

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6313415号
(P6313415)

(45) 発行日 平成30年4月18日(2018.4.18)

(24) 登録日 平成30年3月30日 (2018.3.30)

(51) Int. Cl.

1

C 07 C 275/42 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)

C O 7 C	275/42	C S P
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	29/00	

請求項の数 14 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-501372 (P2016-501372)
(86) (22) 出願日	平成26年3月12日 (2014. 3. 12)
(65) 公表番号	特表2016-518324 (P2016-518324A)
(43) 公表日	平成28年6月23日 (2016. 6. 23)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/023877
(87) 國際公開番号	W02014/150646
(87) 國際公開日	平成26年9月25日 (2014. 9. 25)
審査請求日	平成29年1月27日 (2017. 1. 27)
(31) 優先権主張番号	61/787, 939
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
ブリストル-マイヤーズ スクイブ カン
パニー
B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
B C O M P A N Y
アメリカ合衆国 08543 ニュージャージ
ー州 プリンストン、ルート206アンド
・プロビンス・ライン・ロード
(74) 代理人 100100158
弁理士 鮫島 瞳
(74) 代理人 100126778
弁理士 品川 永敏
(74) 代理人 100162684
弁理士 吳 英燐

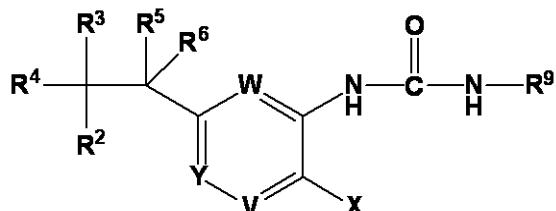
(54) 【発明の名称】 I D O 阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 | :

【化 1 】



1

[式中、
Xは、

【化2】



であり；

Wは、CR¹⁰であり；

Yは、CR¹¹であり；

Vは、CR¹²であり；

R¹は、所望により置換されていてもよいアリール-C₁-C₁₀-アルキルまたは所望により置換されていてもよいアリールであり；

R²は、-CO₂H、所望により置換されていてもよいヘテロシクリル、所望により置換されていてもよい-CONHSO₂R¹⁴、所望により置換されていてもよい-CONHCOR¹³、所望により置換されていてもよい-SO₂NHCOR¹³または所望により置換されていてもよい-NHSO₂R¹⁴であり；

R¹³は、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、所望により置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルケニルまたは所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルキニルであり；

R¹⁴は、CF₃または所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルであり；

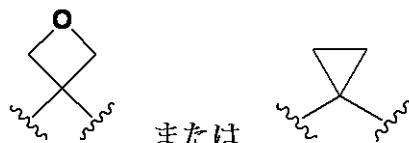
R³は、H、ハロ、CN、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、所望により置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルケニルまたは所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルキニルであり；

R⁴は、Hまたは所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルであり；

R⁵およびR⁶は、独立して、H、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルまたはOHであるか、あるいは

R⁵およびR⁶は、それらが結合している炭素と一緒にになって、

【化3】



を形成し；

R⁷およびR⁸は、独立して、H、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀-アルコキシ-C₁-C₁₀-アルキル、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルコキシ、所望により置換されていてもよいアリール、所望により置換されていてもよいアリール-C₁-C₁₀-アルキル、所望により置換されていてもよい5~8員ヘテロアリールまたは所望により置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキルであり；

R⁹は、所望により置換されていてもよいアリール、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルアリール、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルコキシアリール、所望により置換されていてもよいヘテロアリール、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀-アルキルヘテロアリール、所望により置換されていてもよいアリール-C₁-C₁₀-アルキルアリール、所望により置換されていてもよいアリールオキシアリール、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルケニル、所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルキニル、所望により置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキルまたは所望により置換されていてもよいC₄-C₈シクロアルケニルであり；

R¹⁰、R¹¹およびR¹²は、Hである]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項2】

式II：

10

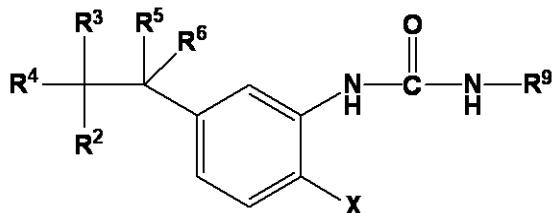
20

30

40

50

【化4】



(II)

10

[式中、

Xは、

【化5】



であり；

R¹は、所望により置換されていてもよいアリール-C₁-C₁₀-アルキルまたは所望により置換されていてもよいアリールであり；

20

R²は、-CO₂H、所望により置換されていてもよいヘテロシクリル、所望により置換されていてもよい-CONHSO₂R¹⁴、所望により置換されていてもよい-CONHCOR¹³、所望により置換されていてもよい-SO₂NHCOR¹³または所望により置換されていてもよい-NHSO₂R¹⁴であり；

R¹³は、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、所望により置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルケニルまたは所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルキニルであり；

R¹⁴は、CF₃または所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルであり；

R³は、H、ハロ、CN、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、所望により置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルケニルまたは所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルキニルであり；

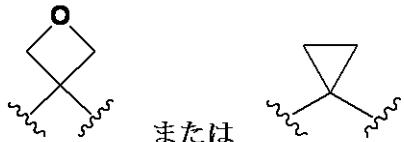
30

R⁴は、Hまたは所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルであり；

R⁵およびR⁶は、独立して、H、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルまたはOHであるか、あるいは

R⁵およびR⁶は、それらが結合している炭素と一緒にになって、

【化6】



40

を形成し；

R⁷およびR⁸は、独立して、H、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀-アルコキシ-C₁-C₁₀-アルキル、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルコキシ、所望により置換されていてもよいアリール、所望により置換されていてもよいアリール-C₁-C₁₀-アルキル、所望により置換されていてもよい5~8員ヘテロアリールまたは所望により置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキルであり；

R⁹は、所望により置換されていてもよいアリール、所望により置換されていてもよいC₁

50

-C₁₀アルキルアリール、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルコキシアリール、所望により置換されていてもよいヘテロアリール、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀-アルキルヘテロアリール、所望により置換されていてもよいアリール-C₁-C₁₀-アルキルアリール、所望により置換されていてもよいアリールオキシアリール、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルケニル、所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルキニル、所望により置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキルまたは所望により置換されていてもよいC₄-C₈シクロアルケニルであり；
R¹⁰、R¹¹およびR¹²は、Hである]

の請求項1記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体またはその医薬的に許容され得る塩。

10

【請求項3】

XがNR⁷R⁸である、請求項2記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項4】

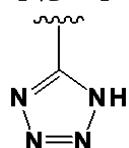
XがOR¹である、請求項2記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容され得る塩。

【請求項5】

Xが、NR⁷R⁸であり、

R²が、CO₂Hまたは

【化7】



であり；

R³が、HまたはC₁-C₆アルキルであり；

R⁴が、HまたはC₁-C₆アルキルであり；

R⁵およびR⁶が、独立して、H、C₁-C₆アルキル、CF₃またはOHであるか、あるいは

R⁵およびR⁶が、それらに結合している炭素と一緒にになって、

【化8】

20



を形成し；

R⁷およびR⁸が、独立して、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₆アルコキシまたは所望により置換されていてもよいアリール-C₁-C₆-アルキルから選択され；

40

R⁹が、アリール、C₁-C₆アルキルアリール、C₁-C₆アルコキシアリールまたは所望により置換されていてもよいヘテロアリールである、

請求項3に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項6】

Xが、OR¹であり；

R¹が、アリール-C₁-C₆-アルキルまたはアリール(C₃-C₈シクロアルキル)C₁-C₆アルキルであり；

R²が、CO₂Hであり；

R³が、Hであり；

50

R^4 が、Hであり；

R^5 および R^6 が、独立して、Hまたは C_1 - C_6 アルキルから選択され；

R^9 が、 C_1 - C_6 アルキルアリールまたはハロアリールである、

請求項4に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項7】

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ウレイド)フェニル)ブタン酸である、請求項1に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容され得る塩。

【請求項8】

請求項1~7いずれか1項に記載の1以上の化合物、および医薬上許容し得る担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項9】

治療に使用するための、請求項1~7いずれか1項に記載の1以上の化合物を含む医薬組成物。

【請求項10】

癌、ウイルス感染、うつ病または炎症性疾患の治療のための、請求項1~7いずれか1項に記載の1以上の化合物を含む医薬組成物。

【請求項11】

癌が、大腸癌、脾臓癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、腎臓癌、頭頸部癌、リンパ腫、白血病および悪性黒色腫から選択される、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

請求項1~7いずれか1項に記載の化合物および/またはその医薬的に許容され得る塩を含む、癌、ウイルス感染、うつ病または炎症性疾患の治療剤。

【請求項13】

請求項12の治療剤を投与する前、同時または後に、別の抗ウイルス剤、化学療法剤、免疫抑制剤、放射線、抗腫瘍ワクチン、抗ウイルス性ワクチン、サイトカイン治療薬および/またはチロシンキナーゼ阻害剤が、患者に投与されるように用いられる特徴とする、請求項12に記載の治療剤。

【請求項14】

請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩を含む、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ活性の阻害剤であって、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼが該化合物またはその医薬的に許容され得る塩と接触することを特徴とする阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2013年3月15日に提出された米国仮出願番号61/787,939号の利益を主張し、引用によりその全体を本明細書中に組み込む。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、一般的に、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)の酵素活性を調節または阻害する化合物、前記化合物を含有する医薬組成物ならびに本発明の化合物を用いる増殖性障害、例えば癌、ウイルス感染および/または自己免疫疾患の治療方法に関する。

【0003】

本発明の背景

トリプトファンは、細胞増殖および生存のために重要なアミノ酸である。インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼは、必須アミノ酸のL-トリプトファンをN-ホルミル-キヌレニ

10

20

30

40

50

ンに分解する際に第1の律速段階を触媒する鉄含有細胞内酵素である。N-ホルミル-キヌレニンは、その後、複数過程を経て代謝され、ニオチニアミドアデニンジヌクレオチド(NAD⁺)を最終的に產生する。N-ホルミル-キヌレニンから產生されたトリプトファン代謝物、例えばキヌレニンは、T細胞に対して特異的な細胞毒性であることが知られている。そのため、IDOの過剰発現は、腫瘍の微小環境において耐性増加をもたらす。IDO過剰発現は、患者、特に悪性黒色腫、膵臓癌、大腸癌および子宮内膜癌患者における生存性の低下に対する独立した予後因子であることが示されている。さらに、IDOは、IDO活性化およびトリプトファンの枯渇を特徴とする神経および精神障害(例えば、気分障害)ならびに他の慢性疾患、例えばウイルス感染(例えば、AIDS)、アルツハイマー病、癌(例えば、T細胞白血病および大腸癌)、自己免疫性疾患、眼病(例えば、白内障)、細菌感染(例えば、ライム病)および連鎖球菌感染症に関与することが判ってきた。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従って、IDOの產生を阻害する際に安全かつ有効である薬剤は、大いに歓迎される医師の治療手段となろう。

【課題を解決するための手段】

【0005】

(本発明の要約)

本発明は、化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体またはその互変異性体、IDOの酵素活性を調節または阻害する方法、ならびに前記化合物を用いる様々な医学的症状を治療するための方法を提供する。

【0006】

本発明は、本発明の化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体またはその互変異性体を製造するためのプロセスおよび中間体もまた提供する。

【0007】

本発明は、医薬的に許容され得る担体、ならびに本発明の1以上の化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体またはその互変異性体を含む医薬組成物もまた提供する。

【0008】

本発明の化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩またはその立体異性体またはその互変異性体は、IDO阻害の酵素活性が関連する複数の疾患または障害、例えば、癌、ウイルス感染、自己免疫疾患およびその他の疾病的治療および/または予防に用いられ得る。

【0009】

本発明の化合物および/またはその医薬的に許容され得る塩またはその立体異性体またはその互変異性体は、治療に用いられ得る。

【0010】

本発明の化合物および/またはその医薬的に許容され得る塩またはその立体異性体またはその互変異性体は、IDO阻害の酵素活性が関連する複数の疾患または障害の医薬の製造に用いられ得る。

【0011】

本発明の化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩またはその立体異性体またはその互変異性体は、単独で、あるいは他の本発明の化合物および/またはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体もしくはその互変異性体、または1もしくはそれ以上の別の薬剤(複数可)と組み合わせて用いられてもよい。

【0012】

本発明の別の態様および利点は、下記の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかであろう。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

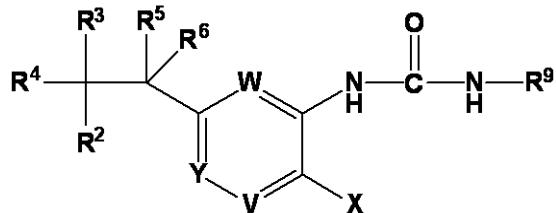
【0013】

(発明の詳細な説明)

I. 本発明の化合物

第1態様において、本発明は、式(I)：

【化1】



10

(I)

[式中、

Xは、

【化2】



20

であり；

Wは、NまたはCR¹⁰であり；Yは、NまたはCR¹¹であり；Vは、NまたはCR¹²であり；R¹は、所望により置換されていてもよいアリール-C₁-C₁₀-アルキル、または所望により置換されていてもよいアリールであり；R²は、-CO₂H、所望により置換されていてもよいヘテロシクリル、所望により置換されていてもよい-CONHSO₂R¹⁴、所望により置換されていてもよい-CONHCOR¹³、所望により置換されていてもよい-SO₂NHCOR¹³または所望により置換されていてもよい-NHSO₂R¹⁴であり；

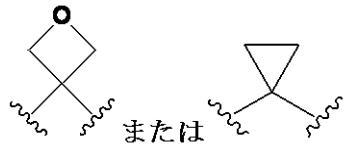
30

R¹³は、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、所望により置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルケニルまたは所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルキニルであり；R¹⁴は、CF₃または所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルであり；R³は、H、ハロ、CN、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、所望により置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルケニルまたは所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルキニルであり；R⁴は、Hまたは所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルであり；R⁵およびR⁶は、独立して、H、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルまたはOHであるか、あるいは

40

R⁵およびR⁶は、それらが結合している炭素と一緒にになって、

【化3】



を形成し；

R⁷およびR⁸は、独立して、H、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、所望

50

により置換されていてもよいC₁-C₁₀-アルコキシ-C₁-C₁₀-アルキル、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルコキシ、所望により置換されていてもよいアリール、所望により置換されていてもよいアリール-C₁-C₁₀-アルキル、所望により置換されていてもよい5~8員ヘテロアリール、または所望により置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキルであり；

R⁹は、所望により置換されていてもよいアリール、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルアリール、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルコキシアリール、所望により置換されていてもよいヘテロアリール、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀-アルキルヘテロアリール、所望により置換されていてもよいアリール-C₁-C₁₀-アルキルアリール、所望により置換されていてもよいアリールオキシアリール、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルケニル、所望により置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキルまたは所望により置換されていてもよいC₄-C₈シクロアルケニルであり；

R¹⁰、R¹¹およびR¹²はHである]

の化合物、および/あるいはその立体異性体、互変異性体またはその医薬的に許容され得る塩を提供する。

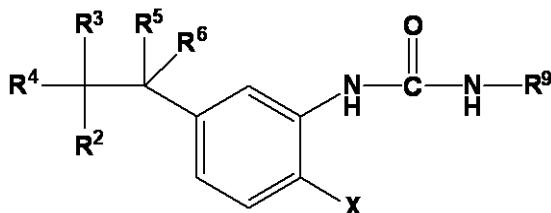
【0014】

第2態様において、本発明は、第1態様の範囲内において、式(I)または(II)：

【化4】

10

20



(II)

[式中、

Xは、

【化5】

30



であり；

R¹は、所望により置換されていてもよいアリール-C₁-C₁₀-アルキル、または所望により置換されていてもよいアリールであり；

R²は、-CO₂H、所望により置換されていてもよいヘテロシクリル、所望により置換されていてもよい-CONHSO₂R¹⁴、所望により置換されていてもよい-CONHCOR¹³、所望により置換されていてもよい-SO₂NHCOR¹³または所望により置換されていてもよいNHSO₂R¹⁴であり；

R¹³は、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、所望により置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルケニルまたは所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルキニルであり；

R¹⁴は、CF₃または所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルであり；

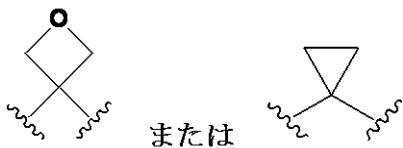
R³は、H、ハロ、CN、所望により置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、所望により置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルケニルまたは所望により置換されていてもよいC₂-C₁₀アルキニルであり；

40

50

R^4 は、Hまたは所望により置換されていてもよい C_1 - C_{10} アルキルであり；
 R^5 および R^6 は、独立して、H、所望により置換されていてもよい C_1 - C_{10} アルキルまたはO Hであるか、あるいは

R^5 および R^6 は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、
【化6】



10

を形成し；

R^7 および R^8 は、独立して、H、所望により置換されていてもよい C_1 - C_{10} アルキル、所望により置換されていてもよい C_1 - C_{10} -アルコキシ- C_1 - C_{10} -アルキル、所望により置換されていてもよい C_1 - C_{10} アルコキシ、所望により置換されていてもよいアリール、所望により置換されていてもよいアリール- C_1 - C_{10} -アルキル、所望により置換されていてもよい5~8員ヘテロアリール、または所望により置換されていてもよい C_3 - C_8 シクロアルキルであり；

R^9 は、所望により置換されていてもよいアリール、所望により置換されていてもよい C_1 - C_{10} アルキルアリール、所望により置換されていてもよい C_1 - C_{10} アルコキシアリール、所望により置換されていてもよいヘテロアリール、所望により置換されていてもよい C_1 - C_{10} -アルキルヘテロアリール、所望により置換されていてもよいアリール- C_1 - C_{10} -アルキルアリール、所望により置換されていてもよいアリールオキシアリール、所望により置換されていてもよい C_1 - C_{10} アルキル、所望により置換されていてもよい C_2 - C_{10} アルケニル、所望により置換されていてもよい C_3 - C_8 シクロアルキル、または所望により置換されていてもよい C_4 - C_8 シクロアルケニルであり；

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} はHである】

の化合物、および/あるいはその立体異性体、互変異性体またはその医薬的に許容され得る塩を提供する。

30

【0015】

第3態様において、本発明は、第1または第2態様の範囲内において、Xが NR^7R^8 である式(I)または(II)の化合物および/またはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容され得る塩を提供する。

【0016】

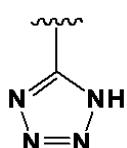
第4態様において、本発明は、第1または第2態様の範囲内において、Xが OR^1 である、式(I)または(II)の化合物および/またはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容され得る塩を提供する。

【0017】

第5態様において、本発明は、第1態様、第2態様および第3態様の範囲内において、
Xが、 NR^7R^8 であり；

R^2 が、 CO_2H または

【化7】



であり；

R^3 が、Hまたは C_1 - C_6 アルキルであり；

40

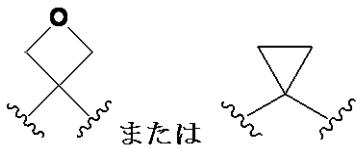
50

R^4 が、Hまたは C_1 - C_6 アルキルであり；

R^5 および R^6 が、独立して、H、 C_1 - C_6 アルキル、 CF_3 またはOHであるか、もしくは

R^5 および R^6 が、それらに結合している炭素原子と一緒にになって、

【化8】



を形成し；

10

R^7 および R^8 が、独立して、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 -アルコキシ- C_1 - C_{10} アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシまたは所望により置換されていてもよいアリール- C_1 - C_6 -アルキルから選択され；

R^9 が、アリール、 C_1 - C_6 アルキルアリール、 C_1 - C_6 アルコキシアリールまたは所望により置換されていてもよいヘテロアリールである、

式(I)または(II)の化合物および/あるいはその立体異性体、互変異性体またはその医薬的に許容され得る塩を提供する。

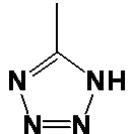
【0018】

第6態様において、本発明は、1以上の前記いずれかの態様の範囲内において、

R^2 が、 CO_2H または

20

【化9】



であり；

R^3 が、Hまたは CH_3 であり；

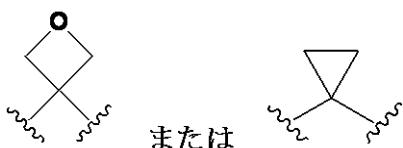
R^4 が、Hまたは CH_3 であり；

R^5 および R^6 が、独立して、H、 CH_3 、 CF_3 またはOHから選択されるか、あるいは

R^5 および R^6 が、それらに結合している炭素原子と一緒にになって、

30

【化10】

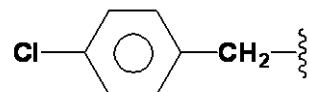
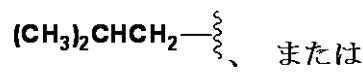


を形成し；

R^7 および R^8 が、独立して、

【化 11】

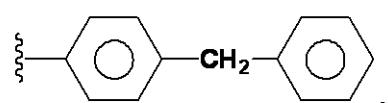
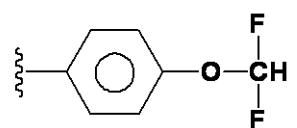
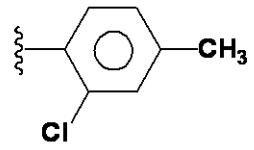
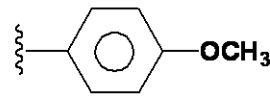
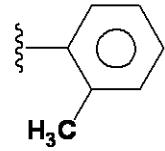
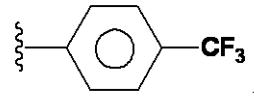
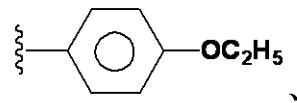
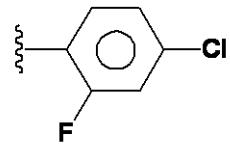
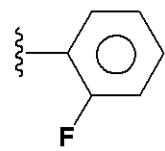
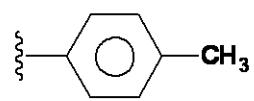
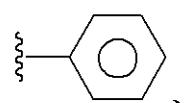
H、



から選択され；

R⁹が、

【化 1 2】



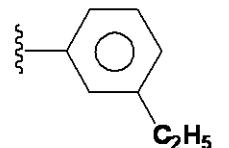
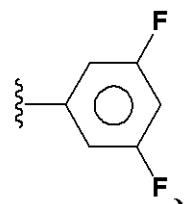
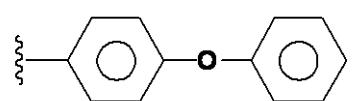
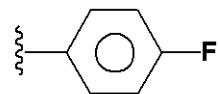
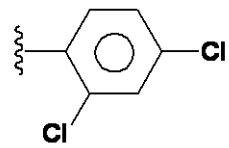
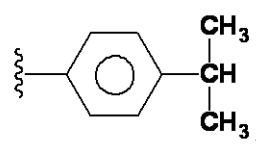
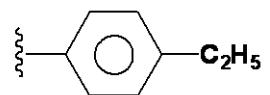
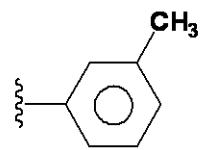
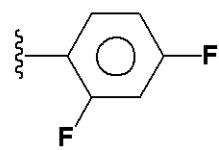
10

20

30

40

【化 1 3】



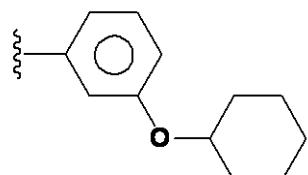
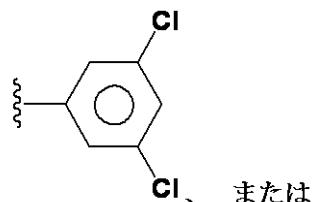
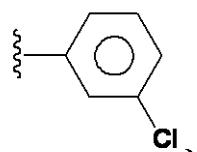
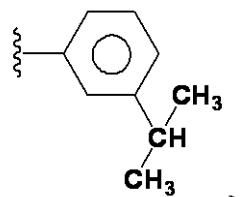
10

20

30

40

【化14】



であり；

R^{10} が、Hであり；

R^{11} が、Hであり；ならびに

R^{12} が、Hである、

式(I)または(II)の化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体またはその互変異性体を提供する。

【0019】

30

別の態様において、本発明は、1以上の前記いずれかの態様の範囲内において、

X が、 OR^1 であり；

R^1 が、アリール- C_1-C_6 -アルキルまたはアリール(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_6 アルキルであり；

R^2 が、 CO_2H であり；

R^3 が、Hであり；

R^4 が、Hであり；

R^5 および R^6 が、独立して、Hまたは C_1-C_6 アルキルから選択され；

R^9 が、 C_1-C_6 アルキルアリールまたはハロアリールである、

式(I)または(II)の化合物および/あるいはその立体異性体、互変異性体またはその医薬的に許容され得る塩を提供する。

40

【0020】

別の態様において、本発明は、1以上の前記いずれかの態様の範囲内において、

R^2 が、 CO_2H であり；

R^3 が、Hであり；

R^4 が、Hであり；

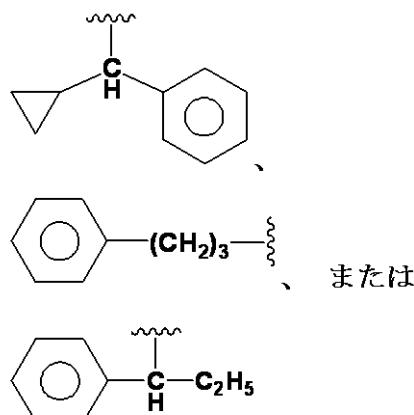
R^5 および R^6 が、独立して、Hまたは CH_3 から選択され；

R^4 が、

10

20

【化15】

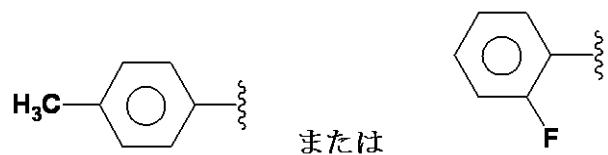


10

であり；

 R^9 が、

【化16】



20

であり；

 R^{10} が、Hであり； R^{11} が、Hであり； R^{12} が、Hである、

式(I)または(II)の化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体またはその互変異性体を提供する。

【0021】

別の態様において、本発明は、第1態様の範囲内において、実施例から選択される化合物またはその医薬的に許容され得る塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

30

【0022】

別の態様において、本発明は、1以上の前記いずれかの態様の範囲内において、化合物のいずれかのサブセットから選択される化合物を提供する。

【0023】

I I . 発明の別の実施態様

別の実施態様において、本発明の化合物は、ヒトIDO IC₅₀値<250 nMを有する。

【0024】

別の実施態様において、本発明の化合物は、ヒトIDO IC₅₀値<50 nMを有する。

【0025】

別の実施態様において、本発明の化合物は、ヒトIDO IC₅₀値<20 nMを有する。

40

【0026】

別の実施態様において、本発明の化合物は、ヒトIDO IC₅₀値<10 nMを有する。

【0027】

I I I . 本発明の別の実施態様

別の実施態様において、本発明は、1以上の本発明の化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体、その互変異性体、またはその溶媒和物を含む組成物を提供する。

【0028】

別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容され得る担体、ならびに少なくとも1つの本発明の化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体、そ

50

の互変異性体またはその溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0029】

別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容され得る担体、ならびに治療上有効量の少なくとも1つの本発明の化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体、その互変異性体、またはその溶媒和物を含む、医薬組成物を提供する。

【0030】

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体、その互変異性体またはその溶媒和物の製造方法を提供する。

【0031】

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体、その互変異性体またはその溶媒和物を製造するための中間体を提供する。

【0032】

別の実施態様において、本発明は、種々のタイプの癌、ウイルス感染および/または自己免疫疾患の治療および/または予防方法を提供するものであり、治療上有効量の1以上の本発明の化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体またはその互変異性体を、前記処置および/または予防が必要な患者に、単独で、または適宜、別の本発明の化合物および/または少なくとも1つの別のタイプの治療薬、例えば化学療法剤またはシグナル伝達因子阻害剤と組み合わせて投与することを特徴とする。

【0033】

別の実施態様において、本発明は、治療に使用するための、本発明の化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体またはその互変異性体を提供する。

【0034】

別の実施態様において、本発明は、治療において同時、別個または連続的に使用するための、本発明の化合物、および/またはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体またはその互変異性体ならびに別の治療薬(複数含む)の合剤を提供する。

【0035】

別の実施態様において、本発明は、IDOの酵素活性と関連のある疾患または障害において、同時、別個または連続的に使用するための、本発明の化合物および/あるいはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体またはその互変異性体ならびに別の治療薬(複数含む)の合剤を提供する。

【0036】

別の態様において、本発明は、IDOの酵素活性に感受性がある医学的症状に罹患または罹患し易い患者を治療するための方法を提供する。多くの医薬的症状を処置できる。この方法は、治療上有効量の本明細書に記載した化合物および/またはその医薬的に許容され得る塩、その立体異性体またはその互変異性体を含む組成物を患者に投与することを含む。例えば、本明細書に記載した化合物は、ウイルス感染、増殖性疾患(例えば、癌)ならびに自己免疫疾患を治療または予防するために使用され得る。

【0037】

III. 治療適用

本発明の化合物および医薬組成物は、IDOの酵素活性に感受性があるあらゆる疾患または症状を治療または予防する際に有用である。これらには、ウイルスおよびその他の感染(例えば、皮膚感染、GI感染、尿路感染、泌尿生殖器感染、全身性感染)、増殖性疾患(例えば、癌)ならびに自己免疫疾患(例えば、リウマチ関節炎、狼瘡)が挙げられる。化合物および医薬組成物は、動物、好ましくは哺乳類(例えば、家畜動物、ネコ、イヌ、マウス、ラット)、より好ましくはヒトに投与され得る。あらゆる投与方法は、患者に化合物または医薬組成物を送達するために使用され得る。特定の実施態様において、化合物または医薬組成物は、経口投与される。別の実施態様において、化合物または医薬組成物は、非経口投与される。

10

20

30

40

50

【0038】

本発明の化合物は、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)の酵素活性を調節できる。用語「調節」とは、酵素または受容体の活性を増強または低下させる能力を指すことを意味する。従って、本発明の化合物は、酵素を本明細書に記載した任意の1以上の化合物または組成物と接触させることにより、IDOを調節する方法において使用され得る。幾つかの実施態様において、本発明の化合物は、IDOの阻害剤として機能し得る。さらなる実施態様において、本発明の化合物は、調節する(例えば、阻害する)量にて本発明の化合物を投与することにより、酵素の調節が必要な細胞または個人においてIDOの活性を調節するために使用され得る。

【0039】

10

本発明の化合物は、酵素インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)の活性を阻害することができる。例えば、本発明の化合物は、該化合物が阻害する量にて投与することにより、酵素の調節が必要な細胞または個人においてIDOの活性を阻害するために使用され得る。

【0040】

20

本発明は、IDOを発現する細胞を含む系、例えば、組織、生物または細胞培養物においてトリプトファンの分解を阻害する方法を更に提供する。幾つかの実施態様において、本発明は、本明細書で提供される化合物または組成物を有効量にて投与することにより哺乳類における細胞外トリプトファンレベルを変化させる(例えば、増加させる)方法を提供する。トリプトファンレベルおよびトリプトファン分解を測定する方法は、当分野にて常法である。

【0041】

本発明は、本明細書に係る有効量の化合物または組成物を患者に投与することにより、患者における免疫抑制、例えばIDO媒介性免疫抑制を阻害する方法を更に提供する。IDO-媒介性免疫抑制は、例えば、癌、腫瘍増殖、転移、ウイルス感染およびウイルス複製に関連がある。

【0042】

30

本発明は、個人(例えば、患者)におけるIDOの活性または発現(IDOの異常活性および/または過剰発現を含めた)と関連した疾患を、本発明の化合物またはその医薬組成物の治療上有効量または投薬量を、処置が必要な個人に投与することにより治療する方法をさらに提供する。疾患の例示には、IDO酵素の発現または活性と直接または間接的に関与するあらゆる疾患、障害または症状、例えば過剰発現または異常活性が挙げられる。IDO関連疾患は、酵素活性を調節することにより予防、緩和または治癒され得るあらゆる疾患、障害または症状が挙げられる。IDO関連疾患の例示には、癌、ウイルス感染、例えばHIV感染、HCV感染、うつ病、神経変性障害、例えばアルツハイマー病およびハンチントン病、外傷、加齢性白内障、臓器移植(例えば、臓器移植拒絶反応)および自己免疫疾患、例えば喘息、リウマチ関節炎、多発性硬化症、アレルギー性炎症、炎症性腸疾患、乾癬および全身性エリテマトーデスが挙げられる。

【0043】

40

本明細書において使用されるとおり、用語「細胞」とは、インビトロ、エクソビオまたはインビオである細胞を指す。幾つかの実施態様において、エクソビオの細胞は、生物体、例えば哺乳類から切除された組織サンプルの一部であってもよい。幾つかの実施態様において、インビトロの細胞は、細胞培養中の細胞であってもよい。幾つかの実施態様において、インビオの細胞は、生物体内、例えば哺乳類において生存している細胞である。

【0044】

本明細書において使用されるとおり、用語「接触する」とは、インビトロ系またはインビオ系において所定成分を一緒にすることをいう。例えば、IDO酵素と本発明の化合物を「接触する」とは、本発明の化合物を、IDOを有する個体または患者、例えばヒトに投与すること、ならびに例えば、本発明の化合物を、細胞を含むサンプルまたはIDO酵素を含有する精製調製物に導入することが挙げられる。

50

【0045】

用語「IDO阻害剤」とは、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)の活性を阻害し、それによりIDO介在性の免疫抑制を逆転させる(reversing)ことができる薬剤をいう。IDO阻害剤は、IDO1および/またはIDO2(INDOL1)を阻害し得る。IDO阻害剤は、可逆的または不可逆的IDO阻害剤であってもよい。「可逆的IDO阻害剤」は、触媒部位または非触媒部位でIDO酵素活性を可逆的に阻害する化合物であり、「不可逆的IDO阻害剤」とは、酵素との共有結合を形成することによるIDO酵素活性を、付加逆的に失活させる化合物である。

【0046】

本発明の化合物を用いて治療され得る癌の種には、脳腫瘍、皮膚癌、膀胱癌、卵巣癌、乳房癌、胃癌、肺臓癌、前立腺癌、大腸癌、血液癌、肺癌および骨癌が挙げられるが、これらに限定されるものではない。かかる癌の型の例示には、神経芽細胞腫、腸癌、例えば直腸癌、大腸癌、家族性大腸ポリポーシス癌および遺伝性非ポリポーシス、結腸直腸癌、食道癌、唇癌、喉頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、悪性腺腫、延髄甲状腺癌、乳頭の甲状腺癌、腎臓癌、腎臓実質性癌、卵巣癌、頸部癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛膜癌、肺臓癌、前立腺癌、睾丸癌、乳房癌、泌尿器癌、悪性黒色腫、脳腫瘍、例えばグリア芽腫、星細胞腫、髄膜腫、髄芽腫および末梢神経外胚葉性腫瘍、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T細胞白血病リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、肝細胞癌、胆嚢癌、気管支喘息癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多発性骨髓腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜悪性黒色腫、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫および形質細胞腫が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

20

30

40

【0047】

即ち、別の実施態様に従って、本発明は、本発明の化合物または組成物をそれが必要な患者に提供することにより自己免疫疾患を治療する方法を提供する。かかる自己免疫疾患の例示には、膠原病、例えばリウマチ関節炎、全身性エリテマトーデスが挙げられる。シャープ症候群、CREST症候群(石灰沈着症、レイノー症候群、食道運動障害、毛細血管拡張症)、皮膚筋炎、血管炎(ウェグナー肉芽腫症; Morbus Wegener's)およびシューグレン症候群、腎臓疾患、例えばグッドパスチャー症候群、急速に進行する糸球体腎炎および膜軟骨増殖性糸球体腎炎II型、内分泌疾患、例えばI型糖尿病、自己免疫性多腺性内分泌疾患I型(APECED)、自己免疫性副甲状腺症、悪性貧血、生殖腺不全、特発性副腎機能低下、甲状腺亢進、橋本病および原発性粘液水腫、皮膚疾患、例えば尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、妊娠ヘルペス、表皮水疱症および多形性紅斑メジヤー、肝臓疾患、例えば原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性胆管炎、自己免疫性1型肝炎、自己免疫性2型肝炎、原発性硬化性胆管炎、神経性疾患、例えば多発性硬化症、重症筋無力症、ランバート・イートン筋無力症候群、後天性神経性筋強直症、ギラン・バレー症候群(フィッシャー症候群)、スティッフパーソン症候群、小脳変性、運動失調症、オブソクロヌス、感覺神経障害およびアカラシア、血液疾患、例えば自己免疫性の溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病(Morbus Werlhof)、自己免疫反応関連感染症、例えばAIDS、マラリアおよびシャーガス疾患が挙げられる。

【0048】

1以上の別の医薬的薬剤または治療方法、例えば、抗ウイルス剤、化学治療剤または他の抗癌剤、免疫増強剤、免疫抑制剤、放射線、抗腫瘍および抗ウイルスワクチン、サイトカイン治療薬(例えば、IL2およびGM-CSF)および/またはチロシンキナーゼ阻害剤は、所望により、IDO-関連疾患、障害または症状の治療のために、本発明の化合物と組み合わせて使用され得る。薬剤は、単一の投薬形態にて本願化合物と組み合わせるか、または該薬剤を、同時、または逐次的に、別個の投与剤形として投与され得る。

【0049】

適切な化学療法剤または他の抗癌剤には、例えばアルキル化剤(例えば、窒素マスター

50

ド、エチレニミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソウレアおよびトリアゼンが挙げられるが、これに限定しない)、例えば、ウラシルマスター、クロルメチル、シクロホスファミド(CYTOXAN(登録商標))、イホスファミド、メルファラン、クロランプシル、ピポブロマン、トリエチレン-メラミン、トリエチレンチオホスホロアミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジンおよびテモゾロマイドが挙げられるが、これに限定しない

【0050】

悪性黒色腫の処置において、本発明の化合物と組み合わせて使用するための適切な薬剤には、ダカルバジン(DTIC)、所望により、他の化学療法剤、例えばカルムスチン(BCNU)およびシスプラチニン；DTIC、BCNU、シスプラチニンおよびタモキシフェンからなる"Dartmouth regimen"；シスプラチニン、ビンプラスチンおよびDTIC、テモゾロマイドまたはYEROY(登録商標)との組み合わせが挙げられる。本発明の化合物は、悪性黒色腫の処置において、免疫治療剤、例えばサイトカイン類、例えば、インターフェロン、インターロイキン2および腫瘍壊死因子(TNF)と組み合わせてもよい。

10

【0051】

本発明の化合物は、悪性黒色腫の治療においてワクチン治療と組み合わせて使用されてもよい。抗悪性黒色腫ワクチンは、幾つかの点で、ウイルス類、例えば、ポリオ、ミズルズ(measles)およびマンプス類(mumps)を原因とする疾患を予防するために使用され得る抗ウイルスワクチンと類似している。脆弱な悪性黒色腫細胞または悪性黒色腫細胞(いわゆる抗原)を、投与して、身体の免疫系を刺激して、悪性黒色腫細胞を破壊することもできる。

20

【0052】

腕や脚に限られる悪性黒色腫は、体温上昇患肢灌流技術を用いる1以上の本発明の化合物を含む薬剤の組み合わせを用いて治療されてもよい。この治療プロトコールは、関連がある四肢を身体の残りの部分と一時的に分けて、高用量の化学療法剤を四肢動脈血流中へ注射により提供して、内部臓器に深刻な副作用をもたらし得るような投薬量に暴露することなく高い投薬量が腫瘍領域に提供される。通常、この液体は102°～104°Fに温められる。メルファランは、この化学療法において最も頻繁に使用される薬剤である。これは、腫瘍壊死因子(TNF)と呼ばれる別の薬剤としても示され得る。

30

【0053】

適切な化学療法または他の抗癌剤は、例えば、代謝拮抗剤(例えば、葉酸アンタゴニスト、ピリミジンアナログ、プリンアナログおよびアデノシンデアミナーゼ阻害剤など)、例えば、メトトレキセート、5-フルオロウラシル、フロキシウリジン、シタラビン、6-メルカブトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチンおよびゲムシタビンが挙げられるが、これらに限定しない。

【0054】

適切な化学療法または他の抗癌剤には、例えば、ある天然の生成物およびその誘導体(例えば、ビンカアルカロイド、抗腫瘍剤、抗生物質、酵素、リンホカインおよびエピポドフィロトキシン)、例えば、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ara-C、パクリタキセル(タキソール)、ミトラマイシン、デオキシコ-ホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、インターフェロン(特にIFN-a)、エトポシドおよびテニポシドが更に挙げられる。

40

【0055】

他の細胞毒性剤には、ナベルビン、CPT-11、アナストロゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサファイン(reloxafine)およびドロロキサファイン(droloxafine)が挙げられる。

【0056】

適切な細胞毒性剤は、例えば、エピドフィロ(epidophylllo)毒素；抗悪性腫瘍酵素；トポイソメラーゼ阻害剤；プロカルバジン；ミトキサントロン；白金配位錯体、例えば、シ

50

スプラチニンおよびカルボプラチニン；生体応答調節物質；成長阻害剤；抗ホルモン治療薬；ロイコボリン；テガフル；および造血成長因子である。

【0057】

他の抗癌剤には、抗体治療剤（例えば、トラスツズマブ(HERCEPTIN（登録商標）)）、共刺激分子（例えば、CTLA-4、4-1BBおよびPD-1）に対する抗体、またはサイトカイン類(IL-10またはTGF- β ）に対する抗体が挙げられる。

【0058】

他の抗癌剤もまた、免疫細胞移動、例えば、ケモカイン受容体（CCR2およびCCR4）に対するアンタゴニスト類を阻止するものが含まれる。

【0059】

他の抗癌剤は、免疫系を増強するもの（例えば、アジュバントまたは養子T細胞移入）が挙げられる。

10

【0060】

抗癌ワクチンには、樹状細胞、合成ペプチド、DNAワクチンおよび組換えウイルスが挙げられる。

【0061】

本発明の医薬組成物は、所望により、少なくとも1つのシグナル伝達阻害剤(STI)を包含してもよい。「シグナル伝達阻害剤」とは、癌細胞の正常機能におけるシグナル伝達経路にて1以上の必須工程を選択的に阻害し、それによりアポトーシスに至らしめる剤である。適切なSTI類には、次のものが挙げられるが、これに限定するものではない：(i) bcr/abl キナーゼ阻害剤、例えばSTI 571(GLEEVEC（登録商標）)；(ii) 上皮細胞成長因子(EGF)受容体阻害剤、例えば、キナーゼ阻害剤(IRESSA（登録商標）、SSI-774)および抗体(ImcIone : C225 [Goldstein et al., Clin. Cancer Res., 1 : 1311-1318(1995)]およびAbgenix : ABX-EGF)；(iii) her-2/neu 受容体阻害剤、例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(FTI)、例えば、L-744,832(Kohl et al., Nat. Med., 1(8) : 792-797(1995))；(iv) Akt ファミリーキナーゼまたはAkt経路の阻害剤、例えば、ラバマイシン(例えば、Sekulic et al., Cancer Res., 60 : 3504-3513(2000)を参照されたい)；(v) 細胞周期キナーゼ阻害剤、例えばフラボピリドールおよびUCN-01(例えば、Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3 : 47-56(2003)を参照されたい)；および(vi) フォスファチジルイノシトールキナーゼ阻害剤、例えばLY294002(例えば、Vlahos et al., J. Biol. Chem., 269 : 5241-5248(1994)を参照されたい)。別法として、少なくとも1つのSTIおよび少なくとも1つのIDO阻害剤は、別々の医薬組成物中に存在してよい。本発明の特定の実施態様において、少なくとも1つのIDO阻害剤および少なくとも1つのSTIは、患者へ同時または逐次投与され得る。言い換えると、少なくとも1つのIDO阻害剤が、最初に投与されるか、少なくとも1つのSTIが最初に投与されるか、または少なくとも1つのIDO阻害剤および少なくとも1つのSTIが同時に投与されるかである。さらに、1以上のIDO阻害剤および/またはSTIが使用される場合、この化合物はいずれの順序にて投与されてもよい。

20

【0062】

本発明は、患者における慢性のウイルス感染の治療のために、医薬的に許容され得る担体中に、少なくとも1つのIDO阻害剤、所望により少なくとも1つの化学療法剤、所望により少なくとも1つの抗ウイルス剤を含む医薬組成物を更に提供する。医薬組成物は、本発明の少なくとも1つのIDO阻害剤と、さらに少なくとも1つの確立された(既知の)IDO阻害剤を含む。特定の実施態様において、医薬組成物の少なくとも1つのIDO阻害剤は、式(I)および(II)の化合物からなる群から選択される。

30

【0063】

また、有効量の上記医薬組成物を投与することにより患者における慢性ウイルス感染の治療方法が提供される。

40

【0064】

本発明の特定の実施態様において、少なくとも1つのIDO阻害剤および少なくとも1つの化学療法剤は、患者に同時または逐次的に投与される。言い換えれば、少なくとも1つ

50

のIDO阻害剤が最初に投与されるか、少なくとも1つの化学療法剤が最初に投与されるか、または少なくとも1つのIDO阻害剤と少なくとも1つのSTIが同時に投与される。加えて、1以上のIDO阻害剤および/または化学療法剤が使用される場合、化合物は、いずれの順序でも投与される。同様に、任意の抗ウイルス剤またはSTIは、IDO阻害剤の投与に比較して、いずれの時点でも投与され得る。

【0065】

本発明のコンビナトリアル治療を用いて治療され得る慢性ウイルス感染は、肝炎C型ウイルス(HCV)、ヒトパピローマウイルス(HPV)、サイトメガロウイルス(CMV)、ヘルペス単純ウイルス(HSV)、エプスタイン・バーウイルス(EBV)、水痘・帯状疱疹ウイルス、コクサッキーウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)を原因とする疾患であるが、これに限定するものではない。注目すべきは、寄生感染(例えば、マラリア)が上記方法にて治療され得ることである。寄生虫性の症状を治療することが知られる化合物を、適宜、抗ウイルス剤に代えて加えてよい。

10

【0066】

また別の実施態様において、本発明の少なくとも1つのIDO阻害剤を含む医薬組成物は、動脈再狭窄(例えば、バルーン内視鏡検査後またはステント静置)を防止するために、患者に投与されてもよい。特定の実施態様において、医薬組成物は、更に少なくとも1つのタキサン(例えば、パクリタキセル(タキソール)を更に含んでもよい; 例えば、Scheller et al., Circulation, 110: 810-814(2004)を参照されたい)。

20

【0067】

本発明の化合物と組み合わせて使用するために考え得る適切な抗ウイルス剤は、ヌクレオシドおよびヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(NRTI)、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤および他の抗ウイルス剤を含み得る。

【0068】

適切なNRTIの例示は、ジドブシン(AZT)；ジダノシン(ddI)；ザルシタビン(ddC)；スタブジン(d4T)；ラミブジン(3TC)；アバカビル(1592U89)；アデフォビル・ジピボキシリル [bis(POM)-PMEA]；ロブカビル(BMS-180194)；BCH-10652；エムトリシタビン[(-)-FTC]；-L-FD4(-L-D4Cとも呼ばれ、-L-2',3'-ジクレオキシ-5-フルオロ-シチデンの名称である)；DAPD,((-)-D-2,6-ジアミノ-プリンジオキソラン)；およびロデノシン(FddA)。代表的な適切なNNRTIには、ネビラピン(BI-RG-587)；デラビラジン(BHAP、U-90152)；エファビレンツ(DMP-266)；PNU-142721；AG-1549；MKC-442(1-(エトキシ-メチル)-5-(1-メチルエチル)-6-(フェニルメチル)-(2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン)；および(+)カラノリドA(NSC-675451)およびBが挙げられる。代表的な適切なプロテアーゼ阻害剤は、サキナビル(Ro 31-8959)；リトナビル(ABT-538)；インジナビル(MK-639)；ナルフェナビル(AG-1343)；アンプレナビル(141W94)；ラシナビル(lasinavir)(BMS-234475)；DMP-450；BMS-2322623；ABT-378；およびAG-1549が挙げられる。他の抗ウイルス剤には、ヒドロキシウレア、リバビリン、IL-2、IL-12、ペントフシドおよびイッサムプロジェクト(Yissum Project)番号11607が挙げられる。

30

【0069】

本発明は、例えば、IDO-関連疾患または障害、肥満症、糖尿病および本明細書に言及された他の疾患の処置または予防において有用な医薬キットを包含し、これには治療上有効量の本発明の化合物を含む医薬組成物を入れた1以上の容器が含まれる。そのようなキットは、必要であれば、1以上の様々な従来の医薬キット成分、例えば、1以上の医薬上許容し有る担体を入れた容器、追加の容器をさらに含むことができることは、当業者には容易に理解されよう。投与されるべき成分量、投与のためのガイドラインおよび/または成分を混合するためのガイドラインを示すインサートまたはラベルのような指示書も、そのキットに含まれてもよい。

40

【0070】

組み合わせ治療は、逐次的方法でこれらの治療薬の投与を含むことが意図される、即ち各治療薬は種々の異なる時点での投与され、ならびにこれらの治療薬または少なくとも2つ

50

の治療薬が、実質的に同時的手法で投与される。実質的な同時投与とは、例えば、各治療薬の固定比にて单一投与剤形、または治療薬各々についての複数の单一投与剤形で患者に投与することにより達成され得る。各治療薬の連続的または実質的な同時投与とは、例えば、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路および粘膜の膜組織を介する直接吸収などの任意の適切な経路により実施され得るが、これらに限定されるものではない。治療薬は、同一経路または異なる経路により投与され得る。例えば、選択された組み合わせにおける第1治療薬は静脈内注射により投与され得るが、この組み合わせの内の別の治療薬は経口投与されてもよい。別法として、例えば、全ての治療薬が経口投与されても、または全ての治療薬が静脈注射により投与されてもよい。組み合わせ治療には、他の生物学的活性成分および非薬物療法(例えば、手術または放射線治療)を更に組み合わせて、上記した治療薬の投与を行なうこともできる。この組み合わせ治療が更に非薬剤処置を含む場合、治療薬および非薬剤治療の組み合わせに関する共同作用から生じる有用な効果が達成される限り、非薬剤処置はいずれの適切な時点でも行なうことができる。例えば、好適な症例では、この有用な効果は、非薬物処置が、治療薬の投与から一時的に、おそらく数日または数週間、休止される場合であっても達成される。

10

【0071】

医薬組成物および投薬

本発明は、治療上有効量の1以上の式Iの化合物を含み、1以上の医薬上許容し有る担体(添加物)および/または希釈剤と共に、所望により上記した1以上の別の治療薬と共に製剤される医薬的に許容され得る組成物を提供する。

20

【0072】

本発明の化合物は、本明細書中に記載されるあらゆる用途のために、いずれかの適切な手段により、例えば、経口により、例えば、錠剤、カプセル剤(それらの各々には、徐放性または持続放出製剤が含まれる)、丸薬、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液(ナノ懸濁剤、ミクロ懸濁剤、噴霧乾燥分散剤)、シロップおよび乳剤など；舌下により；口腔内により；非経口により[例えば、皮下、静脈内、筋肉内もしくは胸骨内注射、または点滴技術(例えば、注射可能な滅菌された水性または非水性溶液または懸濁液)]；鼻腔内により、例えば、吸入スプレーにより鼻粘膜に；局所的に、例えば、クリーム剤または軟膏により；または直腸的に(例えば、坐剤の剤形で)、投与されてもよい。それらは単独で投与することができるが、一般的には投与経路および標準的な製薬基準に基づいて選択される医薬用担体と共に投与されるであろう。

30

【0073】

フレーズ「医薬的に許容され得る」とは、化合物、材料、組成物、および/または投与剤形が、通常の医学的判断の範囲内において、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するために、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応または別の問題もしくは合併症を引き起こすことなく、妥当な利益/リスク比に見合って適切であることを意味する。

【0074】

本明細書において使用されるフレーズ「医薬的に許容され得る担体」とは、医薬的に許容され得る物質、組成物またはビヒクル、例えば、液体または固形增量剤、希釈剤、賦形剤、助剤(例えば、滑沢剤、タルクマグネシウム、カルシウムまたはステアリン酸亜鉛またはステアリン酸)、または目的の化合物を、1つの臓器または身体の一部分から、別の臓器または身体の別の部分へと運搬または送達することに関与する溶媒カプセル化材を意味する。各担体は、製剤中の他の成分と相溶し得るという意味において、かつ患者にとって有害でないという意味において「許容され得る」ものである。

40

【0075】

用語「医薬組成物」は、本発明の化合物を、少なくとも1つの更なる医薬的に許容され得る担体と組み合わせて含む組成物を意味する。「医薬的に許容され得る担体」は、動物、特に哺乳類に生物学的に活性な薬剤を送達する分野で一般的に受け入れられている媒体、例えば、即ち、アジュバント、賦形剤またはビヒクル(希釈剤、保存剤、增量剤、流動調節剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、香料、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、

50

滑沢剤および調剤補助剤(dispensing agent)など)であり、投与方法および投与剤形の性質に依存する。

【0076】

医薬的に許容され得る担体は、当業者に周知の数多くの要因に従って製剤化される。これらは、例えば、限定されないが、製剤化される活性薬剤の種類および性質；薬剤を含む組成物が投与される対象；意図される組成物の投与経路；および目的とする治療適応症である。医薬的に許容され得る担体は、水性および非水性の液体媒体、ならびに様々な固形および半固形の投与剤形を含む。かかる担体は、活性薬剤に加えて数多くの異なる成分および添加物を含むことが可能であり、かかる別の成分は様々な理由、例えば、活性薬剤の安定化、結合剤などの当業者に周知の理由により製剤に含まれる。適切な医薬的に許容され得る担体、およびそれらの選択に関わる要因に関する記述は、多くの容易に入手可能な情報源、例えば、Allen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy(2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press(2012)などに見られる。

【0077】

本発明の化合物の投与レジメンは、当然のことながら、既知の要因、例えば、特定の薬剤の薬物動態学的性質およびその投与方法および投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、医学的状態、および体重；症状の性質および度合い；併用する治療の種類；治療頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能ならびに目的とする効果に依存して異なる。

【0078】

一般的なガイダンスとして、各活性成分の1日当たりの投与量は、望ましい効果を得るために用いる場合、約0.001から約5000mg/日、好ましくは約0.01から約1000mg/日、もっとも好ましくは約0.1から約250mg/日の範囲である。静脈内投与で最も好ましい投与量は、持続点滴において約0.01から約10mg/kg/分の範囲である。本発明の化合物は、1日単回投与でもよく、1日あたりの総用量を1日に2、3、または4回に分割した投与量にて投与されてもよい。

【0079】

化合物は、典型的には、意図される投与形態、例えば、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、およびシロップなどの投与形態に応じて、一般的な製薬基準に沿って適切に選択される医薬的希釈剤、賦形剤または担体(本明細書中では集合的に医薬的担体と呼ぶ)との混合物において投与される。

【0080】

投与に適した投与剤形(医薬組成物)は、投与単位当たり約1ミリグラム～約2000ミリグラムの活性成分を含む。これらの医薬組成物において、活性成分は通常、該組成物の総重量の約0.1～95重量%の量にて存在する。

【0081】

経口投与のための典型的なカプセルは、少なくとも1つの本発明の化合物(250mg)、乳糖(75mg)、およびステアリン酸マグネシウム(15mg)を含む。該混合物を、60メッシュの篩に通して、No.1ゼラチンカプセルに詰める。

【0082】

典型的な注射用製剤は、少なくとも1つの本発明の化合物(250mg)を無菌的にバイアルに入れ、無菌的に凍結乾燥して密閉することにより製造される。使用する際には、バイアルの内容物を、2mLの生理食塩水と混合し、注射可能な製剤を調製する。

【0083】

本発明は、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を、活性成分として、単独で、または医薬的担体と組み合わせて含む医薬組成物をその範囲に包含する。適宜、本発明の化合物は、単独で用いることができ、あるいは他の本発明の化合物または1つまたはそれ以上の別の治療薬(複数可)、例えば抗糖尿病薬もしくは別の薬理学的活性物質と組み合わせて用いることができる。

【0084】

10

20

30

40

50

選択される投与経路に拘わらず、適切な水和形態中で使用され得る本発明の化合物および/または本発明の医薬組成物は、当業者には既知の従来方法により医薬的に許容され得る投薬形態にて製剤される。

【0085】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投薬レベルは、患者に対して毒性ではなく、特定の患者、組成物および投与様式にとっての目的とする治療応答を達成するために有効な活性成分の量を得ることができるように変更されてもよい。

【0086】

選択された投薬レベルは、本発明の特定の化合物あるいはそのエステル、塩またはアミドの活性、用いられる特定化合物の投与経路、投与時間、排泄または代謝経路、吸収の速度および程度、治療耐性、用いられる特定化合物と組み合わせて使用される他の薬剤、化合物および/または材料、年齢、性別、体重、症状、健康状態および治療される患者の既往歴および医学分野では既知の因子を含めた様々なファクターに依存する。

10

【0087】

当分野における通常技術常識を有する医師または獣医は、必要な有効量の医薬組成物を容易に決定でき、かつ処方することができる。例えば、医師または獣医は、目的の治療効果を達成し、かつ目的の効果が達成されるまで徐々に投薬量を増大させるために、医薬組成物中で用いる本発明の化合物の投薬量を、必要量よりも低いレベルにて開始することができる。

【0088】

20

一般的に、本発明の化合物の適切な一日用量は、化合物の量が治療効果をもたらす最低投薬効果である。そのような有効量は、一般的に、上記したファクターに依存している。一般的に、患者への本発明の化合物の経口、静脈内、脳室内および皮下投薬は、約0.01～約50 mg/kg体重/日である。

【0089】

必要であれば、活性な化合物の有効な一日用量を、1日を通して、適切な間隔で、適宜、単一投薬形態にて、2、3、4、5、6またはそれ以上に分割した用量で別々に投与してもよい。発明の特定の態様において、投薬は、1回投与/日である。

【0090】

本発明の化合物にとって、単独で投与されることが可能であれば、医薬的製剤(組成物)として化合物を投与することが好ましい。

30

【0091】

(定義)

本明細書において、別段の記載が無ければ、単数で示したものにはその複数を包含し得る。例えば、「a」および「an」は、1または1以上いづれかを指し得る。

【0092】

別段の記載が無ければ、不飽和の価数を有する任意のヘテロ原子は、価数を充たすのに十分な水素原子を有することが考えられる。

【0093】

本明細書および添付の請求項を通して、所定の化学式または化合物名には、全ての立体異性体ならびに光学異性体およびそのラセミ混合物(かかる異性体が存在する場合)を包含する。別段の記載がなければ、全てのキラル(エナンチオマーおよびジアステレオマー)ならびにラセミ体が、本発明の範囲に包含される。C=C二重結合、C=N二重結合、環系などの多くの幾何異性体もまた本発明の化合物に存在し得、かかる全ての安定な異性体が本発明に包含される。本発明の化合物のシス-およびトランス- (またはE-およびZ-)異性体も記載され、異性体の混合物または分割された異性体形態として単離され得る。本発明の化合物は、光学活性な形態またはラセミ体の形態で単離され得る。光学活性な形態は、ラセミ形態の分割または光学活性な出発物質からの合成により製造され得る。本発明の化合物の製造に用いられる全てのプロセスおよびそこで製造される全ての中間体は本発明の一部と見做される。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が製造される場合、それら

40

50

は一般的な方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶化で分離することができる。プロセスの条件に依存して、本発明の最終生成物は遊離(中性)または塩の形態で得られる。これらの最終生成物の遊離および塩の形態の両方が、本発明の範囲に包含される。望ましい場合、化合物のある形態が別の形態に変換されてもよい。遊離塩基または酸は、塩に変換されてもよく；塩は、遊離化合物または別の塩に変換されてもよく；本発明の化合物の異性体の混合物が、個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物の遊離の形態およびその塩は、水素原子が該分子の別の部位に転位し、次いで該分子の該原子間の化学結合が再編成されるような複数の互変異性体の形態で存在してもよい。全ての互変異性体は、それらが存在する限り、本発明に包含されることはある。

【0094】

10

置換基が「所望により置換されていてもよい」として示される場合、別途規定されなければ、その置換基は、例えば、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、アルカノイル、アリールオキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ニ置換アミン(ここで、2つのアミノ置換基は、アルキル、アリールまたはアリールアルキルから選択される)；アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラアルカノイルアミノ、置換アルカノイルアミノ、置換アリールアミノ、置換アラルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールアルキルチオノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、スルホンアミド、例えば-SO₂NH₂、置換スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル、例えば-CONH₂、置換カルバミル、例えば-CONHアルキル、-CONHアリール、-CONHアリールアルキルまたはアルキル、アリールまたはアリールアルキルから選択される窒素上の2つの置換基がある場合；アルコキシカルボニル、アリール、置換されたアリール、グアニジノ、ヘテロシクリル、例えば、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニルおよび置換ヘテロシクリルなどの置換基から選択される。

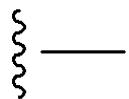
20

【0095】

明確性を目的として、また当分野における標準的な変換に従って、この記号

【化17】

30



は、式および表において、その部分または置換基と、構造のコア/核との結合点である結合を示すように使用される。

【0096】

更に、明確性を目的として、置換基が、2文字または記号の間に存在しないダッシュ(-)を有する場合；これは、置換基の結合点を示すために使用される。例えば、-CONH₂は、炭素原子を介して結合される。

【0097】

40

さらに、明確性を目的として、実線の端部に置換基が存在する場合、これは、その結合と連結したメチル(CH₃)基が存在することを示す。

【0098】

本明細書において使用されるとおり、用語「アルキル」または「アルキレン」は、特定数の炭素原子を有する分鎖および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基の双方を包含する意図される。例えば、「C₁-C₆アルキル」とは、1~6個の炭素原子を有するアルキルをいう。アルキル基の例示には、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、およびペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)が挙げられるが、これらに限定するものではない。

50

【0099】

用語「アルケニル」は、1以上の二重結合および通常2~20個の炭素原子の長さを有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を示す。例えば、「C₂-C₈アルケニル」は、2~8個の炭素原子を有する。アルケニル基は、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、ヘプテニル、オクテニルなどを包含するが、これに限定するものではない。

【0100】

用語「アルキニル」は、1以上の三重結合および通常2~20個の炭素原子の長さを含有する直鎖および分鎖の炭化水素基を示す。例えば、「C₂-C₈アルキニル」は、2~8個の炭素原子を示す。代表的なアルキニル基は、例えば、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、ヘプチニル、オクチニルなどを包含するがこれに限定するものではない。 10

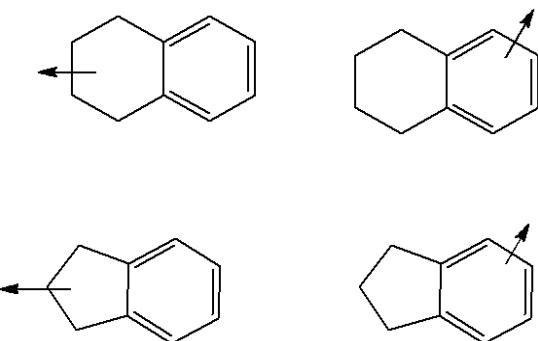
【0101】

用語「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、-O-アルキル基を示す。「C₁-₆アルコキシ」(またはアルキルオキシ)は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆アルコキシ基を包含する。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ(例えば、n-プロポキシおよびイソプロポキシ)およびt-ブトキシが挙げられるが、これに限定するものではない。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」とは、硫黄架橋を介して結合した規定数の炭素原子を有する上記に規定したようなアルキル基を意味し、例えばメチル-S-およびエチル-S-である。 20

【0102】

用語「アリール」または、例えば「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリールオキシアルキル」などのより大きな部分の一部として、総数5~15員環を有する単環式、二環式および三環式環系をいい、ここで環系内の少なくとも1つの環は芳香族であり、各環系内の環は、3~7つの環員を含む。本発明の特定の実施態様において、「アリール」は、芳香環系をいい、これにはフェニル、ビフェニル、インダニル、1-ナフチル、2-ナフチルおよびテトラヒドロナフチルが挙げられるが、これに限定するものではない。用語「アラルキル」または「アリールアルキル」は、アリール環に結合したアルキル残部をいう。非限定的な例は、ベンジル、フェネチルなどである。この融合アリールは、シクロアルキル環または芳香環上で適切な位置で別の基に結合される。例えば： 30

【化18】



である。 40

【0103】

環系から延びる矢印の線は、この結合が任意の適切な環原子と結合され得ることを示す。

【0104】

用語「シクロアルキル」は、環化したアルキル基をいう。C₃-₆シクロアルキルは、C₃、C₄、C₅およびC₆シクロアルキル基を包含することが意図される。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリルおよびノルボルニルが挙げられるが、これに限定するものではない。分枝鎖シクロアルキル基、例えば、1-メチルシクロプロピルおよび2-メチルシクロプロピルは、「シクロアルキル」の定義に含まれる。用語「シクロアルケニル」とは、環化したアルケニル基をいう。C₄-₆シクロアルケ 50

ニルは、C₄、C₅およびC₆シクロアルケニル基を包含することが意図される。シクロアルケニル基の例は、シクロブテニル、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが挙げられるが、これに限定するものではない。

【0105】

用語「シクロアルキルアルキル」は、化合物のカルバゾールコアと連結されるアルキル基に結合したシクロアルキルまたは置換シクロアルキルをいう。

【0106】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを包含する。「ハロアルキル」は、1またはそれ以上のハロゲンで置換された、所定の数の炭素原子を有する分枝および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むと意図される。ハロアルキルの例は、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペントフルオロエチル、ペントクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルである。ハロアルキルの例には「フルオロアルキル」も包含され、即ち1またはそれ以上のフッ素原子で置換された、所定の数の炭素原子を有する分枝および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むと意図される。

10

【0107】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素による架橋を介して結合した、所定の数の炭素原子を有する上と同義のハロアルキル基を意味する。例えば、「C₁-C₆ハロアルコキシ」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆ハロアルコキシ基を含むと意図される。ハロアルコキシの例は、限定されないが、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、およびペントフルオロエトキシである。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄による架橋を介して結合した、指定された数の炭素原子を有する上と同義のハロアルキル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル-S-、およびペントフルオロエチル-S-である。

20

【0108】

本明細書中で用いられる用語「ベンジル」とは、メチル基上の水素原子の1つが、フェニル基で置換されたものをいう。

【0109】

本明細書中で用いられるように、用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式基」は、飽和、一部不飽和、または完全な不飽和であり、炭素原子、ならびにN、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子を含む安定な3、4、5、6、もしくは7員の单環式、または7、8、9、10、11、12、13もしくは14員の二環式ヘテロ環式環を意味し；上と同義のヘテロ環式環がベンゼン環に縮合したいたずれの多環式基も包含する。窒素および硫黄ヘテロ原子は適宜酸化されていてもよい(即ち、N⁰およびS(0)_p、ここでpは0、1または2である)。窒素原子は置換されていても非置換でもよい(即ち、NまたはNR、ここでRはHまたは、指定される場合、他の置換基である)。ヘテロ環式環は安定な構造が得られるなら、いたずれのヘテロ原子もしくは炭素原子でそのペンドント基と結合していてもよい。本明細書に記載されるヘテロ環式環は、結果として得られる化合物が安定であるならば、炭素原子または窒素原子上で置換されていてもよい。ヘテロ環中の窒素は適宜四級化されていてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接していないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超えないことが好ましい。用語「ヘテロ環」が用いられる場合、それは「ヘテロアリール」を含むと意図される。

30

【0110】

ヘテロ環の例示には、アクリジニル、アゼチジニル、アゾチニル(azocinyl)、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキザリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒド

40

50

ロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニルピリミジニル、オキソインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナンスロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリトイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアンスレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリルおよびキサンテニルが挙げられるが、これらに限定するものではない。例えば、上記ヘテロ環などを含有する縮合環およびスピロ化合物もまた含まれる。

【0111】

本明細書中で用いられるように、用語「二環式ヘテロ環」または「二環ヘテロ環式基」は、2つの縮合環を含有し、かつ炭素原子ならびにN、OおよびSからなる群から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を含有する安定な9または10員ヘテロ環式環系を意味すると意図される。2つの縮合環のうち、1つの環は、5員ヘテロアリール環、6員ヘテロアリール環またはベンゾ環を含む5または6員の単環式芳香族環であり、各々第2の環と縮合される。該第2の環は、飽和、部分不飽和または不飽和であり、かつ5員ヘテロ環、6員ヘテロ環または炭素環(但し、第2の環が炭素環である場合、第1の環はベンゾではない)を含む5または6員単環式環である。

【0112】

二環ヘテロ環式基は、安定な構造をもたらすいずれのヘテロ原子または炭素原子でもそのペンドント基に結合され得る。得られる化合物が安定であるならば、本明細書に記載の二環ヘテロ環式基は、炭素または窒素原子で置換されてもよい。ヘテロ環内のSおよびO原子の総数が1を超える場合に、その時にこれらのヘテロ原子が互いに隣接しないことが好みしい。ヘテロ環内のSおよびO原子の総数が1を超えないことが好みしい。

【0113】

二環ヘテロ環式基の例示には、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノキサリニルおよび1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリニルが挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0114】

本明細書中で用いられるように、用語「芳香族ヘテロ環式基」または「ヘテロアリール」は、硫黄、酸素または窒素といった少なくとも1つのヘテロ原子の環員を含む安定な単環式および二環式芳香族炭化水素を意味すると意図される。ヘテロアリール基は、例えば、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル

、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ブリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキソラニル、およびベンゾジオキサンである。ヘテロアリール基は置換または非置換である。窒素原子は置換されていても非置換でもよい(即ち、NまたはNR、ここで、RはHであるか、または定義される場合、別の置換基である)。窒素および硫黄ヘテロ原子は、適宜酸化されていてもよい(即ち、N⁰およびS(0)_p、ここでpは0、1または2である)。

【0115】

10

有橋環は、ヘテロ環の定義にも含まれる。1以上の、好ましくは1~3個の原子(即ち、C、O、N、またはS)が2つの隣接していない炭素または窒素原子に結合する場合に、有橋環が生じる。有橋環の例示には、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2つの窒素原子および炭素-窒素基が挙げられるが、これらに限定するものではない。架橋により、常に单環式環が三環式環に変わることに注目されたい。環が架橋される場合には、該環のために置換基は、該架橋上に存在し得る。

【0116】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、化合物のカルバゾールコアに連結されたアルキル基に連結されたヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルをいう。

【0117】

20

用語「対イオン」は、塩素イオン、臭素イオン、水酸化物イオン、酢酸イオン、硫酸イオンなどの負に荷電した種類、またはナトリウム(Na⁺)、カリウム(K⁺)、アンモニウム(R_nNH_m⁺、ここでn=0~4であり、m=0~4である)などの正に荷電した種類の意味に用いられる。

【0118】

用語「電子吸引性基」(EWG)は、基自体に電子密度を引っ張って、別の結合原子から離して結合を二極化させる置換基をいう。EWGの例は、CF₃、CF₂CF₃、CN、ハロゲン、ハロアルキル、NO₂、スルホン、スルホキシド、エステル、スルホンアミド、カルボキサミド、アルコキシ、アルコキシエーテル、アルケニル、アルキニル、OH、C(O)アルキル、CO₂H、フェニル、ヘテロアリール、-O-フェニルおよび-O-ヘテロアリールである。EWGの好ましい例は、CF₃、CF₂CF₃、CN、ハロゲン、SO₂(C_{1~4}アルキル)、CONH(C_{1~4}アルキル)、CON(C_{1~4}アルキル)₂およびヘテロアリールが挙げられるが、これに限定するものではない。より好ましくはEWGの例は、CF₃およびCNが挙げられるが、これに限定するものではない。

30

【0119】

本明細書中で用いられるように、該用語「アミン保護基」とは、エステル還元試薬、二置換ヒドラジン、R⁴-MおよびR⁷-M、求核試薬、ヒドラジン還元試薬、活性化剤、強塩基、障害アミン、塩基および環化剤に対して安定であるアミン基を保護するための、有機合成の技術分野で公知のいずれかの基である。これらの条件を充たすかかるアミン保護基は、Wuts, P.G.M. et al., and Greene, T.W. Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley(2007)およびThe Peptides : Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York(1981)に記述されており、この開示内容を参照により本明細書に組み込む。アミン保護基の例示には、次のものが挙げられるが、これらに限定するものではない：(1)アシル型、例えばホルミル、トリフルオロアセチル、フタリルおよびp-トルエンスルホニル；(2)芳香族カルバメート型、例えばベンジルオキシカルボニル(Cbz)、置換ベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニル)-1-メチルエトキシカルボニル、および9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)；(3)脂肪族カルバメート型、例えばtert-ブチルオキシカルボニル(Boc)、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニルおよびアリルオキシカルボニル；(4)環状アルキルカルバメート型、例えばシクロペンチルオキシカルボニルおよびアダマンチルオキシカルボニル；(5)アルキル

40

50

型、例えばトリフェニルメチルおよびベンジル；(6)トリアルキルシラン、例えばトリメチルシラン；(7)チオール含有型、例えばフェニルチオカルボニルおよびジチアスクシノイル；ならびに(8)アルキル型、例えばトリフェニルメチル、メチルおよびベンジル；ならびに、置換されたアルキル型、例えば2,2,2-トリクロロエチル、2-フェニルエチルおよびt-ブチル；ならびに、トリアルキルシラン型、例えばトリメチルシラン。

【0120】

本明細書中で用いられるように、用語「置換された」は少なくとも1つの水素原子が水素ではない基で置き換えられていることを意味するが、但し、通常の原子価は維持され、置換により安定な化合物が得られるものとする。環の二重結合は、本明細書中で用いられるように、2つの隣接する環原子間で形成される二重結合である(例えば、C=C、C=N、またはN=N)。

10

【0121】

本発明の化合物に窒素原子が存在する場合(例えば、アミン類)、これらは酸化剤(例えば、mCPBAおよび/または過酸化水素)の処理によりN-オキシド類に変換されて、本発明の別の化合物を提供できる。このため、提示された窒素原子および請求の範囲に記載の窒素原子は、この提示された窒素原子およびそのN-オキシド(N=O)誘導体の両方を包含すると見做される。

【0122】

任意の変数が、化合物のいずれかの構成成分または式中に1回以上現れる場合、各々の出現時における規定は本明細書の別の箇所における各定義とは独立しているものとする。故に、例えば、ある基が、0~3個のRで置換される場合、該基は最大3個のR基で適宜置換されていてもよく、R基の各々はRの定義から独立して選択される。また、置換基および/または変数の組み合わせは、かかる組み合わせにより適切な化合物が得られる場合においてのみ許容される。

20

【0123】

置換基への結合が、環内の2個の原子を連結する結合を横切るように示される場合、そのような置換基はその環上のいずれの原子にも結合し得る。その置換基が、所与の式の化合物の残余部分に結合する際に介する原子を指定することなく置換基が記載される場合、そのような置換基は、該置換基におけるいずれの原子を介しても結合し得る。置換基および/または変数の組み合わせは、かかる組み合わせにより適切な化合物が得られる場合においてのみ許容される。

30

【0124】

成句「医薬的に許容され得る」とは、化合物、材料、組成物、および/または投与剤形が、通常の医学的判断の範囲内において、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するためには、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、および/または別の問題もしくは合併症を引き起こすことなく、妥当な利益/リスク比に見合って適切であることを意味する。

【0125】

本明細書中で用いられるように、「医薬的に許容され得る塩」とは、親化合物がその酸または塩基塩を調製することにより修飾された、開示された化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容され得る塩の例は、限定されないが、アミンなどの塩基性基の無機または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリ塩または有機塩である。医薬的に許容され得る塩とは、形成された親化合物の一般的な無毒な塩または四級アンモニウム塩(例えば、無毒な無機または有機酸から形成された塩)を含む。例えば、かかる一般的な無毒な塩は、無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、および硝酸など)から得られる塩；および有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸など)から得られる塩である。

40

【0126】

50

本発明の医薬的に許容され得る塩は、塩基性または酸性部位を有する親化合物から一般的な化学的方法により合成することができる。一般的に、かかる塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基の形態を化学量の適當な塩基または酸と水中または有機溶媒中、またはそれら2つの混合物中(通常、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルといった非水性溶媒が好ましい)で反応させることにより製造することができる。適切な塩のリストは、Remington : The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Allen, L. V. Jr., Ed. ; Pharmaceutical Press, London, UK(2012), に記載され、その開示内容を参照により本明細書に取り込む。

【0127】

さらに、式Iの化合物はプロドラッグの形態で存在してもよい。インビポで変換されて生理活性薬剤(即ち、式Iの化合物)を提供するいずれの薬剤もプロドラッグであり、本発明の範囲および精神に包含される。様々な形態のプロドラッグが周知である。例えば、かかるプロドラッグ誘導体については：

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier(1985), and Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112 : 309-396, Academic Press(1985) ;
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs" A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers(1991) ;
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8 : 1-38(1992) ;
- d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77 : 285(1988) ;
- e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32 : 692(1984) ; および
- f) Rautio, J(Editor). *Prodrugs and Targeted Delivery(Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol 47, Wiley-VCH(2011)。

【0128】

カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて式Iの化合物それ自体となることによりプロドラッグとしての機能を果たす生理的に加水分解可能なエステルを形成することができる。多くの場合、加水分解は主に消化酵素の影響下において起こるため、かかるプロドラッグは、経口投与されるのが好ましい。非経口投与は、該エステル自体が活性である場合、または加水分解が血中で起こる場合に用いられ得る。式Iの化合物の生理的に加水分解可能なエステルの例は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C₁₋₆アルカノイルオキシ-C₁₋₆アルキル(例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル)、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキル(例えば、メトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)-メチル)、ならびに、例えばペニシリンおよびセファロスポリンの分野で用いられる別の周知の生理的に加水分解可能なエステルである。かかるエステルは、当分野で周知の一般的技法により製造することができる。

【0129】

プロドラッグの製造は、当技術分野において周知であり、例えば、King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry : Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK(2nd Edition, reproduced, 2006) ; Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland(2003) ; Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Third Edition, Academic Press, San Diego, CA(2008)に記載される。

【0130】

本発明は、本発明の化合物に出現する原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体には、原子番号が同一であるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、限定されることなく、水素の同位体にはデュートリウムおよびトリチウムが含まれる。炭素の同位体としては¹³Cおよび¹⁴Cが挙げられる。同位体で標識された本発明の化合物は一般

10

20

30

40

50

に、当業者に公知の通常の技法によるか、または本明細書に記載されたものと類似した方法によって、他で用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体-標識試薬を用いて、製造することができる。

【0131】

用語「溶媒和物」は、本発明の化合物と1つまたはそれ以上の有機または無機溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合には、水素結合が含まれる。いくつかの例において、例えば、1つまたはそれ以上の溶媒分子が結晶固形物の結晶格子に取り込まれている場合、溶媒和物は分離可能となる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的な配列および/または無秩序な配列にて存在する。溶媒和物は、定比または不定比量の溶媒分子を含む。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の双方を包含する。溶媒和物の例は、限定されないが、水和物、エタノレート、メタノレートおよびイソプロパノレートである。溶媒和物の方法は、当技術分野で周知である。

10

【0132】

本明細書に使用したとおり、用語「患者」は、本発明の方法により治療される生物をいう。そのような生物、好ましくは哺乳類(例えば、マウス、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど)が挙げられ、最も好ましくはヒトが挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0133】

本明細書において使用されるように、用語「有効量」とは、例えば研究員または医療従事者により想定される薬剤または医薬製剤、即ち組織、器官、動物またはヒトの生物学的または医薬的応答を誘起する本発明の化合物の量を意味する。さらに、用語「治療上有効量」とは、そのような量が投与されなかつた対応する患者と比較した時に、疾患、障害、不全または副作用の処置、治癒、予防または緩和の改善あるいは疾患、障害の進行速度の低下がもたらされる任意の量である。有効量は、1回以上の投与または投薬で投与され得て、製剤または投与経路を限定することを意図するものではない。この用語は、正常な生理学機能を増強するのに効果的な量も、その範囲に含む。

20

【0134】

本明細書中で使用されるように、用語「治療する」とは、症状、疾患、障害などの改善あるいはその症状の緩和をもたらすあらゆる効果、例えば、減退、低下、調節、緩和または排除を含む。

30

【0135】

本明細書において使用されるように、用語「医薬組成物」は、不活性または活性な、インビオまたはエクスピオ診断または治療的用途にとって特に適切な組成物を製造する、活性剤と担体との合剤をいう。

【0136】

塩基の例は、アルカリ金属(例えば、ナトリウム)ヒドロキシド、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)、ヒドロキシド、アンモニアおよび NW_4^+ の化合物(式中、Wは C_{1-4} アルキルなどである)が挙げられるが、これに限定するものではない。

【0137】

治療的用途のためには、本発明の化合物の塩は、医薬的に許容され得るものとして考えられる。しかし、医薬的に許容され得ない酸および塩基の塩もまた、例えば、医薬的に許容され得る化合物の製造または精製の際に使用することも認められ得る。

40

【0138】

製造方法

本発明の化合物は、例えば、当業者には既知の化学変換を用いる以下のスキームに示した方法により製造される。溶媒、温度、圧力およびその他の反応条件は、当業者により容易に選択され得る。出発物質は、購入しても、または簡単に選択され得る。これらのスキームは、説明を目的としたもので、本明細書に開示した化合物を製造するために使用できる当分野の可能な技術を制限することを意味ものではない。様々な方法は、当業者には明らかである。さらに、合成における様々な工程は、目的の化合物を得るために、別の工程

50

または順序にて行ってもよい。また、これらのスキームにおける代表的なものは、同じ反応容器内の複数工程を集約すること、または精製または中間体の特徴付けを行なわずに複数の工程を実施することにより、それらを並行して行なうことを阻むものではない。さらに、以下の方法により製造される多くの化合物を、当業者にはよく知られている従来的化学を用いて更に改変できる。本明細書に引用される全ての文献は、その全てを本明細書に組み込まれる。

【0139】

本明細書に用いられるこのような多くの化学変換に関する文献は、Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, New York(2001)またはその他の標準的な有機合成の専門書に見出される。特定の変換は、反応性官能基を保護基によりマスクすることが必要とされるかもしれない。導入、除去するための条件およびこれらの基の反応条件に対する相対感受性を提供する適切な文献は、Greene, T.W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley-Interscience, New York(1999)である。

10

【0140】

本発明は、以下の実施例を参照して説明するものである。これらの実施例は、単なる説明の目的として提供され、これらの実施例制限されるように意図されるべきではなく、むしろ、本明細書において提供される教示の結果として明白となる任意かつあらゆるバリエーションを包含することが意図される。

20

【0141】

本明細書中で用いられる略語は以下である：「1X」：1回、「2X」：2回、「3X」：3回、「」：摂氏、「eq」：当量、「g」：グラム、「mg」：ミリグラム、「L」：リットル、「mL」：ミリリットル、「 μ L」：マイクロリットル、「N」：規定濃度、「M」：モル濃度、「mmol」：ミリモル、「min」：分、「h」：時間またはh、「rt」：室温、「RT」：保持時間、「atm」：気圧、「psi」：ポンド每平方インチ、「conc.」：濃縮、「aq」：「水溶液」、「sat」または「sat'd」：飽和、「MW」：分子量、「mp」：融点「MS」または「Mass Spec」：質量分析、「ESI」：エレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」：高解像度、「HRMS」：高解像度質量分析、「LCMS」：液体クロマトグラフィー質量分析、「HPLC」：高速液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」：逆相HPLC、「TLC」または「tlc」：薄層クロマトグラフィー、「NMR」：核磁気共鳴分光法、「nOe」：核オーバーハウゼン効果分光法、「1H」：プロトン、「」：デルタ、「s」：一重線、「d」：二重線、「t」：三重線、「q」：四重線、「m」：多重線、「br」：ブロードな、「Hz」：ヘルツ、「」、「」、「R」、「S」、「E」、および「Z」：当業者に周知の立体化学の記号。

30

【0142】

【表1-1】

Me	メチル
Et	エチル
Pr	プロピル
i-Pr	イソプロピル
Bu	ブチル
i-Bu	イソブチル
t-Bu	t e r t -ブチル
Ph	フェニル
Bn	ベンジル
Hex	ヘキサン
MeOH	メタノール
EtOH	エタノール
i-PrOH またはIPA	イソプロパノール
AcOHまたはHOAc	酢酸
CDCl ₃	重水素-クロロホルム
CHCl ₃	クロロホルム
cDNA	相補DNA
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
EtOAc	酢酸エチル

10

20

【表1-2】

Et ₂ O	ジエチルエーテル
AlCl ₃	塩化アルミニウム
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン
CH ₃ CNまたはACN	アセトニトリル
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
HCl	塩酸
H ₂ SO ₄	硫酸
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
mCPBAまたは m-CPBA	メタクロロ過安息香酸
Pd/C	炭素パラジウム
ヒューニッヒ塩基	ジイソプロピルエチルアミン
PS	ポリスチレン
SiO ₂	酸化ケイ素
SnCl ₂	塩化錫(II)
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
TFAA	トリフルオロ無水酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMSCHN ₂	トリメチルシリルジアゾメタン
KOAc	酢酸カリウム
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
NMP	N-メチルピロリドン
MsOHまたはMSA	メチルスルホン酸
NaCl	塩化ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
Na ₂ SO ₃	亜硫酸ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NH ₃	アンモニア
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム
LG	脱離基
RT	室温

10

20

30

40

【0143】

本発明の化合物は、有機合成の分野の当業者に周知の多くの方法で製造することができる。本発明の化合物は、以下に記載される方法、および有機合成化学の分野で公知の合成方法、あるいは当業者により認められているその改変方法を用いて合成することができる。好ましい方法としては、以下に記載のものが挙げられるが、これに限定するものではない。該反応は、用いる試薬および物質に適しており、かつ行われる変換に対して適切な溶媒または溶媒の混合物中で行われる。分子上に存在する官能基が提案される変換と一致していなければならないことは、有機合成分野の当業者には自明であろう。これにより、いくつかの場合において目的の本発明の化合物を得るために、合成工程の順序を調整するこ

50

と、または1つの特定の工程を他の1つの工程より優先して選択することが必要となるう。

【0144】

本発明の新規の化合物は、このセクションに記載される反応および技法を用いて製造され得る。さらに、以下の合成方法の記載において、全ての提案される反応条件、例えば溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験時間およびワークアップ工程は、その反応に標準的なものとして選択されたものであり、当業者はそれを容易に認識すると理解されるべきである。反応条件と適合性の置換基の制限は当業者には明らかであり、その場合、別の方10法を用いられなければならない。

【0145】

式(I)の化合物は、以下のスキームおよび実施例に記載される例示した製造方法、ならびに当業者に用いられる関連する文献的方法により製造されてもよい。これらの反応のための試薬および方法の例示は、以下および実施例に記載される。下記工程における保護および脱保護は、当分野で周知の常法により行われ得る(例えば、Greene, T.W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, Wiley(1999))。有機合成の一般的な方法および官能基の変換は、Trost, B.M. et al., eds., Comprehensive Organic Synthesis : Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, New York, NY(1991) ; March, J., Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure. 4th Edition, Wiley & Sons, New York, NY(1992) ; Katritzky, A.R. et al., eds., Comprehensive Organic Functional Groups Transformations, 1st Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY(1995) ; Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, NY(1989)およびその引用文献に記載される。

10

【0146】

化合物(i)(式中、X=Fであり、ZはCl、BrまたはIであってもよい)は、購入し得るか、または有機/医療化学の分野において一般的な熟練技術者には既知の標準的変換を用いて製造され得る。化合物(i)を、溶媒中(例えば、THF、DMF、NMPなど)において、アミンHN^{R⁷R⁸}(スキーム1)および適切な塩基を用いる処理により、中間体(ii)を得る。一般的には、加熱を要する。適切な塩基には、脂肪族三級アミンまたは過剰量の反応性一級または二級アミンHNR⁷R⁸が挙げられるが、これに限定するものではない。標準的なHeckパラジウムカップリング条件下にて(例えば、Pd¹¹触媒のPd(OAc)₂およびオレフィン含有化合物(iii))、溶媒中(例えばTHF)において、化合物(ii)を処理して、化合物(iv)を得る。化合物(iv)に存在するオレフィンおよびニトロ芳香族化合物の還元は、還元条件下(例えば、これに限定するものではないが、Pd/C、H₂雰囲気下および溶媒、例えば酢酸エチルまたはメタノール中)にて還元されて、飽和アニリン化合物(v)が得られる。アニリン(v)を、イソシアネートR⁹N=C=Oにて処理して、ウレア化合物(vi)を得る。通常、この反応は、溶媒中(例えば、THF)において、周囲温度から溶媒の沸点の間の温度で行われる。エステル(vi)は、当業者には既知の様々な条件下にて、本発明Iの対応するカルボン酸へと変換され得る。一般的に、これは、アルカリ金属ヒドロキシド(MOH)を用いて、水溶液中で、好ましくは有機共溶媒(例えばメタノールまたはTHF)と共に実施される。

20

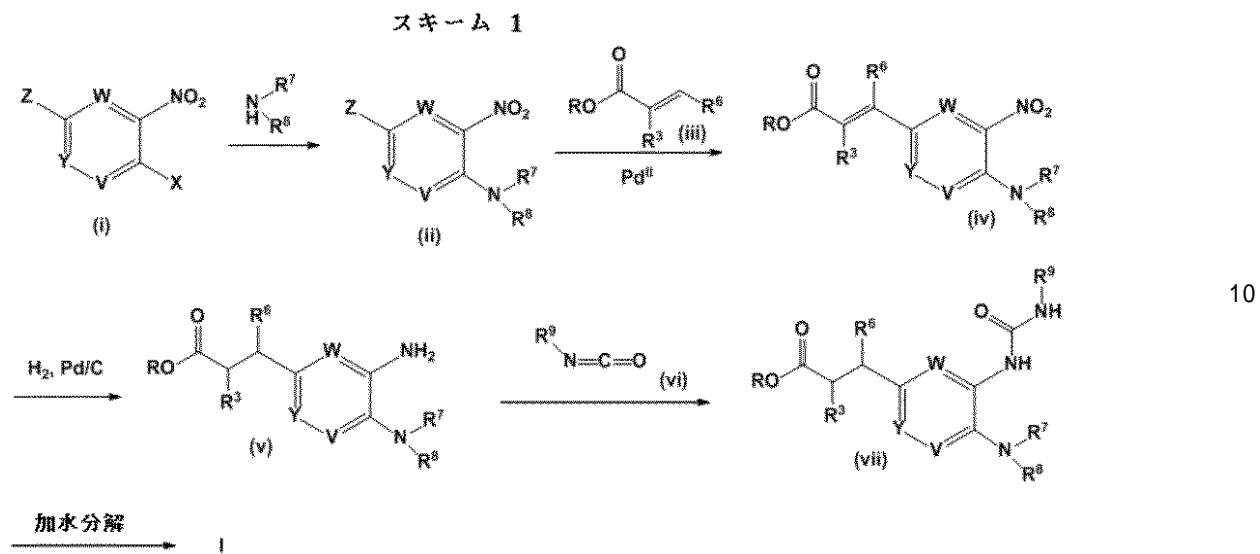
【0147】

スキーム1

30

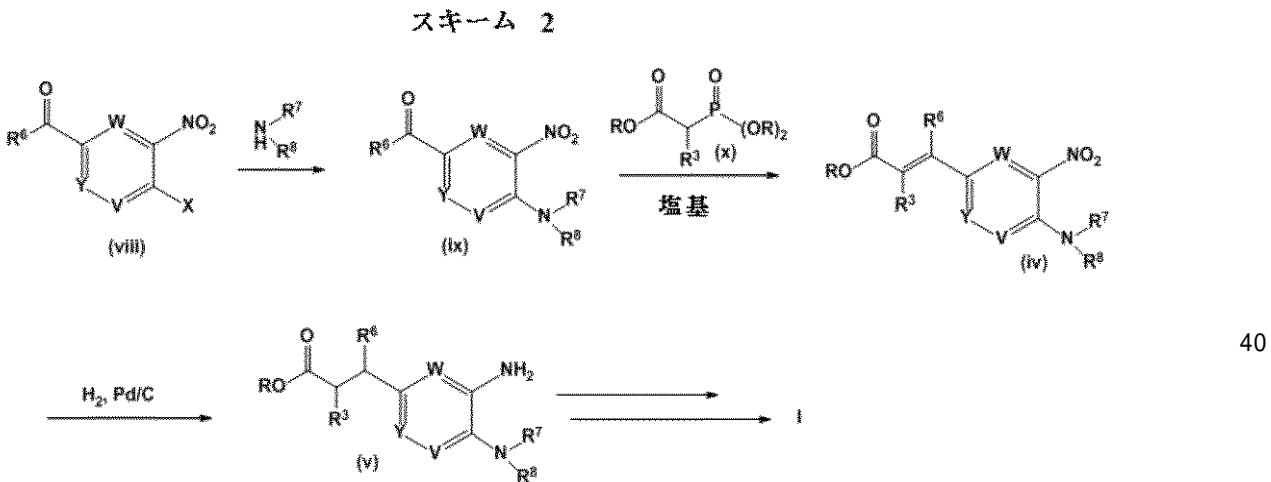
40

【化 1 9】



カルボニル含有化合物(vii)(X = Fであり、ZはBr、ClおよびIであってもよい)を、アミンHNR⁷R⁸(スキーム1)および適切な塩基と、溶媒中(例えば、THF、DMF、NMPなど)において処理することにより、中間体(ii)を得る。一般的には、加熱を要する。適切な塩基には、脂肪族三級アミンまたは過剰量の反応性一級または二級アミンHNR⁷R⁸が挙げられるが、これに限定するものではない。カルボニルアルデヒドまたはケトンのオレフィン化は、当業者には既知の多くの方法、例えばスキーム2に示されるようなホーナー・ワズワース・エモンス条件により達成され得る。実際には、カルボニル化合物(ix)を、塩基(例えば、ナトリウムヘキサメチルジシラザン(NaHMDS))の存在下において、リン酸エステル(x)にて処理して、オレフィン(iv)を得る。オレフィン(iv)を、スキーム1に記載された方法により本発明の化合物iに変換する。

【化 2 0】



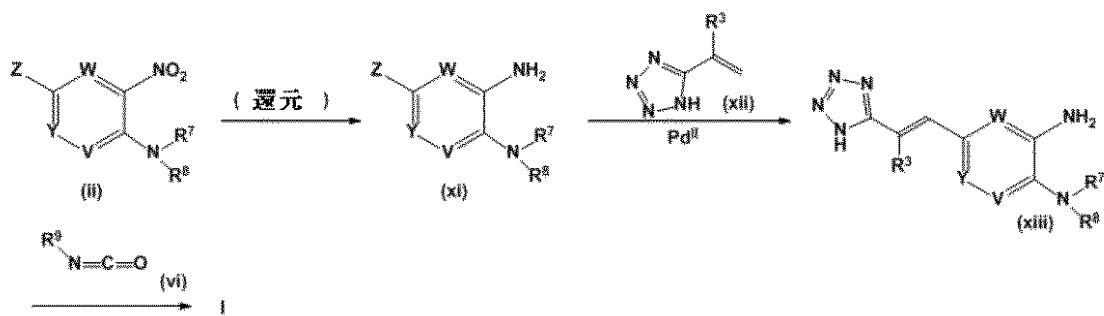
スキーム3において、アニリン(xi)を得るための化合物(ii)中のニトロ基の還元は、その様々な形態において、触媒性水素化および溶解金属還元の双方を含めた種々の手段により実施される：Modern Synthetic Reactions, Second Edition by Herbert O. House, Benjamin Cummings, Menlo Park, California, 1972を参照されたい。ハロゲン置換基Zを除去せずにこの還元を実施するための好ましい方法には、(ii)/湿性アルコール溶媒の溶液

中での酸(例えば、塩化アンモニウム)および微粉碎亜鉛との攪拌が挙げられる。アニリン(x_i)を、標準的なHeckカップリング条件下に、Pd¹¹触媒(例えばPd(OAc)₂)を用いて、オレフィン(x_{ii})とカップリングして、オレフィン(x_{iii})を得ることができる。次いで、アニリン化合物(x_{iii})を、前記したイソシアネートを用いる処理により本発明の化合物Iに変換できる。

〔 0 1 4 8 〕

【化 2 1】

スキーム 3

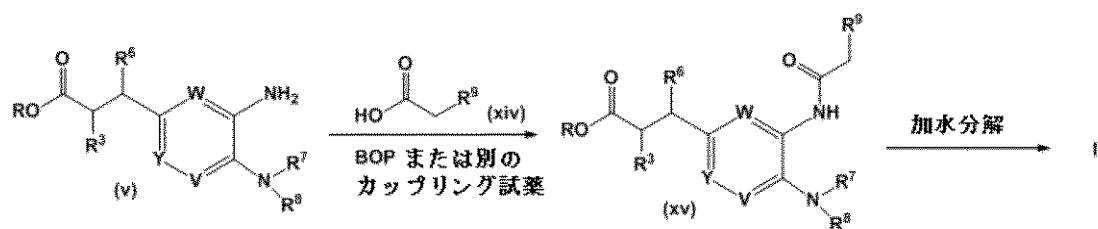


スキーム4に示されるとおり、化合物(v)(上記した方法により製造)を、ペプチドカップリング試薬(例えば、Bop、Pybop、HATUまたは類似の試薬)および適切な塩基を用いて、溶媒中(例えば、THF、DMF、NMPなど)において、カルボン酸とカップリングさせて、中間体(xv)を得る。かかるペプチドカップリング試薬の使用については、Han, S-Y et al., *Tetrahedron*, 60: 2447-2467(2004)に概説される。適切な塩基には、脂肪族三級アミンが挙げられるが、これに限定するものではない。別法として、アミン(v)を、再度溶媒中で、塩基の存在下に、式 R^9CH_2COCl の酸塩化物と反応させて、アミド(xv)を得る。(xv)の本願化合物Iへの変換は、前記した方法によるエステルの加水分解により達成され、本願化合物Iを得る。

[0 1 4 9]

【化 2 2】

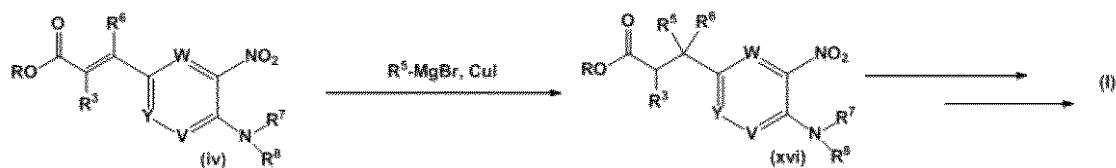
又是一人



(0 1 5 0)

【化23】

スキーム 5



10

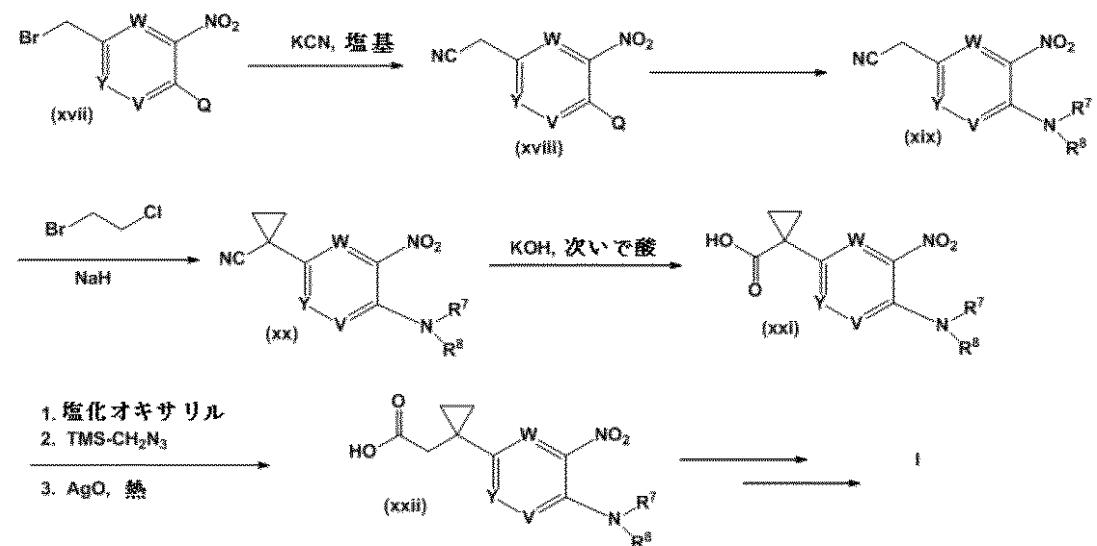
スキーム6は、以下に本発明の化合物I(ここで、R⁵およびR⁶が結合して、シクロプロパンを形成する)の製造を示す。ベンジルプロミド(xvii)は、購入するか、または当業者により合成され得る。(xvii)とシアノ化合物のアニオン源(例えば、シアノ化カリウム)を、塩基(例えば、炭酸カリウム)の存在下において処理することにより、ニトリル化合物(xviii)を得る。前記した(xviii)とHNR⁷R⁸との処理により、アミン化合物(xix)が得られる。シクロプロパン形成は、当業者には既知の幾つかの方法により達成され得る。1つの方法は、強塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下において、1-ブロモ-2-クロロエタンを使用して、シクロプロパン(xx)を得る。ニトリル(xx)の加水分解は、高温で、最初に強塩基(例えば、水酸化カリウム)を用いて処理することにより、対応するカルボン酸(xxii)を得る。1個の炭素の酸(xxii)のホモロゲーションは、当業者には既知の幾つかの方法により達成され得る。スキーム6は、xxiiからホモロゲーションされたアナログ(xxii)(Qiao, J. et al PCT Int Appl, 2003099276)を製造する3工程のプロセスを示す。次いで、酸xxiiを、前記した方法により本発明の化合物Iに変換する。

20

【0151】

【化24】

スキーム 6



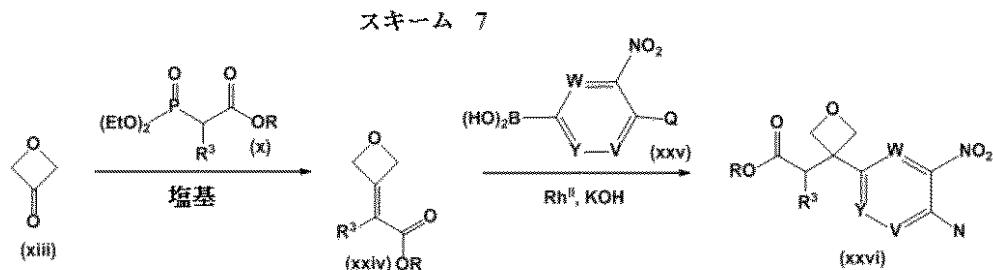
30

40

スキーム7は、本願化合物Iのオキセタンの製造を以下に示す。2-オキセタンは、購入でき、塩基(例えば、リチウムヘキサメチルジシラザン(LiHMDS))の存在下で、ホスホネート(x)を用いる標準的なホーナー・ワズワース・エモンス反応のオレフィン化条件下にて処理して、不飽和エステル(xxxiv)を得る。ボロン酸(xxv)の1,4-共役付加を触媒するロジウムおよび不飽和エステル(xxiv)は、十分知られており(Zou, G. et al Dalton Trans. (28), 3055, 2007)、強塩基(例えば、KOH)の存在下に、ロジウム¹¹触媒、例えば[Rh(COD)₂Cl]₂を用いて、環内オレフィンを有するオキセタン(xxvi)を得る。オキセタン(xxvi)を、前記方法により本発明の化合物Iに変換することができる。

50

【0152】
【化25】



スキーム8は、本発明の化合物I($X=OR^1$)の製造を示す。化合物(xxvii)(購入可能)を、溶媒(例えば、DMF)中で、アリルハライド(xxviii)(例えば、ヨウ化アリル)および塩基(例えば、炭酸カリウム)を用いて処理して、アルキルエーテル(xxix)を得る。加熱は、エーテル形成のために必要である。アリルエーテル(xxix)を、溶媒(例えば、ジグリム)中において、高温(例えば、155)で、[3,3]-シグマトロピー転位を行い、アリル基がアリール環の隣接するオルト位へと転位したフェノール化合物(xxx)を得る。フェノール(xxx)を、溶媒(例えばTHF)中において、室温または高温にて、塩基およびアルキルハライド R^1-Z を用いて処理して、アリールエーテル(xxxi)を得る。前記したPd/C触媒および水素ガスを用いるアリールのニトロ基およびオレフィンの還元により、飽和アニリン化合物(xxiii)を得て、これを前記方法により本発明の化合物Iに変換する。

【0153】
スキーム8

スキーム8は、本発明の化合物I($X=OR^1$)の製造を示す。化合物(xxvii)(購入できるか、当業者により容易に製造できる)を、溶媒中(例えばTHF)において、アリルアルコール(xxviii)および塩基(例えばLiHMDS)を用いて処理して、アルキルエーテル(xxix)を得ることができる。アリルエーテル(xxix)を、溶媒(例えば、ジグリム)中において、高温(例えば、155)に加熱することにより、[3,3]-シグマトロピー転位に付して、アリル基がアリール環のオルト位置へと転位したフェノール化合物(xxx)を得る。このフェノール(xxx)を、室温または高温で、溶媒(例えばTHF)中において、順に、塩基およびアルキルハライド R^1-Z ($Z=Br$ またはI)で処理して、アリールエーテル(xxxi)を得る。前記触媒性Pd/Cおよび水素ガスを用いるアリールニトロ基およびオレフィンの還元により、飽和アニリン化合物(xxiii)を得て、これを前記方法により本発明の化合物Iに変換できる。

【0154】

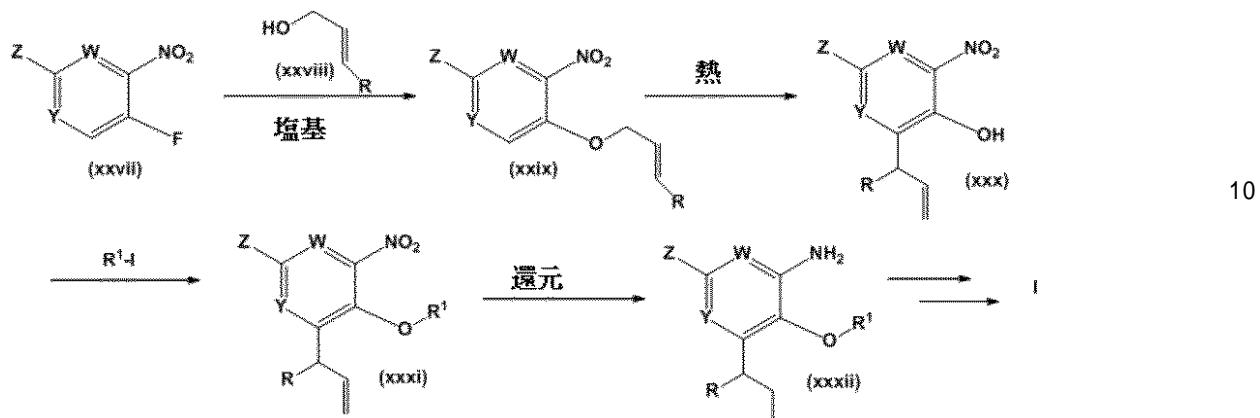
10

20

30

【化26】

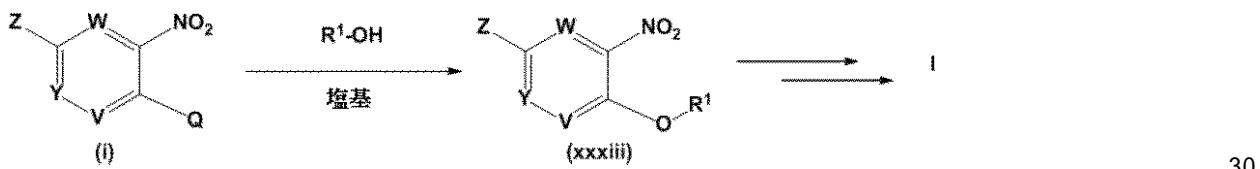
スキーム8



スキーム9に示した別の実施態様において、アリールハライド(i)を、溶媒(例えばTHF)中で、塩基(例えば、BuLi)の存在下において、アルコールR¹-OHで処理して、アリールエーテル(xxxiii)を得る。アリールエーテル(xxxiii)は、既に前記した方法により、本発明の化合物Iに変換され得る。 20

【化27】

スキーム9



【実施例】

【0155】

実施例

以下の実施例は具体例として、本発明の部分的な範囲および特定の実施態様として提供され、本発明の範囲を限定するものではない。特に断らない限り、略語および化学記号は通常および慣例の意味を有する。特に指示がない限り、本明細書に記載される化合物は本明細書中で開示されるスキームおよび他の方法を用いて製造、単離および特徴付けられるか、あるいは同じ方法を用いて製造されてもよい。 40

【0156】

実施例の特徴分析または精製に用いたHPLC/MSおよび分取/分析HPLC方法

分析用HPLC/MSを、以下の方法を用いて行なった：

方法A：以下の方法を用いるShimadzu SCL-10A 液体クロマトグラフおよびWaters MICROMASS (登録商標) ZQ 質量分析器(脱溶媒和ガス：窒素；脱溶媒和温度250℃；イオン源温度：120℃；ポジティブエレクトロスプレー条件)：4分かけて0%～100%溶媒Bの直線グラジエント；220 nmでUV可視化；カラム：Waters Sunfire C18 2.1 mm x 30 mm；2.5 μm 粒子(温度40℃に加熱)；流速：1 mL/min；移動相A：10%MeOH, 90%水, 0.1%TFA；移動相B：90%MeOH, 10%水, 0.1%TFA；

方法B：以下の方法を用いるWaters Acquity SDS：1.6分かけて2%～98%溶媒Bの直線グラジエント；220 nmでUV可視化；カラム：BEH C18 2.1 mm x 50 mm；1.7 μm 粒子(温度50℃に

50

加熱) ; 流速 : 1 mL/分 ; 移動相A : 100%水, 0.05%TFA ; 移動相B : 100%アセトニトリル, 0.05%TFA ;

方法C : Phenomenex-Luna C18 3 μ m 4.6 x 30mm, 流速 4 mL/分にて、0%B ~ 95%Bおよび2分間のグラジエント時間 ; 移動相A : 10%水/90%アセトニトリル(10 mM NH₄OAcを含む) ; 移動相B : 10%水/90%アセトニトリル(10 mM NH₄OAcを含む), 波長 220 nm.

方法D : Phenomenex Luna C18, 2.0 x 30 mm, 5 μ m粒子 ; 移動相A : 10 : 90 水 : MeOH 0.1% TFA ; 移動相B : 10 : 90 水 : MeOH 0.1%TFA ; 温度 : RT ; グラジエント : 2分かけて0 ~ 100% B、次いで100% Bで0.5分間保持 ; 流速 : 1.5 mL/分.

方法E : YMC S5 ODS, 4.6 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子 ; 移動相A : 10%MeOH-90%H₂O-0.2%H₃PO₄ ; 移動相B : 90%MeOH-10%H₂O-0.2%H₃PO₄ ; 温度 : 40 ； グラジエント : 4分かけて0 ~ 100% B、次いで1分間100% Bで保持 ; 流速 : 4 mL/分.

方法F : Waters Acquity UPLC カラム : BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子 ; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水(0.05%TFAを含む) ; 移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 水(0.05% TFAを含む) ; 温度 : 50 ； グラジエント : 3分かけて0 ~ 100% B、次いで100% Bで0.75分間保持 ; 流速 : 1.11 mL/分.

【0157】

以下の方法を用いてThar 350 SFC クロマトグラフで、分取キラルSFCクロマトグラフィーを行なった :

方法G : 220 nmでUV可視化 ; カラム : Chiralpak AD-H SFC, 5 x 25 cm ID, 5 μ m ; 流速 : 60.0 mL/分, 100 bar 背圧 ; 温度 : 40 ； および移動相 : 92/8, CO₂/MeOH.

以下の方法を用いてBerger 分析用の並行SFCクロマトグラフィーで分析用キラルSFCクロマトグラフィーを行なった :

方法H : 220 nmでUV可視化 ; カラム : RR, Whelk-01, 250 x 4.6 mm ID, 5 μ m ; 流速 : 2 mL/分, 150 bar 背圧 ; および移動相 : 80/20,CO₂/MeOH.

方法I(SFC) : 220 nmでUV可視化 ; カラム : AD, 250 x 4.6 mm ID, 5 μ m ; 流速 : 3 mL/分, 100 bar 背圧 ; および移動相 : 85/15,CO₂/MeOH.

【0158】

実施例の特徴分析に用いたNMR

¹H NMRスペクトル(別段の記載が無ければ)を、400 MHzまたは500 MHzで操作するJEOLまたはBruker FOURIER(登録商標)変換質量分析器により決定した。¹H-nOe実験を、位置化分析を行なう場合に400 MHzにてBruker FOURIER(登録商標)変換質量分析器を用いて実施した。

【0159】

スペクトルデータは、化学シフト(多重度、水素の数、カップリング定数, Hz)として報告され、内部標準(テトラメチルシラン=0 ppm)と比較するか、または残留溶媒ピーク(2.49 ppm ; CD₃SOCD₂H, 3.30 ppm ; CD₂HOD, 1.94 ; CHD₂CN, 7.26 ppm ; CHCl₃, 5.32 ppm ; CDCl₂)を参照して、¹H NMRスペクトルとしてppm(ユニット)で報告される。

【0160】

実施例1

エナンチオマー-1およびエナンチオマー-2 :

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)-2-メチルプロパン酸

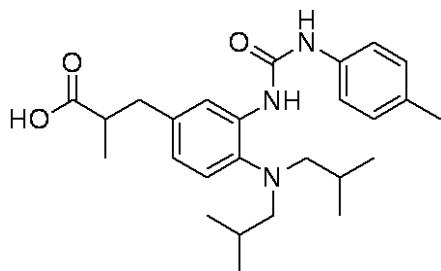
10

20

30

40

【化 2 8】



10

1A. 4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロベンズアルデヒド

DMF(70 mL)中の4-フルオロ-3-ニトロベンズアルデヒド(7.000 g, 41.4 mmol)、炭酸セシウム(20.23 g, 62.1 mmol)およびジイソブチルアミン(16.05 g, 124 mmol)を入れた懸濁液を、100 ℃に1時間加熱した。室温に冷却した後に、混合液を、水およびEtOAcで希釈した。該層を分離して、水層をEtOAc(2x25 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水、ブランインで洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、1A(橙色の固体, 10.79 g, 38.8 mmol, 94%収率)を得た。LC-MS分析
 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ としての計算値278.16, 実測値[M+H]⁺ 279.3. $T_r = 1.12$ 分(方法B). ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) 9.79(s, 1H), 8.25(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.93(dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.40(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.14(d, $J=7.3$ Hz, 4H), 2.02(dt, $J=13.4, 6.9$ Hz, 2H), 0.97 - 0.78(m, 12H)

【 0 1 6 1 】

1B. エチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-2-メチルプロパンエート

THF(2 mL)中の水素化ナトリウム(17.24 mg, 0.431 mmol)の溶液に、0 °Cで、エチル 2-(ジエトキシホスホリル)プロパノエート(103 mg, 0.431 mmol)を滴加した。得られる懸濁液は、透明な溶液に変わった。同じ温度で10分間攪拌した後に、1A(100 mg, 0.359 mmol)のTHF溶液(2 mL)を、ゆっくりと加えて、得られる溶液を、RTまで温めて、1時間攪拌した。LC-MSにより、生成物の形成が示された。それを、EtOAc(10 mL)および水(10 mL)で希釈した。水層を、さらにEtOAc(2x10 mL)で抽出して、抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、(E)-エチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)-2-メチルアクリレート(淡黄色油状物, 50 mg, 0.138 mmol, 38.4 %収率)を得た。MeOH(4 mL)中の上記で得られた(E)-エチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)-2-メチルアクリレート(50 mg, 0.138 mmol)の攪拌溶液に、パラジウム炭素(14.68 mg, 0.014 mmol)を加えて、懸濁液を、3時間水素化した(1 atm, バルーン)。LC-MSにより、反応の完了が示された。懸濁液を、Celiteパッドを通して濾過して、フィルター-ケーキをEtOAc(20 mL)で濯いだ。濾液と洗液を合わせて、真空でエバポレートして、1B(淡黄色油状物, 25 mg, 0.07 mmol, 54 %収率)を得た。1Bを、精製せずに次工程で使用した。LC-MS分析。C₂₀H₃₄N₂O₂としての計算値334.26, 実測値[M+H]⁺ 335.41. T_r = 3.06 分(方法A). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 6.96(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.57 - 6.48(m, 2H), 4.17 - 4.02(m, 4H), 2.90(dd, J=13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.73 - 2.63(m, 1H), 2.57(d, J=7.3 Hz, 4H), 2.55 - 2.46(m, 1H), 1.73(dquin, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.19(t, J=7.2 Hz, 3H), 1.14(d, J=7.0 Hz, 3H), 0.90(d, J=6.6 Hz, 12H)

【 0 1 6 2 】

1C. ラセミ化合物の 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)-2-メチルプロパン酸

THF(1.5 mL)中の1B(25 mg, 0.075 mmol)の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン(29.9 mg, 0.224 mmol)を加えた。得られる溶液を、室温で2時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、次工程にて精製せずに使用した。粗製エステルを、THF(1.500 mL)および水(0.450 mL)に溶解して、次いで水酸化ナトリウム(0.224 mL, 0.224 mmol)を加えた。固体沈 50

殿物MeOH(~ 1 mL)を加えた。16時間後に、MeOHおよびTHFを真空除去して、粗製物質を、水(2 mL)で希釈して、pHを、1N HClを用いて~4に調整した。水相を、EtOAc(2×20 mL)で抽出して、有機相を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥させて、濃縮して、表題化合物(32.6 mg, 0.074 mmol, 99%収率)を得た。LC-MS分析。C₂₆H₃₇N₃O₃としての計算値：439.28, 実測値[M+H] 440.37. T_r = 3.40 分(方法A). ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.33(s, 1H), 7.88 - 7.76(m, 2H), 7.35(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.15 - 7.04(m, 3H), 6.77(dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 2.85(dd, J=13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.62(d, J=6.9 Hz, 4H), 2.59 - 2.53(m, 1H), 2.24(s, 3H), 1.62(dquin, J=13.4, 6.7 Hz, 2H), 1.03(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.83(d, J=6.9 Hz, 12H)

【0163】

10

アイソマー-1およびアイソマー-2 : 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)-2-メチルプロパン酸

1Cのキラル分離により、1Dのエナンチオマー-1およびエナンチオマー-2を得た。この絶対立体化学は未確定である；1Cの分取キラル分離(方法G)により、1Dのエナンチオマー-1およびエナンチオマー-2を得た。この絶対立体化学は未確定である。エナンチオマー-1 : キラルHPLC T_r = 7.57 分(方法H)；エナンチオマー-1 : LC-MS分析。C₂₆H₃₇N₃O₃としての計算値439.28, 実測値[M+H] 440.36. T_r = 3.43 分(方法A). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d)

8.17 - 8.04(m, 2H), 7.24 - 7.16(m, 2H), 7.15 - 7.07(m, 2H), 7.01(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.96(br. s., 1H), 6.78(dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 3.01(dd, J=13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.71(m, 1H), 2.70 - 2.61(m, 1H), 2.53 - 2.41(m, 4H), 2.32(s, 3H), 1.59(dquin, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.18(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.74(dd, J=6.6, 3.5 Hz, 12H)

エナンチオマー-2 : キラルHPLC T_r = 9.03 分(方法H)；LC-MS分析。C₂₆H₃₇N₃O₃としての計算値439.28, 実測値[M+H] 440.34. T_r = 3.32 分(方法A). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.17 - 8.03(m, 2H), 7.23 - 7.16(m, 2H), 7.15 - 7.07(m, 2H), 7.01(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.96(br. s., 1H), 6.78(dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.01(dd, J=13.1, 7.4 Hz, 1H), 2.79 - 2.69(m, 1H), 2.66(d, J=13.2 Hz, 1H), 2.55 - 2.39(m, 4H), 2.32(s, 3H), 1.59(dquin, J=13.4, 6.7 Hz, 2H), 1.18(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.74(dd, J=6.6, 3.7 Hz, 12H).

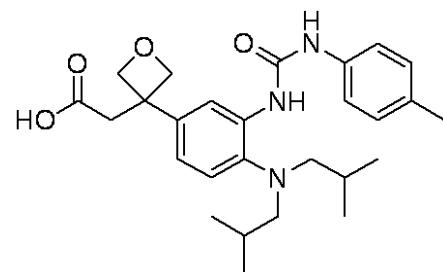
【0164】

実施例2

30

2-(3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)オキセタン-3-イル)酢酸

【化29】



40

2A. エチル 2-(オキセタン-3-イリデン)アセテート

CH₂Cl₂(14 mL)中のオキセタン-3-オン(500 mg, 6.94 mmol)の溶液に、0 でエチル 2-(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(2659 mg, 7.63 mmol)を加えた。反応混合液を、室温に昇温させて、2時間攪拌した。LC-MSにより、目的のピークが示された。反応混合液を、次いで水(5 mL)でクエンチして、CH₂Cl₂(2 × 10 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッショクロマトグラフィーによる精製により、2A(無色油状物, 800 mg, 5.63 mmol, 81%収率)を得た。LC-MS分析。C₇H₁₀O₃としての計算値142.06, 実測値[M+H] 143.11. T_r = 1.65 分(方法B). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 5.62(quin, J=2.4 Hz, 1H), 5.54 - 5.

50

44(m, 2H), 5.29(td, $J=3.5, 2.2$ Hz, 2H), 4.15(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.26(t, $J=7.2$ Hz, 3H).

【 0 1 6 5 】

2B. エチル 2-(3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)オキセタン-3-イル)アセテート

1,4-ジオキサン(5 mL)中の[Rh(COD)₂Cl]₂(26.0 mg, 0.053 mmol)の溶液に、水酸化カリウム(0.915 mL, 1.372 mmol)、次いで2A(150 mg, 1.055 mmol)(1 mLの1,4-ジオキサンで濯いだ)および1,4-ジオキサン(1.000 mL)中の(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ボロン酸(293 mg, 1.583 mmol)の溶液を加えた。水酸化カリウムを加えた後に、この溶液が、黄色の懸濁液となった。オキセタンを加えた後に、それは透明な褐色溶液となった。RTで12時間攪拌した後に、LC-MSにより、新たなピークが示された。50 °Cで2時間加熱した場合、変化は無かった。室温に冷却した後に、それをブライン(5 mL)およびEtOAc(10 mL)で希釈した。水層を、さらにEtOAc(3x 10 mL)で抽出して、有機抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、2B(黄色の固体物、30 mg, 0.106 mmol, 10.04 %収率)を得た。LC-MS分析 . C₁₃H₁₄FN₂O₅としての計算値283.09(MSにて親イオンを示さなかった), T_r = 2.48 分(方法A). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 7.90(dd, J=6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.55(ddd, J=8.6, 4.1, 2.4 Hz, 1H), 7.30(dd, J=10.3, 8.6 Hz, 1H), 4.96(d, J=6.4 Hz, 2H), 4.88(d, J=6.6 Hz, 2H), 4.05(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.18(s, 2H), 1.18(t, J=7.2 Hz, 3H)

〔 0 1 6 6 〕

2C. エチル 2-(3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)オキセタン-3-イル)アセテート

DMF(1 mL)中の2B(30 mg, 0.106 mmol)を入れたフラスコに、ジイソブチルアミン(110 mg, 0.847 mmol)および炭酸セシウム(41.4 mg, 0.127 mmol)を加えた。反応混合液を、100度で3時間加熱した。LC-MSにより、目的のピークが示された。次いで、それを110度で4時間加熱した。LC-MSにより反応の完了が示された。室温に冷却した後に、それを、EtOAc(20 mL)および水(10 mL)で希釈した。水層を、さらにEtOAc(3x 10 mL)で抽出して、抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、2C(黄色油状物, 18 mg, 0.046 mmol, 43.3 % 収率)を得た。LC-MS分析。C₂₁H₃₂N₂O₅としての計算値 392.23, 実測値 [M+H] 393.23. T_r = 3.79 分(方法A). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 7.52(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.23(m, 1H), 7.10(d, J=8.8 Hz, 1H), 4.95(d, J=6.2 Hz, 2H), 4.85(d, J=6.2 Hz, 2H), 4.04(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.10(s, 2H), 2.92(d, J=7.3 Hz, 4H), 1.90(dquin, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.14(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.84(d, J=6.6 Hz, 12H).

〔 0 1 6 7 〕

2-(3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)オキセタン-3-イ
ル)酢酸

酢酸エチル(2.00 mL)中の2C(18 mg, 0.046 mmol)の攪拌溶液に、パラジウム炭素(9.76 mg, 9.17 μ mol)を加えて、この懸濁液を1時間水素化した(1 atm, バルーン)。懸濁液を、次いでCeliteパッドを通して濾過した。フィルターケーキを、EtOAc(2x)で濯いで、濾液および洗液を合わせて、真空でエバポレートした。THF(2 mL)中のこの粗アニリン溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン(9.16 mg, 0.069 mmol)を加えた。得られる溶液を、室温で3時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、次工程にて精製せずに使用した。粗製エステルを、THF(1.000 mL)および水(0.500 mL)に溶解して、次いで水酸化ナトリウム(1M 溶液, 0.138 mL, 0.138 mmol)を加えた。沈殿物が形成した後に、MeOH(~1 mL)を加えた。16時間後に、MeOHおよびTHFを真空除去して、粗生成物を水(2 mL)で希釈した。pHを、1 N HClを用いて~4に調整した。水相を、EtOAc(3x)で抽出して、有機相を合わせて、ブランインで洗い、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濃縮した。粗製物質を、以下の条件に従って分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 μ m粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μ m粒子；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)。

ウムを含む) ; グラジエント : 15分かけて15~100%B、次いで100%Bで5分間保持 ; 流速 : 20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、表題化合物(1.4.4 mg, 0.027 mmol, 58%収率)を得た。LC-MS分析。C₂₇H₃₇N₃O₄としての計算値 467.28, 実測値[M+H] 468.25. T_r = 3.34 分(方法A). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 7.41 - 7.33(m, 3H), 7.32 - 7.20(m, 2H), 7.12(d, J=7.9 Hz, 2H), 5.00 - 4.85(m, 4H), 3.24(d, J=6.6 Hz, 4H), 3.13(s, 2H), 2.38 - 2.27(m, 3H), 2.15 - 2.02(m, 2H), 1.05(d, J=5.9 Hz, 12H)

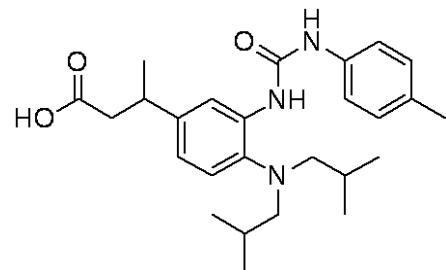
【0168】

実施例3

ラセミ化合物

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

【化30】



10

3A. 1-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)エタノン

DMF(30 mL)中の1-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)エタノン(1.700 g, 9.28 mmol)を入れたフラスコに、ジイソブチルアミン(1 g, 7.74 mmol)および炭酸セシウム(3.03 g, 9.28 mmol)を加えた。反応混合液を、100 °Cで3時間加熱した。LC-MSにより、生成物の形成が示された。室温に冷却した後に、それをEtOAc(20 mL)および水(10 mL)で希釈した。水層を、さらにEtOAc(2x 20mL)で抽出して、抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、3A(橙色の油状物, 1.6 g, 5.47 mmol, 70.7 %収率)を得た。LC-MS分析。C₁₆H₂₄N₂O₃としての計算値292.18, 実測値[M+H] 293.25. T_r = 3.65 分(方法A). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.34(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.96(dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.10(d, J=9.0 Hz, 1H), 3.03(d, J=7.3 Hz, 4H), 2.55(s, 3H), 1.98(dquin, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 0.86(d, J=6.6 Hz, 12H)

【0169】

3B. エチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)ブタ-2-エノエートのEおよびZアイソマー

THF(40 mL)中のNaH(0.482 g, 12.04 mmol)の溶液に、0 °Cで、エチル 2-(ジエトキシホスホリル)アセテート(2.191 mL, 10.94 mmol)を加えた。30分間攪拌した後に、THF(10mL)中の3A(2.191 mL, 10.94 mmol)の溶液を加えた。RTで36時間攪拌した後に、LC-MSにより、1.5:1の出発物質および目的の生成物が示された。50 °Cで12時間加熱した反応混合液は、1:1の割合へと変化したが、この変化は終結した。室温に冷却した後に、それを、飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)でクエンチした。水層を、さらにEtOAc(3x 20 mL)で抽出して、有機抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、3BのEアイソマー(橙色油状物, 0.4 g, 1.104 mmol, 20.17 %収率)および3BのZアイソマー(橙色油状物, 0.03 g, 0.083 mmol, 1.512 %収率)を得た。LC-MS分析。C₂₀H₃₀N₂O₄としての計算値 362.22, 実測値[M+H] 363.22. T_r = 4.03 分(E)および4.24 分(Z)(方法A). メジャーなEアイソマー : ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 7.90(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.53(dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.08(d, J=9.0 Hz, 1H), 6.14(d, J=1.3 Hz, 1H), 4.22(q, J=7.1 Hz, 2H), 2.98(d, J=7.3 Hz, 4H), 2.56(d, J=1.1 Hz, 3H), 2.01 - 1.89(m, 2H), 1.33(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.85(d, J=6.6 Hz, 12H). マイナーなZアイソマー : ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 7.67(d,

20

30

40

50

J=2.2 Hz, 1H), 7.32(dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.05(d, J=8.8 Hz, 1H), 5.90(d, J=1.5 Hz, 1H), 4.06(q, J=7.1 Hz, 2H), 2.95(d, J=7.3 Hz, 4H), 2.18(d, J=1.5 Hz, 3H), 1.94(dt, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.14(t, J=7.0 Hz, 3H), 0.91 - 0.80(m, 12H)

【0170】

3C. エチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ブタノエート

酢酸エチル(10 mL)中のEアイソマーの3B(200 mg, 0.552 mmol)の攪拌溶液に、パラジウム炭素(58.7 mg, 0.055 mmol)を加えて、この懸濁液を、2時間水素化した(1 atm, バルーン)。LC-MSにより、反応の完了が示された。懸濁液を、Celiteパッドを通して濾過して、フィルターケーキを、EtOAc(3x 20 mL)で濯いだ。濾液と洗液を合わせて、真空で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、3C(淡黄色油状物, 140 mg, 0.419 mmol, 76 %収率)を得た。LC-MS分析. $C_{20}H_{34}N_2O_2$ としての計算値 334.26, 実測値 [M+H] 335.31. T_r = 3.09 分(方法A). 1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 6.98(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.62 - 6.51(m, 2H), 4.09(q, J=7.3 Hz, 4H)(2 proton from NH_2), 3.20 - 3.08(m, 1H), 2.63 - 2.52(m, 5H), 2.51 - 2.40(m, 1H), 1.73(dquin, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.26(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.18(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.90(d, J=6.6 Hz, 12H)

【0171】

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

THF(2 mL)中の3C(70 mg, 0.209 mmol)の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン(41.8 mg, 0.314 mmol)を加えた。得られる溶液を、室温で1時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、次工程にて精製せずに使用した。粗製エステルを、THF(2 mL)および水(1 mL)に溶解して、次いで水酸化ナトリウム(0.628 mL, 0.628 mmol)を加えた。沈殿物が形成した後に、MeOH(~1 mL)を加えた。20時間後に、大部分のMeOHおよびTHFを真空除去して、粗生成物を、水(2 mL)で希釈した。pHを、1N HClを用いて~4に調整した。水相を、EtOAc(3 x)で抽出して、有機相を合わせて、ブラインで洗い、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濃縮した。粗製物質を、以下の条件に従って分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μ m粒子；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて25~100%B、次いで100%Bで5分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を、以下の条件に従って更に分取LC/MS精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μ m粒子；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて55~95%B、次いで100%Bで15分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた表題化合物(65.4 mg, 0.149 mmol, 71%収率)を得た。LC-MS分析. $C_{26}H_{37}N_3O_3$ としての計算値 439.28, 実測値 [M+H] 440.32. T_r = 3.41 分(方法A). 1H NMR(500MHz, $DMSO-d_6$) 9.32(s, 1H), 7.88 - 7.79(m, 2H), 7.35(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.09(dd, J=16.1, 8.2 Hz, 3H), 6.83(dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.10 - 3.02(m, 1H), 2.61(d, J=6.9 Hz, 4H), 2.44 - 2.34(m, 2H), 2.24(s, 3H), 1.68 - 1.53(m, 2H), 1.18(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84(d, J=6.4 Hz, 12H).

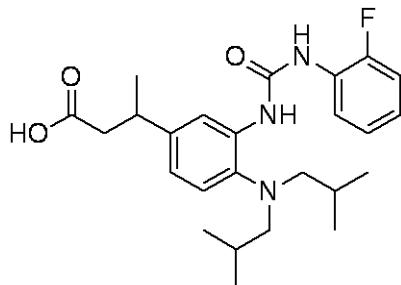
【0172】

実施例4

エナンチオマー1およびエナンチオマー2

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(2-フルオロフェニル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

【化31】



ラセミ化合物の実施例4を、ウレア形成のために2-フルオロアニリンを用いて実施例3と方法に従って得た。エナンチオマー1およびエナンチオマー2を、キラルHPLC(方法G)により得た。絶対立体化学は未確定である。エナンチオマー1：分析用キラルHPLC $T_r = 5.642$ 分(方法H)；LC-MS分析 $C_{25}H_{34}FN_3O_3$ としての計算値443.26, 実測値[M+H] 444.16. $T_r = 3.32$ 分(方法A). 1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.36(s, 1H), 8.16 - 8.05(m, 2H), 7.18 - 6.97(m, 4H), 6.88(dd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.54(d, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.34 - 3.20(m, 1H), 2.75 - 2.65(m, 1H), 2.64 - 2.53(m, 5H), 1.72(dquin, $J=13.5, 6.8$ Hz, 2H), 1.35(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.91(d, $J=6.6$ Hz, 12H)；エナンチオマー2：分析用キラルHPLC $T_r = 6.293$ 分(方法H)；LC-MS分析 $C_{25}H_{34}FN_3O_3$ としての計算値443.26, 実測値[M+H] 444.17. $T_r = 3.30$ 分(方法A). 1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.36(s, 1H), 8.18 - 8.04(m, 2H), 7.21 - 6.97(m, 4H), 6.88(dd, $J=8.1, 2.0$ Hz, 1H), 6.55(d, $J=2.9$ Hz, 1H), 3.35 - 3.19(m, 1H), 2.76 - 2.64(m, 1H), 2.64 - 2.52(m, 5H), 1.72(dquin, $J=13.4, 6.8$ Hz, 2H), 1.34(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.91(d, $J=6.6$ Hz, 12H).

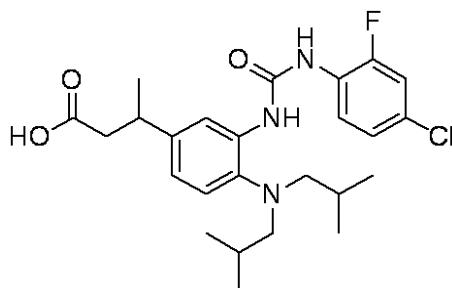
【0173】

実施例5

ラセミ化合物

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ブタノン酸

【化32】



実施例5を、ウレア形成において3-フルオロ-4-クロロアニリンを用いて実施例3と同じ方法に従って得た。LC-MS分析 $C_{25}H_{33}ClFN_3O_3$ としての計算値477.22, 実測値[M+H] 478.17. $T_r = 3.63$ 分(方法A). 1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.44(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.06(t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.75(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.45(dd, $J=10.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.26 - 7.18(m, 1H), 7.14 - 7.06(m, 1H), 6.87(dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.11 - 3.01(m, 1H), 2.64(d, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.48 - 2.37(m, 2H), 1.64(dquin, $J=13.2, 6.7$ Hz, 2H), 1.18(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.83(d, $J=6.4$ Hz, 12H).

【0174】

実施例6

ラセミ化合物

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ブタノン酸

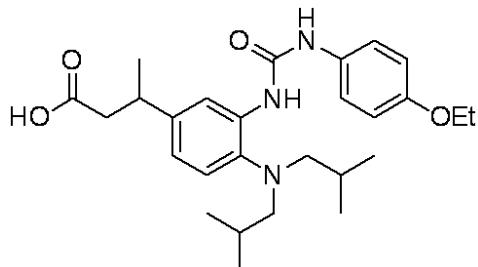
10

20

30

40

【化33】



実施例6を、ウレア形成において4-エトキシアニリンを用いて実施例3と同じ方法に従つて得た。LC-MS分析 $C_{27}H_{39}N_3O_4$ としての計算値469.29, 実測値[M+H] 470.24. $T_r = 3.41$ 分(方法A). 1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.21(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.87(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.29(m, 2H), 7.11(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90 - 6.74(m, 3H), 3.97(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.12 - 2.99(m, 1H), 2.60(d, J=6.9 Hz, 4H), 2.48 - 2.35(m, 2H), 1.68 - 1.53(m, 2H), 1.31(t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84(d, J=6.9 Hz, 12H)

10

【0175】

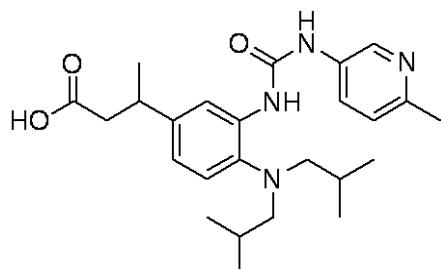
実施例7

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(6-メチルピリジン-3-イル)ウレイド)フェニル)ブタノ酸

20

ラセミ化合物

【化34】



30

実施例7を、ウレア形成工程を除いて実施例3と同じ方法に従つて得た: THF(2 mL)中のトリホスゲン(89 mg, 0.299 mmol)の溶液に、6-メチルピリジン-3-アミン(81 mg, 0.747 mmol)およびヒューニッヒ塩基(0.261 mL, 1.495 mmol)を加えた。1時間攪拌後に、THF(2.000 mL)中のエチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ブタノエート(50 mg, 0.149 mmol)を加えた。得られる溶液を、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した後に、粗生成物エステルを、THF(1.000 mL)および水(0.200 mL)に溶解して、次いで1N水酸化ナトリウム水溶液(0.448 mL, 0.448 mmol)を加えた。MeOH(1 mL)を加えて、沈殿物を溶かすと、それは透明な黄色溶液に変わった。48時間後に、LC-MSによると、反応は完了した。大部分のMeOHおよびTHFを真空中で除去して、粗生成物を、水(2 mL)で希釈して、pHを1N HCl水溶液を用いて約6に調整した。水相を、EtOAc(3x10 mL)で抽出して、有機抽出物を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。分取HPLCにより、実施例7(淡黄色油状物, 43 mg, 0.097 mmol, 65 %収率)を得た。LC-MS分析 $C_{25}H_{36}N_4O_3$ としての計算値440.28, 実測値[M+H] 441.19. $T_r = 2.83$ 分(方法A). 1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.47(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.80(m, 2H), 7.15(dd, J=14.9, 8.4 Hz, 2H), 6.85(dd, J=7.9, 2.0 Hz, 1H), 3.11 - 3.03(m, 1H), 2.63(d, J=6.9 Hz, 4H), 2.48 - 2.41(m, 2H), 2.40(s, 3H), 1.62(dquin, J=13.4, 6.7 Hz, 2H), 1.19(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85(d, J=6.4 Hz, 12H)

40

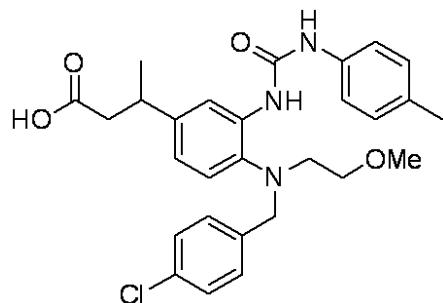
【0176】

実施例8

3-((4-((4-クロロベンジル)(2-メトキシエチル)アミノ)-3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)ブタノ酸

50

ニル)ブタン酸
ラセミ化合物の
【化35】



10

THF(40 mL)中のNaH(0.480 g, 12.01 mmol)の溶液に、0 で、エチル 2-(ジエトキシホスホリル)アセテート(2.186 mL, 10.92 mmol)を加えた。2時間の後に、THF(10 mL)中の1-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)エタノン(2.19 mL, 10.92 mmol)の溶液を加えた。得られる溶液を、ゆっくりとRTまで昇温させて、20時間攪拌した。LC-MSにより、目的の生成物が示された。それを、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。水層を、さらにEtOAc(3x 20 mL)で抽出して、有機抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、エチル 3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ブタ-2-エノエート(橙色油状物, 700 mg, 2.76 mmol, 50.6 %収率)を得て、上記に得られたエチル 3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ブタ-2-エノエート(30 0 mg, 1.185 mmol)/DMF(10 mL)を含むフラスコに、N-(4-クロロベンジル)-2-メトキシエタンアミン塩酸塩(308 mg, 1.303 mmol)および炭酸セシウム(463 mg, 1.422 mmol)を加えた。反応混合液を、100 で16時間加熱した。室温に冷却した後に、それをEtOAc(20 mL)および水(10 mL)で希釈した。水層を、さらにEtOAc(3x 20 mL)で抽出して、抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、エチル 3-((4-クロロベンジル)(2-メトキシエチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ブタ-2-エノエート(黄色油状物, 200 mg, 0.462 mmol, 39.0 %収率)を得た。酢酸エチル(10 mL)中の上記に得られたエチル 3-((4-クロロベンジル)(2-メトキシエチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ブタ-2-エノエート(200 mg, 0.462 mmol)の攪拌溶液に、パラジウム炭素(49.2 mg, 0.046 mmol)を加えて、この懸濁液を、1時間水素化した(1 atm, バルーン)。懸濁液を、Celiteパッドを通して濾過して、フィルターケーキをEtOAc(3x 20 mL)で濯いだ。濾液と洗液を合わせて、真空で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、エチル 3-(3-アミノ-4-((4-クロロベンジル)(2-メトキシエチル)アミノ)フェニル)ブタノエート(黄色油状物, 120 mg, 0.296 mmol, 64.1 %収率)を得た。THF(8 mL)中の上記で得たエチル 3-(3-アミノ-4-((4-クロロベンジル)(2-メトキシエチル)アミノ)フェニル)ブタノエート(120 mg, 0.296 mmol)の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン(59.2 mg, 0.445 mmol)を加えた。得られる溶液を、室温で2時間攪拌した。反応混合液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、ウレア生成物(12 mg)を得た。このエステルを、THF(2.000 mL)および水(1.000 mL)に溶解して、次いで1N水酸化ナトリウム水溶液(0.889 mL, 0.889 mmol)を加えた。MeOH(2 mL)を加えて、沈殿物を溶かすと、それは透明な黄色溶液に変わった。24時間後に、LC-MSによると、反応は完了した。大部分のMeOHおよびTHFを真空で除去して、粗生成物を水(2 mL)で希釈して、pHを1N HCl水溶液を用いて約4に調整した。水相を、EtOAc(3x10 mL)で抽出して、有機抽出物を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させて、濃縮した。分取HPLCにより、実施例8(淡黄色油状物, 2.5 mg, 0.0049 mmol, 1.7 %収率)を得た。LC-MS分析 C₂₈H₃₂CIN₃O₄としての計算値509.21, 実測値[M+H]⁺ 510.16. T_r = 3.69 分(方法A). ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.30(d, J=1.0 Hz, 2H), 7.94(s, 1H), 7.39(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.30(m, 2H), 7.29 - 7.22(m, 2H), 7.09(d, J=7.9 Hz, 3H), 6.74(dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.17(s, 3H), 3.07 - 2.95(m, 4H), 2.40 - 2.26(m, 2H), 2.25(s, 3H), 1.13(d, J=6.4 Hz, 3H)(幾つかのピークがDMSOに隠れた)

30

40

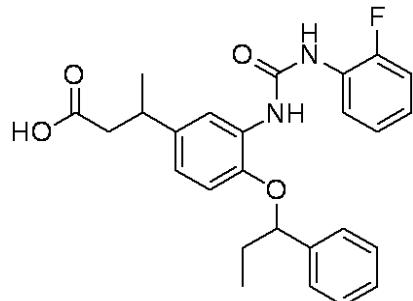
50

【0177】

実施例9

3-(3-(3-(2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(1-フェニルプロポキシ)フェニル)ブタン酸
(ジアステレオマーのラセミ混合物)

【化36】



10

9A. 1-(3-ニトロ-4-(1-フェニルプロポキシ)フェニル)エタノン

THF(10 mL)中のトリフェニルホスフィン(1086 mg, 4.14 mmol)の溶液に、DIAD(0.805 mL, 4.14 mmol)を加えた。反応混合液を10分間攪拌した。次いで、THF(10.00 mL)中の1-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタノン(500 mg, 2.76 mmol)および1-フェニルプロパン-1-オール(376 mg, 2.76 mmol)の溶液を滴加した。反応混合液を、次いでRTで3時間攪拌した。それを、次いでEtOAc(20 mL)および水(10 mL)で希釈した。水溶液を、EtOAc(2x 20mL)で抽出して、有機抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、9A(淡黄色油状物, 600 mg, 2.005 mmol, 72.6 %収率)を得た。LC-MS分析. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ としての計算値299.12, フェノールの質量実測値 252.09; $T_r = 3.41$ 分(方法A). ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.37(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.93(dd, $J=9.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.40 - 7.34(m, 4H), 7.33 - 7.28(m, 1H), 6.94(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.28(dd, $J=7.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.54(s, 3H), 2.18 - 2.04(m, 1H), 2.04 - 1.91(m, 1H), 1.03(t, $J=7.4$ Hz, 3H)

20

【0178】

9B. エチル 3-(3-アミノ-4-(1-フェニルプロポキシ)フェニル)ブタノエート(ラセミ化合物)

THF(8 mL)中のNaH(176 mg, 4.41 mmol)の溶液に、0 で、エチル 2-(ジエトキシホスホリル)アセテート(0.802 mL, 4.01 mmol)を加えた。15分後、それは透明な溶液となった。次いで、THF(4.00 mL)中の9A(600 mg, 2.005 mmol)を加えて、室温で4時間攪拌した後、LC-MSにより、生成物の形成が示された。それを、飽和 NH_4Cl 水溶液(10 mL)でクエンチした。水層を、さらにEtOAc(3x 20 mL)で抽出して、有機抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、 MgSO_4 上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、エチル 3-(3-ニトロ-4-(1-フェニルプロポキシ)フェニル)ブタ-2-エノエート(黄色油状物, 580 mg, 1.570 mmol, 78 %収率)の分離不可能なEおよびZの混合物を得た。酢酸エチル(12 mL)中の上記に得られた混合液(340 mg, 0.920 mmol)の攪拌溶液に、パラジウム炭素(98 mg, 0.092 mmol)を加えて、この懸濁液を1時間水素化した(1 atm, バルーン)。懸濁液を、Celiteパッドを通して濾過して、EtOAc(3x20 mL)でフィルター-キを濯いだ。濾液と洗液を合わせて、真空で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、9B(黄色油状物, 120 mg, 0.351 mmol, 38.2 %収率)を得た。LC-MS分析. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ としての計算値341.20, 実測値[M+H] 342.24. $T_r = 2.85$ 分(方法A). ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 7.43 - 7.32(m, 3H), 7.32 - 7.23(m, 1H), 6.60(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.53(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.41(dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.02(dd, $J=7.0, 5.7$ Hz, 1H), 4.09(qd, $J=7.2, 3.2$ Hz, 2H), 3.88(br. s., 2H), 3.18 - 3.05(m, 1H), 2.60 - 2.37(m, 2H), 2.13 - 1.85(m, 2H), 1.23(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.19(td, $J=7.2, 4.0$ Hz, 3H), 1.03(t, $J=7.5$ Hz, 3H).

30

【0179】

3-(3-(3-(2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(1-フェニルプロポキシ)フェニル)ブタン酸(

40

50

ジアステレオマーのラセミ混合物)

THF(2 mL)中の9B(15 mg, 0.044 mmol)の溶液に、1-フルオロ-2-イソシアナトベンゼン(9.04 mg, 0.066 mmol)を加えた。得られる溶液を、室温で1時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、粗生成物エステルを、THF(2 mL)および水(1 mL)に溶解して、次いで水酸化ナトリウム(0.132 mL, 0.132 mmol)を加えた。沈殿物が形成して、次いでMeOH(~1 mL)を加えた。20時間の後に、大部分のMeOHおよびTHFを、真空で除去して、粗生成物を、水(5 mL)で希釈した。pHを1N HClを用いて~4に調整した。水相を、EtOAc(3x)で抽出して、有機相を合わせて、ブラインで洗い、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濃縮した。粗製物質を、以下の条件に従って分取HPLCにより精製して：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；グラジエント：15分かけて25~100%B、次いで100%Bで5分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた表題化合物(15.2 mg, 0.034 mmol, 77%収率)を得た。LC-MS分析。 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4$ としての計算値 450.20, 実測値 [M+H] 451.07. T_r = 3.63 分(方法A). ^1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.39(d, J =1.5 Hz, 1H), 8.63 - 8.50(m, 1H), 8.24 - 8.10(m, 1H), 7.97(t, J =2.0 Hz, 1H), 7.43(d, J =6.9 Hz, 2H), 7.34(t, J =7.7 Hz, 2H), 7.30 - 7.21(m, 2H), 7.18 - 7.11(m, 1H), 7.07 - 6.97(m, 1H), 6.74(dd, J =8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.66(dt, J =8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.26(dd, J =7.4, 5.9 Hz, 1H), 2.98(sxt, J =7.1 Hz, 1H), 2.44 - 2.31(m, 2H), 2.06(dquin, J =14.2, 7.2 Hz, 1H), 1.92 - 1.80(m, 1H), 1.12(d, J =6.4 Hz, 3H), 0.97(t, J =7.2 Hz, 3H) 10

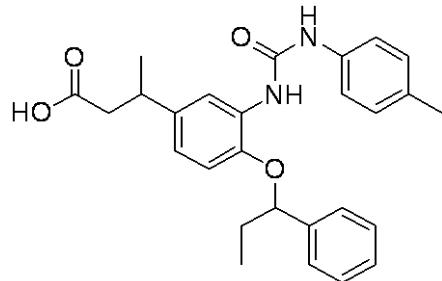
【0180】

実施例10

ジアステレオマーのラセミ混合物

3-(4-(1-フェニルプロポキシ)-3-(3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

【化37】



30

実施例10を、ウレア形成においてパラ-トルイルイソシアナンテ(isocyanante)を用いて実施例9の方法と同じ方法に従って得た。LC-MS分析。 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ としての計算値 446.22, 実測値 [M+H] 447.12. T_r = 3.70 分(方法A). ^1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.42(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.00(t, J =2.0 Hz, 1H), 7.41(dd, J =16.6, 7.7 Hz, 4H), 7.34(t, J =7.4 Hz, 2H), 7.29 - 7.21(m, 1H), 7.11(d, J =8.4 Hz, 2H), 6.73(dd, J =8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.62(dt, J =8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.26(dd, J =7.2, 5.7 Hz, 1H), 2.98(sxt, J =7.1 Hz, 1H), 2.40 - 2.31(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.12 - 1.99(m, 1H), 1.92 - 1.78(m, 1H), 1.11(d, J =6.9 Hz, 3H), 0.97(t, J =7.4 Hz, 3H) 40

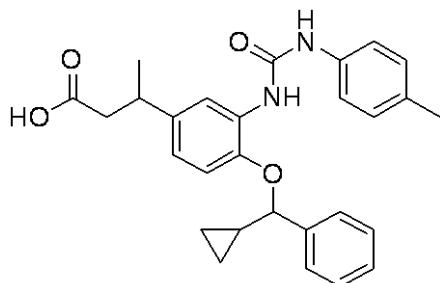
【0181】

実施例11

ジアステレオマーのラセミ混合物

3-(4-(シクロプロピル(フェニル)メトキシ)-3-(3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)ブタノ酸

【化38】



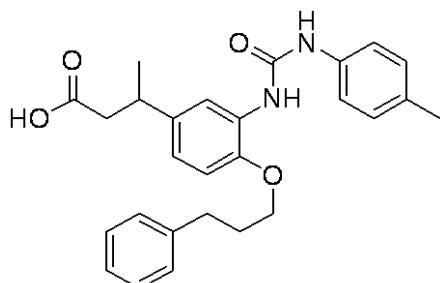
実施例11を、アリールエーテル形成においてシクロプロピル(フェニル)メタノールを使用したことを除いて、実施例9の方法と同じ方法に従って得た。LC-MS分析。 $C_{28}H_{30}N_2O_4$ としての計算値 458.22, 実測値 [M+H] 459.16. $T_r = 3.67$ 分(方法A). 1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.44(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.03 - 7.94(m, 1H), 7.48(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.39(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.33(t, J=7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.20(m, 1H), 7.11(d, J=8.3 Hz, 2H), 6.80 - 6.69(m, 1H), 6.61(dt, J=8.3, 2.6 Hz, 1H), 4.72(d, J=8.6 Hz, 1H), 2.98(dq, J=14.5, 7.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.28(m, 2H), 2.26(s, 3H), 1.47 - 1.36(m, 1H), 1.11(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.71 - 0.61(m, 1H), 0.57 - 0.41(m, 3H)

【0182】

実施例12

3-(4-(3-フェニルプロポキシ)-3-(3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)ブタン酸
ラセミ化合物

【化39】



12A. (E)-1-(4-(シンナミルオキシ)-3-ニトロフェニル)エタノン

アセトン(50 mL)中の1-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタノン(2 g, 11.04 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(3.05 g, 22.08 mmol)を加えた。次いで、(E)-(3-ブロモプロパ-1-エン-1-イル)ベンゼン(3.59 mL, 24.29 mmol)を、ゆっくりと加えた。この溶液は、透明な溶液から、橙色/黄色の懸濁液へと変わった。16時間後に、LC-MSにより、少量の生成物の生成が示された。次いで、それを60 °Cで1時間加熱すると、さらなる生成物が生じ始めた。それを室温に冷却した。反応混合液を、水(20 mL)で希釈した。水層EtOAc(3x20 mL)で更に抽出して、有機抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。CH₂Cl₂(10 mL)およびヘキサン(50 mL)との磨碎により黄色の固体が沈殿した。真空下での濾過および乾燥により、12A(黄色の固体物, 2 g, 6.73 mmol, 60.9 %収率)を得た。LC-MS分析。 $C_{17}H_{15}NO_4$ としての計算値297.10(MSにおいて親イオンは示さなかった), $T_r = 3.33$ 分(方法A). 1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.45(d, J=2.2 Hz, 1H), 8.16(dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.40(m, 2H), 7.38 - 7.32(m, 2H), 7.32 - 7.28(m, 1H), 7.22(d, J=9.0 Hz, 1H), 6.82(d, J=15.8 Hz, 1H), 6.39(dt, J=15.9, 5.7 Hz, 1H), 4.95(dd, J=5.6, 1.4 Hz, 2H), 2.61(s, 3H)

【0183】

3-(4-(3-フェニルプロポキシ)-3-(3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)ブタン酸(ラセミ化合物)

THF(10 mL)中のNaH(0.148 g, 3.70 mmol)の溶液に、0 °Cで、エチル 2-(ジエトキシホスホリル)アセテート(0.673 mL, 3.36 mmol)を加えた。1時間攪拌した後に、12A(0.5 g, 1.

10

20

30

40

50

68 mmol)/THFの溶液を加えた。得られる反応混合液を、次いでRTで16時間攪拌した。LC-MSにより、反応の完了が示された。それを、飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)でクエンチして、EtOAc(20 mL)で希釈した。水層を、さらにEtOAc(2x 20 mL)で抽出して、有機抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、エチル 3-(4-(シンナミルオキシ)-3-ニトロフェニル)ブタ-2-エノエート(黄色油状物、0.35 g, 0.953 mmol, 56.6 %収率)を、EおよびZアイソマーの混合物として得た。酢酸エチル(10 mL)中の上記で得たエチル 3-(4-(シンナミルオキシ)-3-ニトロフェニル)ブタ-2-エノエート(150 mg, 0.408 mmol)のEおよびZ混合液の攪拌溶液に、パラジウム炭素(43.4 mg, 0.041 mmol)を加えて、この懸濁液を、1時間水素化した(1 atm, バルーン)。LC-MSにより、反応の完了が示された。懸濁液を、Celiteパッドを通して濾過して、フィルターケーキをEtOAc(3x 10 mL)で濯いだ。濾液と洗液を合わせて、真空で濃縮した。粗生成物を、精製せずに次工程で使用した。THF(4 mL)中の上記で得た粗エチル 3-(3-アミノ-4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル)ブタノエート(100 mg, 0.293 mmol)の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン(58.5 mg, 0.439 mmol)を加えた。得られる溶液を、室温で12時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、粗生成物エステルを、THF(4.00 mL)および水(2.000 mL)に溶解して、次いで1N 水酸化ナトリウム水溶液(0.879 mL, 0.879 mmol)を加えた。MeOH(1 mL)を加えて、沈殿物を溶かすと、それは透明な黄色溶液と変わった。LC-MSによると、3日後に反応が完了した。大部分のMeOHおよびTHFを真空で除去して、粗製を水(2 mL)で希釈して、pHを、1N HCl水溶液を用いて約4に調整した。水相を、EtOAc(3x10 mL)で抽出して、有機抽出物を合わせて、ブラインで洗い、Na₂S₀₄上で乾燥させて、濃縮した。分取HPLCにより、12B(淡黄色油状物、9.1 mg, 0.020 mmol, 6.7 %収率)を得た。LC-MS分析 C₂₇H₃₀N₂O₄としての計算値446.22, 実測値[M+H] 447.17. T_r = 3.78 分(方法A). ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.29(s, 1H), 8.03(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.35(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.32 - 7.21(m, 2H), 7.21 - 7.14(m, 1H), 7.08(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.86(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.77(dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 4.02(t, J=6.4 Hz, 2H), 3.10 - 2.99(m, 1H), 2.83 - 2.75(m, 2H), 2.43(dd, J=7.4, 4.0 Hz, 2H), 2.23(s, 3H), 2.13 - 2.02(m, 2H), 1.17(d, J=6.9 Hz, 3H)

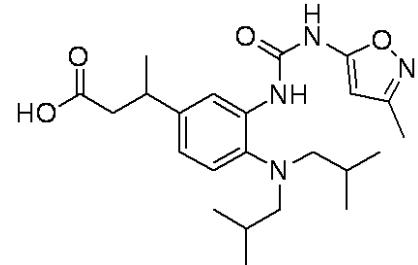
【0184】

実施例13

ラセミ化合物

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

【化40】



実施例13を、ウレア形成において3Cおよび3-メチルイソキサゾール-5-アミンを用いて、実施例3の方法に従って得た。LC-MS分析 C₂₃H₃₄N₄O₄としての計算値430.26, 実測値[M+H] 431.4. T_r = 0.93 分(方法B). ¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 7.92(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.00 - 6.87(m, 1H), 6.06(s, 1H), 3.30 - 3.13(m, 1H), 2.64(d, J=7.4 Hz, 5H), 2.55 - 2.45(m, 1H), 2.25(s, 3H), 1.77 - 1.62(m, 2H), 1.31(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.88(d, J=6.9 Hz, 12H)

【0185】

実施例14

ラセミ化合物、エナンチオマー-1およびエナンチオマー-2

10

20

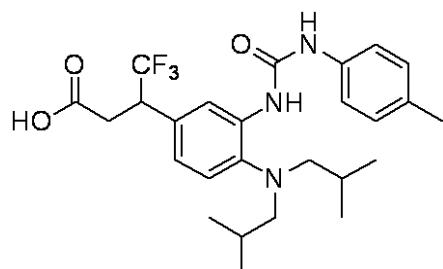
30

40

50

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸

【化41】



10

14A. 1-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール

TBAF(21.56 mL, 21.56 mmol)を、0 °CでTHF中の(10 mL)4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロベンズアルデヒド(1 g, 3.59 mmol)およびトリメチル(トリフルオロメチル)シラン(0.766 g, 5.39 mmol)の溶液に加えた。得られる混合液を、室温まで温めて、12時間攪拌した。LC-MSにより、反応の完了が示された。反応混合液を、次いで1N HCl水溶液(5 mL)で処理した。15分間攪拌した後に、生成物をEtOAc(2x30 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、14A(橙色油状物, 1.2 g, 3.44 mmol, 96 %収率)を得た。LC-MS分析。C₁₆H₂₃F₃N₂O₃としての計算値348.17, 実測値[M+H] 349.14. T_r = 3.76 分(方法A). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.84(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.47(dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.13(d, J=8.8 Hz, 1H), 4.97(q, J=6.6 Hz, 1H), 2.96(d, J=7.3 Hz, 4H), 1.93(dquin, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 0.84(d, J=6.6 Hz, 12H).

【0186】

14B. 1-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン

CH₂Cl₂(50 mL)中の14A(1.3 g, 3.73 mmol)の溶液に、0 °Cで炭酸水素ナトリウム(0.940 g, 11.20 mmol)の後にデス・マーチン・ペルウヨージナン(2.374 g, 5.60 mmol)を加えた。16時間攪拌した後に、LC-MSにより完了が示された。次いで、反応混合液を、飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)で希釈して、15分間攪拌した後に、有機層を分離して、CH₂Cl₂(2x 20 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、14B(緑色の油状物, 0.9 g, 2.60 mmol, 69.6 %収率)を得た。LC-MS分析。C₁₆H₂₁F₃N₂O₃としての計算値346.15 (MSにおいて親イオンを示さなかった), T_r = 3.88 分(方法A). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.50 - 8.42(m, 1H), 8.05 - 7.97(m, 1H), 7.14(d, J=9.2 Hz, 1H), 3.09(d, J=7.5 Hz, 4H), 2.01(dquin, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 0.88(d, J=6.6 Hz, 12H).

【0187】

14C. エチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタノエート

THF(16 mL)中のNaH(0.254 g, 6.35 mmol)の溶液に、0 °Cで、エチル 2-(ジエトキシホスホリル)アセテート(1.156 mL, 5.77 mmol)を加えた。30分後に、それは、透明な溶液となつた。次いで、THF(8.00 mL)中の14B(1 g, 2.89 mmol)を加えた。RTで1時間攪拌した後に、LC-MSにより反応の完了が示された。次いで、飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)でクエンチした。水層を、さらにEtOAc(3x 20 mL)で抽出して、有機抽出物を合わせて、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、エチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エノエート(E/Z位置は規定しない)(黄色油状物, 1 g, 2.401 mmol, 83 %収率)を得た。酢酸エチル(12 mL)中の上記で得たエチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エノエート(550 mg, 1.321 mmol)の攪拌溶液に、パラジウム炭素(141 mg, 0.132 mmol)を加えて、この懸濁液を、2時間水素化した(1 atm, バルーン)。LC-MSにより、反応の完了が示された。懸濁液を、Celiteパッドを通して

20

30

40

50

濾過して、フィルターをEtOAc(3x 20 mL)で濯いだ。濾液と洗液を合わせて、真空で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、14C(淡黄色油状物, 200 mg, 0.515 mmol, 39.0 %収率)を得た。LC-MS分析 . C₂₀H₃₁F₃N₂O₂としての計算値388.23, 実測値[M+H] 389.22. T_r = 3.52 分(方法A). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 7.01(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.73 - 6.54(m, 2H), 4.18 - 4.11(m, 2H), 4.08(qd, J=7.1, 3.3 Hz, 2H), 3.83 - 3.72(m, 1H), 2.99 - 2.91(m, 1H), 2.85 - 2.76(m, 1H), 2.59(d, J=7.3 Hz, 4H), 1.74(dquin, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.14(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.90(d, J=6.6 Hz, 12H).

【0188】

14D. ラセミ化合物の 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸 10

THF(2 mL)中の14C(25 mg, 0.064 mmol)の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン(1 2.85 mg, 0.097 mmol)を加えた。得られる溶液を、室温で6時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、粗生成物エステルを、THF(2.000 mL)および水(1.000 mL)に溶解して、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.193 mL, 0.193 mmol)を加えた。MeOH(1 mL)を加えて、沈殿物を溶かすと、それは透明な黄色溶液となった。LC-MSによると、16時間後に反応は完了した。大部分のMeOHおよびTHFを真空で除去して、粗生成物を水(5 mL)で希釈して、pHを1N HCl水溶液を用いて約4に調整した。水相を、EtOAc(3x 10 mL)で抽出して、有機抽出物を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させて、濃縮した。分取HPLCにより、14D(淡黄色油状物, 25.8 mg, 0.052mmol, 81 %収率)を得た。LC-MS分析 . C₂₆H₃₄F₃N₃O₃としての計算値493.26, 実測値[M+H] 494.20. T_r = 3.83 分(方法A). ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.39(s, 1H), 8.01(d, J=1.5 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.36(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.20(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.09(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.97(dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 3.89(td, J=9.0, 5.7 Hz, 1H), 2.66(d, J=6.9 Hz, 4H), 2.24(s, 3H), 1.64(dquin, J=13.4, 6.7 Hz, 2H), 0.84(d, J=6.9 Hz, 12H) 20

【0189】

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸のエナンチオマー-1およびエナンチオマー-2

個々のエナンチオマーを、14D(方法G)のキラル分離により得た；エナンチオマー-1 T_r = 9.50 分 およびエナンチオマー-2 T_r = 11.50 分(方法H). 30

エナンチオマー-1(速く溶出する) : LC-MS分析 . C₂₆H₃₄F₃N₃O₃としての計算値 493.26, 実測値[M+H] 494.5. T_r = 1.07 分(方法A). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.28(d, J=1.8 Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.71(br. s., 1H), 7.19 - 7.06(m, 5H), 7.00(d, J=8.1 Hz, 1H), 4.06 - 3.91(m, 1H), 3.07(dd, J=16.6, 3.6 Hz, 1H), 2.82(dd, J=16.5, 10.1 Hz, 1H), 2.55 - 2.38(m, 4H), 2.33(s, 3H), 1.56(dquin, J=13.5, 6.7 Hz, 2H), 0.69(dd, J=15.4, 6.6 Hz, 12H) ; エナンチオマー-2(遅く溶出する) : LC-MS分析 . C₂₆H₃₄F₃N₃O₃としての計算値 493.26, 実測値[M+H] 494.5. T_r = 1.07 分(方法A). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.26(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.58(br. s., 1H), 7.19 - 7.06(m, 5H), 7.03 - 6.96(m, 1H), 3.98(quind, J=9.7, 3.9 Hz, 1H), 3.05(dd, J=16.5, 3.7 Hz, 1H), 2.82(dd, J=16.5, 10.3 Hz, 1H), 2.56 - 2.38(m, 4H), 2.33(s, 3H), 1.56(dquin, J=13.5, 6.7 Hz, 2H), 0.70(dd, J=14.7, 6.6 Hz, 12H) 40

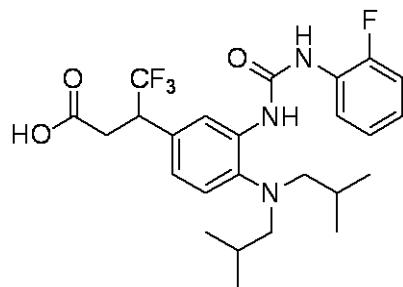
【0190】

実施例15

ラセミ化合物

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(2-フルオロフェニル)ウレイド)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸

【化 4 2】



実施例15を、対応するイソシアネートを用いて実施例14の方法に従って得た。LC-MS分析。 $C_{25}H_{31}F_4N_3O_3$ としての計算値 497.23, 実測値 [M+H] 498.19. $T_r = 3.75$ 分(方法A)。
 1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.37(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.00(td, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.91(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.31 - 7.10(m, 3H), 7.08 - 6.93(m, 2H), 3.93 - 3.85(m, 1H), 2.99 - 2.90(m, 1H), 2.80(dd, $J=16.3, 8.9$ Hz, 1H), 2.69(d, $J=6.9$ Hz, 4H), 1.66(dquin, $J=13.2, 6.6$ Hz, 2H), 0.83(d, $J=6.4$ Hz, 12H).

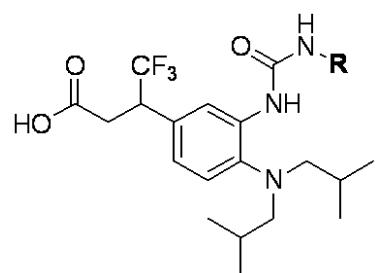
10

〔 0 1 9 1 〕

実施例16-31

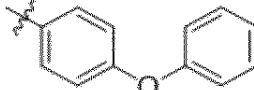
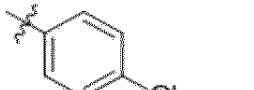
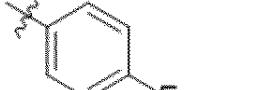
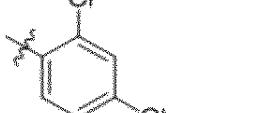
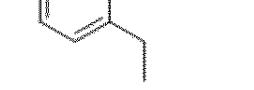
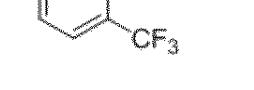
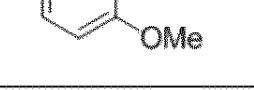
これらの化合物を、対応するイソシアネートを用いて実施例14の方法に従って得た。

【化 4 3】



20

【表 2 - 1】

実施例番号	名称	R	T _r (分)	[M+H] ⁺
16	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(4-フェノキシフェニル)ウレイド)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		2.35 ^F	572.12
17	3-(3-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		2.24 ^F	514.09
18	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(4-フルオロフェニル)ウレイド)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		2.11 ^F	498.14
19	3-(3-(3-(2,4-ジクロロフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		2.44 ^F	548.04
20	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-フェニルウレイド)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		2.08 ^F	480.17
21	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(4-イソプロピルフェニル)ウレイド)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		2.36 ^F	522.17
22	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(4-エチルフェニル)ウレイド)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		2.27 ^F	508.18
23	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		2.32 ^F	548.09
24	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		2.04 ^F	510.14
25	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(o-トルイル)ウレイド)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		1.87 ^F	494.17

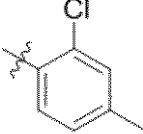
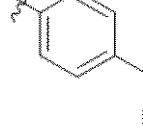
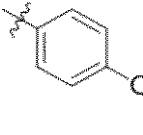
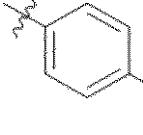
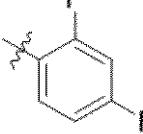
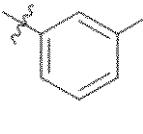
10

20

30

40

【表2-2】

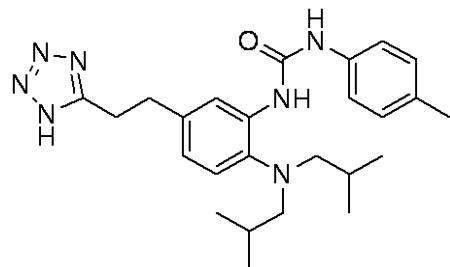
実施例番号	名称	R	Tr (分)	[M+H] ⁺
26	3-(3-(3-(2-クロロ-4-メチルフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		2.34 ^f	528.15
27	3-(3-(3-(4-ペンジルフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		2.39 ^f	570.17
28	3-(3-(3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		2.16 ^f	546.13
29	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		1.87 ^f	524.19
30	3-(3-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		2.17 ^f	516.12
31	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(m-トルイル)ウレイド)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		2.17 ^f	494.18

【0192】

実施例32

1-(5-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-2-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-3-(p-トルイル)ウレア

【化44】



32A : (E)-4-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)ビニル)-N,N-ジイソブチル-2-ニトロアニリン
 攪拌バーを入れたオーブンで乾燥させた2首丸底フラスコに、4-ブロモ-N,N-ジイソブチル-2-ニトロアニリン(1g, 3.04 mmol)、5-ビニル-1H-テトラゾール(0.292 g, 3.04 mmol)、パラジウム(II)アセテート(6.82 mg, 0.030 mmol)およびトリエタノールアミン(7 mL)を入れた。混合液を加熱して、100 °Cで10時間攪拌した。LC-MSにより、大量の残存出発物質と共に非常に少量の目的の生成物が示された。更に0.01等量のパラジウム(II)アセテートを加えて、混合液を加熱して、100 °Cで更に48時間攪拌した。LC-MSにより、反応の完了が示された。室温に冷却した後に、それを、DCM(20 mL)で希釈して、シリカゲルプラグに

10

20

30

40

50

通して濾過して、15%(v/v)MeOH/DCMで洗い、有機性の洗液を濃縮して、フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、32A(橙色の固体, 0.699 g, 2.030 mmol, 66.8 %収率)を得た。LC-MS分析. $C_{17}H_{24}N_6O_2$ 344.20としての計算値, 実測値[M+H] 345.3. $T_r = 1.08$ 分(方法B).

【0193】

32B: 4-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-N1,N1-ジイソブチルベンゼン-1,2-ジアミン

32A(50 mg, 0.145 mmol)/MeOH(10 mL)の溶液に、 N_2 雰囲気下にて、10%Pd/C(0.154 mg, 1.452 μ mol)を加えた。この混合液を、ハウスバキュームにより脱気して、14時間、水素雰囲気下にて攪拌した(水素バルーン)。反応混合液を、濾過して、濃縮して、32Bを淡黄色油状物として得て、これを精製せずに次工程で使用した。LC-MS分析. $C_{17}H_{28}N_6$ としての計算値 316.44, 実測値[M+H] 317.2. $T_r = 0.71$ 分(方法A).

【0194】

1-(5-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-2-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-3-(p-トルイル)ウレア

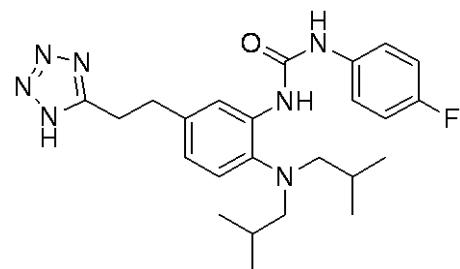
THF(1 mL)中の32C(30 mg, 0.095 mmol)の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン(0.024 mL, 0.190 mmol)を加えた。反応を、室温で2時間攪拌して、次いでN,N-ジメチルエチレンジアミン(0.03 mL)でクエンチした。粗製物質を、分取HPLCにより精製して、表題化合物(2.9 mg, 6.45 μ mol, 7%収率)を得た。LC-MS分析. $C_{25}H_{35}N_7O$ としての計算値 449.29, 実測値[M+H] 450.3. $T_r = 3.44$ 分(方法A). 1H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 7.84(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.37 - 7.22(m, 3H), 7.19 - 7.06(m, 3H), 3.25(s, 2H), 3.05(s, 2H), 2.60(d, $J=7.4$ Hz, 4H), 2.31 - 2.22(m, 3H), 1.78 - 1.59(m, 2H), 0.84(d, $J=6.9$ Hz, 12H).

【0195】

実施例33

1-(5-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-2-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

【化45】



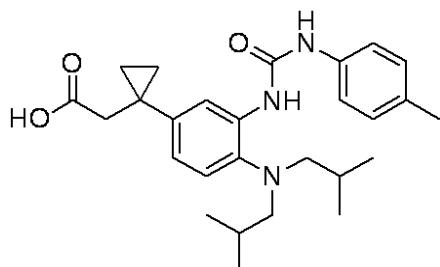
4-フルオロアニリンをウレア形成において使用したこと以外、実施例32の方法に従って33を得た。LC-MS分析. $C_{24}H_{32}FN_7O$ としての計算値 453.27, 実測値[M+H] 454.27. $T_r = 2.21$ 分(方法A). 1H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 7.61(s, 1H), 7.48 - 7.33(m, 3H), 7.00(dt, $J=15.0, 8.9$ Hz, 3H), 3.33 - 3.20(m, 2H), 3.17 - 3.04(m, 2H), 2.78 - 2.47(m, 4H), 1.82 - 1.54(m, 2H), 0.88(br. s., 12H)

【0196】

実施例34

2-(1-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)シクロプロピル酢酸

【化46】



10

34A: 2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)アセトニトリル

アセトニトリル(5 mL)中の4-(プロモメチル)-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(1 g, 4.27 mmol)の溶液に、シアノ化テトラエチルアンモニウム(0.801 g, 5.13 mmol)を加えた。得られる深緑色溶液を、室温で4時間攪拌した。次いで、溶媒を、真空で除去して、フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、34A(淡黄色油状物, 617 mg, 3.43 mmol, 80 %収率)を得た。LC-MS分析 . C₈H₅FN₂O₂としての計算値 180.03 (親イオンを示さなかった) , T_r = 0.74 分(方法B).

【0197】

34B: 2-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)アセトニトリル

34A(600 mg, 3.33 mmol)およびジイソブチルアミン(2152 mg, 16.65 mmol)を、130 で 2時間加熱した。室温に冷却した後に、フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、34B(橙色油状物, 579 mg, 2.001 mmol, 60.1 %収率)を得た。LC-MS分析 . C₁₆H₂₃N₃O₂としての計算値 289.18, 実測値[M+H] 290.9. T_r = 1.12 分(方法B).

20

【0198】

34C: 1-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)シクロプロパンカルボニトリル

DMF(10 mL)中の34B(400 mg, 1.382 mmol)および1-ブロモ-2-クロロエタン(0.172 mL, 2.073 mmol)の溶液に、0 で、アルゴン下において、NaH(138 mg, 3.46 mmol)を加えた。溶液は暗色となった。10分後に、氷浴を外して、混合液をRTまで温めた。室温で30分後に、LC-MSにより、目的の生成物への完全な変換が示された。反応混合液を、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチして、次いで水およびEtOAcで希釈した。該層を分離して、水相を、EtOAc(2x 20 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、水およびブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、34C(橙色油状物, 331 mg, 1.049 mmol, 76 %収率)を得た。LC-MS分析 . C₁₈H₂₅N₃O₂としての計算値 315.19, 実測値[M+H] 316.4. T_r = 1.18 分(方法B).

30

【0199】

34D: 1-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)シクロプロパンカルボン酸

EtOH(5 mL)中の34C(280 mg, 0.888 mmol)の溶液に、水(5 mL)中のNaOH(533 mg, 13.32 mmol)の溶液を加えて、混合液を、100 で16時間加熱した。LC-MSにより、60%目的の酸および40%第一級アミドが示された。反応混合液を、100 で更に8時間加熱した。LC-MSより、改善は示されなかった。次いで、それを室温に冷却した。真空で濃縮して、水(5 mL)で希釈して、1N HCl水溶液でpH約2に酸性化した。次いで、EtOAc(2x 20 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、水およびブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。分取HPLCによる精製により、34D(123 mg, 0.368 mmol, 41.4 %収率)を得た。LC-MS分析 . C₁₈H₂₆N₂O₄としての計算値 334.19, 実測値[M+H] 334.8. T_r = 1.09 分(方法B).

40

¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 9.45 - 9.17(m, 1H), 7.72(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.41(dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.12(d, J=8.8 Hz, 1H), 3.05 - 2.88(m, 4H), 1.93(dt, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.79 - 1.63(m, 2H), 1.36 - 1.23(m, 2H), 0.95 - 0.79(m, 12H)

【0200】

34E: 2-(1-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)シクロプロピル)酢酸

DCM(5 mL)中の34D(159 mg, 0.475 mmol)の溶液に、塩化オキサリル(0.083 mL, 0.951 m

50

mol)およびDMF(0.368 μ l, 4.75 μ mol)を加えて、反応混合液を、rtで2時間攪拌した。次いで、それを真空で濃縮して、高真空中にて1時間乾燥させた。粗製物質を、THF(3 mL)およびアセトニトリル(3 mL)に溶解して、0 $^{\circ}$ Cに冷却して、トリメチルシリルジアゾメタン(2.377 mL, 4.75 mmol)を加えた。反応混合液を、4.5時間、徐々に室温まで温めた。それを、EtOAcで希釈して、水およびブラインで洗い、溶媒をエバポレートした。この残留物に、酸化銀(551 mg, 2.377 mmol)、DMF(4 mL)および水(2 mL)を加えた。それを、120 $^{\circ}$ Cで15分間攪拌して、次いで室温に冷却して、Celiteパッドを通して濾過し、EtOAcで濯いだ。濃縮後に、分取HPLCによる精製により、34E(黄色油状物, 29.7 mg, 0.085 mmol, 17.9 %収率)を得た。LC-MS分析 . C₁₉H₂₈N₂O₄としての計算値 348.20, 実測値[M+H] 349.3. T_r = 1.12 分(方法B). 10

【0201】

34F : 2-(1-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)シクロプロピル)酢酸

MeOH(5 mL)中の34E(29 mg, 0.083 mmol)の溶液に、N₂雰囲気下において、10%Pd-C(8.86 mg, 8.32 μ mol)を加えた。混合液を、ハウスパキュームにより脱気して、次いで水素雰囲気下にて(水素バルーン)2時間攪拌した。反応混合液を、Celiteパッドを通して濾過して、濃縮して、34F(13.1 mg, 0.041 mmol, 49.4 %収率)を淡黄色油状物として得た。LC-MS分析 . C₁₉H₂₈N₂O₄としての計算値 318.23, 実測値[M+H] 319.3. T_r = 0.79 分(方法B). 20

【0202】

2-(1-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)シクロプロピル)酢酸

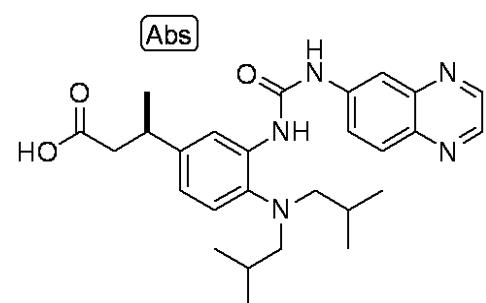
THF(1 mL)中の34F(13 mg, 0.041 mmol)の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン(1.087 mg, 0.082 mmol)を加えた。溶液を、室温で3時間攪拌して、次いで真空濃縮して、HPLCにより精製して、34G(1.2 mg, 2.66 μ mol, 6.51 %収率)を得た。LC-MS分析 . C₂₇H₃₇N₃O₃としての計算値 451.28, 実測値[M+H] 452.5. T_r = 0.95 分(方法B). ¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 7.89(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.28(d, J=7.9 Hz, 2H), 7.11(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.06 - 6.97(m, 2H), 2.60 - 2.52(m, 4H), 2.35 - 2.24(m, 3H), 1.97(s, 2H), 1.66(s, 2H), 1.00 - 0.91(m, 4H), 0.83(d, J=6.4 Hz, 12H).

【0203】

実施例35

(R)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(キノキサリン-6-イル)ウレイド)フェニル)ブタノン酸

【化47】



35A. 4-ブロモ-N,N-ジイソブチル-2-ニトロアニリン

4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(7 g, 31.8 mmol)およびジイソブチルアミン(1.223 mL, 70.0 mmol)を、130 $^{\circ}$ Cで3時間加熱した。それを、次いで室温まで冷却して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、35A(明赤色の固体, 8.19 g, 24.88 mmol, 78 %収率)を得た。LC-MS分析 . C₁₄H₂₁BrN₂O₂としての計算値328.08, 実測値[M+3] 331.03, T_r = 2.63 分(方法A). 40

【0204】

35B. (E)-メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)ブタ-2-エノエート

DMF(20 mL)中の35A(2 g, 6.07 mmol)の溶液に、(E)-メチルブタ-2-エノエート(1.216 g, 12.15 mmol)、テトラブチルアンモニウムプロミド(0.392 g, 1.215 mmol)、トリエチ

ルアミン(1.693 mL, 12.15 mmol)およびジクロロビス(トリ-o-トルイルホスフィン)-パラジウム(II)(0.239 g, 0.304 mmol)を加えた。混合液を、窒素で10分間バージして、次いでそれを密封して、110 °Cで一晩加熱した。反応混合液を、室温に冷却して、充填済Celiteを通して濾過して、水およびEtOAcで希釈した。有機相を、分離して、ブラインで洗い、無水MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、35B(1.5 g, 4.31 mmol, 71 %収率)を得た。

【0205】

35C. (R)-メチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ブタノエート

MeOH(50 mL)中の35B(1.5 g, 4.31 mmol)に、室温で、10%Pd/C(0.644 g, 0.607 mmol)を加えた。混合液を、エバキュエートして、H₂(3x)で再度充填して、混合液を、H₂雰囲気下において一晩攪拌した。反応混合液を、真空でエバキュエートして、窒素を再度供給して、次いで充填済Celiteを通して混合液を濾過して、濾液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、ラセミ化合物の35C(0.85 g, 2.60 mmol, 42.8 %収率)を無色液体として得た。方法Gによるラセミ化合物の35Cのキラル分離により、速く溶出するエナンチオマー1(0.410 g, 1.267 mmol, 48%) T_r = 1.80 分(方法I)および遅く溶出するエナンチオマー2(0.40g, 1.24mmol, 46%) T_r = 2.19 分(方法I)を、双方絶対立体化学が未確定の淡褐色油状物として得た。

【0206】

35D. (R)-メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(キノキサリン-6-イル)ウレイド)フェニル)ブタノエート

THF (1.205 mL) 中の35C エナンチオマー1(0.0251 g, 0.078 mmol)の溶液に、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート(0.017 g, 0.082 mmol)を加えた。反応を、室温で30分間攪拌して、この反応に、キノキサリン-6-アミン(0.034 g, 0.235 mmol)およびトリエチルアミン(0.033 mL, 0.235 mmol)を加えた。この反応を、50 °Cで一晩加熱して、次いでRTまで冷却した。反応を、H₂OおよびEtOAcで希釈した。該層を分離して、水相を、EtOAc(3X)で抽出した。有機相を合わせて、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、35Dを褐色残留物として得た。粗製物質を、更なる精製なしに使用した。

【0207】

(R)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(キノキサリン-6-イル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

テトラヒドロフラン(0.088 mL)およびMeOH(0.044 mL)中の35D(0.039 g, 0.079 mmol)の溶液に、1.5M 水酸化リチウム水溶液(0.529 mL, 0.793 mmol)を加えた。混合液を、70 °Cで5時間加熱して、次いで室温で一晩攪拌した。この反応を、1N HCl(0.79 mL)を用いて中和して、EtOAcで希釈した。該層を分離して、水相をEtOAc(3X)で抽出した。有機相を合わせて、溶媒を蒸発させて、粗生成物を赤色残留物として得た。粗製物質を、以下の条件に従って分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm粒子；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて15 ~ 100%B、次いで100%Bで5分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、表題化合物(16.0 mg, 0.033 mmol, 41%収率)を得た。Anal. C₂₇H₃₅N₅O₃としての計算値 477.27, 実測値[M+H]⁺ 478.4, T_r = 1.43 min (方法C). ¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄)

8.79(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.72(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.26(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.11 - 8.06(m, 1H), 8.05 - 7.99(m, 1H), 7.94(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.14(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.93(dd, J=7.9, 2.0 Hz, 1H), 3.30 - 3.22(m, 1H), 3.02(s, 1H), 2.89(s, 1H), 2.68(d, J=6.9 Hz, 4H), 2.59 - 2.48(m, 1H), 1.75(dt, J=13.4, 6.7 Hz, 2H), 1.35(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.92(d, J=6.9 Hz, 12H).

【0208】

実施例36

(S)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(キノキサリン-6-イル)ウレイド)フェニル)ブタ

10

20

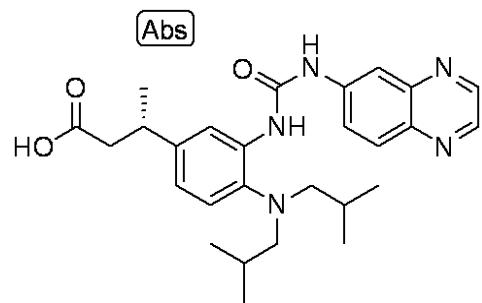
30

40

50

ン酸

【化48】



10

実施例36を、ウレア形成において35Cのエナンチオマー2およびキノキサリン-6-アミンを用いて、実施例35の方法に従って製造した。Anal. $C_{27}H_{35}N_5O_3$ としての計算値477.27, 実測値[M+H] 478.4, $T_r = 1.39$ 分(方法C); 1H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 8.79(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.72(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.26(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.11 - 8.06(m, 1H), 8.05 - 8.00(m, 1H), 7.98(br s, 1H), 7.94(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.14(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.93(dd, $J=7.9$, 2.0 Hz, 1H), 3.31 - 3.22(m, 1H), 3.02(s, 1H), 2.90(s, 1H), 2.68(d, $J=7.4$ Hz, 4H), 2.65(m, 1H), 2.54(dd, $J=15.1$, 8.7 Hz, 1H), 1.75(dquin, $J=1$ 3.4, 6.7 Hz, 2H), 1.35(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.92(d, $J=6.4$ Hz, 12H).

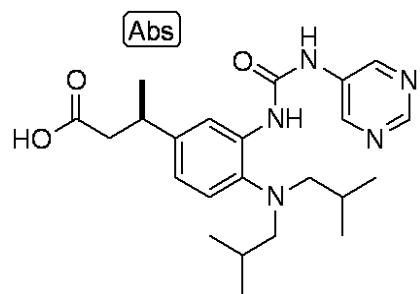
【0209】

実施例37

20

(R)-3-[(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(ピリミジン-5-イル)ウレトイド)フェニル]ブタン酸

【化49】



30

実施例37を、35Cのエナンチオマー1およびピリミジン-5-アミンを用いて、実施例35の方法に従って製造した。Anal. $C_{23}H_{33}N_5O_3$ としての計算値 427.26, 実測値[M+H] 428.3, $T_r = 1.96$ 分(方法D); 1H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 9.00(s, 2H), 8.80(s, 1H), 7.93(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.14(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.93(dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1H), 3.31 - 3.20(m, 1H), 3.02(s, 1H), 2.90(s, 1H), 2.66(d, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.64(d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.53(dd, $J=15.1$, 8.7 Hz, 1H), 1.73(dquin, $J=13.5$, 6.7 Hz, 2H), 1.33(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.92(d, $J=6.9$ Hz, 12H).

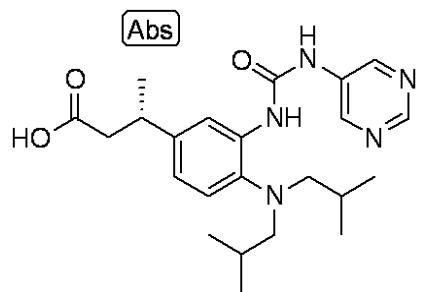
【0210】

実施例38

40

(S)-3-[(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(ピリミジン-5-イル)ウレトイド)フェニル]ブタン酸

【化50】



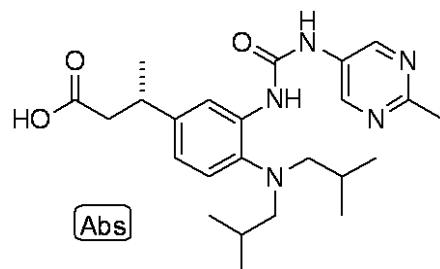
実施例38を、ウレア形成において35Cのエナンチオマー2およびピリミジン-5-アミンを用いて、実施例35の方法に従って製造した。Anal. $C_{23}H_{33}N_5O_3$ としての計算値427.26, 実測値[M+H] 428.3, $T_r = 1.93$ 分(方法D); 1H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 9.00(s, 2H), 8.79(s, 1H), 7.93(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.14(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.94(dd, $J=8.2$, 2.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.19(m, 1H), 3.02(s, 1H), 2.90(s, 1H), 2.67(d, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.63(d, $J=5.9$ Hz, 1H), 2.53(dd, $J=15.1$, 8.7 Hz, 1H), 1.73(dquin, $J=13.4$, 6.7 Hz, 2H), 1.33(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.92(d, $J=6.9$ Hz, 12H). 10

【0211】

実施例39

(S)-3-((4-(ジイソブチルアミノ)-3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレア)フェニル)ブタン酸 20

【化51】



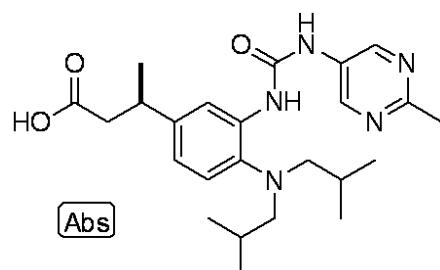
実施例39を、35Cのエナンチオマー2および2-メチルピリミジン-5-アミンを用いて実施例35の方法に従って製造した。Anal. $C_{24}H_{35}N_5O_3$ としての計算値441.27, 実測値[M+H] 442.3, $T_r = 1.22$ 分(方法C). 30

【0212】

実施例40

(R)-3-((4-(ジイソブチルアミノ)-3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレア)フェニル)ブタン酸

【化52】



実施例40を、35Cのエナンチオマー1および2-メチルピリミジン-5-アミンを用いて、実施例35の方法に従って製造した。Anal. $C_{24}H_{35}N_5O_3$ としての計算値441.27, 実測値[M+H] 442.2, $T_r = 1.27$ 分(方法C). 40

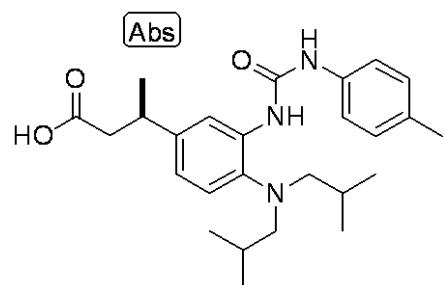
【0213】

50

実施例41

(R)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

【化53】



10

実施例41を、実施例35Cのエナンチオマー1およびパラトルイルイソシアネートを用いて、実施例35の方法に従って製造した。Anal. $C_{23}H_{33}N_5O_3$ としての計算値439.2, 実測値[M+H] 440.2, $T_r = 1.02$ min (方法B). 1H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 7.85(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.26(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.11 - 7.00(m, 3H), 6.84(dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.29(br. s., 3H), 2.63 - 2.54(m, 5H), 2.51 - 2.40(m, 1H), 2.28(s, 3H), 1.70 - 1.53(m, 2H), 1.28(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.82(d, $J=6.4$ Hz, 12H)

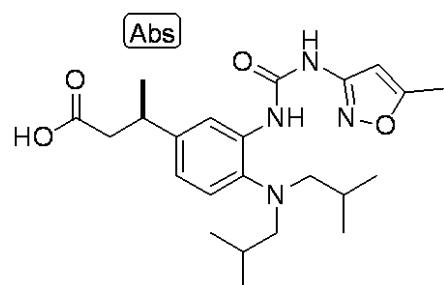
【0214】

実施例42

(R)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

20

【化54】



30

実施例42を、実施例35Cのエナンチオマー1および5-メチルイソキサゾール-3-アミンを用いて、実施例35の方法に従って製造した。Anal. $C_{23}H_{34}N_4O_4$ としての計算値430.26, 実測値[M+H] 431.4, $T_r = 1.02$ min (方法B). 1H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 7.88(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.09(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.89(dd, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1H), 6.30(s, 1H), 3.25 - 3.13(m, 1H), 2.65(d, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.60(dd, $J=15.1, 6.2$ Hz, 1H), 2.47(d d, $J=15.1, 8.7$ Hz, 1H), 2.37(s, 3H), 1.68(dt, $J=13.4, 6.7$ Hz, 2H), 1.29(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.85(d, $J=6.4$ Hz, 12H).

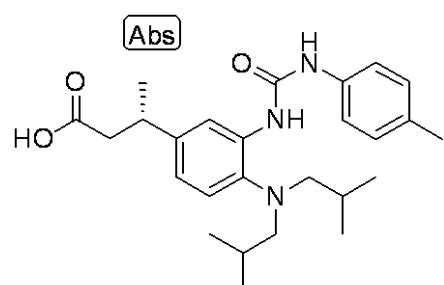
【0215】

実施例43

(S)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

40

【化55】



実施例43を、35Cのエナンチオマー2およびパラトルイルイソシアネートを用いて、実施

50

例35の方法に従って製造した。Anal. $C_{23}H_{33}N_5O_3$ としての計算値439.2, 実測値[M+H] 440.2, $T_r = 1.02$ min (方法B). 1H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 7.85(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.26(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.11 - 7.00(m, 3H), 6.84(dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.29(br. s., 3H), 2.63 - 2.54(m, 5H), 2.51 - 2.40(m, 1H), 2.28(s, 3H), 1.70 - 1.53(m, 2H), 1.28(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.82(d, $J=6.4$ Hz, 12H).

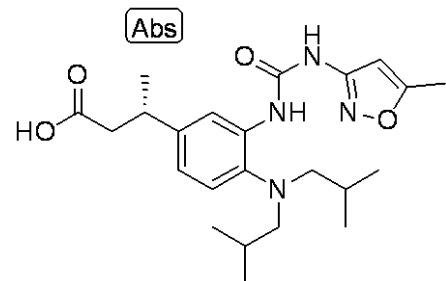
【0216】

実施例44

(S)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

【化56】

10



実施例44を、35Cのエナンチオマー2および5-メチルイソキサゾール-3-アミンを用いて、実施例35の方法に従って製造した。Anal. $C_{23}H_{34}N_4O_4$ としての計算値430.26, 実測値[M+H] 431.4, $T_r = 1.02$ min (方法B). 1H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 7.88(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.09(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.89(dd, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1H), 6.30(s, 1H), 3.25 - 3.13(m, 1H), 2.65(d, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.60(dd, $J=15.1, 6.2$ Hz, 1H), 2.47(dd, $J=15.1, 8.7$ Hz, 1H), 2.37(s, 3H), 1.68(dt, $J=13.4, 6.7$ Hz, 2H), 1.29(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.85(d, $J=6.4$ Hz, 12H)

20

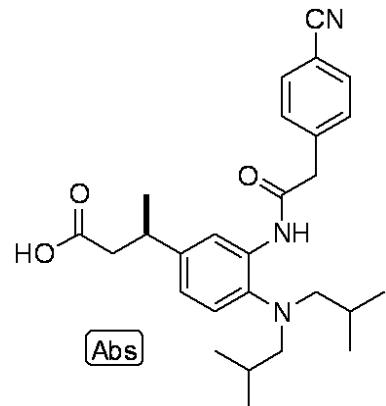
【0217】

実施例45

(R)-3-(3-(2-(4-シアノフェニル)アセトアミド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ブタン酸

【化57】

30



40

DMF(0.936 mL)中の35Cのエナンチオマー1(0.030 g, 0.094 mmol)の溶液に、2-(4-シアノフェニル)酢酸(0.030 g, 0.187 mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール(0.025 g, 0.187 mmol)、HOBT(0.029 g, 0.187 mmol)およびEDC(0.036 g, 0.187 mmol)を加えた。この混合液を、室温で10分間攪拌して、次いでDIEA(0.049 mL, 0.281 mmol)を加えた。反応を、室温で3時間攪拌して、次いでEtOAcで希釈した。次いで、これを、1N HClで1回洗い、水で2回、そしてブラインで1回洗った。有機物質を、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗生成物を黄色固体として得た。この物質に、THF(2.0 mL)、MeOH(0.4 mL)および1N NaOH(0.4 mL)を加えた。この混合液を、55 °Cで72時間加熱して、次いで室温に冷却して、1N HCl(0.5 mL)を加えて、溶液を中和して、これをEtOAcで3回抽出した

50

。有機物質を、 $MgSO_4$ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗製の酸を得た。粗製物質を、以下の条件に従って分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15分かけて15 ~ 100%B、次いで100%Bで5分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、実施例45(21.9 mg, 0.048 mmol, 51%)を得た。LC-MS分析。 $C_{27}H_{35}N_3O_3$ としての計算値449.6, 実測値[M+H] 450.3, T_r = 1.957分(方法E).

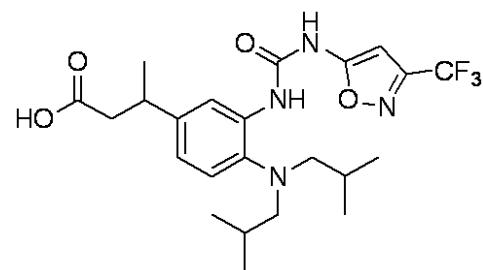
【0218】

実施例46

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

ラセミ化合物

【化58】



10

20

実施例46を、実施例3の方法に従って製造した。Anal. $C_{23}H_{31}F_3N_4O_4$ としての計算値484.23, 実測値[M+H] 485.5, T_r = 1.02 分(方法B) 1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.34 - 8.23(m, 1H), 7.94 - 7.84(m, 1H), 7.25 - 7.15(m, 1H), 6.99 - 6.87(m, 1H), 3.16 - 3.02(m, 1H), 2.64(d, J =6.9 Hz, 4H), 2.48 - 2.39(m, 2H), 1.70 - 1.52(m, 2H), 1.28 - 1.11(m, 3H), 0.86(d, J =6.4 Hz, 12H).

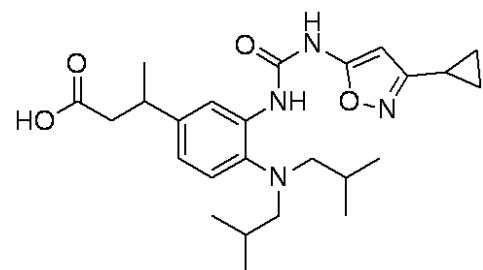
【0219】

実施例47

3-(3-(3-(3-シクロプロピルイソキサゾール-5-イル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ブタン酸

ラセミ化合物

【化59】



30

40

実施例47を、実施例3の方法に従って製造した。LC-MS分析。 $C_{25}H_{36}N_4O_4$ としての計算値456.27, 実測値[M+H] 457.20, T_r = 3.61 分(方法A) 1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.16(s, 1H), 7.86(d, J =2.0 Hz, 1H), 7.15(d, J =7.9 Hz, 1H), 6.89(dd, J =8.2, 1.7 Hz, 1H), 5.81(s, 1H), 3.12 - 3.01(m, 1H), 2.61(d, J =6.9 Hz, 4H), 2.47 - 2.28(m, 2H), 1.95 - 1.85(m, 1H), 1.60(tq, J =13.2, 6.6 Hz, 2H), 1.17(d, J =6.9 Hz, 3H), 1.02 - 0.91(m, 2H), 0.87 - 0.80(m, 12H), 0.77 - 0.71(m, 2H).

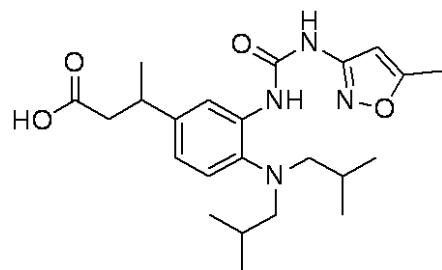
【0220】

実施例48

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル

50

)ブタン酸
ラセミ化合物
【化60】



10

実施例48を、実施例3の方法に従って製造した。LC-MS分析。C₂₃H₃₄N₄O₄としての計算値430.26, 実測値[M+H] 431.20, T_r = 3.53 分(方法A) ¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 7.89(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.09(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.89(dd, J=7.9, 2.0 Hz, 1H), 6.29(s, 1H), 3.25 - 3.15(m, 1H), 2.65(d, J=6.9 Hz, 4H), 2.60(dd, J=14.9, 6.4 Hz, 1H), 2.51 - 2.43(m, 1H), 2.37(s, 3H), 1.75 - 1.64(m, 2H), 1.29(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85(d, J=6.9 Hz, 12H).

【0221】

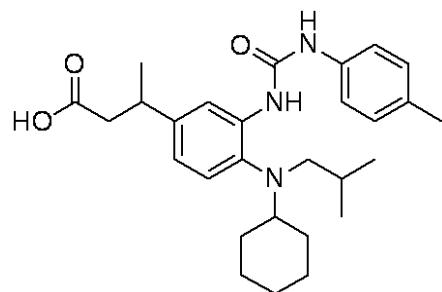
実施例49

ラセミ化合物

20

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

【化61】



30

49A : 1-(5-ブロモ-2-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)-3-(p-トルイル)ウレア

DCM(100 mL)中のシクロヘキサンアミン(2.309 mL, 20.17 mmol)の溶液に、0 に冷却して、TEA(4.22 mL, 30.2 mmol)を加えた。混合液を、0 で5分間攪拌した後に、塩化イソブチリル(2.54 mL, 24.20 mmol)を滴加した。混合液を攪拌して、室温までゆっくりと昇温させた。2時間後に、LC/MSにより反応の完了が示された。反応混合液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチして、次いでジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を合わせて、1N HCl水溶液、ブラインで洗い、次いでNa₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空中に濃縮して、N-シクロヘキシルイソブチルアミド(3.5 g)を白色固体として得た。これを精製せずに使用した。THF(50 mL)中の上記で得たN-シクロヘキシルイソブチルアミド(2.3 g, 13.59 mmol)の溶液に、LAH(27.2 mL, 27.2 mmol)をゆっくりと加えた。得られる溶液を、70 で16時間還流した。LC/MSにより、SMが枯渇したことが示された。フィーヴァークエンチの後に、固体を濾去した。2層を分離した後に、水層を、さらにEtOAcで抽出して、有機層を合わせて、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、N-イソブチルシクロヘキサンアミン(2g)を得た。これを精製せずに使用した。NMP(2 mL)中の上記で得たN-イソブチルシクロヘキサンアミン(1.412 g, 9.09 mmol)の溶液に、4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(1 g, 4.55 mmol)およびヒューニッヒ塩基(2.382 mL, 13.64 mmol)を加えた。得られる溶液を、120 で6時間加熱した。LC/MSにより、目的の生成物が示された。室温に冷却した後に、それをCeliteパッドを通して濾過し、EtOAc

40

50

で灌いだ。濃縮後に、シリカゲルクロマトグラフィーにより、4-プロモ-N-シクロヘキシル-N-イソブチル-2-ニトロアニリン(橙色の固体, 0.85 g, 2.60 mmol, 42.8 %収率)を得た。氷水浴中で冷却したMeOH(10.00 mL)中の上記で得た4-プロモ-N-シクロヘキシル-N-イソブチル-2-ニトロアニリン(570 mg, 1.444 mmol)の攪拌溶液に、塩化アンモニウム(1545 mg, 28.9 mmol)および亜鉛(944 mg, 14.44 mmol)を加えた。5分間の攪拌の後に、水(1.0 mL)を加えて、反応混合液を2時間攪拌した。LC/MSにより、目的の生成物が示された。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、次いで懸濁液を、celiteパッドを通して濾過した。フィルターケーキを、EtOAcで灌いだ。水層を、さらにEtOAcで抽出して、有機相を、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、4-プロモ-N1-シクロヘキシル-N1-イソブチルベンゼン-1,2-ジアミン(黄色油状物, 400 mg, 1.230 mmol, 85 %収率)を得た。THF(16 mL)中の上記で得た4-プロモ-N1-シクロヘキシル-N1-イソブチルベンゼン-1,2-ジアミン(200 mg, 0.615 mmol)の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン(123 mg, 0.922 mmol)を加えた。得られる溶液を、室温で16時間攪拌した。LC/MSにより、目的のピークが見られ、完了が示された。反応混合液を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により49A(白色固体, 130 mg, 0.284 mmol, 46.1 %収率)を得た。LC-MS分析。C₂₄H₃₂BrN₃Oとしての計算値 457.17, 実測値[M+3H] 459.91. T_r = 4.32 分(方法A). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.52(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.15(m, 4H), 7.06(dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.93(d, J=8.6 Hz, 1H), 2.61(br. s., 2H), 2.37(s, 3H), 2.33 - 2.23(m, 1H), 1.63(br. s., 2H), 1.59 - 1.51(m, 1H), 1.38 - 1.22(m, 3H), 1.12 - 0.93(m, 5H), 0.71(d, J=6.6 Hz, 6H)

【0222】

49B: 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(p-トルイル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

DMF(1.5 mL)中の49A(70 mg, 0.153 mmol)の溶液に、室温で、(E)-メチルブタ-2-エノエート(0.049 mL, 0.458 mmol)、テトラブチルアンモニウムプロミド(9.84 mg, 0.031 mmol)、トリエチルアミン(0.043 mL, 0.305 mmol)およびジクロロビス(トリル-o-トルイルホスフィン)-パラジウム(II)(6.00 mg, 7.63 μmol)を加えた。混合液を、窒素で5分間バージした。次いで、それを、密閉して、110 °Cで6時間攪拌した。LC/MSにより、目的の生成物が示された。次いで、それを、室温に冷却して、シリカゲルクロマトグラフィーにて粗製物質を精製して、不飽和エステル(50 mg)を得た。これを、MeOH(5 mL)に溶解して、次いでPd/炭素(32.5 mg, 0.031 mmol)を加えた。この懸濁液を、1時間水素化(1 atm, バルーン)した。LC/MSにより、生成物が示された。懸濁液を、celiteパッドを通して濾過して、フィルターケーキをEtOAc(2x20 mL)で灌いだ。濾液と洗液を合わせて、真空で濃縮した。これを、THF(1.5 mL)中に溶解させて、次いでNaOH(0.458 mL, 0.458 mmol)を加えた。MeOHを加えると、それは透明で黄色/橙色の溶液に変わった。この反応を、LC/MSによりモニターした。16時間後に、LC-MSによると、反応は完了した。次いで、大部分のMeOHおよびTHFを、真空で除去して、粗生成物を、水(5 mL)で希釈した。水層のpHを、1N HCl水溶液を用いて4に調整した。次いで、水相を、EtOAc(2x10 mL)で抽出して、有機相を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。分取HPLCによる精製により、49B(黄色油状物, 18.8 mg, 0.038 mmol, 25%収率)を得た。LC-MS分析。C₂₈H₃₉N₃O₃としての計算値465.30, 実測値[M+H] 466.22, T_r = 3.41 分(方法A) ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.40(s, 1H), 8.01 - 7.93(m, 2H), 7.36(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.12 - 7.05(m, 3H), 6.81(dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 3.12 - 3.01(m, 1H), 2.85 - 2.66(m, 2H), 2.47 - 2.36(m, 1H), 2.24(s, 3H), 1.87(d, J=10.9 Hz, 2H), 1.68(d, J=11.9 Hz, 2H), 1.51(d, J=12.4 Hz, 1H), 1.29(dt, J=13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.20(d, J=6.9 Hz, 4H), 1.14 - 0.94(m, 3H), 0.81(d, J=6.4 Hz, 6H)(1つのプロトンがDMSO溶媒のピークで隠れた).

【0223】

生物活性の評価

例示した化合物を、IDO活性の阻害について試験した。実験方法および結果は、下記に

10

20

30

40

50

示される。

【0224】

ヒトIDO1/HEK293細胞を用いるIDOキヌレニンアッセイ

ヒトIDO1/HEK293細胞を、 RPMI(10%FBSを含む)/フェノールレッド不含の培地を入れた384-ウェルの黒色壁で透明底の組織培養プレート(Matrix Technologies LLC)中に、 ウェルあたり10,000細胞/50uLにて播種し、 次いで、 ある特定濃度の化合物(125nL)を、 ECHO液体ハンドリングシステムを用いて各ウェルに加えた。 細胞を、 37℃で5%CO₂の恒温槽内で20時間インキュベートした。

【0225】

化合物の処置を、 0.2%の終濃度にトリクロロ酢酸(Sigma-Aldrich)を加えることにより停止させた。 細胞プレートを、 50℃で30分間更にインキュベートした。 等量の上清(20uL)および0.2%(w/v) Ehrlich 試薬 [4-ジメチルアミノベンズアルデヒド, Sigma-Aldrich] / 氷酢酸を、 新しい透明底の384ウェルプレート中で混合した。 次いで、 このプレートを、 室温で30分間インキュベートした。 490 nmで吸光度を、 Envisionプレートリーダーで測定した。

【0226】

化合物IC₅₀値を、 100%阻害として500 nMの参照標準処置の計測値と0%阻害として化合物を含まないDMSO処置の計測値を用いて算出した。

【0227】

IDOアッセイの結果を、 以下の表に示した。

【表3】

表1. HEK ヒトIDO-1	
実施例番号	HEK ヒトIDO-1 IC ₅₀ (nM)
2	205
13	3
30	0.7
37	11
38	29
39	169
40	22
43	17
44	87
45	5
46	7
49	1

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 K	31/196	(2006.01)	A 6 1 K	31/196
A 6 1 K	31/337	(2006.01)	A 6 1 K	31/337
A 6 1 K	31/44	(2006.01)	A 6 1 K	31/44
A 6 1 K	31/192	(2006.01)	A 6 1 K	31/192
A 6 1 K	31/42	(2006.01)	A 6 1 K	31/42
A 6 1 K	31/41	(2006.01)	A 6 1 K	31/41
A 6 1 K	31/498	(2006.01)	A 6 1 K	31/498
A 6 1 K	31/505	(2006.01)	A 6 1 K	31/505
C 0 7 D	305/06	(2006.01)	C 0 7 D	305/06
C 0 7 D	213/75	(2006.01)	C 0 7 D	213/75
C 0 7 D	261/14	(2006.01)	C 0 7 D	261/14
C 0 7 D	257/04	(2006.01)	C 0 7 D	257/04 C
C 0 7 D	241/40	(2006.01)	C 0 7 D	241/40
C 0 7 D	239/42	(2006.01)	C 0 7 D	239/42 Z
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
			A 6 1 K	45/00

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ジェイムズ・アーロン・バログ

アメリカ合衆国0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 オードリス・ホアン

アメリカ合衆国0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ピン・チェン

アメリカ合衆国0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 リービン・チェン

アメリカ合衆国0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ウェイファン・シャン

アメリカ合衆国0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 2 / 0 4 6 1 4 6 (WO , A 1)

特表2 0 0 8 - 5 0 0 2 8 4 (JP , A)

米国特許第0 5 4 4 7 9 5 7 (US , A)

米国特許出願公開第2 0 0 4 / 0 0 3 4 0 3 8 (US , A 1)

米国特許出願公開第2 0 0 4 / 0 2 5 9 8 8 5 (US , A 1)

特表2 0 0 8 - 5 1 8 0 1 4 (JP , A)

国際公開第2008/006625 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 C 275/42
A 61 K 31/192
A 61 K 31/196
A 61 K 31/337
A 61 K 31/41
A 61 K 31/42
A 61 K 31/44
A 61 K 31/498
A 61 K 31/505
A 61 K 45/00
A 61 P 25/24
A 61 P 29/00
A 61 P 31/12
A 61 P 35/00
A 61 P 35/02
A 61 P 43/00
C 07 D 213/75
C 07 D 239/42
C 07 D 241/40
C 07 D 257/04
C 07 D 261/14
C 07 D 305/06

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)