = 100 : 0 ~ 95 : 5 で溶離した)、E 2 (15 mg、収率 10.1%) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 494 (M + H)⁺ . ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.21 - 8.12 (m, 2H), 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.08 - 4.91 (m, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 4.18 - 3.92 (m, 1H), 3.76 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.04 - 2.80 (m, 1H), 2.60 - 2.48 (m, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 1H), 2.01 - 1.79 (m, 2H), 1.62 - 1.46 (m, 1H), 1.02 - 0.90 (m, 2H), 0.86 - 0.70 (m, 2H) .

30

40

50

【表 2 - 1】

実施例	構造及び名称	データ
(1)	 <p data-bbox="316 591 775 725">3-[[1-(3-クロロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メチル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p data-bbox="799 282 1086 311">LC-MS:m/z=469.2(M+H)</p> <p data-bbox="799 315 1134 344">1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ</p> <p data-bbox="799 349 1190 378">8.40(s,1H),7.95(s,1H),7.81(d,J=8.0</p> <p data-bbox="799 383 1254 412">Hz,1H),7.56(t,J=8.1 Hz,1H),7.50(d,J=8.1</p> <p data-bbox="799 416 1190 445">Hz,1H),7.43(d,J=7.5</p> <p data-bbox="799 450 1155 479">Hz,1H),7.00(s,1H),6.18(d,J=6.6</p> <p data-bbox="799 483 1254 512">Hz,1H),4.97(s,1H),4.53(s,2H),4.01(s,1H),3.6</p> <p data-bbox="799 517 1046 546">9(s,1H),3.34(d,J=15.0</p> <p data-bbox="799 551 1054 580">Hz,1H),2.85(d,J=104.3</p> <p data-bbox="799 584 1214 613">Hz,1H),2.55(s,1H),2.24(dt,J=11.9,8.5</p> <p data-bbox="799 618 1166 647">Hz,1H),1.96(s,1H),1.85(d,J=13.1</p> <p data-bbox="799 651 951 680">Hz,1H),1.60-</p> <p data-bbox="799 685 1182 714">1.48(m,1H),0.96(s,2H),0.80(s,2H).</p>
(2)	 <p data-bbox="316 1039 775 1173">1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]-3-[[3-(3-メトキシフェニル)-1,2-オキサゾール-5-イル]メチル]尿素</p>	<p data-bbox="799 736 1086 766">LC-MS:m/z=465.2(M+H)</p> <p data-bbox="799 770 1270 799">1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.43(d,J=7.5</p> <p data-bbox="799 804 1198 833">Hz,1H),7.39-7.35(m,3H),7.06-</p> <p data-bbox="799 837 1198 866">7.00(m,1H),6.66(s,1H),6.18(d,J=7.2</p> <p data-bbox="799 871 1046 900">Hz,1H),5.00(d,J=18.3</p> <p data-bbox="799 904 1070 934">Hz,1H),4.54(s,2H),4.12-</p> <p data-bbox="799 938 1118 967">3.88(m,1H),3.85(s,3H),3.76-</p> <p data-bbox="799 972 1086 1001">3.48(m,1H),3.37(d,J=12.0</p> <p data-bbox="799 1005 1126 1034">Hz,1H),2.88(dd,J=102.4,20.6</p> <p data-bbox="799 1039 1214 1068">Hz,1H),2.58(s,1H),2.26(td,J=12.6,8.5</p> <p data-bbox="799 1072 1134 1102">Hz,1H),2.00-1.80(m,2H),1.60-</p> <p data-bbox="799 1106 1182 1135">1.48(m,1H),0.98(s,2H),0.81(s,2H).</p>
(3)	 <p data-bbox="316 1487 775 1666">3-[[3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-5-イル]メチル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p data-bbox="799 1191 1086 1220">LC-MS:m/z=487.1(M+H)</p> <p data-bbox="799 1225 1134 1254">1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ</p> <p data-bbox="799 1258 1174 1288">7.72(s,1H),7.57(ddd,J=9.3,2.3,1.4</p> <p data-bbox="799 1292 1190 1321">Hz,1H),7.43(d,J=7.5</p> <p data-bbox="799 1326 1078 1355">Hz,1H),7.32(dt,J=8.5,2.1</p> <p data-bbox="799 1359 1031 1388">Hz,1H),7.17(t,J=5.6</p> <p data-bbox="799 1393 1155 1422">Hz,1H),6.74(s,1H),6.18(d,J=7.4</p> <p data-bbox="799 1426 1155 1456">Hz,1H),4.97(s,1H),4.55(d,J=5.0</p> <p data-bbox="799 1460 1286 1489">Hz,2H),4.00(s,1H),3.69(s,1H),3.36(d,J=12.0</p> <p data-bbox="799 1494 1046 1523">Hz,1H),2.94(d,J=53.2</p> <p data-bbox="799 1527 1222 1556">Hz,1H),2.57(s,1H),2.26(qd,J=12.6,4.2</p> <p data-bbox="799 1561 1134 1590">Hz,1H),2.00-1.81(m,2H),1.60-</p> <p data-bbox="799 1594 1182 1624">1.47(m,1H),0.98(s,2H),0.82(s,2H).</p>

10

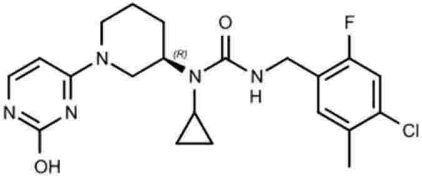
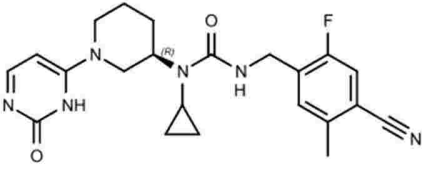
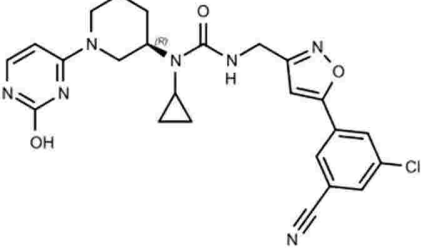
20

30

40

50

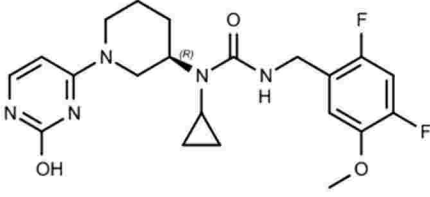
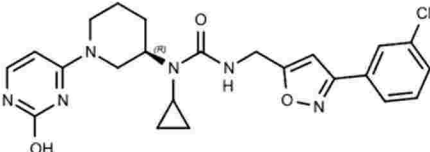
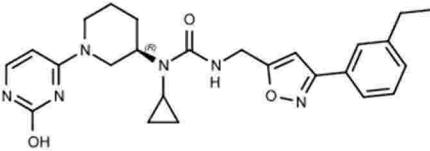
【表 2 - 2】

(4)	 <p>3-[(4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)メチル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=434.2(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.43(d,J=7.5 Hz,1H),7.25(d,J=8.0 Hz,1H),7.13(d,J=9.8 Hz,1H),6.17(d,J=7.4 Hz,1H),4.97(s,1H),4.37(s,2H),3.99(d,J=22.6 Hz,1H),3.81-3.53(m,1H),3.35(d,J=12.1 Hz,1H),2.85(dd,J=114.1,15.0 Hz,1H),2.56(s,1H),2.32(s,3H),2.27-2.19(m,1H),1.98-1.81(m,2H),1.53(q,J=13.1 Hz,1H),0.95(s,2H),0.76(s,2H).</p>	10
(5)	 <p>3-[(4-シアノ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)メチル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=425.3(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 8.42(d,J=8.1 Hz,1H),7.52-7.39(m,2H),6.46(d,J=8.3 Hz,1H),4.70-4.56(m,3H),4.21-3.80(m,1H),3.59-3.41(m,1H),3.28-3.04(m,2H),2.95-2.54(m,1H),2.49(s,3H),2.34-2.13(m,1H),1.95-1.77(m,1H),1.76-1.53(m,2H),0.83-0.62(m,2H),0.61-0.42(m,2H).</p>	20
(6)	 <p>3-[[5-(3-クロロ-5-シアノフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=494.1(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 8.20-8.11(m,2H),7.90(d,J=1.5 Hz,1H),7.43(d,J=7.5 Hz,1H),7.06(dd,J=12.3,6.8 Hz,1H),6.96(d,J=3.3 Hz,1H),6.18(d,J=7.3 Hz,1H),4.91(s,1H),4.48(d,J=10.5 Hz,2H),4.01(s,1H),3.71(s,1H),3.35(d,J=12.3 Hz,1H),2.93(d,J=53.1 Hz,1H),2.57(s,1H),2.26(qd,J=12.6,4.1 Hz,1H),2.00-1.79(m,2H),1.54(dtd,J=13.2,9.2,4.1 Hz,1H),0.97(s,2H),0.86(d,J=25.9 Hz,2H).</p>	30

40

50

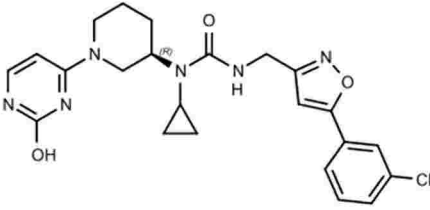
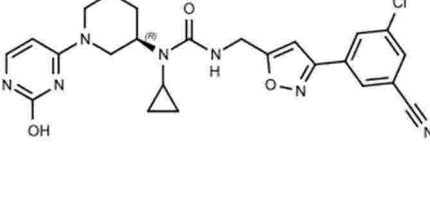
【表 2 - 3】

(7)	 <p>1-シクロプロピル-3-[(2,4-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)メチル]-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=434.2(M+H) 1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.43(d,J=7.5 Hz,1H),7.14-7.02(m,1H),6.97-6.89(m,1H),6.17(d,J=7.3 Hz,1H),4.91(d,J=39.8 Hz,1H),4.38(s,2H),4.03(s,1H),3.85(s,3H),3.67(s,1H),3.50-3.34(m,1H),3.09-2.92(m,1H),2.56(s,1H),2.30-2.19(m,1H),1.98-1.80(m,2H),1.55(t,J=13.2 Hz,1H),0.95(s,2H),0.76(s,2H).</p>	10
(8)	 <p>3-{[3-(3-クロロフェニル)-1,2-オキサゾール-5-イル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=469.1(M+H) 1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.86(s,1H),7.76(dd,J=4.8,2.4 Hz,1H),7.52-7.40(m,3H),6.70(s,1H),6.19(d,J=7.2 Hz,1H),4.87(s,1H),4.55(s,2H),4.01(s,1H),3.63(s,1H),3.37(d,J=12.2 Hz,1H),3.01(s,1H),2.58(s,1H),2.35-2.17(m,1H),1.93(dd,J=57.5,18.5 Hz,2H),1.54(q,J=13.4 Hz,1H),0.90(d,J=66.9 Hz,4H).</p>	20
(9)	 <p>1-シクロプロピル-3-{[3-(3-エチルフェニル)-1,2-オキサゾール-5-イル]メチル}-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=463.2(M+H) 1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.66(s,1H),7.61(d,J=7.5 Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),7.31(d,J=7.6 Hz,1H),7.16(s,1H),6.66(s,1H),6.18(d,J=7.2 Hz,1H),4.96(s,1H),4.54(s,2H),4.00(s,1H),3.64(s,1H),3.04(d,J=7.2 Hz,1H),2.70(t,J=7.6 Hz,2H),2.58(s,1H),2.26(dd,J=21.2,12.6 Hz,1H),1.97(s,1H),1.85(d,J=13.9 Hz,1H),1.54(d,J=13.2 Hz,1H),1.27(dd,J=14.1,6.5 Hz,4H),0.98(s,2H),0.82(s,2H).</p>	30

40

50

【表 2 - 4】

(10)	 <p>3-{{[5-(3-クロロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=469.2(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.90-7.69(m,2H),7.54-7.36(m,3H),6.80(s,1H),6.19(d,J=6.8 Hz,1H),4.48(s,2H),4.03(dt,J=31.7,16.0 Hz,1H),3.79-3.34(m,2H),3.26-2.98(m,1H),2.98-2.44(m,2H),2.33-2.20(m,1H),2.02-1.81(m,2H),1.55(dt,J=19.9,10.0 Hz,1H),0.90(ddd,J=44.2,13.1,7.2 Hz,4H).</p>
(11)	 <p>3-{{[3-(3-クロロ-5-シアノフェニル)-1,2-オキサゾール-5-イル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=494.1(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 8.18(dd,J=12.4,6.2 Hz,2H),7.91(s,1H),7.43(d,J=7.5 Hz,1H),7.18(s,1H),6.81(s,1H),6.18(d,J=7.5 Hz,1H),4.96(s,1H),4.56(d,J=4.9 Hz,2H),3.86(d,J=126.0 Hz,2H),3.35(d,J=12.3 Hz,1H),3.00(s,1H),2.58(s,1H),2.25(tt,J=12.6,6.3 Hz,1H),1.97(s,1H),1.85(d,J=13.1 Hz,1H),1.60-1.47(m,1H),0.98(s,2H),0.83(s,2H).</p>

10

20

30

【0201】

【化45】



40

ステップ 1 : 共通中間体 F 1 の合成

化合物 D 1 (3 . 8 g 、 9 . 4 5 m m o l) を T F A (6 0 m L) に、 N ₂ 雰囲気下、 0 で少しずつ添加した。次いで、得られた混合物を 8 0 で 5 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物 F 1 (2 . 3 g 、 収率 9 6 . 6 %) を紫色オイルとして得、さらに精製することなくそのまま次のステップで使用した。 L C / M S (E S I) m / z : 2 5 3 (M + H) ⁺ .

【0202】

実施例 1 2 ~ 1 9 : 以下の表中の化合物を、上記のように調製したか、または市販されている適切な出発材料から、一般手順 4 の適切な変更及び (R) - 1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - N - シクロプロピルピペリジン - 3 - アミン (F 1) を使用して調

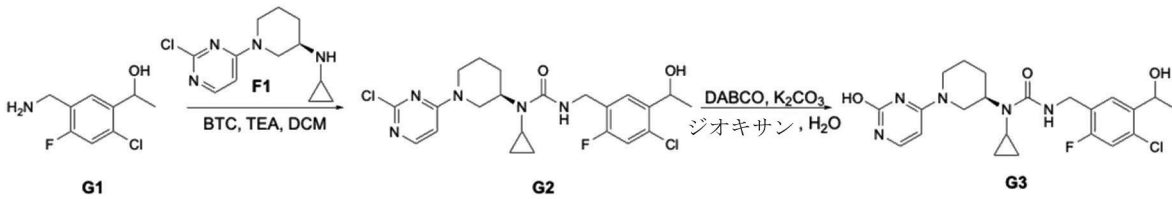
50

製した。

【 0 2 0 3 】

一般的な手順 4

【 化 4 6 】



10

ステップ 1 : 化合物 G 2 の合成

無水 D C M (5 m L) 中の化合物 G 1 (5 3 m g 、 0 . 2 6 4 m m o l) 及び化合物 F 1 (6 7 m g 、 0 . 2 6 4 m m o l) の混合物に、 T E A (8 0 m g 、 0 . 7 9 2 m m o l) 及び D C M (2 m L) 中のトリホスゲン (5 5 m g 、 0 . 1 8 5 m m o l) の溶液を、 - 5 0 で滴下して加えた。得られた混合物を 4 5 で 1 時間攪拌した。次いで、混合物を H 2 O (2 0 m L) で希釈し、 D C M (2 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、濾過し、乾燥状態まで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーシリカゲルによってシリカゲルで精製して (D C M : M e O H = 1 0 0 : 1 ~ 1 0 0 : 5 で溶離した) 、化合物 G 2 (9 0 m g 、 収率 7 1 . 6 7 %) を白色固体として得た。 L C / M S (E S I) m / z : 4 8 2 (M + H) + .

20

【 0 2 0 4 】

ステップ 2 : 化合物 G 3 の合成 (実施例 1 5)

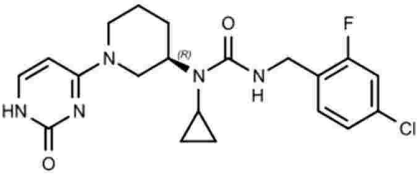
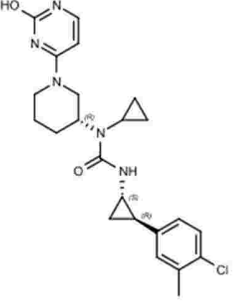
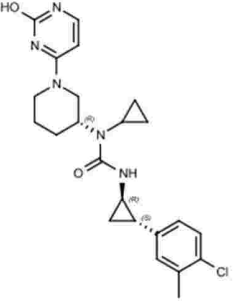
ジオキサソラン (3 m L) 及び H 2 O (3 m L) 中の化合物 G 2 (9 0 m g 、 0 . 1 8 7 m m o l) の溶液に、 D A B C O (8 4 m g 、 0 . 7 4 8 m m o l) 及び K 2 C O 3 (1 5 5 m g 、 1 . 1 2 2 m m o l) を添加し、得られた混合物を 8 0 で 4 0 時間攪拌した。次いで、混合物を H 2 O (2 5 m L) で希釈し、 E t O A c (2 5 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、濾過し、乾燥状態まで濃縮した。残渣を p r e p - H P L C (G e m i n i 5 μ m C 1 8 2 5 0 × 2 1 . 2 m m 、 H 2 O / M e C N (5 ~ 9 5 %) / 0 . 1 % H C O O H) によって精製して、化合物 G 3 (1 2 . 2 m g 、 収率 1 4 . 0 8 %) を淡黄色固体として得た。 L C / M S (E S I) m / z : 4 6 4 (M + H) + .

30

40

50

【表 3 - 1】

実施例	構造及び名称	データ
(12)	 <p data-bbox="319 600 790 741">1-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-3-[(3R)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p data-bbox="813 288 1321 638">LC-MS:m/z=420.1(M+H) 1H NMR:(400 MHz,DMSO)δ 10.46(s,1H),7.41(d,J=7.4 Hz,1H),7.39-7.31(m,2H),7.28(d,J=8.3 Hz,1H),6.95(t,J=5.5 Hz,1H),5.99(d,J=7.3 Hz,1H),4.59(d,J=93.0 Hz,1H),4.30(d,J=5.4 Hz,2H),4.20-3.65(m,1H),3.59-3.42(m,1H),3.14(s,1H),2.67(s,1H),2.47(s,1H),2.18-2.02(m,1H),1.89-1.65(m,2H),1.36(q,J=12.6 Hz,1H),0.89(d,J=6.0 Hz,2H),0.69(s,2H).</p>
(13)	 <p data-bbox="319 1064 790 1202">3-[(1S,2R)-2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)シクロプロピル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p data-bbox="813 750 1321 1099">LC-MS:m/z=442.2(M+H) 1H NMR:1H NMR(400 MHz,MeOD)δ 7.43(d,J=7.5 Hz,1H),7.20(d,J=8.2 Hz,1H),7.08(s,1H),6.94(dd,J=8.2,1.7 Hz,1H),6.66(s,1H),6.18(d,J=5.2 Hz,1H),4.97(s,1H),4.00(s,1H),3.67(s,1H),3.39-3.32(m,1H),3.11-2.64(m,2H),2.49(s,1H),2.32(s,3H),2.30-2.19(m,1H),2.04-1.89(m,2H),1.85(d,J=13.9 Hz,1H),1.61-1.46(m,1H),1.26-1.13(m,2H),0.92(s,2H),0.73(s,2H).</p>
(14)	 <p data-bbox="319 1525 790 1664">3-[(1R,2S)-2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)シクロプロピル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p data-bbox="813 1211 1321 1561">LC-MS:m/z=442.2(M+H) 1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.43(d,J=7.5 Hz,1H),7.20(d,J=8.2 Hz,1H),7.08(s,1H),6.94(d,J=6.7 Hz,1H),6.66(s,1H),6.18(d,J=6.8 Hz,1H),4.96(s,1H),4.00(s,1H),3.68(s,1H),3.38-3.32(m,1H),3.10-2.63(m,2H),2.49(s,1H),2.30(d,J=10.6 Hz,3H),2.28-2.16(m,1H),2.06-1.90(m,2H),1.84(d,J=13.0 Hz,1H),1.61-1.46(m,1H),1.26-1.13(m,2H),0.93(s,2H),0.73(s,2H).</p>

10

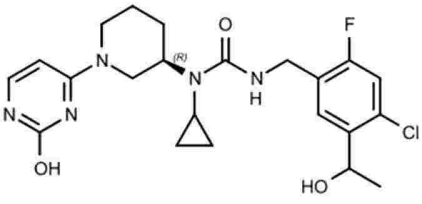
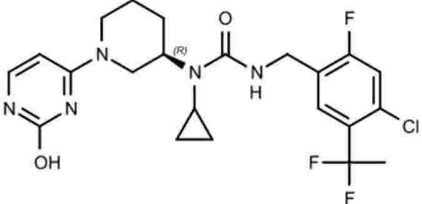
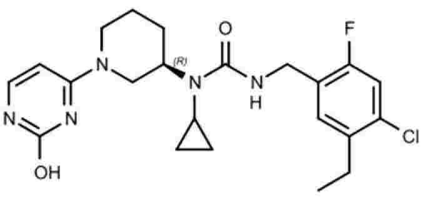
20

30

40

50

【表 3 - 2】

(15)	 <p>3-{{[4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=464.2(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.62(d,J=8.3 Hz,1H),7.43(d,J=7.4 Hz,1H),7.12(d,J=9.7 Hz,1H),6.97(s,1H),6.18(d,J=7.4 Hz,1H),5.16(qd,J=6.3,2.7 Hz,1H),4.40(d,J=20.6 Hz,2H),3.99(s,1H),3.57(d,J=71.4 Hz,1H),3.35(s,1H),3.16(d,J=25.0 Hz,1H),2.79(d,J=108.2 Hz,1H),2.58(s,1H),2.25(qd,J=12.5,4.2 Hz,1H),2.03-1.90(m,1H),1.84(d,J=13.0 Hz,1H),1.58-1.46(m,1H),1.38(dd,J=6.4,1.0 Hz,3H),0.89(d,J=65.9 Hz,4H).</p>
(16)	 <p>3-{{[4-クロロ-5-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=484.2(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.63(d,J=7.8 Hz,1H),7.44(d,J=7.5 Hz,1H),7.31(d,J=9.6 Hz,1H),6.18(d,J=7.5 Hz,1H),4.43(s,2H),4.01(s,1H),3.56(d,J=55.6 Hz,1H),3.37(t,J=12.1 Hz,1H),3.08(d,J=40.1 Hz,1H),2.87(dd,J=66.1,41.5 Hz,1H),2.57(s,1H),2.25(tt,J=12.3,6.1 Hz,1H),2.05-1.96(m,3H),1.85(d,J=12.8 Hz,2H),1.58-1.49(m,1H),0.96(s,2H),0.77(s,2H).</p>
(17)	 <p>3-{{[4-クロロ-5-エチル-2-フルオロフェニル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=448.0(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 8.48(s,1H),7.43(d,J=7.5 Hz,1H),7.25(d,J=8.0 Hz,1H),7.12(d,J=9.8 Hz,1H),6.91(s,1H),6.17(d,J=7.5 Hz,1H),4.39(s,2H),4.00(s,1H),3.56(d,J=72.2 Hz,1H),3.35(d,J=11.6 Hz,2H),3.07-2.67(m,3H),2.56(s,1H),2.25(dt,J=12.4,8.2 Hz,1H),1.98-1.80(m,2H),1.59-1.47(m,1H),1.20(t,J=7.5 Hz,3H),1.00-0.90(m,2H),0.87-0.66(m,2H)</p>

10

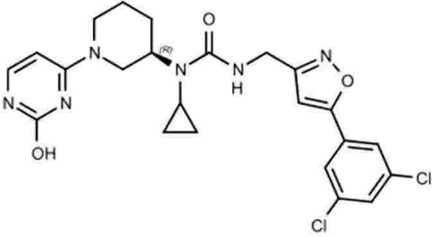
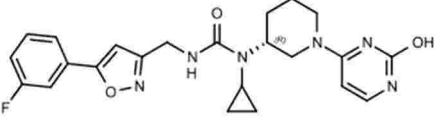
20

30

40

50

【表 3 - 3】

(18)	 <p>1-シクロプロピル-3-[[5-(3,5-ジクロロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]メチル}-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=503.1(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.81(d,J=1.8 Hz,2H),7.56(t,J=1.8 Hz,1H),7.43(d,J=7.5 Hz,1H),7.06(s,1H),6.88(s,1H),6.19(d,J=7.2 Hz,1H),4.99(s,1H),4.49(d,J=4.7 Hz,2H),4.15-3.51(m,2H),3.36(d,J=12.2 Hz,1H),3.08-2.67(m,1H),2.56(s,1H),2.33-2.20(m,1H),1.98(s,1H),1.89-1.81(m,1H),1.61-1.47(m,1H),0.96(s,2H),0.83(s,2H).</p>
(19)	 <p>1-シクロプロピル-3-[[5-(3-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]メチル}-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=453.2(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.65(d,J=7.8 Hz,1H),7.61-7.48(m,2H),7.43(d,J=7.5 Hz,1H),7.21(td,J=8.7,2.2 Hz,1H),6.79(s,1H),6.19(d,J=7.0 Hz,1H),4.48(s,2H),4.02(t,J=26.1 Hz,1H),3.85-3.50(m,1H),3.37(d,J=11.8 Hz,1H),3.30-2.62(m,2H),2.57(s,1H),2.26(qd,J=12.7,4.2 Hz,1H),2.03-1.80(m,2H),1.55(ddd,J=22.3,13.0,8.6 Hz,1H),1.04-0.68(m,4H).</p>

10

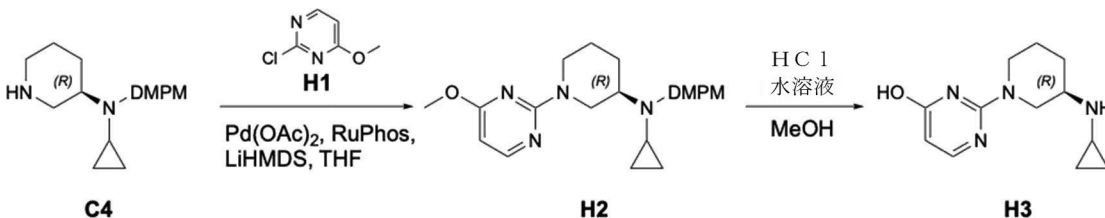
20

【 0 2 0 5 】

30

共通中間体 H 3 の合成

【 化 4 7 】



40

ステップ 1 : 化合物 H 2 の合成

THF (40 mL) 中の化合物 H 1 (800 mg、5.534 mmol) 及び化合物 C 4 (1.6 g、5.534 mmol) の混合物に、Pd(OAc)₂ (124 mg、0.533 mmol) 及び RuPhos (258 mg、0.553 mmol) を添加し、続いてリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (25 mL、THF 中の 1 M) を、N₂ 雰囲気下、0 °C で少しずつ添加した。得られた混合物を 75 °C で 16 時間攪拌した。次いで混合物を冷却し、減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣を DCM (100 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl 溶液及びブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (DCM : MeOH = 100 : 0 ~ 96 : 4 で溶離した)、化合物 H 2 (9

50

00 mg、収率40.8%)を淡黄色オイルとして得た。LC/MS (ESI) m/z : 399 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 0.73 - 0.64 (m, 2H), 0.63 - 0.55 (m, 2H).

【0206】

ステップ2: H3の合成

MeOH (10 mL)中の化合物H2 (100 mg、0.251 mmol)の溶液に、濃HCl (10 mL、12 N)を添加した。得られた混合物をN₂雰囲気下、90 で48時間攪拌した。次いで混合物を冷却し、減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣を水 (30 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液でpH = 8に塩基性化した。次いで、混合物を、EtOAc (30 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (DCM : MeOH = 100 : 0 ~ 95 : 5で溶離した)、H3 (40 mg、収率64.1%)を淡茶色オイルとして得た。LC/MS (ESI) m/z : 235 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.61 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 0.60 - 0.50 (m, 2H), 0.44 - 0.32 (m, 2H).

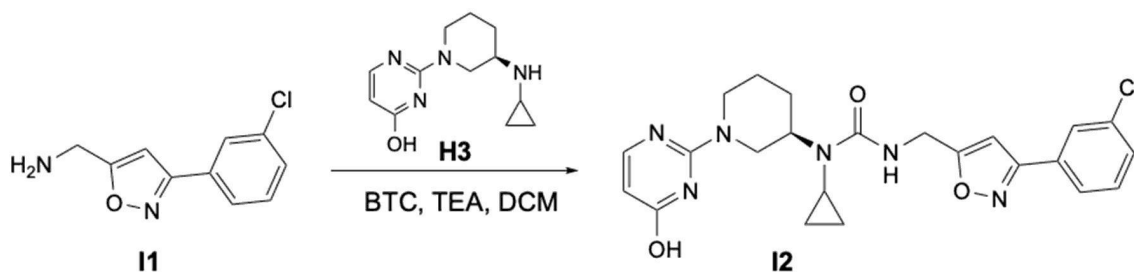
【0207】

実施例20 ~ 28: 以下の表中の化合物を、上記のように調製したか、または市販されている適切な出発材料から、一般手順5の適切な変更及び(R)-2-(3-(シクロピロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-オールを使用して調製した。

【0208】

一般的な手順5

【化48】



ステップ1: 化合物I2の合成 (実施例20)

N₂雰囲気下、-50 での無水DCM (8 mL)中の化合物I1 (80 mg、0.384 mmol)、TEA (190 mg、1.92 mmol)、及び化合物H3 (108 mg、0.462 mmol)の混合物に、DCM (5 mL)中のBTC (68 mg、0.230 mmol)の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣をEtOAc (30 mL)で溶解し、水及びブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (DCM : MeO

10

20

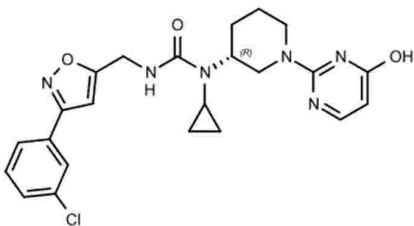
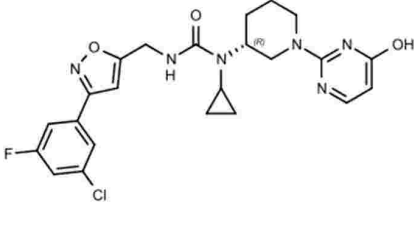
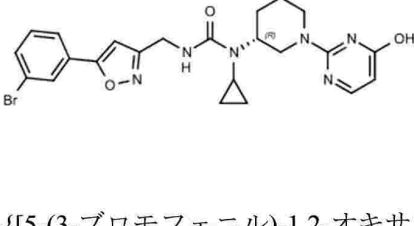
30

40

50

H = 100 : 0 ~ 95 : 5 で溶離した)、I 2 (20 mg、収率 11.1%) を白色固体として得た。

【表 4 - 1】

実施例	構造及び名称	データ
(20)	 <p>3-[[3-(3-クロロフェニル)-1,2-オキサゾール-5-イル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=469.2(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,DMSO)δ 11.13(s,1H),7.94(s,1H),7.86(dd,J=6.9,1.7 Hz,1H),7.69(s,1H),7.60-7.50(m,2H),7.08(t,J=5.7 Hz,1H),6.89(s,1H),5.61(s,1H),4.41(dd,J=27.0,8.4 Hz,4H),3.78-3.40(m,2H),3.18(t,J=11.9 Hz,1H),2.76-2.67(m,1H),2.06(tt,J=12.5,6.3 Hz,1H),1.76(dd,J=35.4,12.4 Hz,2H),1.44(t,J=13.0 Hz,1H),0.89(t,J=7.8 Hz,2H),0.80-0.69(m,2H).</p>
(21)	 <p>3-[[3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-5-イル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=487.2(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.72(s,1H),7.59(t,J=9.4 Hz,2H),7.39-7.26(m,1H),6.74(s,1H),5.75(d,J=6.7 Hz,1H),4.56(s,2H),4.36-4.22(m,2H),3.76-3.67(m,1H),3.36(d,J=12.0 Hz,1H),2.87(t,J=11.9 Hz,1H),2.63-2.54(m,1H),2.29-2.17(m,1H),1.97(d,J=10.5 Hz,1H),1.86(d,J=13.4 Hz,1H),1.67-1.53(m,1H),0.98(dd,J=6.4,3.3 Hz,2H),0.83(d,J=4.2 Hz,2H).</p>
(22)	 <p>3-[[5-(3-ブロモフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=514.0(M+H) ¹H NMR:¹H NMR(400 MHz,MeOD)δ 7.99(d,J=1.6 Hz,1H),7.80(d,J=7.9 Hz,1H),7.62(t,J=7.5 Hz,2H),7.42(t,J=8.0 Hz,1H),6.80(s,1H),5.74(d,J=6.7 Hz,1H),4.51(d,J=18.7 Hz,2H),4.29(dd,J=20.8,14.6 Hz,2H),3.78-3.69(m,1H),3.36(d,J=12.1 Hz,1H),2.87(dd,J=13.2,10.8 Hz,1H),2.60-2.53(m,1H),2.29-2.17(m,1H),1.97(d,J=11.1 Hz,1H),1.86(d,J=13.4 Hz,1H),1.67-1.54(m,1H),0.96(dt,J=13.5,6.8 Hz,2H),0.84(d,J=3.4 Hz,2H).</p>

10

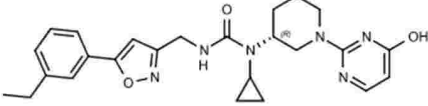
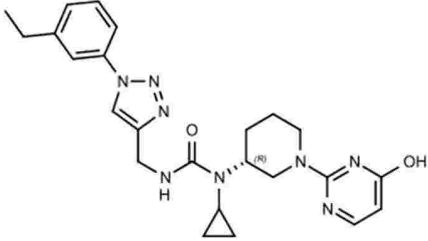
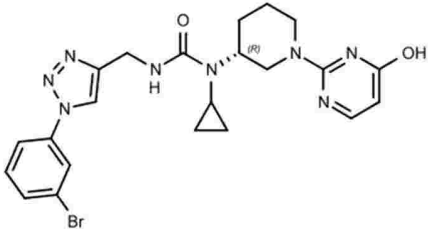
20

30

40

50

【表 4 - 2】

(23)	 <p>1-シクロプロピル-3-{{[5-(3-エチルフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]メチル}-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=463.3(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,DMSO)δ 11.11(s,1H),7.72-7.53(m,3H),7.44(t,J=7.7 Hz,1H),7.35(d,J=7.7 Hz,1H),6.97(t,J=5.7 Hz,1H),6.84(s,1H),5.58(s,1H),4.36(d,J=5.8 Hz,4H),3.57(s,1H),3.19(s,1H),2.68(dd,J=15.1,7.5 Hz,3H),2.47(d,J=3.6 Hz,1H),2.07(dt,J=12.4,8.9 Hz,1H),1.76(dd,J=33.3,12.7 Hz,2H),1.43(d,J=13.3 Hz,1H),1.21(d,J=7.6 Hz,3H),0.88(d,J=6.4 Hz,2H),0.76-0.67(m,2H).</p>
(24)	 <p>1-シクロプロピル-3-{{[1-(3-エチルフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メチル}-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=463.2(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,DMSO)δ 11.11(s,1H),8.52(s,1H),7.91-7.58(m,3H),7.49(t,J=7.8 Hz,1H),7.33(d,J=7.8 Hz,1H),6.87(t,J=5.6 Hz,1H),5.60(s,1H),4.41(d,J=5.6 Hz,4H),3.56(d,J=11.8 Hz,1H),3.16(d,J=12.0 Hz,1H),2.71(dt,J=11.5,5.6 Hz,3H),2.45(s,1H),2.06(dt,J=13.4,10.2 Hz,1H),1.75(dd,J=31.6,11.8 Hz,2H),1.42(d,J=12.8 Hz,1H),1.24(t,J=7.0 Hz,3H),0.86(t,J=8.1 Hz,2H),0.76-0.63(m,2H).</p>
(25)	 <p>3-{{[1-(3-ブロモフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=513.2(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 8.41(s,1H),8.09(s,1H),7.86(d,J=8.1 Hz,1H),7.76-7.38(m,3H),7.04(s,1H),5.73(d,J=6.1 Hz,1H),4.53(s,2H),4.28(dd,J=24.9,13.0 Hz,2H),3.74(t,J=11.8 Hz,1H),2.87(t,J=12.0 Hz,1H),2.58-2.50(m,1H),2.20(dd,J=12.5,3.9 Hz,1H),1.96(d,J=11.6 Hz,1H),1.85(d,J=13.3 Hz,1H),1.59(dd,J=9.0,4.0 Hz,1H),1.30(d,J=10.3 Hz,1H),0.95(dd,J=6.3,3.1 Hz,2H),0.81(d,J=4.0 Hz,2H).</p>

10

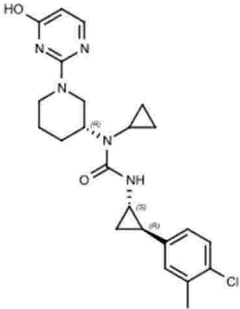
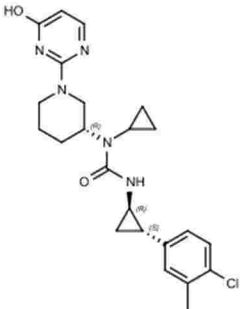
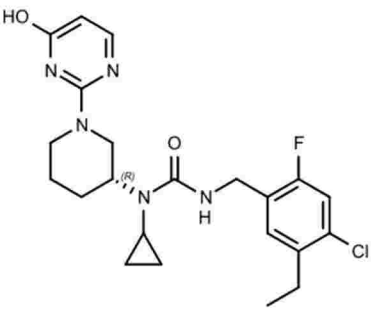
20

30

40

50

【表 4 - 3】

(26)	 <p>3-[(1S,2R)-2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)シクロプロピル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=442.2(M+H) 1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.60(s,1H),7.20(d,J=8.2 Hz,1H),7.09(s,1H),6.95(d,J=8.0 Hz,1H),5.74(d,J=6.8 Hz,1H),4.28(s,2H),3.69(s,1H),3.36(s,1H),2.86(t,J=12.1 Hz,1H),2.72(d,J=3.1 Hz,1H),2.49(s,1H),2.32(s,3H),2.25-2.15(m,1H),1.97(d,J=18.2 Hz,2H),1.85(d,J=14.9 Hz,1H),1.58(d,J=14.1 Hz,1H),1.23-1.15(m,2H),0.93(s,2H),0.75(s,2H).</p>	10
(27)	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)シクロプロピル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=442.2(M+H) 1H NMR:(400 MHz,DMSO)δ 7.59(s,1H),7.20(d,J=8.3 Hz,1H),7.08(s,1H),6.94(d,J=8.3 Hz,1H),5.73(d,J=7.0 Hz,1H),4.26(dd,J=29.5,13.3 Hz,2H),3.69(s,1H),3.31(s,1H),2.84(t,J=12.4 Hz,1H),2.71(s,1H),2.47(s,1H),2.31(s,3H),2.18(t,J=11.4 Hz,1H),2.00-1.90(m,2H),1.84(d,J=13.3 Hz,1H),1.57(d,J=13.4 Hz,1H),1.23-1.13(m,2H),0.91(s,2H),0.73(s,2H).</p>	20
(28)	 <p>1-[(4-クロロ-5-エチル-2-フルオロフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-3-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=448.2(M+H) 1H NMR:400 MHz,MeOD)δ 7.86-7.78(m,1H),7.26(d,J=8.1 Hz,1H),7.15(d,J=9.7 Hz,1H),6.15(dd,J=6.8,4.3 Hz,1H),4.41(q,J=15.6 Hz,2H),4.33-4.20(m,2H),3.79(t,J=11.8 Hz,1H),3.46(t,J=12.1 Hz,1H),3.06(t,J=13.2 Hz,1H),2.80-2.68(m,2H),2.56(s,1H),2.33-2.20(m,1H),2.05-1.91(m,2H),1.74-1.59(m,1H),1.21(t,J=7.3 Hz,3H),0.99(d,J=6.4 Hz,2H),0.84-0.68(m,2H).</p>	30

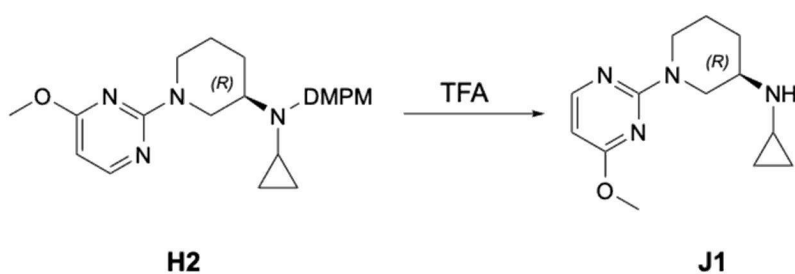
40

【 0 2 0 9 】

共通中間体 J 1 の合成

50

【化 4 9】



10

ステップ 1：化合物 E 3 の合成

化合物 H 2 (4 0 0 m g 、 1 . 0 0 4 m m o l) を T F A (8 m L) に加え、得られた混合物を N₂ 雰囲気下、8 0 °C で 3 時間 攪拌 した。冷却 後、混合物 を 減 圧 下 で 濃 縮 し、粗 J 1 (2 3 0 m g 、 収 率 9 2 . 2 7 %) を さ ら に 精 製 す る こ と な く 紫 色 固 体 と し て 得 た。LC / MS (E S I) m / z : 2 4 9 (M + H)⁺ .

【 0 2 1 0 】

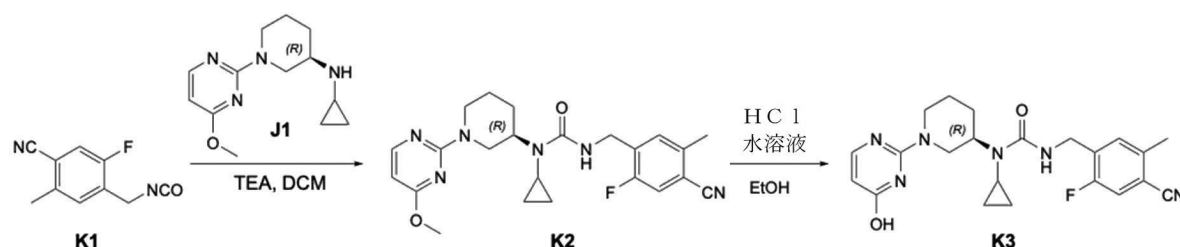
実施例 2 9 ~ 3 5 : 以下 の 表 中 の 化 合 物 を 、 上 記 の よ う に 調 製 し た か 、 ま た は 市 販 さ れ て い る 適 切 な 出 発 材 料 か ら 、 一 般 手 順 6 の 適 切 な 変 更 及 び (R) - N - シ ク ロ プ ロ ピ ル - 1 - (4 - メ ト キ シ ピ リ ミ ジ ン - 2 - イ ル) ピ ペ リ ジ ン - 3 - ア ミ ン (J 1) を 使 用 し て 調 製 し た。

20

【 0 2 1 1 】

一 般 的 な 手 順 6

【 化 5 0 】



30

ステップ 1：化合物 K 2 の合成

無 水 D C M (5 m L) 中 の 化 合 物 K 1 (5 0 m g 、 0 . 3 0 5 m m o l) 及 び 化 合 物 J 1 (7 6 m g 、 0 . 3 0 5 m m o l) の 混 合 物 に 、 T E A (9 2 m g 、 0 . 9 1 4 m m o l) 及 び ト リ ホ ス ゲ ン (4 6 m g 、 0 . 1 5 2 m m o l) を 、 N₂ 雰 囲 気 下 、 - 4 0 °C で 添 加 し た。得られた混合物を N₂ 雰 囲 気 下 、 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た。次いで、反応混合物を、DCM (2 0 m L) で 希 釈 し、水 (3 0 m L) 及 び プ ラ イ ン (3 0 m L) で 洗 浄 し た。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上 で 乾 燥 さ せ 、 乾 燥 状 態 ま で 濃 縮 し た。残 渣 を カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ っ て シ リ カ ゲ ル で 精 製 し て (D C M : M e O H = 1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5 で 溶 離 し た) 、 化 合 物 K 2 (4 0 m g 、 収 率 2 9 . 9 5 %) を 淡 黄 色 固 体 と し て 得 た。LC / MS (E S I) m / z : 4 3 9 (M + H)⁺ .

40

【 0 2 1 2 】

ステップ 2：化合物 K 3 の合成 (実施例 2 9)

E t O H (2 m L) 中 の 化 合 物 K 2 (4 0 m g 、 0 . 0 9 1 m m o l) の 混 合 物 に 濃 H C l (1 m L) を 添 加 し、得られた混合物を N₂ 雰 囲 気 下 、 8 0 °C で 2 時 間 攪 拌 し た。冷却 後、混合物 を 水 (1 0 m L) で 希 釈 し、NaHCO₃ 水 溶 液 で 少 し づ つ 塩 基 性 化 し て p H = 8 に 調 整 し た。次いで、混合物を D C M (2 0 m L) で 2 回 抽 出 し た。合 わ せ た 有 機 層 を 水 (3 0 m L) 及 び プ ラ イ ン (3 0 m L) で 洗 浄 し た。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上 で 乾 燥 さ せ 、 乾 燥 状 態 ま で 濃 縮 し た。残 渣 を 分 取 H P L C に よ っ て 精 製 し て、化

50

合物 K 3 (2 0 m g 、 収 率 5 1 . 6 5 %) を 白 色 固 体 と し て 得 た 。 L C / M S (E S I)
m / z : 4 2 5 (M + H) ⁺ . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) 7 . 5 7
(d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) , 7 . 4 3 (d , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3
6 (d , J = 7 . 1 H z , 1 H) , 7 . 0 5 (t , J = 5 . 9 H z , 1 H) , 5 . 7
4 (d , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 4 . 4 6 (d , J = 5 . 4 H z , 2 H) , 4 . 3
5 - 4 . 2 2 (m , 2 H) , 3 . 7 0 (t , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 3 . 3 8 - 3
. 3 0 (m , 1 H) , 2 . 9 1 - 2 . 8 0 (m , 1 H) , 2 . 6 2 - 2 . 5 4 (m , 1 H
) , 2 . 5 0 (s , 3 H) , 2 . 3 2 - 2 . 1 5 (m , 1 H) , 2 . 0 0 - 1 . 8 1 (m
, 2 H) , 1 . 6 7 - 1 . 5 1 (m , 1 H) , 1 . 0 2 - 0 . 9 0 (m , 2 H) , 0 . 8
6 - 0 . 7 4 (m , 2 H) .

10

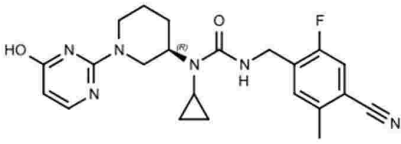
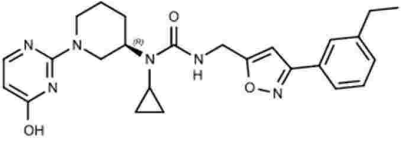
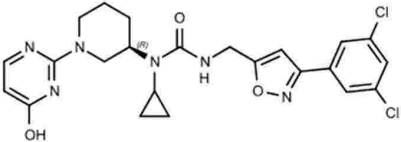
20

30

40

50

【表 5 - 1】

実施例	構造及び名称	データ
(29)	 <p data-bbox="331 577 754 703">3-[(4-シアノ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)メチル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p data-bbox="778 277 1230 636">LC-MS:m/z=425.3(M+H) 1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.57(d,J=11.0 Hz,1H),7.43(d,J=9.6 Hz,1H),7.36(d,J=7.1 Hz,1H),7.05(t,J=5.9 Hz,1H),5.74(d,J=6.4 Hz,1H),4.46(d,J=5.4 Hz,2H),4.35-4.22(m,2H),3.70(t,J=11.7 Hz,1H),3.38-3.32(m,1H),2.91-2.80(m,1H),2.62-2.54(m,1H),2.50(s,3H),2.32-2.15(m,1H),2.00-1.81(m,2H),1.67-1.51(m,1H),1.02-0.91(m,2H),0.85-0.76(m,2H).</p>
(30)	 <p data-bbox="331 1043 754 1169">1-シクロプロピル-3-{[3-(3-エチルフェニル)-1,2-オキサゾール-5-イル]メチル}-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p data-bbox="778 719 1230 1189">LC-MS:m/z=463.3(M+H) 1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.66(s,1H),7.61(d,J=7.6 Hz,2H),7.38(t,J=7.6 Hz,1H),7.31(d,J=7.7 Hz,1H),7.18(t,J=5.8 Hz,1H),6.65(s,1H),5.73(d,J=6.7 Hz,1H),4.57-4.52(m,2H),4.34-4.23(m,2H),3.72(tt,J=11.6,3.8 Hz,1H),3.36(d,J=12.1 Hz,1H),2.86(td,J=13.2,2.6 Hz,1H),2.71(q,J=7.6 Hz,2H),2.60-2.54(m,1H),2.22(qd,J=12.6,4.2 Hz,1H),1.91(dd,J=44.6,12.6 Hz,2H),1.66-1.54(m,1H),1.27(t,J=7.6 Hz,3H),0.97(dd,J=6.5,3.2 Hz,2H),0.86-0.79(m,2H).</p>
(31)	 <p data-bbox="331 1503 754 1650">1-シクロプロピル-3-{[3-(3,5-ジクロロフェニル)-1,2-オキサゾール-5-イル]メチル}-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p data-bbox="778 1202 1230 1628">LC-MS:m/z=503.2(M+H) 1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.82(d,J=1.9 Hz,2H),7.56(t,J=1.9 Hz,2H),6.75(s,1H),5.73(d,J=6.7 Hz,1H),4.55(s,2H),4.29(t,J=13.6 Hz,2H),3.72(t,J=11.7 Hz,1H),3.35(d,J=12.3 Hz,1H),2.87(t,J=12.0 Hz,1H),2.61-2.51(m,1H),2.22(dd,J=12.5,3.9 Hz,1H),1.97(d,J=11.1 Hz,1H),1.85(d,J=13.4 Hz,1H),1.59(dd,J=9.3,3.8 Hz,1H),0.98(dd,J=6.4,3.3 Hz,2H),0.83(d,J=3.9 Hz,2H).</p>

10

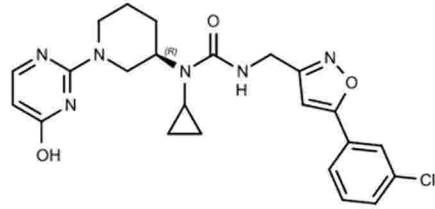
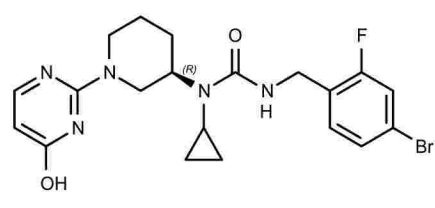
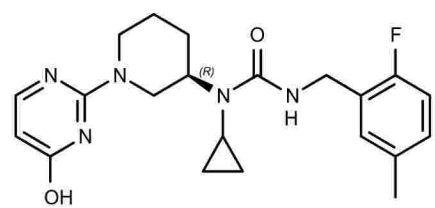
20

30

40

50

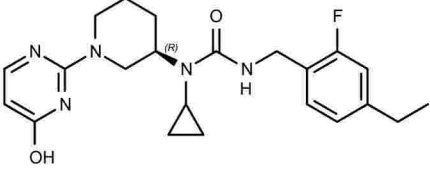
【表 5 - 2】

(32)	 <p>3-{[5-(3-クロロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=469.2(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.83(s,1H),7.76(dd,J=5.6,2.8 Hz,1H),7.59(d,J=5.7 Hz,1H),7.52-7.45(m,2H),6.80(s,1H),5.74(d,J=6.7 Hz,1H),4.56-4.42(m,2H),4.37-4.18(m,2H),3.74(ddd,J=11.8,8.0,4.0 Hz,1H),3.36(d,J=12.0 Hz,1H),2.87(dd,J=13.1,10.8 Hz,1H),2.63-2.50(m,1H),2.22(qd,J=12.5,4.0 Hz,1H),1.97(d,J=11.6 Hz,1H),1.86(d,J=13.1 Hz,1H),1.60(dtd,J=13.2,9.3,4.2 Hz,1H),0.97(dt,J=6.4,3.2 Hz,2H),0.83(dd,J=6.3,2.8 Hz,2H).</p>	10
(33)	 <p>1-[(4-ブromo-2-フルオロフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-3-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=464.0(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,dmsO)δ 11.12(s,1H),7.68(s,1H),7.48(dd,J=9.8,2.0 Hz,1H),7.40(dd,J=8.2,1.9 Hz,1H),7.27(t,J=8.2 Hz,1H),6.91(t,J=5.9 Hz,1H),5.60(d,J=6.2 Hz,1H),4.37(t,J=13.3 Hz,2H),4.27(d,J=5.8 Hz,2H),3.52(t,J=11.7 Hz,1H),3.17(t,J=12.0 Hz,1H),2.74-2.63(m,1H),2.46(dt,J=6.8,3.7 Hz,1H),2.11-1.97(m,1H),1.77(d,J=12.5 Hz,1H),1.70(d,J=13.6 Hz,1H),1.48-1.34(m,1H),0.88(td,J=5.9,3.3 Hz,2H),0.71-0.64(m,2H).</p>	20
(34)	 <p>3-シクロプロピル-1-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)メチル]-3-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=400.3(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,dmsO)δ 11.10(s,1H),7.68(s,1H),7.12-6.97(m,3H),6.80(t,J=5.9 Hz,1H),5.60(d,J=6.3 Hz,1H),4.39-4.33(m,2H),4.29(d,J=5.9 Hz,2H),3.54(t,J=11.6 Hz,1H),3.18(t,J=12.0 Hz,1H),2.69(t,J=12.8 Hz,1H),2.49-2.44(m,1H),2.27(s,3H),2.12-2.00(m,1H),1.82-1.67(m,2H),1.47-1.37(m,1H),0.93-0.84(m,2H),0.71-0.64(m,2H).</p>	30

40

50

【表 5 - 3】

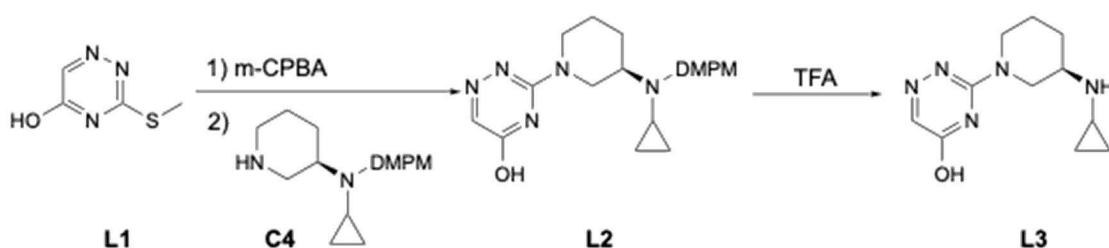
(35)	 <p>3-シクロプロピル-1-[(4-エチル-2-フルオロフェニル)メチル]-3-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	LC-MS:m/z=414.4(M+H)
------	---	----------------------

10

【 0 2 1 3 】

共通中間体 L 3 の合成

【 化 5 1 】



20

ステップ 1 : 化合物 L 2 の合成

無水 D C M (4 m L) 中の化合物 L 1 (5 0 m g 、 0 . 3 4 9 m m o l) の混合物に、*m*-C P B A (1 2 1 m g 、 0 . 6 9 8 m m o l) を 0 ° C で滴下して加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、*i* P r O H (4 m L) 中の化合物 C 4 (1 2 2 m g 、 0 . 4 1 9 m m o l) の溶液及び D I E A (9 0 . 2 8 m g 、 0 . 6 9 8 m m o l) を上記混合物に添加した。得られた混合物を 9 0 ° C で 3 6 時間攪拌した。冷却後、混合物を減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣を E t O A c (2 0 m L) で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (D C M : M e O H = 1 0 0 : 0 ~ 9 4 : 6 で溶離した) 、化合物 L 2 (6 8 m g 、 収率 5 1 . 6 %) を黄色オイルとして得た。L C / M S (E S I) m / z : 3 8 6 (M + H) ⁺ .

30

40

【 0 2 1 4 】

ステップ 2 : 化合物 L 3 の合成

化合物 L 2 (6 8 m g 、 0 . 1 7 5 m m o l) を T F A (3 m L) に、N₂ 雰囲気下、0 ° C で少しずつ添加した。次いで、得られた混合物を 8 0 ° C で 4 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物 L 3 (4 0 . 3 2 m g 、 収率 9 8 . 6 1 %) を紫色オイルとして得、さらに精製することなくそのまま次のステップで使用した。L C / M S (E S I) m / z : 2 3 6 (M + H) ⁺ .

【 0 2 1 5 】

実施例 3 6 ~ 4 2 : 以下の表中の化合物を、上記のように調製したか、または市販されている適切な出発材料から、一般手順 7 の適切な変更及び (R) - 3 - (3 - (シクロプロ

50

ロピルアミノ)ピペリジン - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 5 - オール (L 3)
を使用して調製した。

【 0 2 1 6 】

一般的な手順 7

化合物 L 5 の合成

N_2 雰囲気下、0 °C での無水 D C M (3 m L) 中の化合物 L 3 (4 1 m g 、 0 . 1 7 1 m m o l) の溶液に、L 4 (3 5 m g 、 0 . 1 7 1 m m o l) 及び T E A (5 2 m g 、 0 . 5 1 3 m m o l) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣を E t O A c (2 0 m L) で溶解し、水及びブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水 $N a_2 S O_4$ 上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (D C M : M e O H = 1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5 で溶離した) 、 L 5 (1 3 m g 、 収率 1 6 . 5 8 %) を白色固体として得た。L C / M S (E S I) m / z : 4 3 5 (M + H) ⁺ . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) 7 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 2 5 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 1 4 (d , J = 9 . 8 H z , 1 H) , 6 . 9 3 (s , 1 H) , 4 . 4 1 - 4 . 1 8 (m , 4 H) , 3 . 7 2 - 3 . 6 1 (m , 1 H) , 3 . 4 1 (t , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 2 . 9 4 - 2 . 8 2 (m , 1 H) , 2 . 5 6 (s , 1 H) , 2 . 3 2 (s , 3 H) , 2 . 2 7 - 2 . 1 8 (m , 1 H) , 1 . 9 8 - 1 . 8 3 (m , 2 H) , 1 . 6 6 - 1 . 5 4 (m , 1 H) , 1 . 0 2 - 0 . 9 0 (m , 2 H) , 0 . 8 5 - 0 . 7 3 (m , 2 H) .

10

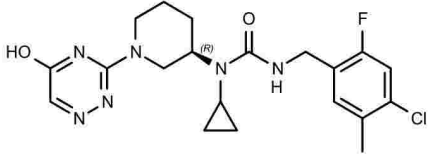
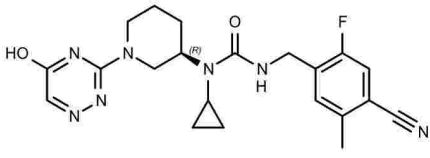
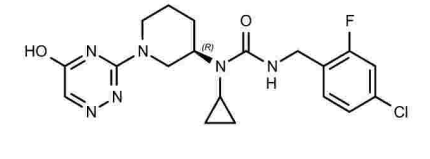
20

30

40

50

【表 6 - 1】

実施例	構造及び名称	データ
(36)	 <p data-bbox="327 616 790 750">3-[(4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)メチル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(5-ヒドロキシ-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p data-bbox="829 291 1125 324">LC-MS:m/z=435.2(M+H)</p> <p data-bbox="829 324 1343 548">1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.35(s,1H),7.25(d,J=8.0 Hz,1H),7.14(d,J=9.8 Hz,1H),6.93(s,1H),4.41-4.18(m,4H),3.72-3.61(m,1H),3.41(t,J=12.2 Hz,1H),2.94-2.82(m,1H),2.56(s,1H),2.32(s,3H),2.27-2.18(m,1H),1.98-1.83(m,2H),1.60(d,J=13.7 Hz,1H),0.96(s,2H),0.77(d,J=3.6 Hz,2H).</p>
(37)	 <p data-bbox="327 1086 790 1220">3-[(4-シアノ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)メチル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(5-ヒドロキシ-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p data-bbox="829 761 1125 795">LC-MS:m/z=426.3(M+H)</p> <p data-bbox="829 795 1343 1108">1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.43(d,J=9.6 Hz,1H),7.34(d,J=4.0 Hz,2H),7.05(t,J=5.9 Hz,1H),4.45(d,J=4.5 Hz,2H),4.28(t,J=11.6 Hz,2H),3.66(dd,J=14.0,9.7 Hz,1H),3.39(d,J=11.9 Hz,1H),2.88(t,J=12.0 Hz,1H),2.62-2.56(m,1H),2.49(s,3H),2.23(tt,J=12.6,6.4 Hz,1H),1.91(dd,J=32.0,12.6 Hz,2H),1.61(t,J=13.2 Hz,1H),1.00-0.93(m,2H),0.80(d,J=3.4 Hz,2H).</p>
(38)	 <p data-bbox="327 1534 790 1662">3-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(5-ヒドロキシ-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p data-bbox="829 1232 1125 1265">LC-MS:m/z=421.1(M+H)</p> <p data-bbox="829 1265 1343 1489">1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.39-7.31(m,2H),7.23-7.15(m,2H),4.48-4.37(m,2H),4.37-4.22(m,2H),3.69(t,J=11.6 Hz,1H),3.42(t,J=12.1 Hz,1H),2.90(t,J=12.7 Hz,1H),2.58(d,J=3.5 Hz,1H),2.34-2.17(m,1H),2.02-1.81(m,2H),1.70-1.51(m,1H),0.97(s,2H),0.80(d,J=3.2 Hz,2H).</p>

10

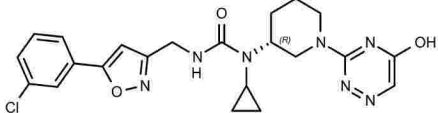
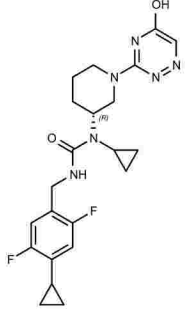
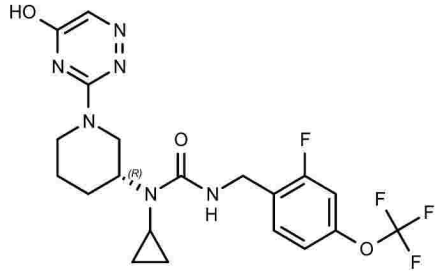
20

30

40

50

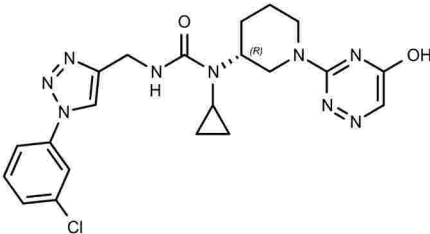
【表 6 - 2】

(39)	 <p>3-{[5-(3-クロロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(5-ヒドロキシ-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=470.2(M+H) 1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.84(s,1H),7.76(dd,J=5.6,2.6 Hz,1H),7.50(dd,J=8.4,5.5 Hz,2H),7.37(d,J=2.1 Hz,1H),6.80(s,1H),4.49(s,2H),4.37-4.25(m,2H),3.78-3.66(m,1H),3.49-3.37(m,1H),2.96-2.85(m,1H),2.63-2.53(m,1H),2.30-2.19(m,1H),1.98(d,J=10.1 Hz,1H),1.88(d,J=13.2 Hz,1H),1.67-1.55(m,1H),1.01-0.94(m,2H),0.87-0.79(m,2H).</p>	10
(40)	 <p>1-シクロプロピル-3-[(4-シクロプロピル-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-[(3R)-1-(5-ヒドロキシ-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=445.2(M+H) 1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.35(s,1H),6.96(dt,J=15.4,7.7 Hz,2H),6.66(dd,J=10.8,6.2 Hz,1H),4.34(d,J=17.2 Hz,3H),4.24(d,J=12.7 Hz,1H),3.71-3.63(m,1H),3.41(t,J=12.1 Hz,1H),2.87(t,J=12.0 Hz,1H),2.60-2.54(m,1H),2.28-2.18(m,1H),2.08-2.02(m,1H),1.97-1.92(m,1H),1.87(d,J=14.1 Hz,1H),1.64-1.55(m,1H),1.01-0.94(m,4H),0.80-0.75(m,2H),0.70(dd,J=5.0,1.6 Hz,2H).</p>	20
(41)	 <p>3-シクロプロピル-1-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]-3-[(3R)-1-(5-ヒドロキシ-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=471.2(M+H) 1H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 7.44(t,J=8.6 Hz,1H),7.35(s,1H),7.10(t,J=7.9 Hz,2H),4.44(s,2H),4.36-4.20(m,2H),3.67(t,J=11.7 Hz,1H),3.41(t,J=12.1 Hz,1H),2.88(t,J=11.8 Hz,1H),2.58(d,J=3.4 Hz,1H),2.32-2.17(m,1H),2.00-1.81(m,2H),1.59(d,J=12.8 Hz,1H),0.97(d,J=5.1 Hz,2H),0.79(s,2H).</p>	30

40

50

【表 6 - 3】

(42)	 <p>3-[[1-(3-クロロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(5-ヒドロキシ-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=470.2(M+H) ¹H NMR:(400 MHz,MeOD)δ 8.41(s,1H),7.95(t,J=1.9 Hz,1H),7.82(d,J=8.0 Hz,1H),7.57(t,J=8.0 Hz,1H),7.50(d,J=8.1 Hz,1H),7.35(s,1H),4.53(d,J=4.1 Hz,2H),4.38-4.20(m,2H),3.78-3.65(m,1H),3.40(t,J=12.1 Hz,1H),2.96-2.83(m,1H),2.60-2.51(m,1H),2.32-2.18(m,1H),1.92(dd,J=35.5,13.0 Hz,2H),1.67-1.52(m,1H),1.03-0.92(m,2H),0.89-0.75(m,2H).</p>
------	--	--

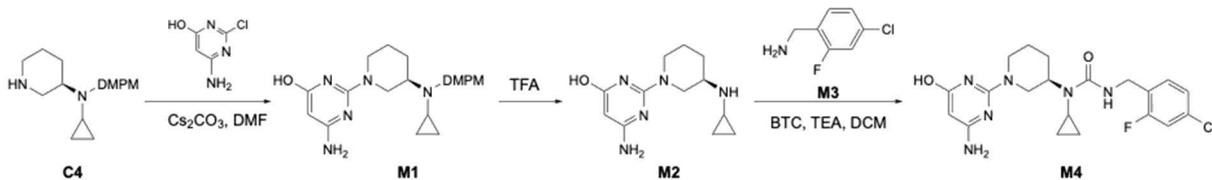
10

【 0 2 1 7 】

M 4 の合成 (実施例 4 4)

20

【 化 5 2 】



ステップ 1 : 化合物 M 1 の合成

無水 DMF (8 mL) 中の化合物 C 4 (100 mg、0.344 mmol) 及び Cs₂CO₃ (337 mg、1.03 mmol) の混合物に、6 - アミノ - 2 - クロロ - 1 H - ピリミジン - 4 - オン (101 mg、0.689 mmol) を添加した。得られた混合物を、マイクロ波下、120 で 3 時間攪拌した。次いで混合物を冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl 溶液 (30 mL x 3) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (DCM : MeOH = 100 : 0 ~ 90 : 10 で溶離した)、化合物 M 1 (112 mg、収率 81.4%) を淡黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 400 (M + H)⁺。

30

【 0 2 1 8 】

ステップ 2 : 化合物 M 2 の合成

化合物 M 1 (112.0 g、0.280 mmol) を TFA (6 mL) に、N₂ 雰囲気下、0 で少しずつ添加した。次いで、得られた混合物を 80 で 4 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物 M 2 (69 mg、収率 98.72%) を紫色オイルとして得、さらに精製することなくそのまま次のステップで使用した。LC / MS (ESI) m / z : 250 (M + H)⁺。

40

【 0 2 1 9 】

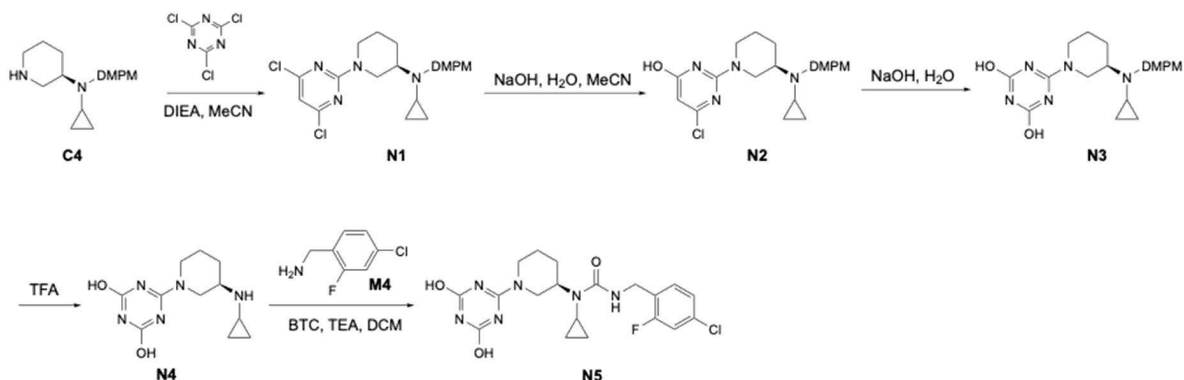
ステップ 3 : 化合物 M 4 の合成

無水 DCM (10 mL) 中の化合物 M 2 (69 mg、0.277 mmol)、TEA (84 mg、0.830 mmol)、及び M 3 (44.17 mg、0.277 mmol) の混合物に、トリホスゲン (41.06 mg、0.138 mmol) を N₂ 雰囲気下、- 5

50

0 で添加した。得られた混合物を室温までゆっくり加温させ、さらに2時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣をEtOAc(20 mL)で溶解し、水(20 mL)及びブライン(20 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して(DCM:MeOH=100:0~95:5で溶離した)、M4(15.0 mg、収率12.46%)を白色固体として得た。

【化53】



10

【0220】

20

N5の合成(実施例45)

ステップ1: 化合物N1の合成

無水MeCN(20 mL)中の化合物C4(1 g、3.448 mmol)及びDIEA(1.33 g、10.345 mmol)の混合物に、2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン(635 mg、3.448 mmol)を、N₂雰囲気下、0 で滴下して加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣をEtOAc(60 mL)で希釈し、水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して(PE:EA=100:0~90:10で溶離した)、化合物L1(1.3 g、収率86.6%)を淡黄色固体として得た。LC/MS(ESI)m/z: 437(M+H)⁺.

30

【0221】

ステップ2: 化合物N2の合成

MeCN(15 mL)中の化合物N1(1.3 g、2.294 mmol)の混合物に、NaOH水溶液(15 mL、1 N)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。次いで混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して(DCM:MeOH=100:0~90:10で溶離した)、化合物N2(802 mg、収率64.5%)を無色オイルとして得た。LC/MS(ESI)m/z: 419(M+H)⁺.

40

【0222】

ステップ3: 化合物N3の合成

MeCN(10 mL)中の化合物N2(802 mg、1.914 mmol)の混合物に、NaOH水溶液(10 mL、6 N)を添加した。得られた混合物を100 で12時間攪拌した。冷却後、混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して(DCM:MeOH=100:0~90:10で溶離した)、化合物N3(370 mg、収率48.2%)を無色オイルとして得た。LC/MS(ESI)m/z: 402(M+H)⁺.

50

【0223】

ステップ4：化合物N4の合成

化合物N3 (370 mg、0.92 mmol) を TFA (10 mL) に、N₂ 雰囲気下、0℃ で少しずつ添加した。次いで、得られた混合物を 80℃ で4時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物N4 (200 mg、収率86.9%) を紫色オイルとして得、さらに精製することなくそのまま次のステップで使用した。LC/MS (ESI) m/z : 252 (M+H)⁺ .

【0224】

ステップ5：化合物N5の合成

無水DCM (10 mL) 中のM4 (80 mg、0.503 mmol)、TEA (254 mg、2.52 mmol)、及び化合物N4 (152 mg、0.604 mmol) の混合物に、DCM (5 mL) 中のBTC (90 mg、0.302 mmol) の溶液を、N₂ 雰囲気下、-50℃ で滴下して加えた。得られた混合物を室温で2時間撹拌し、次いで減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣をEtOAc (20 mL) で溶解し、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄ 上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (DCM : MeOH = 100 : 0 ~ 95 : 5 で溶離した)、化合物L5 (45 mg、収率20.3%) を白色固体として得た。

【0225】

実施例43 ~ 44：以下の表中の化合物を、上記手順に従って、(R)-N-シクロプロピル-N-(3,4-ジメトキシベンジル)ピペリジン-3-アミン(C4) から調製した。

10

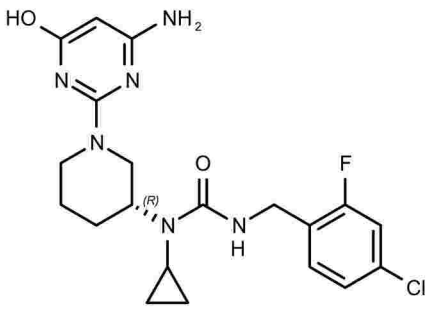
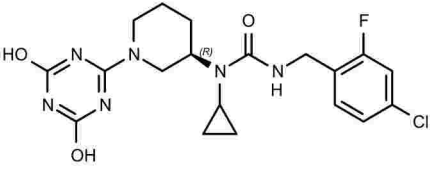
20

30

40

50

【表 7】

(43)	 <p>3-[(3R)-1-(4-アミノ-6-ヒドロキシピリ ミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]-1- [(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチ ル]-3-シクロプロピル尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=435.2(M+H) 1H NMR: 1H NMR(400 MHz,MeOD)δ 7.33(t,J=8.3 Hz,1H),7.22-7.13(m,2H),6.97(t,J=5.9 Hz,1H),4.49- 4.36(m,2H),4.12(dd,J=38.7,11.8 Hz,2H),3.73(td,J=11.7,3.9 Hz,1H),3.28- 3.21(m,1H),2.86(td,J=13.2,2.3 Hz,1H),2.56- 2.49(m,1H),2.21(qd,J=12.7,4.3 Hz,1H),1.96(d,J=12.0 Hz,1H),1.83(d,J=13.2 Hz,1H),1.63- 1.49(m,1H),1.01-0.91(m,2H),0.82- 0.70(m,2H).</p>
(44)	 <p>3-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチ ル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4,6-ジ ヒドロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピ ペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=437.2(M+H) 1H NMR: 1H NMR(400 MHz,DMSO)δ 10.96(s,1H),10.50(s,1H),7.42- 7.18(m,3H),6.95(t,J=5.9 Hz,1H),4.29(d,J=5.3 Hz,3H),3.50(t,J=11.6 Hz,1H),3.26(s,1H),2.81- 2.64(m,1H),2.52(s,1H),2.48- 2.44(m,1H),2.13-1.98(m,1H),1.82- 1.66(m,2H),1.42(d,J=13.2 Hz,1H),0.93- 0.83(m,2H),0.74-0.60(m,2H).</p>

10

20

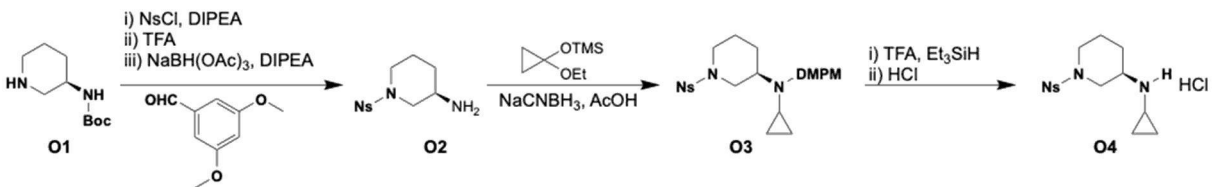
30

【 0 2 2 6 】

共通中間体 O 4 の合成 :

ステップ 1 : 化合物 O 2 の合成

【 化 5 4 】



40

DCM 溶液 (500 mL) 中の tert - ブチル N - [(3 R) - 3 - ピペリジル] カ
ルバメート (10 g、49.93 mmol) O 1 及び DIPEA (7.10 g、54.9
2 mmol、9.57 mL) の溶液に、2 - ニトロベンズルホルニルクロリド (11.
62 g、52.43 mmol) を固体として少量ずつ添加した。反応混合物を周囲温度で
15 分間攪拌させ、次に TFA (56.93 g、499.31 mmol、38.47 mL)
をゆっくりと添加した。反応混合物を周囲温度でさらに 2 時間攪拌し、次いで回転蒸発
によって減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物を 500 mL の DCM に再懸濁させ、この
溶液に DIPEA (11.29 g、87.38 mmol、15.22 mL)、2,4 - ジ
メトキシベンズアルデヒド (7.88 g、47.43 mmol)、及びトリアセトキシ水

50

素化ホウ素ナトリウム (26.46 g、124.83 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌させた。次いで、反応混合物を 1 M の NaOH (500 mL) で洗浄し、次いで有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH、100 : 0 ~ 96 : 4) によって精製し、(3R) - N - [(2, 4 - ジメトキシフェニル)メチル] - 1 - (2 - ニトロフェニル)スルホニル - ピペリジン - 3 - アミン (7.94 g、18.23 mmol、収率 36.52%) O2 を提供した。

【0227】

ステップ 1 : 化合物 O3 の合成

THF (240 mL) 及び EtOH (120 mL) 中の (3R) - N - [(2, 4 - ジメトキシフェニル)メチル] - 1 - (2 - ニトロフェニル)スルホニル - ピペリジン - 3 - アミン (7.93 g、18.21 mmol) O2 の溶液に、1 - エトキシ - 1 - トリメチルシロキシシクロプロパン (7.94 g、45.52 mmol、9.15 mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (4.01 g、63.73 mmol)、及び酢酸 (16.40 g、273.14 mmol、15.62 mL) を添加した。反応混合物を 80 で一晩攪拌し、それを rt に冷却した後、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。次いで、残渣を酢酸エチル (250 mL) に溶解し、1 M の NaOH (250 mL)、ブライン (250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって減圧下で濃縮して、(3R) - N - シクロプロピル - N - [(2, 4 - ジメトキシフェニル)メチル] - 1 - (2 - ニトロフェニル)スルホニル - ピペリジン - 3 - アミン (8.58 g、18.04 mmol、収率 99.08%) O3 を提供し、さらに精製することなく使用した。

【0228】

ステップ 1 : 化合物 O4 の合成

(3R) - N - シクロプロピル - N - [(2, 4 - ジメトキシフェニル)メチル] - 1 - (2 - ニトロフェニル)スルホニル - ピペリジン - 3 - アミン (8.58 g、18.04 mmol) O3 を TFA (100 mL) 及び Et₃SiH (10 mL) に溶解して 80 に加熱した。4 時間後、トリエチルシランの追加部分 (7.28 g、62.61 mmol、10 mL) を添加して、ジメトキシトリルカチオンの形成を抑制した。次いで、反応混合物を室温で一晩攪拌させた。次いで、反応混合物を回転蒸発によって減圧下で濃縮し、粗残渣を 200 mL の酢酸エチルに溶解した。有機層を 3 M の NaOH (約 200 mL)、ブライン (約 200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。次いで、粗残渣を 100 mL のジエチルエーテルに溶解し、HCl (ジエチルエーテル中に 2.0 M、9.02 mL) を滴下してゆっくり加えた。生成物を溶液から濾過し、(3R) - N - シクロプロピル - 1 - (2 - ニトロフェニル)スルホニル - ピペリジン - 3 - アミン (5.5 g、15.20 mmol、収率 84.25%、HCl 塩) O4 を黄褐色固体として提供した。

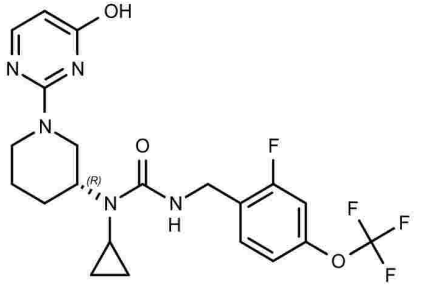
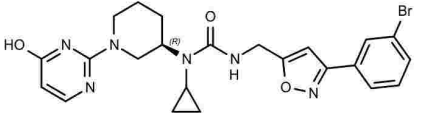
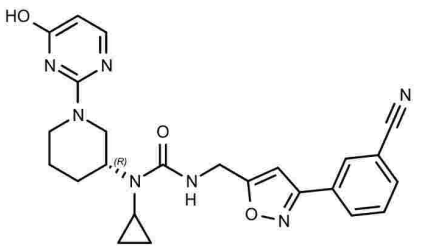
【0229】

実施例 45 ~ 48 : 以下の表中の化合物を、上記のように調製したか、または市販されている適切な出発材料から、一般手順 8 の適切な変更及び (3R) - N - シクロプロピル - 1 - (2 - ニトロフェニル)スルホニル - ピペリジン - 3 - アミン (O4) を使用して調製した。

【0230】

一般的な手順 8 :

【表 8 - 1】

<p>(45)</p>  <p>3-シクロプロピル-1-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-3-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=470.4(M+H) ¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz,dmsO)δ 7.68(s,1H),7.43(t,J=8.5 Hz,1H),7.32(dd,J=10.3,2.4 Hz,1H),7.23(d,J=8.6 Hz,1H),6.94(t,J=5.9 Hz,1H),5.60(d,J=6.2 Hz,1H),4.34(t,J=9.1 Hz,4H),3.53(ddd,J=11.8,7.9,4.1 Hz,1H),3.18(t,J=12.0 Hz,1H),2.75-2.63(m,1H),2.50-2.43(m,5H),2.05(qd,J=12.4,4.0 Hz,1H),1.81-1.67(m,2H),0.94-0.81(m,2H),0.73-0.63(m,2H).</p>
<p>(46)</p>  <p>3-{[3-(3-ブロモフェニル)-1,2-オキサゾール-5-イル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=513.3(M+H) ¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz,dmsO)δ 8.04(t,J=1.8 Hz,1H),7.88(dt,J=7.8,1.3 Hz,1H),7.68(ddd,J=8.1,2.2,1.0 Hz,1H),7.46(t,J=7.9 Hz,1H),7.05(t,J=5.9 Hz,1H),6.86(s,1H),5.62(s,1H),4.43(d,J=5.8 Hz,2H),4.35(d,J=12.8 Hz,2H),3.61-3.49(m,1H),3.18(t,J=11.9 Hz,1H),2.75-2.64(m,1H),2.47-2.43(m,1H),2.05(qd,J=12.5,4.0 Hz,1H),1.79(d,J=12.3 Hz,1H),1.74-1.66(m,1H),1.41(tdd,J=13.0,9.1,4.0 Hz,1H),0.88(dq,J=9.2,2.7 Hz,2H),0.72(h,J=4.9 Hz,2H).</p>
<p>(47)</p>  <p>3-{[3-(3-シアノフェニル)-1,2-オキサゾール-5-イル]メチル}-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=460.4(M+H) ¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz,dmsO)δ 11.11(s,1H),8.34(t,J=1.7 Hz,1H),8.21(dt,J=8.0,1.5 Hz,1H),7.95(dt,J=7.8,1.4 Hz,1H),7.71(t,J=7.8 Hz,1H),7.66(s,1H),7.06(t,J=5.8 Hz,1H),6.91(s,1H),5.60(s,1H),4.44(d,J=5.7 Hz,2H),4.35(d,J=12.4 Hz,2H),3.66-3.50(m,1H),3.17(t,J=11.9 Hz,1H),2.77-2.63(m,1H),2.47-2.43(m,1H),2.05(qd,J=12.5,4.1 Hz,1H),1.79(d,J=12.4 Hz,1H),1.70(d,J=13.4 Hz,1H),1.49-1.33(m,1H),0.89(dq,J=9.0,2.7 Hz,2H),0.73(h,J=3.1 Hz,2H).</p>

10

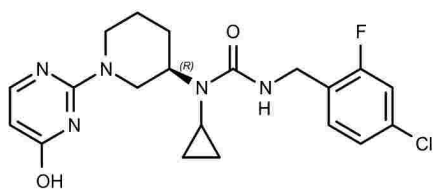
20

30

40

50

【表 8 - 2】

<p>(48)</p>  <p>1-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-3-[(3R)-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=420.3(M+H) ¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz,dmsO)δ 11.12(s,1H),7.68(s,1H),7.40-7.29(m,2H),7.27(dd,J=8.3,2.1 Hz,1H),6.91(t,J=5.9 Hz,1H),5.60(d,J=6.3 Hz,1H),4.36(t,J=11.9 Hz,2H),4.29(d,J=5.8 Hz,2H),3.58-3.47(m,1H),3.17(t,J=11.9 Hz,1H),2.74-2.63(m,1H),2.46(dt,J=6.8,3.6 Hz,1H),2.05(qd,J=12.5,4.0 Hz,1H),1.77(d,J=12.3 Hz,1H),1.70(d,J=13.3 Hz,1H),1.48-1.37(m,1H),0.88(tt,J=6.9,3.0 Hz,2H),0.72-0.64(m,2H).</p>
---	---

10

【0233】

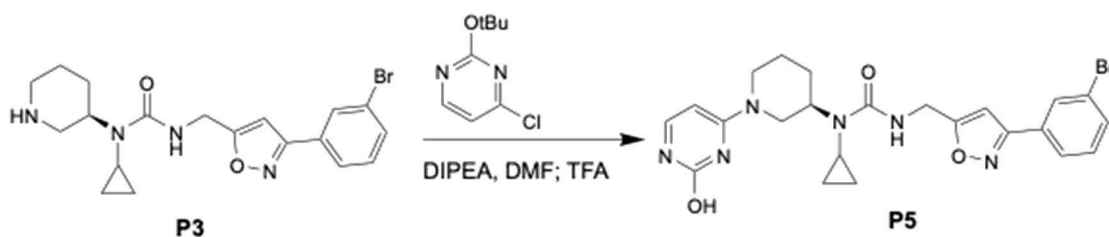
実施例 49 ~ 60 : 以下の表の化合物を、上記のように調製したか、市販されているか、または一般手順 8 に従った、適切な出発材料から、一般手順 9 の適切な変更及び ((3 R) - N - シクロプロピル - 1 - (2 - ニトロフェニル) スルホニル - ピペリジン - 3 - アミン (O 4) を使用することによって調製した。

20

【0234】

化合物 P 5 の合成 (実施例 5 9)

【化 5 6】



30

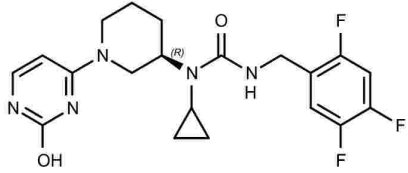
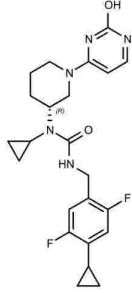
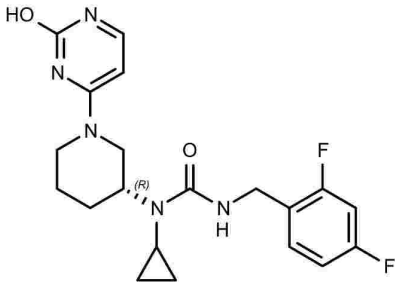
一般的な手順 9 :

DMF (2 5 0 u L) 中の P 3 (1 5 m g 、 3 5 . 7 7 u m o l) の溶液に、DIPEA (1 3 u L 、 7 2 u m o l) 及び 4 - t e r t - ブトキシ - 2 - クロロ - ピリミジン (1 0 m g 、 4 7 u m o l) を添加した。溶液を 6 0 で 1 時間加熱し、その時点で LCMS は出発材料の消費を示した。溶液を真空中で濃縮して DMF を除去し、次いで TFA (5 0 0 u L) を添加した。溶液を室温で 1 時間攪拌し、その時点で、LCMS は t - ブチル保護の切断を示した。溶液を再度濃縮し、次いで、メタノール中に取り込み、分取逆相 HPLC により精製した。

40

50

【表 9 - 1】

実施例	構造及び名称	データ
(49)	 <p>3-シクロプロピル-3-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]-1-[(2,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]尿素</p>	LC-MS:m/z=422.4(M+H)
(50)	 <p>3-シクロプロピル-1-[(4-シクロプロピル-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	LC-MS:m/z=444.4(M+H) ¹ H NMR: ¹ H NMR(400 MHz,dmsO)δ 10.42(s,1H),7.40(t,J=6.0 Hz,1H),7.01(dd,J=10.6,6.3 Hz,1H),6.89(t,J=5.9 Hz,1H),6.79(dd,J=10.8,6.3 Hz,1H),6.58(s,0H),5.99(d,J=7.5 Hz,1H),5.75(s,0H),4.25(d,J=5.9 Hz,2H),3.50(t,J=12.0 Hz,1H),2.54(s,1H),2.14-2.05(m,1H),1.99(dt,J=8.8,5.1 Hz,1H),1.82(s,1H),1.74(d,J=13.2 Hz,1H),1.37(d,J=13.3 Hz,1H),1.01-0.92(m,2H),0.89(d,J=6.7 Hz,2H),0.77-0.70(m,2H),0.68(s,2H).
(51)	 <p>3-シクロプロピル-1-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	LC-MS:m/z=404.0(M+H) ¹ H NMR: ¹ H NMR(400 MHz,dmsO)δ 10.43(s,1H),7.37(ddd,J=15.5,10.4,7.0 Hz,2H),7.17(ddd,J=10.6,9.3,2.6 Hz,1H),7.07(ddd,J=11.0,8.1,2.4 Hz,1H),6.90(t,J=5.9 Hz,1H),5.99(d,J=7.5 Hz,1H),4.30(d,J=5.8 Hz,2H),3.57-3.47(m,1H),2.51-2.42(m,8H),2.08(td,J=12.4,4.0 Hz,1H),1.84-1.70(m,2H),1.44-1.30(m,1H),0.89(d,J=6.7 Hz,2H),0.68(s,2H).

10

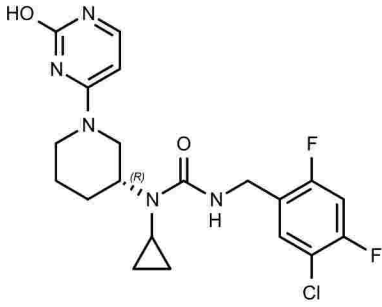
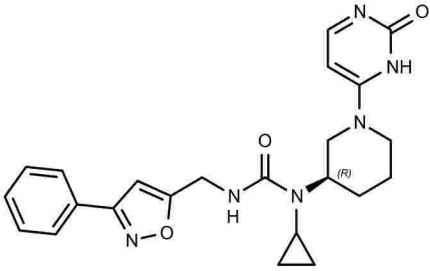
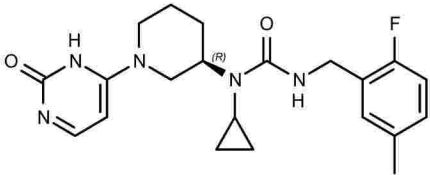
20

30

40

50

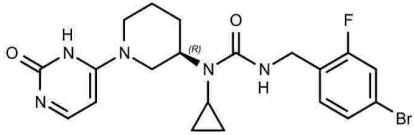
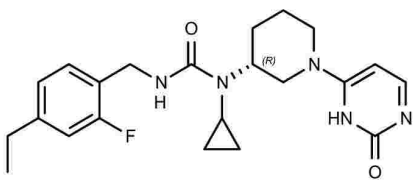
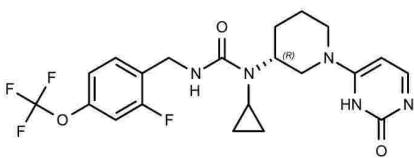
【表 9 - 2】

(52)	 <p>1-[(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-3-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=438.3(M+H) ¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz,dmsO)δ 10.42(s,1H),7.52-7.43(m,2H),7.40(d,J=7.1 Hz,1H),6.96(t,J=5.9 Hz,1H),5.98(d,J=7.4 Hz,1H),4.28(d,J=5.9 Hz,2H),3.50(t,J=11.8 Hz,1H),2.15-2.02(m,1H),1.84-1.69(m,2H),1.38(t,J=12.8 Hz,1H),0.88(d,J=6.7 Hz,2H),0.67(s,2H).</p>	10
(53)	 <p>1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]-3-[(3-フェニル-1,2-オキサゾール-5-イル)メチル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=435.4(M+H) ¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz,dmsO)δ 10.41(s,1H),7.89-7.81(m,2H),7.54-7.43(m,3H),7.42-7.34(m,1H),7.06(t,J=5.8 Hz,1H),6.77(s,1H),5.98(d,J=7.4 Hz,1H),4.63(br,1H),4.43(d,J=5.8 Hz,2H),3.96(br,1H),3.58-3.47(m,1H),3.14(s,1H),2.66(br,1H),2.45(dd,J=6.7,3.7 Hz,1H),2.09(qd,J=12.2,3.9 Hz,1H),1.82(d,J=12.1 Hz,1H),1.73(d,J=13.2 Hz,1H),1.43-1.29(m,1H),0.92-0.85(m,2H),0.72(s,2H).</p>	20
(54)	 <p>3-シクロプロピル-1-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)メチル]-3-[(3R)-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=400.4(M+H) ¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz,dmsO)δ 10.42(s,1H),7.41(d,J=6.9 Hz,1H),7.13-6.96(m,3H),6.81(t,J=5.9 Hz,1H),5.99(d,J=7.4 Hz,1H),4.56(br,1H),4.29(d,J=5.8 Hz,2H),3.97(br,1H),3.56-3.47(m,1H),3.17(br,1H),2.69(br,1H),2.47(dd,J=6.7,3.7 Hz,1H),2.27(s,3H),2.10(qd,J=12.5,4.1 Hz,1H),1.85-1.70(m,2H),1.44-1.33(m,1H),0.89(dd,J=6.4,2.6 Hz,2H),0.68(s,2H).</p>	30

40

50

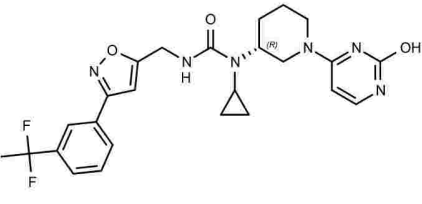
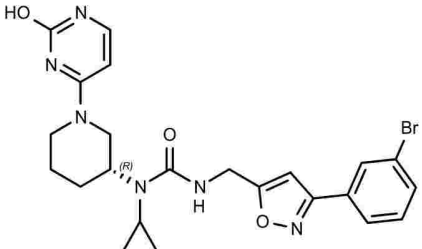
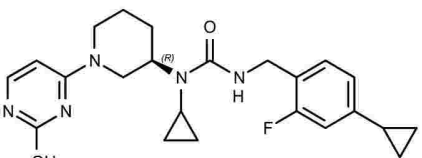
【表 9 - 3】

(55)	 <p>1-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-3-[(3R)-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=464.3(M+H) ¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz,dmsO)δ 10.42(s,1H),7.47(dd,J=9.8,1.9 Hz,1H),7.40(dt,J=8.3,2.5 Hz,2H),7.27(t,J=8.2 Hz,1H),6.93(t,J=5.9 Hz,1H),5.98(d,J=7.4 Hz,1H),4.64(br,1H),4.28(d,J=5.8 Hz,2H),3.98(br,1H),3.51(tt,J=11.8,3.9 Hz,1H),3.16(s,1H),2.68(br,1H),2.46(dt,J=6.9,3.7 Hz,1H),2.08(qd,J=12.4,4.0 Hz,1H),1.80(d,J=12.2 Hz,1H),1.74(d,J=13.5 Hz,1H),1.36(tdd,J=13.1,9.1,4.1 Hz,1H),0.89(dd,J=6.9,2.4 Hz,2H),0.68(s,2H).</p>	10
(56)	 <p>1-シクロプロピル-3-[(4-エチル-2-フルオロフェニル)メチル]-1-[(3R)-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=414.5(M+H) ¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz,dmsO)δ 10.42(s,1H),7.40(d,J=7.3 Hz,1H),7.21(t,J=8.0 Hz,1H),7.05-6.95(m,2H),6.81(t,J=5.9 Hz,1H),5.99(d,J=7.4 Hz,1H),4.66(br,1H),4.29(d,J=5.8 Hz,2H),4.03(br,1H),3.57-3.46(m,1H),3.16(s,1H),2.71(br,1H),2.59(q,J=7.6 Hz,2H),2.48-2.43(m,1H),2.09(qd,J=12.4,4.0 Hz,1H),1.80(d,J=12.0 Hz,1H),1.74(d,J=13.5 Hz,1H),1.44-1.29(m,1H),1.16(t,J=7.6 Hz,3H),0.88(d,J=6.5 Hz,2H),0.68(s,2H).</p>	20
(57)	 <p>1-シクロプロピル-3-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-1-[(3R)-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=470.4(M+H) ¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz,dmsO)δ 10.42(s,1H),7.42(q,J=8.2 Hz,2H),7.32(d,J=10.4 Hz,1H),7.28-7.21(m,1H),6.96(t,J=5.9 Hz,1H),5.99(d,J=7.4 Hz,1H),4.67(br,1H),4.33(d,J=5.8 Hz,2H),3.97(br,1H),3.57-3.47(m,1H),3.15(s,1H),2.67(br,1H),2.47(dd,J=6.8,3.7 Hz,1H),2.15-2.02(m,1H),1.81(d,J=12.1 Hz,1H),1.74(d,J=13.3 Hz,1H),1.44-1.33(m,1H),0.89(d,J=6.4 Hz,2H),0.69(s,2H).</p>	30

40

50

【表 9 - 4】

(58)	 <p>1-シクロプロピル-3-({3-[3-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]-1,2-オキサゾール-5-イル}メチル)-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=499.4(M+H) ¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz,dms_o)δ 10.43(s,1H),8.04-7.97(m,2H),7.72-7.59(m,2H),7.40(d,J=7.4 Hz,1H),7.09(t,J=5.9 Hz,1H),6.91(d,J=3.8 Hz,1H),5.99(d,J=7.5 Hz,1H),4.64(br,1H),4.46(d,J=5.8 Hz,2H),3.99(s,1H),3.60-3.50(m,1H),3.16(br,1H),2.67(s,1H),2.47(dd,J=6.8,3.7 Hz,1H),2.15-2.01(m,1H),2.03(t,J=19.1 Hz,3H),1.83(d,J=13.1 Hz,1H),1.75(d,J=13.4 Hz,1H),1.39(m,1H),0.90(d,J=6.3 Hz,2H),0.74(s,2H).</p>	10
(59)	 <p>3-{{3-[3-(3-ブロモフェニル)-1,2-オキサゾール-5-イル]メチル}-1-シクロプロピル}-1-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=513.3(M+H) ¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz,dms_o)δ 8.05(t,J=1.8 Hz,0H),7.88(dt,J=7.8,1.4 Hz,0H),7.68(d,J=7.7 Hz,0H),7.50(s,1H),7.46(t,J=7.9 Hz,0H),7.09(t,J=5.9 Hz,0H),6.47(s,0H),6.10(d,J=7.5 Hz,0H),4.43(d,J=5.8 Hz,1H),3.66-3.52(m,0H),2.18-2.04(m,0H),1.89-1.71(m,1H),1.52-1.34(m,1H),0.89(d,J=6.7 Hz,1H),0.73(s,1H).</p>	20
(60)	 <p>3-シクロプロピル-1-[(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)メチル]-3-[(3R)-1-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=426.4(M+H) ¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz,dms_o)δ 10.42(s,1H),7.40(d,J=7.3 Hz,1H),7.17(t,J=8.1 Hz,1H),6.90(dd,J=7.9,1.8 Hz,1H),6.88-6.75(m,2H),5.99(d,J=7.4 Hz,1H),4.70(bs,1H),4.26(d,J=5.8 Hz,2H),3.96(bs,1H),3.51(t,J=11.8 Hz,1H),3.17(bs,1H),2.68(bs,1H),2.46(dq,J=6.8,3.4 Hz,1H),2.08(tt,J=12.5,6.3 Hz,1H),1.90(tt,J=8.4,5.1 Hz,1H),1.84-1.70(m,2H),1.43-1.32(m,1H),0.98-0.84(m,4H),0.74-0.59(m,4H).</p>	30

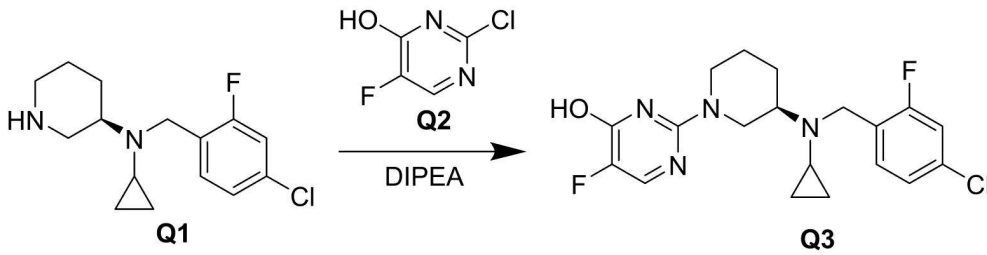
40

【 0 2 3 5 】

実施例 6 1 ~ 6 2 : 以下の表中の化合物は、それ自体が一般手順 8 に従って調製された Q 1 などの中間体、及び以下に示される一般手順 1 0 の適切な変更に従って適切に置換されたヘテロアレーンから調製された。

50

【化57】



10

一般的な手順 10 :

DMF (1 mL) 中の Q1 (35 mg、107 μmol) の溶液に、DIPEA (28 μL 、161 μmol) 及び適切に置換されたヘテロアレーン (118 μmol) を添加した。溶液を 60 で 1 時間加熱し、その時点で LCMS は出発材料の消費を示した。次いで、生成物を分取逆相 HPLC によって直接精製した。

【表 10】

実施例	構造及び名称	データ
(61)	<p>1-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-3-[(3R)-1-(5-フルオロ-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=438.3(M+H) $^1\text{H NMR}$:(400 MHz,dmso)δ 11.74(s,1H),7.83(s,1H),7.40-7.23(m,3H),6.92(t,J=5.9 Hz,1H),4.35-4.23(m,4H),3.52(ddt,J=11.8,7.8,3.9 Hz,1H),3.22(t,J=12.0 Hz,1H),2.73(td,J=13.0,2.6 Hz,1H),2.47(dt,J=6.9,3.7 Hz,1H),2.05(qd,J=12.5,4.1 Hz,1H),1.77(d,J=12.3 Hz,1H),1.70(d,J=13.4 Hz,1H),1.50-1.36(m,1H),0.88(ddt,J=6.8,4.4,2.1 Hz,2H),0.68(h,J=3.3 Hz,2H).</p>
(62)	<p>1-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-3-[(3R)-1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=478.3(M+H) $^1\text{H NMR}$:(400 MHz,dmso)δ 7.65(d,J=7.5 Hz,1H),7.45(dd,J=9.8,1.9 Hz,1H),7.39(dd,J=8.2,2.0 Hz,1H),7.25(t,J=8.2 Hz,1H),6.91(t,J=5.9 Hz,1H),6.63(s,0H),6.05(d,J=7.5 Hz,1H),4.26(d,J=5.8 Hz,2H),3.53-3.42(m,1H),3.20(s,3H),2.69(s,1H),2.49-2.41(m,3H),2.07(qd,J=12.5,4.0 Hz,1H),1.81-1.67(m,2H),1.34(tdd,J=13.3,9.1,4.1 Hz,1H),0.90-0.81(m,2H),0.66(s,2H).</p>

20

30

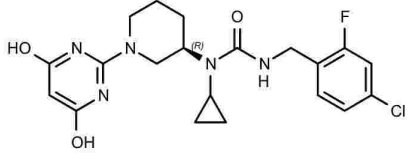
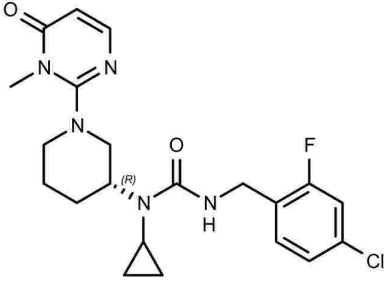
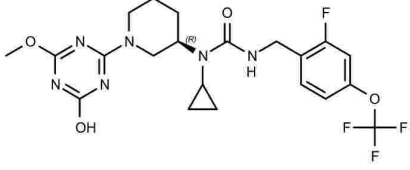
40

【0236】

以下の表に列挙される追加の化合物は、上に列挙される実験手順を適応させることによって調製した。

50

【表 1 1 - 1】

実施例	構造及び名称	データ
(63)	 <p>3-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4,6-ジヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	LC-MS:m/z=436.2(M+H) 1H NMR: 1H NMR(400 MHz,DMSO) δ 10.63(s,2H),8.15(s,0.1H),7.37(dd,J=10.1,1.9 Hz,1H),7.32(d,J=8.1 Hz,1H),7.27(dd,J=8.3,1.9 Hz,1H),6.93(t,J=5.8 Hz,1H),4.71(s,1H),4.30(t,J=10.3 Hz,4H),3.52(dd,J=15.3,8.1 Hz,1H),3.17(t,J=12.0 Hz,1H),2.67(t,J=12.3 Hz,1H),2.46(d,J=3.3 Hz,1H),2.06-1.94(m,1H),1.73(dd,J=28.2,11.9 Hz,2H),1.40(dd,J=26.1,13.2 Hz,1H),0.88(d,J=6.2 Hz,2H),0.69(dd,J=9.7,6.5 Hz,2H).
(64)	 <p>1-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-3-[(3R)-1-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	LC-MS:m/z=434.2(M+H) 1H NMR: 1H NMR(400 MHz,MeOD) δ 7.74(d,J=6.4 Hz,1H),7.38-7.28(m,1H),7.22-7.09(m,2H),6.93(t,J=5.8 Hz,1H),6.07(d,J=6.4 Hz,1H),4.50-4.32(m,2H),4.09-3.95(m,1H),3.59-3.49(m,2H),3.47(s,3H),3.12(t,J=11.7 Hz,1H),2.86-2.73(m,1H),2.56-2.45(m,1H),2.20-2.07(m,1H),1.97(d,J=11.3 Hz,1H),1.88(d,J=12.7 Hz,1H),1.82-1.67(m,1H),1.01-0.89(m,2H),0.82-0.70(m,2H).
(65)	 <p>1-シクロプロピル-3-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	LC-MS:m/z=501.3(M+H) 1H NMR: 1H NMR(400 MHz,MeOD) δ 7.44(t,J=8.5 Hz,1H),7.09(t,J=8.6 Hz,2H),6.95(t,J=5.7 Hz,1H),4.71(s,2H),4.44(s,2H),3.97(s,3H),3.65(s,1H),3.48-3.31(m,1H),2.80(s,1H),2.58(s,1H),2.33-2.17(m,1H),1.99-1.77(m,2H),1.53(q,J=13.0 Hz,1H),0.96(s,2H),0.77(s,2H).

10

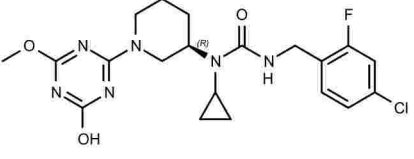
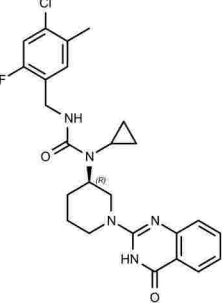
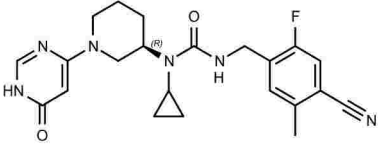
20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

(66)	 <p>3-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=451.2(M+H) 1H NMR: 1H NMR(400 MHz,MeOD)δ 7.32(t,J=8.3 Hz,1H),7.16(dd,J=8.7,3.2 Hz,2H),6.91(t,J=5.8 Hz,1H),4.70(s,2H),4.40(s,2H),3.97(s,3H),3.69(d,J=27.0 Hz,1H),3.31(s,1H),2.80(s,1H),2.57(s,1H),2.32-2.15(m,1H),1.95-1.78(m,2H),1.52(q,J=13.1 Hz,1H),0.95(s,2H),0.76(s,2H).</p>
(67)	 <p>3-[(4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)メチル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=484.2(M+H) 1H NMR: 1H NMR(400 MHz,MeOD)δ 8.00(d,J=7.9 Hz,1H),7.61(t,J=7.7 Hz,1H),7.39(d,J=8.2 Hz,1H),7.25(dd,J=16.0,7.8 Hz,2H),7.14(d,J=9.8 Hz,1H),6.95(s,0.5H),4.50-4.29(m,4H),3.78(t,J=11.8 Hz,1H),3.37(t,J=12.0 Hz,1H),2.91(t,J=12.3 Hz,1H),2.57(dd,J=6.8,3.2 Hz,1H),2.32(s,3H),2.23(dt,J=12.5,8.4 Hz,1H),1.97(d,J=11.9 Hz,1H),1.89(d,J=13.6 Hz,1H),1.66(t,J=13.0 Hz,1H),0.96(d,J=6.8 Hz,2H),0.80(d,J=3.2 Hz,2H).</p>
(68)	 <p>3-[(4-シアノ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)メチル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=425.3(M+H) 1H NMR: 1H NMR(400 MHz,MeOD)δ 7.89(s,1H),7.44(d,J=9.6 Hz,1H),7.35(d,J=7.1 Hz,1H),5.45(s,1H),4.46(d,J=5.5 Hz,2H),4.33(s,2H),3.69-3.60(m,1H),3.33(s,1H),2.87-2.75(m,1H),2.63-2.55(m,1H),2.50(s,3H),2.30-2.17(m,1H),1.96-1.89(m,1H),1.85-1.78(m,1H),1.60-1.48(m,1H),0.97(dd,J=8.3,6.7 Hz,2H),0.84-0.77(m,2H).</p>

10

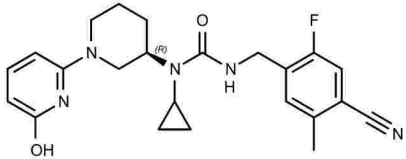
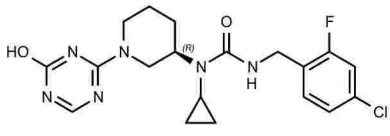
20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

(69)	 <p>3-[(4-シアノ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)メチル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=424.3(M+H) 1H NMR: 1H NMR(400 MHz,MeOD)δ 7.45-7.35(m,3H),7.05(t,J=5.7 Hz,1H),5.87(d,J=8.5 Hz,1H),5.83(d,J=7.9 Hz,1H),4.47(dd,J=9.9,5.8 Hz,2H),3.95-3.87(m,1H),3.72(d,J=11.8 Hz,2H),3.08(t,J=11.7 Hz,1H),2.82-2.73(m,1H),2.56-2.48(m,4H),2.18-2.09(m,1H),1.97(d,J=10.4 Hz,1H),1.86(d,J=13.5 Hz,1H),1.72-1.63(m,1H),0.97(dd,J=4.2,2.4 Hz,2H),0.84-0.72(m,2H).</p>	10
(70)	 <p>3-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-1-シクロプロピル-1-[(3R)-1-(4-ヒドロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]尿素</p>	<p>LC-MS:m/z=421.1(M+H) 1H NMR: 1H NMR(400 MHz,MeOD)δ 8.06(s,1H),7.32(t,J=8.3 Hz,1H),7.20-7.11(m,2H),4.76(dd,J=27.6,11.2 Hz,2H),4.41(s,2H),3.59(d,J=28.4 Hz,1H),3.38(dd,J=26.0,12.3 Hz,1H),2.88-2.69(m,1H),2.64-2.49(m,1H),2.24(dd,J=12.6,3.9 Hz,1H),1.95-1.78(m,2H),1.53(d,J=13.2 Hz,1H),0.87(dd,J=52.1,22.0 Hz,4H).</p>	20

【 0 2 3 7 】

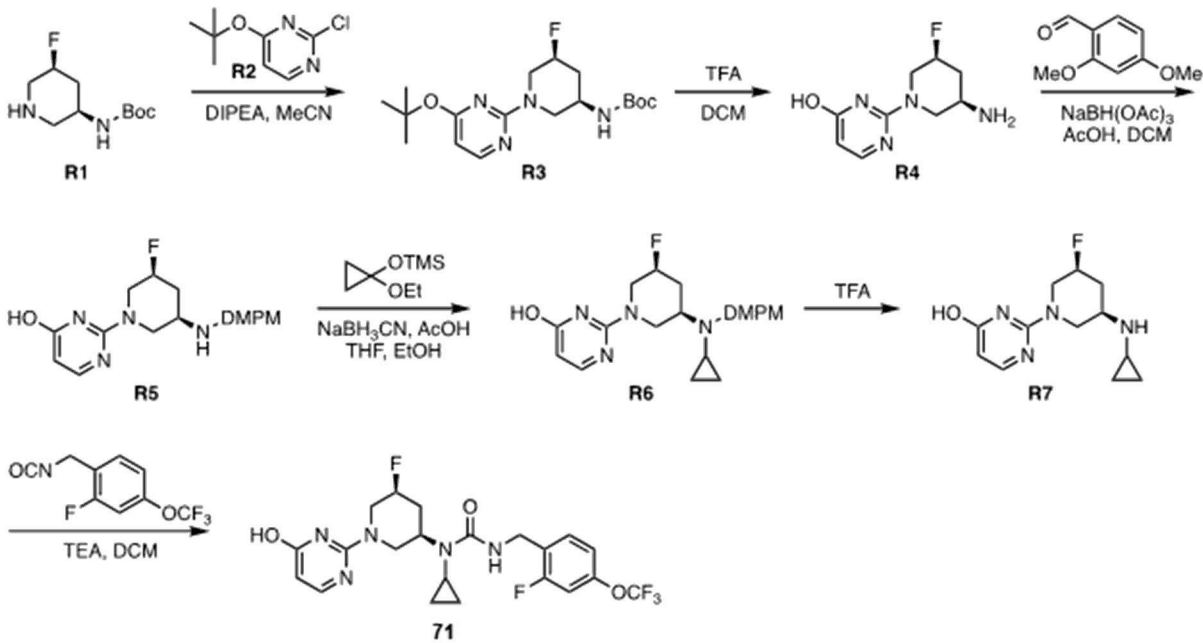
一般的な手順 1 1 - 7 1 の合成

30

40

50

【化 5 8】



10

20

ステップ 1

無水 MeCN (15 mL) 中の R1 (100 mg、0.458 mmol) 及び DIPEA (119 mg、0.916 mmol) の混合物に、R2 (103 mg、0.550 mmol) または適切に置換されたヘテロアレーンを添加した。得られた混合物を、N₂ 雰囲気下、90 °C で 16 時間攪拌した。次いで混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (PE : EtOAc = 10 : 1 ~ 3 : 1 で溶離した)、R3 (102 mg、収率 60.4%) を無色オイルとして得た。LC/MS (ESI) m/z : 369 (M + H)⁺.

【0238】

ステップ 2

DCM (4 mL) 中の R3 (102 mg、0.276 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を 0 °C で添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮して、粗 R4 (TFA 塩) を無色オイルとして得、いずれのさらなる精製もなく次のステップのために使用した。LC/MS (ESI) m/z : 213 (M + H)⁺.

【0239】

ステップ 3

無水 DCM (8 mL) 中の R4 (0.276 mmol) の溶液に、2,4-ジメトキシベンズアルデヒド (49 mg、0.291 mmol) 及び AcOH (67 mg、1.104 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した後、NaBH(OAc)₃ (117.3 mg、0.554 mmol) を 0 °C で添加した。次いで、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了した後、混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) でクエンチして pH = 8 に調整し、DCM (20 mL × 4) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で乾燥状態まで濃縮した。残渣を、クロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (DCM : MeOH = 50 : 1 ~ 15 : 1)、R5 (60 mg、収率 60.1%) を無色オイルとして得た。LC/MS (ESI) m/z : 363 (M + H)⁺.

【0240】

40

50

ステップ4

THF (12 mL) 及び EtOH (6 mL) 中の R5 (60 mg、0.166 mmol) 及び AcOH (99.4 mg、1.66 mmol) の混合物に、(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン (86.6 mg、0.500 mmol) を添加し、続いて NaBH₃CN (31.2 mg、0.500 mmol) を添加した。得られた混合物を N₂ 雰囲気下、80 °C で4時間撹拌した。次いで混合物を室温に冷却し、乾燥状態まで濃縮した。残渣を DCM (15 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (50 mL) に注ぎ、pH = 8 に調整した。次いで混合物を DCM (20 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して (DCM : MeOH = 100 : 1 ~ 20 : 1)、R6 (62 mg、収率 92.9%) を無色オイルとして得た。LC/MS (ESI) m/z : 403 (M+H)⁺ .

10

【0241】

ステップ5

R6 (62.0 mg、0.154 mmol) を TFA (5 mL) に、N₂ 雰囲気下、0 °C で少しずつ添加し、得られた混合物を 80 °C で4時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮して、粗 R7 (TFA 塩) を紫色オイルとして得、いずれのさらなる精製も伴わずに次のステップのために使用した。LC/MS (ESI) m/z : 253 (M+H)⁺ .

【0242】

20

ステップ6

無水 DCM (6 mL) 中の R7 (0.154 mmol) 及び TEA (47 mg、0.462 mmol) の混合物に、無水 DCM (2 mL) 中のイソシアネート (0.169 mmol) の溶液を N₂ 雰囲気下、0 °C で5分間かけて滴下して加え、次いで得られた混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を EtOAc (10 mL) に溶解し、水 (15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。残渣を prep-HPLC (Gemini 5 µm C18 250 × 21.2 mm、H₂O / MeCN (5 ~ 95%) / 0.1% NH₃ · H₂O) によって精製して、73 (25 mg、収率 33.29%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 488 (M+H)⁺ . ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.65 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 - 6.93 (m, 3H), 5.80 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 2H), 4.45 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), 0.86 - 0.77 (m, 2H) .

30

【0243】

参照による組み込み

本明細書に引用される米国特許、ならびに米国及び PCT 特許出願公開の全ては、参照により本明細書に援用される。

40

【0244】

均等物

当業者らは、本明細書に記載の本発明のある特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、または単なる通常の実験のみを使用して確認することができるであろう。かかる均等物は、以下の特許請求の範囲によって包含されることが意図される。

50

【 図 面 】

【 図 1 】

実施例	分類		実施例	分類
1	A		37	A
2	A		38	A
3	A		39	A
4	A		40	A
5	A		41	A
6	A		42	A
7	A		43	A
8	A		44	A
9	A		45	A
10	A		46	A
11	A		47	B
12	A		48	A
13	A		49	A
14	A		50	A
15	A		51	A
16	A		52	A
17	A		53	A
18	A		54	A
19	A		55	A
20	A		56	A
21	A		57	A
22	A		58	A
23	A		59	A
24	A		60	A
25	A		61	A
26	A		62	A
27	A		63	A
28	A		64	C
29	A		65	A
30	A		66	B
31	A		67	A
32	A		68	C
33	A		69	C
34	A		70	A
35	A		71	A
36	A			

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/053798

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - INV. - C07D 211/98 (2023.01) ADD. - A61K 31/445; A61P 3/10 (2023.01) CPC - INV. - C07D 211/98 (2023.02) ADD. - A61K 31/445; A61P 3/10 (2023.02) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		10
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PUBCHEM, SID 440678060, Available Date: 24 February 2021 [retrieved on 14 April 2023]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/440678060> entire document	1-4, 8
A	YADAV et al., Novel Chemical Scaffolds to Inhibit the Neutral Amino Acid Transporter BOAT1 (SLC6A19), a Potential Target to Treat Metabolic Diseases, Frontiers in Pharmacology, Vol. 11, Article 140, 28 February 2020 [retrieved on 15 April 2023]. Retrieved from the Internet: <URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00140/full>. Pgs. 1-13	1-4, 8
A	PUBCHEM, SID 145028770, Modify Date: 31 May 2019 [retrieved on 27 February 2023]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/145028770> entire document	1-4, 8
P, A	WO 2022/192370 A1 (JNANA THERAPEUTICS INC) 15 September 2022 (15.09.2022) entire document	1-4, 8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 April 2023		Date of mailing of the international search report MAY 23 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/053798

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.: 14-52, 54-65
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-4, 8

30

40

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2022/053798
--

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Claims 1-4 and 8 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on a compound of Formula (I), wherein L1 is absent; X1 is -H; X2 is alkyl, specifically unsubstituted methyl; Y1 is optionally substituted aryl, specifically unsubstituted phenyl; Y2 is optionally substituted pyridonyl, specifically unsubstituted 4-pyridonyl attached via its nitrogen atom; and Y3, Y4, Y5, and Y6 are independently selected from -H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-13 and 53 are drawn to compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The first invention of Group I+ is restricted based on the proviso that X1 and X2 are not both -H, and is restricted to a compound of Formula (I), wherein L1 is absent; X1 is -H; X2 is alkyl, specifically unsubstituted methyl; Y1 is optionally substituted aryl, specifically unsubstituted phenyl; Y2 is optionally substituted pyridonyl, specifically unsubstituted 4-pyridonyl attached via its nitrogen atom; and Y3, Y4, Y5, and Y6 are independently selected from -H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. It is believed that claims 1-4 and 8 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound of Formula (I), wherein L1 is -alkyl-, specifically -CH2-; X1 is -H; X2 is alkyl, specifically unsubstituted methyl; Y1 is optionally substituted aryl, specifically unsubstituted phenyl; Y2 is optionally substituted pyridonyl, specifically unsubstituted 4-pyridonyl attached to L1 via its nitrogen atom; and Y3, Y4, Y5, and Y6 are independently selected from -H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

20

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables L1, X1, X2, Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, Y6, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound having the core structure of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by Substance Record for SID 145028770 to PubChem (hereinafter, "PubChem").

PubChem teaches a compound having the core structure of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Pg. 2, compound as shown).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14
A 6 1 K	31/53	(2006.01)	A 6 1 K	31/53
A 6 1 K	31/517	(2006.01)	A 6 1 K	31/517
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

1 0

(72)発明者

ムンシピント, ジョヴァンニ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 8 ケンブリッジ ドネル ストリート 3 アパートメント 3 ビー

(72)発明者

ツヴァイク, ジョシュア イー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 4 ボストン ダブリュー セダー ストリート 9 6 アpartment ナンバー 5

(72)発明者

ホリボー, ライアン エー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 7 1 キンシー ホルムズ ストリート 1 2 0 ナンバー 3 0 9

(72)発明者

ブーレン, ニコラス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 7 6 アーリントン ワチューセット アヴェニュー 1 3

(72)発明者

アンタレク, ミッチェル ティー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 5 5 メドフォード アレクサンダー アヴェニュー 1 4

(72)発明者

グエン, ロング ヴィー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 2 1 5 ボストン ピーターバラ ストリート 3 1 アpartment 1 9

(72)発明者

マロナ, ジョン エー

アメリカ合衆国 ロードアイランド州 0 2 9 0 6 プロヴィデンス ドエイン アヴェニュー 2 0

F ターム (参考)

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC42 BC46 BC60 BC64 BC67 GA07

GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA70 ZA75 ZA81 ZC21 ZC35