

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7526716号  
(P7526716)

(45)発行日 令和6年8月1日(2024.8.1)

(24)登録日 令和6年7月24日(2024.7.24)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K 14/605 (2006.01)

C 0 7 K 14/605

Z N A

A 6 1 K 38/26 (2006.01)

A 6 1 K 38/26

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/04

請求項の数 46 (全558頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-500508(P2021-500508)

(86)(22)出願日 平成31年3月22日(2019.3.22)

(65)公表番号 特表2021-531259(P2021-531259  
A)

(43)公表日 令和3年11月18日(2021.11.18)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/023726

(87)国際公開番号 WO2019/183577

(87)国際公開日 令和1年9月26日(2019.9.26)

審査請求日 令和4年3月22日(2022.3.22)

(31)優先権主張番号 62/647,604

(32)優先日 平成30年3月23日(2018.3.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73)特許権者 520366581

カーモット セラピューティクス インコ  
ーポレイテッドアメリカ合衆国 9 4 7 1 0 カリフォル  
ニア州 バークレー ヘインズ アベニュー  
7 4 0

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

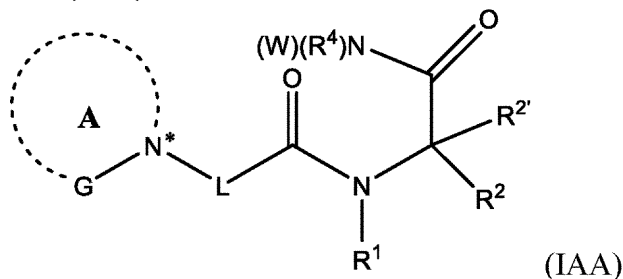
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 Gタンパク質共役受容体の調節剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(IAA)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩:



10

式中、

環Aは、

(i) 3～8個の環原子(G、および標識された窒素原子N<sup>\*</sup>を含む)を含む飽和もしくは不飽和単環;または(ii) 6～14個の環原子(G、および標識された窒素原子N<sup>\*</sup>を含む)を含む飽和もしくは不飽和の二環もしくは三環  
であり;ここで・GはC(O)、S(O)、またはSO<sub>2</sub>であり;

20

- ・GとN<sup>\*</sup>とを接続する円形点線は、1～6個の環原子を含む二価の基であり；ここで
  - (a) 二価の基の環原子0～2個は環ヘテロ原子であり、それぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSO<sub>2</sub>からなる群より選択され；
  - (b) 二価の基の環原子1～6個は環炭素原子であり、それぞれ独立して、C、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sup>b</sup>、C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され；
- ここで
  - (1) 環Aが単環である場合、二価の基の環炭素原子1～6個のそれぞれは独立してCH、CH<sub>2</sub>、CR<sup>b</sup>、C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され；
  - (2) 環Aが二環または三環である場合、以下の(A)または(B)が適用され：
    - (A) 二価の基の隣接する環炭素原子2個または3個は、それぞれ独立して、C、CH、CR<sup>b</sup>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され、かつ、
      - (a) 1～5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール；
      - (b) 5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1～3個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリール；
      - (c) 1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル；
      - (d) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクリル
    - からなる群より選択される第2の環と縮合しており；あるいは、
    - (B) 二価の基の環炭素原子1個は、Cであり、かつ、
      - (a) 1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル；
      - (b) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクリル
    - からなる群より選択される第2の環とスピロ縮合しており；
  - Lは、
    - (i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、式中、mは1～6であり；nは0～2であり；pは0～8である；
    - (ii) -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、式中、nは0～2であり；pは0～8である；
    - (iii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、式中、qは1～10である；
    - (iv) -C(O)-；または
    - (v) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、式中、mは1～6であり；pは0～8である
  - であり；
    - X<sup>1</sup>は-C(O)-；-N(R')C(O)-；-C(O)N(R')-；または-N(R')C(O)NR'-であり；式中、R'の各存在は独立して、HおよびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルからなる群より選択され；
    - X<sup>2</sup>は、
      - (i) -O-；
      - (ii) -S-；
      - (iii) -S(O)<sub>t</sub>-、式中、tは1または2である；
      - (iv) -C(Q<sup>1</sup>)(Q<sup>2</sup>)-、式中、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、Hであり；あるいは、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、それぞれが結合している炭素原子と一緒にC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい；
      - (v) 1～5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリーレン；
      - (vi) 5～10個の環原子を含むヘテロアリーレンであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリーレンが1～5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリーレン；
      - (vii) 1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキレン；
      - (viii) 3～10個の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1～3個の環原子がそ

10

20

30

40

50

それぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1～5個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレン;

(ix) 1～2個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_2 \sim C_4$ アルケニレン; あるいは

(x) 1～2個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_2 \sim C_4$ アルキニレン

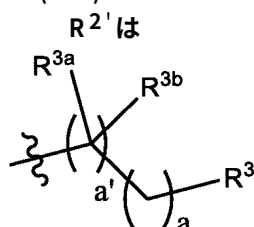
であり;

$X^3$ は-O-; -S-; または-S(O)<sub>t</sub>-であり、式中、tは1または2であり;

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれ独立して、Hおよび非置換 $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群より選択され;

$R^{2'}$ は以下の(AA)または(BB)によって定義される通りであり:

(AA)



であり、式中、

$R^3$ は-C(O)OH、-C(O)OR<sup>31</sup>、-CH(C(O)OH)<sub>2</sub>、またはカルボン酸アイソスターであり;

aは0～5であり;

a'は0または1であり;

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれ独立してHまたは $C_1 \sim 3$ アルキルである;

(BB)

$R^{2'}$ および $R^4$ は、それらを接続する原子と一緒に、5～8個の環原子を含む環を形成し、ここで、3～7個は、H、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、および $C_1 \sim 3$ アルキルより独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれ置換された環炭素原子であり; 0～1個は、O、-NH、-N( $C_1 \sim 3$ アルキル)、およびSより選択される( $R^1$ に結合したN以外の)ヘテロ原子である;

$R^{31}$ は、

(i) 1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよいメチル;

(ii) -( $C_0 \sim 3$ アルキレン)- $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであって、該シクロアルキルが1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、シクロアルキル;

(iii) 3～10個の環原子を含む-( $C_0 \sim 3$ アルキレン)-ヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクリル; または

(iv) 5～10個の環原子を含む-( $C_0 \sim 3$ アルキレン)-ヘテロアリアルであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリアルが1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリアルであり;

$R^a$ の各存在は独立して、H;  $C_1 \sim 4$ アルキル;  $C_3 \sim 6$ シクロアルキル; -C(=O)( $C_1 \sim 6$ アルキル); -C(=O)O( $C_1 \sim 6$ アルキル); および-S(O)<sub>1~2</sub>( $C_1 \sim 6$ アルキル)からなる群より選択され;

$R^b$ の各存在は独立して、 $R^{31}$ ;  $C_1 \sim 4$ ハロアルキル; -OH; オキソ; -F; -N( $R^a$ )( $R''$ );  $C_1 \sim 4$ アルコキシ;  $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ; -C(=O)( $C_1 \sim 4$ アルキル); -C(=O)O( $C_1 \sim 6$ アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N( $R'''$ )( $R''''$ ); -S(O)<sub>1~2</sub>( $C_1 \sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

$R^c$ の各存在は独立して、1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル;  $C_3 \sim 6$ シクロアルキル;  $C_1 \sim 4$ ハロアルキル; -OH; -ハロ; -NO<sub>2</sub>; N<sub>3</sub>; -N( $R^a$ )( $R''$ );  $C_1 \sim 4$ アルコキシ;  $C_1 \sim 4$ チオアルコキシ;  $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ; -OC(=O)( $C_1 \sim 6$ アルキル);

10

20

30

40

50

ル); -C(=O)(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル); -C(=O)O(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N(R''')(R'''''); -S(O)<sub>1</sub>~<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

R<sup>d</sup>の各存在は独立して、1~2個の独立して選択されるR<sup>e</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル; C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルキル; -OH; -F; Cl; -N(R<sup>a</sup>)(R''); オキソ; C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ; C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルコキシ; -OC(=O)(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル); -C(=O)(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル); -C(=O)O(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N(R''')(R'''''); -S(O)<sub>1</sub>~<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

R<sup>e</sup>の各存在は独立して、-OH; -N(R<sup>a</sup>)(R''); C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ; C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルコキシ; -OC(=O)(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル); -C(=O)O(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N(R''')(R'''''); -S(O)<sub>1</sub>~<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

10

R', R'', およびR''''の各存在は独立して、HおよびC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され;

-N(R<sup>4</sup>)Wは、式(XIV):

GTF(Xaa4)SD(Xaa7)S(Xaa9)(Xaa10)(Xaa11)(Xaa12)(Xaa13)QA(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F-(Xaa20)(Xaa21)WL(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS-R<sup>5</sup> (SEQ ID NO: 2)

(式中、

Xaa4はTまたはIであり;

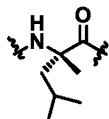
Xaa7はY、V、またはLであり;

Xaa9はIまたはSであり;

Xaa10はY、Q、またはAであり;

20

Xaa11はL、M、またはL<sup>\*</sup>であり、ここでL<sup>\*</sup>は、



であり;

Xaa12はDまたはEであり;

Xaa13はK、G、またはEであり;

Xaa16はAまたはVであり;

30

Xaa17は(Aib)またはKであり;

Xaa18はEまたはLであり;

Xaa20はVまたはIであり;

Xaa21はN、A、またはEであり;

Xaa24はLまたはVであり;

Xaa25はAまたはKである)

を有するペプチドであり、

R<sup>5</sup>は、1~2個の修飾基で置換されていてもよい、C末端アミノ酸、アミノ酸エステル、またはアミノ酸アミドである。

【請求項2】

40

Xaa17がAibである、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

-N(R<sup>4</sup>)Wが式(XIV-B):

GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPS-R<sup>5</sup> (SEQ ID NO: 4)

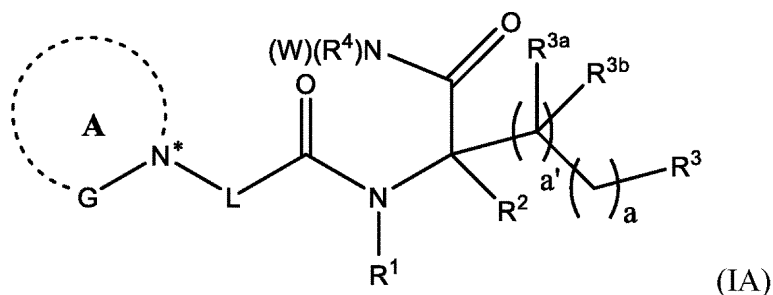
を有する、請求項1または2記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

式(IA)を有するか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1~3のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩:

50



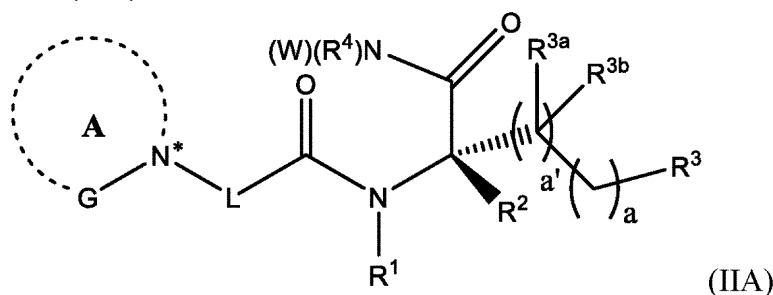


。

10

【請求項 5】

式(IIA)



20

を有し、式中、

 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はHであり、 $a'$  および  $a$  は各々1であり、および $R^3$ は-C(O)OHである、

請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

GがC(O)である、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

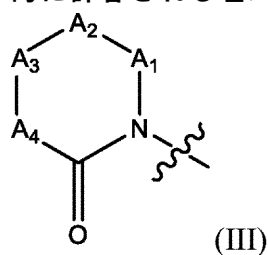
GがS(O)またはSO<sub>2</sub>である、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

環Aが、3～8個の環原子を含む飽和または不飽和単環である、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

環Aが下記式(III)を有する、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



40

式中、

 $A_1$ は結合、 $A^{1A}$ - $A^{1B}$ 、C(O)、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>b</sup>、またはC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>であり； $A^{1A}$ および $A^{1B}$ はそれぞれ独立してC(O)、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>b</sup>、またはC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>であり； $A_2$ はC(O)、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>b</sup>、またはC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>であり；

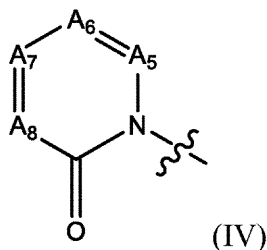
50

$A_3$ は $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、もしくは $C(R^b)_2$ 、 $O$ 、 $SO_2$ ；または $N(R^a)$ であり；

$A_4$ は $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、もしくは $C(R^b)_2$ 、 $O$ ；または $N(R^a)$ であり、但し、 $A_3$ および $A_4$ がいずれも $O$ ；もしくは $N(R^a)$ ；またはそれらの組み合わせであることはできない。

【請求項10】

環Aが式(IV)を有する、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



10

式中、

$A_6$ および $A_7$ はそれぞれ独立して $CH$ および $CR^b$ より選択され；

$A_5$ および $A_8$ はそれぞれ独立して $N$ 、 $CH$ 、または $CR^b$ である。

【請求項11】

環Aが、6～14個の環原子を含む飽和または不飽和の二環または三環である、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項12】

Lが式 $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有する、請求項1～11のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

$m$ が2～6であり、

$n + p > 2$ であり、

$X^2$ が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_t-$ 、または $CH_2$ である、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

$m$ が1であり、

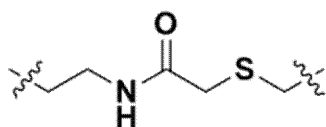
$n + p \leq 2$ であり、

$X^2$ が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_t-$ 、または $C(Q^1)(Q^2)$ である、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項15】

Lが以下の構造：



40

を有する、請求項1～11のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

Lが式 $-C(O)-(CH_2)_n-X^3-(CH_2)_p-$ を有する、請求項1～11のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

式(IAA)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩：

50

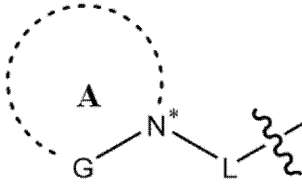


GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPS-R<sup>5</sup>(SEQ ID NO: 4)

を有するペプチドであり、

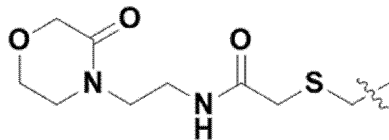
R<sup>5</sup>は、アシル基およびPEG基より選択される1～2個の修飾基で置換されていてもよい、C末端アミノ酸またはアミノ酸アミドである。

【請求項18】



10

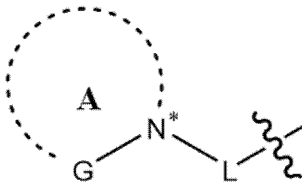
が、構造:



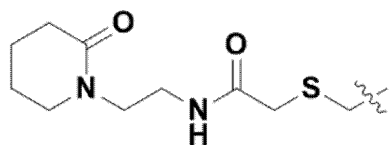
によって表される、請求項17記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項19】



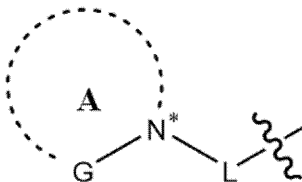
が、構造:



30

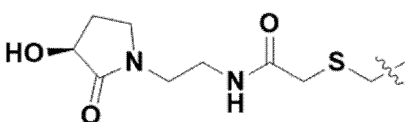
によって表される、請求項17記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】



40

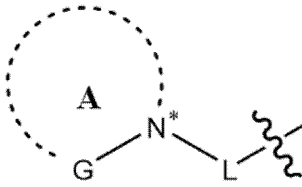
が、構造:



50

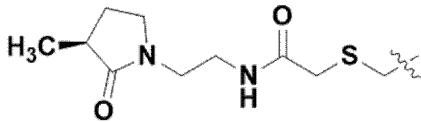
によって表される、請求項17記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】



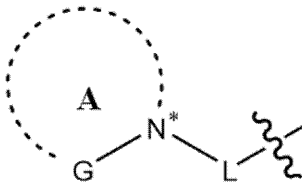
が、構造:

10



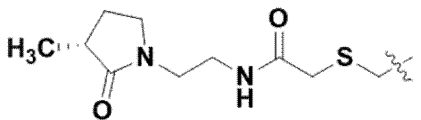
によって表される、請求項17記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】



20

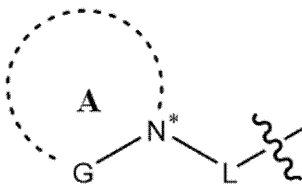
が、構造:



30

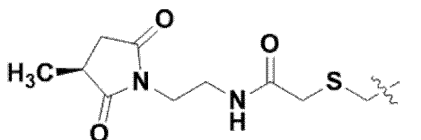
によって表される、請求項17記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】



が、構造:

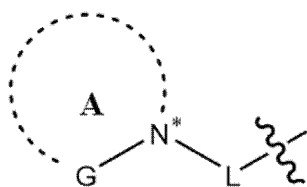
40



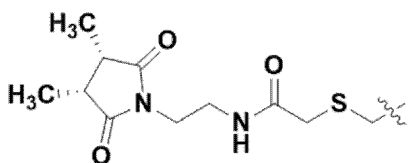
によって表される、請求項17記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

50



が、構造：

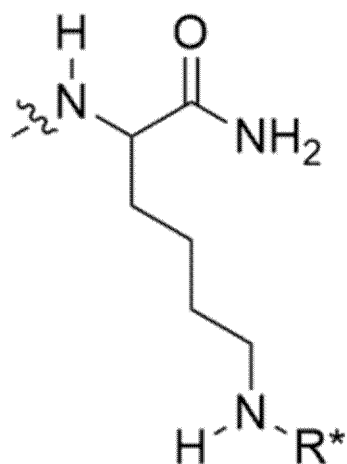


10

によって表される、請求項17記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項25】

$R^5$ が、式(XI)：



20

(XI)

30

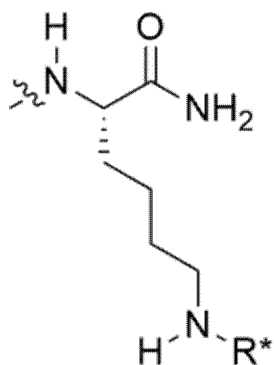
を有し、

式中、 $R^*$ はHまたは修飾基である、

請求項1～24のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項26】

$R^5$ が、式：



40

50

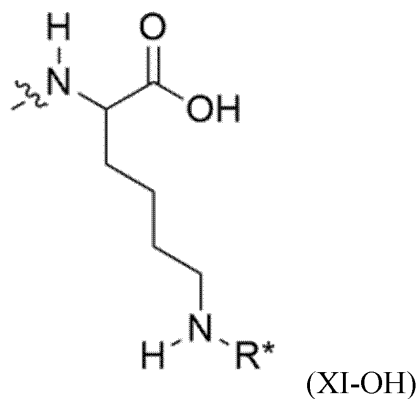
を有し、

式中、 $R^*$ はHまたは修飾基である、

請求項1～24のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項27】

$R^5$ が、式(XI-OH)：



10

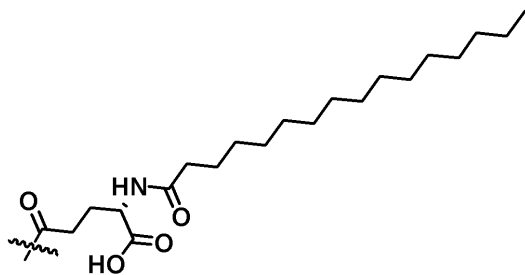
を有し、

式中、 $R^*$ はHまたは修飾基である、

請求項1～24のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項28】

$R^*$ が、



30

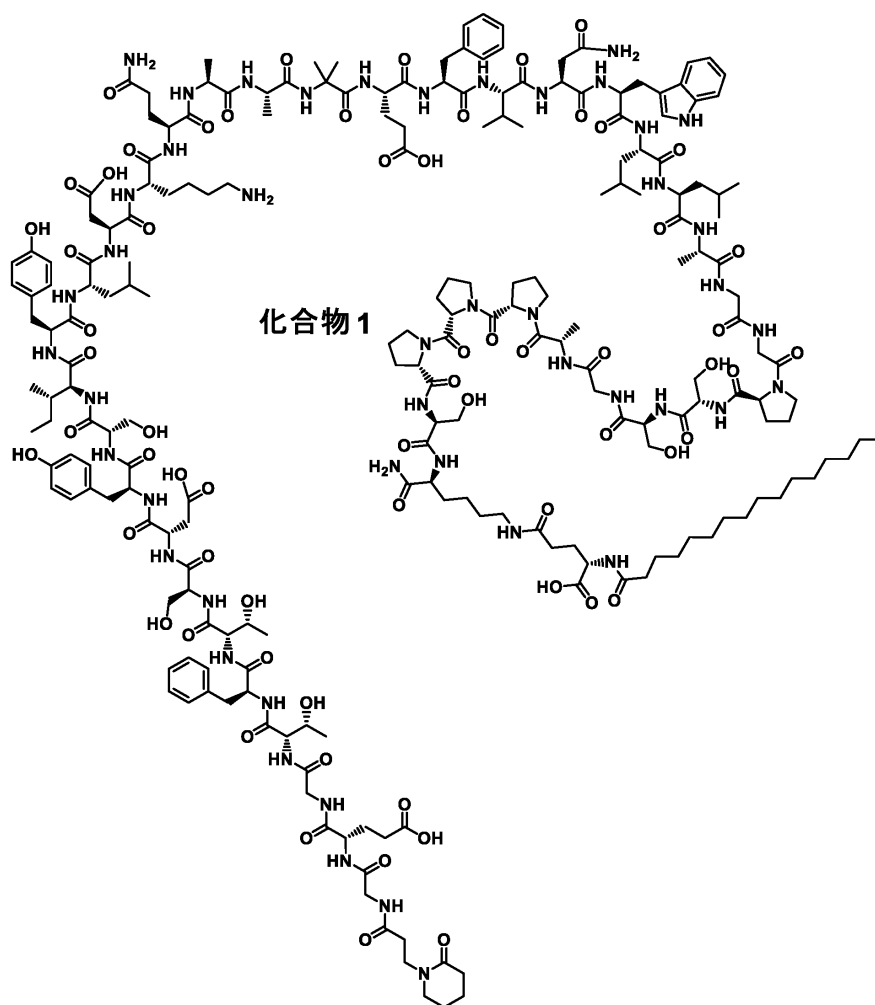
である、請求項25～27のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項29】

以下：

40

50



10

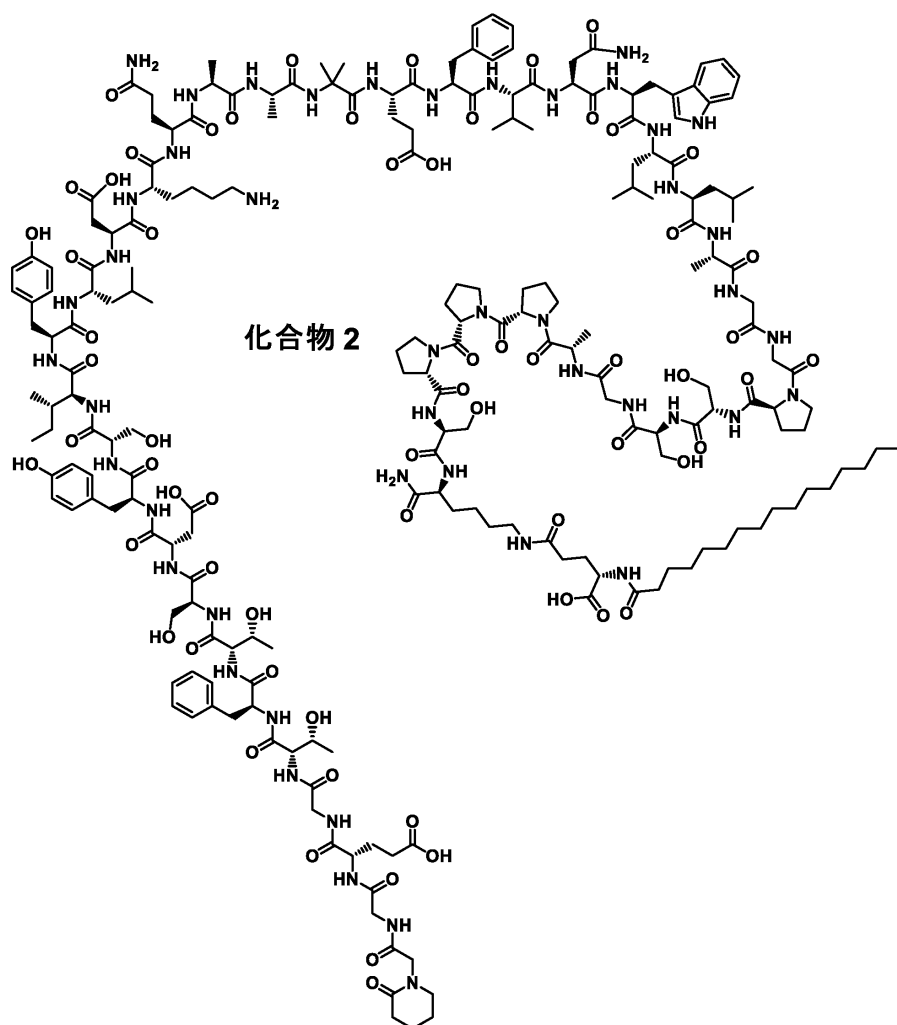
20

30

40

50





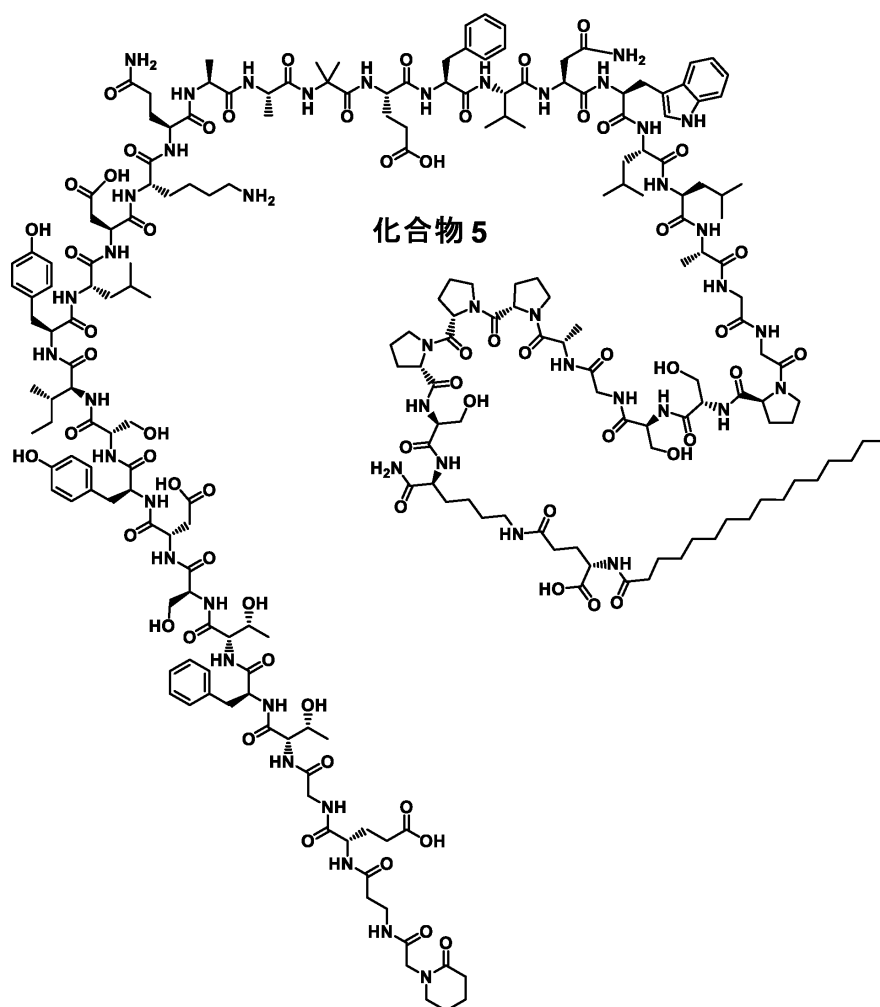
10

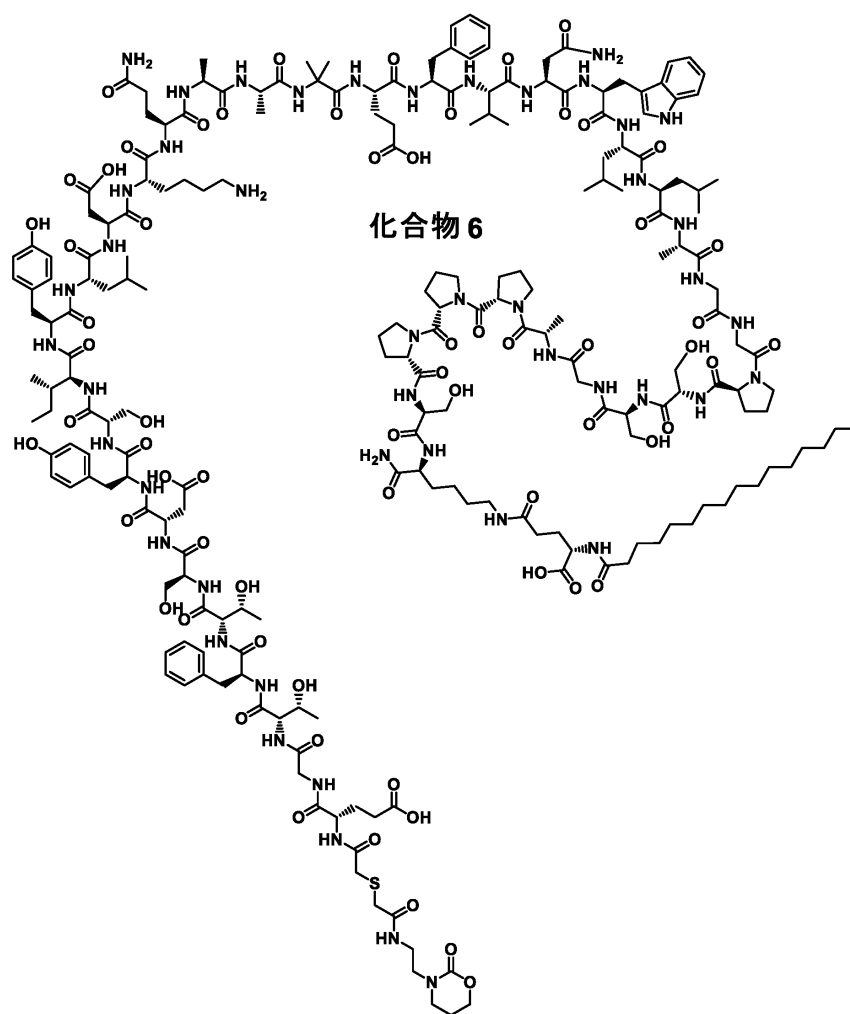
20

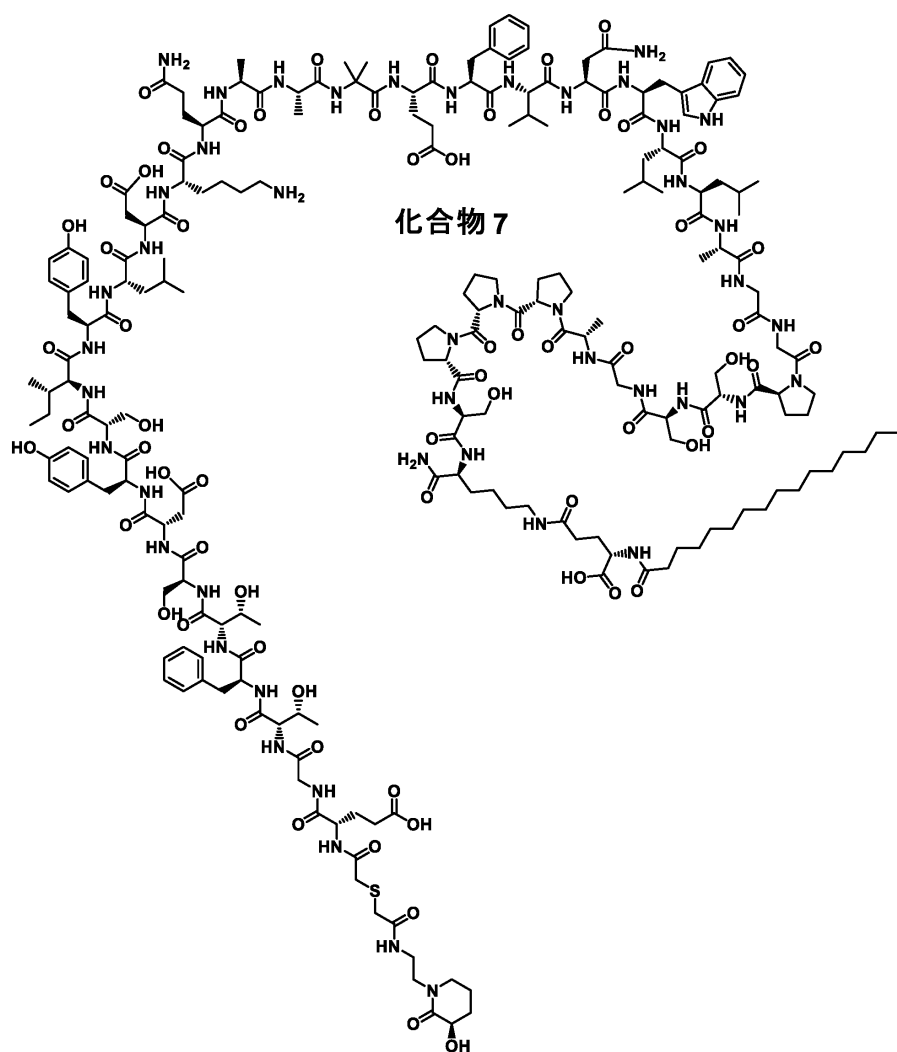
30

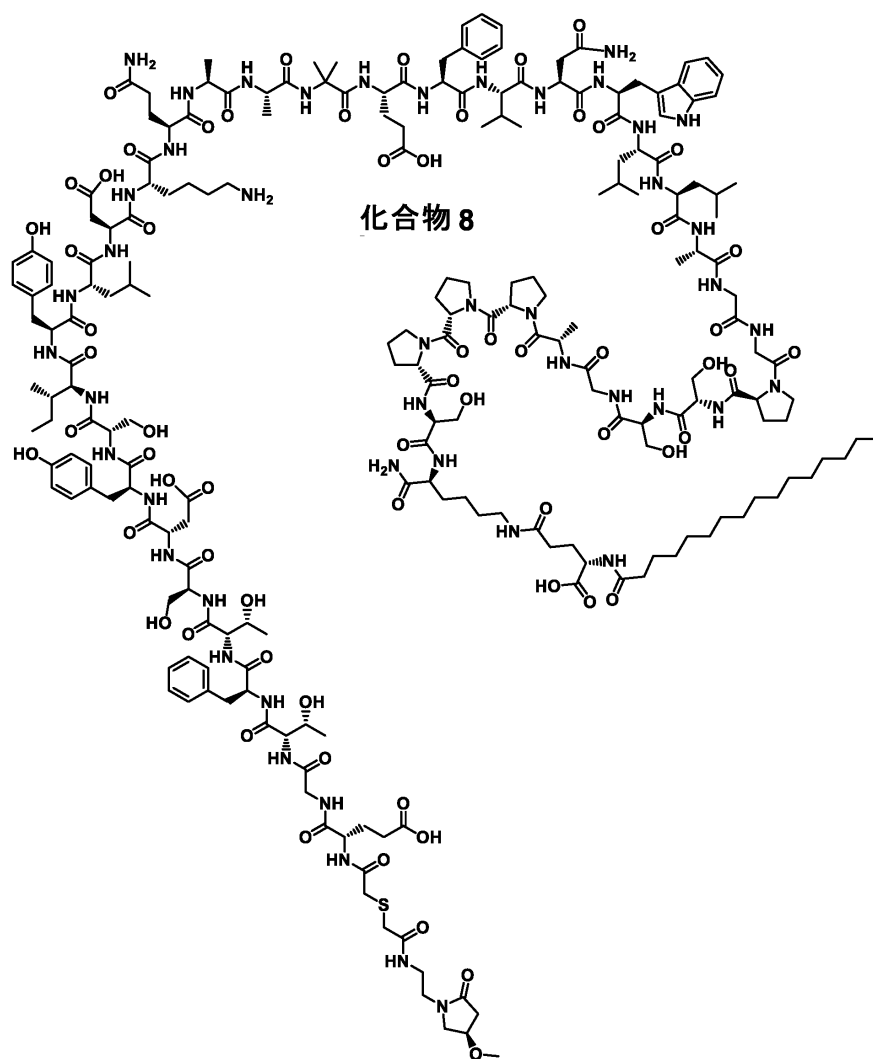
40

50









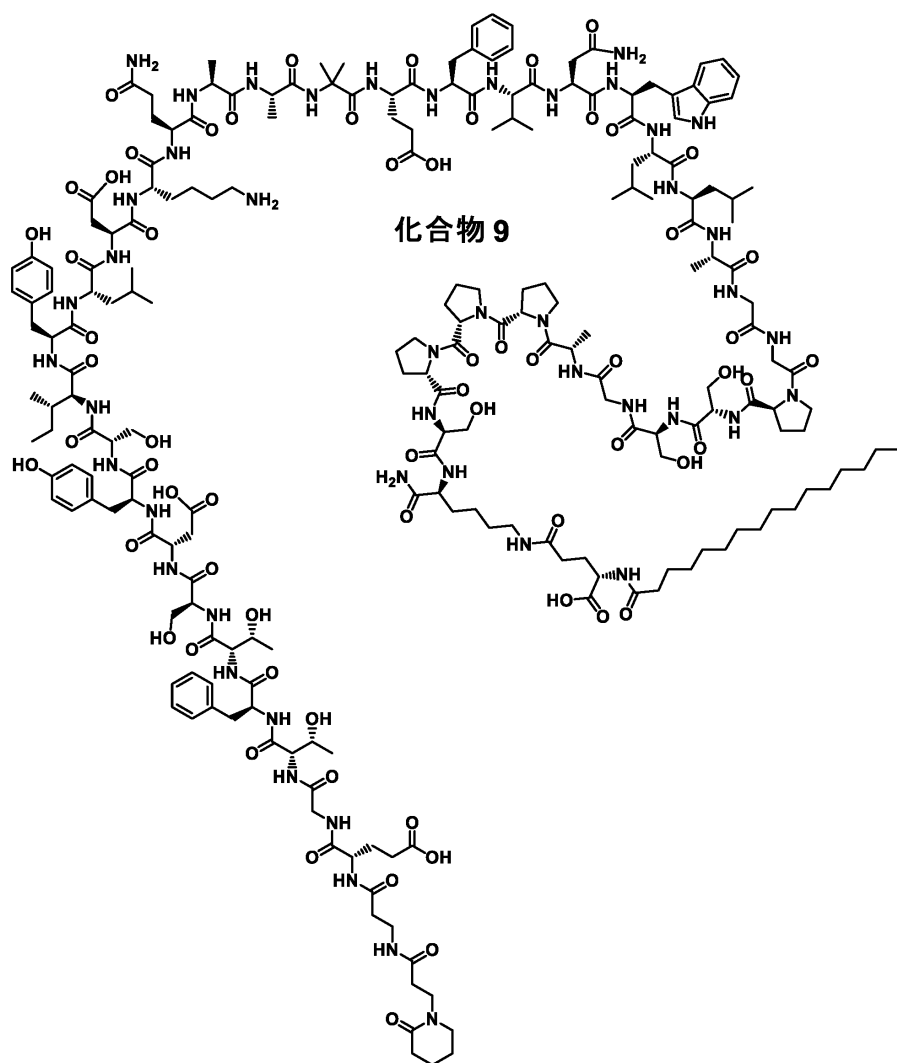
10

20

30

40

50



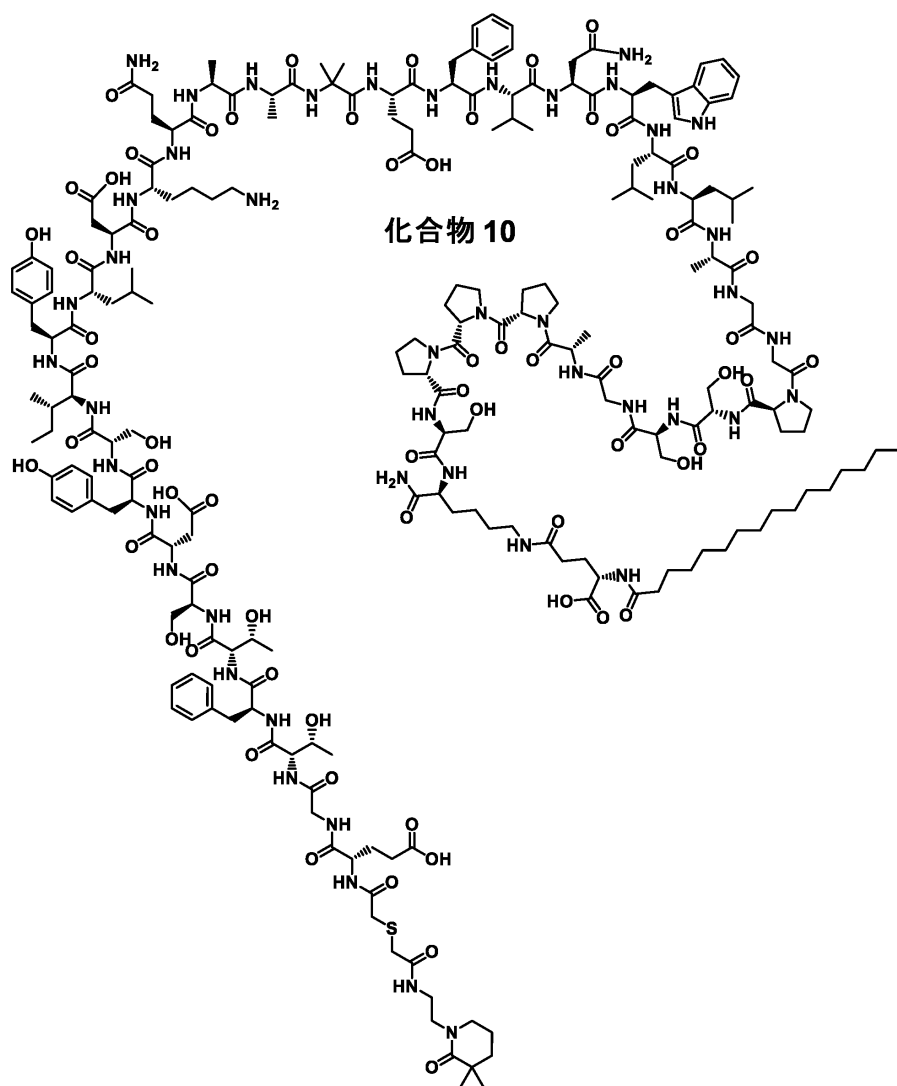
10

20

30

40

50



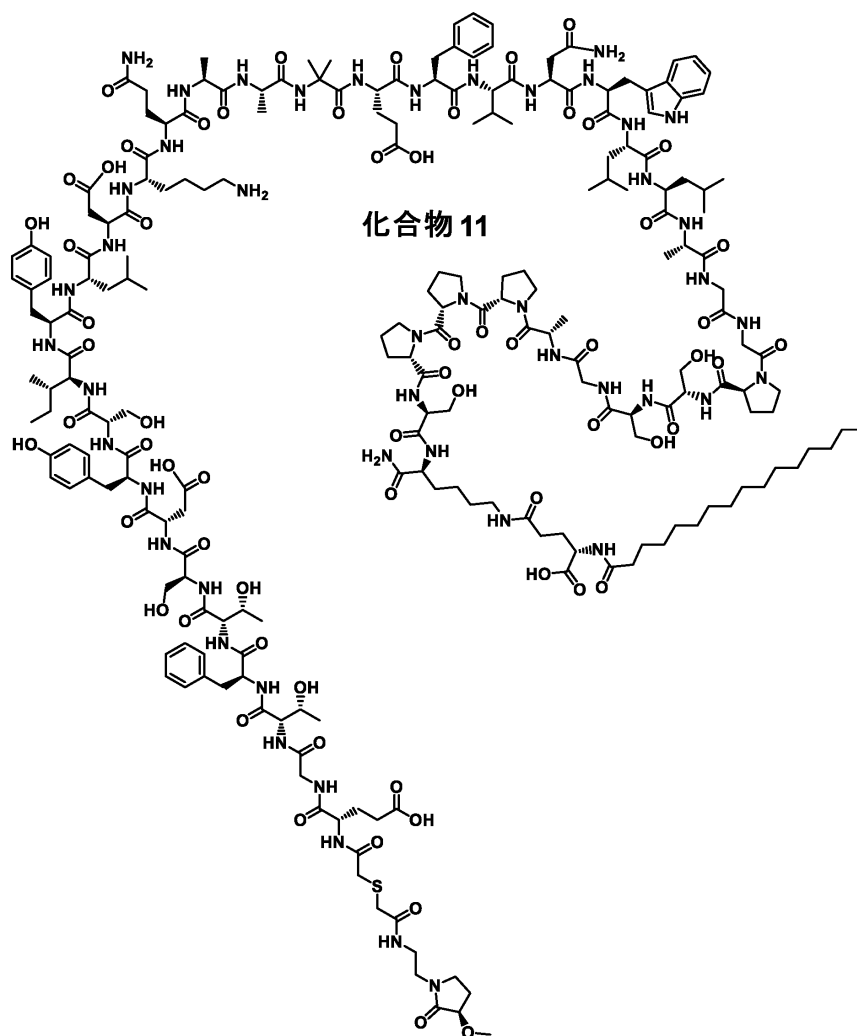
10

20

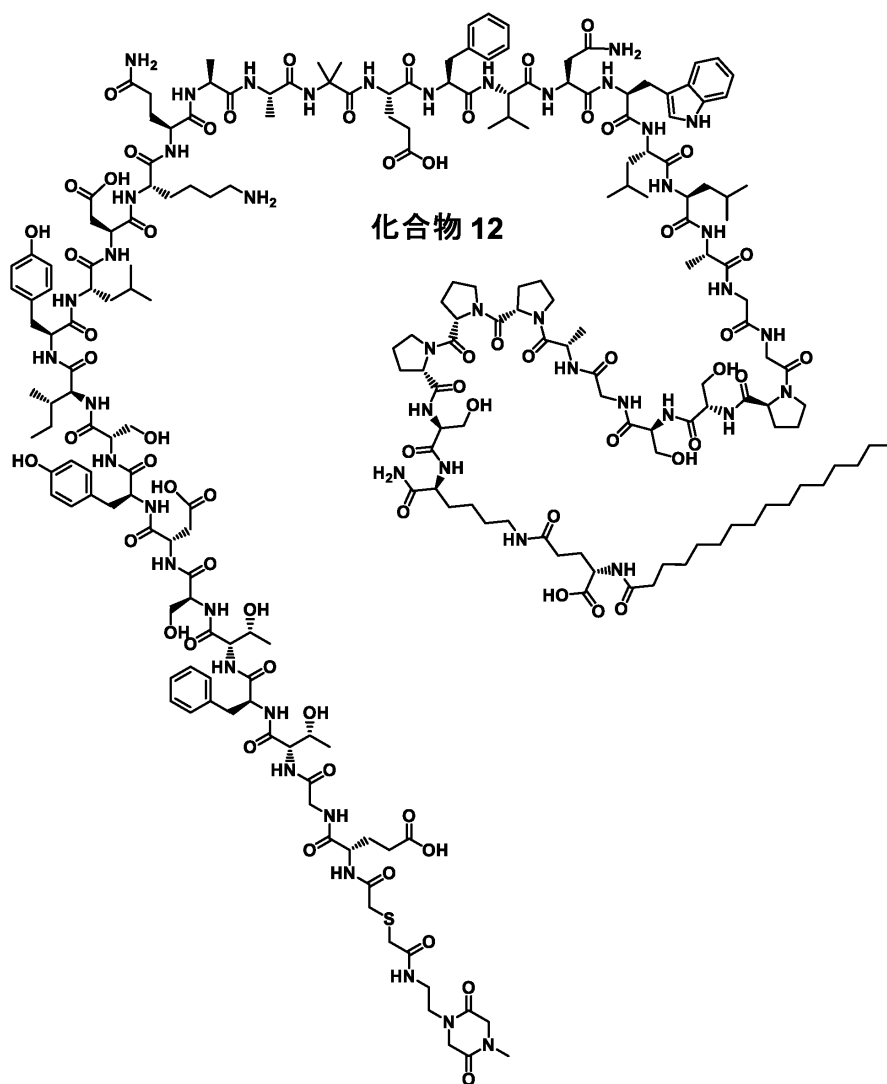
30

40

50







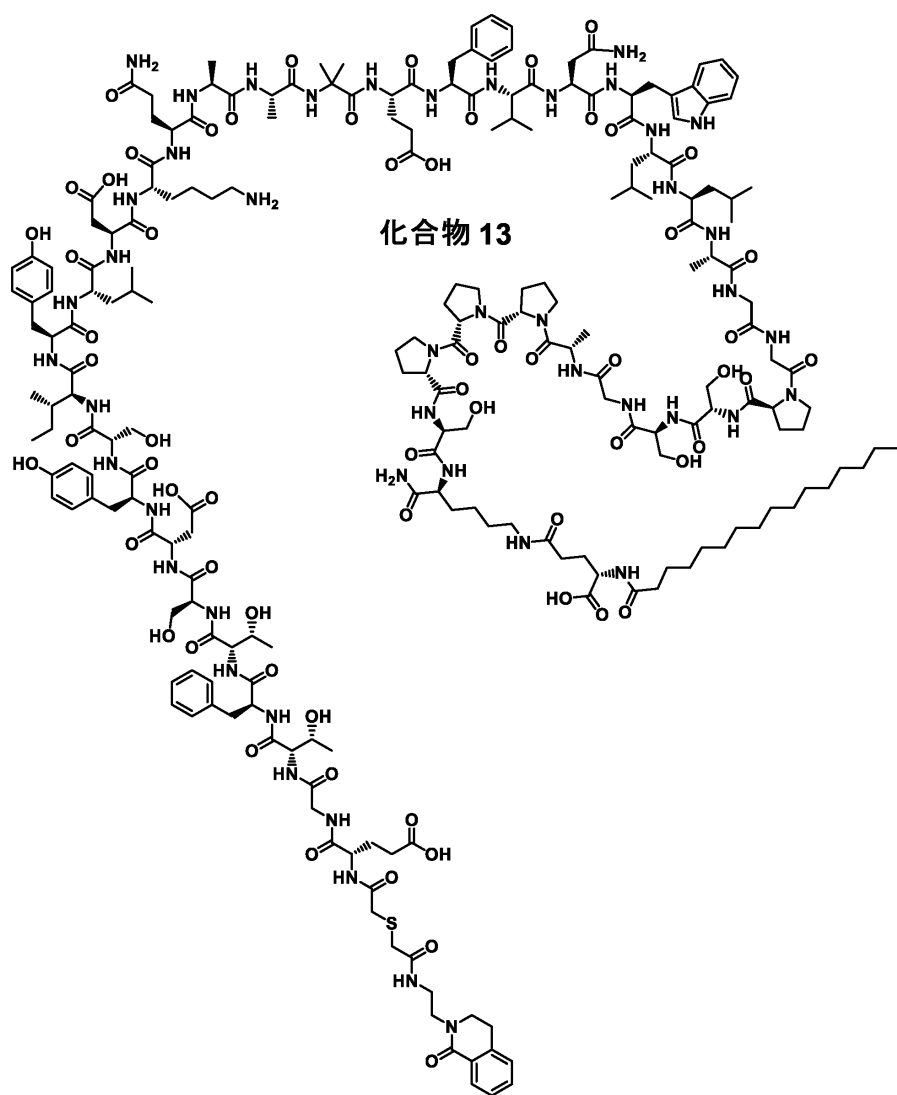
10

20

30

40

50



10

20

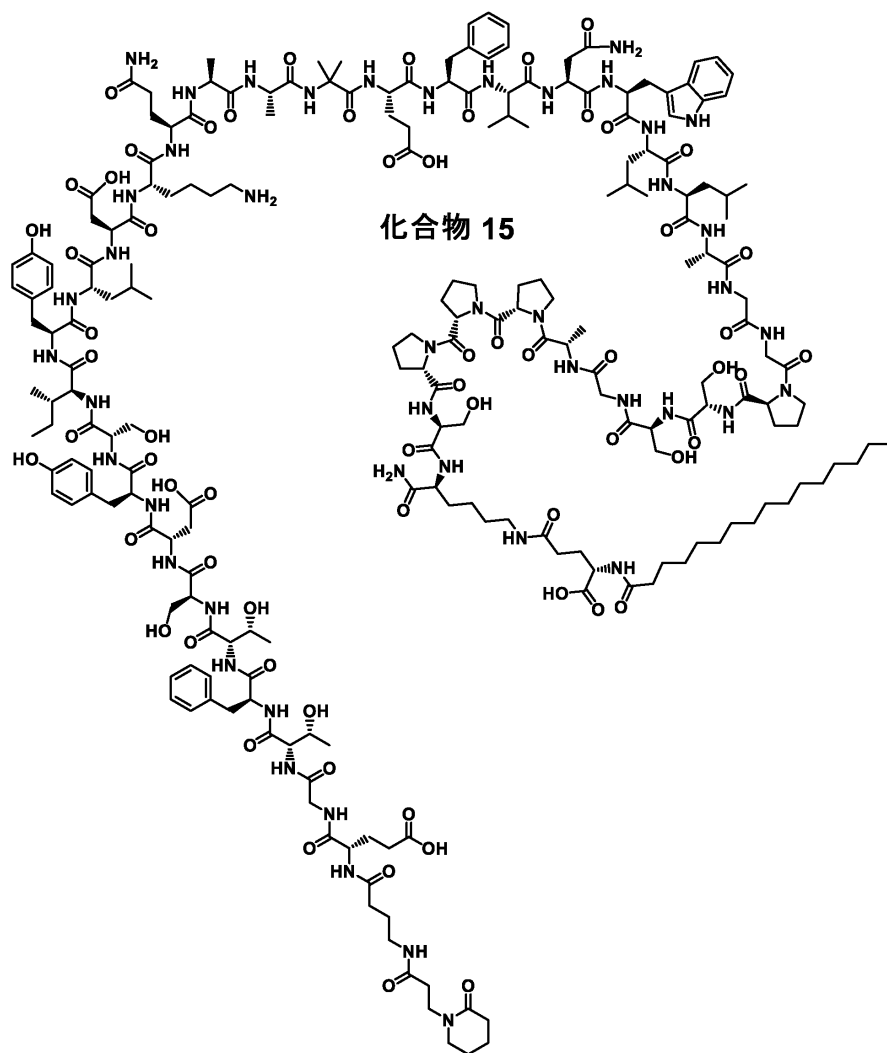
30

40

50



50



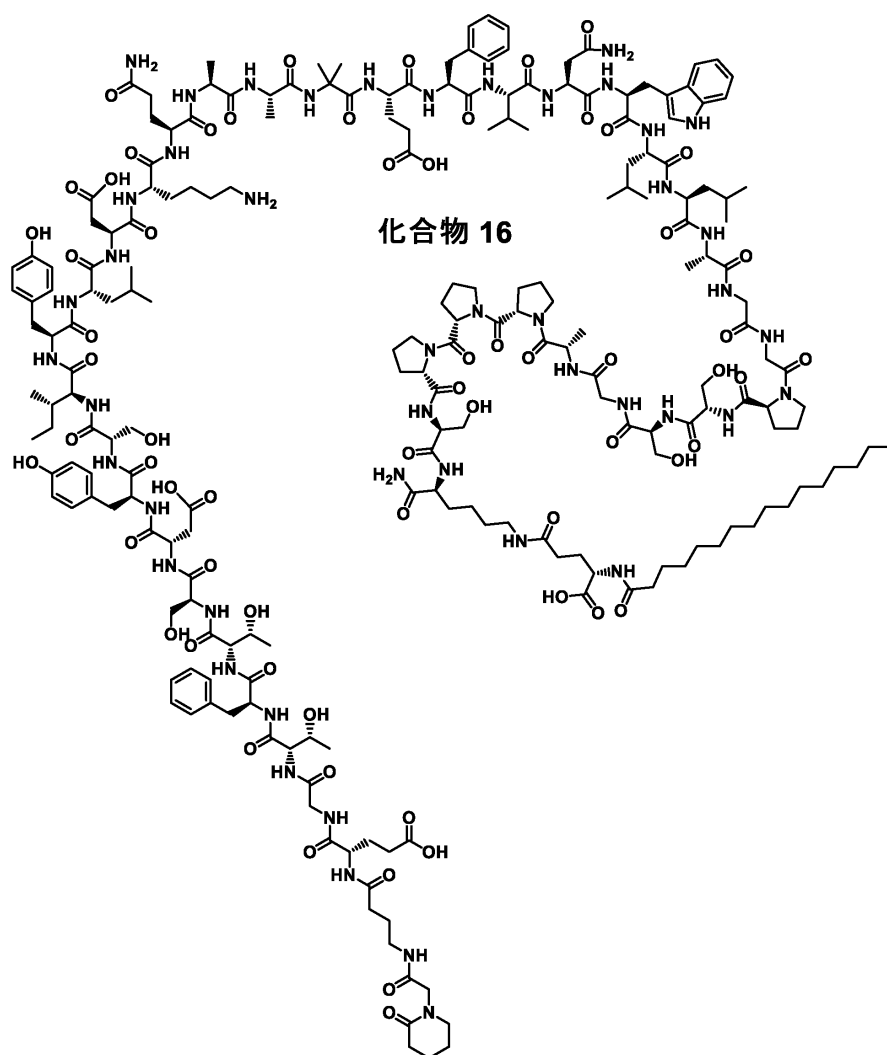
10

20

30

40

50



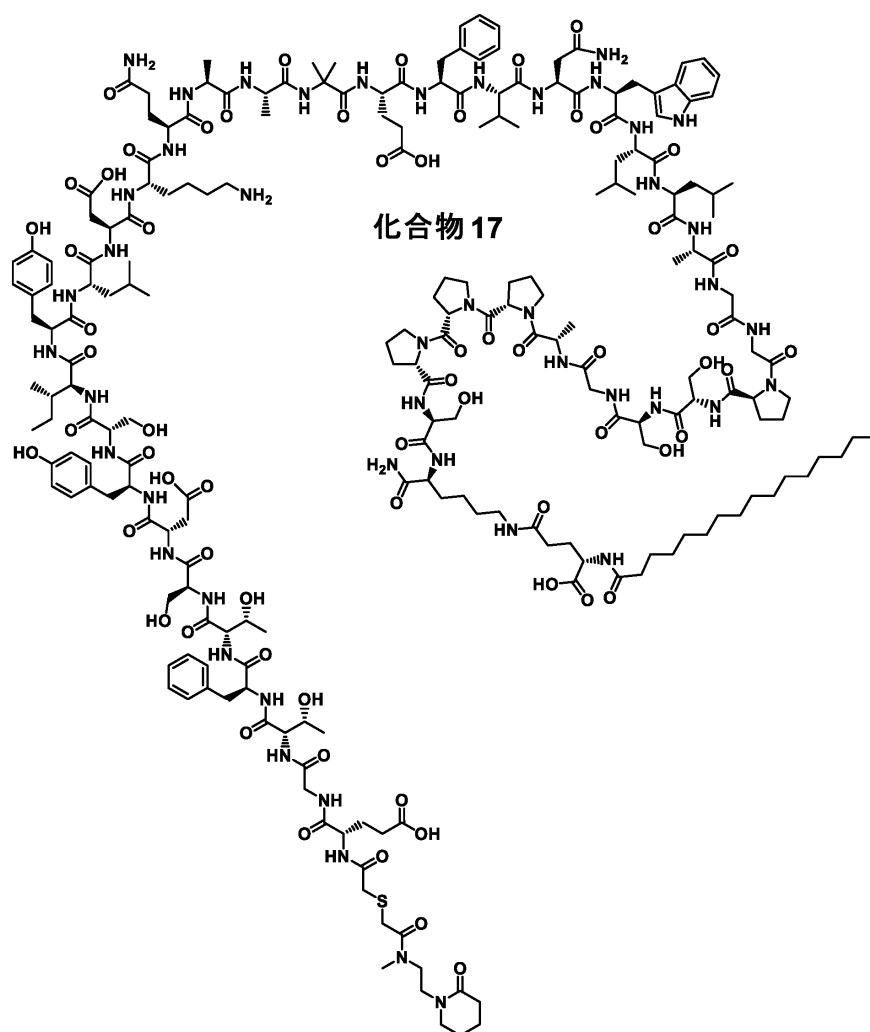
10

20

30

40

50



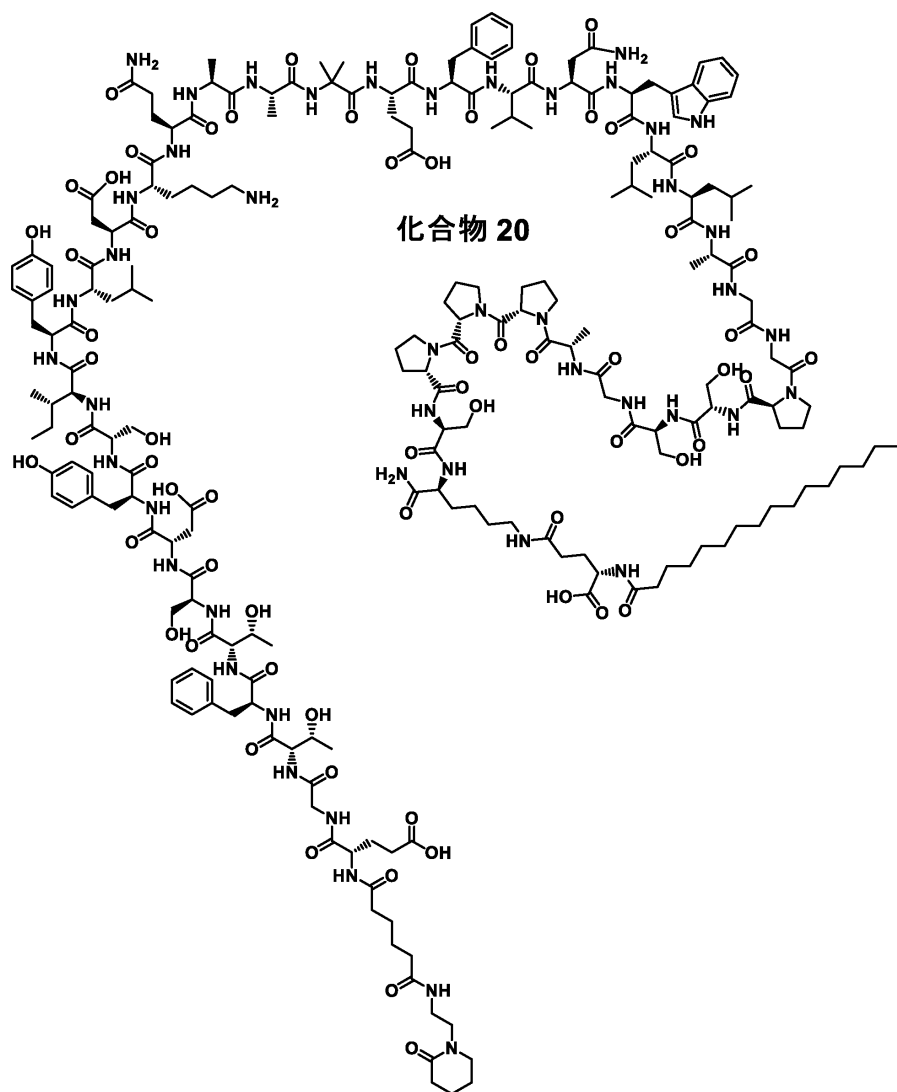
10

20

30

40

50



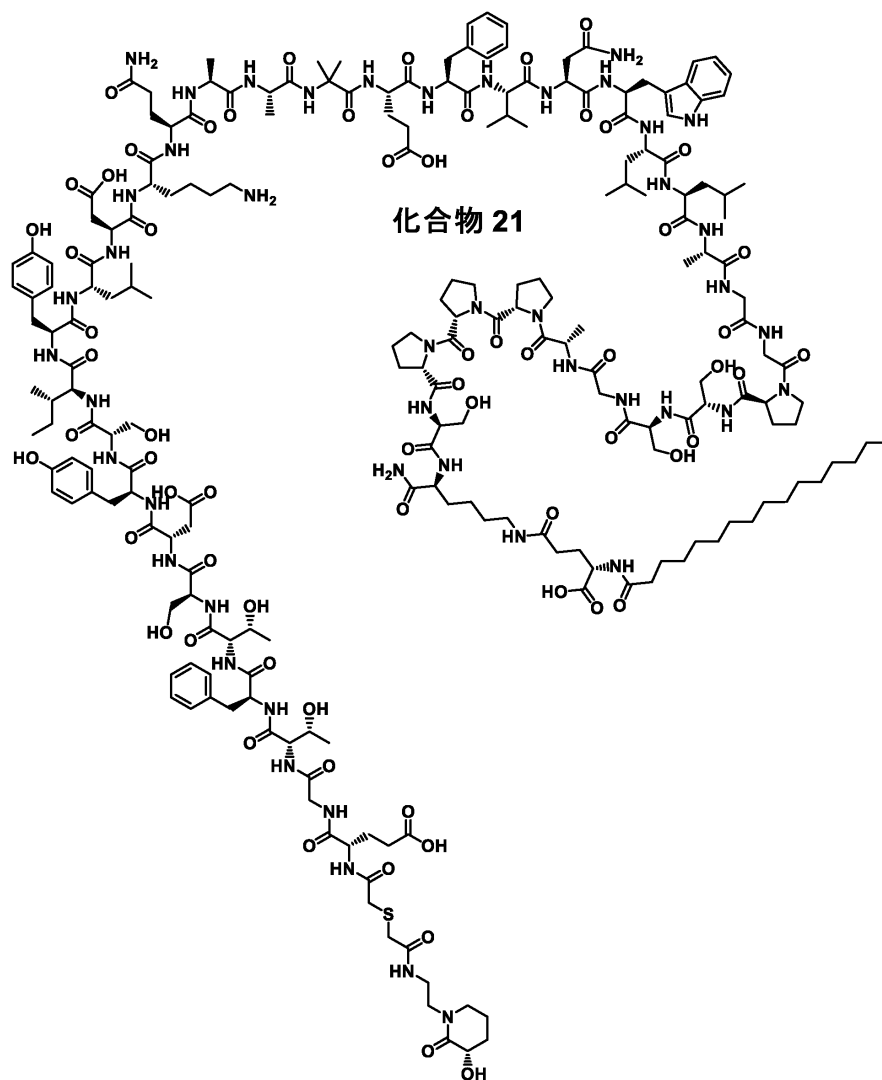
10

20

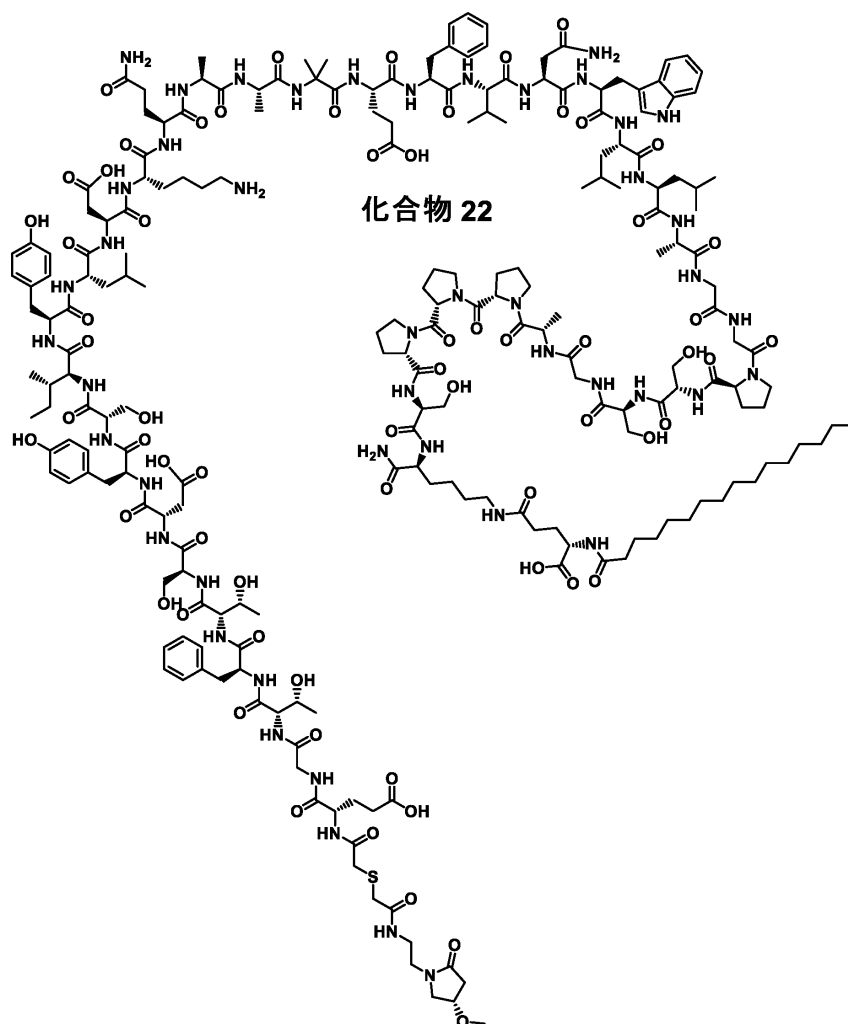
30

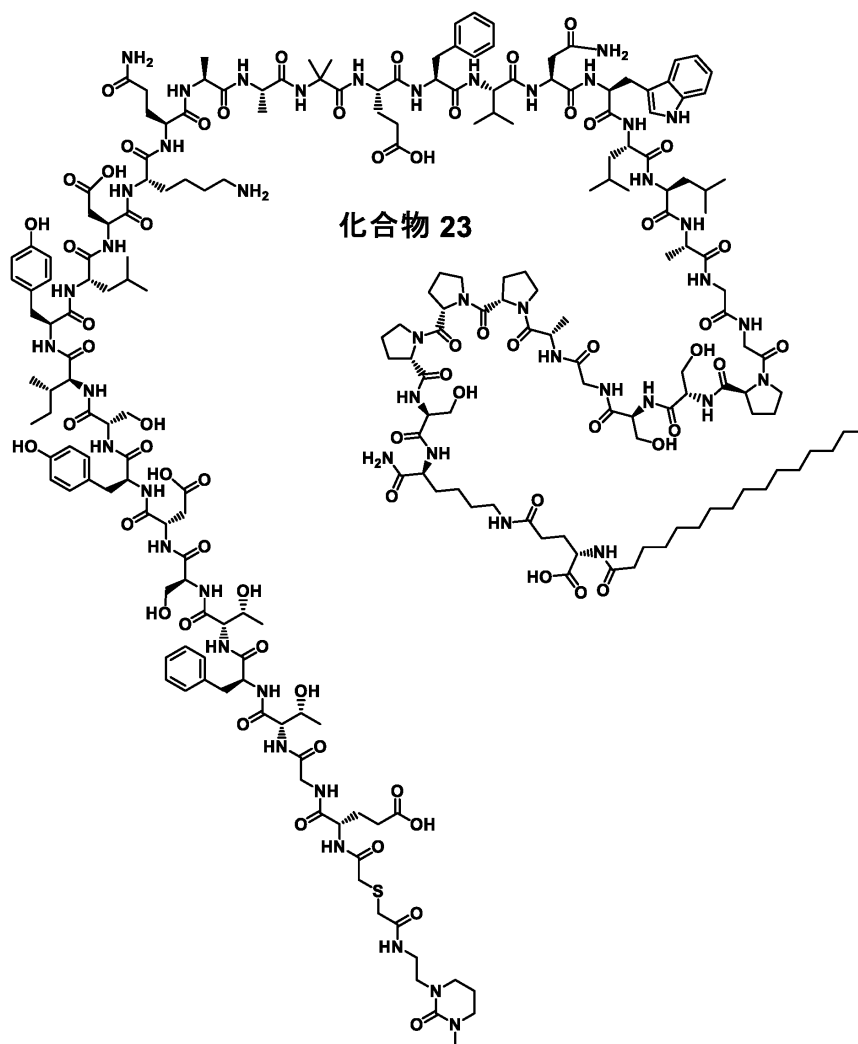
40

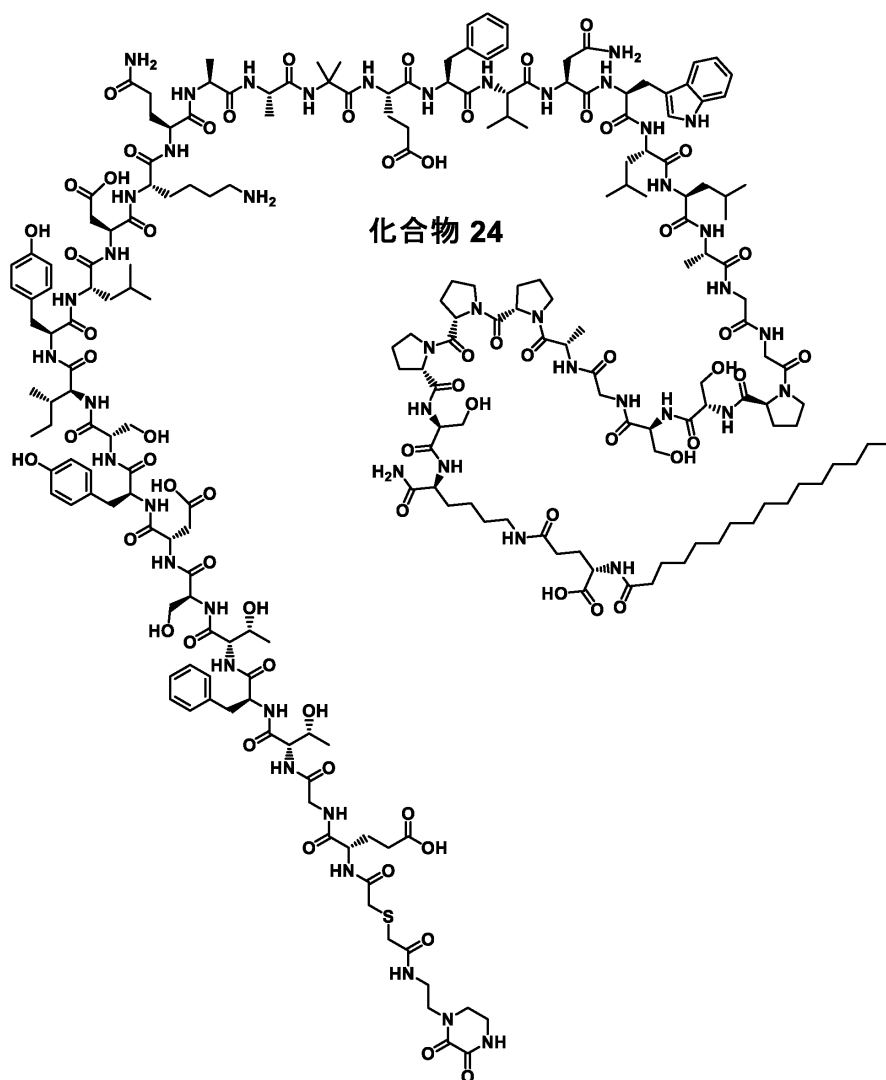
50











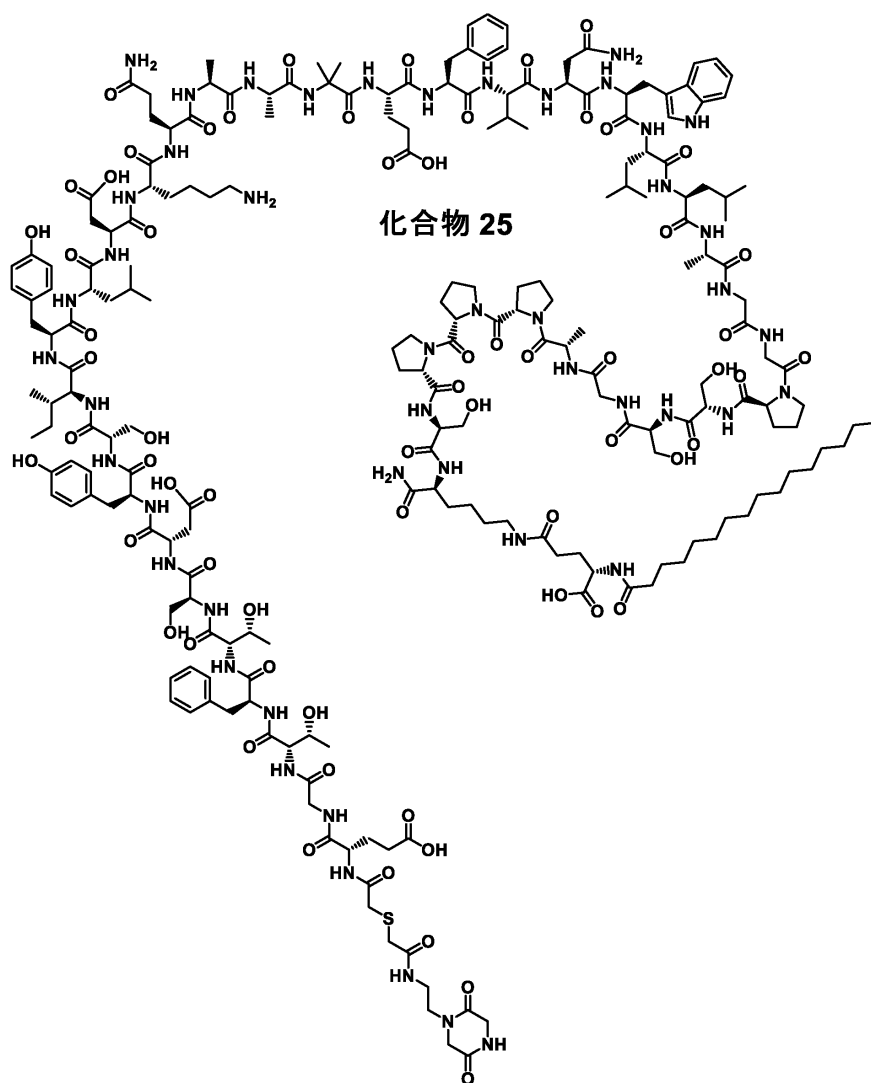
10

20

30

40

50



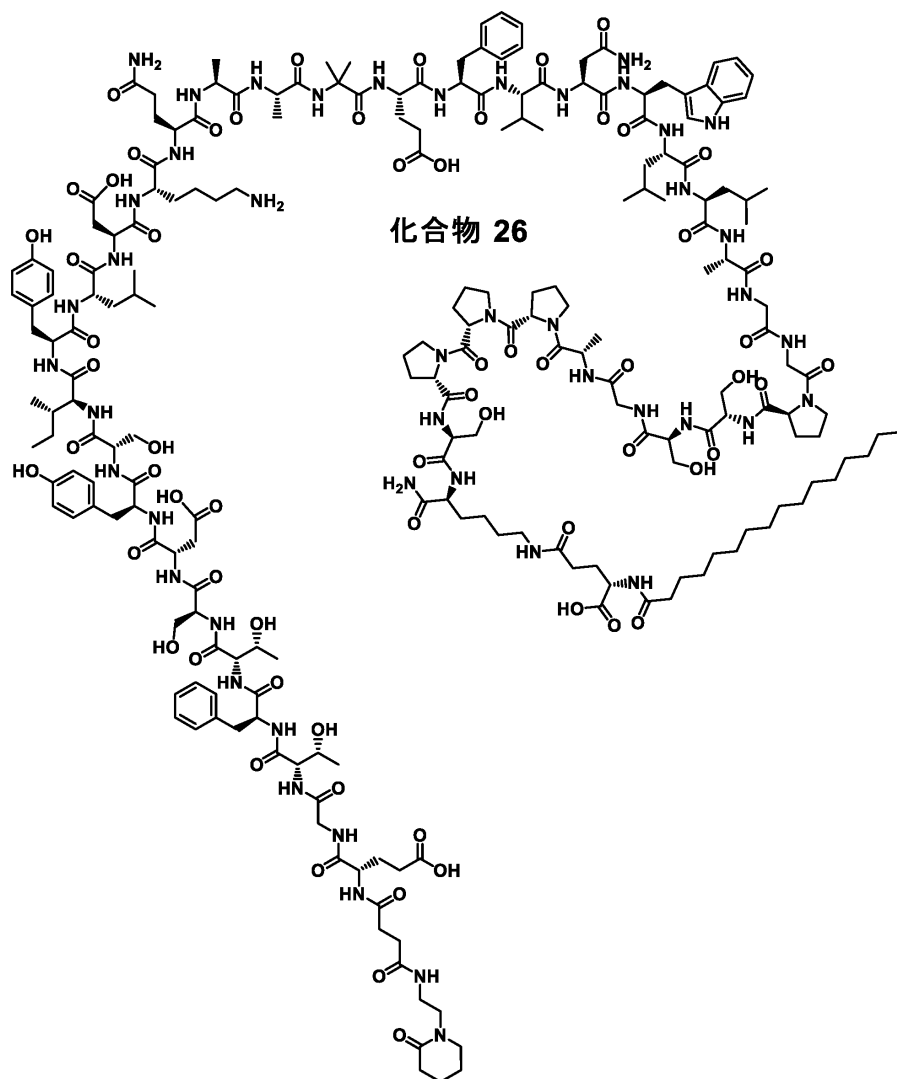
10

20

30

40

50



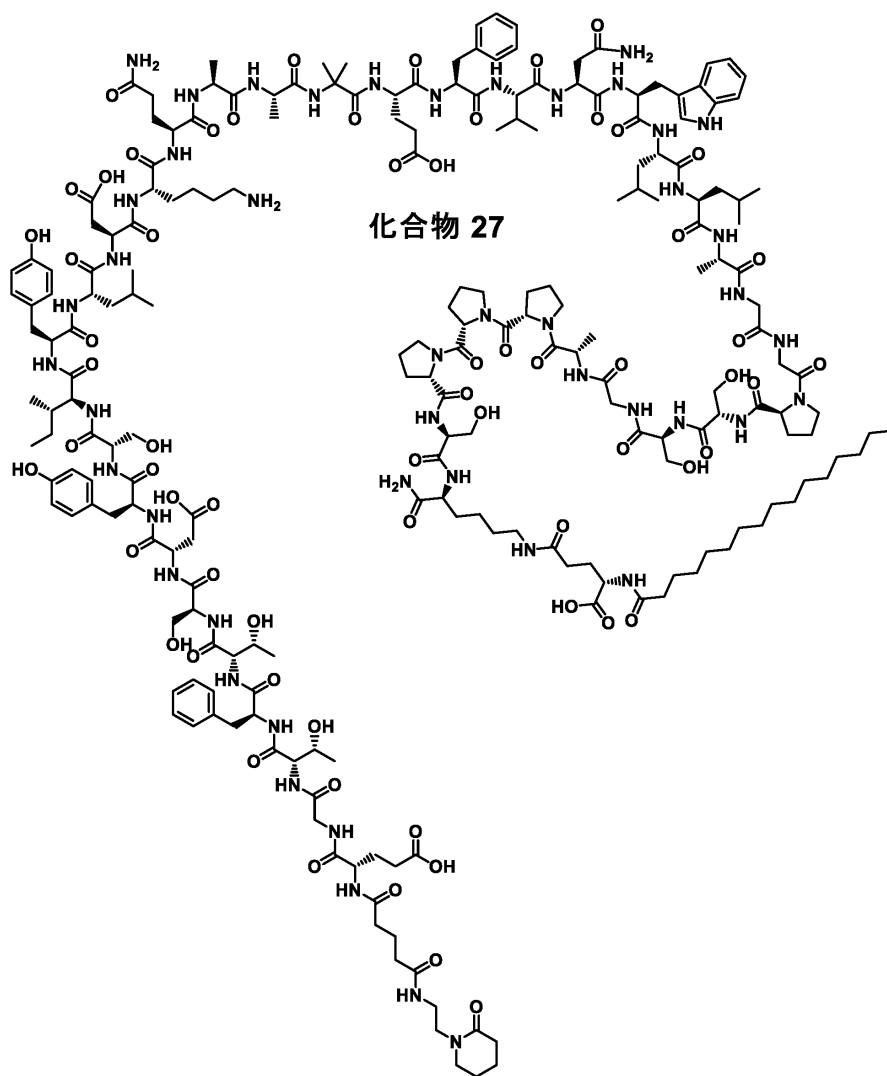
10

20

30

40

50



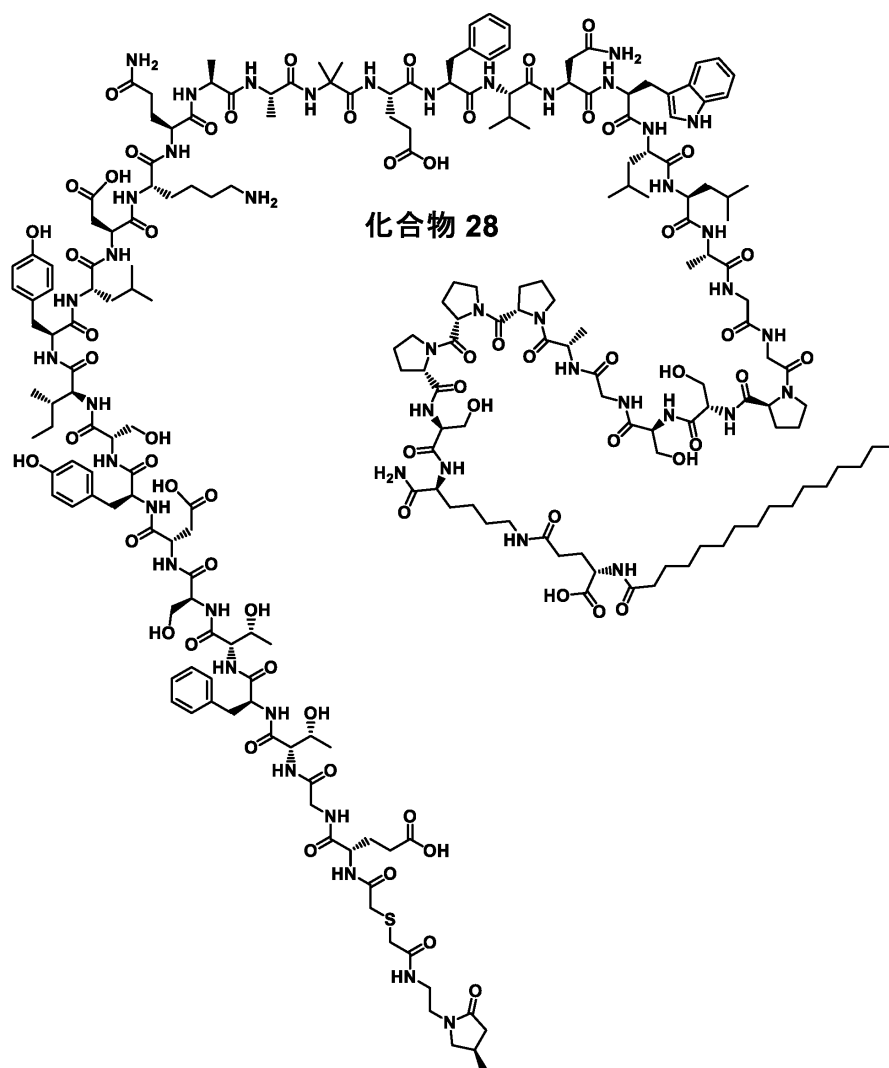
10

20

30

40

50



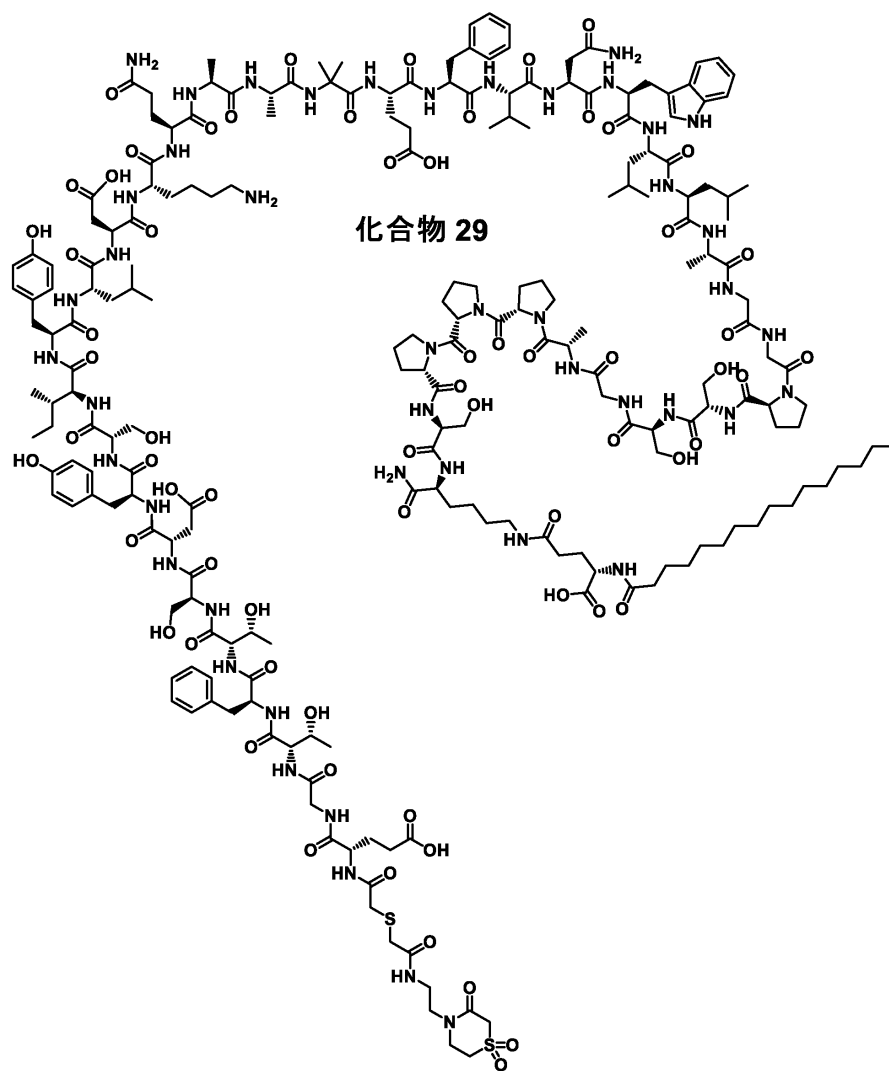
10

20

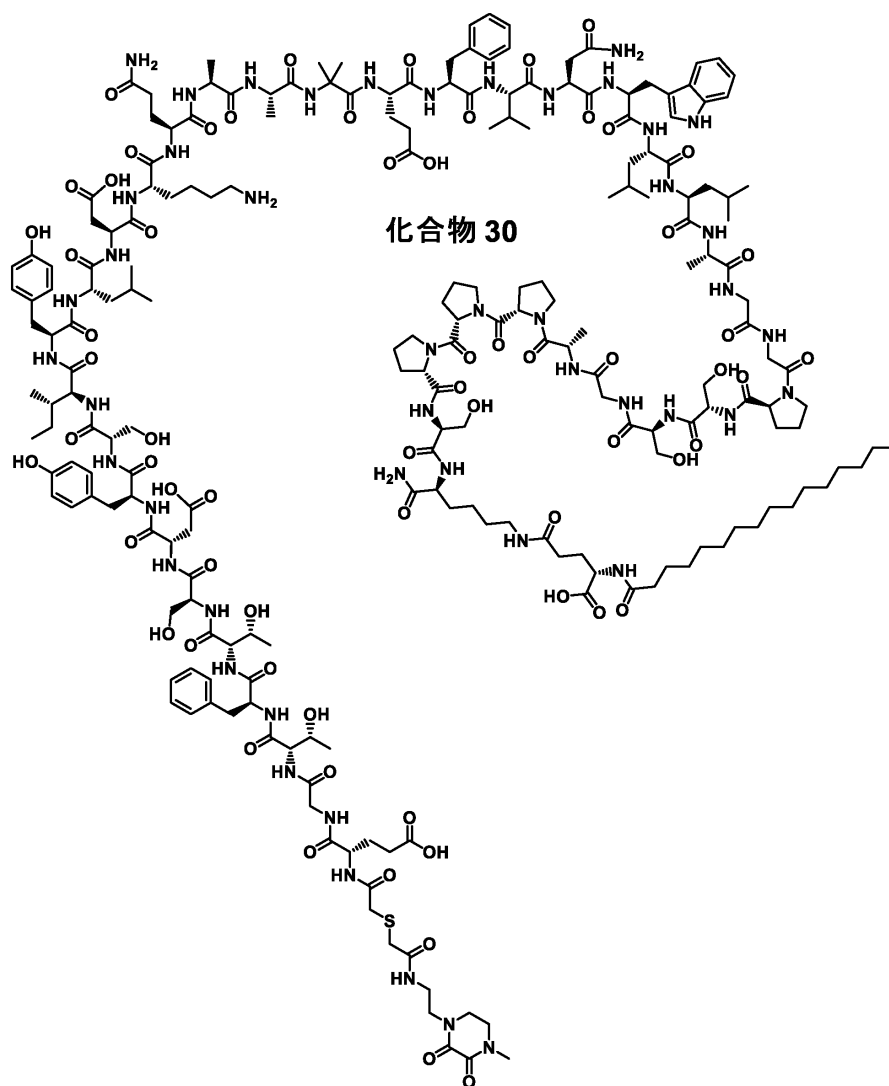
30

40

50







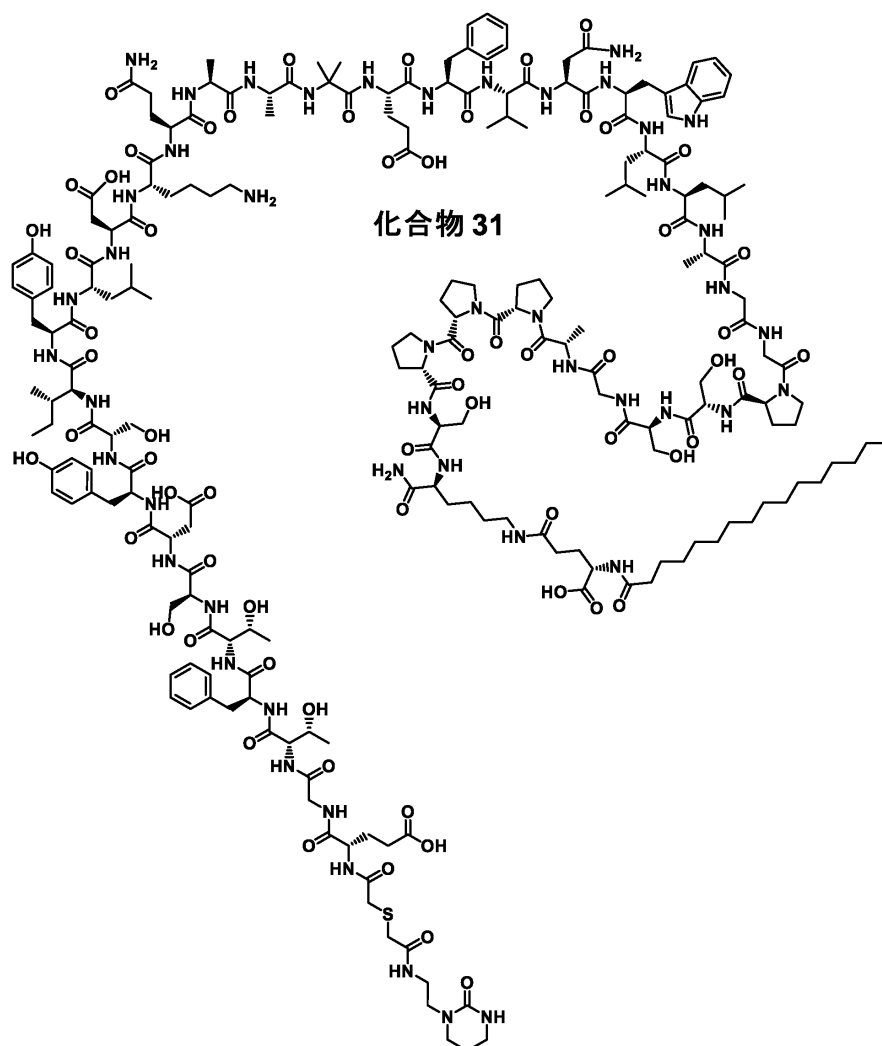
10

20

30

40

50



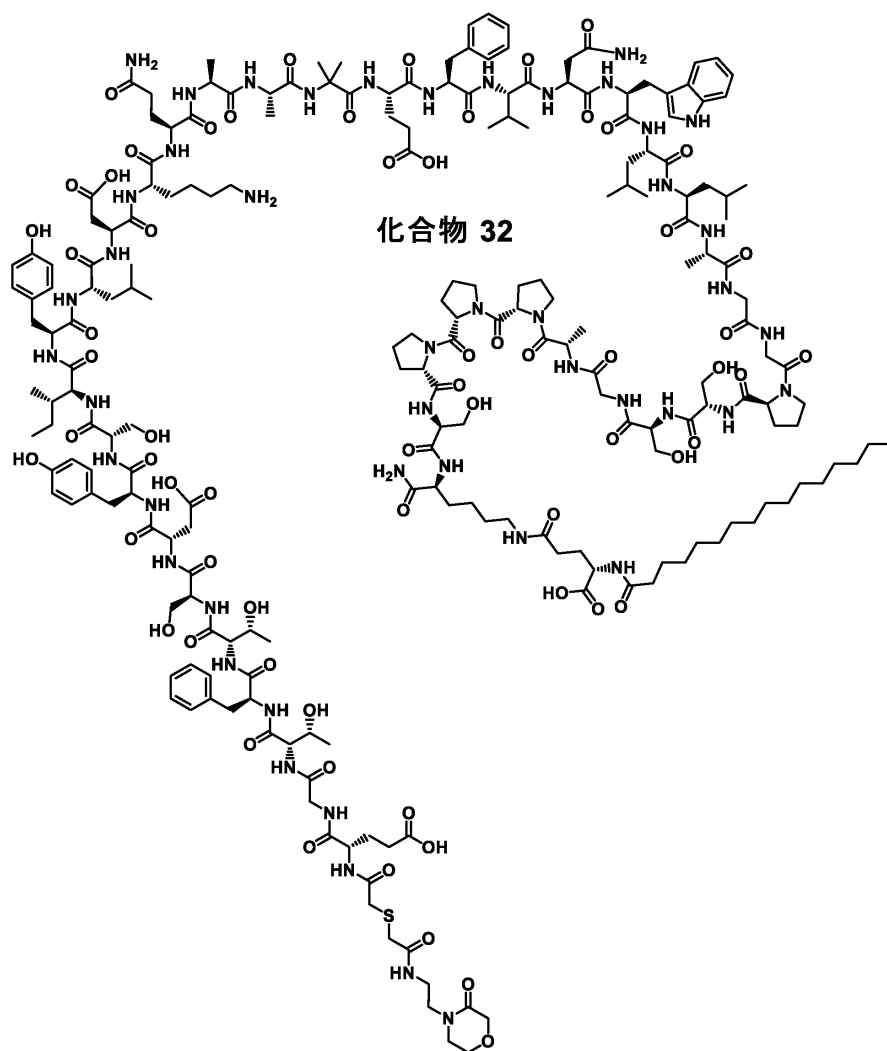
10

20

30

40

50



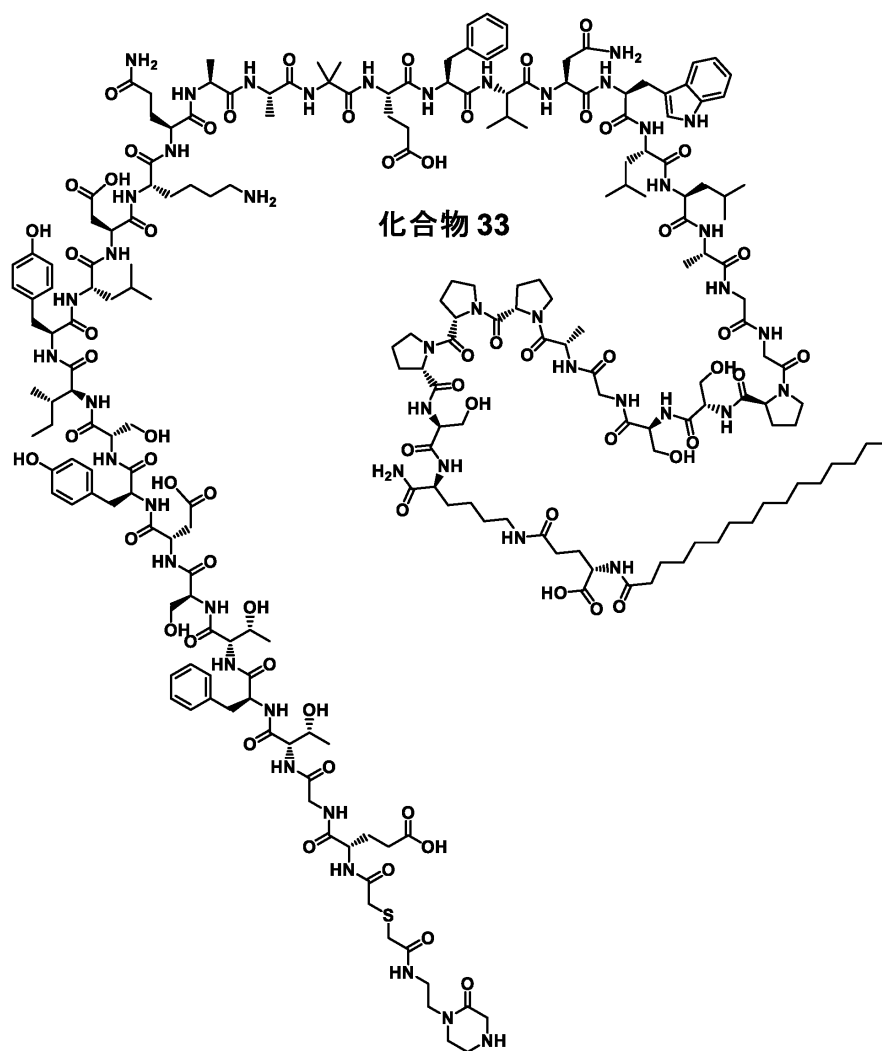
10

20

30

40

50



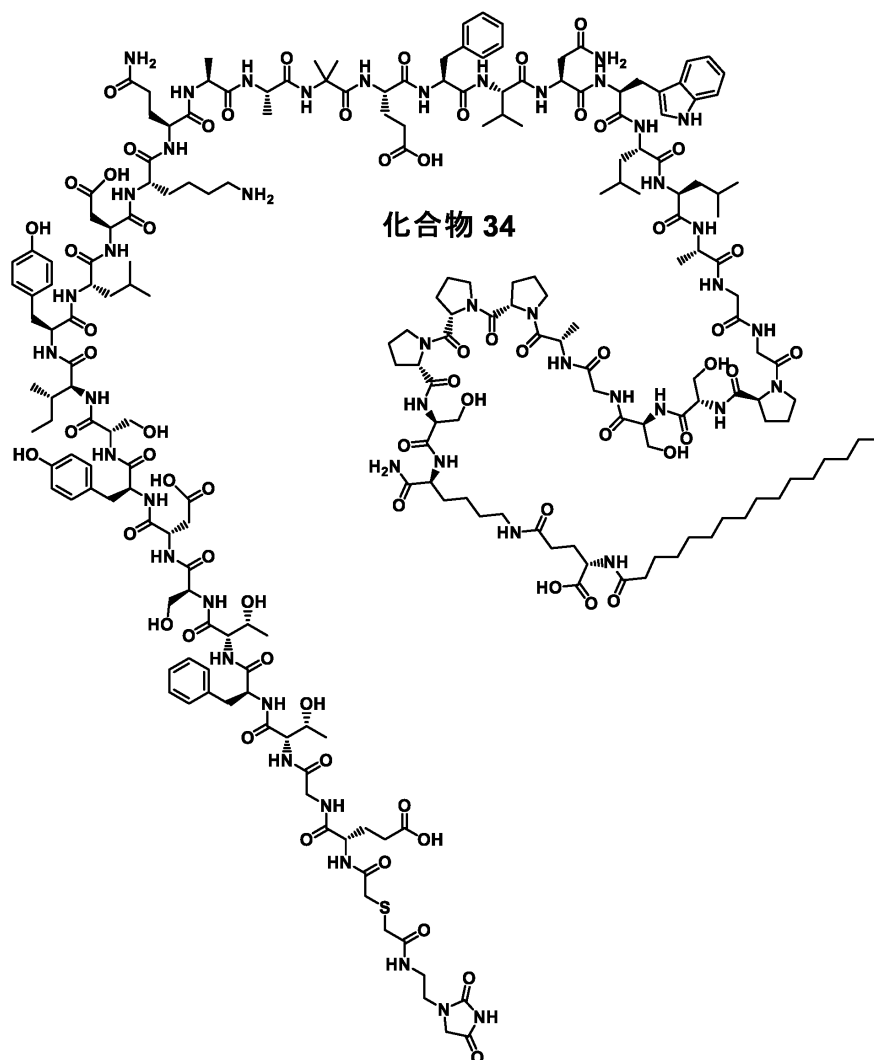
10

20

30

40

50



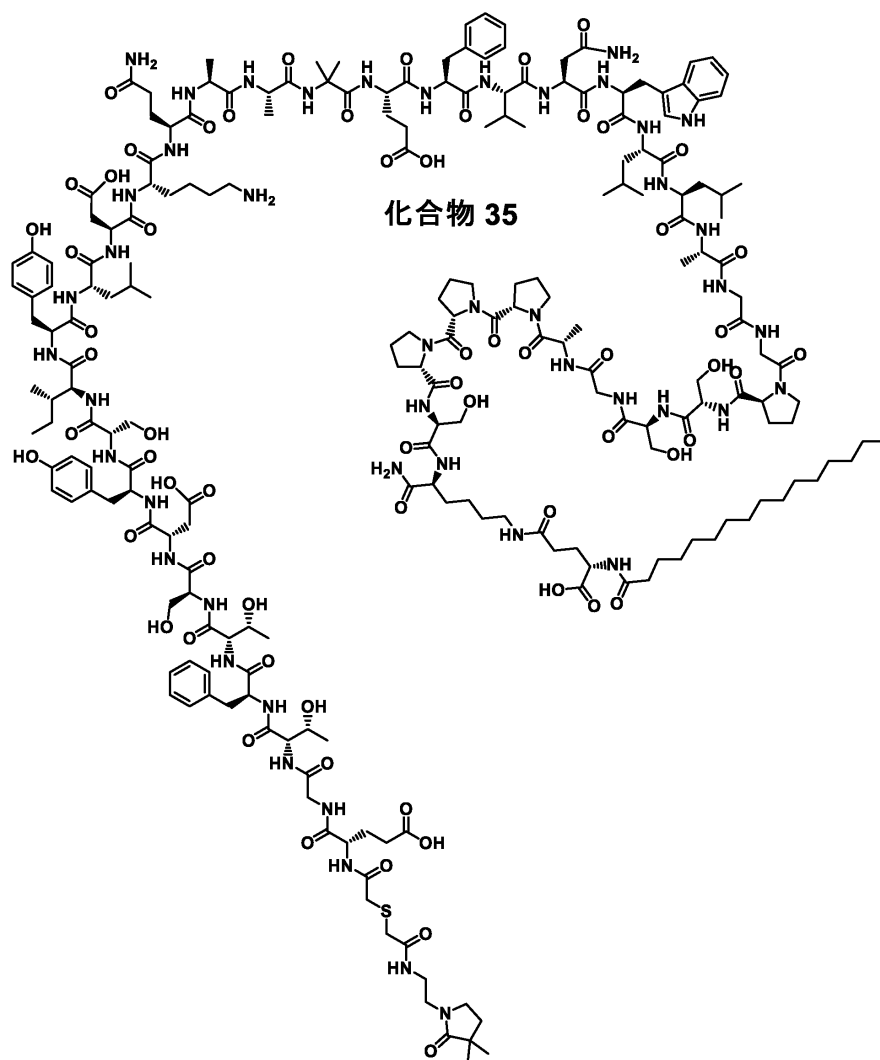
10

20

30

40

50



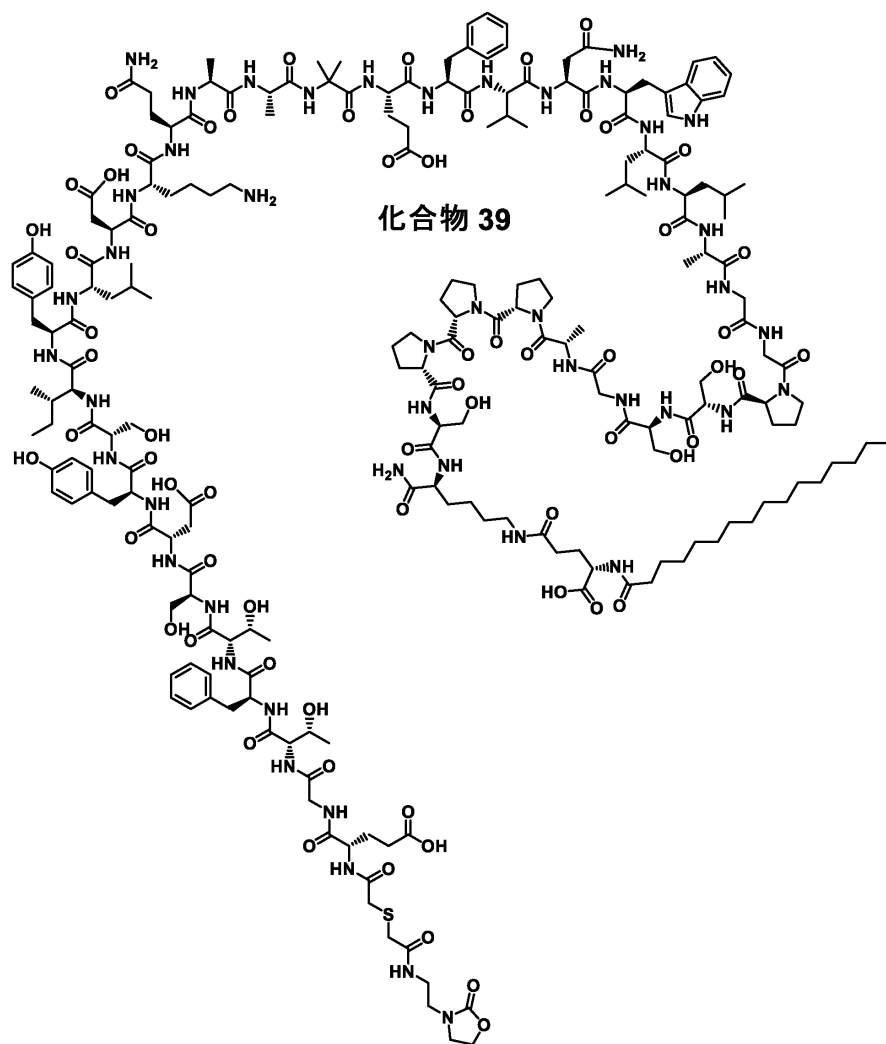
10

20

30

40

50



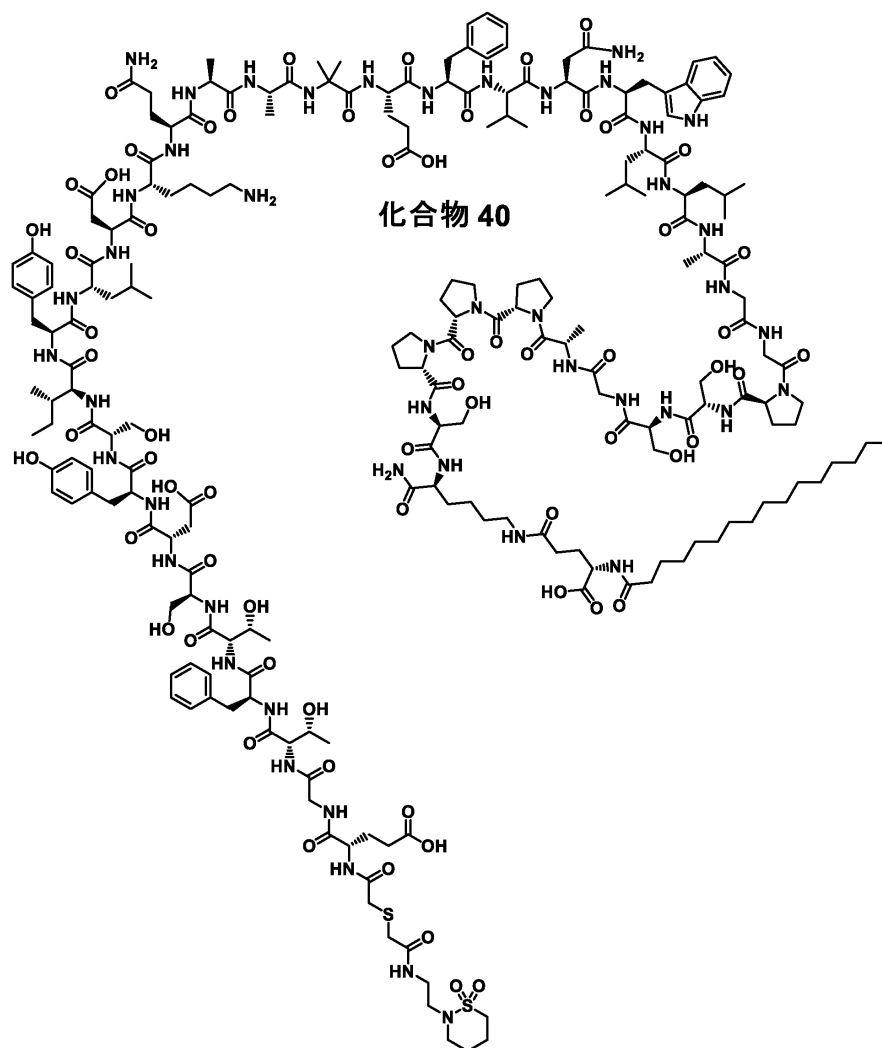
10

20

30

40

50



10

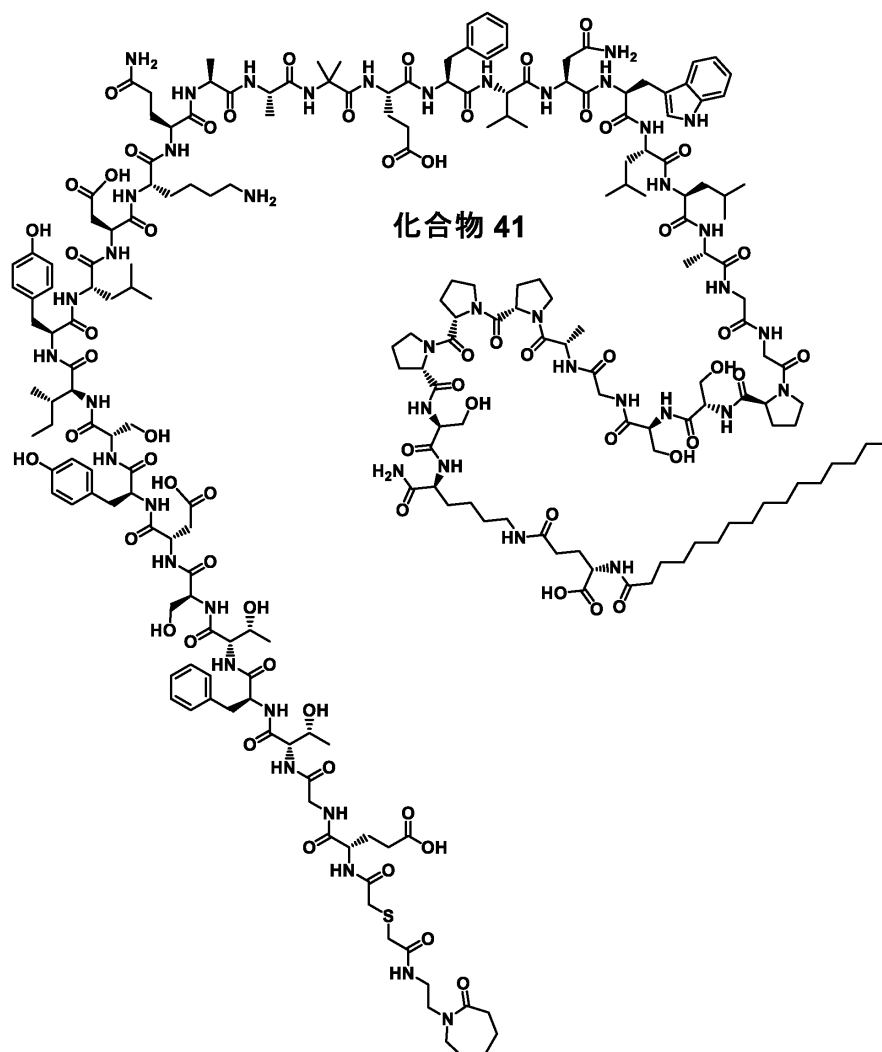
20

30

40

50





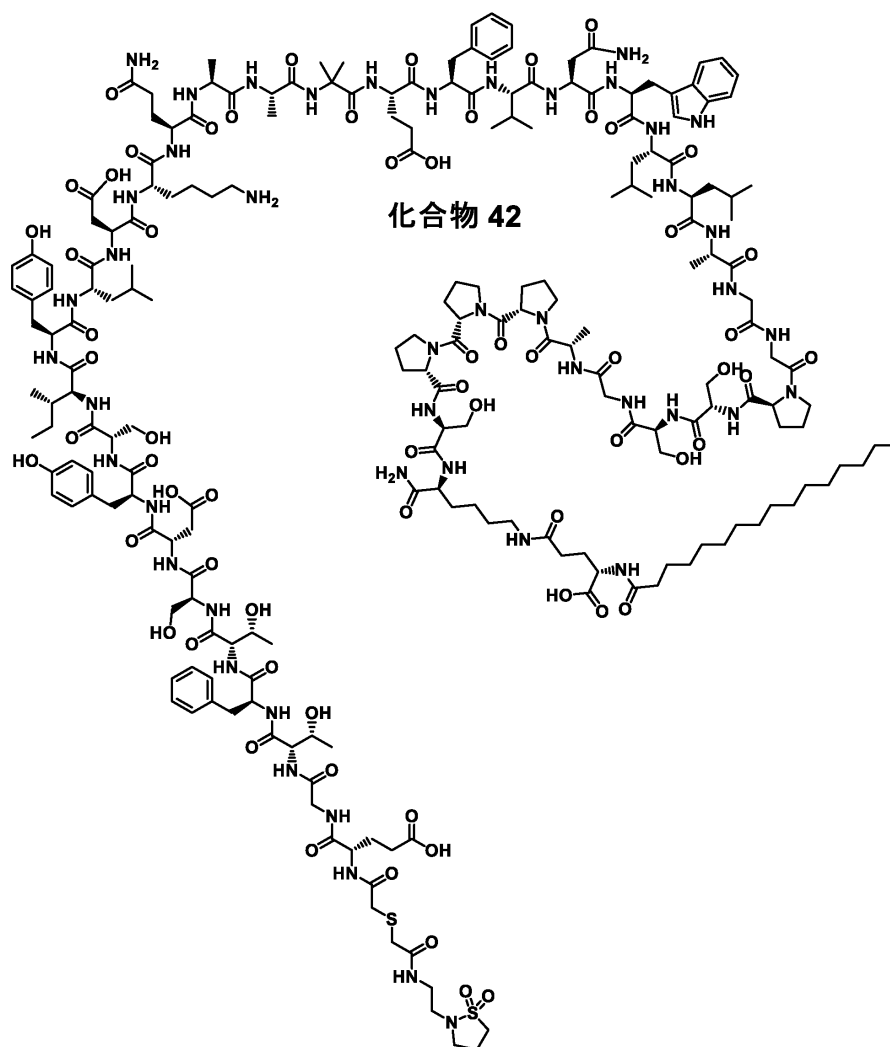
10

20

30

40

50



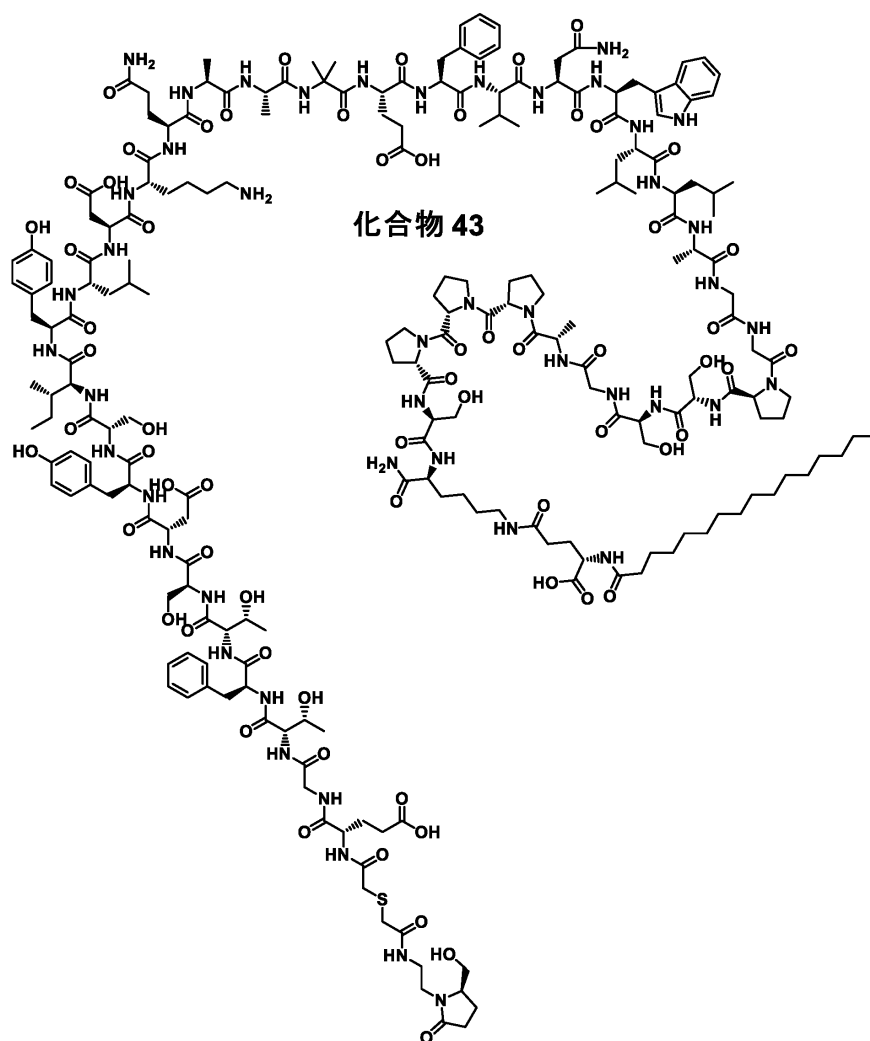
10

20

30

40

50



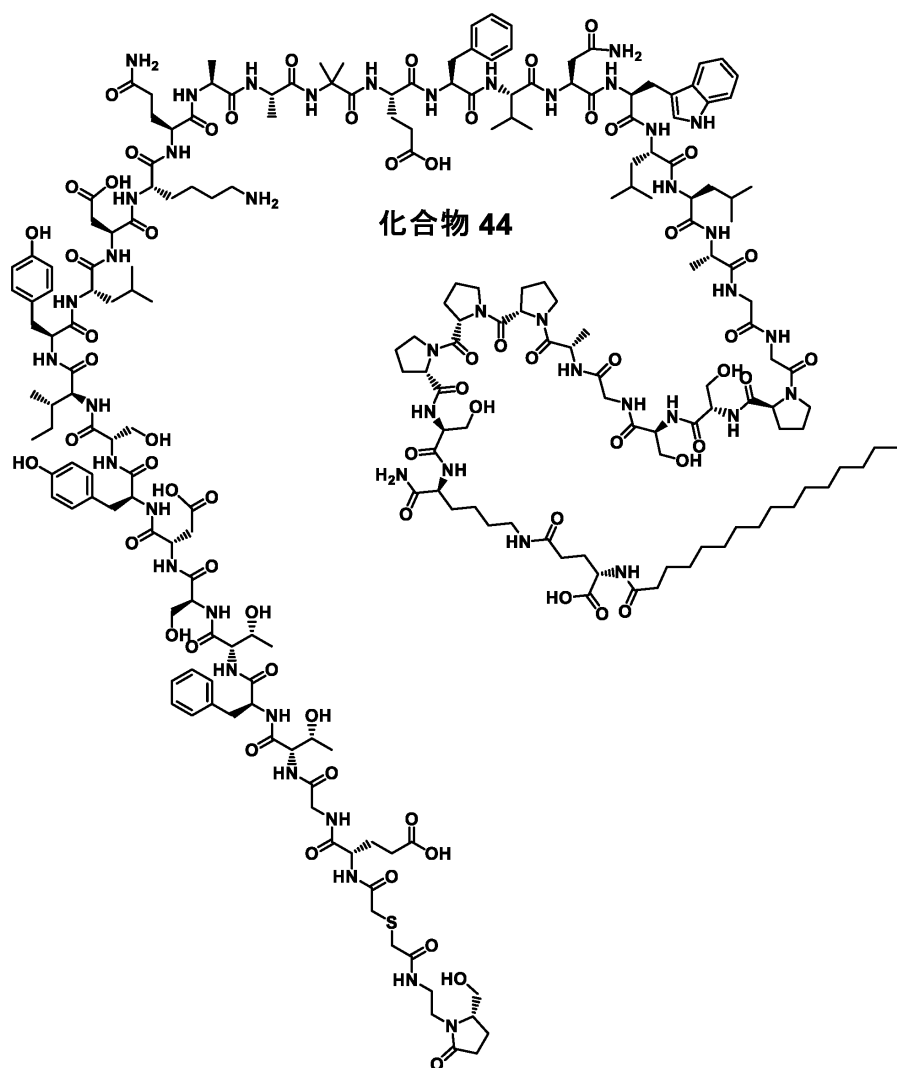
10

20

30

40

50



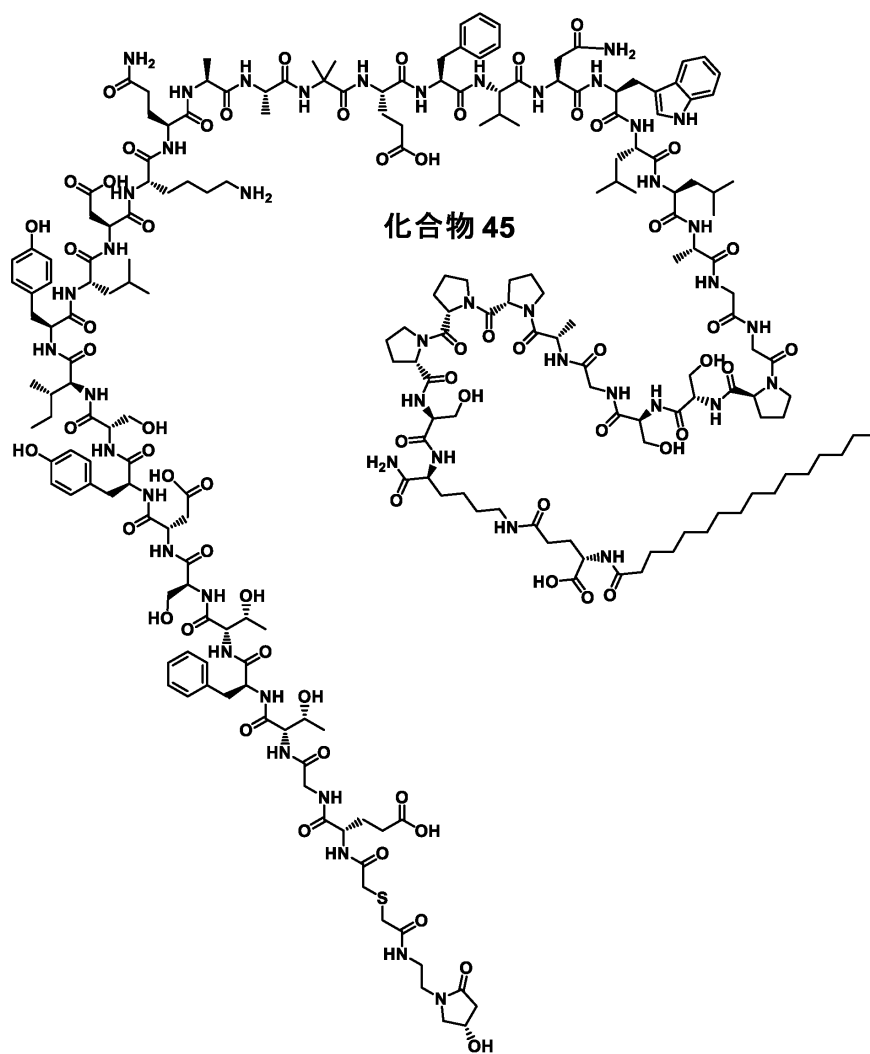
10

20

30

40

50



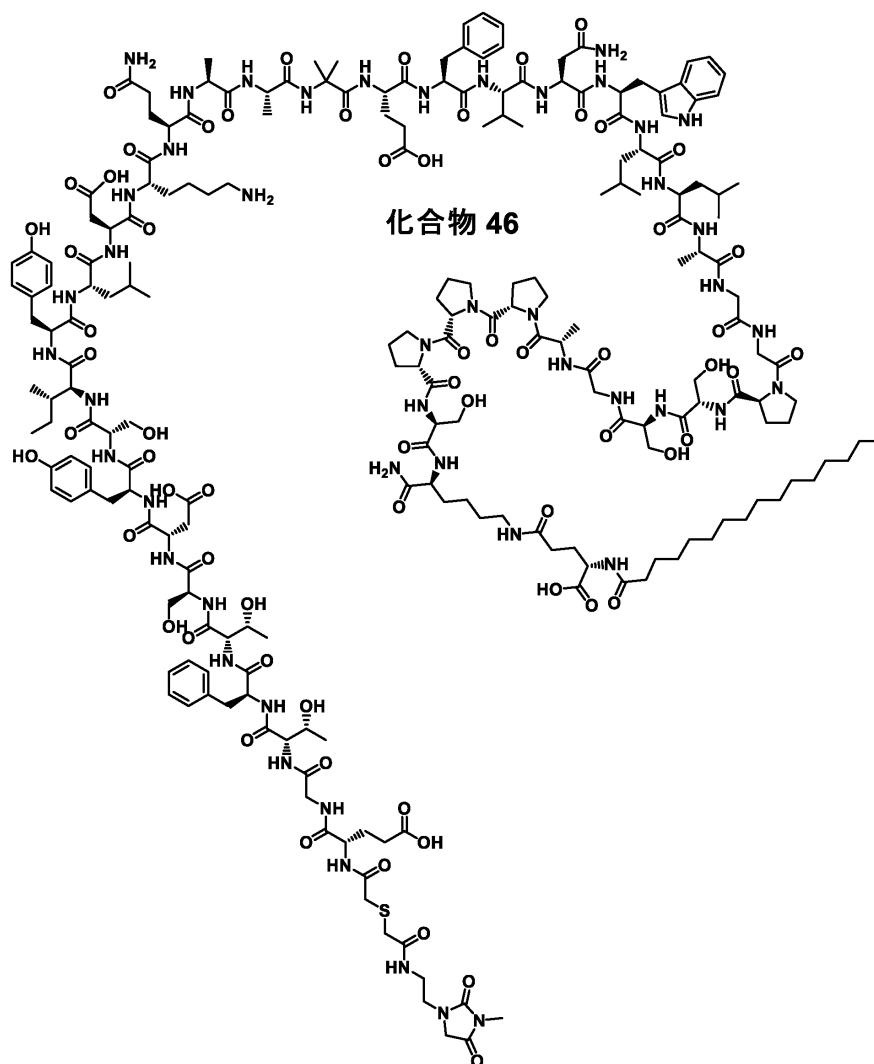
10

20

30

40

50



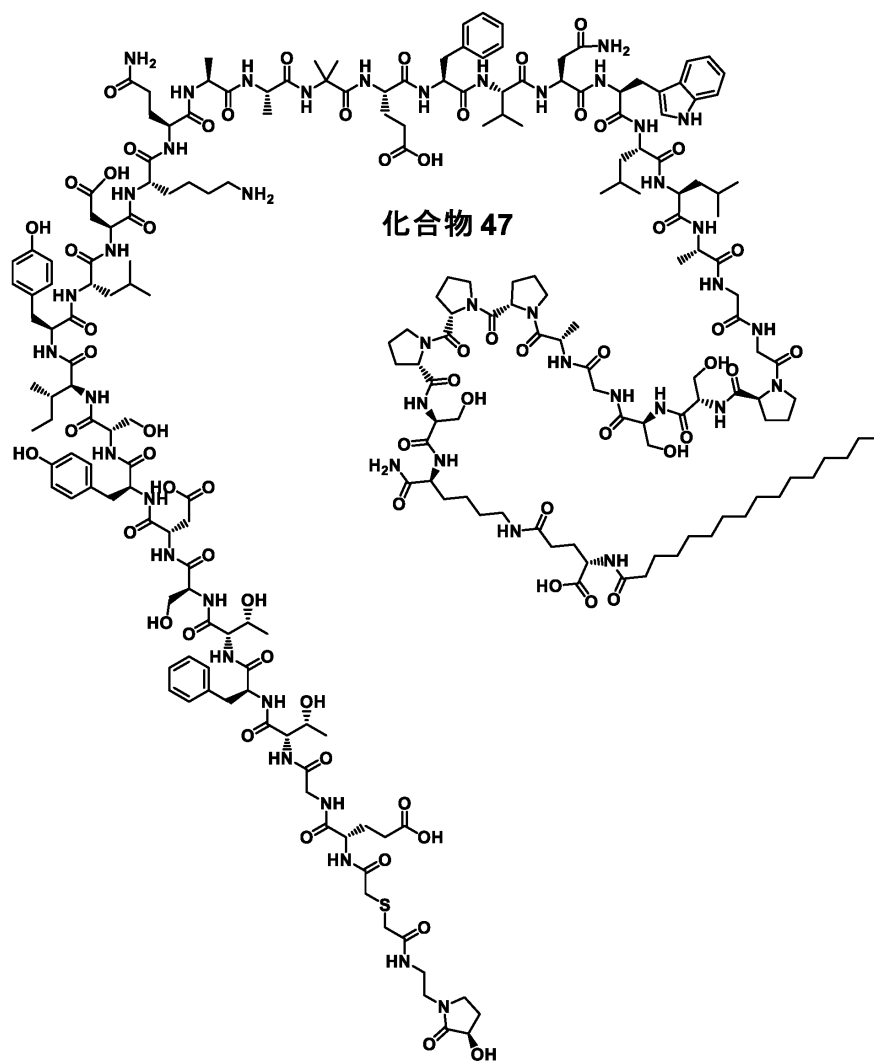
10

20

30

40

50



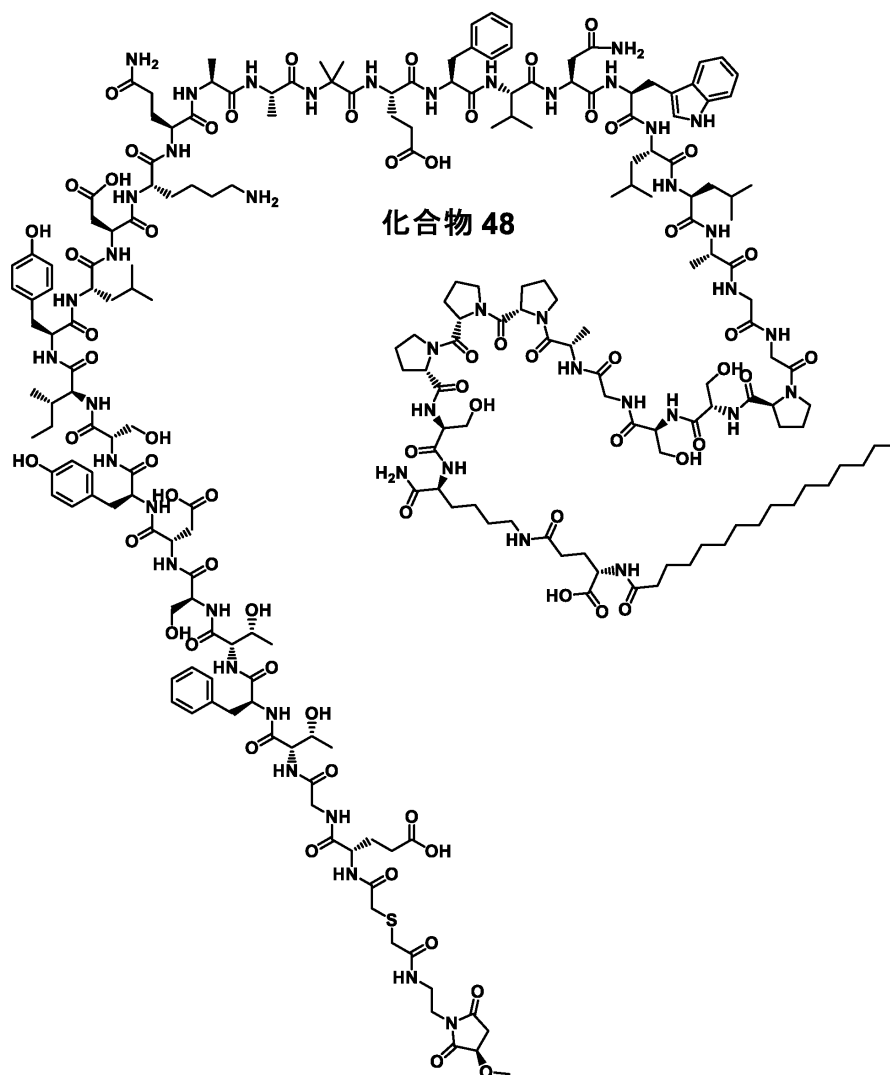
10

20

30

40

50



10

20

30

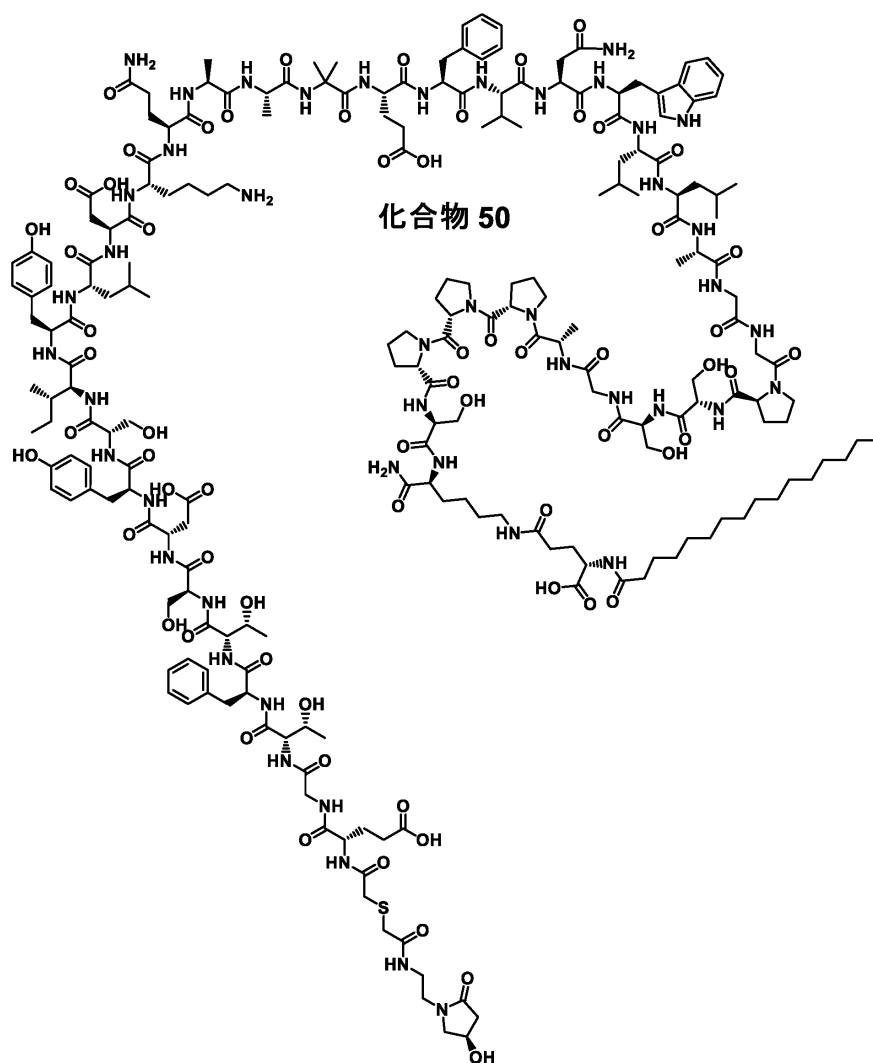
40

50





50



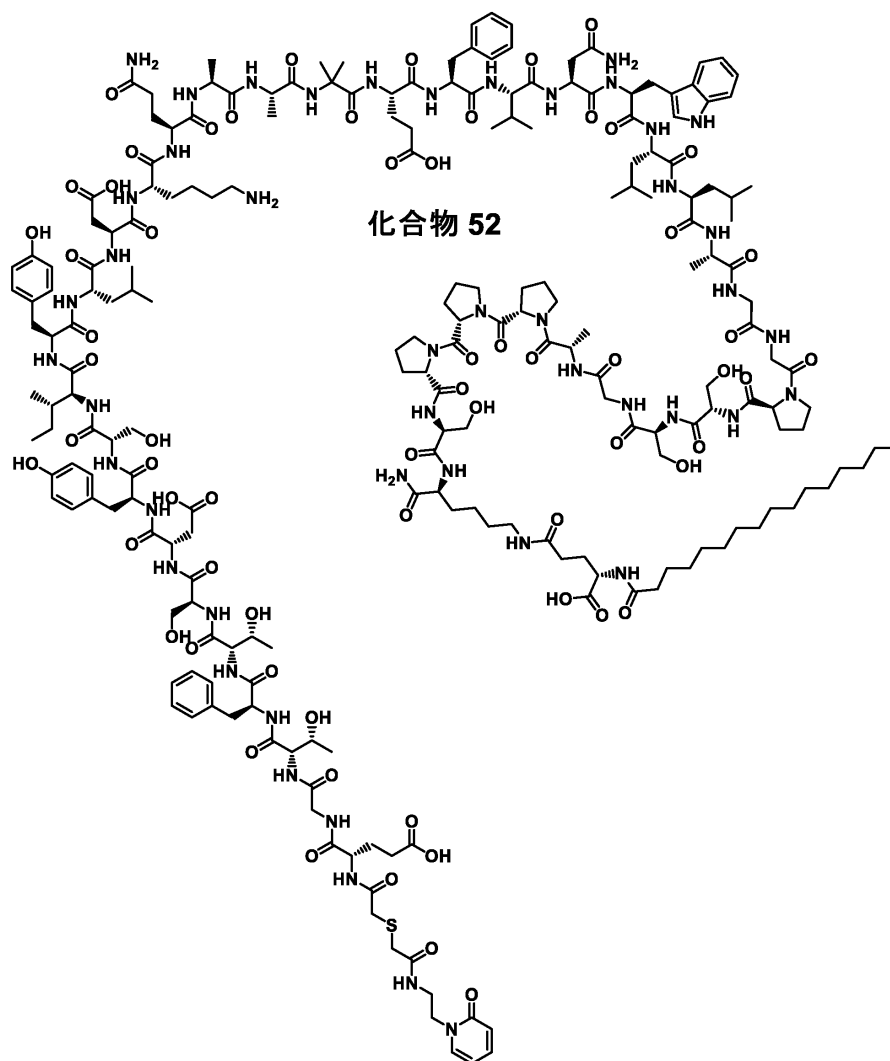
10

20

30

40

50



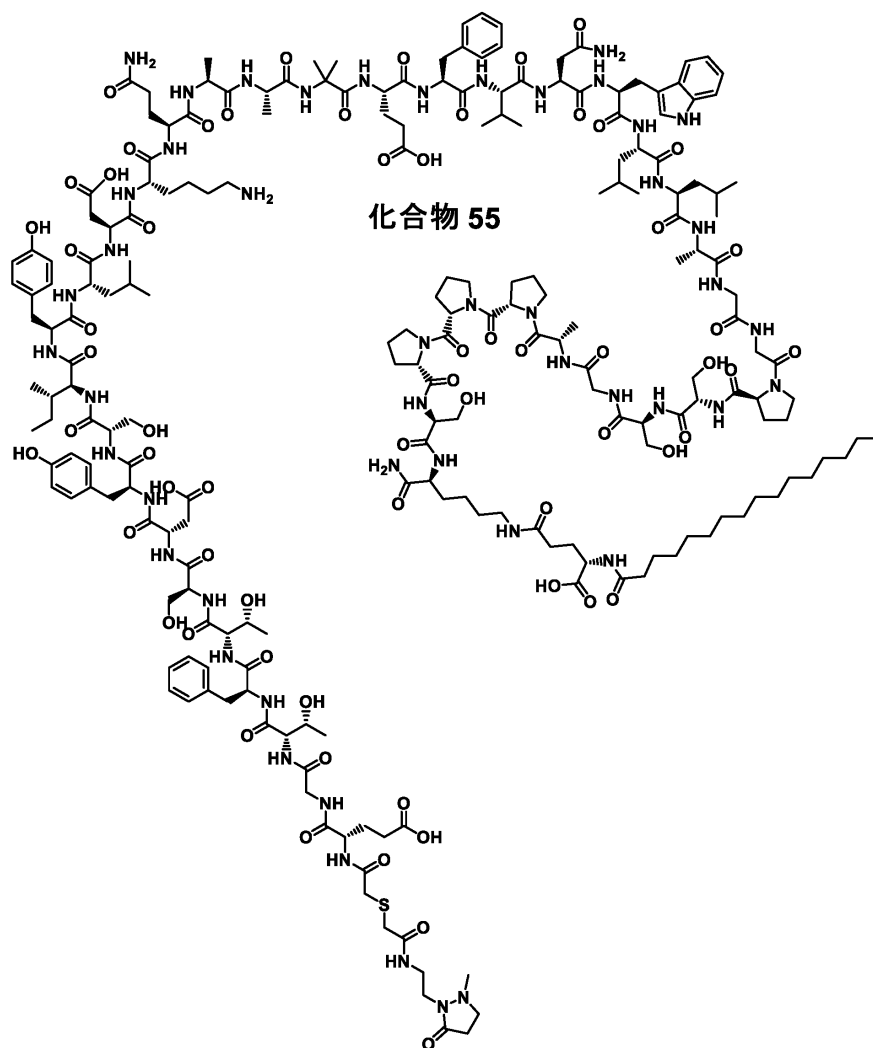
10

20

30

40

50



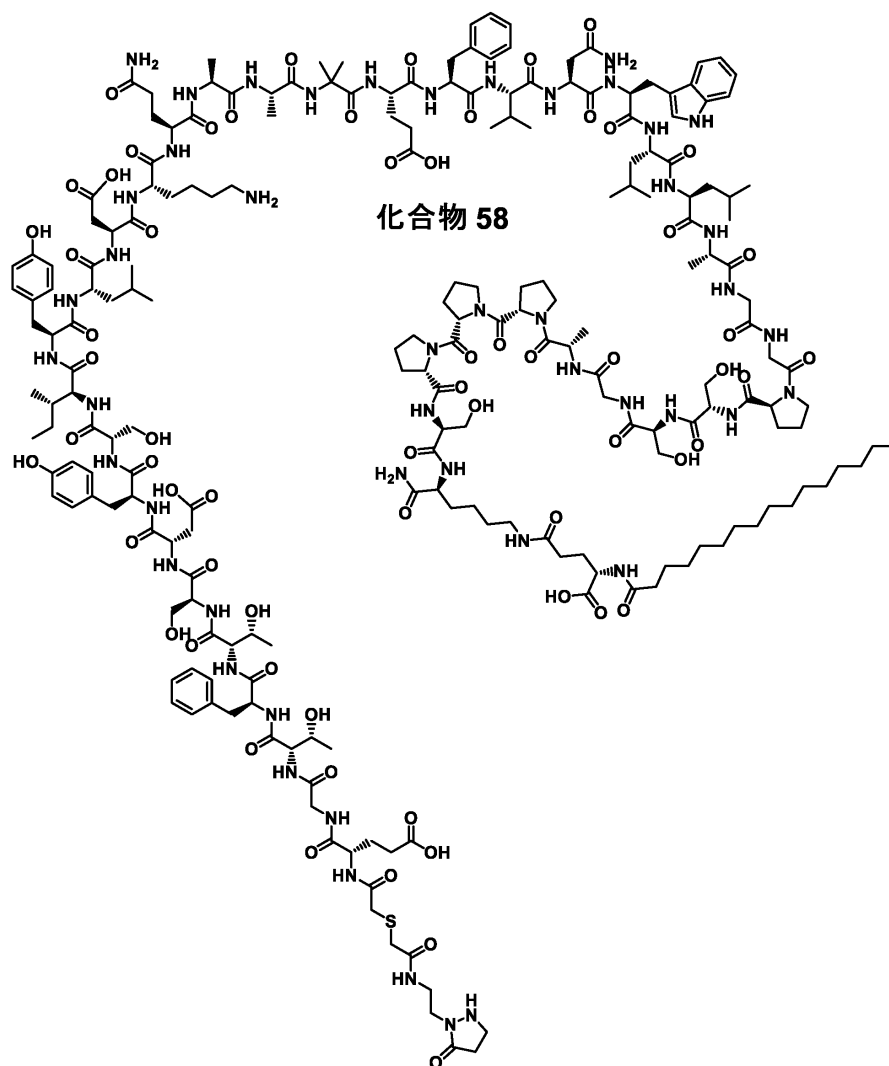
10

20

30

40

50



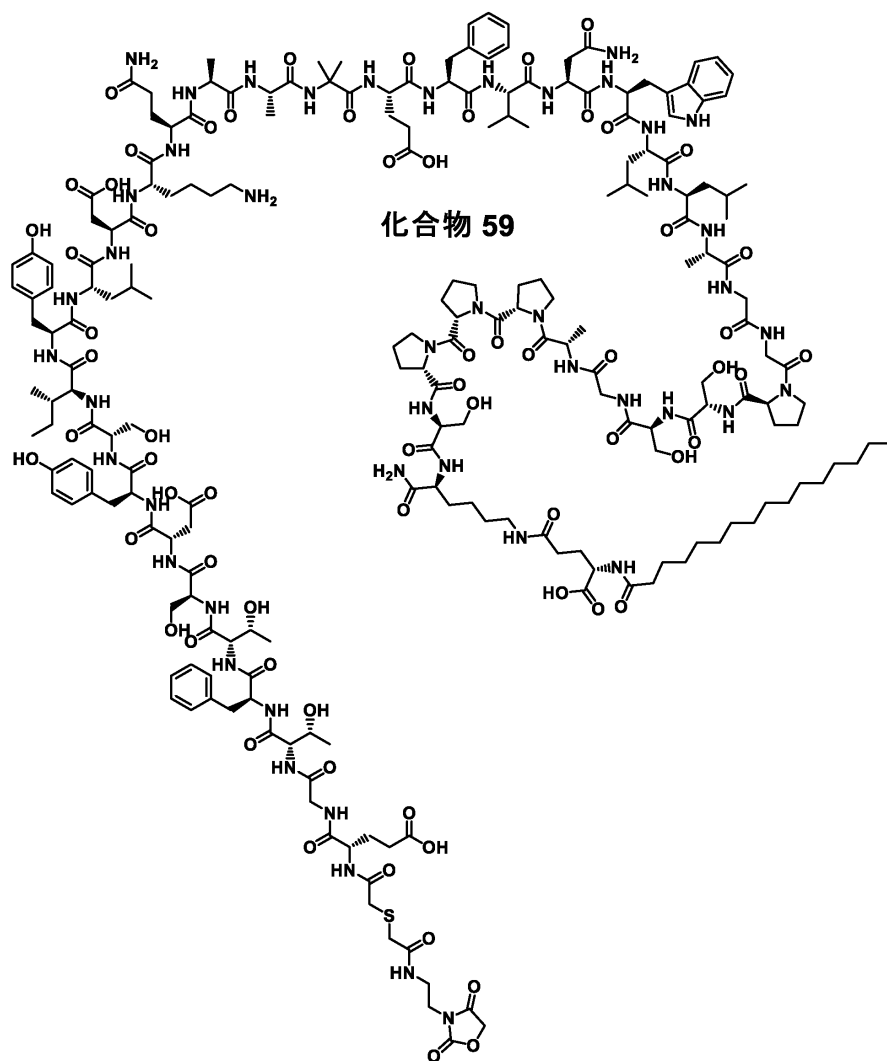
10

20

30

40

50



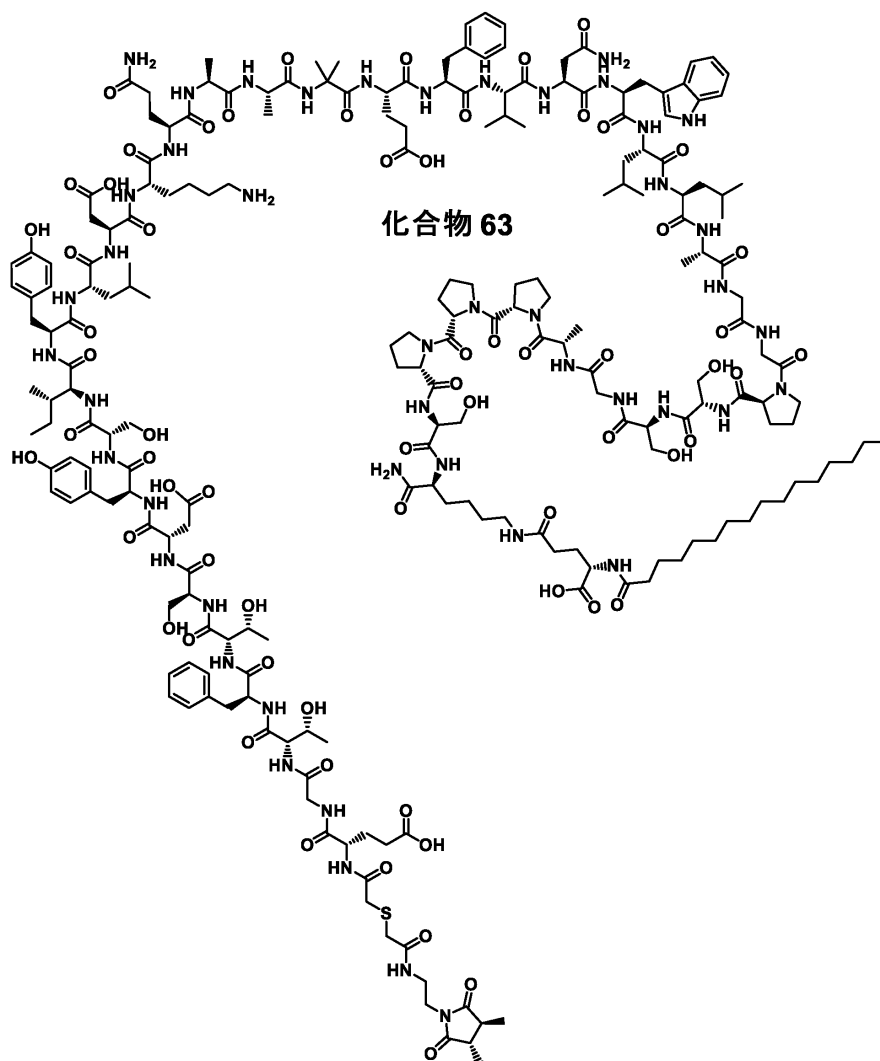
10

20

30

40

50



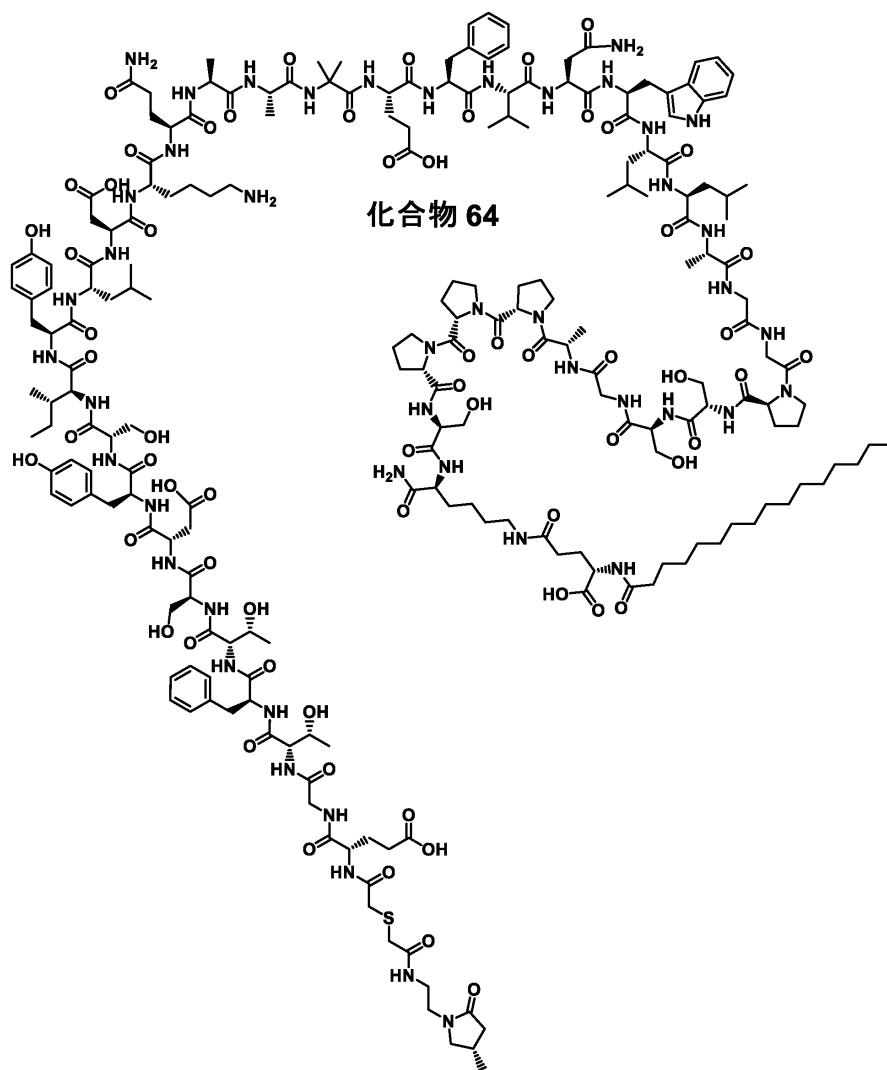
10

20

30

40

50



10

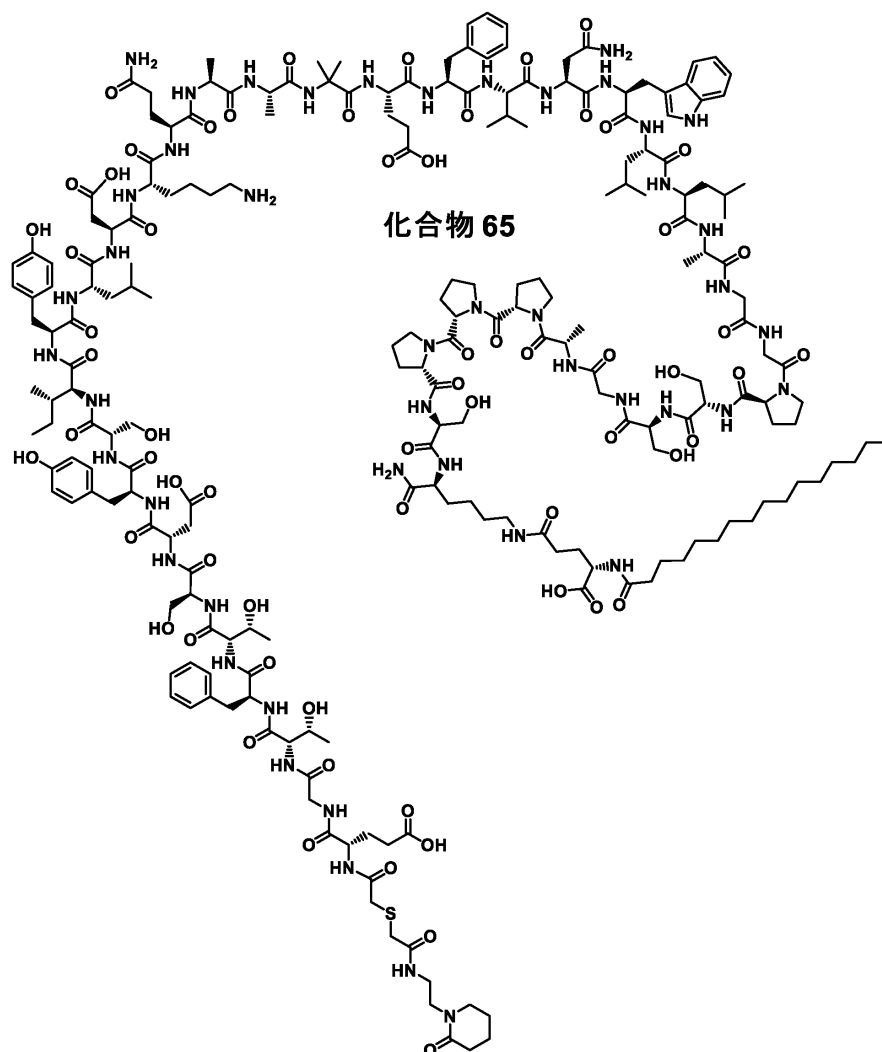
20

30

40

50





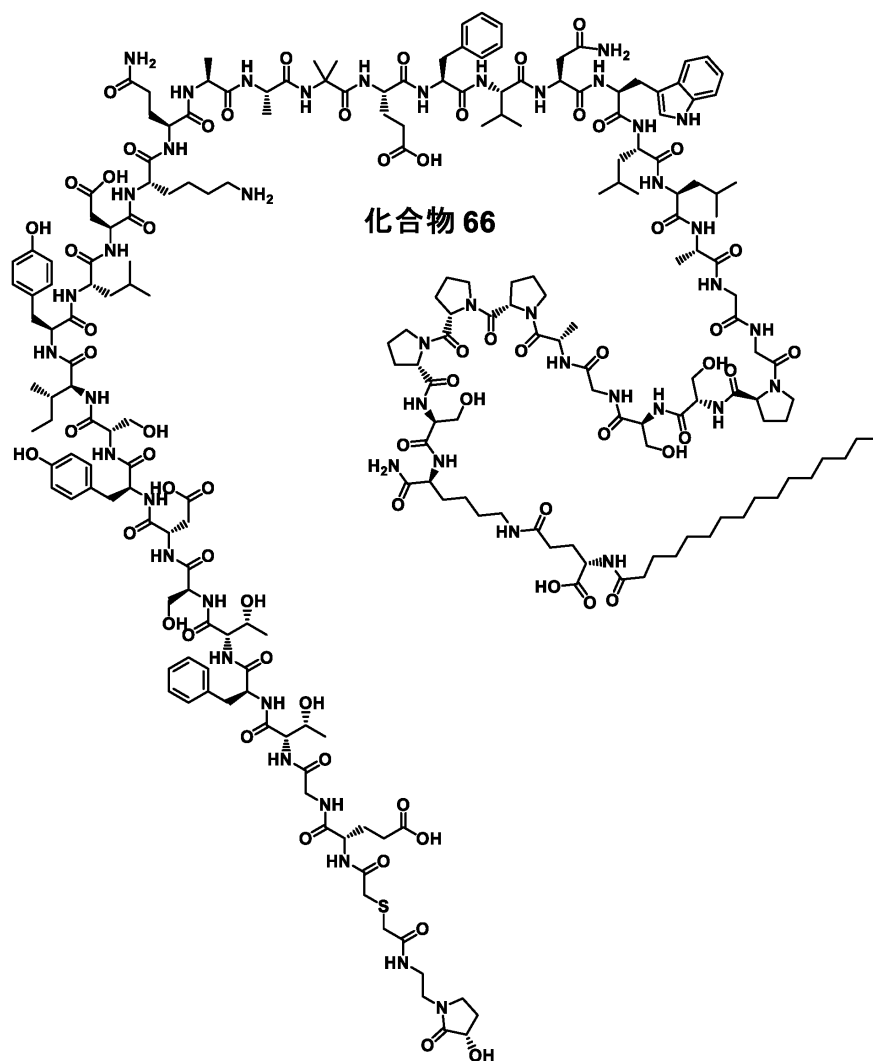
10

20

30

40

50



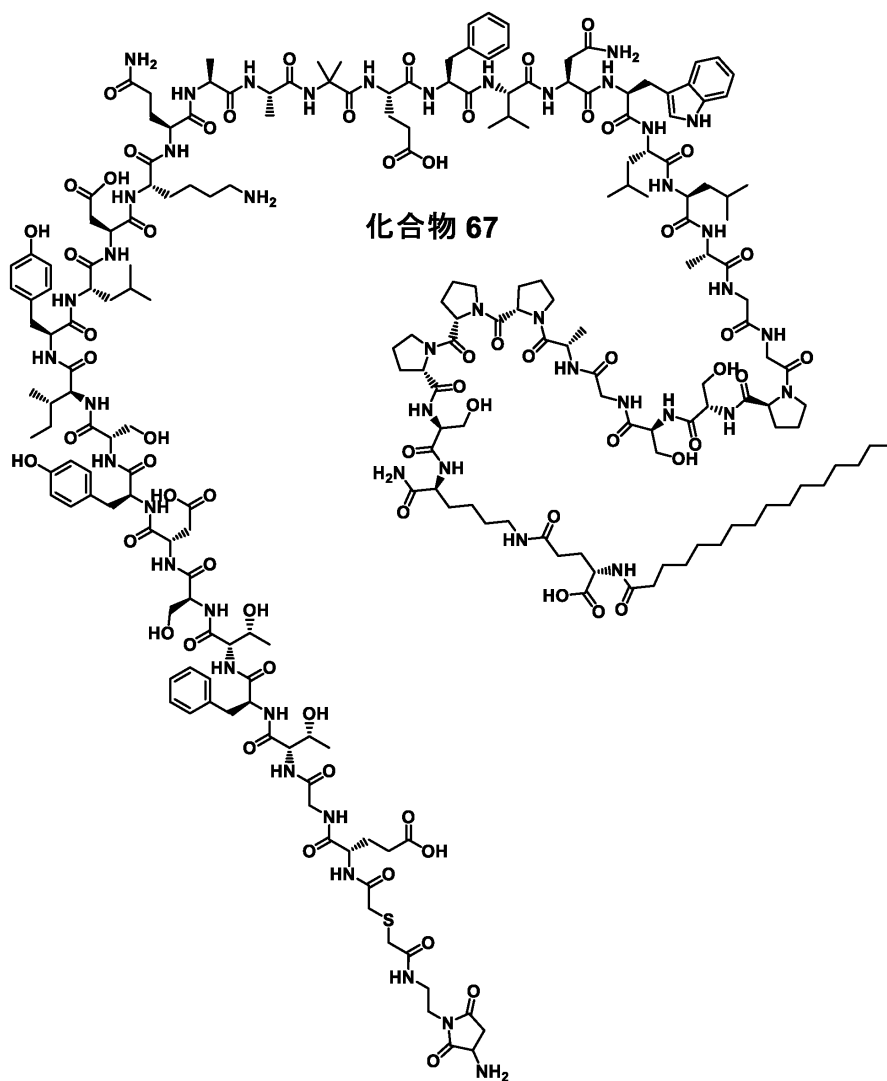
10

20

30

40

50



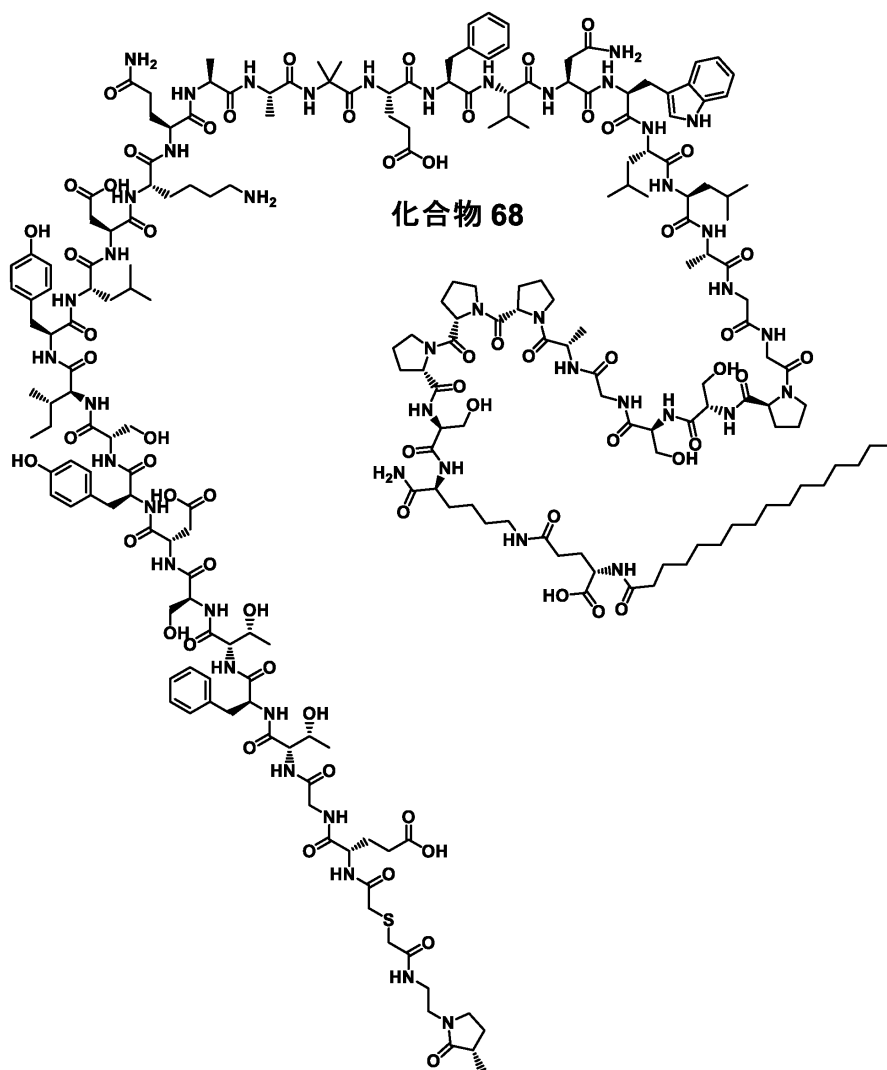
10

20

30

40

50



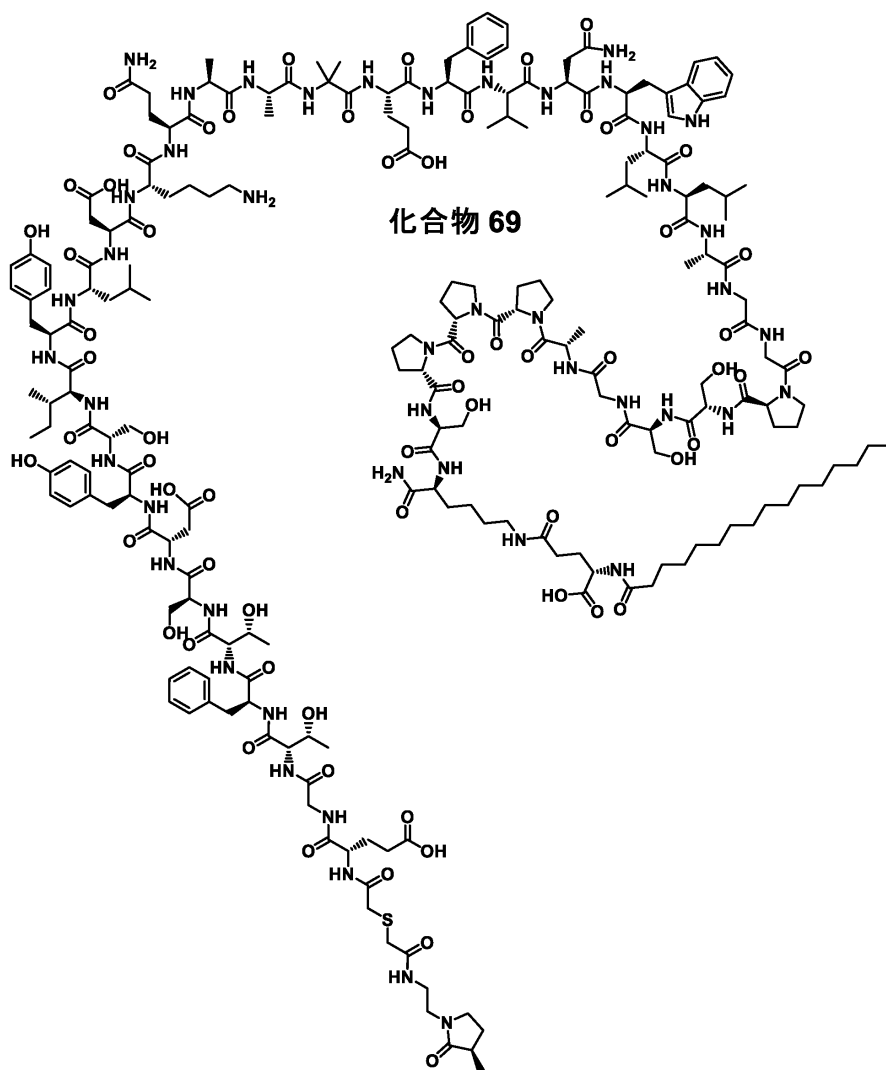
10

20

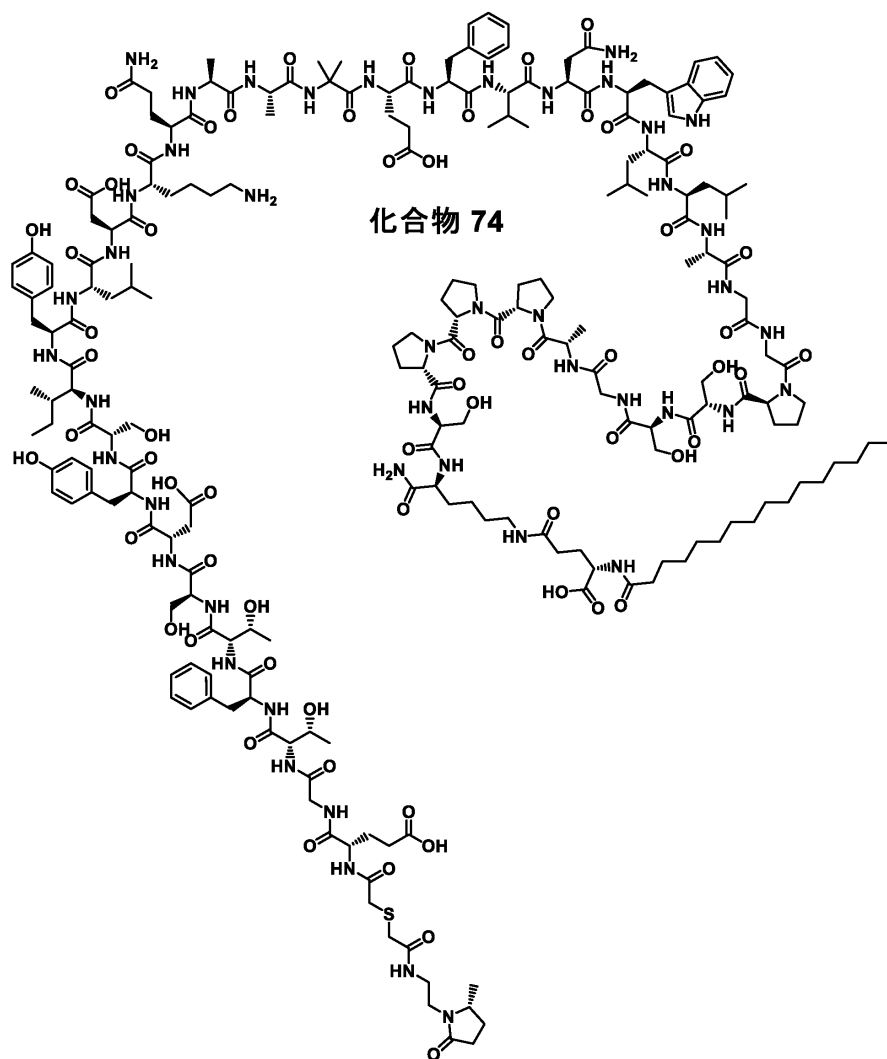
30

40

50



50



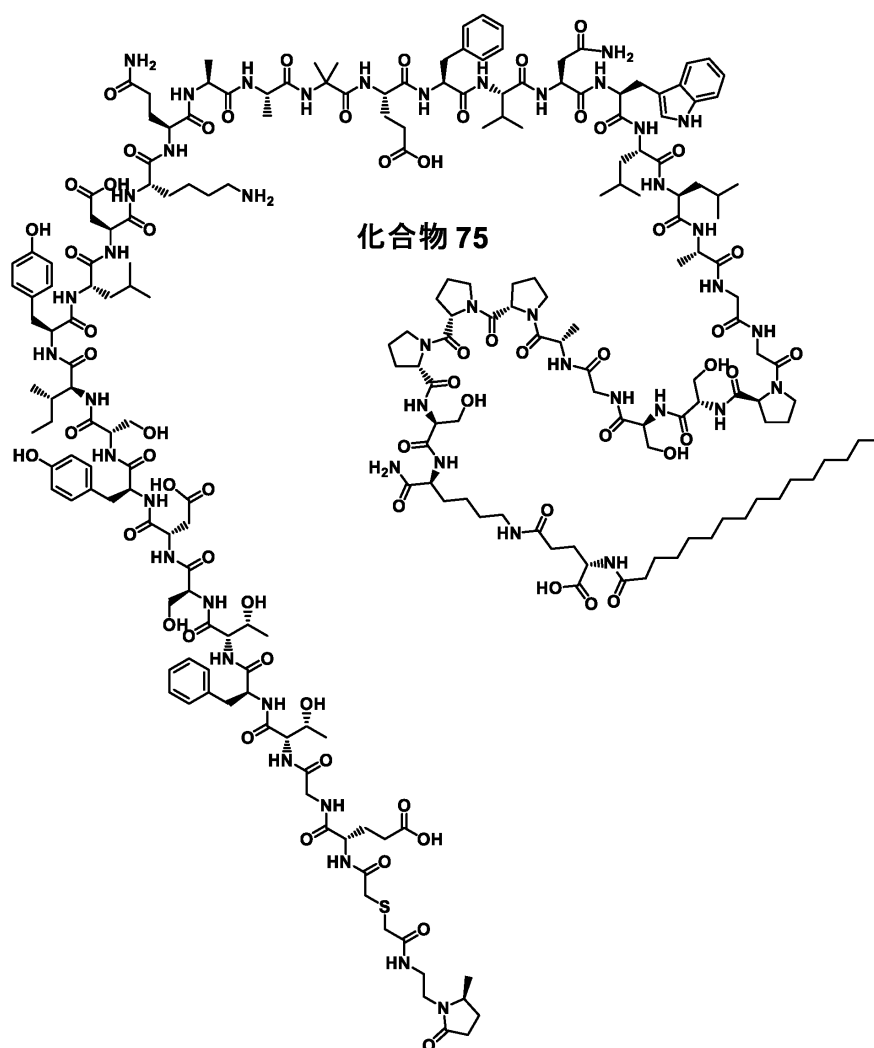
10

20

30

40

50



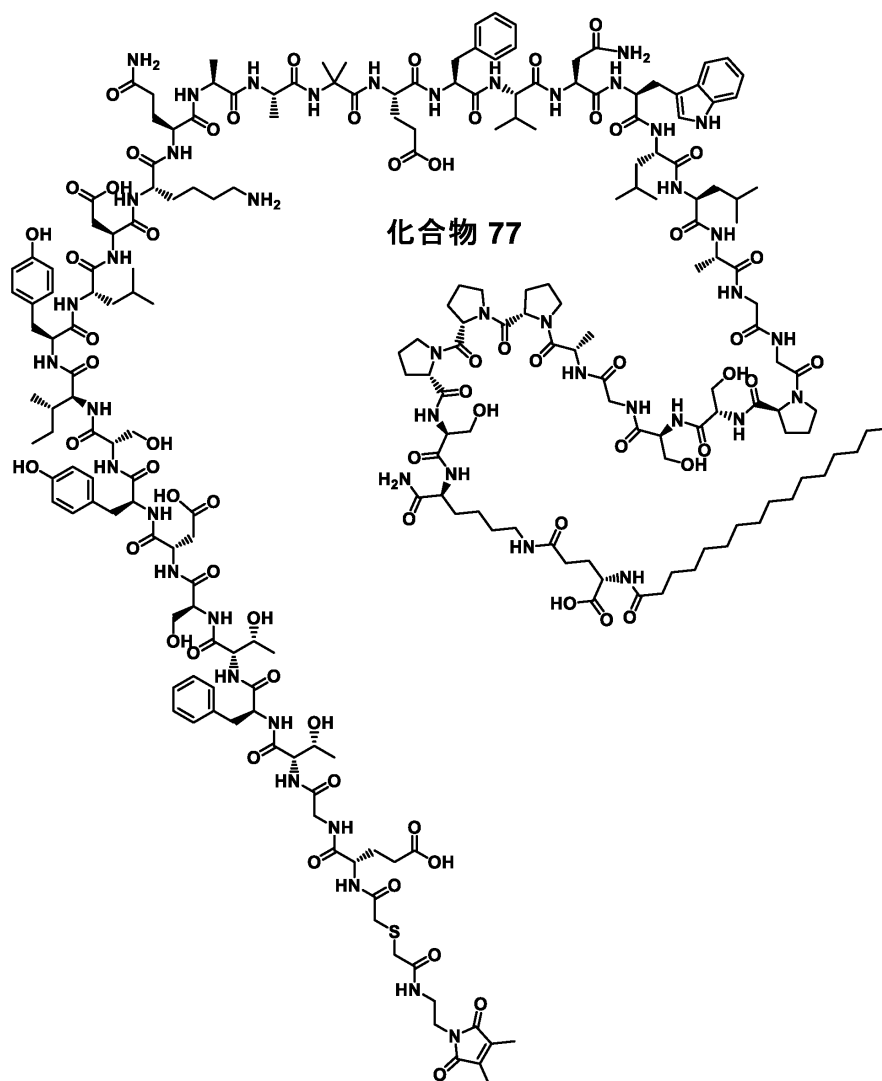
10

20

30

40

50



10

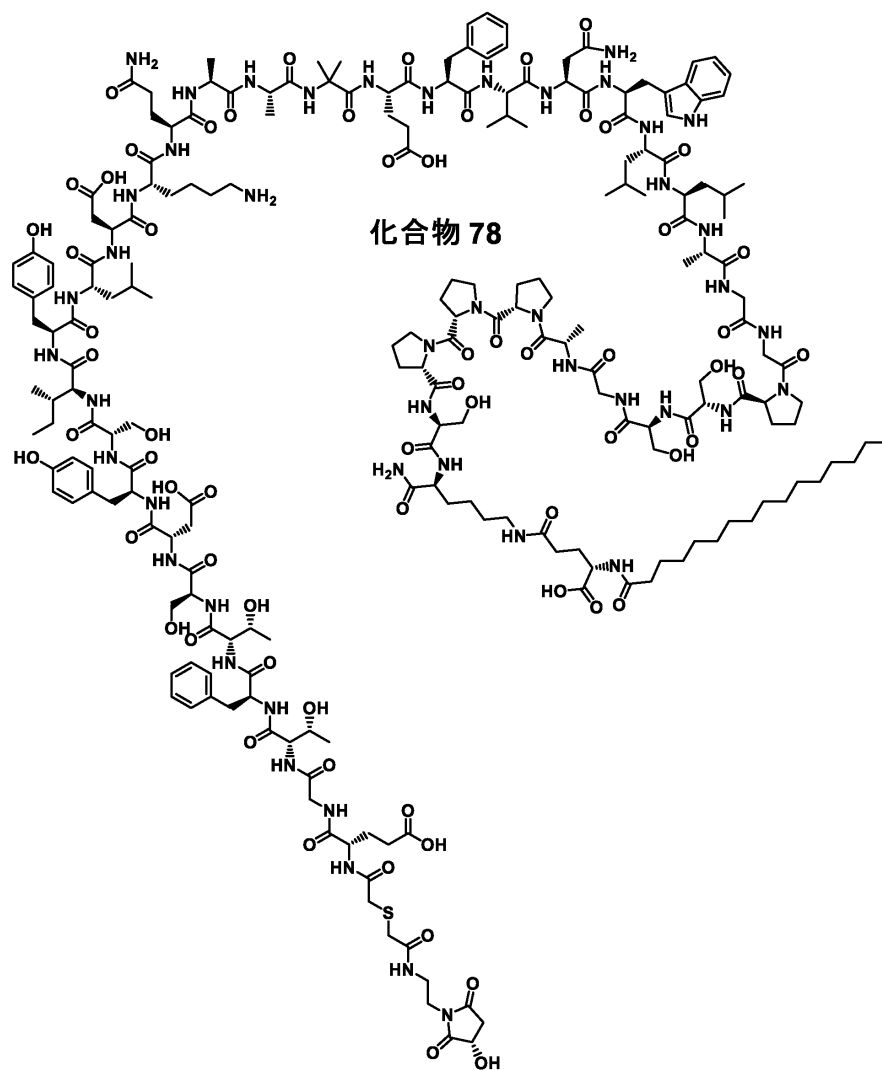
20

30

40

50





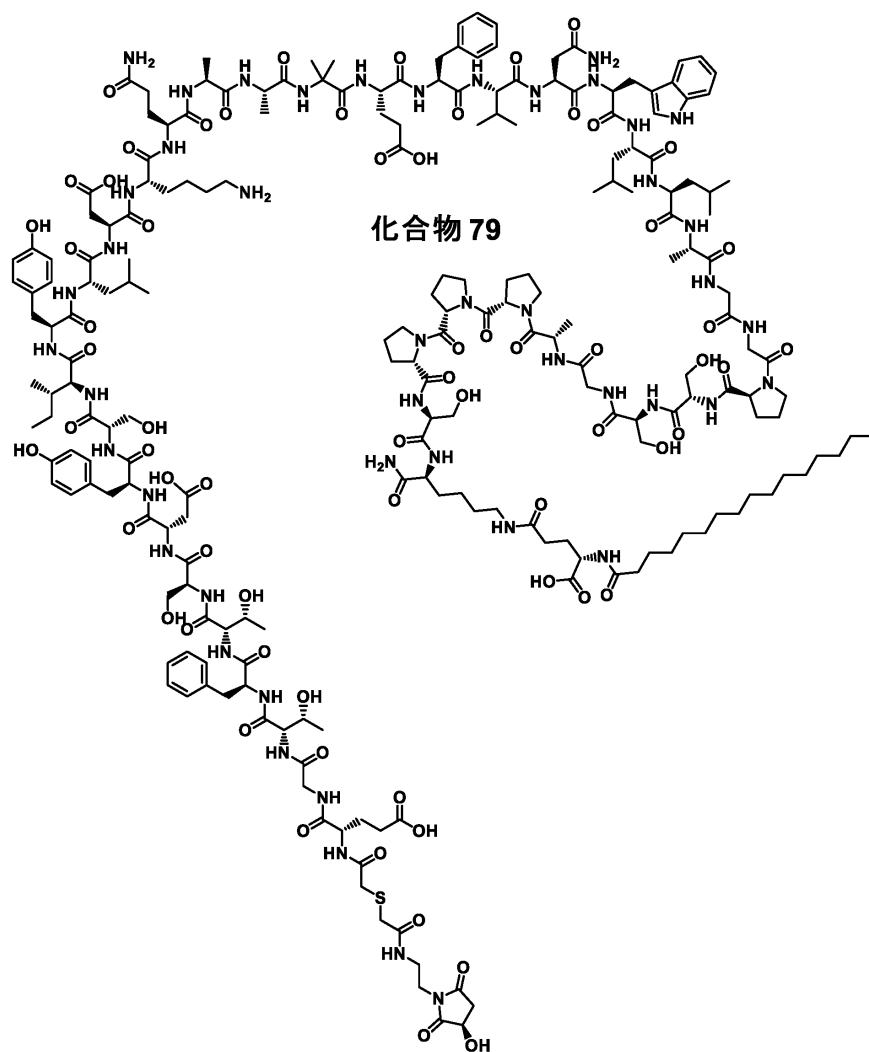
10

20

30

40

50



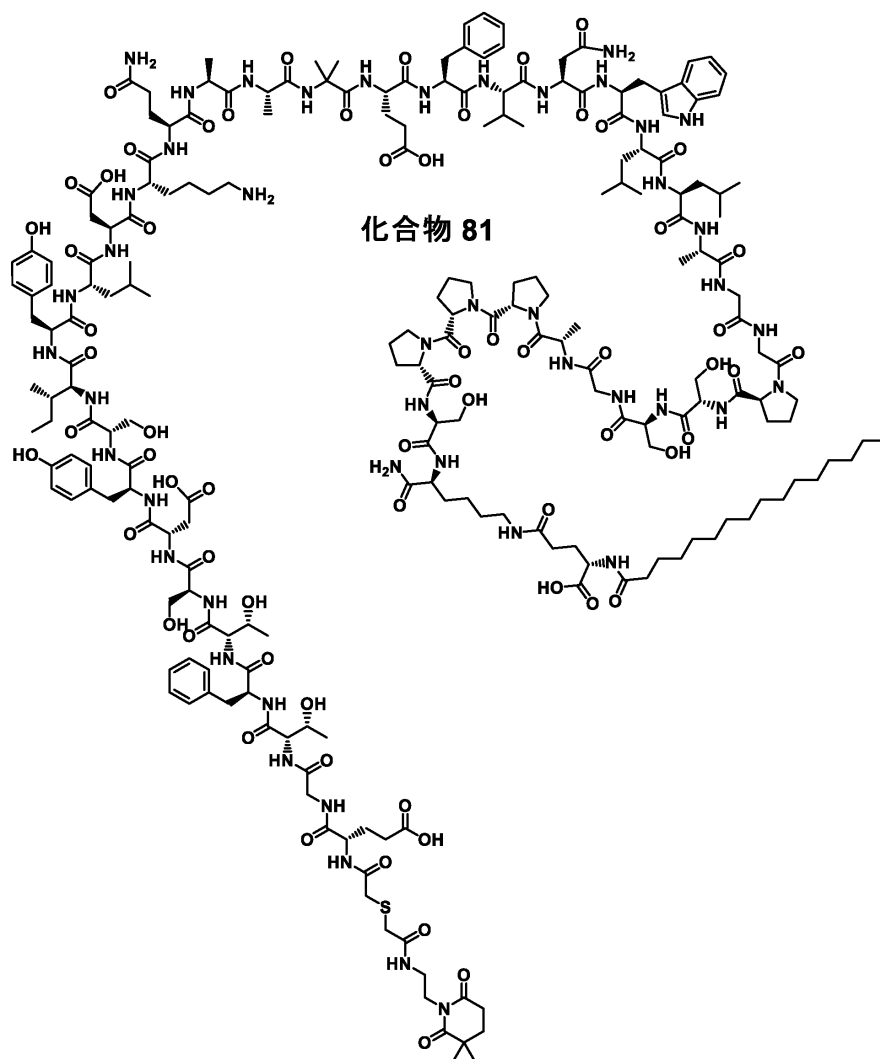
10

20

30

40

50



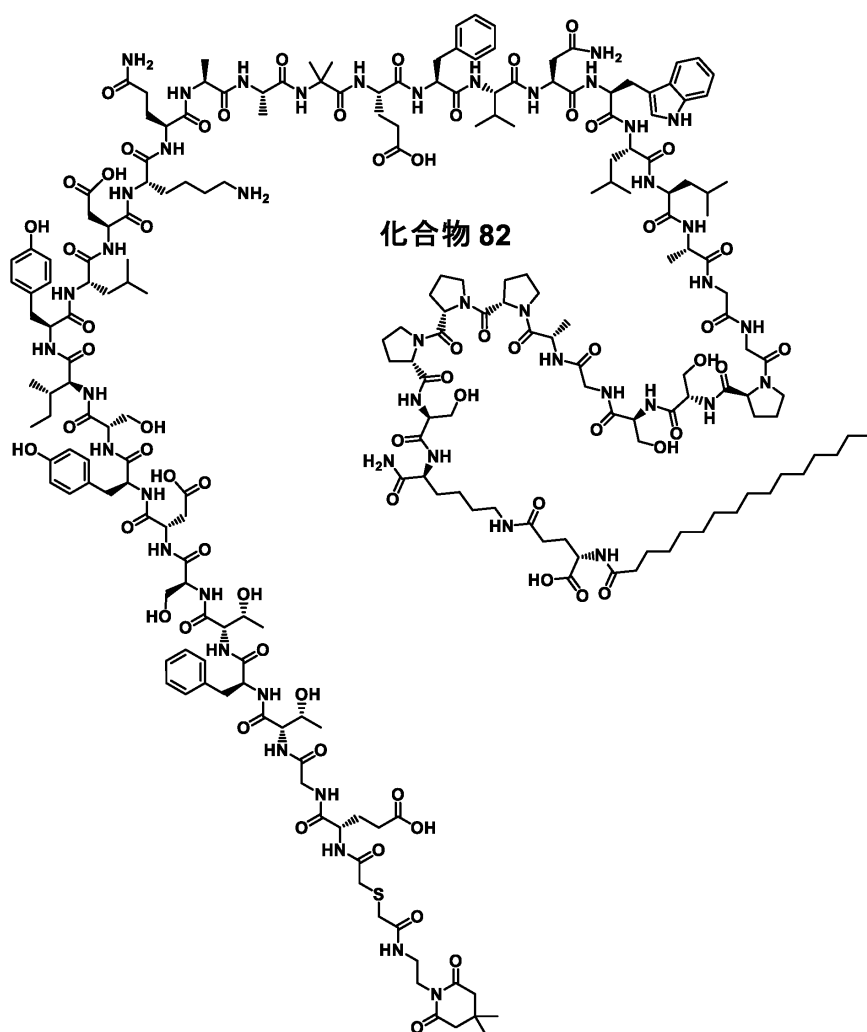
10

20

30

40

50



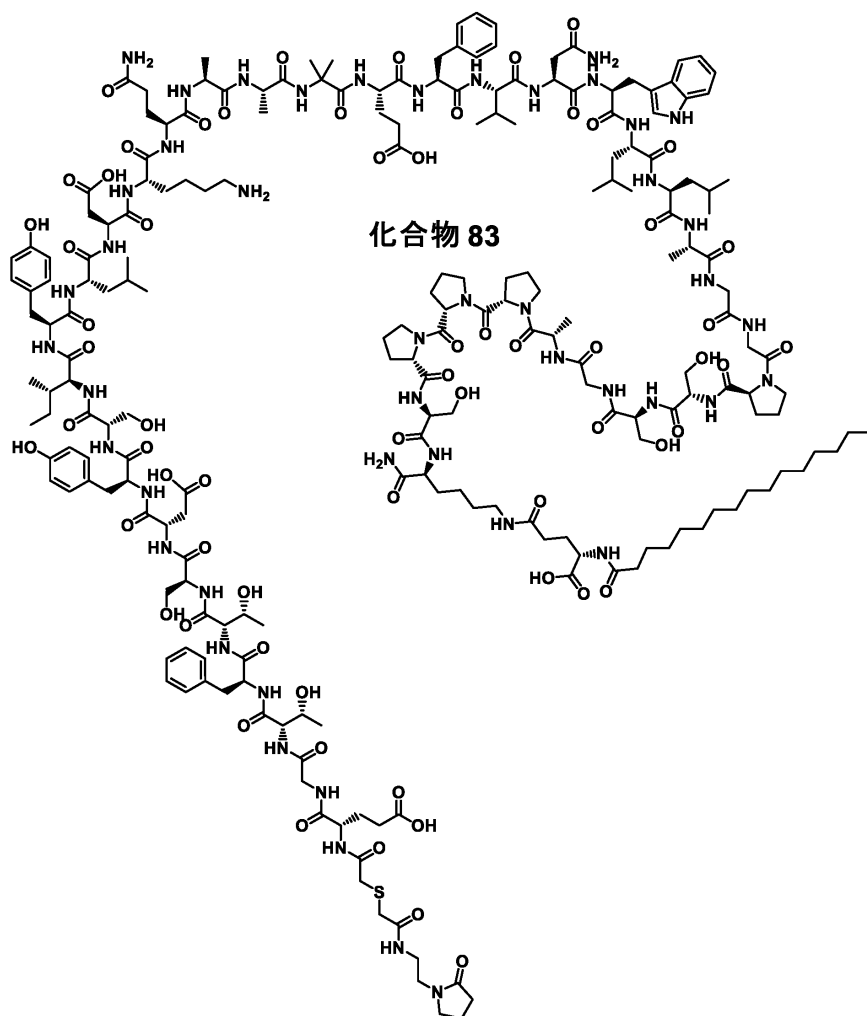
10

20

30

40

50



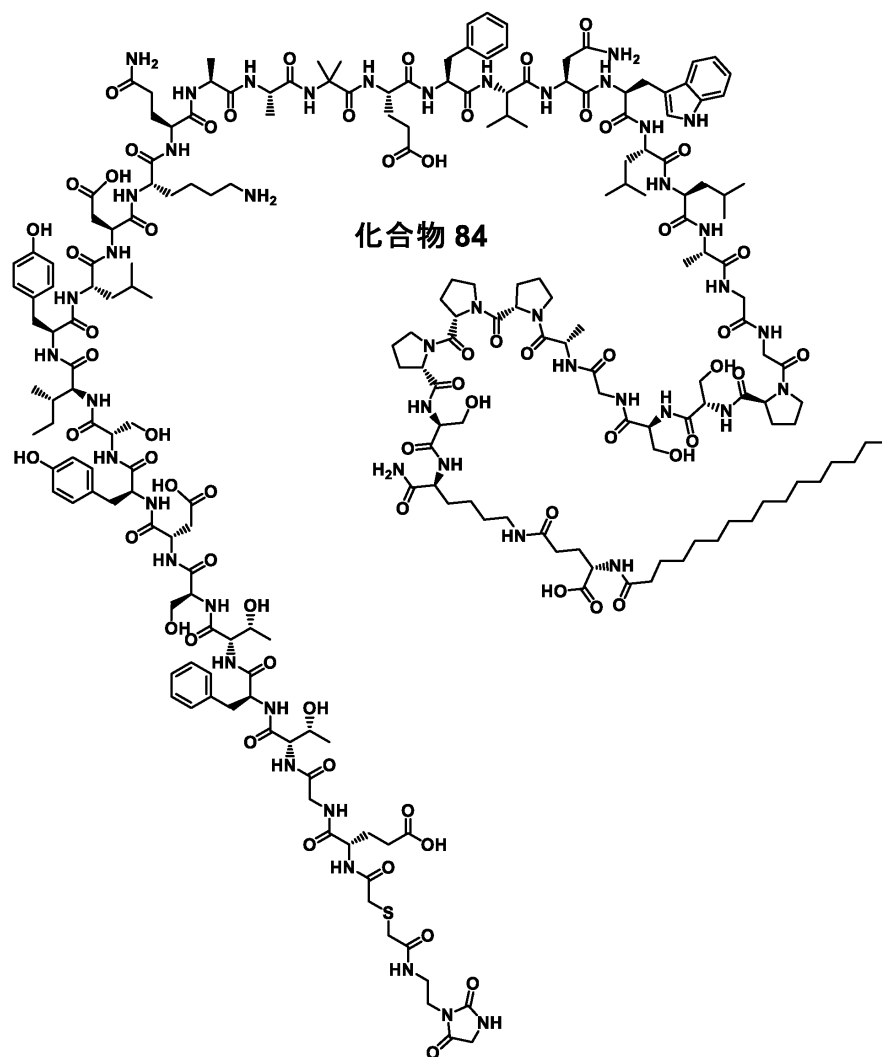
10

20

30

40

50



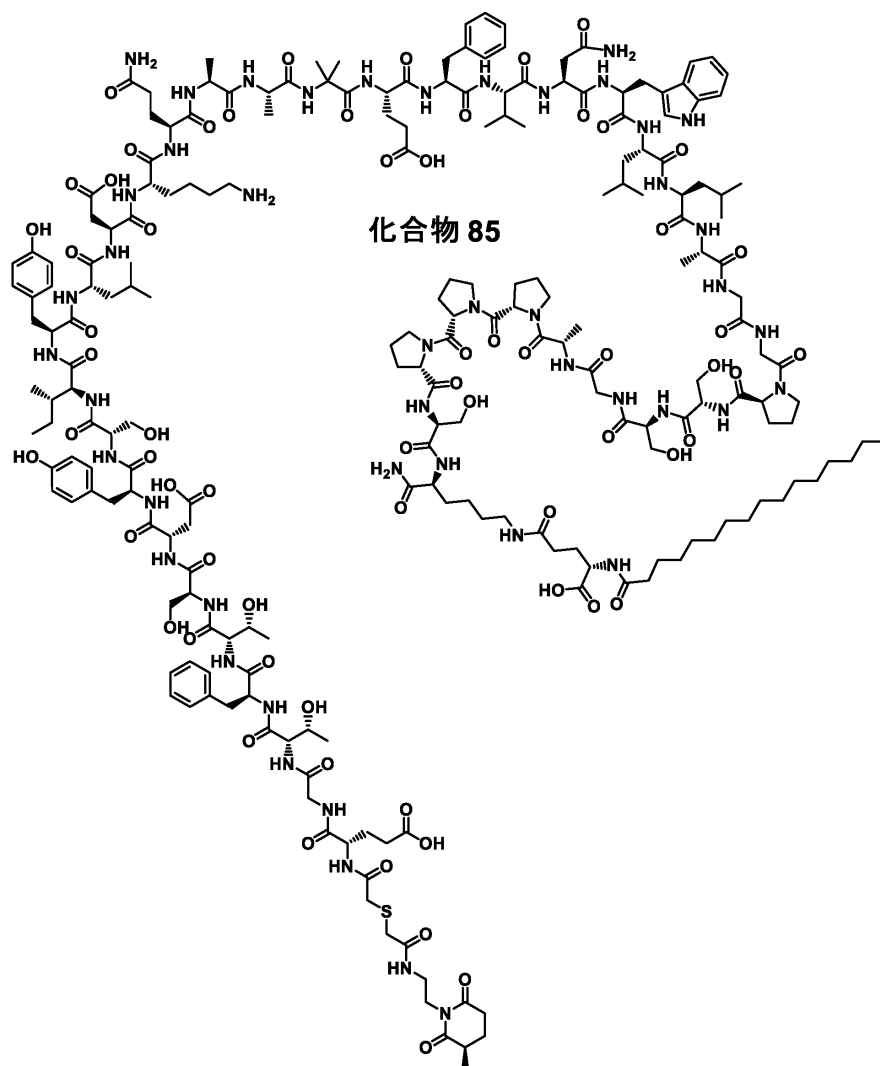
10

20

30

40

50



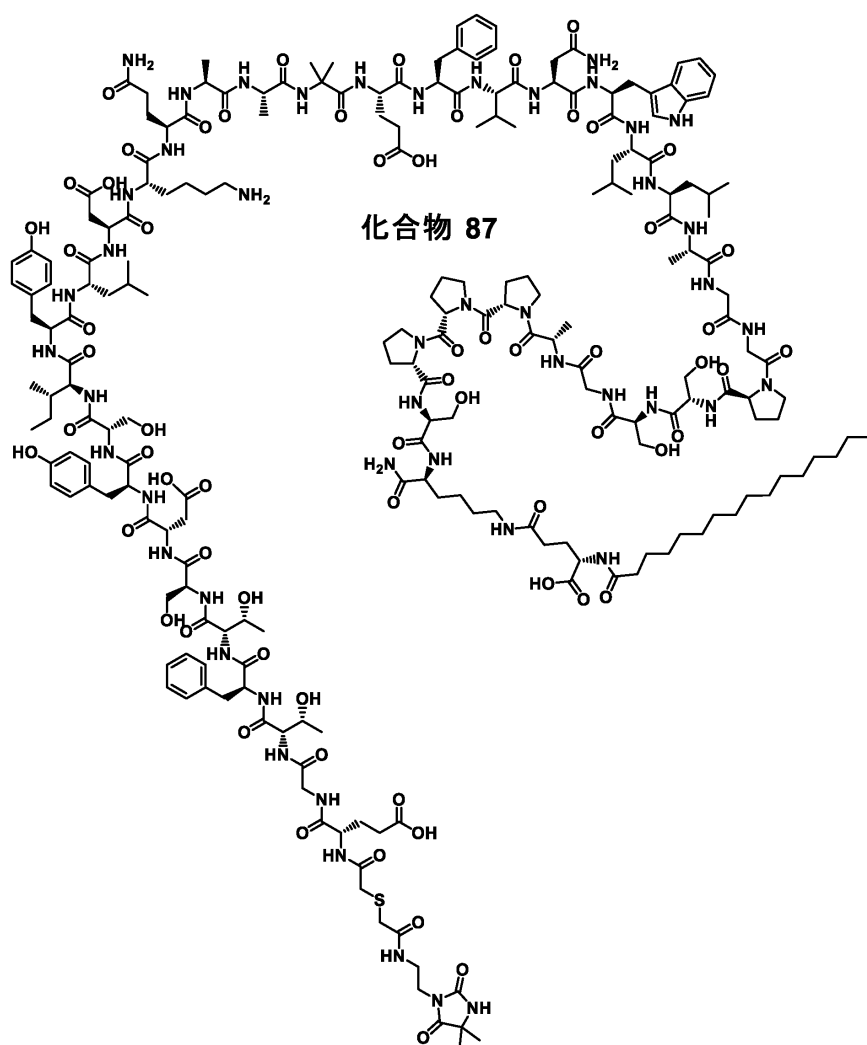
10

20

30

40

50



10

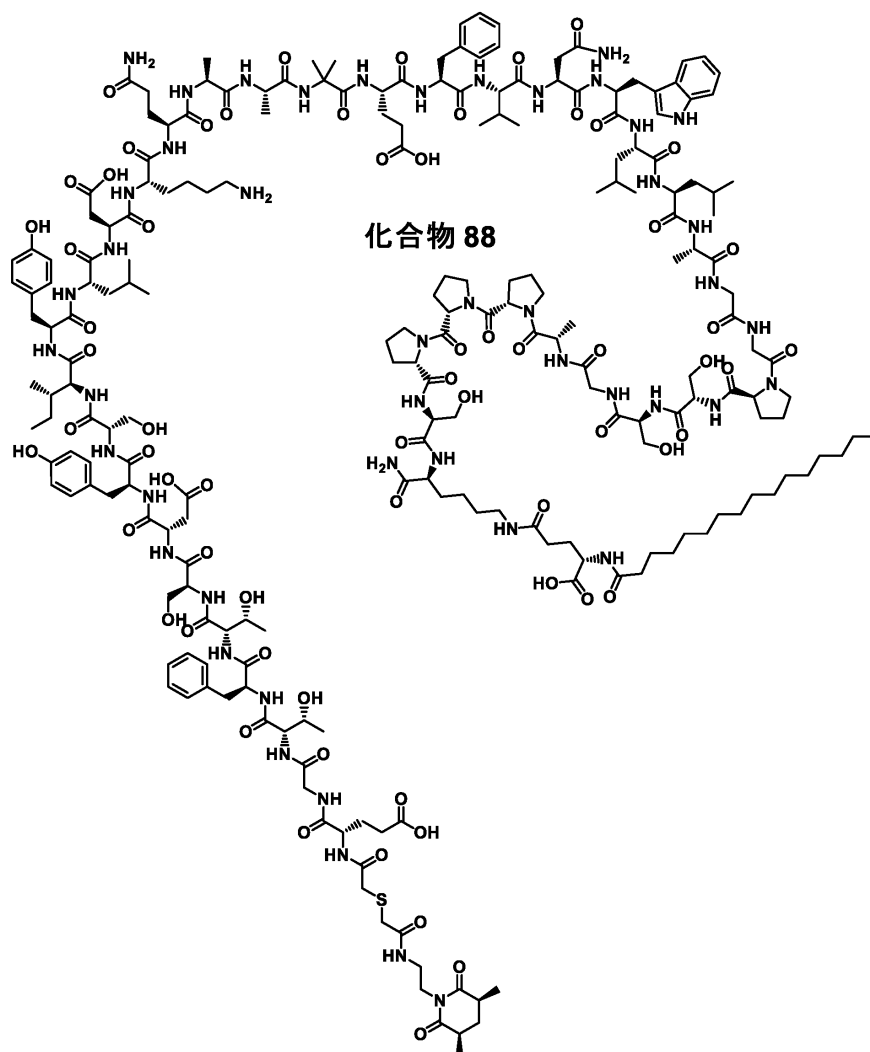
20

30

40

50





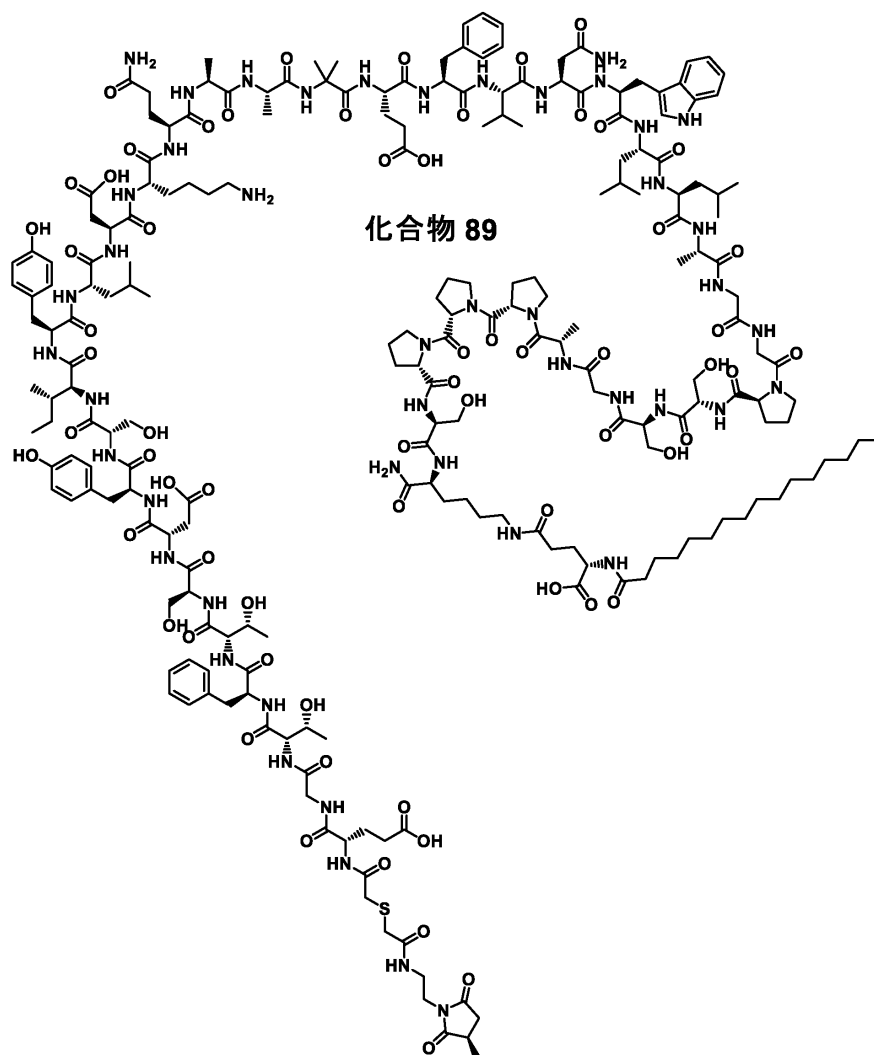
10

20

30

40

50



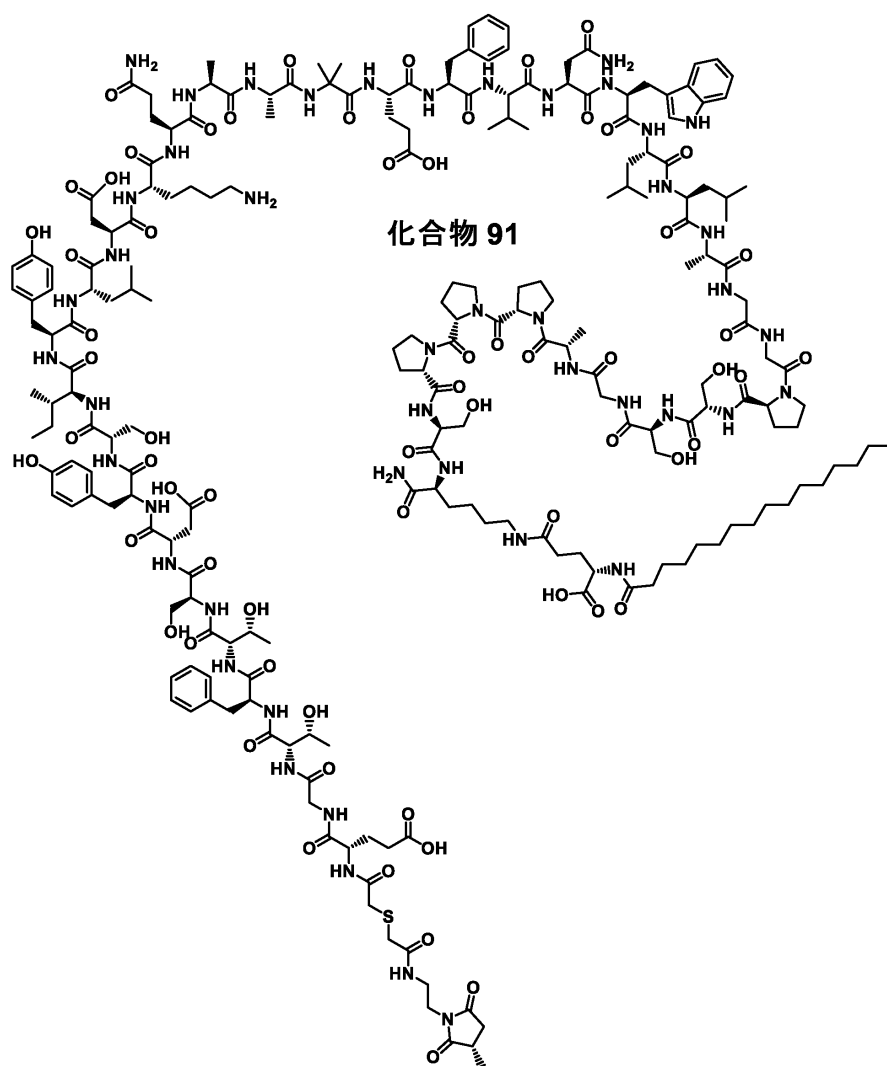
10

20

30

40

50



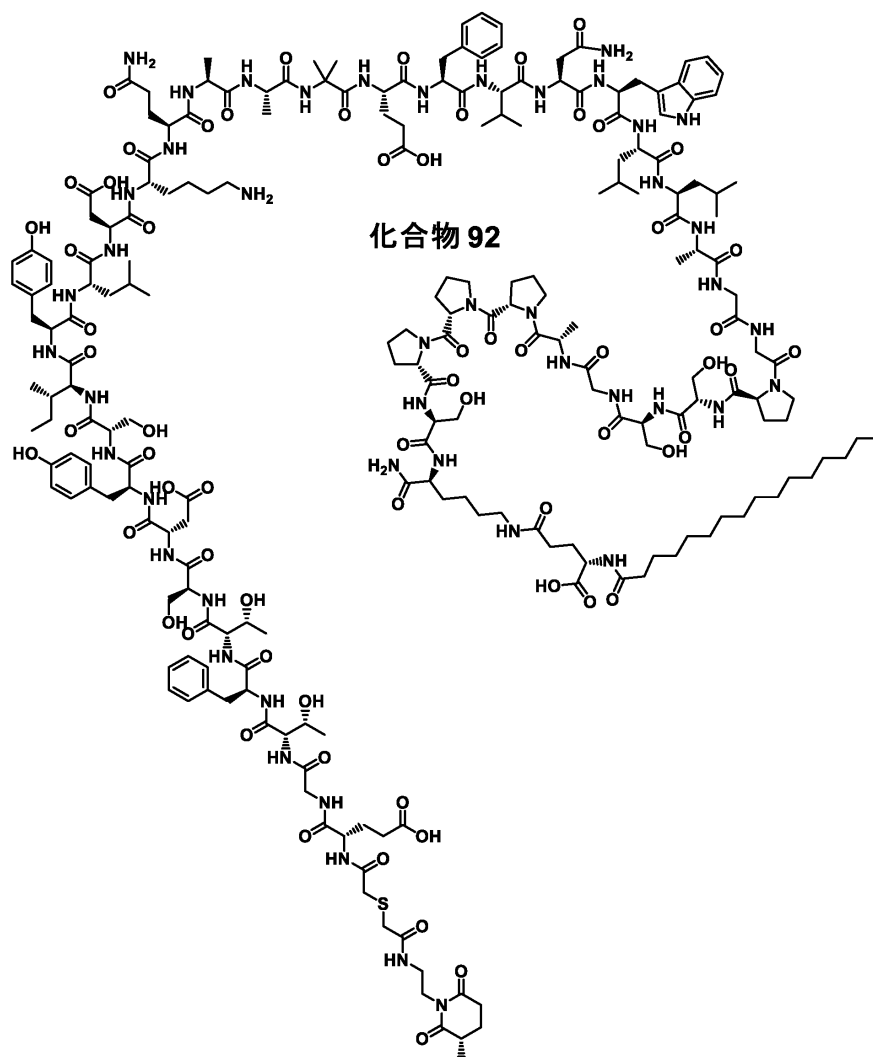
10

20

30

40

50



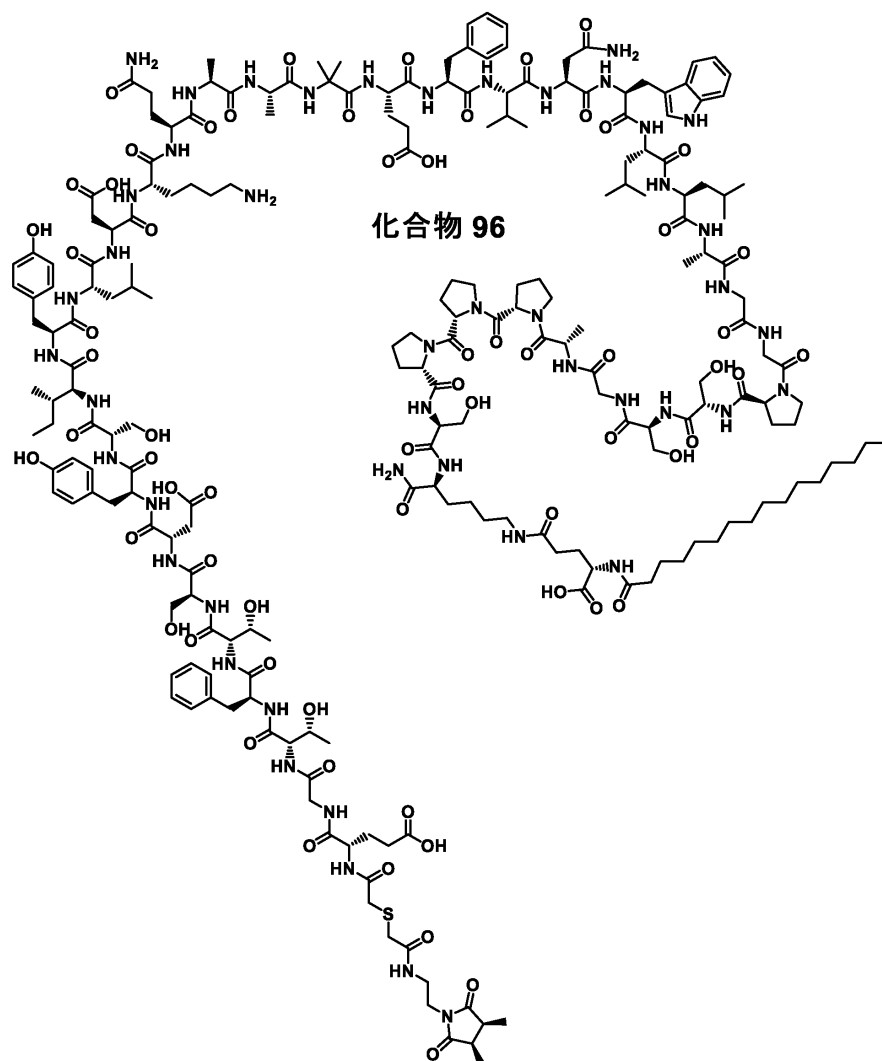
10

20

30

40

50



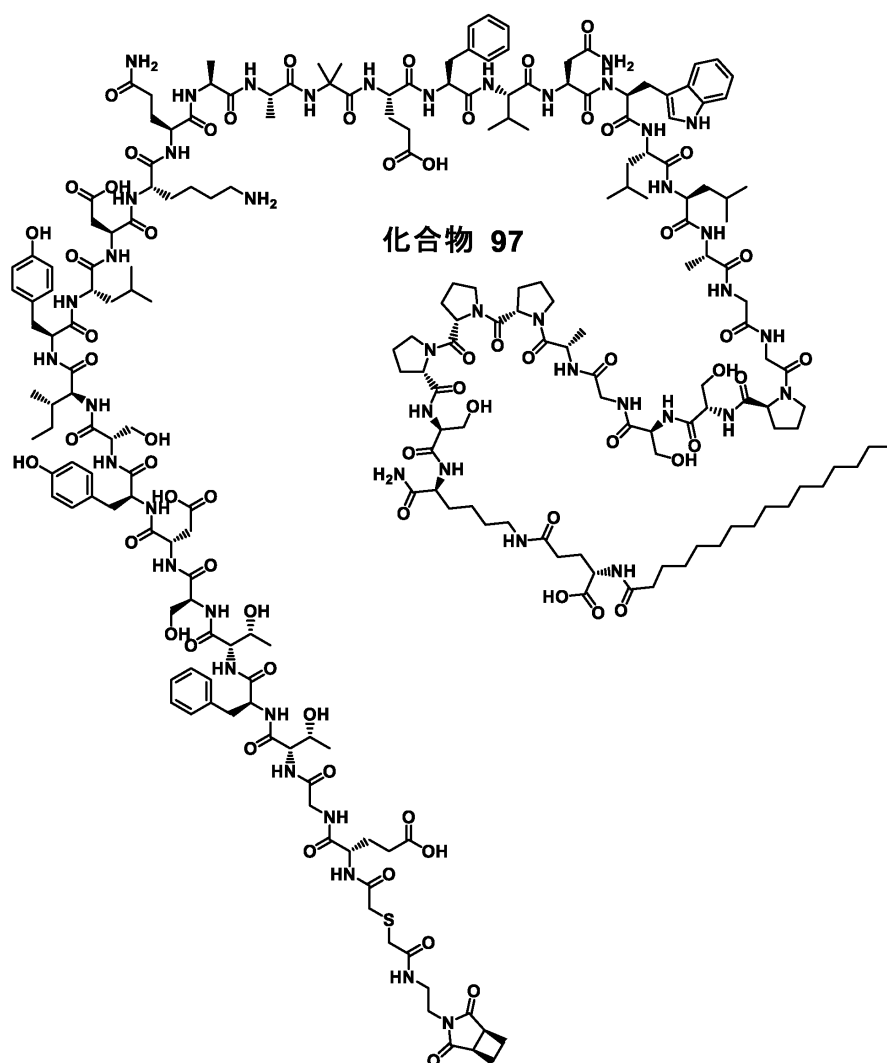
10

20

30

40

50



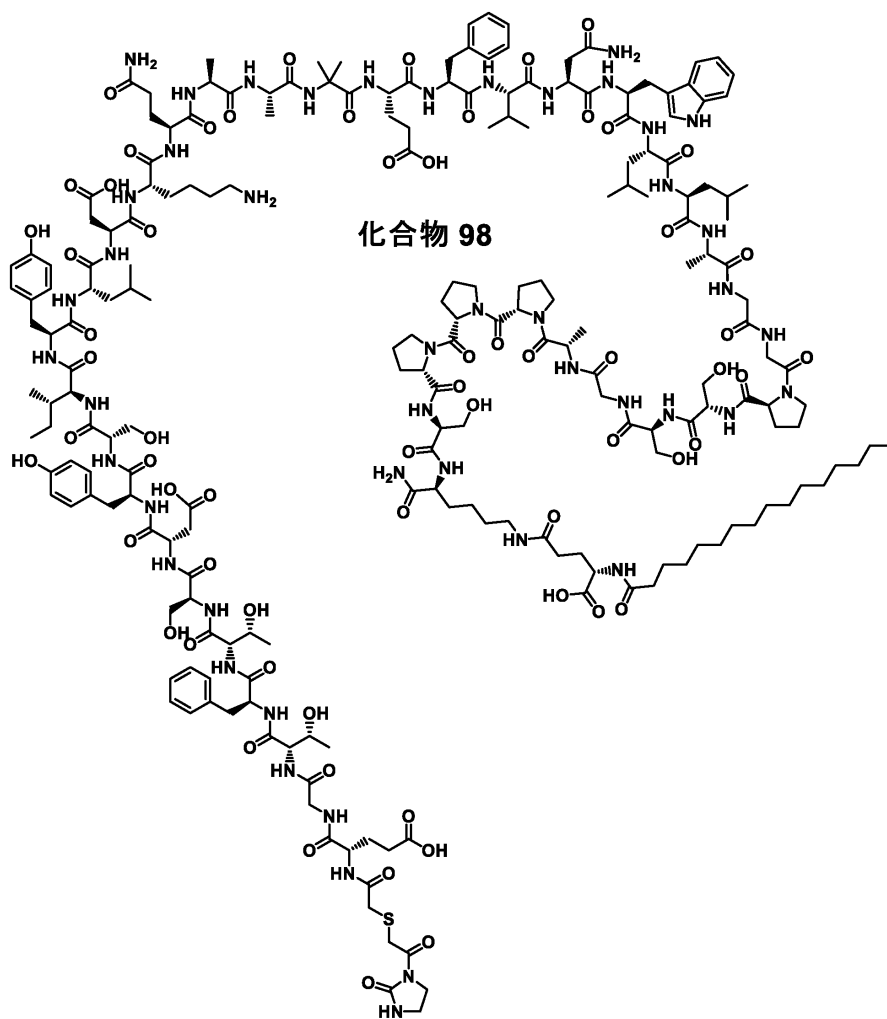
10

20

30

40

50



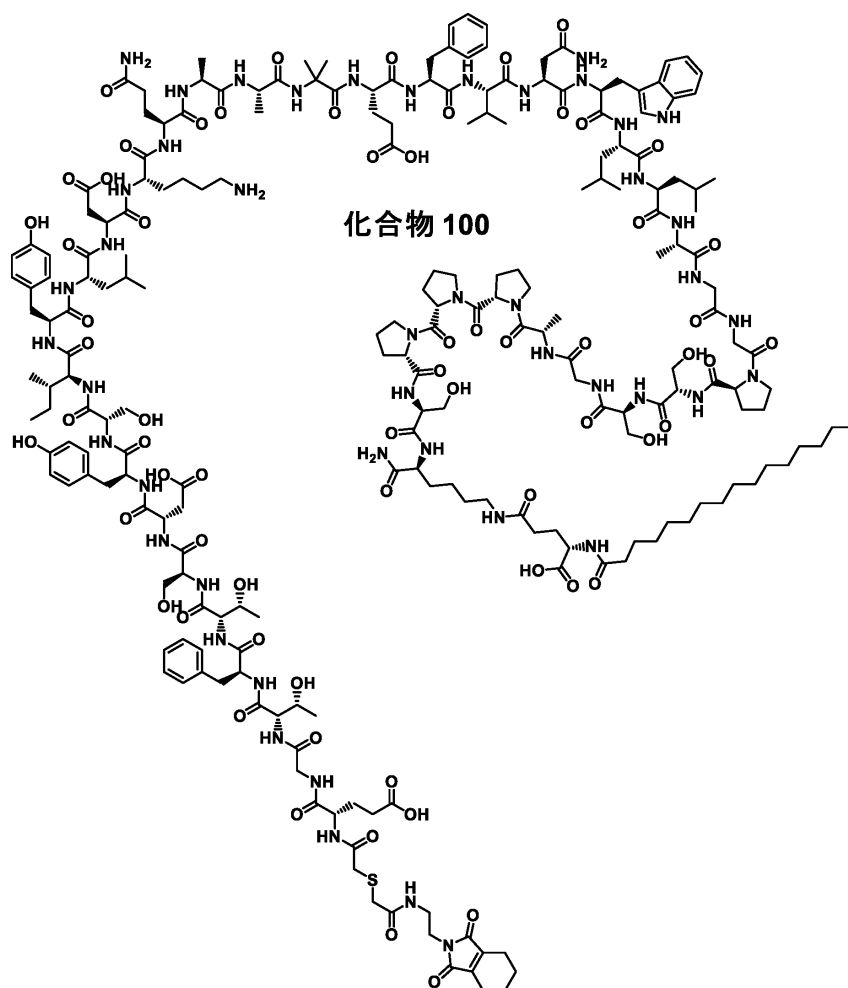
10

20

30

40

50



10

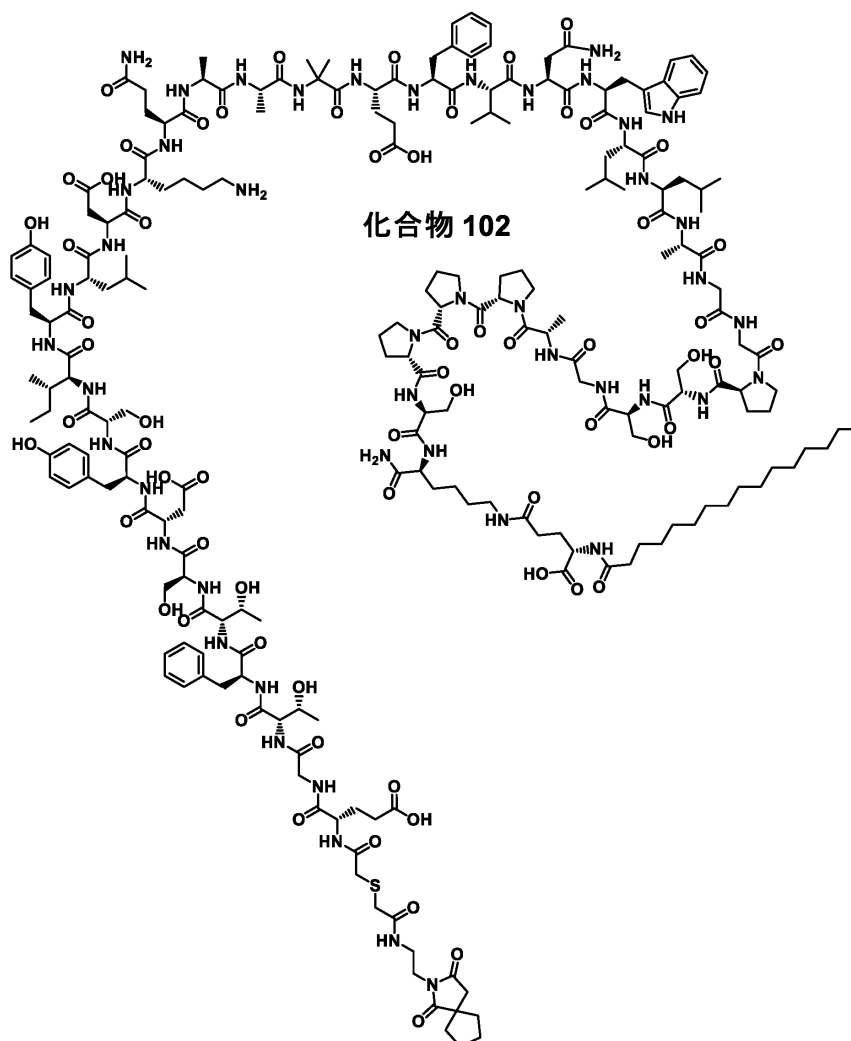
20

30

40

50





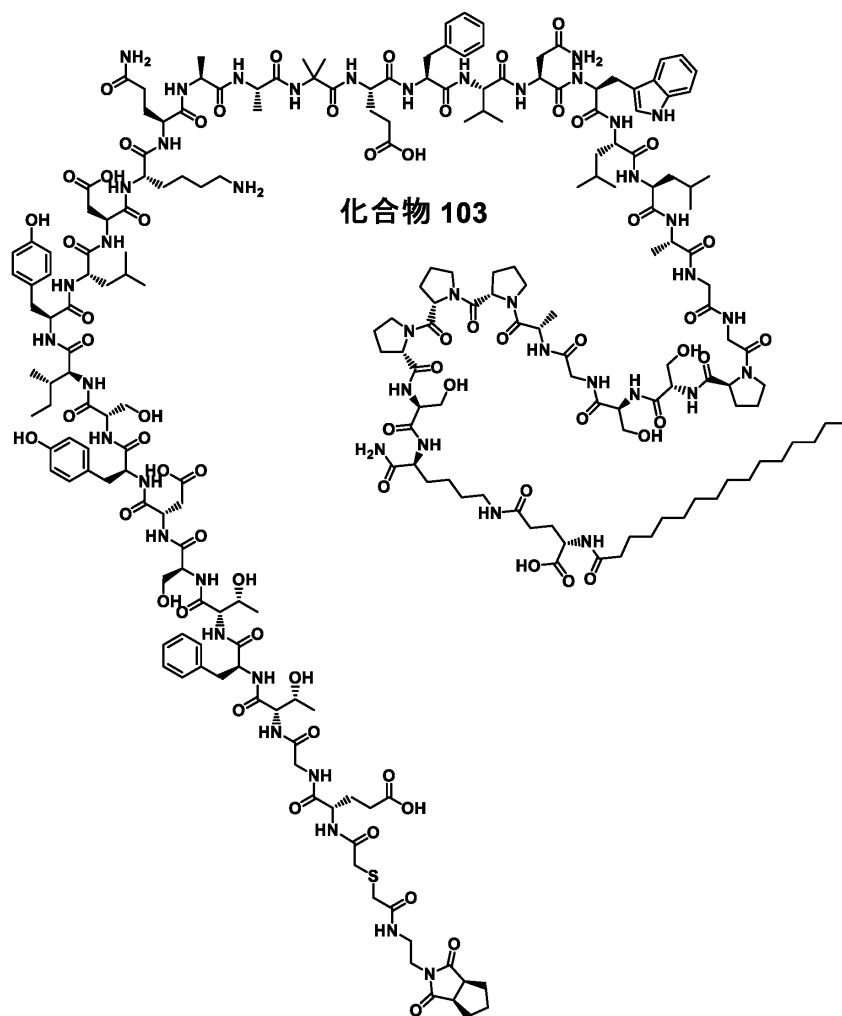
10

20

30

40

50



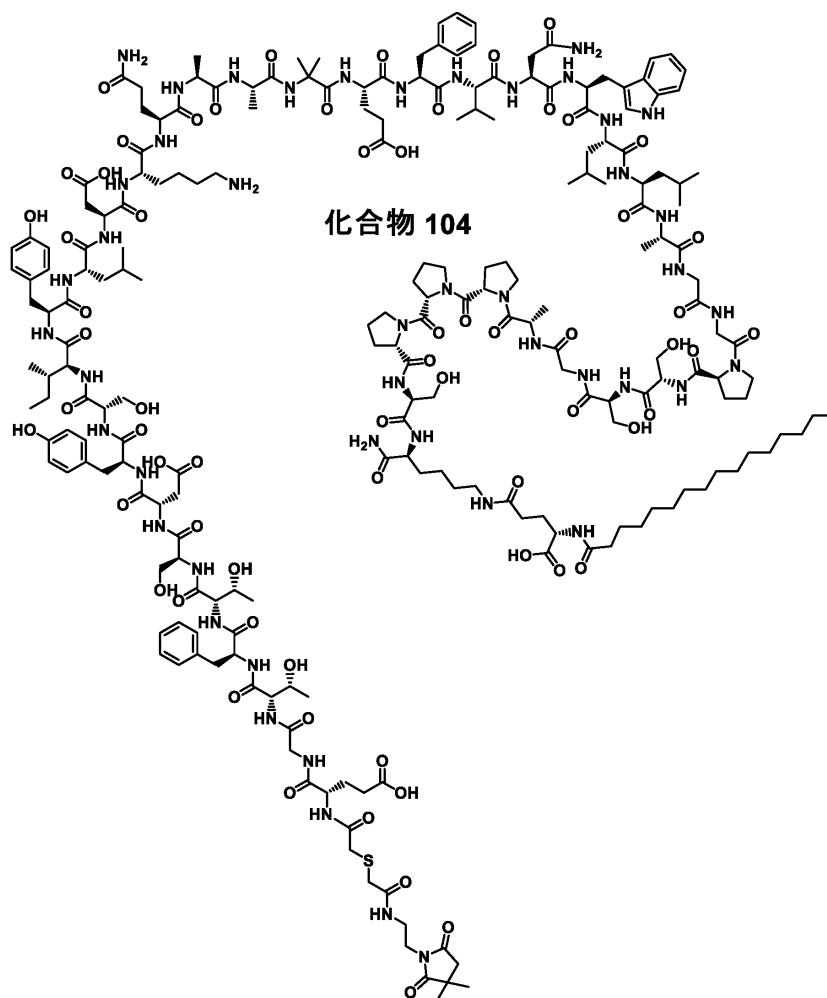
10

20

30

40

50



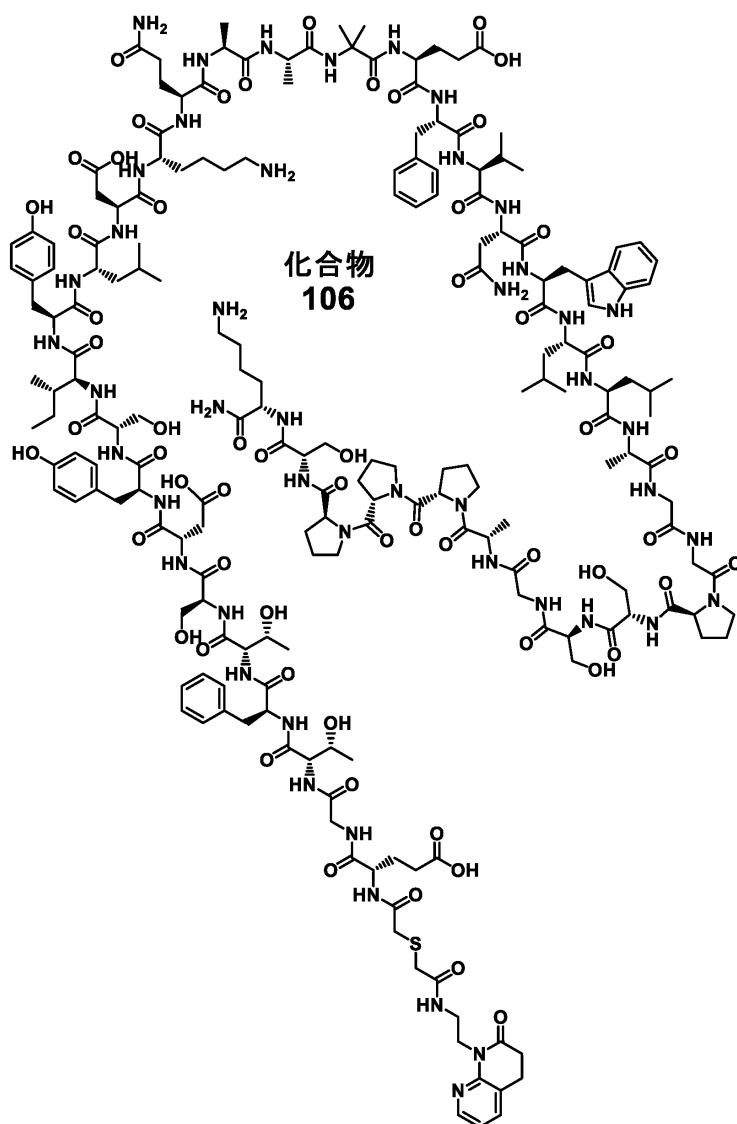
10

20

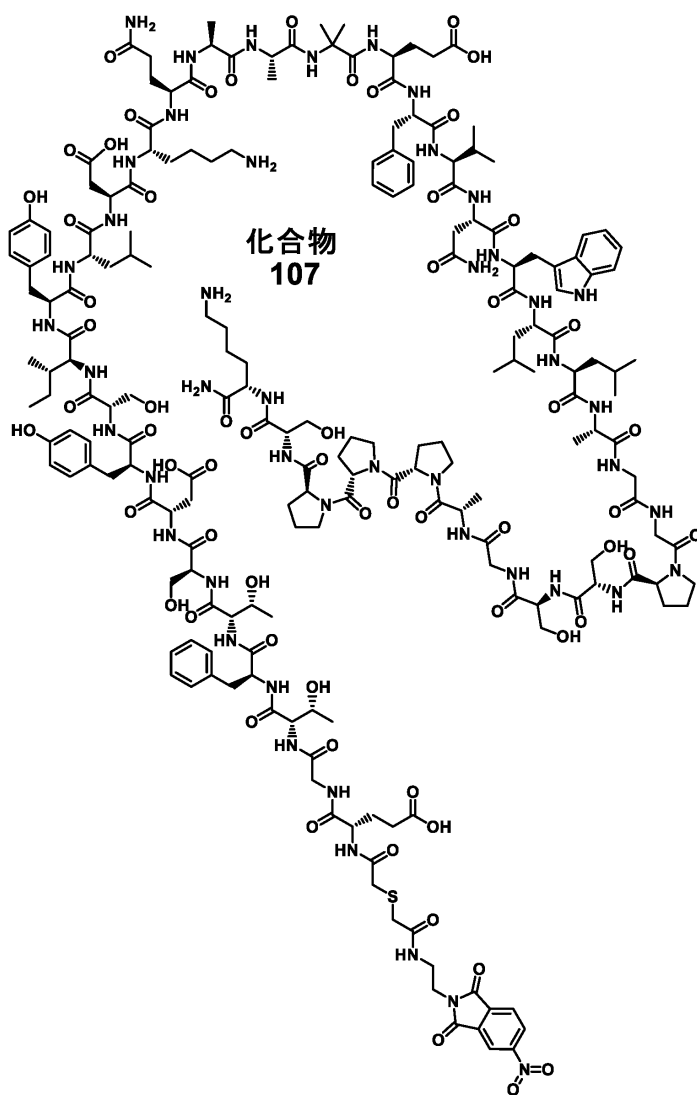
30

40

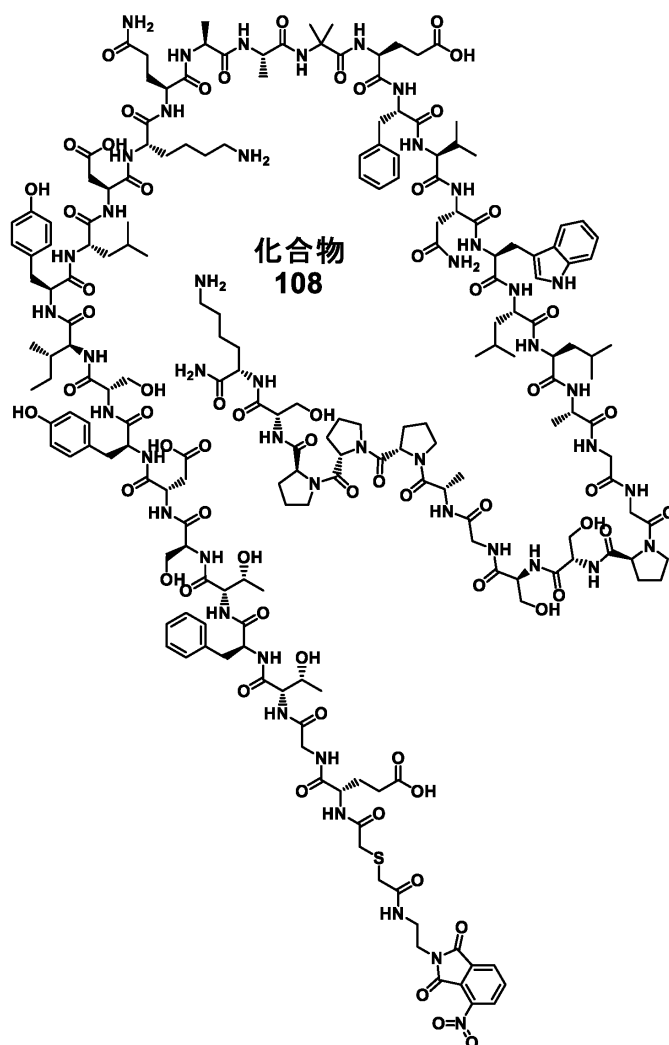
50



50



50



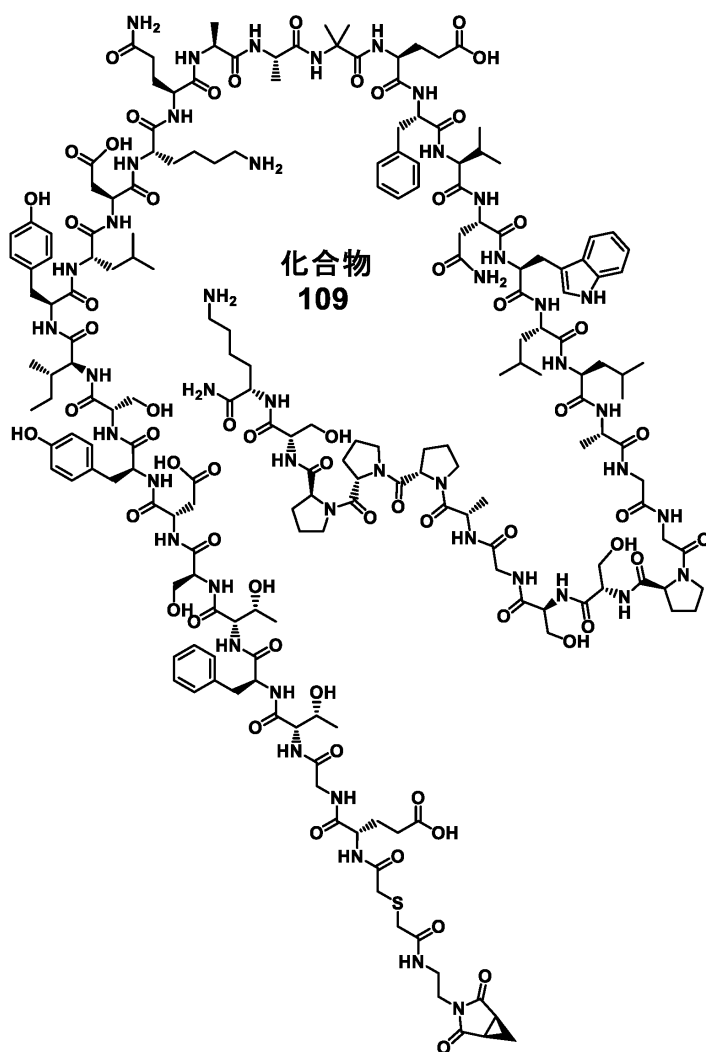
10

20

30

40

50



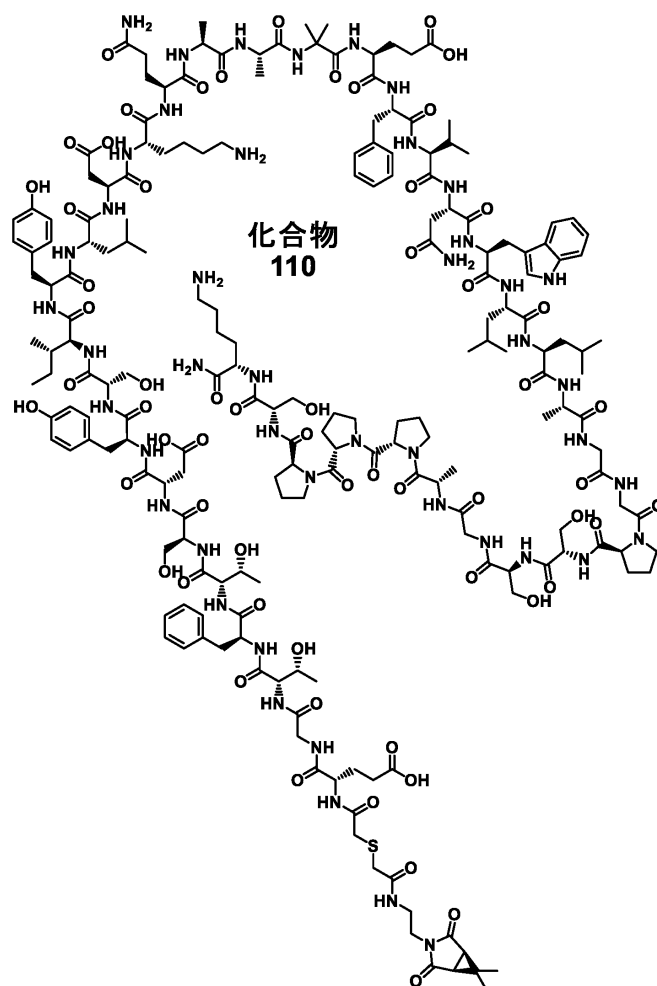
10

20

30

40

50



10

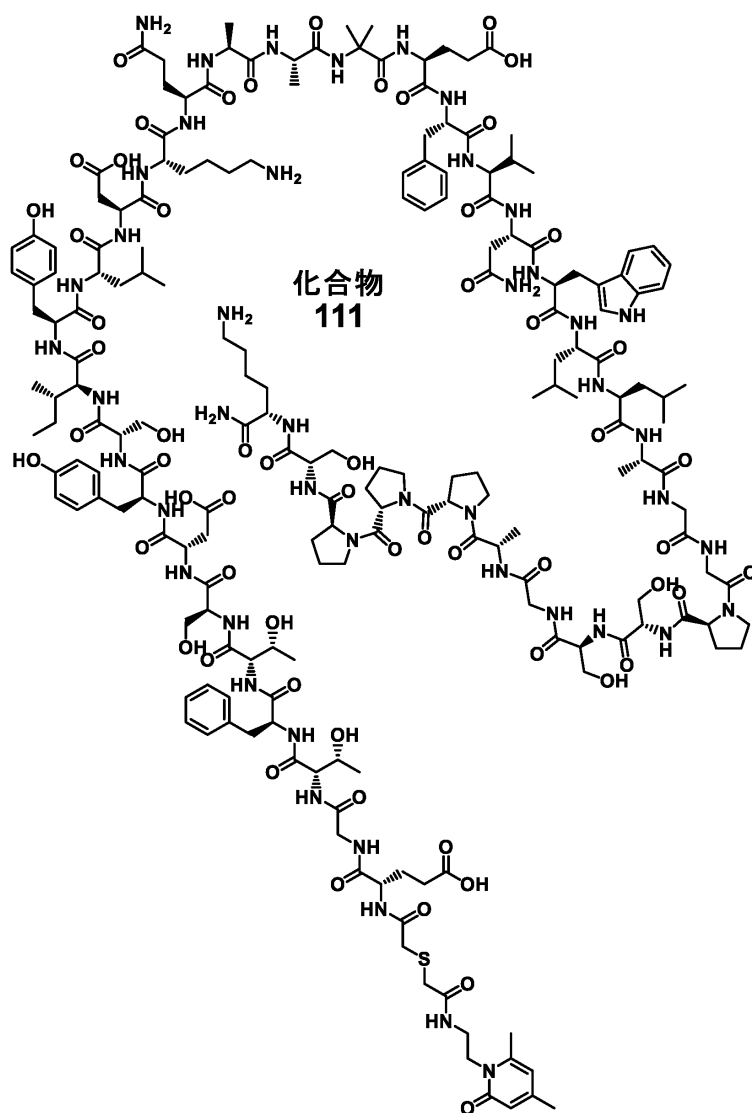
20

30

40

50





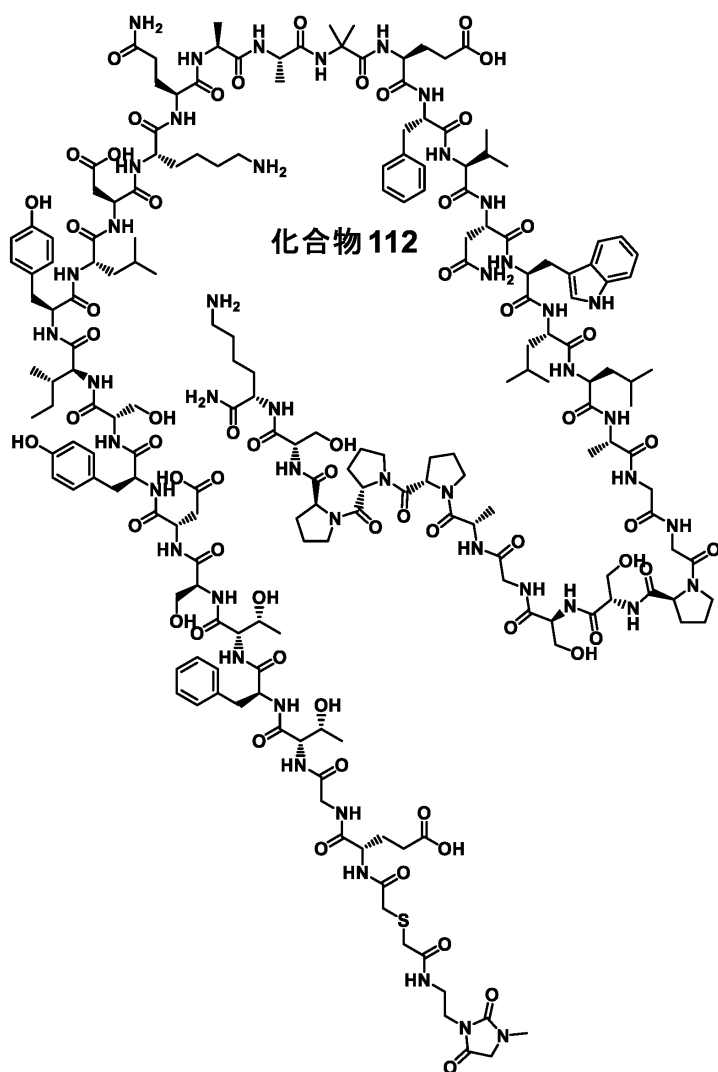
10

20

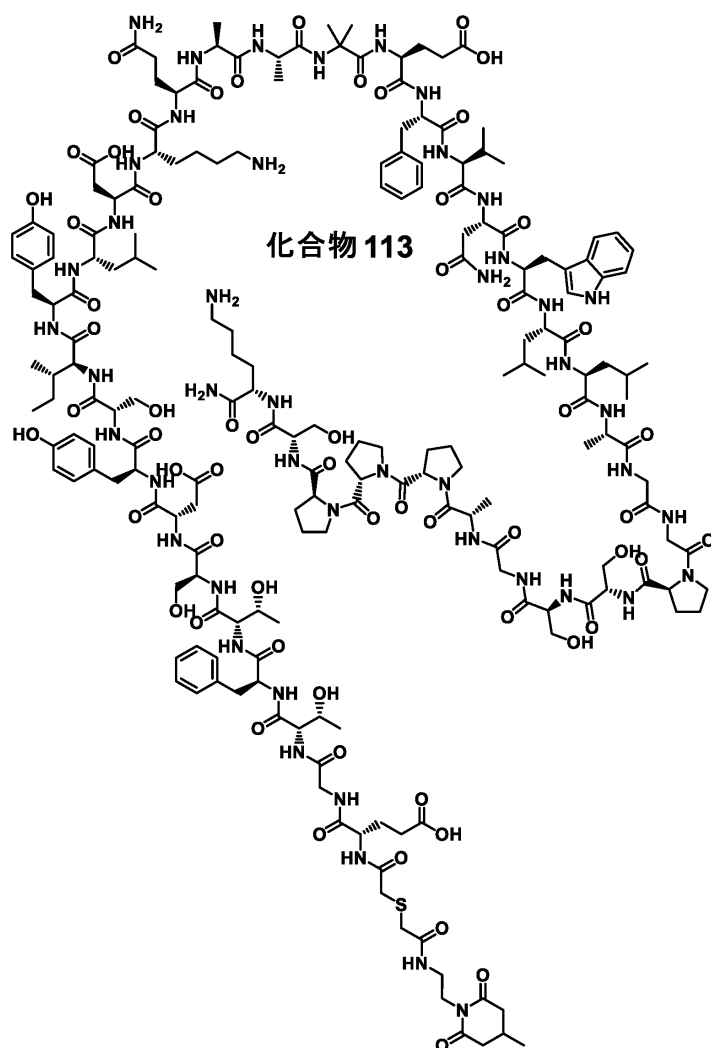
30

40

50



50



10

20

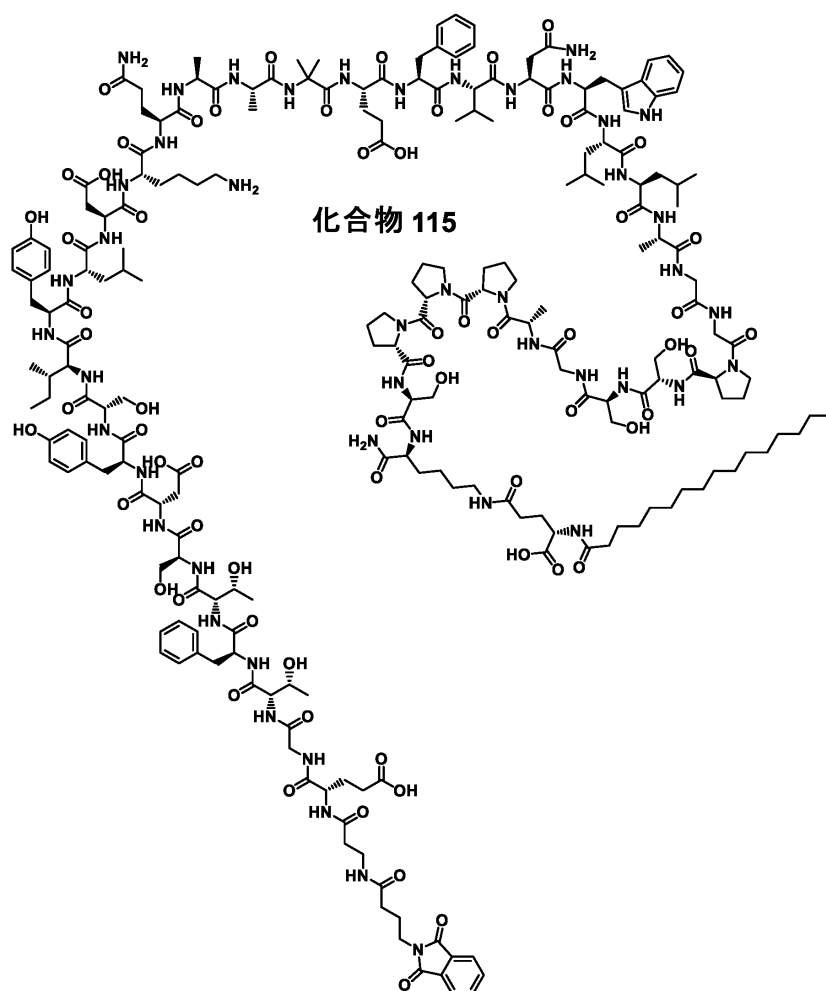
30

40

50



50



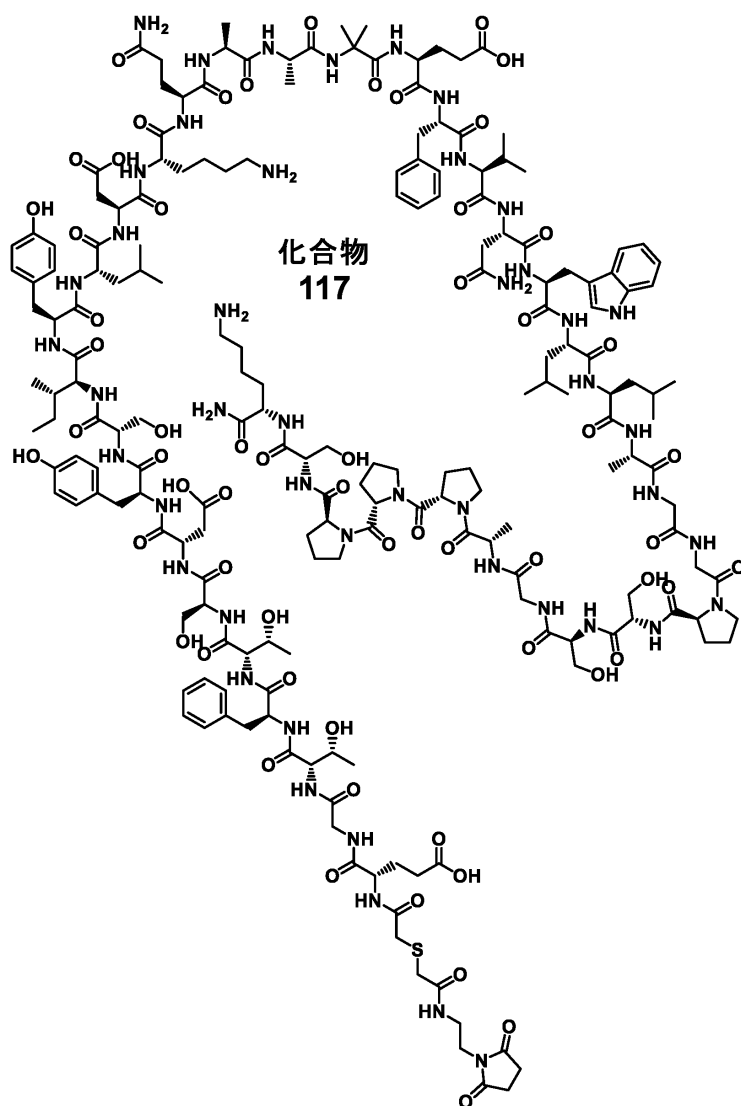
10

20

30

40

50



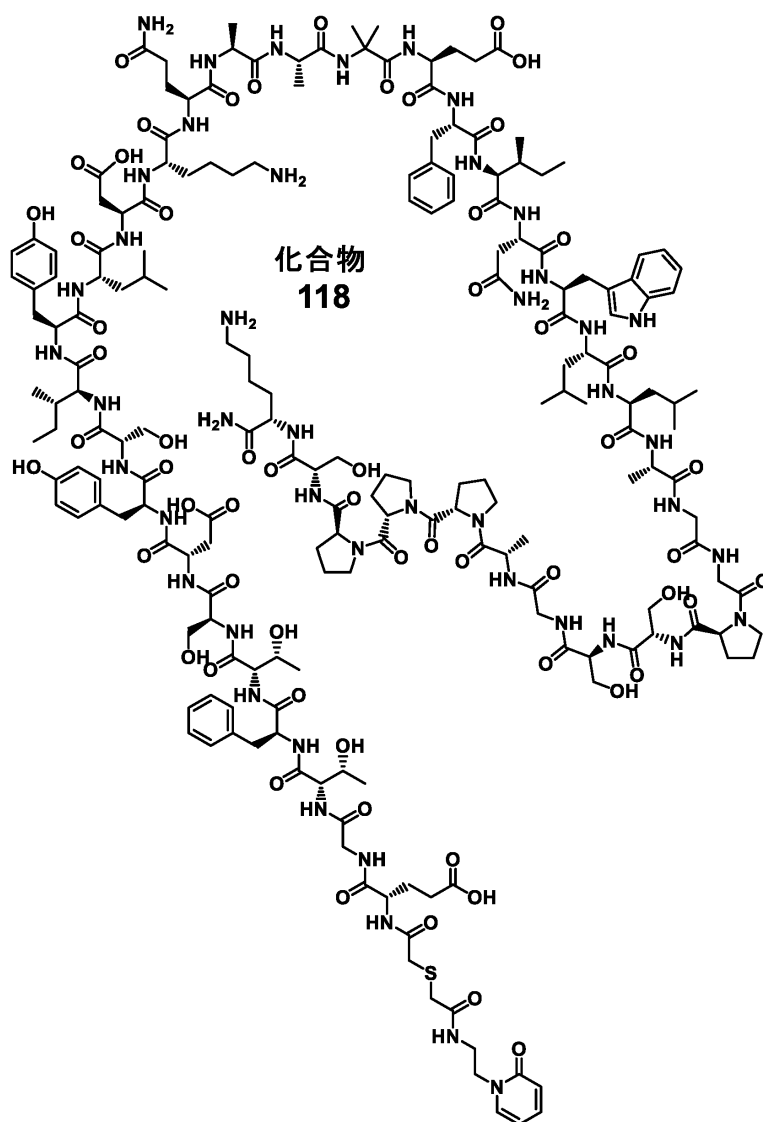
10

20

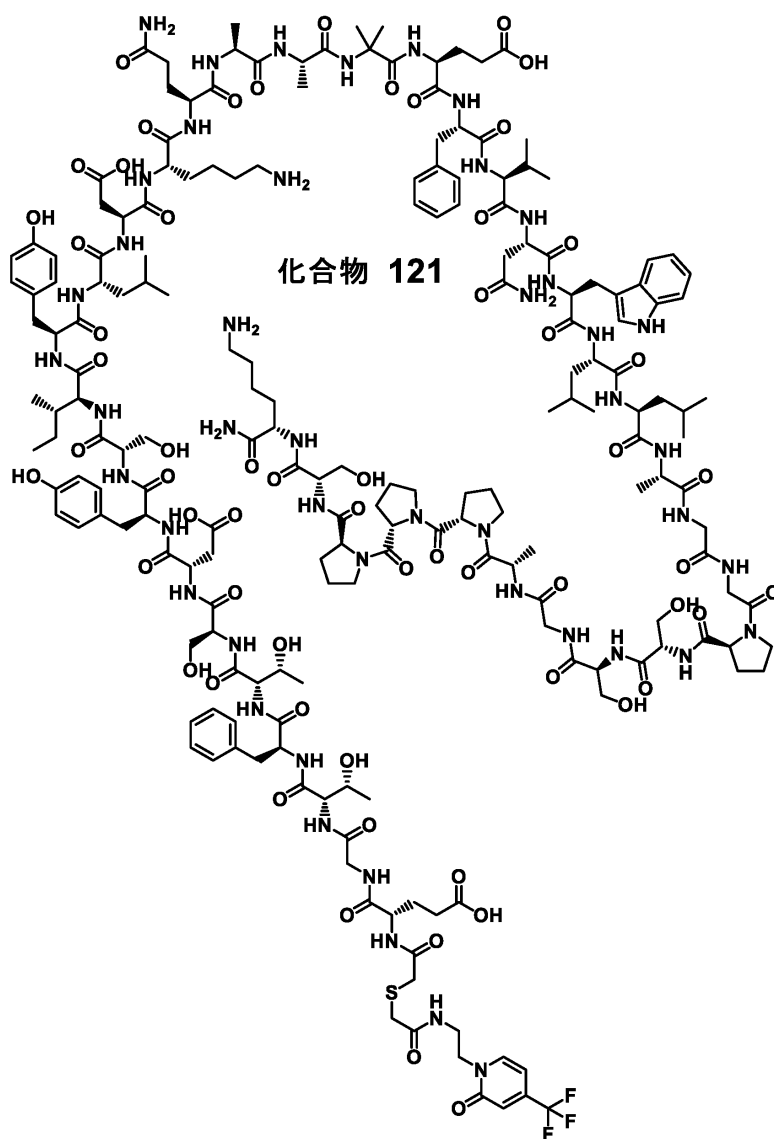
30

40

50

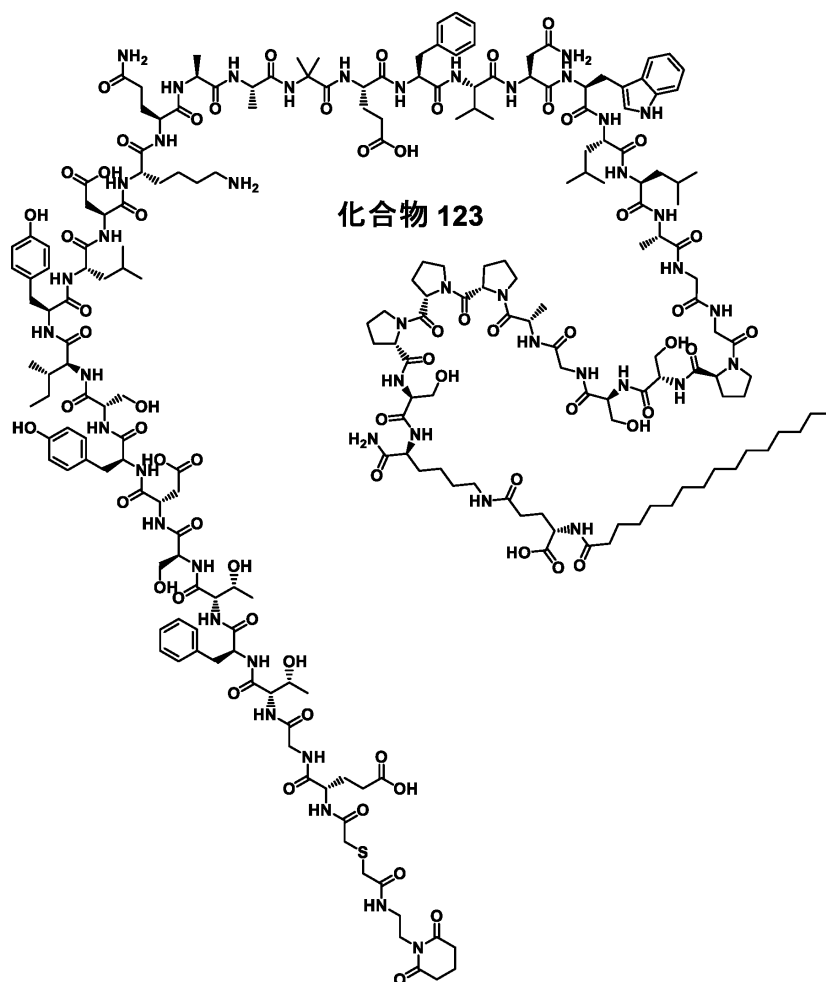


50



50





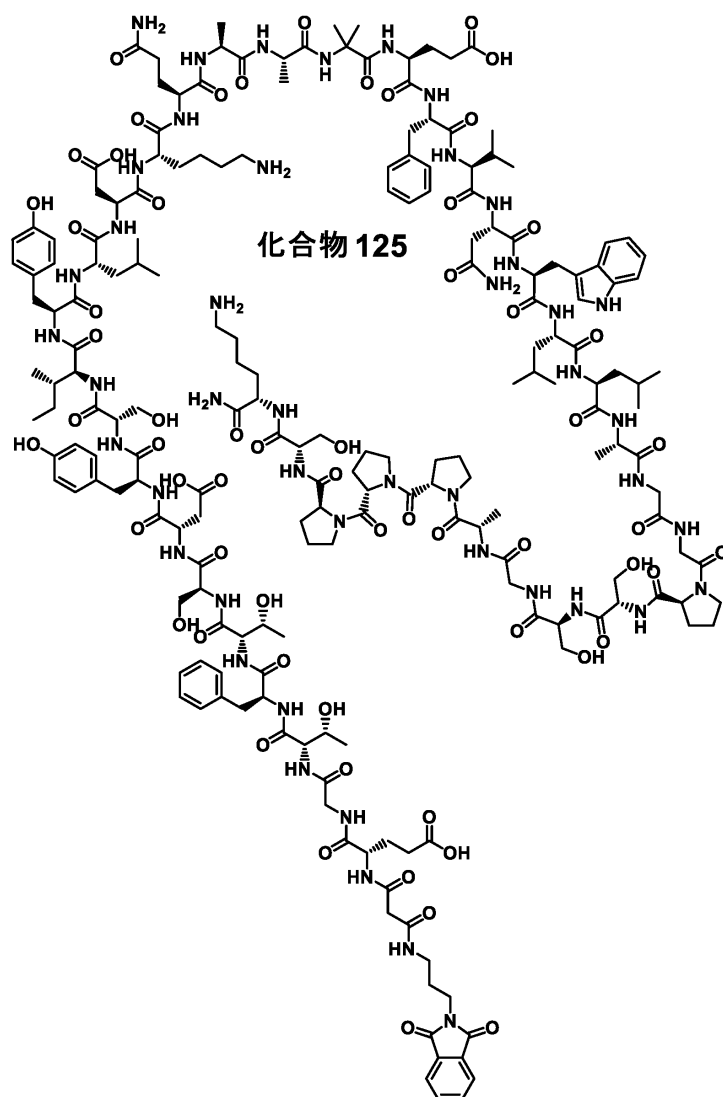
10

20

30

40

50



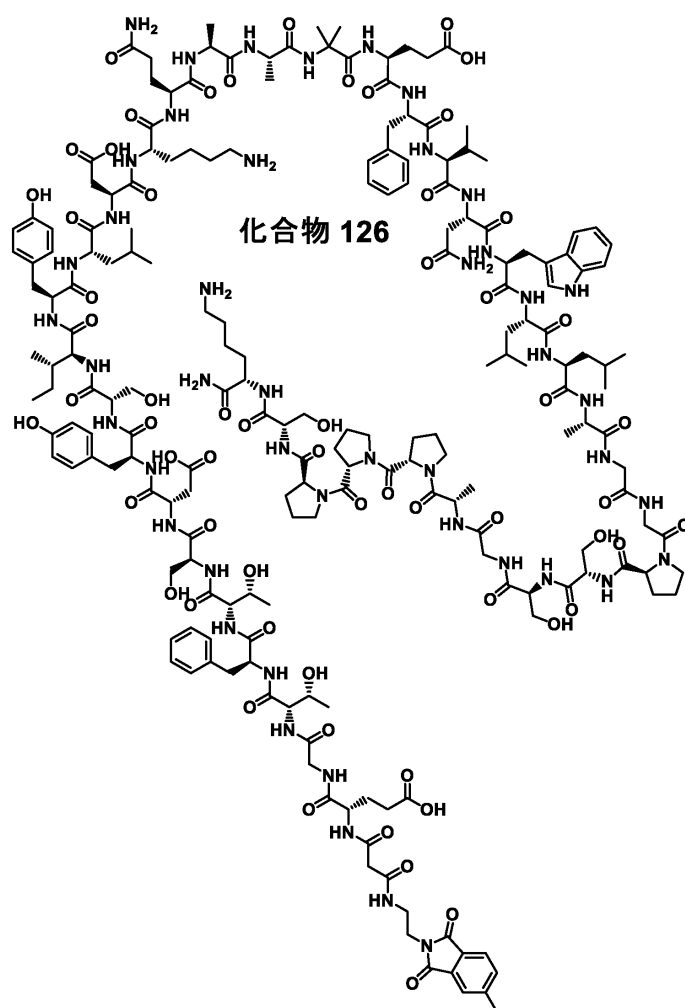
10

20

30

40

50



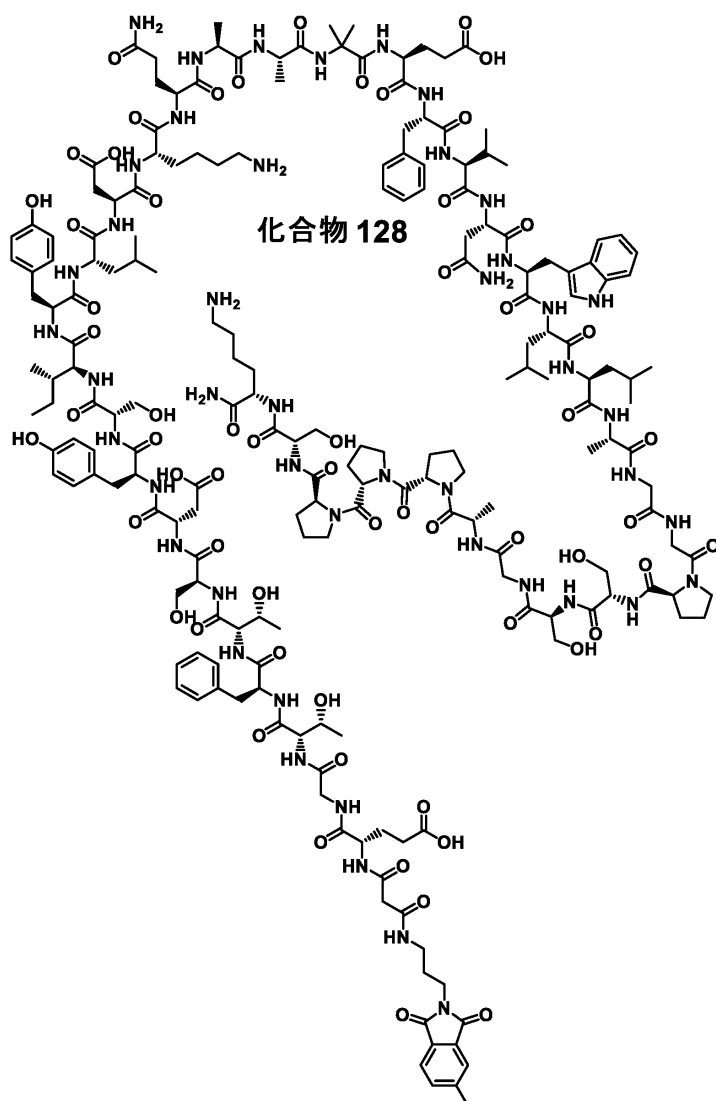
10

20

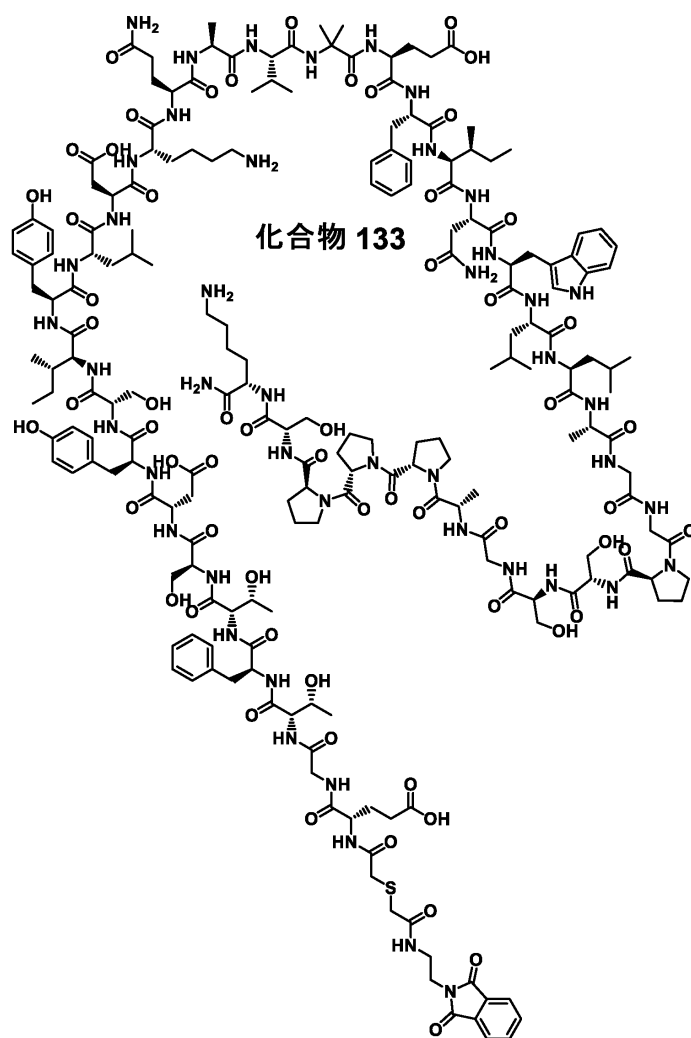
30

40

50



50



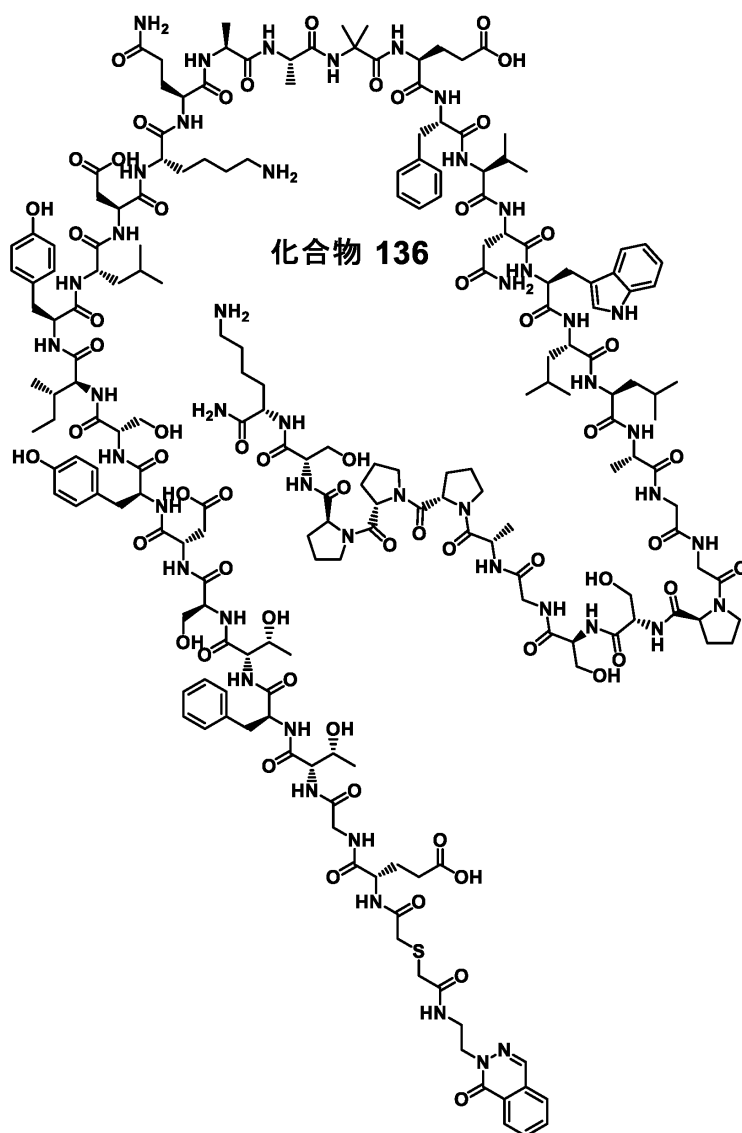
10

20

30

40

50



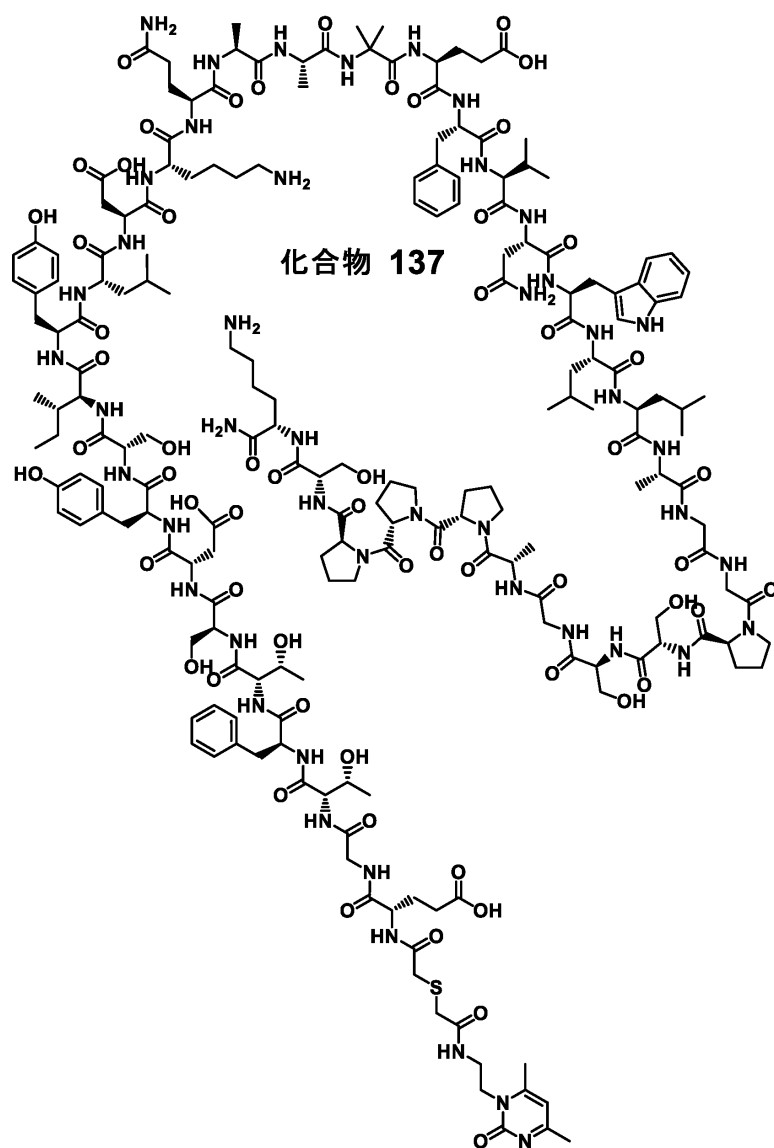
10

20

30

40

50



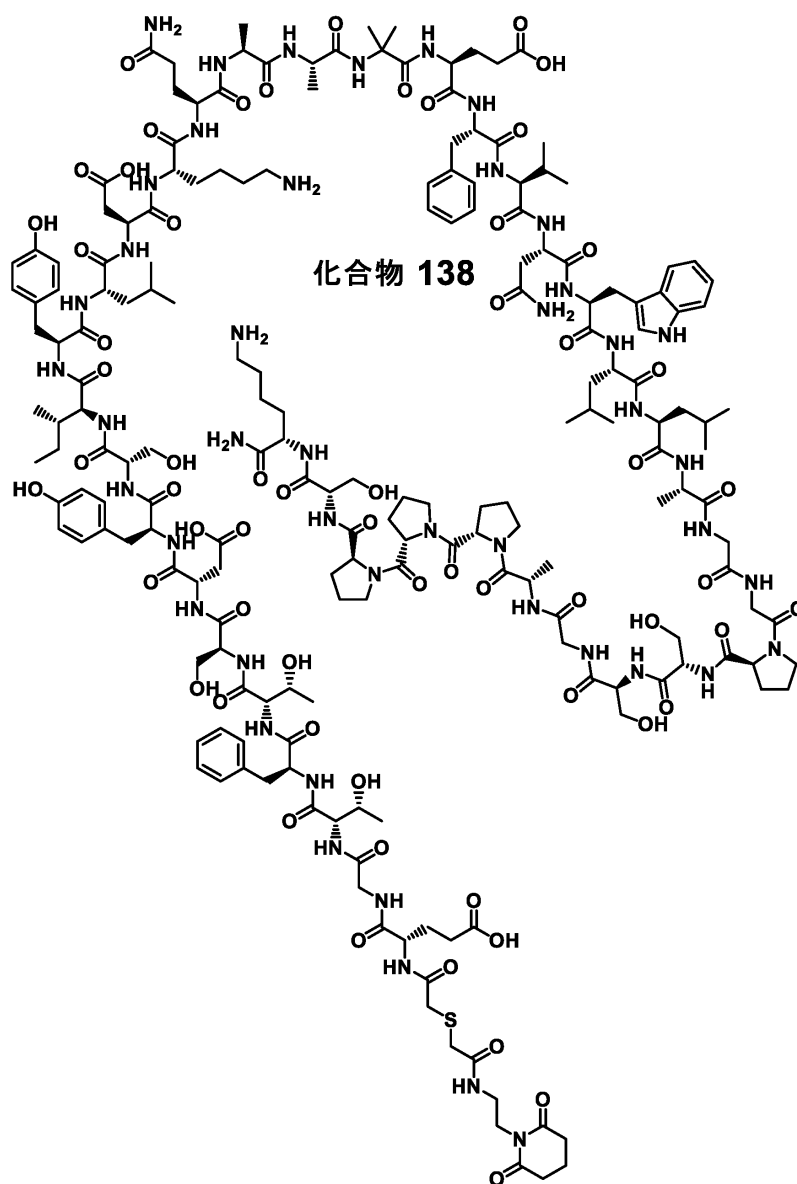
10

20

30

40

50



10

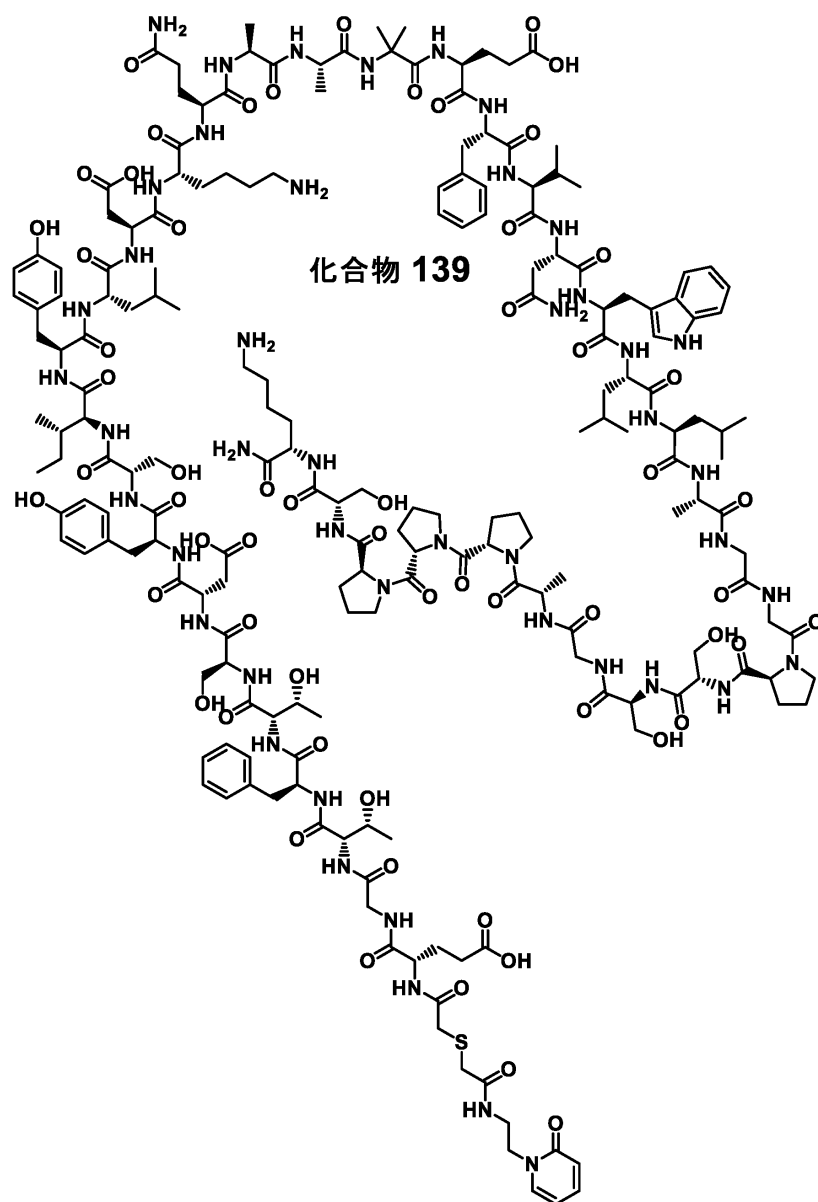
20

30

40

50





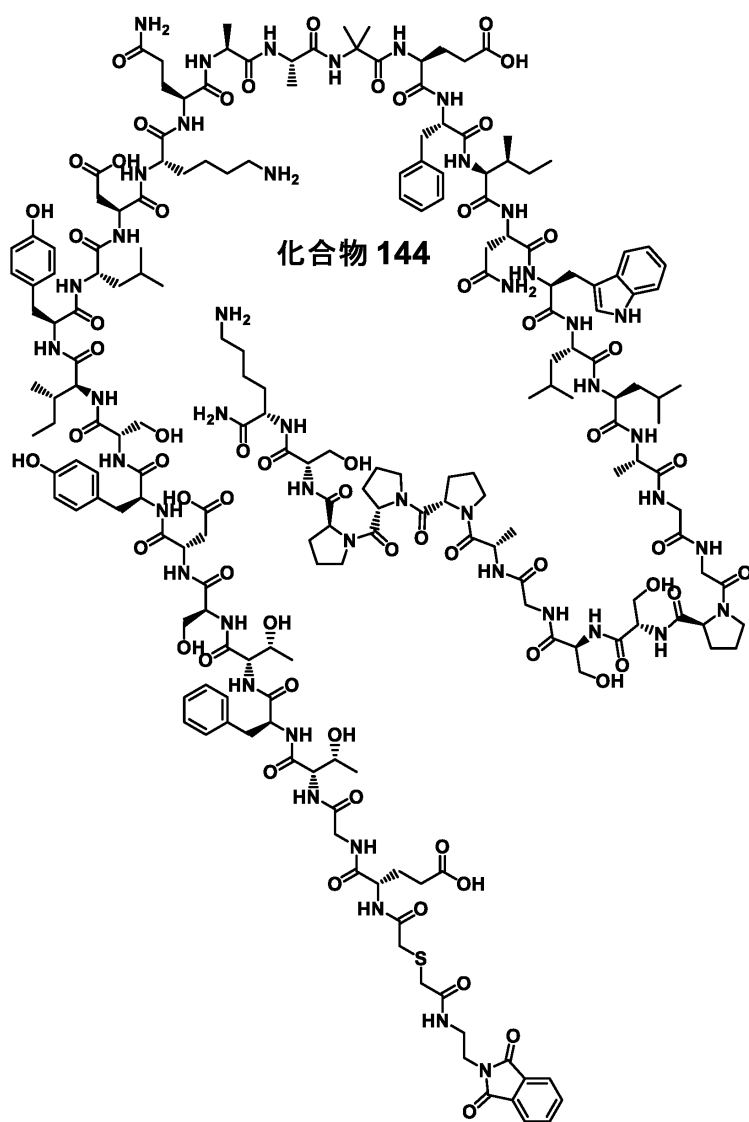
10

20

30

40

50



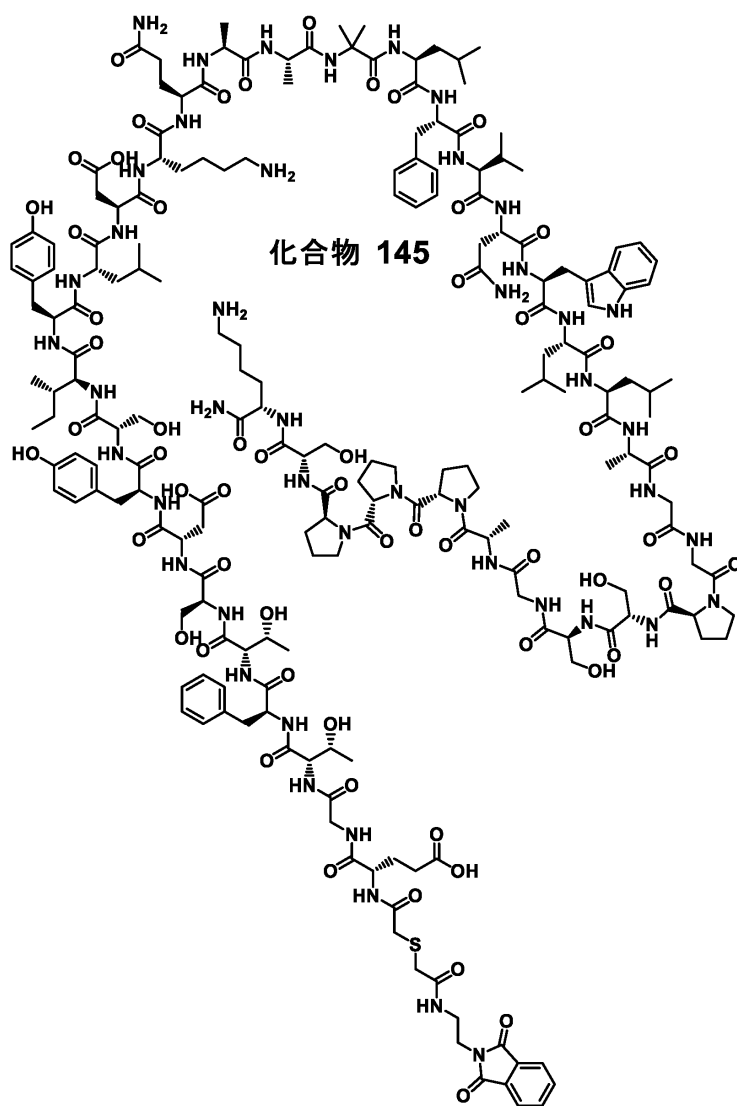
10

20

30

40

50



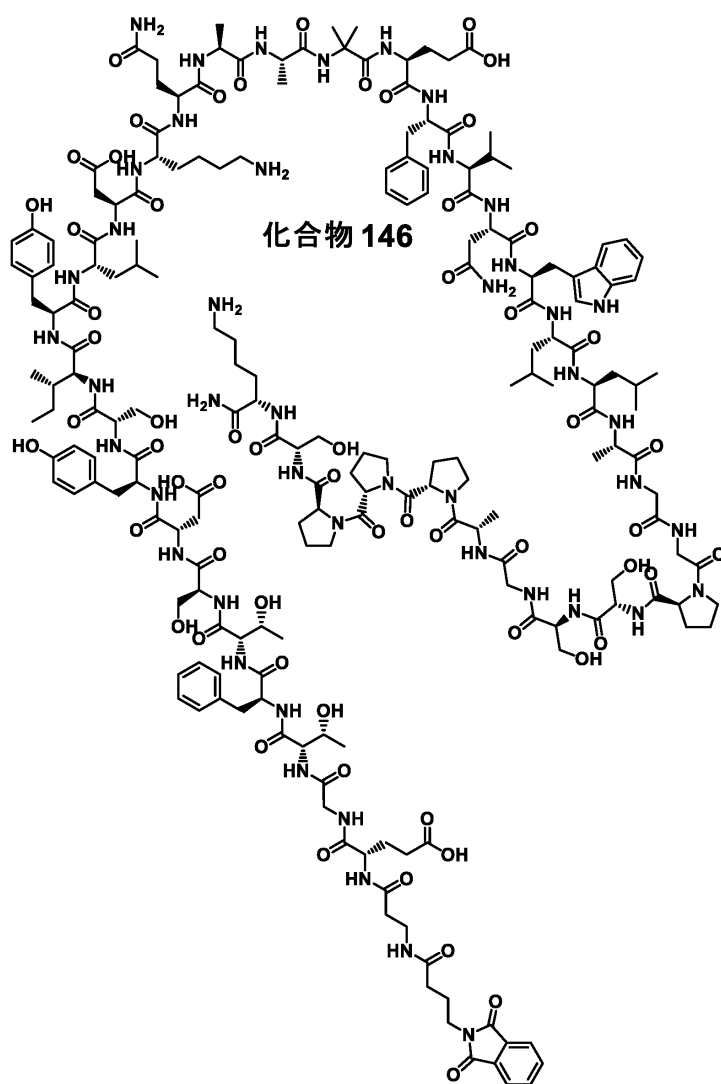
10

20

30

40

50



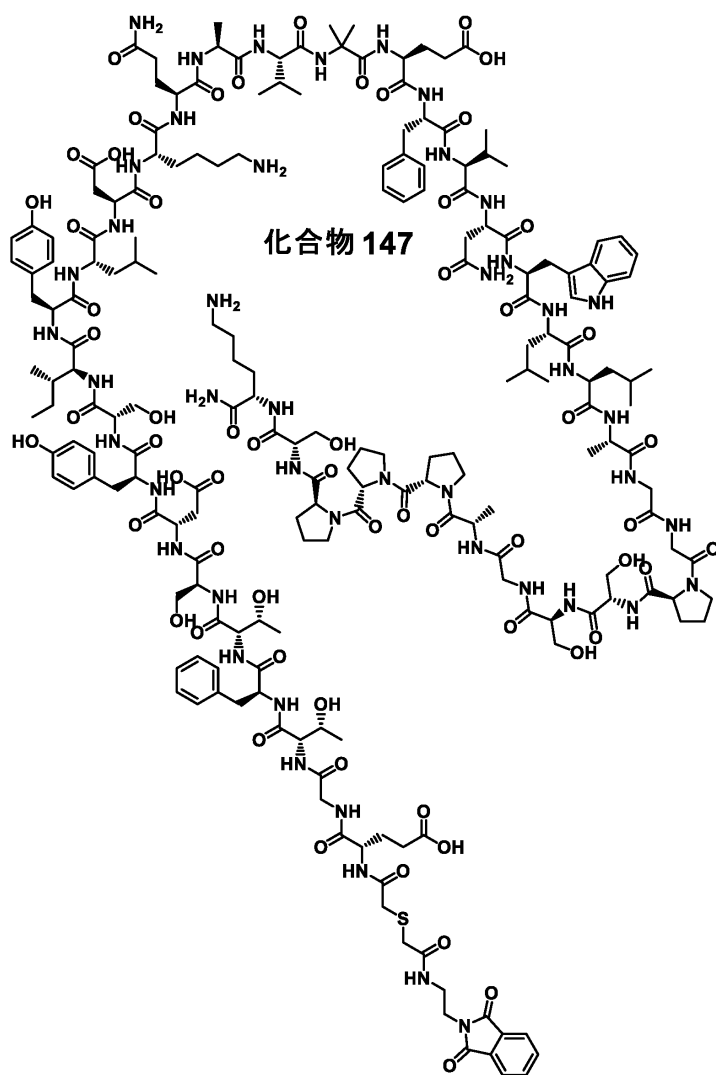
10

20

30

40

50



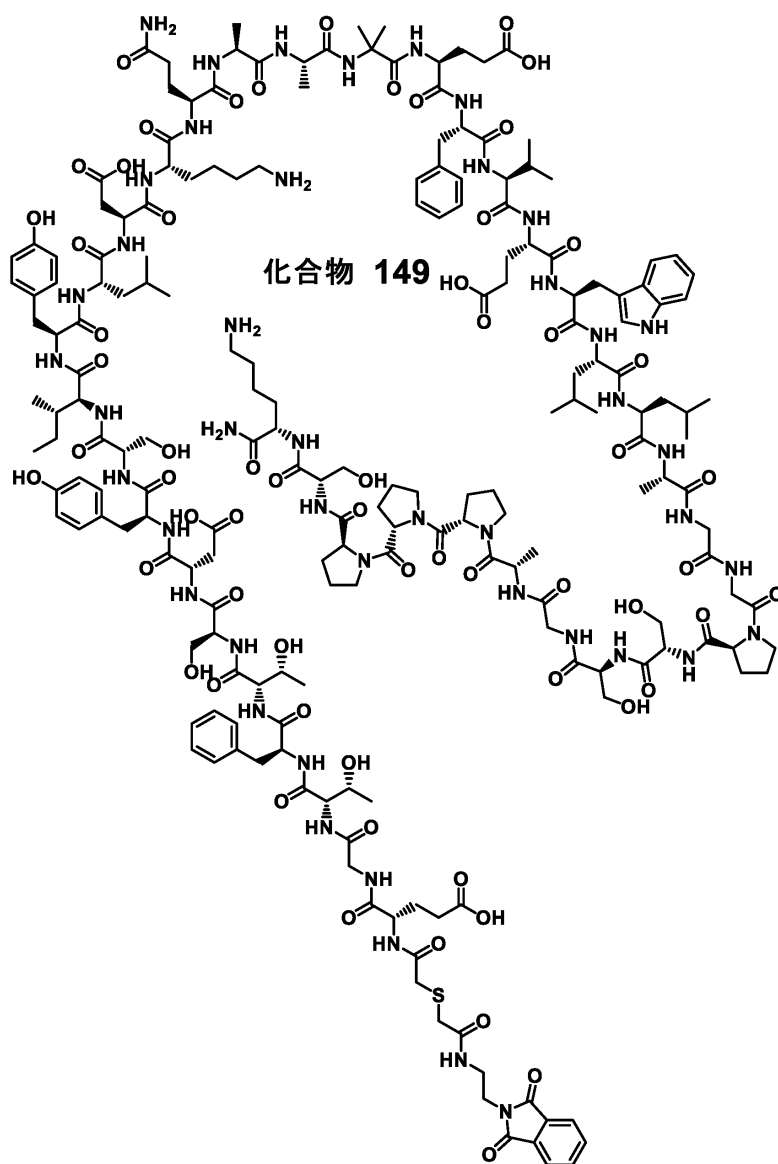
10

20

30

40

50



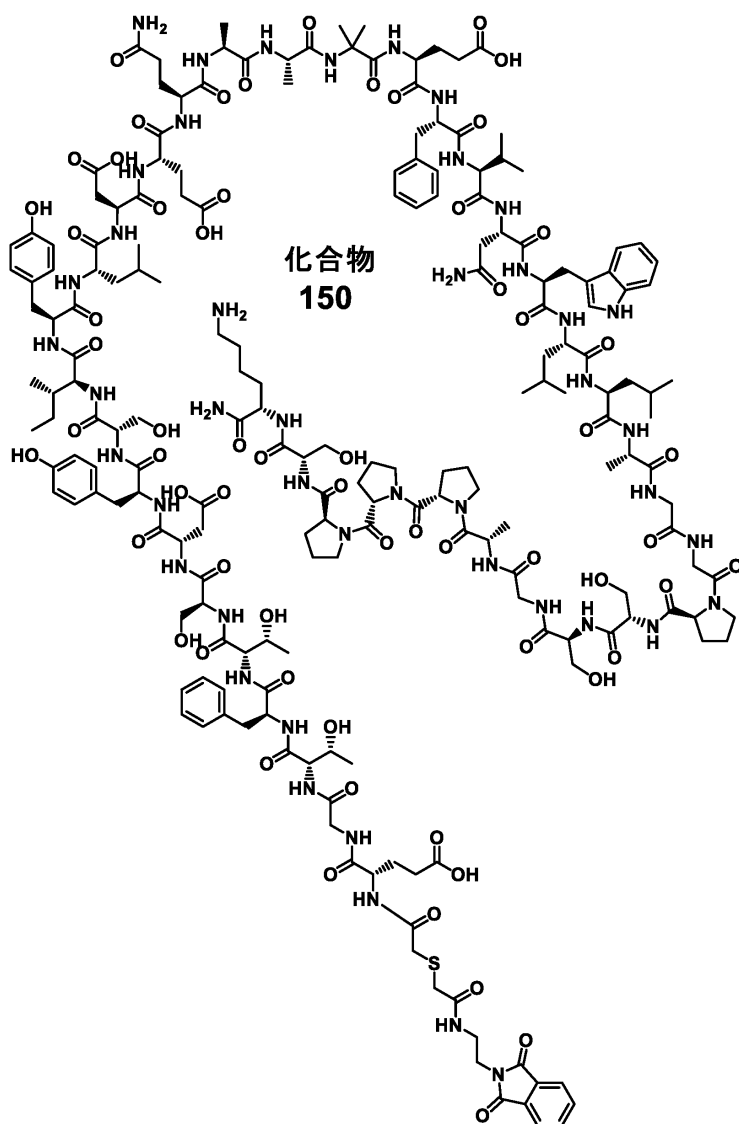
10

20

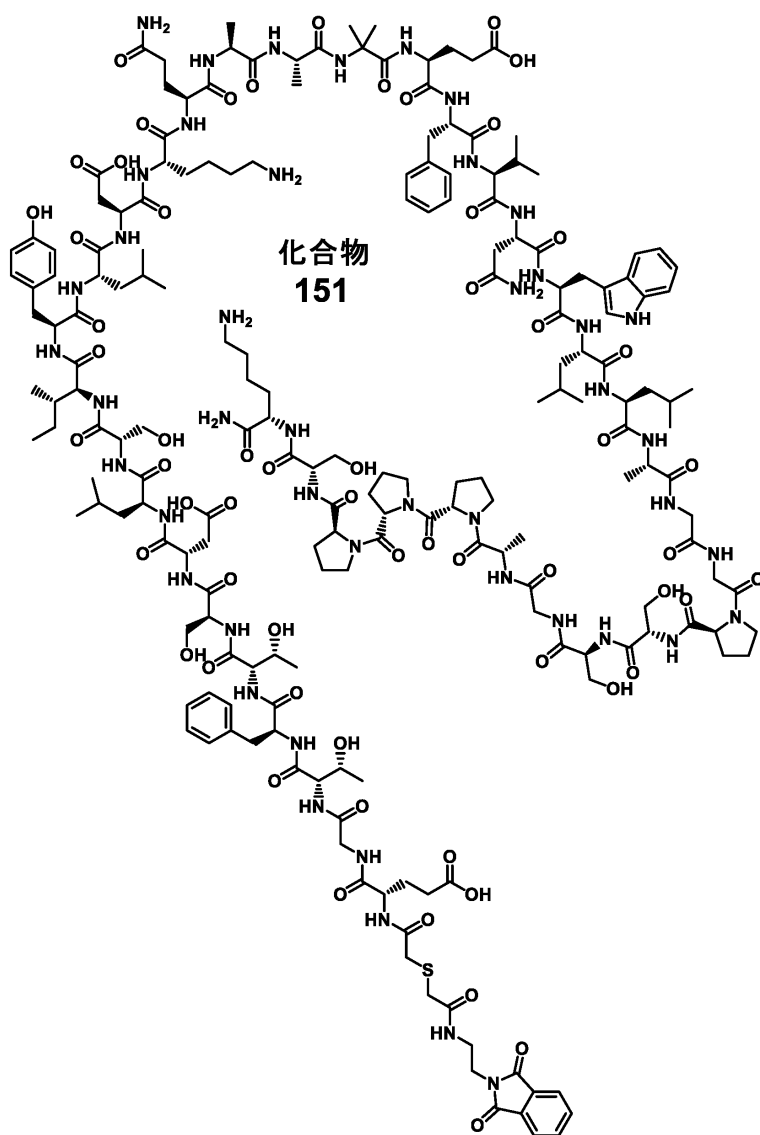
30

40

50

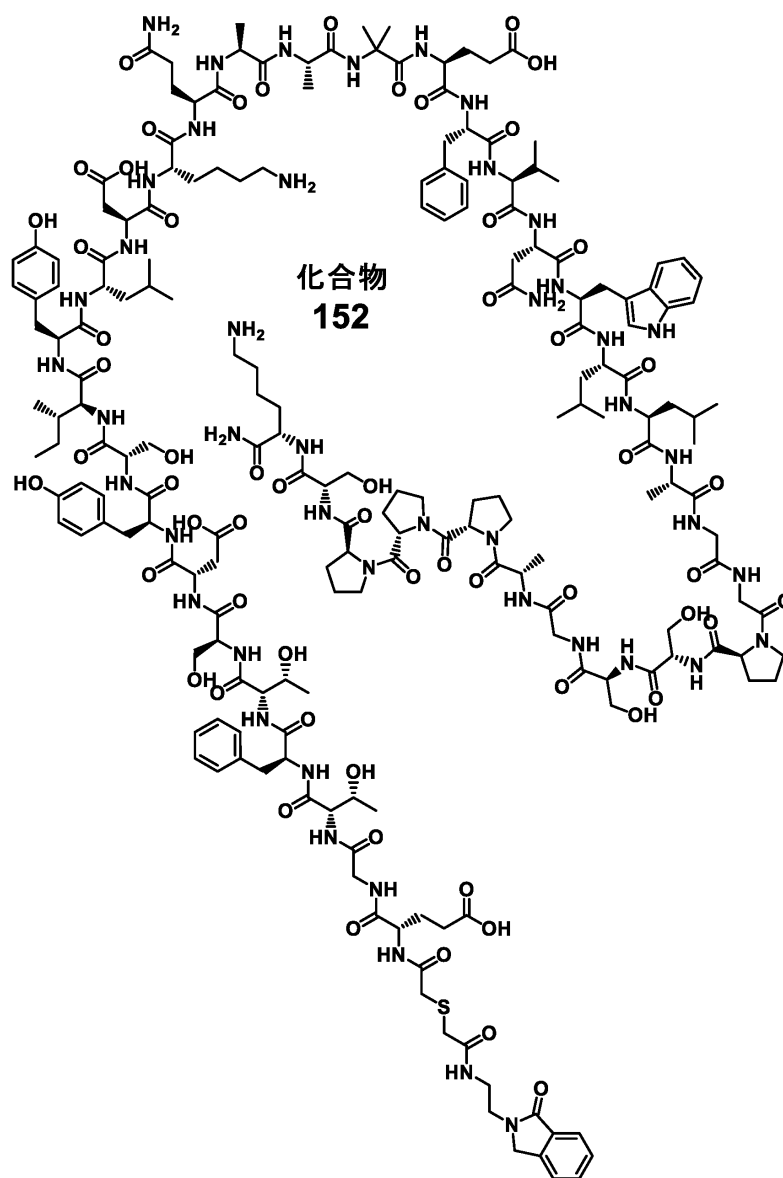


50

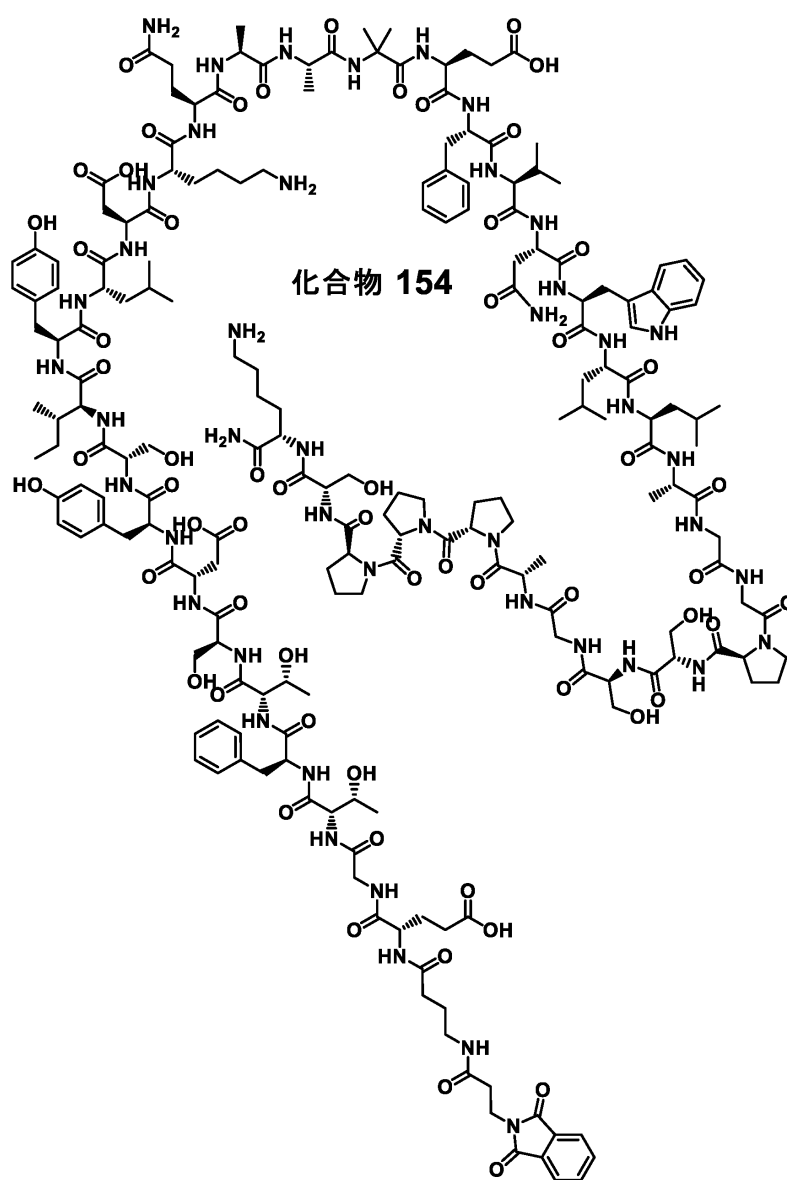


50





50



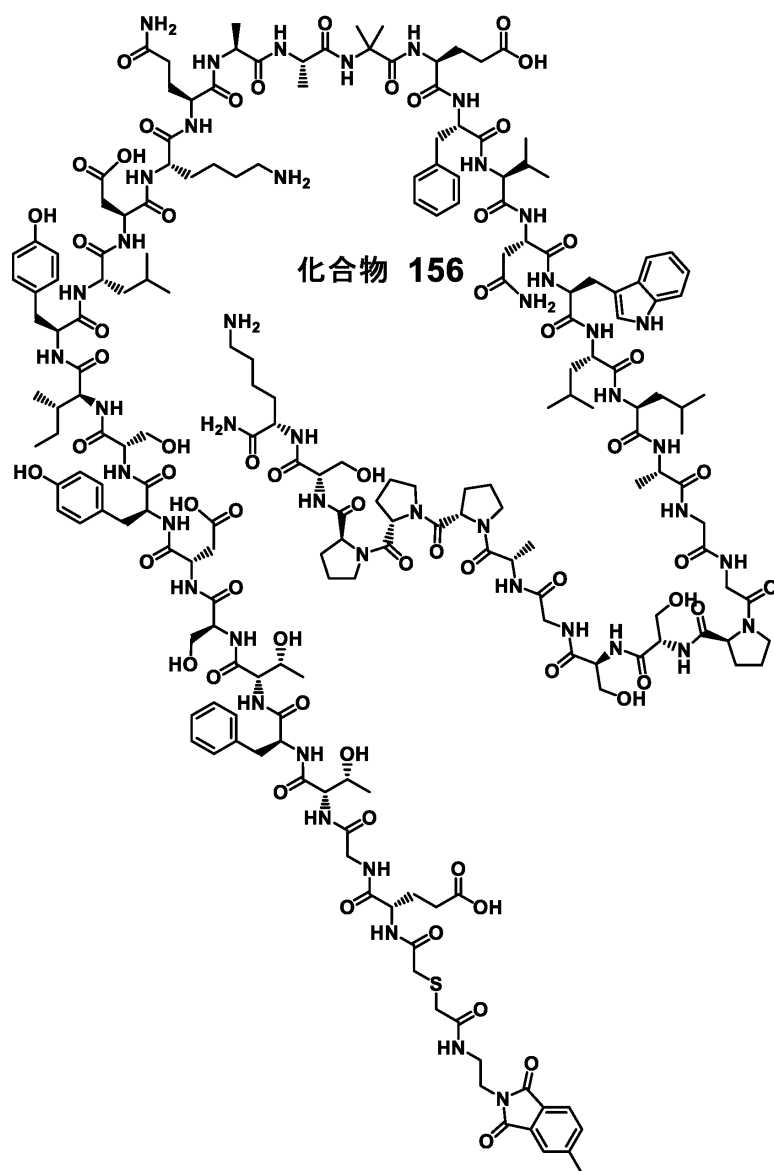
10

20

30

40

50



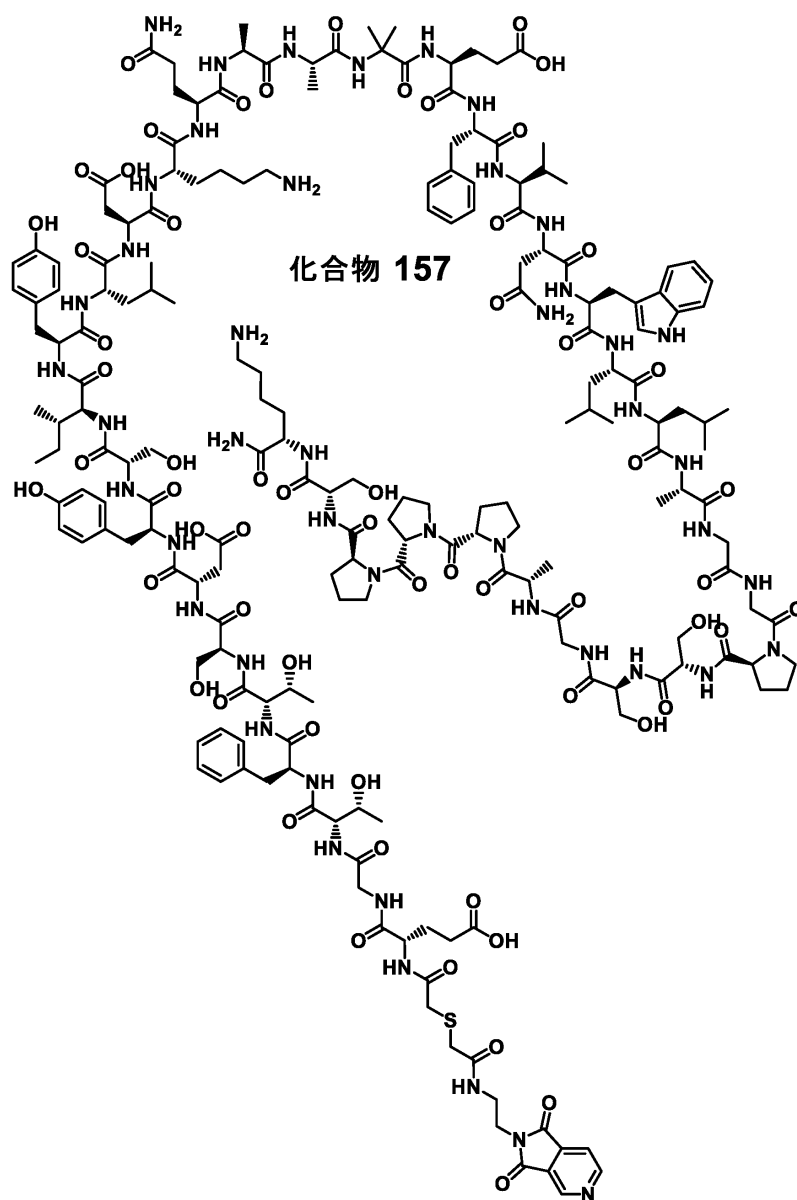
10

20

30

40

50



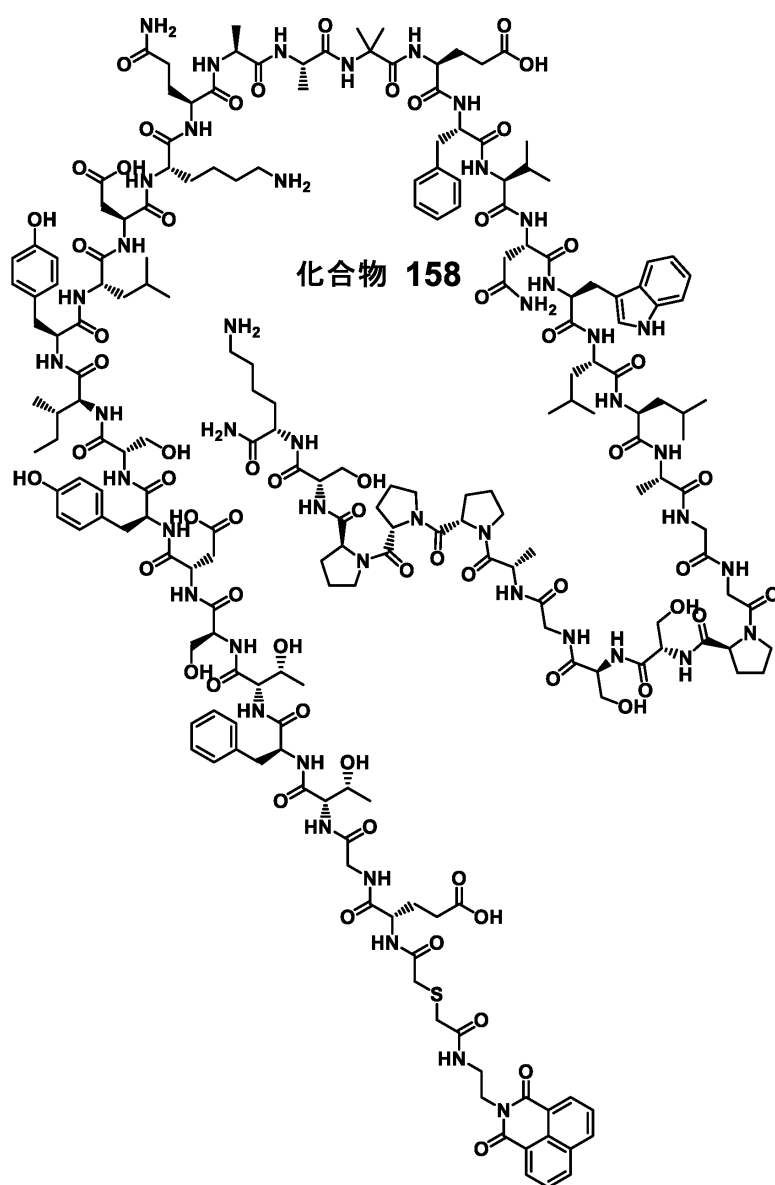
10

20

30

40

50



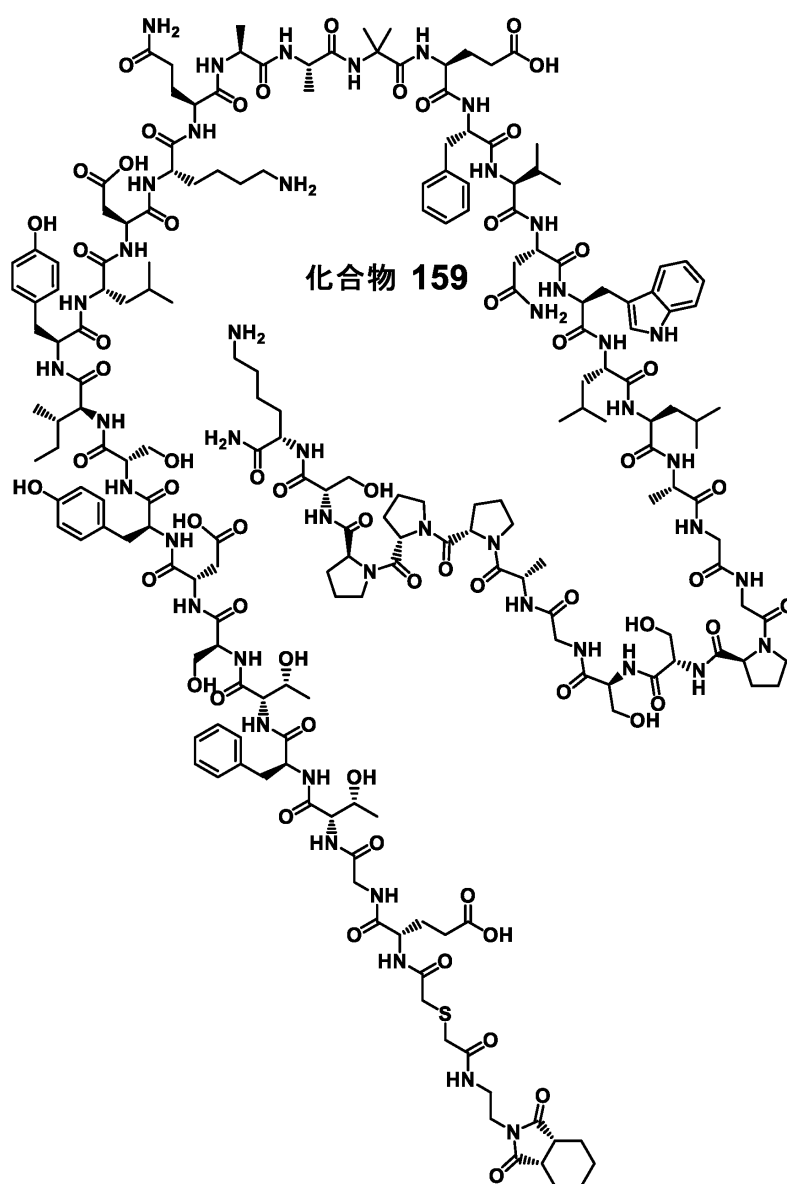
10

20

30

40

50



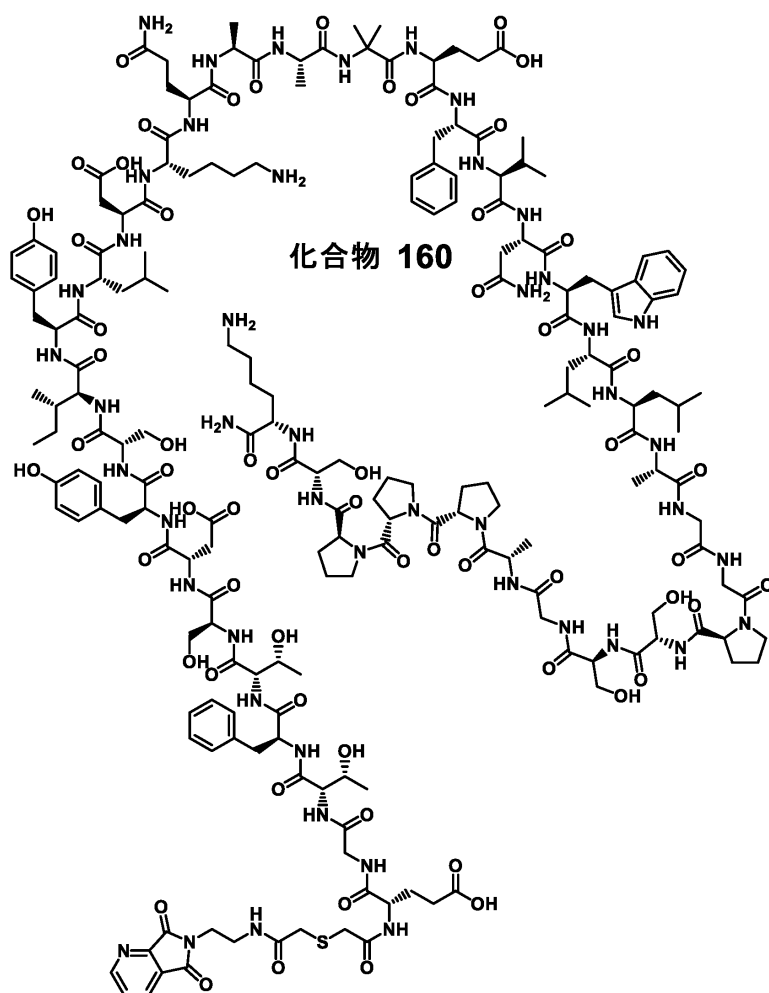
10

20

30

40

50



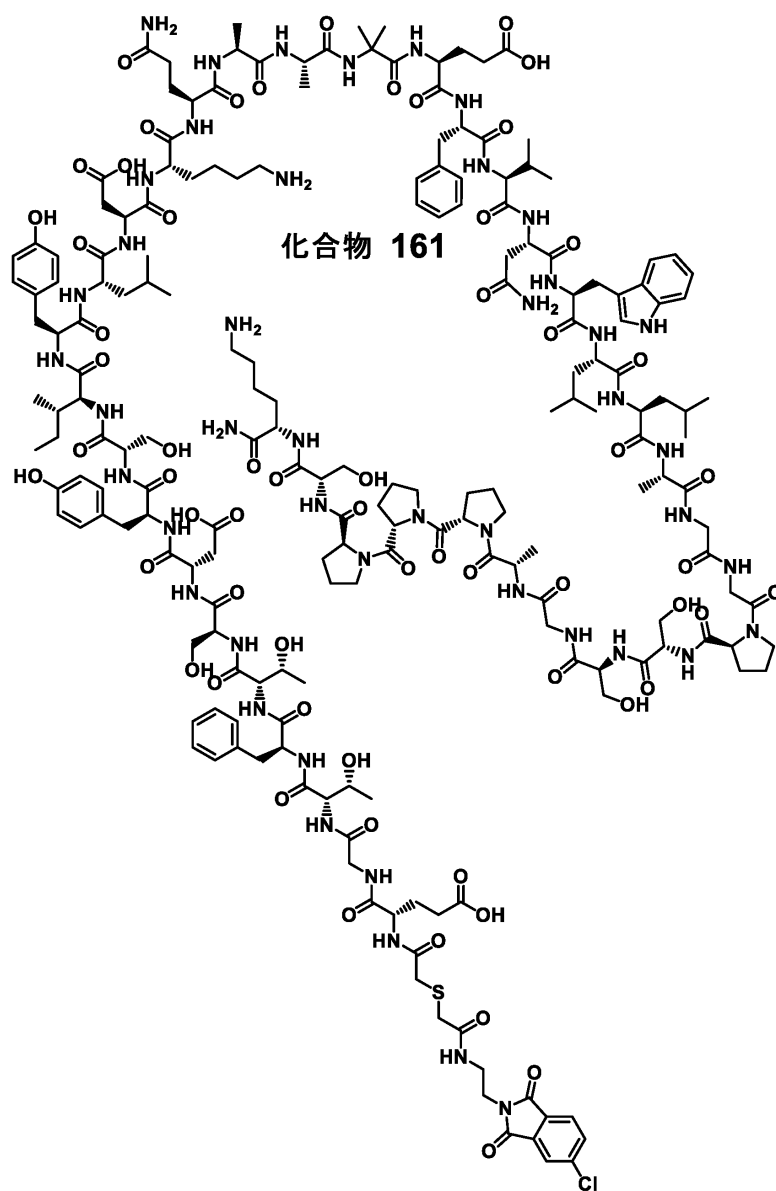
10

20

30

40

50



10

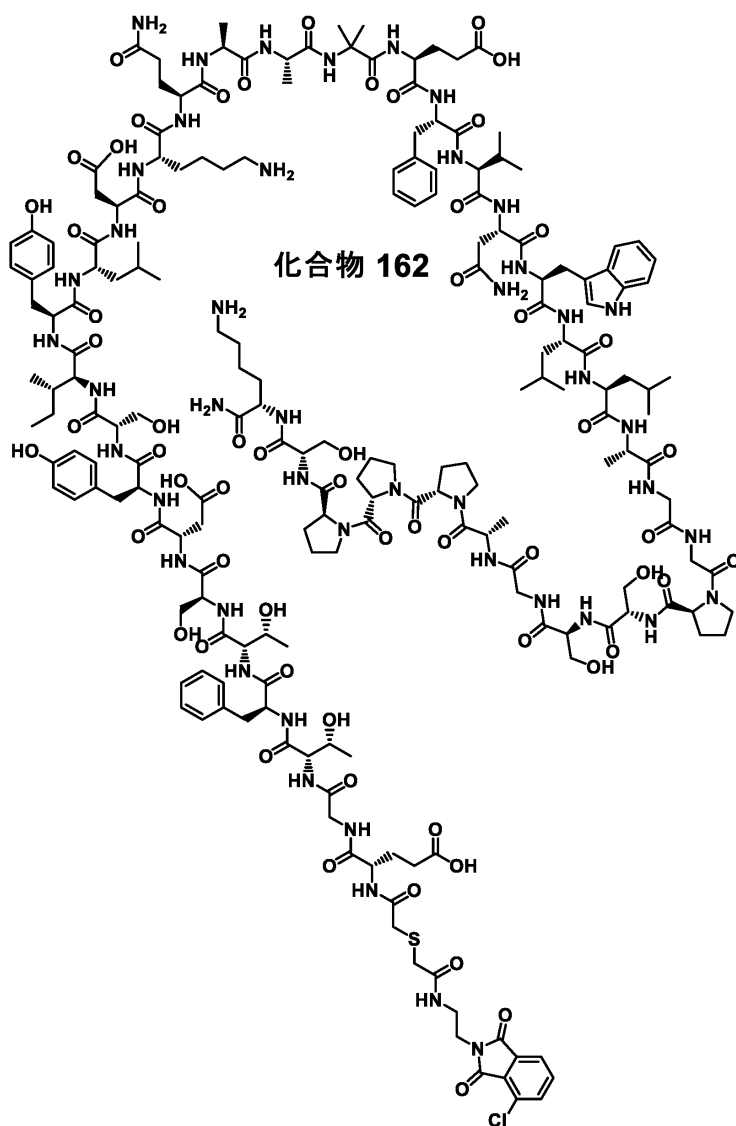
20

30

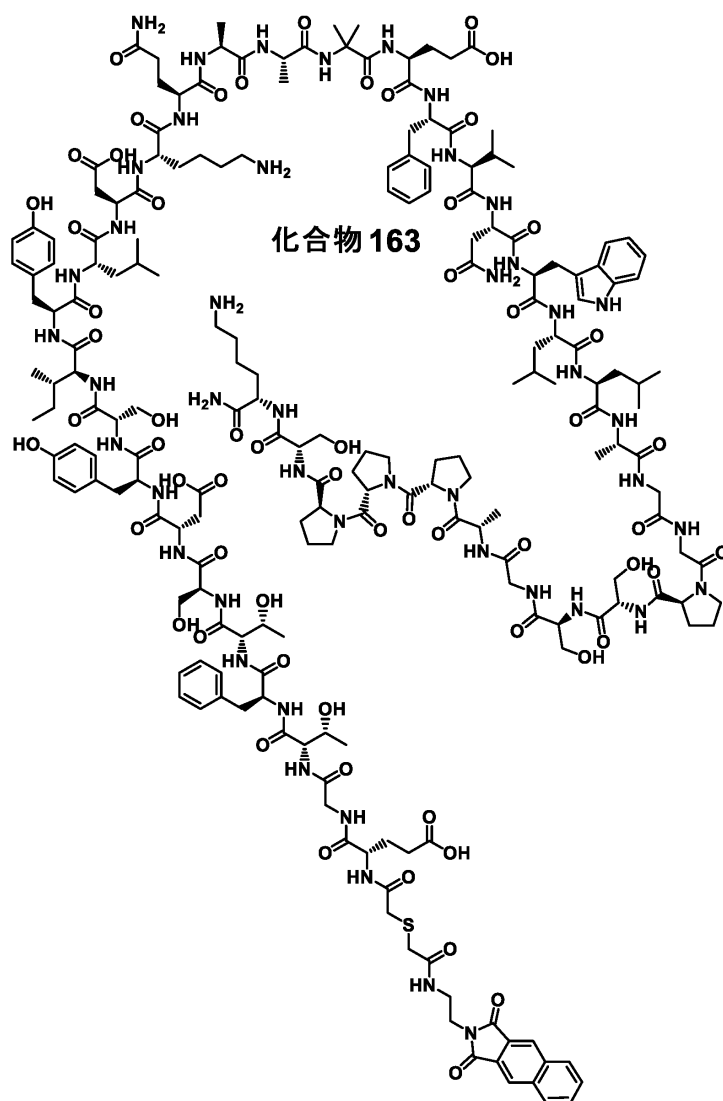
40

50





50



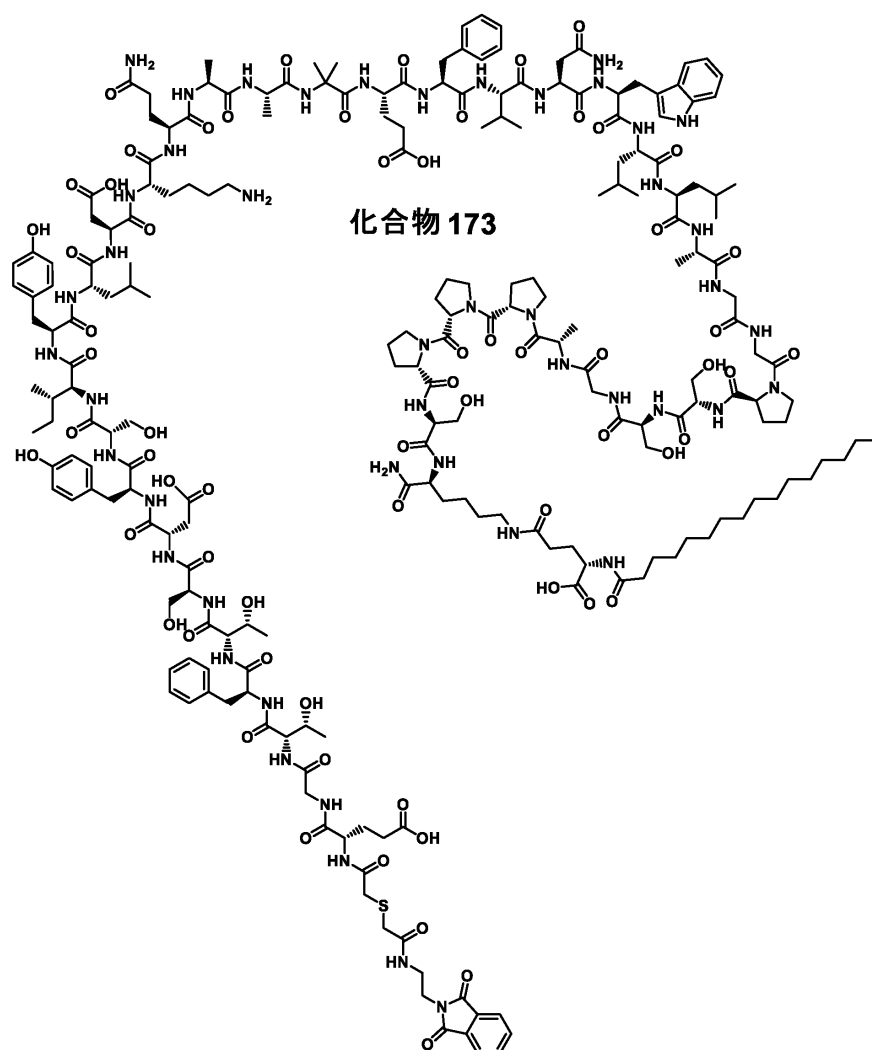
10

20

30

40

50



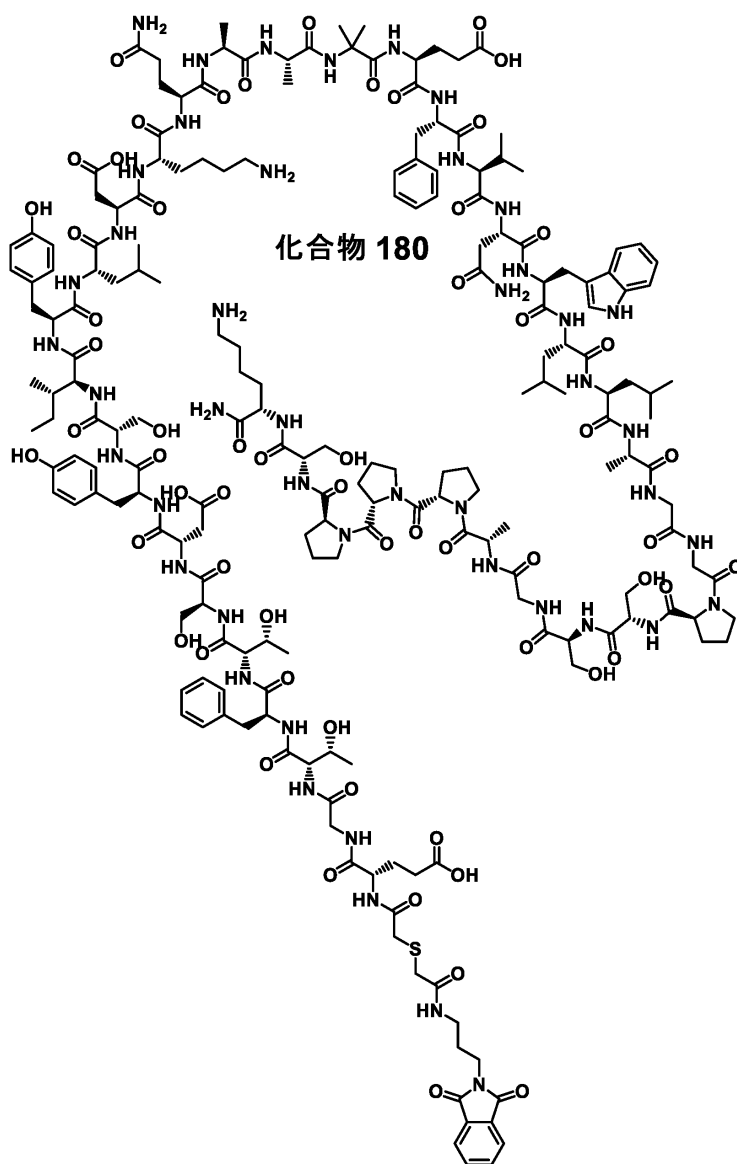
10

20

30

40

50



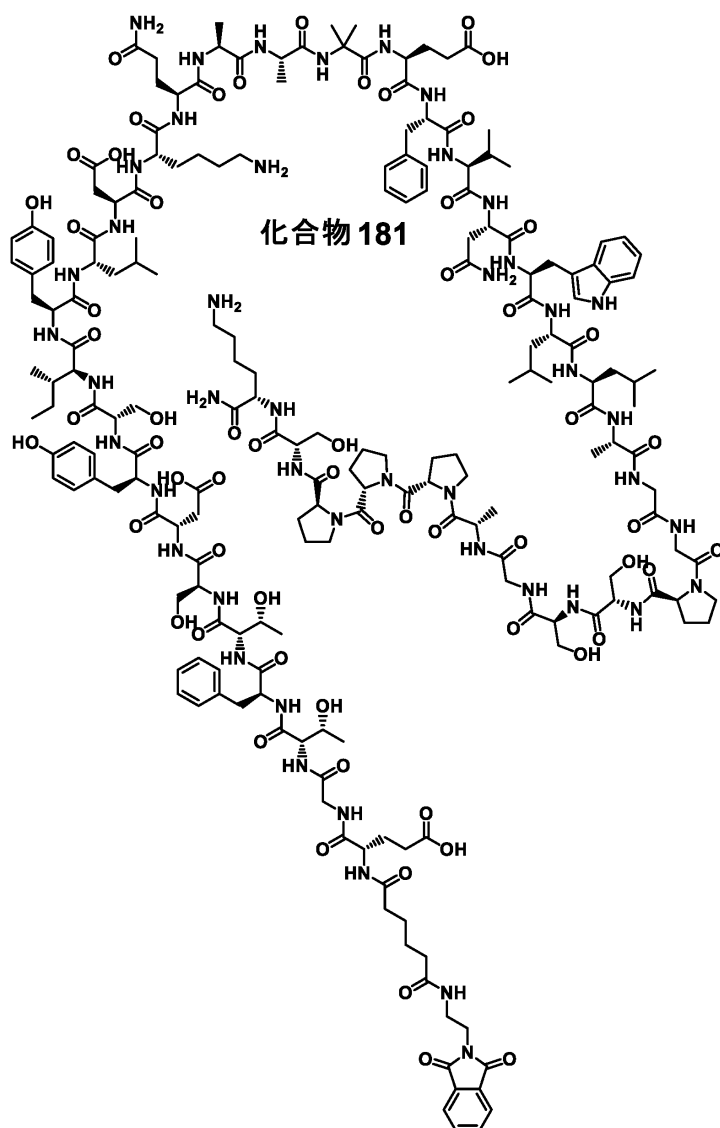
10

20

30

40

50



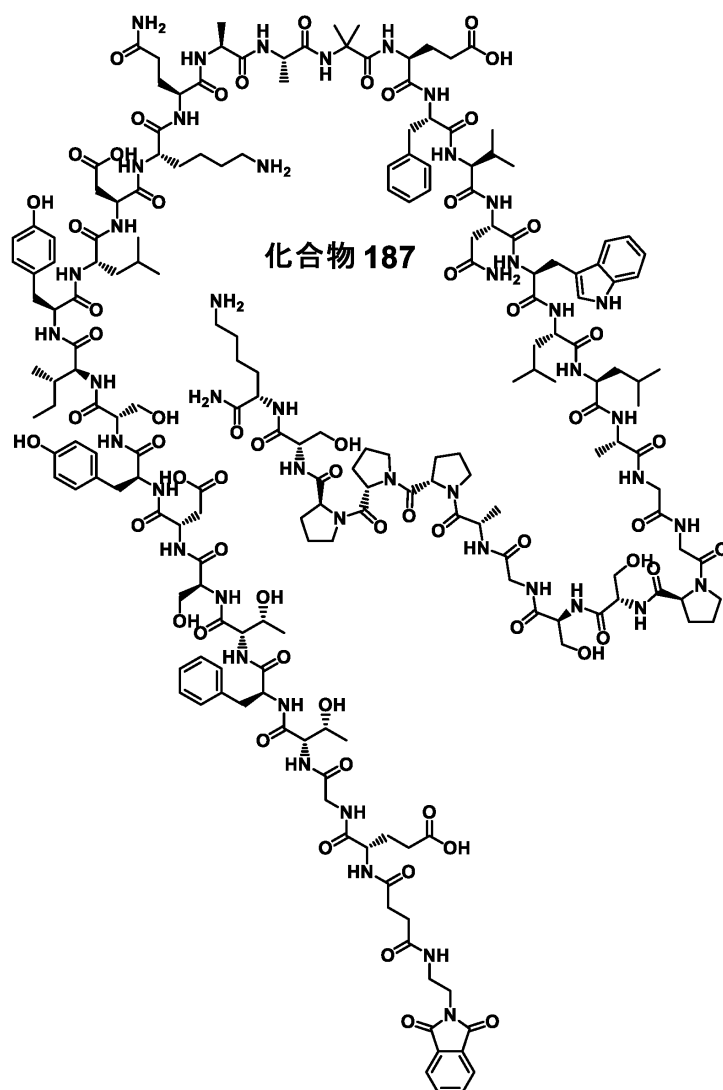
10

20

30

40

50



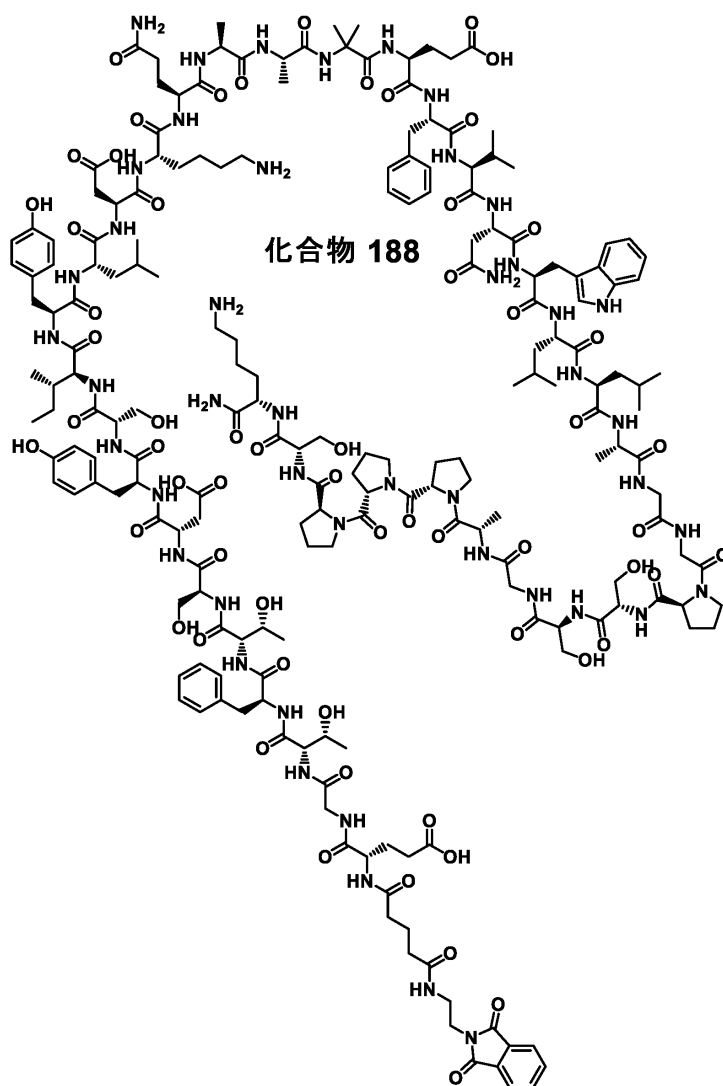
10

20

30

40

50



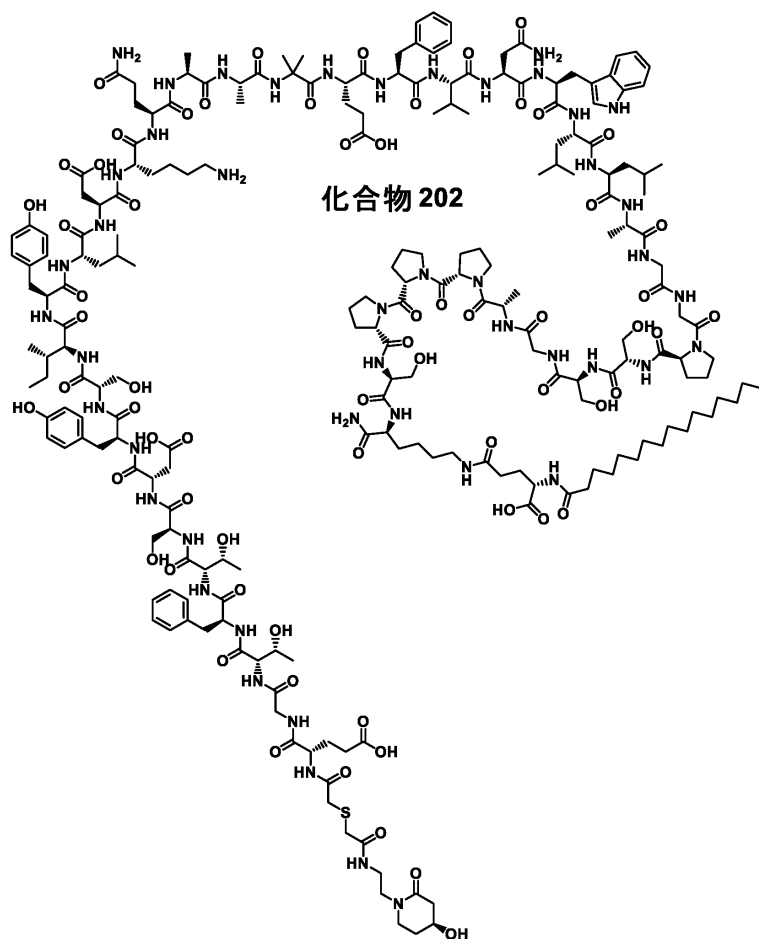
10

20

30

40

50



10

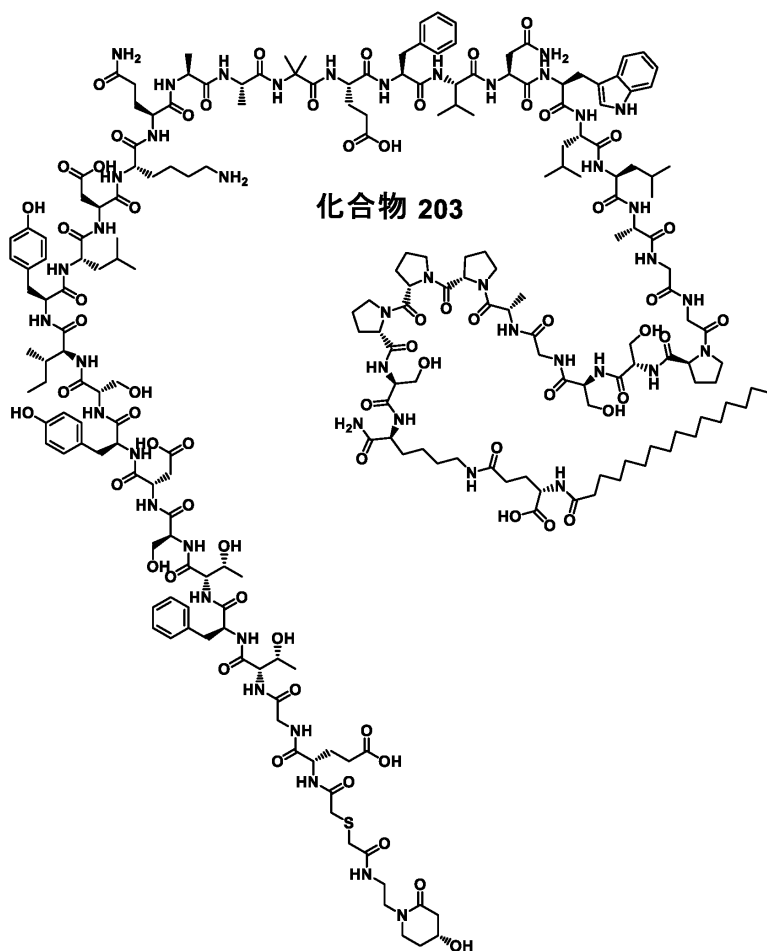
20

30

40

50





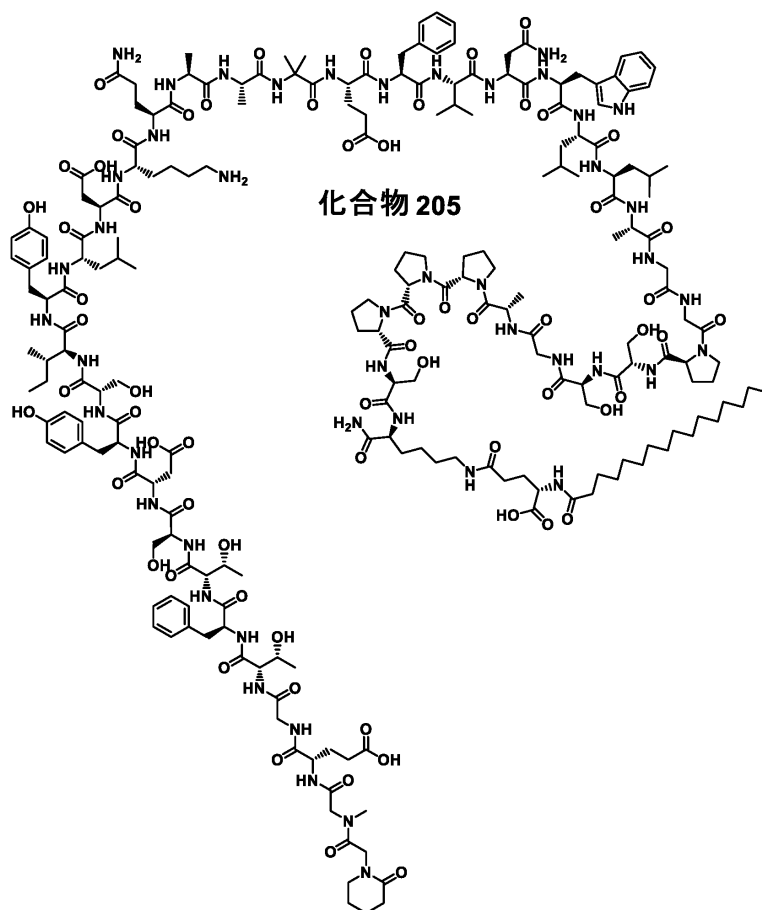
10

20

30

40

50



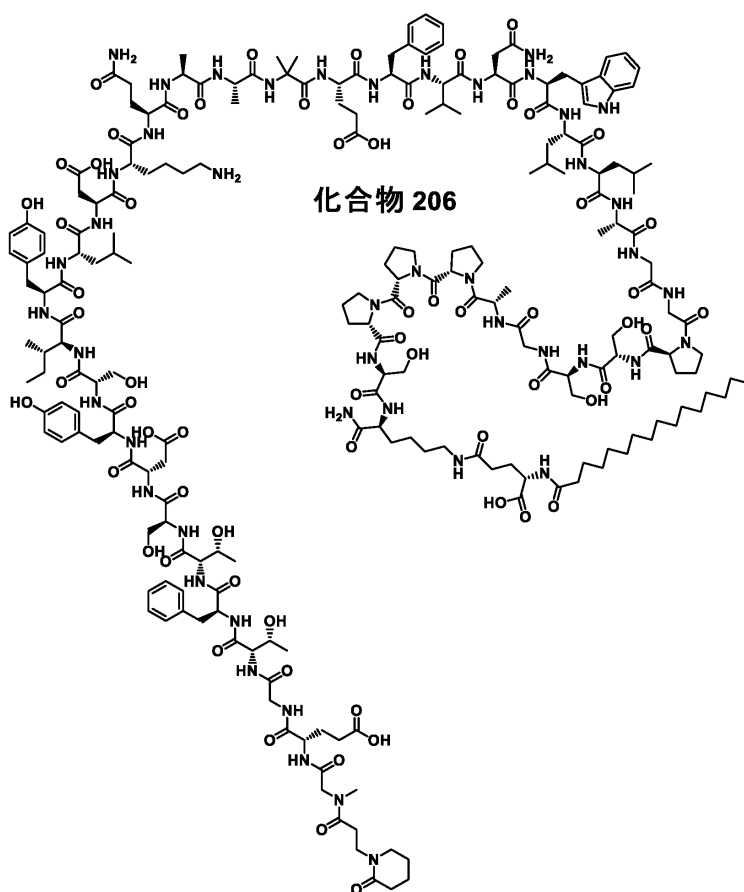
10

20

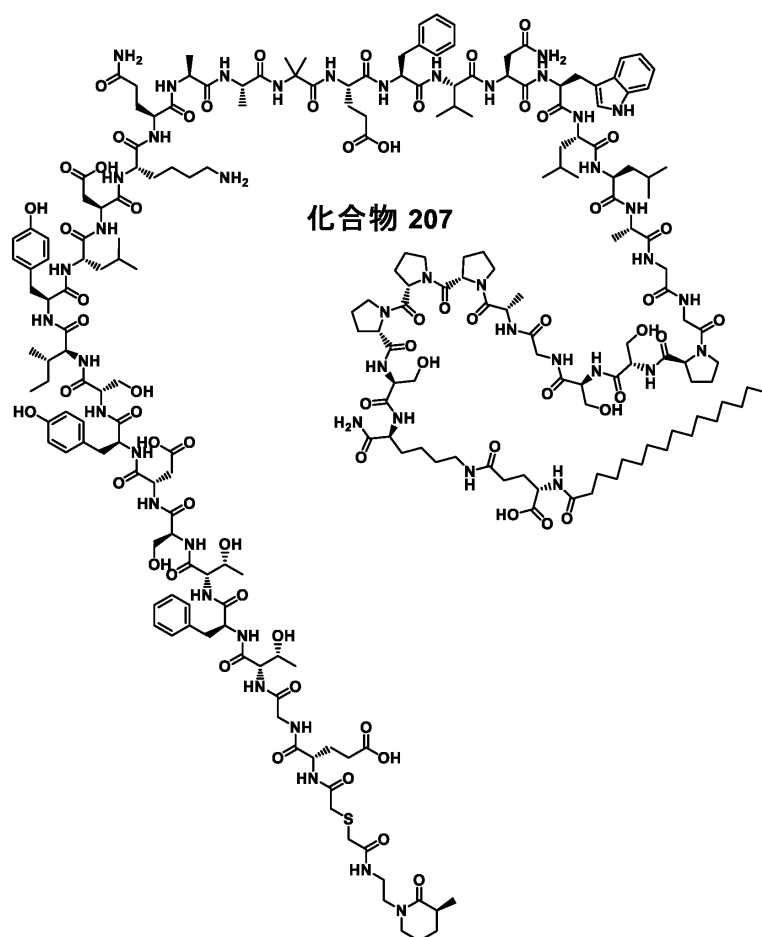
30

40

50



50



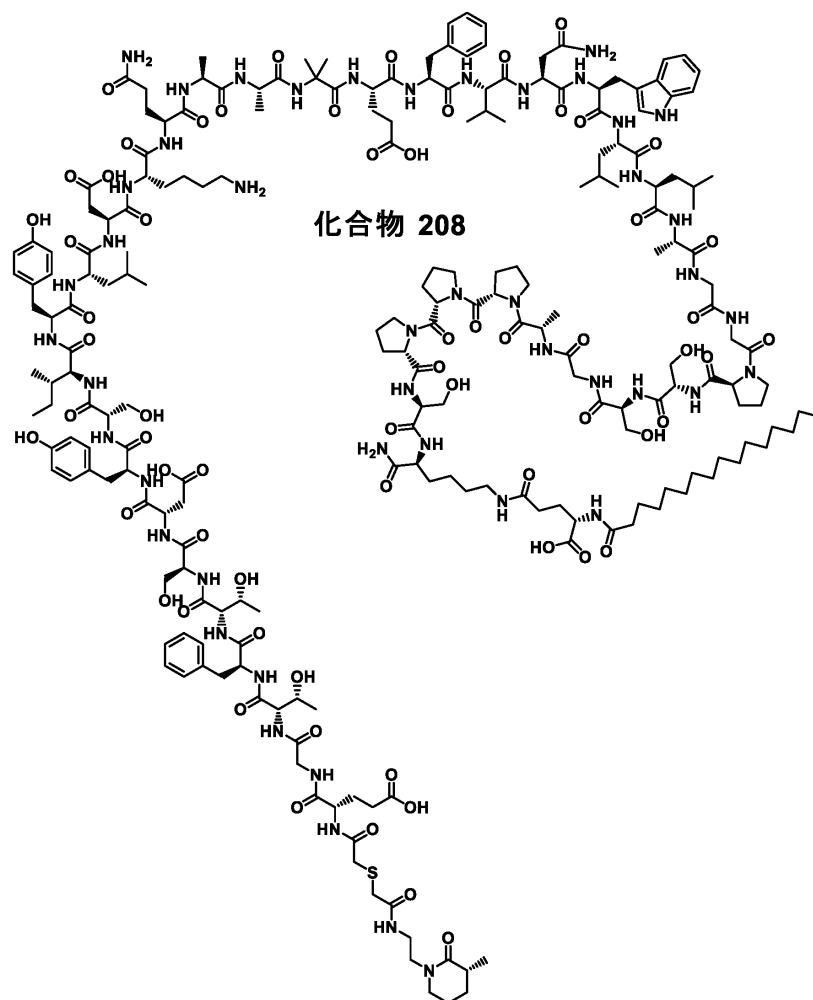
10

20

30

40

50



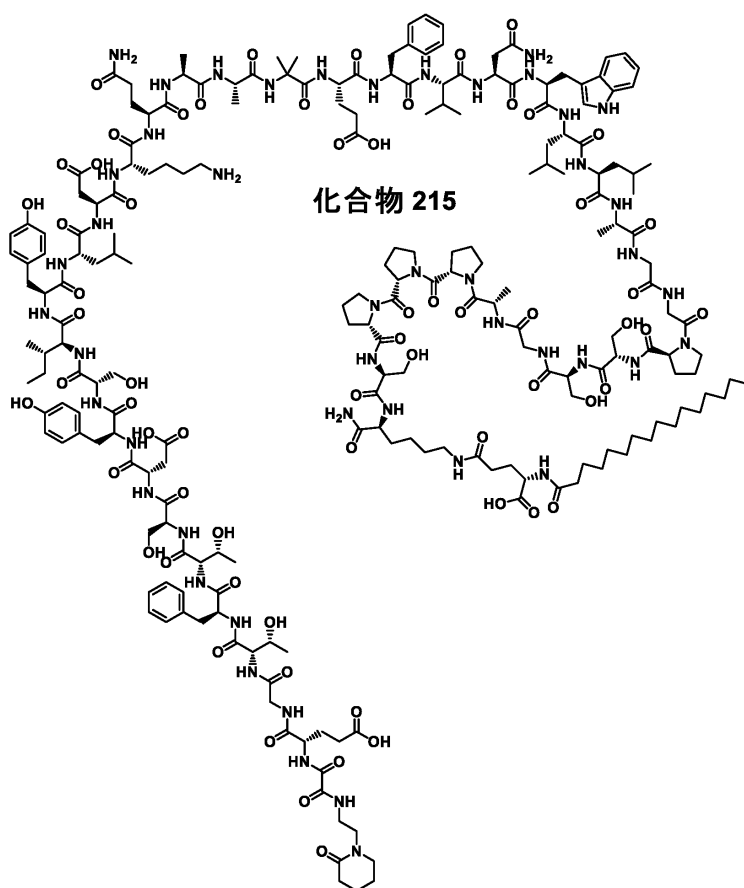
10

20

30

40

50



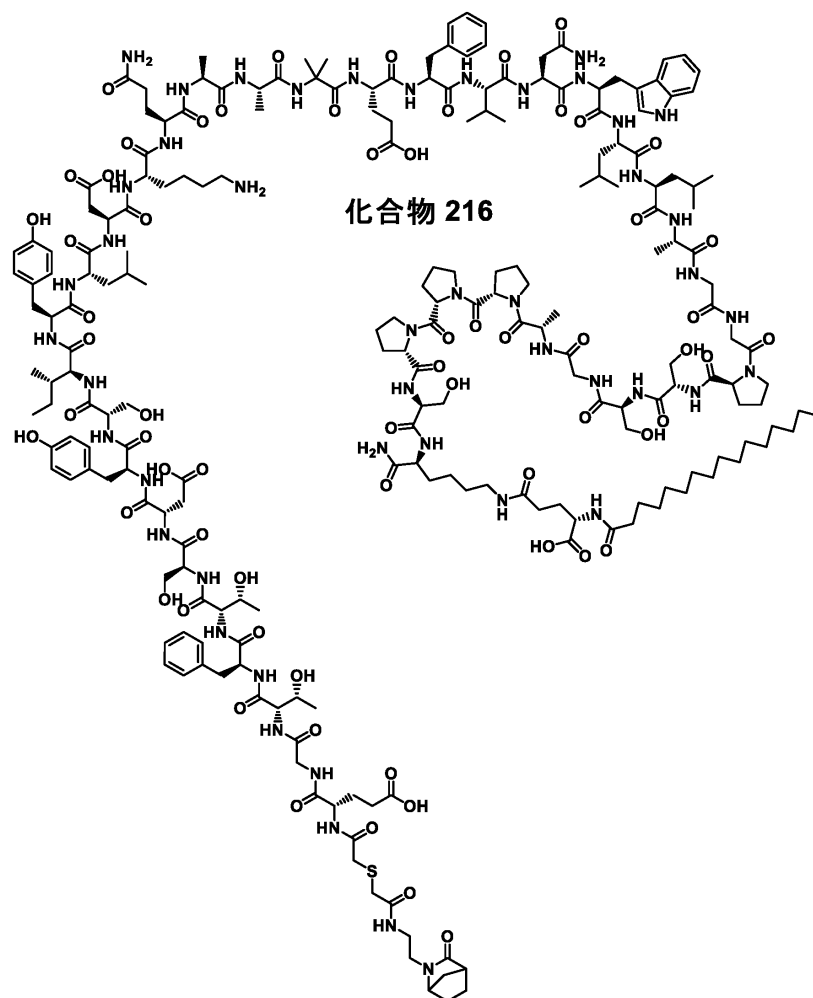
10

20

30

40

50



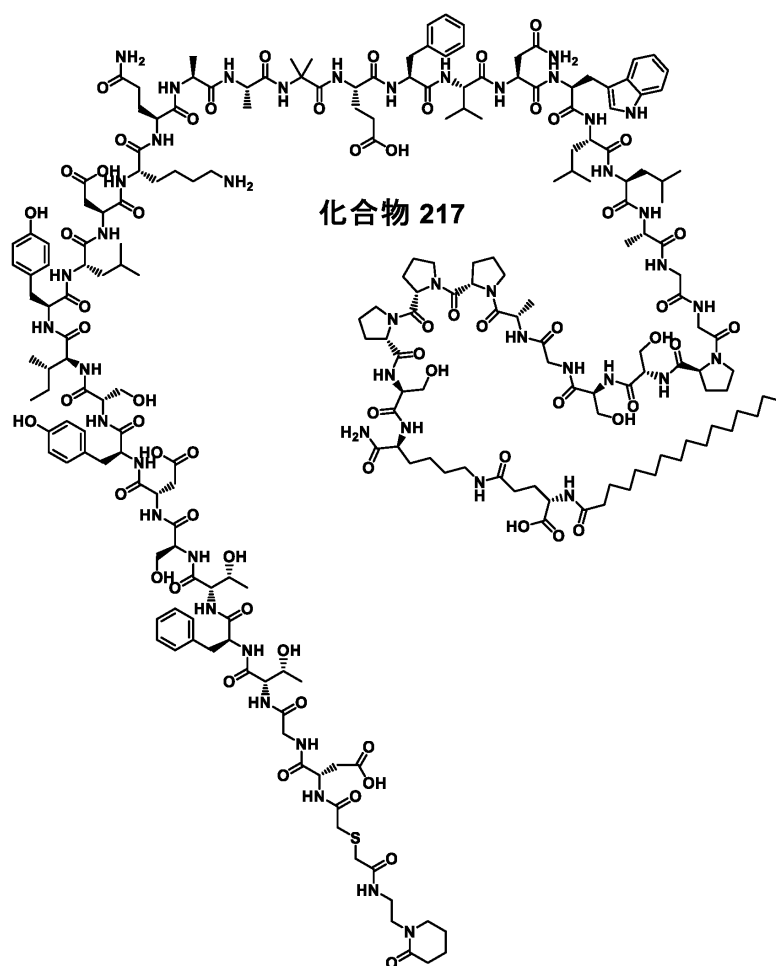
10

20

30

40

50



10

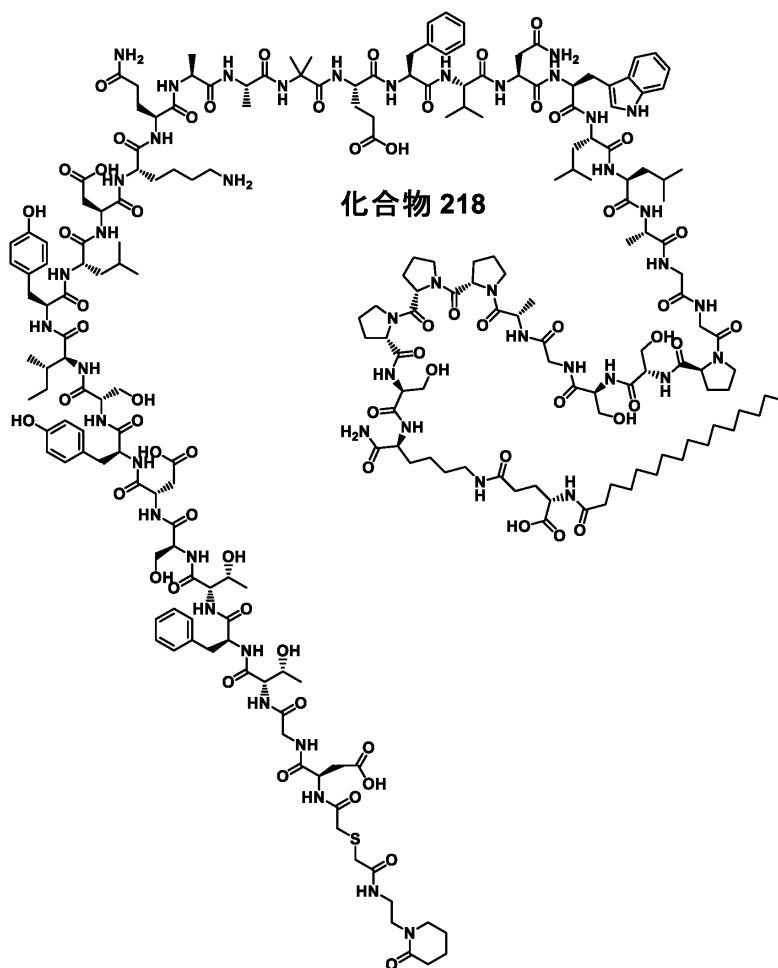
20

30

40

50





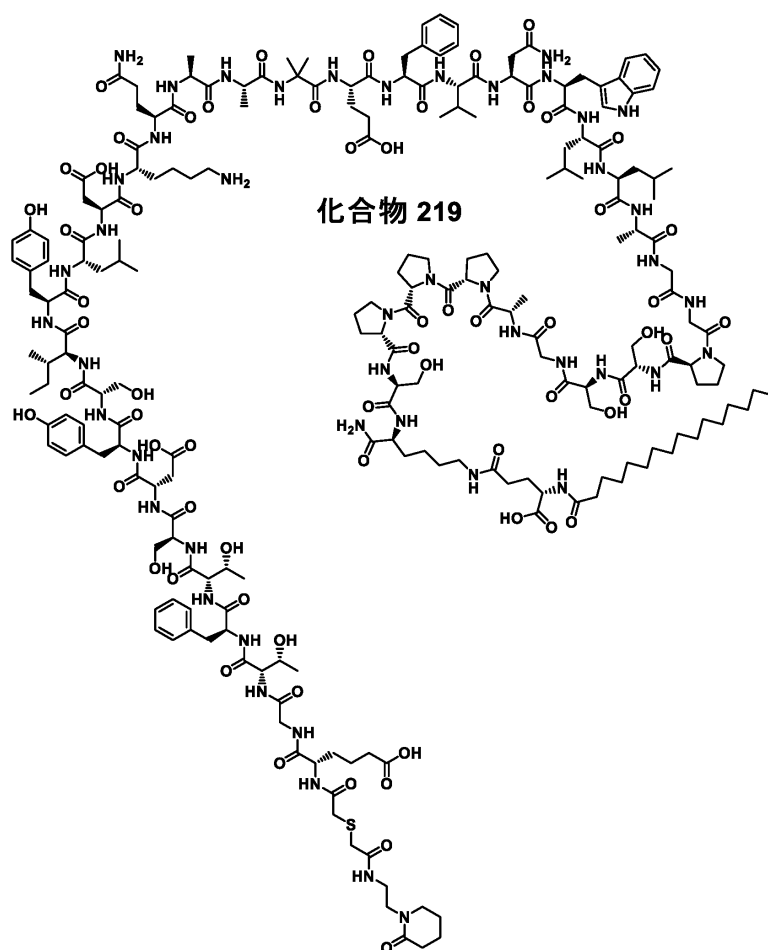
10

20

30

40

50



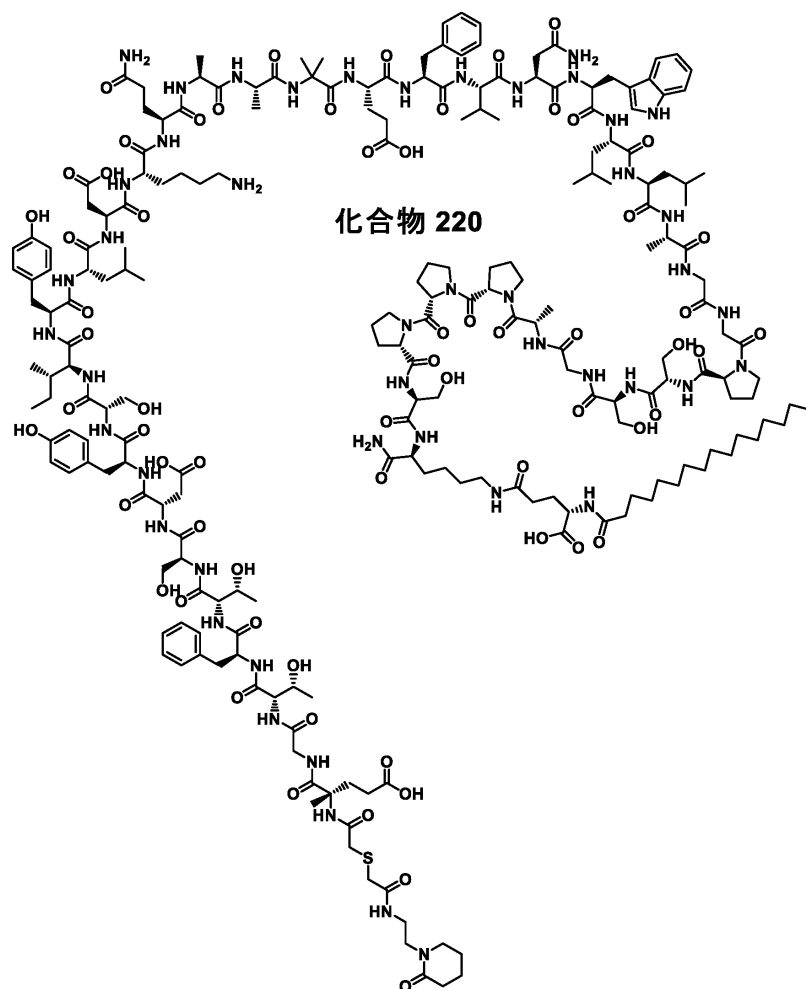
10

20

30

40

50



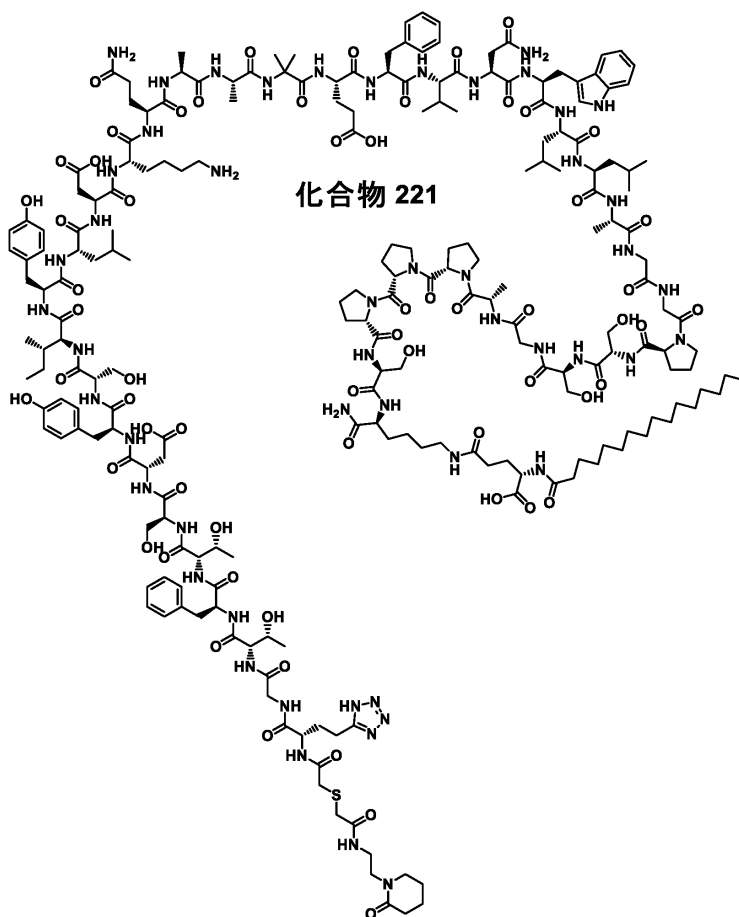
10

20

30

40

50



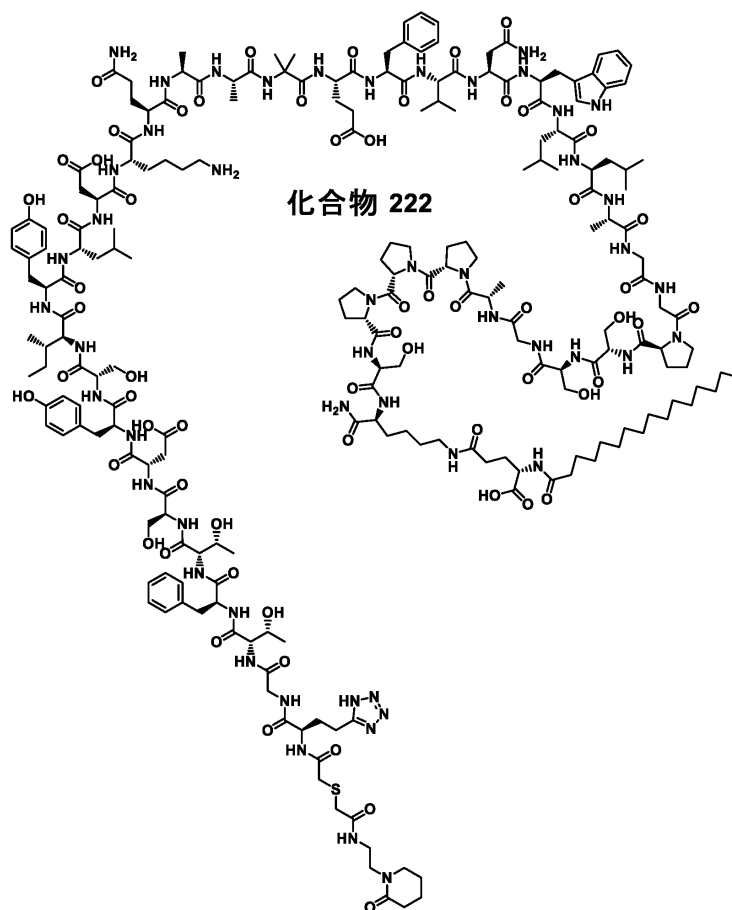
10

20

30

40

50



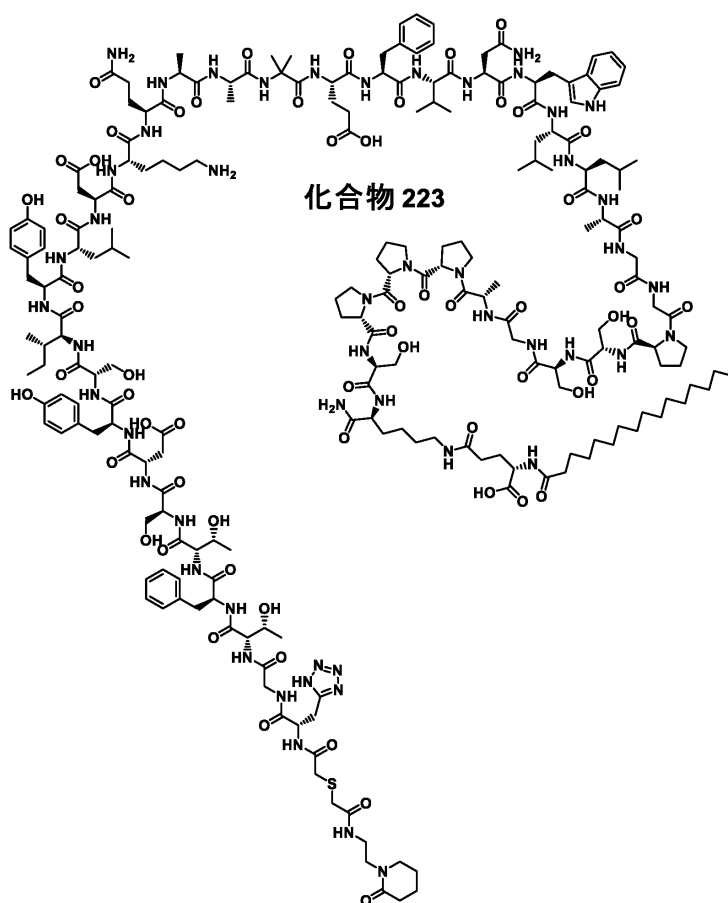
10

20

30

40

50



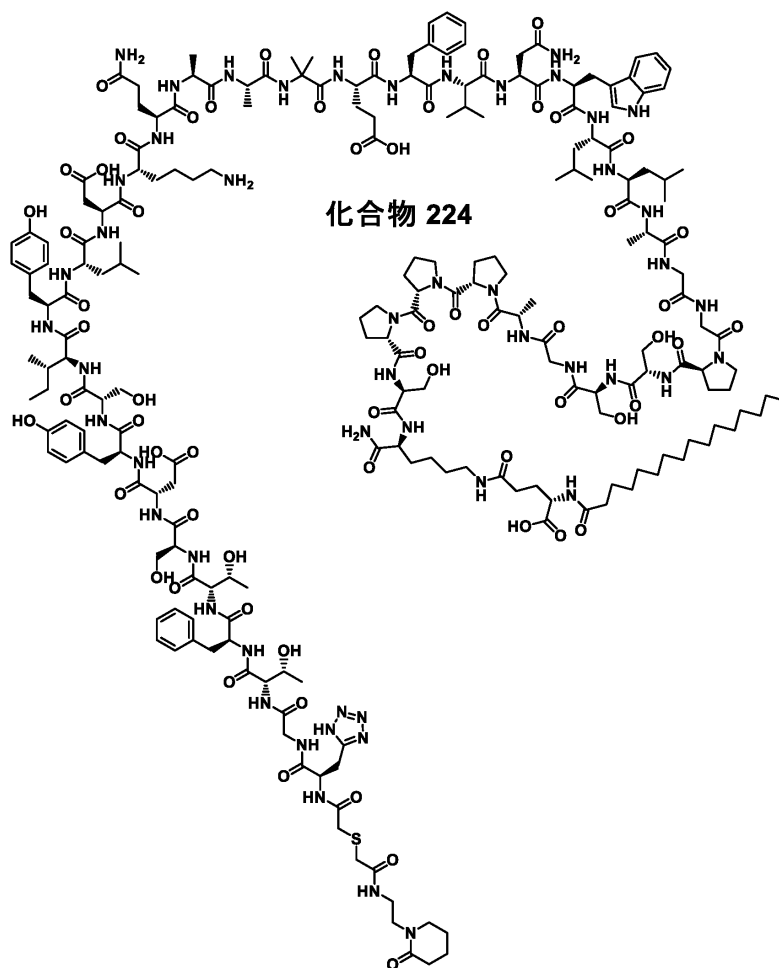
10

20

30

40

50



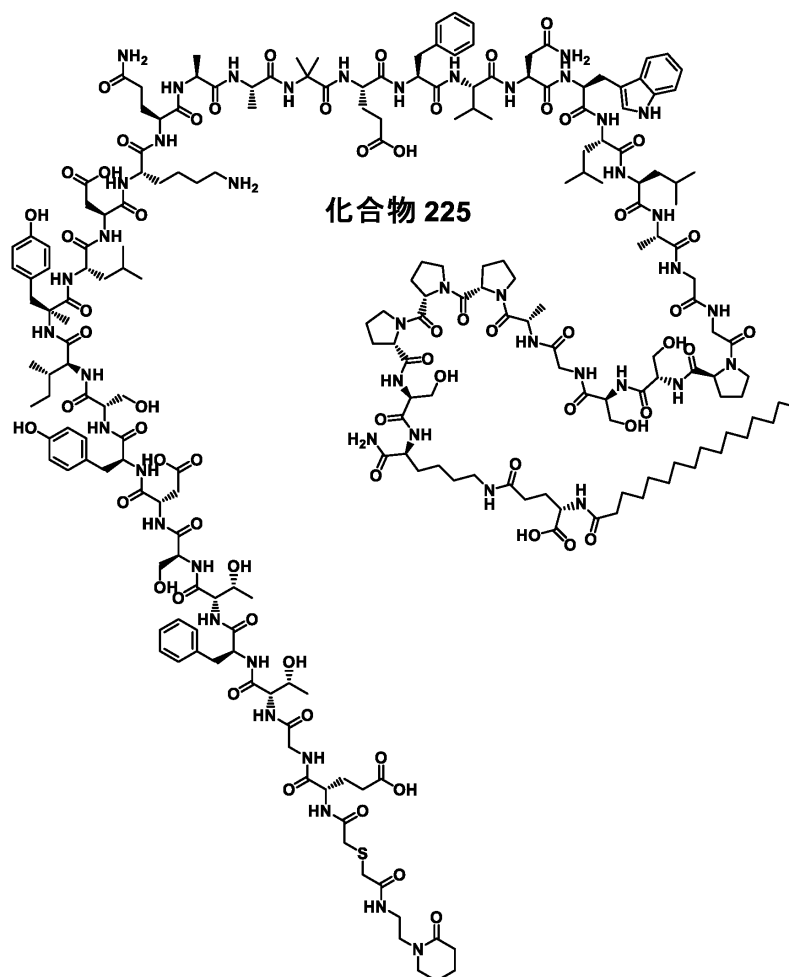
10

20

30

40

50



10

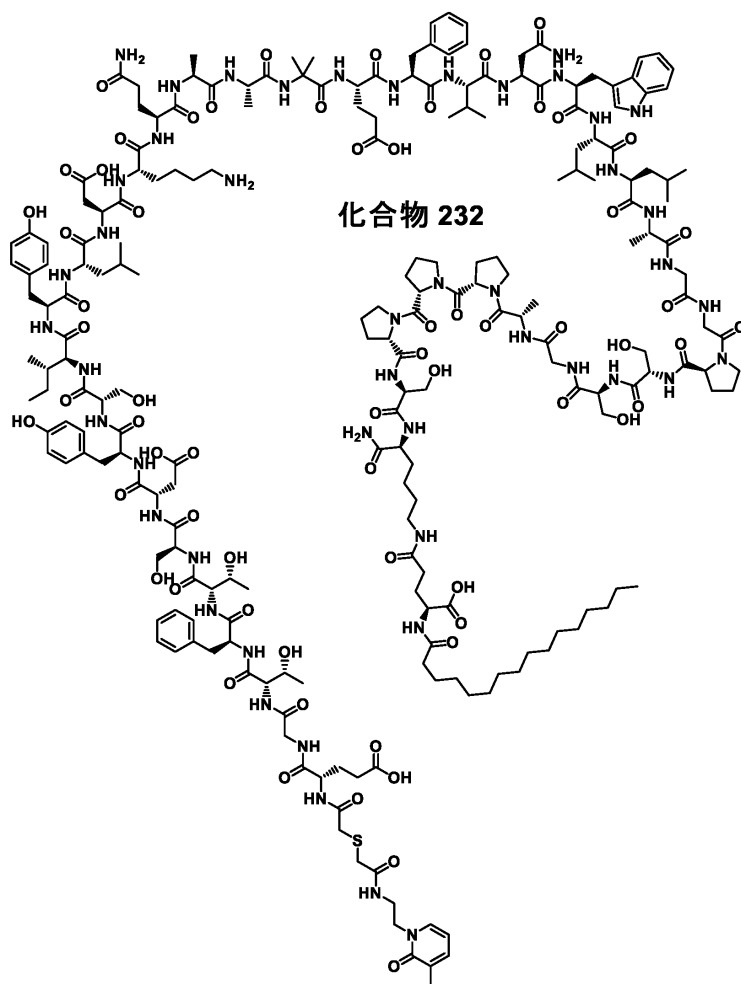
20

30

40

50





10

20

30

40

50

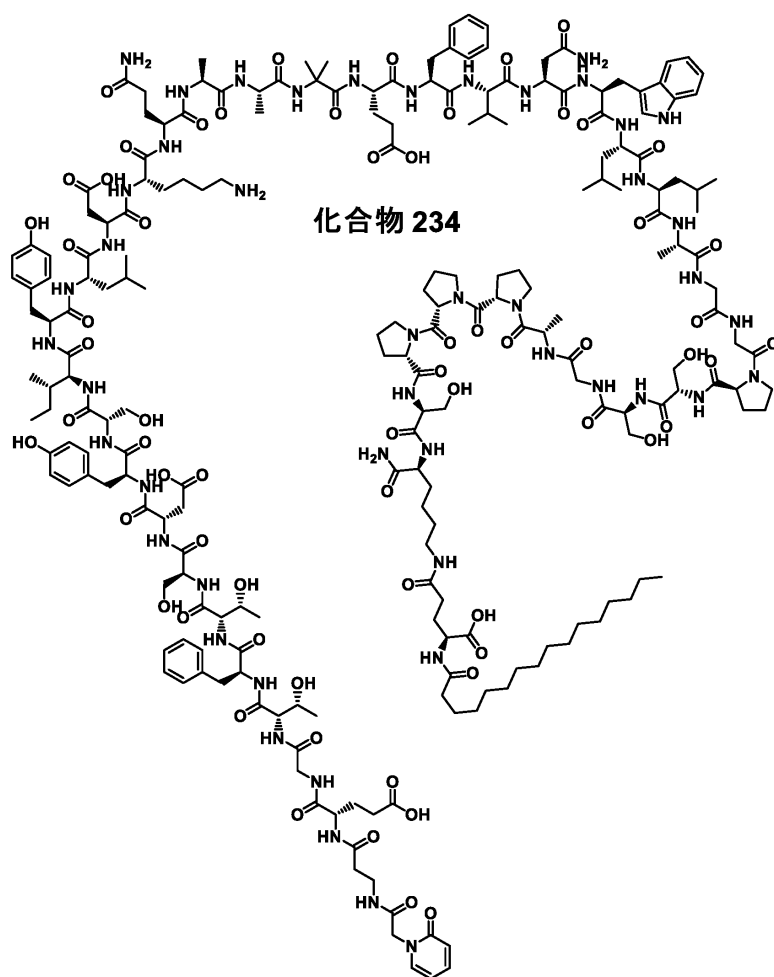
10



30

40

50



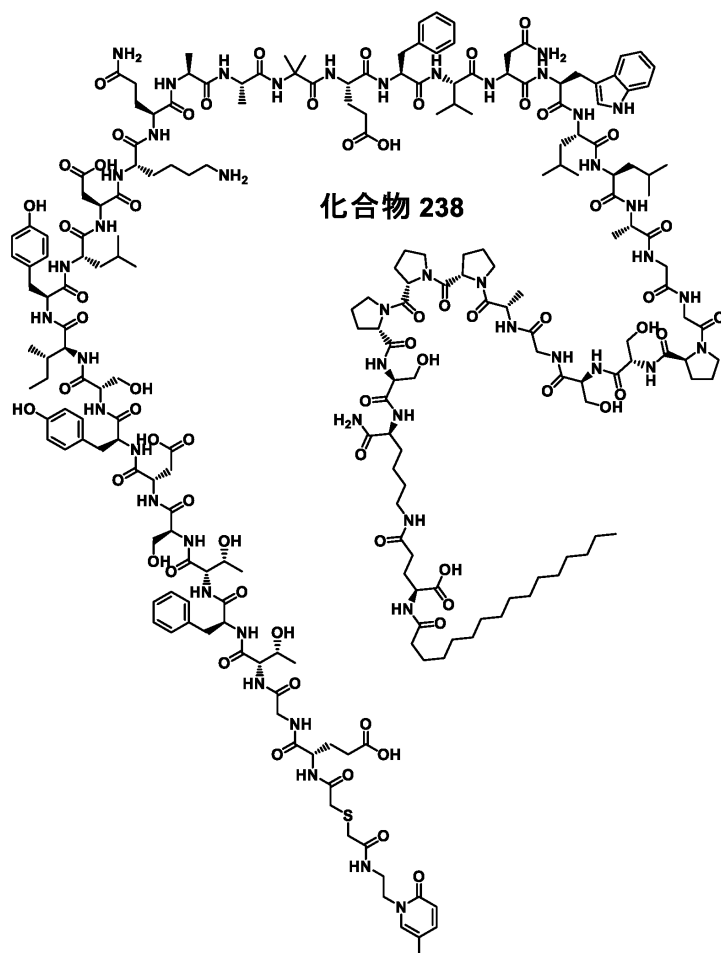
10

20

30

40

50



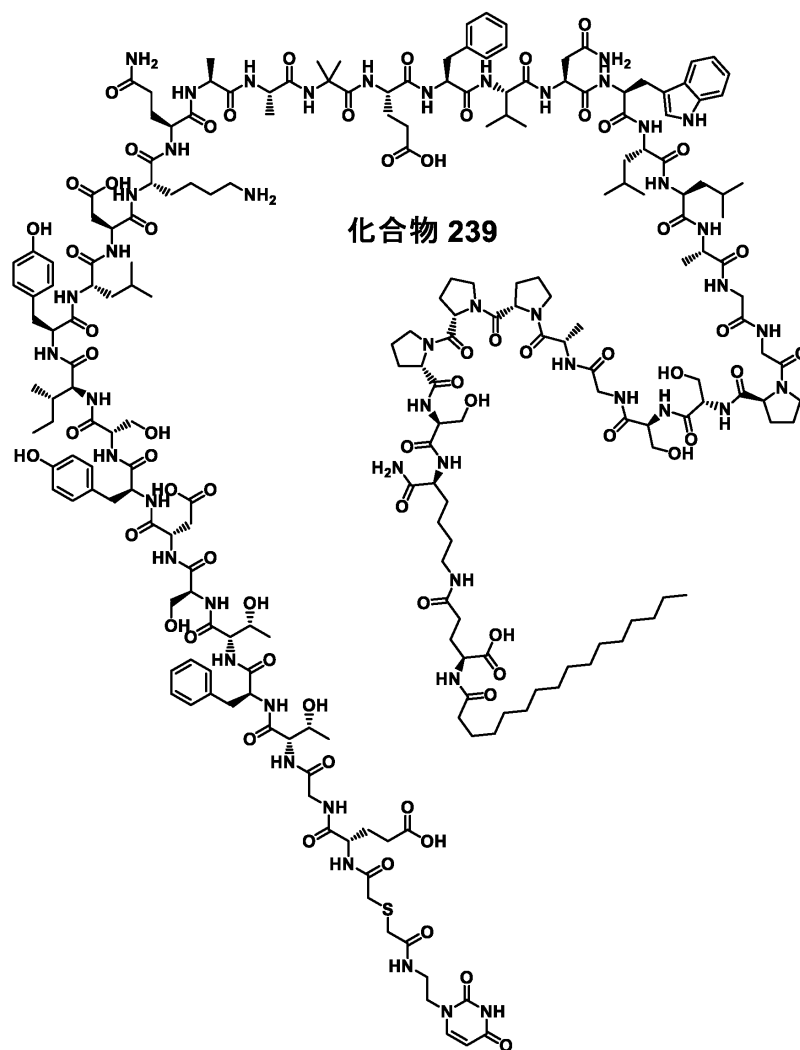
10

20

30

40

50



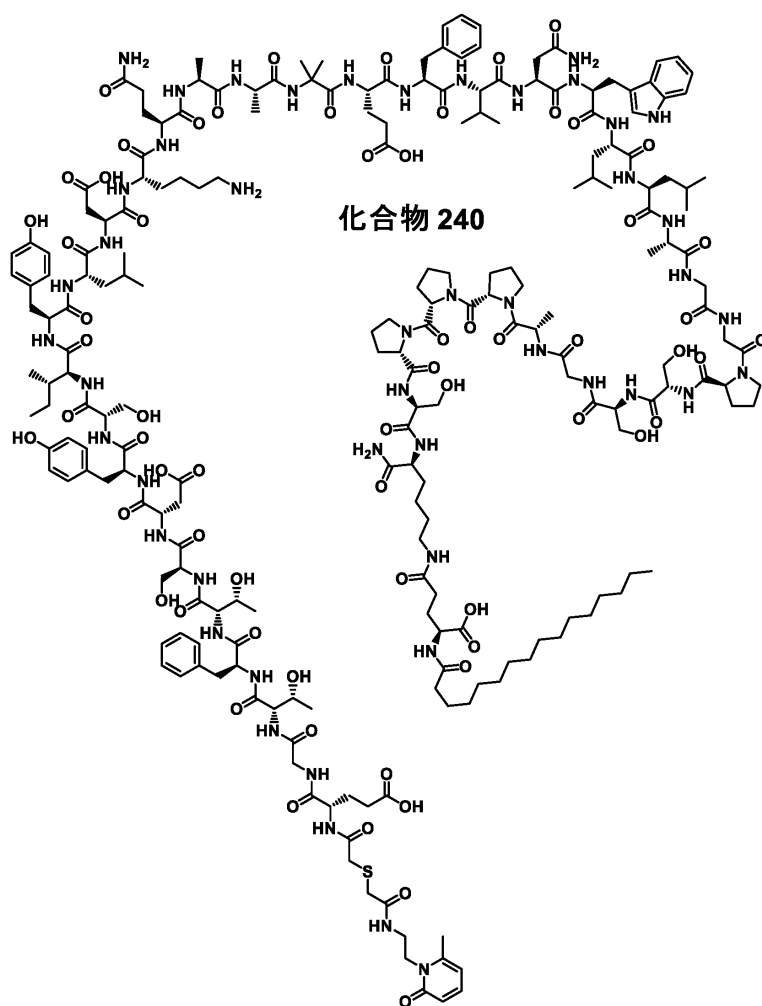
10

20

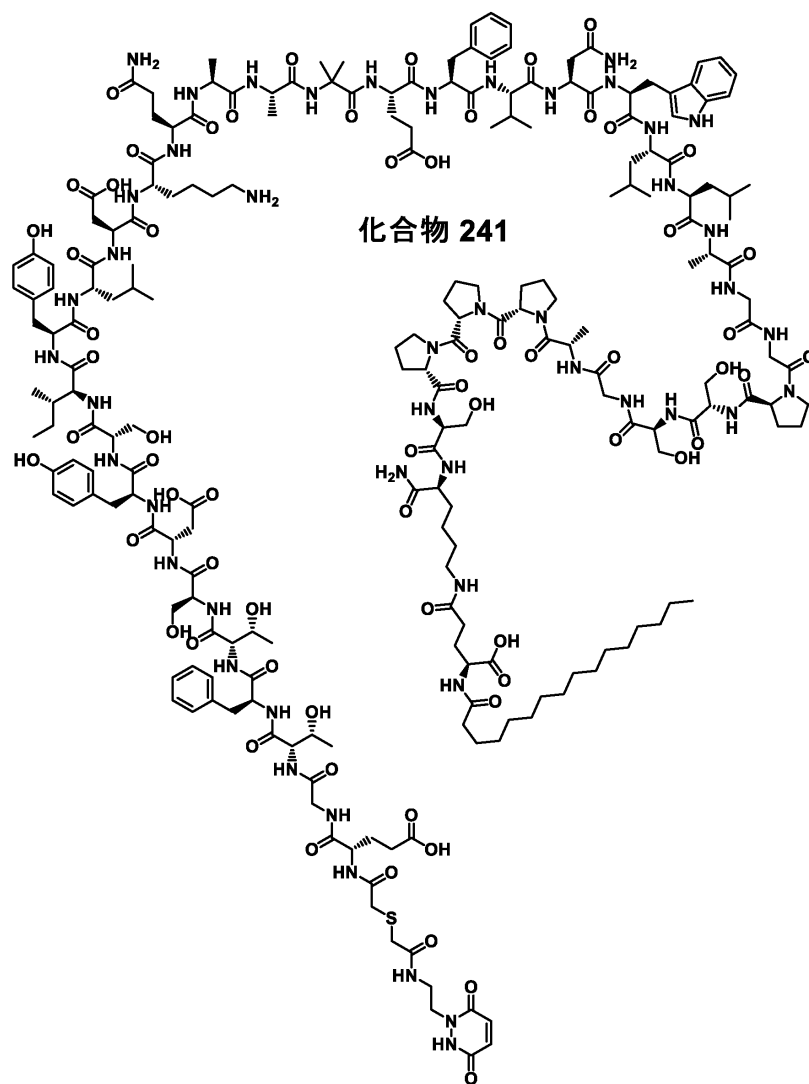
30

40

50



50



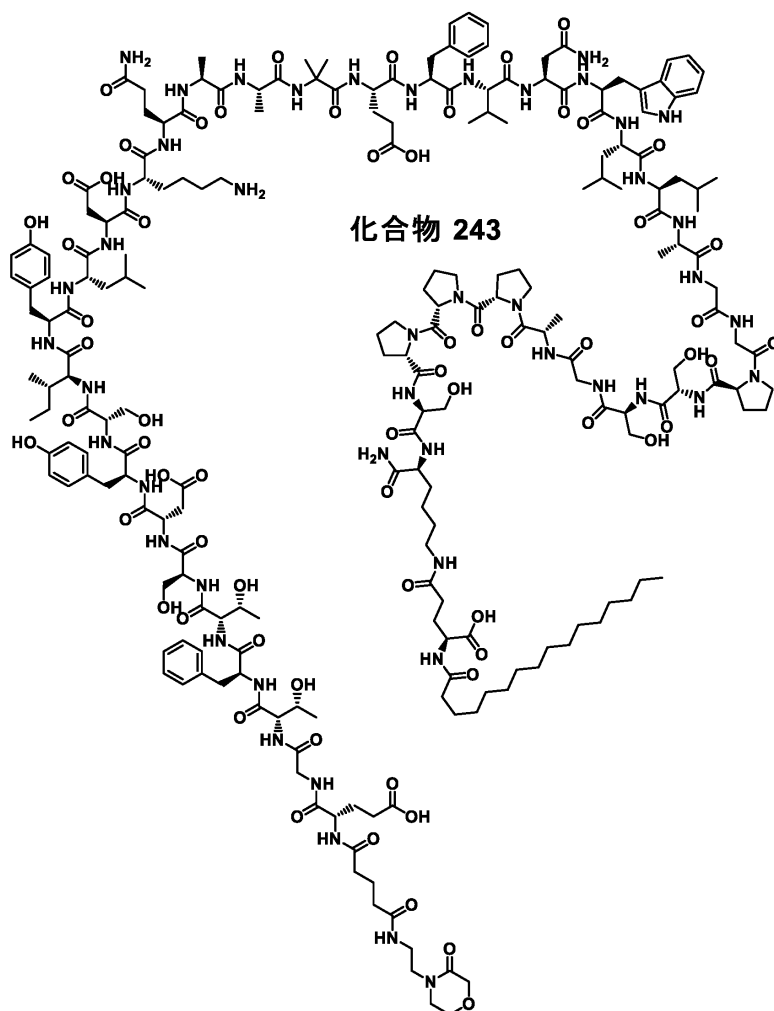
10

20

30

40

50



10

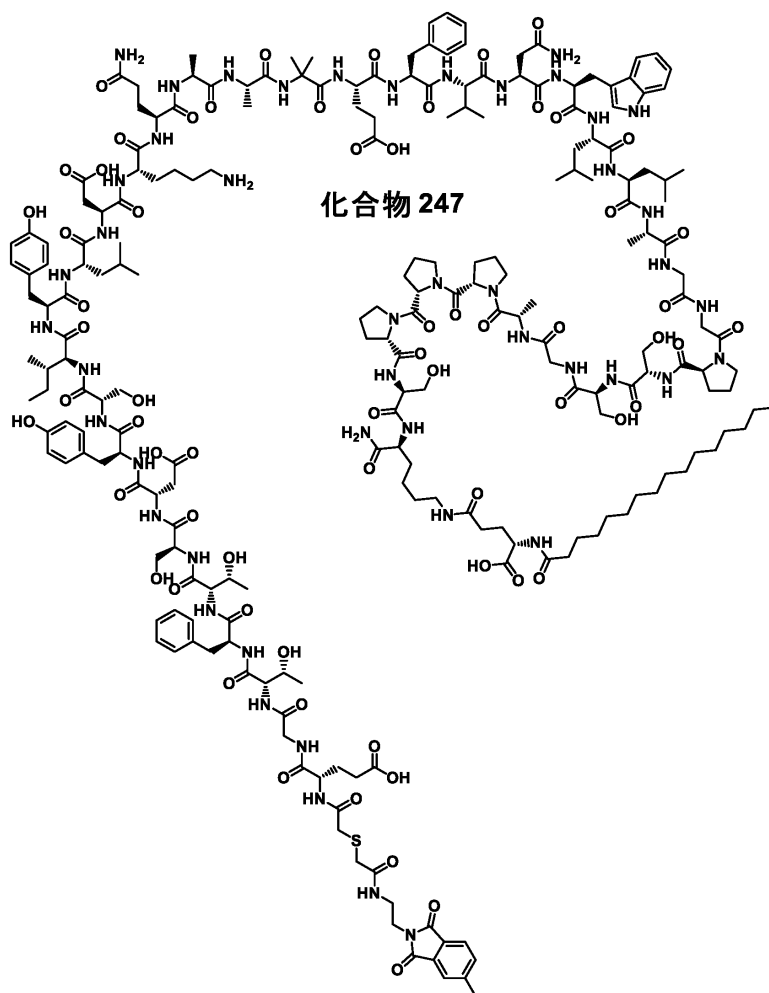
20

30

40

50





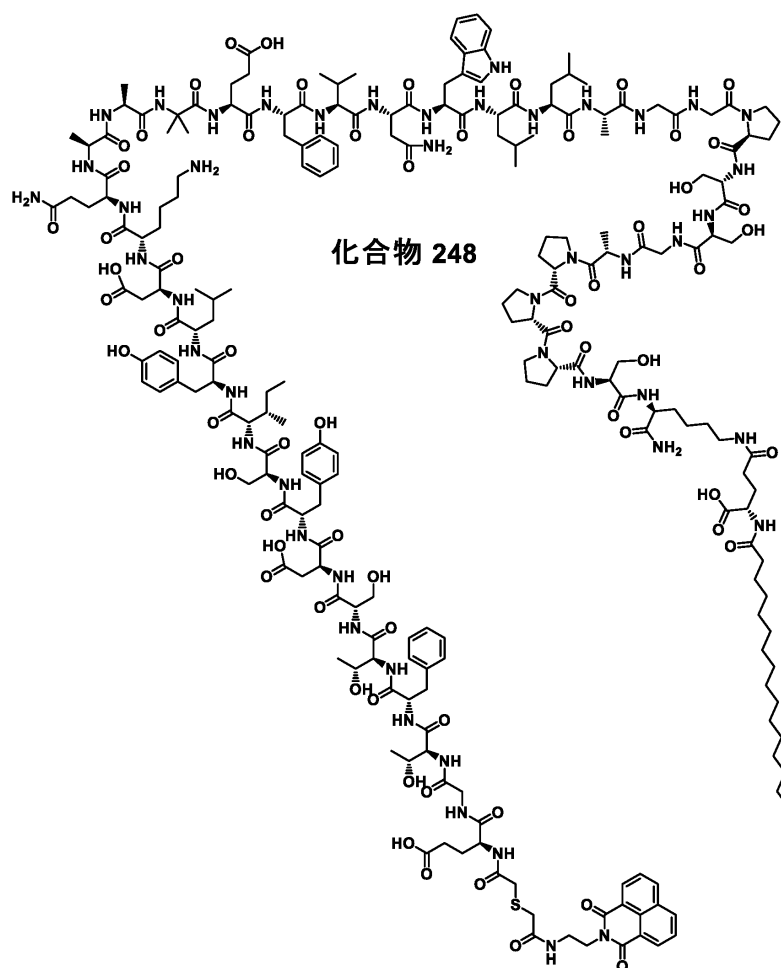
10

20

30

40

50



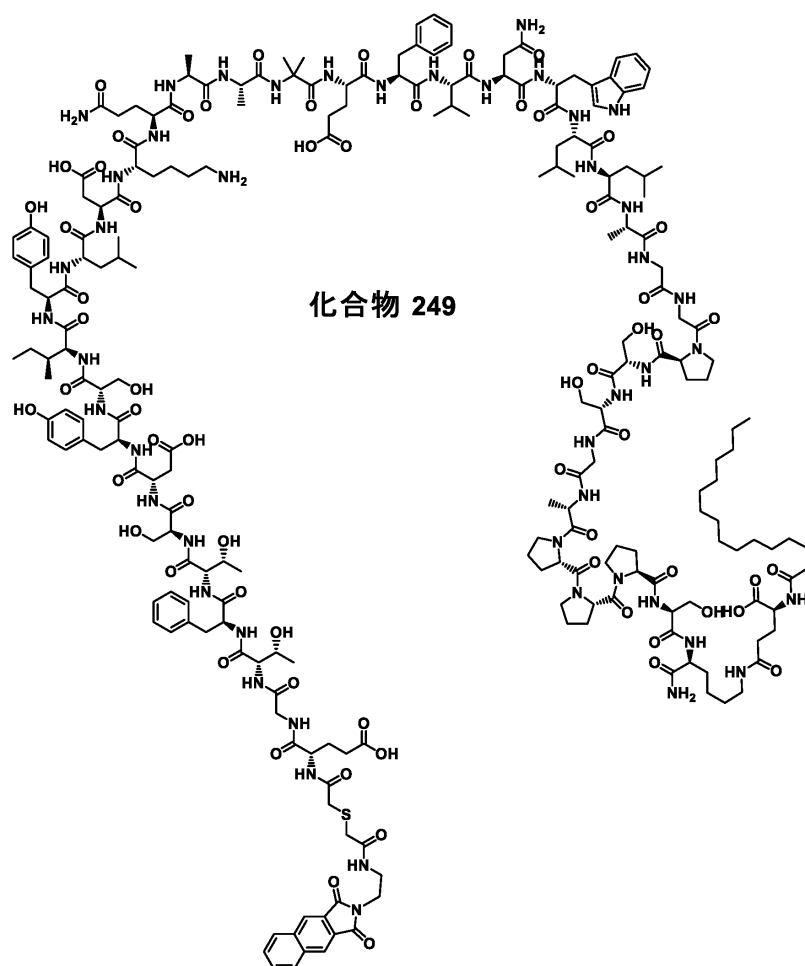
10

20

30

40

50



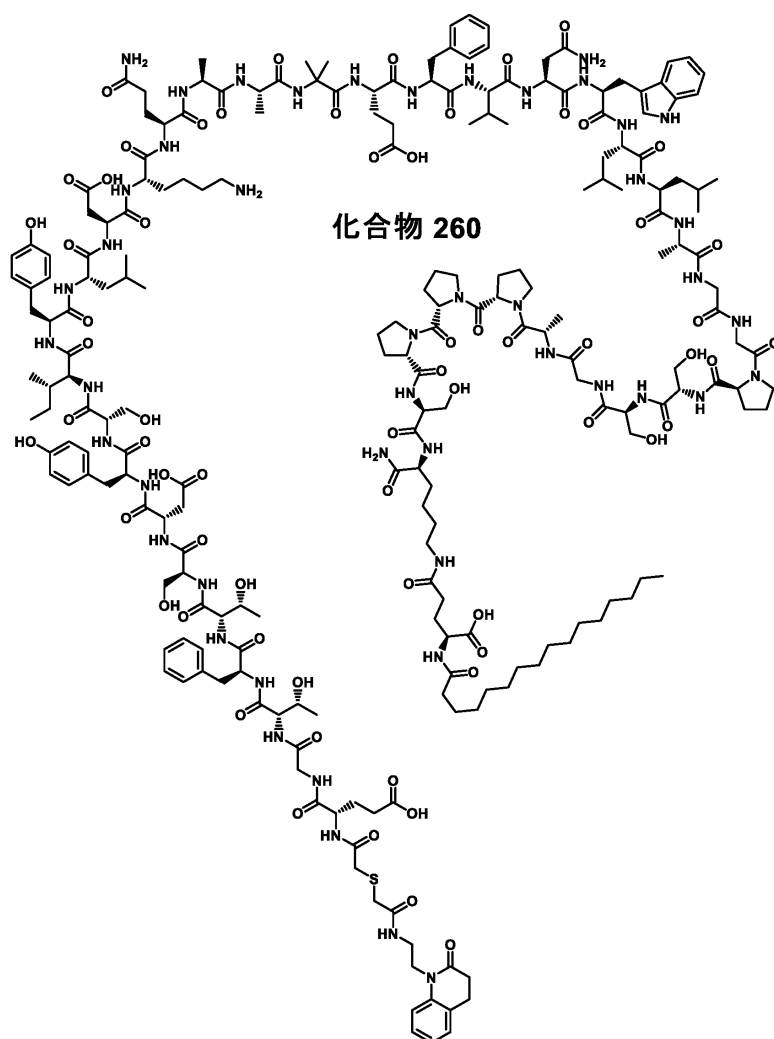
10

20

30

40

50



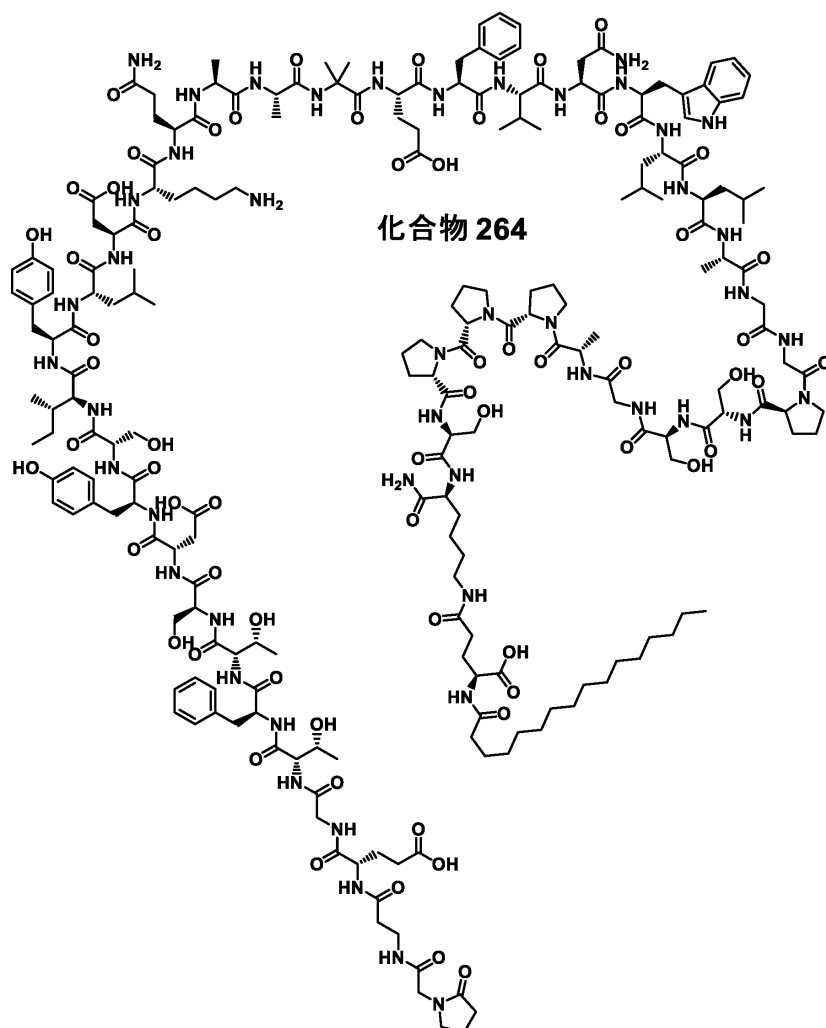
10

20

30

40

50



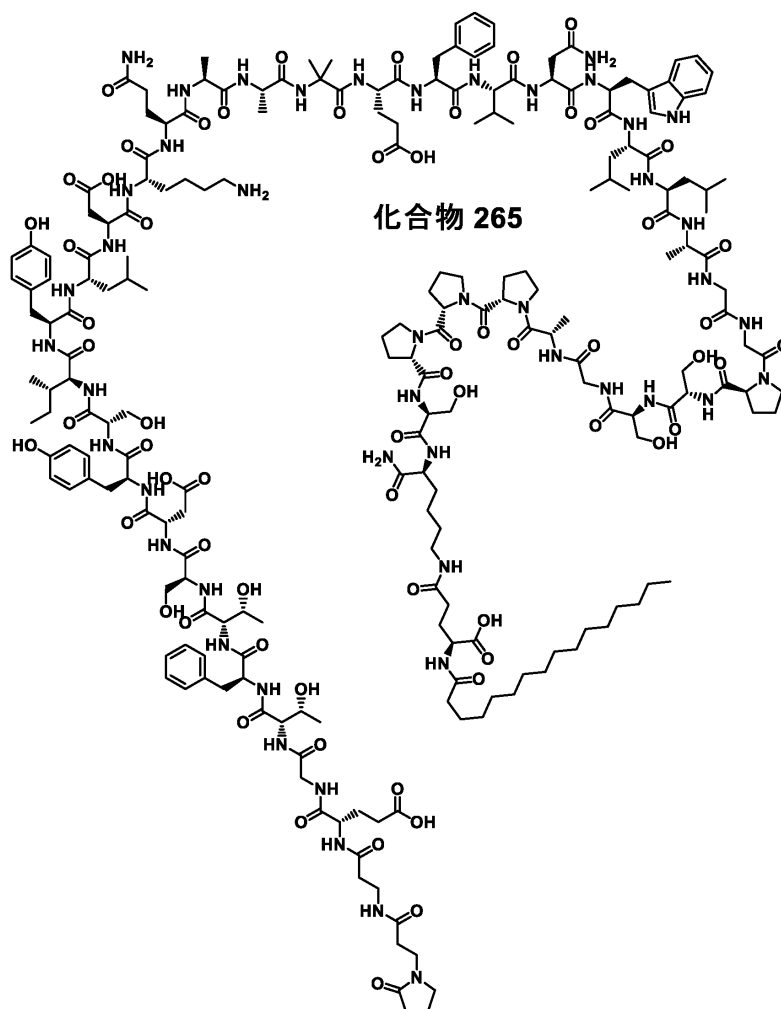
10

20

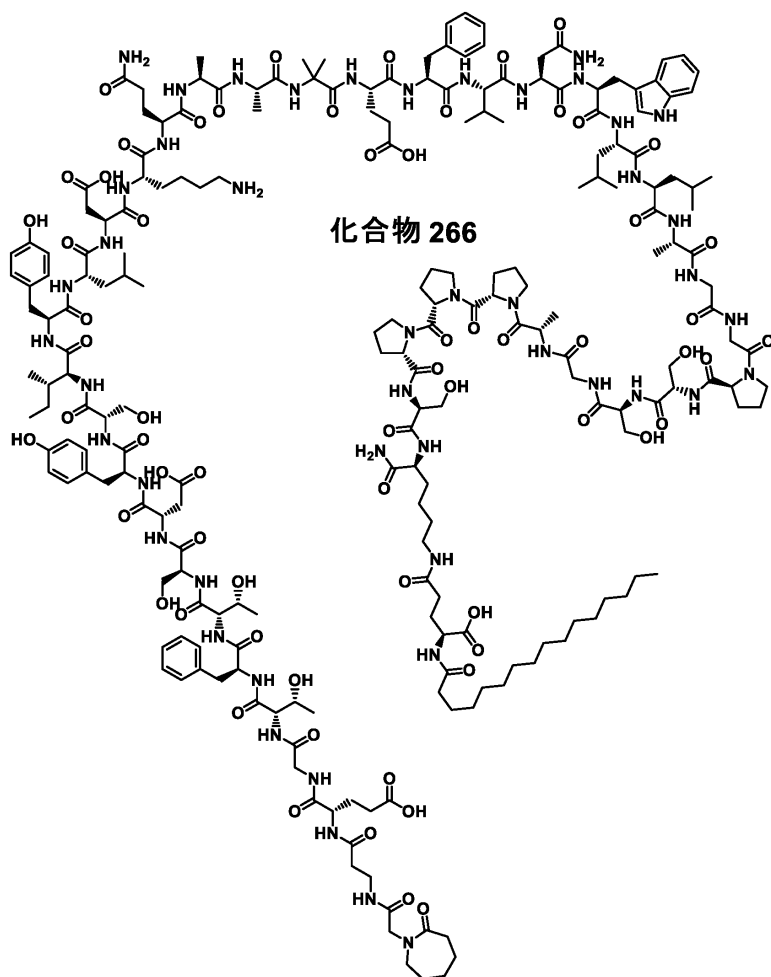
30

40

50



50



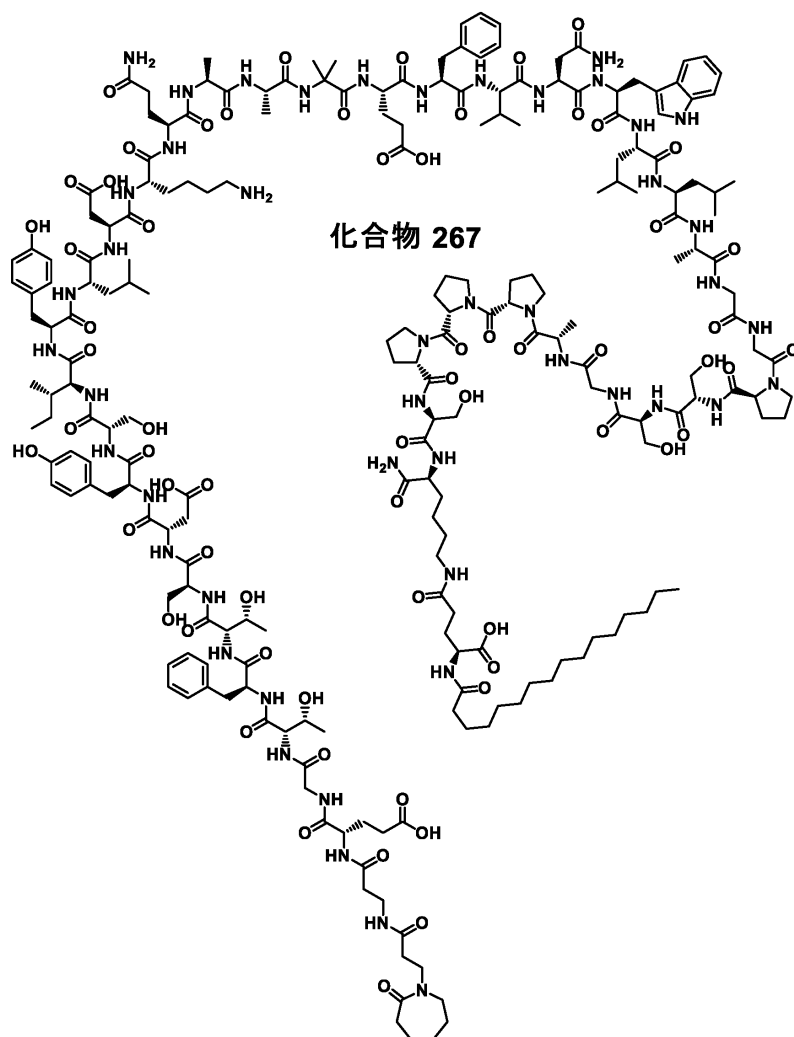
10

20

30

40

50



10

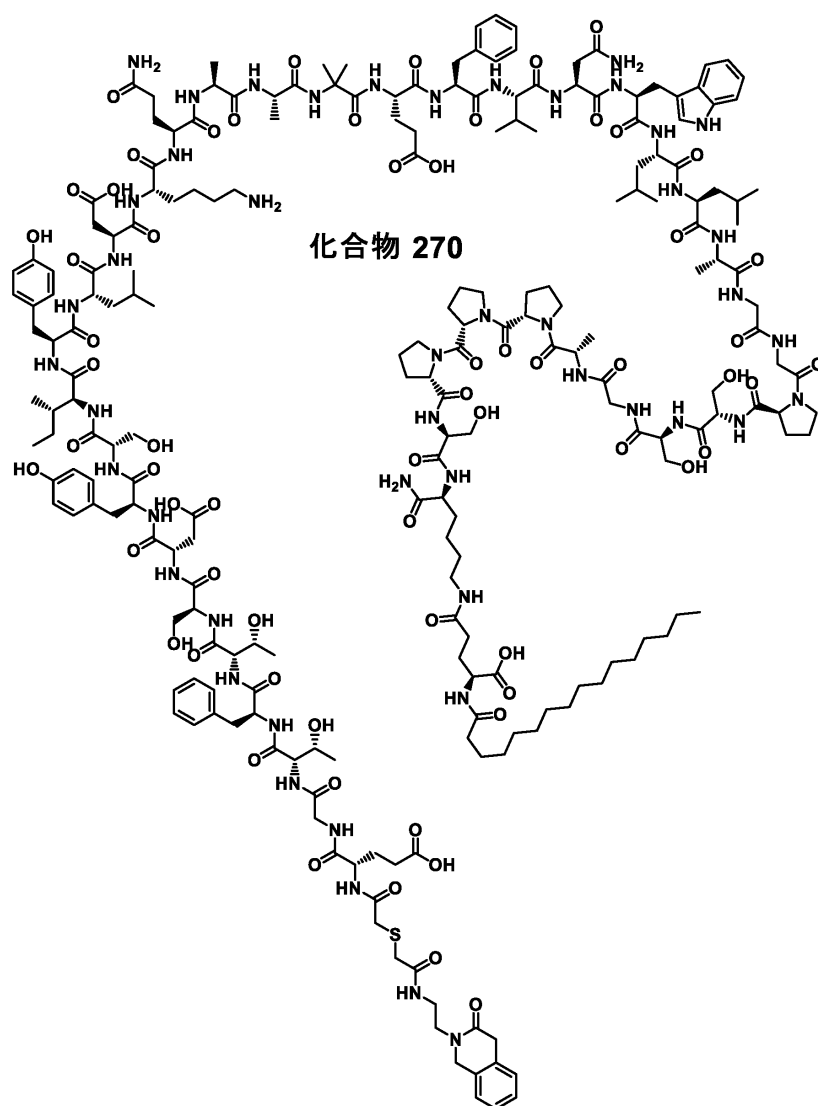
20

30

40

50





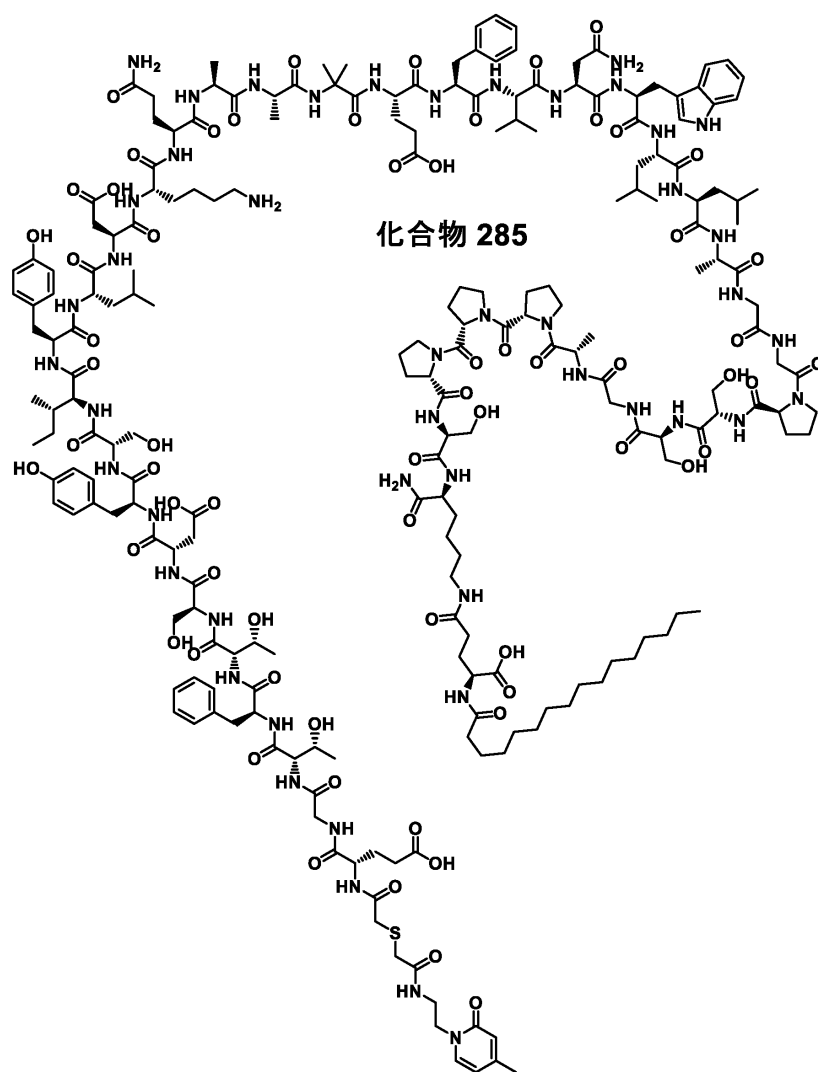
10

20

30

40

50



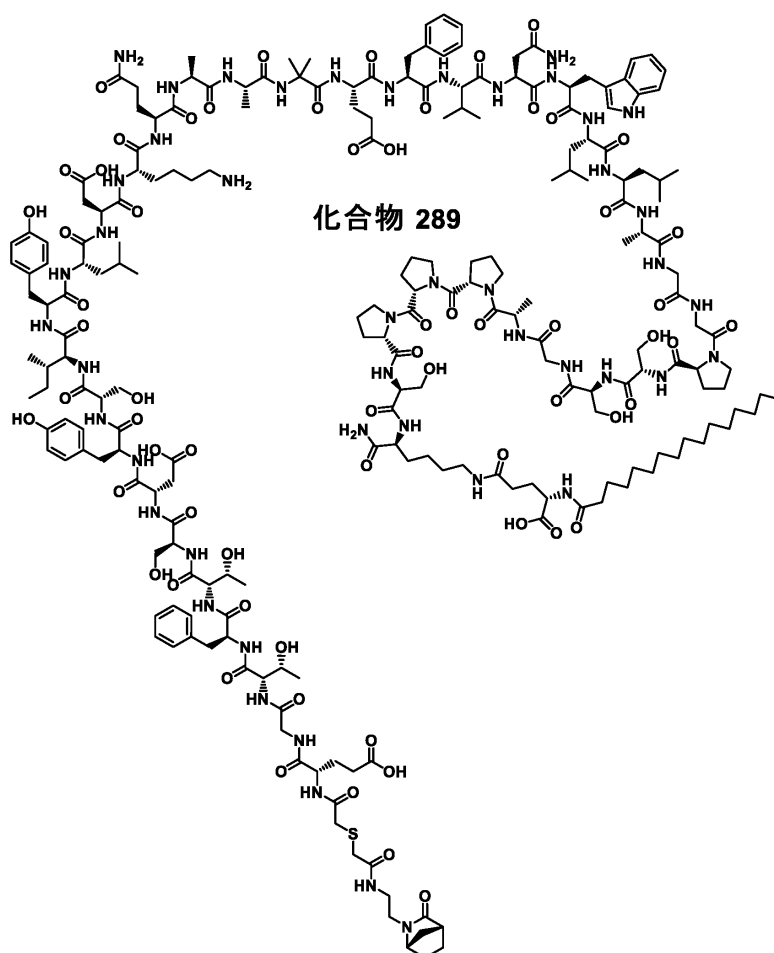
10

20

30

40

50



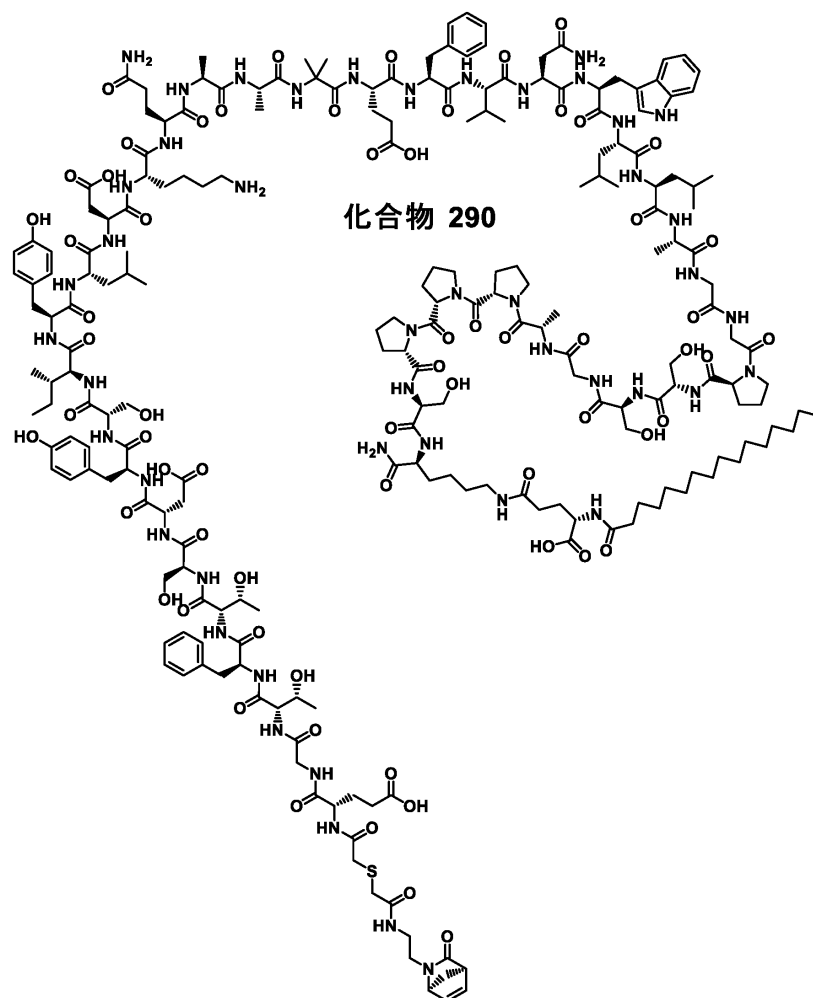
10

20

30

40

50



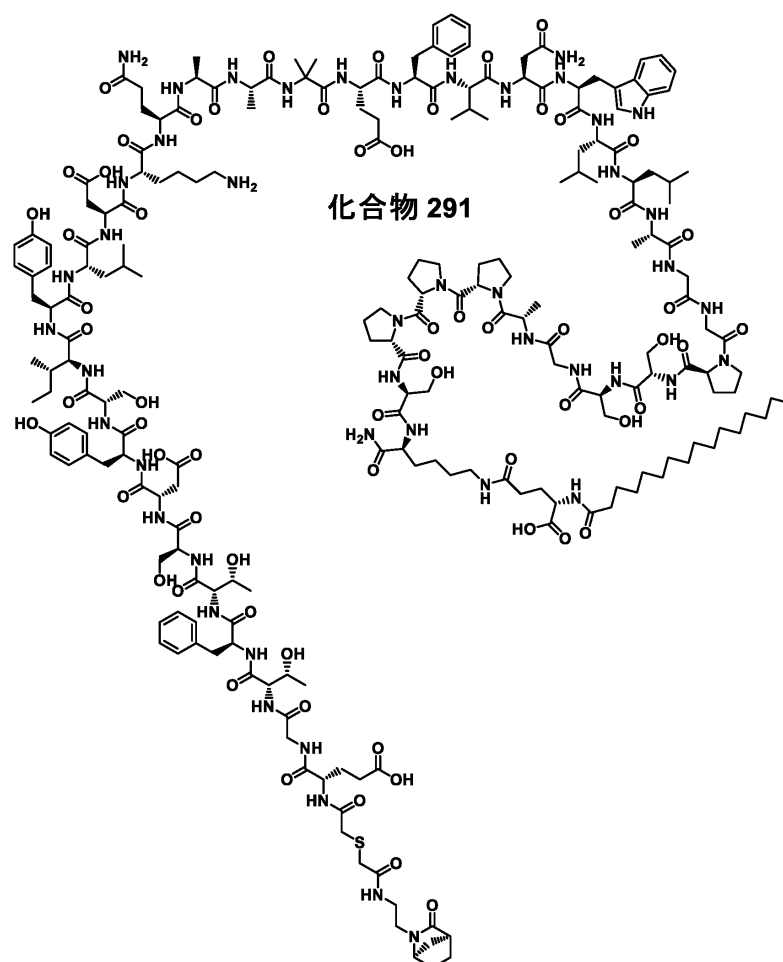
10

20

30

40

50



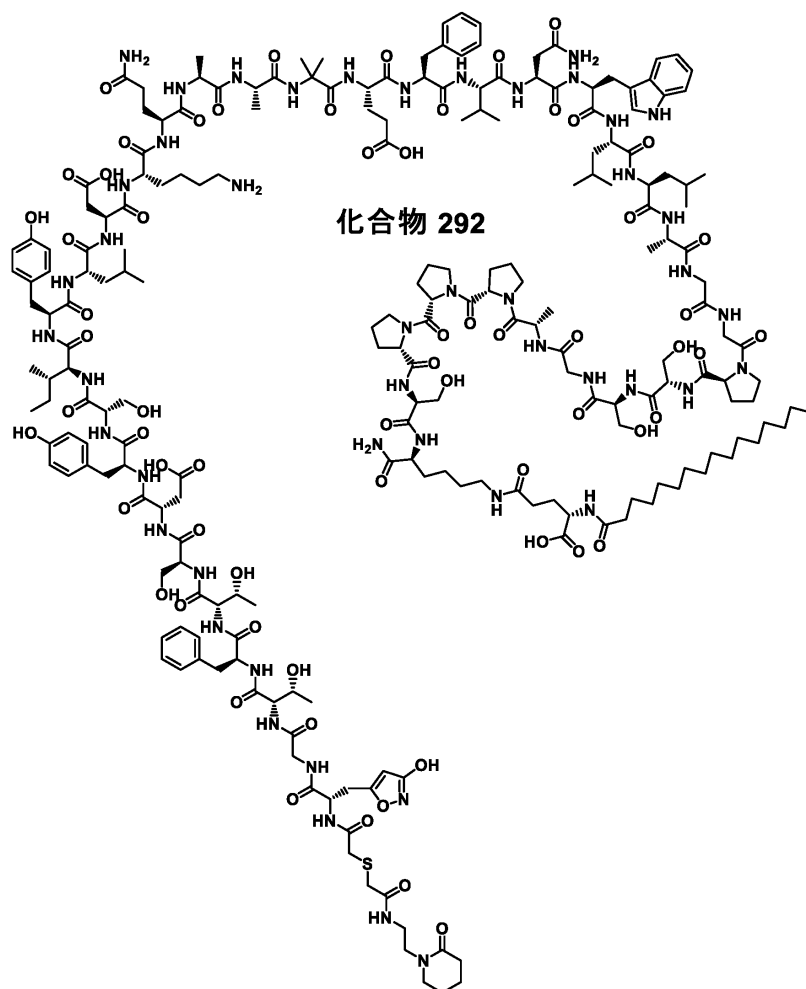
10

20

30

40

50



からなる群より選択される、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。  
【請求項 30】  
以下：

10

20

30

40

50



10



20

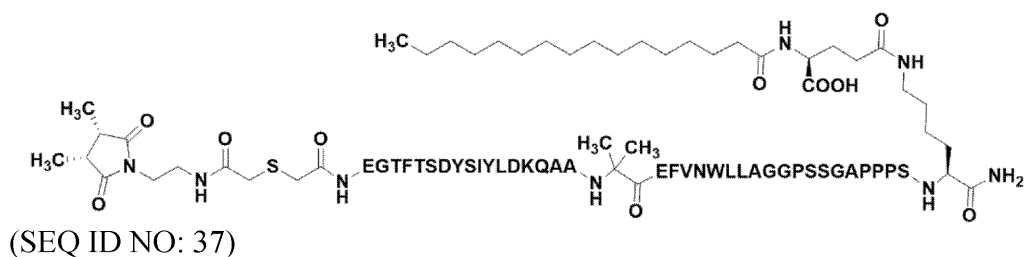
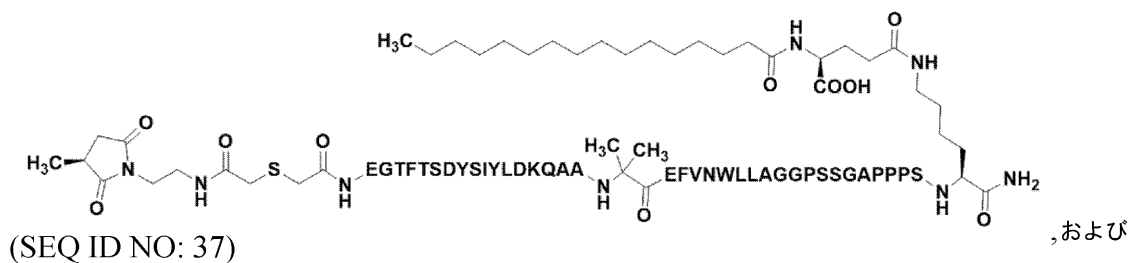
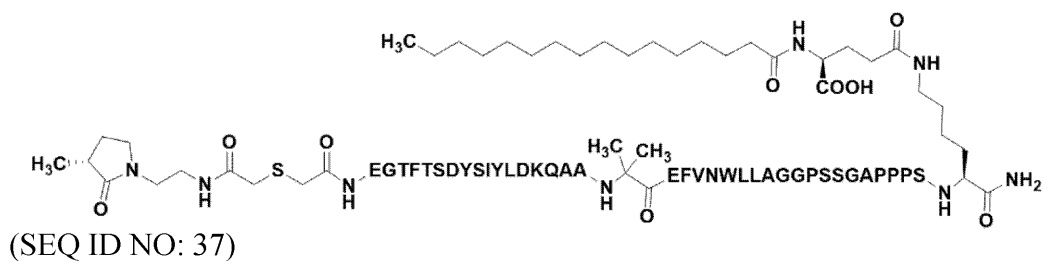


30

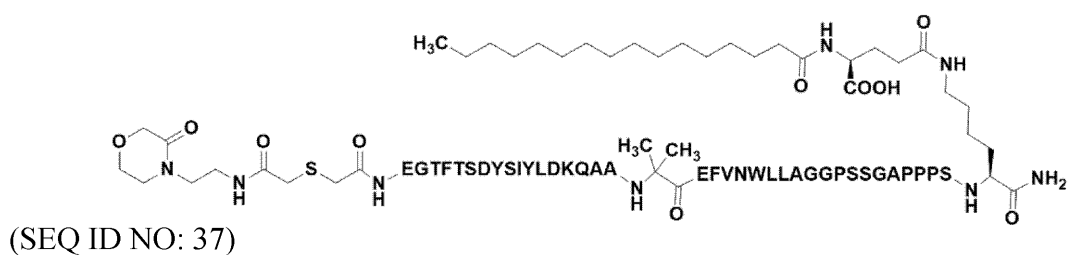


40

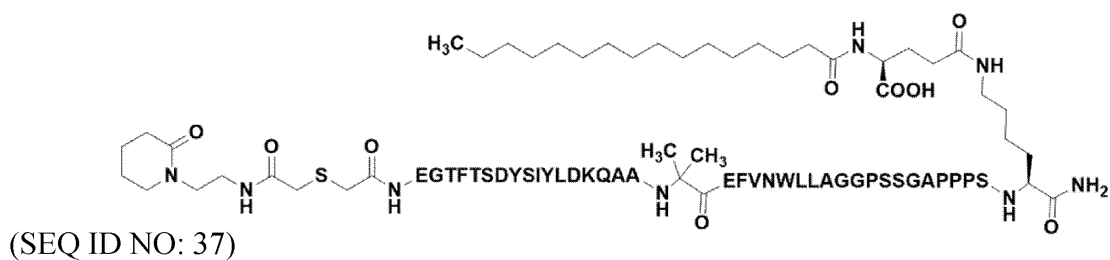
50



からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。  
【請求項 3 1】



である、請求項30記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。  
【請求項 3 2】



である、請求項30記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。  
【請求項 3 3】

10

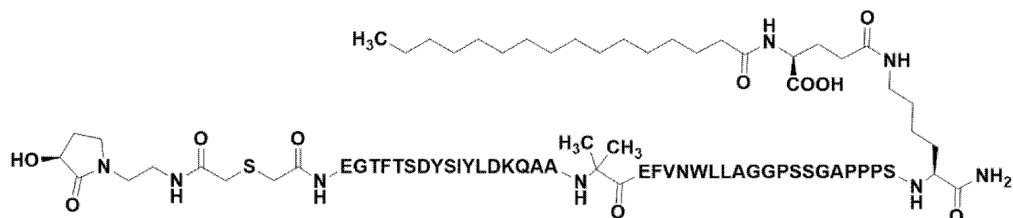
20

30

40

50



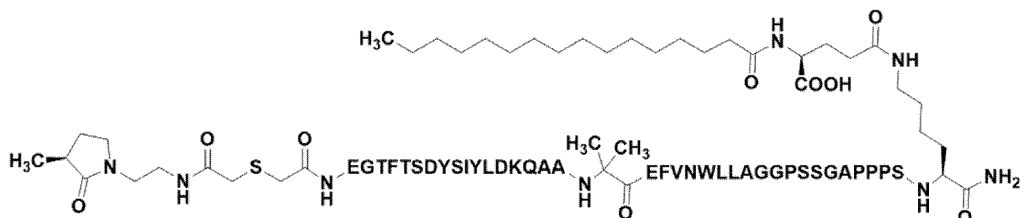


(SEQ ID NO: 37)

である、請求項30記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3 4】

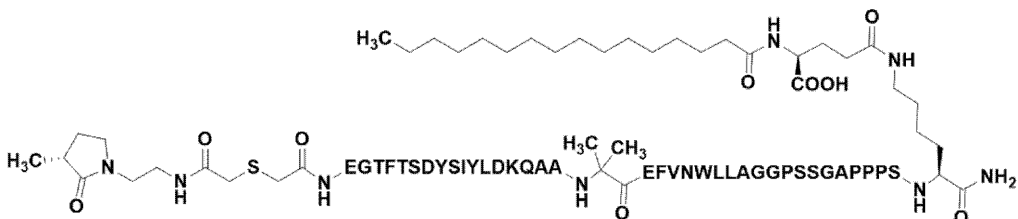


(SEQ ID NO: 37)

20

である、請求項30記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

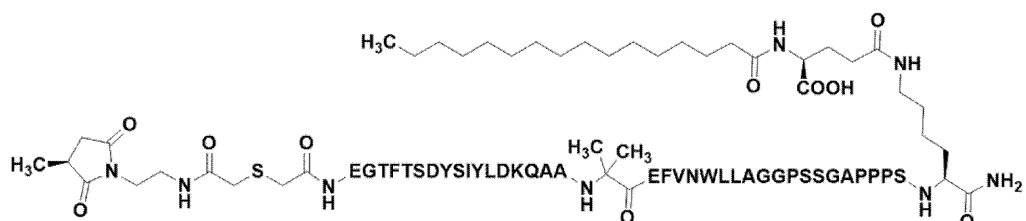


(SEQ ID NO: 37)

30

である、請求項30記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

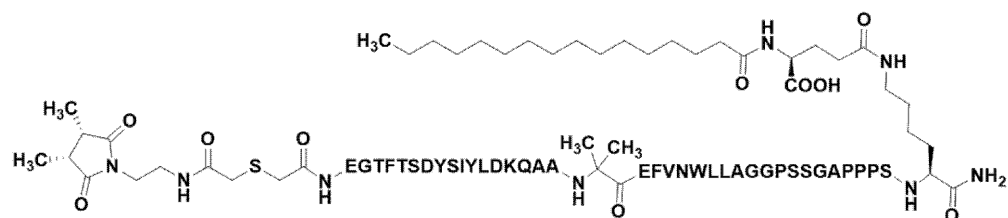


(SEQ ID NO: 37)

40

である、請求項30記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】



(SEQ ID NO: 37)

50

である、請求項30記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項38】

請求項1～37のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項39】

グルカゴン様ペプチド1受容体（GLP-1R）および/または胃抑制ポリペプチド受容体（GIPR）活性を調節するための薬学的組成物であって、請求項1～37のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

【請求項40】

ヒト対象におけるインスリン値を増加させるための薬学的組成物であって、請求項1～37のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

10

【請求項41】

ヒト対象におけるグルコース値を減少させるための薬学的組成物であって、請求項1～37のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

【請求項42】

ヒト対象における、糖尿病、NASH、肥満、脂肪性肝疾患、または脂肪性肝炎を処置するための薬学的組成物であって、請求項1～37のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

【請求項43】

ヒト対象における、2型糖尿病を処置するための薬学的組成物であって、請求項1～37のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

20

【請求項44】

ヒト対象における、肥満を処置するための薬学的組成物であって、請求項1～37のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

【請求項45】

食事療法、または運動療法と組み合わせて対象に投与される、請求項44記載の薬学的組成物。

【請求項46】

メタボリックシンドローム、糖尿病、肥満、肥満関連障害、耐糖能異常、インスリン抵抗性、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、脂肪性肝疾患、脂肪性肝炎、脳インスリン抵抗性、軽度認知障害(MCI)、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、不安、認知症、老年認知症、脳外傷、ハンチントン舞踏病、遅発性ジスキネジア、運動亢進、躁病、パーキンソン病(Morbus Parkinson)、スティール・リチャード症候群、ダウン症候群、重症筋無力症、神経外傷、脳外傷、血管アミロイドーシス、アミロイドーシスを伴う脳出血、脳炎、神経障害、フリートライヒ運動失調症、急性錯乱障害、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、緑内障、クロイツフェルト・ヤコブ病、ウシ海綿状脳症、認知機能障害、慢性消耗症候群、骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、骨強度低下、骨減少症、パジェット病、がん患者における溶骨性転移、肝疾患における骨形成異常、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患、高血圧、網膜症、腎症、骨折、または腎不全、血液透析、骨折、骨手術、加齢、もしくは妊娠により引き起こされる骨代謝変化を処置するための薬学的組成物であって、請求項1～37のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は2018年3月23日出願の米国仮出願第62/647,604号の恩典を主張し、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0002】

配列表

本出願は、ASCIIフォーマットで電子的に提出された、参照によりその全体が本明細書

40

50

に組み入れられる、配列表を含む。2019年3月22日に作成された前記ASCIIコピーは、41517-0002W01\_SL.txtと命名され、サイズが39,811バイトである。

【0003】

#### 技術分野

本開示は、グルカゴン様ペプチド1受容体(「GLP-1R」)および/または胃抑制ポリペプチド受容体(「GIPR」)を調節する(例えばそれを刺激する、またはそれを部分的に刺激する、またはそれに拮抗する)、化学的実体(例えば化合物、または該化合物の薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくはプロドラッグ)を特徴とする。本化学的実体は例えば、疾患、障害、または状態を有する対象(例えばヒト)を処置するために有用であり、ここで、GLP-1Rおよび/またはGIPR活性の調節(例えばアゴニズム、部分アゴニズム、またはアンタゴニズム)が該疾患、障害、または状態の基礎病態および/または症状および/または進行の処置または予防に有益である。いくつかの態様では、調節により、GLP-1Rおよび/またはGIPR活性(例えばシグナル伝達)の現在のレベル(例えば正常レベルまたは正常レベル未満)が向上する(例えば増加する)。いくつかの態様では、本明細書に記載の化学的実体はさらに、 $\beta$ -アレスチンのシグナル伝達を、天然リガンドで観察されるものに対して調節する(例えば減弱する、脱共役する)。本開示はまた、組成物、ならびに前記化学的実体を使用および作製する他の方法の特徴とする。

10

【背景技術】

【0004】

#### 背景

真性2型糖尿病(2型糖尿病)は、高い血糖値およびインスリン抵抗性を特徴とする。米国だけでも数千万人が2型糖尿病、および2型糖尿病の併存症または続発症である状態に罹患している。多くの場合、2型糖尿病は肥満を伴う。

20

【0005】

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は、肝臓中での脂肪蓄積により引き起こされる肝臓の炎症および損傷である。それは、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)と呼ばれる状態の群の一部である。NASHおよびNAFLDは、肥満、脂質異常症、および耐糖能障害といった危険因子のうち1つを有する患者において発生する傾向があり、インスリン抵抗性に関連しているようである(例えば肥満またはメタボリックシンドロームと同様に)。

【0006】

インクレチンホルモンは、食物摂取に応答して血糖コントロールを行うホルモンである。胃抑制ポリペプチド(「GIP」)およびグルカゴン様ペプチド1(「GLP-1」)は、膵 $\beta$ 細胞からのインスリン分泌を刺激するために、ブドウ糖または栄養素の摂取時に小腸のそれぞれL細胞およびK細胞から分泌される、一次インクレチンホルモンである。GIPおよびGLP-1はジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)により分解されて急速に生物活性を失う(例えばY. Sieno, et. al, Journal of Diabetes Investigation 2013, 4, 108-130 (非特許文献1) 参照)。

30

【0007】

GIPおよびGLP-1の作用は、それぞれ特異的受容体であるGIP受容体(GIPR)およびGLP-1受容体(GLP-1R)により媒介されると考えられ、いずれの受容体も、Gタンパク質共役受容体ファミリーに属し、膵 $\beta$ 細胞ならびに様々な組織および臓器中で発現される。GLP-1活性としては、インスリンの合成および分泌の刺激、グルカゴン分泌の阻害、ならびに食物摂取の阻害が挙げられるがそれに限定されない。GIP活性としては、グルコース依存性インスリン分泌の刺激、 $\beta$ 細胞量の増加、グルカゴン分泌の刺激、ならびに胃酸分泌の減少が挙げられるがそれに限定されない。例えばWO 2016/131893 (特許文献1) 参照。

40

【0008】

GLP-1受容体においてアゴニストとして作用するGLP-1およびGLP-1類似体は、例えば2型糖尿病での血糖コントロールにおいて有効であることが示されている。例えばWO 2016/131893参照。GIPおよびGLP-1は、インスリン分泌効果以外にも、膵臓、脂肪、骨、脳、心臓、腎臓、眼、神経、および肝臓を例えば含む、GIPRおよびGLP-1Rを発現する

50

異なった組織および臓器中の様々な生物学的プロセスに関与していると考えられる。例えば、GIPRおよび/またはGLP-1Rを欠くマウス、ならびにDPP-4を欠くマウスを使用した調査は、GIPおよびGLP-1が多様な生物活性に関与していることを示した。これらの調査の結果は、糖尿病関連微小血管合併症(例えば網膜症、腎症、および神経障害)ならびに大血管合併症(例えば冠動脈疾患、末梢動脈疾患、および脳血管疾患)、ならびに糖尿病関連併存症(例えば肥満、非アルコール性脂肪性肝疾患、骨折、および認知機能障害)の処置および/または予防にGIPおよびGLP-1が関与していることを示す。例えばSienoの108頁参照。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【文献】WO 2016/131893

【非特許文献】

【0010】

【文献】Y. Sieno, et. al, Journal of Diabetes Investigation 2013, 4, 108-130

【発明の概要】

【0011】

#### 概要

本開示は、グルカゴン様ペプチド1受容体(「GLP-1R」)および/または胃抑制ポリペプチド受容体(「GIPR」)を調節する(例えばそれを刺激する、またはそれを部分的に刺激する、またはそれに拮抗する)、化学的実体(例えば化合物、または該化合物の薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくはプロドラッグ)を特徴とする。本化学的実体は例えば、疾患、障害、または状態を有する対象(例えばヒト)を処置するために有用であり、ここで、GLP-1Rおよび/またはGIPR活性の調節(例えばアゴニズム、部分アゴニズム、またはアンタゴニズム)が該疾患、障害、または状態の基礎病態および/または症状および/または進行の処置または予防に有益である。いくつかの態様では、調節により、GLP-1Rおよび/またはGIPR活性(例えばシグナル伝達)の現在のレベル(例えば正常レベルまたは正常レベル未満)が向上する(例えば増加する)。いくつかの態様では、本明細書に記載の化学的実体はさらに、 $\beta$ -アレスチンのシグナル伝達を、天然リガンドで観察されるものに対して調節する(例えば減弱する、脱共役する)。本開示はまた、組成物、ならびに前記化学的実体を使用および作製する他の方法の特徴とする。

【0012】

GLP-1Rの「アゴニスト」は、GLP-1R活性が、例えば活性化、安定化、分布変化、または他のやり方によって、リガンドの非存在下でのGLP-1R活性に比べて増加するように、タンパク質レベルで直接GLP-1Rに結合するかまたはそれを修飾する、化合物を含む。

【0013】

GLP-1R完全アゴニスト(例えば天然GLP-1)よりも少ない程度でGLP-1Rを刺激する本明細書に記載の特定の化合物(部分アゴニスト)は、アッセイにおいてアンタゴニストおよびアゴニストとして機能しうる。これらの化合物は、GLP-1R相互作用の完全な効果を防止することから、GLP-1R完全アゴニストによるGLP-1Rの活性化に拮抗する。しかし、本化合物はまた、それ自体で、通常はGLP-1R完全アゴニストの対応する量よりも少なく、何らかのGLP-1R活性を活性化する。本明細書では、これらの化合物を「GLP-1R部分アゴニスト」と呼ぶことがある。

【0014】

GLP-1Rの「アンタゴニスト」は、GLP-1R活性が、例えばアゴニスト媒介応答の阻害、遮断、もしくは減弱化、分布変化、または他のやり方によって、リガンドの非存在下でのGLP-1R活性に比べて減少するように、タンパク質レベルで直接GLP-1Rに結合するかまたはそれを修飾する、化合物を含む。

【0015】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物はGLP-1Rのアゴニスト(例えば完全アゴ

10

20

30

40

50

ニスト)である。他の態様では、本明細書に記載の化合物はGLP-1Rの部分アゴニストまたはアンタゴニストである。

【0016】

GIPRの「アゴニスト」は、GIPR活性が、例えば活性化、安定化、分布変化、または他のやり方によって、リガンドの非存在下でのGIPR活性に比べて増加するように、タンパク質レベルで直接GIPRに結合するかまたはそれを修飾する、化合物を含む。

【0017】

天然GIP(完全アゴニスト)よりも少ない程度でGIPRを刺激する本明細書に記載の特定の化合物は、アンタゴニストおよびアゴニストとして機能しうる。これらの化合物は、天然GIPの完全な効果を減少させることが理由で、天然GIPによるGIPRの活性化を減少させることから、部分アンタゴニストである。しかし、本化合物はまた、それ自体で、通常は天然GIPの対応する量よりも少なく、何らかのGIPR活性を活性化する。本明細書では、これらの化合物を「GIPR部分アゴニスト」と呼ぶことがある。

10

【0018】

GIPRの「アンタゴニスト」は、GIPR活性が、例えばアゴニスト媒介応答の阻害、遮断、もしくは減弱化、分布変化、または他のやり方によって、リガンドの非存在下でのGIPR活性に比べて減少するように、タンパク質レベルで直接GIPRに結合するかまたはそれを修飾する、化合物を含む。

【0019】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物はGIPRのアゴニスト(例えば完全アゴニスト)である。他の態様では、本明細書に記載の化合物はGIPRの部分アゴニストである。さらに他の態様では、本明細書に記載の化合物はGIPRのアンタゴニストである。

20

【0020】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物はGLP-1RおよびGIPRの両方の完全アゴニストである。いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物はGLP-1RおよびGIPRの両方の部分アゴニストである。本開示はまた、(i) GLP-1RおよびGIPRのうち一方(例えばGLP-1R)を刺激し; かつGLP-1RおよびGIPRのうち他方(例えばGIPR)に拮抗する、化学的実体を想定する。例えば、本開示は、(i) GLP-1RおよびGIPRのうち一方(例えばGLP-1R)を完全に刺激し; かつGLP-1RおよびGIPRのうち他方(例えばGIPR)を部分的に刺激するかまたはそれに拮抗する、化学的実体を想定する。特定の態様では、本化学的実体は、GLP-1Rの完全アゴニストおよびGIPRの部分アゴニストもしくはアンタゴニスト; またはGLP-1Rの部分アゴニストもしくはアンタゴニストおよびGIPRの完全アゴニストである。

30

【0021】

一般に、受容体は活性立体配座(Ra)および不活性立体配座(Ri)で存在する。受容体に影響する特定の化合物はRa対Ri比(Ra/Ri)を変化させうる。例えば、完全アゴニストはRa/Ri比を増加させるものであり、「最大」飽和効果を引き起こしうる。部分アゴニストは、受容体に結合する際に、完全アゴニスト(例えば内因性アゴニスト)により誘発される応答よりも低い応答を与える。したがって、部分アゴニストのRa/Riは完全アゴニストよりも小さい。しかし、部分アゴニストの効力は完全アゴニストの効力よりも大きいこともあれば、小さいこともある。

40

【0022】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化学的実体はさらに、 $\beta$ -アレスチンの共役および/またはb-アレスチンのシグナル伝達、ならびにGLP-1Rおよび/またはGIPRの内部移行を調節する(例えば減少させ、例えば減弱し、妨害し、阻害する)。特定の態様では、本明細書に記載の化学的実体は、Gタンパク質共役受容体(例えばGLP-1R)への $\beta$ -アレスチンの動員を調節する(例えば減少させ、例えば減弱し、妨害し、阻害する)。特定の態様では、本明細書に記載の化学的実体は、 $\beta$ -アレスチンとGタンパク質共役受容体(例えばGLP-1RまたはGIPR)との間の複合体(例えばシグナル伝達複合体)の形成(「共役」)を調節する(例えば減少させ、例えば減弱し、妨害し、阻害する)。 $\beta$ -アレスチンのシグナル伝達および関連する下流プロセス(例えば先に記載のプロセス)に対する本明細書に記載の化学的実

50

体の効果を、従来の方法、例えばβ-アレスチン共役を確定するためのPathHunter β-アレスチンアッセイ(実施例のセクションを参照)を使用して評価することができる。例えば、上記アッセイにおける1 μM未満のβ-アレスチン(GLP-1R)EC<sub>50</sub>値は、GLP-1Rへのβ-アレスチン動員を誘導する化合物を示す。GLP-1Rの天然リガンドであるGLP-1、およびその治療用類似体、例えばリラグルチドは、β-アレスチンの強力な動員因子である。別の例として、1 μM超(例えば10 μM超)のβ-アレスチン(GLP-1R)EC<sub>50</sub>値は、GLP-1Rへのβ-アレスチン動員を実質的に誘導しない化合物を示す。Gタンパク質共役受容体(例えばGLP-1Rおよび/またはGIPR)を調節する治療剤は、β-アレスチンに基づくシグナル伝達に対する、cAMP活性化の程度に依存する種々の効果を生じさせることができる。β-アレスチン共役は、受容体の内部移行ならびに引き続くシグナル伝達の脱感作および減弱化におけるキーストラップであることが示されている。GLP-1(およびリラグルチド類似体)ならびにGIPRはいずれも、急速な受容体内部移行を生じさせることが示されている。したがって、GLP-1Rおよび/またはGIPRのcAMPシグナル伝達を活性化するがβ-アレスチンと実質的に共役しない化合物は、受容体シグナル伝達を延長しかつ薬理学的利点を長期化する潜在的可能性を示す。いくつかの態様では、本明細書に記載の化学的実体は、最小限のまたは検出不能なβ-アレスチン共役で、相対的に強力なGLP-1Rおよび/またはGIPR媒介cAMP活性化を示す。いくつかの態様では、本明細書に記載の化学的実体は、最小限のまたは検出不能なβ-アレスチン共役で、相対的に強力なGLP-1R媒介cAMP活性化を示し、GIPR媒介cAMP活性化を全くまたはほとんど示さない。

【0023】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物は、ブドウ糖クリアランスアッセイにおいて相対的に高い効力を維持しながら、げっ歯類嫌悪モデルにおいて活性減少を示す。悪心などの有害作用を示す化合物を同定するために、条件づけ味覚嫌悪などの嫌悪モデルが一般的に使用される。Exendin-4およびリラグルチドなどの悪心惹起剤は、条件づけ味覚嫌悪モデルにおいて強力なシグナルを示すことが知られている。したがって、有利なことに、本明細書に記載のいくつかの化学的実体は、患者に投与される際に、完全な薬理学的利点を維持しながら、悪心などの望ましくない副作用を生じさせる可能性の減少を示すと予想される。

【0024】

したがって、一局面では、本開示は、ペプチド系化学的実体(例えばN保護ペプチド系化学的実体; 例えば30~50個のアミノ酸、30~45個のアミノ酸、30~40個のアミノ酸、35~40個のアミノ酸を有するペプチド系化学的実体; 例えば30~50個のアミノ酸、30~45個のアミノ酸、30~40個のアミノ酸、35~40個のアミノ酸を有するN保護ペプチド系化学的実体)を特徴とする。本明細書に記載のように、ペプチド系化学的実体はグルカゴン様ペプチド1受容体(「GLP-1R」)および/または胃抑制ポリペプチド受容体(「GIPR」)を調節し(例えばそれを刺激し、またはそれを部分的に刺激し、またはそれに拮抗し)、さらに、場合によってはβ-アレスチンシグナル伝達および/または嫌悪を調節する(例えば脱共役し、減弱する)。

【0025】

いくつかの態様では、ペプチド系化学的実体はGLP-1Rを刺激または部分的に刺激する。

【0026】

いくつかの態様では、ペプチド系化学的実体はGIPRを刺激する、またはそれを部分的に刺激する、またはそれに拮抗する。

【0027】

いくつかの態様では、前記ペプチド系化学的実体は、β-アレスチンのシグナル伝達を減少させ(例えば脱共役し、減弱し、阻害し)、例えばGタンパク質共役受容体(例えばGLP-1R)へのβ-アレスチンの動員を減少させ(例えば脱共役し、減弱し、阻害し)、例えばβ-アレスチンとGタンパク質共役受容体(例えばGLP-1R)との間の複合体(例えばシグナル伝達複合体)の形成を減少させる(例えば減弱し、妨害し、阻害する)。

【0028】

特定の態様では、ペプチド系化学的実体は

- ・ GLP-1Rを刺激または部分的に刺激し;
- ・ GIPRを刺激し、またはそれを部分的に刺激し、またはそれに拮抗し;
- ・  $\beta$ -アレスチンのシグナル伝達を減少させ(例えば脱共役し、減弱し、阻害し)、例えばGタンパク質共役受容体(例えばGLP-1Rおよび/またはGIPR)への $\beta$ -アレスチンの動員を減少させ(例えば減弱し、妨害し、阻害し)、例えば $\beta$ -アレスチンとGタンパク質共役受容体(例えばGLP-1Rおよび/またはGIPR)との間の複合体(例えばシグナル伝達複合体)の形成を減少させ(例えば減弱し、妨害し、阻害し);かつ
- ・ 嫌悪を引き起こすことなくインビボ(GTT検査)でブドウ糖クリアランスを刺激する。

【0029】

いくつかの態様では、ペプチド系化学的実体は約10nM未満、約5nM未満、または約1nM未満(例えば約1nM未満)のcAMP(GLP1R)EC50値を示す。

【0030】

いくつかの態様では、ペプチド系化学的実体は約100nm未満、約50nM未満、または約10nM未満(例えば約10nM未満)のcAMP(GIPR)EC50値を示す。

【0031】

いくつかの態様では、ペプチド系化学的実体はGIP誘導性のcAMP産生を阻害する(GIPRアンタゴニズム)。

【0032】

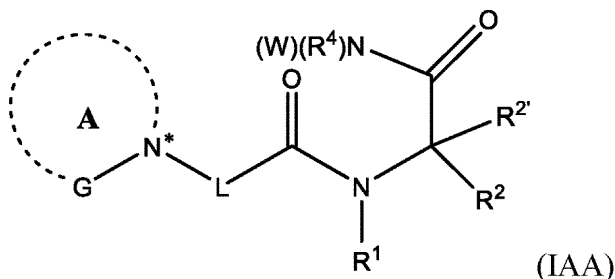
いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物は1 $\mu$ M超の $\beta$ -アレスチン(GLP1R)EC50値を示す。

【0033】

- いくつかの態様では、ペプチド系化学的実体は
- ・ 約10nM未満、約5nM未満、または約1nM未満(例えば約1nM未満)のcAMP(GLP1R)EC50値を示し;
  - ・ 約100nm未満、約50nM未満、もしくは約10nM未満(例えば約10nM未満)のcAMP(GIPR)EC50値を示すか、またはGIPRアンタゴニストであり;
  - ・ 1 $\mu$ M超の $\beta$ -アレスチン(GLP1R)EC50値を示し;かつ
  - ・ 嫌悪(悪心)を引き起こすことなくインビボ(GTT検査)でブドウ糖クリアランスを刺激する。

【0034】

一局面では、特徴となるペプチド系化学的実体は、式(IAA)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む:



式中、環A、G、L、W、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、および $R^4$ は本明細書中の任意の箇所に定義の通りでありうる。

【0035】

一局面では、本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれを含む組成物)と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物を特徴とする。

【0036】

一局面では、GLP-1Rおよび/またはGIPR活性を調節する(例えばそれを刺激する、それ

を部分的に刺激する、またはそれに拮抗する)ための方法であって、GLP-1Rおよび/またはGIPRと本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれを含む組成物)とを接触させる段階を含む方法の特徴とする。方法として、インビトロ法、例えば、それぞれ独立してGLP-1Rおよび/またはGIPRのうち1つまたは複数を含む1個または複数の細胞を含む試料と本化学的実体とを接触させることが挙げられる。また方法として、インビボ法、例えば、疾患、障害、または状態を有する対象(例えばヒト)に本化学的実体を投与することも挙げられ、ここで、GLP-1Rおよび/またはGIPRのシグナル伝達の調節が該疾患、障害、または状態(例えば糖尿病; 例えばNASH; 例えば肥満)の基礎病態および/または症状および/または進行の処置に有益である。インビボ法としては、対象(例えばヒト)においてインスリン値を調節すること(例えば増加させること)およびグルコース値を調節すること(例えば減少させること)が挙げられるがそれに限定されない。上記態様のうちいくつかでは、前記調節方法は、 $\beta$ -アレスチンのシグナル伝達を実質的に刺激せずに、例えばGタンパク質共役受容体(例えばGLP-1R)への $\beta$ -アレスチンの動員を刺激せずに、例えば $\beta$ -アレスチンとGタンパク質共役受容体(例えばGLP-1R)との間の複合体(例えばシグナル伝達複合体)の形成を刺激せずに実現される。上記態様のうちいくつかでは、前記調節方法は嫌悪または悪心を引き起こさずに実現される。

#### 【0037】

さらなる局面は、GLP-1Rおよび/またはGIPRのシグナル伝達の調節が疾患、障害、または状態の基礎病態および/または症状および/または進行の処置に有益である、該疾患、障害、または状態の処置方法の特徴とする。本方法は、該処置を必要とする対象に有効量の本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物)を投与する段階を含む。

#### 【0038】

別の局面は、本開示は、GLP-1Rおよび/またはGIPRのシグナル伝達の調節が疾患、障害、または状態の基礎病態および/または症状および/または進行の処置に有益である、該疾患、障害、または状態を有する対象を処置する方法の特徴とする。本方法は、本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物)を、該疾患、障害、または状態を処置するために有効な量で投与する段階を含む。

#### 【0039】

さらなる局面では、対象に本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物)を投与する段階を含む、処置方法の特徴とする。本方法は、疾患、障害、または状態を処置するために有効な量で本化学的実体を投与する段階を含み、ここで、GLP-1Rおよび/またはGIPRの調節が該疾患、障害、または状態の基礎病態および/または症状および/または進行の処置に有益である。

#### 【0040】

別の局面では、処置方法は

(i) 本明細書中の任意の箇所に定義の通りである対象に、GLP-1Rおよび/またはGIPRを調節する(例えばそれを刺激する、それを部分的に刺激する、またはそれに拮抗する)第1の治療剤を投与する段階;

(ii) 該対象が1つまたは複数の副作用(例えば嫌悪、悪心、または嘔吐)に罹患していることを確定する段階; ならびに

(iii) 該第1の治療剤の投与を停止し、本明細書に記載の化学的実体(例えば式(IAA)、(IA)、または(I)を有する化合物)を投与する段階をさらに含む。

#### 【0041】

前記疾患、障害、および状態の非限定的な例としてはメタボリックシンドローム; 糖尿病(例えば2型糖尿病); 肥満; 肥満関連障害; 耐糖能異常; インスリン抵抗性; 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH); 脂肪性肝疾患; 脂肪性肝炎; ならびに肝臓、脂肪、膵臓、腎臓、お

10

20

30

40

50



よび腸を含む代謝的に重要な組織中での他の炎症形態が挙げられる。

【0042】

前記疾患、障害、および状態の他の非限定的な例としては、脳インスリン抵抗性、軽度認知障害(MCI)、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、不安、認知症(例えば老年認知症)、脳外傷、ハンチントン舞蹈病、遅発性ジスキネジア、運動亢進、躁病、パーキンソン病(Morbus Parkinson)、スティール・リチャード症候群、ダウン症候群、重症筋無力症、神経外傷、脳外傷、血管アミロイドーシス、アミロイドーシスを伴う脳出血、脳炎、フリートライヒ運動失調症、急性錯乱障害、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、緑内障、ならびに中枢神経系のアポトーシス媒介変性疾患(例えばクロイツフェルト・ヤコブ病、ウシ海綿状脳症(狂牛病)、および慢性消耗症候群)を含む、神経障害が挙げられる。

10

【0043】

前記疾患、障害、および状態のさらに他の非限定的な例としては、骨代謝変化を特徴とする骨障害、例えば、閉経後骨粗鬆症を含む骨粗鬆症、骨強度低下、骨減少症、パジェット病、がん患者における溶骨性転移、肝疾患における骨形成異常、ならびに、腎不全または血液透析、骨折、骨手術、加齢、妊娠、骨折に対する保護、および栄養不良により引き起こされる骨代謝変化が挙げられる。

【0044】

特定の態様では、疾患、障害、または状態は糖尿病である。

【0045】

他の態様では、疾患、障害、または状態はNASHである。

20

【0046】

さらに他の態様では、疾患、障害、または状態は肥満である。

【0047】

他の態様では、疾患、障害、または状態はアルツハイマー病(AD)またはパーキンソン病(PD)である。

【0048】

さらに他の態様では、疾患、障害、または状態は、骨代謝変化を特徴とする骨障害、例えば、閉経後骨粗鬆症を含む骨粗鬆症、骨強度低下、骨減少症、パジェット病、がん患者における溶骨性転移、肝疾患における骨形成異常、および、腎不全もしくは血液透析、骨折、骨手術、加齢、または妊娠により引き起こされる骨代謝変化である。

30

【0049】

特定の態様では、本明細書に記載の化学的実体は、骨折に対する保護に有用である。

【0050】

本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の任意の1つまたは複数の状態の随伴症、併存症、または続発症である1つまたは複数の状態を処置することをさらに含む。非限定的な例として、本方法は、糖尿病(例えば2型糖尿病)の併存症または続発症である1つまたは複数の状態、例えば肥満、肥満関連障害、メタボリックシンドローム、耐糖能異常、インスリン抵抗性、心血管危険因子(例えば冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患、高血圧、ならびに、管理されないコレステロール値および/もしくは脂質値、ならびに/または炎症に関連する危険因子)、網膜症、腎症、神経障害、NASH、骨折、ならびに認知機能障害を処置することをさらに含む。

40

【0051】

別の局面では、本開示は、以下の段階を含む、疾患、障害、または状態の処置用の候補化合物をスクリーニングするための方法であって、GLP-1Rおよび/またはGIPRの調節が該疾患、障害、または状態の基礎病態および/または症状および/または進行の処置に有益である、方法の特徴とする：

(a) 該候補化合物と、(i)  $\beta$ -アレスチン共役GPCR受容体シグナル伝達複合体、または(i)  $\beta$ -アレスチンと複合体形成していない1つもしくは複数のGPCR受容体シグナル伝達複合体(例えば脱共役GLP-1Rおよび/もしくは脱共役GIPR)とを接触させる段階；ならびに

(b) (i)  $\beta$ -アレスチン共役複合体の破壊を検出する段階；または(ii)  $\beta$ -アレスチン共役の

50

非存在下でのシグナル伝達複合体の形成を検出する段階であって、該候補化合物がGLP-1Rおよび/またはGIPRを調節する(例えば刺激する、部分的に刺激する)、段階。

【0052】

特定の態様では、本方法は、1  $\mu$ M超の $\beta$ -アレスチン(GLP-1R)EC<sub>50</sub>値を示す候補化合物を選択する段階をさらに含む。

【0053】

本方法は、対象を同定する段階をさらに含む。

【0054】

本方法は、1つまたは複数の他の治療剤を(例えば本明細書に記載の化学的実体との組み合わせで)投与する段階をさらに含む。

【0055】

態様は以下の1つまたは複数の有利な特性を含む。

【0056】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物は、ビヒクルに対して0~25%のAUCスコア値を示し、これは血糖変動が対照に比べて最大限に減少しているという知見に対応している。

【0057】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物は、約1nM未満のcAMP(GLP-1R)EC<sub>50</sub>値を示し、これは本化合物が相対的に強力なGLP-1Rアゴニストであることを示している。

【0058】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物は、約80%超のcAMP(GLP-1R)E<sub>max</sub>値を示し、これは本化合物がGLP-1Rを完全に活性化しうるアゴニストであることを示している。

【0059】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物は、約10nM未満のcAMP(GIPR)EC<sub>50</sub>値を示し、これは本化合物が相対的に強力なGIPRアゴニストであることを示している。

【0060】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物は、約10nM未満のcAMP(GIPR)EC<sub>50</sub>値を示し、これは本化合物が相対的に強力なGIPRアンタゴニストであることを示している。

【0061】

GLP-1およびGIPはジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)によって急速に分解されやすい(例えばDeacon, et al. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1995, 80, 952-957参照)。したがって、GLP-1およびGIPは、DPP-IVによる分解が理由で、ヒトにおいて相対的に短い半減期を示すことが示されている。有利なことに、本明細書に記載の化合物は、DPP-IVの存在下で、GLP-1およびGIPの半減期に比べて相対的に長い半減期を示す。

【0062】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物は、細胞中でのGLP-1Rと $\beta$ -アレスチンとの間の複合体の形成を測定する $\beta$ -アレスチン(GLP1R)アッセイにおいて、1  $\mu$ M超の $\beta$ -アレスチン共役(GLP-1R)EC<sub>50</sub>値を示す。1  $\mu$ M超の $\beta$ -アレスチン(GLP1R)EC<sub>50</sub>値は、GLP-1Rへの $\beta$ -アレスチン動員を実質的に誘導しない化合物を示す。

【0063】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物は、0.6~1.0の条件づけ味覚嫌悪(「CTA」)値を示し、これは化合物に対する測定可能な嫌悪がないことを示しており、このことは望ましい。0.0~0.6のCTA値は化合物に対する有意な嫌悪を示す。条件づけ味覚嫌悪アッセイでは、化合物投与に関連する希サッカリン溶液に対する嗜好性が測定される。

【0064】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物は、患者に投与される際に、望ましくない副作用を生じさせる可能性の減少を示す。これらの副作用の非限定的な例は悪心である。

【0065】

10

20

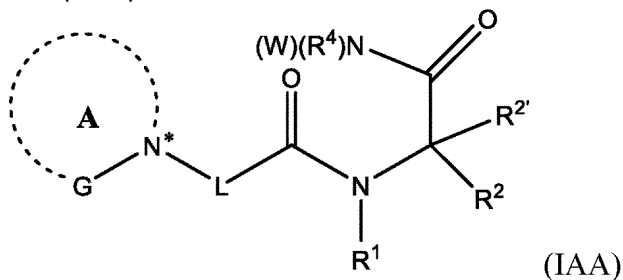
30

40

50

## [本発明1001]

式(IAA)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩:



10

式中、

環Aは、

(i) 3～8個の環原子(G、および標識された窒素原子N\*を含む)を含む飽和もしくは不飽和単環; または

(ii) 6～14個の環原子(G、および標識された窒素原子N\*を含む)を含む飽和もしくは不飽和の二環もしくは三環

であり; ここで

・GはC(O)、S(O)、またはSO<sub>2</sub>であり;

・GとN\*とを接続する円形点線は、1～6個の環原子を含む二価の基であり; ここで

(a) 二価の基の環原子0～2個は環ヘテロ原子であり、それぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、S、およびSO<sub>2</sub>からなる群より選択され;

(b) 二価の基の環原子1～6個は環炭素原子であり、それぞれ独立して、C、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sup>b</sup>、C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され;

ここで

(1) 環Aが単環である場合、二価の基の環炭素原子1～6個のそれぞれは独立してCH、CH<sub>2</sub>、CR<sup>b</sup>、C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され;

(2) 環Aが二環または三環である場合、以下の(A)または(B)が適用され;

(A) 二価の基の隣接する環炭素原子2個または3個は、それぞれ独立して、C、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sup>b</sup>、C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され、かつ、

(a) 1～5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール;

(b) 5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1～3個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリール;

(c) 1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル;

(d) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

からなる群より選択される第2の環と縮合しており; あるいは、

(B) 二価の基の環炭素原子1個は、Cであり、かつ、

(a) 1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル;

(b) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

からなる群より選択される第2の環とスピロ縮合しており;

Lは、

(i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(式VIII)、式中、mは1～6であり; nは0～2であり; pは0～8である;

(ii) -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(式IX)、式中、nは0～2であり; pは0～8である;

(iii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>、式中、qは1～10である;

50

(iv)  $-\text{C}(\text{O})-$ ; または

(v)  $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}^1-(\text{CH}_2)_p-$  (式VIII)、式中、 $m$ は1～6であり;  $p$ は0～8である  
であり;

$\text{X}^1$ は $-\text{C}(\text{O})-$ ;  $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})-$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ ; または $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{NR}'-$ であり; 式中、 $\text{R}'$ の各存在は独立して、 $\text{H}$ および $\text{C}_1\sim 4$ アルキルからなる群より選択され;

$\text{X}^2$ は、

(i)  $-\text{O}-$ ;

(ii)  $-\text{S}-$ ;

(iii)  $-\text{S}(\text{O})_t-$ 、式中、 $t$ は1または2である;

(iv)  $-\text{C}(\text{Q}^1)(\text{Q}^2)-$ 、式中、 $\text{Q}^1$ および $\text{Q}^2$ はそれぞれ独立して、 $\text{H}$ および $\text{C}_1\sim 4$ アルキルからなる群より選択され; あるいは、 $\text{Q}^1$ および $\text{Q}^2$ は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1～4個の独立して選択される $\text{R}^d$ で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい;

(v) 1～5個の独立して選択される $\text{R}^c$ で置換されていてもよい $\text{C}_6\sim 10$ アリーレン;

(vi) 5～10個の環原子を含むヘテロアリーレンであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、 $\text{N}$ 、 $\text{N}(\text{R}^a)$ 、 $\text{O}$ 、および $\text{S}$ からなる群より選択され、該ヘテロアリーレンが1～5個の独立して選択される $\text{R}^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリーレン;

(vii) 1～4個の独立して選択される $\text{R}^d$ で置換されていてもよい $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキレン;

(viii) 3～10個の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、 $\text{N}(\text{R}^a)$ 、 $\text{O}$ 、および $\text{S}$ からなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1～5個の独立して選択される $\text{R}^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレン;

(ix) 1～2個の $\text{R}^e$ で置換されていてもよい $\text{C}_2\sim \text{C}_4$ アルケニレン; あるいは

(x) 1～2個の $\text{R}^e$ で置換されていてもよい $\text{C}_2\sim \text{C}_4$ アルキニレン

であり;

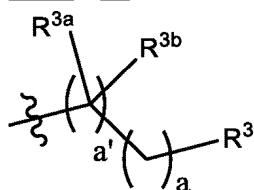
$\text{X}^3$ は $-\text{O}-$ ;  $-\text{S}-$ ; または $-\text{S}(\text{O})_t-$ であり、式中、 $t$ は1または2であり;

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^4$ はそれぞれ独立して、 $\text{H}$ および非置換 $\text{C}_1\sim 3$ アルキルからなる群より選択され;

$\text{R}^{2'}$ は以下の(AA)または(BB)によって定義される通りであり;

(AA)

$\text{R}^{2'}$ は



であり、式中、

$\text{R}^3$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})_2$ 、またはカルボン酸アイソスター(例えばアミドもしくはテトラゾリル)であり;

$a$ は0～5であり;

$a'$ は0または1であり;

$\text{R}^{3a}$ および $\text{R}^{3b}$ はそれぞれ独立して $\text{H}$ または $\text{C}_1\sim 3$ アルキルである;

(BB)

$\text{R}^{2'}$ および $\text{R}^4$ は、それらを接続する原子と一緒に、5～8個の環原子を含む環を形成し、ここで、3～7個は、 $\text{H}$ 、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、および $\text{C}_1\sim 3$ アルキルより独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれ置換された環炭素原子であり; 0～1個は、 $\text{O}$ 、 $-\text{NH}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim 3\text{アルキル})$ 、および $\text{S}$ より選択される( $\text{R}^1$ に結合した $\text{N}$ 以外の)ヘテロ原子である(例えば、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^3$ は、それぞれが結合している原子と一緒に、5～8個の環原子を含む環を形成する);

$\text{R}^{31}$ は、

- (i) 1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル;  
 (ii)  $-(C_0\sim 3$ アルキレン) $-C_3\sim 10$ シクロアルキルであって、該シクロアルキルが1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、シクロアルキル;  
 (iii) 3～10個の環原子を含む $-(C_0\sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクリル;  
 (iv)  $-(C_0\sim 3$ アルキレン) $-C_6\sim 10$ アリールであって、該アリールが1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、アリール; または  
 (v) 5～10個の環原子を含む $-(C_0\sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリールであり;

10

$R^a$ の各存在は独立して、H;  $C_1\sim 4$ アルキル;  $C_3\sim 6$ シクロアルキル;  $-C(=O)(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)O(C_1\sim 6$ アルキル); および $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6$ アルキル)からなる群より選択され;

$R^b$ の各存在は独立して、 $R^{31}$ ;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル;  $-OH$ ; オキソ;  $-F$ ;  $-N(R^a)(R'')$ ;  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ;  $-C(=O)(C_1\sim 4$ アルキル);  $-C(=O)O(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)OH$ ;  $-C(=O)N(R''')(R''''')$ ;  $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

$R^c$ の各存在は独立して、1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル;  $C_3\sim 6$ シクロアルキル;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル;  $-OH$ ;  $-$ ハロ;  $-NO_2$ ;  $N_3$ ;  $-N(R^a)(R'')$ ;  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ チオアルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ;  $-OC(=O)(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)O(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)OH$ ;  $-C(=O)N(R''')(R''''')$ ;  $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

20

$R^d$ の各存在は独立して、1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル;  $-OH$ ;  $-F$ ;  $Cl$ ;  $-N(R^a)(R'')$ ; オキソ;  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ;  $-OC(=O)(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)O(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)OH$ ;  $-C(=O)N(R''')(R''''')$ ;  $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

$R^e$ の各存在は独立して、 $-OH$ ;  $-N(R^a)(R'')$ ;  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ;  $-OC(=O)(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)O(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)OH$ ;  $-C(=O)N(R''')(R''''')$ ;  $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

30

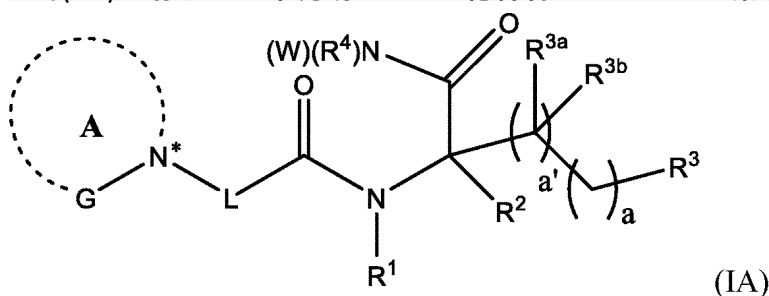
$R''$ 、 $R'''$ 、および $R''''$ の各存在は独立して、Hおよび $C_1\sim 6$ アルキルからなる群より選択され;

Wは、式 $W'-R^5$ を有するペプチドであり、式中、 $W'$ は5～60個のアミノ酸の配列であり、 $R^5$ は、1～2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1～2個の基)で置換されていてもよい、C末端アミノ酸、アミノ酸エステル、またはアミノ酸アミドであり、但し、本明細書に詳述される化合物規定のうち1つまたは複数が適用される。

[本発明1002]

式(IA)を有する、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩:

40



式中、

50

環Aは、

(i) 3～8個の環原子(G、および標識された窒素原子N<sup>\*</sup>を含む)を含む飽和もしくは不飽和単環; または

(ii) 6～14個の環原子(G、および標識された窒素原子N<sup>\*</sup>を含む)を含む飽和もしくは不飽和の二環もしくは三環

であり; ここで

・ GはC(O)、S(O)、またはSO<sub>2</sub>であり;

・ GとN<sup>\*</sup>とを接続する円形点線は、1～6個の環原子を含む二価の基であり; ここで

(a) 二価の基の環原子0～2個は環ヘテロ原子であり、それぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、S、およびSO<sub>2</sub>からなる群より選択され;

(b) 二価の基の環原子1～6個は環炭素原子であり、それぞれ独立して、C、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sup>b</sup>、C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され;

ここで

(1) 環Aが単環である場合、二価の基の環炭素原子1～6個のそれぞれは独立してCH、CH<sub>2</sub>、CR<sup>b</sup>、C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され;

(2) 環Aが二環または三環である場合、以下の(A)または(B)が適用され;

(A) 二価の基の隣接する環炭素原子2個または3個は、それぞれ独立して、C、CH、およびCR<sup>b</sup>からなる群より選択され、かつ、

(a) 1～5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>6</sub>～10アリール;

(b) 5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1～3個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリール;

(c) 1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>～10シクロアルキル;

(d) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

からなる群より選択される第2の環と縮合しており; あるいは、

(B) 二価の基の環炭素原子1個は、Cであり、かつ、

(a) 1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>～10シクロアルキル;

(b) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

からなる群より選択される第2の環とスピロ縮合しており;

Lは、

(i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(式VIII)、式中、mは1～6であり; nは0～2であり; pは0～8である;

(ii) -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(式IX)、式中、nは0～2であり; pは0～8である;

(iii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、式中、qは1～10である;

(iv) -C(O)-; または

(v) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(式VIII)、式中、mは1～6であり; pは0～8である

であり; X<sup>1</sup>は-C(O)-; -N(R')C(O)-; -C(O)N(R')-; または-N(R')C(O)NR'-であり; 式中、R'の各存在は独立して、HおよびC<sub>1</sub>～4アルキルからなる群より選択され;

X<sup>2</sup>は、

(i) -O-;

(ii) -S-;

(iii) -S(O)<sub>t</sub>-、式中、tは1または2である;

(iv) -C(Q<sup>1</sup>)(Q<sup>2</sup>)-、式中、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、HおよびC<sub>1</sub>～4アルキルからなる群より選択され; あるいは、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になってC<sub>3</sub>～10シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1～4個の独立して選

10

20

30

40

50

択される $R^d$ で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい;

(v) 1~5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい $C_6\sim 10$ アリーレン;

(vi) 5~10個の環原子を含むヘテロアリーレンであって、1~4個の環原子がそれぞれ独立して、N、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリーレンが1~5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリーレン;

(vii) 1~4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい $C_3\sim 10$ シクロアルキレン;

(viii) 3~10個の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1~3個の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1~5個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレン;

(ix) 1~2個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_2\sim C_4$ アルケニレン;あるいは

(x) 1~2個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_2\sim C_4$ アルキニレン

であり;

$X^3$ は-O-; -S-; または-S(O)<sub>t</sub>-であり、式中、tは1または2であり;

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれ独立して、Hおよび非置換 $C_1\sim 3$ アルキルからなる群より選択され;

$R^3$ は-C(O)OH、-C(O)OR<sup>31</sup>、-CH(C(O)OH)<sub>2</sub>、またはカルボン酸アイソスター(例えばアミドもしくはテトラゾリル)であり;

aは0~5であり;

a'は0または1であり;

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれ独立してHまたは $C_1\sim 3$ アルキルであり;

$R^{31}$ は、

(i) 1~2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル;

(ii) -( $C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_3\sim 10$ シクロアルキルであって、該シクロアルキルが1~4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、シクロアルキル;

(iii) 3~10個の環原子を含む-( $C_0\sim 3$ アルキレン)-ヘテロシクリルであって、1~3個の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1~4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクリル;

(iv) -( $C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_6\sim 10$ アリールであって、該アリールが1~5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、アリール;または

(v) 5~10個の環原子を含む-( $C_0\sim 3$ アルキレン)-ヘテロアリールであって、1~4個の環原子がそれぞれ独立して、N、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1~3個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリールであり;

$R^a$ の各存在は独立して、H;  $C_1\sim 4$ アルキル;  $C_3\sim 6$ シクロアルキル; -C(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)O( $C_1\sim 6$ アルキル); および-S(O)<sub>1~2</sub>( $C_1\sim 6$ アルキル)からなる群より選択され;

$R^b$ の各存在は独立して、 $R^{31}$ ;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル; -OH; オキソ; -F; -N( $R^a$ )( $R''$ );  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ; -C(=O)( $C_1\sim 4$ アルキル); -C(=O)O( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N( $R'''$ )( $R''''$ ); -S(O)<sub>1~2</sub>( $C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

$R^c$ の各存在は独立して、1~2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル;  $C_3\sim 6$ シクロアルキル;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル; -OH; -ハロ; -NO<sub>2</sub>; N<sub>3</sub>; -N( $R^a$ )( $R''$ );  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ チオアルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ; -OC(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)O( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N( $R'''$ )( $R''''$ ); -S(O)<sub>1~2</sub>( $C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

$R^d$ の各存在は独立して、1~2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル; -OH; -F; Cl; -N( $R^a$ )( $R''$ ); オキソ;  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ; -OC(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)O( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N( $R'''$ )( $R''''$ ); -S(O)<sub>1~2</sub>( $C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

10

20

30

40

50

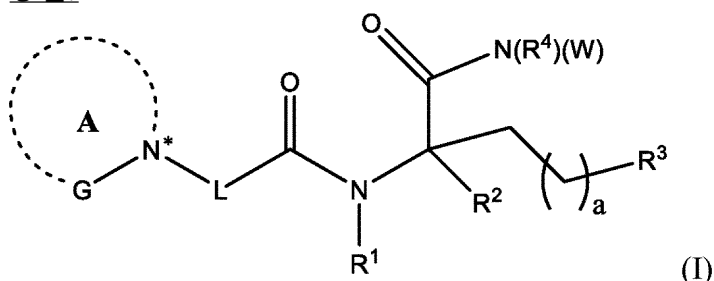
$R^e$ の各存在は独立して、 $-OH$ ;  $-N(R^a)(R'')$ ;  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ;  $-OC(=O)(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)O(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)OH$ ;  $-C(=O)N(R''')(R''''')$ ;  $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

$R''$ 、 $R'''$ 、および $R''''$ の各存在は独立して、 $H$ および $C_1\sim 6$ アルキルからなる群より選択され;

$W$ は、式 $W'-R^5$ を有するペプチドであり、式中、 $W'$ は5～60個のアミノ酸の配列であり、 $R^5$ は、1～2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1～2個の基)で置換されていてもよい、 $C$ 末端アミノ酸、アミノ酸エステル、またはアミノ酸アミドであり、但し、本明細書に詳述される化合物規定のうち1つまたは複数が適用される。

[本発明1003]

式(I)を有する、本発明1001～1002のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩;



(I)

式中、

環Aは、

(i) 3～8個の環原子( $G$ 、および標識された窒素原子 $N^*$ を含む)を含む飽和もしくは不飽和単環; または

(ii) 6～14個の環原子( $G$ 、および標識された窒素原子 $N^*$ を含む)を含む飽和もしくは不飽和の二環もしくは三環

であり; ここで

・ $G$ は $C(O)$ 、 $S(O)$ 、または $SO_2$ であり;

・ $G$ と $N^*$ とを接続する円形点線は、1～6個の環原子を含む二価の基であり; ここで

(a) 二価の基の環原子0～2個は環ヘテロ原子であり、それぞれ独立して、 $N$ 、 $N(R^a)$ 、 $O$ 、 $S$ 、および $SO_2$ からなる群より選択され;

(b) 二価の基の環原子1～6個は環炭素原子であり、それぞれ独立して、 $C$ 、 $CH$ 、 $CH_2$ 、 $CR^b$ 、 $C(R^b)_2$ 、および $CHR^b$ からなる群より選択され;

ここで

(1) 環Aが単環である場合、二価の基の環炭素原子1～6個のそれぞれは独立して $CH$ 、 $CH_2$ 、 $CR^b$ 、 $C(R^b)_2$ 、および $CHR^b$ からなる群より選択され;

(2) 環Aが二環または三環である場合、以下の(A)または(B)が適用され:

(A) 二価の基の隣接する環炭素原子2個または3個は、それぞれ独立して、 $C$ 、 $CH$ 、および $CR^b$ からなる群より選択され、かつ、

(a) 1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい $C_6\sim 10$ アリール;

(b) 5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、 $N$ 、 $N(R^a)$ 、 $O$ 、および $S$ からなる群より選択され、該ヘテロアリールが1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリール;

(c) 1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい $C_3\sim 10$ シクロアルキル;

(d) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、 $O$ 、および $S$ からなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

からなる群より選択される第2の環と縮合しており; あるいは、

(B) 二価の基の環炭素原子1個は、 $C$ であり、かつ、



- (a) 1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい $C_3\sim_{10}$ シクロアルキル;
- (b) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクリルからなる群より選択される第2の環とスピロ縮合しており;
- Lは、
- (i)  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ (式VIII)、式中、mは1～6であり; nは0～2であり; pは0～8である;
- (ii)  $-C(O)-(CH_2)_n-X^3-(CH_2)_p-$ (式IX)、式中、nは0～2であり; pは0～8である;
- (iii)  $-(CH_2)_q-$ 、式中、qは1～10である;
- (iv)  $-C(O)-$ ; または
- (v)  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_p-$ (式VIII)、式中、mは1～6であり; pは0～8であるであり;
- $X^1$ は $-C(O)-$ ;  $-N(R')C(O)-$ ;  $-C(O)N(R')-$ ; または $-N(R')C(O)NR'-$ であり; 式中、 $R'$ の各存在は独立して、Hおよび $C_1\sim_4$ アルキルからなる群より選択され;
- $X^2$ は、
- (i)  $-O-$ ;
- (ii)  $-S-$ ;
- (iii)  $-S(O)_t-$ 、式中、tは1または2である;
- (iv)  $-C(Q^1)(Q^2)-$ 、式中、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれ独立して、Hおよび $C_1\sim_4$ アルキルからなる群より選択され; あるいは、 $Q^1$ および $Q^2$ は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって $C_3\sim_{10}$ シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい;
- (v) 1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい $C_6\sim_{10}$ アリーレン;
- (vi) 5～10個の環原子を含むヘテロアリーレンであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリーレンが1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリーレン;
- (vii) 1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい $C_3\sim_{10}$ シクロアルキレン;
- (viii) 3～10個の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1～5個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレン;
- (ix) 1～2個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_2\sim_4$ アルケニレン; あるいは
- (x) 1～2個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_2\sim_4$ アルキニレン
- であり;
- $X^3$ は $-O-$ ;  $-S-$ ; または $-S(O)_t-$ であり、式中、tは1または2であり;
- $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれ独立して、Hおよび非置換 $C_1\sim_3$ アルキルからなる群より選択され;
- $R^3$ は $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、またはカルボン酸イソスターであり; ここで $R^{31}$ は、
- (i) 1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim_6$ アルキル;
- (ii)  $-(C_0\sim_3$ アルキレン)- $C_3\sim_{10}$ シクロアルキルであって、該シクロアルキルが1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、シクロアルキル;
- (iii) 3～10個の環原子を含む $-(C_0\sim_3$ アルキレン)-ヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクリル;
- (iv)  $-(C_0\sim_3$ アルキレン)- $C_6\sim_{10}$ アリールであって、該アリールが1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、アリール; または
- (v) 5～10個の環原子を含む $-(C_0\sim_3$ アルキレン)-ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリール
- であり;

10

20

30

40

50

$a$ は0～5であり;

$R^a$ の各存在は独立して、H;  $C_1\sim 4$ アルキル;  $C_3\sim 6$ シクロアルキル;  $-C(=O)(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)O(C_1\sim 6$ アルキル); および $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6$ アルキル)からなる群より選択され;

$R^b$ の各存在は独立して、 $R^{31}$ ;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル;  $-OH$ ; オキソ;  $-F$ ;  $-N(R^a)(R'')$ ;  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ;  $-C(=O)(C_1\sim 4$ アルキル);  $-C(=O)O(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)OH$ ;  $-C(=O)N(R''')(R''''')$ ;  $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

$R^c$ の各存在は独立して、1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル;  $C_3\sim 6$ シクロアルキル;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル;  $-OH$ ;  $-H$ ;  $-NO_2$ ;  $N_3$ ;  $-N(R^a)(R'')$ ;  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ チオアルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ;  $-OC(=O)(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)O(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)OH$ ;  $-C(=O)N(R''')(R''''')$ ;  $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

$R^d$ の各存在は独立して、1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル;  $-OH$ ;  $-F$ ;  $Cl$ ;  $-N(R^a)(R'')$ ; オキソ;  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ;  $-OC(=O)(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)O(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)OH$ ;  $-C(=O)N(R''')(R''''')$ ;  $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

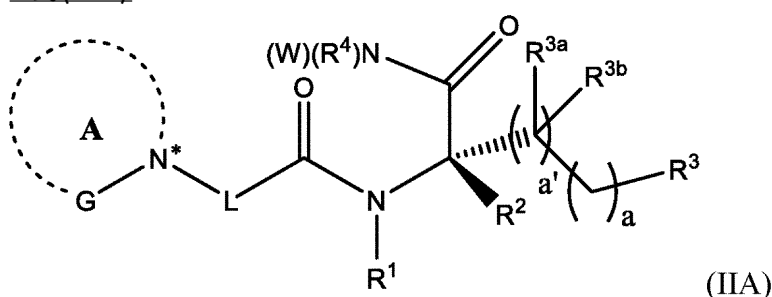
$R^e$ の各存在は独立して、 $-OH$ ;  $-N(R^a)(R'')$ ;  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ;  $-OC(=O)(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)O(C_1\sim 6$ アルキル);  $-C(=O)OH$ ;  $-C(=O)N(R''')(R''''')$ ;  $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

$R''$ 、 $R'''$ 、および $R''''$ の各存在は独立して、Hおよび $C_1\sim 6$ アルキルからなる群より選択され;

$W$ は、式 $W^1-R^5$ を有するペプチドであり、式中、 $W^1$ は5～60個のアミノ酸の配列であり、 $R^5$ は、1～2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1～2個の基)で置換されていてもよい、C末端アミノ酸、アミノ酸エステル、またはアミノ酸アミドであり、但し、本明細書に詳述される化合物規定のうち1つまたは複数が適用される。

[本発明1004]

式(IIA)



を有する、本発明1001～1002のいずれかの化合物。

[本発明1005]

$G$ が $C(O)$ である、本発明1001～1004のいずれかの化合物。

[本発明1006]

$G$ が $S(O)$ または $SO_2$ である、本発明1001～1004のいずれかの化合物。

[本発明1007]

環 $A$ が、3～8個(例えば4～8個)の環原子を含む飽和または不飽和単環である、本発明1001～1006のいずれかの化合物。

[本発明1008]

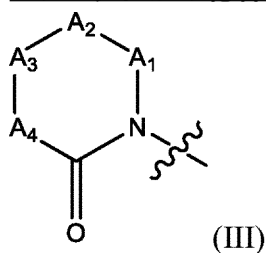
環 $A$ が、3～8個(例えば4～8個)の環原子を含む飽和単環である、本発明1001～1007のいずれかの化合物。

[本発明1009]

環Aが、5～7個の環原子を含む飽和単環である、本発明1001～1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

環Aが下記式(III)を有する、本発明1001、1002、1004、1005、および1007～1009のいずれかの化合物:



10

式中、

$A_1$ は結合、 $A^{1A}-A^{1B}$ 、 $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ であり;  
 $A^{1A}$ および $A^{1B}$ はそれぞれ独立して $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ であり;  
 $A_2$ は $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ であり;  
 $A_3$ は $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、もしくは $C(R^b)_2$ ; O; S;  $SO_2$ ; または $N(R^a)$ であり;  
 $A_4$ は $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、もしくは $C(R^b)_2$ ; O; S; または $N(R^a)$ であり、但し、 $A_3$ および $A_4$ がいずれもO; S; もしくは $N(R^a)$ ; またはそれらの組み合わせであることはできない。

20

[本発明1011]

$A_1$ が $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ であり、環Aが6員環である、本発明1010の化合物。

[本発明1012]

$A_1$ が $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である、本発明1010または1011の化合物。

[本発明1013]

$A_1$ が $CH_2$ である、本発明1010～1012のいずれかの化合物。

[本発明1014]

$A_1$ が $C(O)$ である、本発明1010または1011の化合物。

[本発明1015]

$A_2$ が $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である、本発明1010～1014のいずれかの化合物。

30

[本発明1016]

$A_2$ が $CH_2$ である、本発明1010～1015のいずれかの化合物。

[本発明1017]

$A_3$ が $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である、本発明1010～1016のいずれかの化合物。

[本発明1018]

$A_3$ が $CH_2$ である、本発明1010～1017のいずれかの化合物。

[本発明1019]

$A_3$ がO; S;  $SO_2$ ; または $N(R^a)$ である、本発明1010～1016のいずれかの化合物。

[本発明1020]

$A_4$ が $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である、本発明1010～1019のいずれかの化合物。

40

[本発明1021]

$A_4$ が $CH_2$ である、本発明1010～1020のいずれかの化合物。

[本発明1022]

$A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ がそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、および $C(R^b)_2$ からなる群より選択される、本発明1010または1011の化合物。

[本発明1023]

$A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ のうち1個または2個が独立して、 $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他が $CH_2$ である、本発明1022の化合物。

[本発明1024]

50

A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、およびA<sub>4</sub>がそれぞれCH<sub>2</sub>である、本発明1022の化合物。

[本発明1025]

A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、およびA<sub>4</sub>がそれぞれ独立して、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>b</sup>、およびC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択される、本発明1010または1011の化合物。

[本発明1026]

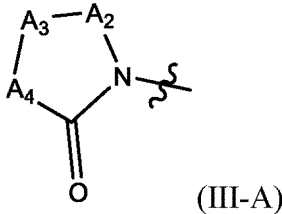
A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、およびA<sub>4</sub>のうち1個または2個が独立してCHR<sup>b</sup>およびC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>より選択され、その他がCH<sub>2</sub>である、本発明1025の化合物。

[本発明1027]

A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、およびA<sub>4</sub>がそれぞれCH<sub>2</sub>である、本発明1026の化合物。

[本発明1028]

A<sub>1</sub>が結合であり、環Aが下記式



を有する、本発明1010の化合物。

[本発明1029]

A<sub>2</sub>がC(=O)である、本発明1028の化合物。

[本発明1030]

A<sub>3</sub>がO; S; またはN(R<sup>e</sup>)であり、A<sub>4</sub>がCH<sub>2</sub>、CHR<sup>b</sup>、またはC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>である、本発明1029の化合物。

[本発明1031]

A<sub>3</sub>がSである、本発明1030の化合物。

[本発明1032]

A<sub>3</sub>がN(R<sup>a</sup>)である(例えばA<sub>3</sub>がNHである)、本発明1030の化合物。

[本発明1033]

A<sub>4</sub>がCH<sub>2</sub>である、本発明1030～1032のいずれかの化合物。

[本発明1034]

A<sub>4</sub>がCHR<sup>b</sup>またはC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>である、本発明1030～1032のいずれかの化合物。

[本発明1035]

A<sub>3</sub>およびA<sub>4</sub>がそれぞれ独立してCH<sub>2</sub>、CHR<sup>b</sup>、またはC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>より選択される、本発明1029の化合物。

[本発明1036]

A<sub>3</sub>およびA<sub>4</sub>がそれぞれCH<sub>2</sub>である、本発明1035の化合物。

[本発明1037]

A<sub>3</sub>およびA<sub>4</sub>のうち一方がCH<sub>2</sub>であり、A<sub>3</sub>およびA<sub>4</sub>のうち他方がCHR<sup>b</sup>またはC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>である、本発明1035の化合物。

[本発明1038]

A<sub>3</sub>およびA<sub>4</sub>がそれぞれ独立してCHR<sup>b</sup>またはC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>より選択される、本発明1035の化合物。

[本発明1039]

A<sub>2</sub>がCH<sub>2</sub>、CHR<sup>b</sup>、またはC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>である、本発明1028の化合物。

[本発明1040]

A<sub>2</sub>がCH<sub>2</sub>である、本発明1039の化合物。

[本発明1041]

A<sub>3</sub>およびA<sub>4</sub>がそれぞれ独立してCH<sub>2</sub>、CHR<sup>b</sup>、またはC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>より選択される(例えばA<sub>3</sub>およびA<sub>4</sub>がそれぞれCH<sub>2</sub>である)、本発明1039または1040の化合物。

10

20

30

40

50

[本発明1042]

$A^1$ が $A^{1A}$ - $A^{1B}$ である、本発明1010の化合物。

[本発明1043]

$A^{1A}$ および $A^{1B}$ がそれぞれ独立して $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である、本発明1042の化合物。

[本発明1044]

$A^{1A}$ および $A^{1B}$ がそれぞれ独立して $CH_2$ である、本発明1043の化合物。

[本発明1045]

$A^2$ が $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である、本発明1042～1044のいずれかの化合物。

[本発明1046]

$A^2$ が $CH_2$ である、本発明1045の化合物。

[本発明1047]

$A^3$ が $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である、本発明1042～1046のいずれかの化合物。

[本発明1048]

$A^3$ が $CH_2$ である、本発明1047の化合物。

[本発明1049]

$A^4$ が $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である、本発明1042～1048のいずれかの化合物。

[本発明1050]

$A^4$ が $CH_2$ である、本発明1049の化合物。

[本発明1051]

環Aが、3～8個(例えば4～8個)の環原子を含む不飽和単環である、本発明1001～1006のいずれかの化合物。

[本発明1052]

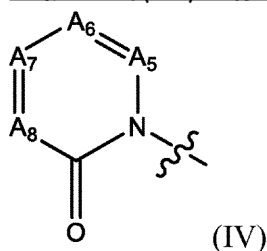
環Aが、5～6個の環原子を含む不飽和単環である、本発明1001～1006および1051のいずれかの化合物。

[本発明1053]

環Aが、6個の環原子を含む不飽和単環である、本発明1001～1006、1051、および1052のいずれかの化合物。

[本発明1054]

環Aが式(IV)を有する、本発明1051～1053のいずれかの化合物:



式中、

$A_6$ および $A_7$ はそれぞれ独立して $CH$ および $CR^b$ より選択され;

$A_5$ および $A_8$ はそれぞれ独立して $N$ 、 $CH$ 、または $CR^b$ である。

[本発明1055]

$A_5$ 、 $A_6$ 、 $A_7$ 、および $A_8$ がそれぞれ独立して $CH$ および $CR^b$ より選択される、本発明1054の化合物。

[本発明1056]

$A_5$ 、 $A_6$ 、 $A_7$ 、および $A_8$ のうち1つまたは2つが、独立して選択される $CR^b$ であり、その他が $CH$ である、本発明1054または1055の化合物。

[本発明1057]

$A_5$ 、 $A_6$ 、 $A_7$ 、および $A_8$ がそれぞれ $CH$ である、本発明1054の化合物。

[本発明1058]

A<sub>5</sub>、A<sub>6</sub>、およびA<sub>7</sub>がそれぞれ独立してCHおよびCR<sup>b</sup>より選択され、A<sub>8</sub>がNである、本発明1054の化合物。

[本発明1059]

A<sub>5</sub>がNであり、A<sub>6</sub>、A<sub>7</sub>、およびA<sub>8</sub>がそれぞれ独立してCHおよびCR<sup>b</sup>より選択される(例えばA<sub>6</sub>、A<sub>7</sub>、およびA<sub>8</sub>のうち1つがCR<sup>b</sup>(例えばC-OH)である)、本発明1054の化合物。

[本発明1060]

R<sup>b</sup>の各存在が独立して、R<sup>31</sup>; -OH; -N(R<sup>a</sup>)(R''); C<sub>1</sub>~4アルコキシ; およびC<sub>1</sub>~4ハロアルコキシからなる群より選択される、本発明1054~1056および1058~1059のいずれかの化合物。

[本発明1061]

R<sup>b</sup>の各存在が独立して、

- (i) 1~2個の独立して選択されるR<sup>e</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキル;
- (ii) -(C<sub>0</sub>~3アルキレン)-C<sub>6</sub>~10アリールであって、該アリールが1~5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、アリール;
- (iii) 5~10個の環原子を含む-(C<sub>0</sub>~3アルキレン)-ヘテロアリールであって、1~4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1~3個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリール;
- (iv) -OH;
- (v) -N(R<sup>a</sup>)(R'');
- (vi) C<sub>1</sub>~4アルコキシ;
- (vii) C<sub>1</sub>~4ハロアルコキシ; ならびに
- (viii) -F

からなる群より選択される、本発明1054~1056および1058~1059のいずれかの化合物。

[本発明1062]

R<sup>b</sup>の各存在が独立して、R<sup>31</sup>; -OH; -N(R<sup>a</sup>)(R''); C<sub>1</sub>~4アルコキシ; およびC<sub>1</sub>~4ハロアルコキシからなる群より選択される、本発明1010~1050のいずれかの化合物。

[本発明1063]

R<sup>b</sup>の各存在が独立して、

- (i) 1~2個の独立して選択されるR<sup>e</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキル;
- (ii) -(C<sub>0</sub>~3アルキレン)-C<sub>6</sub>~10アリールであって、該アリールが1~5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、アリール;
- (iii) 5~10個の環原子を含む-(C<sub>0</sub>~3アルキレン)-ヘテロアリールであって、1~4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1~3個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリール;
- (iv) -OH;
- (v) -N(R<sup>a</sup>)(R'');
- (vi) C<sub>1</sub>~4アルコキシ;
- (vii) C<sub>1</sub>~4ハロアルコキシ; ならびに
- (viii) -F

からなる群より選択される、本発明1010~1050のいずれかの化合物。

[本発明1064]

R<sup>b</sup>の各存在が独立して、

- (i) C<sub>1</sub>~6アルキル;
- (iv) -OH;
- (v) -N(R<sup>a</sup>)(R'');
- (vi) C<sub>1</sub>~4アルコキシ;
- (vii) C<sub>1</sub>~4ハロアルコキシ; および
- (viii) -F

からなる群より選択される、本発明1010~1050のいずれかの化合物。

10

20

30

40

50

[本発明1065]

環Aが、6～14個(例えば8～10個)の環原子を含む飽和または不飽和の二環または三環である、本発明1001～1006のいずれかの化合物。

[本発明1066]

環Aが、6～14個(例えば8～10個)の環原子を含む不飽和二環または三環である、本発明1001～1006のいずれかの化合物。

[本発明1067]

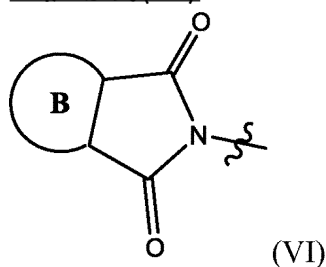
(A)が適用される、本発明1065または1066の化合物。

[本発明1068]

環Aが1個のオキソでさらに置換されていてもよい、本発明1065～1067のいずれかの化合物。

[本発明1069]

環Aが式(VI)



を有する、本発明1065～1068のいずれかの化合物。

[本発明1070]

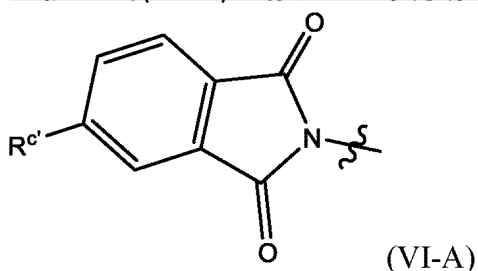
縮合環Bが、1～5個の独立して選択される $R^C$ で置換されていてもよい縮合 $C_{6\sim10}$ アリールである、本発明1069の化合物。

[本発明1071]

縮合環Bが、1～5個の独立して選択される $R^C$ で置換されていてもよい縮合フェニルである、本発明1069または1070の化合物。

[本発明1072]

環Aが式(VI-A)を有する、本発明1069～1071のいずれかの化合物:



式中、 $R^{C'}$ はHまたは $R^C$ (例えば $C_{1\sim6}$ アルキル、例えば $CH_3$ )である。

[本発明1073]

環Bが、1～5個の独立して選択される $R^C$ で置換されていてもよい(例えば置換されていない)縮合 $C_{10}$ アリールである、本発明1069～1070のいずれかの化合物。

[本発明1074]

環Bが、5～10個(例えば6個)の環原子を含む縮合ヘテロアリールであって、1～4個(例えば1個)の環原子がそれぞれ独立して、N、 $N(R^A)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1～3個の独立して選択される $R^C$ で置換されていてもよい、ヘテロアリールである、本発明1069の化合物。

[本発明1075]

環Aが、以下：

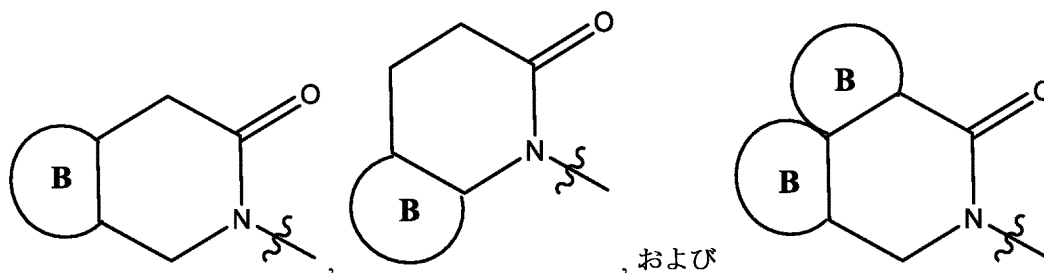
10

20

30

40

50



のうちの1つより選択される、本発明1065～1068のいずれかの化合物。

[本発明1076]

各縮合環Bが独立して、以下：

5～10個(例えば6個)の環原子を含む縮合ヘテロアリールであって、1～4個(例えば1個)の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1～3個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されているもよい、ヘテロアリール；

ならびに

1～5個(例えば1～2個)の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されているもよい縮合C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>(例えばC<sub>6</sub>)アリール

より選択される、本発明1075の化合物。

[本発明1077]

各縮合環Bが独立して、1～5個(例えば1～2個)の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されているもよい縮合C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>(例えばC<sub>6</sub>)アリールである、本発明1075の化合物。

[本発明1078]

環Aが、8～10個の環原子を含む飽和二環または三環である、本発明1001～1006のいずれかの化合物。

[本発明1079]

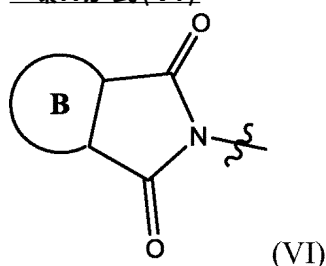
(A)が適用される、本発明1078の化合物。

[本発明1080]

環Aが1個のオキソでさらに置換されているもよい、本発明1078または1079の化合物。

[本発明1081]

環Aが式(VI)



を有する、本発明1078～1080のいずれかの化合物。

[本発明1082]

縮合環Bが、1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されているもよい縮合C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルである、本発明1081の化合物。

[本発明1083]

縮合環Bが、1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>(例えばC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル)で置換されているもよい縮合C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル(例えばC<sub>3</sub>～<sub>4</sub>シクロアルキル)である、本発明1081または1082の化合物。

[本発明1084]

(B)が適用される、本発明1078の化合物。

[本発明1085]

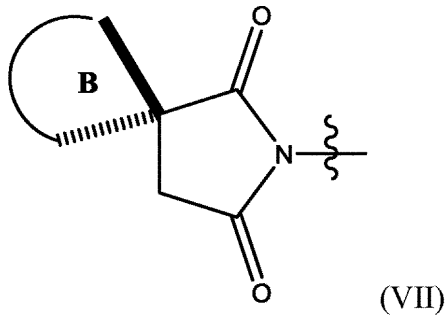
環Aが5～6個の環原子を含み、1個のオキソでさらに置換されているもよい、本発明108



4の化合物。

[本発明1086]

環Aが式(VII)



10

を有する、本発明1084または1085の化合物。

[本発明1087]

スピロ縮合環Bが、1~4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよいスピロ縮合 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルである、本発明1086の化合物。

[本発明1088]

スピロ縮合環Bが、1~4個の独立して選択される $R^d$ (例えば $C_1 \sim 3$ アルキル)で置換されていてもよいスピロ縮合 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル(例えば $C_3 \sim 4$ シクロアルキル)である、本発明1084~1087のいずれかの化合物。

20

[本発明1089]

Lが式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有する、本発明1001~1088のいずれかの化合物。

[本発明1090]

mが2~6である、本発明1089の化合物。

[本発明1091]

mが2である、本発明1089または1090の化合物。

[本発明1092]

mが1である、本発明1089の化合物。

30

[本発明1093]

$X^1$ が $-N(R')C(O)-$ である、本発明1089~1092のいずれかの化合物。

[本発明1094]

$X^1$ が $-N(H)C(O)-$ である、本発明1089~1093のいずれかの化合物。

[本発明1095]

$n + p \geq 2$ である、本発明1089~1094のいずれかの化合物。

[本発明1096]

$n + p = 2$ である(例えばnおよびpがそれぞれ1である)、本発明1089~1094のいずれかの化合物。

[本発明1097]

$n + p < 2$ である、本発明1089~1094のいずれかの化合物。

40

[本発明1098]

$n + p = 0$ である、本発明1089~1094のいずれかの化合物。

[本発明1099]

$X^2$ が $-O-$ ;  $-S-$ ; または $-S(O)_t-$ であり、式中、tが1または2である、本発明1089~1098のいずれかの化合物。

[本発明1100]

$X^2$ が $-S-$ である、本発明1089~1099のいずれかの化合物。

[本発明1101]

$X^2$ が $-C(Q^1)(Q^2)-$ である、本発明1089~1098のいずれかの化合物。

50

[本発明1102]

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>がそれぞれ独立してHおよびC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである、本発明1101の化合物。

[本発明1103]

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>がそれぞれHである、本発明1101の化合物。

[本発明1104]

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>がそれぞれ、独立して選択されるC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである、本発明1101の化合物。

[本発明1105]

Q<sup>1</sup>がHであり; Q<sup>2</sup>がC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである、本発明1102の化合物。

[本発明1106]

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>が、それぞれが結合している炭素原子と一緒になってC<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルが、1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい、本発明1101の化合物。

[本発明1107]

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>が、それぞれが結合している炭素原子と一緒になってC<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルが、1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい、本発明1106の化合物。

[本発明1108]

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>が、それぞれが結合している炭素原子と一緒になってC<sub>4</sub>~<sub>6</sub>(例えばC<sub>4</sub>)シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルが1~2個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、本発明1107の化合物。

[本発明1109]

X<sup>2</sup>が、

(v) 1~5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリーレン;

(vi) 5~10個の環原子を含むヘテロアリーレンであって、1~4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリーレンが1~5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリーレン;

(vii) 1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキレン; または

(viii) 3~10個の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1~3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1~5個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレンである、本発明1089~1098のいずれかの化合物。

[本発明1110]

X<sup>2</sup>が、

(v) 1~5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリーレン; または

(vii) 1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキレンである、本発明1089~1098のいずれかの化合物。

[本発明1111]

X<sup>2</sup>が、

(viii) 3~10個の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1~3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1~5個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレンである、本発明1109の化合物。

[本発明1112]

X<sup>2</sup>が、

(viii) 4~6個(例えば4個)の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1~3個(例えば1個)の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1~5個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレン

10

20

30

40

50

である(例えば $X^2$ が



でありうる)、本発明1111の化合物。

[本発明1113]

$m$ が2～6であり;

$n + p \geq 2$ であり;

$X^2$ が-O-; -S-; -S(O)<sub>t</sub>-; またはCH<sub>2</sub>である、

本発明1001～1089のいずれかの化合物。

[本発明1114]

$m$ が2である、本発明1113の化合物。

[本発明1115]

$X^1$ が-N(R')C(O)-である(例えば $X^1$ が-N(H)C(O)-である)、本発明1113または1114の化合物。

[本発明1116]

$n + p > 2$ である、本発明1113～1115のいずれかの化合物。

[本発明1117]

$n + p = 2$ である(例えば $n$ および $p$ がそれぞれ1である)、本発明1113～1115のいずれかの化合物。

[本発明1118]

$X^2$ が-S-である、本発明1113～1117のいずれかの化合物。

[本発明1119]

$m$ が2～6であり;

$n + p < 2$ であり;

$X^2$ が、

(i) -C(Q<sup>1</sup>)(Q<sup>2</sup>)-、式中、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ、独立して選択されるC<sub>1</sub>～4アルキルであり;あるいは、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になってC<sub>3</sub>～10シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい;

(v) 1～5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>6</sub>～10アリーレン;

(vi) 5～10個の環原子を含むヘテロアリーレンであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリーレンが1～5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリーレン;

(vii) 1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>～10シクロアルキレン;あるいは、

(viii) 3～10個の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1～5個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレンである、本発明1001～1089のいずれかの化合物。

[本発明1120]

$m$ が2である、本発明1119の化合物。

[本発明1121]

$X^1$ が-N(R')C(O)- (例えば-N(H)C(O)-)である、本発明1119または1120の化合物。

[本発明1122]

$n + p = 0$ である、本発明1119～1121のいずれかの化合物。

[本発明1123]

$X^2$ が-C(Q<sup>1</sup>)(Q<sup>2</sup>)-である、本発明1119～1122のいずれかの化合物。

[本発明1124]

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>がそれぞれHである、本発明1123の化合物。

[本発明1125]

$Q^1$ が $C_1\sim 4$ アルキルである、本発明1123の化合物。

[本発明1126]

$Q^2$ が $C_1\sim 4$ アルキルである、本発明1125の化合物。

[本発明1127]

$Q^1$ および $Q^2$ が、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって $C_3\sim 6$ シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルが、1~4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい、本発明1119~1122のいずれかの化合物。

[本発明1128]

$X^2$ が、

(v) 1~5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい $C_6\sim 10$ アリーレン; または

(vii) 1~4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい $C_3\sim 10$ シクロアルキレンである、本発明1119~1122のいずれかの化合物。

[本発明1129]

$X^2$ が、

(viii) 4~6個(例えば4個)の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1~3個(例えば1個)の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1~5個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレンである(例えば $X^2$ が



でありうる)、本発明1119~1122のいずれかの化合物。

[本発明1130]

$m$ が1であり;

$n + p \leq 2$ であり;

$X^2$ が-O-; -S-; -S(O)<sub>t</sub>-; または $C(Q^1)(Q^2)$ である、

本発明1001~1089のいずれかの化合物。

[本発明1131]

$n + p = 2$ である、本発明1130の化合物。

[本発明1132]

$X^2$ が-S-である、本発明1131の化合物。

[本発明1133]

$n + p < 2$ である(例えば $n + p = 0$ であり; あるいは、 $n + p = 1$ である)、本発明1130の化合物。

[本発明1134]

$X^2$ が $C(Q^1)(Q^2)$ である、本発明1133の化合物。

[本発明1135]

$Q^1$ および $Q^2$ がそれぞれHである、本発明1134の化合物。

[本発明1136]

$Q^1$ および $Q^2$ がそれぞれ $C_1\sim 4$ アルキルである、本発明1134の化合物。

[本発明1137]

$Q^1$ がHであり;  $Q^2$ が $C_1\sim 4$ アルキルである、本発明1134の化合物。

[本発明1138]

Lが式(IX):  $-C(O)-(CH_2)_n-X^3-(CH_2)_p-$ を有する、本発明1001~1089のいずれかの化合物。

[本発明1139]

$n + p \geq 2$ である、本発明1138の化合物。

[本発明1140]

10

20

30

40

50

$n + p = 2$ である(例えば $n$ および $p$ がそれぞれ1である)、本発明1138または1139の化合物。

[本発明1141]

$X^3$ が-S-である、本発明1138~1140のいずれかの化合物。

[本発明1142]

$R^1$ がHである、本発明1001~1141のいずれかの化合物。

[本発明1143]

$R^2$ がHである、本発明1001~1142のいずれかの化合物。

[本発明1144]

$R^4$ がHである、本発明1001~1143のいずれかの化合物。

[本発明1145]

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ がそれぞれHである、本発明1001~1144のいずれかの化合物。

[本発明1146]

$R^2$ が非置換 $C_1\sim_3$ アルキル(例えばメチル)である、本発明1001~1142のいずれかの化合物。

[本発明1147]

$R^1$ および $R^4$ がそれぞれHである、本発明1146の化合物。

[本発明1148]

$R^{2'}$ が(AA)によって定義される通りである、本発明1001および1005~1147のいずれかの化合物。

[本発明1149]

$a'$ が1である、本発明1001~1002および1004~1148のいずれかの化合物。

[本発明1150]

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ がそれぞれHである、本発明1001~1002および1004~1149のいずれかの化合物。

[本発明1151]

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ がそれぞれ $C_1\sim_3$ アルキル(例えばメチル)である、本発明1001、1002、および1004~1149のいずれかの化合物。

[本発明1152]

$a'$ が0である、本発明1001、1002、および1004~1148のいずれかの化合物。

[本発明1153]

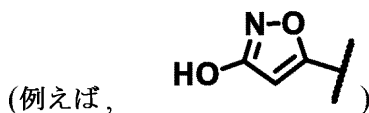
$R^3$ が-C(O)OHである、本発明1001~1152のいずれかの化合物。

[本発明1154]

$R^3$ がカルボン酸アイソスターである、本発明1001~1152のいずれかの化合物。

[本発明1155]

$R^3$ が、置換されていてもよいテトラゾリル、アミド、または置換されていてもよいイソオキサゾリル



である、本発明1001~1152および1154のいずれかの化合物。

[本発明1156]

$a$ が0、1、2、または3である(例えば $a = 0$ ; または $a = 1$ ; または $a = 2$ である)、本発明1001~1155のいずれかの化合物。

[本発明1157]

$a$ が1である、本発明1157の化合物。

[本発明1158]

Wが25~45個(例えば30~45個)のアミノ酸の配列である、本発明1001~1157のいずれかの化合物。

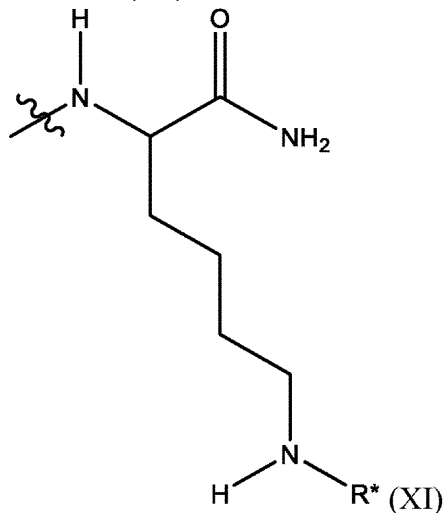
10

20

30

40

50

[本発明1159]Wが36個のアミノ酸の配列である、本発明1001～1158のいずれかの化合物。[本発明1160]Wが式(X):  $-GTF-W''-R^5$ を有し、式中、 $W''$ が30～40個(例えば31～36個、33個)のアミノ酸の配列である、本発明1001～1158のいずれかの化合物。[本発明1161]WがSEQ ID 1～34(例えばSEQ ID 5～27; 例えばSEQ ID 5～29; (例えばSEQ ID 6); 例えばSEQ ID 28～29; 例えばSEQ ID 30～34)のうちいずれか1つで表される、本発明1001～1158および1160のいずれかの化合物。[本発明1162] $R^5$ がC末端アミノ酸アミドであり、1～2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1～2個の基)で置換されていてもよい、本発明1001～1161のいずれかの化合物[本発明1163] $R^5$ がC末端リシルアミド残基であり、1～2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1～2個の基)で置換されていてもよい、本発明1001～1162のいずれかの化合物。[本発明1164] $R^5$ がC末端L-リシルアミド残基であり、1～2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1～2個の基)で置換されていてもよい、本発明1001～1163のいずれかの化合物。[本発明1165] $R^5$ が式(XI)を有する、本発明1001～1164のいずれかの化合物:式中、 $R^*$ はHまたは修飾基(例えばアシル基およびPEG基)である。[本発明1166]Wが式(XII)を有する、本発明1001～1165のいずれかの化合物:

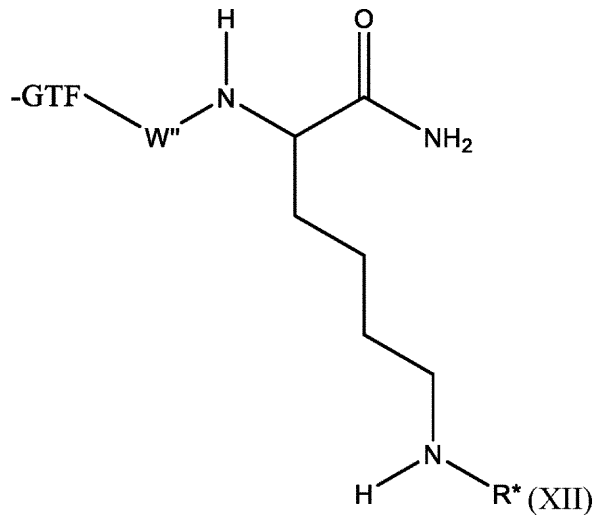
10

20

30

40

50



10

式中、 $W''$ は30～40個(例えば31～36個、33個)のアミノ酸の配列であり、 $R^*$ はHまたは修飾基(例えばアシル基およびPEG基)である。

[本発明1167]

$R^5$ がC末端アミノ酸であり、1～2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1～2個の基)で置換されていてもよい、本発明1001～1161のいずれかの化合物。

20

[本発明1168]

$R^5$ がC末端リジンであり、1～2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1～2個の基)で置換されていてもよい、本発明1001～1161および1167のいずれかの化合物。

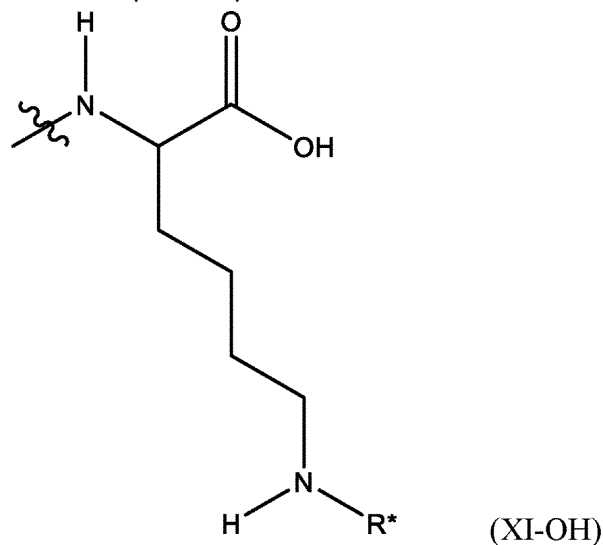
[本発明1169]

$R^5$ がC末端L-リジンであり、1～2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1～2個の基)で置換されていてもよい、本発明1001～1161および1167～1168のいずれかの化合物。

[本発明1170]

$R^5$ が式(XI-OH)を有する、本発明1001～1161および1168～1169のいずれかの化合物:

30



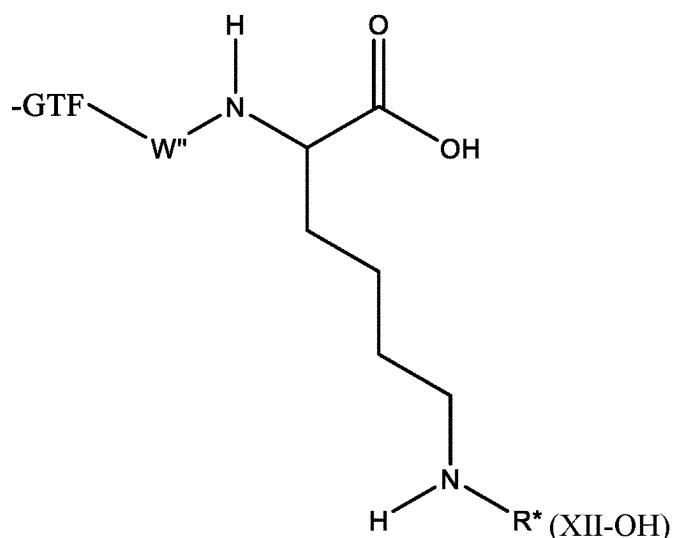
40

式中、 $R^*$ はHまたは修飾基(例えばアシル基およびPEG基)である。

[本発明1171]

$W$ が式(XII-OH)を有する、本発明1001～1161および1168～1170のいずれかの化合物:

50



10

式中、W''は30～40個(例えば31～36個、33個)のアミノ酸の配列であり、R\*はHまたは修飾基(例えばアシル基およびPEG基)である。

[本発明1172]

R\*がHである、本発明1165～1166および1170～1171のいずれかの化合物。

[本発明1173]

R\*が、1～2個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置換されていてもよいC<sub>2</sub>～30(例えばC<sub>2</sub>～20)アシル基であり；ここでR<sup>f</sup>の各存在が、-C(=O)(OH)；-C(=O)(C<sub>2</sub>～20アルキル)；-C(=O)O(C<sub>2</sub>～20アルキル)；-S(O)<sub>1</sub>～2(C<sub>1</sub>～6アルキル)；オキソ；F；C<sub>1</sub>～10アルコキシ；C<sub>1</sub>～10ハロアルコキシ；および-N(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>)からなる群より選択され；R<sup>g</sup>およびR<sup>h</sup>の各存在が独立して、H；C<sub>1</sub>～4アルキル；-C(=O)(C<sub>2</sub>～20アルキル)；-C(=O)O(C<sub>2</sub>～20アルキル)；および-S(O)<sub>1</sub>～2(C<sub>1</sub>～6アルキル)からなる群より選択される、本発明1165～1166および1170～1171のいずれかの化合物。

20

[本発明1174]

R\*が、1～2個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置換されたC<sub>2</sub>～30(例えばC<sub>2</sub>～20)アシル基である、本発明1165～1166、1170～1171、および1173のいずれかの化合物。

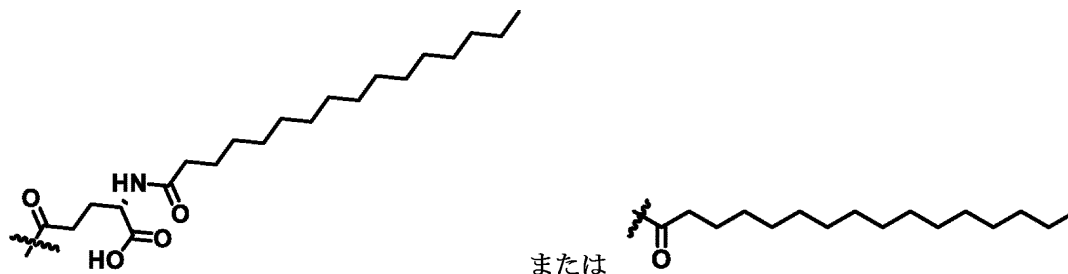
30

[本発明1175]

R<sup>f</sup>の各存在が独立して、-C(=O)(OH)および-N(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>)からなる群より選択される、本発明1174の化合物。

[本発明1176]

R\*が、



40

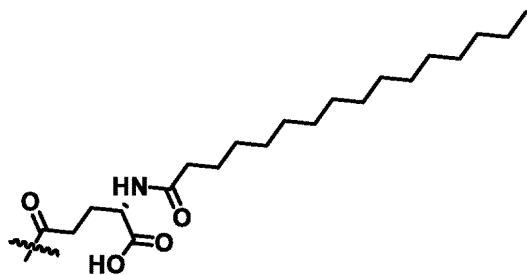
である、本発明1165～1166、1170～1171、および1173～1175のいずれかの化合物。

[本発明1177]

R\*が、

50

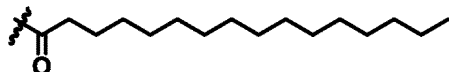




である、本発明1176の化合物。

[本発明1178]

$R^*$ が、



である、本発明1176の化合物。

[本発明1179]

$R^5$ が、セリン、グリシン、およびアルギニンより選択されるC末端アミノ酸である、本発明1001~1161のいずれかの化合物。

[本発明1180]

$R^5$ が、セリルアミド、グリシルアミド、およびアルギニルアミドより選択されるC末端アミノ酸アミドである、本発明1001~1161のいずれかの化合物。

[本発明1181]

式(IA-A)、(IA-AA)、または(IA-AB)を有し;

環Aが、3~8個(例えば4~8個、4~7個、5~6個)の環原子を含む飽和単環であり;

Lが式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有する、

本発明1001~1002および1162~1180のいずれかの化合物。

[本発明1182]

Wが式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV-AA)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、(XV)、または、SEQ ID 1~34のうちいずれか1つで表される、本発明1001~1002および1162~1181のいずれかの化合物。

[本発明1183]

WがSEQ ID 5~29のうちいずれか1つで表される、本発明1001~1002および1162~1182のいずれかの化合物。

[本発明1184]

WがSEQ ID 6で表される、本発明1001~1002および1162~1183のいずれかの化合物。

[本発明1185]

(i) mが2~6(例えば2)であり、 $X^1$ が $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 2$ であり(例えばnおよびpがそれぞれ1であり)、 $X^2$ が $-S-$ である; あるいは、

(ii) mが2~6(例えば2)であり、 $X^1$ が $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ が $-C(Q^1)(Q^2)-$ であり、 $Q^1$ および $Q^2$ が、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルが、1~4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい; あるいは、

(iii) mが2~6(例えば2)であり、 $X^1$ が $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ が $-C(Q^1)(Q^2)-$ であり、 $Q^1$ および $Q^2$ が、独立して選択される $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば $CH_3$ )である; あるいは、

(iv) mが2~6(例えば2)であり、 $X^1$ が $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ が

(v) 1~5個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリーレン(例えばフェニレン); または

10

20

30

40

50

(vii) 1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい $C_3\sim_{10}$ シクロアルキレンである、

本発明1001～1002および1162～1184のいずれかの化合物。

[本発明1186]

(iv)  $m$ が2～6(例えば2)であり、 $X^1$ が $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ が、4～6個(例えば4個)の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1～3個(例えば1個)の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1～5個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレンである(例えば $X^2$ が



10

でありうる)、

本発明1001～1002および1162～1184のいずれかの化合物。

[本発明1187]

$m$ が2～6(例えば2)であり、 $X^1$ が $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 2$ であり(例えば $n$ および $p$ がそれぞれ1であり)、 $X^2$ が $-S-$ である、本発明1001～1002および1162～1185のいずれかの化合物。

[本発明1188]

$L$ が $-CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2-$ である、本発明1001～1002、1162～1184、および1187のいずれかの化合物。

20

[本発明1189]

環Aが式(III)を有する、本発明1001～1002および1162～1188のいずれかの化合物。

[本発明1190]

環Aが本発明1011～1027のいずれかの通りに定義される、本発明1001～1002および1162～1189のいずれかの化合物。

[本発明1191]

環Aが式(III-A)を有する、本発明1001～1002および1162～1189のいずれかの化合物。

[本発明1192]

環Aが本発明1029～1041のいずれかの通りに定義される、本発明1001～1002および1162～1188および1190のいずれかの化合物。

30

[本発明1193]

環Aが本発明1042～1050のいずれかの通りに定義される、本発明1001～1002および1162～1189のいずれかの化合物。

[本発明1194]

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つがHである、本発明1001～1002および1162～1193のいずれかの化合物。

[本発明1195]

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つがHである、本発明1001～1002および1162～1194のいずれかの化合物。

40

[本発明1196]

$R^3$ が $-C(O)OH$ である、本発明1001～1002および1162～1195のいずれかの化合物。

[本発明1197]

$a'$ が1であり、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ がそれぞれ独立してHである、本発明1001～1002および1162～1196のいずれかの化合物。

[本発明1198]

$a$ が0、1、または2(例えば1)である、本発明1001および1162～1197のいずれかの化合物。

[本発明1199]

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ がそれぞれHであり、 $a$ が0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ が $-C($

50

0)OHである、本発明1001～1002および1162～1198のいずれかの化合物。

[本発明1200]

図1に記載の化合物からなる群より選択される、本発明1001の化合物。

[本発明1201]

本発明1001～1200のいずれかの化合物または塩と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

[本発明1202]

GLP-1Rおよび/またはGIPR活性を調節するための方法であって、GLP-1Rおよび/またはGIPRと本発明1001～1200のいずれかの化合物とを接触させる段階を含む、方法。

[本発明1203]

調節することが、GLP-1Rおよび/またはGIPRを刺激することを含む、本発明1202の方法。

[本発明1204]

調節することが、GLP-1Rおよび/もしくはGIPRを部分的に刺激するかまたはそれに拮抗することを含む、本発明1202の方法。

[本発明1205]

インビトロで行われる、本発明1202～1204のいずれかの方法。

[本発明1206]

インビボで行われる、本発明1202～1204のいずれかの方法。

[本発明1207]

GLP-1Rおよび/またはGIPR誘発性の嫌悪、悪心、および/または嘔吐を調節するための方法であって、GLP-1Rおよび/またはGIPRと本発明1001～1200のいずれかの化合物とを接触させる段階を含む、方法。

[本発明1208]

インスリン値の調節(例えば増加)を必要とする対象においてインスリン値を調節する(例えば増加させる)ための方法であって、該対象に有効量の本発明1001～1200のいずれかの化合物を投与する段階を含む、方法。

[本発明1209]

グルコース値の調節(例えば減少)を必要とする対象においてグルコース値を調節する(例えば減少させる)ための方法であって、該対象に有効量の本発明1001～1200のいずれかの化合物を投与する段階を含む、方法。

[本発明1210]

それを必要とする対象に有効量の本発明1001～1200のいずれかの化合物を投与する段階を含む、疾患、障害、または状態を処置するための方法であって、GLP-1Rおよび/またはGIPRのシグナル伝達の調節が該疾患、障害、または状態の病態および/または症状および/または進行を変化させ得る、方法。

[本発明1211]

疾患、障害、または状態もしくは障害が糖尿病である、本発明1210の方法。

[本発明1212]

疾患、障害、または状態もしくは障害がNASHである、本発明1210の方法。

[本発明1213]

疾患、障害、または状態もしくは障害が肥満である、本発明1210の方法。

[本発明1214]

疾患、障害、または状態もしくは障害が脂肪性肝疾患である、本発明1210の方法。

[本発明1215]

疾患、障害、または状態もしくは障害が脂肪性肝炎である、本発明1210の方法。

[本発明1216]

対象を同定する段階をさらに含む、本発明1210～1215のいずれかの方法。

[本発明1217]

対象がヒトである、本発明1210～1216のいずれかの方法。

10

20

30

40

50

**[本発明1218]**

それを必要とする対象に有効量の本発明1001～1200のいずれかの化合物を投与する段階を含む、疾患、障害、または状態を処置するための方法であって、GLP-1Rおよび/またはGIPRのシグナル伝達の調節が嫌悪、悪心、または嘔吐を引き起こす、方法。

他の態様としては、詳細な説明、図面、および/または特許請求の範囲に記載の態様が挙げられる。

**【図面の簡単な説明】****【0066】**

- 【図1-1】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-2】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-3】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-4】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-5】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-6】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-7】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-8】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-9】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-10】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-11】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-12】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-13】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-14】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-15】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-16】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-17】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-18】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-19】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-20】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-21】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-22】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-23】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-24】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-25】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-26】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-27】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-28】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-29】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-30】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-31】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-32】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-33】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-34】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-35】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-36】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-37】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-38】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-39】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-40】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-41】式(IAA)の代表的化合物を示す。
- 【図1-42】式(IAA)の代表的化合物を示す。

10

20

30

40

50

[illegible]

50

[illegible]

[illegible]



【図1-243】式(IAA)の代表的化合物を示す。  
【図1-244】式(IAA)の代表的化合物を示す。  
【図1-245】式(IAA)の代表的化合物を示す。  
【図1-246】式(IAA)の代表的化合物を示す。  
【図1-247】式(IAA)の代表的化合物を示す。  
【図1-248】式(IAA)の代表的化合物を示す。  
【図1-249】式(IAA)の代表的化合物を示す。  
【図1-250】式(IAA)の代表的化合物を示す。  
【図1-251】式(IAA)の代表的化合物を示す。

【発明を実施するための形態】

【0067】

#### さらなる定義

本明細書に記載の開示の理解を促進するために、いくつかのさらなる用語を以下で定義する。一般に、本明細書において使用される命名法、ならびに本明細書に記載の有機化学、薬化学、および薬理学における実験法は、当技術分野において周知でありかつ一般的に使用されているものである。別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同じ意味を一般に有する。本明細書および付録の全体を通じて言及される特許、出願、出願公開、および他の刊行物はそれぞれ参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0068】

本明細書において使用される「GLP-1R」という用語は、その核酸、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、センスおよびアンチセンスポリヌクレオチド鎖、相補配列、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、相同および/またはオルソログGLP-1R分子、アイソフォーム、前駆体、変異体、バリエーション、誘導体、スプライスバリエーション、対立遺伝子、異なる種、ならびに活性断片を非限定的に含むように意図されている。

【0069】

本明細書において使用される「GIPR」という用語は、その核酸、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、センスおよびアンチセンスポリヌクレオチド鎖、相補配列、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、相同および/またはオルソログGIPR分子、アイソフォーム、前駆体、変異体、バリエーション、誘導体、スプライスバリエーション、対立遺伝子、異なる種、ならびに活性断片を非限定的に含むように意図されている。

【0070】

本明細書において使用される、製剤、組成物、または成分に関する「許容される」という用語は、処置される対象の全身的健康に対する持続的な有害作用がないことを意味する。

【0071】

「API」とは薬学的有効成分を意味する。

【0072】

「IC50」または「EC50」という用語は、最大応答を測定するアッセイにおける、化合物に関して観察される最大応答(または場合によっては参照化合物の最大応答)の50%阻害または50%活性化に必要な、該化合物の量、濃度、または投与量を意味する。

【0073】

本明細書において使用される「有効量」または「治療有効量」という用語は、処置される疾患または状態の1つまたは複数の症状をある程度軽減する上で十分な、投与される化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物)の量を意味する。結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因の減少および/もしくは軽減、または生体系の任意の他の所望の変化を含む。例えば、治療用途での「有効量」とは、疾患症状の臨床的に有意な減少を実現するために必要な、本明細書に開示される化合物を含む組成物の量のことであり、任意の個々の症例での適切な「有効」量は、用量漸増試験などの任意の好適な技術を使用して確定される。

【0074】

10

20

30

40

50

「賦形剤」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、担体、溶媒、または封入材料などの、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを意味する。一態様では、各成分は、薬学的製剤の他の成分と適合しているという意味で、かつ、ヒトおよび動物の組織または臓器と接触させての使用に好適であり、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、または他の問題もしくは合併症がなく、妥当なベネフィット/リスク比に相応しているという意味で、「薬学的に許容される」。例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照。

10

#### 【0075】

「薬学的に許容される塩」という用語は、それが投与される生物に対する著しい刺激を引き起こさず、かつ化合物の生物活性および生物特性を抑止しない、化合物の製剤を意味する。特定の場合では、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載の化合物と塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの酸とを反応させることで得られる。いくつかの場合では、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載の酸性基を有する化合物と、アンモニウム塩、ナトリウム塩もしくはカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩もしくはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの有機塩基の塩、およびアルギニン、リジンなどのアミノ酸との塩などの塩を形成するための塩基とを反応させることで、または、既に確定された他の方法によって得られる。薬理学的に許容される塩は、医薬中で使用可能である限り特に限定されない。本明細書に記載の化合物が塩基と形成する塩の例としては以下が挙げられる: ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、およびアルミニウムなどの無機塩基とのその塩; メチルアミン、エチルアミン、およびエタノールアミンなどの有機塩基とのその塩; リジンおよびオルニチンなどの塩基性アミノ酸とのその塩; ならびにアンモニウム塩。塩は、以下との酸付加塩を具体例とする酸付加塩でありうる: 塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などの鉱酸; ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、およびエタンスルホン酸などの有機酸; アスパラギン酸およびグルタミン酸などの酸性アミノ酸。

20

30

#### 【0076】

「薬学的組成物」という用語は、本明細書に記載の化合物と担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、および/または増粘剤などの他の化学成分(本明細書ではまとめて「賦形剤」と呼ぶ)との混合物を意味する。薬学的組成物は、生物への本化合物の投与を促進する。直腸投与、経口投与、静脈内投与、エアロゾル投与、非経口投与、眼内投与、肺内投与、および局所投与を含むがそれに限定されない、化合物を投与する複数の技術が当技術分野に存在する。

40

#### 【0077】

「対象」という用語は、霊長類(例えばヒト)、サル、雌ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、またはマウスを含むがそれに限定されない動物を意味する。本明細書において、「対象」および「患者」という用語は、例えばヒトなどの哺乳動物対象に関して互換的に使用される。

#### 【0078】

疾患、障害、または状態を処置するという文脈での「処置する」、「処置すること」、および「処置」という用語は、障害、疾患、もしくは状態、または該障害、疾患、もしくは状態に関連する1つもしくは複数の症状を軽減または抑止すること; あるいは、疾患、障

50

害、もしくは状態、またはその1つもしくは複数の症状の進行、転移、または悪化を遅延させることを含むように意図されている。

【0079】

「ハロ」という用語はフルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)、またはヨード(I)を意味する。

【0080】

「アルキル」という用語は、指示された数の炭素原子を含む、直鎖または分岐鎖でありうる炭化水素鎖を意味する。例えば、 $C_1 \sim 10$ は、基が1個以上10個以下の炭素原子をその中に有しうることを示す。非限定的な例としてはメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ヘキシルが挙げられる。

【0081】

「ハロアルキル」という用語は、1個または複数の水素原子が独立して選択されるハロで置き換えられたアルキルを意味する。

【0082】

「アルコキシ」という用語は-O-アルキル基(例えば-OCH<sub>3</sub>)を意味する。

【0083】

「ハロアルコキシ」という用語は-O-ハロアルキル基(例えば-OCH<sub>3</sub>)を意味する。

【0084】

「アルキレン」という用語は二価の分岐または非分岐アルキル(例えば-CH<sub>2</sub>-)を意味する。

【0085】

「アリーレン」などの用語は二価の環系の形態、ここでは二価のアリールを意味する。

【0086】

「アルケニル」という用語は、1個または複数の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖でありうる炭化水素鎖を意味する。アルケニル部分は指示された数の炭素原子を含む。例えば、 $C_2 \sim 6$ は、基が2個以上6個以下の炭素原子をその中に有しうることを示す。

【0087】

「アルキニル」という用語は、1個または複数の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分岐鎖でありうる炭化水素鎖を意味する。アルキニル部分は指示された数の炭素原子を含む。例えば、 $C_2 \sim 6$ は、基が2個以上6個以下の炭素原子をその中に有しうることを示す。

【0088】

「アリール」という用語は、6炭素単環式、10炭素二環式、または14炭素三環式の芳香環系であって、各環の0個、1個、2個、3個、または4個の原子が置換基で置換されていてもよく、単環式基を含む環が芳香環であり、二環式基または三環式基を含む少なくとも1個の縮合環が芳香環、例えばテトラヒドロナフチルである、芳香環系を意味する。また、アリール基の例としてはフェニル、ナフチルなどが挙げられる。

【0089】

本明細書において使用される「シクロアルキル」という用語は、3~10個の炭素、好ましくは3~8個の炭素、より好ましくは3~6個の炭素を有する、置換されていてもよい飽和環状炭化水素基を含む。好ましいシクロアルキル基としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられるがそれに限定されない。

【0090】

「ヘテロアリール」という用語は、単環式の場合は1~3個のヘテロ原子、二環式の場合は1~6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1~9個のヘテロ原子を有する、5~8員単環式、8~12員二環式、または11~14員三環式の芳香環系であって、該ヘテロ原子がO、N、またはSより選択され(例えば炭素原子、および、単環式、二環式、または三環式の場合、それぞれ1~3個、1~6個、または1~9個のN、O、またはSヘテロ原子)、各環の0個、1個、2個、3個、または4個の原子が置換基で置換されていてもよく、単環式基を含む環が芳香環であり、二環式基または三環式基を含む少なくとも1個の縮合環が芳香環であ

10

20

30

40

50

り(但しヘテロ原子を含む環、例えばテトラヒドロイソキノリニルである必要はない)、芳香環系を意味する。また、ヘテロアリアル基の例としてはピリジル、フリルまたはフラニル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリミジニル、チオフェニルまたはチエニル、キノリニル、インドリル、チアゾリルなどが挙げられる。

【0091】

「ヘテロシクリル」という用語は、単環式の場合は1~3個のヘテロ原子、二環式の場合は1~6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1~9個のヘテロ原子を有する、5~8員単環式、8~12員二環式、または11~14員三環式の非芳香環系であって、該ヘテロ原子がO、N、またはSより選択され(例えば炭素原子、および、単環式、二環式、または三環式の場合、それぞれ1~3個、1~6個、または1~9個のN、O、またはSヘテロ原子)、各環の0個、1個、2個、または3個の原子が置換基で置換されていてもよい、芳香環系を意味する。ヘテロシクリル基の例としてはピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。

【0092】

さらに、本態様の化合物を構成する原子は、該原子のすべての同位体形態を含むように意図されている。本明細書において使用される同位体は、同一の原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。一般例としてかつ非限定的に、水素の同位体としてはトリチウムおよび重水素が挙げられ、炭素の同位体としては $^{13}\text{C}$ および $^{14}\text{C}$ が挙げられる。

【0093】

本発明の1つまたは複数の態様の詳細を、以下の説明、および図面に記載する。また、他の特徴および利点は、特許請求の範囲から明らかであろう。

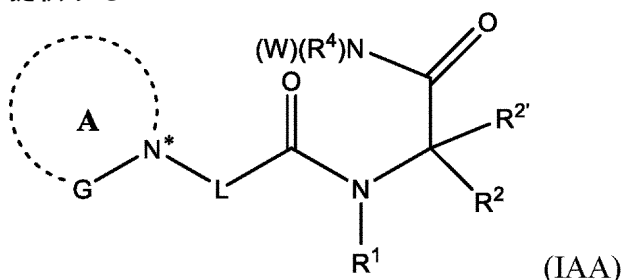
【0094】

詳細な説明

本開示は、グルカゴン様ペプチド1受容体(「GLP-1R」)および/または胃抑制ポリペプチド受容体(「GIPR」)を調節する(例えばそれを刺激する、またはそれを部分的に刺激する、またはそれに拮抗する)、化学的実体(例えば化合物、または該化合物の薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくはプロドラッグ)を特徴とする。本化学的実体は例えば、疾患、障害、または状態を有する対象(例えばヒト)を処置するために有用であり、ここで、GLP-1Rおよび/またはGIPR活性の調節(例えばアゴニズム、部分アゴニズム、またはアンタゴニズム)が該疾患、障害、または状態の基礎病態および/または症状および/または進行の処置または予防に有益である。いくつかの態様では、調節により、GLP-1Rおよび/またはGIPR活性(例えばシグナル伝達)の現在のレベル(例えば正常レベルまたは正常レベル未満)が向上する(例えば増加する)。いくつかの態様では、本明細書に記載の化学的実体はさらに、 $\beta$ -アレスチンのシグナル伝達を、天然リガンドで観察されるものに対して調節する(例えば減弱する、脱共役する)。本開示はまた、組成物、ならびに前記化学的実体を使用および作製する他の方法の特徴とする。

【0095】

一局面では、本開示は、式(IAA)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する:



式中、

環Aは、

(i) 3～8個の環原子(G、および標識された窒素原子N<sup>\*</sup>を含む)を含む飽和もしくは不飽和単環;または

(ii) 6～14個の環原子(G、および標識された窒素原子N<sup>\*</sup>を含む)を含む飽和もしくは不飽和の二環もしくは三環であり;ここで

・GはC(O)、S(O)、またはSO<sub>2</sub>であり;

・GとN<sup>\*</sup>とを接続する円形点線は、1～6個の環原子を含む二価の基であり;ここで

(a) 二価の基の環原子0～2個は環ヘテロ原子であり、それぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、S、およびSO<sub>2</sub>からなる群より選択され;

(b) 二価の基の環原子1～6個は環炭素原子であり、それぞれ独立して、C、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sup>b</sup>、C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され;

ここで

(1) 環Aが単環である場合、二価の基の環炭素原子1～6個のそれぞれは独立して、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sup>b</sup>、C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され;

(2) 環Aが二環または三環である場合、以下の(A)または(B)が適用され:

(A) 二価の基の隣接する環炭素原子2個または3個は、それぞれ独立して、C、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sup>b</sup>、C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され、かつ、

(a) 1～5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール;

(b) 5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1～3個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリール;

(c) 1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル;

(d) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

からなる群より選択される第2の環と縮合しており;あるいは、

(B) 二価の基の環炭素原子1個は、Cであり、かつ、

(a) 1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル;

(b) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

からなる群より選択される第2の環とスピロ縮合しており;

Lは、

(i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(式VIII)、式中、mは1～6であり;nは0～2であり;pは0～8である;

(ii) -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(式IX)、式中、nは0～2であり;pは0～8である;

(iii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、式中、qは1～10である;

(iv) -C(O)-;または

(v) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(式VIII)、式中、mは1～6であり;pは0～8であるであり;

X<sup>1</sup>は-C(O)-; -N(R')C(O)-; -C(O)N(R')-;または-N(R')C(O)NR'-であり;式中、R'の各存在は独立して、HおよびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルからなる群より選択され;

X<sup>2</sup>は、

(i) -O-;

(ii) -S-;

(iii) -S(O)<sub>t</sub>-、式中、tは1または2である;

(iv) -C(Q<sup>1</sup>)(Q<sup>2</sup>)-、式中、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、HおよびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルからなる群より選択され;あるいは、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になってC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい;

- (v) 1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい $C_6\sim 10$ アリーレン；  
 (vi) 5～10個の環原子を含むヘテロアリーレンであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリーレンが1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリーレン；  
 (vii) 1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい $C_3\sim 10$ シクロアルキレン；  
 (viii) 3～10個の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1～5個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレン；  
 (ix) 1～2個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_2\sim C_4$ アルケニレン；あるいは  
 (x) 1～2個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_2\sim C_4$ アルキニレン

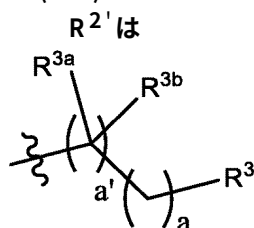
10

であり；  
 $X^3$ は-O-；-S-；または-S(O)<sub>t</sub>-であり、式中、tは1または2であり；

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれ独立して、Hおよび非置換 $C_1\sim 3$ アルキルからなる群より選択され；

$R^{2'}$ は以下の(AA)または(BB)によって定義される通りであり；

(AA)



20

であり、式中、

$R^3$ は-C(O)OH、-C(O)OR<sup>31</sup>、-CH(C(O)OH)<sub>2</sub>、またはカルボン酸アイソスター(例えばアミドもしくはテトラゾリル)であり；

aは0～5であり；

a'は0または1であり；

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれ独立してHまたは $C_1\sim 3$ アルキルである；

(BB)

$R^{2'}$ および $R^4$ は、それらを接続する原子と一緒に、5～8個の環原子を含む環を形成し、ここで、3～7個は、H、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、および $C_1\sim 3$ アルキルより独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれ置換された環炭素原子であり；0～1個は、O、-NH、-N( $C_1\sim 3$ アルキル)、およびSより選択される、( $R^1$ に結合したN以外の)ヘテロ原子である(例えば、 $R^4$ および $R^3$ は、それぞれが結合している原子と一緒に、5～8個の環原子を含む環を形成する)；

$R^{31}$ は、

- (i) 1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル；  
 (ii) -( $C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_3\sim 10$ シクロアルキルであって、該シクロアルキルが1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、シクロアルキル；  
 (iii) 3～10個の環原子を含む-( $C_0\sim 3$ アルキレン)-ヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクリル；  
 (iv) -( $C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_6\sim 10$ アリールであって、該アリールが1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、アリール；または  
 (v) 5～10個の環原子を含む-( $C_0\sim 3$ アルキレン)-ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリール

30

40

であり；  
 $R^a$ の各存在は独立して、H； $C_1\sim 4$ アルキル； $C_3\sim 6$ シクロアルキル；-C(=O)( $C_1\sim 6$ アル

50

キル);  $-C(=O)O(C_1\sim 6\text{アルキル})$ ; および  $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6\text{アルキル})$  からなる群より選択され;

$R^b$  の各存在は独立して、 $R^{31}$ ;  $C_1\sim 4$  ハロアルキル;  $-OH$ ; オキソ;  $-F$ ;  $-N(R^a)(R'')$ ;  $C_1\sim 4$  アルコキシ;  $C_1\sim 4$  ハロアルコキシ;  $-C(=O)(C_1\sim 4\text{アルキル})$ ;  $-C(=O)O(C_1\sim 6\text{アルキル})$ ;  $-C(=O)OH$ ;  $-C(=O)N(R''')(R''''')$ ;  $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6\text{アルキル})$ ; およびシアノからなる群より選択され;

$R^c$  の各存在は独立して、1~2個の独立して選択される  $R^e$  で置換されていてもよい  $C_1\sim 6$  アルキル;  $C_3\sim 6$  シクロアルキル;  $C_1\sim 4$  ハロアルキル;  $-OH$ ;  $-H$ ;  $-NO_2$ ;  $N_3$ ;  $-N(R^a)(R'')$ ;  $C_1\sim 4$  アルコキシ;  $C_1\sim 4$  チオアルコキシ;  $C_1\sim 4$  ハロアルコキシ;  $-OC(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ ;  $-C(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ ;  $-C(=O)O(C_1\sim 6\text{アルキル})$ ;  $-C(=O)OH$ ;  $-C(=O)N(R''')(R''''')$ ;  $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6\text{アルキル})$ ; およびシアノからなる群より選択され;

10

$R^d$  の各存在は独立して、1~2個の独立して選択される  $R^e$  で置換されていてもよい  $C_1\sim 6$  アルキル;  $C_1\sim 4$  ハロアルキル;  $-OH$ ;  $-F$ ;  $Cl$ ;  $-N(R^a)(R'')$ ; オキソ;  $C_1\sim 4$  アルコキシ;  $C_1\sim 4$  ハロアルコキシ;  $-OC(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ ;  $-C(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ ;  $-C(=O)O(C_1\sim 6\text{アルキル})$ ;  $-C(=O)OH$ ;  $-C(=O)N(R''')(R''''')$ ;  $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6\text{アルキル})$ ; およびシアノからなる群より選択され;

$R^e$  の各存在は独立して、 $-OH$ ;  $-N(R^a)(R'')$ ;  $C_1\sim 4$  アルコキシ;  $C_1\sim 4$  ハロアルコキシ;  $-OC(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ ;  $-C(=O)O(C_1\sim 6\text{アルキル})$ ;  $-C(=O)OH$ ;  $-C(=O)N(R''')(R''''')$ ;  $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6\text{アルキル})$ ; およびシアノからなる群より選択され;

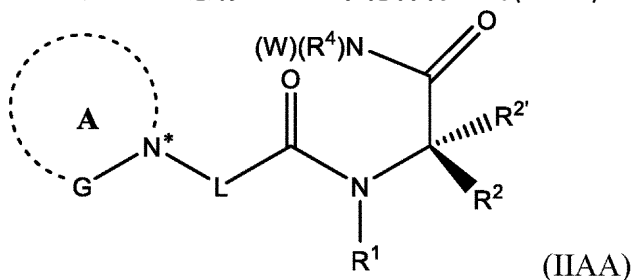
20

$R''$ 、 $R'''$ 、および  $R''''$  の各存在は独立して、 $H$  および  $C_1\sim 6$  アルキルからなる群より選択され;

$W$  は、式  $W'-R^5$  を有するペプチドであり、式中、 $W'$  は5~60個のアミノ酸の配列であり、 $R^5$  は、1~2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1~2個の基)で置換されていてもよい、 $C$  末端アミノ酸、アミノ酸エステル、またはアミノ酸アミドである。

【0096】

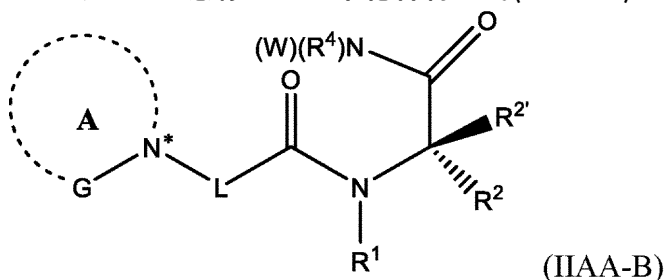
いくつかの態様では、本化合物は式(IIAA)を有する。



30

【0097】

いくつかの態様では、本化合物は式(IIAA-B)を有する。

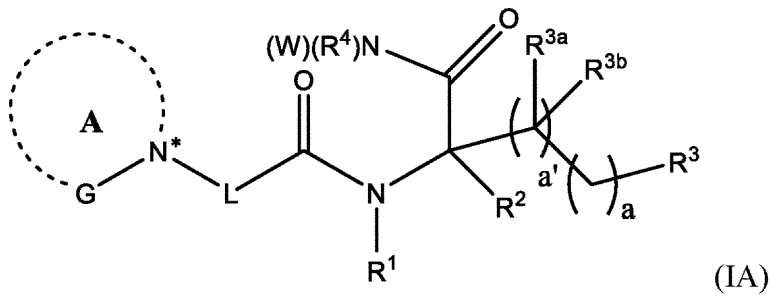


40

【0098】

いくつかの態様では、本化合物は式(IA)を有する:

50



式中、

環Aは、

(i) 3～8個の環原子(G、および標識された窒素原子N<sup>\*</sup>を含む)を含む飽和もしくは不飽和単環；または

(ii) 6～14個の環原子(G、および標識された窒素原子N<sup>\*</sup>を含む)を含む飽和もしくは不飽和の二環もしくは三環であり；ここで

・GはC(O)、S(O)、またはSO<sub>2</sub>であり；

・GとN<sup>\*</sup>とを接続する円形点線は、1～6個の環原子を含む二価の基であり；ここで

(a) 二価の基の環原子0～2個は環ヘテロ原子であり、それぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、S、およびSO<sub>2</sub>からなる群より選択され；

(b) 二価の基の環原子1～6個は環炭素原子であり、それぞれ独立して、C、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sup>b</sup>、C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され；

ここで

(1) 環Aが単環である場合、二価の基の環炭素原子1～6個のそれぞれは独立して、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sup>b</sup>、C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され；

(2) 環Aが二環または三環である場合、以下の(A)または(B)が適用され：

(A) 二価の基の隣接する環炭素原子2個または3個は、それぞれ独立して、C、CH、およびCR<sup>b</sup>からなる群より選択され、かつ、

(a) 1～5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>6</sub>～10アリール；

(b) 5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1～3個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリール；

(c) 1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>～10シクロアルキル；

(d) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

からなる群より選択される第2の環と縮合しており；あるいは、

(B) 二価の基の環炭素原子1個は、Cであり、かつ、

(a) 1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>～10シクロアルキル；

(b) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

からなる群より選択される第2の環とスピロ縮合しており；

Lは、

(i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(式VIII)、式中、mは1～6であり；nは0～2であり；pは0～8である；

(ii) -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(式IX)、式中、nは0～2であり；pは0～8である；

(iii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、式中、qは1～10である；

(iv) -C(O)-；または

(v) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(式VIII)、式中、mは1～6であり；pは0～8である



であり;

$X^1$ は-C(O)-; -N(R')C(O)-; -C(O)N(R')-; または-N(R')C(O)NR'-であり; 式中、R'の各存在は独立して、HおよびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択され;

$X^2$ は、

(i) -O-;

(ii) -S-;

(iii) -S(O)<sub>t</sub>-、式中、tは1または2である;

(iv) -C(Q<sup>1</sup>)(Q<sup>2</sup>)-、式中、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、HおよびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択され; あるいは、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になってC<sub>3</sub>~10シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい;

(v) 1~5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>6</sub>~10アリーレン;

(vi) 5~10個の環原子を含むヘテロアリーレンであって、1~4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリーレンが1~5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリーレン;

(vii) 1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>~10シクロアルキレン;

(viii) 3~10個の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1~3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1~5個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレン;

(ix) 1~2個のR<sup>e</sup>で置換されていてもよいC<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルケニレン; あるいは

(x) 1~2個のR<sup>e</sup>で置換されていてもよいC<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルキニレン

であり;

$X^3$ は-O-; -S-; または-S(O)<sub>t</sub>-であり、式中、tは1または2であり;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立して、Hおよび非置換C<sub>1</sub>~3アルキルからなる群より選択され;

R<sup>3</sup>は-C(O)OH、-C(O)OR<sup>31</sup>、-CH(C(O)OH)<sub>2</sub>、またはカルボン酸アイソスター(例えばアミドもしくはテトラゾリル)であり;

aは0~5であり;

a'は0または1であり;

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>はそれぞれ独立してHまたはC<sub>1</sub>~3アルキルであり;

R<sup>31</sup>は、

(i) 1~2個の独立して選択されるR<sup>e</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキル;

(ii) -(C<sub>0</sub>~3アルキレン)-C<sub>3</sub>~10シクロアルキルであって、該シクロアルキルが1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、シクロアルキル;

(iii) 3~10個の環原子を含む-(C<sub>0</sub>~3アルキレン)-ヘテロシクリルであって、1~3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクリル;

(iv) -(C<sub>0</sub>~3アルキレン)-C<sub>6</sub>~10アリールであって、該アリールが1~5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、アリール; または

(v) 5~10個の環原子を含む-(C<sub>0</sub>~3アルキレン)-ヘテロアリールであって、1~4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1~3個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリール

であり;

R<sup>a</sup>の各存在は独立して、H; C<sub>1</sub>~4アルキル; C<sub>3</sub>~6シクロアルキル; -C(=O)(C<sub>1</sub>~6アルキル); -C(=O)O(C<sub>1</sub>~6アルキル); および-S(O)<sub>1~2</sub>(C<sub>1</sub>~6アルキル)からなる群より選択され;

R<sup>b</sup>の各存在は独立して、R<sup>31</sup>; C<sub>1</sub>~4ハロアルキル; -OH; オキソ; -F; -N(R<sup>a</sup>)(R''); C<sub>1</sub>~4アルコキシ; C<sub>1</sub>~4ハロアルコキシ; -C(=O)(C<sub>1</sub>~4アルキル); -C(=O)O(C<sub>1</sub>~6アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N(R''')(R'''); -S(O)<sub>1~2</sub>(C<sub>1</sub>~6アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

10

20

30

40

50

$R^c$ の各存在は独立して、1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル;  $C_3\sim 6$ シクロアルキル;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル; -OH; -ハロ; -NO<sub>2</sub>; N<sub>3</sub>; -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>''</sup>);  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ チオアルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ; -OC(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)O( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N(R<sup>'''</sup>)(R<sup>''''</sup>); -S(O)<sub>1~2</sub>( $C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

$R^d$ の各存在は独立して、1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル; -OH; -F; Cl; -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>''</sup>); オキソ;  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ; -OC(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)O( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N(R<sup>'''</sup>)(R<sup>''''</sup>); -S(O)<sub>1~2</sub>( $C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

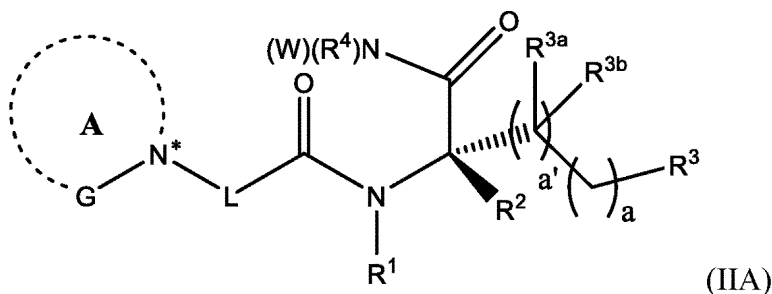
$R^e$ の各存在は独立して、-OH; -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>''</sup>);  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ; -OC(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)O( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N(R<sup>'''</sup>)(R<sup>''''</sup>); -S(O)<sub>1~2</sub>( $C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

$R''$ 、 $R'''$ 、および $R''''$ の各存在は独立して、Hおよび $C_1\sim 6$ アルキルからなる群より選択され;

Wは、式W<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>を有するペプチドであり、式中、W<sup>1</sup>は5～60個のアミノ酸の配列であり、R<sup>5</sup>は、1～2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1～2個の基)で置換されていてもよい、C末端アミノ酸、アミノ酸エステル、またはアミノ酸アミドである。

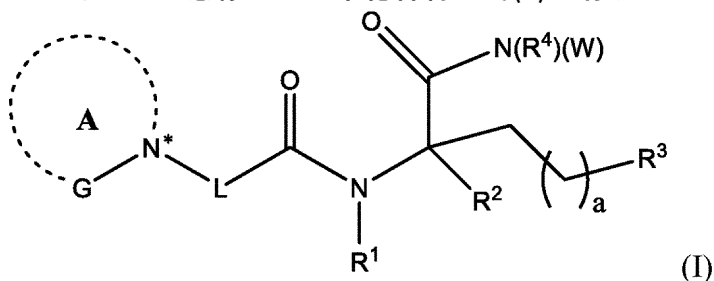
【0099】

いくつかの態様では、本化合物は式(IIA)を有する。



【0100】

いくつかの態様では、本化合物は式(I)を有する:



式中、

環Aは、

(i) 3～8個の環原子(G、および標識された窒素原子N<sup>\*</sup>を含む)を含む飽和もしくは不飽和単環; または

(ii) 6～14個の環原子(G、および標識された窒素原子N<sup>\*</sup>を含む)を含む飽和もしくは不飽和の二環もしくは三環

であり; ここで

・GはC(O)、S(O)、またはSO<sub>2</sub>であり;

・GとN<sup>\*</sup>とを接続する円形点線は、1～6個の環原子を含む二価の基であり; ここで

(a) 二価の基の環原子0～2個は環ヘテロ原子であり、それぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)

10

20

30

40

50

、O、S、およびSO<sub>2</sub>からなる群より選択され;

(b) 二価の基の環原子1~6個は環炭素原子であり、それぞれ独立して、C、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sup>b</sup>、C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され;

ここで

(1) 環Aが単環である場合、二価の基の環炭素原子1~6個のそれぞれは独立して、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sup>b</sup>、C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、およびCHR<sup>b</sup>からなる群より選択され;

(2) 環Aが二環または三環である場合、以下の(A)または(B)が適用され:

(A) 二価の基の隣接する環炭素原子2個または3個は、それぞれ独立して、C、CH、およびCR<sup>b</sup>からなる群より選択され、かつ、

(a) 1~5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>6</sub>~10アリール;

(b) 5~10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1~4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1~3個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリール;

(c) 1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>~10シクロアルキル;

(d) 3~10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1~3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

からなる群より選択される第2の環と縮合しており;あるいは、

(B) 二価の基の環炭素原子1個は、Cであり、かつ、

(a) 1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>~10シクロアルキル;

(b) 3~10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1~3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

からなる群より選択される第2の環とスピロ縮合しており;

Lは、

(i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(式VIII)、式中、mは1~6であり; nは0~2であり; pは0~8である;

(ii) -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(式IX)、式中、nは0~2であり; pは0~8である;

(iii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, 式中、qは1~10である;

(iv) -C(O)-; または

(v) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(式VIII)、式中、mは1~6であり; pは0~8であるであり;

X<sup>1</sup>は-C(O)-; -N(R')C(O)-; -C(O)N(R')-; または-N(R')C(O)NR'-であり; 式中、R'の各存在は独立して、HおよびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択され;

X<sup>2</sup>は、

(i) -O-;

(ii) -S-;

(iii) -S(O)<sub>t</sub>-, 式中、tは1または2である;

(iv) -C(Q<sup>1</sup>)(Q<sup>2</sup>)-, 式中、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、HおよびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択され; あるいは、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になってC<sub>3</sub>~10シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい;

(v) 1~5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>6</sub>~10アリーレン;

(vi) 5~10個の環原子を含むヘテロアリーレンであって、1~4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリーレンが1~5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリーレン;

(vii) 1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>~10シクロアルキレン;

(viii) 3~10個の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1~3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1~5個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレン;

10

20

30

40

50

(ix) 1～2個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_2\sim C_4$ アルケニレン; あるいは

(x) 1～2個の $R^e$ で置換されていてもよい $C_2\sim C_4$ アルキニレン

であり;

$X^3$ は-O-; -S-; または-S(O)<sub>t</sub>-であり、式中、tは1または2であり;

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれ独立して、Hおよび非置換 $C_1\sim 3$ アルキルからなる群より選択され;

$R^3$ は-C(O)OH、-C(O)OR<sup>31</sup>、またはカルボン酸アイソスターであり; ここで $R^{31}$ は、

(i) 1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル;

(ii) -(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-C<sub>3</sub>～10シクロアルキルであって、該シクロアルキルが1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、シクロアルキル;

(iii) 3～10個の環原子を含む-(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-ヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、N( $R^a$ )、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクリル;

(iv) -(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-C<sub>6</sub>～10アリールであって、該アリールが1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、アリール; または

(v) 5～10個の環原子を含む-(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N( $R^a$ )、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリールであり;

aは0～5であり;

$R^a$ の各存在は独立して、H;  $C_1\sim 4$ アルキル;  $C_3\sim 6$ シクロアルキル; -C(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)O( $C_1\sim 6$ アルキル); および-S(O)<sub>1</sub>～2( $C_1\sim 6$ アルキル)からなる群より選択され;

$R^b$ の各存在は独立して、 $R^{31}$ ;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル; -OH; オキソ; -F; -N( $R^a$ )( $R''$ );  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ; -C(=O)( $C_1\sim 4$ アルキル); -C(=O)O( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N( $R'''$ )( $R''''$ ); -S(O)<sub>1</sub>～2( $C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

$R^c$ の各存在は独立して、1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル;  $C_3\sim 6$ シクロアルキル;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル; -OH; -ハロ; -NO<sub>2</sub>; N<sub>3</sub>; -N( $R^a$ )( $R''$ );  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ チオアルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ; -OC(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)O( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N( $R'''$ )( $R''''$ ); -S(O)<sub>1</sub>～2( $C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

各 $R^d$ の各存在は独立して、1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル; -OH; -F; Cl; -N( $R^a$ )( $R''$ ); オキソ;  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ; -OC(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)O( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N( $R'''$ )( $R''''$ ); -S(O)<sub>1</sub>～2( $C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

各 $R^e$ の各存在は独立して、-OH; -N( $R^a$ )( $R''$ );  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ; -OC(=O)( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)O( $C_1\sim 6$ アルキル); -C(=O)OH; -C(=O)N( $R'''$ )( $R''''$ ); -S(O)<sub>1</sub>～2( $C_1\sim 6$ アルキル); およびシアノからなる群より選択され;

$R''$ 、 $R'''$ 、および $R''''$ の各存在はそれぞれ独立して、Hおよび $C_1\sim 6$ アルキルからなる群より選択され;

Wは、式W'-R<sup>5</sup>を有するペプチドであり、式中、W'は5～60個のアミノ酸の配列であり、 $R^5$ は、1～2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1～2個の基)で置換されていてもよい、C末端アミノ酸、アミノ酸エステル、またはアミノ酸アミドであり。

【0101】

いくつかの態様では、本明細書に記載される(例えば以下のセクションに記載される)化合物条件のうち1つまたは複数が適用される。

【0102】

化合物条件

10

20

30

40

50

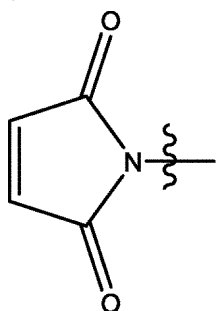
いくつかの態様では、本化合物はCAS RN 1401463-49-7; および/またはCAS RN 11 16465-43-0; および/またはCAS RN 1614237-35-2, および/またはCAS RN 161423 7-36-3; および/またはCAS RN 1353718-57-6; および/またはCAS登録番号: 108330 7-90-7以外であり、ここで各登録化学構造は参照により本明細書に組み入れられる。

【0103】

いくつかの態様では、本化合物は、それぞれ参照により組み入れられるNacheva et al., Organic & Biomolecular Chemistry, 2012, 10 (38), 7840-7846、Chopra et al., Bioconjugate Chemistry, 2009, 20 (2), 231-240、およびPCT出願公開番号WO 20 13/148579に開示されるいずれかの化合物ではない。

【0104】

いくつかの態様では、環Aは非置換マレイミド-1-イル以外、すなわち下記式以外である。



【0105】

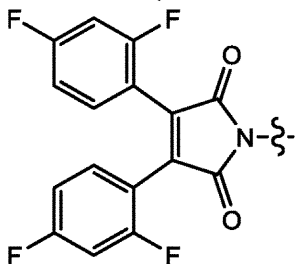
特定の態様では、Lが $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_5-C(O)NH-CH_2-$ 、または $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_6-$ である場合、環Aは非置換マレイミド-1-イル以外である。

【0106】

特定の態様では、Lが $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_5-C(O)NH-CH_2-$ 、または $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_6-$ であり、aが1である場合、環Aは非置換マレイミド-1-イル以外である。

【0107】

いくつかの態様では、環Aは置換マレイミド-1-イル以外(例えば3,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-マレイミド-1-イル以外、すなわち下記式以外)である。



【0108】

特定の態様では、Lが $-(CH_2)_3-$ である場合、環Aは置換マレイミド-1-イル以外(例えば3, 4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-マレイミド-1-イル以外)である。

【0109】

特定の態様では、Lが $-(CH_2)_3-$ であり、aが1である場合、環Aは置換マレイミド-1-イル以外(例えば3,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-マレイミド-1-イル以外)である。

【0110】

いくつかの態様では、環Aは置換されていてもよいN-[2-(1,3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-イル以外(例えば非置換N-[2-(1,3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-イル以外、すなわち下記式以外)である。

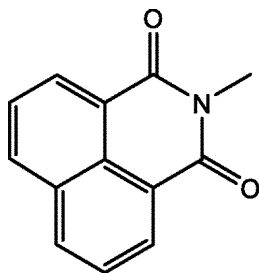
10

20

30

40

50



## 【0111】

特定の態様では、Lが $-(CH_2)_3-$ である場合、環Aは置換されていてもよいN-[2-(1,3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-イル以外(例えば非置換N-[2-(1,3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-イル以外)である。

10

## 【0112】

特定の態様では、Lが $-(CH_2)_3-$ であり、aが0である場合、環Aは置換されていてもよいN-[2-(1,3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-イル以外(例えば非置換N-[2-(1,3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-イル以外)である。

## 【0113】

いくつかの態様では、環Aは

(i) 非置換マレイミド-1-イル; および

(ii) 置換マレイミド-1-イル(例えば3,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-マレイミド-1-イル)以外である。

20

## 【0114】

いくつかの態様では、環Aは

(i) 非置換マレイミド-1-イル;

(ii) 置換マレイミド-1-イル(例えば3,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-マレイミド-1-イル); および

(iii) 置換されていてもよいN-[2-(1,3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-イル(例えば非置換N-[2-(1,3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-イル)以外である。

## 【0115】

いくつかの態様では、

(i) Lが $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_5-C(O)NH-CH_2-$ 、または $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_6-$ である場合、環Aは非置換マレイミド-1-イル以外であり;

(ii) Lが $-(CH_2)_3-$ である場合、環Aは置換マレイミド-1-イル以外(例えば3,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-マレイミド-1-イル以外)である。

30

## 【0116】

いくつかの態様では、

(i) Lが $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_5-C(O)NH-CH_2-$ 、または $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_6-$ であり、aが1である場合、環Aは非置換マレイミド-1-イル以外であり;

(ii) Lが $-(CH_2)_3-$ であり、aが1である場合、環Aは置換マレイミド-1-イル以外(例えば3,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-マレイミド-1-イル以外)である。

40

## 【0117】

いくつかの態様では、

(i) Lが $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_5-C(O)NH-CH_2-$ 、または $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_6-$ である場合、環Aは非置換マレイミド-1-イル以外であり;

(ii) Lが $-(CH_2)_3-$ である場合、環Aは置換マレイミド-1-イル以外(例えば3,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-マレイミド-1-イル以外)であり;

(iii) Lが $-(CH_2)_3-$ である場合、環Aは置換されていてもよいN-[2-(1,3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-イル以外(例えば非置換N-[2-(1,3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-イル以外)である。

50

## 【0118】

いくつかの態様では、

- (i) Lが $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_5-C(O)NH-CH_2-$ 、または $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_6-$ であり、aが1である場合、環Aは非置換マレイミド-1-イル以外であり；
- (ii) Lが $-(CH_2)_3-$ であり、aが1である場合、環Aは置換マレイミド-1-イル以外(例えば3,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-マレイミド-1-イル以外)であり；
- (iii) Lが $-(CH_2)_3-$ であり、aが0である場合、環Aは置換されていてもよいN-[2-(1,3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-イル以外(例えば非置換N-[2-(1,3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-イル以外)である。

## 【0119】

いくつかの態様では、W'中の最初の3個のアミノ酸はグリシン-スレオニン-フェニルアラニン(GTF)でなければならない。

## 【0120】

いくつかの態様では、W'は11個以上のアミノ酸(例えば12個以上、13個以上、14個以上、15個以上、16個以上、17個以上、18個以上、19個以上、20個以上、25個以上、30個以上のアミノ酸)を含まなければならない。

## 【0121】

いくつかの態様では、W'中の最初の3個のアミノ酸はグリシン-スレオニン-フェニルアラニン(GTF)でなければならない、W'は11個以上のアミノ酸(例えば12個以上、13個以上、14個以上、15個以上、16個以上、17個以上、18個以上、19個以上、20個以上、25個以上、30個以上のアミノ酸)を含まなければならない。

## 【0122】

これらの態様のうちいくつかでは、以下のうち1つまたは複数が適用される。環Aは非置換マレイミド-1-イルであり、Lは $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_5-C(O)NH-CH_2-$ 、または $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_6-$ である(場合によっては、aは1である)。環Aは置換マレイミド-1-イル(例えば3,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-マレイミド-1-イル)であり、Lは $-(CH_2)_3-$ である(場合によっては、aは1である)。環Aは置換されていてもよいN-[2-(1,3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-イル(例えば非置換N-[2-(1,3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-イル)である(場合によっては、aは0である)。

## 【0123】

特定の態様では、Lが $(CH_2)_q$ である場合、qは3ではない。特定の態様では、環Aが2個の $R^b$ 基で置換されているか、 $R^b$ 基が両方ともo,p-(ジ-フルオロ)フェニルであることがないか、または環Aが2個のo,p-(ジ-フルオロ)フェニル基で置換されている場合、配列W'中の最初のアミノ酸はバリンではなく；あるいは、環Aが2個のo,p-(ジ-フルオロ)フェニル基で置換されている場合、Lは $(CH_2)_3$ ではなく；あるいは、Lが $(CH_2)_3$ である場合、配列W'中の最初のアミノ酸はバリンではない。

## 【0124】

特定の態様では、Lが $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ であり、mが5であり、 $X^1$ が $-C(O)NH-$ であり、nおよびpがそれぞれ0であり、 $X^2$ が $CQ^1Q^2$ である場合、 $Q^1$ および $Q^2$ のうち少なくとも一方はHではない。特定の態様では、Lが $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ であり、mが5であり、 $X^1$ が $-C(O)NH-$ であり、nおよびpがそれぞれ0であり、 $X^2$ が $CH_2$ である場合、環Aは-N-マレイミドではない。特定の態様では、Lが $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ であり、mが5であり、 $X^1$ が $-C(O)NH-$ であり、nおよびpがそれぞれ0であり、 $X^2$ が $CH_2$ であり、環Aが-N-マレイミドである場合、配列W'中の最初のアミノ酸はグリシンではない。

## 【0125】

特定の態様では、Lが $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ であり、mが2であり、 $X^1$ が $-C(O)NH-$ であり、nおよびpの合計が5であり、 $X^2$ が $CQ^1Q^2$ である場合、 $Q^1$ および $Q^2$ のうち少なくとも一方はHではない。特定の態様では、Lが $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ であり、mが2であり、 $X^1$ が $-C(O)NH-$ であり、nおよびpの合計が5であり、 $X^2$ が $CH_2$ であ

10

20

30

40

50

る場合、環Aは-N-マレイミドではない。特定の態様では、Lが $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ であり、mが2であり、 $X^1$ が $-C(O)NH-$ であり、nおよびpの合計が5であり、 $X^2$ が $CH_2$ であり、環Aが-N-マレイミドである場合、配列W'中の最初のアミノ酸はアラニンではない。

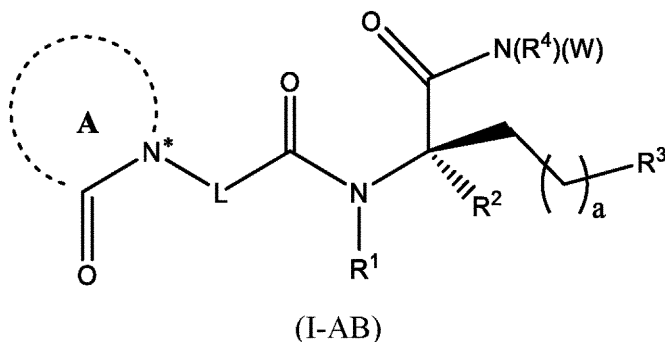
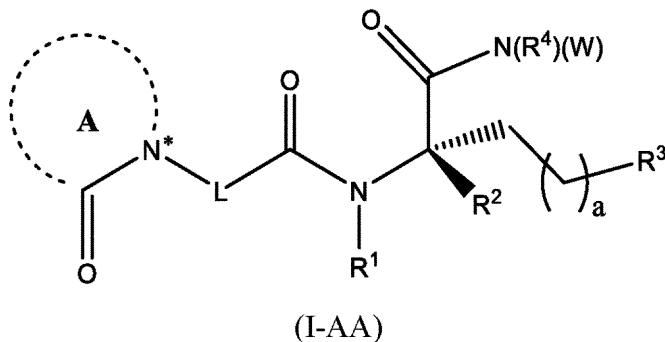
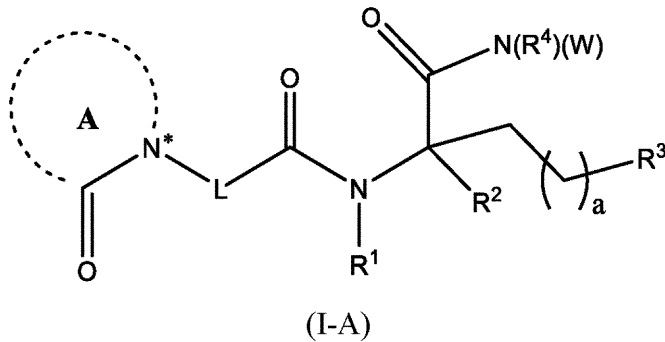
【0126】

特定の態様では、Lが $(CH_2)_q$ である場合、qは2ではなく；あるいは、Lが $(CH_2)_2$ である場合、環Aは-N-マレイミドではなく；あるいは、Lが $(CH_2)_2$ であり、環Aが-N-マレイミドである場合、配列W'中の最初のアミノ酸はアラニンではない。

【0127】

環A

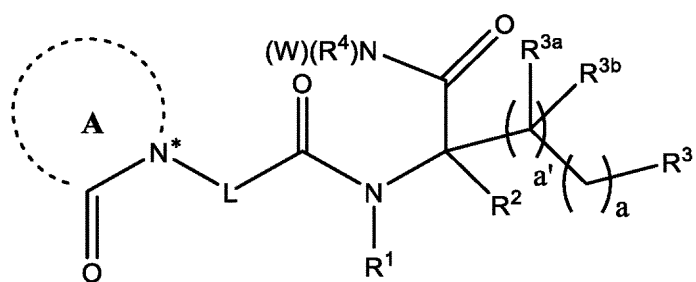
いくつかの態様では、GはC(O)である。当該化合物の非限定的な例としては式(I-A)、(I-AA)、および(I-AB)の化合物を挙げることができる。



【0128】

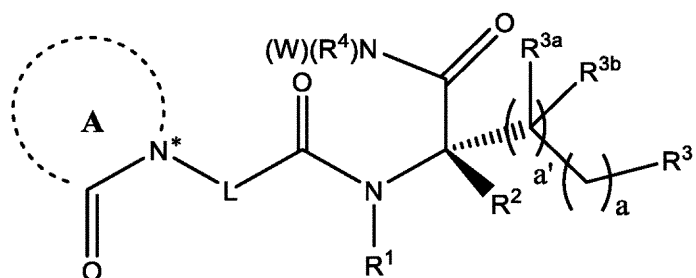
さらなる非限定的な例としては式(I-A-A)、(I-AA)、または(I-AB)を有する化合物が挙げられる。





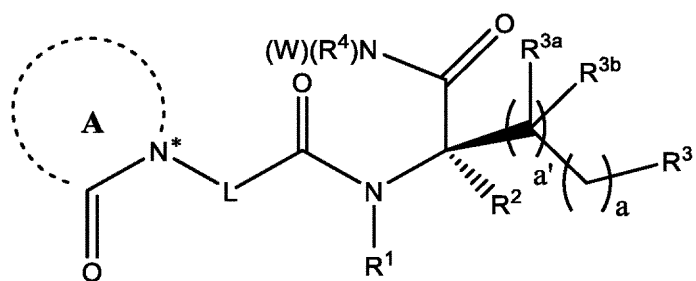
(IA-A)

10



(IA-AA)

20



(IA-AB)

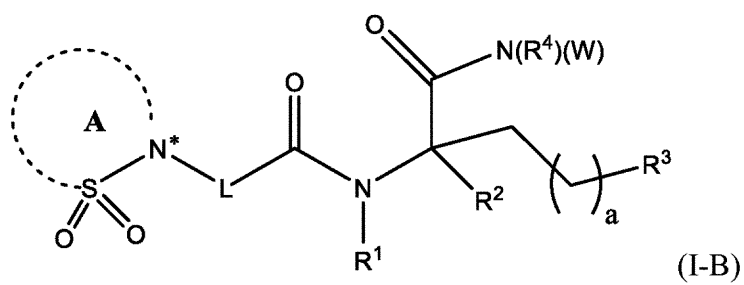
30

## 【 0 1 2 9 】

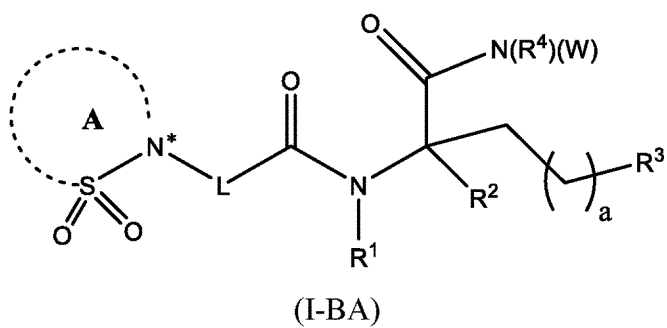
いくつかの態様では、GはS(O)またはSO<sub>2</sub>である。当該化合物の非限定的な例としては式(I-B)、(I-BA)、または(I-BB)の化合物を挙げることができる。

40

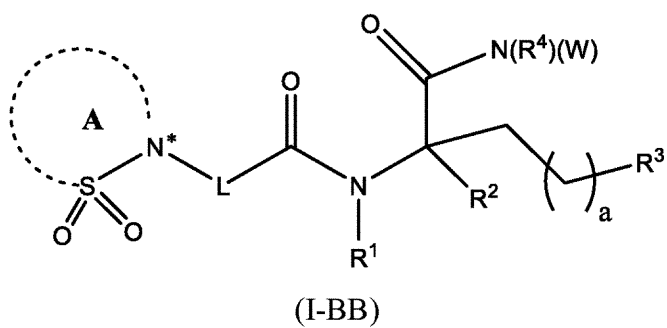
50



10



20



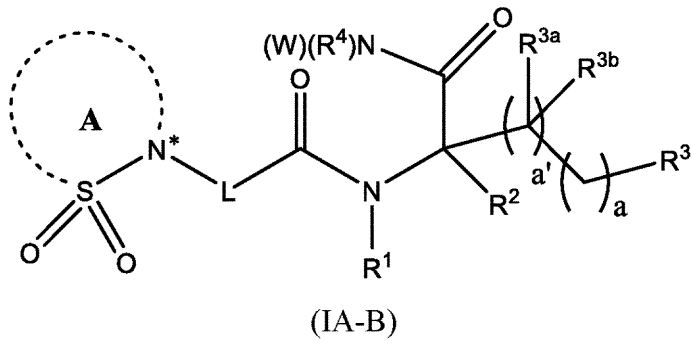
【 0 1 3 0 】

30

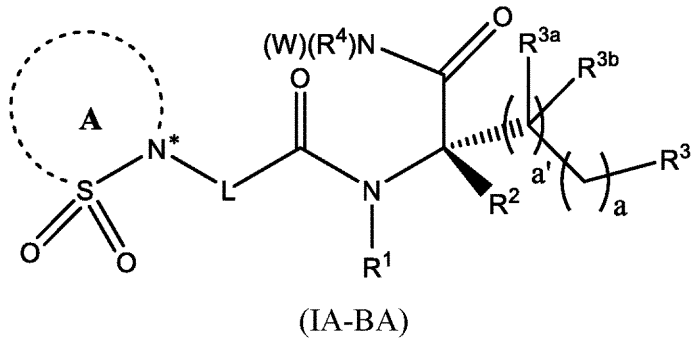
さらなる非限定的な例としては式(I-A-B)、(I-A-BA)、または(I-A-BB)を有する化合物が挙げられる。

40

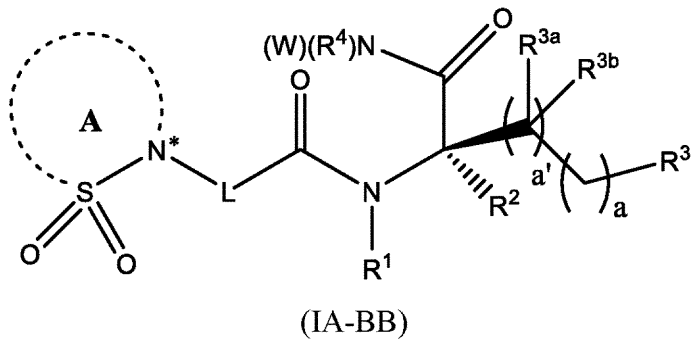
50



10



20



30

## 【0131】

いくつかの態様では、環Aは、3～8個(例えば4～8個、4～7個、5～6個)の環原子を含む飽和または不飽和単環である。

## 【0132】

これらの態様のうちいくつかでは、環Aは飽和環である。他の態様では、環Aは不飽和環である。これらの態様のうちいくつかでは、環Aは4～7個の環原子または5～6個の環原子を含む。

## 【0133】

特定の態様では、環Aは、3～8個(例えば4～8個、4～7個、5～6個)の環原子を含む飽和単環である。

40

## 【0134】

特定の態様では、環Aは、5～7個の環原子を含む飽和単環である。

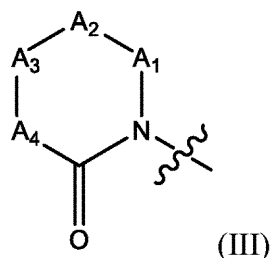
## 【0135】

特定の態様では、環Aは、5～6個の環原子を含む飽和単環である。

## 【0136】

特定の態様では、環Aは下記式(III)を有する：

50



式中、

$A_1$ は結合、 $A^1A-A^1B$ 、 $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ であり；

$A^1A$ および $A^1B$ はそれぞれ独立して $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ であり；

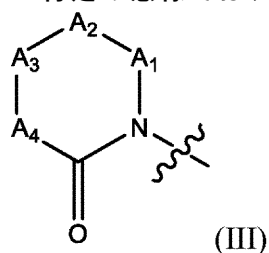
$A_2$ は $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ であり；

$A_3$ は $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、もしくは $C(R^b)_2$ ； $O$ ； $S$ ； $SO_2$ ；または $N(R^a)$ であり；

$A_4$ は $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、もしくは $C(R^b)_2$ ； $O$ ； $S$ ；または $N(R^a)$ であるが、但し、 $A_3$ および $A_4$ がいずれも $O$ ； $S$ ；もしくは $N(R^a)$ ；またはそれらの組み合わせであることはできない。

【0137】

特定の態様では、環Aは式(III)を有する：



式中、

$A_1$ は結合、 $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ であり；

$A_2$ は $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ であり；

$A_3$ は $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、もしくは $C(R^b)_2$ ； $O$ ； $S$ ； $SO_2$ ；または $N(R^a)$ であり；

$A_4$ は $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、もしくは $C(R^b)_2$ ； $O$ ； $S$ ；または $N(R^a)$ であるが、但し、 $A_3$ および $A_4$ がいずれも $O$ ； $S$ ；もしくは $N(R^a)$ ；またはそれらの組み合わせであることはできない。

【0138】

式(III)の特定の態様では、 $A_1$ は結合以外であり(すなわち、 $A_1$ は $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ であり)、環Aは6個の環原子を含む(すなわち、環Aは6員環である)。

【0139】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ は $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である。例えば、 $A_1$ は $CH_2$ でありうる。他の態様では、 $A_1$ は $C(O)$ である。

【0140】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_2$ は $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である。例えば、 $A_2$ は $CH_2$ でありうる。

【0141】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_3$ は $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である。例えば、 $A_3$ は $CH_2$ でありうる。他の態様では、 $A_3$ は $O$ ； $S$ ； $SO_2$ ；または $N(R^a)$ である。

【0142】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_4$ は $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である。例えば、 $A_4$ は $CH_2$ でありうる。他の態様では、 $A_4$ は $O$ ； $S$ ；または $N(R^a)$ である。

【0143】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ からなる群より選択される。

【0144】

特定の態様では、 $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して、 $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他は $CH_2$ である。

【0145】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ はそれぞれ $CH_2$ である。

【0146】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_2$ および $A_4$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され； $A_3$ はO；S； $SO_2$ ；または $N(R^a)$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_2$ および $A_4$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して、 $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他(当てはまる場合は) $CH_2$ である。他の態様では、 $A_2$ および $A_4$ はいずれも $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_3$ は $N(R^a)$ である(例えば $A_3$ はNHでありうる)。他の態様では、 $A_3$ はOである。さらに他の態様では、 $A_3$ は $SO_2$ である。

10

【0147】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_2$ および $A_3$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され； $A_4$ はO；S；または $N(R^a)$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_2$ および $A_3$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して、 $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他(当てはまる場合は) $CH_2$ である。他の態様では、 $A_2$ および $A_3$ はいずれも $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_4$ は $N(R^a)$ である(例えば $A_4$ はNHでありうる)。他の態様では、 $A_4$ はOである。

【0148】

20

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ からなる群より選択される。

【0149】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して、 $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他は $CH_2$ である。

【0150】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ はそれぞれ $CH_2$ である。

【0151】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_4$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され； $A_3$ はO；S； $SO_2$ ；または $N(R^a)$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_2$ および $A_4$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して、 $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他(当てはまる場合は) $CH_2$ である。他の態様では、 $A_2$ および $A_3$ はいずれも $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_1$ は $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_3$ は $N(R^a)$ である(例えば $A_3$ はNHでありうる)。他の態様では、 $A_3$ はOである。さらに他の態様では、 $A_3$ は $SO_2$ である。

30

【0152】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され； $A_4$ はO；S；または $N(R^a)$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_2$ および $A_4$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して、 $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他(当てはまる場合は) $CH_2$ である。他の態様では、 $A_2$ および $A_3$ はいずれも $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_1$ は $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_4$ は $N(R^a)$ である(例えば $A_4$ はNHでありうる)。他の態様では、 $A_4$ はOである。

40

【0153】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ は $C(O)$ であり； $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ からなる群より選択される。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して、 $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他は $CH_2$ である。

【0154】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ は $C(O)$ であり； $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ はそれぞれCH

50

2である。

【0155】

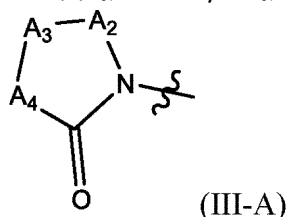
特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ はC(O)であり； $A_2$ および $A_4$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され； $A_3$ はO；S； $SO_2$ ；または $N(R^a)$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_2$ および $A_4$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して、 $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他(当てはまる場合は) $CH_2$ である。他の態様では、 $A_2$ および $A_4$ はいずれも $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_3$ は $N(R^a)$ である(例えば $A_3$ はNHでありうる)。他の態様では、 $A_3$ はOである。さらに他の態様では、 $A_3$ は $SO_2$ である。

【0156】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ はC(O)であり； $A_2$ および $A_3$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され； $A_4$ はO；S；または $N(R^a)$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_2$ および $A_3$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して、 $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他(当てはまる場合は) $CH_2$ である。他の態様では、 $A_2$ および $A_3$ はいずれも $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_4$ は $N(R^a)$ である(例えば $A_4$ はNHでありうる)。他の態様では、 $A_4$ はOである。

【0157】

式(III)の特定の態様では、 $A_1$ は結合であり、環Aは5個の環原子を含み(すなわち、環Aは5員環であり)、環Aは式(III-A)を有する。



【0158】

特定の式(III-A)の態様では、 $A_2$ はC(=O)である。他の態様では、 $A_2$ は $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ であり；例えば、 $A_2$ は $CH_2$ でありうる。

【0159】

特定の式(III-A)の態様では、 $A_3$ はO；S；または $N(R^e)$ である。例えば、 $A_3$ はSでありうる。別の例として、 $A_3$ は $N(R^a)$ でありうる(例えば $A_3$ はNHでありうる)。

【0160】

特定の式(III-A)の態様では、 $A_4$ は $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である。例えば、 $A_4$ は $CHR^b$ または $C(R^b)_2$ でありうる。別の例として、 $A_4$ は $CH_2$ でありうる。

【0161】

特定の式(III-A)の態様では、 $A_2$ はC(=O)であり； $A_3$ はO；S；または $N(R^e)$ であり； $A_4$ は $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_3$ はSである。他の態様では、 $A_3$ は $N(R^a)$ である(例えば $A_3$ はNHである)。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_4$ は $CH_2$ である。他の態様では、 $A_4$ は $CHR^b$ または $C(R^b)_2$ である。

【0162】

特定の式(III-A)の態様では、 $A_2$ はC(=O)であり； $A_3$ および $A_4$ はそれぞれ独立して $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ より選択される。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_3$ および $A_4$ はそれぞれ $CH_2$ である。他の態様では、 $A_3$ および $A_4$ のうち一方は $CH_2$ であり、 $A_3$ および $A_4$ のうち他方は $CHR^b$ または $C(R^b)_2$ である。さらに他の態様では、 $A_3$ および $A_4$ はそれぞれ独立して $CHR^b$ または $C(R^b)_2$ より選択される。

【0163】

特定の式(III-A)の態様では、 $A_2$ は $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ であり、例えば $A_2$ は $CH_2$ であってよく； $A_3$ および $A_4$ はそれぞれ独立して $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ より選択される(例えば $A_3$ および $A_4$ はそれぞれ $CH_2$ である)。

## 【0164】

式(III)の態様のうちいくつかでは、 $A^1$ は $A^{1A}-A^{1B}$ である。

## 【0165】

上記の式(III)の態様のうちいくつかでは、 $A^{1A}$ および $A^{1B}$ はそれぞれ独立して $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である。非限定的な例として、 $A^{1A}$ および $A^{1B}$ はそれぞれ独立して $CH_2$ でありうる。

## 【0166】

式(III)の態様のうちいくつかでは( $A^1$ が $A^{1A}-A^{1B}$ である場合)、 $A^2$ は $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である。非限定的な例として、 $A^2$ は $CH_2$ でありうる。

## 【0167】

式(III)の態様のうちいくつかでは( $A^1$ が $A^{1A}-A^{1B}$ である場合)、 $A^3$ は $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である。非限定的な例として、 $A^3$ は $CH_2$ でありうる。

## 【0168】

式(III)の態様のうちいくつかでは( $A^1$ が $A^{1A}-A^{1B}$ である場合)、 $A^4$ は $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ である。非限定的な例として、 $A^4$ は $CH_2$ である。

## 【0169】

上記の式(III)および(III-A)の態様のうちいくつかでは、 $R^b$ の各存在は独立して、以下からなる群より選択される：

- (i) 1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル；
- (ii)  $-(C_0\sim 3$ アルキレン) $-C_6\sim 10$ アリールであって、該アリールが1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、アリール；
- (iii) 5～10個の環原子を含む $-(C_0\sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリール；
- (iv)  $-OH$ ；
- (v)  $-N(R^a)(R'')$ ；
- (vi)  $C_1\sim 4$ アルコキシ；
- (vii)  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ；ならびに
- (viii)  $-F$ 。

## 【0170】

式(III)および(III-A)の態様のうちいくつかでは、 $R^b$ の各存在は独立して、以下からなる群より選択される：

- (i)  $C_1\sim 6$ アルキル；
- (iv)  $-OH$ ；
- (v)  $-N(R^a)(R'')$ ；
- (vi)  $C_1\sim 4$ アルコキシ；
- (vii)  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ；および
- (viii)  $-F$ 。

## 【0171】

上記の式(III)の態様のうちいくつかでは、 $R^b$ の各存在は独立して、以下からなる群より選択される：1～2個の独立して選択される $R^e$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル；1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよいフェニル； $-OH$ ； $-F$ ； $-N(R^a)(R'')$ ；および $C_1\sim 4$ アルコキシ。

## 【0172】

式(III)または(III-A)を有する環A部分の非限定的な例を、表形式で以下の表1に記載する。

## 【0173】

(表1)

10

20

30

40

50

| 実施例   | A <sub>1</sub>                   | A <sub>2</sub>  | A <sub>3</sub>  | A <sub>4</sub>  |
|-------|----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| III-1 | 結合                               | C(O)            | S               | CH <sub>2</sub> |
| III-2 | CH <sub>2</sub>                  | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> |
| III-3 | 結合                               | C(O)            | NH              | CH <sub>2</sub> |
| III-4 | CH <sub>2</sub>                  | CH <sub>2</sub> | S               | CH <sub>2</sub> |
| III-5 | CH <sub>2</sub>                  | CH <sub>2</sub> | SO <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> |
| III-6 | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> |
| III-7 | CH <sub>2</sub>                  | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | C(O)            |
| III-8 | CH <sub>2</sub>                  | CH <sub>2</sub> | O               | CH <sub>2</sub> |

10

## 【0174】

いくつかの態様では、環Aは、4～8個(例えば4～7個、5～6個)の環原子を含む不飽和単環である。

## 【0175】

特定の態様では、環Aは、4～7個の環原子を含む不飽和単環である。

20

## 【0176】

特定の態様では、環Aは、5～6個の環原子を含む不飽和単環である。

## 【0177】

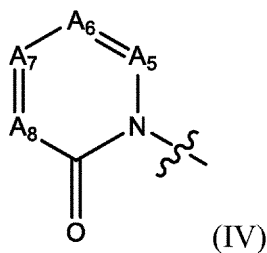
特定の態様では、環Aは、6個の環原子を含む不飽和単環である。

## 【0178】

特定の態様では、環Aは、5個の環原子を含む不飽和単環以外(例えばマレイミド以外、例えば非置換または二置換マレイミド以外)である。

## 【0179】

これらの態様のうちいくつかでは、環Aは式(IV)を有する:



30

式中、

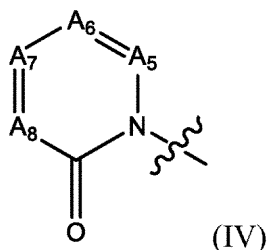
A<sub>6</sub>およびA<sub>7</sub>はそれぞれ独立してCHおよびCR<sup>b</sup>より選択され;

A<sub>5</sub>およびA<sub>8</sub>はそれぞれ独立してN、CH、またはCR<sup>b</sup>である。

40

## 【0180】

これらの態様のうちいくつかでは、環Aは式(IV)を有する:



50



式中、

A<sub>5</sub>、A<sub>6</sub>、およびA<sub>7</sub>はそれぞれ独立してCHおよびCR<sup>b</sup>より選択され;

A<sub>8</sub>はN、CH、またはCR<sup>b</sup>である。

【0181】

特定の式(IV)の態様では、A<sub>5</sub>、A<sub>6</sub>、A<sub>7</sub>、およびA<sub>8</sub>はそれぞれ独立してCHおよびCR<sup>b</sup>より選択される。例えば、A<sub>5</sub>、A<sub>6</sub>、A<sub>7</sub>、およびA<sub>8</sub>のうち1つまたは2つは、独立して選択されるCR<sup>b</sup>であり、その他はCHである。別の例として、A<sub>5</sub>、A<sub>6</sub>、A<sub>7</sub>、およびA<sub>8</sub>はそれぞれCHである。

【0182】

他の式(IV)の態様では、A<sub>5</sub>、A<sub>6</sub>、およびA<sub>7</sub>はそれぞれ独立してCHおよびCR<sup>b</sup>より選択され、A<sub>8</sub>はNである。例えば、A<sub>5</sub>、A<sub>6</sub>、およびA<sub>7</sub>のうち1つまたは2つは、独立して選択されるCR<sup>b</sup>であり、その他はCHである。別の例として、A<sub>5</sub>、A<sub>6</sub>、およびA<sub>7</sub>はそれぞれCHである。

【0183】

さらに他の式(IV)の態様では、A<sub>5</sub>はNであり; A<sub>6</sub>、A<sub>7</sub>、およびA<sub>8</sub>はそれぞれ独立してCHおよびCR<sup>b</sup>より選択される(例えばA<sub>6</sub>、A<sub>7</sub>、およびA<sub>8</sub>のうち1つはCR<sup>b</sup>(例えばC-OH)である)。

【0184】

上記の式(IV)の態様のうちいくつかでは、R<sup>b</sup>の各存在は独立して、以下からなる群より選択される: R<sup>31</sup>; C<sub>1</sub>~4ハロアルキル; -OH; -N(R<sup>a</sup>)(R''); C<sub>1</sub>~4アルコキシ; およびC<sub>1</sub>~4ハロアルコキシ。

【0185】

上記の式(IV)の態様のうちいくつかでは、R<sup>b</sup>の各存在は独立して、以下からなる群より選択される: R<sup>31</sup>; -OH; -N(R<sup>a</sup>)(R''); C<sub>1</sub>~4アルコキシ; およびC<sub>1</sub>~4ハロアルコキシ。

【0186】

上記の式(IV)の態様のうちいくつかでは、R<sup>b</sup>の各存在は独立して、以下からなる群より選択される:

(i) 1~2個の独立して選択されるR<sup>e</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキル;

(ii) -(C<sub>0</sub>~3アルキレン)-C<sub>6</sub>~10アリールであって、該アリールが1~5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、アリール;

(iii) 5~10個の環原子を含む-(C<sub>0</sub>~3アルキレン)-ヘテロアリールであって、1~4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1~3個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリール;

(iv) -OH;

(v) -N(R<sup>a</sup>)(R'');

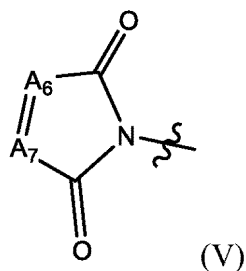
(vi) C<sub>1</sub>~4アルコキシ;

(vii) C<sub>1</sub>~4ハロアルコキシ; および

(viii) -F。

【0187】

これらの態様のうちいくつかでは、環Aは式(V)を有する:



式中、

A<sub>6</sub>およびA<sub>7</sub>はそれぞれ独立してCHおよびCR<sup>b</sup>より選択され;

$A_8$ はN、CH、または $CR^b$ である。

【0188】

他の式(V)の態様では、 $A_6$ および $A_7$ はそれぞれCHである。他の式(IV)の態様では、 $A_6$ および $A_7$ の両方がCHであることはできない。

【0189】

特定の式(V)の態様では、 $A_6$ および $A_7$ のうち一方は $CR^b$ であり、 $A_6$ および $A_7$ のうち他方はCHである。

【0190】

他の式(IV)の態様では、 $A_6$ および $A_7$ はそれぞれ、独立して選択される $CR^b$ である。他の式(IV)の態様では、 $A_6$ および $A_7$ が両方とも、独立して選択される $CR^b$ であることはできない。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_6$ および $A_7$ がそれぞれ、独立して選択される $CR^b$ である場合、両 $R^b$ 置換基は、1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換された $C_6\sim_{10}$ アリール(例えばフェニル)であることはできない。別の例として、両 $R^b$ 置換基は、1～3個または1～2個の独立して選択される $R^c$ で置換された $C_6\sim_{10}$ アリール(例えばフェニル)であることはできない。例えば、両 $R^b$ 置換基は、1～5個の独立して選択されるハロ(例えばフルオロ)で置換された $C_6\sim_{10}$ アリール(例えばフェニル)であることはできない。別の例として、両 $R^b$ 置換基は、1～3個または1～2個の独立して選択されるハロ(例えばフルオロ)で置換された $C_6\sim_{10}$ アリール(例えばフェニル)であることはできない。例えば、両 $R^b$ 置換基がジフルオロフェニル、例えばo,p-(ジ-フルオロ)フェニルであることはできない。

【0191】

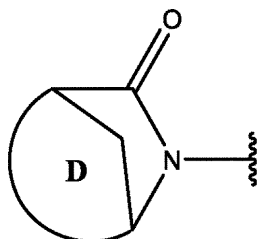
いくつかの態様では、環Aは、7～9個(例えば7～8個、例えば7個)の環原子を含む飽和または不飽和の二環または三環である。

【0192】

これらの態様のうちいくつかでは、(A)が適用される(例えば、二価の基の隣接する環炭素原子3個は、それぞれ独立して、C、CH、 $CR^b$ 、 $CH_2$ 、 $C(R^b)H$ 、 $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、第2の環と縮合している)。

【0193】

これらの態様のうちいくつかでは、環Aは下記式を有する：



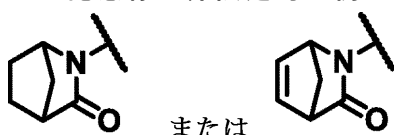
式中、Dは以下である：

(c) 1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい $C_3\sim_{10}$ シクロアルキル；または

(d) 4～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクリルが1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクリル。

【0194】

上記態様の非限定的な例として、環Aは



でありうる。

## 【0195】

いくつかの態様では、環Aは、8～10個の環原子を含む飽和または不飽和の二環または三環である。

## 【0196】

これらの態様のうちいくつかでは、環Aは飽和環である。他の態様では、環Aは不飽和環である。

## 【0197】

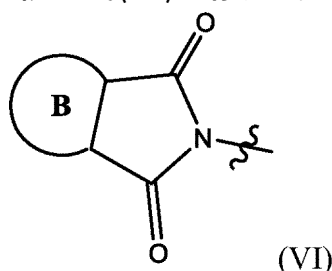
これらの態様のうちいくつかでは、(A)が適用される(例えば、二価の基の隣接する環炭素原子2個は、それぞれ独立して、C、CH、および $CR^b$ からなる群より選択され、第2の環と縮合している)。他の態様では、(B)が適用される。

## 【0198】

特定の態様では、環Aは、8～10個の環原子を含む不飽和二環または三環である。これらの態様のうちいくつかでは、(A)が適用される。これらの態様のうちいくつかでは、環Aは1個のオキソでさらに置換されていてもよい。

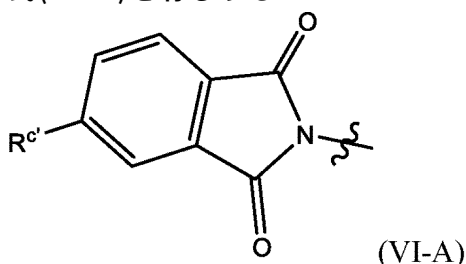
## 【0199】

特定の態様では、(A)が適用され、環Aは1個のオキソでさらに置換されていてもよく、環Aは式(VI)を有する。



## 【0200】

これらの態様のうちいくつかでは、縮合環Bは、1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい縮合 $C_{6-10}$ アリールである。例えば、縮合環Bは、1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい縮合フェニルでありうる。さらなる例として、環Aは式(VI-A)を有する：



式中、 $R^c$ はHまたは $R^c$ (例えば $C_1-6$ アルキル、例えば $CH_3$ )である。

## 【0201】

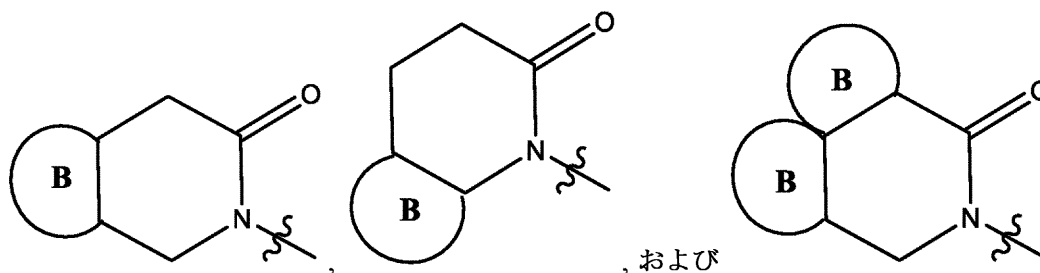
式(VI)の態様のうちいくつかでは、環Bは、1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい(例えば置換されていない)縮合 $C_{10}$ アリールである。

## 【0202】

式(VI)の態様のうちいくつかでは、環Bは、5～10個(例えば6個)の環原子を含む縮合ヘテロアリールであって、1～4個(例えば1個)の環原子がそれぞれ独立して、N、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリールである。

## 【0203】

特定の態様では、環Aは以下のうち1つより選択される。



## 【0204】

上記態様のうちいくつかでは、各縮合環Bは独立して以下より選択される:

5~10個(例えば6個)の環原子を含む縮合ヘテロアリールであって、1~4個(例えば1個)の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリールが1~3個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリール;

ならびに  
1~5個(例えば1~2個)の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい縮合C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>(例えばC<sub>6</sub>)アリール。

## 【0205】

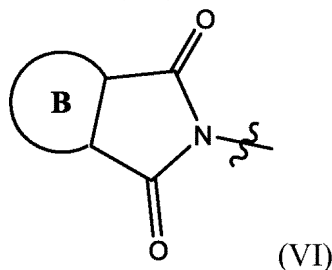
非限定的な例として、各縮合環Bは独立して、1~5個(例えば1~2個)の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい縮合C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>(例えばC<sub>6</sub>)アリールでありうる。

## 【0206】

特定の態様では、環Aは、8~10個の環原子を含む飽和二環または三環である。これらの態様のうちいくつかでは、(A)が適用される。他の態様では、(B)が適用される。これらの態様のうちいくつかでは、環Aは1個のオキソでさらに置換されていてもよい。

## 【0207】

特定の態様では、(A)が適用され、環Aは1個のオキソでさらに置換されていてもよく、環Aは式(VI)を有する。



## 【0208】

これらの態様のうちいくつかでは、縮合環Bは、1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい縮合C<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキルである。例えば、縮合環Bは、1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい縮合C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル(例えばC<sub>3</sub>~<sub>4</sub>シクロアルキル)でありうる(例えばR<sup>d</sup>はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルでありうる)。

## 【0209】

他の態様では、(B)が適用され、環Aは1個のオキソでさらに置換されていてもよく、環Aは式(VII)を有する。

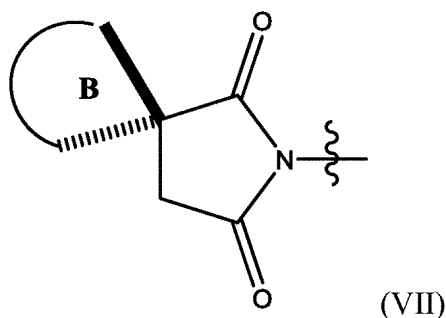
10

20

30

40

50



10

## 【0210】

これらの態様のうちいくつかでは、スピロ縮合環Bは、1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよいスピロ縮合 $C_3\sim_{10}$ シクロアルキルである。例えば、スピロ縮合環Bは、1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよいスピロ縮合 $C_3\sim_6$ シクロアルキル(例えば $C_3\sim_4$ シクロアルキル)である(例えば $R^d$ は $C_1\sim_3$ アルキルでありうる)。

## 【0211】

## 変動要素L

いくつかの態様では、Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有する。

## 【0212】

式(VIII)の特定の態様では、mは2～6である(例えばmは2でありうる)。

20

## 【0213】

式(VIII)の特定の態様では、mは1である。

## 【0214】

式(VIII)の特定の態様では、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ である(例えば $X^1$ は $-N(H)C(O)-$ でありうる)。

## 【0215】

式(VIII)の特定の態様では、 $n + p \geq 2$ である。例えば、 $n + p = 2$ である(例えばnおよびpはそれぞれ1である)。別の例として、 $n + p > 2$ である(例えば $n + p = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ 、または10である)。

## 【0216】

別の態様では、 $n + p < 2$ である。

30

## 【0217】

さらに他の態様では、 $n + p = 0$ である。

## 【0218】

式(VIII)の特定の態様では、 $X^2$ は $-O-$ ;  $-S-$ ; または $-S(O)_t-$ であり、式中、tは1または2である。例えば、 $X^2$ は $-S-$ でありうる。

## 【0219】

式(VIII)の特定の態様では、 $X^2$ は $-C(Q^1)(Q^2)-$ である。

## 【0220】

これらの態様のうちいくつかでは、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれ独立して、Hおよび $C_1\sim_4$ アルキルからなる群より選択される。例えば、 $Q^1$ および $Q^2$ のうち一方はHでありうるし、 $Q^1$ および $Q^2$ のうち他方は $C_1\sim_4$ アルキル(例えば $CH_3$ )でありうる。例えば、 $Q^1$ はHでありうるし、 $Q^2$ は $C_1\sim_4$ アルキルでありうる。別の例として、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれHでありうる。さらなる例として、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれ、独立して選択される $C_1\sim_4$ アルキルでありうる。

40

## 【0221】

他の態様では、 $Q^1$ および $Q^2$ は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって $C_3\sim_{10}$ シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい。例えば、 $Q^1$ および $Q^2$ は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって $C_3\sim_6$ シクロアルキルを形成し、該シクロアルキ

50

ルは、1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい。

【0222】

上記態様のうちいくつかでは、 $Q^1$ および $Q^2$ は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって $C_4\sim 6$ (例えば $C_4$ )シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは1～2個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい。

【0223】

式(VIII)の特定の態様では、 $X^2$ は以下である：

(v) 1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい $C_6\sim 10$ アリーレン；

(vi) 5～10個の環原子を含むヘテロアリーレンであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリーレンが1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリーレン；

(vii) 1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい $C_3\sim 10$ シクロアルキレン；または

(viii) 3～10個の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1～5個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレン。

【0224】

例えば、 $X^2$ は、

(v) 1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい $C_6\sim 10$ アリーレン；または

(vii) 1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい $C_3\sim 10$ シクロアルキレンでありうる。

【0225】

別の例として、 $X^2$ は、

(v) 1～5個(例えば1～3個、1～2個、1個)の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよいフェニレン；または

(vii) 1～4個の独立して選択された $R^d$ で置換されていてもよい $C_3\sim 6$ シクロアルキレン(例えば $C_3\sim 4$ シクロアルキレン)(例えば $R^d$ は $C_1\sim 3$ アルキルでありうる)でありうる。

【0226】

式(VIII)の特定の態様では、 $X^2$ は(viii) 3～10個の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1～5個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレンである。

【0227】

式(VIII)の特定の態様では、 $X^2$ は(viii) 4～6個(例えば4個)の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1～3個(例えば1個)の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1～5個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレンである(例えば $X^2$ は



でありうる)。

【0228】

いくつかの態様では、Lは式(IX)： $-C(O)-(CH_2)_n-X^3-(CH_2)_p-$ を有する。これらの態様のうちいくつかでは、 $n + p \geq 2$ である。例えば、 $n + p = 2$ である(例えばnおよびpはそれぞれ1である)。別の例として、 $n + p > 2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $X^3$ は-S-である。

【0229】

非限定的なLの組み合わせ

10

20

30

40

50

[1] 式(VIII)の特定の態様では、

mは2～6であり；

n + p ≥ 2であり；

X<sup>2</sup>は-O-；-S-；または-S(O)<sub>t</sub>-である。

【0 2 3 0】

これらの態様のうちいくつかでは、mは2である。

【0 2 3 1】

これらの態様のうちいくつかでは、X<sup>1</sup>は-N(R')C(O)-(例えば-N(H)C(O)-)である。

【0 2 3 2】

これらの態様のうちいくつかでは、n + p > 2である。

10

【0 2 3 3】

これらの態様のうちいくつかでは、n + p = 2である(例えばnおよびpはそれぞれ1である)。

【0 2 3 4】

これらの態様のうちいくつかでは、X<sup>2</sup>は-S-である。

【0 2 3 5】

これらの態様のうちいくつかでは、mは2～6(例えば2)であり、X<sup>1</sup>は-N(R')C(O)-(例えば-N(H)C(O)-)であり、n + p > 2である。

【0 2 3 6】

これらの態様のうちいくつかでは、mは2～6(例えば2)であり、X<sup>1</sup>は-N(R')C(O)-(例えば-N(H)C(O)-)であり、n + p > 2であり、X<sup>2</sup>は-S-である。

20

【0 2 3 7】

これらの態様のうちいくつかでは、mは2～6(例えば2)であり、X<sup>1</sup>は-N(R')C(O)-(例えば-N(H)C(O)-)であり、n + p = 2である(例えばnおよびpはそれぞれ1である)。

【0 2 3 8】

これらの態様のうちいくつかでは、mは2～6(例えば2)であり、X<sup>1</sup>は-N(R')C(O)-(例えば-N(H)C(O)-)であり、n + p = 2であり(例えばnおよびpはそれぞれ1であり)、X<sup>2</sup>は-S-である。

【0 2 3 9】

例えば、Lは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-でありうる。

30

【0 2 4 0】

[2] 式(VIII)の特定の態様では、

mは2～6であり；

n + p < 2であり；

X<sup>2</sup>は、

(i) -C(Q<sup>1</sup>)(Q<sup>2</sup>)-、式中、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ、独立して選択されるC<sub>1</sub>～4アルキルであり；あるいは、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になってC<sub>3</sub>～10シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい；

(v) 1～5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>6</sub>～10アリーレン；

40

(vi) 5～10個の環原子を含むヘテロアリーレンであって、1～4個の環原子がそれぞれ独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロアリーレンが1～5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリーレン；

(vii) 1～4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>～10シクロアルキレン；または

(viii) 3～10個の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1～3個の環原子がそれぞれ独立して、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1～5個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレンである。

【0 2 4 1】

50

これらの態様のうちいくつかでは、 $m$ は2である。

【0242】

これらの態様のうちいくつかでは、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )である。

【0243】

これらの態様のうちいくつかでは、 $n + p = 0$ である。

【0244】

これらの態様のうちいくつかでは、 $X^2$ は $-C(Q^1)(Q^2)-$ である。

【0245】

これらの態様のうちいくつかでは、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれHである。

【0246】

これらの態様のうちいくつかでは、 $Q^1$ は $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0247】

これらの態様のうちいくつかでは、 $Q^2$ は $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0248】

これらの態様のうちいくつかでは、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれ、独立して選択される $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば $CH_3$ )である。

【0249】

これらの態様のうちいくつかでは、 $Q^1$ および $Q^2$ は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1~4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい。

【0250】

これらの態様のうちいくつかでは、 $X^2$ は、

(v) 1~5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリーレン; または

(vii) 1~4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい $C_3 \sim 10$ シクロアルキレンである。

【0251】

これらの態様のうちいくつかでは、 $X^2$ は(viii) 4~6個(例えば4個)の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1~3個(例えば1個)の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1~5個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレンである(例えば $X^2$ は



でありうる)。

【0252】

これらの態様のうちいくつかでは、 $m$ は2~6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ である。

【0253】

これらの態様のうちいくつかでは、 $m$ は2~6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は $-C(Q^1)(Q^2)-$ であり、 $Q^1$ および $Q^2$ は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1~4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよい。

【0254】

これらの態様のうちいくつかでは、 $m$ は2~6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は $-C(Q^1)(Q^2)-$ であり、 $Q^1$ および $Q^2$ は、独立して選択される $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば $CH_3$ )である。

【0255】

これらの態様のうちいくつかでは、 $m$ は2~6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は(v) 1~5個の独立して選択される $R^c$ で置

10

20

30

40

50



換されていてもよい $C_6\sim 10$ アリーレン(例えばフェニレン); または(vii) 1~4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい $C_3\sim 10$ シクロアルキレンである。

【0256】

[3] 式(IX)の特定の態様では、 $n + p = 2$ であり(例えば $n$ および $p$ はそれぞれ1であり)、 $X^3$ は-S-である。

【0257】

[4] 式(VIII)の特定の態様では、

$m$ は1であり;

$n + p \leq 2$ であり;

$X^2$ は-O-; -S-; -S(O)<sub>t</sub>-; または $C(Q^1)(Q^2)$ である。

10

【0258】

これらの態様のうちいくつかでは、 $n + p = 2$ である。

【0259】

これらの態様のうちいくつかでは、 $X^2$ は-S-である。

【0260】

これらの態様のうちいくつかでは、 $n + p < 2$ である(例えば $n + p = 0$ であり; あるいは、 $n + p = 1$ である)。

【0261】

これらの上記態様のうちいくつかでは、 $X^2$ は $C(Q^1)(Q^2)$ である。

【0262】

これらの態様のうちいくつかでは、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれHである。

20

【0263】

これらの態様のうちいくつかでは、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれ $C_1\sim 4$ アルキルである。

【0264】

これらの態様のうちいくつかでは、 $Q^1$ はHであり;  $Q^2$ は $C_1\sim 4$ アルキルである。

【0265】

変動要素 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、および $R^4$

いくつかの態様では、 $R^1$ はHである。いくつかの態様では、 $R^2$ はHである。いくつかの態様では、 $R^4$ はHである。

【0266】

いくつかの態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち2つはHである。

30

【0267】

いくつかの態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHである。

【0268】

いくつかの態様では、 $R^2$ は非置換 $C_1\sim 3$ アルキル(例えばメチル)である。

【0269】

いくつかの態様では、 $R^1$ および $R^4$ はHである。

【0270】

いくつかの態様では、 $R^{2'}$ は(AA)によって定義される通りである。

【0271】

特定の態様では、 $a'$ は1である。

40

【0272】

これらの態様のうちいくつかでは、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれHである。

【0273】

これらの態様のうちいくつかでは、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれ $C_1\sim 3$ アルキル(例えばメチル)である。

【0274】

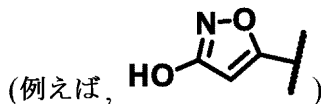
他の態様では、 $a'$ は0である。

【0275】

いくつかの態様では、 $R^3$ は-C(O)OHである。他の態様では、 $R^3$ はカルボン酸アイソス

50

ターである。カルボン酸アイソスターの非限定的な例としては、非炭素非環状酸、例えばホスホン酸/ホスフィン酸およびスルホン酸/スルフィン酸、ならびにスルホンアミド；修飾炭素系酸、例えばヒドロキサム酸、ヒドロキサム酸エステル、アシル尿素、アシルスルホンアミド、およびスルホニル尿素；置換されていてもよいヘテロアリール系およびヘテロシクリル系アイソスター、例えば置換されていてもよいテトラゾール、オキサジアゾール-5(4H)-チオン、チアジアゾール-5(4H)-オン、オキサチアジアゾール、およびそれらの酸化形態、イソオキサゾール、チアゾリジンジオン、オキサゾリジンジオン、テトラミン酸、ならびにそれらの誘導体に基づくアイソスター；ならびに置換されていてもよいシクロアルキル系およびアリール系アイソスター、例えば置換されていてもよいシクロペンタン-1,3-ジオン、フェノール、およびスクアリン酸、ならびにそれらの誘導体(例えばテトラゾリルまたはアミド)に基づくアイソスターが挙げられる。特定の態様では、 $R^3$ はアミドである。特定の態様では、 $R^3$ は置換されていてもよいテトラゾリル(例えば非置換テトラゾリル)である。特定の態様では、 $R^3$ は置換されていてもよいイソオキサゾリル(例えばヒドロキシで置換されたイソオキサゾリル



)である。

【0276】

いくつかの態様では、 $a$ は1~5(例えば1~4、1~3、1~2)である。いくつかの態様では、 $a$ は0である。いくつかの態様では、 $a$ は0、1、または2である。特定の態様では、 $a$ は1である。他の態様では、 $a$ は2である。さらに他の態様では、 $a$ は0である。いくつかの態様では、 $a$ は0、1、2、または3である(例えば $a = 0$ ；または $a = 1$ ；または $a = 2$ である)。

【0277】

変動要素 $W$ 、 $W'$ 、および $R^5$

$W$ は、式 $W'-R^5$ を有するペプチドであり、式中、 $W'$ は5~60個のアミノ酸の配列であり、 $R^5$ は、1~2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1~2個の基)で置換されていてもよい、C末端アミノ酸、アミノ酸エステル、またはアミノ酸アミドである。本明細書において使用される「ペプチド」とは、ペプチドの各末端にN末端(式(IAA)、(IA)、または(I)中の $N-R^4$ )およびC末端アミノ酸残基( $R^5$ )を有する、ペプチド(アミド)結合(またはそのアイソスター置換体)で連結されたアミノ酸単量体(「残基」と呼ぶこともある)の鎖を意味する。ペプチドという用語は、本明細書に記載の任意の1個または複数の修飾体を例えば含む修飾ペプチドも含む。

【0278】

構成アミノ酸およびその修飾体

いくつかの態様では、 $W$ は、生物により産生されるポリペプチドおよび/またはタンパク質に例えば見られる1個または複数の天然アミノ酸、例えばAla(A)、Val(V)、Leu(L)、Ile(I)、Pro(P)、Phe(F)、Trp(W)、Met(M)、Gly(G)、Ser(S)、Thr(T)、Cys(C)、Tyr(Y)、Asn(N)、Gln(Q)、Asp(D)、Glu(E)、Lys(K)、Arg(R)、およびHis(H)を含む。

【0279】

いくつかの態様では、 $W$ は、いわゆる修飾ペプチドに存在する1個または複数の独立して選択される修飾体を含む。これらの修飾体としては(i) ラクタム架橋の取り込み；(ii) ヘッドトゥテール環化；(iii) 1個または複数の代替または非天然(D-またはL-)アミノ酸、例えば合成非天然アミノ酸、置換アミノ酸、およびD-アミノ酸；(iv) ペプチド結合置換体；(v) 標的化基；などが挙げられるがそれに限定されない。特定の態様では、 $W$ は $W'$ 成分または $R^5$ 成分中に1個の修飾体を含む。他の態様では、 $W$ は、 $W'$ 成分/または $R^5$ 成分に(例えば $W'$ 成分のみに；または $R^5$ 成分のみに；または $W'$ 成分および $R^5$ 成分の両方に)生じる2個以上の独立して選択される修飾体(例えば2個の独立して選択される修飾体、3個の独立して選択される修飾体、4個の独立して選択される修飾体、5個の独立して選択される修飾体、

6個の独立して選択される修飾体、7個の独立して選択される修飾体、8個の独立して選択される修飾体、9個の独立して選択される修飾体、または10個の独立して選択される修飾体)を含む。

#### 【0280】

代替または非天然アミノ酸の非限定的な例としてはD-アミノ酸;  $\beta$ -アミノ酸; ホモシステイン、ホスホセリン、ホスホスレオニン、ホスホチロシン、ヒドロキシプロリン、 $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸; 馬尿酸、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、スタチン、1,2,3,4,-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、ペニシラミン(3-メルカプト-D-バリン)、オルニチン、シトルリン、 $\alpha$ -メチル-アラニン、パラ-ベンゾイルフェニルアラニン、パラ-アミノフェニルアラニン、パラ-フルオロフェニルアラニン、フェニルグリシン、プロパルギルグリシン、サルコシン、およびtert-ブチルグリシン)、ジアミノ酪酸、7-ヒドロキシ-テトラヒドロイソキノリンカルボン酸、ナフチルアラニン、ビフェニルアラニン、シクロヘキシルアラニン、アミノ-イソ酪酸、ノルバリン、ノルロイシン、tert-ロイシン、テトラヒドロイソキノリンカルボン酸、ピペコリン酸、フェニルグリシン、ホモフェニルアラニン、シクロヘキシルグリシン、デヒドロロイシン、2,2-ジエチルグリシン、1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸、1-アミノ-1-シクロヘキサンカルボン酸、アミノ-安息香酸、アミノ-ナフトエ酸、 $\gamma$ -アミノ酪酸、ジフルオロフェニルアラニン、ニペコ酸、 $\alpha$ -アミノ酪酸、チエニル-アラニン、t-ブチルグリシン、トリフルオロバリン; ヘキサフルオロロイシン; フッ素化類似体; アジド修飾アミノ酸; アルキン修飾アミノ酸; シアノ修飾アミノ酸; ならびにそれらの誘導体(いずれも適切であれば、それぞれ独立してD-アミノ酸またはL-アミノ酸でありうる)が挙げられる。

#### 【0281】

ペプチド結合置換体の非限定的な例としては尿素、チオ尿素、カルバメート、スルホニル尿素、トリフルオロエチルアミン、オルト-(アミノアルキル)-フェニル酢酸、パラ-(アミノアルキル)-フェニル酢酸、メタ-(アミノアルキル)-フェニル酢酸、チオアミド、テトラゾール、ボロン酸エステル、オレフィン基、およびそれらの誘導体が挙げられる。

#### 【0282】

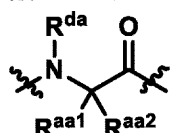
修飾体および/または部分の他の非限定的な例としてはPEG化; グリコシル化; HES化; ELP化; 脂質化; アセチル化; アミド化; 末端封止修飾体(例えばC末端におけるアミド化、C末端アルコール部分、アルデヒド部分、エステル部分、およびチオエステル部分の導入); シアノ基; リン酸化; 体内での保持を増加させる標的化部分および/または標的化剤(例えばセルロース、脂肪酸、ポリエチレングリコール(PEG)、またはそれらの組み合わせなどの剤)との環化、結合; レトロインベルソペプチドモチーフ(すなわち、少なくとも1つの位置でのペプチド結合の方向の逆転を伴うペプチド)の取り込みが挙げられる。

#### 【0283】

特定の態様では、Wは天然アミノ酸のみを含む。他の態様では、Wは代替または非天然アミノ酸のみを含む。さらに他の態様では、Wは1個または複数の天然アミノ酸および1個または複数の代替または非天然アミノ酸を含む。上記態様のうちいくつかでは、WはL-アミノ酸のみを含み; あるいは、WはD-アミノ酸およびL-アミノ酸の両方を含み; あるいは、WはD-アミノ酸のみを含む。理論に拘束されることは望ましくないが、D-アミノ酸の取り込みにより、本明細書に記載の化合物のインビボ安定性または細胞内安定性を向上させることができると考えられる。

#### 【0284】

いくつかの態様では、Wは、それぞれ式XAAのアミノ酸残基、またはそのC末端アミノ酸もしくはアミノ酸エステルもしくはアミノ酸アミドを含む:



XAA

式中、 $R^{aa1}$ および $R^{aa2}$ はそれぞれ独立して以下より選択され:

- (a) H;
  - (b) 1~3個の $R^{ba}$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル;
  - (c) 1~4個の $R^{ba}$ で置換されていてもよい( $C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_3\sim 10$ シクロアルキル;
  - (d) 3~10個の環原子を含む-( $C_0\sim 3$ アルキレン)-ヘテロシクリルであって、1~3個の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^{da})$ 、O、およびSからなる群より選択されるヘテロ原子であり、1個または複数のヘテロシクリル環炭素原子が1~4個の独立して選択される $R^{ba}$ で置換されていてもよい、ヘテロシクリル;
  - (e) 1~4個の $R^{ca}$ で置換されていてもよい( $C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_6\sim C_{10}$ アリール;
  - (f) 5~10個の環原子を含む-( $C_0\sim 3$ アルキレン)-ヘテロアリールであって、1~4個の環原子がそれぞれ独立して、N、 $N(R^{da})$ 、O、およびSからなる群より選択されるヘテロ原子であり、1個または複数のヘテロアリール環炭素原子が1~4個の独立して選択される $R^{ca}$ で置換されていてもよい、ヘテロアリール;
- あるいは、

(g)  $-C(=O)CR^{aa1}(R^{aa2})N(R^{da})$ -基中の $R^{aa1}$ および $R^{da}$ は一緒になって、5~8個の環原子を含む環であって、(a) Hおよび $C_1\sim 3$ アルキルより独立して選択される1~2個の置換基でそれぞれ置換された環炭素原子1~6個( $CR^{aa1}(R^{aa2})$ 以外に); ならびに(b) それぞれ独立して、 $N(R^{da})$ 、O、およびSからなる群より選択される0~3個の環ヘテロ原子( $R^{da}$ に結合した窒素原子以外に)を含む環を形成し;

$R^{ba}$ の各存在は $-C(=O)(OH)$ ;  $-C(=O)(C_2\sim 20$ アルキル);  $-C(=O)NR'R''$ ;  $-NHC(=NR')NR'R''$ ;  $-C(=O)O(C_2\sim 20$ アルキル);  $-S(O)_0\sim 2(C_1\sim 6$ アルキル); オキソ; F;  $C_1\sim 10$ アルコキシ;  $C_1\sim 10$ ハロアルコキシ; アジド;  $-N(R^{ga})(R^{ha})$ からなる群より選択され;

$R^{ca}$ の各存在は独立して、 $-OH$ ;  $-SH$ ;  $-F$ ;  $-Cl$ ;  $-Br$ ;  $-NR'R''$ ;  $C_1\sim 4$ アルキル;  $C_1\sim 4$ ハロアルキル;  $C_1\sim 4$ アルコキシ;  $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ;  $-C(=O)O(C_1\sim 4$ アルキル);  $-C(=O)(C_1\sim 4$ アルキル);  $-C(=O)OH$ ;  $-CON(R')(R'')$ ;  $-S(O)_1\sim 2(NR'R'')$ ;  $-S(O)_0\sim 2(C_1\sim 4$ アルキル); シアノ;  $-NR'C(=NR')NR'R''$ ; ハロ、 $C_1\sim 4$ アルキル、および $C_1\sim 4$ ハロアルキルより独立して選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい $C_6\sim 10$ アリール; ならびに1~4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい $C_3\sim 6$ シクロアルキルからなる群より選択され;

$R^{da}$ の各存在は独立して、H;  $C_1\sim 6$ アルキル;  $C_3\sim 6$ シクロアルキル;  $-C(O)(C_1\sim 4$ アルキル);  $-C(O)O(C_1\sim 4$ アルキル);  $-CON(R')(R'')$ ;  $-S(O)_1\sim 2(NR'R'')$ ;  $-S(O)_1\sim 2(C_1\sim 4$ アルキル);  $-OH$ ; および $C_1\sim 4$ アルコキシからなる群より選択され; あるいは、 $-C(=O)CR^{aa1}(R^{aa2})N(R^{da})$ -基中の $R^{aa1}$ および $R^{da}$ は一緒になって、上記定義の5~8個の環原子を含む環を形成し;

$R^{ga}$ および $R^{ha}$ の各存在はそれぞれ独立して、H;  $C_1\sim 4$ アルキル;  $-C(=O)O(C_2\sim 20$ アルキル); および $-S(O)_1\sim 2(C_1\sim 6$ アルキル)からなる群より選択され;

$R'$ および $R''$ の各存在は独立して、Hおよび $C_1\sim 4$ アルキルからなる群より選択され; あるいは、 $R'$ および $R''$ は、それぞれが結合している窒素原子と一緒に、3~8個の環原子を含む環であって、(a) Hおよび $C_1\sim 3$ アルキルより独立して選択される1~2個の置換基でそれぞれ置換された1~7個の環炭素原子; ならびに(b) それぞれ独立して、 $N(H)$ 、O、およびSからなる群より選択される0~3個の環ヘテロ原子( $R'$ および $R''$ に結合した窒素原子以外に)を含む環を形成する。

#### 【0285】

いくつかの態様では、Wは、式XAAの25~45個のアミノ酸残基、またはそのC末端アミノ酸もしくはアミノ酸エステルもしくはアミノ酸アミドを含み、式中、 $R^{aa2}$ はHである。

#### 【0286】

これらの態様のうちいくつかでは、 $R^{aa1}$ は以下からなる群より選択される:

- H;
- $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-SMe$ 、 $-NH(C=NH)NH_2$ 、 $CO_2H$ 、および $CO_2NH_2$ より選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル;

- ・ 1～2個の-OHで置換されていてもよい(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン)-フェニル;
- ・ (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン)-インドリル; ならびに
- ・ (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン)-イミダゾリル; あるいは、
- ・ -CH(R<sup>aa1</sup>)N(R<sup>da</sup>)-基中のR<sup>aa1</sup>およびR<sup>da</sup>、これらは一緒になってピロリジン環を形成する。

## 【0287】

上記態様の非限定的な例として、Wは、生物により産生されるポリペプチドおよび/もしくはタンパク質に例えば見られる25～45個の天然アミノ酸、例えばAla(A)、Val(V)、Leu(L)、Ile(I)、Pro(P)、Phe(F)、Trp(W)、Met(M)、Gly(G)、Ser(S)、Thr(T)、Cys(C)、Tyr(Y)、Asn(N)、Gln(Q)、Asp(D)、Glu(E)、Lys(K)、Arg(R)、およびHis(H); またはそのアミノ酸エステルもしくはアミノ酸アミドを含みうる。

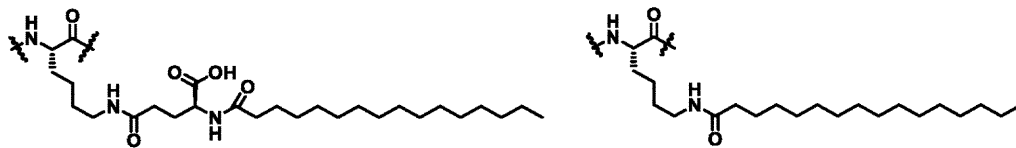
10

## 【0288】

特定の態様では、Wは、式XAAの1～2個(例えば1個)のアミノ酸残基、またはそのC末端アミノ酸もしくはアミノ酸エステルもしくはアミノ酸アミドを含み、式中、R<sup>aa2</sup>はHであり; R<sup>aa1</sup>は1～2個(例えば1個)のR<sup>ba</sup>で置換されたC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり; R<sup>ba</sup>の各存在は独立して-N(R<sup>ga</sup>)(R<sup>ha</sup>)より選択される。

## 【0289】

上記態様の非限定的な例として、Wは、以下より選択されるアミノ酸残基、またはそのC末端アミノ酸もしくはアミノ酸エステルもしくはアミノ酸アミドを含みうる:



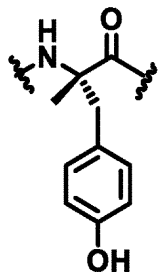
20

## 【0290】

特定の態様では、Wは、式XAAの1～2個(例えば1個)のアミノ酸残基、またはそのC末端アミノ酸もしくはアミノ酸エステルもしくはアミノ酸アミドを含み、式中、R<sup>aa2</sup>はC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル(例えばメチル)であり; R<sup>aa1</sup>はH以外である。

## 【0291】

非限定的な例としては



30

; またはそのC末端アミノ酸もしくはアミノ酸エステルもしくはアミノ酸アミドが挙げられる。

40

## 【0292】

変動要素W'

いくつかの態様では、W'は20～60個(例えば20～55個、20～50個、20～45個、20～40個、20～30個、20～35個)のアミノ酸の配列である。

## 【0293】

いくつかの態様では、W'は30～60個(例えば30～55個、30～50個、30～45個、30～40個)のアミノ酸の配列である。特定の態様では、W'は25～45個(例えば30～45個)のアミノ酸の配列である。特定の態様では、W'は30～50個のアミノ酸の配列である。例えば、W'は30～45個のアミノ酸または30～40個のアミノ酸の配列でありうる。特定の態様では、W'は34個、35個、36個、37個、38個、または39個のアミノ酸; 例えば36個ま

50

たは37個のアミノ酸；例えば36個のアミノ酸の配列でありうる。特定の態様では、W'は25～28個のアミノ酸；例えば26個または27個のアミノ酸の配列でありうる。

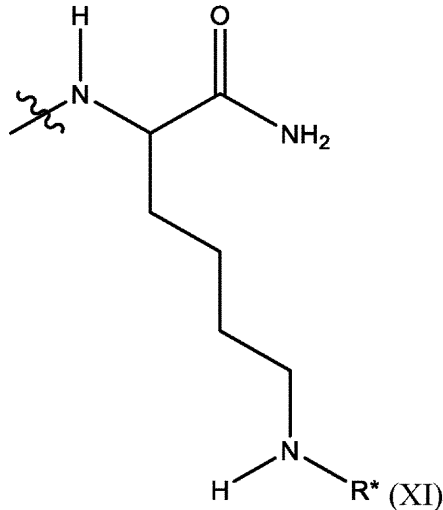
【0294】

変動要素R<sup>5</sup>

いくつかの態様では、R<sup>5</sup>は、1～2個の修飾基で置換されていてもよいC末端アミノ酸アミドである。他の態様では、R<sup>5</sup>は、1～2個の修飾基で置換されていてもよいC末端アミノ酸である。

【0295】

特定の態様では、R<sup>5</sup>は、1～2個の修飾基で置換されていてもよいC末端リシル残基、例えばリシルアミド残基である。例えば、R<sup>5</sup>は、1～2個の修飾基で置換されていてもよいC末端L-リシルアミド残基でありうる。特定の態様では、R<sup>5</sup>は式(XI)を有する：



式中、R\*はHまたは修飾基である。これらの態様のうちいくつかでは、式(XI)はLである。他の態様では、式(XI)はDである。

【0296】

特定の態様では、R\*はHである。

【0297】

特定の態様では、修飾基(例えばR\*)はアシル基である。例えば、アシル基は、1～2個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置換されていてもよいC<sub>2</sub>～30(例えばC<sub>2</sub>～20、C<sub>2</sub>～10、C<sub>2</sub>～6)アシル基でありうる。R<sup>f</sup>の各存在は-C(=O)(OH)；-C(=O)(C<sub>2</sub>～20アルキル)；-C(=O)O(C<sub>2</sub>～20アルキル)；-S(O)<sub>1～2</sub>(C<sub>1</sub>～6アルキル)；オキソ；F；C<sub>1</sub>～10アルコキシ；C<sub>1</sub>～10ハロアルコキシ；および-N(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>)からなる群より選択される。R<sup>g</sup>およびR<sup>h</sup>の各存在は独立して、H；C<sub>1</sub>～4アルキル；-C(=O)(C<sub>2</sub>～20アルキル)；-C(=O)O(C<sub>2</sub>～20アルキル)；および-S(O)<sub>1～2</sub>(C<sub>1</sub>～6アルキル)からなる群より選択される。

【0298】

特定の態様では、修飾基(例えばR\*)は、1～2個(例えば2個)の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置換されたC<sub>2</sub>～30(例えばC<sub>2</sub>～20、C<sub>2</sub>～10、C<sub>2</sub>～6)アシル基である。特定の態様では、R<sup>f</sup>の各存在は独立して、-C(=O)(OH)および-N(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>)からなる群より選択されうる。例えば、R<sup>g</sup>およびR<sup>h</sup>のうち一方は独立して、-C(=O)(C<sub>2</sub>～20アルキル)；-C(=O)O(C<sub>2</sub>～20アルキル)；および-S(O)<sub>1～2</sub>(C<sub>1</sub>～6アルキル)、例えば-C(=O)(C<sub>2</sub>～20アルキル)からなる群より選択される。例えば、修飾基(例えばR\*)は以下でありうる。

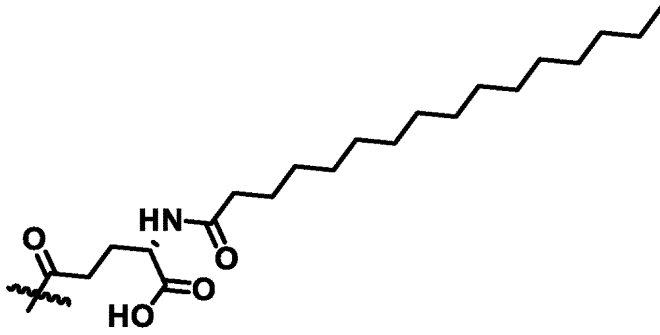
10

20

30

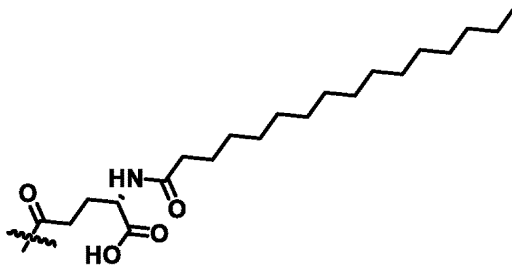
40

50

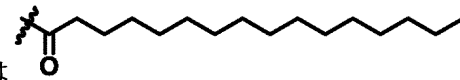


【0299】

さらなる例として、 $R^*$ は以下でありうる。



または



【0300】

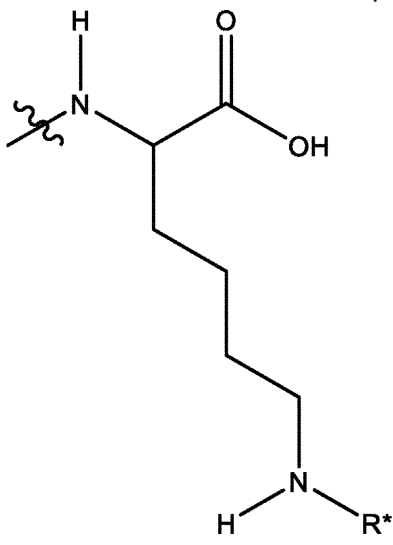
いくつかの態様では、 $R^5$ はC末端アミノ酸であり、1～2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1～2個の基)で置換されていてもよい。

【0301】

特定の態様では、 $R^5$ はC末端リジンであり、1～2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1～2個の基)で置換されていてもよい。例えば、 $R^5$ はC末端L-リジンであってもよく、1～2個の修飾基(例えばアシル基およびPEG基より選択される1～2個の基)で置換されていてもよい。

【0302】

特定の態様では、 $R^5$ は式(XI-OH)を有する：



(XI-OH)

式中、 $R^*$ はHまたは修飾基(例えばアシル基およびPEG基)である。これらの態様のうちいくつかでは、式(XI-OH)はLである。他の態様では、式(XI-OH)はDである。

【0303】

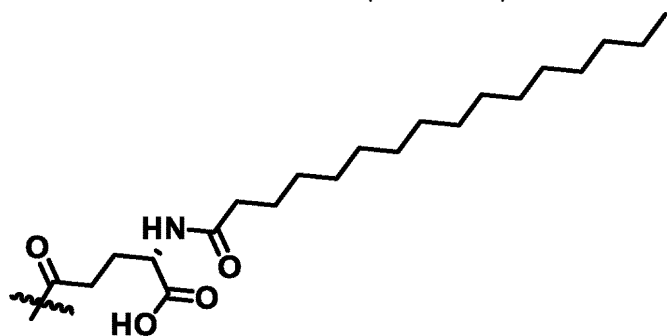
式(XI)および(XI-OH)の特定の態様では、 $R^*$ はHである。

## 【0304】

特定の態様では、修飾基(例えば $R^*$ )はアシル基である。例えば、アシル基は、1～2個の独立して選択される $R^f$ で置換されていてもよい $C_2\sim 30$ (例えば $C_2\sim 20$ 、 $C_2\sim 10$ 、 $C_2\sim 6$ )アシル基でありうる。 $R^f$ の各存在は $-C(=O)(OH)$ ； $-C(=O)(C_2\sim 20$ アルキル)； $-C(=O)O(C_2\sim 20$ アルキル)； $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6$ アルキル)；オキソ；F； $C_1\sim 10$ アルコキシ； $C_1\sim 10$ ハロアルコキシ；および $-N(R^g)(R^h)$ からなる群より選択される。 $R^g$ および $R^h$ の各存在は独立して、H； $C_1\sim 4$ アルキル； $-C(=O)(C_2\sim 20$ アルキル)； $-C(=O)O(C_2\sim 20$ アルキル)；および $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6$ アルキル)からなる群より選択される。

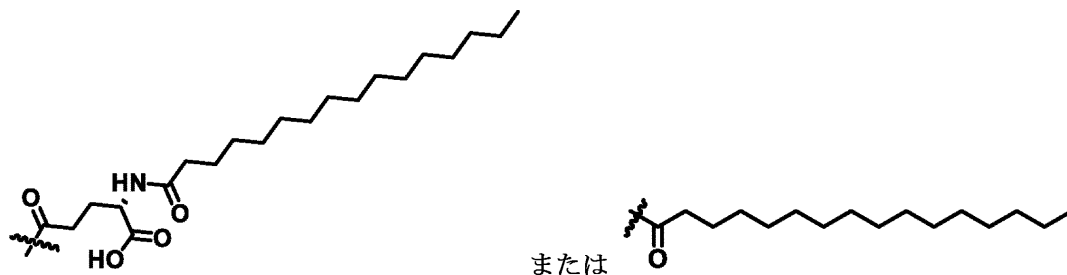
## 【0305】

特定の態様では、修飾基(例えば $R^*$ )は、1～2個(例えば2個)の独立して選択される $R^f$ で置換された $C_2\sim 30$ (例えば $C_2\sim 20$ 、 $C_2\sim 10$ 、 $C_2\sim 6$ )アシル基である。特定の態様では、 $R^f$ の各存在は独立して $-C(=O)(OH)$ および $-N(R^g)(R^h)$ からなる群より選択されうる。例えば、 $R^g$ および $R^h$ のうち一方は独立して $-C(=O)(C_2\sim 20$ アルキル)； $-C(=O)O(C_2\sim 20$ アルキル)；および $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 6$ アルキル)、例えば $-C(=O)(C_2\sim 20$ アルキル)からなる群より選択される。例えば、修飾基(例えば $R^*$ )は以下でありうる。



## 【0306】

さらなる例として、 $R^*$ は以下でありうる。



## 【0307】

アシル修飾基の他の非限定的な代表例は、例えば表2に記載されている。

## 【0308】

他の態様では、修飾基はPEGである。本明細書において使用される一般的用語「ポリエチレングリコール」または「PEG」は、 $n$ が少なくとも9である一般式 $H(OCH_2CH_2)_nOH$ で表される、分岐鎖または直鎖の、エチレンオキシドと水との縮合ポリマーの混合物を意味する。さらなる特徴づけがなければ、この用語は、5,000～40,000ダルトンの範囲より選択される総平均分子量を有するエチレングリコールのポリマーを含むように意図されている。「ポリエチレングリコール」または「PEG」は、その大まかな平均分子量を示す数字の接尾辞との組み合わせで使用される。例えば、PEG-5,000とは、約5,000の総平均分子量を有するポリエチレングリコールを意味する。本明細書において使用される用語「PEG化」または同様の用語は、PEG鎖をペプチドに連結することで天然状態から改変された化合物を意味する。「PEG化ペプチド」とは、ペプチド自体に共有結合したPEG鎖を有するペプチドのことである。

## 【0309】



特定の態様では、R<sup>5</sup>は、セリン、グリシン、およびアルギニンより選択されるC末端アミノ酸である。

【0310】

特定の態様では、R<sup>5</sup>は、セリルアミド、グリシルアミド、およびアルギニルアミドより選択されるC末端アミノ酸アミドである。

【0311】

特定の態様では、R<sup>5</sup>はC末端グリシル残基(例えばC末端グリシンまたはC末端グリシルアミド)である。

【0312】

特定の態様では、R<sup>5</sup>はC末端アルギニル残基(例えばC末端アルギニンまたはC末端アルギニルアミド)である。

【0313】

特定の態様では、R<sup>5</sup>はC末端セリル残基(例えばC末端セリンまたはC末端セリルアミド)である。

【0314】

Wの非限定的な例

いくつかの態様では、Wに存在するアミノ酸配列は、天然GLP-1-OHもしくはGLP-1-NH<sub>2</sub>に存在する配列であるか、またはそれを含む。他の態様では、Wに存在するアミノ酸配列は、天然GIPに存在する配列であるか、またはそれを含む。さらに他の態様では、Wに存在するアミノ酸配列は、天然GLP-1-OHもしくはGLP-1-NH<sub>2</sub>に存在する1個もしくは複数の断片(例えば機能的断片)および天然GIPに存在する1個もしくは複数の断片(例えば機能的断片)を有するハイブリッド配列であるか、またはそれを含む。本開示はさらに、上記態様の変形を想定するものであり、例えば、Wは上記態様の保存的に置換された変形であるかまたはそれを含み、すなわち、当初のペプチドの1個または複数のアミノ酸残基は異なる残基で置き換えられており、保存的に置換されたペプチドは所望の生物活性を保持する。保存的置換の例としては、本明細書に記載の化合物の二次構造および/もしくは三次構造を変化させない傾向があるアミノ酸の置換、全体的もしくは局所的な疎水性を変化させない置換、全体的もしくは局所的な電荷を変化させない置換、同等の側鎖のサイズの残基による置換、または同様の反応性基を有する側鎖による置換が挙げられる。

【0315】

所与のアミノ酸を、同様の生化学特性を有する残基で置き換えることができ、例えば、1個の脂肪族残基を別のそれに置換することができ(例えばIle、Val、Leu、もしくはAlaを互いに)、または1個の極性残基を別のそれに置換することができる(例えばLysとArgとの間で; GluとAspとの間で; もしくはGlnとAsnとの間で)。他のこうした保存的置換、例えば、同様の疎水性を有する領域全体の置換、または同様の側鎖体積を有する残基の置換も、本開示の範囲内である。

【0316】

アミノ酸を側鎖の特性の類似性に従って分類することができる(A. L. Lehninger, in Biochemistry, second ed., pp. 73-75, Worth Publishers, New York (1975)): (1) 非極性: Ala(A)、Val(V)、Leu(L)、Ile(I)、Pro(P)、Phe(F)、Trp(W)、Met(M); (2) 無電荷極性: Gly(G)、Ser(S)、Thr(T)、Cys(C)、Tyr(Y)、Asn(N)、Gln(Q); (3) 酸性: Asp(D)、Glu(E); (4) 塩基性: Lys(K)、Arg(R)、His(H)。あるいは、天然残基を共通の側鎖特性に基づいて分類することもできる: (1) 疎水性: ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Phe、Trp; (2) 中性親水性: Cys、Ser、Thr、Asn、Gln、Ala、Tyr、His、Pro、Gly; (3) 酸性: Asp、Glu; (4) 塩基性: His、Lys、Arg; (5) 鎖の配向に影響する残基: Gly、Pro; (6) 芳香族: Trp、Tyr、Phe、Pro、His、またはヒドロキシプロリン。非保存的置換は、これらのクラスのうち1つに属するメンバーを別のクラスに交換することを伴うであろう。

【0317】

特定の態様では、本明細書に記載のバリエーションにおいて使用される保存的置換は以下の

10

20

30

40

50

通りである: AlaをGlyまたはSerに; ArgをLysに; AsnをGlnまたはHisに; AspをGluまたはAsnに; CysをSerに; GlnをAsnに; GluをAspに; GlyをAlaまたはProに; HisをAsnまたはGlnに; IleをLeuまたはValに; LeuをIleまたはValに; LysをArg、Gln、またはGluに; MetをLeu、Tyr、またはIleに; PheをMet、Leu、またはTyrに; SerをThrに; ThrをSerに; TrpをTyrまたはPheに; TyrをPheまたはTrpに; および/あるいはPheをVal、Tyr、Ile、またはLeuに。一般に、保存的置換は、同様の物理化学特性の残基との残基交換(すなわち、疎水性残基を別の疎水性アミノ酸に置換すること)を包含する。

#### 【0318】

さらに他の態様では、Wに存在するアミノ酸配列は、天然GLP-1のGLP-1受容体活性化活性の少なくとも0.01%、例えば天然GLP-1-OHもしくはGLP-1-NH<sub>2</sub>のGLP-1受容体活性化活性の少なくとも0.1%、0.2%、0.5%、0.8%、1%、3%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、および/またはGIPのGIP受容体活性化活性の少なくとも0.01%、例えば天然GIPのGIP受容体活性化活性の少なくとも0.1%、0.2%、0.5%、0.8%、1%、3%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%を示すペプチドに存在する配列であるか、あるいはそれを含むか、あるいはそれに基づく。

#### 【0319】

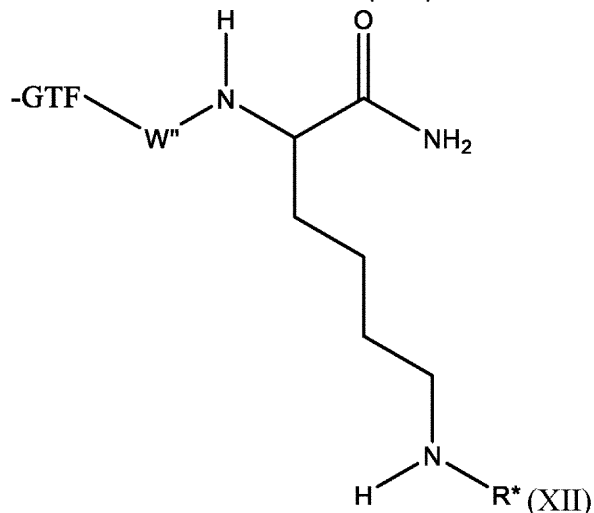
本明細書において使用される「天然GLP-1」という用語は、ヒトGLP-1の配列(7~36、または7~37)を含むペプチドを意味し、「天然GIP」という用語は、ヒトGIPの配列(1~42)を含むペプチドを意味する。本明細書において使用される、さらなる指示の非存在下での「GLP-1」または「GIP」に対する一般的言及は、それぞれ天然GLP-1または天然GIPを意味するように意図されている。

#### 【0320】

いくつかの態様では、Wは式(X): -GTF-W''-R<sup>5</sup>を有し、式中、W''は30~40個(例えば31~36個、33個)のアミノ酸の配列である。

#### 【0321】

特定の態様では、Wは式(XII)を有する:



式中、W''は30~40個(例えば31~35個、例えば33個)のアミノ酸の配列であり、R<sup>\*</sup>はHまたは修飾基(例えばアシル基、および本明細書に記載のPEG基)である。

#### 【0322】

特定の態様では、Wは式(XII-OH)を有する:

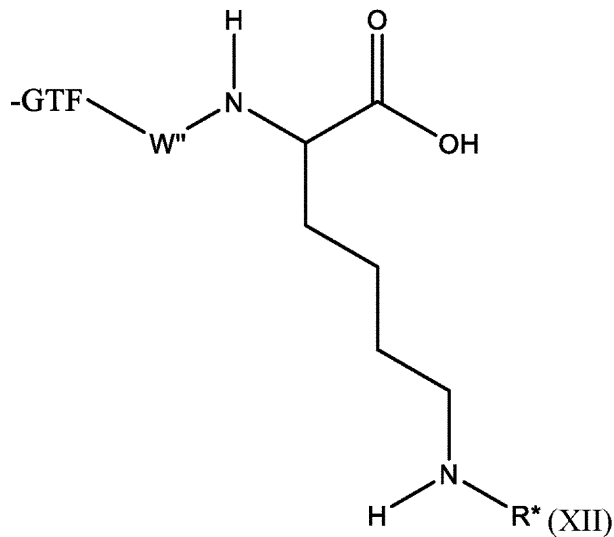
10

20

30

40

50



式中、 $W''$ は30～40個(例えば31～35個、例えば33個)のアミノ酸の配列であり、 $R^*$ はHまたは修飾基(例えばアシル基、および本明細書に記載のPEG基)である。

【0323】

いくつかの態様では、 $W$ は式(XIII)を有する：

$-GTF-W'''-GPSSGAPPPS-R^5$  (SEQ ID NO: 1)

式中、 $W'''$ は20～30個(例えば21～25個、例えば23個)のアミノ酸の配列である。

【0324】

いくつかの態様では、 $W$ は式(XIV-AA)を有する：

GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)S(Xaa9)(Xaa10)(Xaa11)(Xaa12)(Xaa13)(Xaa14)(Xaa15)(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)(Xaa19)(Xaa20)(Xaa21)WL(Xaa24)(Xaa25)(Xaa26)GPSSGAPPP(Xaa36)- $R^5$

(配列表にSEQ ID NO: 35として列挙されるSEQ ID NO: 2A)；

式中、

Xaa3はFであり；

Xaa4はTまたはI(例えばT)であり；

Xaa7はY、V、L、または $K^*$ (例えばY)であり；

Xaa9はIまたはS(例えばI)であり；

Xaa10はY、 $Y^*$ 、Q、A、または(Aib)(例えばY)であり；

Xaa11はL、M、または $L^*$ (例えばL)であり；

Xaa12はDまたはE(例えばD)であり；

Xaa13はK、G、R、またはE(例えばK)であり；

Xaa14はQまたはI(例えばQ)であり；

Xaa15はA、H、またはR(例えばA)であり；

Xaa16はA、Q、またはV(例えばA)であり；

Xaa17はA、(Aib)、 $K^*$ 、K、またはQ(例えば(Aib))であり；

Xaa18はA、D、E、(Aib)、またはL(例えばA、D、E、またはL(例えばE))であり；

Xaa19はF、またはA(例えばF)であり；

Xaa20はVまたはI(例えばV)であり；

Xaa21はN、A、Q、 $K^*$ 、またはE(例えばN)であり；

Xaa24はI、LまたはV(例えばL)であり；

Xaa25はA、K、またはI(例えばA)であり；

Xaa26はQ-R、G-R-G- $K^*$ 、Q、またはG(例えばG)であり；

Xaa36はSまたは非存在(例えばS)である。

## 【0325】

いくつかの態様では(例えばWが式(XIV-AA)を有する場合)、Wは式(XIV)を有する:  
GTF(Xaa4)SD(Xaa7)S(Xaa9)(Xaa10)(Xaa11)(Xaa12)(Xaa13)QA(Xaa16)(Xaa  
17)(Xaa18)F-(Xaa20)(Xaa21)WL(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS-R<sup>5</sup> (SEQ ID NO: 2)

式中、

Xaa4はTまたはI(例えばT)であり;  
Xaa7はY、V、またはL(例えばY)であり;  
Xaa9はIまたはS(例えばI)であり;  
Xaa10はY、Q、またはA(例えばY)であり;  
Xaa11はL、M、またはL<sup>\*</sup>(例えばL)であり;  
Xaa12はDまたはE(例えばD)であり;  
Xaa13はK、G、またはE(例えばK)であり;  
Xaa16はAまたはV(例えばA)であり;  
Xaa17は(Aib)またはK(例えば(Aib))であり;  
Xaa18はEまたはL(例えばE)であり;  
Xaa20はVまたはI(例えばV)であり;  
Xaa21はN、A、またはE(例えばN)であり;  
Xaa24はLまたはV(例えばL)であり;  
Xaa25はAまたはK(例えばA)である。

10

20

## 【0326】

特定の態様では、Wは式(XIV-A)を有する:  
GTF(Xaa4)SD(Xaa7)S(Xaa9)(Xaa10)(Xaa11)(Xaa12)(Xaa13)QA(Xaa16)(Aib)  
-(Xaa18)F(Xaa20)(Xaa21)WL(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS-R<sup>5</sup> (SEQ ID NO: 3)

式中、各「Xaa」変動要素は式(XIV)に関して定義の通りである。これらの態様のうちいくつかでは、R<sup>5</sup>は本明細書中の任意の箇所に定義の通りであってよく(例えば式(XI); 例えばDまたはL式(XI)を有してよく、R<sup>\*</sup>は本明細書中の任意の箇所に定義の通りであってよい)。

30

## 【0327】

特定の態様では、Wは式(XIV-B)を有する:  
GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPS-R<sup>5</sup> (SEQ ID NO: 4)

。これらの態様のうちいくつかでは、R<sup>5</sup>は本明細書中の任意の箇所に定義の通りであってよく(例えば式(XI); 例えばDまたはL式(XI)を有してよく、R<sup>\*</sup>は本明細書中の任意の箇所に定義の通りであってよい)。

## 【0328】

本明細書において使用される「(Aib)」とは、2-アミノイソ酪酸(α-アミノイソ酪酸またはα-メチルアラニンまたは2-メチルアラニンとしても知られる)を意味する。

40

## 【0329】

本明細書において使用されるY<sup>\*</sup>は、2-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパン酸(例えば(S)-2-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパン酸)を意味する。本明細書において使用されるL<sup>\*</sup>は、2-アミノ-2-メチルペンタン酸(例えば(S)-2-アミノ-2-メチルペンタン酸)、またはそのC末端アミノ酸もしくはアミノ酸エステルもしくはアミノ酸アミドを意味する。

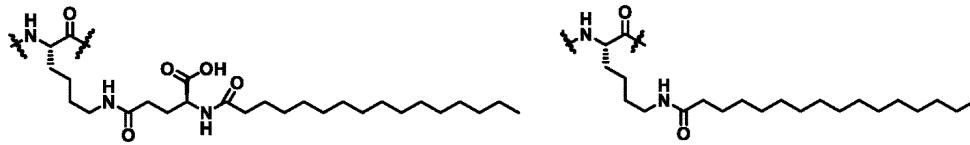
## 【0330】

本明細書において使用されるK<sup>\*</sup>は、修飾基で置換されたリジン残基、またはそのC末端アミノ酸もしくはアミノ酸エステルもしくはアミノ酸アミドである。

## 【0331】

50

$K^*$  の非限定的な例としては、以下より選択されるアミノ酸残基、またはそのC末端アミノ酸もしくはアミノ酸エステルもしくはアミノ酸アミドを挙げることができる。



【0332】

いくつかの態様では、Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV-AA)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、(XV)、または、SEQ ID 1~34のうちいずれか1つで表される。

【0333】

例えば、Wは表2に記載の配列のうちいずれか1つを有する。

【0334】

(表2)

| SEQ<br>ID NO: | 配列                                                        |
|---------------|-----------------------------------------------------------|
| 5             | GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH <sub>2</sub> |
| 6             | GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*<br><br>$K^* =$ |
| 7             | GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*<br><br>$K^* =$ |
| 8             | GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*                |

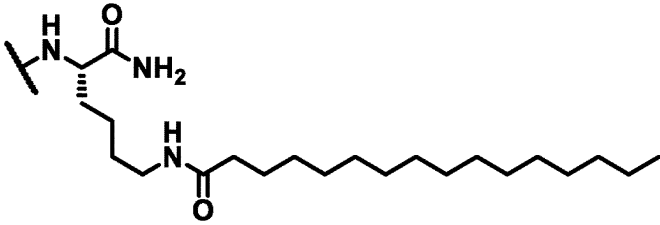
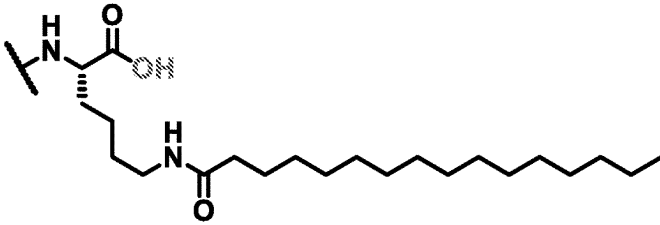
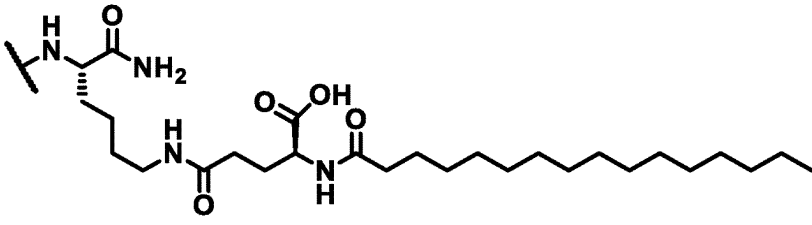
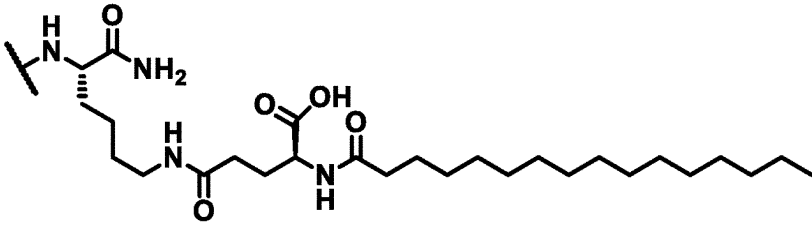
10

20

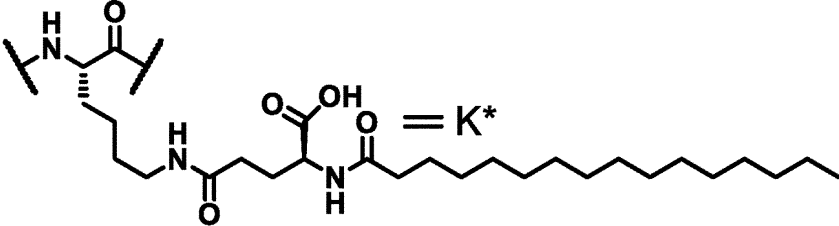
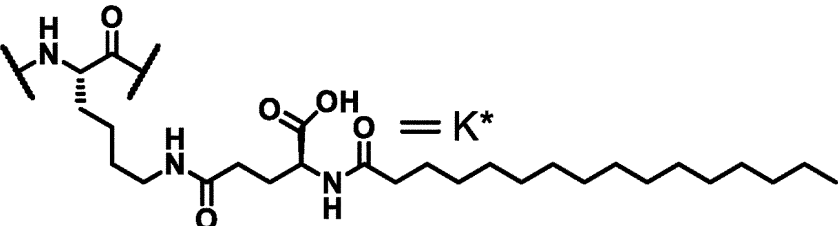
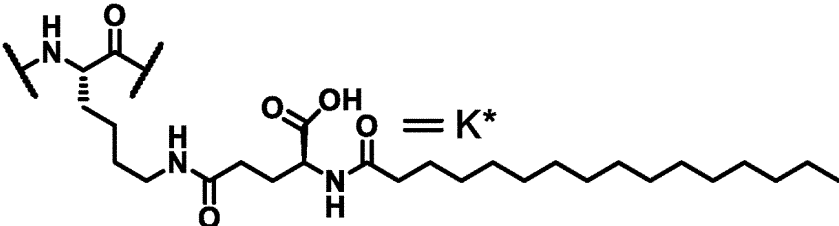
30

40

50

|    |                                                                                                                                                                          |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    |  <p>K* =</p>                                                                           |    |
| 9  | <p>GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*,</p>  <p>K* =</p>                        | 10 |
| 10 | <p>GTFTSDVSSYLEGQAAKEFI<del>AWLVK</del>GGPSSGAPPPSK*—NH<sub>2</sub>,</p>  <p>K* =</p> | 20 |
| 11 | <p>GTFTSDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQRGPSSGAPPPSK*—NH<sub>2</sub>,</p>  <p>K* =</p>          | 30 |
| 12 | <p>GTFTSDLSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH<sub>2</sub></p>                                                                                                          |    |
| 13 | <p>GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH<sub>2</sub></p>                                                                                                          |    |
| 14 | <p>GTFTSDYSIYLDKQAV(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH<sub>2</sub></p>                                                                                                          | 40 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 | GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib) <del>L</del> FVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH <sub>2</sub>                                                                                                                                                                                                                                     |
| 16 | GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH <sub>2</sub>                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 17 | GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFV <del>E</del> WLLAGGPSSGAPPPSK—NH <sub>2</sub>                                                                                                                                                                                                                                     |
| 18 | GTFTSDYSIYLDKQA <del>V</del> (Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH <sub>2</sub>                                                                                                                                                                                                                                     |
| 19 | GTFTSDYSIQM <del>D</del> KQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*—NH <sub>2</sub>                                                                                                                                                                                                                                    |
|    | <p>The structure shows a peptide chain starting with an Aib residue (tert-butylglycine). The side chain of the Aib residue is connected via a linker to a lysine-like side chain. This side chain contains a carboxylic acid group and a long alkyl chain.</p> <p>K* =</p>                                 |
| 20 | GTFTSDYSIA <del>M</del> DKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*—NH <sub>2</sub>                                                                                                                                                                                                                                    |
|    | <p>This structure is identical to the one above, showing the Aib residue and its associated side chain with a carboxylic acid and a long alkyl chain.</p> <p>K* =</p>                                                                                                                                      |
| 21 | GTFTSDYSIYL*DKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*—NH <sub>2</sub>                                                                                                                                                                                                                                                |
|    | <p>This section contains two chemical structures. The top structure is identical to the previous ones, representing the K* fragment. Below it is the structure for L*, which is a tert-butylglycine derivative with a specific stereochemistry indicated by wedges and dashes.</p> <p>K* =</p> <p>L* =</p> |

|    |                                                                                                                                                                                    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22 | $\text{[GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH}_2\text{]}$                                                                                                                    |
| 23 | $\text{R-N-EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK}^+\text{-NH}_2$<br>$\text{H}$<br>配列 Ga<br> |
| 24 | $\text{R-N-EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVWLLAGGPSSGAPPPSK-NH}_2$<br>$\text{H}$<br>配列 Pa<br>          |
| 25 | $\text{R-N-EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGRPSSGAPPPS-NH}_2$<br>$\text{H}$<br>配列 Qa<br>         |

10

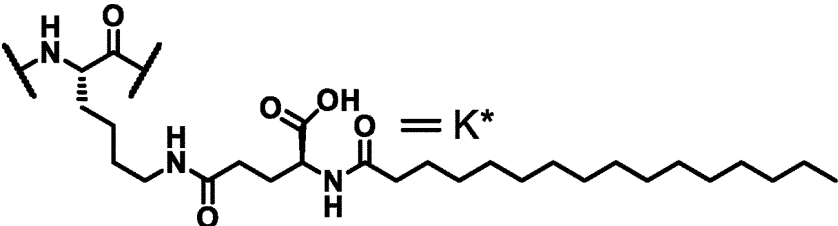
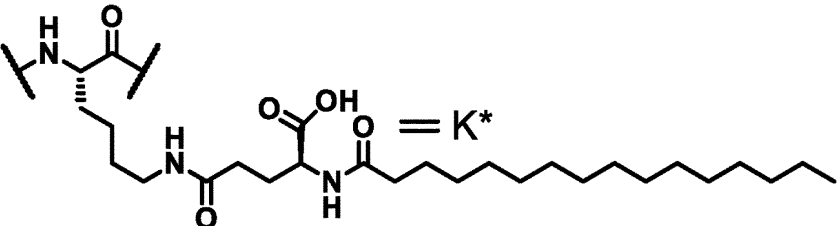
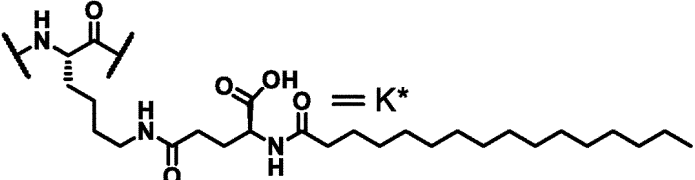
20

30

40

50



|    |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26 | <p><math>\text{R}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{EGTFTSDYSIYLDKQAA}^{\text{K}^*}\text{EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK}-\text{NH}_2</math></p> <p>配列 Ra</p>                    |
| 27 | <p><math>\text{R}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{EGTFTSD}^{\text{K}^*}\text{SIYLDKQAA}(\text{Aib})\text{EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK}-\text{NH}_2</math></p> <p>配列 Rb</p>  |
| 28 | <p><math>\text{GTFTSDYSIYLDKQAA}(\text{Aib})\text{EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK}^*-\text{NH}_2</math></p>                                                                      |

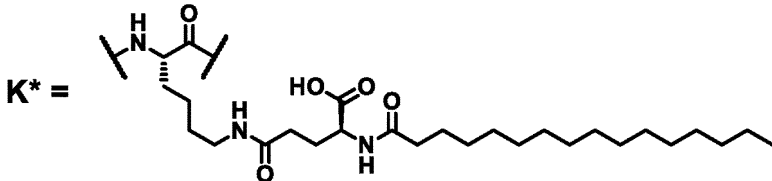
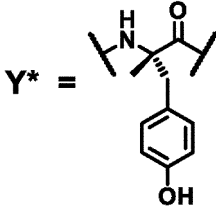
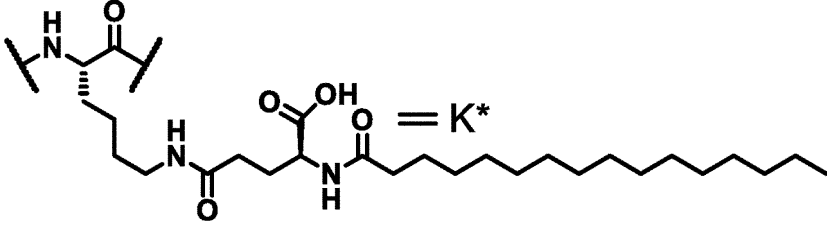
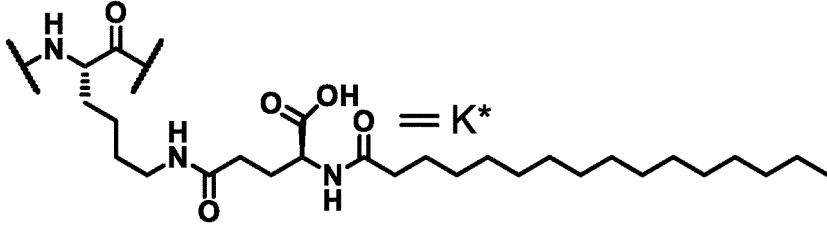
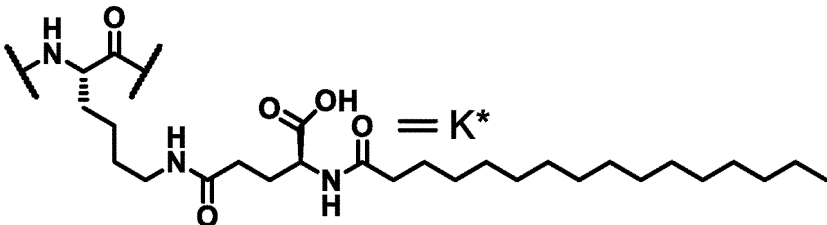
10

20

30

40

50

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29 | <p><b>GTFTSDYSI<del>Y*</del>LDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*—NH<sub>2</sub></b></p> <p> <math>K^* =</math>  </p> <p> <math>Y^* =</math>  </p> |
| 30 | <p><b>GTFTSDYSIYLDKQA<del>V</del>(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*—NH<sub>2</sub></b></p> <p>  </p>                                                                                                                                  |
| 31 | <p><b>GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFV<del>K*</del>WLLAGGPSSGAPPPSK—NH<sub>2</sub></b></p> <p>  </p>                                                                                                                                 |
| 32 | <p><b>GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAG<del>R</del><del>GK*</del>GPSSGAPPPS—NH<sub>2</sub></b></p> <p>  </p>                                                                                                                    |

10

20

30

40

50

|    |                                                                                   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 33 | <p><b>GTFTSDYSIYLDKQAA<del>W</del>EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH<sub>2</sub></b></p>     |
| 34 | <p><b>GTFTSD<del>W</del>SIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH<sub>2</sub></b></p> |

10

## 【0335】

いくつかの態様では、WはSEQ ID 1～34(例えばSEQ. ID 5～27; 例えばSEQ ID 5～29; (例えばSEQ ID 6); 例えばSEQ ID 28～29; 例えばSEQ ID 30～34)のうちいずれか1つで表される。

## 【0336】

いくつかの態様では、WはSEQ ID 1～27(例えばSEQ. ID 5～27; 例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1つで表される。

## 【0337】

いくつかの態様では、WはSEQ ID 28～29(例えば28、29)のうちいずれか1つで表される。

## 【0338】

特定の態様では、WはSEQ ID 6の配列を有する。

## 【0339】

式(IAA)、(IA)、および(I)の非限定的な組み合わせ

[1] いくつかの態様では、化合物は式(I-A)、(I-AA)、または(I-AB)を有し、環Aは、3～8個(例えば4～8個、4～7個、5～6個)の環原子を含む飽和または不飽和単環であり、Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。

## 【0340】

[1A] いくつかの態様では、化合物は式(IA-A)、(IA-AA)、または(IA-AB)を有し、環Aは、3～8個(例えば4～8個、4～7個、5～6個)の環原子を含む飽和または不飽和単環であり、Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、a'は1であり、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれHである。

## 【0341】

[2] いくつかの態様では、化合物は式(I-A)、(I-AA)、または(I-AB)、(I-A)、(I-AA)、または(I-AB)を有し、環Aは、3～8個(例えば4～8個、4～7個、5～6個)の環原子を含む

20

30

40

50

飽和単環であり、Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。

【0342】

[2A] いくつかの態様では、化合物は式(IA-A)、(IA-AA)、または(IA-AB)、(IA-B)、(IA-BA)、または(IA-BB)を有し、環Aは、3~8個(例えば4~8個、4~7個、5~6個)の環原子を含む飽和単環であり、Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、a'は1であり、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれHである。

10

【0343】

[3] いくつかの態様では、化合物は式(I-A)、(I-AA)、または(I-AB)を有し、環Aは、式(III)を有する飽和6員単環であり(すなわち、 $A^1$ は結合ではなく)、Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。

20

【0344】

[3A] いくつかの態様では、化合物は式(IA-A)、(IA-AA)、または(IA-AB)を有し、環Aは、式(III)を有する飽和6員単環であり(すなわち、 $A^1$ は結合ではなく)、Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、a'は1であり、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれHである。

【0345】

[4] いくつかの態様では、化合物は式(I-A)、(I-AA)、または(I-AB)を有し、環Aは、式(III-A)を有する飽和5員単環であり(すなわち、式(III)中の $A^1$ は結合であり)、Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。

30

【0346】

[4A] いくつかの態様では、化合物は式(IA-A)、(IA-AA)、または(IA-AB)を有し、環Aは、式(III-A)を有する飽和5員単環であり(すなわち、式(III)中の $A^1$ は結合であり)、Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、a'は1であり、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれHである。

40

【0347】

[5] いくつかの態様では、化合物は式(I-A)、(I-AA)、または(I-AB)を有し、環Aは、6~14個(例えば8~10個)の環原子を含む飽和または不飽和の二環または三環であり、Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R$

50

<sup>4</sup>はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、R<sup>3</sup>は-C(O)OHである。

【0348】

[5A] いくつかの態様では、化合物は式(IA-A)、(IA-AA)、または(IA-AB)を有し、環Aは、6~14個(例えば8~10個)の環原子を含む飽和または不飽和の二環または三環であり、Lは式(VIII): -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-を有する。特定の態様では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、R<sup>3</sup>は-C(O)OHである。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、R<sup>3</sup>は-C(O)OHである。特定の態様では、a'は1であり; R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>はそれぞれHである。

【0349】

[6] いくつかの態様では、化合物は式(I-A)、(I-AA)、または(I-AB)を有し、環Aは、3~8個(例えば4~8個、4~7個、5~6個)の環原子を含む飽和または不飽和単環であり、Lは式(VIII): -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-を有し、Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、または、SEQ ID 1~27(例えばSEQ ID 5~27、例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1つで表される。特定の態様では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、R<sup>3</sup>は-C(O)OHである。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、R<sup>5</sup>は式(XI)を有する。特定の態様では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、R<sup>3</sup>は-C(O)OHであり、R<sup>5</sup>は式(XI)を有する。

【0350】

[6A] いくつかの態様では、化合物は式(IA-A)、(IA-AA)、または(IA-AB)を有し、環Aは、3~8個(例えば4~8個、4~7個、5~6個)の環原子を含む飽和または不飽和単環であり、Lは式(VIII): -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-を有し、Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV-AA)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、(XV)、または、SEQ ID 1~34(例えばSEQ ID 5~27; 例えばSEQ ID 5~29; (例えばSEQ ID 6); 例えばSEQ ID 28~29; 例えばSEQ ID 30~34)のうちいずれか1つで表される。特定の態様では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、R<sup>3</sup>は-C(O)OHである。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、R<sup>5</sup>は式(XI)を有する。特定の態様では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、R<sup>3</sup>は-C(O)OHであり、R<sup>5</sup>は式(XI)を有する。特定の態様では、a'は1であり; R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>はそれぞれHである。

【0351】

[7] いくつかの態様では、化合物は式(I-A)、(I-AA)、または(I-AB)を有し、環Aは、3~8個(例えば4~8個、4~7個、5~6個)の環原子を含む飽和単環であり、Lは式(VIII): -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-を有し、Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、または、SEQ ID 1~27(例えばSEQ ID 5~27、例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1つで表される。特定の態様では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、R<sup>3</sup>は-C(O)OHである。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、R<sup>5</sup>は式(XI)を有する。特定の態様では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、R<sup>3</sup>は-C(O)OHであり、R<sup>5</sup>は式(XI)を有する。

【0352】

[7A] いくつかの態様では、化合物は式(I-A)、(I-AA)、または(I-AB)を有し、環Aは、3~8個(例えば4~8個、4~7個、5~6個)の環原子を含む飽和単環であり、Lは式(VIII): -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-を有し、Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV-AA)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、(XV)、または、SEQ ID 1~34(例えばSEQ ID 5~27; 例えばSEQ ID 5~29; (例えばSEQ ID 6); 例えばSEQ ID 28~29; 例えばSEQ ID 30~34)のうちいずれか1つで表される。特定の態様では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、R<sup>3</sup>は-C(O)OHである。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、R<sup>5</sup>は式(XI)を有する。特定の態様では、R<sup>1</sup>

10

20

30

40

50

、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHであり、 $a$ は0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ であり、 $R^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $a'$ は1であり； $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれHである。

【0353】

[8] いくつかの態様では、化合物は式(I-A)、(I-AA)、または(I-AB)を有し、環Aは、式(III)を有する飽和6員単環であり(すなわち、 $A^1$ は結合ではなく)、Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有し、Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、または、SEQ ID 1~27(例えばSEQ ID 5~27、例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1つで表される。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、 $a$ は0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHであり、 $a$ は0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ であり、 $R^5$ は式(XI)を有する。

10

【0354】

[8A] いくつかの態様では、化合物は式(IA-A)、(IA-AA)、または(IA-AB)を有し、環Aは、式(III)を有する飽和6員単環であり(すなわち、 $A^1$ は結合ではなく)、Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有し、Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV-AA)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、(XV)、または、SEQ ID 1~34(例えばSEQ ID 5~27；例えばSEQ ID 5~29；(例えばSEQ ID 6)；例えばSEQ ID 28~29；例えばSEQ ID 30~34)のうちいずれか1つで表される。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、 $a$ は0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHであり、 $a$ は0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ であり、 $R^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $a'$ は1であり； $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれHである。

20

【0355】

[9] いくつかの態様では、化合物は式(I-A)、(I-AA)、または(I-AB)を有し、環Aは、式(III-A)を有する飽和5員単環であり(すなわち、式(III)中の $A^1$ は結合であり)、Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有し、Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、または、SEQ ID 1~27(例えばSEQ ID 5~27、例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1つで表される。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、 $a$ は0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHであり、 $a$ は0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ であり、 $R^5$ は式(XI)を有する。

30

【0356】

[9A] いくつかの態様では、化合物は式(IA-A)、(IA-AA)、または(IA-AB)を有し、環Aは、式(III-A)を有する飽和5員単環であり(すなわち、式(III)中の $A^1$ は結合であり)、Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有し、Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV-AA)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、(XV)、または、SEQ ID 1~34(例えばSEQ ID 5~27；例えばSEQ ID 5~29；(例えばSEQ ID 6)；例えばSEQ ID 28~29；例えばSEQ ID 30~34)のうちいずれか1つで表される。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、 $a$ は0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHであり、 $a$ は0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ であり、 $R^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $a'$ は1であり； $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれHである。

40

【0357】

[10] いくつかの態様では、化合物は式(I-A)、(I-AA)、または(I-AB)を有し、環Aは、6~14個(例えば8~10個)の環原子を含む飽和または不飽和の二環または三環であり、Lは

50

式(VIII):  $-(\text{CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-(CH}_2)_n\text{-X}^2\text{-(CH}_2)_p\text{-}$ を有し、Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、または、SEQ ID 1~27(例えばSEQ ID 5~27、例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1つで表される。特定の態様では、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $\text{R}^3$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ である。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $\text{R}^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^4$ はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、 $\text{R}^3$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ であり、 $\text{R}^5$ は式(XI)を有する。

【0358】

[10A] いくつかの態様では、化合物は式(IA-A)、(IA-AA)、または(IA-AB)を有し、環Aは、6~14個(例えば8~10個)の環原子を含む飽和または不飽和の二環または三環であり、Lは式(VIII):  $-(\text{CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-(CH}_2)_n\text{-X}^2\text{-(CH}_2)_p\text{-}$ を有し、Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV-AA)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、(XV)、または、SEQ ID 1~34(例えばSEQ ID 5~27; 例えばSEQ ID 5~29; (例えばSEQ ID 6); 例えばSEQ ID 28~29; 例えばSEQ ID 30~34)のうちいずれか1つで表される。特定の態様では、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $\text{R}^3$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ である。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $\text{R}^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^4$ はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、 $\text{R}^3$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ であり、 $\text{R}^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $\text{a}'$ は1であり;  $\text{R}^{3a}$ および $\text{R}^{3b}$ はそれぞれHである。

【0359】

[11] いくつかの態様では、  
化合物は式(I-A)、(I-AA)、または(I-AB)を有し;  
環Aは、3~8個(例えば4~8個、4~7個、5~6個)の環原子を含む飽和単環であり;  
Lは式(VIII):  $-(\text{CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-(CH}_2)_n\text{-X}^2\text{-(CH}_2)_p\text{-}$ を有し;  
Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、または、SEQ ID 1~27(例えばSEQ ID 5~27、例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1つで表され;  
mは2~6(例えば2)であり、 $\text{X}^1$ は $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{-(}$ (例えば $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{-)}$ )であり、 $n + p = 2$ であり(例えばnおよびpはそれぞれ1であり)、 $\text{X}^2$ は $-\text{S-}$ であり; あるいは、  
mは2~6(例えば2)であり、 $\text{X}^1$ は $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{-(}$ (例えば $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{-)}$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $\text{X}^2$ は $-\text{C}(\text{Q}^1)(\text{Q}^2)\text{-}$ であり、 $\text{Q}^1$ および $\text{Q}^2$ は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1~4個の独立して選択される $\text{R}^d$ で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよく; あるいは、  
mは2~6(例えば2)であり、 $\text{X}^1$ は $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{-(}$ (例えば $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{-)}$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $\text{X}^2$ は $-\text{C}(\text{Q}^1)(\text{Q}^2)\text{-}$ であり、 $\text{Q}^1$ および $\text{Q}^2$ は、独立して選択される $\text{C}_1\sim 4$ アルキル(例えば $\text{CH}_3$ )であり; あるいは、  
mは2~6(例えば2)であり、 $\text{X}^1$ は $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{-(}$ (例えば $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{-)}$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $\text{X}^2$ は(v) 1~5個の独立して選択される $\text{R}^c$ で置換されていてもよい $\text{C}_6\sim 10$ アリーレン(例えばフェニレン); または(vii) 1~4個の独立して選択される $\text{R}^d$ で置換されていてもよい $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキレンである。

【0360】

特定の態様では、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $\text{R}^3$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ である。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $\text{R}^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^4$ はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、 $\text{R}^3$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ であり、 $\text{R}^5$ は式(XI)を有する。

【0361】

これらの態様のうちいくつかでは、mは2~6(例えば2)であり、 $\text{X}^1$ は $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{-(}$ (例えば $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{-)}$ )であり、 $n + p = 2$ である(例えばnおよびpはそれぞれ1であり)、 $\text{X}^2$ は $-\text{S-}$ である。例えば、Lは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{-}$ でありうる。

【0362】

10

20

30

40

50

これらの態様のうちいくつかでは、SEQ ID 5～27(例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1つはWを表す。

【0363】

[11A] いくつかの態様では、

化合物は式(IA-A)、(IA-AA)、または(IA-AB)を有し；

環Aは、3～8個(例えば4～8個、4～7個、5～6個)の環原子を含む飽和単環であり；

Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有し、

Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV-AA)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、(XV)、または、SEQ ID 1～34(例えばSEQ ID 5～27；例えばSEQ ID 5～29；例えばSEQ ID 6)；例えばSEQ ID 28～29；例えばSEQ ID 30～34)のうちいずれか1つで表される。

【0364】

特定の態様では、mは2～6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 2$ であり(例えばnおよびpはそれぞれ1であり)、 $X^2$ は $-S-$ であり；あるいは、

mは2～6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は $-C(Q^1)(Q^2)-$ であり、 $Q^1$ および $Q^2$ は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよく；あるいは、

mは2～6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は $-C(Q^1)(Q^2)-$ であり、 $Q^1$ および $Q^2$ は、独立して選択される $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば $CH_3$ )であり；あるいは、

mは2～6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は(v) 1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリーレン(例えばフェニレン)；または(vii) 1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい $C_3 \sim 10$ シクロアルキレンである。

【0365】

特定の態様では、mは2～6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は、4～6個(例えば4個)の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1～3個(例えば1個)の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、O、およびSからなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1～5個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレンである(例えば $X^2$ は



でありうる)。

【0366】

特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ であり、 $R^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、a'は1であり； $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれHである。

【0367】

これらの態様のうちいくつかでは、mは2～6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 2$ であり(例えばnおよびpはそれぞれ1であり)、 $X^2$ は $-S-$ である。例えば、Lは $-CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2-$ でありうる。

【0368】

これらの態様のうちいくつかでは、SEQ ID 5～34(例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1つはWを表す。

【0369】

[12] いくつかの態様では、

化合物は式(I-A)、(I-AA)、または(I-AB)を有し；

10

20

30

40

50



環Aは、式(III)を有する飽和6員単環であり(すなわち、A<sup>1</sup>は結合ではなく);

Lは式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有し;

Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、または、SEQ ID 1~27(例えばSEQ ID 5~27、例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1つで表され;

mは2~6(例えば2)であり、X<sup>1</sup>は-N(R')C(O)-(例えば-N(H)C(O)-)であり、n + p = 2であり(例えばnおよびpはそれぞれ1であり)、X<sup>2</sup>は-S-であり;あるいは、

mは2~6(例えば2)であり、X<sup>1</sup>は-N(R')C(O)-(例えば-N(H)C(O)-)であり、n + p = 0であり、X<sup>2</sup>は-C(Q<sup>1</sup>)(Q<sup>2</sup>)-であり、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になってC<sub>3</sub>~6シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよく;あるいは、

mは2~6(例えば2)であり、X<sup>1</sup>は-N(R')C(O)-(例えば-N(H)C(O)-)であり、n + p = 0であり、X<sup>2</sup>は-C(Q<sup>1</sup>)(Q<sup>2</sup>)-であり、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、独立して選択されるC<sub>1</sub>~4アルキル(例えばCH<sub>3</sub>)であり;あるいは、

mは2~6(例えば2)であり、X<sup>1</sup>は-N(R')C(O)-(例えば-N(H)C(O)-)であり、n + p = 0であり、X<sup>2</sup>は(v) 1~5個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>6</sub>~10アリーレン(例えばフェニレン);または(vii) 1~4個の独立して選択されるR<sup>d</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>~10シクロアルキレンである。

#### 【0370】

特定の態様では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>のうち1つ、2つ、または3つはHである。特定の態様では、R<sup>3</sup>は-C(O)OHである。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、R<sup>5</sup>は式(XI)を有する。特定の態様では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>はそれぞれHであり、aは0、1、または2(例えば1)であり、R<sup>3</sup>は-C(O)OHであり、R<sup>5</sup>は式(XI)を有する。

#### 【0371】

これらの態様のうちいくつかでは、mは2~6(例えば2)であり、X<sup>1</sup>は-N(R')C(O)-(例えば-N(H)C(O)-)であり、n + p = 2であり(例えばnおよびpはそれぞれ1であり)、X<sup>2</sup>は-S-である。例えば、Lは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-でありうる。

#### 【0372】

これらの態様のうちいくつかでは、SEQ ID 5~27(例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1つはWを表す。

#### 【0373】

特定の式(III)の6員環の態様では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、およびA<sub>4</sub>はそれぞれ独立して、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>b</sup>、またはC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択される。

#### 【0374】

特定の式(III)の6員環の態様では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、およびA<sub>4</sub>のうち1個または2個(例えば1個)は独立してCHR<sup>b</sup>およびC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択され、その他はCH<sub>2</sub>である。

#### 【0375】

特定の式(III)の6員環の態様では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、およびA<sub>4</sub>はそれぞれCH<sub>2</sub>である。

#### 【0376】

特定の式(III)の6員環の態様では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、およびA<sub>4</sub>はそれぞれ独立して、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>b</sup>、およびC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択され; A<sub>3</sub>はO; S; SO<sub>2</sub>; またはN(R<sup>a</sup>)である。これらの態様のうちいくつかでは、A<sub>2</sub>およびA<sub>4</sub>のうち1個または2個(例えば1個)は独立してCHR<sup>b</sup>およびC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択され、その他(当てはまる場合は)はCH<sub>2</sub>である。他の態様では、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>はいずれもCH<sub>2</sub>である。これらの態様のうちいくつかでは、A<sub>1</sub>はCH<sub>2</sub>である。これらの態様のうちいくつかでは、A<sub>3</sub>はN(R<sup>a</sup>)である(例えばA<sub>3</sub>はNHでありうる)。他の態様では、A<sub>3</sub>はOである。さらに他の態様では、A<sub>3</sub>はSO<sub>2</sub>である。

#### 【0377】

特定の式(III)の6員環の態様では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、およびA<sub>3</sub>はそれぞれ独立して、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>b</sup>、およびC(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択され; A<sub>4</sub>はO; S; またはN(R<sup>a</sup>)である。これらの態様のうちいくつかでは、A<sub>2</sub>およびA<sub>4</sub>のうち1個または2個(例えば1個)は独立してCHR<sup>b</sup>およ

10

20

30

40

50

び $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他(当てはまる場合)は $CH_2$ である。他の態様では、 $A_2$ および $A_3$ はいずれも $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_1$ は $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_4$ は $N(R^a)$ である(例えば $A_4$ は $NH$ でありうる)。他の態様では、 $A_4$ は $O$ である。

【0378】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ は $C(O)$ であり； $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ からなる群より選択される。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他は $CH_2$ である。

【0379】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ は $C(O)$ であり； $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ はそれぞれ $CH_2$ である。

【0380】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ は $C(O)$ であり； $A_2$ および $A_4$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され； $A_3$ は $O$ ； $S$ ； $SO_2$ ；または $N(R^a)$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_2$ および $A_4$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他(当てはまる場合)は $CH_2$ である。他の態様では、 $A_2$ および $A_4$ はいずれも $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_3$ は $N(R^a)$ である(例えば $A_3$ は $NH$ でありうる)。他の態様では、 $A_3$ は $O$ である。さらに他の態様では、 $A_3$ は $SO_2$ である。

【0381】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ は $C(O)$ であり； $A_2$ および $A_3$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され； $A_4$ は $O$ ； $S$ ；または $N(R^a)$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_2$ および $A_3$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他(当てはまる場合)は $CH_2$ である。他の態様では、 $A_2$ および $A_3$ はいずれも $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_4$ は $N(R^a)$ である(例えば $A_4$ は $NH$ でありうる)。他の態様では、 $A_4$ は $O$ である。特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ からなる群より選択される。

【0382】

[12A] いくつかの態様では、

化合物は式(IA-A)、(IA-AA)、または(IA-AB)を有し；

環Aは、式(III)を有する飽和6員単環であり(すなわち、 $A^1$ は結合ではなく)；

Lは式(VIII)： $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有し；

Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV-AA)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、(XV)、または、SEQ ID 1~34(例えばSEQ ID 5~27；例えばSEQ ID 5~29；(例えばSEQ ID 6)；例えばSEQ ID 28~29；例えばSEQ ID 30~34)のうちいずれか1つで表される。

【0383】

特定の態様では、 $m$ は2~6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R^1)C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 2$ であり(例えば $n$ および $p$ はそれぞれ1であり)、 $X^2$ は $-S-$ であり；あるいは、 $m$ は2~6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R^1)C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は $-C(Q^1)(Q^2)-$ であり、 $Q^1$ および $Q^2$ は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって $C_3\sim 6$ シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1~4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてよく、フェニルと縮合していてよく；あるいは、

$m$ は2~6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R^1)C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は $-C(Q^1)(Q^2)-$ であり、 $Q^1$ および $Q^2$ は、独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキル(例えば $CH_3$ )であり；あるいは、

$m$ は2~6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R^1)C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は(v) 1~5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてよい $C_6\sim 10$ アリーレン(例えばフェニレン)；または(vii) 1~4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていて

10

20

30

40

50

もよい $C_3 \sim 10$ シクロアルキレンである。

【0384】

特定の態様では、 $m$ は2~6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R^1)C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は、4~6個(例えば4個)の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1~3個(例えば1個)の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、 $O$ 、および $S$ からなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1~5個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレンである(例えば $X^2$ は



でありうる)。

【0385】

特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つは $H$ である。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、 $a$ は0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれ $H$ であり、 $a$ は0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ であり、 $R^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $a'$ は1であり、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれ $H$ である。

【0386】

これらの態様のうちいくつかでは、 $m$ は2~6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R^1)C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 2$ である(例えば $n$ および $p$ はそれぞれ1であり)、 $X^2$ は $-S-$ である。例えば、 $L$ は $-CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2-$ でありうる。

【0387】

これらの態様のうちいくつかでは、SEQ ID 5~34(例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1つは $W$ を表す。

【0388】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、または $C(R^b)_2$ からなる群より選択される。

【0389】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他は $CH_2$ である。

【0390】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ はそれぞれ $CH_2$ である。

【0391】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_4$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、 $A_3$ は $O$ 、 $S$ 、 $SO_2$ 、または $N(R^a)$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_2$ および $A_4$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他(当てはまる場合は) $CH_2$ である。他の態様では、 $A_2$ および $A_3$ はいずれも $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_1$ は $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_3$ は $N(R^a)$ である(例えば $A_3$ は $NH$ でありうる)。他の態様では、 $A_3$ は $O$ である。さらに他の態様では、 $A_3$ は $SO_2$ である。

【0392】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ はそれぞれ独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^b$ 、および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、 $A_4$ は $O$ 、 $S$ 、または $N(R^a)$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_2$ および $A_4$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して $CHR^b$ および $C(R^b)_2$ からなる群より選択され、その他(当てはまる場合は) $CH_2$ である。他の態様では、 $A_2$ および $A_3$ はいずれも $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_1$ は $CH_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $A_4$ は $N(R^a)$ である(例えば $A_4$ は $NH$ でありうる)。他の態様では、 $A_4$ は $O$ である。

【0393】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $A_1$ は $C(O)$ であり、 $A_2$ 、 $A_3$ 、および $A_4$ はそれぞれ独

10

20

30

40

50

立して、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHR}^b$ 、または $\text{C}(\text{R}^b)_2$ からなる群より選択される。これらの態様のうちいくつかでは、 $\text{A}_2$ 、 $\text{A}_3$ 、および $\text{A}_4$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して $\text{CHR}^b$ および $\text{C}(\text{R}^b)_2$ からなる群より選択され、その他は $\text{CH}_2$ である。

【0394】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $\text{A}_1$ は $\text{C}(\text{O})$ であり； $\text{A}_2$ 、 $\text{A}_3$ 、および $\text{A}_4$ はそれぞれ $\text{CH}_2$ である。

【0395】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $\text{A}_1$ は $\text{C}(\text{O})$ であり； $\text{A}_2$ および $\text{A}_4$ はそれぞれ独立して、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHR}^b$ 、および $\text{C}(\text{R}^b)_2$ からなる群より選択され； $\text{A}_3$ は $\text{O}$ ； $\text{S}$ ； $\text{SO}_2$ ；または $\text{N}(\text{R}^a)$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $\text{A}_2$ および $\text{A}_4$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して $\text{CHR}^b$ および $\text{C}(\text{R}^b)_2$ からなる群より選択され、その他(当てはまる場合は) $\text{CH}_2$ である。他の態様では、 $\text{A}_2$ および $\text{A}_4$ はいずれも $\text{CH}_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $\text{A}_3$ は $\text{N}(\text{R}^a)$ である(例えば $\text{A}_3$ は $\text{NH}$ でありうる)。他の態様では、 $\text{A}_3$ は $\text{O}$ である。さらに他の態様では、 $\text{A}_3$ は $\text{SO}_2$ である。

【0396】

特定の式(III)の6員環の態様では、 $\text{A}_1$ は $\text{C}(\text{O})$ であり； $\text{A}_2$ および $\text{A}_3$ はそれぞれ独立して、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHR}^b$ 、および $\text{C}(\text{R}^b)_2$ からなる群より選択され； $\text{A}_4$ は $\text{O}$ ； $\text{S}$ ；または $\text{N}(\text{R}^a)$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $\text{A}_2$ および $\text{A}_3$ のうち1個または2個(例えば1個)は独立して $\text{CHR}^b$ および $\text{C}(\text{R}^b)_2$ からなる群より選択され、その他(当てはまる場合は) $\text{CH}_2$ である。他の態様では、 $\text{A}_2$ および $\text{A}_3$ はいずれも $\text{CH}_2$ である。これらの態様のうちいくつかでは、 $\text{A}_4$ は $\text{N}(\text{R}^a)$ である(例えば $\text{A}_4$ は $\text{NH}$ でありうる)。他の態様では、 $\text{A}_4$ は $\text{O}$ である。特定の式(III)の6員環の態様では、 $\text{A}_1$ 、 $\text{A}_2$ 、 $\text{A}_3$ 、および $\text{A}_4$ はそれぞれ独立して、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHR}^b$ 、または $\text{C}(\text{R}^b)_2$ からなる群より選択される。

【0397】

[13] いくつかの態様では、

化合物は式(IA-A)、(IA-AA)、または(IA-AB)を有し；

環Aは、式(III-A)を有する飽和5員単環であり(すなわち、式(III)中の $\text{A}^1$ は結合であり)；

Lは式(VIII)： $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}^1-(\text{CH}_2)_n-\text{X}^2-(\text{CH}_2)_p-$ を有し；

Wは式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、または、SEQ ID 1~27(例えばSEQ ID 5~27、例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1つで表され；

mは2~6(例えば2)であり、 $\text{X}^1$ は $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})-$ (例えば $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$ )であり、 $n + p = 2$ であり(例えばnおよびpはそれぞれ1であり)、 $\text{X}^2$ は $-\text{S}-$ であり；あるいは、

mは2~6(例えば2)であり、 $\text{X}^1$ は $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})-$ (例えば $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $\text{X}^2$ は $-\text{C}(\text{Q}^1)(\text{Q}^2)-$ であり、 $\text{Q}^1$ および $\text{Q}^2$ は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1~4個の独立して選択される $\text{R}^d$ で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよく；あるいは、

mは2~6(例えば2)であり、 $\text{X}^1$ は $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})-$ (例えば $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $\text{X}^2$ は $-\text{C}(\text{Q}^1)(\text{Q}^2)-$ であり、 $\text{Q}^1$ および $\text{Q}^2$ は、独立して選択される $\text{C}_1\sim 4$ アルキル(例えば $\text{CH}_3$ )であり；あるいは、

mは2~6(例えば2)であり、 $\text{X}^1$ は $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})-$ (例えば $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $\text{X}^2$ は(v) 1~5個の独立して選択される $\text{R}^c$ で置換されていてもよい $\text{C}_6\sim 10$ アリーレン(例えばフェニレン)；または(vii) 1~4個の独立して選択される $\text{R}^d$ で置換されていてもよい $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキレンである。

【0398】

特定の態様では、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^4$ のうち1つ、2つ、または3つは $\text{H}$ である。特定の態様では、 $\text{R}^3$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ である。特定の態様では、aは0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $\text{R}^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^4$ はそれぞれ $\text{H}$ であり、aは0、1、または2(例えば1)であり、 $\text{R}^3$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ であり、 $\text{R}^5$ は式(XI)を有する。

【0399】

10

20

30

40

50

これらの態様のうちいくつかでは、 $m$ は2～6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 2$ であり(例えば $n$ および $p$ はそれぞれ1であり)、 $X^2$ は $-S-$ である。例えば、 $L$ は $-CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2-$ でありうる。

【0400】

これらの態様のうちいくつかでは、SEQ ID 5～27(例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1つは $W$ を表す。

【0401】

[13A] いくつかの態様では、

化合物は式(IA-A)、(IA-AA)、または(IA-AB)を有し;

環Aは、式(III-A)を有する飽和5員単環であり(すなわち、式(III)中の $A^1$ は結合であり);

$L$ は式(VIII):  $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ を有し、

$W$ は式(X)、(XII)、(XIII)、(XIV-AA)、(XIV)、(XIV-A)、(XIV-B)、(XV)、または、SEQ ID 1～34(例えばSEQ ID 5～27; 例えばSEQ ID 5～29; (例えばSEQ ID 6); 例えばSEQ ID 28～29; 例えばSEQ ID 30～34)のうちいずれか1つで表される。

【0402】

特定の態様では、 $m$ は2～6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 2$ であり(例えば $n$ および $p$ はそれぞれ1であり)、 $X^2$ は $-S-$ であり; あるいは、

$m$ は2～6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は $-C(Q^1)(Q^2)-$ であり、 $Q^1$ および $Q^2$ は、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって $C_3\sim 6$ シクロアルキルを形成し、該シクロアルキルは、1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよく、フェニルと縮合していてもよく; あるいは、

$m$ は2～6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は $-C(Q^1)(Q^2)-$ であり、 $Q^1$ および $Q^2$ は、独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキル(例えば $CH_3$ )であり; あるいは、

$m$ は2～6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は(v) 1～5個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい $C_6\sim 10$ アリーレン(例えばフェニレン); または(vii) 1～4個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい $C_3\sim 10$ シクロアルキレンである。

【0403】

特定の態様では、 $m$ は2～6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 0$ であり、 $X^2$ は、4～6個(例えば4個)の環原子を含むヘテロシクロアルキレンであって、1～3個(例えば1個)の環原子がそれぞれ独立して、 $N(R^a)$ 、 $O$ 、および $S$ からなる群より選択され、該ヘテロシクロアルキレンが1～5個の独立して選択される $R^d$ で置換されていてもよい、ヘテロシクロアルキレンである(例えば $X^2$ は



でありうる)。

【0404】

特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ のうち1つ、2つ、または3つは $H$ である。特定の態様では、 $R^3$ は $-C(O)OH$ である。特定の態様では、 $a$ は0、1、または2(例えば1)である。特定の態様では、 $R^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれ $H$ であり、 $a$ は0、1、または2(例えば1)であり、 $R^3$ は $-C(O)OH$ であり、 $R^5$ は式(XI)を有する。特定の態様では、 $a'$ は1であり;  $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれ $H$ である。

【0405】

これらの態様のうちいくつかでは、 $m$ は2～6(例えば2)であり、 $X^1$ は $-N(R')C(O)-$ (例えば $-N(H)C(O)-$ )であり、 $n + p = 2$ である(例えば $n$ および $p$ はそれぞれ1であり)、 $X^2$ は $-S-$ である。例えば、 $L$ は $-CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2-$ でありうる。

【0406】

これらの態様のうちいくつかでは、SEQ ID 5～34(例えばSEQ ID 6)のうちいずれか1

10

20

30

40

50

つはWを表す。

【0407】

組み合わせ[1]～[13]の態様は、詳細な説明および/または特許請求の範囲に記載される任意の1つまたは複数の特徴を含んでもよい。

【0408】

組み合わせ[1A]～[13A]の態様は、詳細な説明および/または特許請求の範囲に記載される任意の1つまたは複数の特徴を含んでもよい。

【0409】

当業者は、本明細書に記載のいくつかの化学構造が、紙上では1つまたは複数の他の共鳴形で表されることもあれば、動的に存在する場合であっても1つまたは複数の他の互変異性形で存在することもあることを認識するであろうし、当業者は、これらの互変異性形がこれらの化合物のサンプルのごく小さな一部でしかないことを認識する。これらの共鳴形または互変異性体は明確には本明細書に表されないが、これらの化合物は本開示の範囲内であると想定される。

【0410】

薬学的組成物および投与

一般

いくつかの態様では、グルカゴン様ペプチド1受容体(「GLP-1R」)および/または胃抑制ポリペプチド受容体(「GIPR」)を調節する(例えばそれを刺激する、またはそれを部分的に刺激する、またはそれに拮抗する)化学的実体(例えば化合物、または該化合物の薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくはプロドラッグ)は、該化学的実体と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤と、場合によっては本明細書に記載の1つまたは複数のさらなる治療剤とを含む、薬学的組成物として投与される。

【0411】

いくつかの態様では、化学的実体は、1つまたは複数の従来の薬学的賦形剤との組み合わせで投与可能である。薬学的に許容される賦形剤としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d- $\alpha$ -トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートなどの自己乳化薬物送達系(SEDDS)、Tween、ポロキサマー、または他の同様のポリマー送達マトリックスなどの薬学的剤形中で使用される界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩、トリスなどの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩または電解質、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、および羊毛脂が挙げられるがそれに限定されない。また、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、および $\gamma$ -シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または2-および3-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンを含むヒドロキシアシルシクロデキストリン、または他の可溶化誘導体などの化学修飾誘導体を、本明細書に記載の化合物の送達を向上させるために使用することができる。本明細書に記載の化学的実体を0.005%～100%の範囲で含み、残りが無毒の賦形剤から構成される、剤形または組成物を調製することができる。想定される組成物は0.001%～100%、一態様では0.1～95%、別の態様では75～85%、さらなる態様では20～80%の本明細書において提供される化学的実体を含みうる。これらの剤形を調製する実際の方法は、当業者に公知であり、または当業者に明らかであろう。例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>nd</sup> Edition (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012)を参照。

【0412】

投与経路および組成物成分

いくつかの態様では、本明細書に記載の化学的実体、またはその薬学的組成物は、それを必要とする対象に、任意の許容される投与経路で投与可能である。許容される投与経路

10

20

30

40

50

としては頬側、皮膚、子宮頸管内、洞内(endosinusal)、気管内、腸内、硬膜外(epidural)、間質内、腹腔内、動脈内、気管支内、嚢内、脳内、大槽内、冠内、皮内、管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、回腸内、リンパ内、髄内、髄膜内、筋肉内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、洞内(intrasinal)、脊髄内、滑液包内、精巣内、くも膜下腔内、管内、腫瘍内、子宮内、血管内、静脈内、鼻内、経鼻胃、経口、非経口、経皮(percutaneous)、硬膜外(peridural)、直腸、呼吸(吸入)、皮下、舌下、粘膜下、局所、経皮(transdermal)、経粘膜、経気管、尿管、尿道、および腔内が挙げられるがそれに限定されない。特定の態様では、好ましい投与経路は非経口(例えば腫瘍内)である。

#### 【0413】

組成物を非経口投与用に製剤化することができ、例えば静脈内、筋肉内、皮下、さらには腹腔内経路による注射用に製剤化することができる。通常、これらの組成物を溶液剤または懸濁液剤としての注射剤として調製することができ、注射前に液体を添加することにより溶液剤または懸濁液剤を調製するための使用に好適な固体形態を調製することもでき、製剤を乳化することもできる。本開示に照らせば、これらの製剤の調製法は当業者に明らかであろう。

#### 【0414】

注射用に好適な薬学的形態としては、滅菌水溶液剤または水性分散液剤; ゴマ油、ピーナツ油、または水性プロピレングリコールを含む製剤; および滅菌注射用溶液剤または分散液剤の即時調製用の滅菌散剤が挙げられる。一般に、形態は滅菌されていなければならない、容易に注射可能な程度に流動的でなければならない。また、形態は製造条件および貯蔵条件下で安定であるべきであり、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。

#### 【0415】

また、担体は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセリン、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、その好適な混合物、ならびに植物油を例えば含む、溶媒または分散媒でありうる。適当な流動性を、例えばレシチンなどのコーティングの使用、分散液剤の場合における必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の阻止を様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによってもたすことができる。多くの場合、等張剤、例えば糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の長期吸収を組成物中での吸収遅延剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によってもたすことができる。

#### 【0416】

滅菌注射用溶液剤は、所要量の有効化合物を適切な溶媒中に必要に応じて上記で列挙した様々な他の成分と共に組み込んだ後、濾過滅菌を行うことで調製される。一般に、分散液剤は、塩基性分散媒および上記で列挙した成分のうち必要な他の成分を含む滅菌ビヒクルに様々な滅菌有効成分を組み入れることで調製される。滅菌注射用溶液剤の調製用の滅菌散剤の場合、好ましい調製方法は、有効成分と任意のさらなる所望の成分との粉末を、既に滅菌濾過されたその溶液から生じさせる、真空乾燥および凍結乾燥技術である。

#### 【0417】

ゲル剤、クリーム剤、浣腸剤、または直腸坐薬としての直腸用組成物中で使用可能である薬理学的に許容される賦形剤としては、カカオバターグリセリド、ポリビニルピロリドン、PEG(PEG軟膏のような)などの合成ポリマー、グリセリン、グリセリン化ゼラチン、硬化植物油、ポロキサマー、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物およびポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ワセリン、無水ラノリン、サメ肝油、サッカリン酸ナトリウム、メントール、スイートアーモンドオイル、ソルビトール、安息香酸ナトリウム、Anoxid SBN、バニラ精油、エアロゾル、フェノキシエタノール中パラベン、p-オキシ安息香酸メチルナトリウム、p-オキシ安息香酸プロピルナトリウム、ジエチルアミン、カルボマー、Carbopol、オキシ安息香酸メチル、マクロゴールセトステアリルエーテル、ココイルカプリロカプラート、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、流動

10

20

30

40

50

パラフィン、キサンタンガム、カルボキシ-メタ重亜硫酸塩、エデト酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、グレープフルーツ種子エキス、メチルスルホニルメタン(MSM)、乳酸、グリシン、ビタミンAおよびEなどのビタミン、ならびに酢酸カリウムのうち1つまたは複数が挙げられるがそれに限定されない。

#### 【0418】

特定の態様では、坐薬を、本明細書に記載の化学的実体と、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって直腸内で融解して有効化合物を放出する、カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐薬ワックスなどの好適な非刺激性の賦形剤または担体とを混合することで調製することができる。他の態様では、直腸投与用組成物は浣腸剤の形態である。

#### 【0419】

他の態様では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的組成物は、経口投与(例えば固体または液体剤形)による消化管または胃腸管への局部送達に好適である。

#### 【0420】

経口投与用の固体剤形としてはカプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。これらの固体剤形において、化学的実体は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウムなどの1つもしくは複数の薬学的に許容される賦形剤、ならびに/またはa) デンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b) 例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、ショ糖、およびアラビアゴムなどの結合剤、c) グリセリンなどの保水剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、h) カオリン粘土およびベントナイト粘土などの吸収剤、ならびにi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、ならびに、それらの組み合わせと混合される。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含んでもよい。同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する軟充填および硬充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用してもよい。

#### 【0421】

一態様では、組成物は丸剤または錠剤などの単位剤形の形態を取り、したがって組成物は、本明細書において提供される化学的実体と共に、ラクトース、ショ糖、リン酸ニカルシウムなどの希釈剤; ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤; およびデンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体などの結合剤を含みうる。別の固体剤形では、散剤、marume、溶液剤または懸濁液剤(例えば炭酸プロピレン、植物油、PEG、ポロキサマー124、またはトリグリセリド中の)がカプセル(ゼラチンまたはセルロース系カプセル)中に封入される。1つまたは複数の本明細書において提供される化学的実体またはさらなる有効剤が物理的に分離された単位剤形、例えば各薬物の顆粒(またはカプセル中錠剤)を有するカプセル剤; 2層錠剤; 2区画ゲルカプセル剤なども想定される。腸溶コーティング経口剤形または遅延放出経口剤形も想定される。

#### 【0422】

他の生理学的に許容される化合物としては、湿潤剤、乳化剤、分散剤、または微生物の増殖または作用を防止するために特に有用な保存料が挙げられる。様々な保存料が周知であり、例えばフェノールおよびアスコルビン酸が挙げられる。

#### 【0423】

特定の態様では、賦形剤は滅菌されており、望ましくない物質を一般に含まない。これらの組成物は従来の周知の滅菌技術により滅菌可能である。錠剤およびカプセルなどの様々な経口剤形の賦形剤には、無菌性は必要ではない。USP/NF基準で通常は十分である。

#### 【0424】



点眼用組成物は、以下のうちいずれか1つまたは複数を非限定的に含むうる：ビスコゲン(viscogens)(例えばカルボキシメチルセルロース、グリセリン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール)；安定剤(例えば、Pluronic(三元ブロック共重合体)、シクロデキストリン)；保存料(例えば塩化ベンザルコニウム、ETDA、SofZia(ホウ酸、プロピレングリコール、ソルビトール、および塩化亜鉛；Alcon Laboratories, Inc.)、Purite(安定化オキシクロロ複合体；Allergan, Inc.))。

#### 【0425】

局所用組成物としては軟膏剤およびクリーム剤を挙げることができる。軟膏剤は、ワセリンまたは他の石油誘導体を通常はベースとする半固体製剤である。通常、選択される有効剤を含むクリーム剤は、多くの場合は水中油型または油中水型の液体または半固体乳剤である。クリーム基剤は、通常は水で洗浄可能であり、油相、乳化剤、および水相を含む。油相は、「内」相とも時々呼ばれ、一般にワセリン、およびセチルまたはステアリルアルコールなどの脂肪アルコールで構成され、水相は、必ずしもそうではないが通常は、量に関して油相を上回り、一般に保水剤を含む。一般に、クリーム製剤中の乳化剤は非イオン性、アニオン性、カチオン性、または両性界面活性剤である。他の担体またはビヒクルと同様に、軟膏基剤は不活性、安定、非刺激性、および非感作性であるべきである。

#### 【0426】

上記のいずれかの態様では、本明細書に記載の薬学的組成物は以下のうち1つまたは複数を含むうる：脂質、二分子膜間架橋多重膜ベシクル、生分解性ポリ(D,L-乳酸-co-グリコール酸)[PLGA]系またはポリ無水物系ナノ粒子または微粒子、およびナノポーラス粒子担持脂質二分子膜。

#### 【0427】

##### 投与量

投与量は、患者の所要量、処置される状態の重症度、および使用される特定の化合物に応じて変動しうる。特定の状況における適切な投与量は、医療分野における当業者が確定することができる。いくつかの場合では、総一日量を分割して、1日を通じて数回に分けて投与するか、または連続送達を実行する手段によって投与することができる。

#### 【0428】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物は約0.0002mg/Kg～約100mg/Kg(例えば約0.0002mg/Kg～約50mg/Kg；約0.0002mg/Kg～約25mg/Kg；約0.0002mg/Kg～約10mg/Kg；約0.0002mg/Kg～約5mg/Kg；約0.0002mg/Kg～約1mg/Kg；約0.0002mg/Kg～約0.5mg/Kg；約0.0002mg/Kg～約0.1mg/Kg；約0.001mg/Kg～約50mg/Kg；約0.001mg/Kg～約25mg/Kg；約0.001mg/Kg～約10mg/Kg；約0.001mg/Kg～約5mg/Kg；約0.001mg/Kg～約1mg/Kg；約0.001mg/Kg～約0.5mg/Kg；約0.001mg/Kg～約0.1mg/Kg；約0.01mg/Kg～約50mg/Kg；約0.01mg/Kg～約25mg/Kg；約0.01mg/Kg～約10mg/Kg；約0.01mg/Kg～約5mg/Kg；約0.01mg/Kg～約1mg/Kg；約0.01mg/Kg～約0.5mg/Kg；約0.01mg/Kg～約0.1mg/Kg；約0.1mg/Kg～約50mg/Kg；約0.1mg/Kg～約25mg/Kg；約0.1mg/Kg～約10mg/Kg；約0.1mg/Kg～約5mg/Kg；約0.1mg/Kg～約1mg/Kg；約0.1mg/Kg～約0.5mg/Kg)の投与量で投与される。

#### 【0429】

##### レジメン

上記の投与量を毎日(例えば1用量もしくは2分割用量以上として)、または毎日ではなく(例えば隔日、2日毎、3日毎、週1回、数週間に2回、2週間に1回、月1回)投与することができる。

#### 【0430】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物の投与期間は1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。さらなる態様では、投与が中止される期間は1日間

、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。一態様では、治療用化合物が個人に1つの期間、続いて別の期間投与される。別の態様では、治療用化合物が第1の期間、および第1の期間に続く第2の期間投与され、第2の期間中に投与が中止され、続いて第3の期間に治療用化合物の投与が開始された後、第3の期間に続く第4の期間に投与が中止される。本態様の一局面では、治療用化合物の投与期間と、それに続く投与が中止される期間とが、所定期間または不定期間繰り返される。さらなる態様では、投与期間は1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。さらなる態様では、投与が中止される期間は1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。

10

#### 【0431】

##### 処置方法

本開示は、疾患、障害、または状態を有する対象(例えばヒト)を処置するための方法の特徴とし、ここで、GLP-1Rおよび/またはGIPR活性(例えば抑制されたかもしくは損なわれ、かつ/または上昇したかもしくは望ましくない、GLP-1Rおよび/またはGIPRのシグナル伝達)の調節が該疾患、障害、または状態の基礎病態および/または症状および/または進行の処置に有益である。特定の態様では、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の任意の1つまたは複数の状態の随伴症、併存症、または続発症である1つまたは複数の状態を処置することを含みうるか、またはさらに含みうる。

20

#### 【0432】

特定の態様では、本明細書に記載の化学的実体は、血糖値減少を誘導し(例えば血糖値を減少させ)、インスリン合成を促進し、インスリン分泌を刺激し、 $\beta$ 細胞量を増加させ、胃酸分泌を調節し、胃内容排出を調節し、かつ/またはグルカゴン産生を減少させる。特定の態様では、本明細書に記載の化学的実体は血清グルコース値および血清インスリン値を安定化する。

30

#### 【0433】

##### 適応症

##### 肥満

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は肥満、および肥満に関連する状態、疾患、または障害である。肥満および肥満関連状態の非限定的な例としては症候性肥満、単純性肥満、小児肥満、病的肥満、および腹部肥満(腹部脂肪蓄積を特徴とする中心性肥満)が挙げられる。症候性肥満の非限定的な例としては内分泌肥満(例えばクッシング症候群、甲状腺機能低下症、インスリノーマ、肥満II型糖尿病、偽性副甲状腺機能低下症、性腺機能低下症)、視床下部性肥満、遺伝性肥満(例えばプラダー・ウィリー症候群、ローレンス・ムーン・ビードル症候群)、および薬物性肥満(例えばステロイド性肥満、フェノチアジン性肥満、インスリン性肥満、スルホニル尿素剤性肥満、または $\beta$ 遮断薬性肥満)が挙げられる。

40

#### 【0434】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は肥満に関連している。これらの状態、疾患、または障害の例としては耐糖能障害、糖尿病(例えば2型糖尿病、肥満糖尿病)、脂質代謝異常、高脂血症、高血圧、心不全、高尿酸血症、痛風、脂肪肝(非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を含む)、冠動脈心疾患(例えば心筋梗塞、狭心症)、脳梗塞(例えば脳血栓症、一過性脳虚血発作)、骨疾患または関節疾患(例えば変形性膝関節症、変形性股関節症、変

50

形性脊椎炎、腰痛)、睡眠時無呼吸症候群、肥満低換気症候群(ピックウィック症候群)、月経障害(例えば月経周期異常、月経流・月経周期異常、無月経、異常月経随伴症状)、内臓肥満症候群、およびメタボリックシンドロームが挙げられるがそれに限定されない。特定の態様では、本明細書に記載の化学的実体を、肥満およびインスリン欠乏症の両方の症状を示す対象を処置するために使用することができる。

【0435】

#### 糖尿病

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は糖尿病である。糖尿病の非限定的な例としては1型糖尿病、2型糖尿病(例えば食事療法2型糖尿病、スルホニル尿素療法2型糖尿病、極期2型糖尿病、長期インスリン療法2型糖尿病)、真性糖尿病(例えばインスリン非依存性真性糖尿病、インスリン依存性真性糖尿病)、妊娠糖尿病、肥満糖尿病、自己免疫性糖尿病、および境界型糖尿病が挙げられる。

10

【0436】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は糖尿病に関連している(例えば糖尿病合併症)。糖尿病に関連する障害の非限定的な例としては肥満、肥満関連障害、メタボリックシンドローム、神経障害、腎症(例えば糖尿病腎症)、網膜症、糖尿病心筋症、白内障、大血管障害、骨減少症、高浸透圧性糖尿病昏睡、感染性疾患(例えば呼吸器感染症、尿路感染症、胃腸感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症)、糖尿病壊疽、口内乾燥、難聴、脳血管障害、糖尿病性悪液質、創傷治癒遅延、糖尿病性脂質異常症、末梢血行障害、心血管危険因子(例えば冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患、高血圧、ならびに、管理されないコレステロール値および/もしくは脂質値、ならびに/または炎症に関連する危険因子)、NASH、骨折、ならびに認知機能障害が挙げられる。

20

【0437】

糖尿病に関連する障害の他の非限定的な例としては前糖尿病、高脂血症(例えば高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、食後高脂血症)、メタボリックシンドローム(例えばGLP-1Rの活性化が有益である代謝障害、メタボリックシンドロームX)、高血圧、耐糖能異常(IGT)、インスリン抵抗性、およびサルコペニアが挙げられる。

【0438】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は糖尿病および肥満(ダイアベシティ)である。特定の態様では、本明細書に記載の化合物は、メトホルミンの治療有効性を改善する上でも有用である。

30

【0439】

#### 代謝的に重要な組織の障害

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は代謝的に重要な組織の障害である。

【0440】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は脂肪性肝疾患である。脂肪性肝疾患としては非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝炎により生じる脂肪性肝疾患、肥満により生じる脂肪性肝疾患、糖尿病により生じる脂肪性肝疾患、インスリン抵抗性により生じる脂肪性肝疾患、高トリグリセリド血症により生じる脂肪性肝疾患、無 $\beta$ リポタンパク血症、糖原病、ウェーバー・クリスチャン病、ウォルマン病、急性妊娠脂肪肝、およびリポジストロフィーが挙げられるがそれに限定されない。

40

【0441】

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)は、アルコール乱用の非存在下で生じる一連の疾患であり、通常は脂肪肝(肝臓中の脂肪)の存在を特徴とする。NAFLDは種々の状態、例えばメタボリックシンドローム(肥満、糖尿病、および高トリグリセリド血症を含む)ならびにインスリン抵抗性に関連していると考えられる。それは成人および小児において肝疾患を引き起こすことがあり、最終的に肝硬変をもたらすことがある(Skelly et al., J Hepatol 2001; 35: 195-9; Chitturi et al., Hepatology 2002; 35(2):373-9)。NAFLDの

50

重症度は、相対的に良性で主に大滴性の限局性脂肪肝(すなわち非アルコール性脂肪肝またはNAFL)から非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)までに及ぶ(Angulo et al., J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 Suppl:S186-90)。特定の態様では、対象は小児対象(例えば6～16歳齢; または6～12歳齢; または6～10歳齢)である。特定の態様では、対象は成人対象である。

#### 【0442】

代謝的に重要な組織中での障害の他の非限定的な例としては関節障害(例えば変形性関節症、続発性変形性関節症)、脂肪肝(steatosis)(例えば肝臓中の); 胆石; 胆嚢障害; 胃食道逆流症; 睡眠時無呼吸; 肝炎; 脂肪肝(fatty liver); 骨代謝変化を特徴とする骨障害、例えば、閉経後骨粗鬆症を含む骨粗鬆症、骨強度低下、骨減少症、パジェット病、がん患者における溶骨性転移、肝疾患における骨形成異常、ならびに、腎不全または血液透析、骨折、骨手術、加齢、妊娠、骨折に対する保護、および栄養不良により引き起こされる骨代謝変化; 多嚢胞性卵巣症候群; 腎疾患(例えば慢性腎不全、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎疾患); 筋ジストロフィー、狭心症、急性または慢性下痢、精巣機能障害、呼吸機能障害、虚弱、性機能障害(例えば勃起不全)、ならびに老年症候群が挙げられる。特定の態様では、本明細書に記載の化学的実体を、手術後の回復を改善することで、かつ/または手術による外傷が引き起こす異化反応を防止することで、手術による外傷を処置するために使用することができる。

#### 【0443】

##### 心血管疾患

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は心血管疾患である。心血管疾患の非限定的な例としてはうっ血性心不全、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、または末梢動脈疾患、脳卒中、冠動脈疾患、うっ血性心不全、冠動脈心疾患、高血圧、心不全、脳血管障害(例えば脳梗塞)、血管機能障害、心筋梗塞、高血圧(例えば130/85 mmHg以上)、および血栓形成促進性状態(フィブリノーゲンまたはプラスミノーゲン活性化因子阻害物質の血中高値により示される)が挙げられる。

#### 【0444】

##### 神経疾患

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は神経障害(例えば神経変性障害)または精神障害である。神経障害の非限定的な例としては脳インスリン抵抗性、軽度認知障害(MCI)、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、不安、認知症(例えば老年認知症)、脳外傷、ハンチントン舞蹈病、遅発性ジスキネジア、運動亢進、躁病、パーキンソン病(Morbus Parkinson)、スティール・リチャード症候群、ダウン症候群、重症筋無力症、神経外傷、脳外傷、血管アミロイドーシス、アミロイドーシスを伴う脳出血、脳炎、フリートライヒ運動失調症、急性錯乱障害、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、緑内障、ならびに中枢神経系のアポトーシス媒介変性疾患(例えばクロイツフェルト・ヤコブ病、ウシ海綿状脳症(狂牛病)、慢性消耗症候群)が挙げられる。例えばUS20060275288A1参照。

#### 【0445】

精神障害の非限定的な例としては薬物依存/薬物嗜癖(麻薬およびアンフェタミン)、ならびに注意欠陥多動性障害(ADHD)が挙げられる。本明細書に記載の化学的実体は、嗜癖性薬物に対する行動反応を改善すること、薬物依存を減少させること、薬物乱用の再発を防止すること、および所与の嗜癖性物質の非存在下で引き起こされる不安を軽減することにより有用でありうる。例えばUS20120021979A1参照。

#### 【0446】

特定の態様では、本明細書に記載の化学的実体は、神経可塑性の向上および細胞分化の促進により学習および記憶を改善する上で、かつ、パーキンソン病においてドパミンニューロンおよび運動機能を保存する上で有用である。

#### 【0447】

##### インスリン関連

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は空腹時血糖異常(IFG)、空腹時高血糖(I

10

20

30

40

50

FG)、高血糖、インスリン抵抗性(グルコース恒常性異常)、高インスリン血症、脂肪酸またはグリセロールの血中高値、低血糖状態、インスリン抵抗性症候群、高インスリン血症により引き起こされる感覚異常、高脂血症、高コレステロール血症、創傷治癒不良、レプチン抵抗性、耐糖能障害、空腹時血糖上昇、脂質異常症(例えば高脂血症、高トリグリセリド値および低HDLコレステロール値を特徴とするアテローム生成性脂質異常症)、グルカゴノーマ、高尿酸血症、低血糖(例えば夜間低血糖)、ならびにインスリンに関連する随伴性昏睡エンドポイントである。

#### 【0448】

特定の態様では、本明細書に記載の化学的実体は、境界型、空腹時血糖異常、または空腹時高血糖から糖尿病への進行を減少させるかまたは遅らせることができる。

10

#### 【0449】

##### 自己免疫障害

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は自己免疫障害である。自己免疫障害の非限定的な例としては多発性硬化症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、免疫拒絶反応に関連する自己免疫障害、移植片対宿主病、ぶどう膜炎、視神経症、視神経炎、横断性脊髄炎、炎症性腸疾患、関節リウマチ、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、およびグレーブス病が挙げられる。例えばUS20120148586A1参照。

#### 【0450】

##### 胃および腸に関連する障害

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は、胃または腸に関連する障害である。これらの障害の非限定的な例としては任意の病因の潰瘍(例えば消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、薬物性潰瘍、感染症または他の病原体に関連する潰瘍)、消化障害、吸収不良、短腸症候群、盲管症候群、炎症性腸疾患(クローン病および潰瘍性大腸炎)、セリアック病、低ガンマグロブリン血症、化学療法および/または放射線療法誘発性の粘膜炎および下痢、胃腸炎、短腸症候群、潰瘍性大腸炎(colitis ulcerosa)、胃粘膜傷害(例えばアスピリンにより引き起こされる胃粘膜傷害)、小腸粘膜傷害、ならびに悪液質(例えばがん性悪液質、結核性悪液質、血液疾患に関連する悪液質、内分泌疾患に関連する悪液質、感染性疾患に関連する悪液質、後天性免疫不全症候群により引き起こされる悪液質)が挙げられる。

20

#### 【0451】

##### 体重

いくつかの態様では、本明細書に記載の化学的実体を、対象(例えばそのことを必要とする対象)において体重(例えば過剰体重)を減少させるか、体重増加を防止するか、体重減少を誘導するか、体脂肪を減少させるか、または食物摂取を減少させるために使用することができる。特定の態様では、対象における体重増加は、食物の過剰摂取または偏食に起因することもある。併用薬(例えば、PPAR $\gamma$  アゴニスト様作用を示すインスリン抵抗性改善薬、例えばトログリタゾン、ロシグリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾンなど)に由来する体重増加であることもある。あるいは、体重増加は、肥満に到達する前の体重増加であることもある。あるいは、肥満対象における体重増加であることもある。体重増加は、薬物誘発性の体重増加であることもある。あるいは、禁煙後の体重増加であることもある。

30

40

#### 【0452】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は摂食障害、例えば多食症、過食症、大食症、または強制摂食である。

#### 【0453】

##### 炎症性疾患

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は炎症性障害である。炎症性障害の非限定的な例としては慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、術後または外傷後炎症、腹部膨満感、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肺炎、膵炎、腸炎、炎症性腸疾患(炎症性大腸疾患を含む)、肝臓、脂肪、膵臓、腎臓、および腸を含む代謝的に重要な

50

組織中での炎症、ならびに炎症誘発性状態(例えば炎症性サイトカインまたは炎症様C反応性タンパク質マーカーの血中高値)が挙げられる。

【0454】

がん

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害はがんである。がんの好適な例としては乳がん(例えば浸潤性乳管がん、非浸潤性乳管がん、炎症性乳がん)、前立腺がん(例えばホルモン依存性前立腺がん、ホルモン非依存性前立腺がん、膵がん(例えば膵管がん)、胃がん(例えば乳頭腺がん、粘液性腺がん、腺扁平上皮がん)、肺がん(例えば非小細胞肺がん、小細胞肺がん、悪性中皮腫)、結腸がん(例えば消化管間質腫瘍)、直腸がん(例えば消化管間質腫瘍)、結腸直腸がん(例えば家族性結腸直腸がん、遺伝性非ポリポーシス大腸がん、消化管間質腫瘍)、小腸がん(例えば非ホジキンリンパ腫、消化管間質腫瘍)、食道がん、十二指腸がん、舌がん、咽頭がん(例えば上咽頭がん、中咽頭がん、下咽頭がん)、唾液腺がん、脳腫瘍(例えば松果体星細胞腫、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成星細胞腫)、神経鞘腫、肝がん(例えば原発性肝がん、肝外胆管がん)、腎がん(例えば腎細胞がん、腎盂・尿管移行細胞がん)、胆管がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、卵巣がん(例えば卵巣上皮がん、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍)、膀胱がん、尿道がん、皮膚がん(例えば眼球内(眼内)黒色腫、メルケル細胞がん)、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺がん(例えば甲状腺髄様がん)、副甲状腺がん、鼻腔がん、副鼻腔がん、骨腫瘍(例えば骨肉腫、ユーイング肉腫、子宮肉腫、軟部組織肉腫)、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎がん、精巣腫瘍、小児固形腫瘍(例えばウィルムス腫瘍、小児腎腫瘍)、カポジ肉腫、AIDSにより引き起こされるカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、および白血病(例えば急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病)が挙げられる。

【0455】

併用療法

本開示は、単剤療法レジメンおよび併用療法レジメンの両方を想定する。

【0456】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の化合物の投与との組み合わせで1つもしくは複数のさらなる治療(例えば1つもしくは複数のさらなる治療剤および/または1つもしくは複数の治療レジメン)を投与する段階をさらに含む。

【0457】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の化合物を、食事療法(例えば糖尿病食事療法)、運動療法、血糖モニタリング、および食事改善のうち1つまたは複数との組み合わせで投与する段階を含む。

【0458】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物を1つまたは複数のさらなる治療剤との組み合わせで投与することができる。

【0459】

代表的なさらなる治療剤としては抗肥満剤、糖尿病治療剤、糖尿病合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗炎症薬、抗血栓剤、抗酸化剤、骨粗鬆症治療剤、ビタミン、抗認知症薬、勃起不全薬、頻尿または尿失禁治療薬、NAFLD治療剤、および排尿障害治療剤が挙げられるがそれに限定されない。

【0460】

いくつかの態様では、1つまたは複数のさらなる治療剤は、例えば抗肥満剤として有用な治療剤を含む。非限定的な例としては以下が挙げられる:

- ・モノアミン取り込み阻害剤(例えばトラマドール、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フルオキセチン、テソフェンシン(tesofensine));
- ・セロトニン2C受容体アゴニスト(例えばロルカセリン);
- ・セロトニン6受容体アンタゴニスト;
- ・ヒスタミンH3受容体調節剤;

- ・ GABA受容体アゴニスト(例えばガバペンチン、プレガバリン)を含む、GABA調節剤(例えばトピラマート);
- ・ ニューロペプチドYアンタゴニスト(例えばベルネペリト);
- ・ カンナビノイド受容体アンタゴニスト(例えばリモナバン、タラナバン(taranabant));
- ・ グレリンアンタゴニスト;
- ・ グレリン受容体アンタゴニスト;
- ・ グレリンアシル化酵素阻害剤;
- ・ オピオイド受容体アンタゴニスト(例えばGSK-1521498);
- ・ オレキシン受容体アンタゴニスト;
- ・ メラノコルチン4受容体アゴニスト;
- ・ 11 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害剤(例えばAZD-4017、BVT-3498、INC B-13739);
- ・ 腓リパーゼ阻害剤(例えばオルリスタット、セチリスタット);
- ・  $\beta$ 3アゴニスト(例えばN-5984);
- ・ ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1(DGAT1)阻害剤;
- ・ アセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)阻害剤;
- ・ ステアロイルCoA不飽和化酵素阻害剤;
- ・ ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤(例えばR-256918);
- ・ Na-グルコース共輸送体2(SGLT-2)阻害剤(例えばJNJ-28431754、ダパグリフロジン、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、ASP1941、レモグリフロジン(remogli flozin));
- ・ NFK阻害剤(例えばHE-3286);
- ・ PPARアゴニスト(例えばGFT-505、DRF-11605、ゲムフィブロジル、およびフェノフィブラート);
- ・ ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例えばバナジン酸ナトリウム、トロダスケミン(trodoquemin));
- ・ GPR119アゴニスト(例えばPSN-821、MBX-2982、APD597);
- ・ グルコキナーゼ活性化剤(例えばピラグリアチン(piragliatin)、AZD-1656、AZD6370、TTP-355、W0006/112549、W0007/028135、W0008/047821、W0008/050821、W0008/136428、およびW0008/156757に記載の化合物);
- ・ レプチン、レプチン誘導体(例えばメトレレプチン)、レプチン抵抗性改善薬;
- ・ CNTF(毛様体神経栄養因子);
- ・ BDNF(脳由来神経栄養因子);
- ・ コレシストキニンアゴニスト、アミリン製剤(例えばプラムリンチド、AC-2307);
- ・ ニューロペプチドYアゴニスト(例えばPYY3-36、PYY3-36誘導体、オビネプタイド(obineptide)、TM-30339、TM-30335);
- ・ オキシントモジュリン(OXM)製剤;
- ・ 食欲抑制剤(例えばエフェドリン);
- ・ FGF21製剤(例えば、ウシまたはブタの膵臓から抽出された動物FGF21製剤; 大腸菌または酵母を使用して遺伝的に合成されたヒトFGF21製剤; FGF21の断片または誘導体);
- ・ 食欲不振誘発剤(例えばP-57)。

#### 【0461】

いくつかの態様では、1つまたは複数のさらなる治療剤は、例えば抗糖尿病剤として有用な治療剤を含む。非限定的な例としては以下が挙げられる:

- ・ インスリンおよびインスリン製剤(例えば、ウシまたはブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤; 大腸菌または酵母を使用して遺伝的に合成されたヒトインスリン製剤; 亜鉛インスリン; プロタミン亜鉛インスリン; インスリンの断片または誘導体(例えばINS-1)、経口インスリン製剤、合成ヒトインスリン);
- ・ インスリン抵抗性改善剤(例えばピオグリタゾンまたはその塩);

10

20

30

40

50

- ・ ビグアナイド(例えばメトホルミン、ブホルミン、またはその塩(例えば塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩));
- ・ グルカゴン類似体(例えば、WO 2010/011439に例えば記載のいずれかのグルカゴン類似体);
- ・ グルカゴンの作用に拮抗するかまたはグルカゴンの分泌を減少させる剤;
- ・ スルホニル尿素剤(例えばクロロプロパミド、トラザミド、グリクラジド、グリメピリド、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブゾール、グリブリド);
- ・ チアゾリジンジオン剤(例えばロシグリタゾンまたはピオグリタゾン);
- ・  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(例えばボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリタート);
- ・ インスリン分泌促進剤、例えば食後血糖調節剤(「短時間作用型分泌促進剤」と呼ばれることもある)、例えばメグリチニド(例えばレパグリニドおよびナテグリニド);
- ・ コリンエステラーゼ阻害剤(例えばドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、タクリン);
- ・ NMDA受容体アンタゴニスト;
- ・ 二重GLP-1/GIP受容体アゴニスト(例えばLBT-2000、ZPD1-70);
- ・ GLP-1Rアゴニスト(例えばエキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、デュラグルチド、AVE-0010、S4P、およびBoc5); ならびに
- ・ ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-4)阻害剤(例えばビルダグリブチン、デュトグリブチン(dutogliptin)、ゲミグリブチン(gemigliptin)、アログリブチン、サクサグリブチン、シタグリブチン、リナグリブチン、ベルベリン、アログリブチン、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、トレラグリブチン)。

#### 【0462】

いくつかの態様では、1つまたは複数のさらなる治療剤は、例えばNAFLおよびNASHを処置するために有用な治療剤を含む。非限定的な例としてはグリチルリチン、ゴミシエキス、アスコルビン酸、グルタチオン、シリマリン、リポ酸、およびd- $\alpha$ -トコフェロール、アスコルビン酸、グルタチオン、ビタミンB複合体、グリタゾン/チアゾリジンジオン(例えばトログリタゾン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン)、メトホルミン、システアミン、スルホニル尿素、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、メグリチニド、ビタミンE、テトラヒドロリプスタチン、マリアアザミタンパク質、抗ウイルス剤、ならびに抗酸化剤が挙げられる。

#### 【0463】

いくつかの態様では、1つまたは複数のさらなる治療剤は、例えば糖尿病合併症を処置するために有用な治療剤を含む。非限定的な例としては以下が挙げられる:

- ・ アルドース還元酵素阻害剤(例えばトルレスタット、エパルレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット、リドレスタット(lidorestat));
- ・ 神経栄養因子およびその増加剤(例えばNGF、NT-3、BDNF、WO01/14372に記載の神経栄養因子産生/分泌促進剤(例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール)、WO2004/039365に記載の化合物);
- ・ PKC阻害剤(例えばメシル酸ルボキシスタウリン);
- ・ AGE阻害剤(例えばALT946、N-フェナシルチアゾリウムプロミド(ALT766)、EXO-226、ピリドリン(pyridorin)、ピリドキサミン);
- ・ セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害剤(例えばデュロキセチン);
- ・ ナトリウムチャネル阻害剤(例えばラコサミド);
- ・ 活性酸素スカベンジャー(例えばチオクト酸);
- ・ 脳血管拡張剤(例えばチアプリド、メキシレチン);
- ・ ソマトスタチン受容体アゴニスト(例えばBIM23190); ならびに
- ・ アポトーシスシグナル調節キナーゼ1(ASK-1)阻害剤。

10

20

30

40

50



## 【0464】

いくつかの態様では、1つまたは複数のさらなる治療剤は、例えば高脂血症を処置するために有用な治療剤を含む。非限定的な例としては以下が挙げられる：

- ・HMG-CoA還元酵素阻害剤(例えばプラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン、またはその塩(例えばナトリウム塩、カルシウム塩));

- ・スクアレン合成酵素阻害剤(例えばW097/10224に記載の化合物、例えばN-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸);

- ・フィブラート化合物(例えばベザフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラート、クリノフィブラート);

- ・アニオン交換樹脂(例えばコレステラミン);

- ・ニコチン酸薬(例えばニコモール、ニセリトロール、ニアスパン(niaspan));

- ・フィトステロール(例えばソイステロール、ガンマオリザノール( $\gamma$ -オリザノール));

- ・コレステロール吸収阻害剤(例えばゼチーア(zechia));

- ・CETP阻害剤(例えばダルセトラピブ、アナセトラピブ); および

- ・ $\omega$ -3脂肪酸製剤(例えば $\omega$ -3脂肪酸エチルエステル90)。

## 【0465】

いくつかの態様では、1つまたは複数のさらなる治療剤は、例えば降圧剤として有用な治療剤を含む。非限定的な例としては以下が挙げられる：

- ・アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例えばカプトプリル、エナラプリル、デラプリル);

- ・アンジオテンシンIIアンタゴニスト(例えばカンデサルタンシレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシミル、アジルサルタン、アジルサルタンメドキシミル);

- ・カルシウムアンタゴニスト(例えばマニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、シルニジピン); および

- ・ $\beta$ 遮断薬(例えばメトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロール)。

## 【0466】

いくつかの態様では、1つまたは複数のさらなる治療剤は、例えば利尿剤として有用な治療剤を含む。非限定的な例としては以下が挙げられる：

- ・キサンチン誘導体(例えばサリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン);

- ・チアジド製剤(例えばエチアジド、シクロペンチアジド、トリクロロメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド);

- ・抗アルドステロン製剤(例えばスピロノラクトン、トリアムテレン);

- ・炭酸脱水酵素阻害剤(例えばアセタゾラミド); および

- ・クロロベンゼンスルホンアミド剤(例えばクロルタリドン、メフルシド、インダパミド)。

## 【0467】

いくつかの態様では、1つまたは複数のさらなる治療剤は、例えば免疫療法剤として有用な治療剤を含む。非限定的な例としては以下が挙げられる：微生物化合物または細菌化合物(例えばムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール); 免疫増強活性を示す多糖(例えばレンチナン、シゾフィラン、クレスチン); 遺伝子操作アプローチにより得られるサイトカイン(例えばインターフェロン、インターロイキン(IL)、例えばIL-1、IL-2、IL-12); およびコロニー刺激因子(例えば顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン)。

## 【0468】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、1つまたは複数のさらなる治療剤は、例えば抗血栓剤として有用な治療剤を含む。非限定的な例としては以下が挙げられる：ヘパリン(例えばヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、エノキサパリンナトリウム、ダルテパリンナトリウム); ワルファリン(例えばワルファリンカリウム); 抗トロンビン薬(例えばアルガトロバン、ダビガトラン); FXa阻害剤(例えばリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、YM150、WO02/06234、WO2004/048363、WO2005/030740、WO2005/058823、およびWO2005/113504に記載の化合物); 血栓溶解剤(例えばウロキナーゼ、チソキナーゼ、アルテプラゼ、ナテプラゼ(nateplase)、モンテプラゼ、パミテプラゼ); ならびに血小板凝集阻害剤(例えば塩酸チクロピジン、クロピドグレル、プラスグレル、E5555、SHC530348、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、塩酸サルボグレラート)。

10

#### 【0469】

いくつかの態様では、1つまたは複数のさらなる治療剤は、例えば骨粗鬆症を処置するために有用な治療剤を含む。非限定的な例としては以下が挙げられる：アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イブリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウム、およびリセドロン酸二ナトリウム。ビタミンの好適な例としてはビタミンB1およびビタミンB12が挙げられる。勃起不全薬の好適な例としてはアボモルフィンおよびクエン酸シルデナフィルが挙げられる。頻尿または尿失禁治療剤の好適な例としては塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、および塩酸プロピペリンが挙げられる。排尿障害治療剤の好適な例としてはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤(例えばジスチグミン)が挙げられる。抗炎症剤の好適な例としては非ステロイド性抗炎症薬、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンが挙げられる。

20

#### 【0470】

他のさらなる治療剤としては以下が挙げられる：

- ・肝糖バランスを調節する剤(例えばフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グリコーゲン合成酵素キナーゼ阻害剤、グルコキナーゼ活性化剤);
- ・長期高血糖の合併症を処置するように設計された剤、例えばアルドース還元酵素阻害剤(例えばエパルレストアットおよびラニレストアット);
- ・細小血管症に関連する合併症を処置するために使用される剤;
- ・抗脂質異常症剤、例えばHMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン、例えばロスバスタチン);
- ・コレステロール低下剤;
- ・胆汁酸捕捉剤(例えばコレステラミン);
- ・コレステロール吸収阻害剤(例えばフィトステロールなどの植物ステロール);
- ・コレステリルエステル転送タンパク質(CETP)阻害剤;
- ・回腸胆汁酸輸送系阻害剤(IBAT阻害剤);
- ・胆汁酸結合樹脂;
- ・ニコチン酸(ナイアシン)およびその類似体;
- ・抗酸化剤、例えばプロブコール;
- ・ $\omega$ 3脂肪酸;
- ・ $\beta$ 遮断薬(例えばアテノロール)、 $\alpha$ 遮断薬、(例えばドキサゾシン)、および混合型 $\alpha/\beta$ 遮断薬(例えばラベタロール)などのアドレナリン受容体アンタゴニストを含む、降圧剤;
- ・ $\alpha$ -2アゴニスト(例えばクロニジン)を含むアドレナリン受容体アゴニスト;
- ・アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤(例えばリシノプリル);
- ・カルシウムチャネル遮断薬、例えばジヒドロピリジン(例えばニフェジピン)、フェニルアルキルアミン(例えばベラパミル)、およびベンゾチアゼピン(例えばジルチアゼム);
- ・アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト(例えばカンデサルタン);
- ・アルドステロン受容体アンタゴニスト(例えばエプレレノン);
- ・中枢性アドレナリン作動薬、例えば中枢性 $\alpha$ アゴニスト(例えばクロニジン);

30

40

50

- ・利尿剤(例えばフロセミド);
- ・抗血栓剤(例えば線維素溶解活性化剤)、トロンビンアンタゴニスト、第VIIa因子阻害剤、抗凝固剤(例えばワルファリンなどのビタミンKアンタゴニスト)、ヘパリンおよびその低分子量類似体、第Xa因子阻害剤、ならびに直接トロンビン阻害剤(例えばアルガトロバン)を含む、止血調節剤;
- ・抗血小板剤(例えばシクロオキシゲナーゼ阻害剤(例えばアスピリン));
- ・アデノシン二リン酸(ADP)受容体阻害剤(例えばクロピドグレル);
- ・ホスホジエステラーゼ阻害剤(例えばシロスタゾール);
- ・糖タンパク質IIB/IIA阻害剤(例えばチロフィバン);
- ・アデノシン再取り込み阻害剤(例えばジピリダモール);
- ・ノルアドレナリン作動薬(例えばフェンテルミン);
- ・セロトニン作動薬(例えばシブトラミン);
- ・ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ(DGAT)阻害剤;
- ・摂食行動調節剤;
- ・ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ(PDK)調節剤;
- ・セロトニン受容体調節剤;
- ・モノアミン伝達調節剤、例えば選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)(例えばフルオキセチン)、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(NARI)、ノルアドレナリン-セロトニン再取り込み阻害剤(SNRI)、ならびにモノアミン酸化酵素阻害剤(MAOI)(例えばトロキサトンおよびアミフラミン);
- ・W0007/013694、W02007/018314、W02008/093639、およびW02008/09794に記載の化合物;
- ・GPR40アゴニスト(例えばファシグリファミンまたはその水和物、W02004/041266、W02004/106276、W02005/063729、W02005/063725、W02005/087710、W02005/095338、W02007/013689、およびW02008/001931に記載の化合物);
- ・SGLT1阻害剤;
- ・アディポネクチンまたはそのアゴニスト;
- ・IKK阻害剤(例えばAS-2868);
- ・ソマトスタチン受容体アゴニスト;
- ・ACC2阻害剤;
- ・悪液質寛解剤、例えばシクロオキシゲナーゼ阻害剤(例えばインドメタシン)、プロゲステロン誘導体(例えば酢酸メゲストロール)、グルココルチコイド(例えばデキサメタゾン)、メトクロプラミド剤、テトラヒドロカンナビノール剤、脂肪代謝を改善するための剤(例えばエイコサペンタエン酸)、成長ホルモン、IGF-1、悪液質誘発因子に対する抗体TNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、およびオンコスタチンM;
- ・代謝調節タンパク質または代謝調節ペプチド、例えばグルコキナーゼ(GK)、グルコキナーゼ調節タンパク質(GKRP)、脱共役タンパク質2および3(UCP2およびUCP3)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ );
- ・MC4rアゴニスト;
- ・インスリン受容体アゴニスト;
- ・PDE 5阻害剤;
- ・グリケーション阻害剤(例えばALT-711);
- ・神経再生促進薬(例えばY-128、VX853、プロサプチド);
- ・抗うつ剤(例えばデシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン);
- ・抗てんかん薬(例えばラモトリギン、トリレプタル、ケブラ、ゾネグラン(zonegran)、プレガバリン、ハルコセリド(harkoseride)、カルバマゼピン);
- ・抗不整脈薬(例えばメキシレチン);
- ・アセチルコリン受容体リガンド(例えばABT-594);
- ・エンドセリン受容体アンタゴニスト(例えばABT-627);
- ・麻薬性鎮痛剤(例えばモルヒネ);

10

20

30

40

50

- ・  $\alpha 2$  受容体アゴニスト(例えばクロニジン);
- ・ 局所鎮痛剤(例えばカプサイシン);
- ・ 抗不安薬(例えばベンゾチアゼピン);
- ・ ホスホジエステラーゼ阻害剤(例えばシルデナフィル);
- ・ ドパミン受容体アゴニスト(例えばアポモルフィン);
- ・ 細胞毒性抗体(例えばT細胞受容体およびIL-2受容体特異的抗体);
- ・ B細胞枯渇治療薬(例えば抗CD20抗体(例えばリツキサン)、i-BLyS抗体);
- ・ T細胞遊走に影響する薬物(例えば抗インテグリン  $\alpha 4 / \beta 1$  抗体(例えばタイサブリ);
- ・ イムノフィリンに作用する薬物(例えばシクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、ラパマイシン);
- ・ インターフェロン(例えばIFN- $\beta$ );
- ・ 免疫調節剤(例えばグラチラマー);
- ・ TNF結合タンパク質(例えば循環受容体);
- ・ 免疫抑制剤(例えばミコフェノール酸); ならびに
- ・ メタグリダセン、AMG-131、バラグリタゾン、MBX-2044、リボグリタゾン、アレグリタザル、チグリタザル(chiglitazar)、ロベグリタゾン(lobeglitazone)、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、エキセナチド、エキセンディン-4、メマンチン、ミダゾラム、ケトコナゾール、イコサペント酸エチル、クロニジン、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、エトポシド。

#### 【0471】

特定の態様では、第2の治療剤または治療レジメンは、化学的実体と接触させるまたはそれを投与する前(例えば約1時間前、または約6時間前、または約12時間前、または約24時間前、または約48時間前、または約1週間前、または約1ヶ月前)に、対象に投与される。

#### 【0472】

他の態様では、第2の治療剤または治療レジメンは、化学的実体と接触させるまたはそれを投与するのとほぼ同時に、対象に投与される。例えば、第2の治療剤または治療レジメンおよび化学的実体は同じ剤形中で同時に対象に与えられる。別の例として、第2の治療剤または治療レジメンおよび化学的実体は別々の剤形中で同時的に対象に与えられる。

#### 【0473】

さらに他の態様では、第2の治療剤または治療レジメンは、化学的実体と接触させたまたはそれを投与した後(例えば約1時間後、または約6時間後、または約12時間後、または約24時間後、または約48時間後、または約1週間後、または約1ヶ月後)に、対象に投与される。

#### 【0474】

#### 患者の選択

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、当該の処置を必要とする対象(例えば患者)を(例えば生検、内視鏡検査、または当技術分野において公知の他の従来の方法によって)同定する段階をさらに含む。

#### 【0475】

#### 化合物調製および生物学的アッセイ

当業者が認識しうるように、本明細書中の式の化合物を合成する方法は、当業者には自明であろう。本明細書に記載の化合物を合成する上で有用な合成化学変換ならびに保護基の方法論(保護および脱保護)は当技術分野において公知であり、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and R.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); および L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)、ならびにそれらの後続の版に記載のものが例えば挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【0476】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物を調製するために有用な中間体を、以下のスキームおよび非限定的実施例のうちいずれか1つまたは複数に記載の化学反応を使用して調製することができる。

## 【0477】

## A. 略語

AcOH = 酢酸

BOP = (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート

CDI = 1,1-カルボニルジイミダゾール

10

DCC = N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCM = ジクロロメタン

DIAD = ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

DIPEA = N,N'-ジイソプロピルエチルアミン

DMAP = 4-ジメチルアミノピリジン

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

EDC = 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

ESI-MS = エレクトロスプレーイオン化質量分析

20

Et<sub>2</sub>O = ジエチルエーテル

EtOAc = EtOAc

EtOH = エタノール

HATU = 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート

HOSu = N-ヒドロキシスクシンイミド

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

LC-MS = 液体クロマトグラフィー質量分析

MeCN = アセトニトリル

MeOH = メタノール

NMR = 核磁気共鳴

30

プロトンスポンジ = 1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン

TBAB = 臭化テトラブチルアンモニウム

TBAF = フッ化テトラブチルアンモニウム

TBAI = ヨウ化テトラブチルアンモニウム

TBSCl = tert-ブチルジメチルシリルクロリド

TEA = トリエチルアミン

TFA = トリフルオロ酢酸

TFAA = 無水トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

TIS = トリイソプロピルシラン

40

TIPS = トリイソプロピルシリル

T3P = プロピルホスホン酸無水物

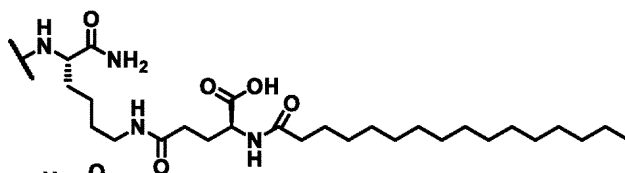
TLC = 薄層クロマトグラフィー

## 【0478】

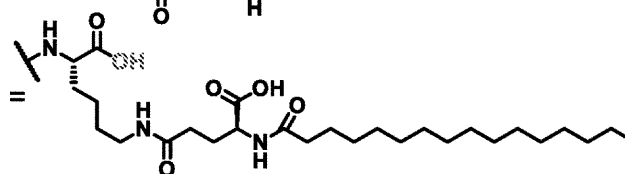
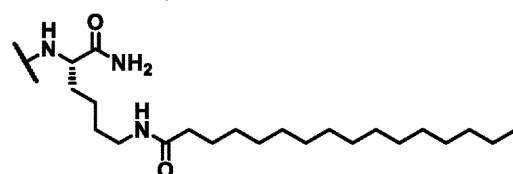
B. 本明細書に記載の化合物のペプチド配列(出現順にそれぞれ以下に開示されるSEQ ID NO 36~58)



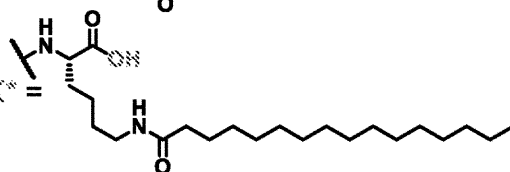
配列 A

配列 Aa,  $K^* =$ 

10

配列 Aa-OH,  $K^* =$ 配列 Aa2,  $K^* =$ 

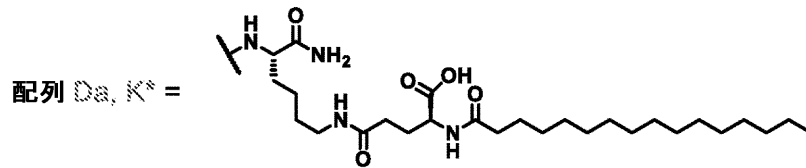
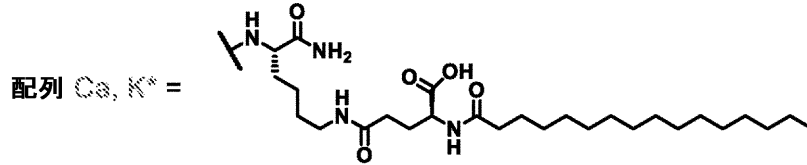
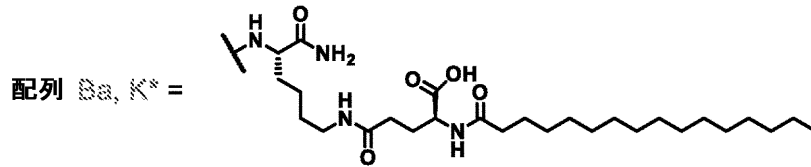
20

配列 Aa2-OH,  $K^* =$ 

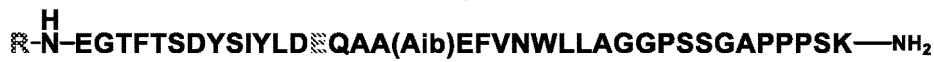
30

40

50



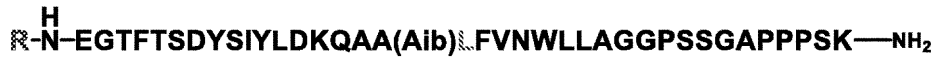
配列 E



配列 F



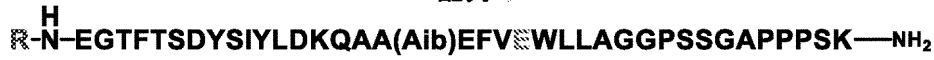
配列 G



配列 H



配列 I



配列 J



配列 K

10

20

30

40

50



配列 La

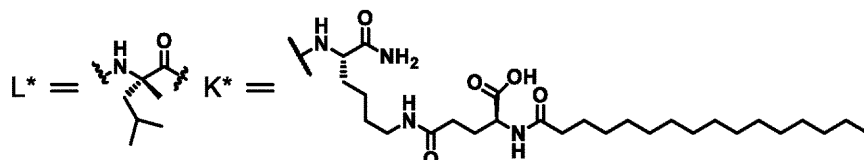


配列 Ma



配列 Na

10



配列 O



配列 Ga

20



配列 Pa



配列 Qa

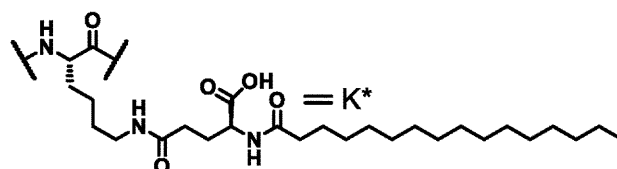


配列 Ra

30



配列 Sa



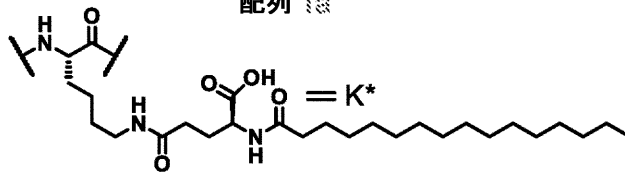
40

50

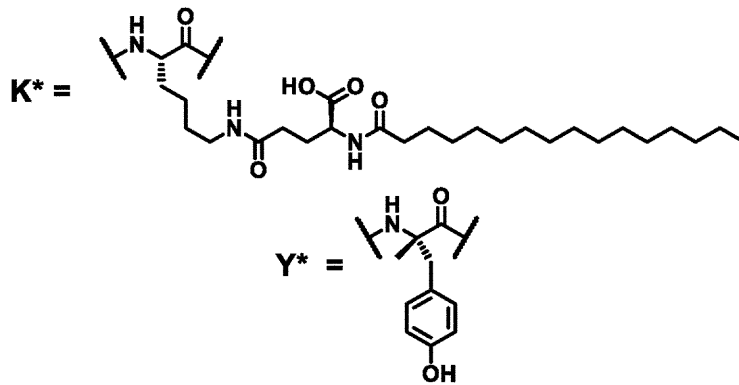




配列 Ta



10



配列 ACa

20

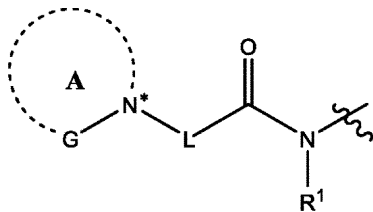
【 0 4 7 9 】

配列 Taを除く上記に示す配列では、

30



は、本明細書に記載のいずれかの式中の



40

部分(式中、R<sup>1</sup>はHである)に対応している。

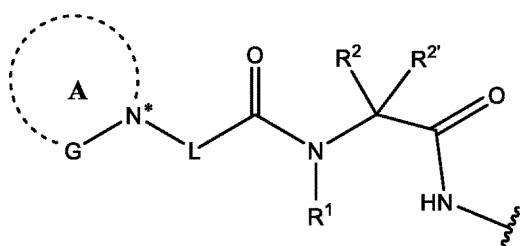
【 0 4 8 0 】

上記配列 Taでは、



は、本明細書に記載のいずれかの式中の

50



部分(式中、 $R^4$ はHである)に対応している。

【0481】

### C. 本明細書に記載の化合物の中間体の合成

#### 一般的手順1(GP1)

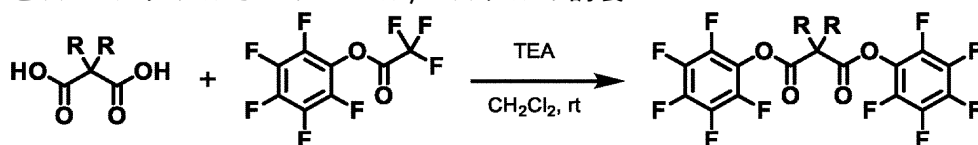
ペプチドN末端誘導体化用のカルボン酸ビルディングブロックの調製

アミンまたはアミン塩(1.0当量)のDMF(1~2mL)溶液に無水チオジグリコール酸、無水3-メチルグルタル酸、または無水3,3-ジメチルグルタル酸(1.1~1.2当量)、続いてDIPEA(2~5当量)を加えた。周囲温度で0.5~16時間後、反応生成物を分取HPLC(Phenomenex Jupiter 10  $\mu$ M Proteo 90 Å LCカラム、250x21.2mm、流量15mL/分、0.1% TFAを含む $H_2O$ /MeCN)で単離した。

【0482】

#### 一般的手順2(GP2)

ビス-(ペンタフルオロフェニル)エステルの調製



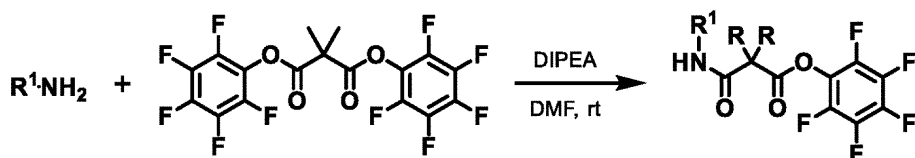
#### スキーム1

二酸(1.8~3.9mmol)およびトリエチルアミン(2.1~3.0当量)のDCM(5~20mL)中スラリーにトリフルオロ酢酸ペンタフルオロフェニル(2.0~2.1当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で5~18時間攪拌した後、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して所望のジエステルを得た。

【0483】

#### 一般的手順3(GP3)

ビス-(ペンタフルオロフェニル)エステル(スキーム2に示す)からのペンタフルオロフェニルエステルビルディングブロックの調製



#### スキーム2

アミン(0.1~0.4mmol)およびビス-(ペンタフルオロフェニル)エステル(1.0当量)のDMF(1mL)溶液にDIPEA(3.0当量)を加えた。周囲温度で3時間後、反応混合物を分取HPLC(Phenomenex Jupiter 10  $\mu$ M Proteo 90 Å LCカラム、250x21.2mm、流量15mL/分、0.1% TFAを含む $H_2O$ /MeCN)で精製して所望の置換生成物を得た。

【0484】

I-3の合成をスキーム3に示す。

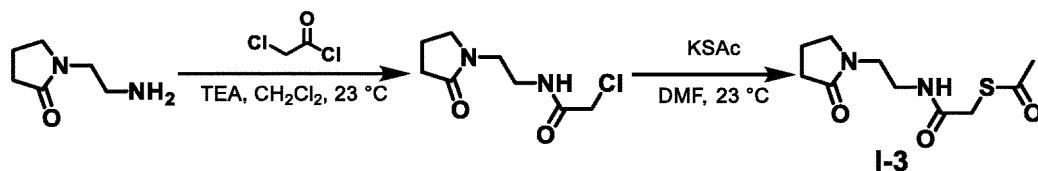
10

20

30

40

50



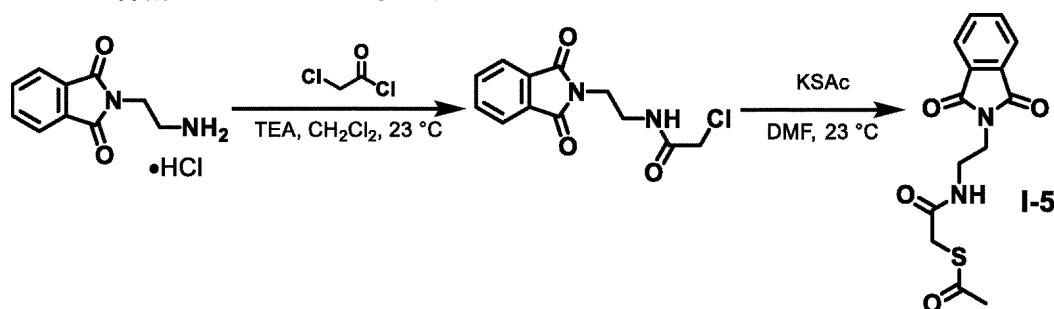
## スキーム3

【0485】

1-(2-アミノエチル)ピロリジン-2-オン(103.1mg、0.80mmol)およびトリエチルアミン(0.11mL、1.0当量)のDCM(2.3mL)溶液に塩化クロロアセチル(63.9 $\mu$ L、1.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した後、濃縮し、残渣をDMF(2mL)に再溶解させた。チオ酢酸カリウム(137.7mg、1.0当量)を加え、反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0~15% MeOH)で精製してI-3を得た。ESI-MS実測値245.2、 $C_{10}H_{17}N_2O_3S$  ( $MH^+$ )必要値245.1。

【0486】

I-5の合成をスキーム4に示す。



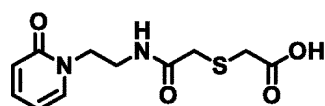
## スキーム4

【0487】

1-(2-アミノエチル)ピロリジン-2-オン(100.5mg、0.44mmol)およびトリエチルアミン(61.8 $\mu$ L、1.0当量)のDCM(1.1mL)溶液に塩化クロロアセチル(35.2 $\mu$ L、1.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した後、濃縮し、残渣をDMF(2mL)に再溶解させた。チオ酢酸カリウム(75mg、1.0当量)を加え、反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0~15% MeOH)で精製してI-5(69.3mg、51%、2工程)を得た。ESI-MS実測値307.2、 $C_{14}H_{15}N_2O_4S$  ( $MH^+$ )必要値307.1。

【0488】

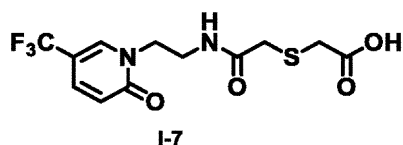
I-6



GP1に従って調製した。収量: 57.8mg(64%)。ESI-MS実測値271.2、 $C_{11}H_{15}N_2O_4S$  ( $MH^+$ )必要値271.1。

【0489】

I-7

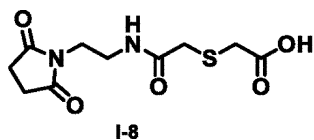


GP1に従って調製した。収量: 28.6mg(69%)。ESI-MS実測値339.2、 $C_{12}H_{14}F_3N_2O_4$

S (MH<sup>+</sup>)必要値339.1。

【0490】

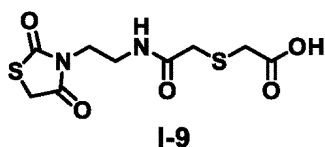
I-8



GP1に従って調製した。収量: 70.1mg(100%)。ESI-MS実測値275.2、C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値275.1。

【0491】

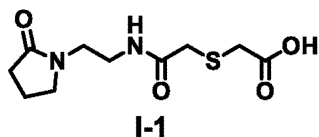
I-9



GP1に従って調製した。収量: 188.4mg(73%)。ESI-MS実測値292.2、C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>)必要値292.1。

【0492】

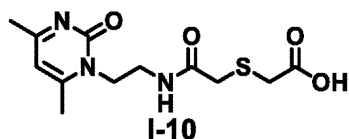
I-1



GP1に従って調製した。収量: 92.7mg(68%)。ESI-MS実測値259.3、C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M-H<sup>+</sup>)必要値259.1。

【0493】

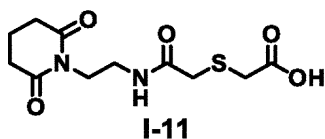
I-10



GP1に従って調製した。収量: 73mg。ESI-MS実測値300.2、C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値300.1。

【0494】

I-11



GP1に従って調製した。収量: 60.1mg(87%)。ESI-MS実測値289.2、C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値289.1。

【0495】

(±)-I-12

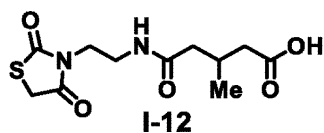
10

20

30

40

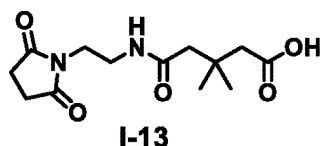
50



GP1に従って調製した。収量: 68.5mg(98%)。ESI-MS実測値289.2、 $C_{11}H_{17}N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値289.1。

【0496】

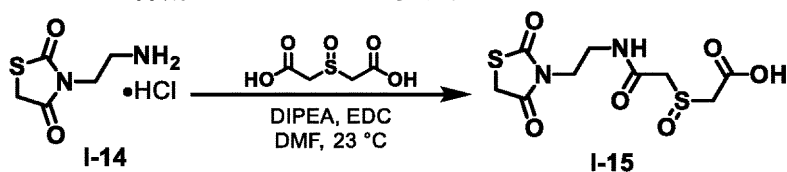
I-13



GP1に従って調製した。収量: 73.1mg(95%)。ESI-MS実測値303.2、 $C_{12}H_{19}N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値303.1。

【0497】

I-15の合成をスキーム5に示す。



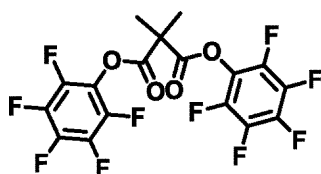
スキーム5

【0498】

アミン塩I-14(65mg、0.33mmol)および2,2'-スルフィニル二酢酸(114mg、2.1当量)のDMF(1mL)溶液にDIPEA(0.12mL、2.1当量)およびEDC(67mg、1.06当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。次にさらなるDIPEA(0.06mL、1.0当量)を加えた。さらに24時間後、分取HPLC(0.1% TFAを含む $H_2O/MeCN$ )で精製してI-15 106.9mg(定量的収率)を無色油状物として得た。ESI-MS実測値306.9、 $C_9H_{11}N_2O_6S_2$  ( $M-H^+$ )必要値307.0。

【0499】

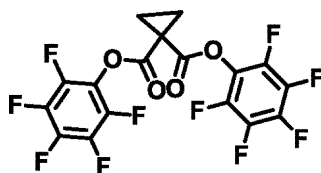
I-16



ジエステルI-16:GP2に従って調製した。収量: 1.16g(65%)。

【0500】

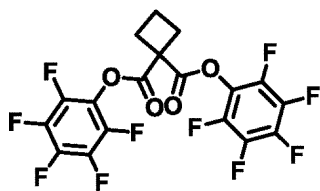
I-17



ジエステルI-17:GP2に従って調製した。収量: 599mg(29%)

【0501】

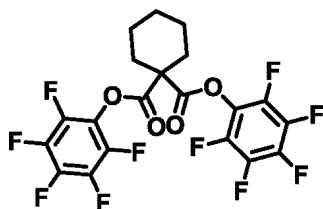
I-18



ジエステルI-18:GP2に従って調製した。収量: 778mg(46%)

【0502】

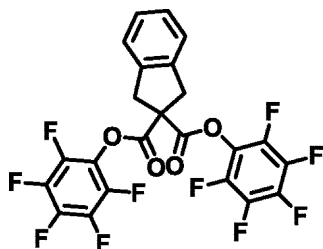
I-19



ジエステルI-19:GP2に従って調製した。収量: 569.8mg(64%)。

【0503】

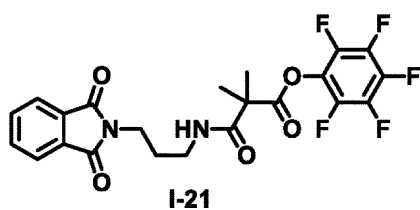
I-20



ジエステルI-20:GP2に従って調製した。収量: 399.3mg(48%)。

【0504】

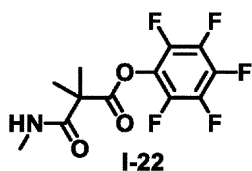
I-21



ジエステルI-16からGP3に従って調製した。収量: 43.2mg(50%)。ESI-MS実測値485.1、 $C_{22}H_{18}F_5N_2O_5$  ( $MH^+$ )必要値485.1。

【0505】

I-22



ジエステルI-16からGP3に従って調製した。収量: 25.8mg(33%)。ESI-MS実測値312.

10

20

30

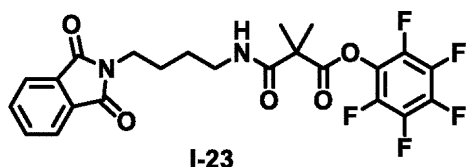
40

50

1、 $C_{12}H_{11}F_5NO_3$  ( $MH^+$ )必要値312.1。

【0506】

I-23



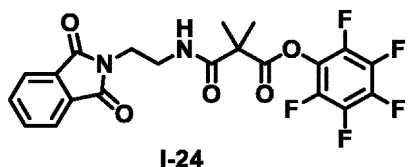
ジエステルI-16からGP3に従って調製した。収量: 53.4mg(55%)。ESI-MS実測値499.

10

1、 $C_{23}H_{20}F_5N_2O_5$  ( $MH^+$ )必要値499.1。

【0507】

I-24



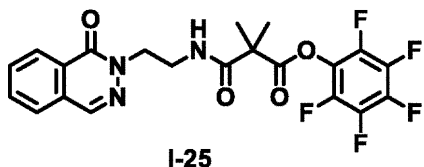
ジエステルI-16からGP3に従って調製した。収量: 56.7mg(58%)。ESI-MS実測値471.

20

1、 $C_{21}H_{16}F_5N_2O_5$  ( $MH^+$ )必要値471.1。

【0508】

I-25



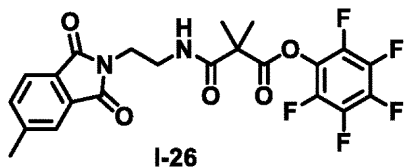
ジエステルI-16からGP3に従って調製した。収量: 28.7mg(33%)。ESI-MS実測値470.

30

3、 $C_{21}H_{17}F_5N_3O_4$  ( $MH^+$ )必要値470.1。

【0509】

I-26



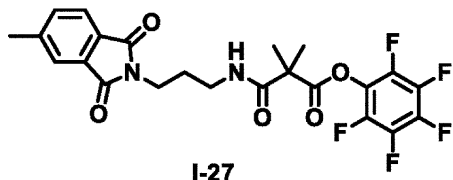
ジエステルI-16からGP3に従って調製した。収量: 57.4mg(86%)。ESI-MS実測値485.

40

3、 $C_{22}H_{18}F_5N_2O_5$  ( $MH^+$ )必要値485.1。

【0510】

I-27

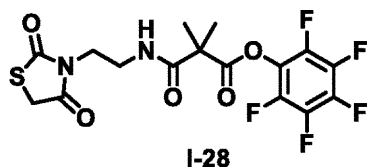


ジエステルI-16からGP3に従って調製した。収量: 18.1mg(27%)。

50

【 0 5 1 1 】

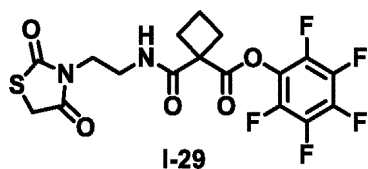
I-28



ジエステルI-16からGP3に従って調製した。収量: 48 mg (33%)。ESI-MS実測値441.1、 $C_{16}H_{14}F_5N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値441.1。

【 0 5 1 2 】

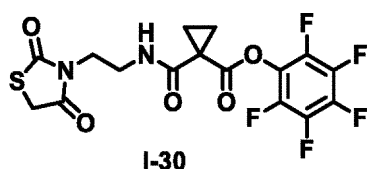
I-29



ジエステルI-18からGP3に従って調製した。収量: 66.1 mg (59%)。ESI-MS実測値453.1、 $C_{17}H_{14}F_5N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値453.1。

【 0 5 1 3 】

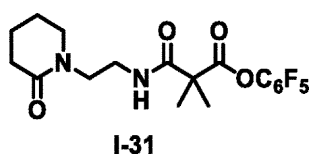
I-30



ジエステルI-17からGP3に従って調製した。収量: 58.8 mg (48%)。ESI-MS実測値439.1、 $C_{16}H_{12}F_5N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値439.1。

【 0 5 1 4 】

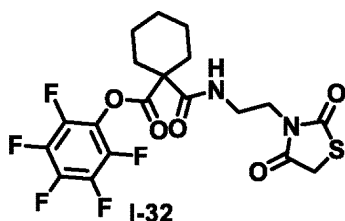
I-31



ジエステルI-16からGP3に従って調製した。収量: 47.9 mg (61%)。ESI-MS実測値423.1、 $C_{18}H_{20}F_5N_2O_4$  ( $MH^+$ )必要値423.1。

【 0 5 1 5 】

I-32



ジエステルI-19からGP3に従って調製した。収量: 40 mg (収率30%)。ESI-MS実測値481.2、 $C_{19}H_{18}F_5N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値481.1。

10

20

30

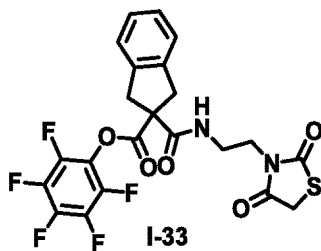
40

50



【0516】

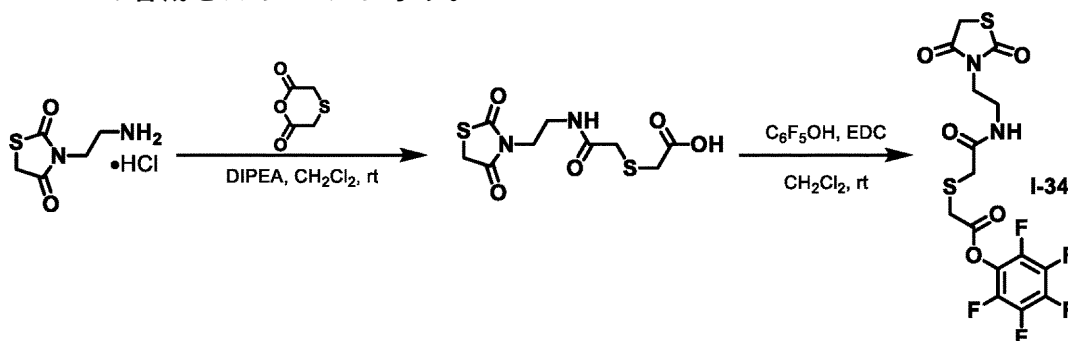
I-33



I-33: ジエステルI-20からGP3に従って調製した。収量: 8.6 mg (収率9%)。

【0517】

I-34の合成をスキーム6に示す。



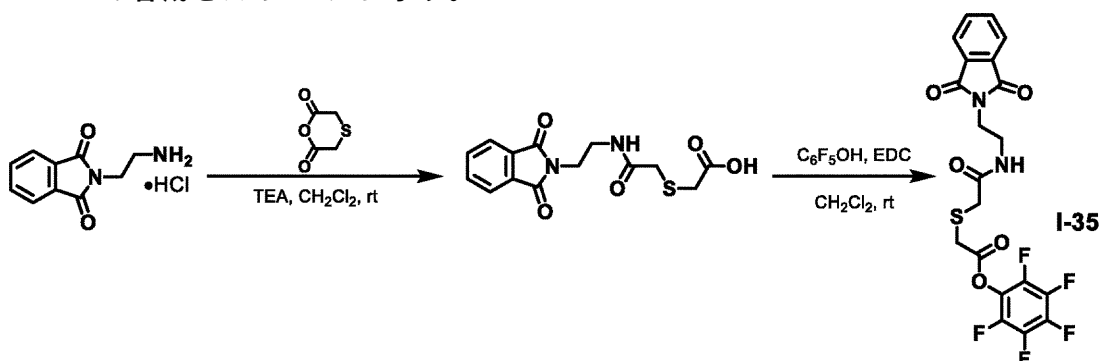
スキーム6

【0518】

3-(2-アミノエチル)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩(100mg、0.51mmol)および無水チオジグリコール酸(69mg、1.0当量)のDCM(1mL)中スラリーにDIPEA(0.18mL、2.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。次にペンタフルオロフェノール(98mg、1.0当量)、続いてEDC(100mg、1.0当量)を加えた。反応混合物を16時間攪拌した後、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~60% EtOAc)で精製してI-34 69.1mg(収率30%)を白色固体として得た。ESI-MS実測値459.1。C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>)必要値459.0。

【0519】

I-35の合成をスキーム7に示す。



スキーム7

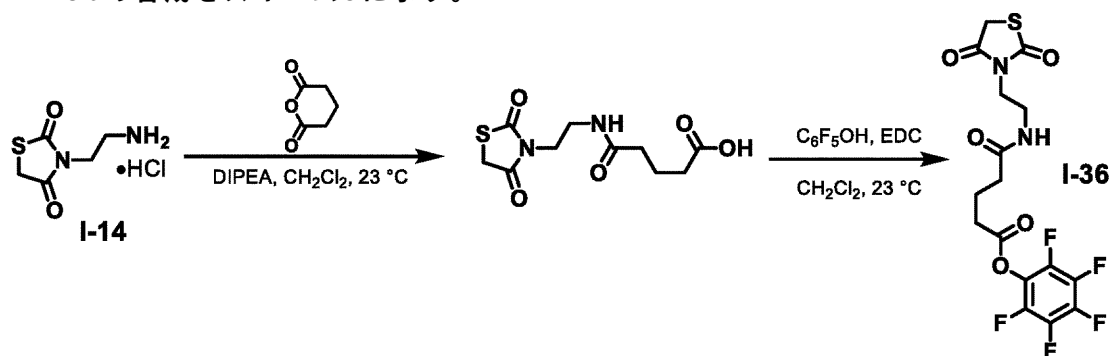
【0520】

2-(2-アミノエチル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩(200mg、0.82mmol)および無水チオジグリコール酸(122mg、1.05当量)のDCM(5mL)およびDMF(2mL)中スラリーにTEA(0.27mL、2.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。さらなる

無水チオジグリコール酸(23mg、0.2当量)を加えて反応を完了させた。反応混合物を濃縮し、DCM(30mL)で希釈した。有機相を1M HCl(30mL)で洗浄し、水相をEtOAc(30mL)で逆抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(1% AcOHを含む10:1 DCM/MeOH)で精製して中間体の酸400mgを得た。この酸をDCM(5mL)に再溶解させた。次にペンタフルオロフェノール(215mg、1.3当量)、続いてEDC(224mg、1.3当量)を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、さらなるペンタフルオロフェノール(108mg、0.65当量)およびEDC(112mg、0.65当量)を加えた。さらに30分後、反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製してI-35 250mg(収率58%、2工程)を白色固体として得た。ESI-MS実測値489.1。C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値489.1。

【0521】

I-36の合成をスキーム8に示す。



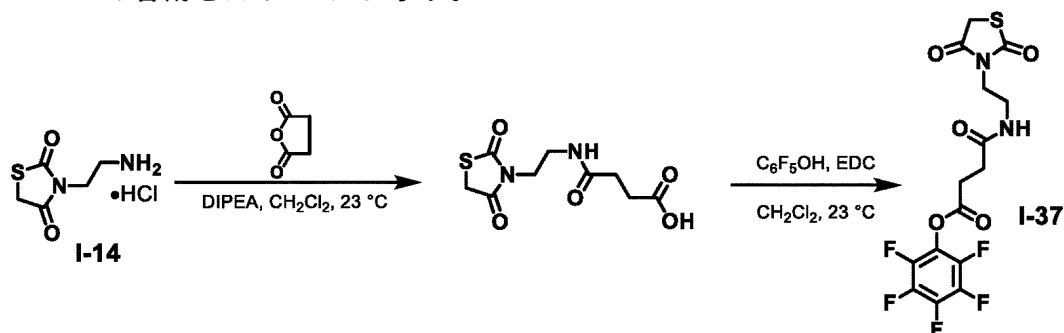
スキーム8

【0522】

アミン塩I-14(81mg、0.41mmol)および無水グルタル酸(49mg、1.04当量)をDCM(4mL)に懸濁させ、DIPEA(0.14mL、2.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で15時間攪拌し、そのとき均一溶液にペンタフルオロフェノール(80mg、1.06当量)およびEDC(81mg、1.02当量)を加えた。さらに4時間後、反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、1M HCl(5mL)およびブライン(8mL)で洗浄した。有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)で精製してI-36 105mg(収率58%)を白色固体として得た。ESI-MS実測値441.0。C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値441.1。

【0523】

I-37の合成をスキーム9に示す。



スキーム9

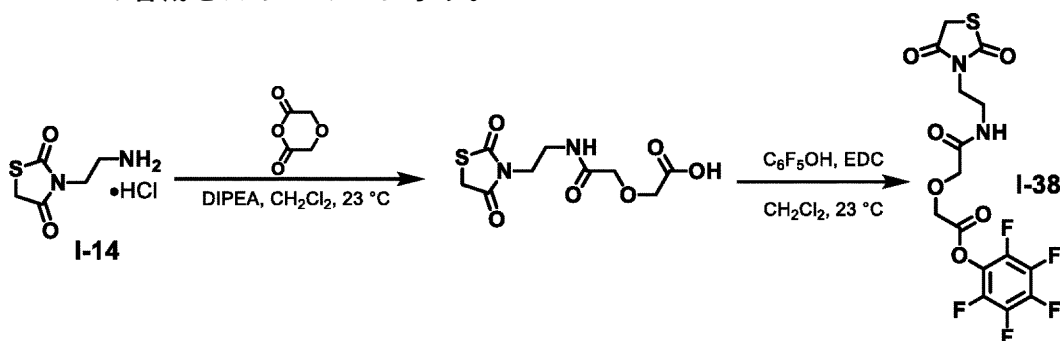
【0524】

アミン塩I-14(69mg、0.35mmol)および無水コハク酸(35mg、1.0当量)をDCM(5mL)に懸濁させ、DIPEA(0.12mL、2.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌し、そのとき均一溶液にペンタフルオロフェノール(80mg、1.24当量)およびEDC(74mg

、1.1当量)を加えた。さらに4時間後、反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、1M HCl(5mL)およびブライン(8mL)で洗浄した。有機抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)で精製してI-37 64mg(収率43%)を白色固体として得た。ESI-MS実測値427.0。C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値427.1。

【0525】

I-38の合成をスキーム10に示す。



10

スキーム10

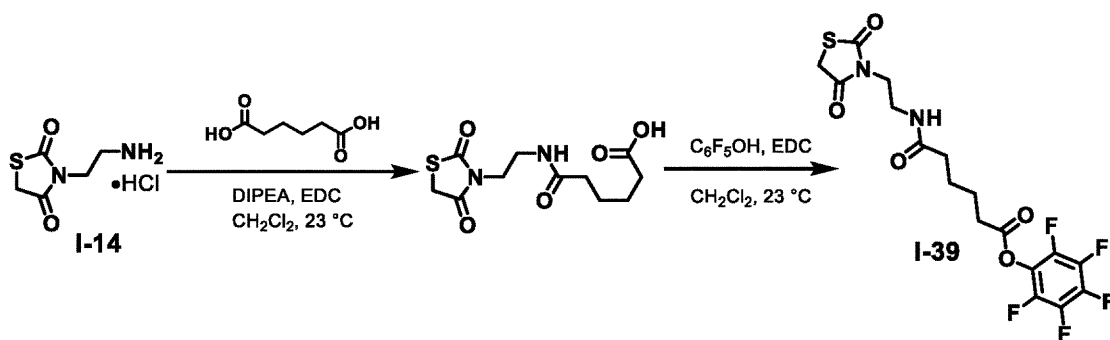
【0526】

アミン塩I-14(73mg、0.37mmol)および無水ジグリコール酸(43mg、1.0当量)をDCM(5mL)に懸濁させ、DIPEA(0.14mL、2.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で17時間攪拌し、そのとき均一溶液にペンタフルオロフェノール(86mg、1.26当量)およびEDC(78mg、1.1当量)を加えた。さらに6時間後、反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、1M HCl(5mL)およびブライン(8mL)で洗浄した。有機抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)で精製してI-38 22mg(収率14%)を白色固体として得た。ESI-MS実測値443.0。C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値443.0。

20

【0527】

I-39の合成をスキーム11に示す。



30

スキーム11

【0528】

アミン塩I-14(99mg、0.50mmol)、アジピン酸(73.7mg、1.0当量)、およびEDC(98mg、1.02当量)のDCM(5mL)懸濁液にDIPEA(0.27mL、3.1当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で60時間攪拌し、そのとき均一溶液にペンタフルオロフェノール(98mg、1.06当量)およびさらなるEDC(102mg、1.05当量)を加えた。さらに4.5時間後、反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、1M HCl(5mL)およびブライン(8mL)で洗浄した。有機抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)で精製してI-39 90mg(収率39%)を白色固体として得た。ESI-MS実測値455.0。C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値455.1。

40

【0529】

I-40の合成をスキーム12に示す。

50



**【 0 5 3 0 】**

20

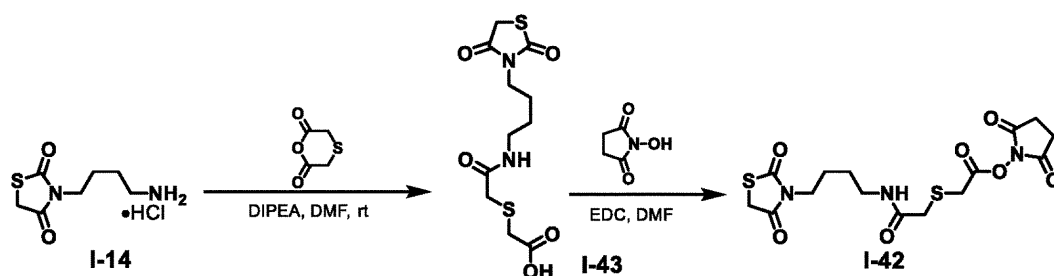
1-41の合成をスキーム13に示す。



**【 0 5 3 2 】**

40

1-42の合成をスキーム14に示す。



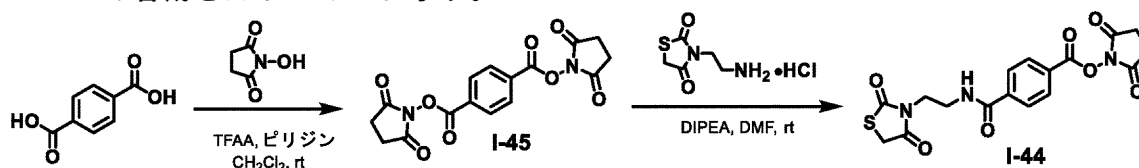
スキーム 14

【0534】

アミン塩I-14(63.4mg、0.28mmol)のDMF(1mL)溶液に無水チオジグリコール酸(44.7mg、1.2当量)、続いてDIPEA(123μL、2.5当量)を加えた。周囲温度で3時間攪拌後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してカルボン酸I-43 70.5mg(収率78%)を白色固体として得た。カルボン酸I-43をDMF(2mL)に溶解させ、HOSu(38mg、1.5当量)、続いてEDC(63.3mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)に供してエステルI-42 89.8mg(収率98%)を白色固体として得た。ESI-MS実測値418.2。C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>)必要値418.1。

【0535】

I-44の合成をスキーム15に示す。



スキーム 15

【0536】

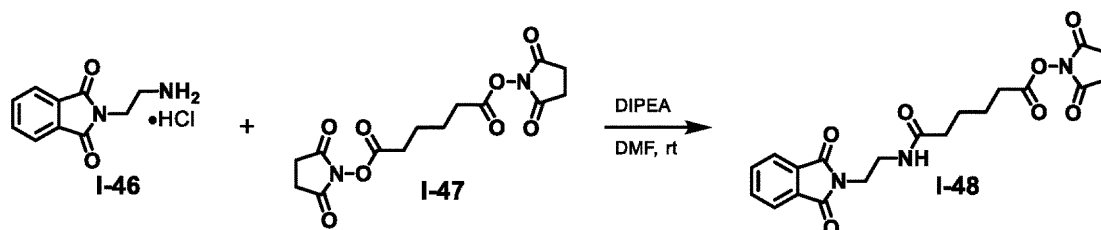
テレフタル酸(216.7mg、1.304mmol)およびHOSu(547.9mg、2.0当量)のDCM(10mL)中スラリーにピリジン(420mL、4.0当量)を加えた。反応混合物を0~5℃に冷却し、無水トリフルオロ酢酸(368mL、2.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、16時間攪拌した後、濃縮した。残渣にEtOH(20mL)を加え、スラリーを濾過し、乾燥させて粗生成物ビス-N-ヒドロキシスクシンイミドエステルI-45(403mg、収率86%)を得て、これをさらに精製せずに持ち越した。

【0537】

3-(2-アミノエチル)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩(34.3mg、0.174mmol)のDMF(1mL)溶液にジエステルI-45(125.7mg、2.0当量)およびDIPEA(91mL、3.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で17時間維持した後、HPLCで精製してI-44 54mg(収率76%)を得た。

【0538】

I-48の合成をスキーム16に示す。



スキーム 16

【0539】

I-48

10

20

30

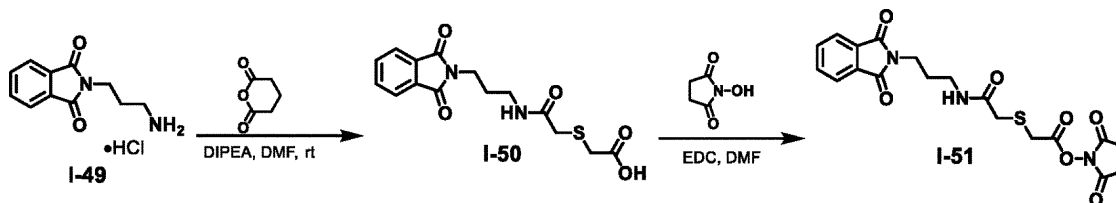
40

50

ジエステルI-45について記載のようにアジピン酸ビス-N-ヒドロキシスクシンイミドエステルI-47を調製した。I-44の調製において記載のようにアミン塩酸塩I-46とカップリングして、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)による精製後にI-48 69.8mg(収率69%)を得た。

【0540】

I-51の合成をスキーム17に示す。



10

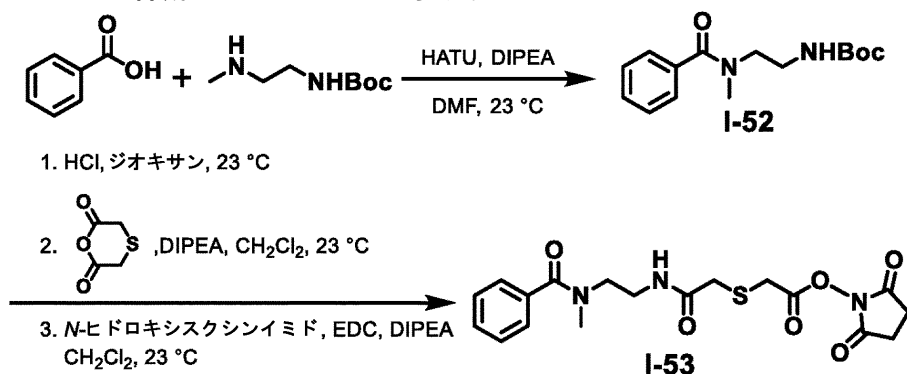
スキーム17

【0541】

I-42の調製について記載の手順と同様の手順を使用して、アミン塩酸塩I-49(85mg、0.353mmol)によりI-51 62.5mg(収率38%、2工程)を得た。

【0542】

I-53の合成をスキーム18に示す。



20

スキーム18

【0543】

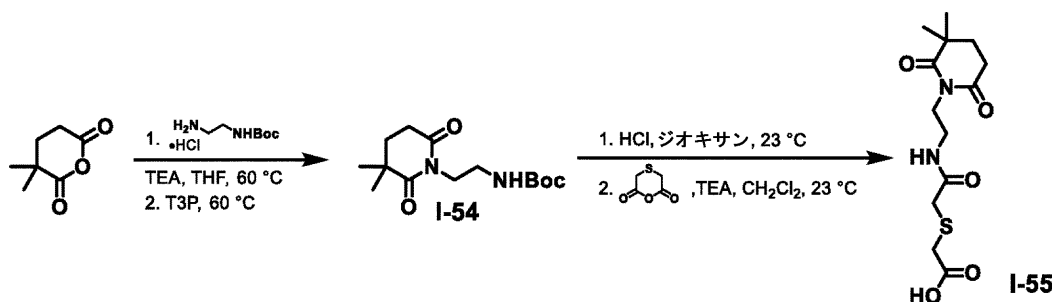
安息香酸(66.2mg、0.54mmol)およびtert-ブチル(2-(メチルアミノ)エチル)カルバメート(97.5mg、1.03当量)のDMF(3mL)溶液にHATU(216.8mg、1.05当量)およびDIPEA(0.1mL、1.06当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した後、EtOAc(20mL)で希釈し、水(10mL)、1M HCl(10mL)、1M NaOH(10mL)、およびブライン(10mL)で洗浄した。一緒にした有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して中間体アミドI-52(130.8mg)を得て、次にこれを4M HClジオキサン溶液(3mL)に溶解させた。1時間後、反応混合物を濃縮して脱保護アミンを固体として得た。このアミンを無水チオジグリコール酸(60.4mg、0.97当量)と共にDCM(3mL)に懸濁させ、DIPEA(0.17mL、2.1当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で2.5時間攪拌し、そのときHOSu(55.1mg、1.02当量)およびEDC(90mg、1.0当量)を加えた。16時間後、反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、1M HCl(2x10mL)およびブライン(8mL)で洗浄した。有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc)で精製してI-53 34.5mg(収率18%)を得た。ESI-MS実測値408.2。C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値408.1。

40

【0544】

I-55の合成をスキーム19に示す。

50



## スキーム19

【0545】

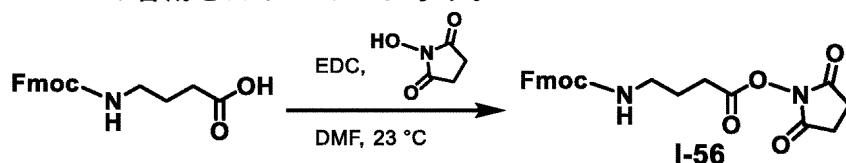
3,3-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン(98.7mg、0.69mmol)およびtert-ブチル(2-アミノエチル)カルバメート塩酸塩(140mg、1.02当量)のTHF(6mL)溶液にTEA(0.2mL、2.1当量)を加えた。反応混合物を60℃に48時間加熱した。T3P(50% EtOAc溶液、0.27g、0.6当量)を加えた後、THF(3mL)をさらに加えた。反応混合物を60℃に8時間加熱し、そのときT3P(0.47g、1.1当量)をさらに加え、反応混合物を60℃にさらに16時間加熱した。反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O(2x10mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)、1M HCl(10mL)、およびブライン(10mL)で洗浄した。有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してグルタルイミドI-54(59mg、収率30%)を得た。

【0546】

グルタルイミドI-54(59mg、0.21mmol)を4M HClジオキサン溶液(3mL)に溶解させた。2時間後、反応混合物を濃縮して白色固体を得た。この固体および無水チオジグリコール酸(28.3mg、1.03当量)をDCM(3mL)に溶解させ、TEA(90μL、3.1当量)を加えた。25分後、反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してI-55 40.5mg(収率62%)を得た。ESI-MS実測値317.2、C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値317.1。

【0547】

I-56の合成をスキーム20に示す。



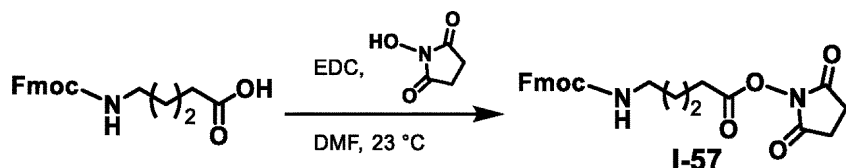
## スキーム20

【0548】

N-Fmoc-4-アミノブタン酸(111.3mg、0.34mmol)のDMF(1mL)溶液にHOSu(59.1mg、1.5当量)およびEDC(98.3mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で1.5時間攪拌した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してエステルI-56 126.2mg(収率87%)を白色固体として得た。

【0549】

I-57の合成をスキーム21に示す。



## スキーム21

【0550】

10

20

30

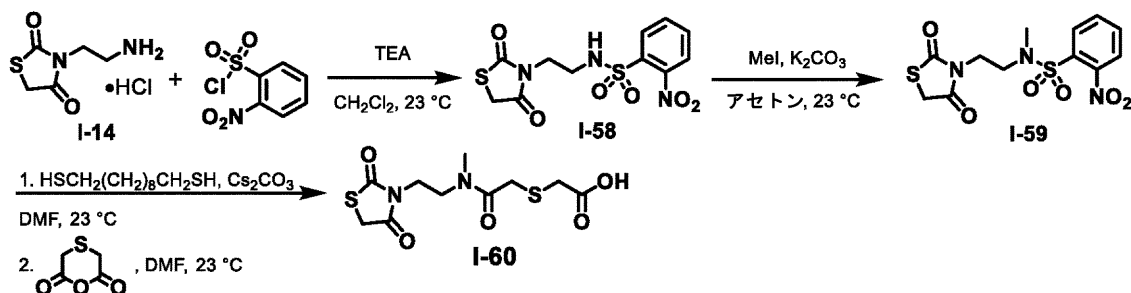
40

50

N-Fmoc-4-アミノペンタン酸(106.4mg、0.31mmol)のDMF(1mL)溶液にHOSu(54.1mg、1.5当量)およびEDC(90.1mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してエステルI-57 131.2mg(収率96%)を白色固体として得た。

【0551】

I-60の合成をスキーム22に示す。



スキーム22

【0552】

アミン塩I-14(202.3mg、1.03mmol)およびTEA(0.43mL、3.0当量)のDCM(5mL)溶液に2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(273.6mg、1.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中40% EtOAc)で精製してスルホンアミドI-58(217.7mg、収率61%)を淡黄色固体として得た。

【0553】

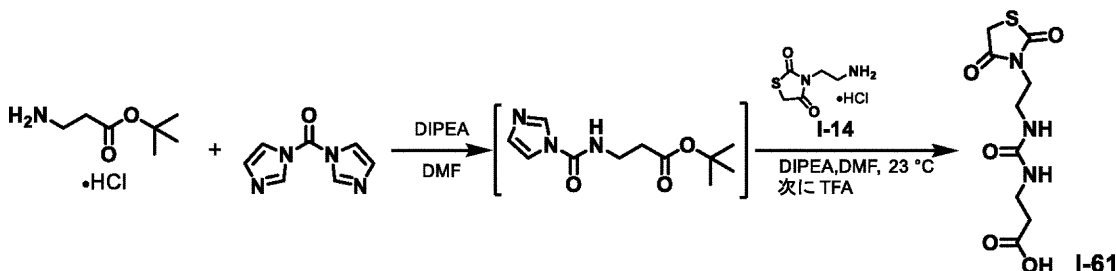
スルホンアミドI-58(79.7mg、0.23mmol)をアセトン(3mL)に溶解させた。炭酸カリウム(65.5mg、2.0当量)、続いてヨウ化メチル(29μL、2.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した後、1M HCl(5mL)の添加によって慎重に酸性化し、EtOAc(2x7mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、残渣を分取TLC(5:1トルエン/MeCN、3回溶離)で精製してN-メチルスルホンアミドI-59(47.7mg、収率58%)を無色油状物として得た。

【0554】

N-メチルスルホンアミドI-59(47.7mg、0.13mmol)のDMF(1.6mL)溶液に1,10-デカンジチオール(41.1mg、1.5当量)および炭酸セシウム(64.8mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した後、濾過した。濾液に無水チオジグリコール酸(26.3mg、1.5当量)を加え、反応混合物を周囲温度で2時間維持した後、H<sub>2</sub>O(0.5mL)で希釈した。スラリーを遠心分離により清澄化し、上清を分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で直接精製してI-60 14.4mg(収率35%)を得た。ESI-MS実測値307.1、C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>(MH<sup>+</sup>)必要値307.0。

【0555】

I-61の合成をスキーム23に示す。



スキーム23

【0556】

β-アラニン-tert-ブチルエステル塩酸塩(221.3mg、1.22mmol)およびCDI(197.5mg

10

20

30

40

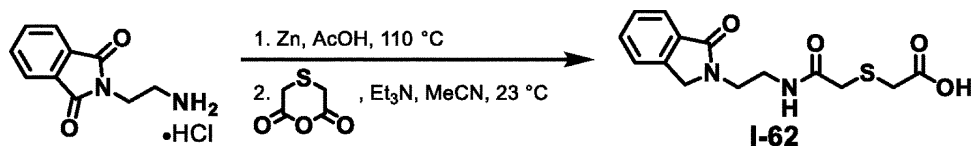
50



、1.0当量)のDMF(3mL)溶液にDIPEA(1.1mL、5.0当量)を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、アミン塩酸塩I-14(239.5mg、1.0当量)を加えた。反応混合物を40℃に18時間加熱した後、減圧濃縮した。残渣にTFA(5mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間維持した後、減圧濃縮し、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してI-61 17 mg(収率5%)を無色油状物として得た。ESI-MS実測値276.3、C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値276.1。

【0557】

I-62の合成をスキーム24に示す。



10

スキーム24

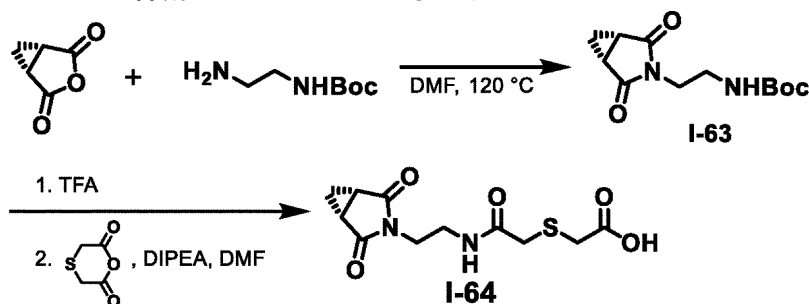
【0558】

2-(2-アミノエチル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩(316.1mg、1.395mmol)を氷AcOH(7mL)に溶解させた。亜鉛末(912.2mg、10当量)を加え、反応混合物を110℃に18.5時間加熱し、熱濾過し、減圧濃縮して粗還元生成物(900mg)を得た。この材料の半分をMeCN(5mL)に溶解させた。無水チオジグリコール酸(120mg、0.91mmol)、続いてトリエチルアミン(486μL、5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌し、濃縮し、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してI-62 20.4mg(収率10%)を無色油状物として得た。ESI-MS実測値309.2、C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値309.1。

20

【0559】

I-64の合成をスキーム25に示す。



30

スキーム25

【0560】

(1R,5S)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン(168.3mg、1.50mmol)のDMF(5mL)溶液にN-tert-ブチルオキシカルボニルエチレンジアミン(360.8mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した後、120℃で4.5時間加熱した。次に反応混合物を冷却し、EtOAc(50mL)で希釈した。溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mL)および水(3x20mL)で洗浄した。一緒にした洗浄液をEtOAc(30mL)で逆抽出した。一緒にした有機抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~60% EtOAc)で精製してカルバメートI-63 174.3mg(収率46%)を白色固体として得た。

40

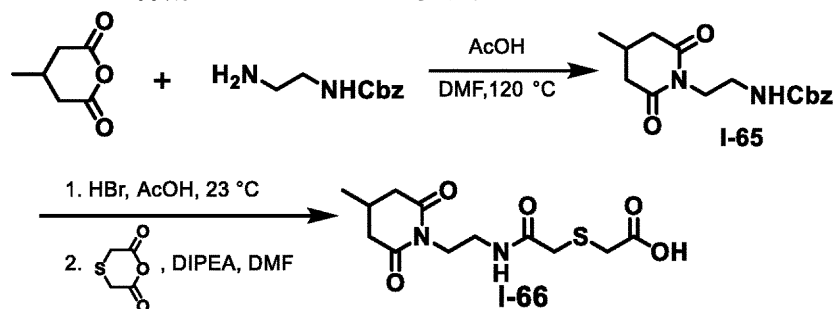
【0561】

カルバメートI-63 34.8mg(0.137mmol)にTFA(1mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で30分間維持した後、濃縮した。残渣をDMF(0.8mL)に再溶解させ、DIPEA(119.2μL、5.0当量)、続いて無水チオジグリコール酸(21.7mg、1.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間維持した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してI-64 31.6mg(収率81%)を得た。ESI-MS実測値287.0、C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値287.1。

【0562】

50

I-66の合成をスキーム26に示す。



スキーム26

【0563】

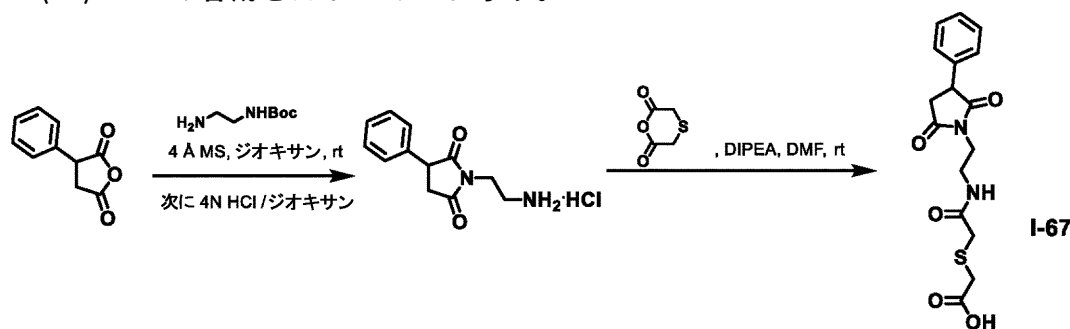
無水3-メチルグルタル酸(247mg、1.93mmol)のDMF(1mL)溶液にN-ベンジルオキシカルボニルエチレンジアミン(374.4mg、1.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で1.5時間攪拌した。次にAcOH(2mL)を加えた。反応混合物を110℃に21.5時間加熱した後、周囲温度に冷却した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(3x5mL)で抽出した。一緒にした抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して残渣を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~63% EtOAc)で精製してカルバメートI-65(432.8mg、収率74%)を白色固体として得た。

【0564】

カルバメートI-65(104mg、0.34mmol)にHBr AcOH溶液(33% v/v、3mL)を加えた。反応混合物を5分間超音波処理して固体を可溶化し、次に周囲温度で45分間維持した後、減圧濃縮した。残渣をEt<sub>2</sub>O(10mL)でトリチュレートし、上清を廃棄した。残渣をDMF(1.2mL)に溶解させた。DIPEA(179μL、3.0当量)、続いて無水チオジグリコール酸(49.7mg、1.1当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で1.5時間維持した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してI-66 69mg(収率67%)を得た。ESI-MS実測値303.3、C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値303.1。

【0565】

(±)-I-67の合成をスキーム27に示す。



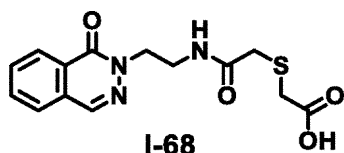
スキーム27

【0566】

3-フェニルジヒドロフラン-2,5-ジオン(71.2mg、0.40mmol)および(2-アミノエチル)カルバメート(64.1mg、1.0当量)の無水ジオキサン1mL溶液を4 Åモレキュラーシーブの上で、周囲温度で5.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣を4N HCl ジオキサン溶液(3mL)に溶解させた。周囲温度で16時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮して粗アミン塩酸塩を得た。アミン塩酸塩(39mg、0.153mmol)をGP1に従って酸I-67 17.6mg(収率33%)に変換した。ESI-MS: 実測値348.9、C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値349.1。

【0567】

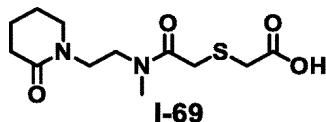
I-68



GP1に従って調製した。収量: 68.1mg(97%)。ESI-MS実測値322.2、 $C_{14}H_{16}N_3O_4S$  ( $MH^+$ )必要値322.1。

【0568】

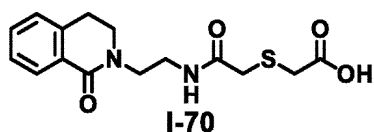
I-69



GP1に従って調製した。収量: 48.1mg(55%)。ESI-MS実測値289.2、 $C_{15}H_{19}N_2O_4S$  ( $MH^+$ )必要値289.1。

【0569】

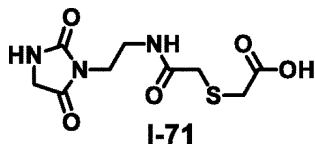
I-70



GP1に従って調製した。収量: 37.7mg(73%)。ESI-MS実測値323.2、 $C_{12}H_{21}N_2O_4S$  ( $MH^+$ )必要値323.1。

【0570】

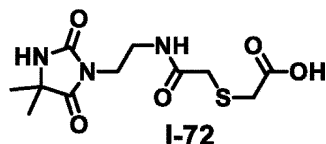
I-71



GP1に従って調製した。収量: 9.9mg(20%)。ESI-MS実測値276.1、 $C_9H_{14}N_3O_5S$  ( $MH^+$ )必要値276.1。

【0571】

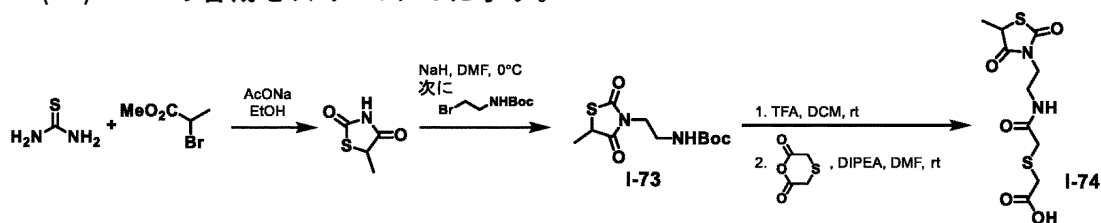
I-72



GP1に従って調製した。収量: 60mg(88%)。ESI-MS実測値304.2、 $C_{11}H_{18}N_3O_5S$  ( $MH^+$ )必要値304.1。

【0572】

(±)-I-74の合成をスキーム28に示す。



10

20

30

40

50

## スキーム28

【0573】

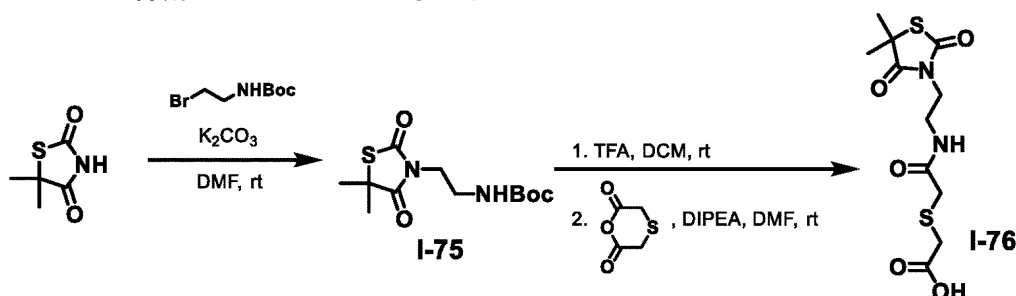
メチル 2-ブロモプロパノエート(200  $\mu$ L、1.79mmol)のTHF(9mL)溶液にチオ尿素(177mg、1.3当量)および酢酸ナトリウム(293mg、2.0当量)を加えた。反応混合物を還流下で20時間加熱した。次に6N HCl(4mL)を加えた。反応混合物を還流下でさらに16時間加熱した後、周囲温度に冷却した。次に水を加え、反応混合物をEtOAcで抽出した。一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0~7% MeOH)に供して5-メチルチアゾリジン-2,4-ジオン235mgを透明油状物(収率95%超)として得た。

【0574】

5-メチルチアゾリジン-2,4-ジオン(112mg、0.854mmol)のDMF(6mL)溶液に0℃で水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル分散液41mg、1.2当量)を加え、得られたスラリーを30分間攪拌した。次にtert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバメート(304mg、1.6当量)のDMF(1mL)溶液を加え、反応混合物を周囲温度に昇温させ、2時間攪拌した。反応液を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液45mLで反応停止させた後、EtOAcで3回抽出した。一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してカルバメートI-73 202mg(収率86%)を得た。カルバメートI-73をTFA/DCM(1:1 v/v)中、周囲温度で2時間脱保護した後、反応混合物を減圧濃縮して粗トリフルオロ酢酸塩を得て、これをGP1に従って酸I-74 99.9mg(収率44%)に変換した。ESI-MS: 実測値305.1、C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M-H)<sup>-</sup>必要値305.0。

【0575】

I-74の合成をスキーム29に示す。



## スキーム29

【0576】

5,5-ジメチルチアゾリジン-2,4-ジオン(163mg、1.12mmol)およびtert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバメート(377mg、1.5当量)の無水DMF 5mL溶液に炭酸カリウム(309mg、2.0当量)を加え、得られた懸濁液を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物をEtOAc 50mLで希釈した。有機相を水、ブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してカルバメートI-75 275mg(収率83%)を得た。カルバメートI-73をTFA/DCM(1:1 v/v)中、周囲温度で2時間脱保護した後、反応混合物を減圧濃縮して粗トリフルオロ酢酸塩を得た。このアミンTFA塩(66mg、約0.218mmol)をGP1に従って酸I-76 36mg(収率52%)に変換した。ESI-MS: 実測値319.0、C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M-H)<sup>-</sup>必要値319.1。

【0577】

I-79およびI-80の合成をスキーム30に示す。

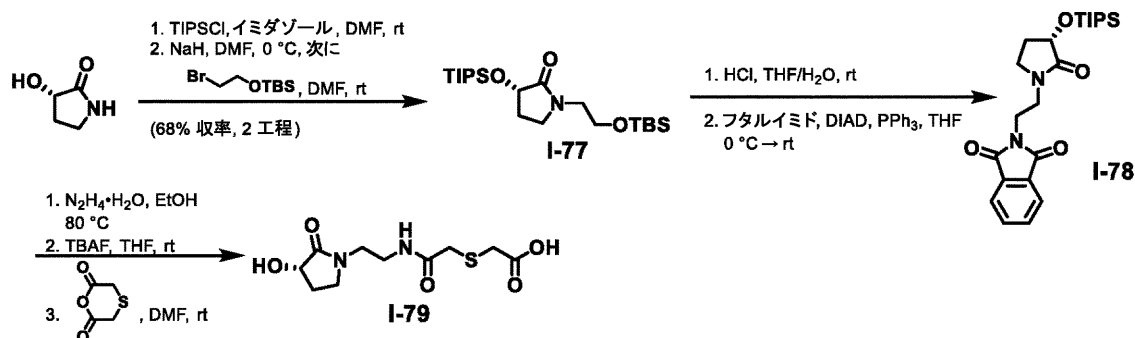
10

20

30

40

50



## スキーム 30

【0578】

I-79:

(S)-3-ヒドロキシピロリジノン(488mg、4.83mmol)のDMF(10mL)溶液にイミダゾール(493mg、1.5当量)、続いてトリイソプロピルシリルクロリド(1.12g、1.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で攪拌した。反応完了時に、反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O(5x20mL)で洗浄した。水性洗浄液と一緒にし、EtOAc(50mL)で逆抽出した。一緒にした有機抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して無色油状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(12g予備充填カラム、ヘキサン中35~60% EtOAcで溶離)で精製してTIPS保護アルコール1.23g(収率99%)を無色油状物として得た。

【0579】

次にシリルエーテルをDMF(7mL)に溶解させた。この溶液を、0~5℃に予備冷却したNaH(60%ミネラルオイル分散液574mg、3.0当量)のDMF(15mL)懸濁液に加えた。4分後、(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(1.37g、1.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させた。1.5時間後、反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mL)で反応停止させ、ブライン(100mL)で希釈した。水相をEtOAc(3x70mL)で抽出した。一緒にしたEtOAc抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して無色油状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(24g予備充填カラム、ヘキサン中30% EtOAcで溶離)で精製してビス-シリルエーテルI-77 1.38g(収率69%)を無色油状物として得た。このビス-シリルエーテルをTHF(12mL)に溶解させた。次に1N HCl(4mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した後、H<sub>2</sub>O(100mL)で希釈し、EtOAc(3x60mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して無色油状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(24g予備充填カラム、ヘキサン中80~100% EtOAcで溶離)で精製して脱保護生成物0.85g(収率85%)を得た。この脱保護シリルエーテルをトリフェニルホスフィン(1.11g、1.5当量)およびフタルイミド(622mg、1.5当量)の存在下でTHF(20mL)に溶解させた。溶液を0~5℃に冷却し、DIAD(833μL、1.5当量)を加えた。1.5時間後、反応混合物を黄色油状物に濃縮し、これをシリカゲルクロマトグラフィー(40g予備充填カラム、ヘキサン中44% EtOAcで溶離)で精製してフタルイミドI-78 2.3g(純度約50%、ジイソプロピルヒドラジン-1,2-ジカルボキシレートを含む不純物として含む)を得た。

【0580】

フタルイミドI-78(254mg、0.59mmol、純度約50%、ジイソプロピルヒドラジン-1,2-ジカルボキシレートを含む不純物として含む)のEtOH(3mL)溶液にヒドラジン水和物(183μL、10.0当量)を加えた。反応混合物を80℃に20分間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をMeOH(5mL)に再懸濁させ、濾過した。濾液を濃縮して残渣を得て、TBAF(1M THF溶液、1.2mL、フタルイミドI-78に対して2.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で19時間攪拌した後、濃縮した。残渣をDMF(2mL)に再溶解させ、無水チオジグリコール酸(78mg、フタルイミドI-78に対して1.0当量)を加えた。2時間後、反応混合物を分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)による精製に供して所望のカルボン酸I-79 10.6mgを無色油状物として得た。ESI-MS: 実測値277.2、C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値277.1。

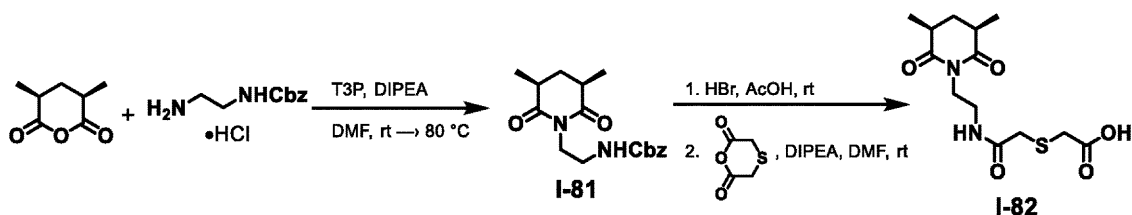
【0581】

**1-80:**

類似の手順を鏡像異性体I-80の調製に使用した。ESI-MS: 実測値277.2、 $C_{10}H_{17}N_2O_5S$  (MH<sup>+</sup>)必要値277.1。

**【 0 5 8 2 】**

1-82の合成をスキーム31に示す。



## スキーム31

**【 0 5 8 3 】**

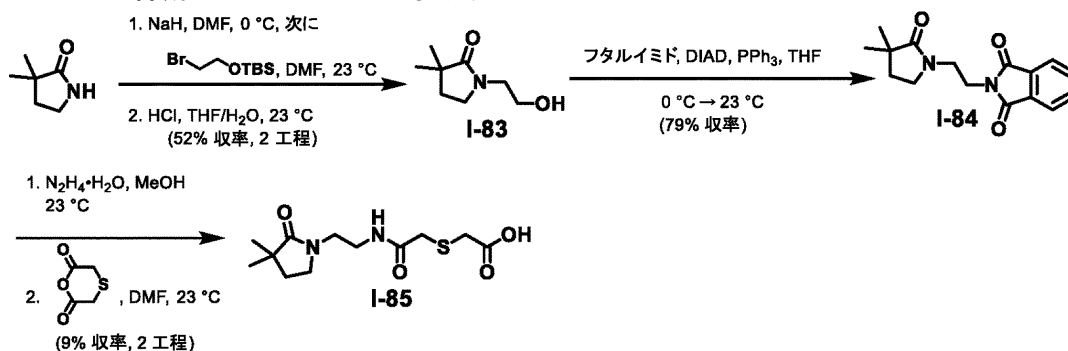
(3R,5S)-3,5-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン(102.8mg、0.723mmol)、ベンジル (2-アミノエチル)カルバメート塩酸塩(166.8mg、1.0当量)、T3P(50% w/v DMF溶液、0.92mL、2.0当量)、およびDIPEA(378  $\mu$ L、3.0当量)のDMF(2mL)中スラリーを周囲温度で1時間攪拌した後、80℃に2時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、ブライン(10mL)で希釈した後、EtOAc(3x15mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(12g予備充填カラム、51% EtOAc/ヘキサンで溶離)で精製してイミドI-81(77mg、収率33%)を無色油状物として得た。

【 0 5 8 4 】

イミドI-81(77mg、0.24mmol)に33% v/v HBr/AcOH(3mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間維持した後、濃縮した。残渣をEt<sub>2</sub>O(10mL)でトリチュレートし、Et<sub>2</sub>Oを廃棄した。残渣をDMF(1.5mL)に溶解させた。無水チオグリコール酸(32mg、イミドI-81に対して1.0当量)、続いてDIPEA(126 μL、3.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で20時間維持した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してI-82 59.4mg(収率78%)を無色油状物として得た。ESI-MS: 実測値317.3、C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値317.1。

**【 0 5 8 5 】**

1-85の合成をスキーム32に示す。

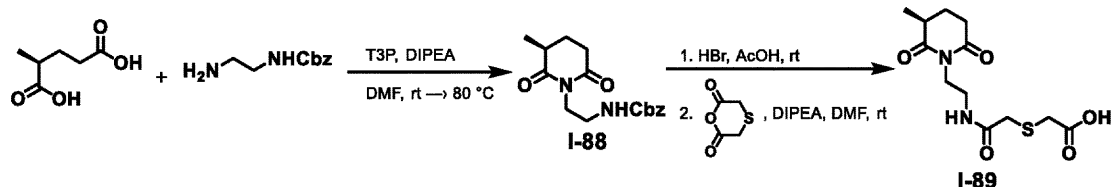


## スキーム32

**【 0 5 8 6 】**

0~5℃に予備冷却した水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル分散液)447.7mg(5.0当量)のDMF(5mL)中スラリーに2,2-ジメチルピロリジノン(253.3mg、2.238mmol)のDMF(7mL)溶液を加えた。反応混合物を0~5℃で10分間攪拌し、(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(642.5mg、1.2当量)を1回で加えた。反応混合物を0~5℃で10分間攪拌した後、周囲温度に昇温させた。18時間後、反応混合物を0~5℃に冷却し、反応液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)で反応停止させた。反応混合物を50%ブライン(100mL)





## スキーム34

【0592】

## I-89

(S)-2-メチルグルタル酸(68.5mg、0.469mmol)、ベンジル (2-アミノエチル)カルバメート(91.1mg、1.0当量)、T3P(50% w/v DMF溶液、1.5mL、5.0当量)、およびDIPEA(817μL、10.0当量)のDMF(3mL)中スラリーを周囲温度で63時間攪拌した後、80℃に4時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc(10mL)および飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)で希釈した。相を分離し、水相をEtOAc(2x10mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、得られた無色油状物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してイミドI-88(25.8mg、収率18%)を無色油状物として得た。

【0593】

イミドI-88(25.8mg、0.085mmol)に33% v/v HBr/AcOH(2mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間維持した後、濃縮した。残渣をEt<sub>2</sub>O(10mL)でトリチュレートし、Et<sub>2</sub>Oを廃棄した。残渣をDMF(1mL)に溶解させた。無水チオジグリコール酸(13.4mg、イミドI-88に対して1.2当量)、続いてDIPEA(74μL、5.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間維持した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してI-89 20 0.6mg(収率81%)を無色油状物として得た。ESI-MS: 実測値303.2、C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (M<sup>+</sup>)必要値303.1。

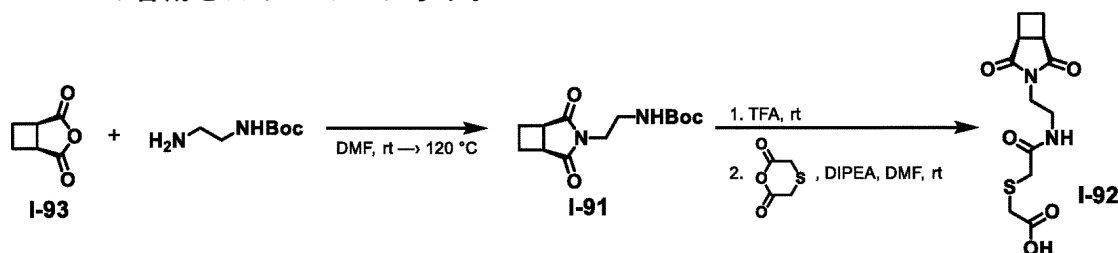
【0594】

## I-90

類似の手順を使用して鏡像異性体ビルディングブロックI-90を調製した。収量: 43mg(62%)。ESI-MS: 実測値303.2、C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (M<sup>+</sup>)必要値303.1。

【0595】

I-92の合成をスキーム35に示す。



## スキーム35

【0596】

無水物I-93(106.8mg、0.85mmol)のDMF(2mL)溶液にtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(203.5mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で1.5時間維持した後、120℃に6時間、90℃に60時間加熱した。反応混合物を冷却し、H<sub>2</sub>O(10mL)で希釈した後、EtOAc(3x6mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、得られた褐色固体をシリカゲルクロマトグラフィー(12g予備充填カラム、63% EtOAc/c/ヘキサン)で精製してイミドI-91(165.3mg、収率73%)を無色油状物として得た。

【0597】

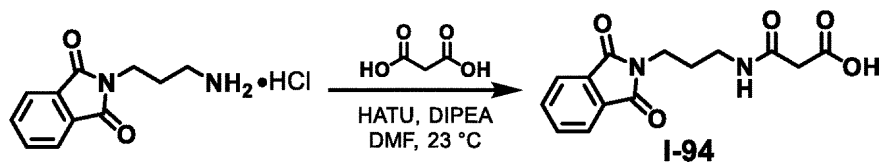
イミドI-91(43.3mg、0.161mmol)にTFA(2mL)を加えた。周囲温度で15分後、反応混合物を濃縮し、残渣をDMF(1mL)に再溶解させた。無水チオジグリコール酸(23.5mg、イミドI-91に対して1.1当量)、続いてDIPEA(84μL、3.0当量)を加えた。反応混合物を



周囲温度で24時間維持した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してI-92 42.4mg(収率87%)を無色油状物として得た。ESI-MS: 実測値301.2、C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値301.1。

【0598】

I-94の合成をスキーム36に示す。



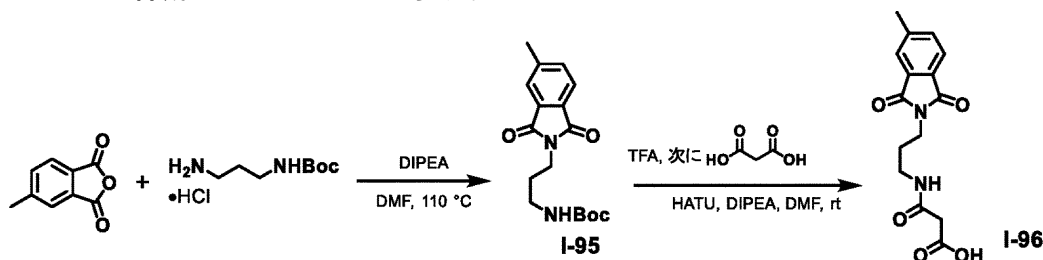
スキーム36

【0599】

2-(3-アミノプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩(49.8mg、0.207mmol)、マロン酸(43.1mg、2.0当量)、およびDIPEA(0.11mL、3.0当量)のDMF(0.9mL)溶液にHATU(157.3mg、2.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してI-94 6.7mg(収率11%)を無色油状物として得た。ESI-MS: 実測値291.1、C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>)必要値291.1。

【0600】

I-96の合成をスキーム37に示す。



スキーム37

【0601】

5-メチルイソベンゾフラン-1,3-ジオン(305mg、1.88mmol)をDMF(5mL)に溶解させた。tert-ブチル (3-アミノプロピル)カルバメート塩酸塩(595mg、1.5当量)、続いてDIPEA(983μL、3.0当量)を加えた。反応混合物を110℃に18時間加熱した。次に反応混合物を冷却し、EtOAc(50mL)で希釈した。EtOAc溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mL)およびH<sub>2</sub>O(3x20mL)で洗浄した。水性洗浄液をEtOAc(30mL)で逆抽出した。一緒にした有機抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、固体をシリカゲルクロマトグラフィー(39% EtOAc/ヘキサン)で精製して中間体カルバメートI-95 481mg(収率80%)を白色固体として得た。

【0602】

カルバメートI-95(40.6mg、0.128mmol)にTFA(1mL)を加えた。周囲温度で30分後、TFAを減圧除去した。マロン酸(26.5mg、2.0当量)、続いてDIPEA(67μL、3.0当量)およびHATU(97mg、2.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した後、直接HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してI-96 13.1mg(収率34%)を得た。ESI-MS実測値305.3、C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>)必要値305.1。

【0603】

I-98の合成をスキーム38に示す。

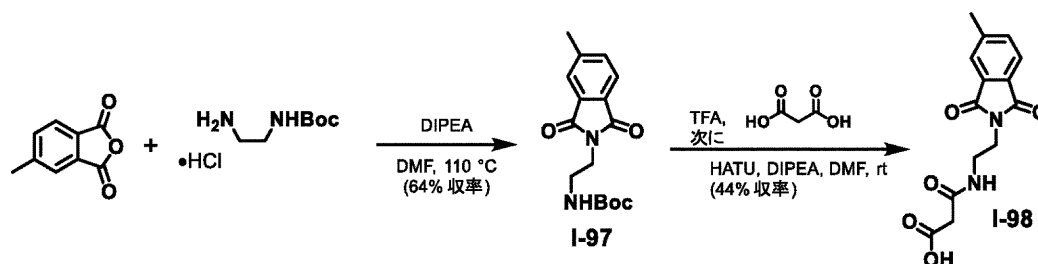
10

20

30

40

50



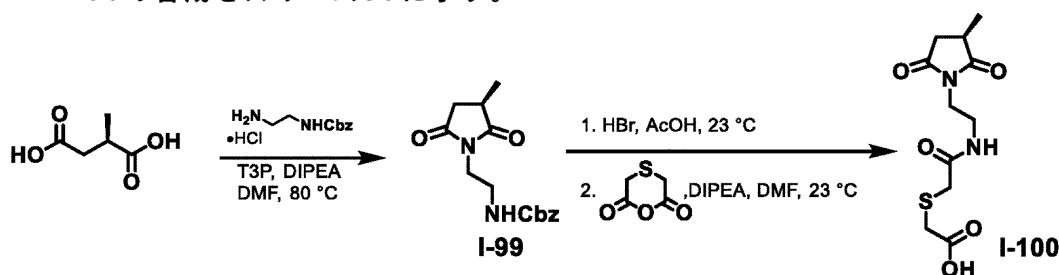
## スキーム38

【0604】

I-96の調製について記載の手順と同様の手順を使用して、5-メチルイソベンゾフラン-1,3-ジオン295mg(1.82mmol)によりフタルイミドI-97 356.7mg(収率64%)を得た。次にフタルイミドI-97(44.2mg、0.145mmol)によりI-98 18.5mg(収率44%、2工程)を得た。ESI-MS実測値291.2、 $C_{14}H_{15}N_2O_5$  ( $MH^+$ )必要値291.1。

【0605】

I-100の合成をスキーム39に示す。



## スキーム39

【0606】

(R)-2-メチルコハク酸(174.5mg、1.32mmol)のDMF(2mL)溶液にベンジル (2-アミノエチル)カルバメート塩酸塩(304.7mg、1.0当量)、DIPEA(0.69mL、3.0当量)、および無水プロピルホスホン酸(50% DMF溶液、2.5mL、3.0当量)を加えた。反応混合物を80 °Cに1.5時間加熱した後、冷却し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して中間体スクシンイミドI-99 48mg(13%)を得た。I-99にHBr(33% AcOH溶液、2mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で45分間維持した後、減圧濃縮した。得られた残渣をEt<sub>2</sub>O(10mL)でトリチュレートした後、DMF(0.7mL)に再溶解させた。DIPEA(86 μL、3.0当量)、続いて無水チオグリコール酸(21.8mg、1.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間維持した後、分取HPLC(0.1% TFAを含む水中0~100%アセトニトリル)で精製してI-100 15.3mg(収率32%)を得た。ESI-MS実測値289.2、 $C_{11}H_{17}N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値289.1。

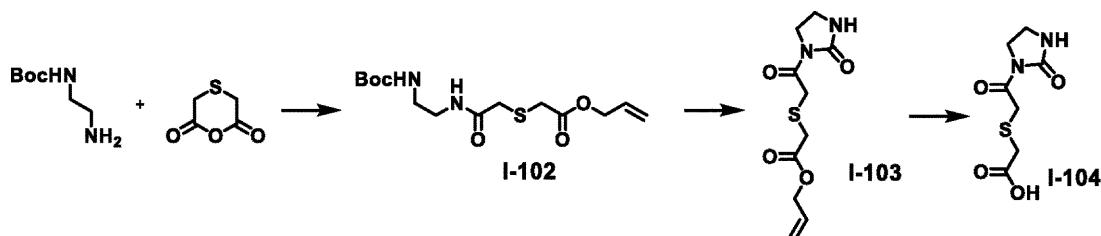
【0607】

I-101:

類似の手順を使用して鏡像異性体ビルディングブロックI-101を合成した。収量16.2mg(収率6%、3工程)。ESI-MS実測値289.2、 $C_{11}H_{17}N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値289.1。

【0608】

I-104の合成をスキーム40に示す。



10

20

30

40

50

## スキーム40

【0609】

tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(415mg、2.6mmol)および無水チオジグリコール酸(376mg、1.1当量)のDMF 5mL溶液をTEA(1.27mL、1.4当量)で処理した。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌し、そのとき臭化アリル(336μL、1.5当量)を加え、反応混合物をさらに72時間攪拌した。次に反応混合物をEtOAc(40mL)で希釈した。有機相を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0%~70% EtOAc)で精製してI-102 250mgを透明油状物(収率75%)として得た。ESI-MS実測値331.2、C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (M-H)<sup>-</sup>必要値331.1

【0610】

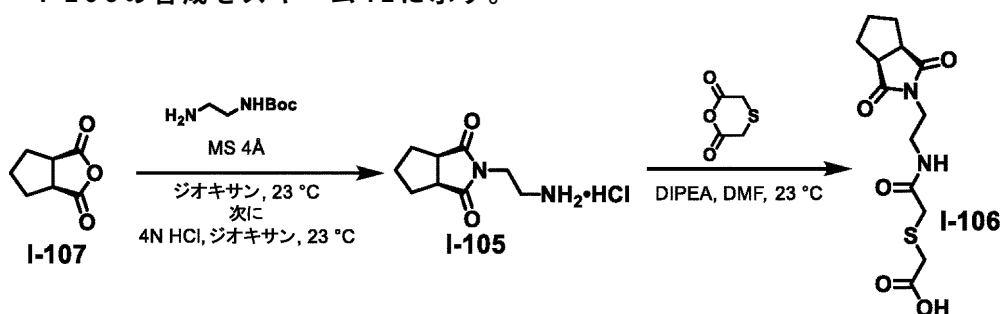
I-102(135mg、0.406mmol)のジオキサン1mL溶液を4N HCl/ジオキサン3mLで処理し、2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、8時間高真空下に置いて中間体塩酸塩112mgを得て、その一部(84.1mg、0.313mmol)をDCM 5mLに懸濁させ、DIPEA(223μL、4.0当量)で処理し、5分間超音波処理した。得られた懸濁液を綿栓を通じて濾過し、プロトンスポンジ(201mg、3.0当量)で処理し、N<sub>2</sub>下、0℃でトリホスゲン(56mg、0.6当量)のDCM 5mL溶液に加えた。0~5℃で4時間攪拌後、反応混合物を周囲温度に昇温させ、攪拌をさらに24時間続けた。次に反応混合物をDCM 45mLで希釈した。有機相を1M NaHSO<sub>4</sub>水溶液、ブラインで2回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(0.1% TFAを含む水中0~100%アセトニトリル)で精製してI-103 32mgを白色固体(収率31%)として得た。ESI-MS実測値259.2、C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値259.1

【0611】

I-103(42mg、0.161mmol)のDCM 4mL溶液をPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(46.6mg、0.25当量)およびフェニルシラン(79μL、4.0当量)で処理し、反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。次に反応混合物を減圧濃縮し、残渣を3:1 v/v DMSO/H<sub>2</sub>O 2.5mLに懸濁させ、濾過した後、得られた透明溶液を分取HPLC(0.1% TFAを含む水中0~100%アセトニトリル)で直接精製してI-104 18.5mgを白色固体(収率53%)として得た。ESI-MS実測値217.1、C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値217.0。

【0612】

I-106の合成をスキーム41に示す。



## スキーム41

【0613】

無水物I-107(42mg、0.300mmol)およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(57.6mg、1.2当量)の無水ジオキサン3mL溶液を4 Å モレキュラーシーブの上で1時間攪拌した後、デカントした。上清に4N塩化水素ジオキサン溶液(2mL)を加え、反応混合物を16時間攪拌した後、減圧濃縮して粗塩酸塩I-105を得た。GP1を使用して粗塩酸塩を酸I-106 27.3mg(3工程で収率29%)に変換した。ESI-MS実測値312.9、C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値313.1。

【0614】

I-109の合成をスキーム42に示す。

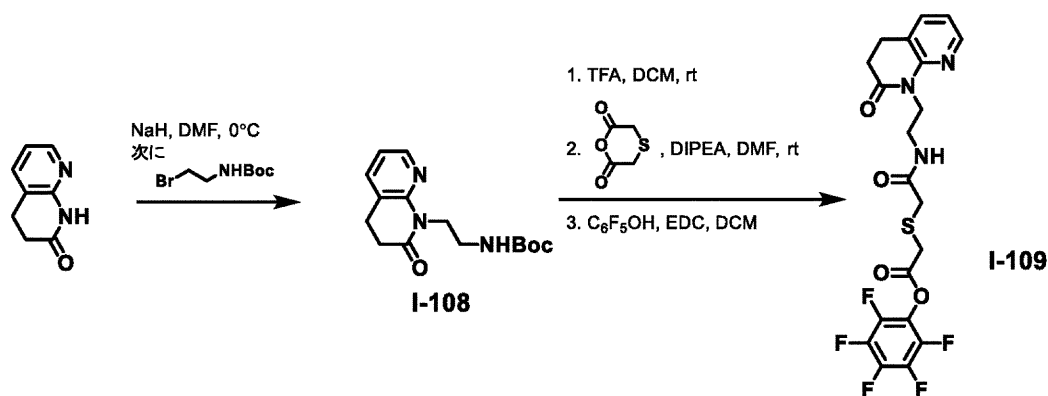
10

20

30

40

50



10

## スキーム42

【0615】

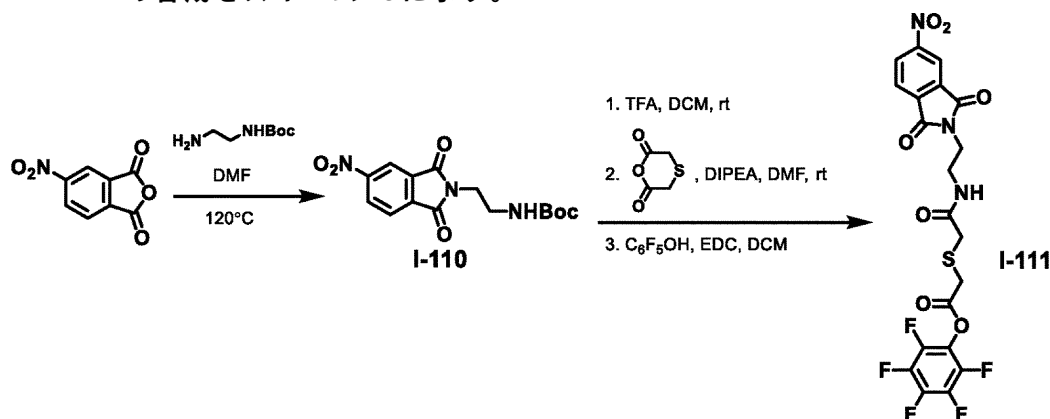
3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(106mg、0.714mmol)の無水DMF 2.4mL溶液に0°Cで水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル分散液34.4mg、1.2当量)を加え、得られた懸濁液を10分間攪拌した。tert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバメート(176mg、1.1当量)を2回に分けて加え、溶液を周囲温度に昇温させ、2時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液25mLで反応停止させた後、EtOAcで3回抽出した。一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してカルバメートI-108 104mg(収率50%)を得た。カルバメートI-108(84mg、0.287mmol)をTFA/DCM(1:1 v/v)によって周囲温度で2時間脱保護した。反応混合物を減圧濃縮して粗トリフルオロ酢酸塩を得て、これをDMF 1mLおよびDCM 5mLに溶解させ、無水チオジグリコール酸(37mg、カルバメートI-108に対して1.0当量)およびDIPEA(200μL、4.0当量)のDMF 1mL溶液で処理した。反応混合物を2時間攪拌した。次にEDC(72mg、1.3当量)およびペンタフルオロフェノール(67mg、1.3当量)のDMF 1mL溶液を加え、攪拌を18時間続けた。次に反応混合物をDCM 50mLで希釈した。有機相を1N NaHSO<sub>4</sub>水溶液、次にブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~80%酢酸エチル)で精製してエステルI-109 97mg(収率69%)を得た。ESI-MS実測値489.9、C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M-H)<sup>-</sup>必要値490.1。

20

30

【0616】

I-111の合成をスキーム43に示す。



40

## スキーム43

【0617】

5-ニトロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(295mg、1.53mmol)およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(367mg、1.5当量)の無水DMF 9mL溶液で周囲温度で30分間、次に120°Cで2時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、EtOAc 40mLで希釈した

50

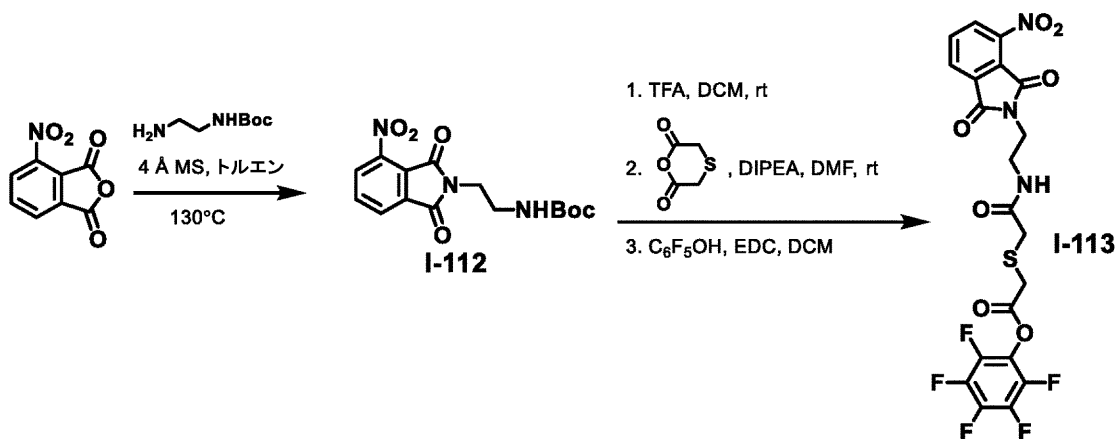
。有機相を水およびブラインで洗浄した。次に一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してカルバメートI-110 302mg(収率90%)を得た。

#### 【0618】

カルバメートI-110(132mg、0.395mmol)をTFA/DCM(1:1 v/v)によって周囲温度で2時間脱保護し、反応混合物を減圧濃縮して粗トリフルオロ酢酸塩を得た。粗トリフルオロ酢酸塩をDMF 4mLに溶解させ、無水チオジグリコール酸(58.5mg、カルバメートI-110に対して1.1当量)およびDIPEA(85  $\mu$ L、1.2当量)のDCM 1mL溶液で処理した。反応混合物を18時間攪拌した後、EDC(68mg、0.8当量)およびペンタフルオロフェノール(58mg、0.8当量)のDMF 1mL溶液を加え、攪拌を1時間続けた。次に反応混合物をDCM 30mLで希釈した。有機相を1N NaHSO<sub>4</sub>水溶液およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~60%酢酸エチル)で精製してエステルI-111 111mg(収率46%)を得た。ESI-MS実測値533.8、C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値534.0。

#### 【0619】

I-113の合成をスキーム44に示す。



#### スキーム44

#### 【0620】

4-ニトロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(145mg、0.765mmol)およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(184mg、1.5当量)の懸濁液を封管中、4 Å モレキュラーシーブの上で、130°Cで16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してカルバメートI-112 82mg(収率32%)を得て、これを1:1 DCM/TFA中、周囲温度で2時間脱保護した後、減圧濃縮して粗トリフルオロ酢酸塩を得た。塩をDMF 4mLに溶解させ、無水チオジグリコール酸(32mg、0.24mmol)およびDIPEA(48  $\mu$ L、0.27mmol)のDMF 1mL溶液で処理した。反応混合物を2時間攪拌した後、EDC(68mg、0.32mmol)およびペンタフルオロフェノール(58mg、0.32mmol)のDMF 1mL溶液を加え、混合を1時間続けた。次に反応混合物をDCM 30mLで希釈し、有機相を1N NaHSO<sub>4</sub>およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~60%酢酸エチル)で精製してI-113 50mg(収率39%)を得た。ESI-MS実測値533.8、C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値534.0。

#### 【0621】

I-115の合成をスキーム45に示す。

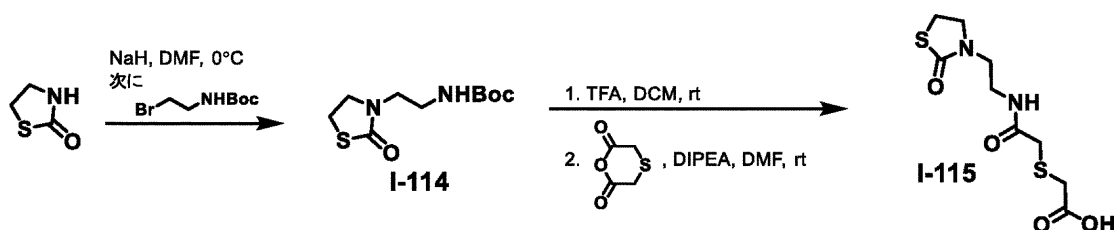
10

20

30

40

50



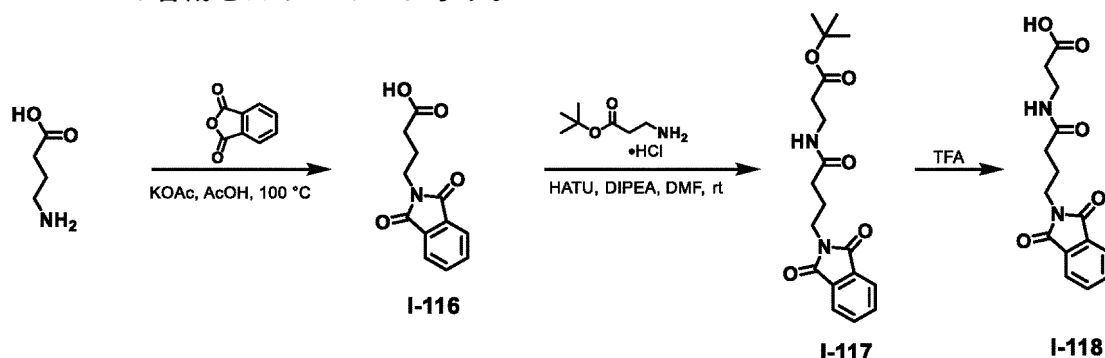
## スキーム45

【0622】

チアゾリジン-2-オン(103mg、1.0mmol)の無水DMF 2mL溶液に0℃で水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル分散液48mg、1.2当量)を加え、得られた懸濁液を10分間攪拌した。tert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバメート(356mg、1.6当量)の無水DMF 2mL溶液を加え、溶液を周囲温度に昇温させ、2時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液45mLで反応停止させた。反応混合物をEtOAcで3回抽出した。一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してカルバメートI-114 125mg(収率51%)を得た。I-114をTFA/DCM(1:1 v/v)中、周囲温度で2時間脱保護した後、減圧濃縮して粗トリフルオロ酢酸塩を得て、これをGP1に従って酸I-115 107mg(収率76%)に変換した。ESI-MS実測値279.1 C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>)必要値279.0。

【0623】

I-118の合成をスキーム46に示す。



## スキーム46

【0624】

4-アミノブタン酸(100mg、0.97mmol)のAcOH溶液に無水フタル酸(151mg、1.05当量)および酢酸カリウム(286mg、3.0当量)を加えた。反応混合物を100℃に16時間加熱し、このときLC-MS分析はフタルイミドI-116の形成完了を示した。反応混合物を冷却し、濃縮した。得られた残渣をEtOAcに取り込み、有機抽出物を1M HClで洗浄し、乾燥させ、濃縮して粗フタルイミドI-116を得て、これをDMFに再溶解させた。HATU(400mg、1.1当量)、続いてDIPEA(607μL、3.5当量)およびβ-アラニン-tert-ブチルエステル塩酸塩(200mg、1.1当量)を加えた。反応が完了したとLC-MSが見なすまで、反応混合物を周囲温度で確信した。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAcに取り込み、有機抽出物を1M HClで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してフタルイミドI-117 167mg(収率48%、2工程)を得た。TFAを使用してフタルイミドI-117のtert-ブチルエステルを脱保護してI-118を得た後、樹脂結合ペプチドとカップリングした。MS (ESI) m/z C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>の計算値[M-H]<sup>-</sup>: 303.1; 実測値302.9。

【0625】

I-120の合成をスキーム47に示す。

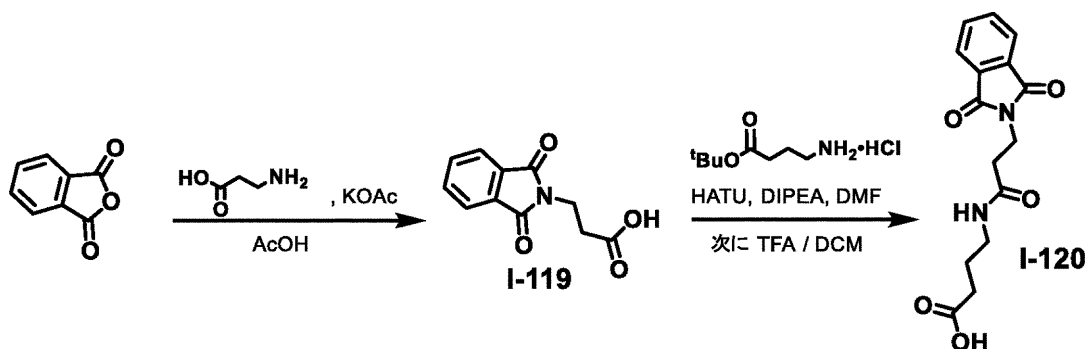
10

20

30

40

50



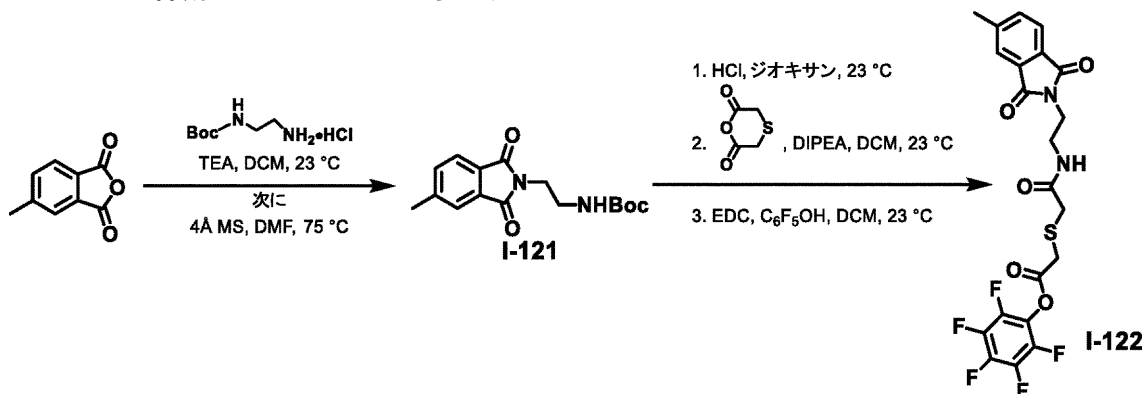
スキーム47

【0626】

無水フタル酸(2.26g、20.0mmol)、3-アミノプロパン酸(1.87g、21.0mmol)、および酢酸カリウム(3.32g、1.9当量)のAcOH溶液を100℃で4時間攪拌し、周囲温度に冷却し、減圧濃縮した。得られた残渣をEtOAcに溶解させ、1N HCl、続いてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して粗製の酸I-119(収率97%)4.25gを得た。この材料の一部(59mg、約0.270mmol)をDMFに溶解させ、HATU(113mg、1.1当量)、tert-ブチル 4-アミノブタノエート塩酸塩(58mg、1.1当量)、およびDIPEA(156μL、3.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をEtOAcに溶解させ、得られた溶液を1M HClで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ヘキサン/EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した後、1:1 DCM/TFAで2時間処理し、減圧濃縮し、得られた残渣をDCM中20% MeOHおよび1% AcOHによるフラッシュクロマトグラフィーに供してI-120 39mg(108mmol、2工程で40%)を得た。

【0627】

I-122の合成をスキーム48に示す。



スキーム48

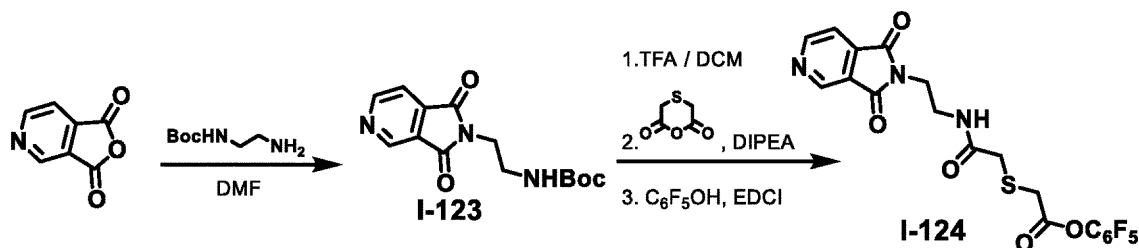
【0628】

5-メチルイソベンゾフラン-1,3-ジオン(162mg、1.0mmol)、tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート塩酸塩(207mg、1.05当量)、およびTEA(278μL、2.0当量)のDCM溶液を周囲温度で18時間攪拌した。4 Å モレキュラーシーブおよびDMFを加え、反応混合物を75℃で18時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、濾過し、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して中間体イミドI-121 300mg(収率99%)を得た。この材料を4N HCl(ジオキサン溶液での処理により脱保護した後、減圧濃縮した。粗アミン塩酸塩の一部(30mg、0.125mmol)をDCMに懸濁させ、無水チオジグリコール酸(20mg、1.2当量)およびDIPEA(48μL、2.2当量)で処理した。反応混合物を4時間攪拌し、減圧濃縮し、残渣をEtOAcに溶解させた。溶液を1M HClおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して粗製の酸43mgを

得た。この材料、ペンタフルオロフェノール(35mg、0.188mmol)、およびEDC(36mg、0.188mmol)のDCM溶液を1時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣をEtOAcに溶解させ、溶液を1M HCl、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ヘキサン中EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製してI-122 66mg(定量的収率)を得た。

【0629】

I-124の合成をスキーム19に示す。



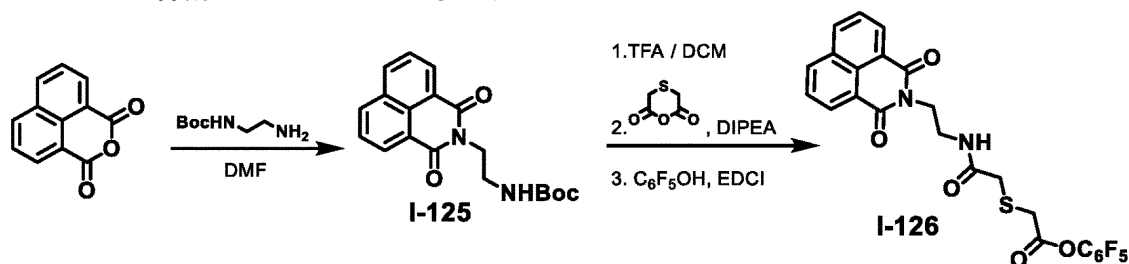
スキーム49

【0630】

フロ[3,4-c]ピリジン-1,3-ジオン(100mg、0.671mmol)およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(112mg、1.05当量)のDMF溶液を130℃で18時間攪拌した後、周囲温度に冷却した。反応混合物をEtOAcで希釈し、1M HClおよびブラインで洗浄した。一緒にした水性洗浄液をEtOAcで逆抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた粗カルバメートI-123を1:1 DCM/TFA中で2時間攪拌した後、溶媒を除去して第一級アミン塩を得て、これをDCMに懸濁させ、無水チオジグリコール酸(98mg、1.1当量)およびDIPEA(388μL、1.1当量)で処理した。反応混合物を4時間攪拌した。ペンタフルオロフェノール(184mg、1.5当量)およびEDC(194mg、1.5当量)を加え、攪拌を2時間続けた。反応混合物をEtOAcで希釈し、溶液を1M HCl、次にブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ヘキサン中EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製してI-124 200mg(収率61%)を得た。

【0631】

I-126の合成をスキーム50に示す。



スキーム50

【0632】

1H,3H-ベンゾ[de]イソクロメン-1,3-ジオン(100mg、0.505mmol)およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(85mg、1.05当量)のDMF溶液を130℃で3時間攪拌し、周囲温度に冷却した。反応混合物をEtOAcで希釈し、1M HClおよびブラインで洗浄した。一緒にした水性洗浄液をEtOAcで抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた粗カルバメートI-125を1:1 DCM/TFA中で2時間攪拌した後、溶媒を除去して第一級アミン塩を得た。アミン塩をDCMに懸濁させ、無水チオジグリコール酸(73mg、1.1当量)およびDIPEA(219μL、2.5当量)で処理した。反応混合物を4時間攪拌した。ペンタフルオロフェノール(139mg、1.5当量)およびEDC(207mg、2.0当量)を加え、攪拌を2時間続けた。反応混合物をEtOAcで希釈し、溶液を1M HCl、次にブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ヘキサン中EtOAc



を使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製してI-126を得た。

【0633】

I-127の合成をスキーム51に示す。



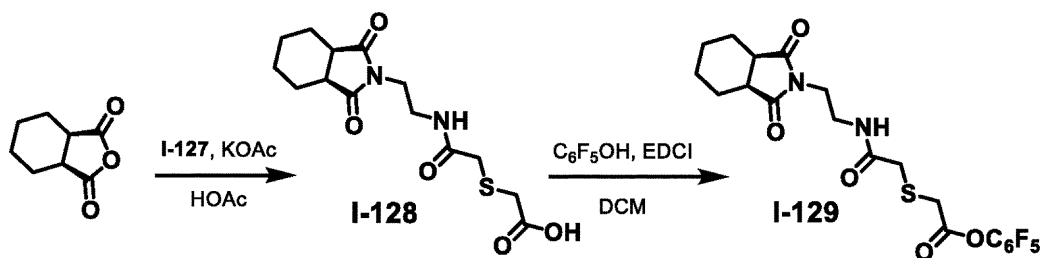
スキーム51

【0634】

tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート塩酸塩(207mg、1.05mmol)、無水チオジグリコール酸(132mg、0.95当量)、およびDIPEA(365  $\mu$ L、2.0当量)のDCM溶液を2時間攪拌し、減圧濃縮した。得られた残渣をEtOAcに溶解させた。この溶液を1M HClおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して粗カルバメート366mgを得て、これを1:1 v/v TFA/DCMでの処理により脱保護して粗アミン-TFA塩I-127を得た。

【0635】

I-129の合成をスキーム52に示す。



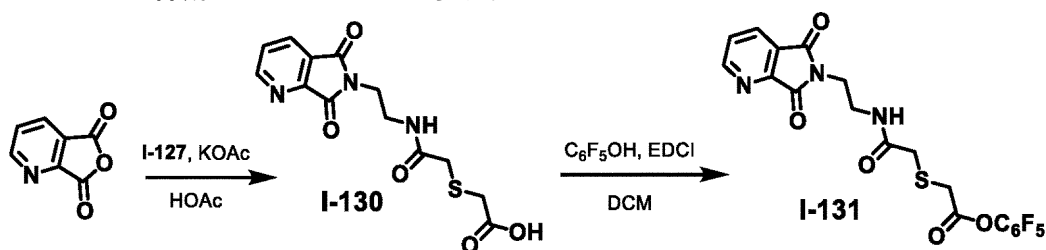
スキーム52

【0636】

アミン塩I-127(34mg、0.111mmol)、(meso)-ヘキサヒドロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(21mg、1.2当量)、および酢酸カリウム(33mg、3.0当量)のAcOH溶液を100℃に18時間加熱した。得られた混合物を周囲温度に冷却し、減圧濃縮した。残渣をEtOAcに溶解させ、1M HCl、次にブラインで洗浄し、一緒にした水性洗浄液をEtOAcで逆抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣を、1% AcOHを含むDCM中15% MeOHを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、中間体の酸I-128 32mg(収率88%)を得た。この材料をペンタフルオロフェノール(18.4mg、0.100mmol)およびEDC(19mg、0.100mmol)と共にDCMに溶解させた。得られた反応混合物を2時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をEtOAcに溶解させた。得られた溶液を1M HClおよびブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をヘキサン中EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製してI-129 43mg(2工程で収率78%)を得た。

【0637】

I-131の合成をスキーム53に示す。



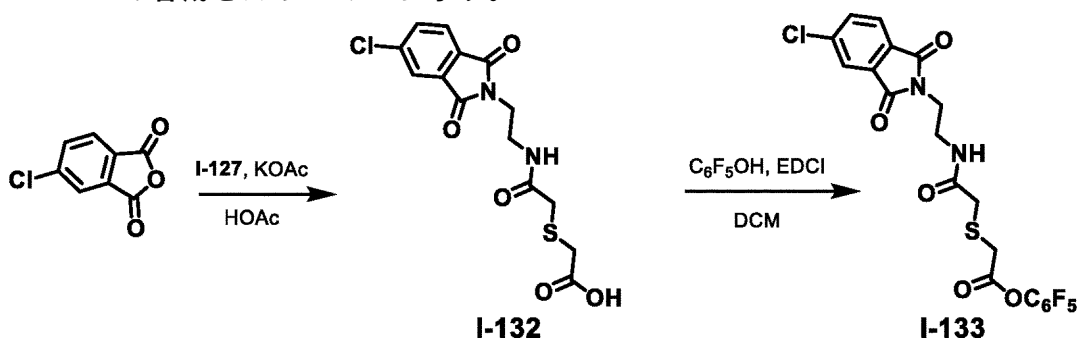
スキーム53

## 【0638】

アミン塩I-127(34mg、0.111mmol)、フロ[3,4-b]ピリジン-5,7-ジオン(20mg、1.2当量)、および酢酸カリウム(33mg、3.0当量)のAcOH溶液を100℃で18時間加熱した後、周囲温度に冷却し、減圧濃縮した。残渣をEtOAcに溶解させ、溶液を1M HCl、次にブラインで洗浄した。一緒にした水性洗浄液をEtOAcで逆抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣を、1% AcOHを含むDCM中15% MeOHを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、中間体の酸I-130 14mg(収率39%)を得た。この材料をペンタフルオロフェノール(12mg、0.065mmol)およびEDC(16mg、0.086mmol)と共にDCMに溶解させた。得られた溶液を2時間攪拌し、減圧濃縮し、残渣をEtOAcに溶解させた。得られた溶液を1M HClおよびブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をヘキサン中EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製してI-131 17mg(収率81%)を得た。

## 【0639】

I-133の合成をスキーム54に示す。



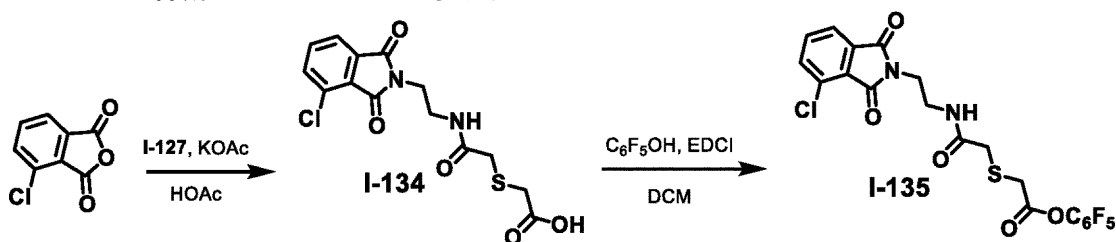
## スキーム54

## 【0640】

アミン塩I-127(30mg、0.098mmol)、5-クロロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(21mg、1.2当量)、および酢酸カリウム(29mg、3.0当量)のAcOH溶液を100℃で18時間加熱した後、周囲温度に冷却し、減圧濃縮した。残渣をEtOAcに溶解させ、溶液を1M HCl、次にブラインで洗浄した。一緒にした水性洗浄液をEtOAcで抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣を、1% AcOHを含むDCM中15% MeOHを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、中間体の酸I-132 29mg(69%)を得た。この材料をペンタフルオロフェノール(18mg、0.100mmol)およびEDC(26mg、0.139mmol)と共にDCMに溶解させた。得られた反応混合物を2時間攪拌し、減圧濃縮し、残渣をEtOAcに再溶解させた。得られた溶液を1M HClおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をヘキサン中EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製してI-133 21mg(収率60%)を得た。

## 【0641】

I-135の合成をスキーム55に示す。



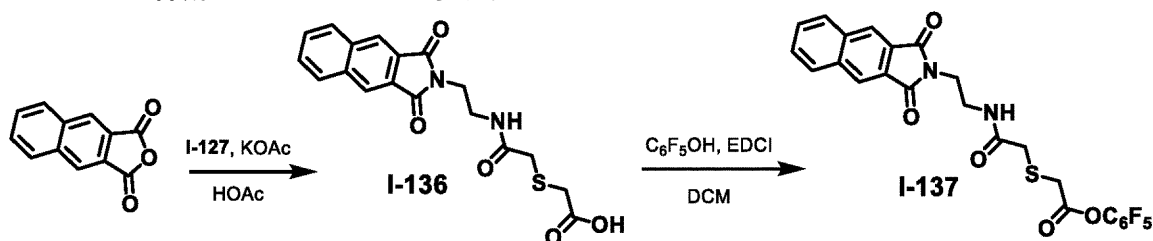
## スキーム55

## 【0642】

アミン塩I-127(23mg、0.075mmol)、4-クロロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(16mg

、1.2当量)、および酢酸カリウム(22mg、3.0当量)のAcOH溶液を100℃で18時間加熱し、周囲温度に冷却し、減圧濃縮した。残渣をEtOAcに溶解させ、1M HCl、次にブラインで洗浄し、一緒にした水性洗浄液をEtOAcで逆抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣を、1% AcOHを含むDCM中15% MeOHを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、中間体の酸I-134 21mg(収率79%)を得た。この材料をペンタフルオロフェノール(16mg、0.089mmol)およびEDC(23mg、0.118mmol)と共にDCMに溶解させた。得られた反応混合物を2時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をEtOAcに溶解させた。得られた溶液を1M HClおよびブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をヘキサン中EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製してI-135 20mg(0.038mmol、収率65%)を得た。  
【0643】

I-137の合成をスキーム56に示す。



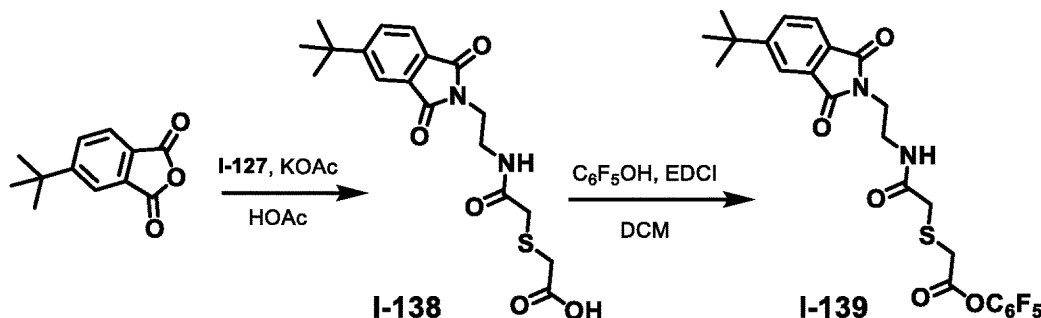
スキーム56

【0644】

アミン塩I-127(43mg、0.14mmol)、ナフト[2,3-c]フラン-1,3-ジオン(33mg、1.2当量)、および酢酸カリウム(42mg、3.0当量)のAcOH溶液を100℃に18時間加熱した。次に反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧濃縮した。得られた残渣をEtOAcに溶解させ、溶液を1M HClおよびブラインで洗浄した。一緒にした水性洗浄液をEtOAcで逆抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣を、1% AcOHを含むDCM中15% MeOHを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、中間体の酸I-136 20mg(収率38%)を得た。この材料をペンタフルオロフェノール(15mg、0.081mmol)およびEDC(16mg、0.081mmol)と共にDCMに溶解させた。得られた反応混合物を2時間攪拌し、減圧濃縮し、残渣をEtOAcに再溶解させた。得られた溶液を1M HClおよびブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をヘキサン中EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製してI-137 31mg(収率98%)を得た。

【0645】

I-139の合成をスキーム57に示す。



スキーム57

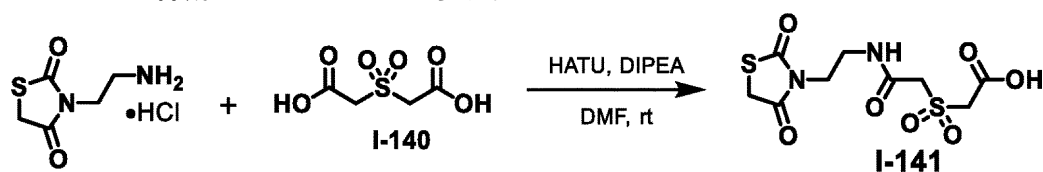
【0646】

アミン塩I-127(36mg、0.117mmol)、5-(tert-ブチル)イソベンゾフラン-1,3-ジオン(29mg、1.2当量)、および酢酸カリウム(11mg、1.0当量)のAcOH溶液を100℃に18時間

加熱した。次に反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧濃縮した。残渣をEtOAcに溶解させ、溶液を1M HCl、次にブラインで洗浄し、一緒にした水性洗浄液をEtOAcで逆抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣を、1% AcOHを含むDCM中15% MeOHを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、ジカルボン酸不純物を含む中間体の酸I-138 49mgを得た。この材料をペンタフルオロフェノール(18.4mg、0.100mmol)およびEDC(19mg、0.100mmol)と共にDCMに溶解させた。得られた反応混合物を2時間攪拌し、減圧濃縮し、残渣をEtOAcに再溶解させた。得られた溶液を1M HClおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をヘキサン中EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製してI-139 22mg(2工程で収率37%)を得た。

【0647】

I-141の合成をスキーム58に示す。



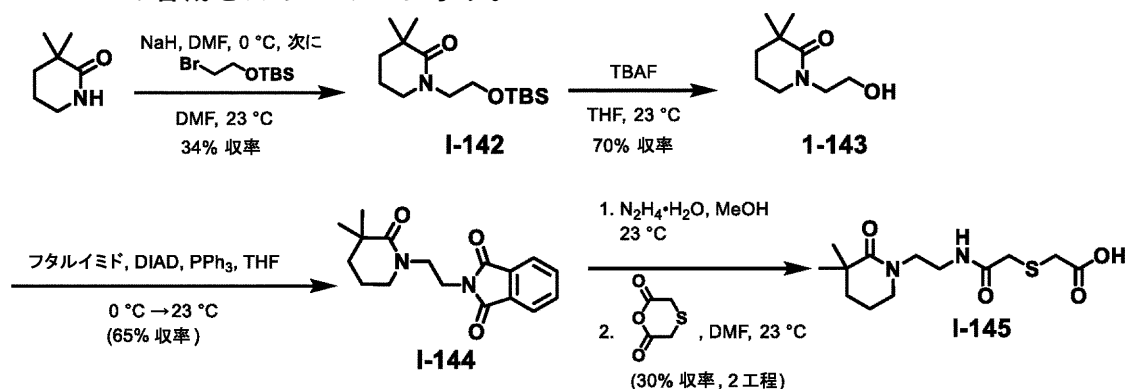
スキーム58

【0648】

3-(2-アミノエチル)チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩(43.8mg、0.22mmol)およびジカルボン酸I-140(81.1mg、2.0当量)のDMF(1mL)中スラリーにDIPEA(117  $\mu$ L、3.0当量)およびHATU(127.2mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で2.5時間攪拌した後、分取HPLC(0.1% TFAを含む水中0~100%アセトニトリル)で直接精製してI-141 62.1mg(収率86%)を白色固体として得た。ESI-MS実測値325.1、 $C_9H_{13}N_2O_7S_2$  ( $MH^+$ )必要値325.1。

【0649】

I-145の合成をスキーム59に示す。



スキーム59

【0650】

3,3-ジメチルピペリジン-2-オン(240mg、1.88mmol)のDMF(5mL)溶液に $N_2$ 下、0 °CでNaH(60%ミネラルオイル分散液574mg、3.0当量)のDMF(15mL)中スラリーを加えた。20分後、(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(673mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させた。18時間後、反応混合物を飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(10mL)で反応停止させ、水(50mL)で希釈した。水相をEtOAc(3x50mL)で抽出した。一緒にしたEtOAc抽出物を乾燥させ( $Na_2SO_4$ )、濃縮して無色油状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(12g予備充填カラム、ヘキサン中0~25% EtOAc)で精製してシリルエーテルI-142 181mg(収率34%)を無色油状物として得た。この材料(90mg、0.315mmol)をTHF(3mL)に溶解させ、1M TBAF THF溶液(0.95mL、3当量)で処理し、得られた溶液を

周囲温度で2時間攪拌した。次に反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してアルコールI-143 37.7mg(収率70%)を得た。

【0651】

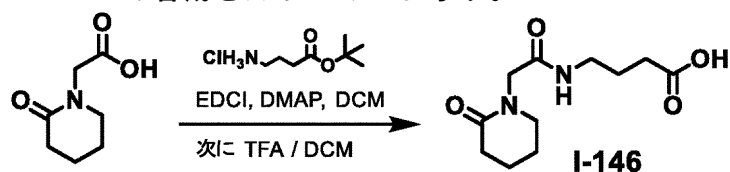
アルコールI-143をトリフェニルホスフィン(85.7mg、1.5当量)およびフタルイミド(48.1mg、1.5当量)の存在下でTHF(6mL)に溶解させた。溶液を0~5℃に冷却し、DIAD(64μL、1.5当量)を加え、反応混合物を周囲温度に昇温させた。1.5時間後、反応混合物を濃縮し、黄色油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(12g予備充填カラム、DCM中0~35%アセトニトリルで溶離)で精製してフタルイミドI-144 42.5mg(収率65%)を無色油状物として得た。

【0652】

フタルイミドI-144(42.5mg、0.142mmol)のMeOH(2mL)溶液にヒドラジン水和物(44.2μL、10.0当量)を加えた。反応混合物を45℃に2時間加熱し、冷却し、減圧濃縮した。残渣をDMF(2mL)に再溶解させ、無水チオジグリコール酸(22.5mg、フタルイミドI-144に対して1.2当量)を加えた。2時間後、反応混合物を分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)による精製に供して所望のカルボン酸I-145 13.0mg(収率30%)を無色油状物として得た。ESI-MS: 実測値301.2、C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M-H)<sup>-</sup>必要値301.1。

【0653】

I-146の合成をスキーム60に示す。



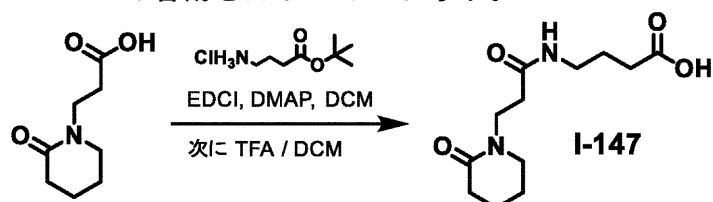
スキーム60

【0654】

2-(2-オキソピペリジン-1-イル)酢酸(46mg、0.292mmol)およびtert-ブチル 4-アミノブタノエート塩酸塩(68mg、1.2当量)のDCM 0.5mL懸濁液をDMAP(78mg、2.2当量)、次にEDC(67mg、1.2当量)で処理した。混合物を周囲温度で72時間攪拌した。反応混合物をDCM 8mLで希釈し、有機相を1N NaHSO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮した。得られた粗エステルをDCM 1mLに溶解させ、TFA 1mLで処理し、得られた溶液を窒素流下で濃縮し、高真空下で2時間保持した。粗生成物の半分を分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してカルボン酸I-146 27.6mg(0.146mmolに対して収率78%)を得た。ESI-MS: 実測値243.3、C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>)必要値243.3。

【0655】

I-147の合成をスキーム61に示す。



スキーム61

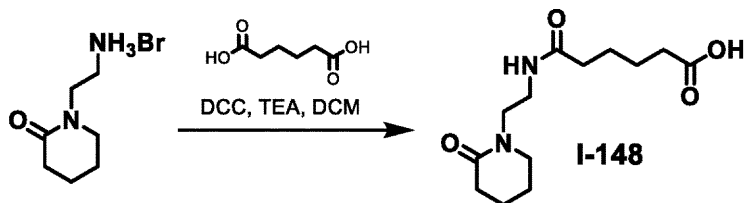
【0656】

3-(2-オキソピペリジン-1-イル)プロパン酸(50mg、0.292mmol)およびtert-ブチル 4-アミノブタノエート塩酸塩(68mg、1.2当量)のDCM 0.5mL懸濁液をDMAP(78mg、2.2当量)、次にEDC(67mg、1.2当量)で処理した。混合物を周囲温度で72時間攪拌した。反応混合物をDCM 8mLで希釈し、有機相を1N NaHSO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮した。得られた粗エステルをDCM 1mLに溶解させ、TFA 1mLで処理し

、得られた溶液を窒素流下で濃縮し、高真空下で2時間保持した。次に粗生成物の半分を分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してカルボン酸I-147 32.8mg(0.146mmol)に対して収率87%)を得た。ESI-MS: 実測値255.1、C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M-H)<sup>-</sup>必要値255.3。

【0657】

I-148の合成をスキーム62に示す。



10

スキーム62

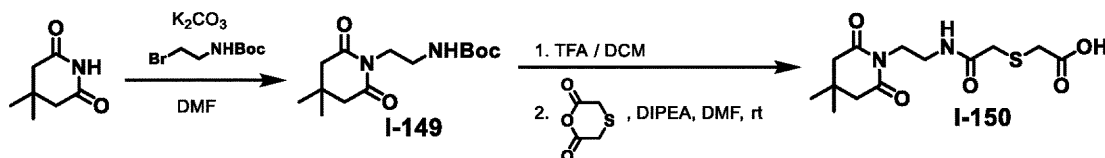
【0658】

1-(2-アミノエチル)ピペリジン-2-オン臭化水素酸塩(71.2mg、0.319mmol)、アジピン酸(54.0mg、1.2当量)、およびDCC(78.8mg、1.2当量)の懸濁液にTEA(53μL、1.2当量)を加えた。得られた溶液を周囲温度で72時間攪拌した後、セライトを通じて濾過し、減圧濃縮した。分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してカルボン酸I-148 24mg(収率23%)を得た。ESI-MS: 実測値269.3、C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M-H)<sup>-</sup>必要値269.3。

20

【0659】

I-150の合成をスキーム63に示す。



スキーム63

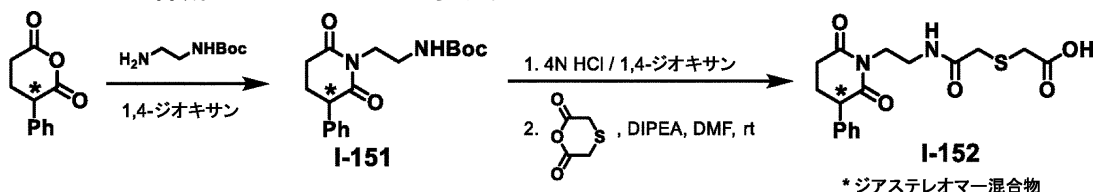
【0660】

4,4-ジメチルピペリジン-2,6-ジオン(28mg、0.20mmol)およびtert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバメート(45mg、1.0当量)の無水DMF 1mL溶液に炭酸カリウム(41mg、1.5当量)を加え、得られた懸濁液を周囲温度で22時間攪拌した。反応混合物を濾過し、分取HPLCで直接精製してカルバメートI-149 23mg(収率40%)を得た。カルバメートI-149を2:1 DCM/TFA中、周囲温度で10分間の脱保護に供した。次に反応混合物を減圧濃縮して粗トリフルオロ酢酸塩を得て、これをGP1を使用して酸I-150 19mg(収率74%)に変換した。ESI-MS実測値317.0、C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値317.1。

30

【0661】

I-152の合成をスキーム64に示す。



40

スキーム64

【0662】

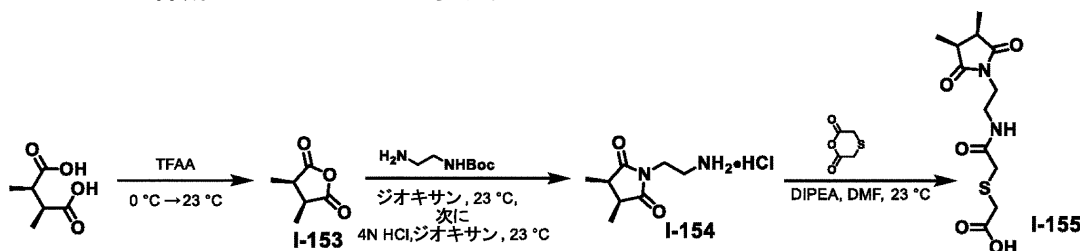
rac-3-フェニルジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン(38mg、0.20mmol)およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(38mg、1.2当量)の無水1,4-ジオキサン0.6mL溶液を周囲温度で35分間攪拌した。次にHCl 1,4-ジオキサン溶液(4N、1.5mL)を加え、反応混合物をさらに8日間攪拌した。次に反応混合物を減圧濃縮して粗塩酸塩を得て、これ

50

をGP1に従ってI-152 17.5mg(全収率39%)に変換した。ESI-MS実測値365.0、 $C_{17}H_{20}N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値365.1。

【0663】

I-155の合成をスキーム65に示す。



10

スキーム65

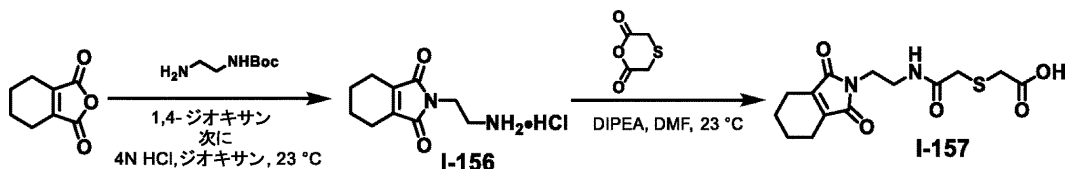
【0664】

meso-2,3-ジメチルコハク酸(44mg、0.30mmol)をTFAA 0.2mLに0°Cで溶解させた。溶液を室温にゆっくりと昇温させ、70分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して粗無水物I-153を得て、これを無水1,4-ジオキサン1mLに溶解させ、tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(58mg、1.2当量)で処理した。反応混合物を周囲温度で40分間攪拌した。次に4N HCl 1,4-ジオキサン溶液(1.5mL)を加え、反応混合物をさらに136時間攪拌した後、減圧濃縮して粗塩酸塩I-154を得て、これをGP1に従ってカルボン酸I-155 52mg(全収率57%)に変換した。ESI-MS実測値303.0、 $C_{12}H_{18}N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値303.1。

20

【0665】

I-157の合成をスキーム66に示す。



スキーム66

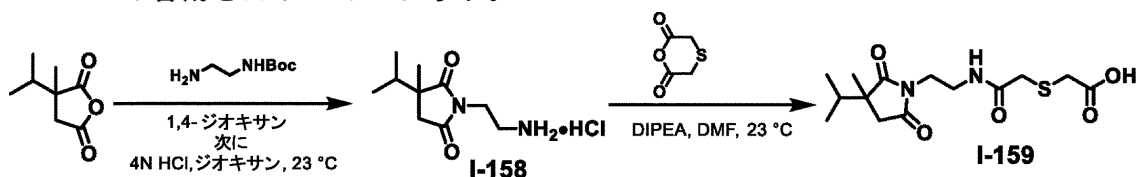
【0666】

4,5,6,7-テトラヒドロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(46mg、0.30mmol)およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(58mg、1.2当量)の無水1,4-ジオキサン0.8mL溶液を周囲温度で50分間攪拌した。次に4N HCl 1,4-ジオキサン溶液(1mL)を加え、反応混合物をさらに5時間攪拌した後、減圧濃縮して粗塩酸塩I-156を得て、これをGP1に従ってI-157 55.5mg(全収率57%)に変換した。ESI-MS実測値327.0、 $C_{14}H_{18}N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値327.1。

30

【0667】

I-159の合成をスキーム67に示す。



40

スキーム67

【0668】

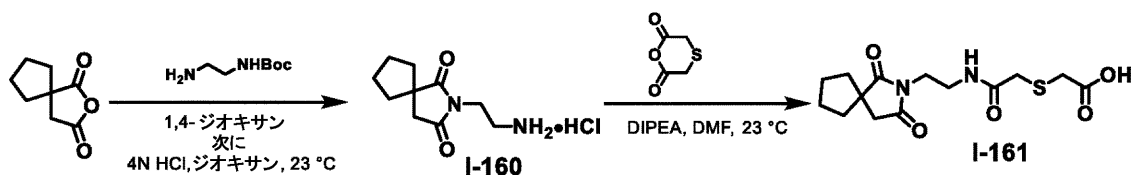
rac-3-イソプロピル-3-メチルジヒドロフラン-2,5-ジオン(47mg、0.30mmol)およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(58mg、1.2当量)の無水1,4-ジオキサン0.8mL溶液を周囲温度で15分間攪拌した。次に4N HCl 1,4-ジオキサン溶液(0.8mL)を加え、

50

反応混合物をさらに41時間攪拌した後、減圧濃縮して粗塩酸塩I-158を得て、これをGP1に従ってI-159 82.0mg(全収率83%)に変換した。ESI-MS実測値331.0、 $C_{14}H_{22}N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値331.1。

【0669】

I-161の合成をスキーム68に示す。



10

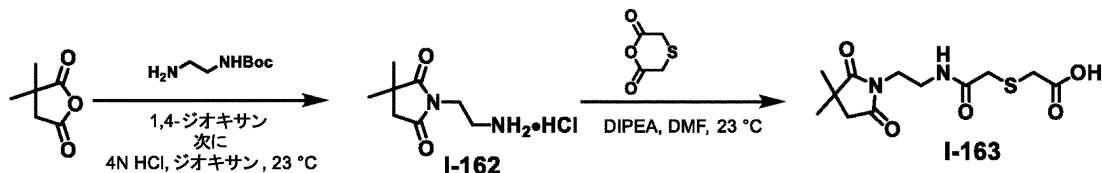
スキーム68

【0670】

2-オキサスピロ[4.4]ノナン-1,3-ジオン(46mg、0.30mmol)およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(58mg、1.2当量)の無水1,4-ジオキサン0.8mL溶液を周囲温度で70分間攪拌した。次に4N HCl 1,4-ジオキサン溶液(1mL)を加え、反応混合物をさらに66時間攪拌した後、減圧濃縮して粗塩酸塩I-160を得て、これをGP1に従ってI-161 66.0mg(全収率67%)に変換した。ESI-MS実測値329.0、 $C_{14}H_{20}N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値329.1。

【0671】

I-163の合成をスキーム69に示す。



20

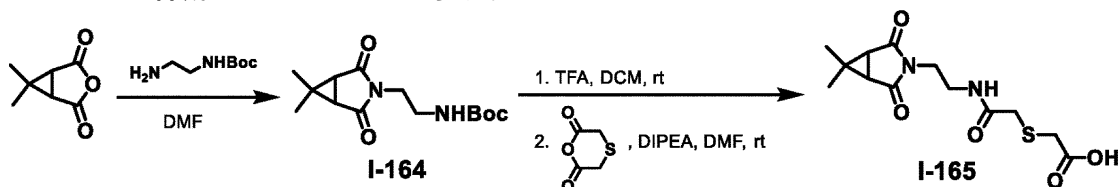
スキーム69

【0672】

3,3-ジメチルジヒドロフラン-2,5-ジオン(38mg、0.30mmol)およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(58mg、1.2当量)の無水1,4-ジオキサン0.8mL溶液を周囲温度で100分間攪拌した。次に4N HCl 1,4-ジオキサン溶液(0.8mL)を加え、反応混合物をさらに69時間攪拌した後、減圧濃縮して粗塩酸塩I-162を得て、これをGP1に従ってI-163 62.5mg(全収率69%)に変換した。ESI-MS実測値303.0、 $C_{12}H_{18}N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値303.1。

【0673】

I-165の合成をスキーム70に示す。



40

スキーム70

【0674】

6,6-ジメチル-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン(70mg、0.50mmol)およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(120mg、1.5当量)の無水DMF 3mL溶液で周囲温度で30分間、次に120℃で91時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCで直接精製してカルバメートI-164 99mg(0.35mmol、収率70%)を得た。カルバメートI-164の一部(56mg、0.20mmol)を2:1 v/v DCM/TFA中、周囲温度で20分間脱保護した。反応混合物

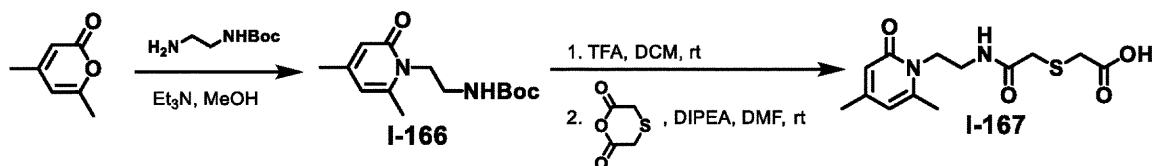
50



を減圧濃縮して粗トリフルオロ酢酸塩を得て、これをGP1に従ってI-165 56mg(収率89%)に変換した。ESI-MS実測値315.0、 $C_{13}H_{18}N_2O_5S$  ( $MH^+$ )必要値315.1。

【0675】

I-167の合成をスキーム71に示す。



10

スキーム71

【0676】

4,6-ジメチル-2H-ピラン-2-オン(222.8mg、1.79mmol)のMeOH(5mL)溶液にN-tert-ブチルオキシカルボニルエチレンジアミン(496mg、1.7当量)およびTEA(0.75mL、3.0当量)を加えた。反応混合物を60℃に48時間、次に100℃にさらに5時間加熱して反応完了を確実にした。反応混合物を濾過し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して中間体カルバメートI-166を得た。

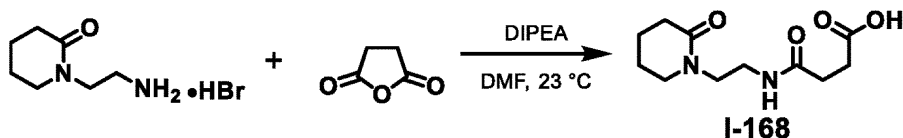
【0677】

カルバメートI-166(33mg、0.12mmol)を脱保護のためにTFAで処理した。反応混合物の濃縮後、得られたアミン塩をGP1に従ってI-167 33.4mg(収率90%)に変換した。ESI-MS実測値299.8、 $C_{13}H_{19}N_2O_4S$  ( $MH^+$ )必要値299.1。

20

【0678】

I-168の合成をスキーム72に示す。



スキーム72

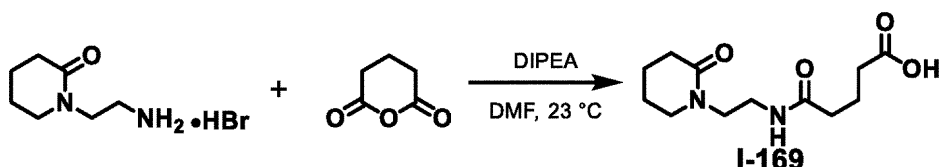
【0679】

1-(2-アミノエチル)ピペリジン-2-オン臭化水素酸塩(54.5mg、0.24mmol)をDMF(1mL)に溶解させた。DIPEA(128μL、3.0当量)、続いて無水コハク酸(26.9mg、1.1当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で直接精製して酸I-168 48.2mg(収率81%)を白色固体として得た。ESI-MS実測値243.3。 $C_{11}H_{19}N_2O_4$  ( $MH^+$ )必要値243.1。

30

【0680】

I-169の合成をスキーム73に示す。



40

スキーム73

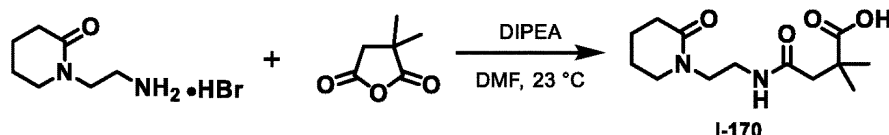
【0681】

1-(2-アミノエチル)ピペリジン-2-オン臭化水素酸塩(64.9mg、0.29mmol)をDMF(1mL)に溶解させた。DIPEA(152μL、3.0当量)、続いて無水グルタル酸(36.5mg、1.1当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で直接精製して酸I-169 76.8mg(定量的収率)を白色固体として得た。ESI-MS実測値256.1。 $C_{12}H_{21}N_2O_4$  ( $MH^+$ )必要値256.1。

50

【0682】

I-170の合成をスキーム74に示す。



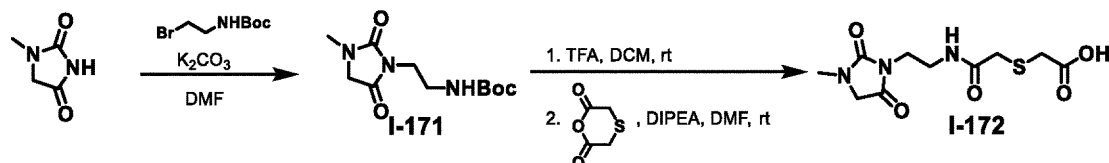
スキーム74

【0683】

1-(2-アミノエチル)ピペリジン-2-オン臭化水素酸塩(178.2mg、0.8mmol)をDMF(0.9 mL)に溶解させた。DIPEA(417  $\mu$ L、3.0当量)、続いて無水2,2-ジメチルコハク酸(133 mg、1.3当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で直接精製して酸I-170 51.7mg(収率24%)を白色固体として得た。ESI-MS実測値271.2、C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>)必要値271.2。

【0684】

I-172の合成をスキーム75に示す。



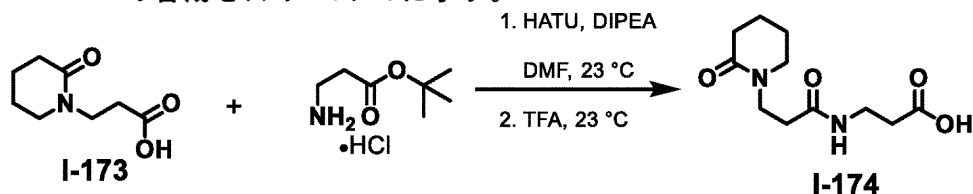
スキーム75

【0685】

1-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(44mg、0.20mmol)およびtert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバメート(377mg、8.4当量)の無水DMF 1.5mL溶液に炭酸カリウム(41mg、0.30mmol)を加え、得られた懸濁液を周囲温度で20時間攪拌した。次に反応混合物を濾過し、濾液を分取HPLCに供してカルバメートI-171 23mg(0.089mmol、収率45%)を得て、これを2:1 v/v DCM/TFA中、周囲温度で15分間脱保護した。反応混合物を減圧濃縮して粗トリフルオロ酢酸塩を得た。この塩の一部(66mg、0.218mmol)をGP1を使用して酸I-172 9mg(収率35%)に変換した。ESI-MS実測値290.0、C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値290.1。

【0686】

I-174の合成をスキーム76に示す。



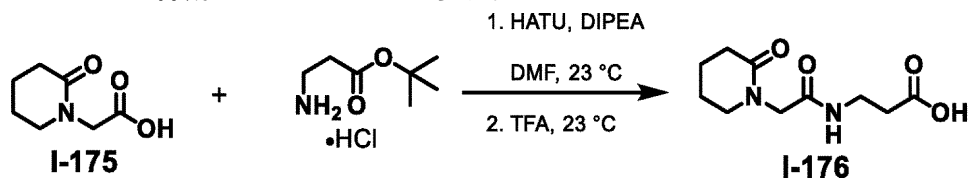
スキーム76

【0687】

カルボン酸I-173(125.3mg、0.73mmol)および $\beta$ -アラニンtert-ブチルエステル塩酸塩(146.3mg、1.1当量)のDMF(3mL)溶液にDIPEA(382  $\mu$ L、3.0当量)、続いてHATU(417.4mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した後、H<sub>2</sub>O(30mL)で希釈し、EtOAc(3x30mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して褐色油状物を得た。この油状物にTFA(5mL)を加え、反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してI-174(153.4mg、2工程で収率87%)を無色油状物として得た。ESI-MS実測値243.3、C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>)必要値243.1。

【0688】

I-176の合成をスキーム77に示す。



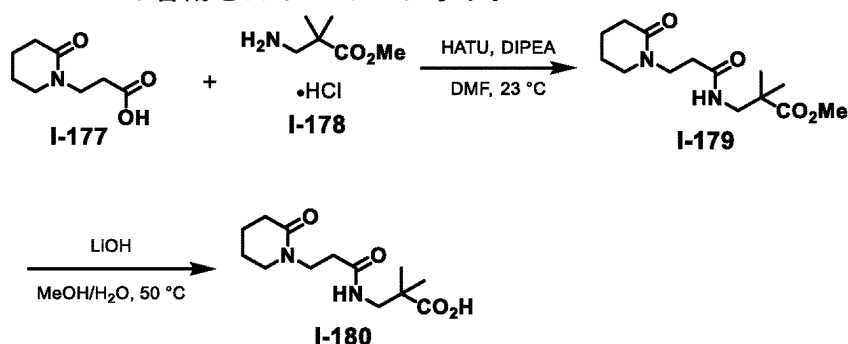
スキーム77

【0689】

I-174の合成に使用した手順と同様の手順を使用して、カルボン酸I-175(102.4mg、0.65mmol)によりI-176 123.5mg(収率83%、2工程)を白色固体として得た。ESI-MS実測値229.2、 $C_{10}H_{17}N_2O_4$  ( $MH^+$ )必要値229.1。

【0690】

I-180の合成をスキーム78に示す。



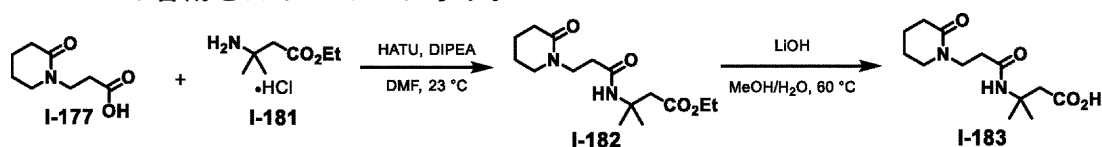
スキーム78

【0691】

カルボン酸I-177(79.1mg、0.46mmol)およびアミン塩酸塩I-178(77.5mg、1.0当量)のDMF(1mL)溶液にDIPEA(241  $\mu$ L、3.0当量)、続いてHATU(263.5mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した後、分取HPLC(0.1% TFAを含む $H_2O$ /MeCN)で精製して中間体アミドI-179(190.2mg)を褐色油状物として得た。この油状物をMeOH(3mL)に再溶解させた。LiOH(22.1mg、カルボン酸I-177に対して2当量)の $H_2O$ (1mL)溶液を加えた。反応混合物を50°Cに18時間加熱した後、濃縮してMeOHを除去した。HCl(6M)を加えて溶液をpH<2に酸性化し、粗材料を分取HPLC(0.1% TFAを含む $H_2O$ /MeCN)で精製してI-180(110.4mg、2工程で収率88%)を無色油状物として得た。ESI-MS実測値271.2、 $C_{13}H_{23}N_2O_4$  ( $MH^+$ )必要値271.2。

【0692】

I-183の合成をスキーム79に示す。



スキーム79

【0693】

I-180の合成に使用した手順と同様の手順を使用して、カルボン酸I-177(77mg、0.45mmol)によりI-183 62.4mg(収率51%、2工程)を無色油状物として得た。ESI-MS実測値271.2、 $C_{13}H_{23}N_2O_4$  ( $MH^+$ )必要値271.2。

【0694】

I-184の合成をスキーム80に示す。

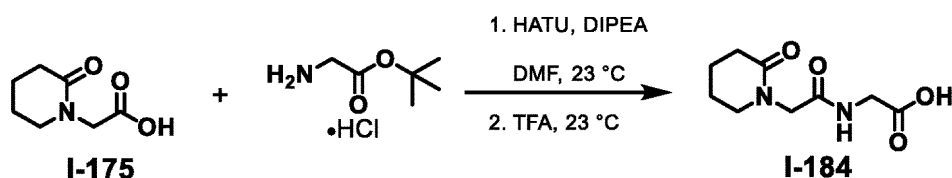
10

20

30

40

50



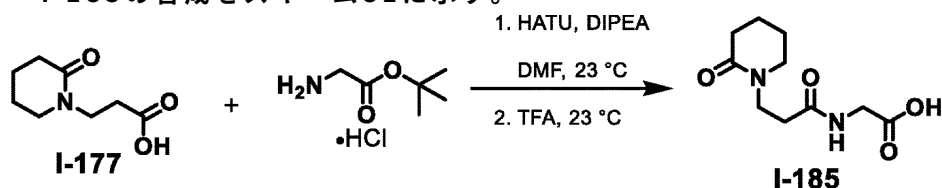
## スキーム80

【0695】

カルボン酸I-175(72mg、0.46mmol)およびグリシンtert-ブチルエステル塩酸塩(76.8mg、1.0当量)のDMF(1.1mL)溶液にDIPEA(240  $\mu\text{L}$ 、3.0当量)、続いてHATU(261.5mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で21時間攪拌した後、 $\text{H}_2\text{O}$ (1mL)で希釈し、分取HPLC(0.1% AcOHを含む $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ )で精製してアミドカップリング生成物を得た。このアミドにTFA(5mL)を加え、反応混合物を周囲温度で2時間維持した。次に反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% TFAを含む $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ )で精製してI-184(84mg、2工程で収率86%)を無色油状物として得た。ESI-MS実測値213.1  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>必要値213.1。

【0696】

I-185の合成をスキーム81に示す。



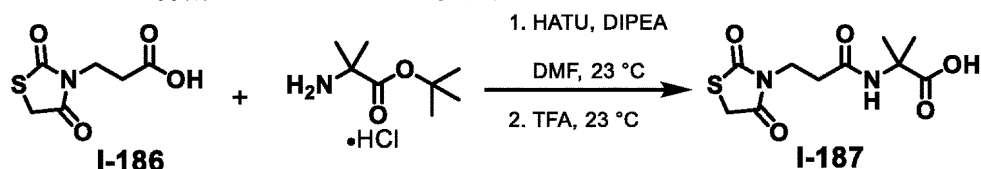
## スキーム81

【0697】

I-184の合成に使用した手順と同様の手順を使用して、カルボン酸I-177(72.4mg、0.42mmol)によりI-185 104.1mg(定量、2工程)を無色油状物として得た。ESI-MS実測値229.2  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{MH}^+$ )必要値229.1。

【0698】

I-187の合成をスキーム82に示す。



## スキーム82

【0699】

カルボン酸I-186(96.4mg、0.51mmol)および□-アミノイソ酪酸tert-ブチルエステル塩酸塩(119.7mg、1.2当量)のDMF(2mL)溶液にDIPEA(178  $\mu\text{L}$ 、2.0当量)、続いてHATU(290.6mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した後、濃縮した。残渣にTFA(5mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% TFAを含む $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ )で精製してI-187 74mg(収率53%、2工程)を白色固体として得た。ESI-MS実測値273.1、 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>必要値273.1。

【0700】

I-188の合成をスキーム83に示す。

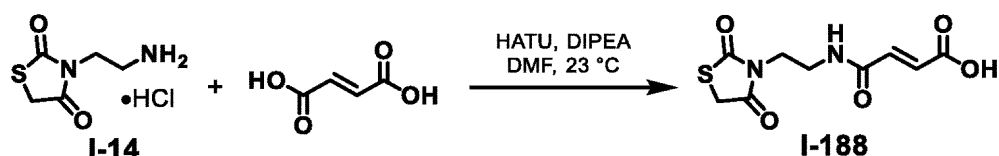
10

20

30

40

50



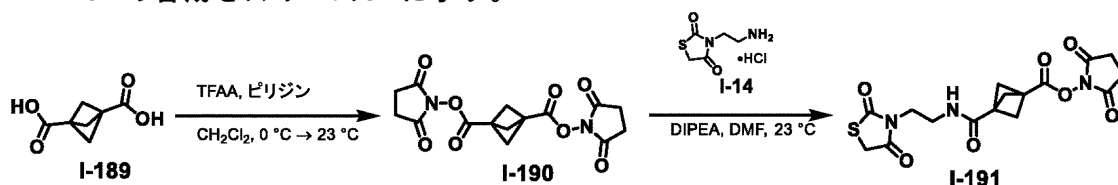
スキーム 83

【0701】

アミン塩酸塩I-14(46.8mg、0.24mmol)およびフマル酸(55.2mg、2.0当量)のDMF(1.2mL)溶液にDIPEA(124 $\mu$ L、3.0当量)、続いてHATU(135.7mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で3.5時間攪拌した後、H<sub>2</sub>O(0.3mL)で希釈し、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してI-188 45mg(収率73%)を白色固体として得た。ESI-MS実測値257.1、C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (M-H<sup>+</sup>)必要値257.1。

【0702】

I-191の合成をスキーム84に示す。



スキーム 84

【0703】

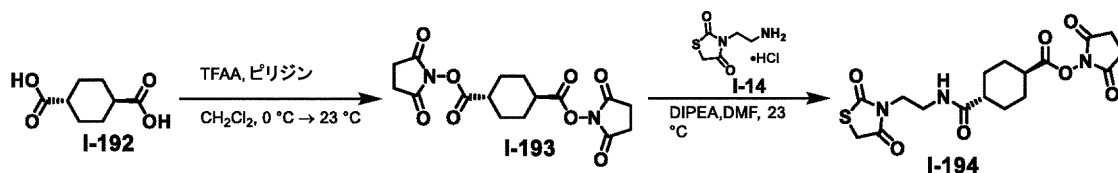
ジカルボン酸I-189(101.5mg、0.65mmol)およびHOSu(149.6mg、2.0当量)のDCM(4mL)溶液にピリジン(209 $\mu$ L、4.0当量)を加えた。溶液を0~5 $^{\circ}$ Cに冷却し、TFAA(183 $\mu$ L、2.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、16時間攪拌した後、濃縮した。EtOH(10mL)を加え、析出した固体を濾取し、減圧乾燥させて粗ジエステルI-190 218mgを得て、これをさらに精製せずに次の工程に持ち越した。

【0704】

アミン塩I-14(42.6mg、0.22mmol)およびジエステルI-190(151.7mg、約2.0当量)のDMF(1.3mL)溶液にDIPEA(76 $\mu$ L、2.0当量)を加えた。反応混合物を16時間攪拌した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してI-191 29mg(収率34%)を無色油状物として得た。

【0705】

I-194の合成をスキーム85に示す。



スキーム 85

【0706】

I-191について記載のようにジエステルI-193および活性化エステルI-194を調製した。収量: I-194 13mg(収率10%)、無色油状物として。

【0707】

I-197の合成をスキーム86に示す。

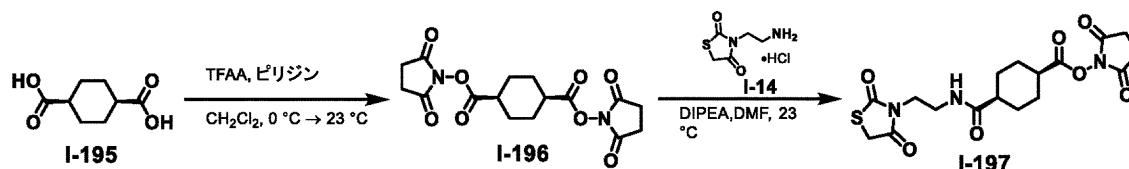
10

20

30

40

50



## スキーム 86

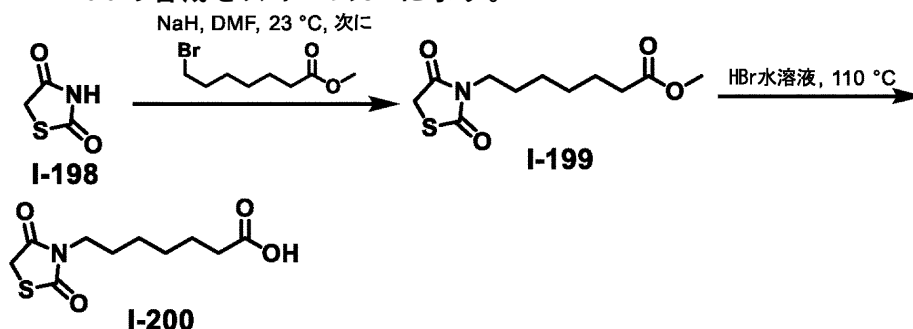
【 0 7 0 8 】

I-191について記載のようにジエステルI-196および活性化エステルI-194を調製した。

収量: I-197 33.8mg(収率31%)、白色固体として。

【 0 7 0 9 】

I-200の合成をスキーム87に示す。



## スキーム 87

【 0 7 1 0 】

チアゾリジンジオンI-198(1.0g、8.55mmol)の無水DMF(10mL)溶液にNaH(376.7mg、9.41mmol、1.1当量)を加え、反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。メチル-7-ブトモヘプタノエート(2.09g、1.1当量)を滴下し、混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングした。反応混合物をH<sub>2</sub>O(20mL)で反応停止させ、EtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を濃縮し、得られた残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc = 1:1)で精製してI-199(900mg、41%)を白色固体として得た。

TLC: (石油エーテル/EtOAc = 1:1)、UV 254nm

R<sub>f</sub>(化合物I-198) = 0.4

R<sub>f</sub>(化合物I-199) = 0.5

【 0 7 1 1 】

チアゾリジンジオンI-199(900mg、3.47mmol)の40% HBr水溶液(10mL)中溶液を110°Cで4時間還流させた。反応をTLCでモニタリングした。水(10mL)を加え、反応混合物をEtOAc(3x40mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られた残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc = 1:1)で精製してI-200(360mg、42%)を白色固体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

R<sub>f</sub>(化合物I-199) = 0.5

R<sub>f</sub>(I-200) = 0.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.57-1.37 (m, 4H), 1.34-1.12 (m, 4H).

【 0 7 1 2 】

I-202の合成をスキーム88に示す。

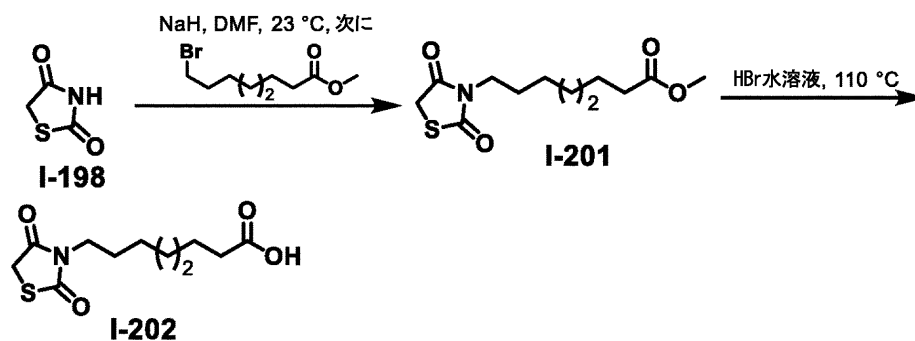
10

20

30

40

50



10

## スキーム 88

## 【0713】

チアゾリジンジオンI-198(246mg、2.1mmol)の無水DMF(5mL)溶液にNaH(53mg、1.1当量)を加え、反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。メチル-8-ブロモオクタノエート(500mg、1.0当量)を滴下した。混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングした。反応混合物をH<sub>2</sub>O(20mL)で反応停止させ、EtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc = 1:1)で精製して中間体エステルI-201(300mg、52%)を白色固体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

20

 $R_f(\text{化合物I-198}) = 0.4$  $R_f(\text{化合物I-201}) = 0.5$ 

## 【0714】

エステルI-201(300mg、1.1mmol)の40% HBr水溶液(5mL)中溶液を110°Cで4時間還流させた。反応をTLCでモニタリングした。水(20mL)を加え、反応混合物をEtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc = 1:1)で精製してI-202(144mg、51%)を白色固体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

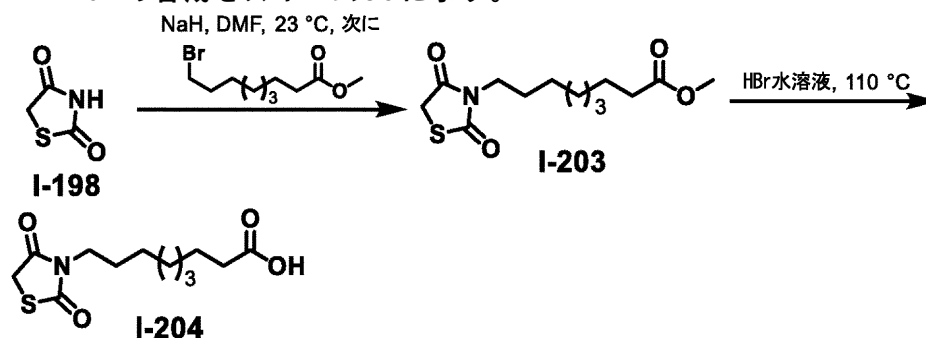
30

 $R_f(\text{化合物I-202}) = 0.5$  $R_f(\text{I-202}) = 0.1$ 

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  11.96 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.52-1.43 (m, 4H), .39-1.13 (m, 6H).

## 【0715】

I-204の合成をスキーム89に示す。



40

## スキーム 89

## 【0716】

チアゾリジンジオンI-198(246mg、2.1mmol)の無水DMF(5mL)溶液にNaH(53mg、

50

1.1当量)を加え、混合物を周囲温度で30分間攪拌した。メチル-9-ブロモノナノエート(500mg、0.95当量)を滴下し、混合物を周囲温度で4時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングした。反応混合物をH<sub>2</sub>O(20mL)で反応停止させ、EtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc = 1:1)で精製してエステルI-203(287mg、48%)を白色固体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

R<sub>f</sub>(化合物I-198) = 0.4

R<sub>f</sub>(エステルI-203) = 0.5

【0717】

エステルI-203(287mg、1.0mmol)の40% HBr水溶液(5mL)中溶液を110℃で4時間還流させた。反応をTLCでモニタリングした。水(10mL)を加え、反応混合物をEtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られた残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc = 1:1)で精製してI-204(122mg、45%)を白色固体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

R<sub>f</sub>(化合物I-203) = 0.5

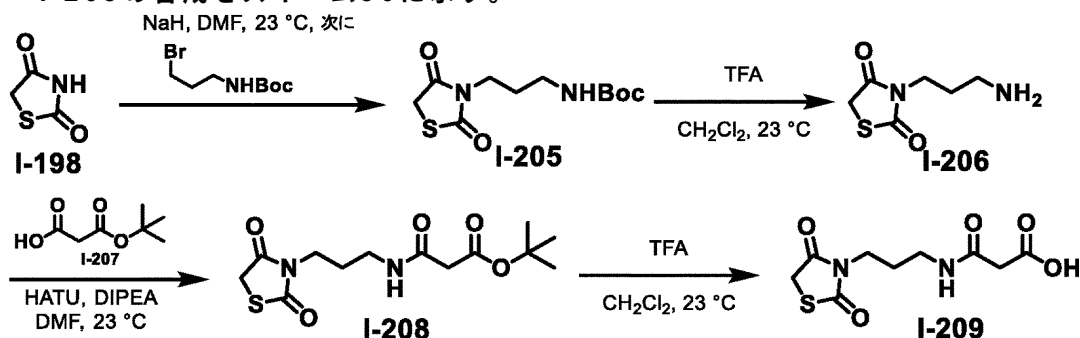
R<sub>f</sub>(I-204) = 0.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H),

2.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.55-1.36 (m, 4H), 1.32-1.09 (m, 8H).

【0718】

I-209の合成をスキーム90に示す。



スキーム90

【0719】

チアゾリジンジオンI-198(1.0g、8.55mmol)の無水DMF(10mL)溶液に60% NaH(376mg、1.1当量)を加え、反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。tert-ブチル (3-ブロモプロピル)カルバメート(2.24g、1.1当量)を加え、反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングした。反応混合物をH<sub>2</sub>O(20mL)で反応停止させ、EtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc = 1:1)で精製してカルバメートI-205(889mg、38%)を明黄色固体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

R<sub>f</sub>(化合物I-198) = 0.5

R<sub>f</sub>(カルバメートI-205) = 0.6

【0720】

カルバメートI-205(500mg、1.82mmol)のDCM(5mL)溶液にTFA(0.5mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングした。反応混合物を減圧濃縮してアミンI-206(315mg、99%)を明黄色固体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm



$R_f$ (化合物I-205) = 0.6

$R_f$ (化合物アミンI-206) = 0.1

【0721】

アミンI-206(315mg、1.81mmol)、カルボン酸I-207(263mg、1.0当量)、HATU(688mg、1.1当量)、およびDIPEA(851mg、4.0当量)の無水DMF(3mL)溶液を周囲温度で16時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングした。反応混合物をH<sub>2</sub>O(5mL)で反応停止させ、EtOAc(3x5mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc = 1:1)で精製してアミドI-208(250mg、48%)を明黄色固体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

$R_f$ (アミンI-206) = 0.1

$R_f$ (アミドI-208) = 0.6

【0722】

アミドI-208(250mg、0.79mmol)のDCM(3mL)溶液にTFA(0.3mL)を加えた。混合物を周囲温度で4時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングした。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を分取HPLCで精製して酸I-209(50mg、24%)を白色固体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

$R_f$ (アミドI-208) = 0.6

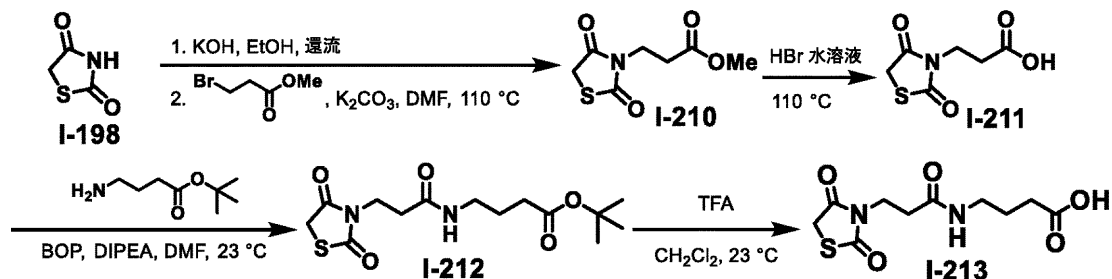
$R_f$ (I-209) = 0.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  12.48 (br. s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.49

(t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H).

【0723】

I-213の合成をスキーム91に示す。



スキーム91

【0724】

チアゾリジンジオンI-198(5.0g、42.7mmol)およびKOH(2.63g、1.1当量)のEtOH(50mL)溶液を4時間還流させた。反応混合物を濃縮して粗カリウム塩(6.62g)を白色固体として得た。この塩(6.62g、42.7mmol)のDMF(70mL)溶液にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(25g、170.8mmol、4.0当量)およびメチル-3-ブロモプロピオネート(21.4g、3.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングし、H<sub>2</sub>O(100mL)で反応停止させた後、EtOAc(3x80mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮し、残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 20:1~5:1)で精製してエステルI-210(2.8g、32%)を明黄色油状物として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

$R_f$ (化合物I-198) = 0.1

$R_f$ (化合物I-210) = 0.5

【0725】

エステルI-210(3.16g、15.56mmol)の45% HBr(25mL)溶液を110°Cで4時間還流さ

せた。反応をTLCでモニタリングした。水(25mL)を加え、反応混合物をEtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc = 1:1)で精製してカルボン酸I-211(2.73g、93%)を白色固体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

R<sub>f</sub>(エステルI-210) = 0.5

R<sub>f</sub>(カルボン酸I-211) = 0.1

【0726】

カルボン酸I-211(719mg、3.8mmol)、γ-アミノ酪酸tert-ブチルエステル(550mg、3.45mmol、1.0当量)、BOP(2.52g、1.1当量)、およびDIPEA(2.25g、4.0当量)の無水DMF(8mL)溶液を周囲温度で16時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングした。反応混合物をH<sub>2</sub>O(10mL)で反応停止させ、EtOAc(3x10mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc = 1:1)で精製してアミドI-212(600mg、52%)を明黄色固体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

R<sub>f</sub>(カルボン酸I-211) = 0.1

R<sub>f</sub>(アミドI-212) = 0.5

【0727】

アミドI-212(300mg、0.91mmol)のDCM(3mL)溶液にTFA(0.3mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングした。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を分取HPLCで精製してI-213(52mg、21%)を白色固体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

R<sub>f</sub>(カルボン酸I-211) = 0.5

R<sub>f</sub>(I-213) = 0.1

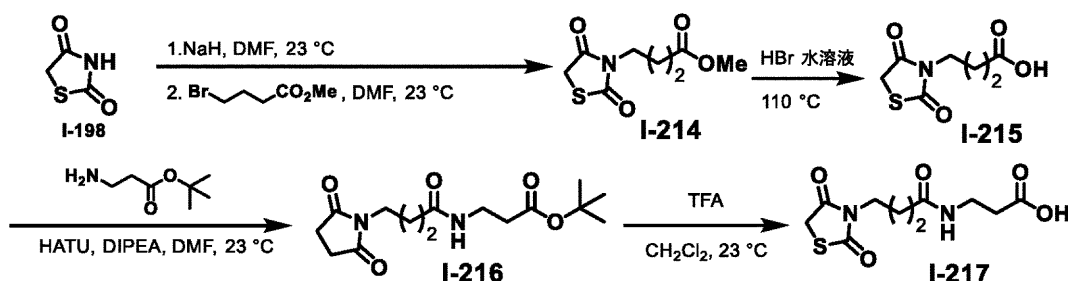
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H),

3.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 7.6 Hz,

2H), 1.61-1.53 (m, 2H).

【0728】

I-217の合成をスキーム92に示す。



スキーム92

【0729】

チアゾリジンジオンI-198(1.62g、13.8mmol)の無水DMF(15mL)溶液にNaH(552mg、1.0当量)を加え、反応混合物を周囲温度で10分間攪拌した。メチル-4-ブロモブタノエート(2.5g、1.0当量)を滴下し、反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングした。H<sub>2</sub>O(20mL)を加え、混合物をEtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を5% HCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc = 2:1)で精製してエステルI-214(1.8g、収率60%)を無色油状物として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

$R_f$ (化合物I-198) = 0.2

$R_f$ (エステルI-214) = 0.5

【0730】

エステルI-214(1.8g、8.29mmol)の40% HBr(15mL)溶液を110℃で4時間還流させた。反応をTLCでモニタリングした。水(15mL)を加え、反応液をEtOAc(3x50mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られた残渣を分取TLC(EtOAc)で精製してカルボン酸I-215(1.3g、77%)を白色固体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 2:1、UV 254nm

$R_f$ (エステルI-214) = 0.6

$R_f$ (カルボン酸I-215) = 0.3

【0731】

カルボン酸I-215(200mg、1.0mmol)、DIPEA(387mg、3.0当量)、 $\beta$ -アラニン-tert-ブチルエステル(143mg、1.0当量)、およびHATU(564mg、1.5当量)の無水DMF(2mL)溶液を周囲温度で16時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングした。 $\text{H}_2\text{O}$ (10mL)を加え、反応混合物をDCM(3x10mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc = 1:2)で精製してアミドI-216(150mg、46%)を明黄色油状物として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

$R_f$ (カルボン酸I-215) = 0.2

$R_f$ (アミドI-216) = 0.7

【0732】

アミドI-216(150mg、0.455mmol)のDCM(2mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応をLC-MSでモニタリングした。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を分取HPLCで精製してI-217(30mg、24%)を無色油状物として得た。

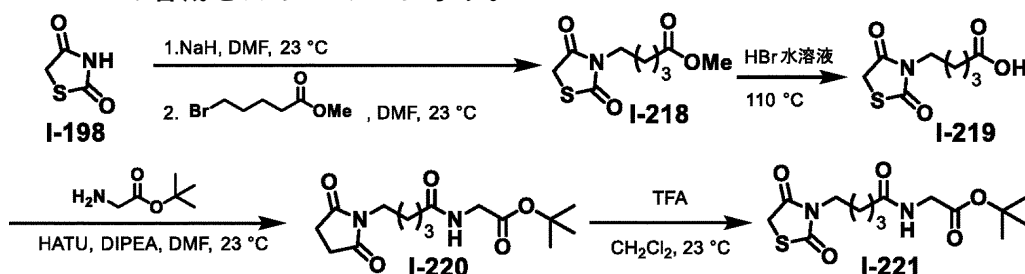
LC-MS: 275 (M+1)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4.06 (s, 2H), 3.63 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 3.42-3.38

(m, 2H), 2.50 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H).

【0733】

I-221の合成をスキーム93に示す。



スキーム93

【0734】

チアゾリジンジオンI-198(2g、17.1mmol)の無水DMF(25mL)溶液にNaH(820mg、1.2当量)を加え、反応混合物を周囲温度で10分間攪拌した。メチル-5-プロモペンタノエート反応液に(3.66g、1.1当量)を滴下し、混合物を周囲温度で4時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングした。 $\text{H}_2\text{O}$ (40mL)を加え、反応混合物をEtOAc(3x30mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を5% HCl溶液で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc = 2:1)で精製してエステルI-218(1.23g、31%)を無色油状物として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 2:1、UV 254nm

$R_f$ (化合物I-198) = 0.2

$R_f$ (エステルI-218) = 0.5

【0735】

エステルI-218(1.23g、5.32mmol)の40% HBr(12mL)溶液を110℃で4時間還流させた。反応をTLCでモニタリングした。水(12mL)を加え、反応混合物をEtOAc(3x50mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られた残渣を分取TLC(EtOAc)で精製してカルボン酸I-219(777mg、67%)を白色固体として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 2:1、UV 254nm

$R_f$ (エステルI-218) = 0.6

$R_f$ (カルボン酸I-219) = 0.3

【0736】

カルボン酸I-219(200mg、0.922mmol)、DIPEA(142mg、1.2当量)、グリシン-tert-ブチルエステル(145mg、1.2当量)、およびHATU(420mg、1.2当量)の無水DMF(5mL)溶液を周囲温度で4時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングした。H<sub>2</sub>O(10mL)を加え、反応混合物をDCM(3x10mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc = 1:2)で精製してアミドI-220(200mg、66%)を黄色油状物として得た。

TLC: 石油エーテル/EtOAc = 1:1、UV 254nm

$R_f$ (カルボン酸I-219) = 0.2

$R_f$ (アミドI-220) = 0.7

【0737】

アミドI-220(200mg、0.606mmol)のDCM(2mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応をLC-MSでモニタリングした。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を分取HPLCで精製してI-221(77mg、46%)を白色固体として得た。

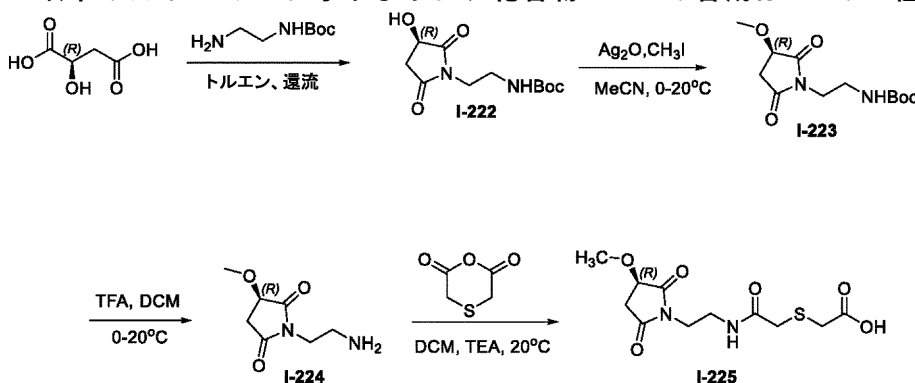
LC-MS: 275 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 4.07 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H),

2.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.63-1.30 (m, 4H).

【0738】

以下のスキーム94に示すように、化合物I-225の合成は4つの工程を包含した。



スキーム94

【0739】

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

【0740】

工程1: tert-ブチル (R)-(2-(3-ヒドロキシ-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)カルバメート(I-222)

(R)-2-ヒドロキシコハク酸(cas: 636-61-3、2g、14.92mmol)、tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(cas: 57260-73-8、2g、1.0当量)のトルエン(25mL)中混合物を

130℃で2時間還流させた。次に反応混合物を周囲温度に冷却し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-222を淡黄色油状物(0.624g、収率17%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 281 ( $M+Na$ )。

【0741】

工程2: tert-ブチル (R)-(2-(3-メトキシ-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)カルバメート(I-223)

tert-ブチル (R)-(2-(3-ヒドロキシ-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)カルバメート(0.624g、2.42mmol)の無水MeCN(10mL)溶液に $N_2$ 下、0~5℃で $Ag_2O$ (1.12g、2.0当量)を加えた。次に反応混合物を5分間攪拌し、反応液にMeI(0.309g、0.9当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、さらに10時間攪拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた粗生成物を分取TLC(石油エーテル:EtOAc = 1:2)で精製してI-223を淡色油状物(0.2g、収率30%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 295 ( $M+Na$ )。

【0742】

工程3: (R)-1-(2-アミノエチル)-3-メトキシピロリジン-2,5-ジオン(I-224)

tert-ブチル (R)-(2-(3-メトキシ-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)カルバメート(200mg、0.735mmol)のTFA/DCM(1:3 v/v、8mL)溶液を25℃で1時間攪拌した。反応が完了したことをLC-MS分析が示したら、反応混合物を減圧濃縮して粗アミンTFA塩I-224(390mg)を淡色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 173 ( $M+1$ )

【0743】

工程4: (R)-2-((2-((2-(3-メトキシ-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-225)

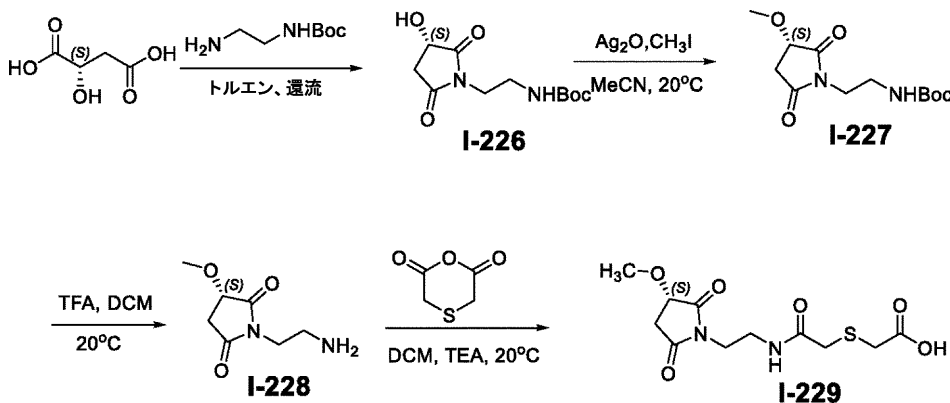
(R)-1-(2-アミノエチル)-3-メトキシピロリジン-2,5-ジオン(390mg、1.37mmol)および無水チオジグリコール酸(217mg、1.2当量)のDCM 5mL溶液にTEA(166mg、1.2当量)を加えた。反応混合物を2時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/ $H_2O$ (0.1% TFA))で精製してI-225(130mg、収率19%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 305 ( $M+1$ )。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$

8.14 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.47 – 3.39 (m, 5H), 3.33 (s, 2H), 3.28 – 3.17 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.55 (m, 1H).

【0744】

以下のスキーム95に示すように、化合物I-229の合成は4つの工程を包含した。



スキーム95

【0745】

(S)-2-((2-((2-(3-メトキシ-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-229)

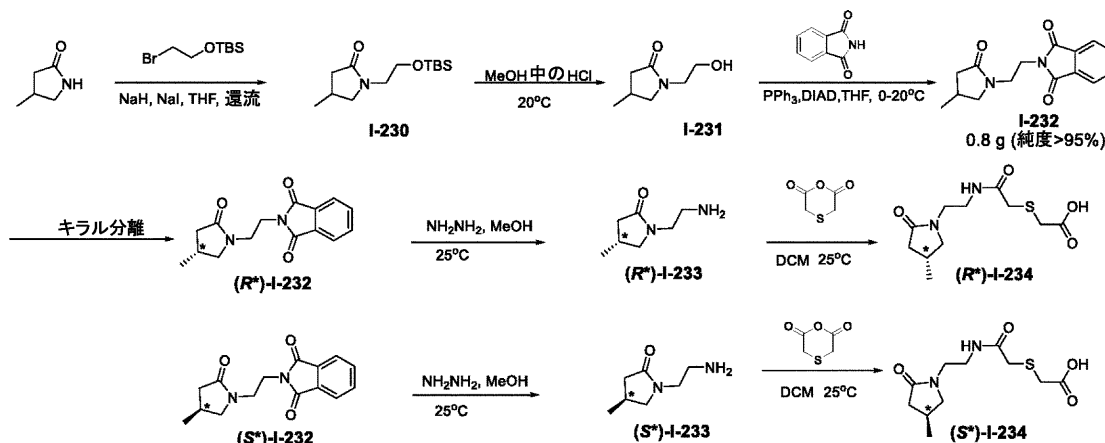
I-229の合成経路はI-225と同様とし、(S)-2-ヒドロキシコハク酸(cas: 97-67-6)で開始した。I-229(淡色油状物、120mg、収率15%)を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA))で単離した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 305 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.56–3.50 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 2.70–2.62 (m, 1H)。

#### 【0746】

E-149((R<sup>\*</sup>)-I-234から)およびE-150((S<sup>\*</sup>)-I-234から):

スキーム96に示すように、両鏡像異性体のI-234の合成は5つの工程を包含した。



#### スキーム96

#### 【0747】

工程1: 1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-メチルピロリジン-2-オン(I-230)

4-メチルピロリジン-2-オン(cas: 2996-58-9、1g、1.0当量)、NaI(1.5g、1.0当量)、およびNaH(2.4g、6.0当量)のTHF(50mL)中氷冷懸濁液に(2-ブromoエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(cas: 86864-60-0、3.18g、15mmol)のTHF 20mL溶液をN<sub>2</sub>下で攪拌しながら滴下した。2時間後、氷浴を取り外し、反応混合物を還流温度に終夜加熱した。反応液をH<sub>2</sub>O(50mL)で反応停止させた。溶媒を減圧除去した後、残渣をEtOAcとH<sub>2</sub>Oとの間で分配した。水層をEtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-230 360mg(14%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 258 (M+1)。

#### 【0748】

工程2: 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピロリジン-2-オン(I-231)

1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-メチルピロリジン-2-オンI-230(550mg、2.14mmol)のMeOH(5ml)溶液にHCl(4M MeOH溶液)10mLを加えた。10分後、MeOHを減圧除去して粗アルコールI-231 300mgを明黄色油状物として得て、これを精製せずに次の工程に持ち越した。

#### 【0749】

工程3: 2-(2-(4-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-232)

1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピロリジン-2-オンI-231(96mg、0.66mmol)、フタルイミド(cas: 85-41-6、105mg、1.0当量)、およびトリフェニルホスフィン(260mg、1.0当量)の無水THF(10mL)中攪拌溶液にDIAD(400mg、3.0当量)の無水THF(2mL)溶液を0°Cで滴下した。反応混合物を周囲温度に昇温させ、8時間攪拌した。反応をLC-MSでモニタリングした。反応完了時に、反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中10~80% EtOAc)で精製してI-232 145mg(

純度60%)を明色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 273.1 ( $M+1$ )。

【0750】

ラセミ混合物I-232をキラルカラムによるクロマトグラフィー分離に供して2つの鏡像異性体を得た(CHIRALPAK ADカラム、(ヘキサン/EtOH = 50/50(v/v))が、それらの絶対配置は確定されなかった。

【0751】

工程4: 1-(2-アミノエチル)-4-メチルピロリジン-2-オン(I-233)

2-(2-(4-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンI-232の各鏡像異性体(145mg、0.53mmol)のMeOH(10mL)中攪拌溶液にヒドラジン-水和物(40mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した後、濾過した。濾液を濃縮した。残渣をDCMに溶解させ、析出物を再度濾去した。濾液の濃縮後、粗アミンI-233 72mg(78%)を精製せずに次の工程に使用した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 143.1 ( $M+1$ )。

【0752】

工程5: 2-((2-((2-(4-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-234)

1-(2-アミノエチル)-4-メチルピロリジン-2-オンI-233の各鏡像異性体(144mg、1.06mmol)のDCM(10mL)中攪拌溶液に周囲温度で無水チオジグリコール酸(cas: 3261-87-8、210mg、1.6mmol)を加え、得られた溶液を周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLCで精製してI-234 150mg(55%)を明色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 275.1 ( $M+1$ )。

(*R*\*)-I-234:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (s, 1H), 3.71 – 3.61 (m, 1H), 3.58

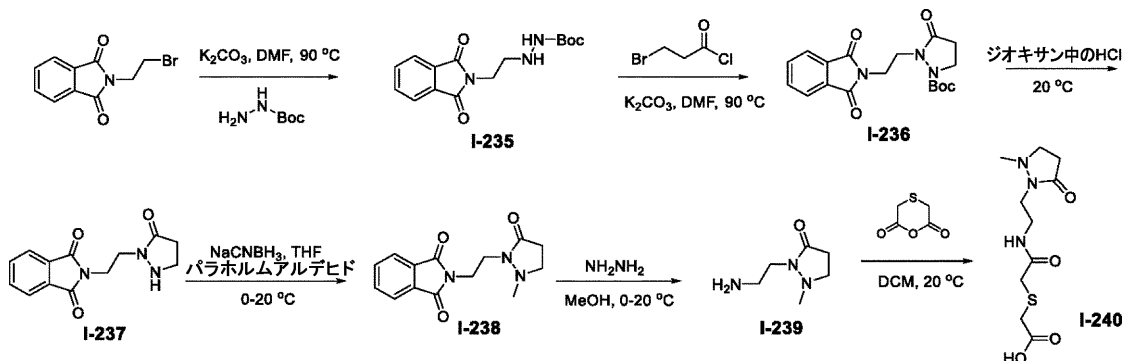
– 3.39 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.10 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.49 (td, 1H), 2.13 (dd, 1H), 1.14 (s, 3H).

(*S*\*)-I-234:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (s, 1H), 3.71 – 3.61 (m, 1H), 3.58

– 3.39 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.10 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.49 (td, 1H), 2.13 (dd, 1H), 1.12 (s, 3H).

【0753】

以下のスキーム97に示すように、I-240の合成は6つの工程を包含した。



スキーム97

【0754】

工程1: tert-ブチル 2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エチル)ヒドラジン-1-カルボキシレート(I-235)

2-(2-ブロモエチル)イソインドリン-1,3-ジオン(cas: 574-98-1、20g、79mmol)およびtert-ブチル ヒドラジンカルボキシレート(cas: 870-46-2、16g、1.5当量)のDMF(10

0 mL) 溶液に  $K_2CO_3$  (28 g、2 当量) を加えた。溶液を  $90^\circ C$  に加熱し、12 時間攪拌した。反応完了時に、反応液を水 (100 mL) で反応停止させ、 $EtOAc$  (3x100 mL) で抽出した。 $Na_2SO_4$  で乾燥後、一緒にした有機抽出物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して I-235 5 g を淡色油状物 (収率 21%) として得た。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 328.2 ( $M+23$ )。

【0755】

工程2: tert-ブチル 2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エチル)-3-オキソピラゾリジン-1-カルボキシレート (I-236)

tert-ブチル 2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エチル)ヒドラジン-1-カルボキシレート (5 g、16.4 mmol)、3-ブロモプロパノイルクロリド (3.6 g、1.5 当量)、および  $K_2CO_3$  (37 g、2 当量) の DMF (80 mL) 溶液を  $90^\circ C$  に 16 時間加熱した。反応完了時に、反応液を水 (80 mL) で反応停止させ、 $EtOAc$  (3x80 mL) で抽出した。 $Na_2SO_4$  で乾燥後、一緒にした有機抽出物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して I-236 3.2 g (収率 54%) を淡色油状物として得た。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 382.2 ( $M+23$ )。

【0756】

工程3: 2-(2-(5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (I-237)

tert-ブチル 2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エチル)-3-オキソピラゾリジン-1-カルボキシレート (3.2 g、8.9 mmol) の  $HCl$  (4 M ジオキサン溶液、15 mL) 溶液を周囲温度で 0.5 時間攪拌した。反応完了時に、反応混合物を濃縮して粗ピラズロン I-237 (3.5 g) を白色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 260.2 ( $M+1$ )。

【0757】

工程4: 2-(2-(2-メチル-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (I-238)

2-(2-(5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (3.5 g、約 8.9 mmol) およびパラホルムアルデヒド (2.7 g、10 当量) の THF 溶液に  $AcOH$  2 滴を加えた。1 時間後、反応混合物に  $NaCNBH_3$  (cas: 25895-60-7、2.8 g、5 当量) を  $0^\circ C$  で加えた。反応混合物を 12 時間攪拌した後、水 (30 mL) で反応停止させ、 $DCM:MeOH$  (10:1) (3x40 mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して I-238 (0.6 g、2 工程で収率 24%) を黄色固体として得た。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 274.2 ( $M+1$ )。

【0758】

工程5: 2-(2-(2-アミノエチル)-1-メチルピラゾリジン-3-オン (I-239)

2-(2-(2-メチル-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (600 mg、2.2 mmol) の  $MeOH$  (50 mL) 溶液に  $0 \sim 5^\circ C$  で  $NH_2NH_2$  (85%  $H_2O$  溶液、1.5 mL、2.5 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12 時間攪拌した後、濾過した。濾液を濃縮して粗アミン I-239 (0.4 g) を淡色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 144.2 ( $M+23$ )。

【0759】

工程6: 2-((2-((2-(2-メチル-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸 (I-240)

2-(2-(2-アミノエチル)-1-メチルピラゾリジン-3-オン (400 mg、2.8 mmol) および無水チオグリコール酸 (990 mg、2.5 当量) の  $DCM$  10 mL 溶液を 0.5 時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物の半分を分取 HPLC (移動相: 0.1% TFA を含む  $MeCN/H_2O$ 、勾配: 5~15%  $MeCN$ ) で精製して I-240 56 mg (収率 15%) を白色固体として得た。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 276.2 ( $M+1$ )。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  3.75-3.70 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.29

(s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.02-2.85 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 3H), 2.55-2.42 (m, 1H).

10

20

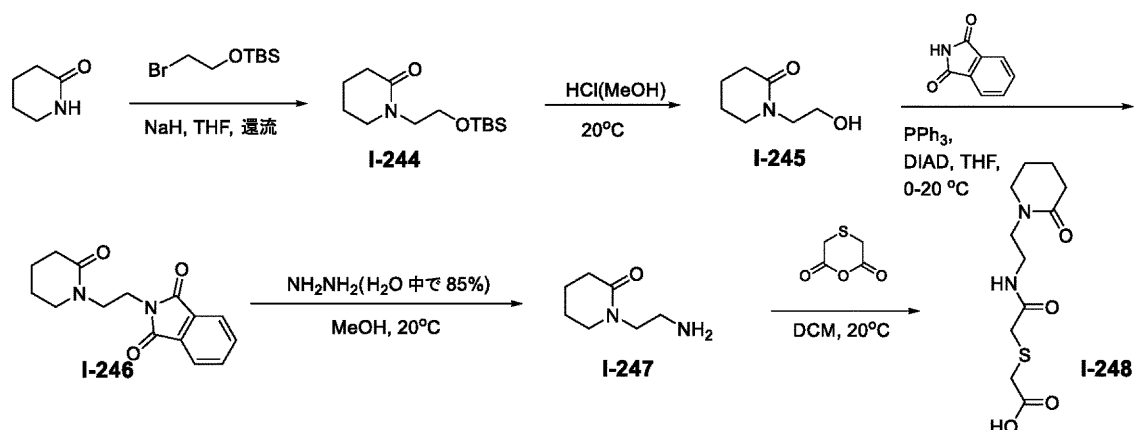
30

40

50



以下のスキーム99に示すように、1-248の合成は5つの工程を包含した。



10

## スキーム 99

【0765】

工程1: 1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-2-オン(I-244)

ピペリジン-2-オン(cas: 675-20-7、6g、60mmol)のTHF(200mL)溶液にN<sub>2</sub>下、0～5℃でNaH(4.8g、2当量、60%ミネラルオイル分散液)を数回に分けて加えた。反応混合物を0.5時間攪拌した。次に(2-プロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(cas: 86864-60-0、4.9g、1.2当量)を加え、反応混合物を還流温度に6時間加熱した。次に反応液を水(50mL)で反応停止させ、EtOAc(3x80mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-244を淡色油状物(2g、収率13%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 258 (M+1)。

20

【0766】

工程2: 1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン(I-245)

1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-2-オンI-244(2g、7.8mmol)のMeOH(15mL)溶液にN<sub>2</sub>下、0～5℃でHCl MeOH溶液(30% v/v、10mL)を加えた。反応混合物を0.5時間攪拌した後、減圧濃縮して粗アルコールI-245を淡色油状物(1.2g)として得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 144 (M+1)。

30

【0767】

工程3: 2-(2-(2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-246)

1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オンI-245(1.2g、8.4mmol)のTHF(15mL)溶液に0～5℃でフタルイミド(1.85g、1.5当量)およびPPh<sub>3</sub>(3.9g、1.8当量)を加え、反応混合物をN<sub>2</sub>下で0.5時間攪拌した。DIAD(3.4g、2.0当量)を加え、反応混合物を周囲温度に昇温させ、2時間攪拌した。次に反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮し、得られた淡色油状物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-246(純度: 60%、0.7g、収率35%)を得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 273 (M+1)。

【0768】

工程4: 1-(2-アミノエチル)ピペリジン-2-オン(I-247)

2-(2-(2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンI-246(0.7g、2.6mmol)のMeOH(10mL)溶液に0～5℃でNH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(85% H<sub>2</sub>O溶液、0.2mL、1.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗アミンI-247(0.4g)を淡色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 143 (M+1)。

40

【0769】

工程5: 2-((2-オキソ-2-((2-(2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)エチル)チオ)酢酸(I-248)

1-(2-アミノエチル)ピペリジン-2-オンI-247(400mg、2.8mmol)および無水チオグリコール酸(924mg、2.5当量)のDCM 20mL溶液を0.5時間攪拌した後、減圧濃縮して粗

50

生成物を淡色油状物として得た。粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1%ギ酸)、勾配: 5~15% MeCN)で精製してI-248 200mg(収率26%)を淡色油状物として得た。

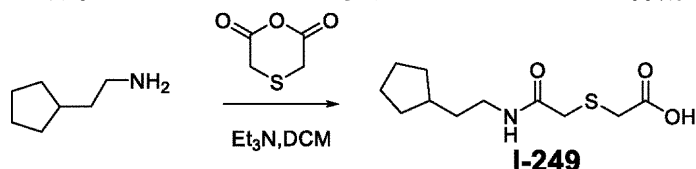
MS(ESI、陽イオン) m/z: 275.2 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.83 –

3.07 (m, 10H), 2.44 (s, 2H), 1.82 (s, 4H)。

#### 【0770】

以下のスキーム100に示すように、I-249の合成は1つの工程を包含した。



#### スキーム100

##### 【0771】

工程1: 2-((2-((2-シクロペンチルエチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-249)

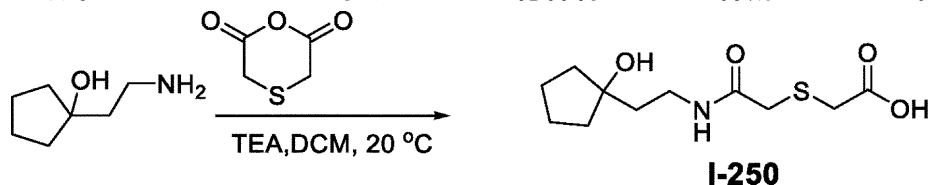
2-シクロペンチルエタン-1-アミン(cas: 5763-55-3、200mg、1.8mmol)および無水チオジグリコール酸(594mg、2.5当量)のDCM 5mL溶液を0.5時間攪拌した後、減圧濃縮し、得られた淡色油状物を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA)、勾配: 30~40% MeCN)で精製してI-249 250mg(収率56%)を白色固体として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 246.2 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.64 (s, 1H), 3.47 – 3.22 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.68 – 1.47 (m, 6H),

1.11 (d, 2H)。

##### 【0772】

以下のスキーム101に示すように、化合物I-250の合成は1つの工程を包含した。



#### スキーム101

##### 【0773】

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

##### 【0774】

工程1: 2-((2-((2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-250)

1-(2-アミノエチル)シクロペンタン-1-オール(cas: 859629-83-7、0.1g、0.774mmol)および無水チオジグリコール酸(0.102g、1.0当量)のDCM(5mL)溶液にTEA(93mg、1.2当量)を加え、反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA))で精製してI-250(50mg、収率24%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 262.2 (M+1)。

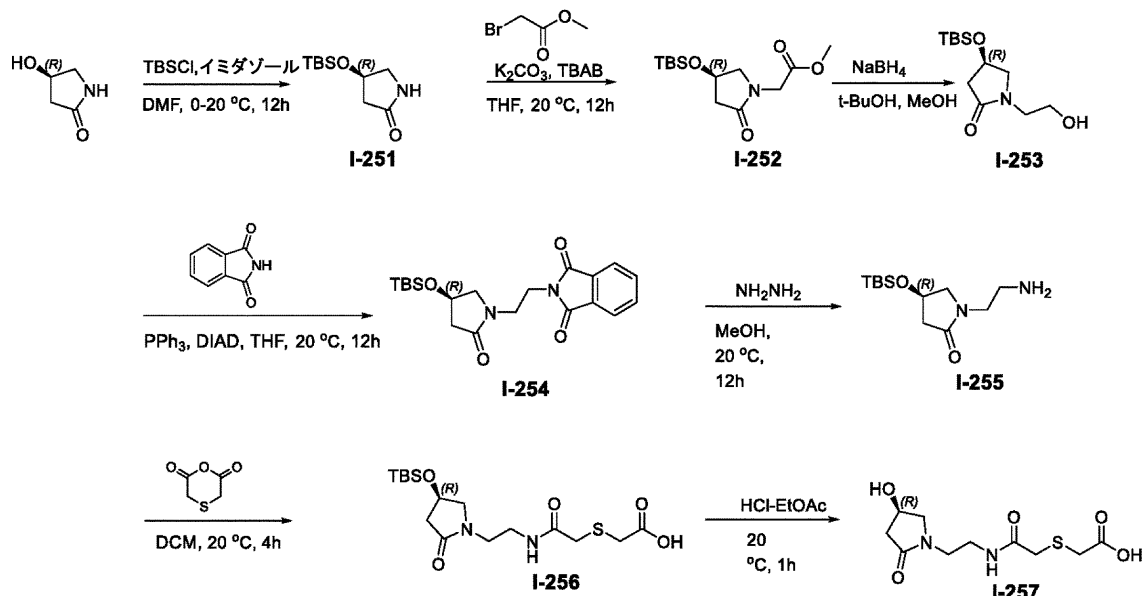
<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO): δ 12.63 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.20 – 3.12 (m,

4H), 1.75 – 1.35 (m, 10H)。

## 【0775】

以下のスキーム102に示すように、I-257の合成は7つの工程を包含した。



10

## スキーム102

20

## 【0776】

工程1: (R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-オン(I-251)

(R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン(cas: 22677-21-0、2.02g、20mmol)のDMF(10ml)溶液に0~5℃でtert-ブチルククロジメチルシラン(3.62g、24mmol、1.2当量)およびイミダゾール(3.40g、50mmol、2.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12時間攪拌した。次に水(50mL)を加え、反応混合物を10分間攪拌した。析出した白色固体を濾過し、水(10mL)で洗浄し、高真空乾燥させてI-251(4.05g、収率95%)を得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 216.1 (M+1)。

## 【0777】

工程2: メチル (R)-2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート(I-252)

30

(R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-オンI-251(3.8g、17.37mmol)のTHF(30mL)溶液にN<sub>2</sub>下で2-ブロモ酢酸メチル(cas:96-32-2、4.03g、1.5当量)、炭酸カリウム(0.84g、2.5当量)、およびTBAB(4.94g、0.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した。次に反応液を水(10mL)で反応停止させ、EtOAc(3x50mL)で抽出した。次に一緒にした有機抽出物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-252(0.71g、収率27%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 288.1 (M+1)。

## 【0778】

工程3: (R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-オン(I-253)

40

メチル (R)-2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテートI-252(0.71g、2.47mmol)のt-BuOH(10mL)溶液にN<sub>2</sub>下で水素化ホウ素ナトリウム(0.38g、4.0当量)のMeOH(0.5mL)溶液を加えた。反応混合物を80℃で2時間攪拌した後、減圧濃縮して残渣を得た。残渣を水(2mL)で希釈し、EtOAc(3x20mL)で抽出した。次に一緒にした有機抽出物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-253を淡色油状物(0.43g、収率69%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 260.2 (M+1)。

## 【0779】

工程4: (R)-2-(2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)

50

## エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-254)

(R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-オン I-253 (0.43g、1.66mmol) の THF (5mL) 溶液に 0~5℃ で フタルイミド (0.27g、1.1 当量) および PPh<sub>3</sub> (0.76g、1.5 当量) を加えた。反応混合物を N<sub>2</sub> 下で 0.5 時間攪拌し、溶液に DIAD (1.01g、3.0 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12 時間攪拌した。得られた混合物を水 (5mL) で反応停止させ、DCM (3x20mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水 (20mL)、ブライン (20mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して I-254 を淡色油状物 (0.48g、収率 75%) として得た。MS (ESI、陽イオン) m/z: 389.2 (M+1)。

【0780】

工程5: (R)-1-(2-アミノエチル)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-オン (I-255)

(R)-2-(2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン I-254 (0.48g、1.24mmol) の MeOH (10mL) 溶液に 0~5℃ で NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (85% H<sub>2</sub>O 溶液、0.06g、1.2 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12 時間攪拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮して粗アミン I-255 (0.3g) を淡色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。MS (ESI、陽イオン) m/z: 259.2 (M+1)。

【0781】

工程6: (R)-2-((2-((2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸 (I-256)

(R)-1-(2-アミノエチル)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-オン I-255 (0.302mg、1.17mmol) の DCM (10mL) 溶液に無水チオジグリコール酸 (0.20mg、1.52mmol、1.3 当量) を加えた。反応混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物 (0.5g) を淡色油状物として得た。粗生成物 I-256 を次の工程に直接使用した。MS (ESI、陽イオン) m/z: 391.2 (M+1)。

【0782】

工程6: (R)-2-((2-((2-(4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸 (I-257)

(R)-2-((2-((2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸 (0.50g、1.28mmol) の DCM (5mL) 溶液に N<sub>2</sub> 下、0~5℃ で HCl EtOAc 溶液 (2M、1.5mL) を加えた。反応混合物を 1 時間攪拌した。次に反応混合物を減圧濃縮して粗生成物を淡色油状物として得た。粗生成物を分取 HPLC (移動相: 0.1% TFA を含む MeCN/H<sub>2</sub>O、勾配: 2~8% MeCN) で精製して I-257 33.3mg (収率 9%) を淡色油状物として得た。MS (ESI、陽イオン) m/z: 277.1 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

:7.46 (s, 1H), 4.49 – 4.45 (m, 1H), 4.01 (ddd, 1H), 3.80 (ddd, 1H), 3.70 (dt, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 1H), 3.20 (q, 2H), 3.08 (d, 1H), 2.81 – 2.74 (m, 1H), 2.57 (s, 1H)。

【0783】

以下のスキーム103に示すように、I-264の合成は7つの工程を包含した。

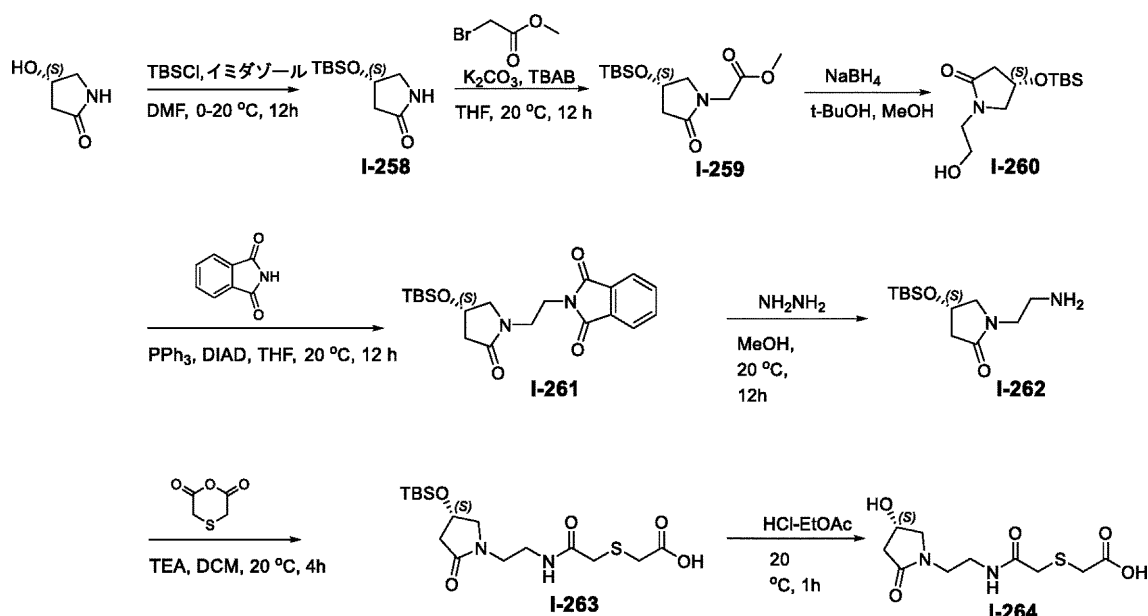
10

20

30

40

50



## スキーム103

【0784】

工程1: (S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-オン(I-258)

(S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン(cas: 68108-18-9、5.0g、49.5mmol)のDMF(20mL)溶液に0~5℃でtert-ブチルククロジメチルシラン(8.9g、1.2当量)およびイミダゾール(8.4g、2.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12時間攪拌した。次に水(50mL)を加え、反応混合物を10分間攪拌した。形成された白色析出物を濾過し、水(15mL)で洗浄した後、高真空乾燥させてI-258(9.8g、収率92%)を得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 216.1 (M+1)。

【0785】

工程2: メチル (S)-2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート(I-259)

(S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-オンI-258(4.9g、22.79mmol)のTHF(40mL)溶液にN<sub>2</sub>下で2-ブロモ酢酸メチル(5.2g、1.5当量)、炭酸カリウム(7.9g、2.5当量)、およびTBAB(1.47g、0.2当量)を加えた。反応混合物を20℃で12時間攪拌し、水(10mL)で反応停止させ、EtOAc(3x50mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-259を淡色油状物(1.1g、収率29%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 288.1 (M+1)。

【0786】

工程3: (S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-オン(I-260)

メチル (S)-2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテートI-259(1.1g、3.8mmol)のt-BuOH(15mL)溶液にN<sub>2</sub>下で水素化ホウ素ナトリウム(0.58g、4.0当量)のMeOH(1mL)溶液を加えた。反応混合物を80℃で2時間攪拌した後、減圧濃縮して残渣を得た。残渣を水(2mL)で希釈し、EtOAc(3x50mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-260を淡色油状物(0.82g、収率83%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 260.2 (M+1)。

【0787】

工程4: (S)-2-(2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-261)

(S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-オ

10

20

30

40

50

ンI-260(0.82g、3.17mmol)のTHF(10mL)溶液に0～5℃でフタルイミド(0.51g、1.1当量)およびPPh<sub>3</sub>(1.45g、1.5当量)を加えた。反応混合物をN<sub>2</sub>下で0.5時間攪拌し、溶液にDIAD(1.92g、3.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12時間攪拌した。反応液を水(5mL)で反応停止させ、DCM(3x50mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-261を淡色油状物(1.15g、収率94%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 389.2 (M+1)。

【0788】

工程5: (S)-1-(2-アミノエチル)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-オン(I-262)

10

(S)-2-(2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンI-261(1.05g、1.24mmol)のMeOH(10mL)溶液に0～5℃でNH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(85% H<sub>2</sub>O溶液、0.12g、1.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12時間攪拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮して粗アミンI-262(0.71g)を淡色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 259.2 (M+1)。

【0789】

工程6: (S)-2-((2-((2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-263)

20

(S)-1-(2-アミノエチル)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-オン(0.61mg、2.36mmol)のDCM(10mL)溶液に無水チオジグリコール酸(0.41mg、1.3当量)およびTEA(0.05g、0.2当量)を加えた。反応混合物を20℃で2時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物I-263(0.89g)を淡色油状物として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 391.2 (M+1)。

【0790】

工程6: (S)-2-((2-((2-(4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-264)

30

(S)-2-((2-((2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸I-263(0.89g、約2.97mmol)のDCM(10mL)溶液にN<sub>2</sub>下、0～5℃でHCl EtOAc溶液(2M、2.5mL)を加えた。反応混合物を1時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物を淡色油状物として得た。粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA)、勾配: 2～8% MeCN)で精製してI-264 90mg(収率11%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 277.1 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.40 (s, 1H),

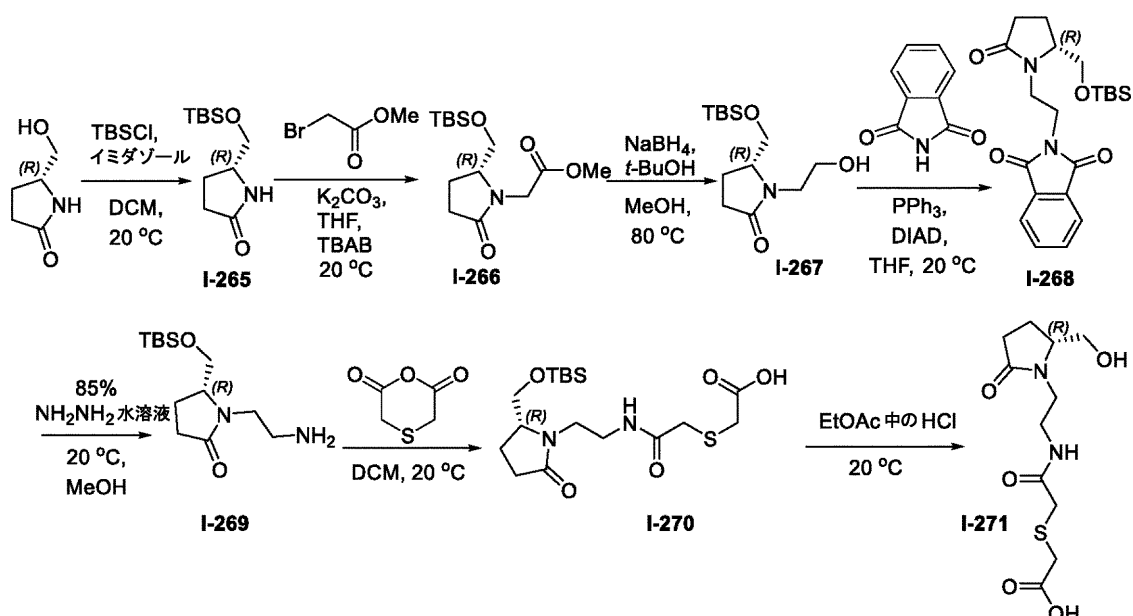
4.44 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.69 (dt, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.33 – 3.26 (m, 1H),

3.19 (q, 2H), 3.06 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.75 (ddd, 1H), 2.52 (d, 1H)。

【0791】

以下のスキーム104に示すように、化合物I-271の合成は7つの工程を包含した。

40



## スキーム104

【0792】

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

【0793】

(R)-2-((2-((2-(2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-271)

工程1: (R)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン-2-オン(I-265)

(R)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン(cas: 66673-40-3、2g、17.4mmol)のDCM(15mL)溶液にイミダゾール(2.36g、2.0当量)およびTBSCl(3.14g、1.2当量)を加えた。反応混合物を7時間攪拌した後、水(20mL)で反応停止させた。水相をEtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してシリルエーテルI-265(2.9g、収率73%)を淡黄色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 230 (M+1)。

【0794】

工程2: メチル (R)-2-(2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)アセテート(I-266)

(R)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン-2-オンI-265(0.4g、1.75mmol)のTHF(10mL)溶液に2-ブロモ酢酸メチル(0.4g、1.5当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.605g、2.5当量)、およびTBAB(0.112g、2.0当量)を加えた。次に反応混合物を周囲温度で10時間攪拌した後、水(20mL)で反応停止させた。水相をEtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してエステルI-266(100mg、19%)を淡黄色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 302 (M+1)。

【0795】

工程3: (R)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-オン(I-267)

メチル (R)-2-(2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)アセテートI-266(0.2g、0.66mmol)のt-BuOH(5mL)およびMeOH(0.2mL)溶液にNaBH<sub>4</sub>(0.1g、4.0当量)を1回で加えた。反応混合物を80℃に2時間加熱した後、周囲温度に冷却し、水(20mL)で反応停止させた。次に水相をEtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮して残渣(220mg)を得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 274 (M+1)。



## 【0796】

工程4: (R)-2-(2-(2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-268)

(R)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-オンI-267(0.22g、0.81mmol)、フタルイミド(0.13g、1.1当量)、およびPPh<sub>3</sub>(0.318g、1.5当量)の無水THF(5mL)溶液にN<sub>2</sub>下、0~5℃でDIAD(0.49g、3.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、7時間攪拌した後、減圧濃縮し、残渣を分取HPLCで精製してイミドI-268(145mg、収率28%)を得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 403 (M+1)。

## 【0797】

工程5: (R)-1-(2-アミノエチル)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン-2-オン(I-269)

(R)-2-(2-(2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンI-268(0.345g、0.858mmol)のMeOH(10mL)溶液にヒドラジン水和物(85% H<sub>2</sub>O溶液、0.05g、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮して粗生成物I-269(307mg)を得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 273 (M+1)。

## 【0798】

工程6: (R)-2-((2-((2-(2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-270)

(R)-1-(2-アミノエチル)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン-2-オンI-269(0.307g、約1.13mmol)のDCM(5mL)溶液に無水チオジグリコール酸(178mg、1.2当量)およびTEA(22.8mg、0.2当量)を加えた。反応混合物を2時間攪拌した後、減圧濃縮して粗製の酸I-270を淡色油状物(0.5g)として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 405 (M+1)。

## 【0799】

工程7: (R)-2-((2-((2-(2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-271)

(R)-2-((2-((2-(2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸I-270(0.5g、約1.23mmol)の溶液にHCl EtOAc溶液(2M、5mL)を加え、反応混合物を2時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA))で精製してI-271(0.1g、収率28%)を得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 291 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.64 (s, 1H),

8.08 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.66 (m, 4.0 Hz, 1H), 3.56 – 3.47 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.28 – 3.09 (m, 4H), 3.02 m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.76 (m, 1H)。

## 【0800】

以下のスキーム105に示すように、化合物I-278の合成は7つの工程を包含した。

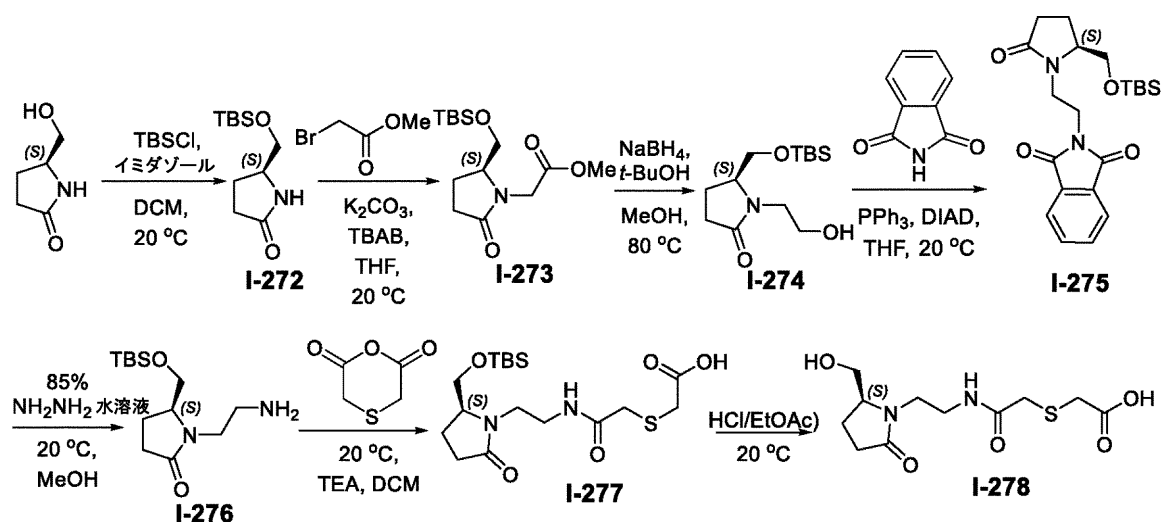
10

20

30

40

50



## スキーム105

【0801】

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

【0802】

(S)-2-((2-((2-(2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-278)

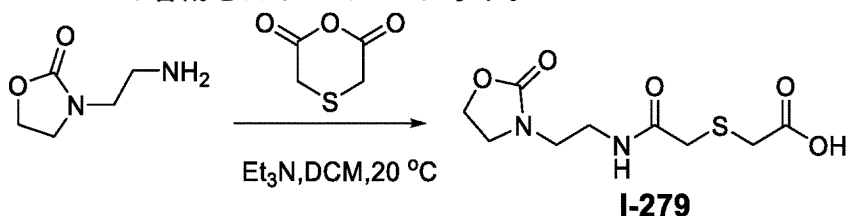
I-278の合成経路はI-271の合成のそれと同様であり、(S)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン(cas: 17342-08-4)で開始した。(S)-2-((2-((2-(2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸I-278(淡色油状物、120mg、収率15%)を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で単離した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 291 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 2H), 3.40 (m, 3H), 3.28 – 3.10 (m, 4H), 3.06 – 2.96 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H)。

【0803】

I-279の合成をスキーム106に示す。



## スキーム106

【0804】

2-((2-オキソ-2-((2-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)エチル)アミノ)エチル)チオ)酢酸(I-279)

3-(2-アミノエチル)オキサゾリジン-2-オン(cas:141778-93-0、300mg、1.8mmol)のDCM(20mL)溶液に無水チオグリコール酸(360mg、1.5当量)およびTEA(90mg、0.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残

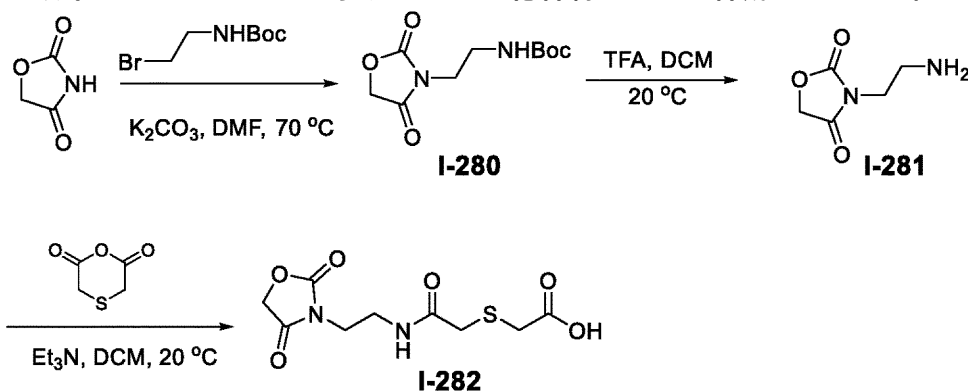
渣を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA)、勾配: 1~3% MeCN)で精製してI-279 87mg(収率27%)を白色固体として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 263.1 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 4.26 – 4.20 (m, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.26 – 3.17 (m, 6H)。

#### 【0805】

以下のスキーム107に示すように、化合物I-282の合成は3つの工程を包含した。



#### スキーム107

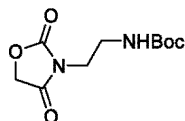
#### 【0806】

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

#### 【0807】

2-((2-((2-(2,4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-282)

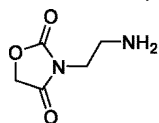
工程1: tert-ブチル (2-(2,4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル)エチル)カルバメート(I-280)



オキサゾリジン-2,4-ジオン(cas: 2346-26-1、0.1g、0.99mmol)のDMF(5mL)溶液にtert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバメート(cas: 39684-80-5、0.265g、1.2当量)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.274g、2.0当量)を加えた。反応混合物を70℃に2時間加熱した。次に反応混合物を周囲温度に冷却し、水(20mL)で反応停止させた。水相をEtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、得られた残渣を分取TLC(石油:EtOAc = 1:1)で精製してカルバメートI-280を淡黄色油状物(0.1g、収率41%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 267 (M+Na)。

#### 【0808】

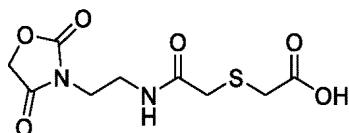
工程2: 3-(2-アミノエチル)オキサゾリジン-2,4-ジオン(I-281)



0~5℃に予備冷却したtert-ブチル (2-(2,4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル)エチル)カルバメートI-280(0.1g、0.41mmol)のDCM(2ml)溶液にTFA/DCM溶液(1:1 v/v、2mL)を加えた。次に反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応が完了したことをLC-MSが示したら、反応液を減圧濃縮して粗生成物I-281(淡色油状物、176mg)を得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 145 (M+1)。

## 【0809】

工程3: 2-((2-((2-(2,4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-282)



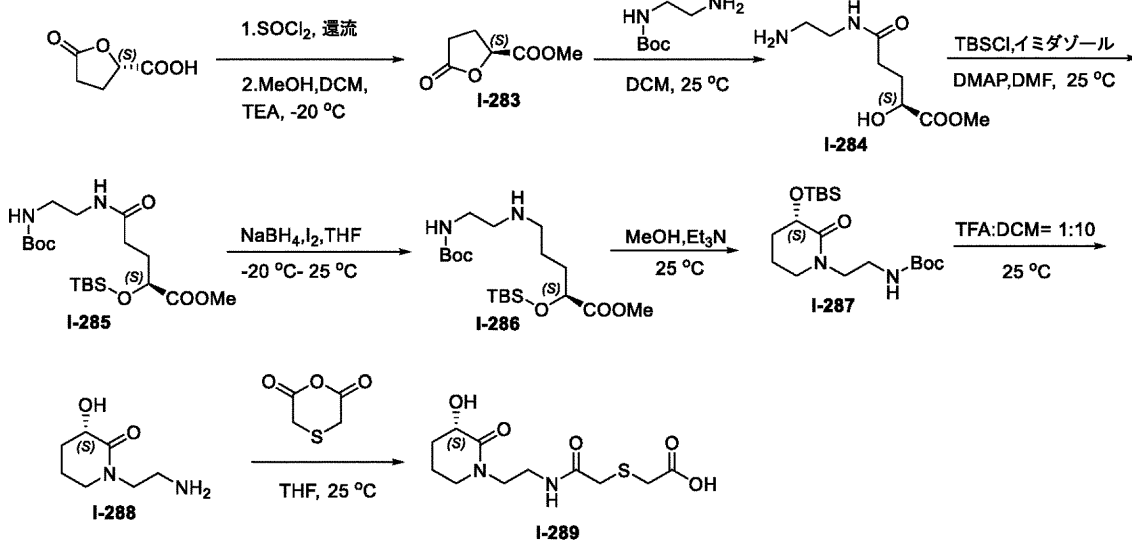
3-(2-アミノエチル)オキサゾリジン-2,4-ジオンI-281(0.17g、1.17mmol)および無水チオジグリコール酸(0.087g、カルバメートI-280に対して1.6当量)のDCM(5mL)溶液にTEA(80mg、0.792mmol)を加えた。4時間後、反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してI-282を淡色油状物(50mg、収率2%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 277.1 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.21 (m,

1H), 4.77 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.16 (s, 2H)。

## 【0810】

以下のスキーム108に示すように、化合物I-289の合成は7つの工程を包含した。



## スキーム108

## 【0811】

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

## 【0812】

工程1: メチル-(S)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(I-283)

(S)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸(cas: 21461-84-7、7g、53.8mmol)の溶液にSOCl<sub>2</sub>(17.95g、2.8当量、11mL)を加え、反応混合物をN<sub>2</sub>下、80°Cで4時間還流させた。次に反応混合物を周囲温度に冷却し、12時間攪拌した。過剰のSOCl<sub>2</sub>を減圧除去した。残渣をDCM(70mL)で希釈し、MeOH(2.1mL、53.8mmol)およびTEA(6.56g、64.5mmol)の溶液を-20°Cで加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12時間攪拌した。次に反応液をH<sub>2</sub>O(40mL)で反応停止させ、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:1)で精製してI-283を淡色油状物(4.5g、収率58%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 236 (M+1)。

## 【0813】

工程2: メチル-(S)-5-((2-アミノエチル)アミノ)-2-ヒドロキシ-5-オキソペンタノエート(I-284)

メチル (S)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボキシレートI-283(3g、20.83mmol)のDCM(20mL)溶液にtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(cas: 57260-73-8、230mg)を加えた。次に反応混合物を周囲温度で48時間攪拌した。反応が完了したことをLC-MSが示したら、反応混合物を減圧濃縮して粗生成物I-284を得た。粗生成物(3.5g、収率83%)を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 205 (M+1)。

## 【0814】

工程3: メチル-(S)-5-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-オキソペンタノエート(I-285)

メチル (S)-5-((2-アミノエチル)アミノ)-2-ヒドロキシ-5-オキソペンタノエートI-284(3.5g、13.98mmol)の無水DMF(30mL)溶液にイミダゾール(2.38g、2.5当量)およびTBSCl(3.79g、1.8当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。反応液をH<sub>2</sub>O(20mL)で反応停止させ、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機抽出物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:3)で精製してI-285を淡色油状物(3.6g、収率49%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 419 (M+1)。

## 【0815】

工程4: メチル (S)-8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オクタノエート(I-286)

メチル (S)-5-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-オキソペンタノエートI-285(2g、5.48mmol)およびNaBH<sub>4</sub>(0.373g、1.8当量)のTHF(無水、26mL)溶液をN<sub>2</sub>下、-20℃でヨウ素(1.25g、0.9当量)のTHF(無水、10mL)溶液に加えた。反応混合物を周囲温度に8時間かけてゆっくりと昇温させた。反応が完了したことをLC-MSが示したら、反応液をH<sub>2</sub>O(20mL)で反応停止させ、EtOAc(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物I-286(1.8g、収率93%)を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 404 (M+1)。

## 【0816】

工程5: tert-ブチル (S)-(2-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)カルバメート(I-287)

メチル (S)-8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オクタノエートI-286(3.6g、8.9mmol)のDCM(30mL)溶液にTEA(0.27g、0.3mmol)を加えた。反応混合物を48時間攪拌し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 3:1)で精製してラクタムI-287を淡色油状物(1.2g、収率36%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 373 (M+1)、395 (M+Na)。

## 【0817】

工程6: (S)-1-(2-アミノエチル)-3-ヒドロキシピペリジン-2-オン(I-288)

tert-ブチル (S)-(2-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)カルバメートI-287(1.2g、3.22mmol)の溶液を0℃でTFA/DCM溶液(1mL/3mL)に加えた。反応混合物を2時間攪拌し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物I-288(0.8g、淡色油状物)を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 159 (M+1)。

## 【0818】

工程7: (S)-2-((2-((2-(3-ヒドロキシ-2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-289)

(S)-1-(2-アミノエチル)-3-ヒドロキシピペリジン-2-オンI-288(0.89g、5.6mmol)および無水チオジグリコール酸(1.11g、約1.5当量)のDCM 10mL溶液にTEA(0.114g、0.2当量)を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を

10

20

30

40

50

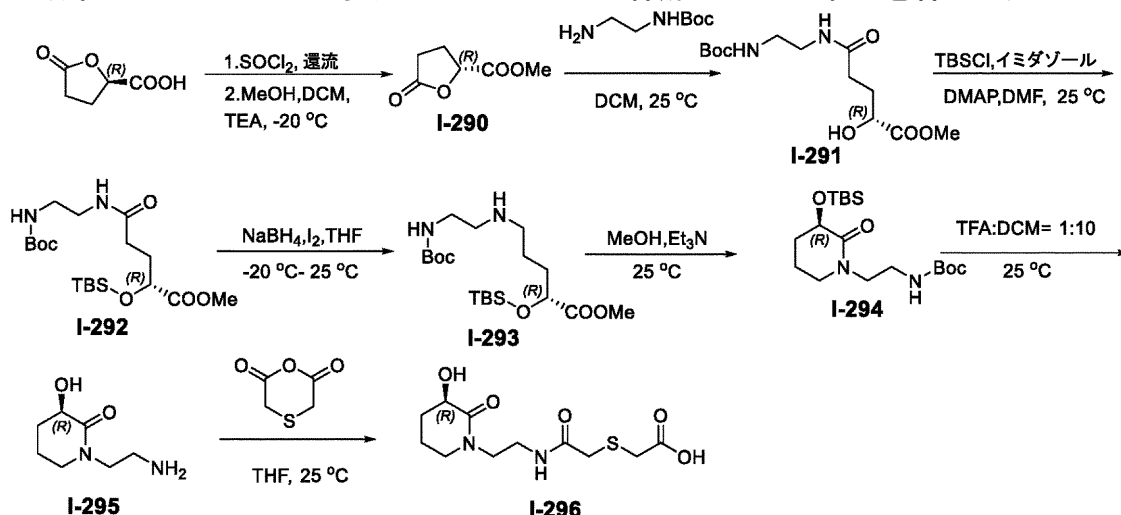
分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA)、勾配: 5~15% MeCN)で精製してI-289(50mg、収率3%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 291.1 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 3.24 – 3.19 (m, 3H), 3.18 (s, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.64 – 1.52 (m, 1H).

### 【0819】

以下のスキーム109に示すように、I-296の合成は7つの工程を包含した。



### スキーム109

#### 【0820】

(R)-2-((2-((2-(3-ヒドロキシ-2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-296)

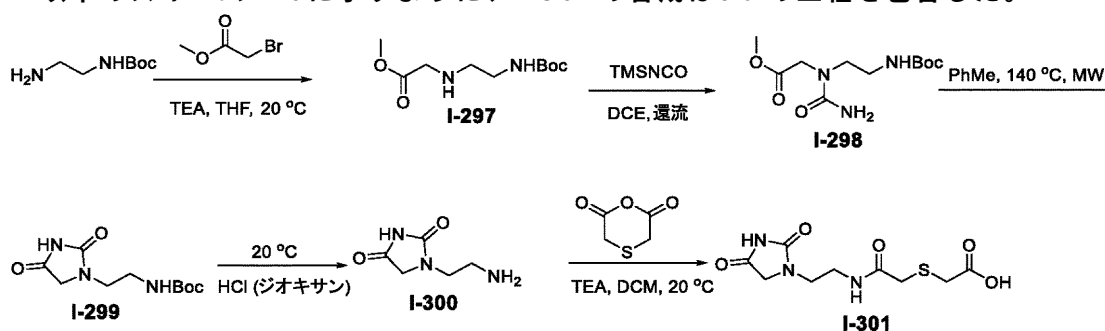
I-296の合成経路はI-288のそれと同様であり、(R)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸(cas: 53558-93-3)で開始した。I-296(淡色油状物、39mg、収率3%)を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA)、勾配: 5~15% MeCN)で単離した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 291.1 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.

59 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.28 (m, 3H), 3.21 (m, 3H), 3.18 (s, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 1H), 1.58 (m, 1H).

#### 【0821】

以下のスキーム110に示すように、I-301の合成は5つの工程を包含した。



10

20

30

40

50

## スキーム110

## 【0822】

工程1: メチル (2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)グリシネート(I-297)

tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(cas: 57260-73-8、3.2g、20mmol)、2-ブロモ酢酸メチル(cas: 96-32-2、3.0g、1当量)、およびTEA(4mL、2.9当量)のTHF 100mL溶液を周囲温度で4時間攪拌した。反応完了時に、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、粗生成物I-297(5.3g)を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 255.2 (M+23)。

## 【0823】

工程2: メチル N-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-N-カルバモイルグリシネート(I-298)

メチル (2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)グリシネートI-297およびトリメチルシリルイソシアネート(cas: 1118-02-1、4.5mL、1.7当量)のDCE(50mL)溶液を90℃に48時間加熱した。この時点でのLC-MSは、反応が完了していないことを示した。反応混合物を濾過し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-298を淡色油状物(4.2g、2工程で76%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 298.2 (M+23)。

## 【0824】

工程3: tert-ブチル (2-(2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)エチル)カルバメート(I-299)

メチル N-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-N-カルバモイルグリシネートI-298(4.2g、15mmol)のトルエン(20mL)溶液をマイクロ波照射下で140℃に30分間加熱した。次に反応混合物を濾過し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-299を淡色油状物(1.5g、収率41%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 266.2 (M+23)。

## 【0825】

工程4: 1-(2-アミノエチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(I-300)

tert-ブチル (2-(2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)エチル)カルバメートI-299(1.2g、4.9mmol)のHCl(4Mジオキサン溶液)(18mL)溶液を周囲温度で2時間攪拌した。反応完了時に、反応混合物を濃縮し、粗アミンI-300を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 144.2 (M+1)。

## 【0826】

工程5: 2-((2-(2-(2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ酢酸(I-301)

1-(2-アミノエチル)イミダゾリジン-2,4-ジオンI-300(粗生成物、約4.9mmol)および無水チオジグリコール酸(1.2g、1.8当量)のDCM 30mL溶液を15分間攪拌した。反応完了時に、反応混合物を減圧濃縮して粗生成物を淡色油状物として得た。粗生成物の半分を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O、勾配: 1~3% MeCN)で精製してI-301 130mgを白色固体(収率19%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 276.2 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.31 – 3.25 (m, 2H), 3.25 – 3.20 (m, 2H), 3.18 (s, 2H)。

## 【0827】

以下のスキーム111に示すように、I-307の合成は6つの工程を包含した。

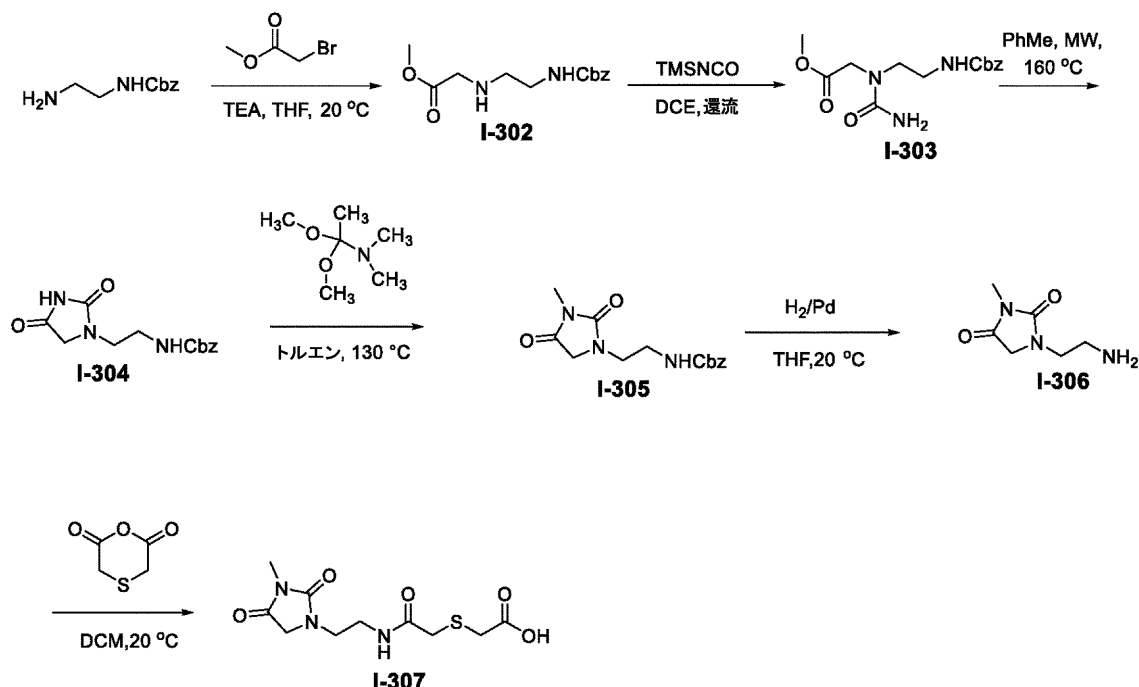
10

20

30

40

50



10

## スキーム111

【0828】

2-((2-((2-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-307)

工程1~3は、カルボン酸I-301の調製に使用した工程と同様とした。

【0829】

工程4: ベンジル (2-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)エチル)カルバメート (I-305)

ベンジル (2-(2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)エチル)カルバメートI-304(600mg、2.17mmol)のトルエン(20mL)溶液に25℃でN,N-ジメチルアセトアミドジメチルアセタール(cas: 18871-66-4、1.3mL、4.0当量)を1回で加えた。得られた混合物を130℃に2時間加熱した。周囲温度に冷却後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣を分取TLCで精製してカルバメートI-305 500mg(収率79%)を淡黄色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 292.1 (M+1)。

30

【0830】

工程5: tert-ブチル 1-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)シクロプロパン-1-カルボキシレート(I-306)

ベンジル (2-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)エチル)カルバメートI-305(500mg、1.72mmol)のTHF 20mL溶液に10% Pd/C 50mgを加えた。反応液を $\text{H}_2$ 下、25℃で10時間攪拌した。反応完了時に、反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を精製せずに次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 158.1 (M+1)。

40

【0831】

工程6: 2-((2-((2-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-307)

tert-ブチル 1-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)シクロプロパン-1-カルボキシレートI-306(500mg、3.18mmol)のDCM(20mL)溶液に無水チオグリコール酸(630mg、1.5当量)を加えた。次に反応混合物を25℃で1時間攪拌した。反応完了時に、溶媒を減圧除去し、粗生成物を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ 、勾配: 1~3% MeCN)で精製してI-307 250mg(収率27%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 290.1 (M+1)。

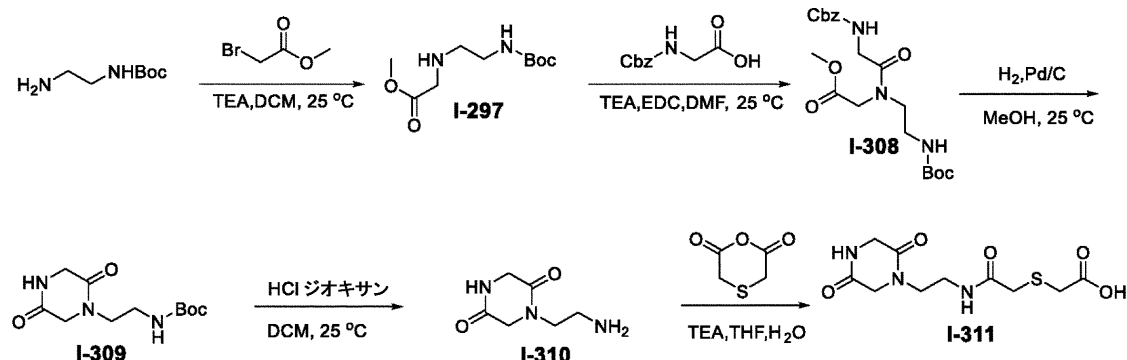
50



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.15 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.34 (d, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.83 (s, 3H).

### 【0832】

以下のスキーム112に示すように、I-311の合成は5つの工程を包含した。



10

### スキーム112

#### 【0833】

2-((2-((2-(2,5-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-311)

20

工程2: メチル N-(((ベンジルオキシ)カルボニル)グリシル)-N-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)グリシネート(I-308)

ベンジルオキシカルボニルグリシン(3.1g、15mmol、cas: 1138-80-3)およびメチル(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)グリシネートI-297(1.8g、7.8mmol)のDMF(30mL)溶液にTEA(2.4g、24mmol)、EDC(4.6g、24mmol)を加えた後、反応混合物を25℃で15時間攪拌した。次に反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mLx3)、5%クエン酸水溶液(100mLx3)、およびブライン(100mLx3)で順次洗浄した。EtOAc抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3% MeOH/DCM)で精製してI-308 2.1gを淡色油状物として得た。収率: 64%。MS(ESI、陽イオン) m/z: 446.1 (M+23)。

30

#### 【0834】

工程3: tert-ブチル (2-(2,5-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)カルバメート(I-309)

メチル N-(((ベンジルオキシ)カルボニル)グリシル)-N-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)グリシネートI-308(2.1g、5mmol)のMeOH 30mL溶液に10% Pd/C 500mgを加えた。反応混合物をH<sub>2</sub>(1atm)下、周囲温度で10時間攪拌した。反応完了時に、Pd/Cを濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3% MeOH/DCM)で精製してI-309 800mgを淡色油状物として得た。収率: 64%。MS(ESI、陽イオン) m/z: 280.1 (M+23)。

#### 【0835】

40

工程4: ベンジル (2-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)エチル)カルバメート(I-310)

tert-ブチル (2-(2,5-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)カルバメートI-309(400mg、1.6mmol)のDCM 15mL溶液に4M HClジオキサン溶液15mLを得た。反応混合物を25℃で1時間攪拌した。反応完了時に、混合物を減圧濃縮して粗アミンI-310 360mgを白色固体として得て、これを次の工程に使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 158.1 (M+1)。

#### 【0836】

工程5: 2-((2-((2-(2,5-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-311)

ベンジル (2-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)エチル)カルバメート(300

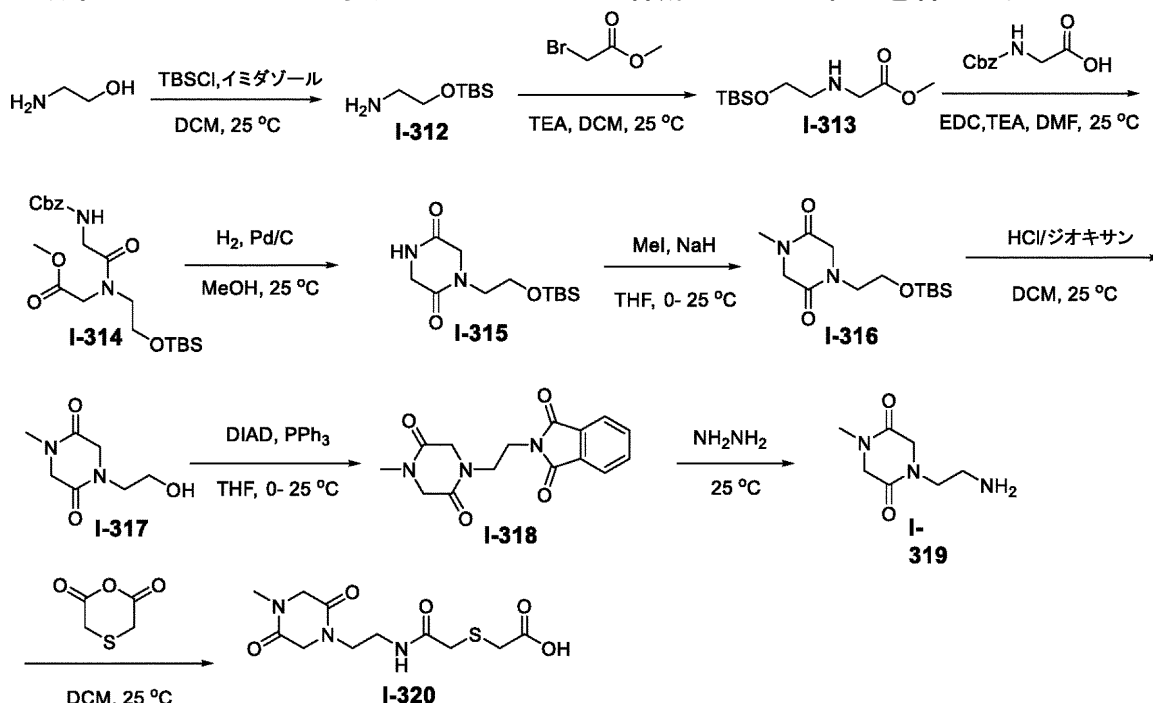
50

mg、1.91mmol)のTHF/H<sub>2</sub>O(10mL/1mL)溶液にTEA(200mg、2mmol)および無水チオグリコール酸(504mg、3.82mmol)を加えた。反応混合物を25℃で1時間攪拌した。反応完了時に、溶媒を減圧除去し、得られた残渣を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1%ギ酸を含む)、勾配: 2~8% MeCN)で精製してカルボン酸I-311 65mgを淡色油状物として得た。収率: 12%。MS(ESI、陽イオン) m/z: 290.1 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (dd, J = 12.1, 6.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.38 – 3.31 (m, 4H), 3.23 (dd, J = 11.8, 5.9 Hz, 1H)。

### 【0837】

以下のスキーム113に示すように、I-320の合成は9つの工程を包含した。



### スキーム113

#### 【0838】

2-((2-((2-(4-メチル-2,5-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-320)

工程1: 2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エタン-1-アミン(I-312)

2-アミノエタン-1-オール(1.2g、20mmol)、DMAP(220mg、1.8mmol)、およびイミダゾール(2.7g、40mmol)のDCM 30ml溶液にTBSCl(3.1g、21mmol)を加えた。得られた混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応完了時に、反応混合物に水50mLを加えた後、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、減圧濃縮してI-312 3.1gを淡色油状物として得た。収率: 89%。MS(ESI、陽イオン) m/z: 176.1 (M+1)。

#### 【0839】

工程2: メチル (2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)グリシネート(I-313)

2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エタン-1-アミンI-312(1.75g、10mmol)のDCM 30mL溶液に2-ブロモ酢酸メチル(1.6g、1.1当量、cas#: 96-32-2)およびTEA(2.0g、2.0当量)を加えた。反応混合物をN<sub>2</sub>下、周囲温度で10時間攪拌した。反応完了時に、溶媒を減圧除去し、混合物をカラムクロマトグラフィー(DCM中5~10% MeOH)で精製してI-313 2gを黄色油状物として得た。収率: 62%。MS(ESI、陽イオン) m/z: 248.1 (M+1)。

## 【0840】

工程3: メチル N-(((ベンジルオキシ)カルボニル)グリシル)-N-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)グリシネート(I-314)

ベンジルオキシカルボニルグリシン(3.1g、15mmol、cas#: 1138-80-3)およびアミンI-313(1.8g、7.28mmol)のDMF 30mL溶液にTEA(2.4g、24mmol)を加え、反応混合物を0℃で攪拌した。この反応混合物にEDC(3.5g、18mmol)を加え、攪拌を0℃で2時間続けた後、反応混合物を周囲温度に昇温させ、15時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(100mLx3)、5%クエン酸水溶液(100mLx3)、飽和塩化ナトリウム水溶液(100mLx3)で順次洗浄した。EtOAc抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3.8% MeOH/DCM)で精製してアミドI-314 3gを黄色油状物として得た。収率: 43%。MS(ESI、陽イオン) m/z: 461.1 (M+23)。

10

## 【0841】

工程4: 1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペラジン-2,5-ジオン(I-315)

メチル N-(((ベンジルオキシ)カルボニル)グリシル)-N-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)グリシネートI-314(2.1g、4.8mmol)のMeOH 30mL溶液に10% Pd/C 500mgを加えた。反応混合物をH<sub>2</sub>(1atm)下、周囲温度で10時間攪拌した。反応完了時に、Pd/Cを濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3% MeOH/DCM)で精製してジケトピペラジンI-315 720mgを淡色油状物として得た。収率: 55%。MS(ESI、陽イオン) m/z: 273.1 (M+1)。

20

## 【0842】

工程5: 1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-メチルピペラジン-2,5-ジオン(I-316)

1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペラジン-2,5-ジオンI-315(720mg、2.64mmol)およびNaH(500mg、8.3当量、60%ミネラルオイル分散液)のTHF 20mL溶液に0℃でMeI(1.1g、3.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応完了時に、溶媒を減圧除去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM)で精製してジケトピペラジンI-316 680mgを黄色油状物として得た。収率: 90%。MS(ESI、陽イオン) m/z: 287.1 (M+1)。

## 【0843】

工程6: 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピペラジン-2,5-ジオン(I-317)

氷水浴中で冷却した1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-メチルピペラジン-2,5-ジオンI-316(800mg、2.8mmol)のDCM(8mL)溶液にN<sub>2</sub>下でHClジオキサン溶液(30% v/v、8mL)を加えた。反応混合物を0.5時間攪拌した。反応完了時に、反応混合物を減圧濃縮してI-317 608mgを淡色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 173.1 (M+1)。

## 【0844】

工程7: 2-(2-(4-メチル-2,5-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-318)

1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピペラジン-2,5-ジオンI-317(600mg、3.8mmol)のTHF(20mL)溶液にフタルイミド(cas: 85-41-6、592mg、1.05当量)およびPPh<sub>3</sub>(1.5g、1.5当量)を加えた。反応混合物をN<sub>2</sub>下、氷浴中で0.5時間攪拌した。次に溶液にDIAD(2.3g、3.0当量)を滴下した。反応混合物を周囲温度に昇温させ、6時間攪拌した。反応完了時に、反応混合物を水(5mL)で反応停止させ、DCM(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(50~100% EtOAc)で精製してI-318 480mgを黄色固体として得た。収率: 42%。MS(ESI、陽イオン) m/z: 302.1 (M+1)。

40

## 【0845】

工程8: 1-(2-アミノエチル)-4-メチルピペラジン-2,5-ジオン(I-319)

氷水浴中で冷却した2-(2-(4-メチル-2,5-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)イソイン

50

ドリン-1,3-ジオンI-318(300mg、1mmol)のMeOH(5mL)溶液にNH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(85% H<sub>2</sub>O溶液、300mg、5.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12時間攪拌した。反応完了時に、スラリーを濾過し、濾液を濃縮して粗アミンI-319を得て、これを次の工程に直接使用した(淡色油状物、280mg)。MS(ESI、陽イオン) m/z: 172.1 (M+1)。

【0846】

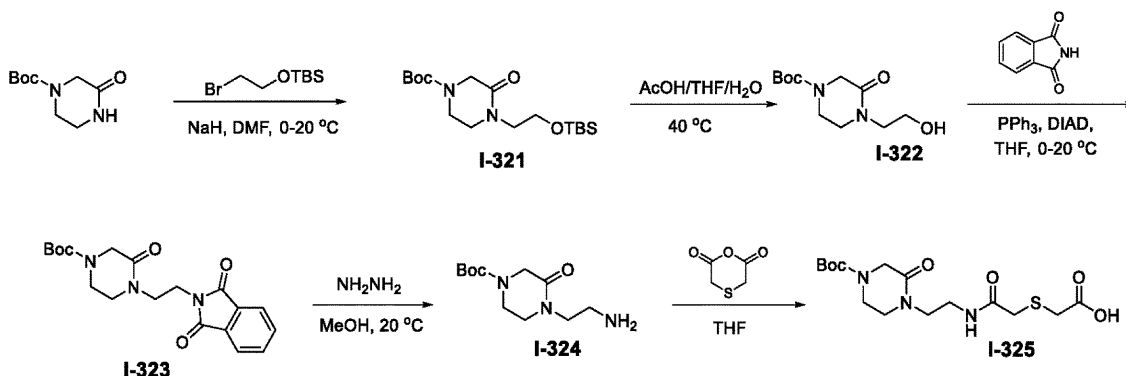
工程9: 2-((2-((2-(4-メチル-2,5-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-320)

1-(2-アミノエチル)-4-メチルピペラジン-2,5-ジオンI-319(280mg、1.27mmol)および無水チオジグリコール酸(300mg、1.8当量)のDCM 5mL溶液を2時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物を淡色油状物として得た。粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1%ギ酸)、勾配: 5~15% MeCN)で精製してカルボン酸I-320 50mgを白色固体として得た。収率: 13%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.64 (dd, 2H), 3.55 (dd, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.00 (s, 3H)。

【0847】

以下のスキーム114に示すように、I-325の合成は5つの工程を包含した。



スキーム114

【0848】

工程1: tert-ブチル 4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート(I-321)

氷水浴中で予備冷却したtert-ブチル 3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート(cas: 76003-29-7、2g、10mmol)のDMF(20mL)溶液にN<sub>2</sub>下でNaH(800mg、2.0当量)を数回に分けて加えた。混合物を0.5時間攪拌した。溶液に(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(cas: 86864-60-0、5.3mL、2.5当量)を0℃で加えた。反応混合物を25℃で12時間攪拌した。次に反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(3x80mL)で抽出した。次に一緒にした有機抽出物を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、減圧濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してケトピペラジンI-321を淡色油状物として得た(1.8g、収率50%、淡色油状物)。MS(ESI、陽イオン) m/z: 381 (M+23)。

【0849】

工程2: tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート(I-322)

tert-ブチル 4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートI-321(1.8g、5mmol)のAcOH/THF/H<sub>2</sub>O(40mL/13mL/13mL)溶液を40℃で2時間攪拌した。反応完了時に、溶媒を減圧除去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してアルコールI-322を得た(0.95g、78%、淡色油状物)。MS(ESI、陽イオン) m/z: 267 (M+23)。

## 【0850】

工程3: tert-ブチル 4-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート(I-323)

tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートI-322(0.82g、3.4mmol)のTHF(8mL)溶液にN<sub>2</sub>下、0℃でフタルイミド(cas: 85-41-6、0.75g、1.5当量)、PPh<sub>3</sub>(1.6g、1.8当量)を順次加えた。次にDIAD(1.4mL、2.0当量)を滴下した。次に混合物を25℃で1.5時間攪拌した。反応が完了したことをLC-MSが示した後、混合物溶液を濾過した。濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してフタルイミドI-323を白色固体として得た(純度: 40%、2.8g、収率88%)。MS(ESI、陽イオン) m/z: 396 (M+23)。

10

## 【0851】

工程4: tert-ブチル 4-(2-アミノエチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート(I-324)

氷水浴中で予備冷却したtert-ブチル 4-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートI-323(0.58g、約0.77mmol)のMeOH(8mL)溶液にNH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(85% H<sub>2</sub>O溶液、0.1mL、2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させた後、18時間攪拌した。反応完了時に、スラリーを濾過し、濾液を濃縮して淡色油状物を得た。粗生成物I-324を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 266 (M+23)。

## 【0852】

工程5: 2-((2-((2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-325)

tert-ブチル 4-(2-アミノエチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートI-324(粗生成物、約0.77mmol)および無水1,4-チオジグリコール酸(100mg、1.0当量)のTHF(5mL)溶液を5分間攪拌し、減圧濃縮した。粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% 酢酸)、勾配: 20~30% MeCN)で精製してカルボン酸I-325を白色固体(54mg、収率19%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 398.2 (M+23)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.14 (s, 2H),

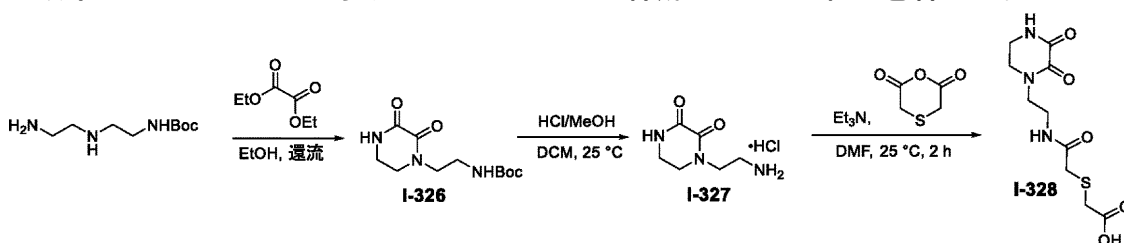
3.67 (dd, 4H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.47 (s, 9H)。

20

30

## 【0853】

以下のスキーム115に示すように、I-328の合成は3つの工程を包含した。



40

## スキーム115

## 【0854】

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

## 【0855】

2-((2-((2-(2,3-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-328)

工程1: tert-ブチル (2-(2,3-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)カルバメート(I-326)

tert-ブチル (2-((2-アミノエチル)アミノ)エチル)カルバメート(cas: 193206-49-4、1g、5mmol)のEtOH(50mL)溶液にシュウ酸ジエチル(cas: 95-92-1、0.73g、1.0当量)

50

を加えた。反応混合物を還流温度に18時間加熱した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してカルバメートI-326を無色泡状物(330mg、収率26%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 280 ( $M+23$ )。

【0856】

工程2: 1-(2-アミノエチル)ピペラジン-2,3-ジオン塩酸塩(I-327)

tert-ブチル (2-(2,3-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)カルバメートI-326(280mg、1.1mmol)のDCM(20ml)溶液にHCl/MeOH(5mL)を加えた。次に反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物I-327を得て、これをさらに精製せずに直接使用した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 158 ( $M+1$ )。

【0857】

工程3: 2-((2-((2-(2,3-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-328)

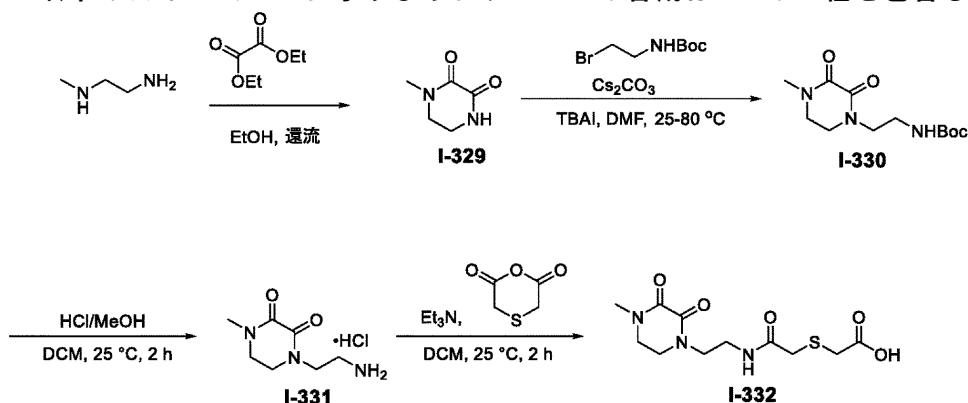
1-(2-アミノエチル)ピペラジン-2,3-ジオン塩酸塩I-327(210mg、1.1mmol)および無水チオグリコール酸(cas: 3261-87-8、144mg、1.1当量)のDMF(10mL)溶液にTEA(222mg、2.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFAを含む))で精製して酸I-328(56mg、収率18%)を白色固体として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 290 ( $M+1$ )。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.54 (s, 1H),

8.18 (t, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.32 (d, 2H), 3.25 (dd, 2H), 3.18 (s, 2H).

【0858】

以下のスキーム116に示すように、I-332の合成は4つの工程を包含した。



スキーム116

【0859】

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

【0860】

(S)-2-((2-((2-(2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-332)

工程1: 1-メチルピペラジン-2,3-ジオン(I-329)

N-メチルエチレン-1,2-ジアミン(cas: 109-81-9、1g、13.5mmol)のEtOH(80mL)溶液にシュウ酸ジエチル(cas: 95-92-1、2g、5mmol)を加えた。反応液を還流温度に18時間加熱した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-329(1.4g、収率80%)を無色泡状物として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 129 ( $M+1$ )。

【0861】

工程2: tert-ブチル (2-(4-メチル-2,3-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)カルバメート(

## I-330)

1-メチルピペラジン-2,3-ジオンI-329(1g、7.8mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(12.7g、5.0当量)、およびTBAI(288mg、0.1当量)のDMF(50mL)中スラリーにtert-ブチル(2-ブロモエチル)カルバメート(3.5g、2.0当量)を加えた。反応混合物を80℃に24時間加熱した。次に反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してカルバメートI-330 1.4g(収率67%)を無色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 294 (M+23)。

## 【0862】

工程3: 1-(2-(4-メチル-2,3-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)カルバメートI-330

tert-ブチル(2-(4-メチル-2,3-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)カルバメートI-330(100mg、0.37mmol)のDCM(12mL)溶液にHCl/MeOH(2mL)を加えた。次に反応液を周囲温度で1時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮し、得られた粗生成物(77mg、無色油状物)を精製せずに直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 172 (M+1)。

## 【0863】

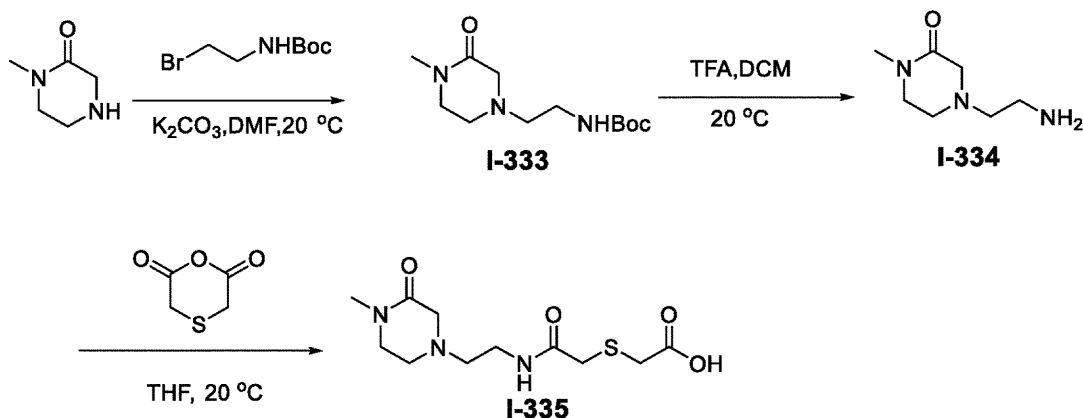
工程4: 2-((2-((2-(4-メチル-2,3-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-332)

1-(2-(4-メチル-2,3-ジオキソピペラジン-1-イル)エチル)カルバメートI-331(77mg、0.37mmol)および無水チオグリコール酸(49mg、1.0当量)のDCM(10mL)溶液にTEA(75mg、0.74mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA))で精製して酸I-332(40mg、収率37%)を得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 304 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 3.52 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.39 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.26 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.91 (s, 3H)。

## 【0864】

以下のスキーム117に示すように、化合物I-335の合成は3つの工程を包含した。



## スキーム117

## 【0865】

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

## 【0866】

工程1: tert-ブチル(2-((3-クロロプロピル)スルホンアミド)エチル)カルバメート(I-333)

1-メチルピペラジン-2-オン(cas: 5625-67-2、1g、9.99mmol)、tert-ブチル(2-ブロモエチル)カルバメート(cas: 39684-80-5、2g、0.9当量)の無水DMF(15mL)溶液にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.28g、6.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で8時間攪拌した。LC-MS分析が反応完了を示したら、反応液をH<sub>2</sub>O(20mL)で反応停止させ、水相をEtOAc(20mL×3)で抽出した。一緒にした有機抽出物を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲ

ルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:10)で精製してカルバメートI-333を淡色油状物(0.65g、22%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 258 ( $M+1$ )。

【0867】

工程2: 4-(2-(2-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバメートI-333(0.25g、0.97mmol)のDCM(2mL)溶液にTFA/DCM溶液(1:1 v/v、2mL)を加えた。次に反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応が完了したことをLC-MSが示したら、反応混合物を減圧濃縮して粗アミンI-334(淡色油状物、200mg)を得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 158 ( $M+1$ )。

【0868】

工程3: 2-((2-((2-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-335)

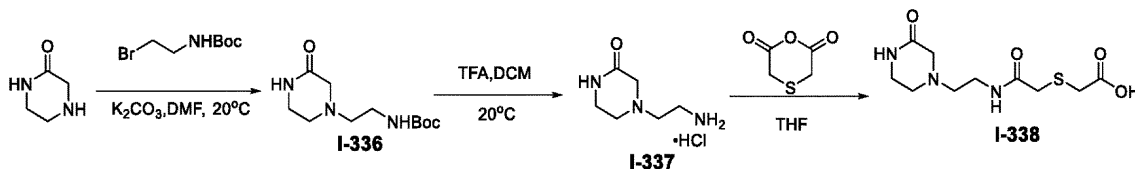
4-(2-(2-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートI-334(0.2g、1.27mmol)および無水チオジグリコール酸(0.185g、1.1当量)のTHF(5mL)溶液を周囲温度で4時間攪拌した後、反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA))で精製して酸I-335を淡色油状物(50mg、収率2%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 290.1 ( $M+1$ )。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.26 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.48 (s, 3H),

3.44 – 3.36 (m, 5H), 3.26 (s, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.87 (s, 3H).

【0869】

以下のスキーム118に示すように、化合物I-338の合成は3つの工程を包含した。



スキーム118

【0870】

2-((2-オキソ-2-((2-(3-オキソピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)エチル)チオ)酢酸(I-338)

I-338の合成経路はI-335のそれと同様とし、ピペラジン-2-オン(cas:5625-67-2)で開始した。2-((2-オキソ-2-((2-(3-オキソピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)エチル)チオ)酢酸(淡色油状物、50mg、収率15%)を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFAを含む))で単離した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 276.1 ( $M+1$ )。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  3.82 (s, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 4H), 3.47 (m,

2H), 3.38 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.23 (m, 2H).

【0871】

I-343の合成をスキーム119に示す。

10

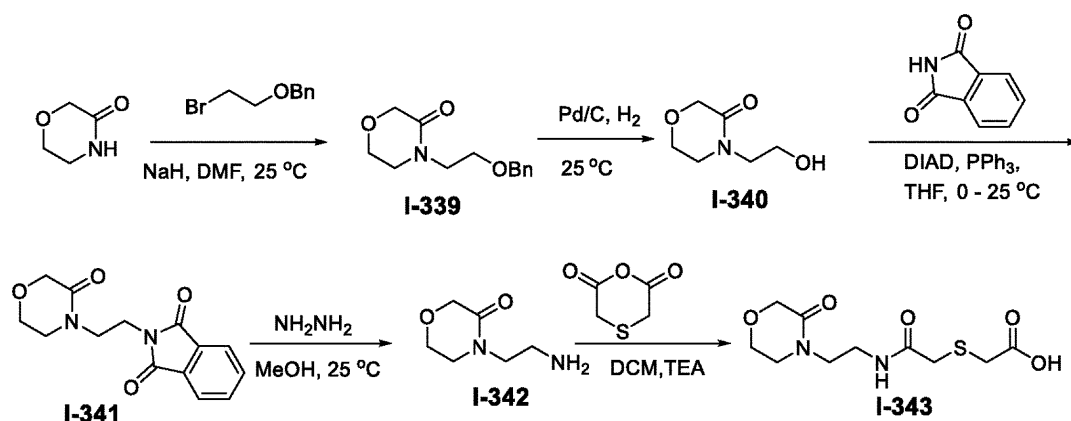
20

30

40

50





10

## スキーム119

【0872】

標的化合物の化学構造は $^1\text{H}$  NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

【0873】

## 工程1: 4-(2-(ベンジルオキシ)エチル)モルホリン-3-オン(I-339)

モルホリン-3-オン(cas: 109-11-5、2g、19.8mmol)の無水DMF(25mL)溶液に $\text{N}_2$ 下、0°CでNaH(60%ミネラルオイル分散液、1.98g、2.5当量)を加えた。反応混合物を30分間攪拌した後、反応混合物に((2-ブロモエトキシ)メチル)ベンゼン(cas: 1462-37-9、1.98g、2.5当量)を加え、次にこれを周囲温度に昇温させた。12時間後、LC-MSによる分析は反応完了を示した。反応混合物を $\text{H}_2\text{O}$ (20mL)で反応停止させ、EtOAc(20mL $\times$ 3)で抽出した。一緒にした有機抽出物を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:4)で精製してモルホリン-3-オンI-339を淡色油状物(2.3g、収率49%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 236 ( $M+1$ )。

20

【0874】

## 工程2: 4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン-3-オン(I-340)

4-(2-(ベンジルオキシ)エチル)モルホリン-3-オンI-339(2.35g、9.79mmol)のMeOH(10mL)溶液に $\text{H}_2$ (1atm)下でPd/C(230mg)を速やかに加えた。次に反応混合物を周囲温度で48時間攪拌し、このときLC-MSによる分析は反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物I-340(淡色油状物、1.35g、収率93%)を得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 146 ( $M+1$ )。

30

【0875】

## 工程3: 2-(2-(3-オキソモルホリノ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-341)

4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン-3-オンI-340(1.37g、9.45mmol)、フタルイミド(cas: 85-41-6、1.53g、1.1当量)、および $\text{PPh}_3$ (3.72g、1.5当量)の無水THF(30mL)溶液を0°Cで0.5時間攪拌した。次にDIAD(5.73g、3.0当量)を加え、反応混合物を周囲温度に昇温させ、7時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:5)で精製してI-341を淡色油状物(2.5g、純度50%、収率50%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 275 ( $M+1$ )。

40

【0876】

## 工程4: 4-(2-アミノエチル)モルホリン-3-オン(I-342)

2-(2-(3-オキソモルホリノ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンI-341(1.25g、4.56mmol)のMeOH(10mL)溶液にヒドラジン水和物(80%水溶液、0.291g、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した後、濾過し、次に濾液を濃縮して粗生成物I-342(1g)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に持ち越した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 145 ( $M+1$ )。

【0877】

## 工程5: 2-((2-オキソ-2-((2-(3-オキソモルホリノ)エチル)アミノ)エチル)チオ)酢酸(I-343)

50

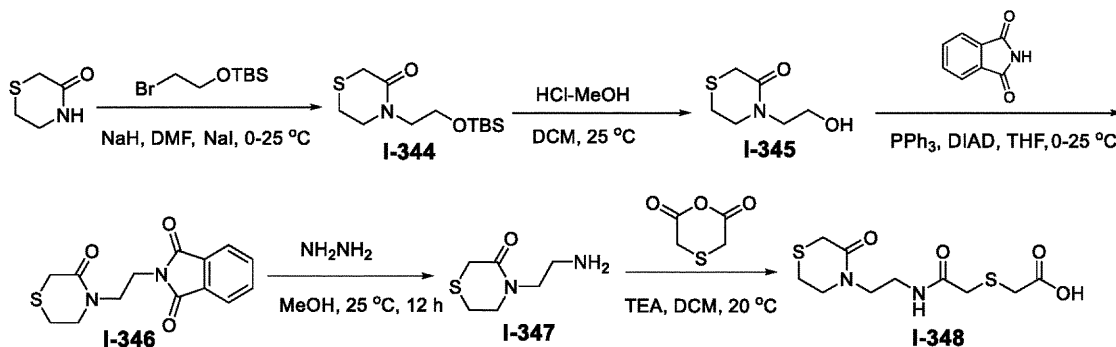
4-(2-アミノエチル)モルホリン-3-オンI-342(1g、6.94mmol)および無水チオジグリコール酸(cas: 3261-87-8、1.09g、1.2当量)のDCM 10mL溶液を2時間攪拌した後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1%ギ酸を含む)、勾配: 5~15% MeCN)で精製してI-343(50mg、収率3%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 277 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 4.00 (s, 2H),

3.82 – 3.75 (m, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 6H), 3.24 (m, 2H), 3.18 (s, 2H)。

# 【0878】

以下のスキーム120に示すように、I-348の合成は5つの工程を包含した。



## スキーム120

# 【0879】

工程1: 4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)チオモルホリン-3-オン(I-344)

チオモルホリン-3-オン(cas: 20196-21-8、1.17g、10mmol)の無水DMF(10mL)溶液にN<sub>2</sub>下、氷浴中で水素化ナトリウム(cas: 7646-69-7、1.20g、30mmol、3.0当量)を加えた。30分後、溶液に0℃で(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(cas: 86864-60-0、3.59g、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、5時間攪拌した。完了時に、反応液を水(5mL)で反応停止させ、EtOAc(3x500mL)で抽出した。次に一緒にした有機抽出物を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-344(1.40g、収率54%)を淡黄色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 276.1 (M+1)。

# 【0880】

工程2: 4-(2-ヒドロキシエチル)チオモルホリン-3-オン(I-345)

氷水浴中で予備冷却した4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)チオモルホリン-3-オンI-344(1.40g、5.09mmol)のDCM(15mL)溶液にN<sub>2</sub>下でHCl MeOH溶液(30% v/v、10mL)を加えた。反応混合物を3時間攪拌した。反応完了時に、得られた溶液を減圧濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-345(0.71g、収率87%)を淡黄色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 162.1 (M+1)。

# 【0881】

工程3: 2-(2-(3-オキソチオモルホリノ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-346)

4-(2-ヒドロキシエチル)チオモルホリン-3-オンI-345(0.71g、4.41mmol)の無水THF(10mL)溶液にN<sub>2</sub>下、0~5℃でフタルイミド(cas: 85-41-6、0.72g、1.1当量)およびPPh<sub>3</sub>(1.74g、1.5当量)を加えた。30分後、DIAD(2.67g、3.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12時間攪拌した。反応完了時に、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してイミドI-346(0.90g、収率70%、純度約50%、PPh<sub>3</sub>Oが混入)を白色固体として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 291.1 (M+1)。

# 【0882】

工程4: 4-(2-アミノエチル)チオモルホリン-3-オン(I-347)

2-(2-(3-オキソチオモルホリノ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンI-346(0.9g、1.24

10

20

30

40

50

mmol)のMeOH(10mL)溶液に0~5℃でNH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(85% H<sub>2</sub>O溶液、0.14g、1.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12時間攪拌した。反応完了時に、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相クロマトグラフィーで精製してアミンI-347を淡色油状物(0.41g、収率82%、純度約40%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 162.1 (M+1)。

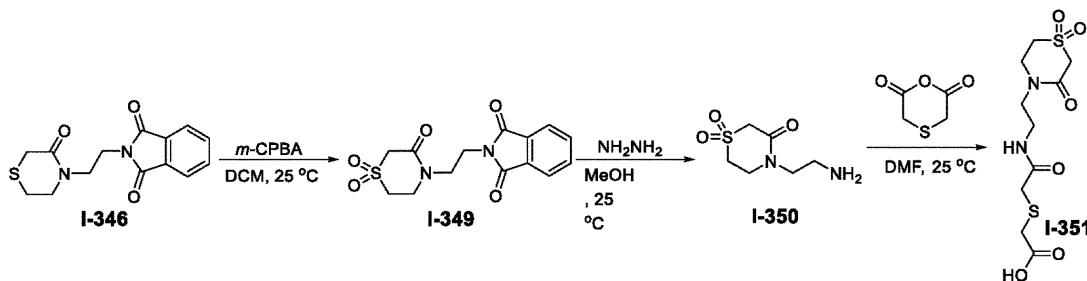
#### 【0883】

工程5: 2-((2-オキソ-2-((2-(3-オキソチオモルホリノ)エチル)アミノ)エチル)チオ)酢酸(I-348)

4-(2-アミノエチル)チオモルホリン-3-オンI-347(0.41g、2.56mmol)および無水チオジグリコール酸(cas: 3261-87-8、0.405g、3.07mmol、1.2当量)のDCM(5ml)およびDMF(2.0ml)溶液を25℃で16時間攪拌した。反応完了時に、混合物を減圧濃縮し、残渣を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA)、勾配: 20~30% MeCN)で精製してI-348 22.8mg(収率3%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 293.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.41 (s, 1H), 3.70 (ddd, 4H), 3.55 (d, 2H), 3.39 (d, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.93 – 2.89 (m, 2H)。

#### 【0884】

以下のスキーム121に示すように、既に記載の中間体I-346からのI-351の合成は3つの工程を包含した。



#### スキーム121

#### 【0885】

工程1: 2-(2-(1,1-ジオキシド-3-オキソチオモルホリノ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-349)

2-(2-(3-オキソチオモルホリノ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンI-346(2.3g、純度50%、7.9mmol)のDCM(10mL)溶液に0~5℃でm-クロロ過安息香酸(4.08g、3.0当量)を加えた。混合物を周囲温度に昇温させ、12時間攪拌した。反応完了時に、反応混合物を飽和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液(10ml)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10ml)、ブライン(10ml)で洗浄し、乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してスルホンI-349を白色固体(0.3g、収率23%、純度約80%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 323.1 (M+1)。

#### 【0886】

工程2: 4-(2-アミノエチル)チオモルホリン-3-オン 1,1-ジオキシド(I-350)

2-(2-(1,1-ジオキシド-3-オキソチオモルホリノ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンI-349(0.3g、0.93mmol)のMeOH(10mL)溶液にヒドラジン(85% H<sub>2</sub>O溶液、0.042g、1.2当量)を加えた。反応混合物を12時間攪拌した。反応完了時に、反応混合物を減圧濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィーで精製してアミンI-350(0.1g、収率56%、純度約80%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 193.1 (M+1)。

#### 【0887】

工程3: 2-((2-オキソ-2-((2-(3-オキソチオモルホリノ)エチル)アミノ)エチル)チオ)酢酸(I-351)

4-(2-アミノエチル)チオモルホリン-3-オン 1,1-ジオキシド I-350 (0.1g、0.52mmol) および無水チオジグリコール酸 (cas: 3261-87-8、0.082g、0.62mmol、1.2当量) の DMF (4mL) 溶液を 25℃ で 3 時間攪拌した。次に反応混合物を減圧濃縮して淡色油状物を得た。粗生成物を分取 HPLC (移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA)、勾配: 1~3% MeCN) で精製して酸 I-351 63.4mg (収率 38%) を淡色油状物として得た。MS (ESI、陽イオン) m/z: 325.1 (M+1)。

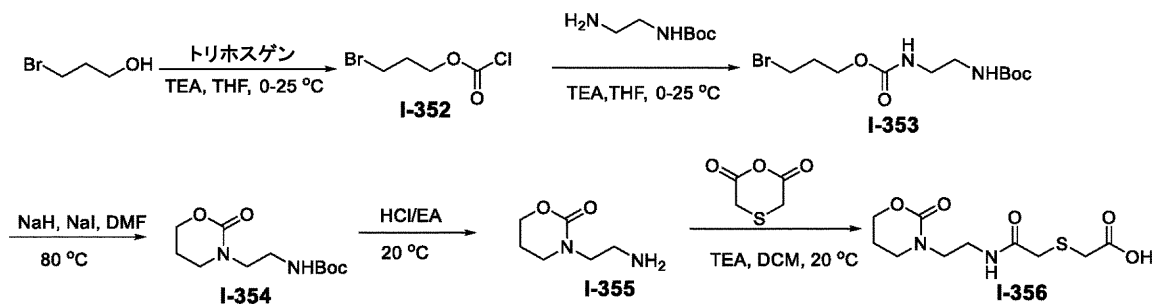
<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.19 (s, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.59 – 3.53 (m, 2H), 3.41 – 3.37 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.25 (s, 2H).

10

#### 【0888】

以下のスキーム 122 に示すように、I-356 の合成は 5 つの工程を包含した。



20

#### スキーム 122

##### 【0889】

##### 工程 1: 3-ブロモプロピル カルボノクロリデート (I-352)

0℃ に予備冷却した 3-ブロモプロパン-1-オール (cas: 627-18-9、600mg、4.3mmol) の THF 15mL 溶液に N<sub>2</sub> 下で TEA (0.9mL)、およびトリホスゲン (600mg、0.5当量) の THF 5mL 溶液を加えた。反応混合物を LC-MS でモニタリングした (反応アリコートに BnNH<sub>2</sub> で処理した後で分析した)。30 分後、反応混合物を次の工程に直接使用した。MS (ESI、陽イオン) m/z: 272.2 (M+1)。

30

##### 【0890】

##### 工程 2: 3-ブロモプロピル tert-ブチル エタン-1,2-ジイルジカルバメート (I-353)

前工程からの反応混合物に tert-ブチル (2-アミノエチル) カルバメート (1g、1.5当量) を 1 回で加えた。反応混合物を 25℃ で 15 時間攪拌した。反応完了時に、反応液を水 (50mL) で反応停止させ、EtOAc (3x50mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 1:1) で精製してカルバメート I-353 1.2g (収率 86%、2 工程) を白色固体として得た。MS (ESI、陽イオン) m/z: 347.2 (M+23)。

##### 【0891】

##### 工程 3: tert-ブチル (2-(2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)カルバメート (I-354)

3-ブロモプロピル tert-ブチル エタン-1,2-ジイルジカルバメート I-353 (1.1g、3.4mmol)、NaH (360mg、2.5当量、60% ミネラルオイル分散液)、NaI (350mg、1当量) の DMF (60mL) 溶液を 80℃ に 2 時間加熱した。完了時に、反応混合物を水 (30mL) で反応停止させ、EtOAc (3x30mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc) で精製してオキサジノン I-354 (100mg、12%) を淡色油状物として得た。MS (ESI、陽イオン) m/z: 267.2 (M+23)。

40

##### 【0892】

##### 工程 4: 3-(2-アミノエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (I-355)

tert-ブチル (2-(2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)カルバメート (100mg、0.4mmol) の HCl (2M EtOAc 溶液、3mL) 溶液を 25℃ で 2 時間攪拌した。反応完了時に、反

50

応混合物を濃縮し、分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA))で精製してアミンI-355 (30mg、収率50%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 145.2 (M+1)。

【0893】

工程5: 2-((2-オキソ-2-((2-(2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)アミノ)エチル)チオ)酢酸(I-356)

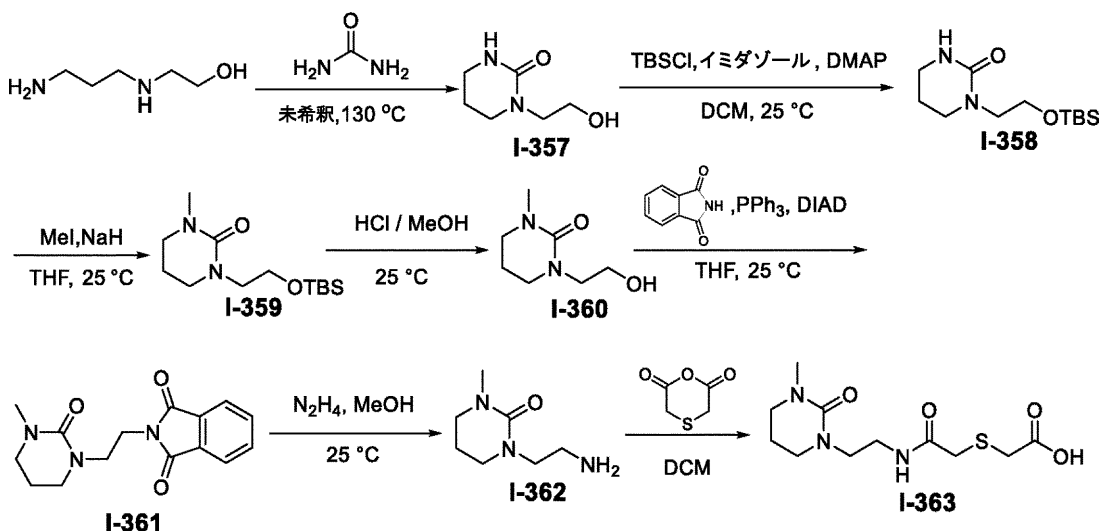
3-(2-アミノエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンI-355(30mg、0.2mmol)のDCM(2mL)中攪拌溶液に25℃で無水チオジグリコール酸(cas: 3261-87-8、27mg、1当量)、TEA(4滴)を加えた。反応混合物を2時間攪拌した後、濃縮し、分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA)、勾配: 2~8% MeCN)で精製して酸I-356(15mg、27%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 277.2 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (s, 1H), 4.33 – 4.28 (m, 2H), 3.63 –

3.58 (m, 2H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.11 – 2.07 (m, 2H)。

【0894】

以下のスキーム123に示すように、I-363の合成は7つの工程を包含した。



スキーム123

【0895】

2-((2-((2-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-363)

【0896】

工程1: 1-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(I-357)

封管中の2-((3-アミノプロピル)アミノ)エタン-1-オール(5.9g、50mmol、cas#: 4461-39-6)および尿素(4.5g、1.5当量、cas#: 57-13-6)を130℃で10時間加熱した。反応完了後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中20% MeOH)で精製してアルコールI-357(1g、収率14%)を白色固体として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 145.1 (M+1)。

【0897】

工程2: 1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(I-358)

1-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンI-357(2.6g、18mmol)、DMAP(220mg、0.1当量)、およびイミダゾール(2.5g、2.0当量)のDCM 30mL溶液にTBSCl(2.7g、1.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した後、水50mLで希釈し、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減

圧濃縮してシリルエーテルI-358 3.1g(収率67%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 259.1 (M+1)。

【0898】

工程3: 1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(I-359)

1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンI-358(2.1g、8mmol)およびNaH(960mg、5.0当量)のTHF(30mL)溶液に0℃でMeI(3.4g、3.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した後、溶媒を減圧除去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM)で精製してシリルエーテルI-359(1.1g、収率50%)を白色固体として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 273.1 (M+1)。

10

【0899】

工程3: 1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(I-360)

1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンI-359(1.1g、4mmol)のMeOH(10mL)溶液にN<sub>2</sub>下、0~5℃でHCl MeOH溶液(30% v/v、10mL)を加えた。反応混合物を0.5時間攪拌した後、減圧濃縮してアルコールI-360(600mg、収率95%)を淡色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 159.1 (M+1)。

【0900】

工程4: 2-(2-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-361)

1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンI-360(600mg、3.8mmol)のTHF(20mL)溶液にN<sub>2</sub>下、0~5℃でフタルイミド(cas: 85-41-6、592mg、1.05当量)、PPh<sub>3</sub>(1.5g、1.5当量)を加えた。30分後、DIAD(2.3g、3.0当量)を加え、反応混合物を周囲温度に昇温させ、6時間攪拌した。次に反応液を水(5mL)で反応停止させ、DCM(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中50% EtOAc)で精製してフタルイミドI-361(280mg、収率26%)を黄色固体として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 288.1 (M+1)。

30

【0901】

工程5: 1-(2-アミノエチル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(I-362)

2-(2-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンI-361(280mg、0.98mmol)のMeOH(5mL)溶液に0~5℃でNH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(85% H<sub>2</sub>O溶液、200mg、5.6当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12時間攪拌した。次にスラリーを濾過し、濾液を濃縮して粗アミンI-362(0.2g)を淡色油状物として得て、これを次の工程に持ち越した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 158.1 (M+1)。

【0902】

工程6: 2-((2-オキソ-2-((2-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)エチル)アミノ)エチル)チオ)酢酸(I-363)

1-(2-アミノエチル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンI-362(200mg、1.27mmol)および無水チオジグリコール酸(cas: 3261-87-8、300mg、1.8当量)のDCM 5mL溶液を2時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物を淡色油状物として得た。分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1%ギ酸を含む)、勾配: 5~15% MeCN)で精製してI-363(50mg、収率14%)を白色固体として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 290.1 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (s, 1H),

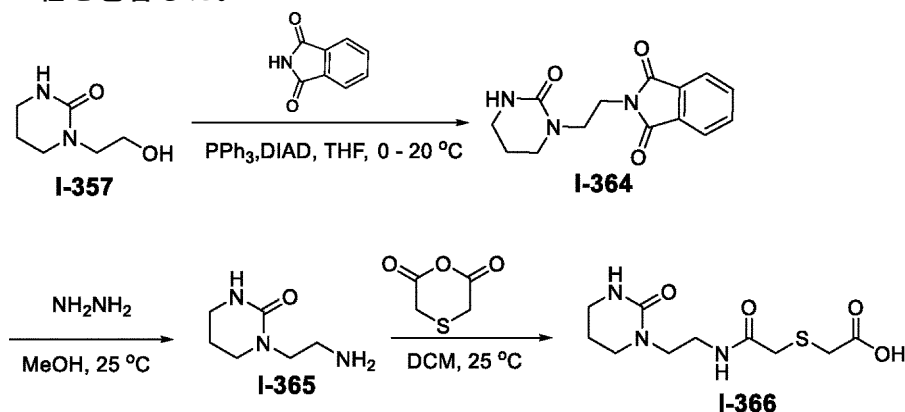
3.59-3.56 (m, 2H), 3.5-3.42 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H),

3.20 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.01-1.96 (m, 2H)。

50

## 【0903】

以下のスキーム124に示すように、既に記載の中間体I-357からのI-366の合成は3つの工程を包含した。



10

## スキーム124

## 【0904】

2-((2-オキソ-2-((2-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)エチル)アミノ)エチル)チオ)酢酸(I-366)

## 【0905】

工程1: 2-(2-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-364)

1-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンI-357(1g、6.9mmol)のTHF(30mL)溶液に0~5℃でフタルイミド(cas: 85-41-6、1g、1.05当量)およびPPh<sub>3</sub>(2.7g、1.5当量)を加えた。30分後、DIAD(4.2g、3.0当量)を加え、反応混合物を周囲温度に昇温させ、6時間攪拌した。次に反応液を水(5mL)で反応停止させ、DCM(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中50% EtOAc)で精製してフタルイミドI-364 800mg(収率43%)を黄色固体として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 274.1 (M+1)。

30

## 【0906】

工程2: 1-(2-アミノエチル)-3-メチルピロリジン-2-オン(I-365)

2-(2-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンI-364(0.2g、0.7mmol)のMeOH(5mL)溶液に0~5℃でNH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(85% H<sub>2</sub>O溶液、200mg、5.5mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、7時間攪拌した後、濾過し、濾液を濃縮して粗アミンI-365(0.12g)を淡色油状物として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 145.1 (M+1)。

## 【0907】

工程3: 2-((2-オキソ-2-((2-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)エチル)アミノ)エチル)チオ)酢酸(I-366)

40

1-(2-アミノエチル)-3-メチルピロリジン-2-オンI-365(120mg、0.83mmol)および無水チオジグリコール酸(cas: 3261-87-8、167mg、1.5当量)のDCM 5mL溶液を2時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物を淡色油状物として得た。粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA)、勾配: 5~15% MeCN)で精製してI-366 80mg(収率35%)を白色固体として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 276.2 (M+1)。

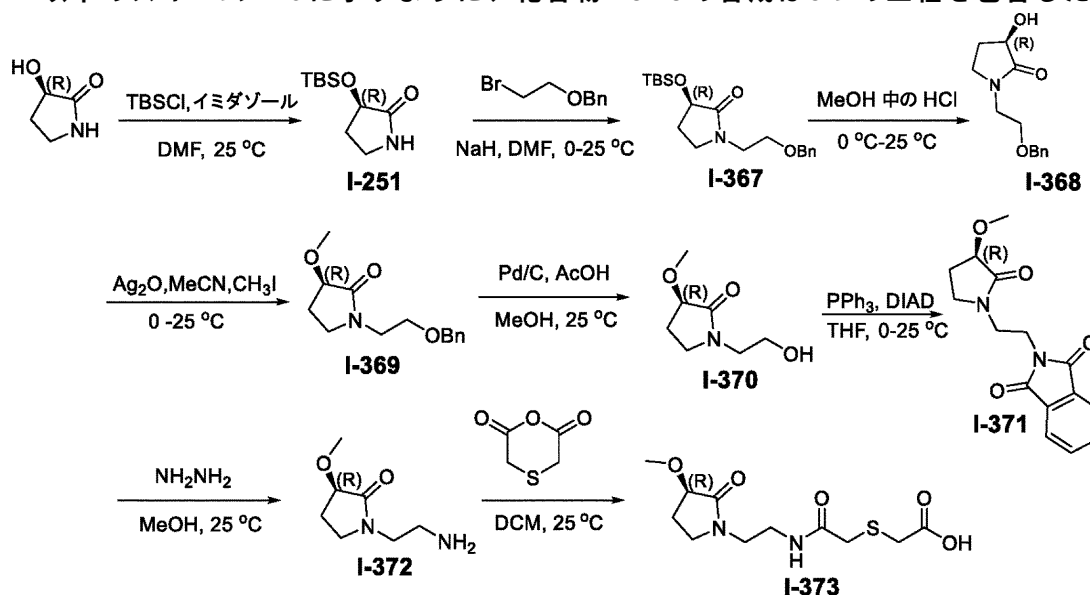
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54

(s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 2H), 3.51 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 3H), 3.34 – 3.29 (m, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.25 (s, 2H)。

50

## 【0908】

以下のスキーム125に示すように、化合物I-373の合成は8つの工程を包含した。



## スキーム125

## 【0909】

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

## 【0910】

工程1: (R)-1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-オン(I-367)

(R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-オンI-251(8g、37.2mmol)の無水DMF(80mL)溶液にN<sub>2</sub>下、0~5℃でNaH(60%ミネラルオイル分散液、3.72g、2.5当量)を加えた。反応混合物を0~5℃で30分間攪拌し、((2-プロモエトキシ)メチル)ベンゼン(cas: 1462-37-9、11.9g、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させた。12時間後、LC-MSは反応が完了したことを示した。H<sub>2</sub>O(20mL)を加え、反応混合物をEtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機抽出物を減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:1)で精製してI-367(5g、収率39%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 350 (M+1)。

## 【0911】

工程2: (R)-1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン(I-368)

(R)-1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-オンI-367(5g、14.32mmol)の溶液にHCl MeOH溶液(30% v/v、30mL)を加え、反応混合物を0~5℃で0.5時間攪拌した。LC-MS分析が反応完了を示したら、反応混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:10)で精製してI-368(2.36g、収率70%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 236 (M+1)。

## 【0912】

工程3: (R)-1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-3-メトキシピロリジン-2-オン(I-369)

(R)-1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オンI-368(2.36g、10.0mmol)の無水MeCN(30ml)溶液にN<sub>2</sub>下、0~5℃でAg<sub>2</sub>O(4.65g、2.0当量)を加えた。次に反応混合物を5分間攪拌し、CH<sub>3</sub>I(1.28g、0.9当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、10時間攪拌した。反応が完了したことをLC-MS分析が示したら、反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:1)で精製してI-369(1.7g、68%)を淡色油状物として得た。MS(E



SI、陽イオン)  $m/z$ : 250 ( $M+1$ )。

【0913】

工程4: (R)-1-(2-(ヒドロキシエチル)-3-メトキシピロリジン-2-オン(I-370)

(R)-1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-3-メトキシピロリジン-2-オンI-369(1.7g、6.82 mmol)のMeOH(10mL)溶液に $H_2$ (1atm)下でPd/C(170mg)を速やかに加えた。次に反応混合物を周囲温度で48時間攪拌した。反応が完了したことをLC-MS分析が示したら、反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して残渣を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:10)で精製してI-370(0.15g、収率14%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 160 ( $M+1$ )。

【0914】

工程5: (R)-2-(2-(3-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-371)

(R)-1-(2-(ヒドロキシエチル)-3-メトキシピロリジン-2-オンI-370(0.15g、0.94 mmol)、フタルイミド(cas: 85-41-6、0.148g、1.1当量)、および $PPh_3$ (0.369g、1.5当量)の無水THF(3mL)溶液を0~5℃で0.5時間攪拌した。次にDIAD(0.569g、3.0当量)を加え、反応混合物を周囲温度に昇温させ、7時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:10)で精製してI-371(0.5g、純度50%、収率50%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 275 ( $M+1$ )。

【0915】

工程6: (R)-1-(2-(アミノエチル)-3-メトキシピロリジン-2-オン(I-372)

(R)-2-(2-(3-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンI-371(0.5g、1.74 mmol)のMeOH(5mL)溶液にヒドラジン水和物(80%溶液、0.130g、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した後、濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物I-372(0.5g)を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 159 ( $M+1$ )。

【0916】

工程7: (R)-2-((2-((2-(3-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-373)

(R)-1-(2-(アミノエチル)-3-メトキシピロリジン-2-オンI-372(0.5g、3.3 mmol)および無水チオジグリコール酸(cas: 3261-87-8、0.653g、1.5当量)のDCM 5mL溶液にTEA(0.066g、0.2当量)を加えた。反応混合物を2時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(移動相: MeCN/ $H_2O$ (0.1% TFA)、勾配: 5~15% MeCN)で精製してI-373(50mg、収率5%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 291.1 ( $M+1$ )。

$^1H$ NMR

(400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.33 – 3.26 (m, 3H), 3.19 (m, 5H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 1.76 (m, 1H)。

【0917】

以下のスキーム126に示すように、化合物I-380の合成は8つの工程を包含した。

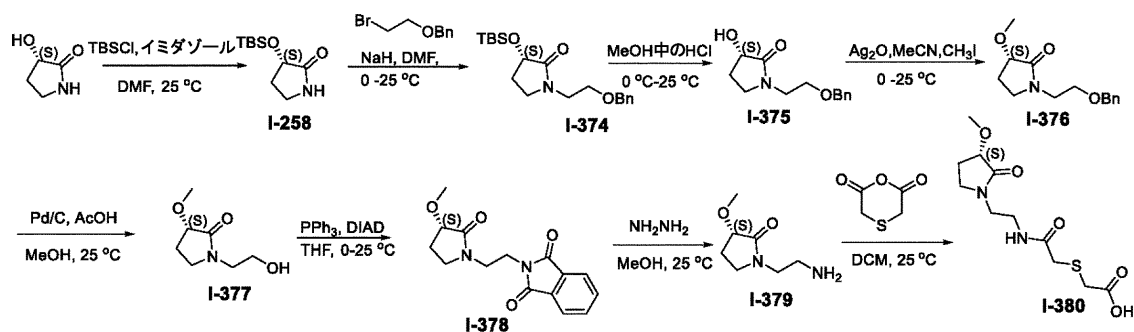
10

20

30

40

50



10

## スキーム126

【0918】

(S)-2-((2-((2-(3-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-380)

I-380の合成経路はI-373のそれと同様とし、(S)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン(cas: 34368-52-0)で開始した。カルボン酸I-380(淡色油状物、50mg、収率3%)を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFAを含む)、勾配: 5~15% MeCN)で単離した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 291.1 (M+1)。

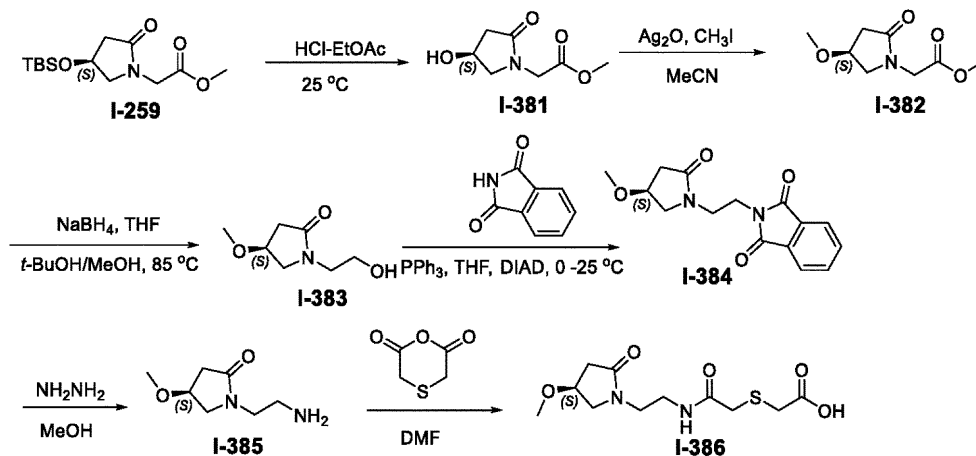
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.33 – 3.25 (m, 3H), 3.25 – 3.14 (m, 5H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H).

20

【0919】

以下のスキーム127に示すように、既に記載の中間体I-259からのI-386の合成は6つの工程を包含した。



30

## スキーム127

【0920】

工程1: メチル (S)-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート(I-381)

メチル (S)-2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテートI-259(2.1g、7.32mmol)のMeOH(15mL)溶液にN<sub>2</sub>下、0~5°CでHCl EtOAc溶液(2M、15mL)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、4時間攪拌した。反応完了後、水酸化アンモニウム(約0.2mL)を加えてpHを7に調整した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してエステルI-381(1.3g、収率102%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 174.1 (M+1)。

【0921】

工程2: メチル (S)-2-(4-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート(I-382)

50

メチル (S)-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテートI-381(1.3g、7.5 mmol)のアセトニトリル(15ml)溶液にN<sub>2</sub>下、0～5℃で酸化銀(cas: 260667-12-3、2.62g、1.5当量)およびヨードメタン(0.96g、0.9当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12時間攪拌した。反応完了時に、反応混合物をセライトを通じて濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してエステルI-382(0.48g、収率35%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 184.1 (M+1)。  
【0922】

工程3: (S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシピロリジン-2-オン(I-383)

メチル (S)-2-(4-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテートI-382(0.25g、1.5 mmol)のt-BuOH(10mL)溶液にN<sub>2</sub>下で水素化ホウ素ナトリウム(0.228g、4.0当量)のMeOH(0.5mL)溶液を加えた。反応混合物を85℃で0.5時間攪拌した。反応完了時に、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣を水(2mL)で反応停止させ、DCM(3x20mL)で抽出した。次に一緒にした有機抽出物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してアルコールI-383(0.11g、収率46%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 160.1 (M+1)。  
【0923】

工程4: (S)-2-(2-(4-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-384)

(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシピロリジン-2-オンI-383(0.31g、1.95mmol)のTHF(5mL)溶液にフタルイミド(0.32g、1.1当量)およびPPh<sub>3</sub>(0.77g、1.5当量)を加えた。反応混合物をN<sub>2</sub>下、0～5℃で0.5時間攪拌し、DIAD(1.18g、3.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で昇温させ、周囲温度で12時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してフタルイミドI-384を黄色油状物(0.40g、収率71%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 289.1 (M+1)。  
【0924】

工程5: (S)-1-(2-アミノエチル)-4-メトキシピロリジン-2-オン(I-385)

(S)-2-(2-(4-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンI-384(0.40g、1.39mmol)のMeOH(10mL)溶液に0～5℃でヒドラジン(85% H<sub>2</sub>O溶液、0.06g、1.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で昇温させ、12時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣にDCM(10ml)を加え、スラリーを濾過した。濾液を濃縮して粗アミンI-385を淡色油状物(0.18g、収率82%)として得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 159.1 (M+1)。  
【0925】

工程6: (S)-2-((2-((2-(4-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-386)

(S)-1-(2-アミノエチル)-4-メトキシピロリジン-2-オンI-385(0.18g、1.13mmol)および無水チオジグリコール酸(0.19g、1.3当量)のDMF(5mL)溶液を25℃で2時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物を淡色油状物として得た。粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA)、勾配: 1～3% MeCN)で精製してI-386 137mg(収率42%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 291.1 (M+1)。  
【0926】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (s,

1H), 4.06 (t, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 3.46 – 3.36 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.72 (dd, 6.7 Hz, 1H), 2.53 (dd, 1.6 Hz, 1H).

【0926】

以下のスキーム128に示すように、既に記載の中間体I-252からのI-392の合成は6つの工程を包含した。

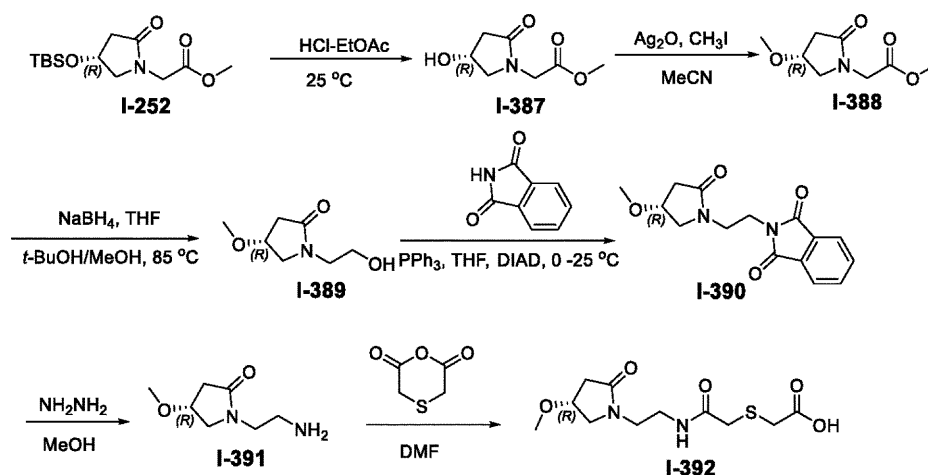
10

20

30

40

50



## スキーム128

【0927】

工程1: メチル (R)-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート(I-387)

メチル (R)-2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテートI-252(3.7g、12.89mmol)のMeOH(20mL)溶液に $\text{N}_2$ 下、 $0\sim 5^\circ\text{C}$ でHCl EtOAc溶液(2M、20mL)を加えた。反応混合物を4時間攪拌した。反応完了時に、水酸化アンモニウム(約0.4ml)を加えてpH 7に調整した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してアルコールI-387を淡色油状物(2.1g、収率94%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 174.1 ( $\text{M}+1$ )。

【0928】

工程2: メチル (R)-2-(4-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート(I-388)

メチル (R)-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテートI-387(2.1g、12.14mmol)のアセトニトリル(20ml)溶液に $\text{N}_2$ 下、 $0\sim 5^\circ\text{C}$ で酸化銀(4.22g、1.5当量)およびヨードメタン(1.55g、0.9当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12時間攪拌した後、セライトを通じて濾過した。濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してエステルI-388を淡色油状物(0.83g、収率37%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 184.1 ( $\text{M}+1$ )。

【0929】

工程3: (R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシピロリジン-2-オン(I-389)

メチル (R)-2-(4-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテートI-388(1.2g、6.42mmol)の $t\text{-BuOH}$ (10mL)溶液に $\text{N}_2$ 下で水素化ホウ素ナトリウム(0.73g、3.0当量)を加えた。反応混合物を $80^\circ\text{C}$ で0.5時間攪拌した後、冷却し、減圧濃縮した。残渣を水(2mL)で反応停止させ、DCM( $3\times 20\text{mL}$ )で抽出した。次に一緒にした有機抽出物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してアルコールI-389を淡色油状物(0.52g、収率51%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 160.1 ( $\text{M}+1$ )。

【0930】

工程4: (R)-2-(2-(4-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-390)

(R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシピロリジン-2-オンI-389(0.58g、3.64mmol)のTHF(6mL)溶液にフタルイミド(0.59g、1.1当量)および $\text{PPh}_3$ (1.43g、1.5当量)を加えた。反応混合物を $\text{N}_2$ 下、氷水浴中で0.5時間攪拌した。次にDIAD(2.21g、3.0当量)を加え、反応混合物を周囲温度で昇温させ、12時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してフタルイミドI-390を黄色油状物(0.45g、収率43%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 289.1 ( $\text{M}+1$ )。

【0931】

工程5: (R)-1-(2-アミノエチル)-4-メトキシピロリジン-2-オン(I-391)

(S)-2-(2-(4-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンI-390(0.45g、1.56mmol)のMeOH(10mL)溶液に0~5℃でヒドラジン(85% H<sub>2</sub>O溶液、0.07g、1.87mmol、1.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、12時間攪拌した後、濃縮した。残渣をDCM(10mL)中で希釈し、スラリーを濾過した。濾液を濃縮して粗アミンI-391を淡色油状物(0.21g、収率85%、純度85%)として得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 159.1 (M+1)。

【0932】

工程6: (R)-2-((2-((2-(4-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-392)

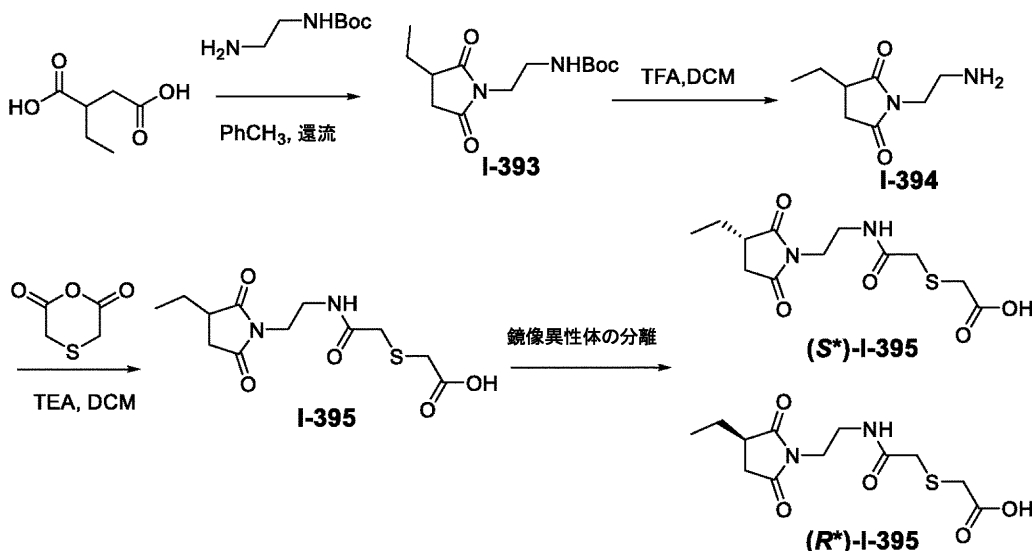
(R)-1-(2-アミノエチル)-4-メトキシピロリジン-2-オンI-391(0.21g、1.33mmol)および無水チオジグリコール酸(0.23g、1.3当量)のDMF(5mL)溶液を25℃で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮し、粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFA)、勾配: 1~3% MeCN)で精製して酸I-392 117.5mg(収率41%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 291.1 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (s, 1H), 4.04

(t, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 2H), 3.42 – 3.32 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.67 (dd, 1H), 2.47 (dd, 1H).

【0933】

スキーム129に示すように、化合物(S\*)-I-395および(R\*)-I-395の合成は4つの工程を包含した。



スキーム129

【0934】

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

【0935】

工程1: tert-ブチル (2-(3-エチル-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)カルバメート(I-393)

2-エチルコハク酸(cas: 636-48-6、0.2g、1.37mmol)およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(0.26g、1.2当量)のPhCH<sub>3</sub> 5mL溶液を還流温度に7時間加熱した。反応が完了したことをLC-MS分析が示した後、反応混合物を減圧濃縮して粗生成物を得て、これを分取TLC(EtOAc:石油エーテル = 2:1)で精製してイミドI-393(0.15g、収率41%

)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 293 ( $M+Na$ )。

【0936】

工程2: 1-(2-アミノエチル)-3-エチルピロリジン-2,5-ジオン(I-394)

tert-ブチル (2-(3-エチル-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)カルバメートI-393 (250mg、0.93mmol)のTFA/DCM(1:3 v/v、8mL)溶液を25℃で1時間攪拌した。反応が完了したことをLC-MS分析が示したら、反応混合物を減圧濃縮して1-(2-アミノエチル)-3-エチルピロリジン-2,5-ジオンI-394(500mg)を淡色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 171 ( $M+1$ )。

【0937】

工程3: 2-((2-((2-(3-エチル-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-395)

(S)-1-(2-アミノエチル)-3-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオンI-394(500mg、1.77mmol)および無水チオジグリコール酸(257mg、1.1当量)のDCM 5mL溶液にTEA(257mg、1.1当量)を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1%ギ酸))で精製してラセミカルボン酸I-395を淡色油状物(220mg、収率41%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 303.1 ( $M+1$ )。

【0938】

(S)-2-((2-((2-(3-エチル-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸((S<sup>\*</sup>)-I-395)

ラセミ酸I-395からキラル分離(Superchiral S-AD(Chiralway)、内径2cm\*長さ25cm、5 $\mu$ m、CO<sub>2</sub>/EtOH = 70/30(v/v))により(S<sup>\*</sup>)-I-395(淡色油状物、80mg、収率36%)を単離した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 303.1 ( $M+1$ )。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.22 (s, 1H), 3.74 – 3.61 (m, 2H), 3.58 – 3.45 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 2.93 – 2.72 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.99 – 1.86 (m, 1H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 0.99 (m, 3H).

【0939】

(R)-2-((2-((2-(3-エチル-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸((R<sup>\*</sup>)-I-395)

ラセミ酸I-395からキラル分離(Superchiral S-AD(Chiralway)、内径2cm\*長さ25cm、5 $\mu$ m、CO<sub>2</sub>/EtOH = 70/30(v/v))により(R<sup>\*</sup>)-I-395(淡色油状物、80mg、収率36%)を単離した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 303.1 ( $M+1$ )。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

7.48 (s, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.94 – 2.67 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 0.95 (m 3H).

【0940】

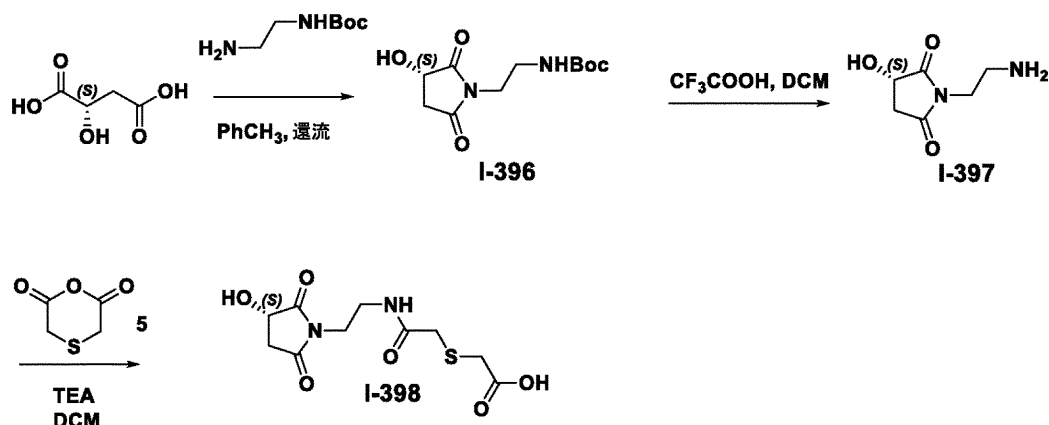
スキーム130に示すように、化合物I-398の合成は3つの工程を包含した。I-398の鏡像異性体であるI-399は同様の経路を使用して作製された。

10

20

30

40



## スキーム130

【0941】

工程1: tert-ブチル (S)-(2-(3-ヒドロキシ-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)カルバメート(I-396)

(S)-2-ヒドロキシコハク酸(cas: 97-67-6、2g、14.9mmol)およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(2.88g、1.2当量)のトルエン10mL溶液を還流温度に7時間加熱した。反応が完了したことをLC-MS分析が示したら、反応混合物を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc:石油エーテル = 2:1)で精製して中間体tert-ブチル (S)-(2-(3-ヒドロキシ-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)カルバメートI-396 1.9g(収率49%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 281 (M+Na)。

【0942】

工程2: (S)-1-(2-アミノエチル)-3-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(I-397)

tert-ブチル (S)-(2-(3-ヒドロキシ-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)カルバメートI-396(300mg、1.06mmol)のTFA/DCM(1:3 v/v、8mL)溶液を25℃で1時間攪拌した。反応が完了したことをLC-MS分析が示したら、反応混合物を減圧濃縮して(S)-1-(2-アミノエチル)-3-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオンI-397(400mg)を淡色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 159 (M+1)。

【0943】

工程3: (S)-2-((2-((2-(3-ヒドロキシ-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-398)

(S)-1-(2-アミノエチル)-3-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオンI-397(200mg、1.3mmol)および無水チオグリコール酸(167mg、1.3mmol)のDCM 5mL溶液にTEA(157mg、1.2当量)を加えた。反応混合物を2時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製してカルボン酸I-398(83mg、収率22%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 291.2 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.16-

8.13 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H)。

【0944】

R-2-((2-((2-(3-ヒドロキシ-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-399)

(2R)-リンゴ酸からI-399を淡色油状物として収率79%で調製した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 291.2 (M+1)。

10

20

30

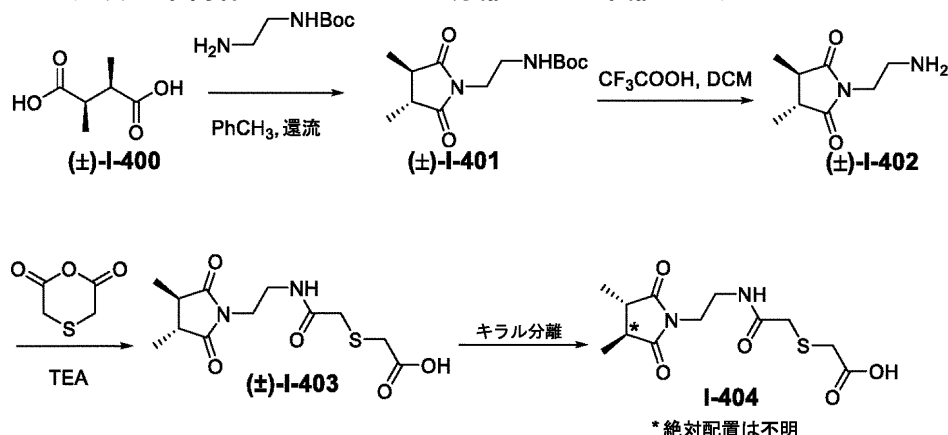
40

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.15-8.12 (m, 1H), 4.47-4.44(m, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.14(s, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H).

#### 【0945】

以下のスキーム131に示すように、ラセミ化合物(±)-I-403の合成は3つの工程を包含した。次に中間体I-404をキラル分離により単離した。



#### スキーム131

#### 【0946】

2-((2-((2-(3,4-ジメチル-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-404)

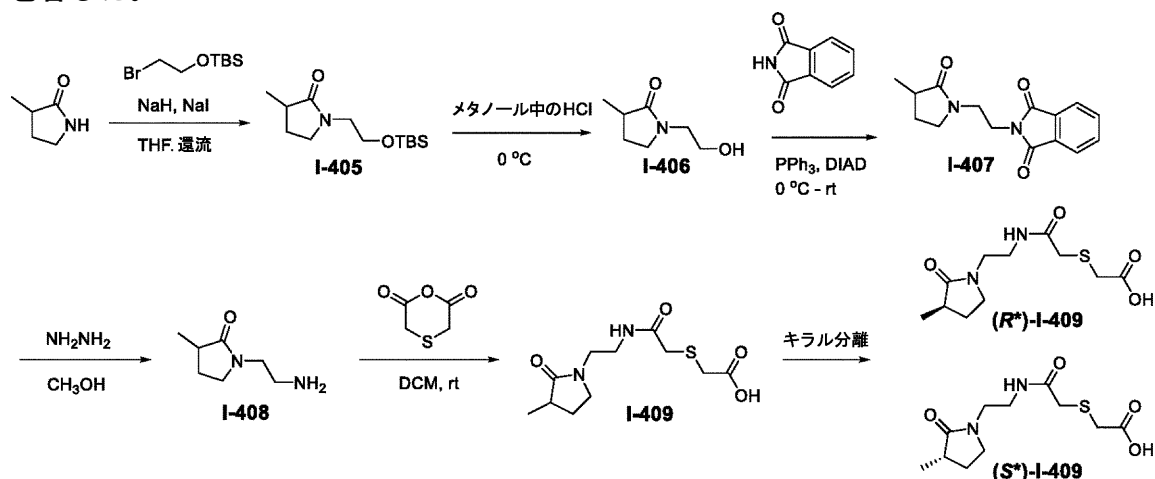
I-404の合成経路はI-398のそれと同様であり、(±)-(2R\*,3R\*)-2,3-ジメチルコハク酸(±)-I-400(cas: 13545-04-5)で開始した。ラセミ酸I-403からキラル分離(Superchiral S-AD(Chiralway)、内径2cm\*長さ25cm、5 $\mu$ m、ヘキサン/EtOH = 60/40(v/v))によりI-404(淡色油状物、30mg、収率15%)を単離した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 303.1 (M+1)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.34 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 3.67

(m, 2H), 3.5(s, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 1.3 (m, 6H).

#### 【0947】

以下のスキーム132に示すように、(R\*)-I-409および(S\*)-I-409の合成は5つの工程を包含した。





## スキーム132

【0948】

工程1: 1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-メチルピロリジン-2-オン(I-405)

3-メチルピロリジン-2-オン(cas: 2555-05-7、0.3g、3mmol)のTHF(10mL)溶液にN<sub>2</sub>下、0~5℃でNaH(0.242g、2当量)を加えた。反応混合物を0.5時間攪拌した後、(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(cas: 86864-60-0、0.86g、1.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、5時間攪拌した。次に反応液を水(5mL)で反応停止させ、DCM(3x20mL)で抽出した。次に一緒にした有機抽出物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してI-405(0.25g、収率32%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 258 (M+1)。

10

【0949】

工程2: 1-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-メチル-ピロリジン-2-オン(I-406)

1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-メチルピロリジン-2-オンI-405(0.3g、3mmol)のMeOH(10mL)溶液にN<sub>2</sub>下、0~5℃でHCl MeOH溶液(30%、3mL)を加えた。混合物を0.5時間攪拌した。次に反応混合物を減圧濃縮して粗アルコールI-406を淡色油状物(0.25g)として得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 144 (M+1)。

【0950】

20

工程3: 2-(2-(3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-407)

1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルピロリジン-2-オンI-406(0.25g、1.75mmol)のTHF(5mL)溶液にフタルイミド(cas: 85-41-6、0.25g、1.5当量)およびPPh<sub>3</sub>(0.68g、1.5当量)を加えた。反応混合物を0~5℃に冷却し、DIAD(1.059g、3.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、6時間攪拌した後、水(5mL)で反応停止させ、DCM(3x20mL)で抽出した。次に一緒にした有機抽出物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物I-407(純度: 67%、0.3g、収率48%)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に持ち越した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 273 (M+1)。

【0951】

30

工程4: 1-(2-アミノエチル)-3-メチルピロリジン-2-オン(I-408)

2-(2-(3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンI-407(0.3g、3mmol)のMeOH(10mL)溶液に0~5℃でNH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(85% H<sub>2</sub>O溶液、1.03mL、1.2当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、7時間攪拌した後、濾過した。濾液を濃縮して淡色油状物を得た。粗生成物I-408(0.35g)を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 143 (M+1)。

【0952】

工程5: 2-((2-((2-(3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-409)

1-(2-アミノエチル)-3-メチルピロリジン-2-オンI-408(350mg、1.3mmol)および無水チオジグリコール酸(167mg、1.0当量)のDCM 5mL溶液にTEA(157mg、1.56mmol)を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、減圧濃縮して粗製の酸を得て、これを分取HPLCで精製してラセミ酸I-409を得た。ラセミ体I-409からキラル分離(CHIRALPAK AD-Hカラム、移動相: ヘキサン/EtOH/AcOH = 80/20/0.1(v/v/v))により(R\*)-I-409(30mg、5%、絶対配置は不明)を単離した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 275.2 (M+1)。

40

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (s, 1H), 3.5 (m, 6H), 3.4 (s, 2H), 3.2 (s, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.1 (m, 3H).

50

## 【0953】

2-((2-((2-(3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸( $S^+$ )-I-409)

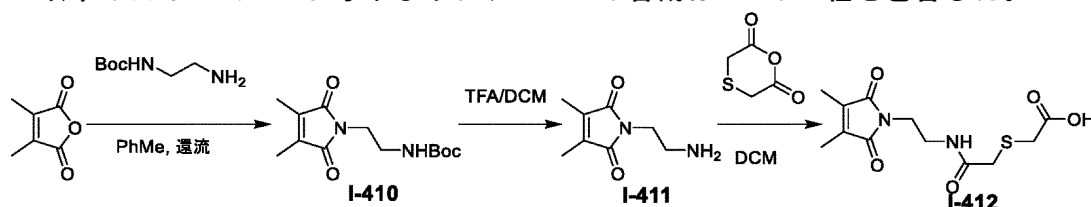
ラセミ体I-409からキラル分離(CHIRALPAK AD-Hカラム、移動相: ヘキサン/EtOH/H OAc = 80/20/0.1(v/v/v))により淡色油状物として収率5%で単離した。立体中心における絶対配置は確定されなかった。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 275.2 ( $M+1$ )。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.4 (s, 1H), 3.5 (m, 6H), 3.4 (s, 2H), 3.2 (s, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.1 (m, 3H)。

10

## 【0954】

以下のスキーム133に示すように、I-412の合成は3つの工程を包含した。



## スキーム133

20

## 【0955】

2-((2-((2-(3,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-412)

工程1: tert-ブチル (2-(3,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル)カルバメート(I-410)

3,4-ジメチルフラン-2,5-ジオン(cas: 766-39-2、600mg、4.76mmol)およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(cas: 57260-73-8、1.1g、1.5当量)のトルエン(30 mL)溶液を還流温度に2時間加熱した。次に反応混合物を濾過し、シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン:EtOAc = 5:1)で精製してtert-ブチル (2-(3,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル)カルバメートI-410を黄色固体(700mg、55%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 291.1 ( $M+23$ )。

30

## 【0956】

工程2: 1-(2-アミノエチル)-3,4-ジメチル-1H-ピロール-2,5-ジオン(I-411)

tert-ブチル (2-(3,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル)カルバメート(700mg、2.61mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した後、濃縮して粗生成物1-(2-アミノエチル)-3,4-ジメチル-1H-ピロール-2,5-ジオンTFA塩I-411を褐色油状物(500mg、108%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 169.1 ( $M+1$ )。

## 【0957】

工程3: 2-((2-((2-(3,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-412)

40

1-(2-アミノエチル)-3,4-ジメチル-1H-ピロール-2,5-ジオン(0.4g、2.38mmol)および無水チオジグリコール酸(1.2g、4当量)のDCM(5mL)溶液を周囲温度で終夜攪拌した。反応をLC-MSでモニタリングした。反応完了時に、反応混合物を濃縮し、分取TLCで精製して酸I-412(100mg、14%)を白色固体として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 301.1 ( $M+1$ )。

$^1H$  NMR

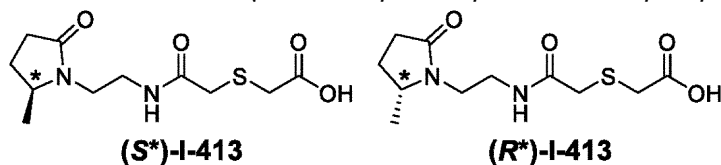
(400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.28 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 1.96 (s, 6H)。

50

## 【0958】

(S\*)-I-413および(R\*)-I-413

(S\*)-I-413および(R\*)-I-413の合成経路は(R\*)-および(S\*)-I-234の経路と同様とした。合成を5-メチルピロリジン-2-オンで開始した。最終標的化合物を分取HPLCで精製してラセミ体I-413 200mg(55%)を淡色油状物として得た。ラセミ体の分取キラル分離(CHIRALPAK ADカラム(ヘキサン/EtOH/AcOH = 70/30/0.1))により2つの鏡像異性体を得た。



\* 絶対配置は不明

10

## 【0959】

(S\*)-I-413

キラルHPLC精製後、(S\*)-I-413 30mg(絶対配置は未確定)を黄色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 275.1 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.51 - 2.37 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 1H), 1.26 - 1.22 (m, 3H).

20

## 【0960】

(R\*)-I-413

キラルHPLC精製後、(R\*)-I-413 41mg(絶対配置は未確定)を黄色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 275.1 (M+1)。

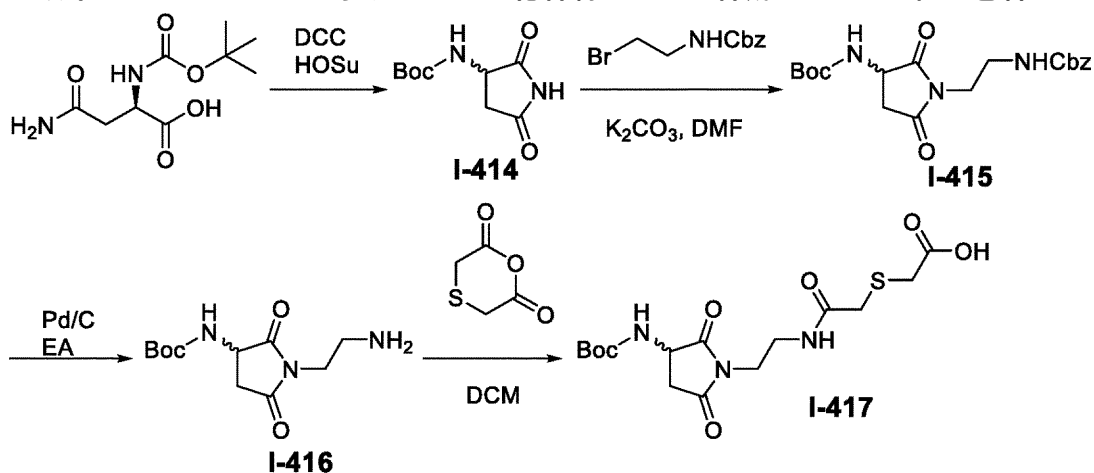
<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 (s, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.26 - 1.24 (m, 3H).

30

## 【0961】

以下のスキーム134に示すように、化合物I-417の合成は4つの工程を包含した。



40

50

## スキーム134

## 【0962】

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

## 【0963】

(R)-2-((2-((2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-417)

工程1: tert-ブチル (2,5-ジオキソピロリジン-3-イル)カルバメート(I-414)

(tert-ブトキシカルボニル)-D-アスパラギン(cas: 75647-01-7、1.0g、4.3mmol)のDMF(7mL)中攪拌溶液にDCC(0.8g、1.0当量)およびHOSu(0.5g、1.0当量)を加えた。反応混合物を80℃に6時間加熱した後、減圧濃縮した。残渣をEtOAc(10mL)に溶解させ、濾過した。濾液を水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc:石油エーテル = 1:1)で精製してイミドI-414を淡黄色固体(0.5g、収率53%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 237.1 (M+23)。

## 【0964】

工程2: tert-ブチル (1-(2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)エチル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル)カルバメート(I-415)

tert-ブチル (2,5-ジオキソピロリジン-3-イル)カルバメートI-414(0.5g、2.3mmol)およびベンジル (2-ブロモエチル)カルバメート(cas: 53844-02-3、890mg、1.5当量)のDMF(5mL)溶液に炭酸カリウム(800mg、2.5当量)を加えた。反応混合物を90℃に12時間加熱した。次に反応液を水(5mL)で反応停止させ、EtOAc(3x20mL)で抽出した。次に一緒にした有機抽出物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc:石油エーテル = 1:1)で精製してカルバメートI-415を淡黄色油状物(0.9g、100%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 414.1 (M+23)。

## 【0965】

工程3: tert-ブチル-(1-(2-アミノエチル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル)カルバメート(I-416)

tert-ブチル (1-(2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)エチル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル)カルバメートI-415(0.9g、2.3mmol)のEtOAc(15ml)溶液にH<sub>2</sub>(14 Psi)下でPd/C 100mgを得た。反応混合物を周囲温度で終夜攪拌した後、濾過し、濾液を濃縮して粗生成物tert-ブチル-(1-(2-アミノエチル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル)カルバメートI-416を褐色油状物(0.5g、84%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 280.1 (M+23)。

## 【0966】

工程4: 2-((2-((2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-417)

tert-ブチル-(1-(2-アミノエチル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル)カルバメートI-416(0.1g、0.4mmol)および無水チオジグリコール酸(211mg、4当量)のDCM(5mL)溶液を周囲温度で4時間攪拌した。反応をLC-MSでモニタリングした。反応完了時に、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を分取HPLCで精製してI-417(ラセミ体)(39mg、収率25%)を得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 412.2 (M+23)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34 (s, 1H), 5.62 (m, 1H),

4.36 (s, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.45 (m, 3H), 3.31 (1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.44 (s, 9H)。

## 【0967】

以下のスキーム135に示すように、化合物I-421の合成は4つの工程を包含した。

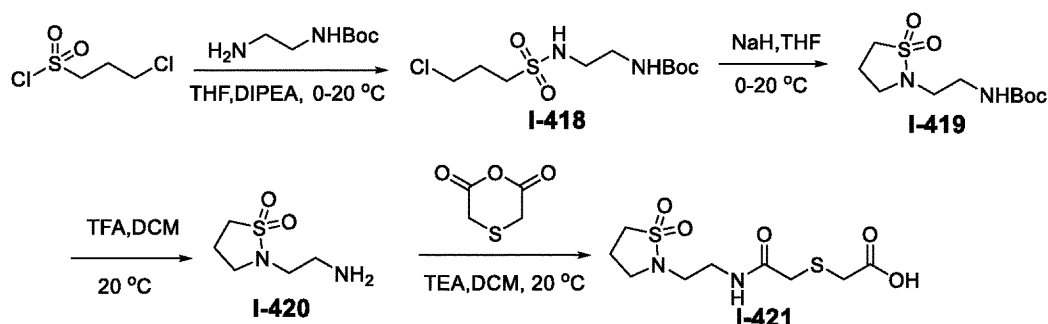
10

20

30

40

50



## スキーム135

【0968】

標的化合物の化学構造は $^1\text{H}$  NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

【0969】

工程1: tert-ブチル (2-((3-クロロプロピル)スルホンアミド)エチル)カルバメート(I-418)

tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート(1g、6.25mmol)およびDIPEA(1.30mL)の無水THF(62mL)溶液に0~5°Cで3-クロロプロパン-1-スルホニルクロリド(cas: 1633-82-5、1.22g、6.9mmol)の無水THF(5mL)溶液を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、8時間攪拌した。反応が完了したことをLC-MS分析が示したら、 $\text{H}_2\text{O}$ (20mL)を加え、反応混合物をEtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機抽出物を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:2)で精製してI-418(2.0g、96%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 323 ( $\text{M}+\text{Na}$ )。

【0970】

工程2: tert-ブチル (2-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)エチル)カルバメート(I-419)

tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバメートI-418(2g、6.67mmol)の無水THF(70mL)溶液に0~5°CでNaH(60%ミネラルオイル分散液、0.4g、1.5当量)を数回に分けて加えた。反応液を周囲温度に昇温させ、8時間攪拌した。反応が完了したことをLC-MS分析が示したら、 $\text{H}_2\text{O}$ (20mL)を加え、反応混合物をEtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機抽出物を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 2:1)で精製してI-419(0.15g、収率9%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 287 ( $\text{M}+\text{Na}$ )。

【0971】

工程3: 2-(2-アミノエチル)イソチアゾリジン1,1-ジオキシド(I-420)

tert-ブチル (2-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)エチル)カルバメートI-419(150mg、0.57mmol)のTFA/DCM(1:3 v/v、4mL)溶液を25°Cで2時間攪拌した。反応が完了したことをLC-MS分析が示したら、反応混合物を減圧濃縮して粗アミンTFA塩I-420を淡色油状物(337mg)として得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 165 ( $\text{M}+1$ )。

【0972】

工程4: 2-((2-((2-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-421)

2-(2-アミノエチル)イソチアゾリジン-1,1-ジオキシド(337mg、1.22mmol)および無水チオジグリコール酸(193mg、1.2当量)のDCM 5mL溶液にTEA(24mg、0.244mmol)を加えた。反応混合物を2時間攪拌した後、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(移動相: MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ (0.1% TFA)、勾配: 1~5% MeCN)で精製してI-421を淡色油状物(50mg、収率14%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 297.1 ( $\text{M}+1$ )。

10

20

30

40

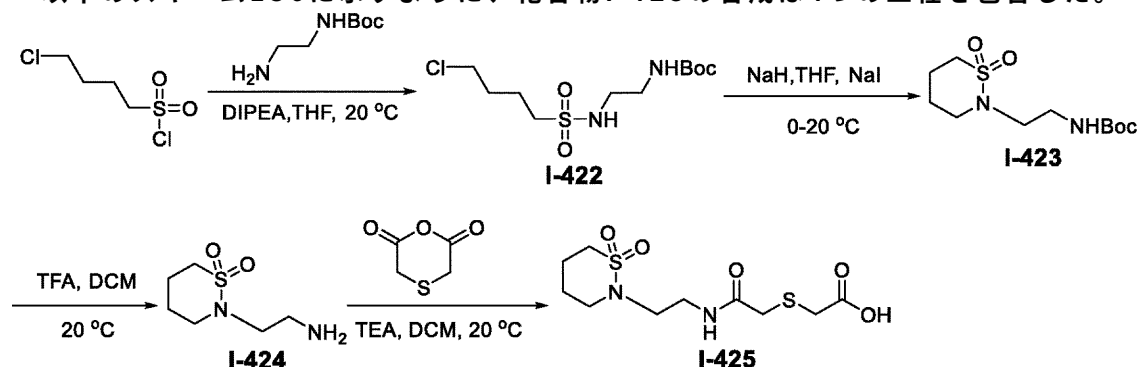
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.60 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.27 – 3.19 (m, 6H), 3.19 – 3.12 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.25 – 2.15 (m, 2H).

【0973】

I-425:

以下のスキーム136に示すように、化合物I-425の合成は4つの工程を包含した。



スキーム136

【0974】

2-((2-((2-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-425)

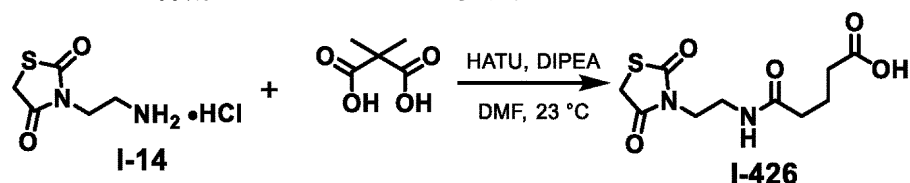
I-425の合成経路はI-421の合成に使用した合成経路と同様とし、4-クロロブタン-1-スルホニルクロリド(cas: 1633-84-7)で開始した。2-((2-((2-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸I-425(淡色油状物、50mg、収率15%)を分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFAを含む)、勾配: 10~20% MeCN)で単離した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 311.1 (M+1)。

$^1\text{H}$  NMR (400

MHz, DMSO)  $\delta$  12.57 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.34 – 3.30 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.08 – 3.03 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.54 (m, 3.7 Hz, 2H).

【0975】

I-426の合成をスキーム137に示す。



スキーム137

【0976】

アミン塩I-14(44.5mg、0.226mmol)、2,2-ジメチルマロン酸(59.8mg、2.0当量)、およびDIPEA(118  $\mu\text{L}$ 、3.0当量)のDMF(1mL)溶液にHATU(129.1mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間維持した後、分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してI-426(8.6mg、収率14%)を得た。

【0977】

10

20

30

40

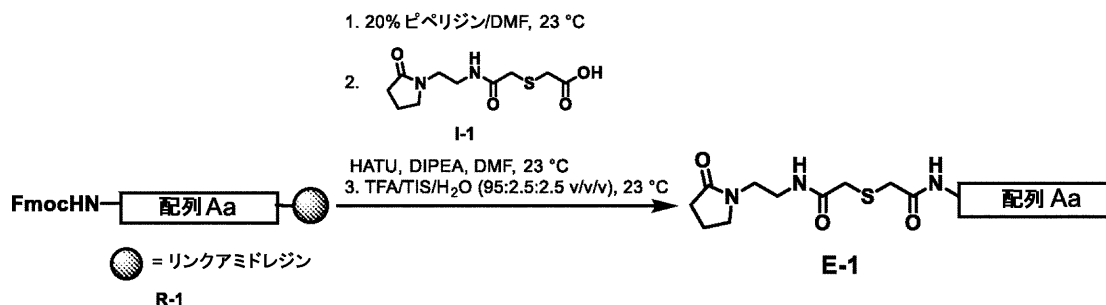
50

## D. 本発明に記載の化合物の実施例

## 一般的手順4 (GP4)

カルボン酸ビルディングブロックを利用するペプチドの固相合成

## 実施例1: 化合物83



10

## スキーム138

【0978】

スキーム138に示すようにE-1を合成した。

【0979】

エンドキャップ付き6mLポリプロピレンチューブ中のリンクアミドレジンR-1(0.125 mol/g、140.5mg、17.6 μmol)に20% v/vピペリジン/DMF(2mL)を加えた。チューブをキャップし、周囲温度で30分間攪拌した後、排水した。樹脂をDMF(5x3mL)で洗浄した。樹脂にカルボン酸ビルディングブロックI-1(36.6mg、8.0当量)のDMF(2.8mL)溶液、続いてDIPEA(61 μL、20当量)を加えた。次にHATU(80mg、12.0当量)を加え、反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物を排水し、樹脂をDMF(5x3mL)、DCM(5x3mL)で洗浄し、30分間減圧乾燥させた。

20

【0980】

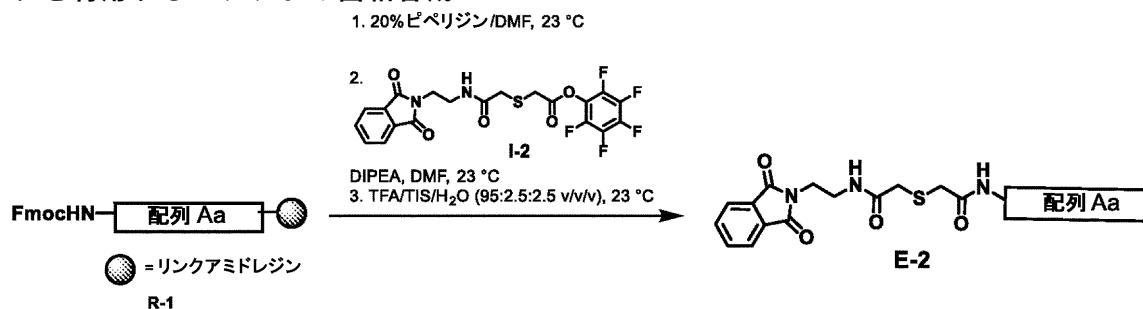
樹脂を15mL Falconチューブに移し、切断試薬(95:2.5:2.5 v/v/v TFA/TIS/H<sub>2</sub>O)3 mLを加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。樹脂を濾過し、TFA(2x3mL)で洗浄した。一緒にした濾液および洗浄液を減圧濃縮し、得られた残渣をEt<sub>2</sub>O(3mL)でトリチュレートしてペプチドを析出させた。ペプチドを氷AcOH(2mL)に再溶解させ、分取HPLC (Phenomenex Jupiter 10 μM Proteo 90 Å LCカラム、250x21.2mm、流量15mL/分、30分にわたる25mM酢酸アンモニウム水溶液中0~100%アセトニトリルの勾配)で精製してE-1 25.8mgを白色固体として得た。ESI-MS(陽イオン化) 実測値1149.7、[C<sub>213</sub>H<sub>325</sub>N<sub>47</sub>O<sub>64</sub>S]<sup>4+</sup>計算値1149.3。

30

【0981】

## 一般的手順5 (GP5)

ペンタフルオロフェニルまたはN-ヒドロキシスクシンイミドエステルビルディングブロックを利用するペプチドの固相合成



40

## スキーム139

【0982】

## 実施例2: 化合物173

スキーム139に示すようにE-2を合成した。

50

## 【0983】

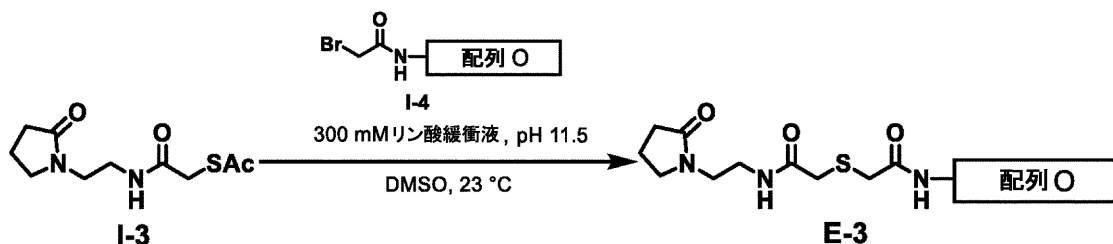
エンドキャップ付き6mLポリプロピレンチューブ中のリンクアミドレジン(0.125mmol/g、107.8mg、13.5 $\mu$ mol)に20% v/vピペリジン/DMF(2mL)を加えた。チューブをキャップし、周囲温度で30分間攪拌した後、排水した。樹脂をDMF(5x3mL)で洗浄した。樹脂にペンタフルオロフェニルエステルI-2(32.9mg、5.0当量)のDMF(1mL)溶液、続いてDIPEA(24 $\mu$ L、10当量)を加え、反応混合物を周囲温度で24時間攪拌した。反応混合物を排水した。樹脂をDMF(5x3mL)、DCM(5x3mL)で洗浄し、30分間減圧乾燥させた。

## 【0984】

樹脂を15mL falconチューブに移し、切断試薬(95:2.5:2.5 v/v/v TFA/TIS/H<sub>2</sub>O)3mLを加えた。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。樹脂を濾過し、TFA(2x0.5mL)で洗浄した。一緒にした濾液および洗浄液を減圧濃縮し、得られた残渣をEt<sub>2</sub>O(2mL)でトリチュレートしてペプチドを析出させた。ペプチドを氷AcOH(1.2mL)に再溶解させ、分取HPLC(Phenomenex Jupiter 10 $\mu$ M Proteo 90Å LCカラム、250x21.2mm、流量15mL/分、30分にわたる25mM酢酸アンモニウム水溶液中0~100%アセトニトリルの勾配)で精製してE-2 9.4mgを白色固体として得た。ESI-MS(陽イオン化) 実測値1165.3、[C<sub>217</sub>H<sub>323</sub>N<sub>47</sub>O<sub>65</sub>S]<sup>4+</sup>計算値1164.8。

## 【0985】

実施例3: 化合物189



## スキーム140

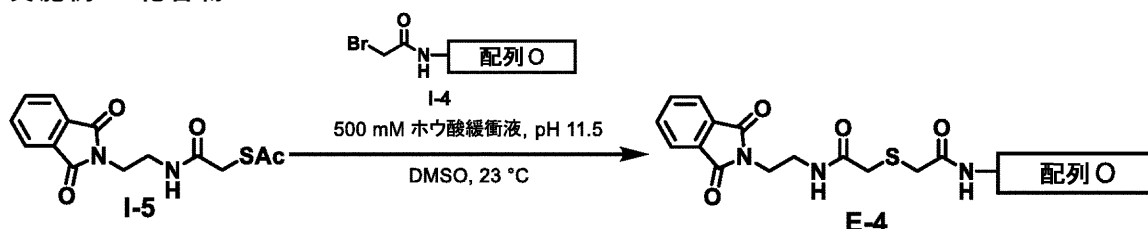
スキーム140に示すようにE-3を合成した。

## 【0986】

ペプチドI-4(DMSO中5mMストック溶液0.25mL、1.2 $\mu$ mol)にI-3(DMSO中50mMストック溶液50 $\mu$ L、2.0当量)、続いて300mMリン酸ナトリウム緩衝液、pH 11.5(50 $\mu$ L)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してE-3(4.3mg)を白色固体として得た。ESI-MS実測値1374.3、C<sub>186</sub>H<sub>269</sub>N<sub>46</sub>O<sub>59</sub>S (M-3H)必要値1374.3。

## 【0987】

実施例4: 化合物190



## スキーム141

スキーム141に示すようにE-4を合成した。

## 【0988】

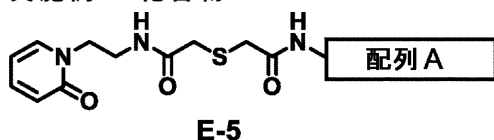
ペプチドI-4(DMSO中5mMストック溶液0.25mL、1.2 $\mu$ mol)にI-5(DMSO中50mMストック溶液50 $\mu$ L、2.0当量)、続いて500mMホウ酸緩衝液、pH 9.5(25 $\mu$ L)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した後、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製してE-4(1.8mg)を白色固体として得た。ESI-MS実測値1395.0、C<sub>190</sub>H<sub>267</sub>N<sub>46</sub>O<sub>60</sub>



S (M-3H)必要値1395.0。

【0989】

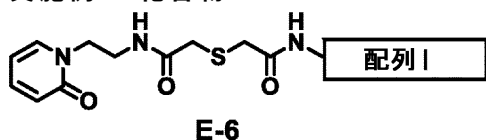
実施例5: 化合物139



GP4に従って、樹脂24mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-6を使用してE-5を調製することで、E-5 2.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1058.5、 $C_{193}H_{278}N_{46}O_{60}S$  (M-4H<sup>+</sup>)必要値1058.0。

【0990】

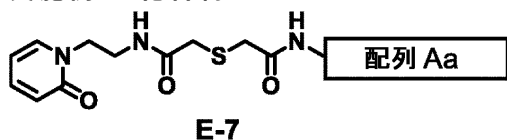
実施例6: 化合物118



GP4に従って、樹脂30.9mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-6を使用してE-6を調製することで、E-6 0.9mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1063.5、 $C_{194}H_{288}N_{46}O_{60}S$  (M+4H<sup>+</sup>)必要値1063.5。

【0991】

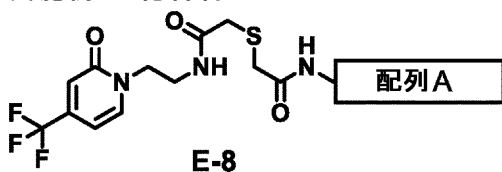
実施例7: 化合物52



GP4に従って、樹脂43.3mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-6を使用してE-7を調製することで、E-7 2.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1152.3、 $C_{214}H_{323}N_{47}O_{64}S$  (M+4H<sup>+</sup>)必要値1151.8。

【0992】

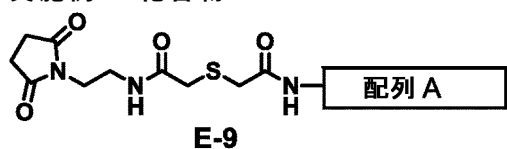
実施例8: 化合物121



GP4に従って、樹脂30.8mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-7を使用してE-8を調製することで、E-8 2.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1077.6、 $C_{194}H_{285}FN_{46}O_{60}S$  (M+4H<sup>+</sup>)必要値1077.0。

【0993】

実施例9: 化合物117

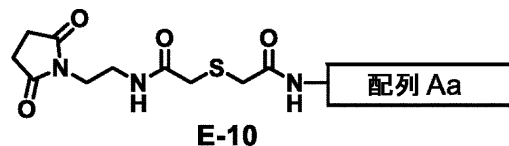


GP4に従って、樹脂30.3mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-8を使用してE-

9を調製することで、E-9 3.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1061.0、 $C_{192}H_{286}N_{46}O_{61}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1061.0。

【0994】

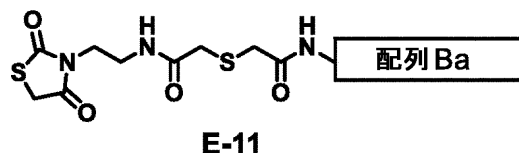
実施例10: 化合物114



GP4に従って、樹脂40.1mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-8を使用してE-10を調製することで、E-10 1.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1152.8、 $C_{213}H_{323}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1152.8。

【0995】

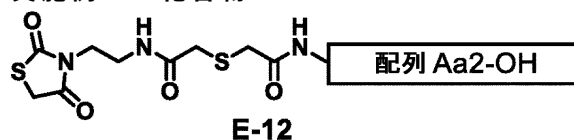
実施例11: 化合物53



GP4に従って、樹脂67mg(推定ローディング量0.08mmol/g)およびI-9を使用してE-11を調製することで、E-11 2.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.9、 $C_{212}H_{321}N_{47}O_{65}S_2$  ( $M+4H^+$ )必要値1157.3。

【0996】

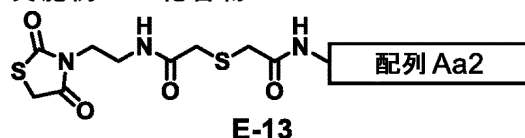
実施例12: 化合物56



GP4に従って、樹脂55.6mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-9を使用してE-12を調製することで、E-12 1.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1125.8、 $C_{207}H_{313}N_{45}O_{63}S_2$  ( $M+4H^+$ )必要値1125.3。

【0997】

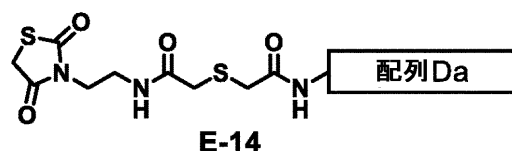
実施例13: 化合物60



GP4に従って、樹脂53.3mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-9を使用してE-13を調製することで、E-13 5.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1125.4、 $C_{207}H_{314}N_{46}O_{62}S_2$  ( $M+4H^+$ )必要値1125.1。

【0998】

実施例14: 化合物76

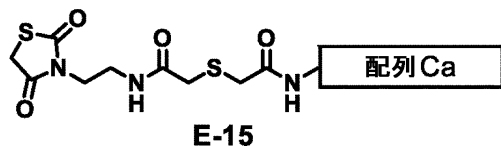


GP4に従って、樹脂41.3mg(推定ローディング量0.11mmol/g)およびI-9を使用してE-

14を調製することで、E-14 0.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1238.2、 $C_{22}H_{34}N_5O_6S_3$  ( $M+4H^+$ )必要値1237.6。

【0999】

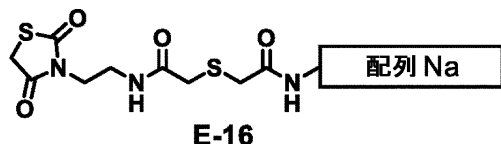
実施例15: 化合物73



GP4に従って、樹脂40.4mg(推定ローディング量0.06mmol/g)およびI-9を使用してE-15を調製することで、E-15 0.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1135.3、 $C_{20}H_{31}N_4O_6S_2$  ( $M+4H^+$ )必要値1134.8。

【1000】

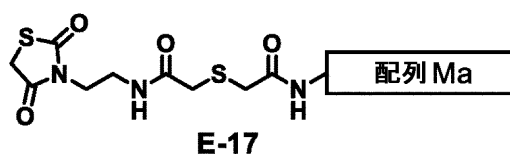
実施例16: 化合物70



GP4に従って、樹脂56.5mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-9を使用してE-16を調製することで、E-16 1.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1161.2、 $C_{21}H_{32}N_4O_6S_2$  ( $M+4H^+$ )必要値1160.8。

【1001】

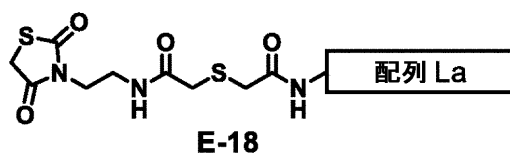
実施例17: 化合物71



GP4に従って、樹脂68mg(推定ローディング量0.16mmol/g)およびI-9を使用してE-17を調製することで、E-17 3.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1139.3、 $C_{20}H_{31}N_4O_6S_3$  ( $M+4H^+$ )必要値1138.8。

【1002】

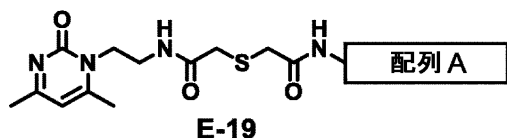
実施例18: 化合物72



GP4に従って、樹脂56.9mg(推定ローディング量0.17mmol/g)およびI-9を使用してE-18を調製することで、E-18 0.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.4、 $C_{20}H_{31}N_4O_6S_3$  ( $M+4H^+$ )必要値1153.1。

【1003】

実施例19: 化合物137

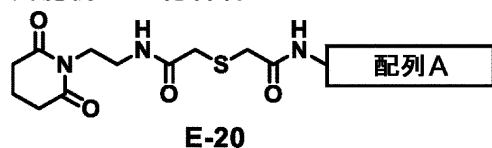


GP4に従って、樹脂27.3mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-10を使用して

E-19を調製することで、E-19 0.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1065.8、 $C_{194}H_{281}N_{47}O_{60}S$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup> 必要値1065.3。

【1004】

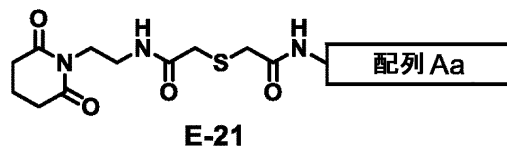
実施例20: 化合物138



GP4に従って、樹脂29mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-11を使用してE-20を調製することで、E-20 3.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1063.0、 $C_{193}H_{280}N_{46}O_{61}S$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup> 必要値1062.5。

【1005】

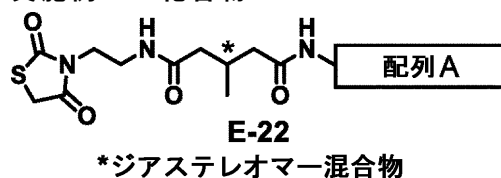
実施例21: 化合物123



GP4に従って、樹脂108.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-11を使用してE-21を調製することで、E-21 9.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1156.8、 $C_{214}H_{325}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H$ )<sup>+</sup> 必要値1156.3。

【1006】

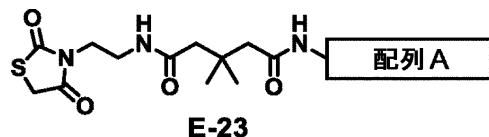
実施例22: 化合物120



GP4に従って、樹脂31.5mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-12を使用してE-22を調製することで、E-22 1.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1065.1、 $C_{193}H_{288}N_{46}O_{61}S$  ( $M+4H$ )<sup>+</sup> 必要値1064.5。

【1007】

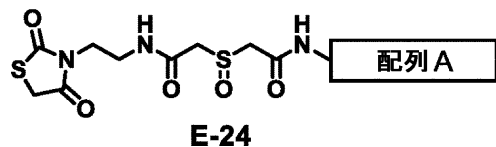
実施例23: 化合物122



GP4に従って、樹脂29.4mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-13を使用してE-23を調製することで、E-23 4.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1068.6、 $C_{194}H_{290}N_{46}O_{61}S$  ( $M+4H$ )<sup>+</sup> 必要値1068.0。

【1008】

実施例24: 化合物170



10

20

30

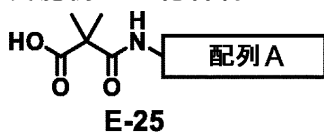
40

50

GP4に従って、樹脂26.9mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-15を使用してE-24を調製することで、E-24 3.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1068.0、 $C_{191}H_{276}N_{46}O_{62}S_2$  (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1067.5。

【1009】

実施例25: 化合物131

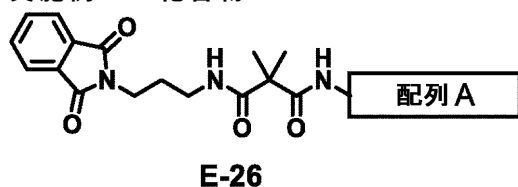


10

GP3に従って、樹脂29.1mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびジエステルI-16を使用してE-25を調製することで、E-25 2.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1024.0、 $C_{187}H_{272}N_{44}O_{60}$  (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1023.5。

【1010】

実施例26: 化合物143

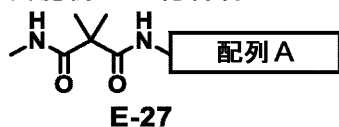


20

GP5に従って、樹脂28.7mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-21を使用してE-26を調製することで、E-26 3.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1070.5、 $C_{198}H_{282}N_{46}O_{61}$  (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1070.0。

【1011】

実施例27: 化合物142

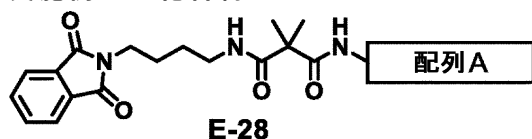


30

GP5に従って、樹脂24.7mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-22を使用してE-27を調製することで、E-27 2.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1027.3、 $C_{188}H_{275}N_{45}O_{59}$  (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1026.8。

【1012】

実施例28: 化合物141

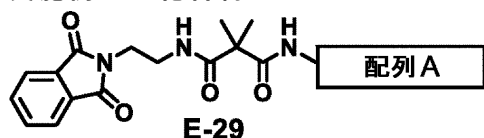


40

GP5に従って、樹脂26.1mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-23を使用してE-28を調製することで、E-28 1.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1074.0、 $C_{199}H_{284}N_{46}O_{61}$  (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1073.5。

【1013】

実施例29: 化合物140

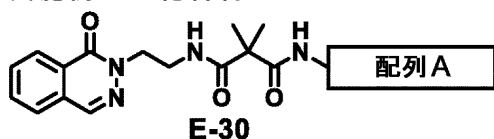


50

GP5に従って、樹脂23.5mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-24を使用してE-29を調製することで、E-29 0.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1067.0、 $C_{197}H_{280}N_{46}O_{61}$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup>必要値1066.5。

【1014】

実施例30: 化合物116

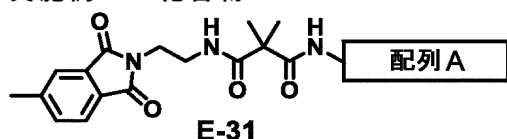


10

GP5に従って、樹脂24.9mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-25を使用してE-30を調製することで、E-30 1.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1068.7、 $C_{197}H_{289}N_{47}O_{60}$  ( $M+4H$ )<sup>+</sup>必要値1068.3。

【1015】

実施例31: 化合物127

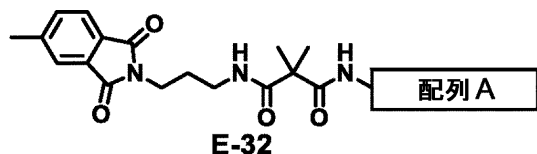


20

GP5に従って、樹脂28.4mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-26を使用してE-31を調製することで、E-31 2.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1070.5、 $C_{198}H_{282}N_{46}O_{61}$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup>必要値1070.0。

【1016】

実施例32: 化合物129

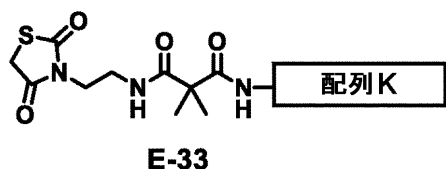


30

GP5に従って、樹脂26.4mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-27を使用してE-32を調製することで、E-32 5.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1074.0、 $C_{199}H_{284}N_{46}O_{61}$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup>必要値1073.5。

【1017】

実施例33: 化合物132

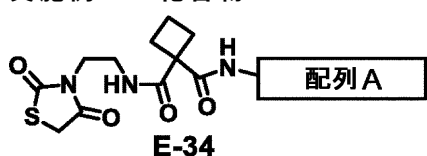


40

GP5に従って、樹脂27.1mg(推定ローディング量0.2mmol/g)およびI-28を使用してE-33を調製することで、E-33 3.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1070.0、 $C_{195}H_{284}N_{46}O_{61}S$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup>必要値1069.5。

【1018】

実施例34: 化合物134

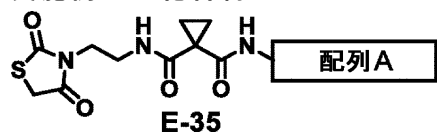


50

GP5に従って、樹脂28mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-29を使用してE-34を調製することで、E-34 3.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1062.5、 $C_{19}H_{27}N_4O_6S$  ( $M+4H$ )<sup>+</sup>必要値1149.8。

【1019】

実施例35: 化合物135

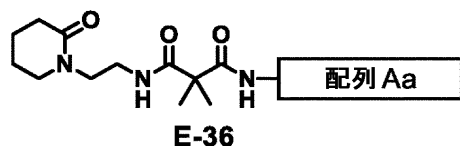


10

GP5に従って、樹脂25.8mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-30を使用してE-35を調製することで、E-35 2.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1059.0、 $C_{19}H_{27}N_4O_6S$  ( $M+4H$ )<sup>+</sup>必要値1058.5。

【1020】

実施例36: 化合物19

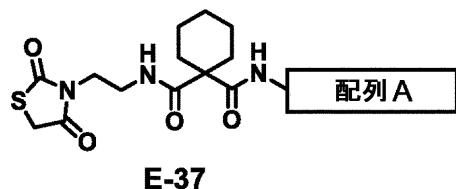


20

GP5に従って、樹脂39.7mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-31を使用してE-36を調製することで、E-36 5.9mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1148.9、 $C_{21}H_{32}N_4O_6$  ( $M+4H$ )<sup>+</sup>必要値1148.3。

【1021】

実施例37: 化合物119

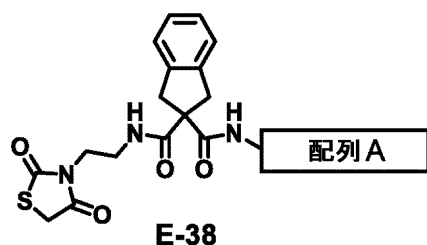


30

GP5に従って、樹脂34mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-32を使用してE-37を調製することで、E-37 5.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1071.6、 $C_{19}H_{29}N_4O_6S$  ( $M+4H$ )<sup>+</sup>必要値1071.0。

【1022】

実施例38: 化合物124



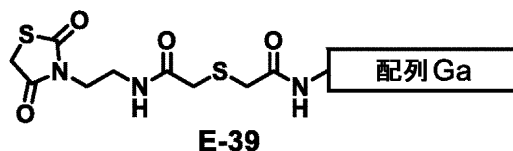
40

GP5に従って、樹脂21.6mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-33を使用してE-38を調製することで、E-38 3.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1080.0、 $C_{19}H_{28}N_4O_6S$  ( $M+4H$ )<sup>+</sup>必要値1079.5。

【1023】

実施例39: 化合物80

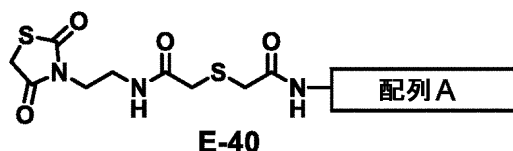
50



GP5に従って、樹脂51.5mg(推定ローディング量0.14mmol/g)およびI-9を使用してE-39を調製することで、E-39 0.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1164.9、 $C_{21}H_{32}N_4O_6S_2$  ( $M+4H^+$ )必要値1164.3。

【1024】

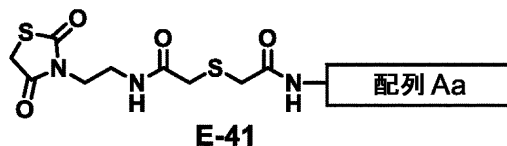
実施例40: 化合物196



GP5に従って、樹脂26.2mg(推定ローディング量0.38mmol/g)およびI-34を使用してE-40を調製することで、E-40 3.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1064.0、 $C_{19}H_{27}N_4O_6S_2$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup> 必要値1063.5。

【1025】

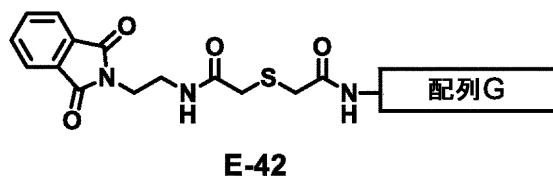
実施例41: 化合物195



GP5に従って、樹脂109.9mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-34を使用してE-41を調製することで、E-41 7.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1156.1、 $C_{21}H_{31}N_4O_6S_2$  ( $M-4H$ )必要値1155.3。

【1026】

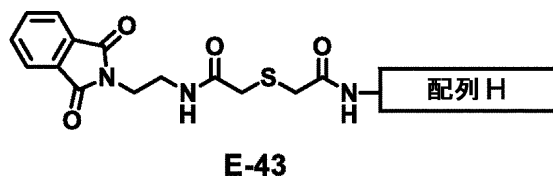
実施例42: 化合物147



樹脂39mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-35およびGP5を使用してペプチドE-42を調製することで、E-42を白色固体として得た。ESI-MS実測値1078.5、 $C_{19}H_{28}N_4O_6S$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup> 必要値1078.0。

【1027】

実施例43: 化合物145

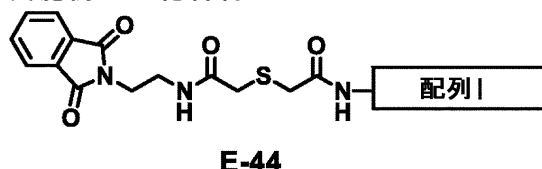


樹脂36mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-35およびGP5を使用してペプチドE-43を調製することで、E-43を白色固体として得た。ESI-MS実測値1067.5、 $C_{19}H_{28}N_4O_5S$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup>必要値1067.0。



【1028】

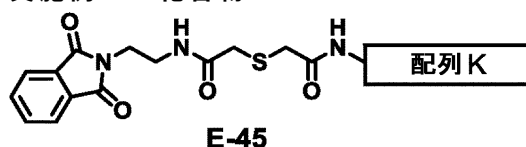
実施例44: 化合物144



樹脂36mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-35およびGP5を使用してペプチドE-44を調製することで、E-44を白色固体として得た。ESI-MS実測値1075.0、 $C_{197}H_{280}N_{46}O_{61}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1074.5。

【1029】

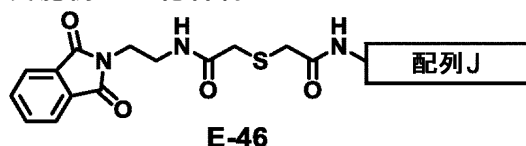
実施例45: 化合物133



樹脂27.9mg(ローディング量約0.2mmol/g)からI-35およびGP5を使用してペプチドE-45を調製することで、E-45 2.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1082.0、 $C_{199}H_{284}N_{46}O_{61}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1081.5。

【1030】

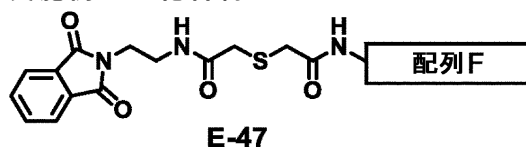
実施例46: 化合物149



樹脂32mg(ローディング量約0.17mmol/g)からI-35およびGP5を使用してペプチドE-46を調製することで、E-46 4.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1075.3、 $C_{197}H_{279}N_{45}O_{62}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1074.8。

【1031】

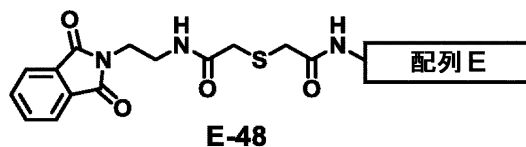
実施例47: 化合物150



樹脂32.6mg(ローディング量約0.17mmol/g)からI-35およびGP5を使用してペプチドE-47を調製することで、E-47 4.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1071.7、 $C_{195}H_{273}N_{45}O_{63}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1071.2。

【1032】

実施例48: 化合物151



樹脂30.2mg(ローディング量約0.19mmol/g)からI-35およびGP5を使用してペプチドE-48を調製することで、E-48 5.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1059.0、C

10

20

30

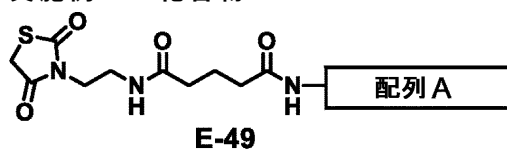
40

50

193H<sub>280</sub>N<sub>46</sub>O<sub>60</sub>S (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1058.5。

【1033】

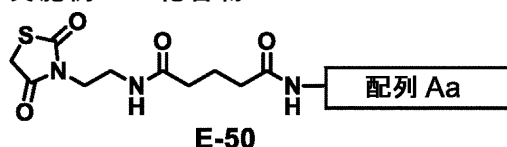
実施例49: 化合物193



GP5に従って、樹脂50mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-36を使用してE-49を調製することで、E-49 7.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1059.5、C<sub>19</sub>2H<sub>278</sub>N<sub>46</sub>O<sub>61</sub>S (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1059.0。

【1034】

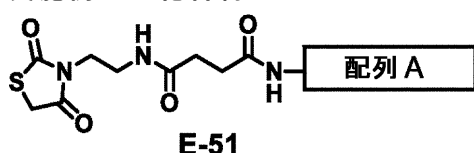
実施例50: 化合物155



GP5に従って、樹脂52.9mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-36を使用してE-50を調製することで、E-50を白色固体として得た。ESI-MS実測値1151.3、C<sub>212</sub>H<sub>323</sub>N<sub>47</sub>O<sub>64</sub>S (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1150.8。

【1035】

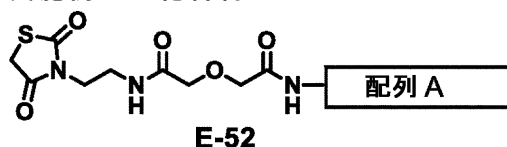
実施例51: 化合物192



GP5に従って、樹脂50mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-37を使用してE-51を調製することで、E-51 5.9mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1056.0、C<sub>191</sub>H<sub>276</sub>N<sub>46</sub>O<sub>61</sub>S (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1055.5。

【1036】

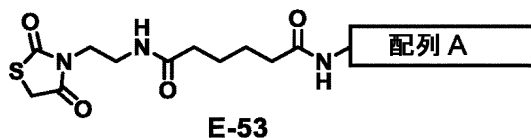
実施例52: 化合物194



GP5に従って、樹脂50mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-38を使用してE-52を調製することで、E-52 3.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1060.0、C<sub>191</sub>H<sub>276</sub>N<sub>46</sub>O<sub>62</sub>S (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1059.5。

【1037】

実施例53: 化合物191



GP5に従って、樹脂50mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-39を使用してE-53を調製することで、E-53 7.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1063.0、C<sub>19</sub>

10

20

30

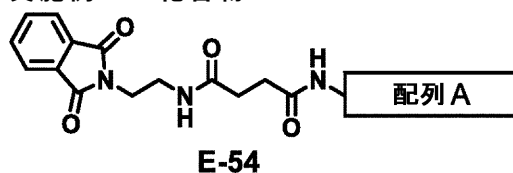
40

50

$3\text{H}_{280}\text{N}_{46}\text{O}_{61}\text{S}$  (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1062.5。

【1038】

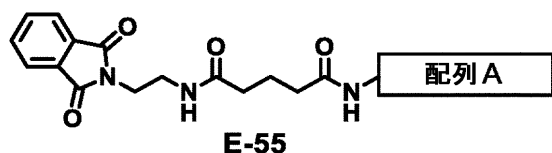
実施例54: 化合物187



GP5に従って、樹脂22mg(推定ローディング量0.5mmol/g)およびI-40を使用してE-54を調製することで、E-54 1.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1063.5、 $\text{C}_{196}\text{H}_{278}\text{N}_{46}\text{O}_{61}$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1063.0。

【1039】

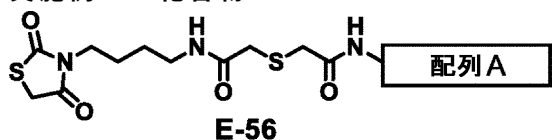
実施例55: 化合物188



GP5に従って、樹脂21.3mg(推定ローディング量0.5mmol/g)およびI-41を使用してE-55を調製することで、E-55 1.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1067.0、 $\text{C}_{197}\text{H}_{280}\text{N}_{46}\text{O}_{61}$  (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1066.5。

【1040】

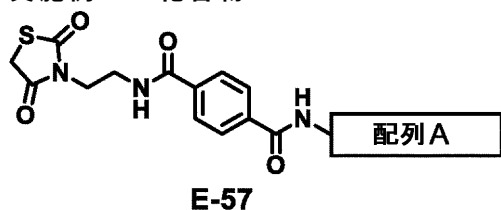
実施例56: 化合物184



GP5に従って、樹脂13.6mg(推定ローディング量0.5mmol/g)およびI-42を使用してE-56を調製することで、E-56 0.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1071.0、 $\text{C}_{193}\text{H}_{280}\text{N}_{46}\text{O}_{61}\text{S}_2$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1070.5。

【1041】

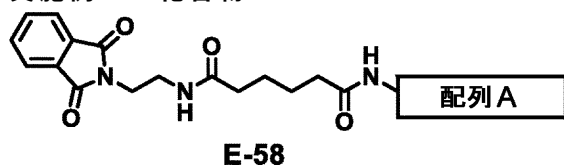
実施例57: 化合物186



GP5に従って、樹脂16.1mg(推定ローディング量0.5mmol/g)およびI-44を使用してE-57を調製することで、E-57 0.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1068.0、 $\text{C}_{195}\text{H}_{276}\text{N}_{46}\text{O}_{61}\text{S}$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1067.5。

【1042】

実施例58: 化合物181



10

20

30

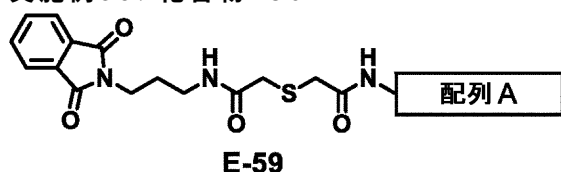
40

50

GP5に従って、樹脂20.7mg(推定ローディング量0.5mmol/g)およびI-48を使用してE-58を調製することで、E-58 0.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1070.5、 $C_{19}H_{28}N_4O_6$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1070.0。

【1043】

実施例59: 化合物180

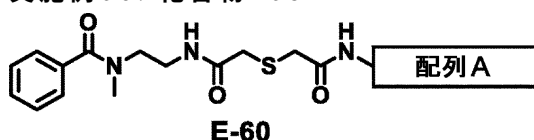


10

GP5に従って、樹脂13.6mg(推定ローディング量0.5mmol/g)およびI-51を使用してE-59を調製することで、E-59 0.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1075.0、 $C_{19}H_{28}N_4O_6S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1074.5。

【1044】

実施例60: 化合物169

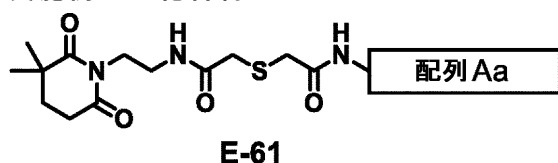


20

GP5に従って、樹脂30.5mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-53を使用してE-60を調製することで、E-60 3.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1068.5、 $C_{19}H_{28}N_4O_6S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1068.0。

【1045】

実施例61: 化合物81

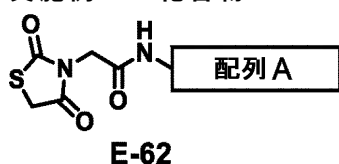


30

GP4に従って、樹脂36.9mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-55を使用してE-61を調製することで、E-61 5.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1163.8、 $C_{21}H_{32}N_4O_6S$  (M+4H)<sup>+</sup>必要値1163.3。

【1046】

実施例62: 化合物185



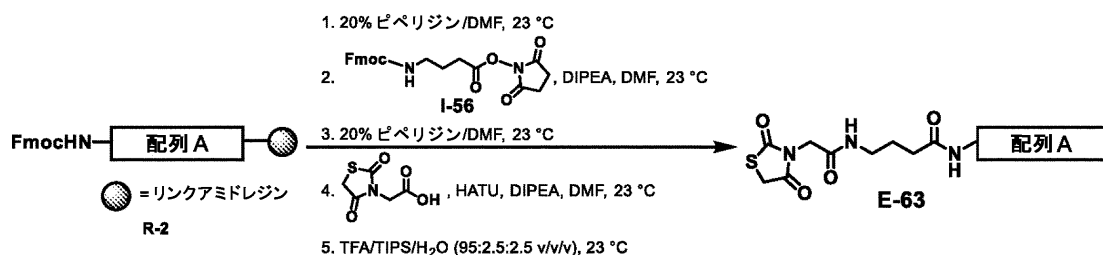
40

GP4に従って、樹脂22mg(推定ローディング量0.5mmol/g)および市販の2-(2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)酢酸を使用してE-62を調製することで、E-62 0.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1034.7、 $C_{18}H_{26}N_4O_6S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1034.2。

【1047】

実施例63: 化合物178

50



## スキーム142

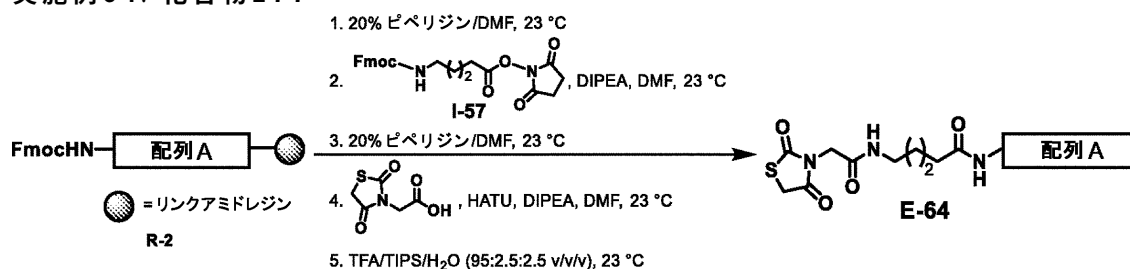
スキーム142に示すようにE-63を合成した。

【1048】

樹脂R-2(29.2mg、ローディング量約0.39mmol/g、11.3μmol)をFmoc脱保護のために20%ピペリジン/DMF(3x5分x1mL)で処理した。樹脂を排水し、DMF(5x1mL)で洗浄した。エステルI-56(23.9mg、5.0当量)のDMF(0.6mL)溶液、続いてDIPEA(19.7μL、10.0当量)を加え、反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。次に樹脂を排水し、DMF(5x)およびDCM(5x)で洗浄した後、減圧乾燥させた。樹脂をFmoc脱保護のために20%ピペリジン/DMF(3x5分x1mL)で処理した。樹脂を排水し、DMF(5x1mL)で洗浄した。2-(2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)酢酸(9.9mg、5.0当量)のDMF(0.6mL)溶液、続いてDIPEA(23.6μL、12.0当量)およびHATU(34.4mg、8.0当量)を加え、反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。次に樹脂を排水し、DMF(5x)およびDCM(5x)で洗浄した後、減圧乾燥させた。樹脂切断をTFA/TIPS/H<sub>2</sub>O(95:2.5:2.5 v/v/v、1mL)によって周囲温度で1時間行った。反応混合物を濾過し、樹脂をTFA(2x1mL)で洗浄した。一緒にした濾液および洗浄液を濃縮した。残渣をEt<sub>2</sub>O(2mL)でトリチュレートし、上清を廃棄した。残渣をAcOH(1mL)に溶解させ、分取HPLC(25mM NH<sub>4</sub>OAc/MeCN、30分にわたる0~100%勾配)で精製してペプチドE-63 1.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1056.0、C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1055.5。

【1049】

## 実施例64: 化合物177



## スキーム143

スキーム143に示すようにE-64を合成した。

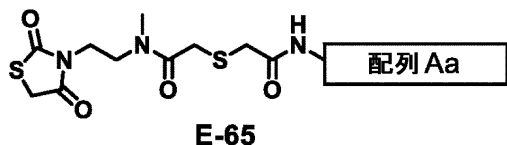
【1050】

樹脂R-2(36.1mg、ローディング量約0.39mmol/g、14.1μmol)をFmoc脱保護のために20%ピペリジン/DMF(3x5分x1mL)で処理した。樹脂を排水し、DMF(5x1mL)で洗浄した。エステルI-57(30.7mg、5.0当量)のDMF(0.6mL)溶液、続いてDIPEA(24.5μL、10.0当量)を加え、反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。次に樹脂を排水し、DMF(5x)およびDCM(5x)で洗浄した後、減圧乾燥させた。樹脂をFmoc脱保護のために20%ピペリジン/DMF(3x5分x1mL)で処理した。樹脂を排水し、DMF(5x1mL)で洗浄した。2-(2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)酢酸(12.3mg、5.0当量)のDMF(0.6mL)溶液、続いてDIPEA(29.4μL、12.0当量)およびHATU(42.8mg、8.0当量)を加え、反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。次に樹脂を排水し、DMF(5x)およびDCM(5x)で洗浄した後、減圧乾燥させた。樹脂切断をTFA/TIPS/H<sub>2</sub>O(95:2.5:2.5 v/v/v、1mL)によって周囲温度で1時間行った。反応混合物を濾過し、樹脂をTFA(2x1mL)で洗浄した。一緒にした濾液

および洗浄液を濃縮した。残渣をEt<sub>2</sub>O(2mL)でトリチュレートし、上清を廃棄した。残渣をAcOH(1mL)に溶解させ、分取HPLC(25mM NH<sub>4</sub>OAc/MeCN、30分にわたる0~100%勾配)で精製してペプチドE-64 1.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1059.5、C<sub>192</sub>H<sub>278</sub>N<sub>46</sub>O<sub>61</sub>S (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1059.0。

【1051】

実施例65: 化合物93

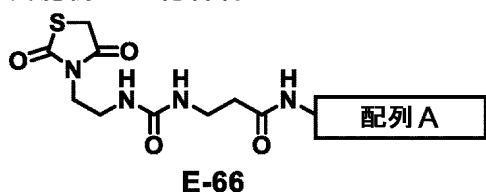


10

GP4に従って、樹脂49.4mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-60を使用してE-65を調製することで、E-65 5.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1161.4、C<sub>213</sub>H<sub>323</sub>N<sub>47</sub>O<sub>65</sub>S<sub>2</sub> (M+4H<sup>+</sup>)必要値1160.8。

【1052】

実施例66: 化合物148

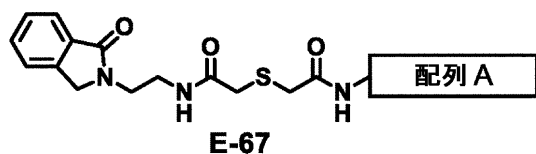


20

GP4に従って、樹脂28.6mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-61を使用してE-66を調製することで、E-66 2.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1059.8、C<sub>191</sub>H<sub>277</sub>N<sub>47</sub>O<sub>61</sub>S (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1059.3。

【1053】

実施例67: 化合物152

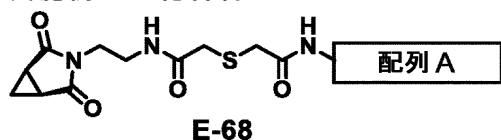


30

GP4に従って、樹脂26.5mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-62を使用してE-67を調製することで、E-67を白色固体として得た。ESI-MS実測値1068.0、C<sub>196</sub>H<sub>280</sub>N<sub>46</sub>O<sub>60</sub>S (M-4H)<sup>-</sup>必要値1067.5。

【1054】

実施例68: 化合物109



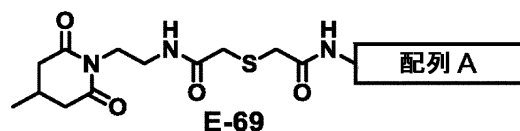
40

GP4に従って、樹脂30.2mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-64を使用してE-68を調製することで、E-68 4.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1064.0、C<sub>193</sub>H<sub>286</sub>N<sub>46</sub>O<sub>61</sub>S (M+4H<sup>+</sup>)必要値1064.0。

【1055】

実施例69: 化合物113

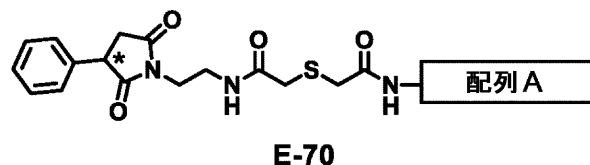
50



GP4に従って、樹脂27.8mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-66を使用してE-69を調製することで、E-69 2.9mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1067.9、 $C_{194}H_{290}N_{46}O_{61}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1068.0。

【1056】

実施例70: 化合物105

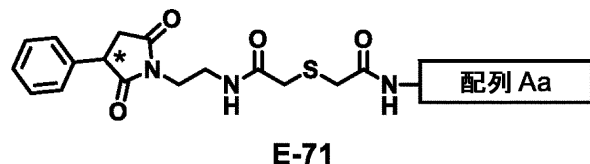


\*ジアステレオマー混合物

樹脂35mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-67およびGP4を使用してペプチドE-70を調製することで、E-70 2.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1080.0、 $C_{198}H_{290}N_{46}O_{61}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1080.0。

【1057】

実施例71: 化合物99

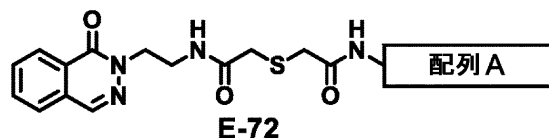


\*ジアステレオマー混合物

樹脂35mg(ローディング量約0.125mmol/g)からI-67およびGP4を使用してペプチドE-71を調製することで、E-71 1.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1171.9、 $C_{219}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1171.8。

【1058】

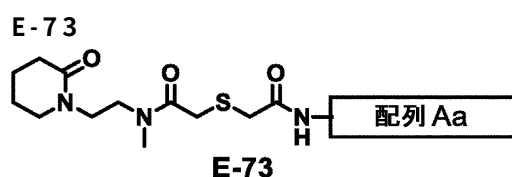
実施例72: 化合物136



GP4に従って、樹脂24.4mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-68を使用してE-72を調製することで、E-72 2.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1071.3、 $C_{196}H_{279}N_{47}O_{60}S$  ( $M-4H$ )必要値1070.8。

【1059】

実施例73: 化合物17



GP4に従って、樹脂46.2mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-69を使用してE-73を調製することで、E-73 6.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1156.8、

10

20

30

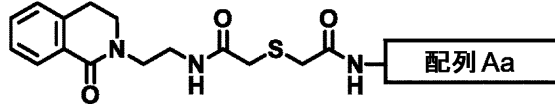
40

50

$C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.3。

【1060】

実施例74: 化合物13

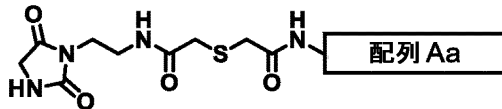


E-74

樹脂30mg(ローディング量約0.125mmol/g)からI-70およびGP4を使用してペプチドE-74を調製することで、E-74 2.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1165.6、 $C_{218}H_{327}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1164.8。

【1061】

実施例75: 化合物84

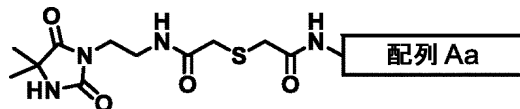


E-75

GP4に従って、樹脂35.8mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-71を使用してE-75を調製することで、E-75 3.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.5、 $C_{212}H_{323}N_{48}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1153.1。

【1062】

実施例76: 化合物87

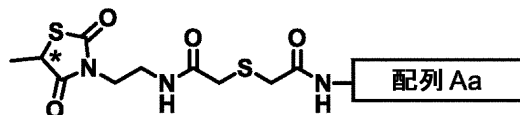


E-76

GP4に従って、樹脂34.9mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-72を使用してE-76を調製することで、E-76 3.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.5、 $C_{214}H_{326}N_{48}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1160.1。

【1063】

実施例77: 化合物90



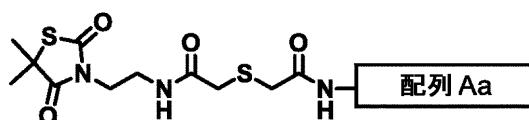
E-77

\*ジアステレオマー混合物

樹脂37mg(ローディング量約0.125mmol/g)からI-74およびGP1を使用してペプチドE-77を調製することで、E-77 3.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1161.4、 $C_{213}H_{323}N_{47}O_{65}S_2$  ( $M+4H^+$ )必要値1160.8。

【1064】

実施例78: 化合物94



E-78

10

20

30

40

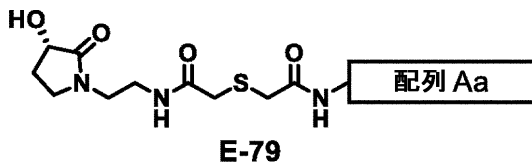
50



樹脂30mg(ローディング量約0.125mmol/g)からI-76およびGP4を使用してペプチドE-78を調製することで、E-78 2.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1164.9、 $C_{214}H_{325}N_{47}O_{65}S_2$  ( $M+4H^+$ )必要値1164.3。

【1065】

実施例79: 化合物66

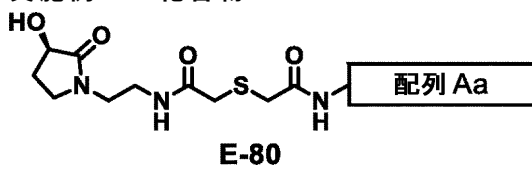


10

GP4に従って、樹脂38.4mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-79を使用してE-79を調製することで、E-79 4.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.8、 $C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1153.3。

【1066】

実施例80: 化合物47

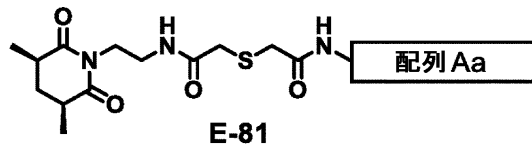


20

GP4に従って、樹脂39.8mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-80を使用してE-80を調製することで、E-80 2.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.8、 $C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1153.3。

【1067】

実施例81: 化合物88

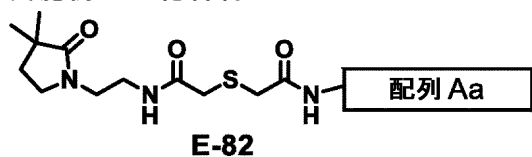


30

GP4に従って、樹脂37.6mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-82を使用してE-81を調製することで、E-81 2.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1163.8、 $C_{216}H_{329}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1163.3。

【1068】

実施例82: 化合物35

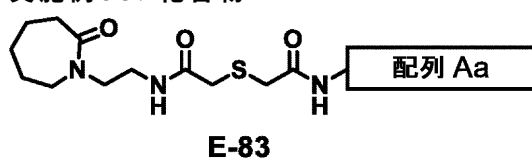


40

GP4に従って、樹脂49.9mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-85を使用してE-82を調製することで、E-82 6.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1156.9、 $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.3。

【1069】

実施例83: 化合物41

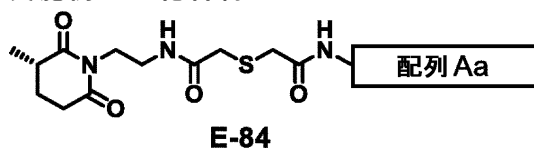


50

GP4に従って、樹脂50.8mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-87を使用してE-83を調製することで、E-83 6.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.0、 $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.3。

【1070】

実施例84: 化合物92

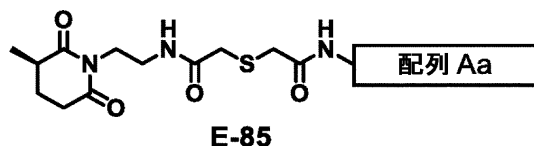


10

GP4に従って、樹脂39.3mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-89を使用してE-84を調製することで、E-84 2.9mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.4、 $C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1159.8。

【1071】

実施例85: 化合物85

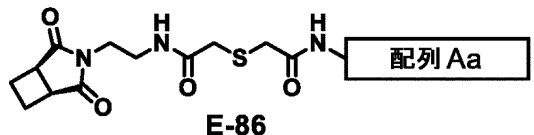


20

GP4に従って、樹脂41.1mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-90を使用してE-85を調製することで、E-85 3.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.4、 $C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1159.8。

【1072】

実施例86: 化合物97

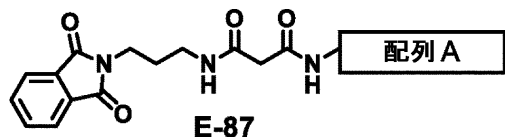


30

GP4に従って、樹脂30.9mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-92を使用してE-86を調製することで、E-86 3.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1159.7、 $C_{215}H_{325}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1159.3。

【1073】

実施例87: 化合物125

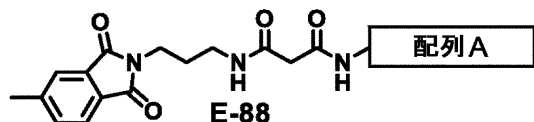


40

GP4に従って、樹脂21.9mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-94を使用してE-87を調製することで、E-87 2.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1063.5、 $C_{196}H_{278}N_{46}O_{61}$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup> 必要値1063.0。

【1074】

実施例88: 化合物128



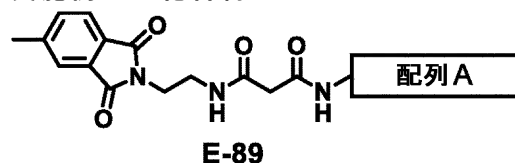
GP4に従って、樹脂31mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-96を使用してE-

50

88を調製することで、E-88 3.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1067.0、 $C_{19}H_{28}O_6N_4$  (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1066.5。

【1075】

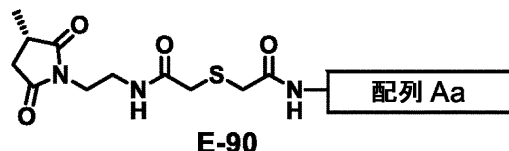
実施例89: 化合物126



GP4に従って、樹脂28.1mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-98を使用してE-89を調製することで、E-89 2.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1063.5、 $C_{19}H_{28}O_6N_4$  (M-4H)<sup>-</sup> 必要値1063.0。

【1076】

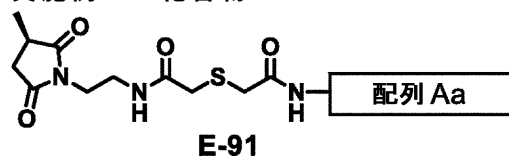
実施例90: 化合物91



GP4に従って、樹脂35.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-101を使用してE-90を調製することで、E-90 4.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1156.8、 $C_{21}H_{32}N_4O_6S$  (M+4H)<sup>+</sup> 必要値1156.3。

【1077】

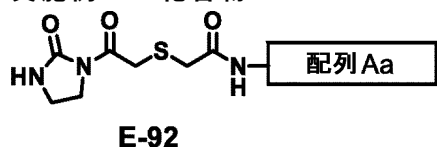
実施例91: 化合物89



GP4に従って、樹脂35.3mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-100を使用してE-91を調製することで、E-91 3.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1156.8、 $C_{21}H_{32}N_4O_6S$  (M+4H)<sup>+</sup> 必要値1156.3。

【1078】

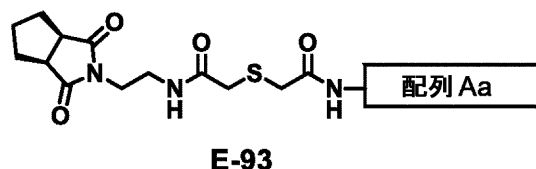
実施例92: 化合物98



樹脂35mg(ローディング量約0.125mmol/g)からI-104およびGP4を使用してペプチドE-92を調製することで、E-92 3.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1139.3、 $C_{21}H_{31}N_4O_6S$  (M+4H)<sup>+</sup> 必要値1138.8。

【1079】

実施例93: 化合物103



10

20

30

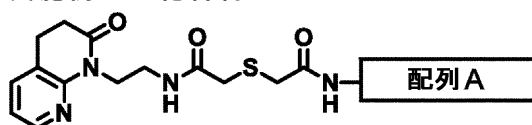
40

50

樹脂38mg(ローディング量約0.125mmol/g)からI-106およびGP4を使用してペプチドE-93を調製することで、E-93 2.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1162.8、 $C_{216}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1162.8。

【1080】

実施例94: 化合物106



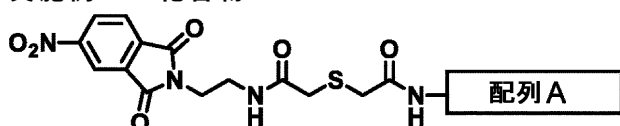
E-94

10

樹脂44mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-109およびGP5を使用してペプチドE-94を調製することで、E-94 4.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1073.3、 $C_{196}H_{289}N_{47}O_{60}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1073.2。

【1081】

実施例95: 化合物107



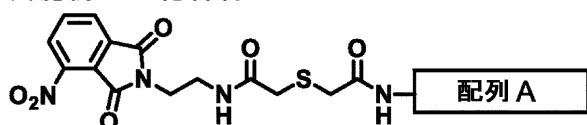
E-95

20

樹脂34mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-111およびGP5を使用してペプチドE-95を調製することで、E-95 4.9mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1084.2、 $C_{196}H_{285}N_{47}O_{63}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1084.2。

【1082】

実施例96: 化合物108



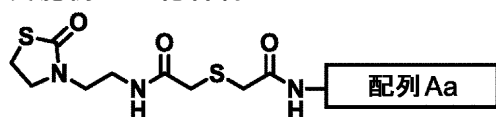
E-96

30

樹脂34mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-113およびGP5を使用してペプチドE-96を調製することで、E-96 4.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1084.2、 $C_{196}H_{285}N_{47}O_{63}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1084.2。

【1083】

実施例97: 化合物86



E-97

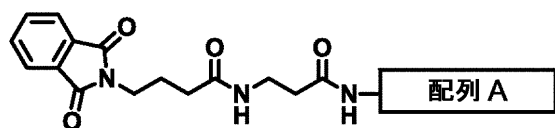
40

樹脂35mg(ローディング量約0.125mmol/g)からI-115およびGP4を使用してペプチドE-97を調製することで、E-97 2.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1154.4、 $C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}S_2$  ( $M+4H^+$ )必要値1153.8。

【1084】

実施例98: 化合物146

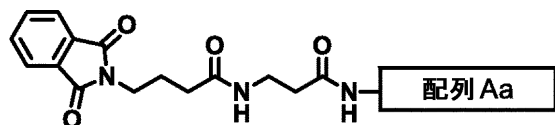
50

**E-98**

樹脂26mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-118およびGP4を使用してペプチドE-98を調製することで、E-98を白色固体として得た。ESI-MS実測値1167.0、 $C_{197}H_{282}N_{46}O_{59}S$  ( $M-4H$ )・必要値1167.0。

【1085】

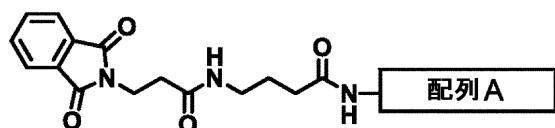
実施例99: 化合物115

**E-99**

樹脂108mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-118およびGP4を使用してペプチドE-99を調製することで、E-99 1.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.3、 $C_{218}H_{325}N_{47}O_{65}$  ( $M+4H^+$ )必要値1160.3。

【1086】

実施例100: 化合物154

**E-100**

エンドキャップ付き3mLポリプロピレンチューブ中の樹脂26mg(ローディング量約0.18mmol/g、 $4.68\mu\text{mol}$ )に20% v/vピペリジン/DMF(2mL)を加えた。チューブをキャップし、周囲温度で30分間攪拌した後、排水した。樹脂をDMF(5x3mL)で洗浄した。樹脂にカルボン酸ビルディングブロックI-120(8mg、5.6当量)のDMF(2.8mL)溶液、続いてEDC(27.4mg、30.5当量)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(34mg、43.1当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物を排水し、樹脂をDMF(5x3mL)、DCM(5x3mL)で洗浄し、30分間減圧乾燥させた。

【1087】

樹脂を15mL Falconチューブに移し、切断試薬(95:2.5:2.5 v/v/v TFA/TIS/ $H_2O$ )3mLを加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。樹脂を濾過し、TFA(2x3mL)で洗浄した。一緒にした濾液および洗浄液を減圧濃縮し、得られた残渣を $Et_2O$ (3mL)でトリチュレートしてペプチドを析出させた。ペプチドを氷AcOH(2mL)に再溶解させ、分取HPLC(Phenomenex Jupiter  $10\mu\text{M}$  Proteo  $90\text{\AA}$  LCカラム、 $250\times 21.2\text{mm}$ 、流量15mL/分、30分にわたる25mM酢酸アンモニウム水溶液中0~100%アセトニトリルの勾配)で精製してE-100を白色固体として得た。ESI-MS実測値1169.0、 $C_{197}H_{288}N_{46}O_{61}$  ( $M+4H^+$ )必要値1168.5。

【1088】

実施例101: 化合物156

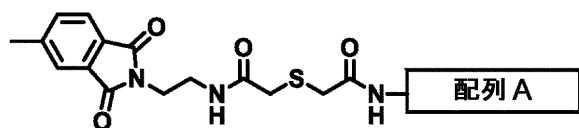
10

20

30

40

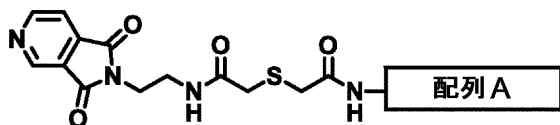
50

**E-101**

樹脂25mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-122およびGP5を使用してペプチドE-101を調製することで、E-101を白色固体として得た。

【1089】

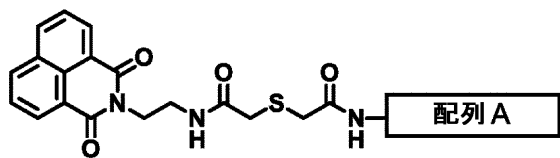
実施例102: 化合物157

**E-102**

樹脂25mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-124およびGP5を使用してペプチドE-102を調製することで、E-102を白色固体として得た。ESI-MS実測値1073.8、 $C_{195}H_{285}N_{47}O_{61}S$  ( $M+4H^+$ ) 必要値1073.3。

【1090】

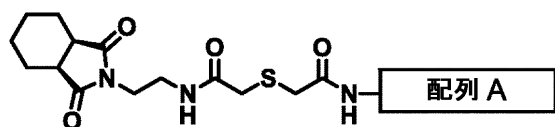
実施例103: 化合物158

**E-103**

樹脂25mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-126およびGP5を使用してペプチドE-103を調製することで、E-103を白色固体として得た。ESI-MS実測値1083.5、 $C_{200}H_{280}N_{46}O_{61}S$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup> 必要値1084.0。

【1091】

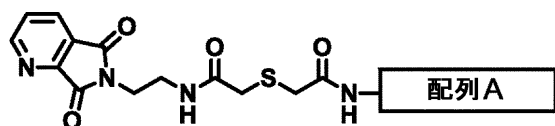
実施例104: 化合物159

**E-104**

樹脂25mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-129およびGP5を使用してペプチドE-104を調製することで、E-104を白色固体として得た。ESI-MS実測値1073.0、 $C_{196}H_{284}N_{46}O_{61}S$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup> 必要値1072.5。

【1092】

実施例105: 化合物160

**E-105**

樹脂25mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-131およびGP5を使用してペプチドE

10

20

30

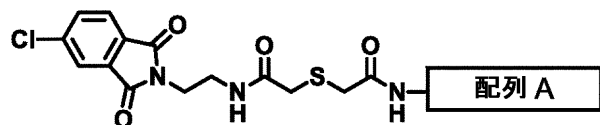
40

50

-105を調製することで、E-105を白色固体として得た。ESI-MS実測値1071.8、 $C_{195}H_{277}N_{47}O_{61}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1071.3。

【1093】

実施例106: 化合物161



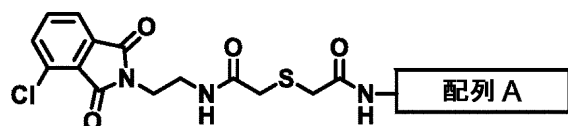
E-106

10

樹脂25mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-133およびGP5を使用してペプチドE-106を調製することで、E-106を白色固体として得た。ESI-MS実測値1080.2、 $C_{196}H_{277}N_{46}O_{61}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1079.5。

【1094】

実施例107: 化合物162



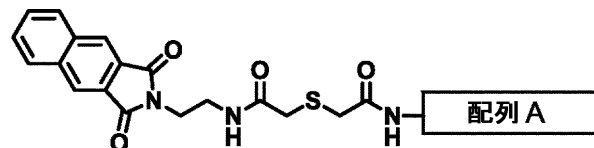
E-107

20

樹脂25mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-135およびGP5を使用してペプチドE-107を調製することで、E-107を白色固体として得た。ESI-MS実測値1080.2、 $C_{196}H_{277}N_{46}O_{61}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1079.5。

【1095】

実施例108: 化合物163



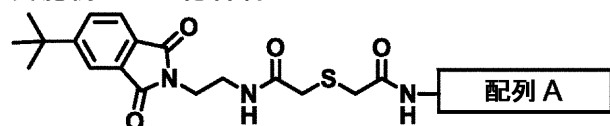
E-108

30

樹脂25mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-137およびGP5を使用してペプチドE-108を調製することで、E-108を白色固体として得た。ESI-MS実測値1084.0、 $C_{200}H_{280}N_{46}O_{61}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1083.5。

【1096】

実施例109: 化合物164



E-109

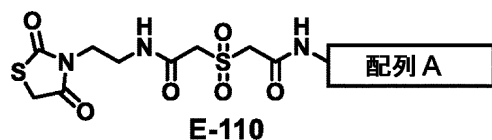
40

樹脂25mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-139およびGP5を使用してペプチドE-109を調製することで、E-109を白色固体として得た。ESI-MS実測値1085.5、 $C_{200}H_{290}N_{46}O_{61}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1085.0。

【1097】

実施例110: 化合物168

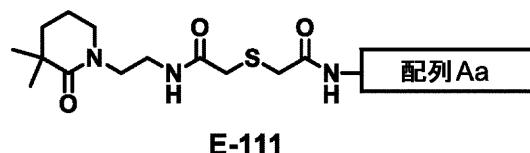
50



GP4に従って、樹脂21.8mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-141を使用してE-110を調製することで、E-110 2.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1072.0、 $C_{191}H_{276}N_{46}O_{63}S_2$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup>必要値1071.5。

【1098】

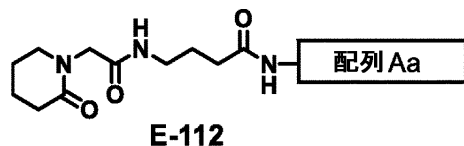
実施例111: 化合物10



樹脂30mg(ローディング量約0.125mmol/g)からI-145およびGP4を使用してペプチドE-111を調製することで、E-111 2.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.3、 $C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H$ )<sup>+</sup>必要値1159.8。

【1099】

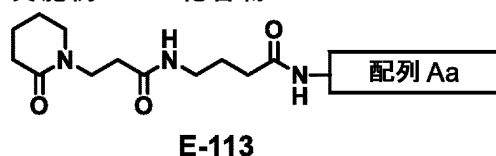
実施例112: 化合物16



樹脂33mg(ローディング量約0.125mmol/g)からI-146およびGP4を使用してペプチドE-112を調製することで、E-112 3.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1145.3、 $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>+</sup>必要値1144.8。

【1100】

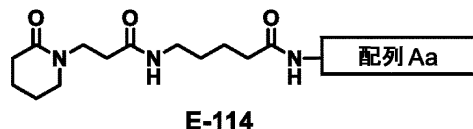
実施例113: 化合物15



樹脂33mg(ローディング量約0.125mmol/g)からI-147およびGP4を使用してペプチドE-113を調製することで、E-113 3.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1148.8、 $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>+</sup>必要値1148.3。

【1101】

実施例114: 化合物20



樹脂45mg(ローディング量約0.125mmol/g)からI-148およびGP4を使用してペプチドE-114を調製することで、E-114 5.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1152.3、 $C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>+</sup>必要値1151.8。

【1102】

実施例115: 化合物82

10

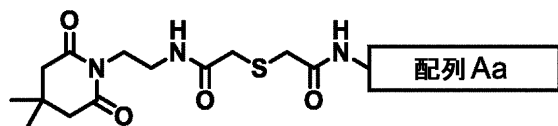
20

30

40

50

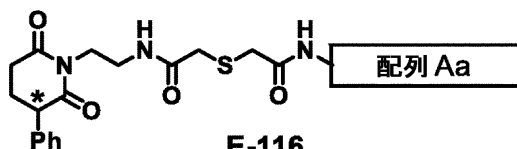


**E-115**

GP4に従って、樹脂45.9mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-150を使用してE-115を調製することで、E-115 6.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1163.9、 $C_{216}H_{329}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1163.3。

【1103】

実施例116: 化合物95

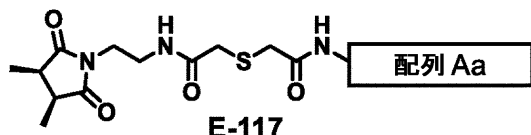
**E-116**

\*ジアステレオマー混合物

GP4に従って、樹脂30.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-152を使用してE-116を調製することで、E-116 2.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1175.9、 $C_{220}H_{329}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1175.3。

【1104】

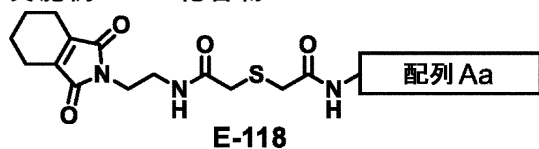
実施例117: 化合物96

**E-117**

GP4に従って、樹脂34.2mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-155を使用してE-117を調製することで、E-117 2.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.3、 $C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1159.8。

【1105】

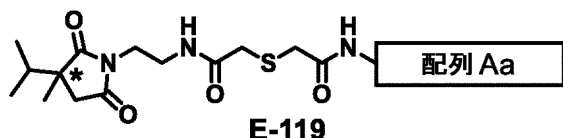
実施例118: 化合物100

**E-118**

GP4に従って、樹脂28mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-157を使用してE-118を調製することで、E-118を白色固体として得た。ESI-MS実測値1166.4、 $C_{217}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1165.8。

【1106】

実施例119: 化合物101

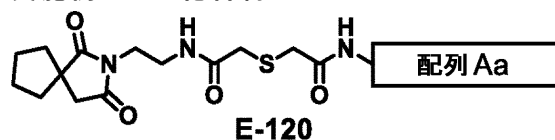
**E-119**

\*ジアステレオマー混合物

GP4に従って、樹脂29.8mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-159を使用してE-119を調製することで、E-119 3.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1167.1、 $C_{217}H_{331}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1166.8。

【1107】

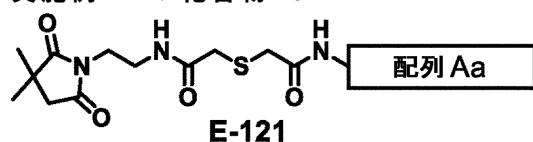
実施例120: 化合物102



GP4に従って、樹脂29.3mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-161を使用し  
てE-120を調製することで、E-120 4.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1166.  
8、 $C_{217}H_{329}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1166.3。

【1108】

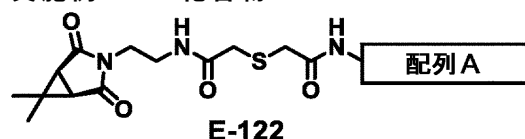
実施例121: 化合物104



GP4に従って、樹脂26.2mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-163を使用し  
てE-121を調製することで、E-121 3.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.  
3、 $C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1159.8。

【1109】

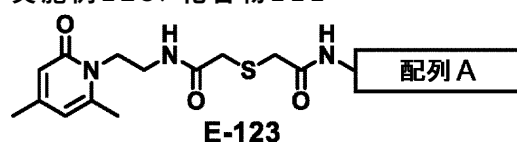
実施例122: 化合物110



GP4に従って、樹脂29.3mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-165を使用し  
てE-122を調製することで、E-122 0.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1070.  
9、 $C_{195}H_{290}N_{46}O_{61}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1071.0。

【1110】

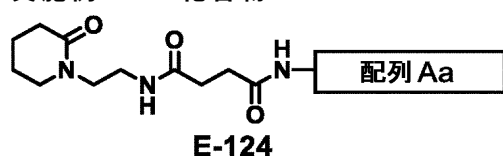
実施例123: 化合物111



GP4に従って、樹脂28.9mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-167を使用し  
てE-123を調製することで、E-123 4.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1067.  
1、 $C_{195}H_{290}N_{46}O_{60}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1067.0。

【1111】

実施例124: 化合物26



GP4に従って、樹脂42.9mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-168を使用し  
てE-124を調製することで、E-124 18.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1145  
.4、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H^+$ )必要値1144.8。

10

20

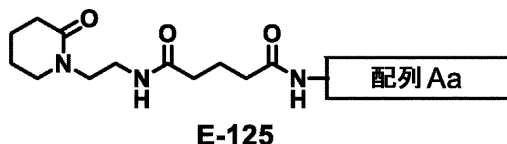
30

40

50

【1112】

実施例125: 化合物27

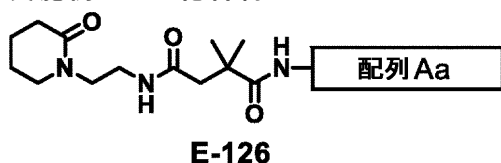


GP4に従って、樹脂45.8mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-169を使用し  
てE-125を調製することで、I-169 5.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1148.  
9、 $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H^+$ )必要値1148.3。

10

【1113】

実施例126: 化合物18

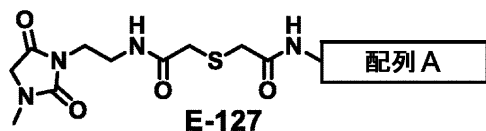


GP4に従って、樹脂45.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-170を使用し  
てE-126を調製することで、E-126 4.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1152.  
3、 $C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H^+$ )必要値1151.8。

20

【1114】

実施例127: 化合物112

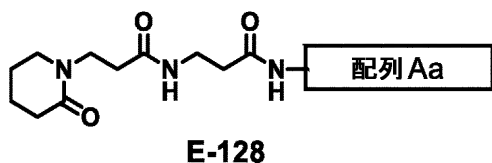


GP4に従って、樹脂36.2mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-172を使用し  
てE-127を調製することで、E-127 2.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1064.  
8、 $C_{192}H_{287}N_{47}O_{61}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1064.8。

30

【1115】

実施例128: 化合物9

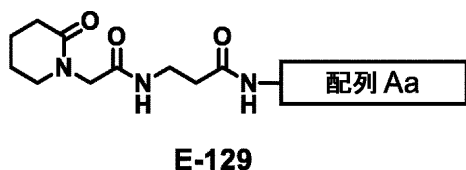


GP4に従って、樹脂38.3mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-174を使用し  
てE-128を調製することで、E-128 3.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1145.  
4、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H^+$ )必要値1144.8。

40

【1116】

実施例129: 化合物5



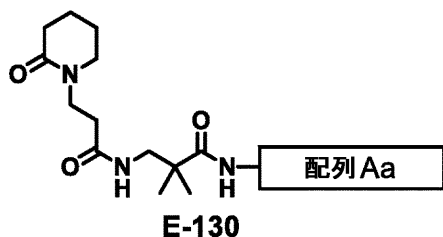
GP4に従って、樹脂40.1mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-176を使用し  
てE-129を調製することで、E-129 5.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1141.

50

8、 $C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H^+$ )必要値1141.3。

【1117】

実施例130: 化合物4



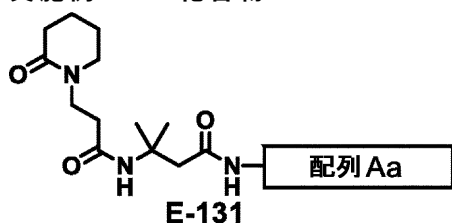
10

GP4に従って、樹脂40mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-180を使用してE-130を調製することで、E-130 5.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1152.4

、 $C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H^+$ )必要値1151.8。

【1118】

実施例131: 化合物3



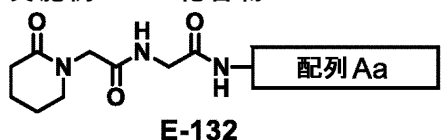
20

GP4に従って、樹脂39.3mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-183を使用してE-131を調製することで、E-131 3.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1152.

3、 $C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H^+$ )必要値1151.8。

【1119】

実施例132: 化合物2



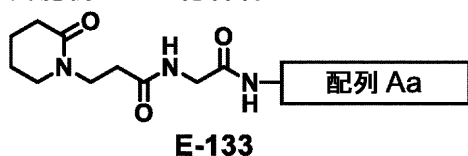
30

GP4に従って、樹脂39.8mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-184を使用してE-132を調製することで、E-132 5.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1138.

3、 $C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H^+$ )必要値1141.3。

【1120】

実施例133: 化合物1



40

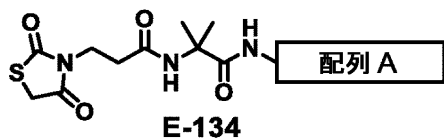
GP4に従って、樹脂38.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-185を使用してE-133を調製することで、E-133 4.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1141.

8、 $C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H^+$ )必要値1141.3。

【1121】

実施例134: 化合物130

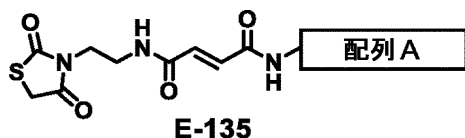
50



GP4に従って、樹脂27mg(推定ローディング量0.18mmol/g)およびI-187を使用してE-134を調製することで、E-134 1.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1059.5、 $C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1059.0。

【1122】

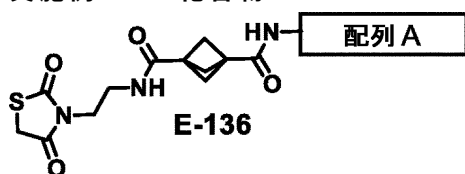
実施例135: 化合物167



GP4に従って、樹脂25.1mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-188を使用してE-135を調製することで、E-135 3.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1055.5、 $C_{191}H_{274}N_{46}O_{61}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1055.0。

【1123】

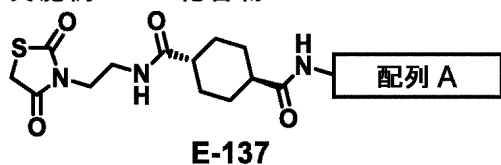
実施例136: 化合物179



GP5に従って、樹脂20.9mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-191を使用してE-136を調製することで、E-136 1.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1065.5、 $C_{194}H_{278}N_{46}O_{61}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1065.0。

【1124】

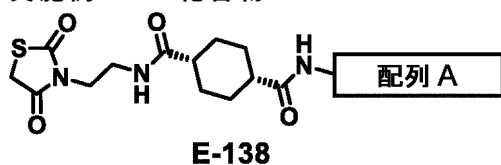
実施例137: 化合物183



GP5に従って、樹脂16.6mg(推定ローディング量0.5mmol/g)およびI-194を使用してE-137を調製することで、E-137 1.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1069.5、 $C_{195}H_{282}N_{46}O_{61}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1069.0。

【1125】

実施例138: 化合物182



GP5に従って、樹脂16.9mg(推定ローディング量0.5mmol/g)およびI-197を使用してE-138を調製することで、E-138 1.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1069.5、 $C_{195}H_{282}N_{46}O_{61}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1069.0。

【1126】

10

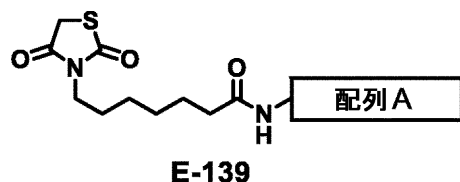
20

30

40

50

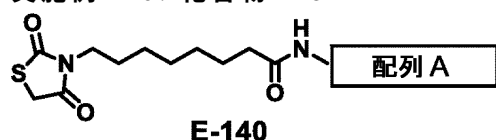
## 実施例139: 化合物176



GP4に従って、樹脂22.2mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-200を使用し  
てE-139を調製することで、E-139 0.9mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1052.  
3、 $C_{192}H_{279}N_{45}O_{60}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1051.8。

【1127】

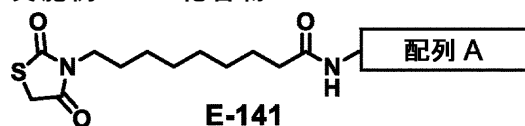
## 実施例140: 化合物175



GP4に従って、樹脂31mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-202を使用してE  
-140を調製することで、E-140 2.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1055.8、  
 $C_{193}H_{281}N_{45}O_{60}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1055.3。

【1128】

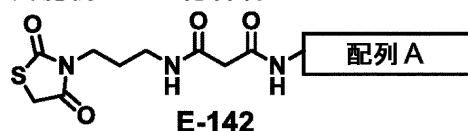
## 実施例141: 化合物174



GP4に従って、樹脂24.7mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-204を使用し  
てE-141を調製することで、E-141 1.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1059.  
3、 $C_{194}H_{283}N_{45}O_{60}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1058.8。

【1129】

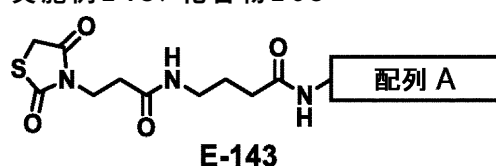
## 実施例142: 化合物166



GP4に従って、樹脂20.7mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-209を使用し  
てE-142を調製することで、E-142 2.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1056.  
0、 $C_{191}H_{274}N_{46}O_{61}S$  (M-4H)必要値1055.5。

【1130】

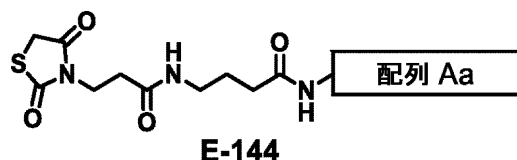
## 実施例143: 化合物165



GP4に従って、樹脂21mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-213を使用してE  
-143を調製することで、E-143 2.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1059.5、  
 $C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$  (M-4H)<sup>-</sup>必要値1059.0。

【1131】

## 実施例144: 化合物51

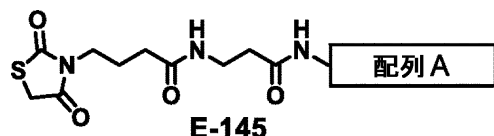


GP4に従って、樹脂45.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-213を使用してE-144を調製することで、E-144 4.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.1、 $C_{213}H_{323}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1152.8。

【1132】

10

## 実施例145: 化合物172

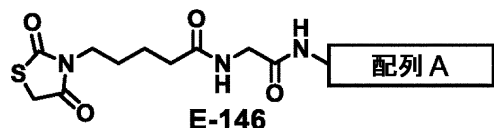


GP4に従って、樹脂23mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-217を使用してE-145を調製することで、E-145 3.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1059.5、 $C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup>必要値1059.0。

【1133】

20

## 実施例146: 化合物171

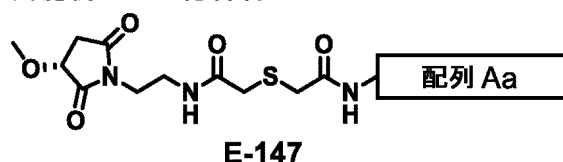


GP4に従って、樹脂24.1mg(推定ローディング量0.15mmol/g)およびI-221を使用してE-146を調製することで、E-146 2.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1059.5、 $C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$  ( $M-4H$ )<sup>-</sup>必要値1059.0。

【1134】

30

## 実施例147: 化合物48

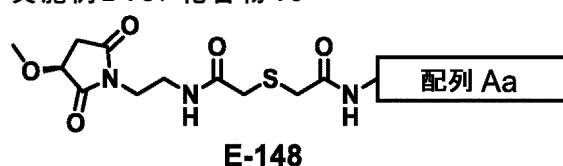


GP4に従って、樹脂42.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-225を使用してE-147を調製することで、E-147 1.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.8、 $C_{214}H_{325}N_{47}O_{66}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1160.3。

【1135】

40

## 実施例148: 化合物49

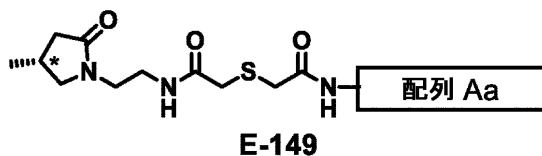


GP4に従って、樹脂44.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-229を使用してE-148を調製することで、E-148 2.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.7、 $C_{214}H_{325}N_{47}O_{66}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1160.3。

【1136】

50

## 実施例149: 化合物28

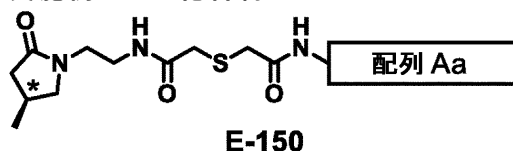


\*絶対配置は不明

GP4に従って、樹脂38.9mg(推定ローディング量0.125mmol/g)および(R\*)-I-234を使用してE-149を調製することで、E-149 5.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.3、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1152.8。

【1137】

## 実施例150: 化合物64

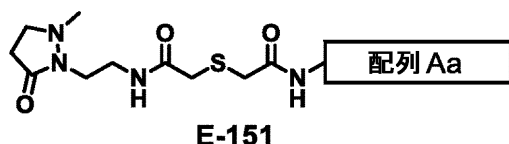


\*絶対配置は不明

GP4に従って、樹脂39mg(推定ローディング量0.125mmol/g)および(S\*)-I-234を使用してE-150を調製することで、E-150 4.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.3、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1152.8。

【1138】

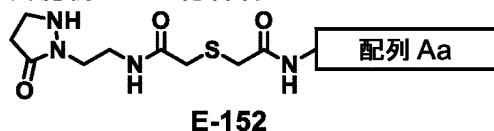
## 実施例151: 化合物55



GP4に従って、樹脂43.4mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-240を使用してE-151を調製することで、E-151 6.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.6、 $C_{213}H_{326}N_{48}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1153.1。

【1139】

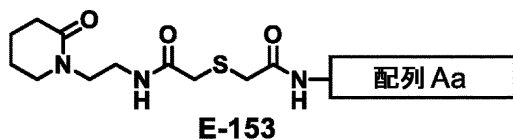
## 実施例152: 化合物58



GP4に従って、樹脂37.7mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-243を使用してE-152を調製することで、E-152 1.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1150.0、 $C_{212}H_{324}N_{48}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1149.6。

【1140】

## 実施例153: 化合物65



GP4に従って、樹脂41mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-248を使用してE-153を調製することで、E-153 4.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.3

10

20

30

40

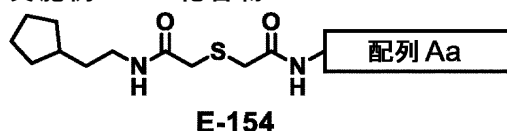
50



、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1152.8。

【1141】

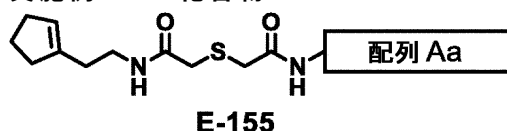
実施例154: 化合物57



GP4に従って、樹脂41.1mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-249を使用し  
てE-154を調製することで、E-154 6.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1146.  
1、 $C_{214}H_{328}N_{46}O_{63}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1145.6。

【1142】

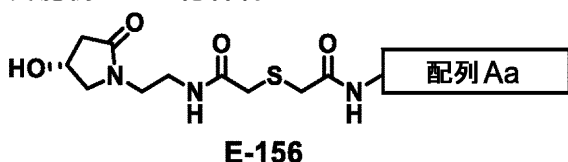
実施例155: 化合物54



GP4に従って、樹脂39.8mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-250を使用し  
てE-155を調製することで、E-155 4.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1145.  
6、 $C_{214}H_{326}N_{46}O_{63}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1145。

【1143】

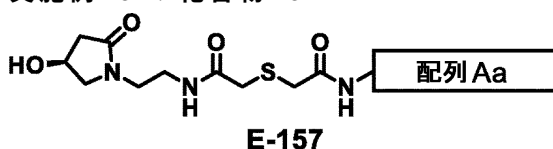
実施例156: 化合物50



GP4に従って、樹脂46.9mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-257を使用し  
てE-156を調製することで、E-156 2.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.  
8、 $C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1153.3。

【1144】

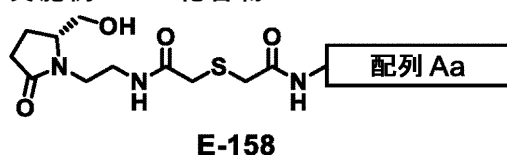
実施例157: 化合物45



GP4に従って、樹脂45.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-264を使用し  
てE-157を調製することで、E-157 7.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.  
7、 $C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1153.3。

【1145】

実施例158: 化合物43



GP4に従って、樹脂44.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-271を使用し  
てE-158を調製することで、E-158 2.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.

10

20

30

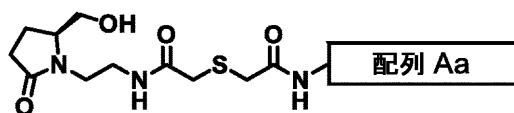
40

50

2、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.8。

【1146】

実施例159: 化合物44



E-159

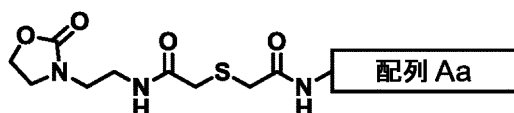
GP4に従って、樹脂39.9mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-278を使用してE-159を調製することで、E-159 2.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.

10

3、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.8。

【1147】

実施例160: 化合物39



E-160

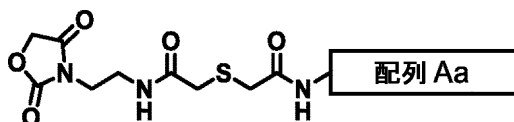
GP4に従って、樹脂43.8mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-279を使用してE-160を調製することで、E-160 5.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1150.

20

3、 $C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1149.8。

【1148】

実施例161: 化合物59



E-161

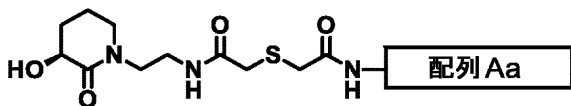
GP4に従って、樹脂39.7mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-282を使用してE-161を調製することで、E-161 4.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.

30

9、 $C_{212}H_{321}N_{47}O_{66}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1153.3。

【1149】

実施例162: 化合物21



E-162

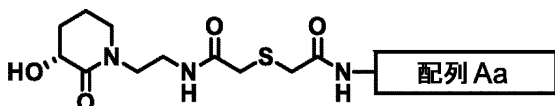
GP4に従って、樹脂40.4mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-289を使用してE-162を調製することで、E-162 5.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.

40

3、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.8。

【1150】

実施例163: 化合物7



E-163

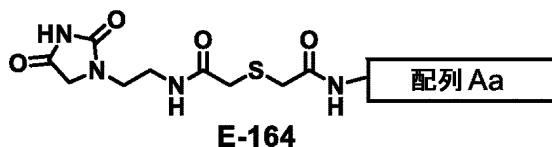
GP4に従って、樹脂36.6mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-296を使用してE-163を調製することで、E-163 2.9mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.

50

4、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.8。

【1151】

実施例164: 化合物34



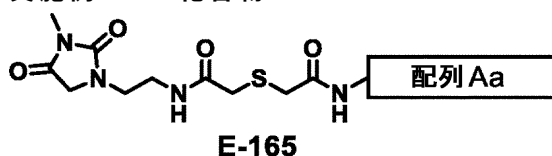
GP4に従って、樹脂41.3mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-301を使用してE-164を調製することで、E-164 2.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.

10

7、 $C_{212}H_{322}N_{48}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1153.1。

【1152】

実施例165: 化合物46



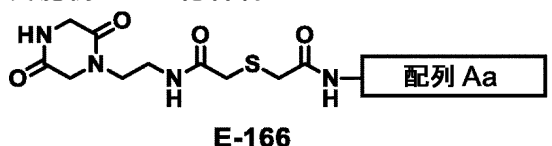
GP4に従って、樹脂38.4mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-307を使用してE-165を調製することで、E-165 5.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.

20

1、 $C_{213}H_{324}N_{48}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.6。

【1153】

実施例166: 化合物25



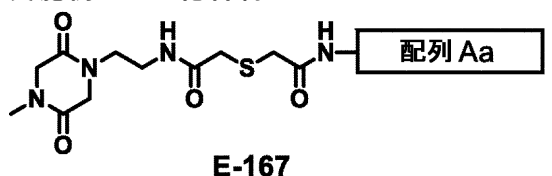
GP4に従って、樹脂34.3mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-311を使用してE-166を調製することで、E-166 3.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.

30

1、 $C_{213}H_{324}N_{48}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.6。

【1154】

実施例167: 化合物12



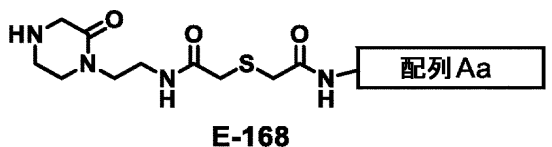
GP4に従って、樹脂30mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-320を使用してE-167を調製することで、E-167 4.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.6

40

、 $C_{214}H_{326}N_{48}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1160.1。

【1155】

実施例168: 化合物33



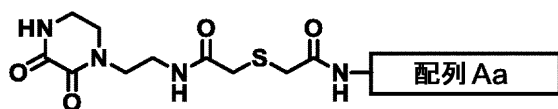
GP4に従って、樹脂39.6mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-325を使用し

50

てE-168を調製することで、E-168 4.9mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.7、 $C_{213}H_{326}N_{48}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1153.1。

【1156】

実施例169: 化合物24

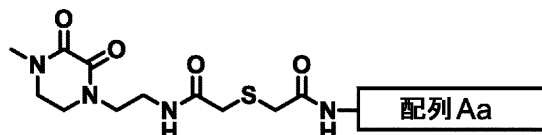


E-169

GP4に従って、樹脂39.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-328を使用し  
てE-169を調製することで、E-169 5.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.1、 $C_{213}H_{324}N_{48}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.6。

【1157】

実施例170: 化合物30

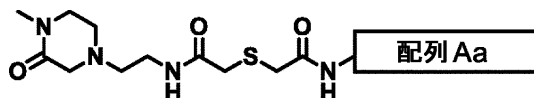


E-170

GP4に従って、樹脂36.3mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-332を使用し  
てE-170を調製することで、E-170 4.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.7、 $C_{214}H_{326}N_{48}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1160.1。

【1158】

実施例171: 化合物38

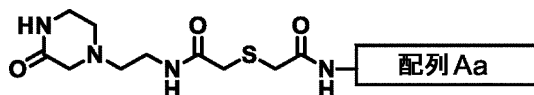


E-171

GP4に従って、樹脂43.4mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-335を使用し  
てE-171を調製することで、E-171 4.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.2、 $C_{214}H_{328}N_{48}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.6。

【1159】

実施例172: 化合物37

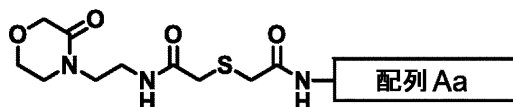


E-172

GP4に従って、樹脂42.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-338を使用し  
てE-172を調製することで、E-172 4.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.5、 $C_{213}H_{326}N_{48}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1153.1。

【1160】

実施例173: 化合物32



E-173

**【 1 1 6 1 】**

E-174

10

**【 1 1 6 2 】**

E-175

20

**【 1 1 6 3 】**

E-176

30

【1 1 6 4】

E-177

40

**【 1 1 6 5 】**

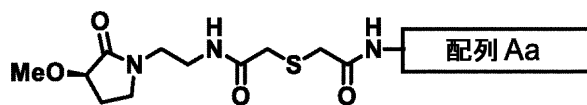
  
E-178

50

GP4に従って、樹脂38.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-366を使用してE-178を調製することで、E-178 4.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.7、 $C_{213}H_{326}N_{48}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1153.1。

【1166】

実施例179: 化合物11



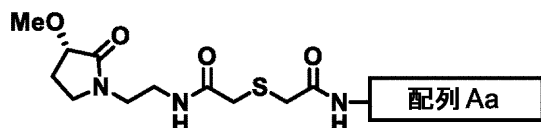
E-179

10

GP4に従って、樹脂30mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-373を使用してE-179を調製することで、E-179 4.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.3、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.8。

【1167】

実施例180: 化合物14



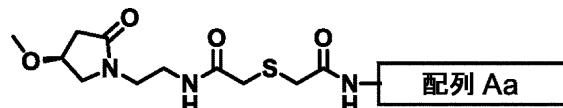
E-180

20

樹脂30mg(ローディング量約0.125mmol/g)からI-380およびGP4を使用してペプチドE-180を調製することで、E-180 2.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.4、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.8。

【1168】

実施例181: 化合物22



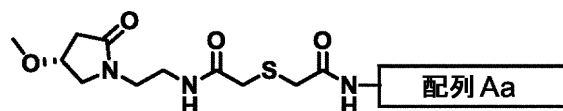
E-181

30

GP4に従って、樹脂40.3mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-386を使用してE-181を調製することで、E-181 5.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.3、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.8。

【1169】

実施例182: 化合物8



E-182

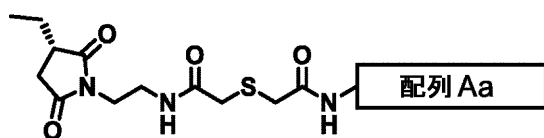
40

GP4に従って、樹脂41mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-392を使用してE-182を調製することで、E-182 5.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.3、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.8。

【1170】

実施例183: 化合物62

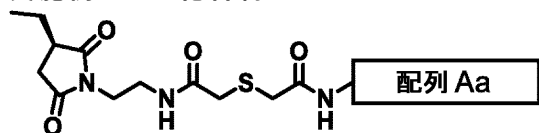
50

**E-183**

GP4に従って、樹脂40.8mg(推定ローディング量0.125mmol/g)および(*S*<sup>\*</sup>)-I-395を使用してE-183を調製することで、E-183 4.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.3、C<sub>215</sub>H<sub>327</sub>N<sub>47</sub>O<sub>65</sub>S (M+4H<sup>+</sup>)必要値1159.8。

【1171】

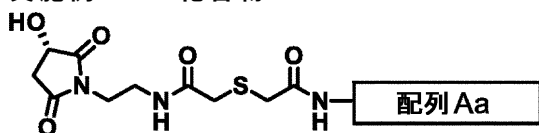
実施例184: 化合物61

**E-184**

GP4に従って、樹脂38mg(推定ローディング量0.125mmol/g)および(*R*<sup>\*</sup>)-I-395を使用してE-184を調製することで、E-184 3.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.3、C<sub>215</sub>H<sub>327</sub>N<sub>47</sub>O<sub>65</sub>S (M+4H<sup>+</sup>)必要値1159.8。

【1172】

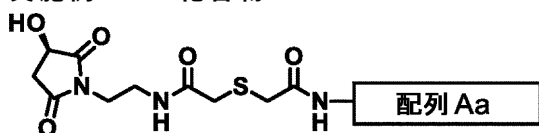
実施例185: 化合物78

**E-185**

GP4に従って、樹脂34mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-398を使用してE-185を調製することで、E-185 2.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.2、C<sub>213</sub>H<sub>323</sub>N<sub>47</sub>O<sub>66</sub>S (M+4H<sup>+</sup>)必要値1156.8。

【1173】

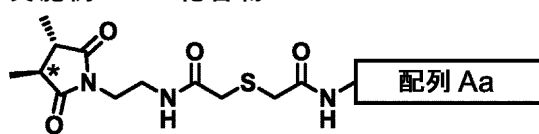
実施例186: 化合物79

**E-186**

GP4に従って、樹脂35.3mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-399を使用してE-186を調製することで、E-186 1.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.3、C<sub>213</sub>H<sub>323</sub>N<sub>47</sub>O<sub>66</sub>S (M+4H<sup>+</sup>)必要値1156.8。

【1174】

実施例187: 化合物63

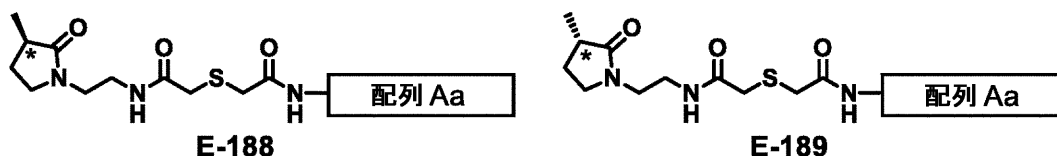
**E-187**

\*絶対配置は不明

GP4に従って、樹脂39mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-404を使用して

E-187を調製することで、E-187 3.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.3、 $C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1159.8。

【1175】



\*絶対配置は未確定

10

実施例188: 化合物69

GP4に従って、樹脂45.9mg(推定ローディング量0.125mmol/g)および( $R^*$ )-I-409を使用してE-188を調製することで、E-188 4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.3、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1152.8。

【1176】

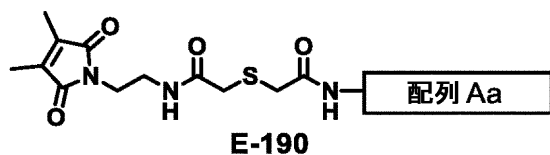
実施例189: 化合物68

GP4に従って、樹脂43.8mg(推定ローディング量0.125mmol/g)および( $S^*$ )-I-409を使用してE-189を調製することで、E-189 4.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.3、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1152.8。

【1177】

20

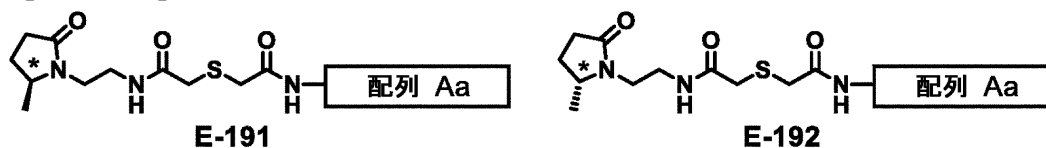
実施例190: 化合物77



GP4に従って、樹脂36.6mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-412を使用してE-190を調製することで、E-190 0.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1159.7、 $C_{215}H_{325}N_{47}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1159.3。

【1178】

30



\*絶対配置は未確定

実施例191: 化合物75

GP4に従って、樹脂30.2mg(推定ローディング量0.125mmol/g)および( $S^*$ )-I-413を使用してE-191を調製することで、E-191 2.9mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.4、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1152.8。

【1179】

40

実施例192: 化合物74

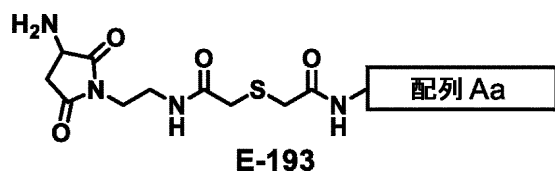
GP4に従って、樹脂31.1mg(推定ローディング量0.125mmol/g)および( $R^*$ )-I-413を使用してE-192を調製することで、E-192 3.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.4、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1152.8。

【1180】

実施例193: 化合物67

50

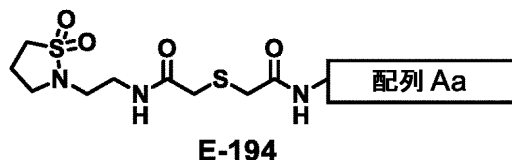




GP4に従って、樹脂41.4mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-417を使用し  
てE-193を調製することで、E-193 4.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.  
1、 $C_{213}H_{324}N_{48}O_{65}S$  ( $M+4H^+$ )必要値1156.6。

【1181】

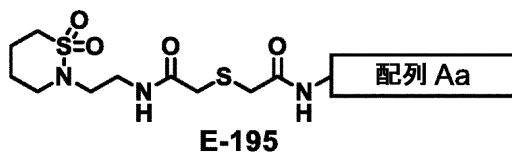
実施例194: 化合物42



GP4に従って、樹脂42.1mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-421を使用し  
てE-194を調製することで、E-194 5.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1158.  
8、 $C_{212}H_{325}N_{47}O_{65}S_2$  ( $M+4H^+$ )必要値1158.3。

【1182】

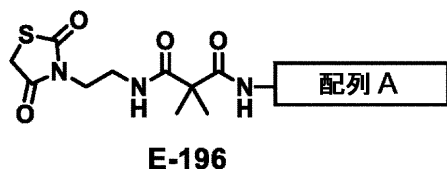
実施例195: 化合物40



GP4に従って、樹脂50.9mg(推定ローディング量0.125mmol/g)およびI-425を使用し  
てE-195を調製することで、E-195 5.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1162.  
3、 $C_{213}H_{327}N_{47}O_{65}S_2$  ( $M+4H^+$ )必要値1161.8。

【1183】

実施例196: 化合物153

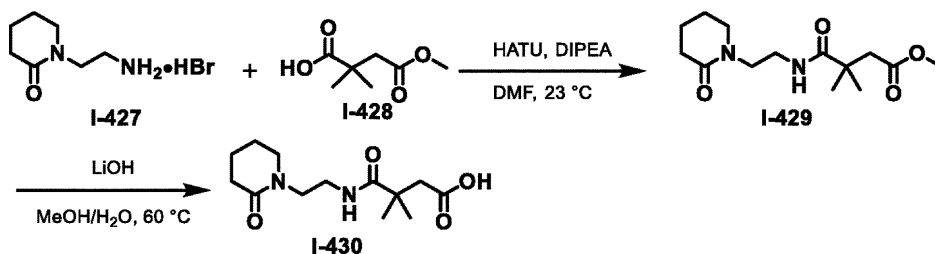


樹脂24.9mg(ローディング量約0.18mmol/g)からI-426およびGP4を使用してペプチ  
ドE-196を調製することで、E-196 2.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1059.  
4989、 $C_{192}H_{278}SN_{46}O_{61}$  ( $M-4H$ )必要値1059.0。

【1184】

## C2. 本明細書に記載の化合物のさらなる中間体の合成

カルボン酸I-430の合成をスキーム138に示す。



10

20

30

40

50

## スキーム138

【1185】

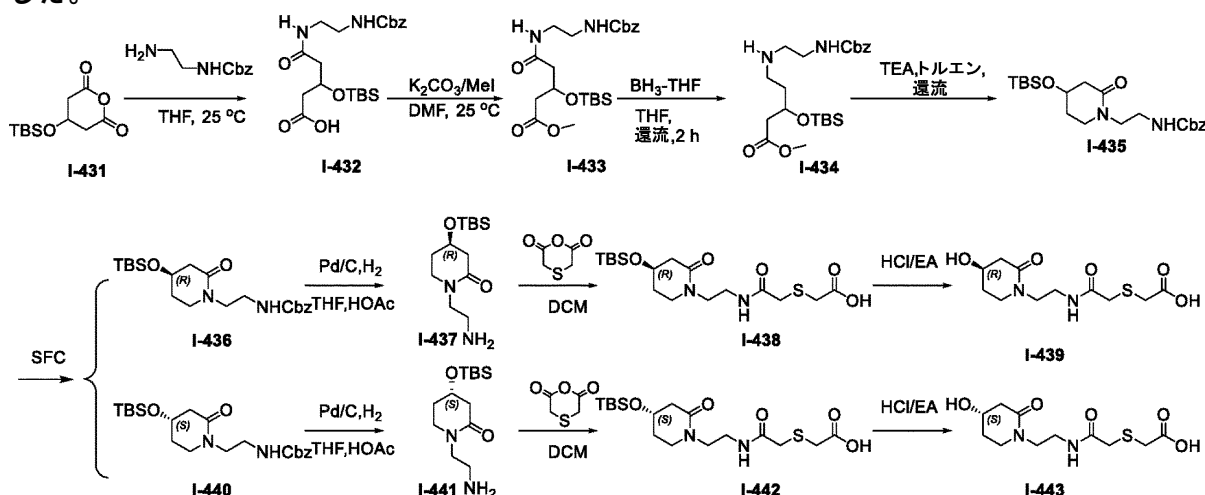
アミン塩I-427(165.8mg、0.743mmol)、カルボン酸I-428(119mg、1.0当量)、およびDIPEA(388μL、3.0当量)のDMF(2mL)溶液に周囲温度でHATU(423.8mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で23時間維持した後、分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してエステルI-429を無色油状物(180.7mg、収率86%)として得た。

【1186】

エステルI-429(90.3mg、0.318mmol)のMeOH(3mL)およびH<sub>2</sub>O(1mL)溶液に水酸化リチウム(15.2mg、2.0当量)を加えた。反応混合物を60℃に23時間加熱し、6N HClでpH 2未満に酸性化した後、を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製して酸I-430を白色固体(26.1mg、収率30%)として得た。ESI-MS実測値271.3、C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+4H)<sup>4+</sup>必要値271.3。

【1187】

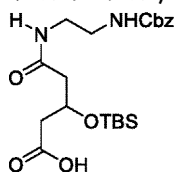
以下のスキーム139に示すように、化合物I-439およびI-443の合成は8つの工程を包含した。



## スキーム139

【1188】

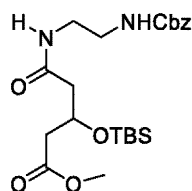
工程1: 5-((2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)エチル)アミノ)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-オキソペンタン酸(I-432)



4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオンI-431(cas: 91424-40-7、5.0g、20.5mmol)、ベンジル (2-アミノエチル)カルバメート(cas: 72080-83-2、3.97g、20.5mmol)、およびTEA(6.2g、61.5mmol)の無水THF(150mL)溶液を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物5-((2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)エチル)アミノ)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-オキソペンタン酸I-432(8.9g)を得て、これをさらに精製せずに次の反応に持ち越した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 439.2 (M+1)。

【1189】

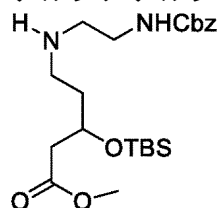
工程2: メチル 5-((2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)エチル)アミノ)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-オキソペンタノエート(I-433)



酸I-432(5g、11.4mmol)および $K_2CO_3$ (2.4g、17.1mmol)の無水DMF(30mL)中混合物に $N_2$ 下、25℃でMeI(1.95g、13.7mmol)を加えた。反応混合物を50℃に5時間加熱した後、濃縮し、EtOAc(150mL)に溶解させた。有機相を水(50mLx3)で洗浄し、乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 3:1→1:1)で精製して淡色油状物(4.5g、収率87%)を得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 453.2 (M+1)。

【1190】

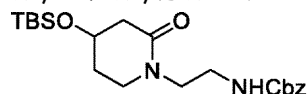
工程3: メチル 5-((2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)エチル)アミノ)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ペンタノエート(I-434)



エステルI-433(2g、4.4mmol)の無水THF(200mL)溶液に0℃で $BH_3$ -THF(1M、22mL、22mmol)を加えた。反応混合物を80℃に2時間加熱し、0℃に冷却した後、濃HCl 1mLの添加により反応停止させた。反応混合物を濃縮し、EtOAc(150mL)に溶解させた。有機相を水(50mLx3)で洗浄し、乾燥させ、濃縮して粗アミンI-434(2.5g)を得て、これをさらに精製せずに次の反応に持ち越した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 439.2 (M+1)。

【1191】

工程4: ベンジル (2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)カルバメート(I-435)



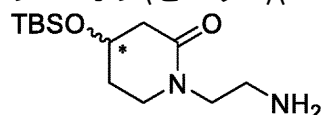
アミンI-434(2.5g、5.7mmol)およびTEA(2.89g、28.5mmol)の無水トルエン(150mL)溶液を50℃に16時間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/ $H_2O$ )で精製して褐色油状物(430mg、収率19%)を得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 407.2 (M+1)。

【1192】

工程5: キラルSFC分離[内径5.0cm x 長さ25cmのCHIRALCEL OZカラム、35℃、流量60mL/分、ヘキサン/IPA = 80/20(V/V)]により鏡像異性体I-436およびI-440を得た。

【1193】

工程6: (RまたはS)-1-(2-アミノエチル)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピペリジン-2-オン(ピーク1)(I-437またはI-441)

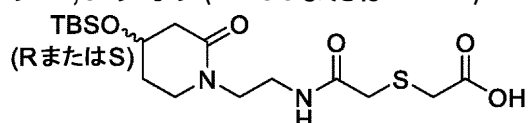


ベンジル (RまたはS)-1-(2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)カルバメートI-436(150mg、6.82mmol)のTHF(10mL)溶液に $H_2$ 下でP

d/C(170mg)を速やかに加えた。次に反応液を周囲温度で16時間攪拌し、このときLC-MSによる分析は反応完了を示した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して粗アミンI-437(105mg)を得て、これをさらに精製せずに次の反応に持ち越した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 273.2 (M+1)。

【1194】

工程7: (RまたはS)-2-(2-(3-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-438またはI-442)

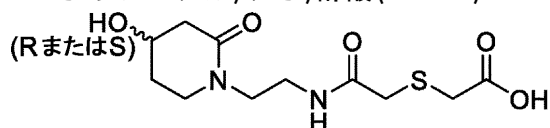


10

(RまたはS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシピロリジン-2-オン(I-437)(100mg、0.94mmol)および無水チオジグリコール酸(cas: 3261-87-8、240mg、1.84mmol)の無水THF(5mL)溶液を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗製の酸I-438(340mg)を得て、これをさらに精製せずに次の反応に持ち越した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 405.1 (M+1)。

【1195】

工程8: (RまたはS)-2-((2-((2-(4-ヒドロキシ-2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-439)



20

粗製の酸I-438(340mg)のTHF(10mL)溶液に0℃でHCl/EtOAc(5M、2mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した後、濃縮し、得られた残渣を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製して酸I-439を淡色油状物(22mg、収率9%)として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 291.2 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  4.05-4.03 (m, 1 H), 3.44-

3.24 (m, 6 H), 3.22 (s, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 2.55-2.50 (m, 1 H), 2.20 - 2.15 (m, 1 H), 1.91-1.87 (m, 1 H), 1.73-1.68 (m, 1 H).

30

【1196】

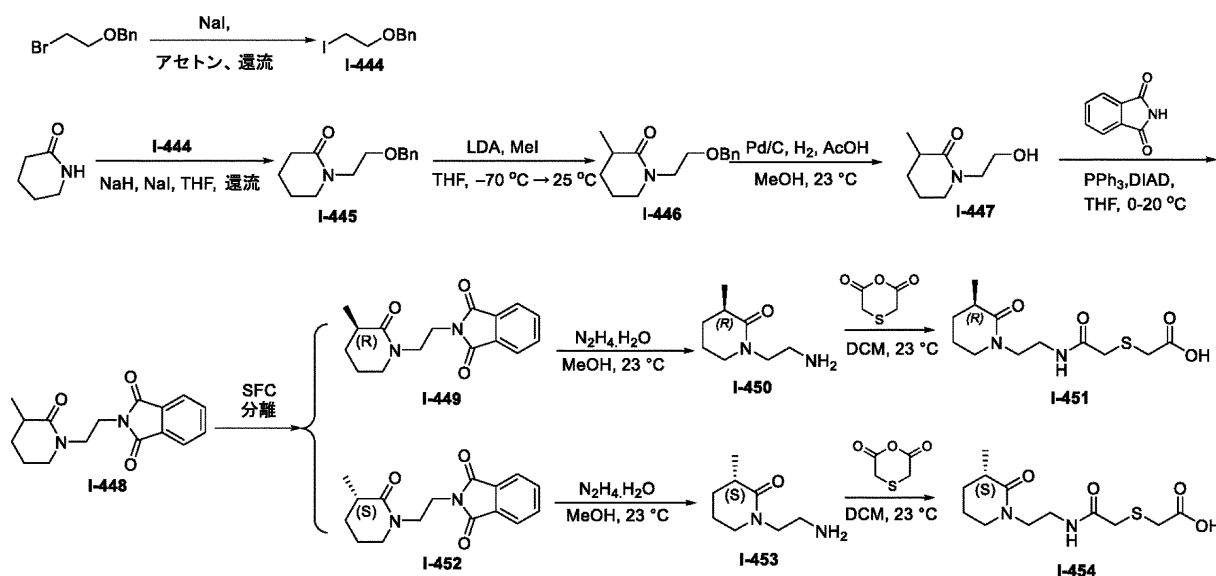
カルバメートI-441を用いる一連の同様の工程により酸I-443(40mg、収率16%)淡色油状物を得た。

【1197】

以下のスキーム140に示すように、中間体I-451およびI-454の合成は8つの工程を包含した。

40

50



## スキーム140

【1198】

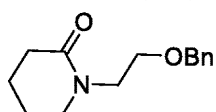
工程1: ((2-ヨードエトキシ)メチル)ベンゼン(I-444)



((2-ブロモエトキシ)メチル)ベンゼン(cas: 1462-37-9、10g、46.7mmol)およびヨウ化ナトリウム(10.5g、1.5当量)のアセトン(250mL)混合物を還流温度に16時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAc(200mL)に溶解させ、水(100mL)で希釈した。有機層をブライン(50mLx3)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 20:1)で精製してヨウ化物I-444褐色液体(7g、収率: 60%)として得た。

【1199】

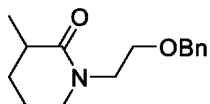
工程2: 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)ピペリジン-2-オン(I-445)



2-ピペリドン(cas: 675-20-7、2g、20.2mmol)の無水THF(50mL)溶液に0°CでNaH(ミネラルオイル中60%、1.2g、30.3mmol)、次にヨウ化物I-444(10.6g、40.4mmol)を加えた。反応混合物を80°Cで16時間加熱した後、0°Cで飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液100mLを加えることで反応停止させた。水相をEtOAc(50mLx3)で抽出した。有機抽出物を一緒にし、乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1)で精製してアミドI-445(1.2g、収率: 25%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 234.2 (M+1)。

【1200】

工程3: 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-3-メチルピペリジン-2-オン(I-446)

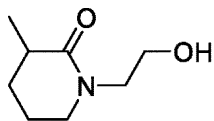


アミドI-445(500mg、2.14mmol)の無水THF(20mL)溶液にN<sub>2</sub>下、-78°CでLDA(2M、1.6mL、3.2mmol)を加えた。反応混合物を同温で30分間攪拌し、MeI(914mg、6.44mmol)を加えた。1時間後、LC-MS分析は反応完了を示した。反応混合物をH<sub>2</sub>O(20mL)

で反応停止させ、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機抽出物を濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1)で精製してラクタムI-446を褐色油状物(380mg、収率72%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 248.2 (M+1)。

【1201】

工程4: 1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルピペリジン-2-オン(I-447)

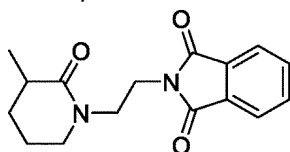


10

ラクタムI-446(5g、20.24mmol)および酢酸(0.5mL)のMeOH(150mL)溶液にH<sub>2</sub>下で10% Pd(OH)<sub>2</sub>(300mg)を加えた。反応混合物をH<sub>2</sub>(3atm)下で50℃に2日間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物(3.2g)を得て、これをさらに精製せずに次の反応に持ち越した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 158.2 (M+1)。

【1202】

工程5: 2-(2-(3-メチル-2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-448)



20

ラクタムI-447(200mg、1.27mmol)、フタルイミド(374mg、2.54mmol)、およびP(n-Bu)<sub>3</sub>(514mg、2.54mmol)の無水THF(10mL)溶液を0℃で0.5時間攪拌した。次に反応液にDIAD(514mg、2.54mmol)を滴下し、反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:1)で精製してイミドI-448を淡色油状物(180mg、収率49%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 287.2 (M+1)。

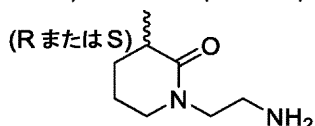
【1203】

工程6:

フタルイミドI-448をキラルSFCに供することでラセミ体をその構成鏡像異性体に分離した。分離をSuperchiral S-AD(Chiralway)カラム(内径2.1cm x 長さ25cm、5μm、35℃、流量10mL/分、ヘキサン/EtOH = 55/45(v/v)、注入量30mg)を使用して達成することでラセミ体400mgから各鏡像異性体(I-449およびI-452)137mgを得た。

【1204】

工程7: (RまたはS)-2-(2-(3-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(I-450)



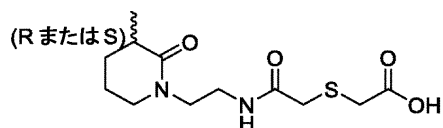
40

I-449(150mg、0.52mmol)のMeOH(10mL)溶液に0℃でヒドラジン水和物(cas: 7803-57-8、80%、0.3mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣(210mg)を次の工程に直接使用した。MS(ESI、陽イオン) m/z: 157.2 (M+1)。

【1205】

工程8: (RまたはS)-2-((2-((2-(3-メチル-2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-451)

50



(RまたはS)-1-(2-アミノエチル)-3-メチルピペリジン-2-オンI-450(210mg、1.36mmol)および無水チオジグリコール酸(533mg、4.08mmol)のDCM 5mL溶液を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(移動相: MeCN/H<sub>2</sub>O(0.1% TFAを含む))で精製して酸I-451(40mg、収率11%)を淡色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 289.2 (M+1)。

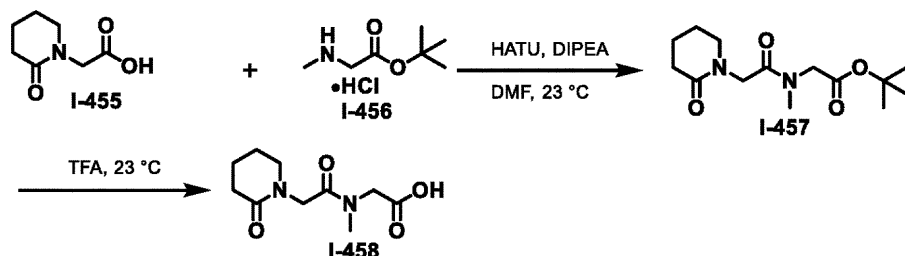
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.43-3.39 (m, 2 H), 3.36-3.28 (m, 6 H), 3.24 (s, 2 H), 2.36-2.31 (m, 1 H), 1.80-1.70 (m, 2 H), 1.66-1.58 (m, 1 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.08-1.06 (d, 3 H)。

#### 【1206】

フタルイミドI-452からの一連の同様の工程により酸I-454(43mg、収率12%)淡色油状物を得た。

#### 【1207】

中間体I-458の合成をスキーム141に示す。



#### スキーム141

#### 【1208】

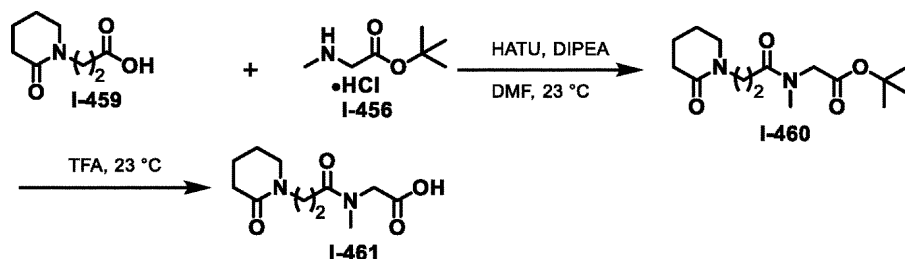
アミン塩I-456(57.3mg、0.315mmol)、カルボン酸I-455(49.5mg、1.0当量)、およびDIPEA(165μL、3.0当量)のDMF(1mL)溶液に周囲温度でHATU(179.7mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間維持した後、を分取HPLC(移動相: 0.1% AcOHを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してエステルI-457を無色油状物(75.3mg、収率84%)として得た。

#### 【1209】

エステルI-457(75.3mg、0.265mmol)にTFA(4mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間維持した後、濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製して酸I-458を白色固体(42.3mg、収率70%)として得た。ESI-MS実測値227.1. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M-H)<sup>-</sup>必要値227.1。

#### 【1210】

中間体I-461の合成をスキーム142に示す。



10

20

30

40

50

## スキーム142

## 【1211】

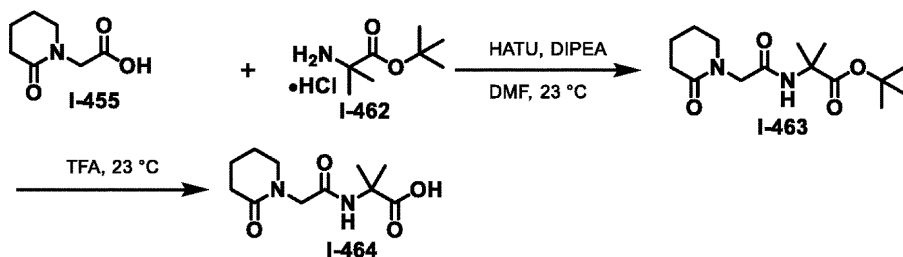
アミン塩I-456(57.1mg、0.314mmol)、カルボン酸I-455(53.8mg、1.0当量)、およびDIPEA(164  $\mu$ L、3.0当量)のDMF(1mL)溶液に周囲温度でHATU(179.3mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間維持した後、を分取HPLC(移動相: 0.1% AcOHを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してエステルI-460を無色油状物(81.1mg、収率87%)として得た。

## 【1212】

エステルI-460(81.1mg、0.272mmol)にTFA(4mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間維持した後、濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製して酸I-461を白色固体(73.8mg、定量的収率)として得た。ESI-MS実測値243.3。C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>必要値243.1。

## 【1213】

中間体I-464の合成をスキーム143に示す。



## スキーム143

## 【1214】

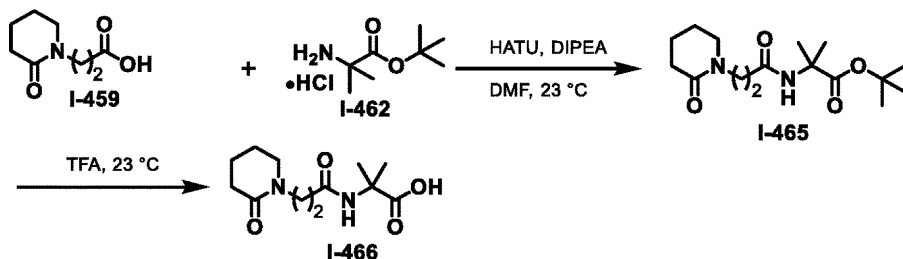
アミン塩I-462(96.6mg、0.493mmol)、カルボン酸I-455(77.5mg、1.0当量)、およびDIPEA(258  $\mu$ L、3.0当量)のDMF(1mL)溶液に周囲温度でHATU(281.4mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間維持した後、を分取HPLC(移動相: 0.1% AcOHを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してエステルI-463を白色固体(127.6mg、収率87%)として得た。

## 【1215】

エステルI-463(127.6mg、0.428mmol)にTFA(4mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間維持した後、濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製して酸I-464を白色固体(115.7mg、定量的収率)として得た。ESI-MS実測値243.3。C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>必要値243.1。

## 【1216】

中間体I-466の合成をスキーム144に示す。



## スキーム144

## 【1217】

アミン塩I-462(93.1mg、0.476mmol)、カルボン酸I-459(81.4mg、1.0当量)、およびDIPEA(249  $\mu$ L、3.0当量)のDMF(2mL)溶液に周囲温度でHATU(271.2mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間維持した後、を分取HPLC(移動相: 0.1% AcOHを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してエステルI-465を無色油状物(133mg、収率90%)として得



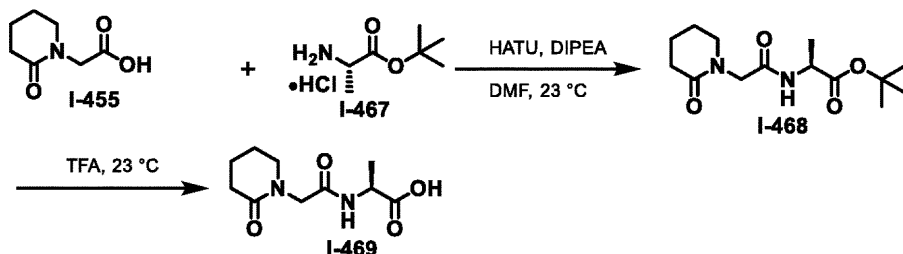
た。

【1218】

エステルI-465(133mg、0.426mmol)にTFA(4mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間維持した後、濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製して酸I-466を白色固体(108.4mg、収率99%超)として得た。ESI-MS実測値257.3。C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>必要値257.1。

【1219】

中間体I-469の合成をスキーム145に示す。



スキーム145

【1220】

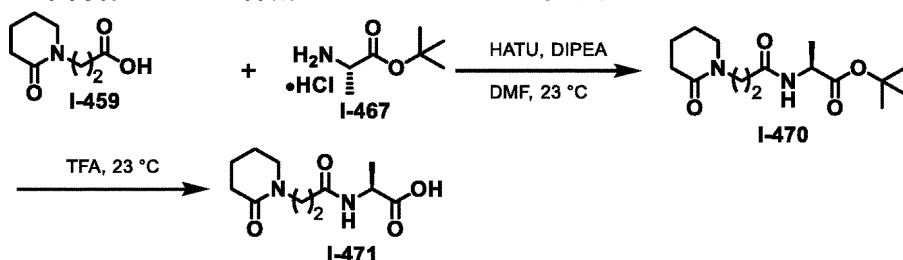
アミン塩I-467(80.1mg、0.441mmol)、カルボン酸I-455(69.3mg、1.0当量)、およびDIPEA(231μL、3.0当量)のDMF(2mL)溶液に周囲温度でHATU(251.6mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間維持した後、を分取HPLC(移動相: 0.1% AcOHを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してエステルI-468を無色油状物(112.4mg、収率90%)として得た。

【1221】

エステルI-468(112.4mg、0.395mmol)にTFA(4mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間維持した後、濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製して酸I-469を白色固体(79.1mg、収率88%)として得た。ESI-MS実測値229.2。C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>必要値229.1。

【1222】

中間体I-471の合成をスキーム146に示す。



スキーム146

【1223】

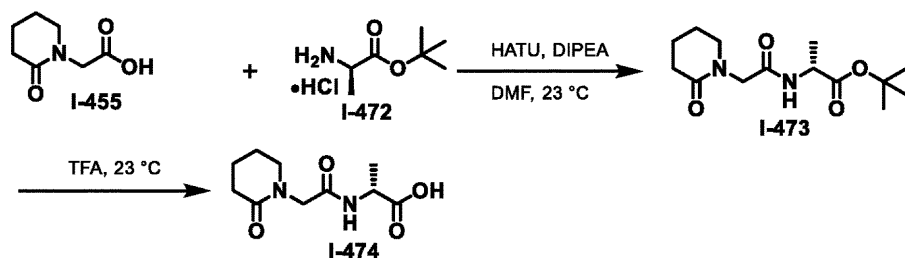
アミン塩I-467(87.9mg、0.484mmol)、カルボン酸I-459(82.8mg、1.0当量)、およびDIPEA(253μL、3.0当量)のDMF(2mL)溶液に周囲温度でHATU(275.8mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間維持した後、を分取HPLC(移動相: 0.1% AcOHを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してエステルI-470を無色油状物(131.9mg、収率91%)として得た。

【1224】

エステルI-470(131.9mg、0.442mmol)にTFA(4mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間維持した後、濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製して酸I-471を白色固体(102.2mg、収率95%)として得た。ESI-MS実測値243.3。C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>必要値243.1。

## 【1225】

中間体I-474の合成をスキーム147に示す。



10

## スキーム147

## 【1226】

アミン塩I-472(79.1mg、0.436mmol)、カルボン酸I-455(68.4mg、1.0当量)、およびDIPEA(228  $\mu$ L、3.0当量)のDMF(2mL)溶液に周囲温度でHATU(248.4mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間維持した後、を分取HPLC(移動相: 0.1% AcOHを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してエステルI-473を無色油状物(105.9mg、収率86%)として得た。

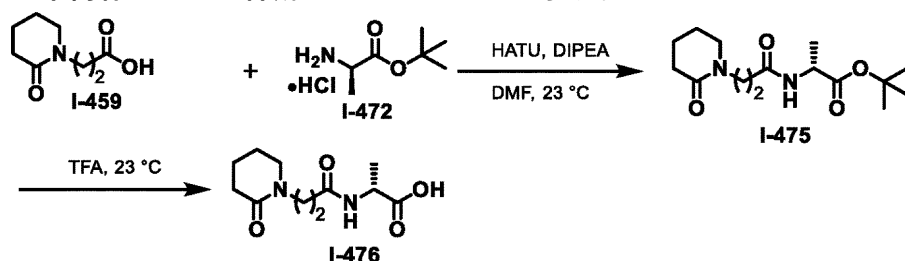
## 【1227】

エステルI-473(105.9mg、0.372mmol)にTFA(4mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間維持した後、濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製して酸I-474を白色固体(100.5mg、定量的収率)として得た。ESI-MS実測値229.2、C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>必要値229.1。

20

## 【1228】

中間体I-476の合成をスキーム148に示す。



30

## スキーム148

## 【1229】

アミン塩I-472(74.4mg、0.41mmol)、カルボン酸I-459(70.1mg、1.0当量)、およびDIPEA(214  $\mu$ L、3.0当量)のDMF(2mL)溶液に周囲温度でHATU(233.6mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間維持した後、を分取HPLC(移動相: 0.1% AcOHを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してエステルI-475を無色油状物(104.3mg、収率85%)として得た。

## 【1230】

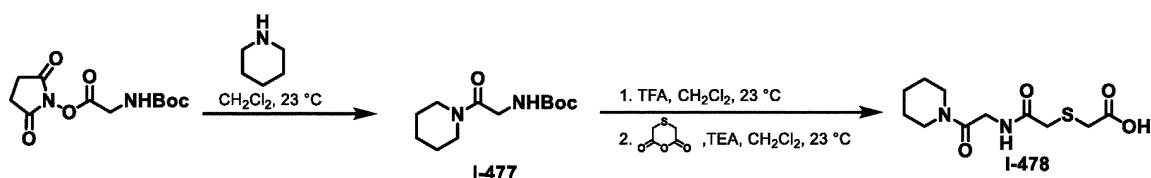
エステルI-475(104.3mg、0.35mmol)にTFA(4mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間維持した後、濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製して酸I-476を白色固体(96.6mg、定量的収率)として得た。ESI-MS実測値243.2、C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>必要値243.1。

40

## 【1231】

中間体I-478の合成をスキーム149に示す。

50



## スキーム149

【1232】

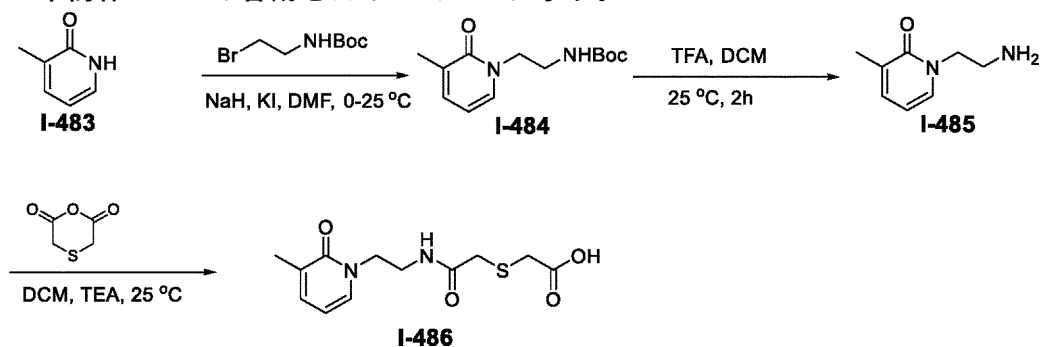
2,5-ジオキソピロリジン-1-イル (tert-ブトキシカルボニル)グリシネート(50mg、0.183mmol)の無水DCM 1mL溶液にピペリジン(0.2mL、5当量)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、DCM 5mLで希釈し、1N HCl(5mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5mL)、およびブライン(5mL)で洗浄した。有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してアミドI-477(35mg、収率81%)を得た。

【1233】

アミドI-477(35mg、0.15mmol)を1:1 DCM/TFA(3mL)に溶解させた。室温で1時間後、反応混合物を濃縮し、高真空下で1時間保持した。得られた油状物および無水チオジグリコール酸(21.5mg、1.1当量)をDCM(3mL)に溶解させ、TEA(65μL、2.5当量)を加えた。25分後、反応混合物を濃縮し、分取HPLC(0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O/MeCN)で精製して酸I-478 14.6mg(収率5%)を得た。ESI-MS実測値275.1、C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値275.1。

【1234】

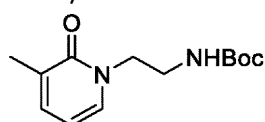
中間体I-486の合成をスキーム150に示す。



## スキーム150

【1235】

工程1: tert-ブチル (2-(3-メチル-2-オキソピロリジン-1(2H)-イル)エチル)カルバメート(I-484)

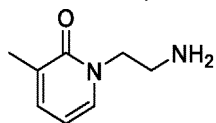


3-メチルピロリジン-2(1H)-オンI-483(cas: 1003-56-1、3.0g、27.52mmol、1.0当量)、KI(0.913g、5.50mmol、0.2当量)、NaH(60%、1.321g、33.02mmol、1.2当量)のDMF(20mL)溶液を窒素下、0℃で1時間攪拌した。次に反応混合物をtert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバメート(cas: 39684-80-5、9.205g、41.28mmol、1.5当量)のDMF(20mL)溶液に滴下した。反応混合物を0℃でさらに1時間、続いて25℃でさらに48時間攪拌した。LCMS分析は変換率約50%を示した。次にH<sub>2</sub>O(50mL)を加え、混合物をEtOAc(100mLx3)で抽出した。有機相を乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテルを含む20%~50% EtOAc)で精製して、白色固体としての生成物tert-ブチル (2-(3-メチル-2-オキソピロリジン-1(2H)-イル)エチル)カルバメートI-484(1.2g、収率17%、純度9

5%)、MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 253 ( $M+1$ )および副生成物tert-ブチル (2-((3-メチルピリジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(0.2g、収率3%、純度95%)、MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 253.1 ( $M+1$ )を得た。

【1236】

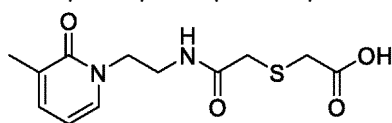
工程2: 1-(2-アミノエチル)-3-メチルピリジン-2(1H)-オン(I-485)



tert-ブチル (2-(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)カルバメートI-484(1.2g、4.76mmol、1.0当量)のDCM(20mL)溶液にTFA(10mL)を加えた。溶液を25℃で2時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮し、残留TFAを遠心分離により除去して明黄色油状物(0.7g、TFA塩、収率97%、LCMSによる純度60%)を得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 153.1 ( $M+1$ )。

【1237】

工程3: 2-((2-((2-(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-486)



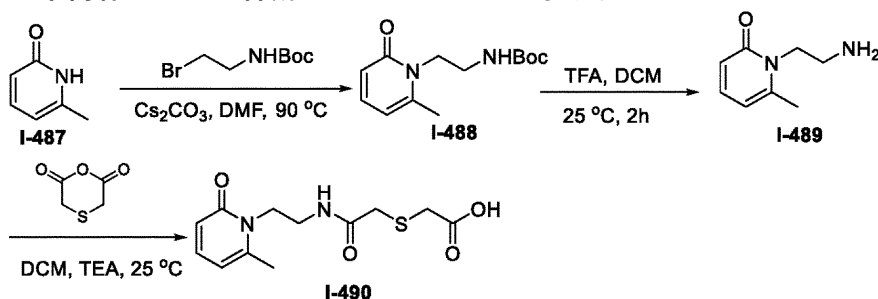
1-(2-アミノエチル)-3-メチルピリジン-2(1H)-オン(0.7g、4.61mmol、1.0当量)、TEA(1.397g、13.83mmol、3.0当量)、無水チオジグリコール酸(0.913g、6.92mmol、1.5当量)のDCM(10mL)溶液を25℃で36時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮した。残渣を分取HPLC(移動相: ACN- $H_2O$ )で精製してI-486(119.7mg、収率9%、純度99.2%)を白色固体として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 285.1 ( $M+1$ )。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7.41–7.36 (m, 1H), 7.32 (dd,

1H), 6.31 (t, 1H), 4.07–4.01 (m, 2H), 3.54–3.48 (m, 2H), 3.17 (d, 4H), 1.99 (s, 3H).

【1238】

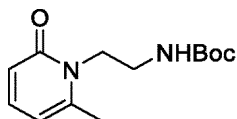
中間体I-490の合成をスキーム151に示す。



スキーム151

【1239】

工程1: tert-ブチル (2-(6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)カルバメート(I-488)

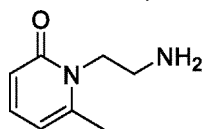


6-メチルピリジン-2(1H)-オンI-487(cas: 3279-76-3、5.0g、45.87mmol、1.0当

量)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (29.91g、91.74mmol、2.0当量)の無水DMF(40mL)溶液にtert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバメート(cas: 39684-80-5、15.34g、68.81mmol、1.5当量)を加えた。反応混合物を90℃で4時間攪拌した。完了後、反応混合物を逆相フラッシュカラム(移動相: MeCN- $\text{H}_2\text{O}$ 、勾配: 20~30%  $\text{H}_2\text{O}$ )で精製して、白色固体としてのtert-ブチル (2-(6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)カルバメートI-488(3.0g、収率26%、純度95%)、MS(ESI、陽イオン) m/z: 253.1 (M+1)、および白色固体としての副生成物tert-ブチル (2-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(7.0g、収率61%、純度95%)、MS(ESI、陽イオン) m/z: 253.1 (M+1)を得た。

【1240】

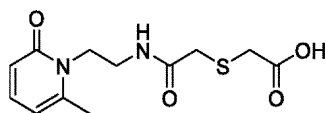
工程2: 1-(2-アミノエチル)-6-メチルピリジン-2(1H)-オン(I-489)



tert-ブチル (2-(6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)カルバメートI-488(1.5g、5.95mmol、1.0当量)のDCM(20mL)溶液にTFA(10mL)を加えた。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、残留TFAを遠心分離により除去してアミンI-489を明黄色油状物(0.9g、TFA塩、収率101%、純度90%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 153.1 (M+1)。

【1241】

工程3: 2-((2-((2-(6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-490)

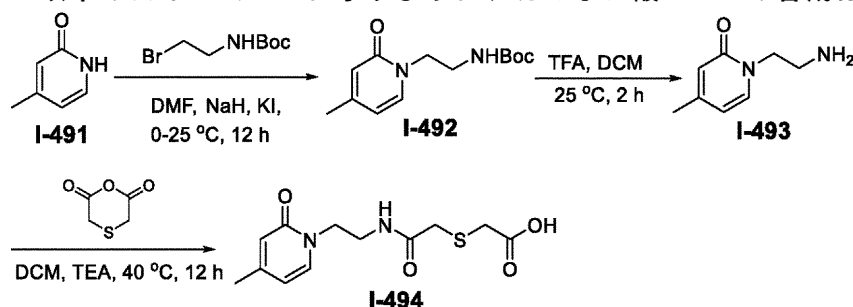


1-(2-アミノエチル)-6-メチルピリジン-2(1H)-オンI-489(0.9g、5.92mmol、1.0当量)、TEA(1.79g、17.76mmol、3.0当量)、無水チオジグリコール酸(1.172g、8.88mmol、1.5当量)のDCM(10mL)溶液を25℃で24時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮した。残渣を分取HPLC(移動相: ACN- $\text{H}_2\text{O}$ 、勾配: 5~10% MeCN)で精製してカルボン酸I-490(119mg、収率7%、純度99.6%)を明黄色固体として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 285.1 (M+1)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.39 (dd, 1H), 6.34 (dd, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

【1242】

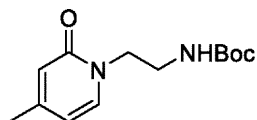
以下のスキーム152に示すように、カルボン酸I-494の合成は3つの工程を包含した。



スキーム152

【1243】

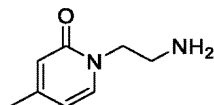
工程1: tert-ブチル (2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)カルバメート(I-492)



4-メチルピリジン-2(1H)-オンI-491(cas: 13466-41-6、5.0g、45.87mmol、1.0当量)、KI(1.522g、9.17mmol、0.2当量)、NaH(60%、2.20g、55.04mmol、1.2当量)のDMF(20ml)溶液を窒素下、0℃で1時間攪拌した。次に混合物をtert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバメート(cas: 39684-80-5、15.34g、68.80mmol、1.5当量)のDMF(30 mL)溶液に滴下した。反応混合物を0℃で1時間、続いて25℃でさらに12時間攪拌した。LCMSは変換率約50%を示し、そのときH<sub>2</sub>O(50mL)を加え、反応混合物をEtOAc(100mL x3)で抽出した。有機相を乾燥させ、フラッシュ(石油エーテルを含む20%~50% EtOAc)で精製して白色固体としてのtert-ブチル (2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)カルバメートI-492(1.3g、収率11%、純度95%)、MS(ESI、陽イオン) m/z: 253 (M+1)、および副生成物tert-ブチル (2-((4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(0.2g、収率2%、純度95%)、MS(ESI、陽イオン) m/z: 253 (M+1)を得た。

【1244】

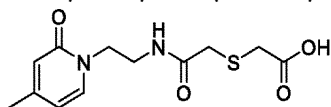
工程2: 1-(2-アミノエチル)-4-メチルピリジン-2(1H)-オン(I-493)



tert-ブチル (2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)カルバメートI-492(1.3g、5.16mmol、1.0当量)のDCM(20mL)溶液にTFA(10ml)を加えた。溶液を25℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、残留TFAを遠心分離により除去してアミンI-493を明黄色油状物(0.8g、TFA塩、収率102%、LCMSによる純度90%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 153.1 (M+1)。

【1245】

工程3: 2-((2-((2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-494)



1-(2-アミノエチル)-4-メチルピリジン-2(1H)-オンI-493(0.8g、5.26mmol、1.0当量)、TEA(1.593g、15.78mmol、3.0当量)、無水チオジグリコール酸(1.041g、7.89mmol、1.5当量)のDCM(10mL)溶液を40℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮した。残渣を分取HPLC(移動相: ACN-H<sub>2</sub>O、勾配: 5~10% MeCN)で精製してI-494(114.2mg、収率8%、純度99.6%)を白色固体として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 285.1 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

D<sub>2</sub>O) δ 7.36 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.31 (dd, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

【1246】

以下のスキーム153に示すように、カルボン酸I-498の合成は3つの工程を包含した。

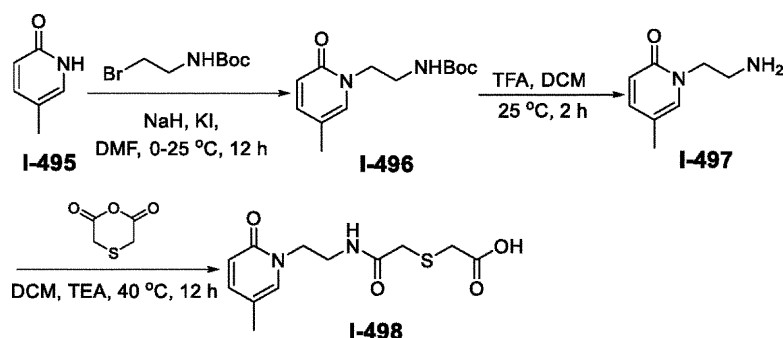
10

20

30

40

50

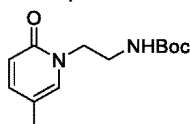


10

## スキーム153

【1247】

工程1: tert-ブチル (2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)カルバメート(I-496)

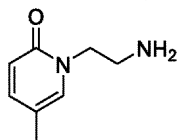


5-メチルピリジン-2(1H)-オンI-495(cas: 1003-68-5、5.0g、45.87mmol、1.0当量)、KI(1.522g、9.17mmol、0.2当量)、およびNaH(60%、2.20g、55.04mmol、1.2当量)のDMF(20ml)溶液を窒素下、0℃で1時間攪拌した。次に反応混合物をtert-ブチル(2-ブロモエチル)カルバメート(cas: 39684-80-5、15.34g、68.80mmol、1.5当量)のDMF(30mL)溶液に滴下した。反応混合物を0℃で1時間、続いて25℃で12時間攪拌した。LCMS分析は変換率約50%を示し、そのときH<sub>2</sub>O(50mL)を加え、反応混合物をEtOAc(100mLx3)で抽出した。有機相を乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテルを含む20%~50% EtOAc)で精製して白色固体としての生成物tert-ブチル(2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)カルバメートI-496(1.7g、収率15%、純度95%)、MS(ESI、陽イオン) m/z: 253 (M+1)および副生成物tert-ブチル(2-((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(0.4g、収率3%、純度95%)、MS(ESI、陽イオン) m/z: 253 (M+1)を得た。

20

【1248】

工程2: 1-(2-アミノエチル)-5-メチルピリジン-2(1H)-オン(I-497)

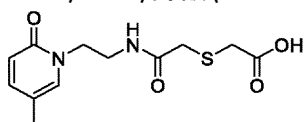


tert-ブチル(2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)カルバメートI-496(1.7g、6.74mmol、1.0当量)のDCM(20mL)溶液にTFA(10mL)を加え、反応混合物を25℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、残留TFAを遠心分離により除去してアミンI-497を明黄色油状物(1.0g、TFA塩、収率103%、LCMSによる純度90%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 153.1 (M+1)。

40

【1249】

工程3: 2-((2-((2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸(I-498)



50

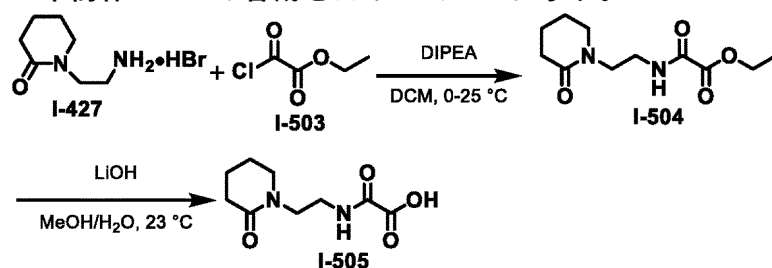
1-(2-アミノエチル)-5-メチルピリジン-2(1H)-オンI-497(1.0g、6.58mmol、1.0当量)、TEA(1.994g、19.74mmol、3.0当量)、および無水チオグリコール酸(1.303g、9.87mmol、1.5当量)のDCM(10mL)溶液を40℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮した。残渣を分取HPLC(移動相: ACN-H<sub>2</sub>O、勾配: 5~10% MeCN)で精製してI-498(106mg、収率7%)を白色固体として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 285.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.44

(dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 2H), 3.56 – 3.49 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.01 (s, 3H).

10

#### 【1250】

中間体I-505の合成をスキーム155に示す。



20

#### スキーム155

#### 【1251】

氷水浴中で冷却したアミン塩酸塩I-427(144mg、0.645mmol)およびDIPEA(225 μL、2.0当量)のDCM(5mL)溶液に酸塩化物I-503(88.1mg、1.0当量)を加えた。反応混合物を徐々に周囲温度に昇温させ、3時間後に濃縮し、残渣を分取HPLC(0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してエステルI-504(163.8mg、収率99%超)を無色油状物として得た。

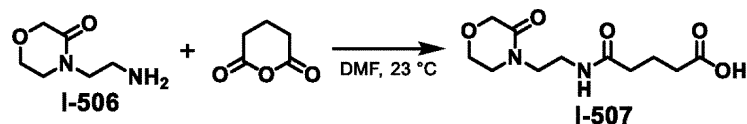
#### 【1252】

エステルI-504(78mg、0.322mmol)のMeOH(3mL)およびH<sub>2</sub>O(1mL)溶液に水酸化リチウム(23.1mg、3.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、そのとき、LC-MSによる分析は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、H<sub>2</sub>O(1mL)で希釈した後、2N HClでpH約1に酸性化した。溶液を分取HPLC(0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)による精製に供してカルボン酸I-505(56.5mg、収率82%)を白色固体として得た。ESI-MS実測値215.3、C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>)必要値215.1。

30

#### 【1253】

中間体I-507の合成をスキーム156に示す。



#### スキーム156

#### 【1254】

アミンI-506(84.2mg、0.584mmol)を無水グルタル酸(66.6mg、1.0当量)のDMF(1.1mL)溶液で処理した。1.5時間後、反応混合物を分取HPLC(0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)による精製に供してカルボン酸I-507(40mg、収率27%)を無色油状物として得た。ESI-MS実測値259.2、C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>)必要値259.1。

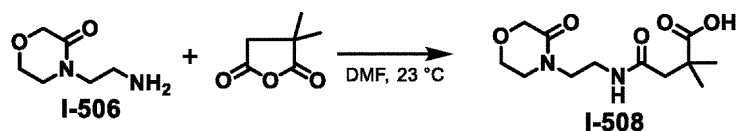
#### 【1255】

中間体I-508の合成をスキーム157に示す。

40

50





## スキーム157

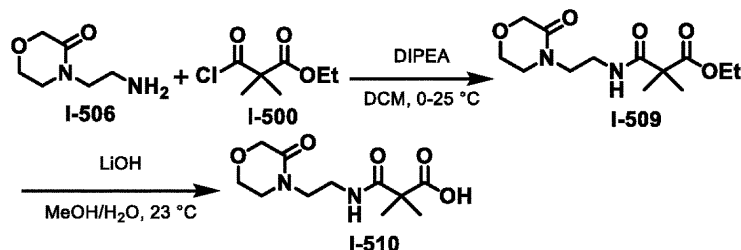
## 【1256】

アミンI-506(96mg、0.666mmol)を無水2,2-ジメチルコハク酸(96mg、1.1当量)のDMF(1mL)溶液で処理した。16時間後、反応混合物を分取HPLC(0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)による精製に供してカルボン酸I-508(24.8mg、収率14%)を無色油状物として得た。

10

## 【1257】

中間体I-510の合成をスキーム158に示す。



20

## スキーム158

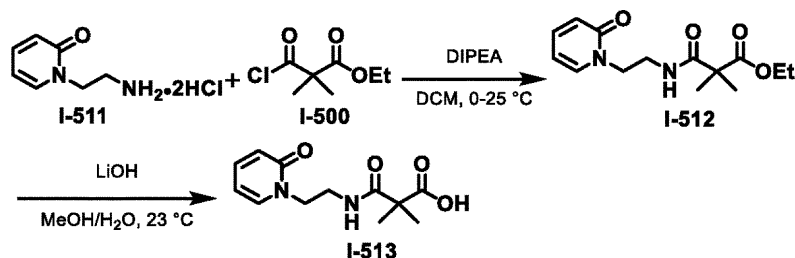
## 【1258】

氷水浴中で冷却したアミンI-506(169.5mg、1.174mmol)およびDIPEA(614μL、3.0当量)のDCM(5mL)溶液に酸塩化物I-500(209.3mg、1.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、1.5時間後に残渣に濃縮して粗エステルI-509を無色油状物として得て、これをMeOH(3mL)に再溶解させた。水酸化リチウム(84.4mgmg、3.0当量)のH<sub>2</sub>O(1mL)溶液を加えた。反応混合物を周囲温度で17時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、1M NaHSO<sub>4</sub>および6N HClを加えてpH約1.5の溶液を得た。分取HPLC(0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してカルボン酸I-510(125.3mg、収率41%)を無色油状物として得た。ESI-MS実測値259.2、C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>)必要値259.1。

30

## 【1259】

中間体I-513の合成をスキーム159に示す。



40

## スキーム159

## 【1260】

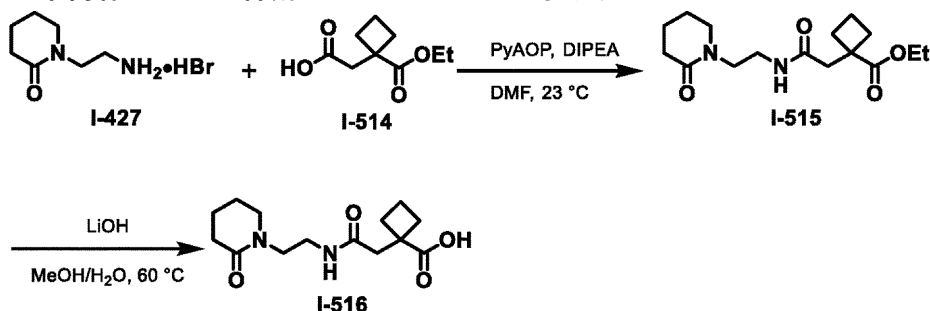
氷水浴中で冷却したアミン二塩酸塩I-511(138.5mg、0.656mmol)およびDIPEA(343μL、3.0当量)のDCM(4mL)溶液に酸塩化物I-500(117.2mg、1.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度に昇温させ、1.5時間後、完了したとLC-MS分析により見なされた。反応混合物を残渣に濃縮して粗エステルI-512を無色油状物として得て、これをMeOH(2mL)に再溶解させた。水酸化リチウム(47.2mgmg、3.0当量)のH<sub>2</sub>O(1mL)溶液を加えた。反応混合物を周囲温度で17時間攪拌した。さらにLiOH(47.2mgmg、3.0当量)のH<sub>2</sub>O(1mL)溶液を加え、攪拌をさらに2時間続けた。反応混合物を濃縮し、6N HClを加えてpH約1.

50

5の溶液を得た。分取HPLC(0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してカルボン酸I-513(136mg、収率82%)を得た。ESI-MS実測値253.2、C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>)必要値253.1。

【1261】

中間体I-516の合成をスキーム160に示す。



10

スキーム160

【1262】

アミン塩I-427(62.8mg、0.281mmol)、カルボン酸I-514(52.4mg、1.0当量)、およびDIPEA(147μL、3.0当量)のDMF(1mL)溶液に周囲温度でPyAOP(190.7mg、1.3当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で17時間維持した後、を分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製してエステルI-515を無色油状物(68.7mg、収率79%)として得た。

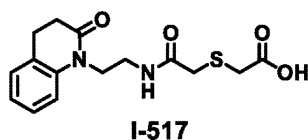
20

【1263】

エステルI-515(68.7mg、0.221mmol)のMeOH(2mL)およびH<sub>2</sub>O(1mL)溶液に水酸化リチウム(15.9mg、3.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した後、6N HClでpH 2未満に酸性化し、次にを分取HPLC(移動相: 0.1% TFAを含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製して酸I-516を白色固体(33.9mg、収率54%)として得た。ESI-MS実測値283.3、C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+4H)<sup>4+</sup>必要値283.2。

【1264】

I-517

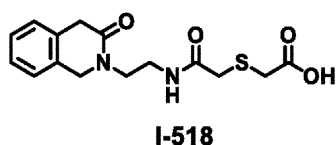


30

GP1に従って調製した。収量: 32.5mg(74%)。ESI-MS実測値323.1、C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値323.1。

【1265】

I-518



40

GP1に従って調製した。収量: 18mg(39%)。ESI-MS実測値323.3、C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (MH<sup>+</sup>)必要値323.1。

【1266】

中間体I-552の合成

以下のスキーム161に示すように、I-552の合成は5つの工程を包含した。

50

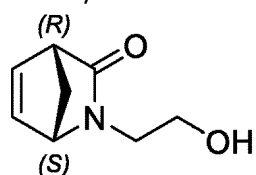


**【 1 2 6 7 】**

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は90%超であった (HPLC 214nmおよび254nm)。

**【 1 2 6 8 】**

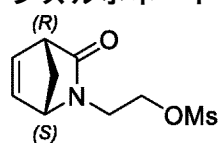
20



30

**【 1 2 6 9 】**

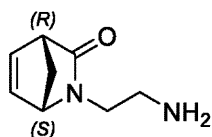
40



メチル (1*S*,4*R*)-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-3-オン I-548 (1.3g、8.50mmol) および TEA (2.5g、3.0 当量) の無水 THF (20mL) 溶液に MsCl (1.46g、1.5 当量) を加えた。反応混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した後、水 (50mL) で希釈し、EtOAc (50mL) で抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗メシレート I-549 を黄色油状物 (1.8g、収率 92%) として得て、これを次の工程に使用した。MS (ESI、陽イオン) *m/z*: 232.0、(MH<sup>+</sup>)。

【1 2 7 0】

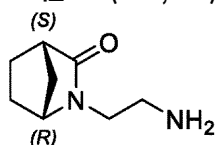
50



粗生成物2-((1S,4R)-3-オキソ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イル)エチルメタンスルホネートI-549(1.8g、7.79mmol)のEtOH(20mL)溶液に濃NH<sub>3</sub>水溶液(25~28%溶液、5mL)を加えた。混合物を100℃で0.5時間攪拌した。完了後、反応混合物を約5mLに濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー(MeCN/H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)で精製して所望のアミンI-550を無色シロップ状物(550mg、収率47%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z : 153.1、(MH<sup>+</sup>)。 10

【1271】

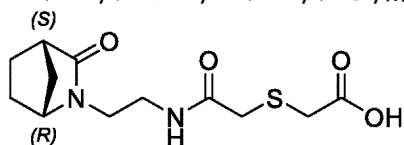
工程4: (1R,4S)-2-(2-アミノエチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-オン(I-551)



(1S,4R)-2-(2-アミノエチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-3-オンI-550(200mg、1.32mmol)およびPd/C(10%、100mg)のEtOH(6mL)中スラリーをH<sub>2</sub>(1atm)下、20℃で16時間攪拌した。次に反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して所望のアミンI-551を無色シロップ状物(200mg、収率98%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 155.1、(MH<sup>+</sup>)。 20

【1272】

工程5: 2-((2-オキソ-2-((2-((1R,4S)-3-オキソ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エチル)アミノ)エチル)チオ)酢酸(I-552)



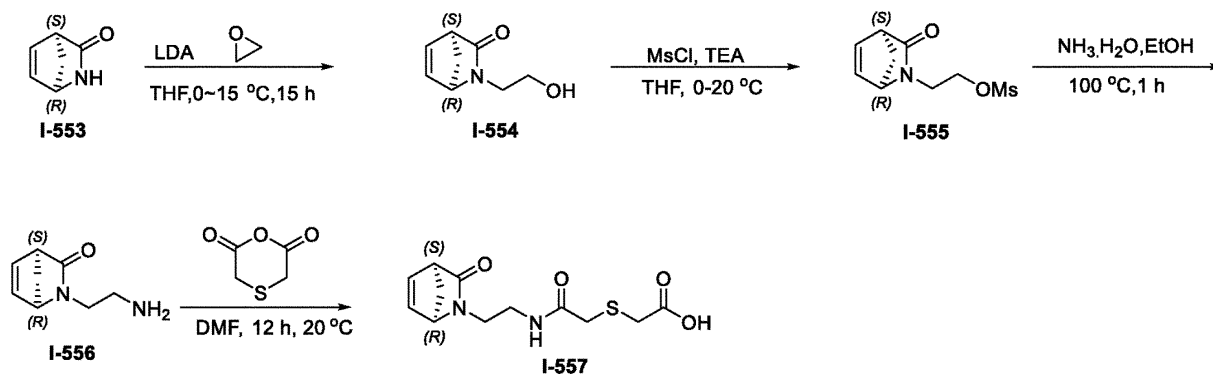
(1R,4S)-2-(2-アミノエチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-オン(200mg、1.30mmol)のDMF(3mL)溶液に無水チオジグリコール酸(343mg、2.0当量)を加え、反応混合物を40℃で16時間攪拌した後、逆相カラムクロマトグラフィー(MeCN/H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)で精製して酸I-552を無色シロップ状物(160mg、収率42%)として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 287.1、(MH<sup>+</sup>)。 30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.04(s,1H),3.42-3.54 (m,2H),3.31-3.38 (m,5H),3.03-3.09 (m,1H),2.80-2.81(m,1H),1.90-1.98(m,1H),1.80-1.86 (m,2H),1.59-1.65(m,1H),1.39-1.46(m,2H). 40

【1273】

中間体I-557の合成

以下のスキーム162に記載のように、中間体I-557の合成は4つの工程を含んだ。



10

## スキーム162

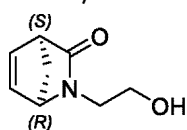
【1274】

## 概要

標的化合物の化学構造は $^1\text{H}$  NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった (HPLC 214nmおよび254nm)。

【1275】

工程1: (1R,4S)-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-3-オン(I-554)



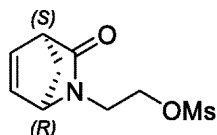
20

(1R,4S)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-3-オン(3g、CAS: 79200-56-9、27.5 mmol)のTHF(50mL)溶液に25°CでLDA(2M THF溶液、13.8mL、1.0当量)を加えた。反応混合物を25°Cで1時間攪拌した後、オキシラン(cas: 75-21-8、20mL、17.6g、0.4 mol、14.5当量)を加えた。反応混合物を25°Cで48時間攪拌した。反応が完了したとLC-MS分析により見なされたとき、反応混合物のpHをHCl(1M)で6~7に調整した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(MeCN/H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)で精製して(1R,4S)-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-3-オンI-554(2.8g、収率67%)を黄色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) 実測値m/z: 154.1 (MH<sup>+</sup>)。

30

【1276】

工程2: 2-((1R,4S)-3-オキソ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イル)エチル メタンスルホネート(I-555)



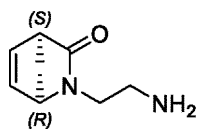
40

(1R,4S)-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-3-オン(2.8g、18.3mmol)のTHF(50mL)溶液に25°CでTEA(5.5g、3.0当量)およびMsCl(2.08g、1.0当量)を加えた。反応混合物を25°Cで2時間攪拌した。反応が完了したとLC-MS分析により見なされたとき、反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(50mL)で抽出した。有機抽出物を水(2x40mL)、ブライン(2x30mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、濃縮して粗メシレートI-555(3.0g、収率71%)を黄色固体として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS(ESI、陰イオン) m/z: 232.0 (M+1)。

【1277】

工程3: (1R,4S)-2-(2-アミノエチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-3-オン(I-556)

50

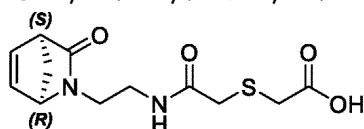


粗メシレートI-555(3.0g、12.9mmol)のEtOH(20mL)溶液に濃アンモニア水溶液(25~28%溶液、5mL)を加え、反応混合物を100℃で1時間攪拌した後、約5mLに濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー(MeCN/H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)で精製して所望のアミンI-556(1.8g、収率95%)を無色シロップ状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 153.1、(MH<sup>+</sup>)。

10

## 【1278】

工程4: 2-((2-オキソ-2-((2-((1R,4S)-3-オキソ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イル)エチル)アミノ)エチル)チオ)酢酸(I-557)



(1R,4S)-2-(2-アミノエチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-3-オン(1.4g、9.1mmol)のDMF(3mL)溶液に無水チオグリコール酸(2.4g、2.0当量)を加え、反応混合物を40℃で12時間攪拌した。反応混合物を分取HPLC(MeCN/H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸)で精製してカルボン酸I-557(33.1mg、収率1%)を白色固体として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 285.1、(MH<sup>+</sup>)。

20

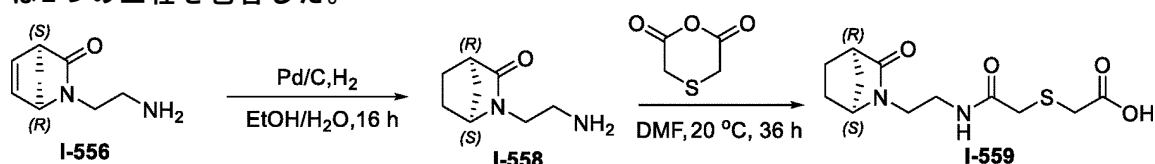
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ6.18-6.24(m, 1H), 6.01-6.05(m, 1H), 5.59-5.61(m, 0.5H), 5.25-5.27(m, 0.5H), 4.17-4.24(m, 0.5H), 3.89-3.95(m, 0.5H), 3.56-3.82 (m, 4H), 3.37-3.54(m, 4H), 2.44-2.61(m, 2H)。

## 【1279】

中間体I-559の合成

30

以下のスキーム163に示すように、既に記載の中間体I-556からの中間体I-559の合成は2つの工程を包含した。



## スキーム163

## 【1280】

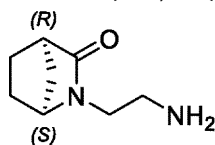
概要

40

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は90%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

## 【1281】

工程1: (1S,4R)-2-(2-アミノエチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-オンI-558



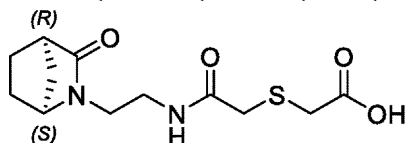
アミンI-556(1.0g、6.6mmol)および10% Pd/C(300mg)のEtOH(10mL)溶液をH<sub>2</sub>(1

50

atm)下、20℃で16時間攪拌した。次に反応混合物を濾過し、濾液を濃縮してアミンI-558(1.0g、収率98%)を無色シロップ状物として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 155.1 ( $M+1$ )。

### 【1282】

工程2: 2-((2-オキソ-2-((2-((1S,4R)-3-オキソ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エチル)アミノ)エチル)チオ)酢酸(I-559)



アミンI-558(1.0g、6.6mmol)のDMF(10mL)溶液に無水チオグリコール酸(1.7g、2.0当量)を加えた。反応混合物を40℃で36時間攪拌した後、分取HPLC(MeCN/H<sub>2</sub>O中0.1% TFA)で直接精製してカルボン酸I-559(46.1mg、収率3%)を無色シロップ状物として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 287.1、( $MH^+$ )。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ 4.06 (s, 1H), 3.46-3.54

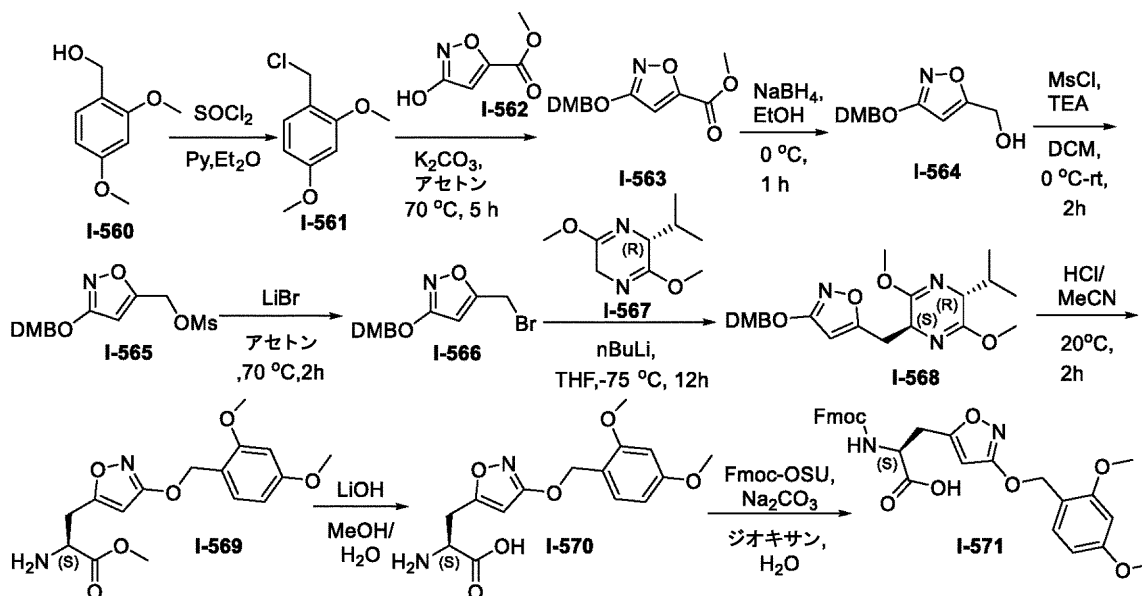
(m, 2H), 3.31-3.38 (m, 5H), 3.05-3.11 (m, 1H), 2.82 (s, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.81-1.88

(m, 2H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.34-1.48 (m, 2H).

### 【1283】

中間体I-571の合成

以下のスキーム164に記載のように、I-571の合成は9つの工程を包含した。



### スキーム164

#### 【1284】

概要

標的化合物の化学構造は<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MSにより確認され、純度は95%超であった(HPLC 214nmおよび254nm)。

#### 【1285】

工程1: 1-(クロロメチル)-2,4-ジメトキシベンゼン(I-561)

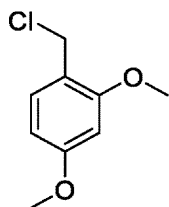
10

20

30

40

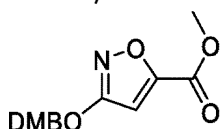
50



(2,4-ジメトキシフェニル)メタノールI-560(10g、59.5mmol)のEt<sub>2</sub>O(100mL)溶液に0℃でピリジン(4.65g、1.0当量)およびSOCl<sub>2</sub>(7.02g、1.0当量)を加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌した後、氷水(120mL)に注ぎ、層を分離した。水層をジエチルエーテル(2x60mL)で抽出し、一緒にした有機抽出物を氷水(60mL)および飽和塩化ナトリウム水溶液:炭酸水素ナトリウム飽和水溶液の5:1溶液(2x60mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶液約50mLに濃縮した。粗溶液を次の工程に直接使用した。

【1286】

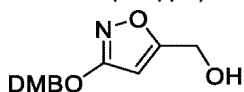
工程2: メチル 3-((3,4-ジメチルベンジル)オキシ)イソオキサゾール-5-カルボキシレート(I-563)



1-(クロロメチル)-2,4-ジメトキシベンゼンI-561(20g、107mmol、5.0当量)のアセトン(200mL)溶液にメチル 3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボキシレートI-562(3g、21.5mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.9g、3.0当量)を加えた。反応混合物を70℃で19時間攪拌した。反応が完了したとLC-MS分析により見なされたとき、反応混合物を減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油/EtOAc = 1:1)で精製してメチル 3-((3,4-ジメチルベンジル)オキシ)イソオキサゾール-5-カルボキシレートI-563(2.0g、収率32%、黄色油状物として)を得た。

【1287】

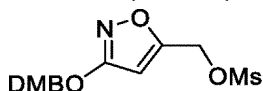
工程3: (3-((3,4-ジメチルベンジル)オキシ)イソオキサゾール-5-イル)メタノール(I-564)



メチル 3-[(3,4-ジメチルフェニル)メトキシ]-1,2-オキサゾール-5-カルボキシレートI-563(1.1g、4.2mmol)のEtOH(10mL)溶液に0℃でNaBH<sub>4</sub>(245mg、1.5当量)を加えた。反応混合物を25℃に昇温させ、2時間攪拌した。完了後、反応混合物をH<sub>2</sub>O(5mL)で反応停止させ、DCM(20mL)で抽出した。有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:1)で精製して(3-((3,4-ジメチルベンジル)オキシ)イソオキサゾール-5-イル)メタノールI-564(0.9g、定量的収率)を黄色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 288.1 (M+Na)。

【1288】

工程4: (3-((3,4-ジメチルベンジル)オキシ)イソオキサゾール-5-イル)メチル メタンサルホネート(I-565)



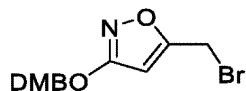
{3-[(3,4-ジメチルフェニル)メトキシ]-1,2-オキサゾール-5-イル}メタノールI-564(300mg、1.287mmol)のDCM(5mL)溶液に0℃でMsCl(440mg、3.0当量)およびTEA(258



mg、2.0当量)を加えた。反応混合物を25℃に昇温させ、2時間攪拌した。完了後、反応混合物をH<sub>2</sub>O(15mL)で反応停止させ、DCM(50mL)で抽出した。有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 2:1)で精製して3-((3,4-ジメチルベンジル)オキシ)イソオキサゾール-5-イル)メチル メタンズルホネートI-565(300mg、収率77%)を黄色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 366.0 (M+Na)。

【1289】

工程5: 5-(ブロモメチル)-3-((3,4-ジメチルベンジル)オキシ)イソオキサゾール(I-566)

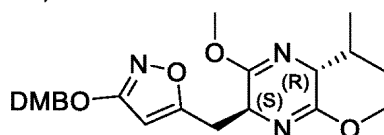


10

{3-[(3,4-ジメチルフェニル)メトキシ]-1,2-オキサゾール-5-イル}メチル メタンズルホネートI-565(2.9g、9.3mmol)のアセトン(50mL)溶液にLiBr(2.4g、3.0当量)を加えた。反応混合物を60℃で3時間攪拌した。反応が完了したとLC-MS分析により見なされたとき、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 20:1)で精製して5-(ブロモメチル)-3-((3,4-ジメチルベンジル)オキシ)イソオキサゾールI-566(2.5g、収率90%)を黄色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 350.0 (M+Na)。

【1290】

工程6: 3-((3,4-ジメチルベンジル)オキシ)-5-(((2S,5R)-5-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-2,5-ジヒドロピラジン-2-イル)メチル)イソオキサゾール(I-568)



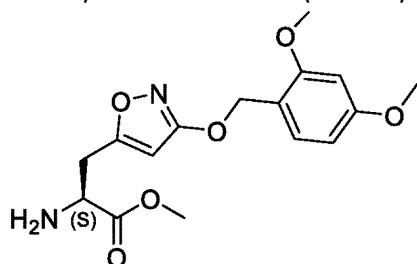
20

(3R)-3-イソプロピル-2,5-ジメトキシ-3,6-ジヒドロピラジンI-567(46mg、CAS:109838-95-9、0.25mmol)のTHF(5mL)溶液にN<sub>2</sub>下、-78℃でn-BuLi(2.5Mヘキサン溶液、0.1ml、1.0当量)を加えた。30分後、5-(ブロモメチル)-3-[(3,4-ジメチルフェニル)メトキシ]-1,2-オキサゾールI-566(50mg、0.7当量)を加えた。フラスコを脱気し、窒素で再度掃流した。得られた混合物を18時間かけて室温にゆっくりと昇温させた。反応が完了したとLC-MS分析により見なされたとき、反応混合物を水(2mL)で反応停止させ、EtOAc(2x10mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油:EtOAc = 2:1)で精製して3-((3,4-ジメチルベンジル)オキシ)-5-(((2S,5R)-5-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-2,5-ジヒドロピラジン-2-イル)メチル)イソオキサゾールI-568(20mg、収率30%)を黄色油状物として得た。MS(ESI、陽イオン) m/z: 432.2 (MH<sup>+</sup>)。

30

【1291】

工程7: メチル (S)-2-アミノ-3-(3-((2,4-ジメトキシベンジル)オキシ)イソオキサゾール-5-イル)プロパノエート(I-569)



40

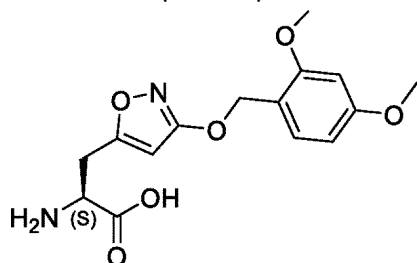
(2S,5R)-2-({3-[(3,4-ジメチルフェニル)メトキシ]-1,2-オキサゾール-5-イル}メチル)-

50

5-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-2,5-ジヒドロピラジンI-568(30mg、0.05mmol)の1N HCl(1mL)およびMeCN(5mL)中混合物を30℃で3時間攪拌した。次に溶媒を減圧除去して粗生成物メチル (S)-2-アミノ-3-(3-((2,4-ジメトキシベンジル)オキシ)イソオキサゾール-5-イル)プロパノエートI-569(20mg、収率86%)を黄色油状物として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 337.1 ( $MH^+$ )。

【1292】

工程8: (S)-2-アミノ-3-(3-((2,4-ジメトキシベンジル)オキシ)イソオキサゾール-5-イル)プロパン酸(I-570)



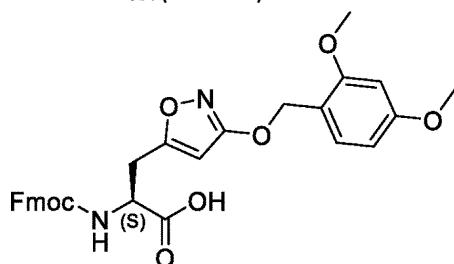
10

メチル (S)-2-アミノ-3-{3-[(2,4-ジメトキシフェニル)メトキシ]-1,2-オキサゾール-5-イル}プロパノエートI-569(1.2g、3.57mmol)のMeOH(20mL)中攪拌溶液に0℃でLiOH(246mg、3.0当量)のH<sub>2</sub>O(20mL)溶液を加えた。反応混合物を2時間かけて室温に昇温させた。次に反応混合物を濃縮し、残渣を逆相HPLC(0.5%ギ酸を含むMeCN/H<sub>2</sub>O)で精製して(S)-2-アミノ-3-(3-((2,4-ジメトキシベンジル)オキシ)イソオキサゾール-5-イル)プロパン酸I-570(300mg、収率25%)を黄色固体として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 323.1 ( $MH^+$ )。

20

【1293】

工程8: (S)-2-アミノ-3-(3-((2,4-ジメトキシベンジル)オキシ)イソオキサゾール-5-イル)プロパン酸(I-571)



30

(S)-2-アミノ-3-{3-[(2,4-ジメトキシフェニル)メトキシ]-1,2-オキサゾール-5-イル}プロパン酸I-570(300mg、0.93mmol)のジオキサン(10mL)およびH<sub>2</sub>O(10mL)溶液にFmoc-OSu(340mg、1.3当量)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(197mg、2.0当量)を加えた。混合物を20℃で2時間攪拌した。反応が完了したとLC-MS分析により見なされたとき、反応混合物のpHを1N HClを使用して2に調整した。次に反応混合物をDCM(30mL)で抽出し、有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。得られた残渣を分取TLC(DCM:MeOH = 10:1)で精製して所望のカルボン酸I-571(200mg、収率40%)を白色固体として得た。MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 545.2 ( $MH^+$ )。

40

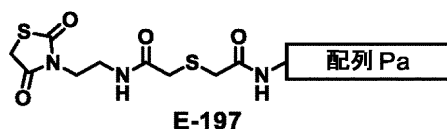
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7.89 (d,  $J$ =7.5, 2H), 7.65 (d,  $J$ =4.5, 2H), 7.41 (t,  $J$ =7.4, 2H), 7.37 – 7.23 (m, 2H), 6.97 (d,  $J$ =8.4, 1H), 6.53 (d,  $J$ =2.1, 1H), 6.41 (dd,  $J$ =8.3, 2.3, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.21 (dd,  $J$ =15.1, 8.1, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (d,  $J$ =11.9, 1H), 2.84 (d,  $J$ =6.9, 1H)。

【1294】

50

D2. 本発明に記載の化合物のさらなる実施例

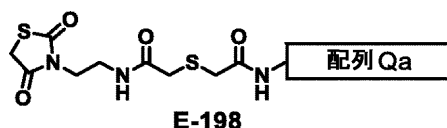
## 実施例197: 化合物197



リンクアミドレジン上に固定された対応する配列31.7mg(推定ローディング量0.19mmol/g)からI-34およびGP5を使用してペプチドE-197を調製することで、E-197 1.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1160.8、 $C_{214}H_{327}S_2N_4O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1160.8。

【1295】

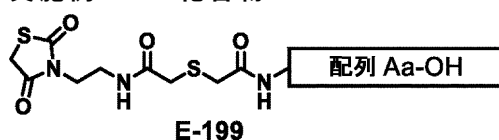
## 実施例198: 化合物198



リンクアミドレジン上に固定された対応する配列64.4mg(推定ローディング量0.11mmol/g)からI-9およびGP4を使用してペプチドE-198を調製することで、E-198 3.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1613.4、 $C_{220}H_{335}S_2N_{52}O_{67}$  ( $M+3H$ )<sup>3+</sup>必要値1613.8。

【1296】

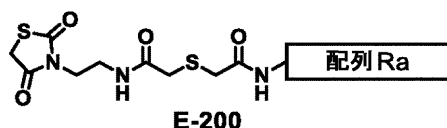
## 実施例199: 化合物199



クロロトリチル樹脂上に固定された対応する配列138.8mg(推定ローディング量0.18mmol/g)からI-9およびGP4を使用してペプチドE-199を調製することで、E-199 6.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1542.9、 $C_{212}H_{319}S_2N_{46}O_{66}$  ( $M+3H$ )<sup>3+</sup>必要値1543.1。

【1297】

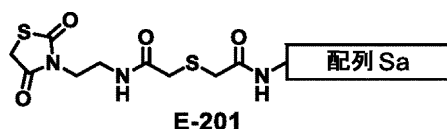
## 実施例200: 化合物200



リンクアミドレジン上に固定された対応する配列158mg(推定ローディング量0.16mmol/g)からI-9およびGP4を使用してペプチドE-200を調製することで、E-200 12mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1556.2、 $C_{214}H_{325}S_2N_{48}O_{65}$  ( $M+3H$ )<sup>3+</sup>必要値1557.1。

【1298】

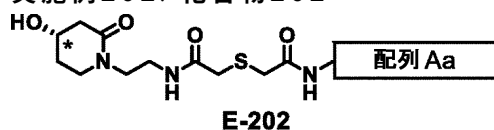
## 実施例201: 化合物201



リンクアミドレジン上に固定された対応する配列184mg(推定ローディング量0.16mmol/g)からI-9およびGP4を使用してペプチドE-201を調製することで、E-201 14mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1532.4、 $C_{209}H_{323}S_2N_{48}O_{64}$  ( $M+3H$ )<sup>3+</sup>必要値1531.1。

【1299】

実施例202: 化合物202

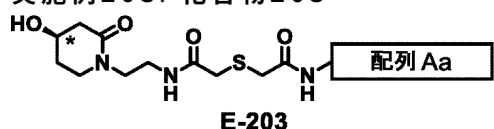


10

樹脂R-1 30mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-443(\*絶対配置は任意で割り当て)およびGP4を使用してペプチドE-202を調製することで、E-202 1.9mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.3、 $C_{214}H_{327}SN_{47}O_{65}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1156.8。

【1300】

実施例203: 化合物203

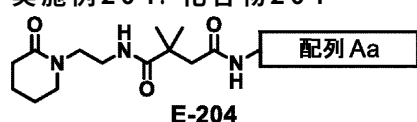


20

樹脂R-1 30mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-439(\*絶対配置は任意で割り当て)およびGP4を使用してペプチドE-203を調製することで、E-203 1.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1157.2、 $C_{214}H_{327}SN_{47}O_{65}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1156.8。

【1301】

実施例204: 化合物204

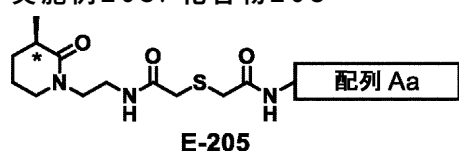


30

樹脂R-1 39.6mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-430およびGP4を使用してペプチドE-204を調製することで、E-204 3.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1152.3、 $C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1151.8。

【1302】

実施例205: 化合物208

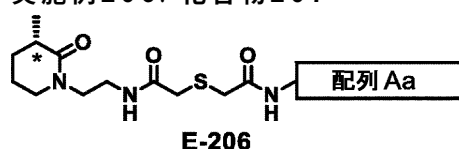


40

樹脂R-1 46.6mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-451およびGP4を使用してペプチドE-205を調製することで、E-205 6.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1156.9、 $C_{215}H_{329}SN_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1156.3。

【1303】

実施例206: 化合物207



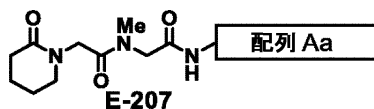
50

樹脂R-1 44.4mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-454およびGP4を使用してペプチドE-206を調製することで、E-206 5.9mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値

1156.9、 $C_{215}H_{329}SN_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ ) $^{4+}$  必要値1156.3。

【1304】

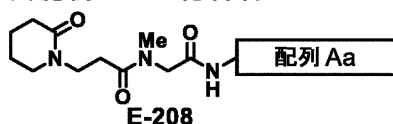
実施例207: 化合物205



樹脂R-1 37mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-458およびGP4を使用してペプチドE-207を調製することで、E-207 4.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1141.8、 $C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ ) $^{4+}$  必要値1141.3。

【1305】

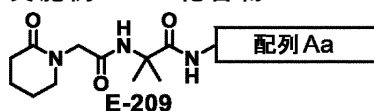
実施例208: 化合物206



樹脂R-1 40.4mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-461およびGP4を使用してペプチドE-208を調製することで、E-208 7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1145.3、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ ) $^{4+}$  必要値1144.8。

【1306】

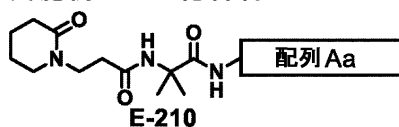
実施例209: 化合物209



樹脂R-1 44.2mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-464およびGP4を使用してペプチドE-209を調製することで、E-209 2.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1145.3、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ ) $^{4+}$  必要値1144.8。

【1307】

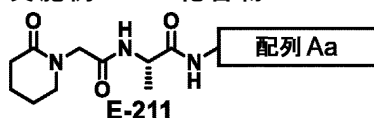
実施例210: 化合物210



樹脂R-1 43.2mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-466およびGP4を使用してペプチドE-210を調製することで、E-210 1.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1148.9、 $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ ) $^{4+}$  必要値1148.3。

【1308】

実施例211: 化合物211



樹脂R-1 48.2mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-469およびGP4を使用してペプチドE-211を調製することで、E-211 1.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1141.8、 $C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ ) $^{4+}$  必要値1141.3。

【1309】

実施例212: 化合物212

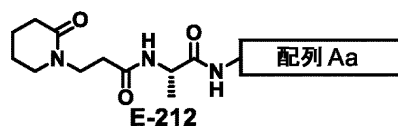
10

20

30

40

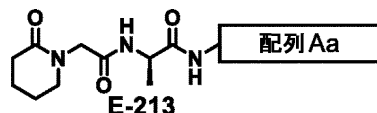
50



樹脂R-1 44.2mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-471およびGP4を使用してペプチドE-212を調製することで、E-212 3.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1145.3、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1144.8。

【1310】

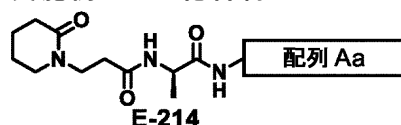
実施例213: 化合物213



樹脂R-1 44.1mg(推定ローディング量0.18mmol/g)からI-474およびGP4を使用してペプチドE-213を調製することで、E-213 4.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1141.9、 $C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1141.3。

【1311】

実施例214: 化合物214

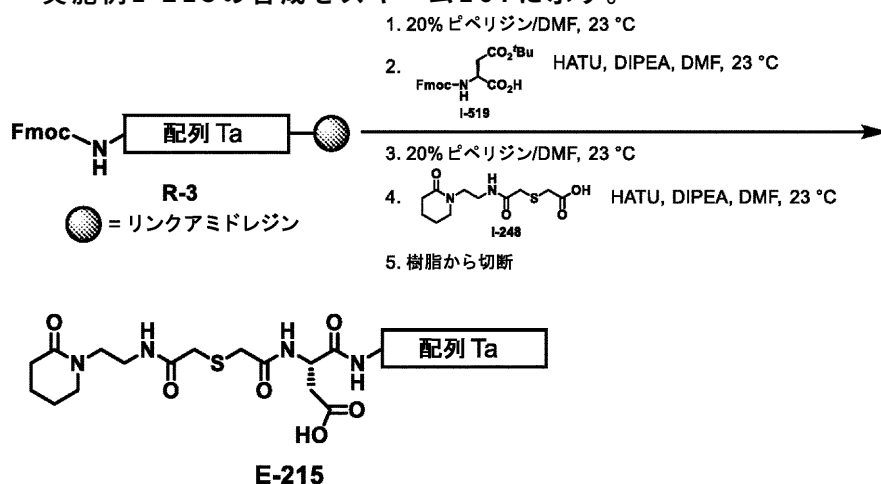


樹脂R-1 45.9mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-476およびGP4を使用してペプチドE-214を調製することで、E-214 3.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1145.4、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1144.8。

【1312】

実施例215: 化合物217

実施例E-215の合成をスキーム167に示す。



スキーム167

【1313】

エンドキャップ付き3mLポリプロピレンチューブ中のリンクアミドレジンR-3(0.17mmol/g、60mg、0.01mmol)に20% v/vピペリジン/DMF(2mL)を加えた。チューブをキャップし、周囲温度で20分間攪拌した後、排水した。樹脂をDMF(5x3mL)で洗浄した。カルボン酸I-519(25.2mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(27μL、15.0当量)およびHATU(34.9mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で5時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。

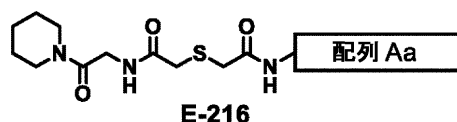
## 【1314】

樹脂に20% v/v ピペリジン/DMF(2mL)を加えた。チューブをキャップし、周囲温度で20分間攪拌した後、排水した。樹脂をDMF(5x3mL)で洗浄した。カルボン酸I-248(16.7 mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(27  $\mu$ L、15.0当量)およびHATU(34.9 mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。切断試薬(88:2:5:5 v/v/v/v TFA/TIS/PhOH/H<sub>2</sub>O)1mLを1時間使用してペプチドを樹脂から切断した。樹脂を濾過し、TFA(2x0.5mL)で洗浄した。一緒にした濾液および洗浄液を減圧濃縮し、得られた残渣をEt<sub>2</sub>O(2mL)でトリチュレートしてペプチドを析出させた。ペプチドを氷AcOH(1.2mL)に再溶解させ、分取HPLC(Phenomenex Jupiter 10  $\mu$ M Proteo 90 Å LCカラム、250x21.2mm、流量15mL/分、30分にわたる25mM酢酸アンモニウム水溶液中0~100%アセトニトリルの勾配)で精製してE-215 2.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1149.8、C<sub>213</sub>H<sub>325</sub>SN<sub>47</sub>O<sub>64</sub> (M+4H)<sup>4+</sup>必要値1149.3。

10

## 【1315】

実施例216: 化合物226



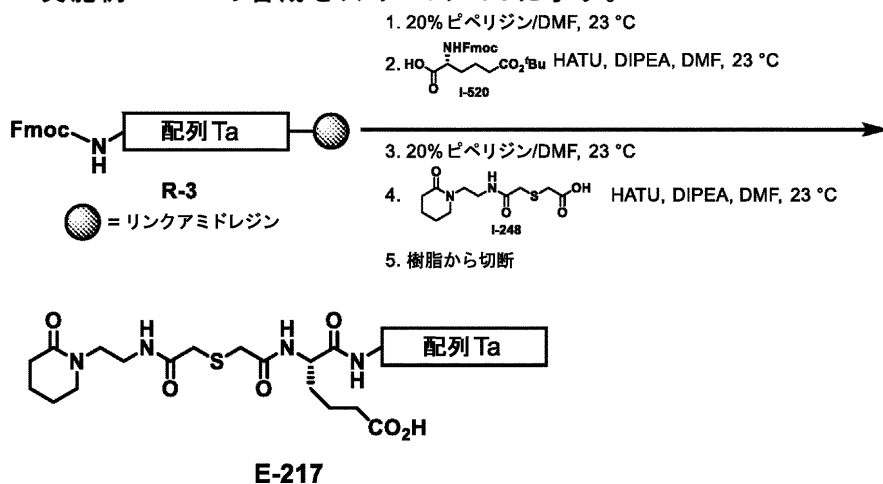
樹脂R-1 50mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-478およびGP4を使用してペプチドE-216を調製することで、E-216 4.2mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1153.4、C<sub>214</sub>H<sub>327</sub>SN<sub>47</sub>O<sub>64</sub> (M+4H)<sup>4+</sup>必要値1152.8。

20

## 【1316】

実施例217: 化合物219

実施例E-217の合成をスキーム168に示す。



30

## スキーム168

40

## 【1317】

エンドキャップ付き3mLポリプロピレンチューブ中のリンクアミドレジンR-3(0.17mmol/g、62.5mg、0.011mmol)に20% v/vピペリジン/DMF(2mL)を加えた。チューブをキャップし、周囲温度で20分間攪拌した後、排水した。樹脂をDMF(5x3mL)で洗浄した。カルボン酸I-520(28mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(28  $\mu$ L、15.0当量)およびHATU(36.3mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。

## 【1318】

樹脂に20% v/v ピペリジン/DMF(2mL)を加えた。チューブをキャップし、周囲温度で20分間攪拌した後、排水した。樹脂をDMF(5x3mL)で洗浄した。カルボン酸I-248(17.5

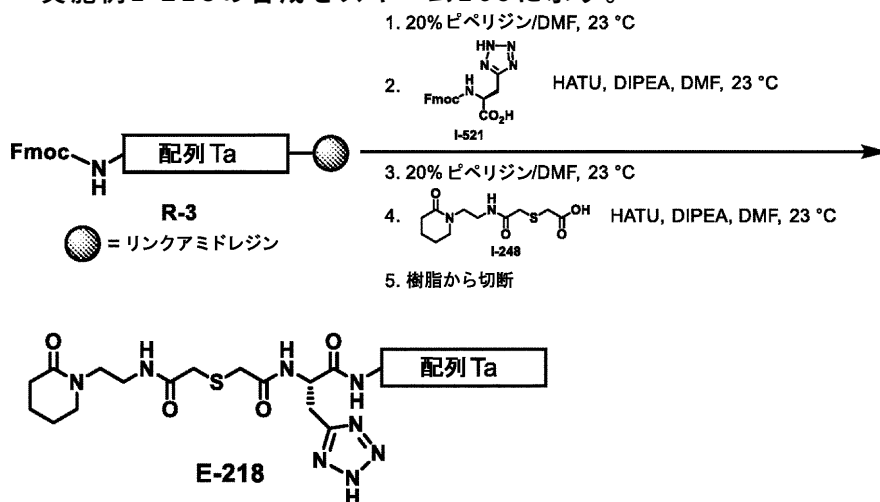
50

mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(28  $\mu$ L、15.0当量)およびHATU(36.3mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で5時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。切断試薬(88:2:5:5 v/v/v/v TFA/TIS/PhOH/H<sub>2</sub>O)1mLを1時間使用してペプチドを樹脂から切断した。樹脂を濾過し、TFA(2x0.5mL)で洗浄した。一緒にした濾液および洗浄液を減圧濃縮し、得られた残渣をEt<sub>2</sub>O(2mL)でトリチュレートしてペプチドを析出させた。ペプチドを氷AcOH(1.2mL)に再溶解させ、分取HPLC(Phenomenex Jupiter 10  $\mu$ M Proteo 90 Å LCカラム、250x21.2mm、流量15mL/分、30分にわたる25mM酢酸アンモニウム水溶液中0~100%アセトニトリルの勾配)で精製してE-217 2.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1156.8、C<sub>215</sub>H<sub>329</sub>SN<sub>47</sub>O<sub>64</sub> (M+4H)<sup>4+</sup>必要値1156.3。

【1319】

#### 実施例218: 化合物223

実施例E-218の合成をスキーム169に示す。



#### スキーム169

【1320】

エンドキャップ付き3mLポリプロピレンチューブ中のリンクアミドレジンR-3(0.17mmol/g、61.4mg、0.01mmol)に20% v/vピペリジン/DMF(2mL)を加えた。チューブをキャップし、周囲温度で20分間攪拌した後、排水した。樹脂をDMF(5x3mL)で洗浄した。カルボン酸I-521(23.8mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(27  $\mu$ L、15.0当量)およびHATU(35.6mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。

【1321】

樹脂に20% v/v ピペリジン/DMF(2mL)を加えた。チューブをキャップし、周囲温度で20分間攪拌した後、排水した。樹脂をDMF(5x3mL)で洗浄した。カルボン酸I-248(17.2mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(27  $\mu$ L、15.0当量)およびHATU(35.6mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で5時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。切断試薬(88:2:5:5 v/v/v/v TFA/TIS/PhOH/H<sub>2</sub>O)1mLを1時間使用してペプチドを樹脂から切断した。樹脂を濾過し、TFA(2x0.5mL)で洗浄した。一緒にした濾液および洗浄液を減圧濃縮し、得られた残渣をEt<sub>2</sub>O(2mL)でトリチュレートしてペプチドを析出させた。ペプチドを氷AcOH(1.2mL)に再溶解させ、分取HPLC(Phenomenex Jupiter 10  $\mu$ M Proteo 90 Å LCカラム、250x21.2mm、流量15mL/分、30分にわたる25mM酢酸アンモニウム水溶液中0~100%アセトニトリルの勾配)で精製してE-218 1.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1155.8、C<sub>213</sub>H<sub>325</sub>SN<sub>51</sub>O<sub>62</sub> (M+4H)<sup>4+</sup>必要値1155.3。

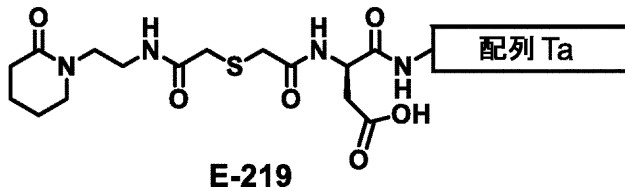
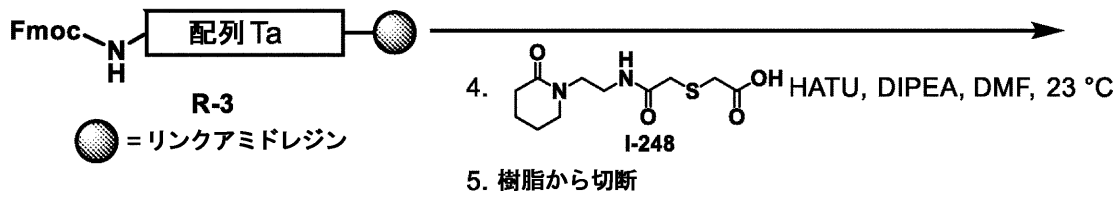
【1322】

#### 実施例219: 化合物218



実施例E-219の合成をスキーム170に示す。

1. 20% ピペリジン /DMF, 23 °C
2. Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH, HATU, DIPEA, DMF, 23 °C
3. 20% ピペリジン/DMF, 23 °C



スキーム170

【1323】

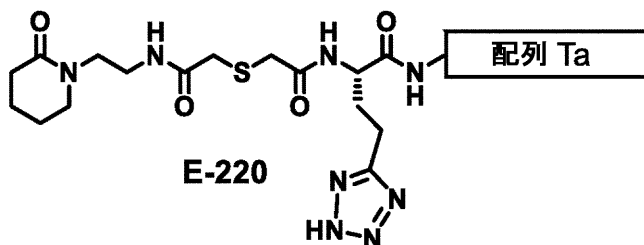
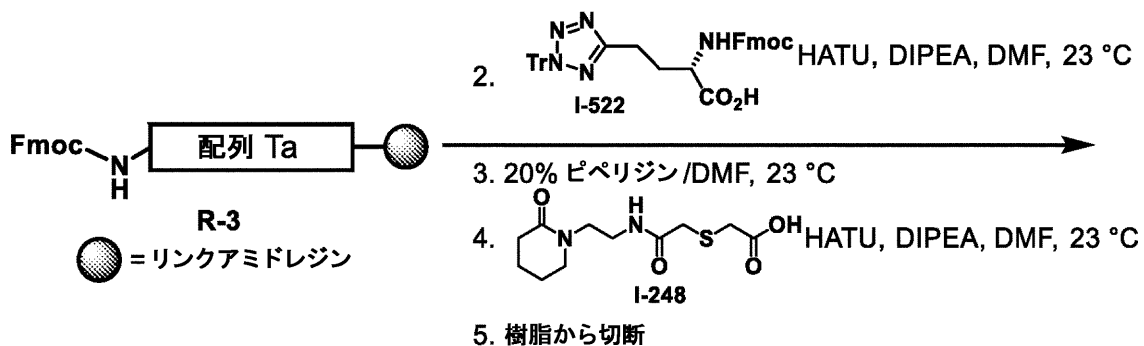
実施例218に記載のようにリンクアミドレジンR-3(0.17mmol/g、66.7mg、0.011mmol)からのFmoc切断を行った。Fmoc-D-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-OH(28mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(30μL、15.0当量)およびHATU(38.8mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。さらなるFmoc切断の後、カルボン酸I-248(18.7mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(28μL、15.0当量)およびHATU(38.8mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で5時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。実施例218に記載のようにペプチドを樹脂から切断し、精製してE-219 4.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1149.8、C<sub>213</sub>H<sub>325</sub>N<sub>47</sub>O<sub>64</sub> (M+4H)<sup>4+</sup>必要値1149.3。

【1324】

実施例220: 化合物221

実施例E-220の合成をスキーム171に示す。

1. 20% ピペリジン /DMF, 23 °C



10

20

30

40

50

## スキーム171

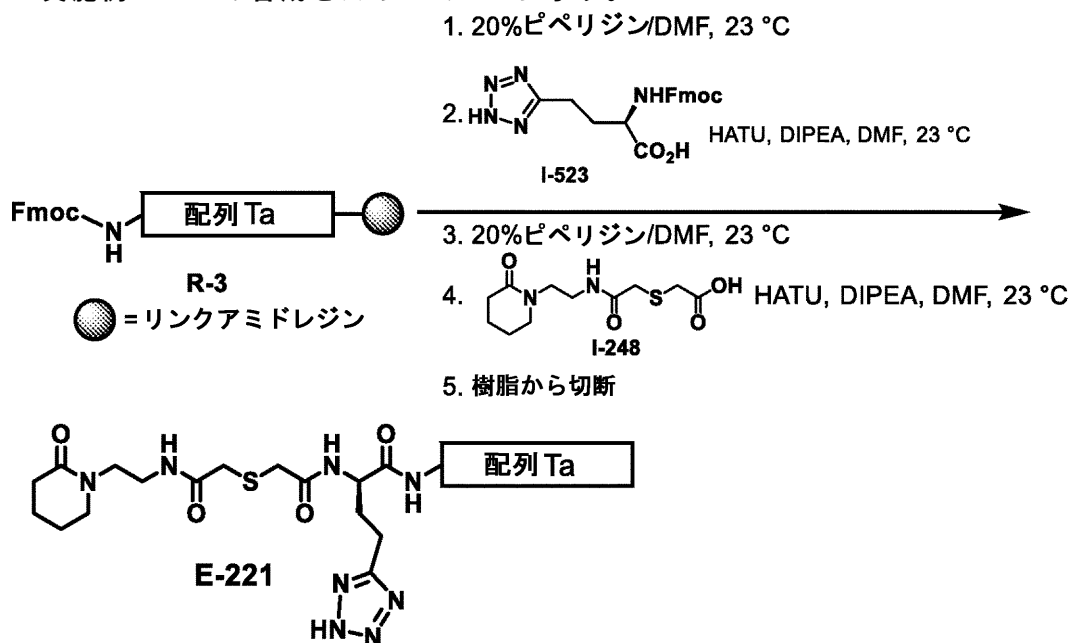
【1325】

実施例218に記載のようにリンクアミドレジンR-3(0.17mmol/g、65.5mg、0.011mmol)からのFmoc切断を行った。カルボン酸I-522(42.5mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(29 $\mu$ L、15.0当量)およびHATU(38mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。さらなるFmoc切断の後、カルボン酸I-248(18.3mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(29 $\mu$ L、15.0当量)およびHATU(38mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で5時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。実施例218に記載のようにペプチドを樹脂から切断し、精製してE-220 2.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1159.3、 $C_{214}H_{327}SN_{51}O_{62}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup> 必要値1158.8。

【1326】

## 実施例221: 化合物222

実施例E-221の合成をスキーム172に示す。



## スキーム172

【1327】

実施例218に記載のようにリンクアミドレジンR-3(0.17mmol/g、64.8mg、0.011mmol)からのFmoc切断を行った。カルボン酸I-523(26mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(29 $\mu$ L、15.0当量)およびHATU(37.6mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。さらなるFmoc切断の後、カルボン酸I-248(18.1mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(29 $\mu$ L、15.0当量)およびHATU(37.6mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で5時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。実施例218に記載のようにペプチドを樹脂から切断し、精製してE-221 1.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1159.4、 $C_{214}H_{327}SN_{51}O_{62}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup> 必要値1158.8。

【1328】

## 実施例222: 化合物224

実施例E-222の合成をスキーム173に示す。

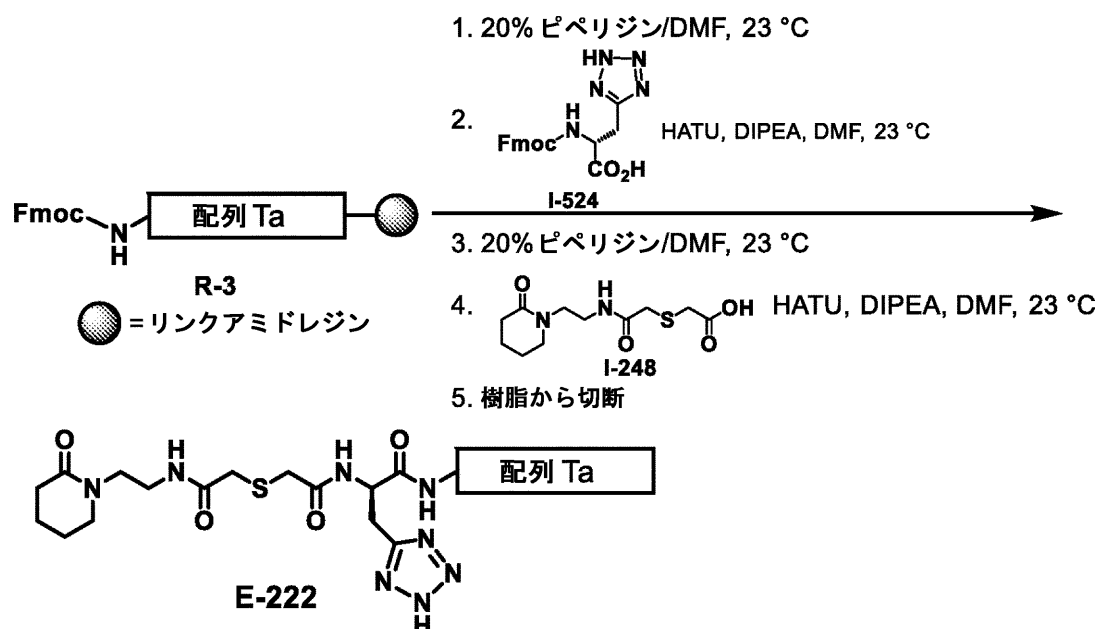
10

20

30

40

50



10

## スキーム173

【1329】

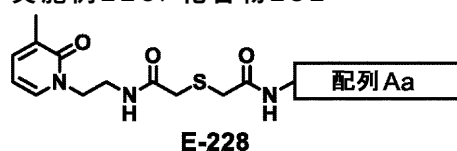
20

実施例218に記載のようにリンクアミドレジンR-3(0.17mmol/g、62.8mg、0.011mmol)からのFmoc切断を行った。カルボン酸I-524(24.3mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(29μL、15.0当量)およびHATU(36.6mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。さらなるFmoc切断の後、カルボン酸I-248(17.6mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(29μL、15.0当量)およびHATU(36.6mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で5時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。実施例218に記載のようにペプチドを樹脂から切断し、精製してE-222 2.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1155.9、 $C_{213}H_{325}N_{51}O_{62}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup> 必要値1155.3。

30

【1330】

実施例228: 化合物232



樹脂R-1 44.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-486およびGP4を使用してペプチドE-228を調製することで、E-228 4.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1155.8、 $C_{215}H_{325}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup> 必要値1155.3。

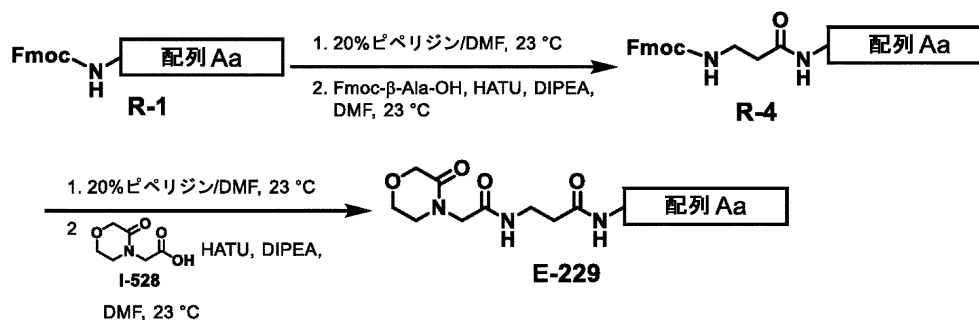
40

【1331】

実施例229: 化合物233

実施例E-229の合成をスキーム179に示す。

50



10

## スキーム179

## 【1332】

実施例218に記載のようにリンクアミドレジンR-1(推定ローディング値0.125mmol/g、121.6mg、0.015mmol)からのFmoc切断を行った。Fmoc-β-Ala-OH(28.4mg、6.0当量)のDMF(3mL)溶液、続いてDIPEA(40μL、15.0当量)およびHATU(52mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄し、減圧乾燥させて樹脂R-4を得た。

## 【1333】

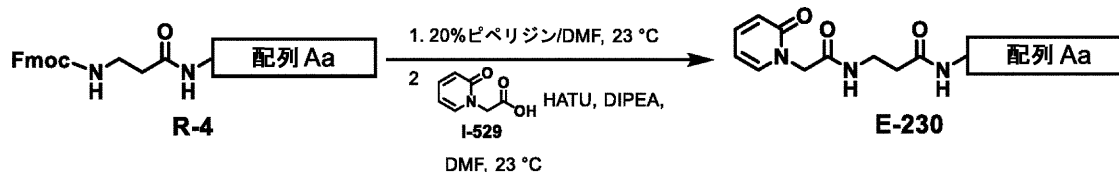
上記のように樹脂R-4(49.3mg、推定ローディング量0.125mmol/g、6.2μmol)をFmoc切断に供し、カルボン酸I-528(6mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(16μL、15.0当量)およびHATU(21mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄し、減圧乾燥させた。実施例218に記載のようにペプチドを樹脂から切断し、精製してペプチドE-229 5.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1142.3、 $C_{212}H_{323}N_{47}O_{65} (M+4H)^{4+}$ 必要値1141.8。

20

## 【1334】

## 実施例230: 化合物234

実施例E-230の合成をスキーム180に示す。



30

## スキーム180

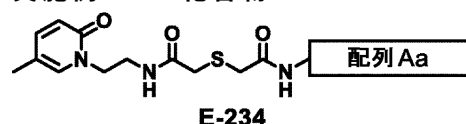
## 【1335】

実施例218に記載のように樹脂R-4(52.2mg、推定ローディング量0.125mmol/g、6.5μmol)をFmoc切断に供し、カルボン酸I-529(6mg、6.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてDIPEA(17μL、15.0当量)およびHATU(22mg、9.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄し、減圧乾燥させた。実施例218に記載のようにペプチドを樹脂から切断し、精製してE-230 4.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1140.8、 $C_{213}H_{321}N_{47}O_{64} (M+4H)^{4+}$ 必要値1140.3。

40

## 【1336】

## 実施例234: 化合物238



E-234

樹脂R-1 46.2mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-498およびGP4を使用して

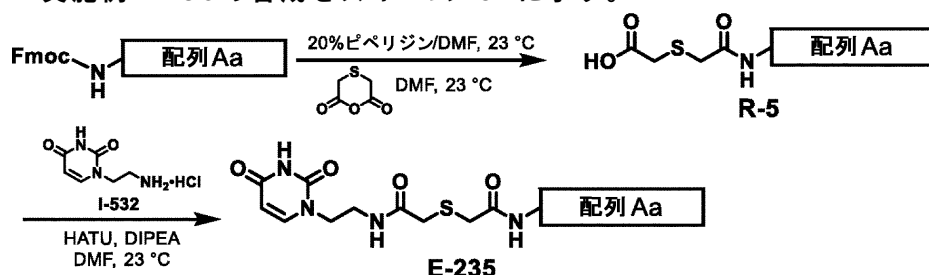
50

ペプチドE-234を調製することで、E-234 6.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1155.8、 $C_{215}H_{325}SN_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ ) $^{4+}$ 必要値1155.3。

【1337】

実施例235: 化合物239

実施例E-235の合成をスキーム184に示す。



10

スキーム184

【1338】

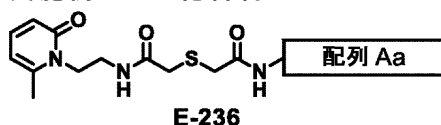
実施例218に記載のように樹脂R-1(111.9mg、推定ローディング量0.125mmol/g、0.014mmol)のFmoc脱保護を行った後、無水チオジグリコール酸(14.8mg、8.0当量)のDMF(1.2mL)溶液を加え、反応混合物を周囲温度で6時間攪拌した。溶液を排水し、樹脂をDMF(5x)およびDCM(5x)で洗浄し、減圧乾燥させて樹脂R-5を得た。

【1339】

樹脂R-5(40.5mg、推定ローディング量0.125mmol/g、5.1 $\mu$ mol)にアミン塩酸塩I-532(7.8mg、8.0当量)およびDIPEA(18 $\mu$ L、20.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてHATU(15.4mg、8.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で5時間攪拌した後、溶液を排水し、樹脂をDMF(5x)およびDCM(5x)で洗浄し、減圧乾燥させた。実施例218に記載のようにペプチドを樹脂から切断し、精製してペプチドE-235 1.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1156.0、 $C_{213}H_{322}SN_{48}O_{65}$  ( $M+4H$ ) $^{4+}$ 必要値1156.1。

【1340】

実施例236: 化合物240



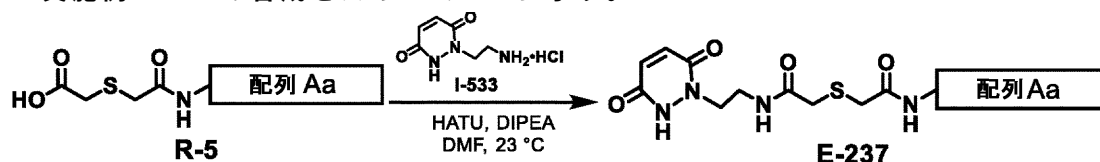
30

樹脂R-1 42.2mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-490およびGP4を使用してペプチドE-236を調製することで、E-236 2.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1155.3、 $C_{215}H_{325}SN_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ ) $^{4+}$ 必要値1155.3。

【1341】

実施例237: 化合物241

実施例E-237の合成をスキーム185に示す。



40

スキーム185

【1342】

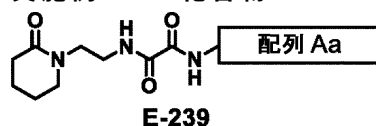
樹脂R-5(41.3mg、推定ローディング量0.125mmol/g、5.2 $\mu$ mol)にアミン塩酸塩I-533(7.9mg、8.0当量)およびDIPEA(18 $\mu$ L、20.0当量)のDMF(1.2mL)溶液、続いてHATU(15.7mg、8.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で3.5時間攪拌した後、溶液を排水し、樹脂をDMF(5x)およびDCM(5x)で洗浄し、減圧乾燥させた。実施例218に記載のようにペプチドを樹脂から切断し、精製してペプチドE-237 2.3mgを白色固体として得た。

50

。ESI-MS実測値1156.0、 $C_{213}H_{322}SN_{48}O_{65}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1156.1。

【1343】

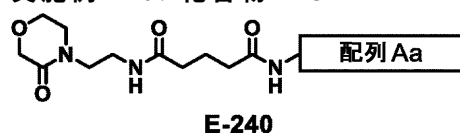
実施例239: 化合物215



樹脂49.5mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-505およびGP4を使用してペプチドE-239を調製することで、E-239 5.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1137.7、 $C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1137.8。

【1344】

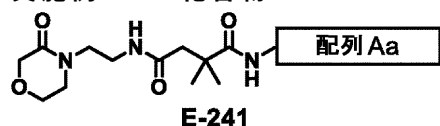
実施例240: 化合物243



樹脂47.1mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-507およびGP4を使用してペプチドE-240を調製することで、E-240 5.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1148.7、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1148.8。

【1345】

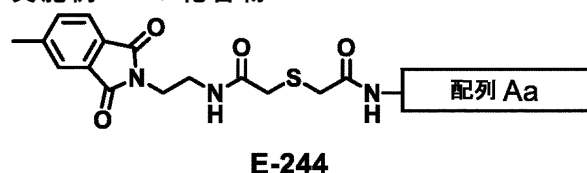
実施例241: 化合物244



樹脂53.3mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-508およびGP4を使用してペプチドE-241を調製することで、E-241 3.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1152.3、 $C_{215}H_{329}N_{47}O_{65}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1152.3。

【1346】

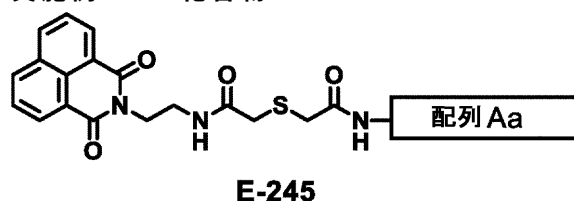
実施例244: 化合物247



樹脂47.8mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-122およびGP5を使用してペプチドE-244を調製することで、E-244 7.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1168.2、 $C_{218}H_{325}SN_{47}O_{65}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1168.3

【1347】

実施例245: 化合物248



樹脂44.3mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-126およびGP5を使用してペプチドE-245を調製することで、E-245 3.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値117

10

20

30

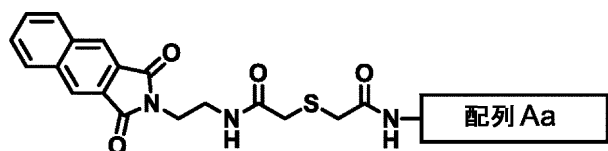
40

50

7.3、 $C_{221}H_{325}SN_{47}O_{65}$  ( $M+4H$ ) $^{4+}$ 必要値1177.3。

【1348】

実施例246: 化合物249



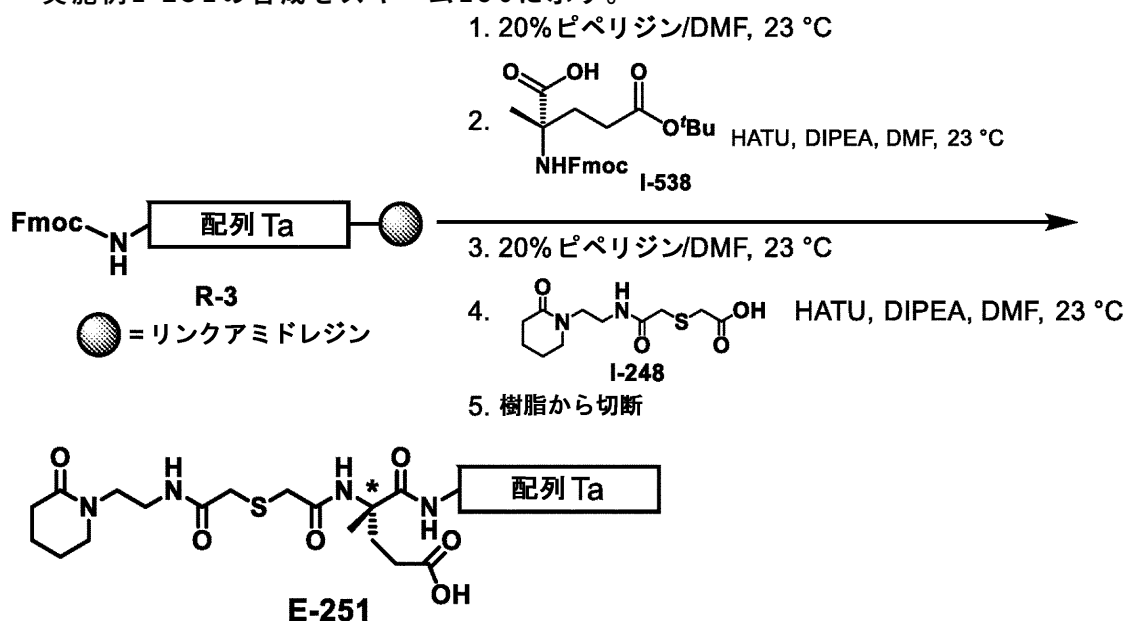
E-246

樹脂21.2mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-137およびGP5を使用してペプチドE-246を調製することで、E-246 1.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1177.3、 $C_{221}H_{325}SN_{47}O_{65}$  ( $M+4H$ ) $^{4+}$ 必要値1177.3。

【1349】

実施例251: 化合物220

実施例E-251の合成をスキーム190に示す。



スキーム190

【1350】

実施例218に記載のようにリンクアミドレジンR-3(0.18mmol/g、51.5mg、0.009mmol)からのFmoc切断を行った。カルボン酸I-538(24.4mg、6.0当量、\*絶対配置は未確定)の20%コリジン/DMF(1.5mL)溶液、続いてHATU(19.4mg、5.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。さらなるFmoc切断の後、カルボン酸I-248(15.3mg、6.0当量)の20%コリジン/DMF(1.5mL)溶液、続いてHATU(19.4mg、5.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。実施例218に記載のようにペプチドを樹脂から切断し、精製してE-251 3.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1156.8、 $C_{215}H_{329}SN_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ ) $^{4+}$ 必要値1156.3。

【1351】

実施例252: 化合物254

実施例E-252の合成をスキーム191に示す。

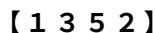
10

20

30

40

50



10

**【 1 3 5 3 】**

  
E-255

20

**【 1 3 5 4 】**

1. 20%ピペリジン/DMF, 23 °C  
 2.  I-517 HATU, DIPEA, DMF, 23 °C  
 3. 樹脂から切断

Fmoc-NH-配列 Aa  
 R-1

 E-258  
 配列 Aa

30

**【 1 3 5 5 】**

40

**【 1 3 5 6 】**

Fmoc-NH-CH2-CH2-C(=O)-NH-[配列 Aa]
 $\xrightarrow[2. \text{I-541, 20\% コリジン/DMF, 23 }^\circ\text{C}]{1. \text{20\% ピペリジン/DMF, 23 }^\circ\text{C}}$ 
O=C1CCCN1C(=O)-NH-CH2-CH2-C(=O)-NH-[配列 Aa]

R-4  
 E-262

50



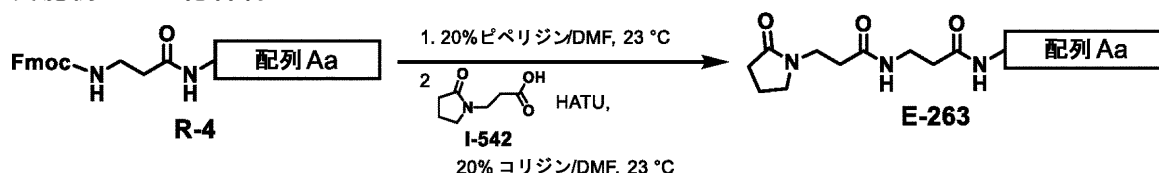
## スキーム199

【1357】

実施例218に記載のように樹脂R-4(39.3mg、推定ローディング量0.125mmol/g、4.9 μmol)をFmoc切断に供し、カルボン酸I-541(4.2mg、6.0当量)の20%コリジン/DMF(1.3mL)溶液、続いてHATU(10.3mg、5.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で5時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄し、減圧乾燥させた。実施例218に記載のようにペプチドを樹脂から切断し、精製してE-262 6.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1138.4、 $C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1137.8。

【1358】

実施例263: 化合物265



10

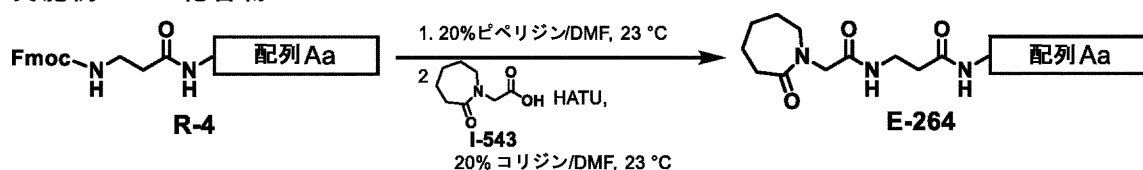
## スキーム200

【1359】

実施例218に記載のように樹脂R-4(40.7mg、推定ローディング量0.125mmol/g、5.1 μmol)をFmoc切断に供し、カルボン酸I-542(9.2mg、11.5当量)の20%コリジン/DMF(1.3mL)溶液、続いてHATU(10.3mg、5.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で19時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄し、減圧乾燥させた。実施例218に記載のようにペプチドを樹脂から切断し、精製してE-263 5.0mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1141.8、 $C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1141.3。

【1360】

実施例264: 化合物266



20

30

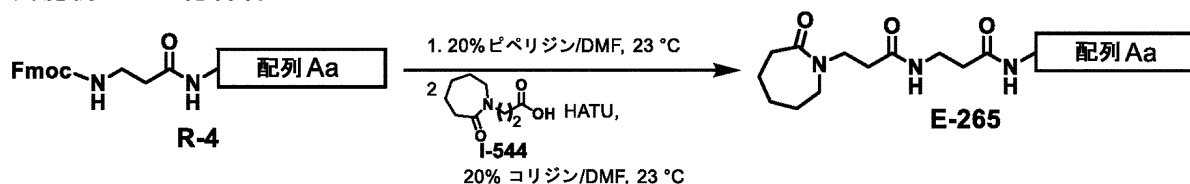
## スキーム201

【1361】

実施例218に記載のように樹脂R-4(43mg、推定ローディング量0.125mmol/g、5.4 μmol)をFmoc切断に供し、カルボン酸I-543(8.2mg、8.9当量)の20%コリジン/DMF(1.3mL)溶液、続いてHATU(11.2mg、5.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で19時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄し、減圧乾燥させた。実施例218に記載のようにペプチドを樹脂から切断し、精製してE-264 4.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1145.3、 $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1144.8。

【1362】

実施例265: 化合物267



40

## スキーム202

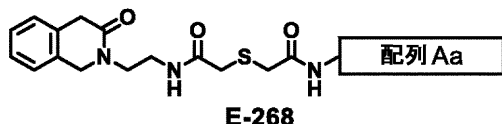
50

## 【1363】

実施例218に記載のように樹脂R-4(36.6mg、推定ローディング量0.125mmol/g、4.6 μmol)をFmoc切断に供し、カルボン酸I-544(7.3mg、8.6当量)の20%コリジン/DMF(1.3mL)溶液、続いてHATU(9.6mg、5.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で19時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄し、減圧乾燥させた。実施例218に記載のようにペプチドを樹脂から切断し、精製してE-265 4.4mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1148.9、 $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1148.3。

## 【1364】

実施例268: 化合物270

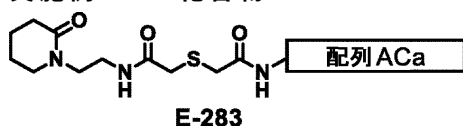


10

実施例252に記載のように、樹脂R-1 55.1mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-518を使用してペプチドE-268を調製することで、E-268 5.7mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1165.4、 $C_{218}H_{327}SN_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1164.8。

## 【1365】

実施例283: 化合物225

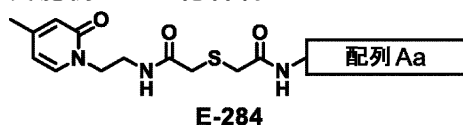


20

リンクアミドレジン上に固定された対応する配列102mg(推定ローディング量0.19mmol/g)からI-248およびGP4を使用してペプチドE-283を調製することで、E-283 6.6mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1156.8、 $C_{215}H_{329}SN_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1156.3。

## 【1366】

実施例284: 化合物285

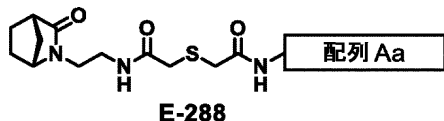


30

樹脂R-1 50.2mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-494およびGP4を使用してペプチドE-284を調製することで、E-284 5.1mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1155.8、 $C_{215}H_{325}SN_{47}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1155.3。

## 【1367】

実施例288: 化合物289

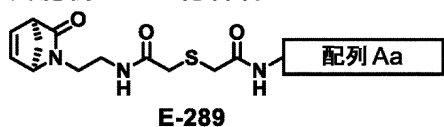


40

実施例254に記載のように、樹脂R-1 72.4mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-552を使用してペプチドE-288を調製することで、E-288 7.5mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1156.4、 $C_{215}H_{327}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1155.8。

## 【1368】

実施例289: 化合物290

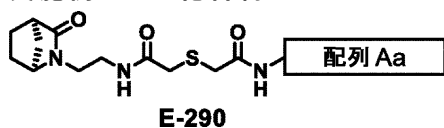


50

実施例254に記載のように、樹脂R-1 65.4mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-557を使用してペプチドE-289を調製することで、E-289 9.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1155.8、 $C_{215}H_{325}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1155.3。

【1369】

実施例290: 化合物291

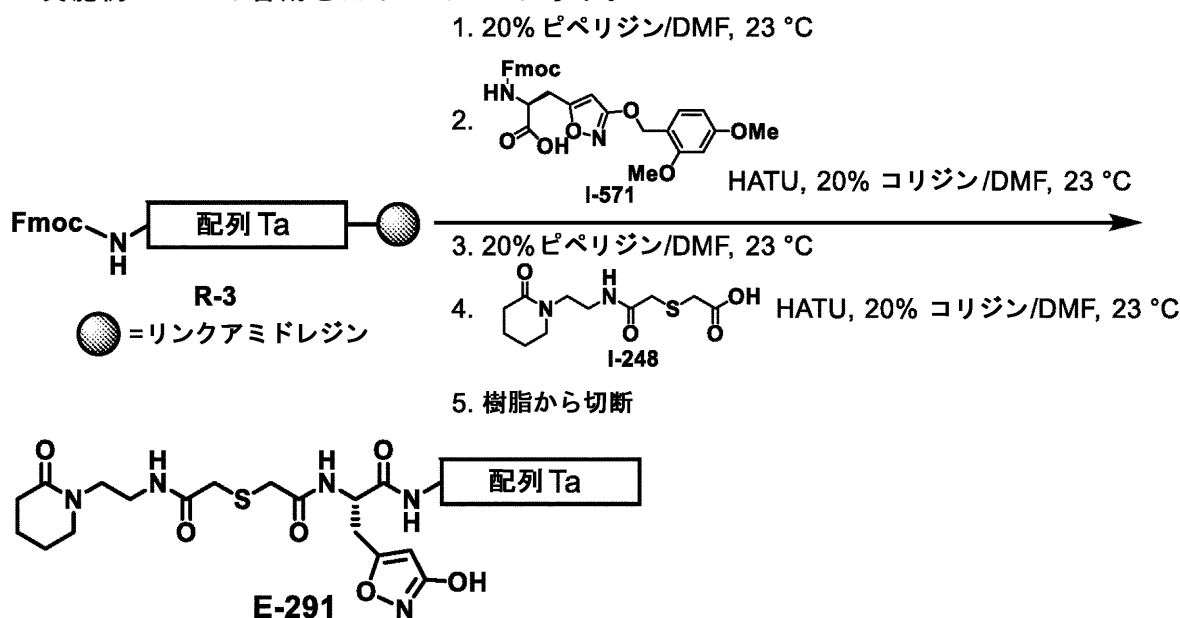


実施例254に記載のように、樹脂R-1 70.7mg(推定ローディング量0.125mmol/g)からI-559を使用してペプチドE-290を調製することで、E-290 4.8mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1156.4、 $C_{215}H_{327}N_{47}O_{64}S$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1155.8。

【1370】

実施例291: 化合物292

実施例E-291の合成をスキーム208に示す。



スキーム208

【1371】

実施例218に記載のようにリンクアミドレジンR-3(0.19mmol/g、79.1mg、0.015mol)からのFmoc切断を行った。カルボン酸I-571(49mg、6.0当量)の20%コリジン/DMF(1.5mL)溶液、続いてHATU(31.4mg、5.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で14.5時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。さらなるFmoc切断の後、カルボン酸I-248(24.7mg、6.0当量)の20%コリジン/DMF(1.5mL)溶液、続いてHATU(31.4mg、5.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で6.5時間攪拌した後、排水し、樹脂をDMF(5x3mL)およびDCM(5x3mL)で洗浄した。実施例218に記載のようにペプチドを樹脂から切断し、精製してE-291 5.3mgを白色固体として得た。ESI-MS実測値1159.4、 $C_{215}H_{326}SN_{48}O_{64}$  ( $M+4H$ )<sup>4+</sup>必要値1159.1。

【1372】

## E. 生物学的アッセイ

### a) HitHunter cAMPアッセイ

以下の手順に従って、懸濁細胞を収集し、1X HBSS(+10mM HEPES、625  $\mu$ M IBMX、0.2% BSA)に再懸濁させた。低容量384ウェルプレート中で2X細胞懸濁液 + 1X抗体5  $\mu$ Lを各ウェルに加え、ここで最適な細胞密度は1ウェル当たり細胞10,000個であった。別の384ウェル希釈プレートにおける、DMSO中アゴニスト2X希釈液の22点シリーズでの

アゴニストの系列希釈を、以下のように行った。最高濃度のアゴニスト/DMSO 80  $\mu$ LをウェルNo. 1に加えた。40  $\mu$ LをウェルNo. 1から取り出してウェルNo. 2に加えた後、穏やかに攪拌した。40  $\mu$ LをウェルNo. 2から取り出してウェルNo. 3に加えた後、穏やかに攪拌した。このプロセスをウェルNo. 22まで繰り返した。さらなるアゴニストでのさらなる系列希釈を同様に設定した。各アゴニスト2X系列希釈液50nLをアッセイプレートの所定のアゴニスト列にLabcyte ECHOを使用して二つ組で加えた。アッセイプレートを室温で30分間インキュベートした。アゴニストのインキュベーション後、cAMP抗体試薬5  $\mu$ Lをすべてのウェルに加えた。別の15mlポリプロピレンチューブ中のcAMPワーキング検出液のストックを、cAMP溶解緩衝液: 19部、基質試薬1: 5部、基質試薬2: 1部、およびcAMP溶液D: 25部を混合することで調製した。cAMPワーキング検出液5  $\mu$ Lをアッセイプレートのすべてのウェルに加えた[注意: プレートを混合またはボルテックスするためにバイアル中でピペットを上下に動かさないこと]。プレートを短時間遠心沈殿させた。免疫競合反応を生じさせるために、アッセイプレートを暗室中、室温で1時間インキュベートした。cAMP溶液A 5  $\mu$ Lをアッセイプレートのすべてのウェルに加えた[注意: プレートを混合またはボルテックスするためにバイアル中でピペットを上下に動かさないこと]。プレートを短時間遠心沈殿させた。アッセイプレートを暗室中、室温で終夜インキュベートした。試料をTecan i-controlプレートリーダー上で積分時間300ミリ秒の発光モードを使用して読み取った。データ解析をGraphPad Prismを使用して行った。HitHunter cAMPアッセイの結果を表3および表3Aに示す。

【1373】

注:

・表3では、「+++++」は $EC_{50} < 0.1nM$ を示し、「++++」は $0.1nM \leq EC_{50} < 1nM$ を示し、「+++」は $1nM \leq EC_{50} < 10nM$ を示し、「++」は $10nM \leq EC_{50} < 100nM$ を示し、「+」は $100nM \leq EC_{50} \leq 1000nM$ を示し、「-」は $EC_{50} > 1000nM$ を示す。

・表3Aでは、GLP-1Rデータについて、「+++++」は $EC_{50} < 0.1nM$ を示し、「++++」は $0.1nM \leq EC_{50} < 1nM$ を示し、「+++」は $1nM \leq EC_{50} < 10nM$ を示し、「++」は $10nM \leq EC_{50} < 100nM$ を示し、「+」は $100nM \leq EC_{50} \leq 1000nM$ を示し、「-」は $EC_{50} > 1000nM$ を示す。

・表3Aでは、GIP-Rデータについて、「+++++」は $EC_{50} < 0.1nM$ を示し、「++++」は $0.1nM \leq EC_{50} < 1nM$ を示し、「+++」は $1nM \leq EC_{50} < 10nM$ を示し、「++」は $10nM \leq EC_{50} < 100nM$ または $E_{max} < 30\%$ を示し、「+」は $100nM \leq EC_{50} \leq 1000nM$ または $E_{max} < 20\%$ を示し、「-」は $EC_{50} > 1000nM$ または $E_{max} < 10\%$ を示す。

【1374】

(表3)

10

20

30

40

50

| 化合物<br># | EC <sub>50</sub> (E <sub>max</sub> )<br>GLP-1R/nM | EC <sub>50</sub> (E <sub>max</sub> )<br>GIP-R/nM | 化合物<br># | EC <sub>50</sub> (E <sub>max</sub> )<br>GLP-1R/nM | EC <sub>50</sub> (E <sub>max</sub> )<br>GIP-R/nM |
|----------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1        | ++++ (97)                                         | +++ (23)                                         | 99       | +++ (102)                                         | - (1 $\mu$ Mで11)                                 |
| 2        | +++++ (99)                                        | +++ (46)                                         | 100      | ++ (95)                                           | +++ (100)                                        |
| 3        | ++++ (96)                                         | -                                                | 101      | ++ (92)                                           | -                                                |
| 4        | +++++ (100)                                       | +++ (23)                                         | 102      | +++ (104)                                         | ++ (34)                                          |
| 5        | +++++ (95)                                        | +++ (74)                                         | 103      | ++ (95)                                           | +++ (68)                                         |
| 6        | ++++ (95)                                         | +++ (75)                                         | 104      | +++ (104-106)                                     | +++ (43-47)                                      |
| 7        | +++++ (94)                                        | +++ (29)                                         | 105      | ++ (90)                                           | ++ (1 $\mu$ Mで10未満)                              |
| 8        | +++++ (90)                                        | +++ (57)                                         | 106      | ++ (95)                                           | ++ (37)                                          |
| 9        | +++++ (100)                                       | +++ (48)                                         | 107      | ++ (57)                                           | ++++ (124)                                       |
| 10       | ++++ (95)                                         | +++ (32)                                         | 108      | - (1 $\mu$ Mで18)                                  | ++ (69)                                          |
| 11       | ++++ (96)                                         | +++ (39)                                         | 109      | +++ (101)                                         | ++ (36)                                          |
| 12       | +++ (91)                                          | ++++ (85)                                        | 110      | ++ (88)                                           | ++ (33)                                          |
| 13       | +++ (69)                                          | +++ (25)                                         | 111      | ++ (94)                                           | ++ (1 $\mu$ Mで12)                                |
| 14       | ++++ (81)                                         | ++ (<10)                                         | 112      | ++ (94)                                           | ++ (1 $\mu$ Mで26)                                |
| 15       | ++++ (93)                                         | +++ (20)                                         | 113      | ++ (89)                                           | ++ (52)                                          |
| 16       | +++++ (97)                                        | +++ (22)                                         | 114      | +++++/+++ (94-103)                                | +++ (42-63)                                      |
| 17       | ++++ (92)                                         | +++ (55)                                         | 115      | +++ (91)                                          | +++ (67)                                         |
| 18       | +++++ (101)                                       | ++++ (80)                                        | 116      | +++++ (98)                                        | ++ (50)                                          |
| 19       | +++++ (93)                                        | ++++ (50)                                        | 117      | +++ (92)                                          | ++ (70)                                          |
| 20       | ++++ (91)                                         | +++ (22)                                         | 118      | +++++ (95)                                        | +++ (35)                                         |
| 21       | +++++ (95)                                        | +++ (20)                                         | 119      | +++++ (97)                                        | ++ (41)                                          |
| 22       | ++++ (90)                                         | ++++ (46)                                        | 120      | +++ (91)                                          | - (1 $\mu$ Mで6)                                  |
| 23       | +++ (83)                                          | +++ (37)                                         | 121      | ++++ (90)                                         | ++ (27)                                          |
| 24       | ++++ (92)                                         | +++ (15)                                         | 122      | +++ (91)                                          | - (1 $\mu$ Mで1未満)                                |

10

20

30

40

50

|    |                            |                         |     |                            |                            |
|----|----------------------------|-------------------------|-----|----------------------------|----------------------------|
| 25 | +++ (86)                   | +++ (43)                | 123 | +++ (104)                  | ++++ (111)                 |
| 26 | ++++ (95)                  | +++ (64)                | 124 | ++ (73)                    | - ( $1\mu\text{M}$ で10)    |
| 27 | ++++ (95)                  | +++ (45)                | 125 | ++ (94-100)                | +++ (54-60)                |
| 28 | ++++ (101)                 | +++ (57)                | 126 | ++ (84)                    | ++ (42-51)                 |
| 29 | +++ (98)                   | +++ (11)                | 127 | +++ (95-107)               | +++ (98-102)               |
| 30 | ++++ (97)                  | +++ (59)                | 128 | +++ (99)                   | +++ / ++ (68)              |
| 31 | +++ (102)                  | ++ (37)                 | 129 | +++ / ++ (91-95)           | ++++ / +++<br>(102-109)    |
| 32 | +++++ (103)                | +++ (65)                | 130 | ++++ (114)                 | +++ (64)                   |
| 33 | ++++ (100)                 | ++ (43)                 | 131 | +++ (95)                   | - (3.2)                    |
| 34 | ++++ (107)                 | +++ (20-38)             | 132 | +++++<br>(103-114)         | +++<br>(61-64)             |
| 35 | ++++ (110)                 | +++ (20-37)             | 133 | +++ (98)                   | ++++ (104)                 |
| 36 | +++++ /<br>++++ (108)      | +++++ / +++ (51-<br>75) | 134 | +++++<br>(103-108)         | ++ (30)                    |
| 37 | +++++ /<br>++++ (110)      | +++ (10-21)             | 135 | +++++ / +++++<br>(106-111) | ++ (15-22)                 |
| 38 | ++++ (97-104)              | +++ (18-43)             | 136 | ++ (91-94)                 | ++++ (105)                 |
| 39 | +++++ / +++++<br>(102-104) | +++++ / +++ (40-<br>60) | 137 | +++ (103)                  | ++ (8)                     |
| 40 | ++++ (101-105)             | +++ (14-34)             | 138 | +++ (87)                   | +++ (81)                   |
| 41 | ++++ (100-104)             | +++ (75)                | 139 | ++++ (102)                 | +++ (79)                   |
| 42 | +++++ / +++++<br>(102-109) | +++++ / +++ (28-<br>46) | 140 | +++++ (107)                | +++ (63)                   |
| 43 | ++++ (93-97)               | +++ (60-73)             | 141 | +++ (98-100)               | ++ (46-50)                 |
| 44 | ++++ (97-99)               | +++ (54-67)             | 142 | +++++<br>(101-105)         | ++ (14.2-17)               |
| 45 | ++++ (100)                 | +++ (42)                | 143 | ++++<br>(99-108)           | +++<br>(99-107)            |
| 46 | +++ (100)                  | +++ (46)                | 144 | +++<br>(93-119)            | +++++ (127-<br>140)        |
| 47 | +++++ (100)                | +++ (24)                | 145 | +++ (100-104)              | +++++ / +++++<br>(125)     |
| 48 | ++++ (104)                 | ++++ (65)               | 146 | +++ (86-92)                | +++ (83-97)                |
| 49 | ++++ (101)                 | ++++ (48)               | 147 | +++ (87-97)                | +++++ (114-<br>128)        |
| 50 | ++++ (103)                 | +++ (26)                | 148 | ++++ (99)                  | +++ (64-67)                |
| 51 | ++++ (98)                  | +++ (65)                | 149 | +++ (86-92)                | +++++ (113)                |
| 52 | +++++ (101)                | +++ (56-61)             | 150 | +++ (95-113)               | +++++ / +++++<br>(118-130) |
| 53 | +++ (99)                   | +++ (62)                | 151 | +++ (103-107)              | ++++<br>(117-119)          |
| 54 | +++++ (107)                | ( $1\mu\text{M}$ で6)    | 152 | ++ (85)                    | +++ (103)                  |

10

20

30

40

50

|    |                   |               |     |                     |                       |
|----|-------------------|---------------|-----|---------------------|-----------------------|
| 55 | ++++ (104)        | +++ (47)      | 153 | +++++ (107)         | ++ (75-85)            |
| 56 | ++++ (110)        | +++ (60)      | 154 | +++ (80)            | +++ (78)              |
| 57 | ++++ (109)        | (1 $\mu$ Mで7) | 155 | ++++ (102)          | +++ (80)              |
| 58 | ++++ (108)        | +++ (26)      | 156 | +++ (95-100)        | +++++ (116-118)       |
| 59 | +++++ (108)       | +++ (31)      | 157 | +++ / ++ (93-95)    | +++++ / +++ (103-105) |
| 60 | ++++ (98)         | +++ (37)      | 158 | ++ (31-38)          | ++++ (104-107)        |
| 61 | +++ (96)          | +++ (56)      | 159 | ++ (87-91)          | +++ (89-92)           |
| 62 | +++ (101)         | +++ (48)      | 160 | +++ (85-95)         | ++++ (109-113)        |
| 63 | +++ (91)          | +++ (24)      | 161 | ++ (89-101)         | +++ / ++ (58-107)     |
| 64 | +++++ (97)        | +++ (35)      | 162 | ++ (42-46)          | +++++ / +++ (103-107) |
| 65 | ++++ (96)         | +++ (42)      | 163 | ++ (73)             | +++++ (106)           |
| 66 | +++++ (113)       | +++ (11)      | 164 | ++ (68)             | ++ (99-105)           |
| 67 | ++++ (100)        | +++ (65)      | 165 | ++++ (101-106)      | +++ (91-98)           |
| 68 | ++++ (109)        | ++++ (87)     | 166 | +++++ (109)         | +++ / ++ (77-84)      |
| 69 | ++++ (104)        | +++ (75)      | 167 | +++++ / +++ (94-99) | - (1 $\mu$ Mで1未満)     |
| 70 | ++++ (102)        | +++ (86)      | 168 | +++ (92)            | - (1 $\mu$ Mで6-14)    |
| 71 | +++++ / +++ (102) | +++ (77-87)   | 169 | +++ (96)            | - (1 $\mu$ Mで6-8)     |
| 72 | ++++ (105)        | ++++ (87)     | 170 | +++ (99)            | - (1 $\mu$ Mで5-8)     |
| 73 | ++++ (93)         | ++ (78)       | 171 | +++ (93-98)         | - (1 $\mu$ Mで6.5)     |
| 74 | ++++ (92)         | +++ (47)      | 172 | +++ (98-101)        | ++ (63-71)            |
| 75 | ++++ (99)         | +++ (39)      | 173 | +++ (90-105)        | ++++ (92-111)         |
| 76 | +++ (95)          | ++++ (89)     | 174 | +++ / + (17-73)     | + (30-66)             |
| 77 | ++++ (90)         | ++++ (82)     | 175 | ++ (87-94)          | ++ (38)               |
| 78 | ++++ (94)         | +++ (58)      | 176 | ++ (92)             | - (1 $\mu$ Mで1.8)     |
| 79 | ++++ (102)        | ++++ (77)     | 177 | +++ (96)            | - (1 $\mu$ Mで9)       |
| 80 | ++++ (92)         | +++ (73)      | 178 | +++ (97)            | + (38)                |
| 81 | ++++ (96)         | ++++ (89)     | 179 | ++++ (103)          | - (1 $\mu$ Mで2)       |
| 82 | +++ (95)          | +++ (82)      | 180 | ++ (94)             | ++ (84)               |
| 83 | ++++ (106)        | +++ (73)      | 181 | ++ (103)            | +++ (102)             |
| 84 | ++++ (107)        | +++ (53)      | 182 | ++++ (96)           | + (1 $\mu$ Mで12)      |
| 85 | +++ (103)         | ++++ (83)     | 183 | ++ (95)             | - (1 $\mu$ Mで1.4)     |
| 86 | ++++ (110)        | +++ (61)      | 184 | +++ (99)            | ++ (43)               |
| 87 | +++ (89)          | +++ (62)      | 185 | ++++ (97)           | - (1 $\mu$ Mで8.6)     |

10

20

30

40

50

|    |              |                   |     |                   |                   |
|----|--------------|-------------------|-----|-------------------|-------------------|
| 88 | +++ (108)    | +++ (102)         | 186 | +++ (94)          | - (1 $\mu$ Mで4)   |
| 89 | +++ (108)    | ++++ (81)         | 187 | ++ (89)           | ++ (58)           |
| 90 | +++ (108)    | +++ (74)          | 188 | ++ (101)          | +++ (107)         |
| 91 | +++ (98)     | +++ (85)          | 189 | +++ (94)          | - (1 $\mu$ Mで4.5) |
| 92 | +++ (94-104) | ++++ (85-88)      | 190 | +++ (97-119)      | ++++/+++ (88-119) |
| 93 | ++++ (99)    | +++ (73)          | 191 | +++ (97)          | ++ (68)           |
| 94 | +++ (89)     | +++ (46)          | 192 | ++++ (111)        | ++ (63)           |
| 95 | ++ (84)      | +++ (20)          | 193 | +++ (117)         | ++ (44)           |
| 96 | +++ (94)     | ++++ (90)         | 194 | +++ (98)          | - (1 $\mu$ Mで12)  |
| 97 | +++ (99)     | ++++ (93)         | 195 | ++++/+++ (93-113) | ++++/+++ (46-87)  |
| 98 | ++++ (96)    | - (1 $\mu$ Mで5未満) | 196 | ++++/+++ (93-104) | +++/++ (41-86)    |

【 1 3 7 5 】

(表 3 A)

| 化合物<br># | EC <sub>50</sub> (E <sub>max</sub> )<br>GLP-1R/nM | EC <sub>50</sub> (E <sub>max</sub> )<br>GIP-R/nM | 化合物<br># | EC <sub>50</sub> (E <sub>max</sub> )<br>GLP-1R/nM | EC <sub>50</sub> (E <sub>max</sub> )<br>GIP-R/nM |
|----------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1        | ++++ (97)                                         | ++ (23)                                          | 99       | +++ (102)                                         | -                                                |
| 2        | +++++ (99)                                        | +++ (46)                                         | 100      | ++ (95)                                           | +++ (100)                                        |
| 3        | ++++ (96)                                         | -                                                | 101      | ++ (92)                                           | -                                                |
| 4        | +++++ (100)                                       | ++ (23)                                          | 102      | +++ (104)                                         | ++ (34)                                          |
| 5        | +++++ (95)                                        | +++ (74)                                         | 103      | ++ (95)                                           | +++ (68)                                         |
| 6        | ++++ (95)                                         | +++ (75)                                         | 104      | +++ (104-106)                                     | +++ (43-47)                                      |
| 7        | +++++ (94)                                        | ++ (29)                                          | 105      | ++ (90)                                           | -                                                |
| 8        | +++++ (90)                                        | +++ (57)                                         | 106      | ++ (95)                                           | ++ (37)                                          |
| 9        | +++++ (100)                                       | +++ (48)                                         | 107      | ++ (57)                                           | ++++ (124)                                       |
| 10       | ++++ (95)                                         | +++ (32)                                         | 108      | - (1 $\mu$ Mで18)                                  | ++ (69)                                          |
| 11       | ++++ (96)                                         | +++ (39)                                         | 109      | +++ (101)                                         | ++ (36)                                          |
| 12       | +++ (91)                                          | ++++ (85)                                        | 110      | ++ (88)                                           | ++ (33)                                          |
| 13       | +++ (69)                                          | ++ (25)                                          | 111      | ++ (94)                                           | + (1 $\mu$ Mで12)                                 |
| 14       | ++++ (81)                                         | -                                                | 112      | ++ (94)                                           | ++ (1 $\mu$ Mで26)                                |
| 15       | ++++ (93)                                         | ++ (20)                                          | 113      | ++ (89)                                           | ++ (52)                                          |
| 16       | +++++ (97)                                        | ++ (22)                                          | 114      | ++++/+++ (94-103)                                 | +++ (42-63)                                      |
| 17       | ++++ (92)                                         | +++ (55)                                         | 115      | +++ (91)                                          | +++ (67)                                         |
| 18       | +++++ (101)                                       | ++++ (80)                                        | 116      | +++++ (98)                                        | ++ (50)                                          |

10

20

30

40

50



|    |                            |                        |     |                            |                         |
|----|----------------------------|------------------------|-----|----------------------------|-------------------------|
| 19 | +++++ (93)                 | ++++ (50)              | 117 | +++ (92)                   | ++ (70)                 |
| 20 | ++++ (91)                  | ++ (22)                | 118 | +++++ (95)                 | +++ (35)                |
| 21 | +++++ (95)                 | ++ (20)                | 119 | +++++ (97)                 | ++ (41)                 |
| 22 | ++++ (90)                  | ++++ (46)              | 120 | +++ (91)                   | -                       |
| 23 | +++ (83)                   | +++ (37)               | 121 | ++++ (90)                  | ++ (27)                 |
| 24 | ++++ (92)                  | + (15)                 | 122 | +++ (91)                   | -                       |
| 25 | +++ (86)                   | +++ (43)               | 123 | +++ (104)                  | ++++ (111)              |
| 26 | ++++ (95)                  | +++ (64)               | 124 | ++ (73)                    | -                       |
| 27 | ++++ (95)                  | +++ (45)               | 125 | ++ (94-100)                | +++ (54-60)             |
| 28 | ++++ (101)                 | +++ (57)               | 126 | ++ (84)                    | ++ (42-51)              |
| 29 | +++ (98)                   | + (11)                 | 127 | +++ (95-107)               | +++ (98-102)            |
| 30 | ++++ (97)                  | +++ (59)               | 128 | +++ (99)                   | +++ / ++ (68)           |
| 31 | +++ (102)                  | ++ (37)                | 129 | +++ / ++ (91-95)           | ++++ / +++<br>(102-109) |
| 32 | +++++ (103)                | +++ (65)               | 130 | ++++ (114)                 | +++ (64)                |
| 33 | ++++ (100)                 | ++ (43)                | 131 | +++ (95)                   | -                       |
| 34 | ++++ (107)                 | ++ / +++ (20-38)       | 132 | +++++ (103-114)            | +++<br>(61-64)          |
| 35 | ++++ (110)                 | ++ / +++ (20-37)       | 133 | +++ (98)                   | ++++ (104)              |
| 36 | +++++ /<br>++++ (108)      | ++++ / +++<br>(51-75)  | 134 | +++++ (103-108)            | ++ (30)                 |
| 37 | +++++ /<br>++++ (110)      | + / ++ (10-21)         | 135 | +++++ / +++++<br>(106-111) | + / ++ (15-22)          |
| 38 | ++++ (97-104)              | + / +++ (18-43)        | 136 | ++ (91-94)                 | ++++ (105)              |
| 39 | +++++ / +++++<br>(102-104) | +++++ / +++<br>(40-60) | 137 | +++ (103)                  | -                       |
| 40 | ++++ (101-105)             | + / +++ (14-34)        | 138 | +++ (87)                   | +++ (81)                |
| 41 | ++++ (100-104)             | +++ (75)               | 139 | ++++ (102)                 | +++ (79)                |
| 42 | +++++ / +++++<br>(102-109) | +++++ / ++ (28-46)     | 140 | +++++ (107)                | +++ (63)                |
| 43 | ++++ (93-97)               | +++ (60-73)            | 141 | +++ (98-100)               | ++ (46-50)              |
| 44 | ++++ (97-99)               | +++ (54-67)            | 142 | +++++ (101-105)            | + (14.2-17)             |
| 45 | ++++ (100)                 | +++ (42)               | 143 | ++++ (99-108)              | +++<br>(99-107)         |
| 46 | +++ (100)                  | +++ (46)               | 144 | +++ (93-119)               | +++++ (127-140)         |
| 47 | +++++ (100)                | ++ (24)                | 145 | +++ (100-104)              | +++++ / +++++<br>(125)  |
| 48 | ++++ (104)                 | ++++ (65)              | 146 | +++ (86-92)                | +++ (83-97)             |

10

20

30

40

50

|    |                  |             |     |                    |                      |
|----|------------------|-------------|-----|--------------------|----------------------|
| 49 | ++++ (101)       | ++++ (48)   | 147 | +++ (87-97)        | +++++ (114-128)      |
| 50 | ++++ (103)       | ++ (26)     | 148 | ++++ (99)          | +++ (64-67)          |
| 51 | ++++ (98)        | +++ (65)    | 149 | +++ (86-92)        | +++++ (113)          |
| 52 | +++++ (101)      | +++ (56-61) | 150 | +++ (95-113)       | +++++/++++ (118-130) |
| 53 | +++ (99)         | +++ (62)    | 151 | +++ (103-107)      | ++++ (117-119)       |
| 54 | +++++ (107)      | -           | 152 | ++ (85)            | +++ (103)            |
| 55 | ++++ (104)       | +++ (47)    | 153 | +++++ (107)        | ++ (75-85)           |
| 56 | ++++ (110)       | +++ (60)    | 154 | +++ (80)           | +++ (78)             |
| 57 | ++++ (109)       | -           | 155 | ++++ (102)         | +++ (80)             |
| 58 | ++++ (108)       | ++ (26)     | 156 | +++ (95-100)       | +++++ (116-118)      |
| 59 | +++++ (108)      | +++ (31)    | 157 | +++ / +++ (93-95)  | ++++ / +++ (103-105) |
| 60 | ++++ (98)        | +++ (37)    | 158 | ++ (31-38)         | ++++ (104-107)       |
| 61 | +++ (96)         | +++ (56)    | 159 | ++ (87-91)         | +++ (89-92)          |
| 62 | +++ (101)        | +++ (48)    | 160 | +++ (85-95)        | ++++ (109-113)       |
| 63 | +++ (91)         | ++ (24)     | 161 | ++ (89-101)        | +++ / +++ (58-107)   |
| 64 | +++++ (97)       | +++ (35)    | 162 | ++ (42-46)         | ++++ / +++ (103-107) |
| 65 | ++++ (96)        | +++ (42)    | 163 | ++ (73)            | +++++ (106)          |
| 66 | +++++ (113)      | + (11)      | 164 | ++ (68)            | ++ (99-105)          |
| 67 | ++++ (100)       | +++ (65)    | 165 | ++++ (101-106)     | +++ (91-98)          |
| 68 | ++++ (109)       | ++++ (87)   | 166 | +++++ (109)        | +++ / +++ (77-84)    |
| 69 | ++++ (104)       | +++ (75)    | 167 | ++++ / +++ (94-99) | -                    |
| 70 | ++++ (102)       | +++ (86)    | 168 | +++ (92)           | -                    |
| 71 | ++++ / +++ (102) | +++ (77-87) | 169 | +++ (96)           | -                    |
| 72 | ++++ (105)       | ++++ (87)   | 170 | +++ (99)           | -                    |
| 73 | ++++ (93)        | ++ (78)     | 171 | +++ (93-98)        | -                    |
| 74 | ++++ (92)        | +++ (47)    | 172 | +++ (98-101)       | ++ (63-71)           |
| 75 | ++++ (99)        | +++ (39)    | 173 | +++ (90-105)       | ++++ (92-111)        |
| 76 | +++ (95)         | ++++ (89)   | 174 | ++ / + (17-73)     | + (30-66)            |
| 77 | ++++ (90)        | ++++ (82)   | 175 | ++ (87-94)         | ++ (38)              |
| 78 | ++++ (94)        | +++ (58)    | 176 | ++ (92)            | -                    |
| 79 | ++++ (102)       | ++++ (77)   | 177 | +++ (96)           | -                    |
| 80 | ++++ (92)        | +++ (73)    | 178 | +++ (97)           | + (38)               |
| 81 | ++++ (96)        | ++++ (89)   | 179 | ++++ (103)         | -                    |

10

20

30

40

50

|     |              |              |     |                   |                   |
|-----|--------------|--------------|-----|-------------------|-------------------|
| 82  | +++ (95)     | +++ (82)     | 180 | ++ (94)           | ++ (84)           |
| 83  | ++++ (106)   | +++ (73)     | 181 | ++ (103)          | +++ (102)         |
| 84  | ++++ (107)   | +++ (53)     | 182 | ++++ (96)         | + (1 $\mu$ M ㄨ12) |
| 85  | +++ (103)    | ++++ (83)    | 183 | ++ (95)           | -                 |
| 86  | ++++ (110)   | +++ (61)     | 184 | +++ (99)          | ++ (43)           |
| 87  | +++ (89)     | +++ (62)     | 185 | ++++ (97)         | -                 |
| 88  | +++ (108)    | +++ (102)    | 186 | +++ (94)          | -                 |
| 89  | +++ (108)    | ++++ (81)    | 187 | ++ (89)           | ++ (58)           |
| 90  | +++ (108)    | +++ (74)     | 188 | ++ (101)          | +++ (107)         |
| 91  | +++ (98)     | +++ (85)     | 189 | +++ (94)          | -                 |
| 92  | +++ (94-104) | ++++ (85-88) | 190 | +++ (97-119)      | ++++/+++ (88-119) |
| 93  | ++++ (99)    | +++ (73)     | 191 | +++ (97)          | ++ (68)           |
| 94  | +++ (89)     | +++ (46)     | 192 | ++++ (111)        | ++ (63)           |
| 95  | ++ (84)      | ++ (20)      | 193 | +++ (117)         | ++ (44)           |
| 96  | +++ (94)     | ++++ (90)    | 194 | +++ (98)          | -                 |
| 97  | +++ (99)     | ++++ (93)    | 195 | ++++/+++ (93-113) | ++++/+++ (46-87)  |
| 98  | ++++ (96)    | -            | 196 | ++++/+++ (93-104) | +++ /++ (41-86)   |
|     |              |              |     |                   |                   |
| 197 | ++ (95)      | + (20)       | 247 | ++++ (102)        | +++++ (110)       |
| 198 | ++ (95)      | ++ (81)      | 248 | ++ (80)           | +++ (105)         |
| 199 | ++++ (92)    | +++ (78)     | 249 | ++ (101)          | +++ (105)         |
| 200 | ++ (89)      | +(66)        | 220 | +++               | -                 |
| 201 | +++ (99)     | +++ (105)    | 254 | +++++             | +++ (80)          |
| 202 | +++++        | ++++ (67)    | 257 | +++++             | ++ (40)           |
| 203 | ++++         | +++ (44)     | 260 | +++               | +                 |
| 204 | +++++        | ++ (98)      | 264 | +++++ (100)       | +++ (90)          |
| 208 | +++++        | +++ (59)     | 265 | +++++ (100)       | ++++ (80)         |
| 207 | ++++         | +++ (68)     | 266 | +++++ (100)       | +++ (70)          |
| 205 | +++++        | +++ (61)     | 267 | +++++ (100)       | +++ (40)          |
| 206 | +++++        | +(18)        | 270 | +++ (90)          | +++ (90)          |
| 209 | +++++ (94)   | ++ (27)      | 225 | ++++              | +++ (70-80)       |
| 210 | +++++ (90)   | ++ (40)      | 285 | +++++ (99)        | ++++ (97)         |
| 211 | +++++ (91)   | ++++ (50)    | 291 | ++++ (100)        | +++ (60)          |
| 212 | +++++ (90)   | +++ (50)     | 289 | +++++ (100)       | ++ (20)           |
| 213 | +++++ (90)   | ++++ (59)    | 290 | +++++ (100)       | ++ (10)           |
| 214 | +++++ (95)   | +++ (45)     | 292 | +++ (90)          | ++ (50)           |
| 217 | +++++ (97)   | +++ (58)     |     |                   |                   |

10

20

30

40

50

|     |             |                |  |  |  |
|-----|-------------|----------------|--|--|--|
| 226 | +++ (89)    | +(17)          |  |  |  |
| 219 | ++ (89)     | +++ (75)       |  |  |  |
| 223 | +++++ (101) | ++++ (91)      |  |  |  |
| 218 | ++++ (96)   | + / ++ (19-23) |  |  |  |
| 221 | +++ (95)    | +++ (68)       |  |  |  |
| 222 | +++ (99)    | > 1 mM         |  |  |  |
| 224 | ++++ (98)   | ++ (76)        |  |  |  |
| 232 | ++++ (95)   | +++ (78)       |  |  |  |
| 233 | +++++ (96)  | +++ (77)       |  |  |  |
| 234 | ++++ (97)   | +++ (76)       |  |  |  |
| 238 | ++++ (95)   | +++ (82)       |  |  |  |
| 239 | ++++ (100)  | ++ (46)        |  |  |  |
| 240 | ++++ (97)   | +++ (60)       |  |  |  |
| 241 | +++ (100)   | ++ (46)        |  |  |  |
| 215 | +++ (103)   | -              |  |  |  |
| 243 | +++++ (103) | ++ (20)        |  |  |  |
| 244 | +++++ (100) | +++ (50)       |  |  |  |

10

20

## 【1376】

## b) 耐糖能試験(GTT)

材料：

Freestyle Lite血糖測定器およびストリップ；試験すべき化合物；滅菌ブドウ糖溶液200 mg/ml。

## 【1377】

手順：

注射直前に化合物を1mM DMSOストックからPBS中に希釈した。各マウスの体重およびベースライン血糖値を測定した。尾部を滅菌ハサミで切り、尾部からの血液を使用してグルコースを測定した。0.25時間GTTでは、マウスを5～6時間絶食させ、化合物を皮下注射し、15分後にブドウ糖を注射した。4時間GTTでは、マウスを終夜16時間絶食させ、化合物を皮下注射し、4時間後にブドウ糖を注射した。16時間GTTでは、マウスに化合物を皮下注射し、16時間後にブドウ糖を注射し、同時に絶食させた。24時間GTTでは、マウスに化合物を皮下注射し、24時間後にブドウ糖を注射し、ブドウ糖注射の5～6時間前に絶食させた。20%ブドウ糖水溶液を調製し、該溶液を0.2 μm濾過により滅菌した。腹腔内ブドウ糖注射液(2g/kg)をマウスに投与した。引き続き血液試料を尾部から採取した。血糖値をブドウ糖注射の10分後、20分後、30分後、40分後、60分後、90分後、および120分後に測定した。これらの各時点の間に、マウスをケージに戻してモニタリングした(各時点において少なくとも6匹の同種マウスを使用した)。平均血糖測定値を時間関数としてプロットし、曲線下面積(AUC)を確定した。GTT試験のAUC結果を以下の表4に示す。

30

40

## 【1378】

(表4) 24時間耐糖能試験(GTT)

50

| 化合物 #  | 用量範囲<br>(nmol/kg) | AUCスコア |
|--------|-------------------|--------|
| 1      | 2-5               | 3      |
| 2      | 2-5               | 2      |
| 5      | 2-5               | 2      |
| 16     | 2-5               | 2      |
| 18     | 2-5               | 2      |
| 32     | 2-5               | 2      |
| 41     | 2-5               | 4      |
| 59     | 2-5               | 3      |
| 64     | 2-5               | 3      |
| 65     | 2-5               | 2      |
| 66     | 2-5               | 2      |
| 68     | 2-5               | 2      |
| 69     | 2-5               | 2      |
| 77     | 5.1-15            | 2      |
| 79     | 5.1-15            | 2      |
| 81     | 2-5               | 3      |
| 83     | 2-5               | 2      |
| 91     | 2-5               | 3      |
| 96     | 5.1-15            | 4      |
| 98     | 5.1-15            | 2      |
| 114    | 2-5               | 3      |
| 195    | 2-5               | 2      |
| 233    | 2-5               | 2      |
| 234    | 2-5               | 3      |
| 264    | 2-5               | 3      |
| 266    | 2-5               | 2      |
| リラグルチド | 50                | 4      |
| リラグルチド | 200               | 2      |
| セマグルチド | 2.5               | 3      |

注: AUCスコアは、100%に設定されるビヒクルに対するパーセントに基づく。AUCスコア1 = 0~25%、AUCスコア2 = 26~50%、AUCスコア3 = 51~75%、AUCスコア4 = 76~100%。

【1379】

c) PathHunter  $\beta$ -アレシチンアッセイ

低容量384ウェル組織培養プレート中で1ウェル当たり5,000個の細胞を適切な細胞培地に播種した。アッセイプレートを細胞と共に37℃および5% CO<sub>2</sub>で終夜インキュベートした。培地を取り除き、0.2% BSAを含む適切な細胞培地5 $\mu$ Lを加えた。別の384ウェル希釈プレートにおける、DMSO中アゴニスト2X希釈液の22点シリーズでのアゴニストの系列希釈を、以下のように行った。最高濃度のアゴニスト/DMSO 80 $\mu$ LをウェルNo. 1に加えた。40 $\mu$ LをウェルNo. 1から取り出してウェルNo. 2に加えた後、穏やかに攪拌した。40 $\mu$ LをウェルNo. 2から取り出してウェルNo. 3に加えた後、穏やかに攪拌した。このプロセスをウェルNo. 22まで繰り返した。さらなるアゴニストでのさらなる系列希釈を同

様に設定した。各アゴニスト2X系列希釈液100nLをアッセイプレートの所定のアゴニスト列にLabcyte ECHOを使用して二つ組で加えた。アッセイプレートを37℃および5% CO<sub>2</sub>で90分間インキュベートした。別の15mlポリプロピレンチューブ中のワーキング検出液のストックを、細胞アッセイ緩衝液: 19部、基質試薬1: 5部、基質試薬2: 1部を混合することで調製した。アゴニストのインキュベーション後、ワーキング検出液3μLをアッセイプレートのすべてのウェルに加えた[注意: プレートを混合またはボルテックスするためにバイアル中でピペットを上下に動かさないこと]。プレートを短時間遠心沈殿させた。免疫競合反応を生じさせるために、アッセイプレートを暗室中、室温で3時間インキュベートした。試料をTecan i-controlプレートリーダー上で積分時間100ミリ秒の発光モードを使用して読み取った。データ解析をGraphPad Prismを使用して行った。陽性対照の10%を上回るEmaxを示す化合物にのみEC<sub>50</sub>値を割り当てた(本アッセイではGLP-1およびリラグルチドを陽性対照として使用した)。PathHunter β-アレスチンアッセイの結果を以下の表5に要約する。

【1380】

(表5) β-アレスチン活性

10

20

30

40

50

| 化合物 # | EC <sub>50</sub> | 化合物 # | EC <sub>50</sub> |
|-------|------------------|-------|------------------|
| 1     | > 1μM            | 114   | > 1μM            |
| 2     | > 1μM            | 116   | > 1μM            |
| 3     | > 1μM            | 118   | > 1μM            |
| 4     | 0.01-1μM         | 119   | < 0.01μM         |
| 5     | 0.01-1μM         | 121   | > 1μM            |
| 6     | > 1μM            | 123   | > 1μM            |
| 7     | > 1μM            | 128   | > 1μM            |
| 8     | > 1μM            | 129   | > 1μM            |
| 9     | > 1μM            | 130   | > 1μM            |
| 10    | > 1μM            | 132   | 0.01-1μM         |
| 11    | > 1μM            | 133   | > 1μM            |
| 12    | > 1μM            | 134   | 0.01-1μM         |
| 13    | > 1μM            | 135   | > 1μM            |
| 14    | > 1μM            | 136   | > 1μM            |
| 15    | > 1μM            | 137   | > 1μM            |
| 16    | < 0.01μM         | 138   | > 1μM            |
| 17    | > 1μM            | 139   | > 1μM            |
| 18    | < 0.01μM         | 140   | > 1μM            |
| 19    | < 0.01μM         | 141   | > 1μM            |
| 20    | > 1μM            | 142   | 0.01-1μM         |
| 21    | > 1μM            | 143   | > 1μM            |
| 22    | > 1μM            | 144   | > 1μM            |
| 23    | > 1μM            | 145   | > 1μM            |
| 24    | > 1μM            | 146   | > 1μM            |
| 25    | > 1μM            | 147   | > 1μM            |
| 26    | > 1μM            | 148   | > 1μM            |
| 27    | > 1μM            | 149   | > 1μM            |
| 28    | > 1μM            | 150   | > 1μM            |
| 29    | > 1μM            | 151   | > 1μM            |
| 30    | > 1μM            | 152   | > 1μM            |
| 31    | > 1μM            | 153   | 0.01-1μM         |
| 32    | > 1μM            | 154   | > 1μM            |
| 33    | > 1μM            | 155   | > 1μM            |

10

20

30

40

50

|       |                |        |                |
|-------|----------------|--------|----------------|
| 34    | > 1 $\mu$ M    | 156    | > 1 $\mu$ M    |
| 35    | > 1 $\mu$ M    | 157    | > 1 $\mu$ M    |
| 36    | > 1 $\mu$ M    | 158    | > 1 $\mu$ M    |
| 37    | > 1 $\mu$ M    | 159    | > 1 $\mu$ M    |
| 38    | > 1 $\mu$ M    | 160    | > 1 $\mu$ M    |
| 39    | > 1 $\mu$ M    | 161    | > 1 $\mu$ M    |
| 40    | > 1 $\mu$ M    | 162    | > 1 $\mu$ M    |
| 41    | > 1 $\mu$ M    | 163    | > 1 $\mu$ M    |
| 42    | > 1 $\mu$ M    | 164    | > 1 $\mu$ M    |
| 43    | > 1 $\mu$ M    | 165    | > 1 $\mu$ M    |
| 44    | > 1 $\mu$ M    | 166    | > 1 $\mu$ M    |
| 60    | > 1 $\mu$ M    | 167    | > 1 $\mu$ M    |
| 64    | > 1 $\mu$ M    | 170    | > 1 $\mu$ M    |
| 65    | > 1 $\mu$ M    | 171    | > 1 $\mu$ M    |
| 66    | > 1 $\mu$ M    | 172    | > 1 $\mu$ M    |
| 68    | > 1 $\mu$ M    | 173    | > 1 $\mu$ M    |
| 69    | > 1 $\mu$ M    | 176    | > 1 $\mu$ M    |
| 71    | > 1 $\mu$ M    | 177    | > 1 $\mu$ M    |
| 72    | > 1 $\mu$ M    | 178    | > 1 $\mu$ M    |
| 73    | > 1 $\mu$ M    | 179    | 0.01-1 $\mu$ M |
| 74    | > 1 $\mu$ M    | 180    | > 1 $\mu$ M    |
| 75    | > 1 $\mu$ M    | 181    | > 1 $\mu$ M    |
| 77    | > 1 $\mu$ M    | 182    | > 1 $\mu$ M    |
| 79    | > 1 $\mu$ M    | 183    | > 1 $\mu$ M    |
| 81    | > 1 $\mu$ M    | 184    | > 1 $\mu$ M    |
| 83    | > 1 $\mu$ M    | 185    | > 1 $\mu$ M    |
| 85    | > 1 $\mu$ M    | 186    | > 1 $\mu$ M    |
| 86    | > 1 $\mu$ M    | 187    | > 1 $\mu$ M    |
| 91    | > 1 $\mu$ M    | 188    | > 1 $\mu$ M    |
| 92    | > 1 $\mu$ M    | 189    | > 1 $\mu$ M    |
| 93    | > 1 $\mu$ M    | 190    | > 1 $\mu$ M    |
| 94    | > 1 $\mu$ M    | 191    | > 1 $\mu$ M    |
| 96    | > 1 $\mu$ M    | 192    | > 1 $\mu$ M    |
| 97    | > 1 $\mu$ M    | 193    | > 1 $\mu$ M    |
| 98    | > 1 $\mu$ M    | 194    | > 1 $\mu$ M    |
| 104   | > 1 $\mu$ M    | 195    | > 1 $\mu$ M    |
| 111   | > 1 $\mu$ M    | 196    | > 1 $\mu$ M    |
| GLP-1 | < 0.01 $\mu$ M | リラグルチド | 0.01-1 $\mu$ M |

10

20

30

40

50



|     |                |     |                |
|-----|----------------|-----|----------------|
| 202 | > 1 $\mu$ M    | 234 | > 1 $\mu$ M    |
| 203 | > 1 $\mu$ M    | 238 | > 1 $\mu$ M    |
| 204 | 0.02-1 $\mu$ M | 239 | > 1 $\mu$ M    |
| 208 | > 1 $\mu$ M    | 240 | > 1 $\mu$ M    |
| 207 | > 1 $\mu$ M    | 241 | > 1 $\mu$ M    |
| 205 | > 1 $\mu$ M    | 243 | > 1 $\mu$ M    |
| 206 | > 1 $\mu$ M    | 244 | 0.01-1 $\mu$ M |
| 209 | 0.01-1 $\mu$ M | 264 | < 0.01 $\mu$ M |
| 210 | 0.01-1 $\mu$ M | 265 | < 0.01 $\mu$ M |
| 211 | 0.01-1 $\mu$ M | 266 | < 0.01 $\mu$ M |
| 212 | 0.01-1 $\mu$ M | 225 | > 1 $\mu$ M    |
| 213 | 0.01-1 $\mu$ M | 285 | > 1 $\mu$ M    |
| 214 | 0.01-1 $\mu$ M |     |                |
| 217 | > 1 $\mu$ M    |     |                |
| 226 | > 1 $\mu$ M    |     |                |
| 223 | 0.01-1 $\mu$ M |     |                |
| 218 | > 1 $\mu$ M    |     |                |
| 232 | > 1 $\mu$ M    |     |                |
| 233 | 0.01-1 $\mu$ M |     |                |

10

20

## 【1381】

## d) マウスにおける条件づけ味覚嫌悪(CTA)

動物を実験開始1週間前(-7日目)に小屋が1個でグロメットが2個のケージに移した。動物を「水」側に習慣づけるために、50ml給水瓶を同じグロメットに置き、補充する際には常に入れ替えた。7日間のベースライン飲水期間後、動物において味覚嗜好手順を開始した。1日目に、動物を体重測定し、午後6時に水を撤去した。獲得(acquisition)日(2日目)に、マウスは、「水」で習慣づけられた側とは反対側の0.15%サッカリン溶液を収容する1個の瓶を利用可能であり、午後6時から午後9時までの3時間摂取可能であった。次にサッカリン瓶を撤去し、重量測定して3時間の消費量を記録した。サッカリン摂取量に基づいて平準化された群を形成するようにマウスを割り当て、サッカリンを摂取しなかった動物を試験から除外した。群が形成された後で、1日目の体重に基づいて動物に試験薬、ビヒクル(溶媒)、または陽性対照嫌悪薬(200nmol/kgリラグルチド)を皮下注射し、重量測定済みの給水瓶が付いたケージに戻した。3日目に、水を撤去し、午後6時に重量測定した。4日目に、サッカリン瓶および給水瓶の両方を重量測定し、午後6時に各グロメットに同時に戻した。5日目に、瓶を午後6時に撤去し、重量測定した。サッカリン摂取量を摂取された液体の総量に対するパーセントとして測定した。追跡中のサッカリン摂取量の減少をCTAの強さの尺度として使用した。リラグルチドおよびセマグルチドを陽性対照として使用した。結果を表6に要約する。

30

40

## 【1382】

## (表6) 条件づけ味覚嫌悪(CTA)

50

| 化合物 #  | 用量 (nmol/kg) | CTAスコア |
|--------|--------------|--------|
| 2      | 30           | 2      |
| 5      | 30           | 1      |
| 16     | 30           | 1      |
| 32     | 30           | 2      |
| 65     | 30           | 3      |
| 66     | 50           | 2      |
| 68     | 30           | 3      |
| 69     | 30           | 3/4    |
| 83     | 30           | 2      |
| 91     | 30           | 4      |
| 96     | 30           | 4      |
| 98     | 30           | 4      |
| 114    | 50           | 2      |
| 195    | 30           | 3      |
| 202    | 30           | 4      |
| 233    | 30           | 1      |
| 234    | 30           | 1      |
| 264    | 30           | 1      |
| 266    | 30           | 1      |
| リラグルチド | 50           | 2      |
| リラグルチド | 200          | 1      |
| セマグルチド | 10           | 2      |
| セマグルチド | 20           | 1      |

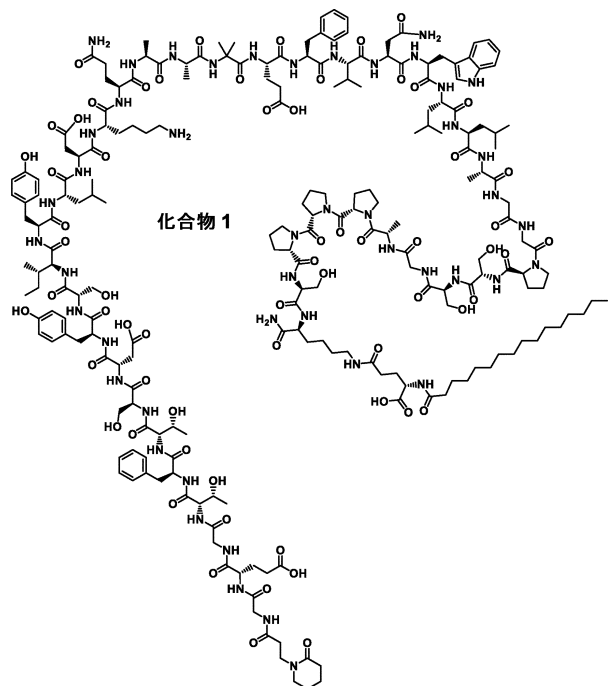
注: サッカリン嗜好スコアは、100%に設定されるビヒクル(好ましくはサッカリン溶液)と比較したものである。スコア1 = 0~25%、スコア2 = 26~50%、スコア3 = 51~75%、スコア4 = 76~100%。

【1383】

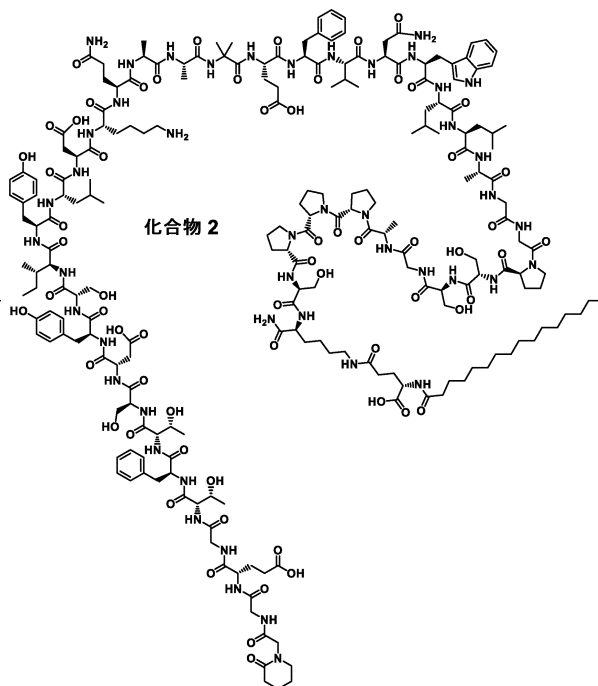
本発明のいくつかの態様を説明してきた。にもかかわらず、本発明の真意および範囲を逸脱することなく様々な修正を行うことができると理解されよう。したがって、他の態様は添付の特許請求の範囲内である。

【図面】

【図 1 - 1】



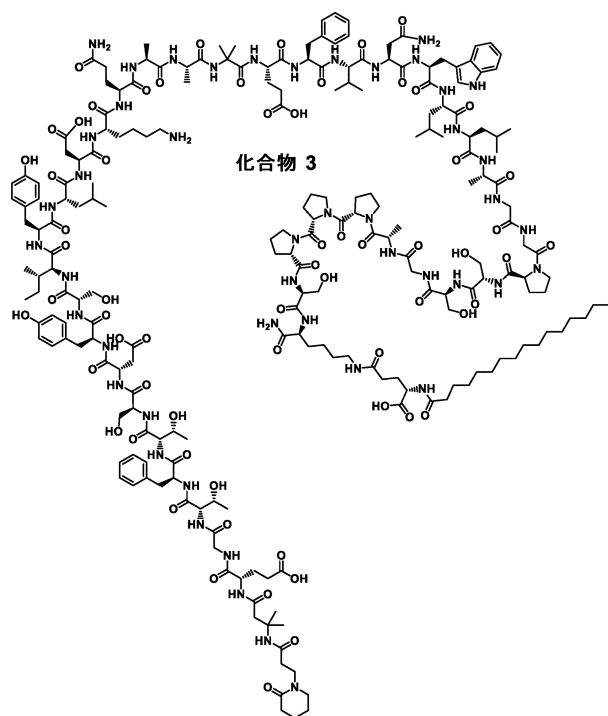
【図 1 - 2】



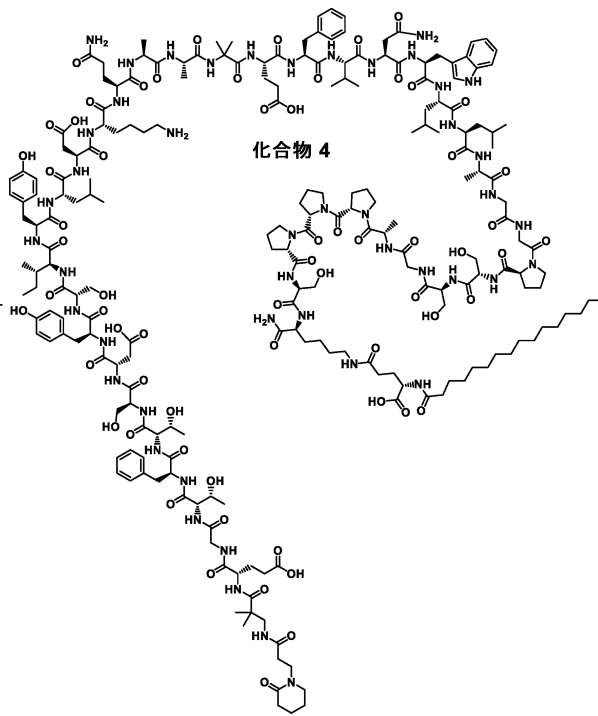
10

20

【図 1 - 3】



【図 1 - 4】

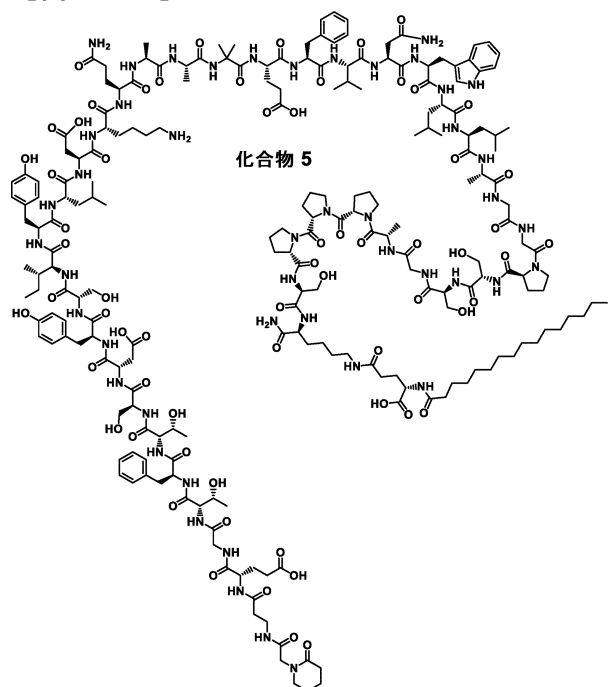


30

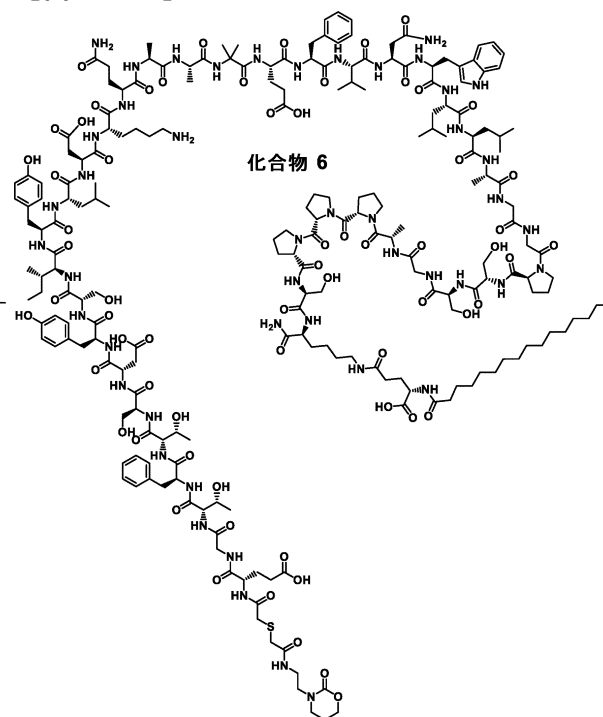
40

50

【図 1 - 5】



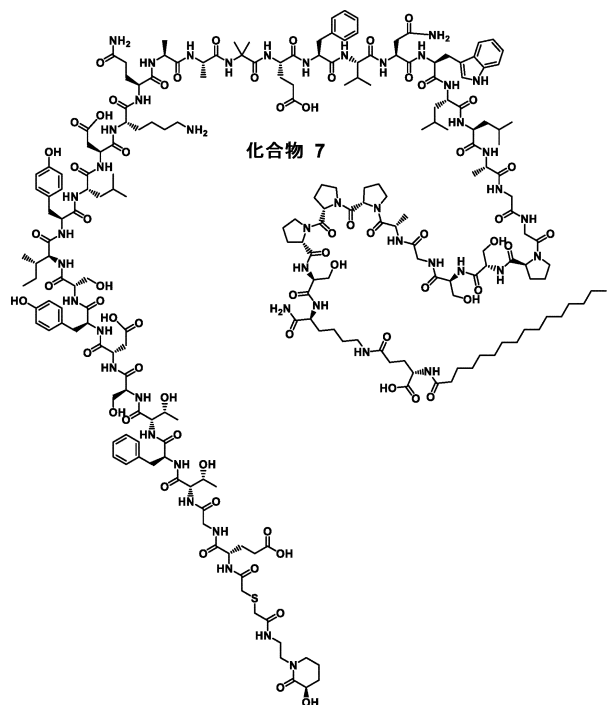
【図 1 - 6】



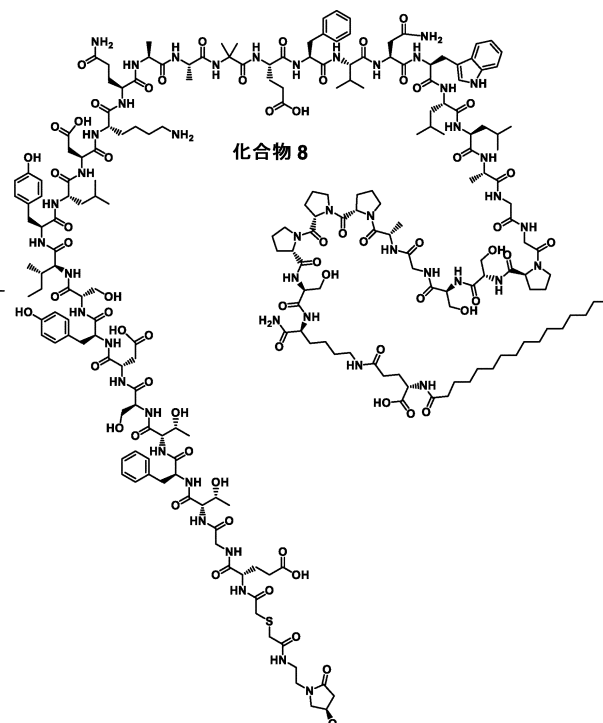
10

20

【図 1 - 7】



【図 1 - 8】

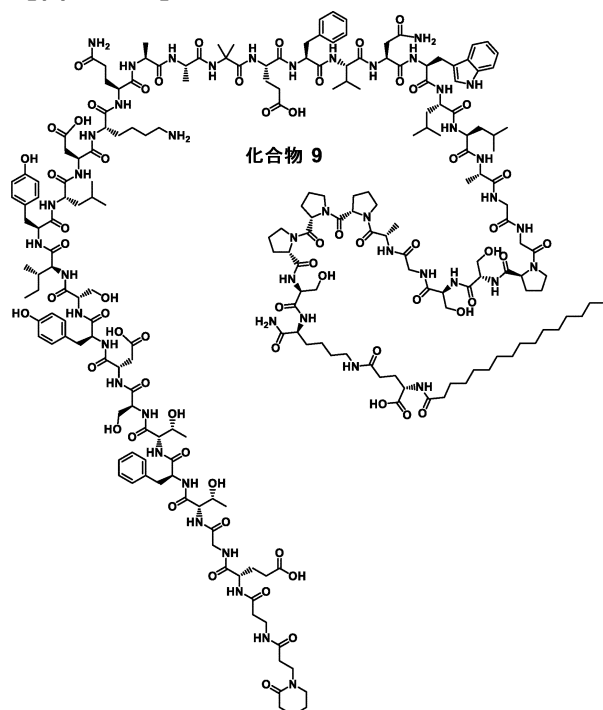


30

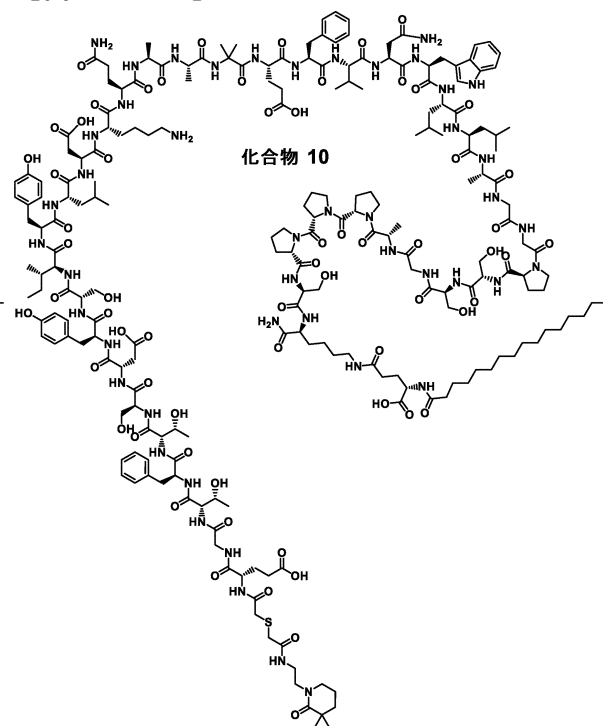
40

50

【図 1 - 9】



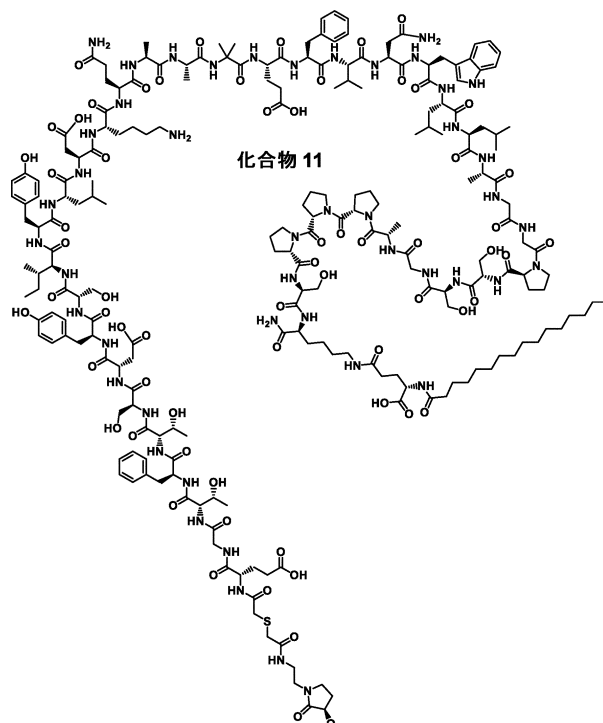
【図 1 - 10】



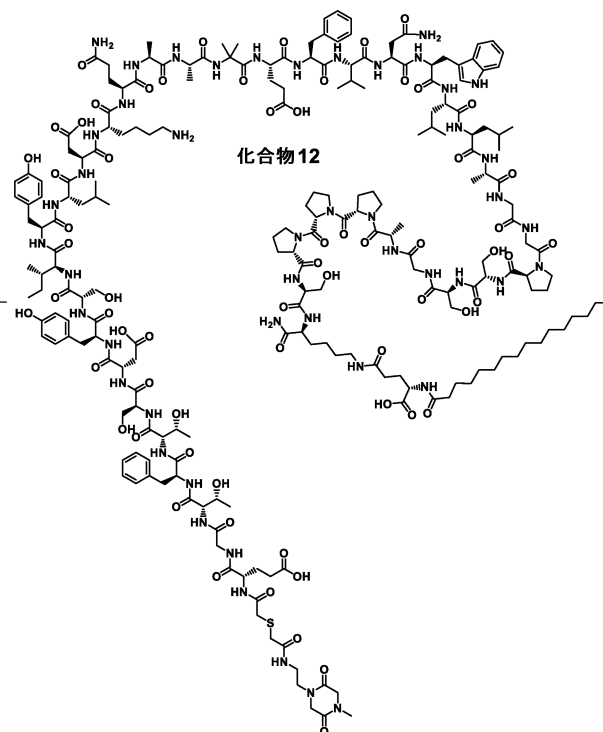
10

20

【図 1 - 11】



【図 1 - 12】

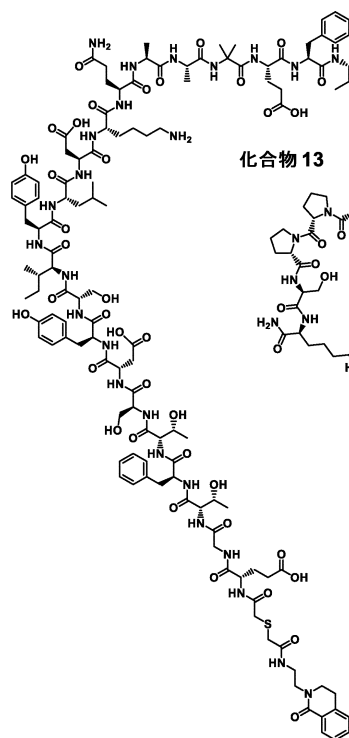


30

40

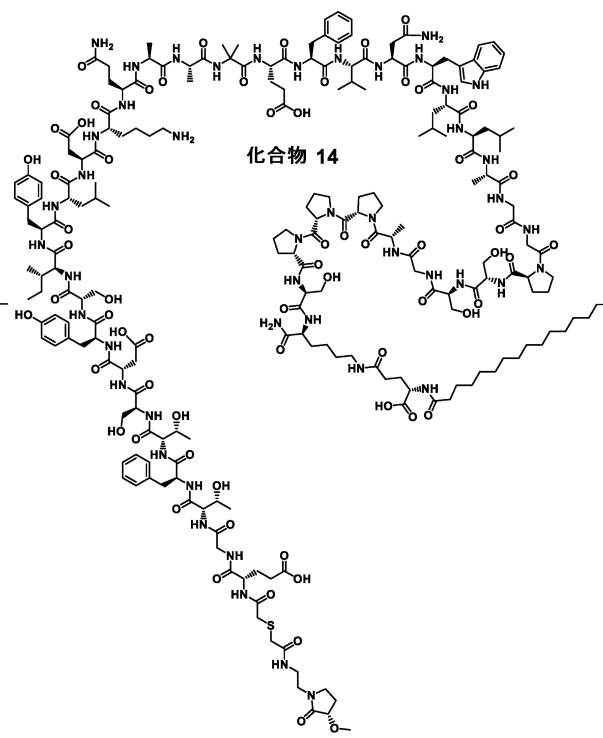
50

【図 1 - 13】



化合物 13

【図 1 - 14】

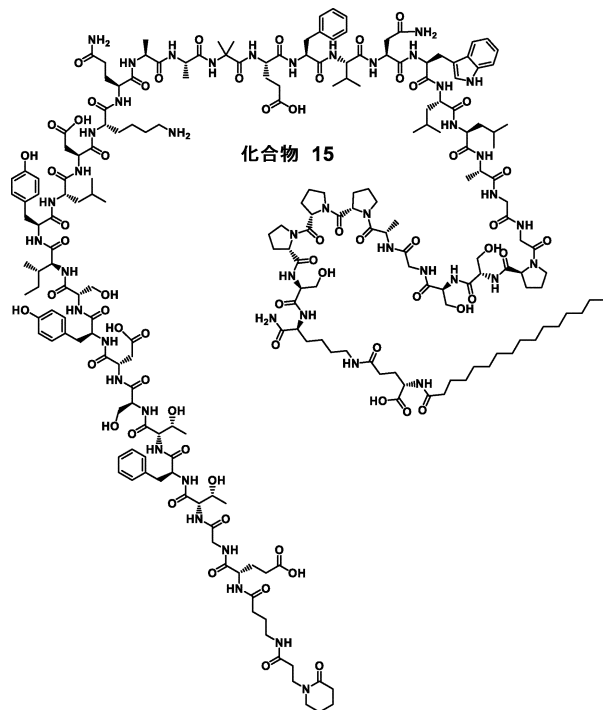


化合物 14

10

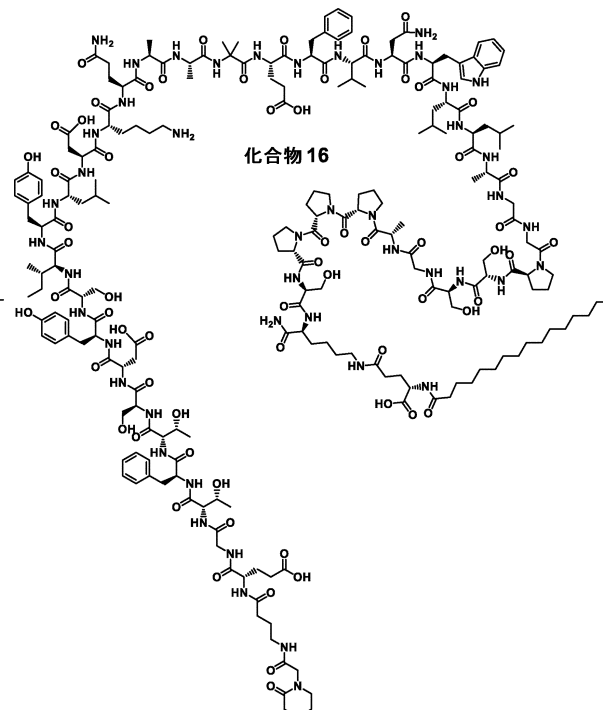
20

【図 1 - 15】



化合物 15

【図 1 - 16】



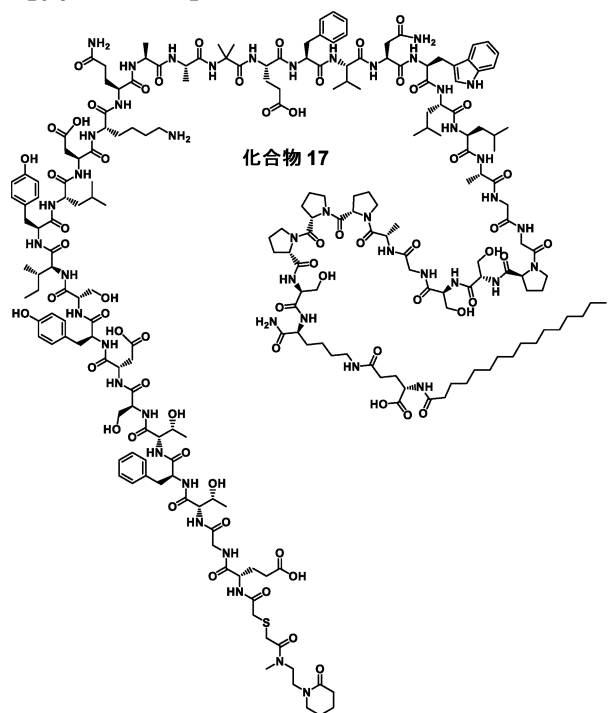
化合物 16

30

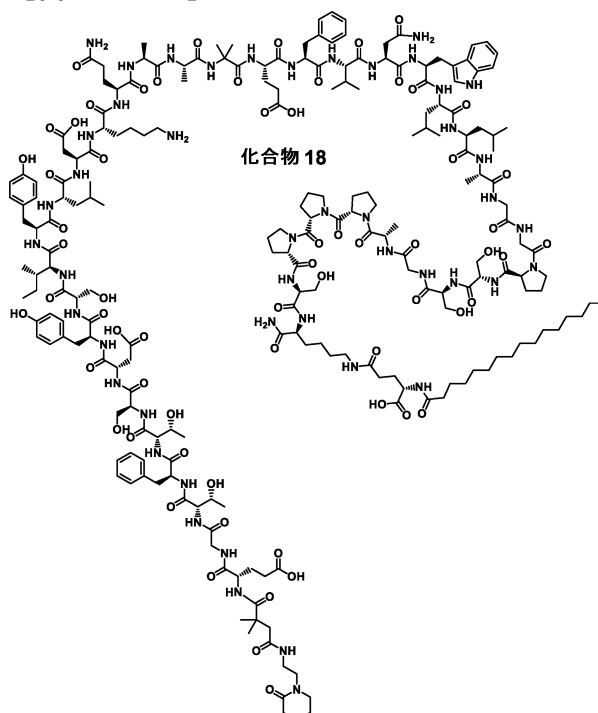
40

50

【図 1 - 17】



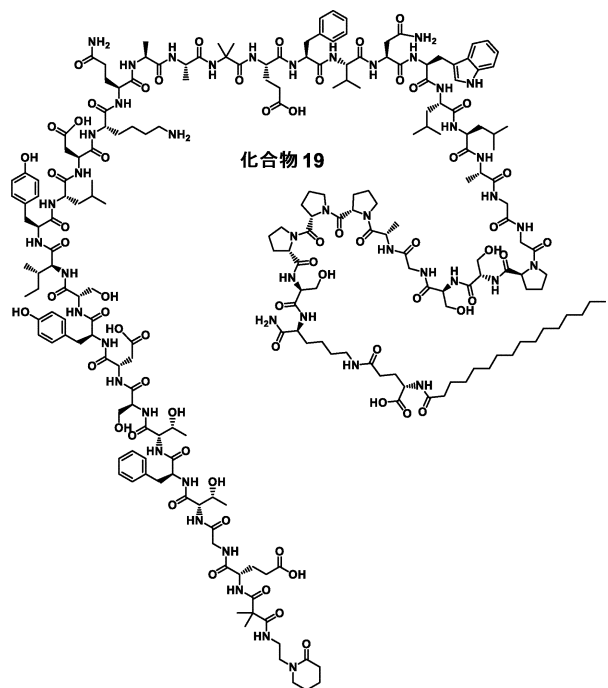
【図 1 - 18】



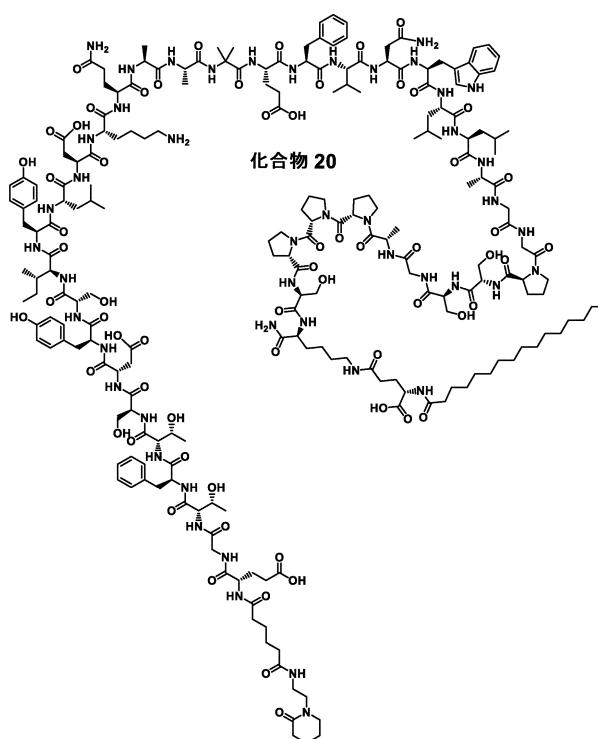
10

20

【図 1 - 19】



【図 1 - 20】

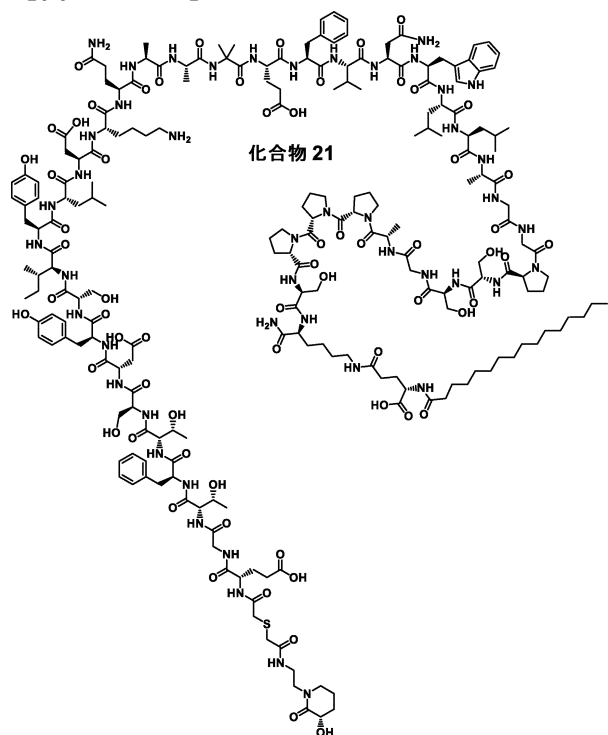


30

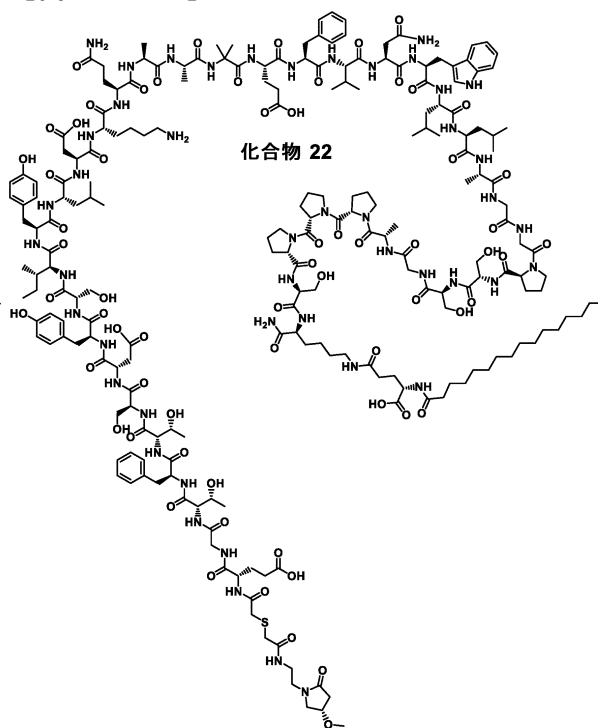
40

50

【図 1 - 2 1】



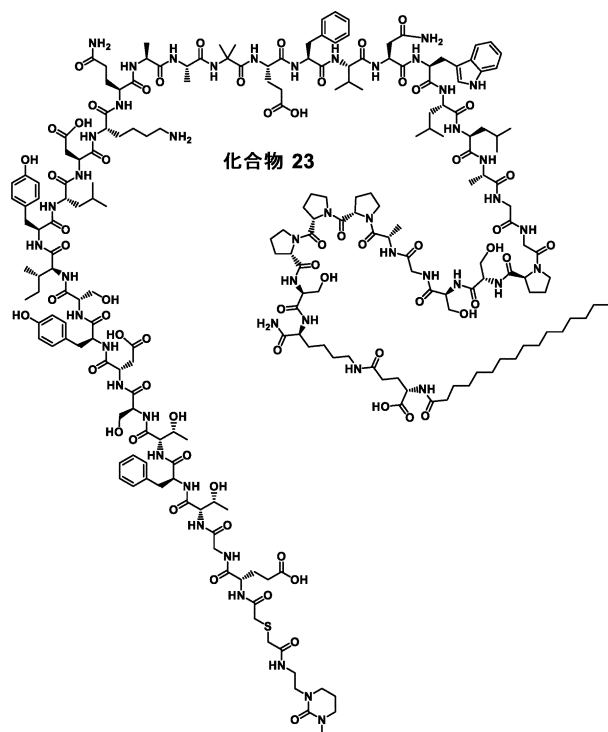
【図 1 - 2 2】



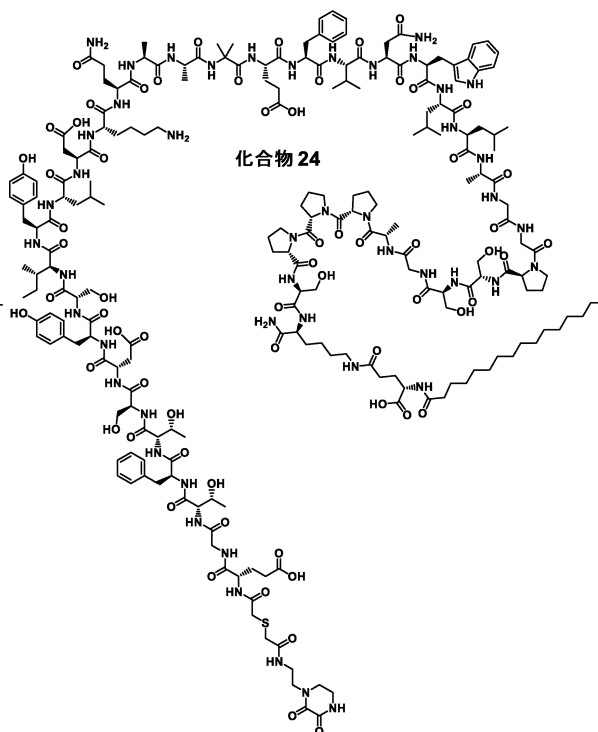
10

20

【図 1 - 2 3】



【図 1 - 2 4】



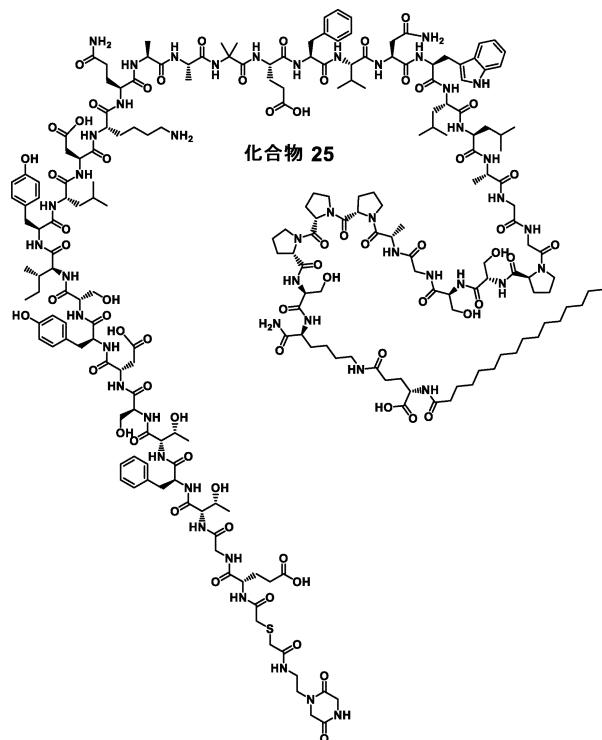
30

40

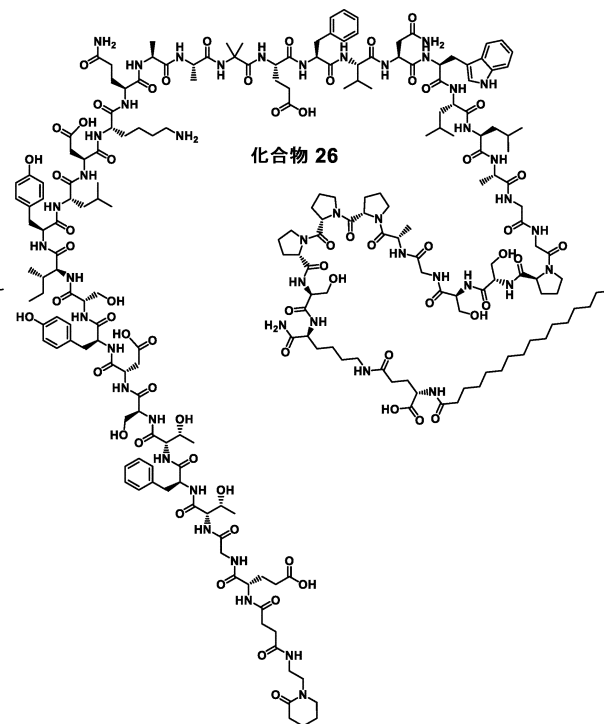
50



【図 1 - 2 5】



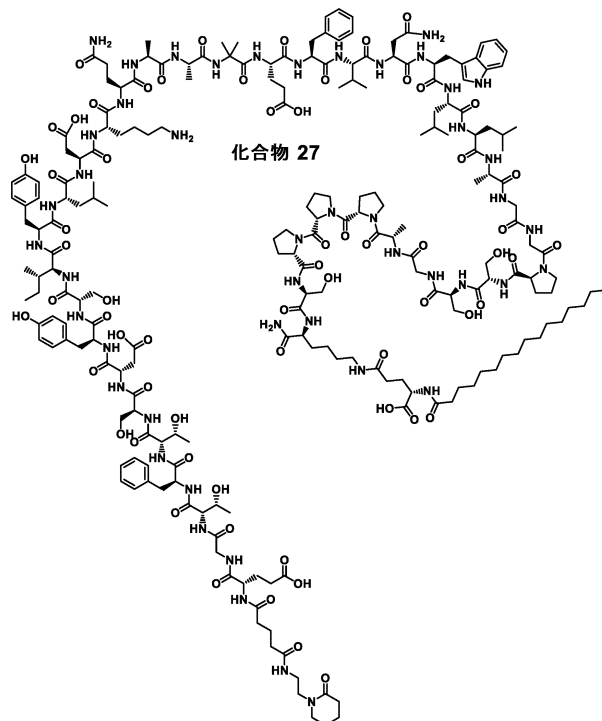
【図 1 - 2 6】



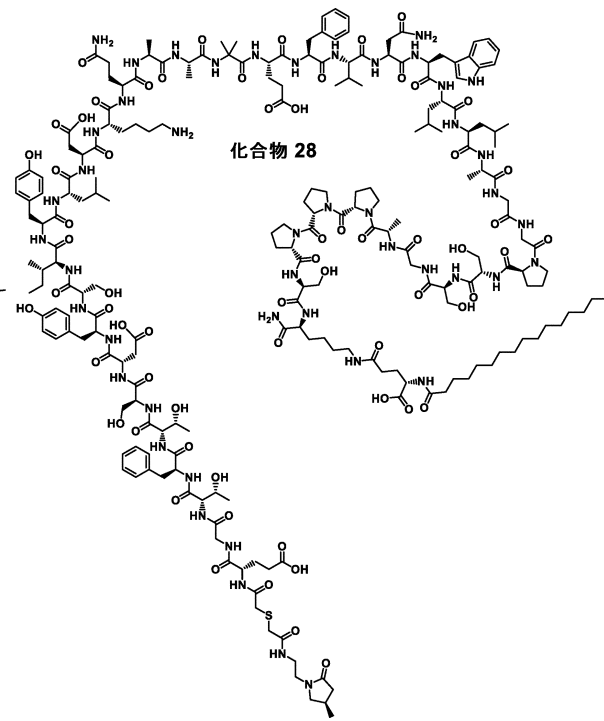
10

20

【図 1 - 2 7】



【図 1 - 2 8】

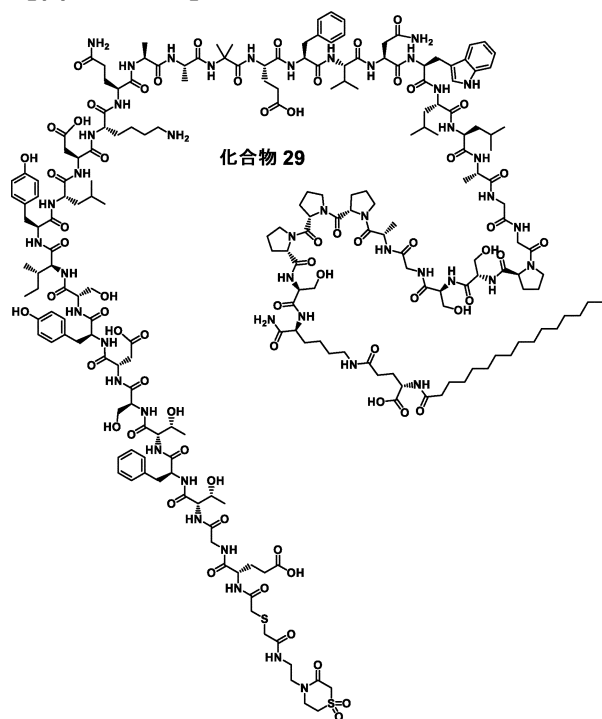


30

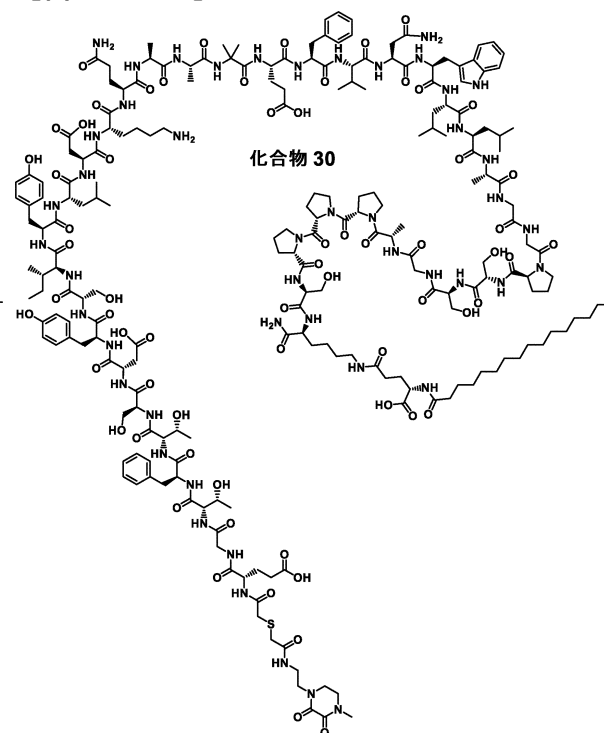
40

50

【図 1 - 29】



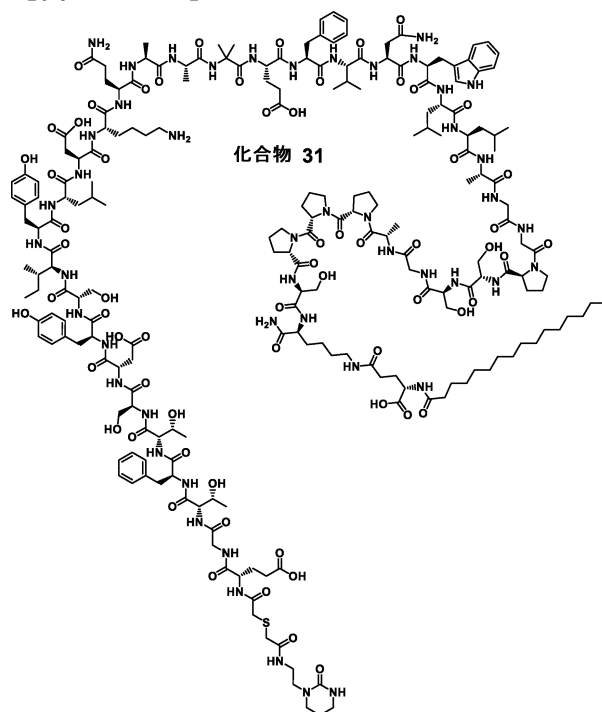
【図 1 - 30】



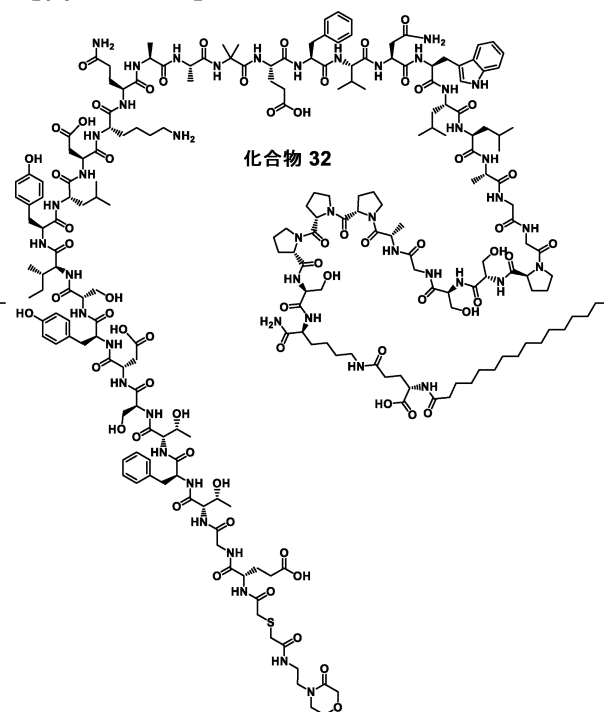
10

20

【図 1 - 31】



【図 1 - 32】

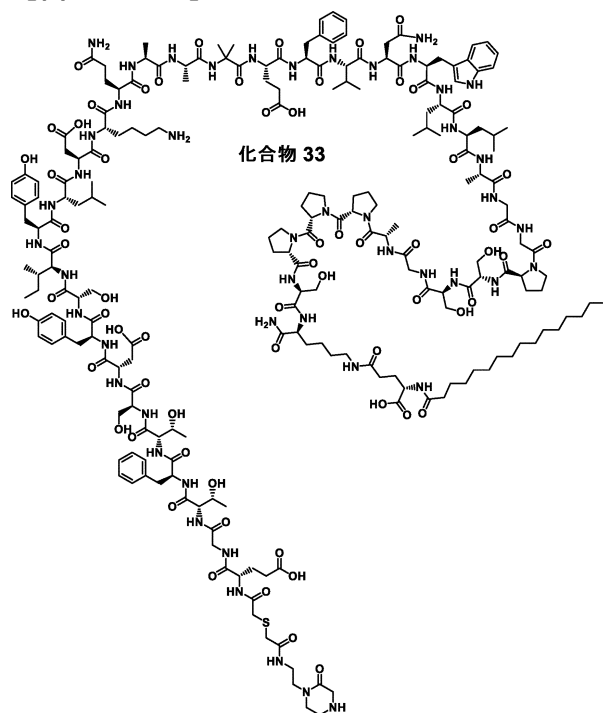


30

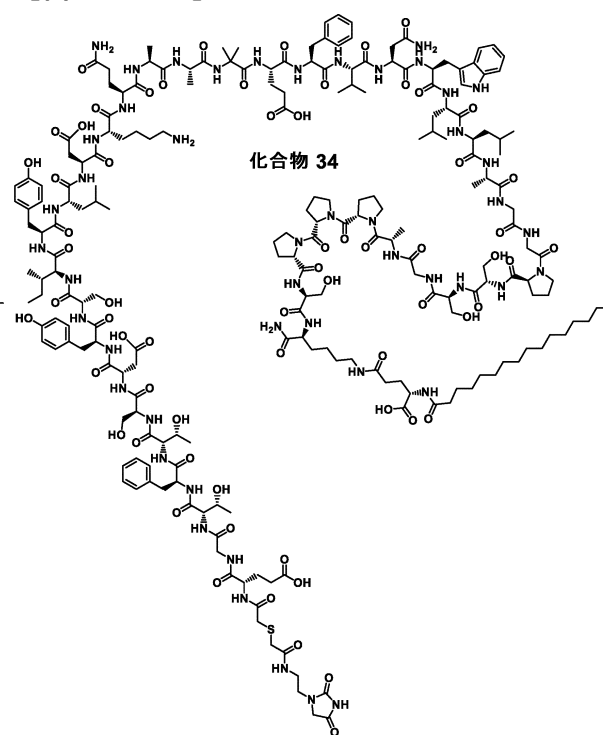
40

50

【図 1 - 3 3】



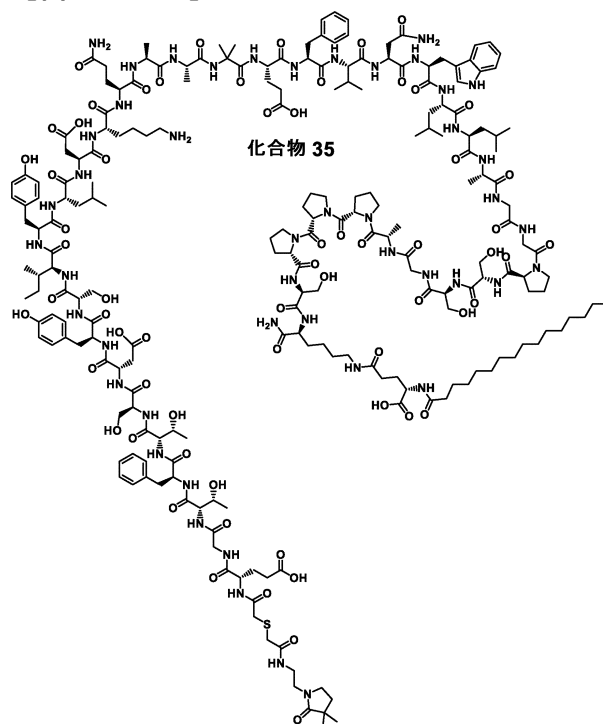
【図 1 - 3 4】



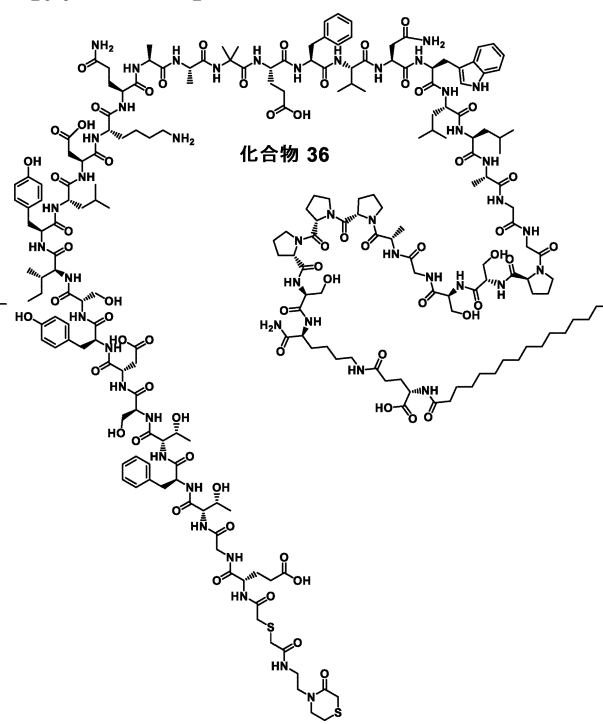
10

20

【図 1 - 3 5】



【図 1 - 3 6】

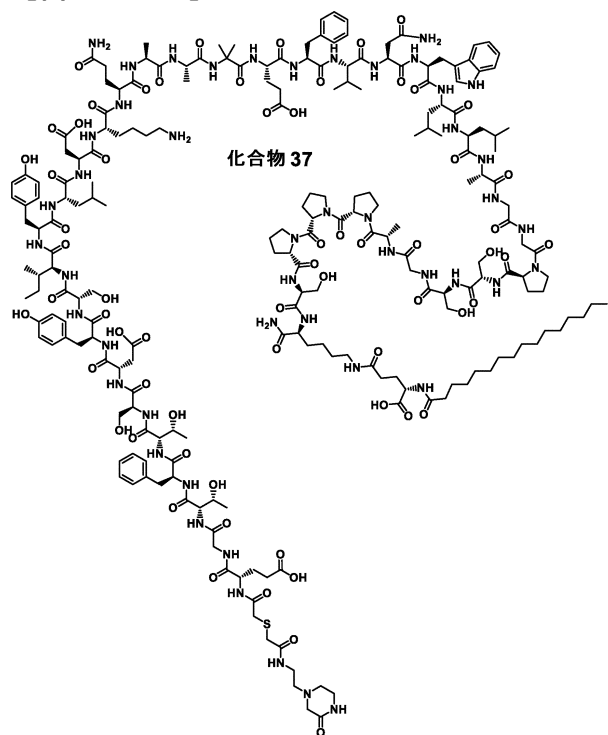


30

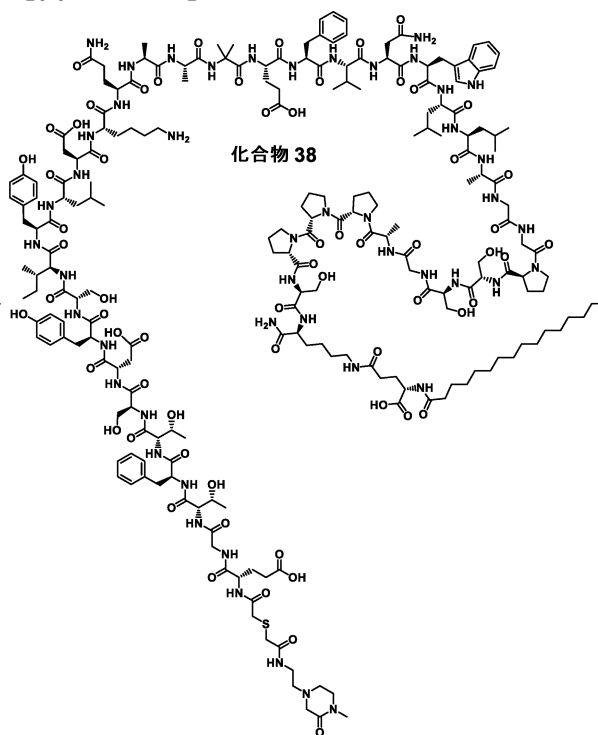
40

50

【図 1 - 3 7】



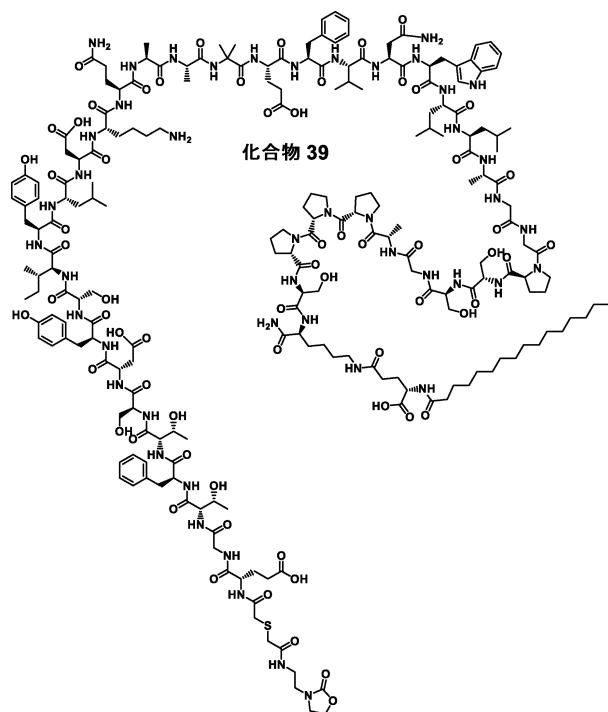
【図 1 - 3 8】



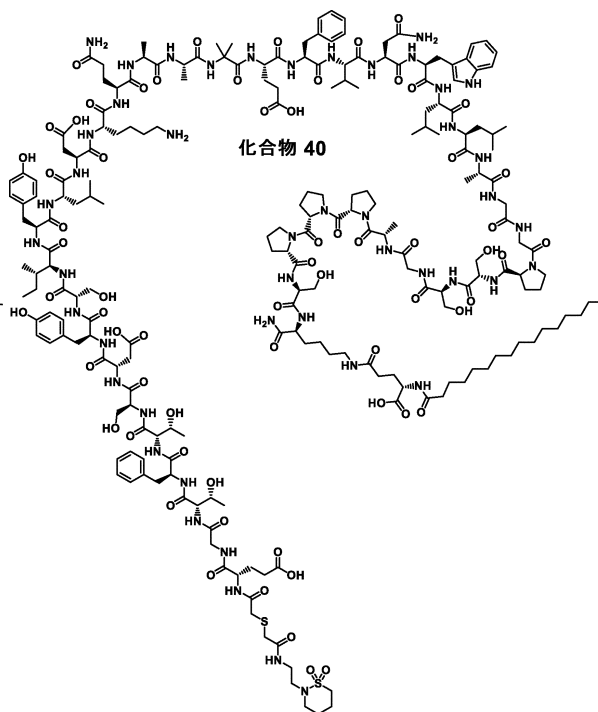
10

20

【図 1 - 3 9】



【図 1 - 4 0】

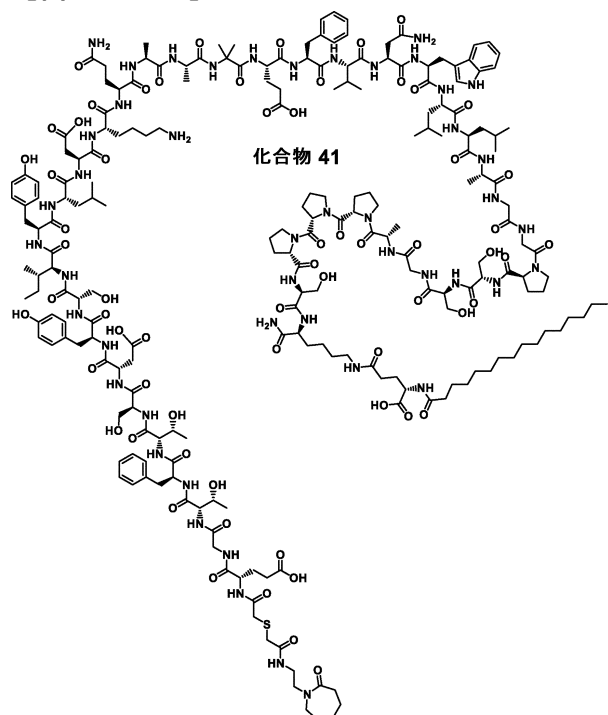


30

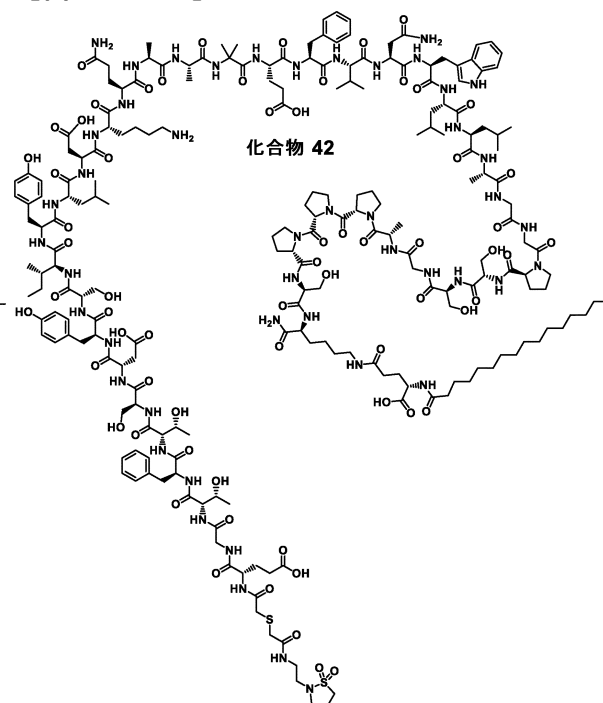
40

50

【図 1 - 4 1】



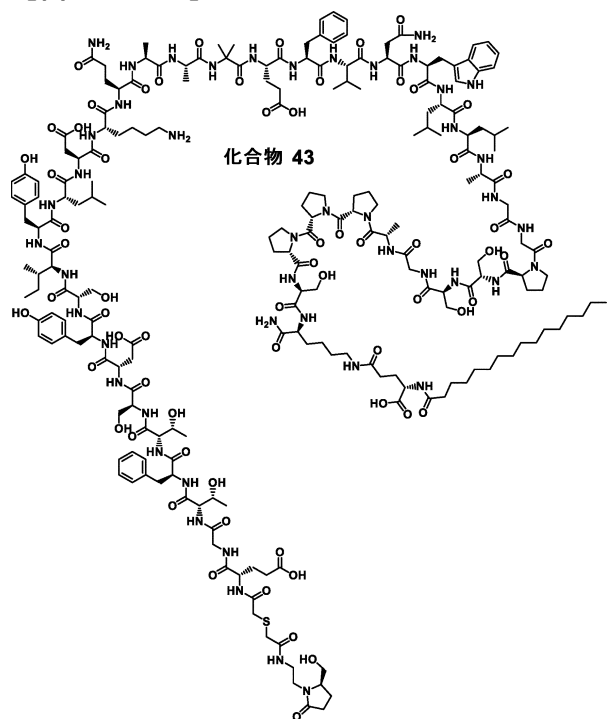
【図 1 - 4 2】



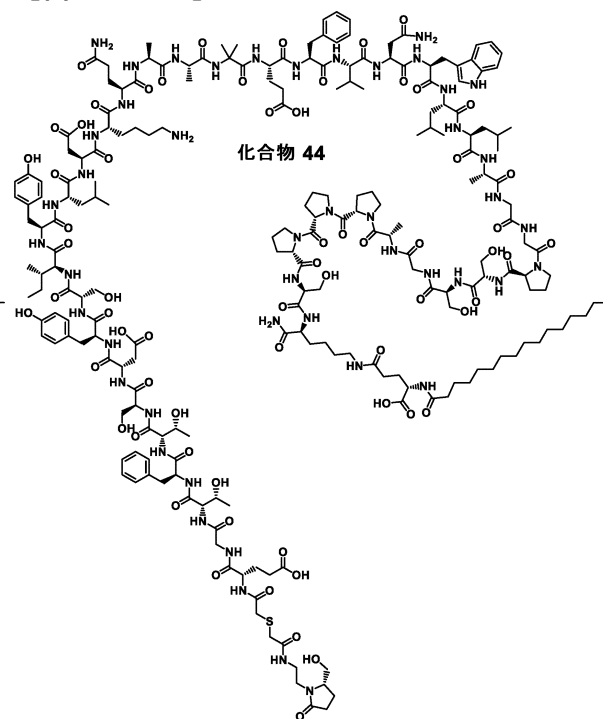
10

20

【図 1 - 4 3】



【図 1 - 4 4】

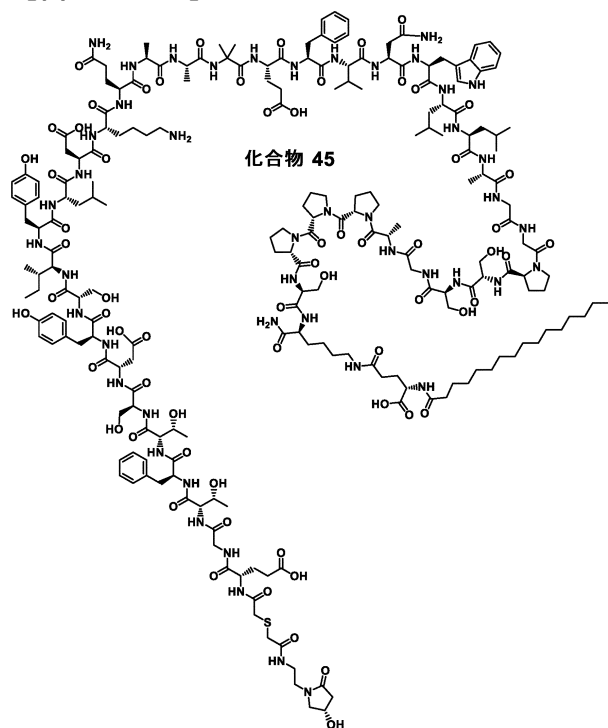


30

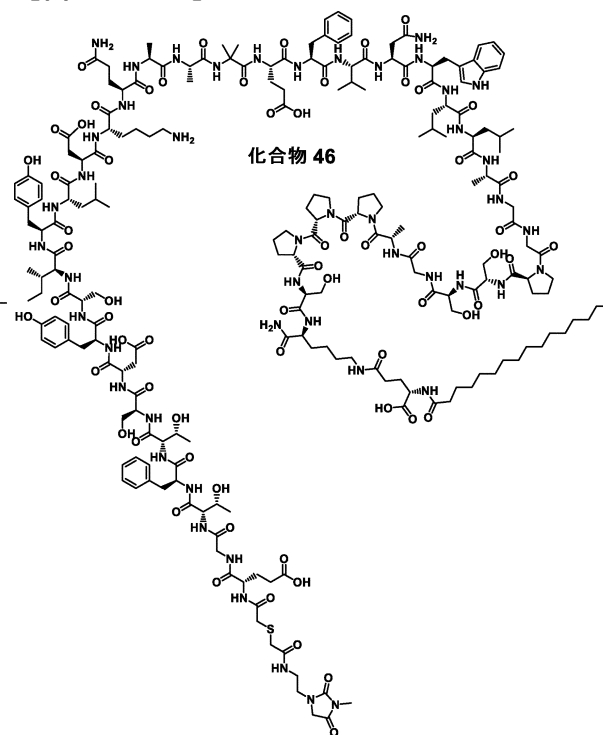
40

50

【図 1 - 4 5】



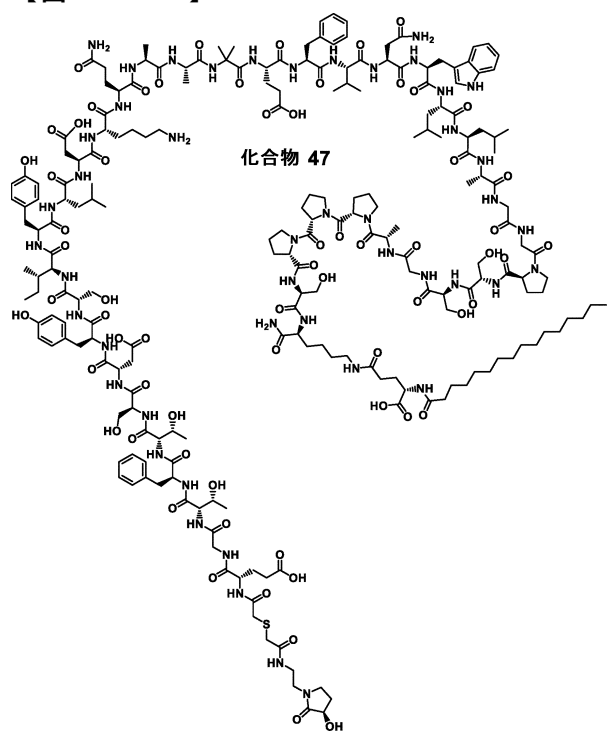
【図 1 - 4 6】



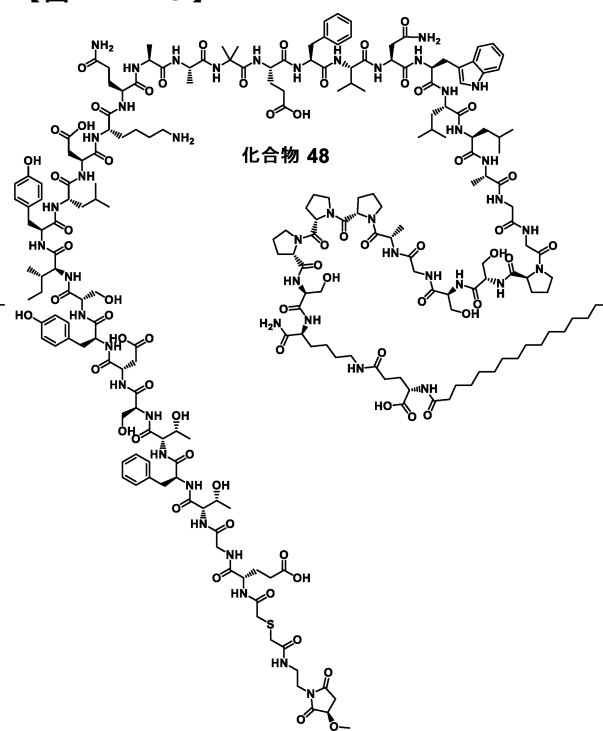
10

20

【図 1 - 4 7】



【図 1 - 4 8】

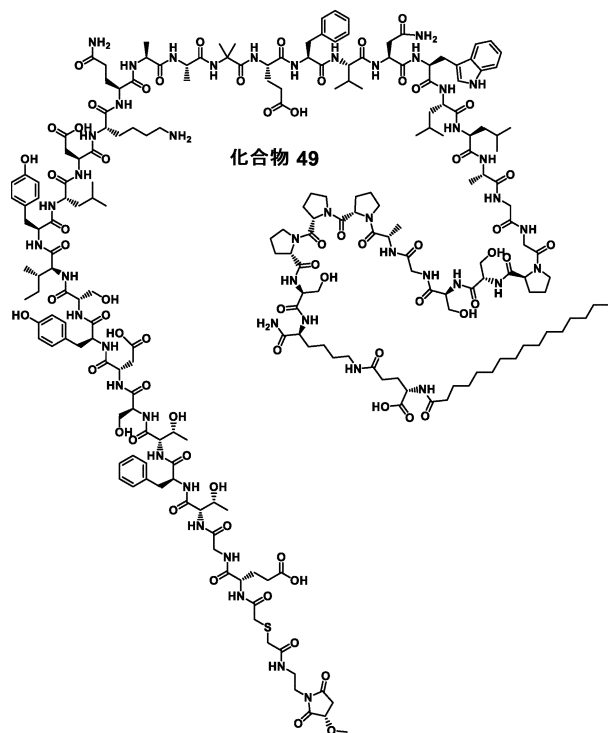


30

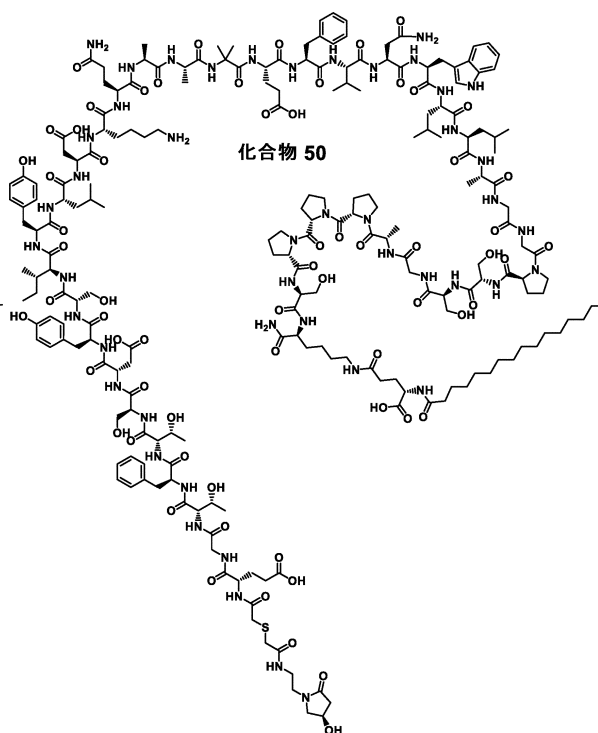
40

50

【図 1 - 49】



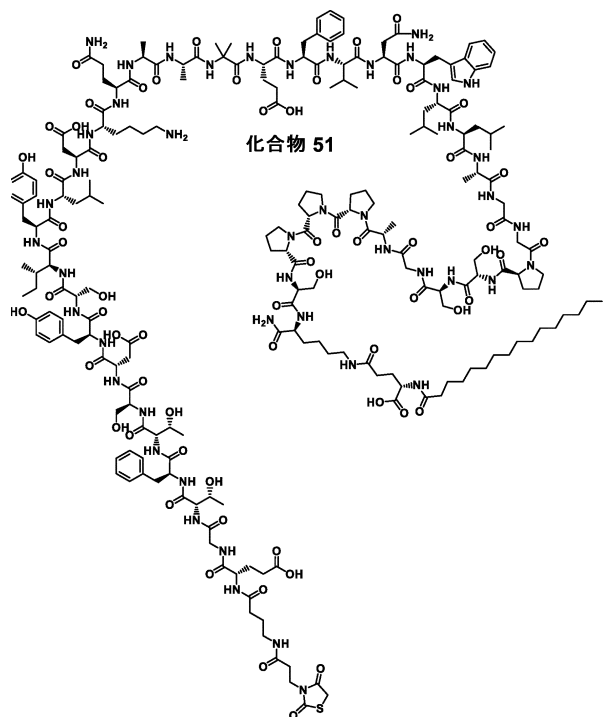
【図 1 - 50】



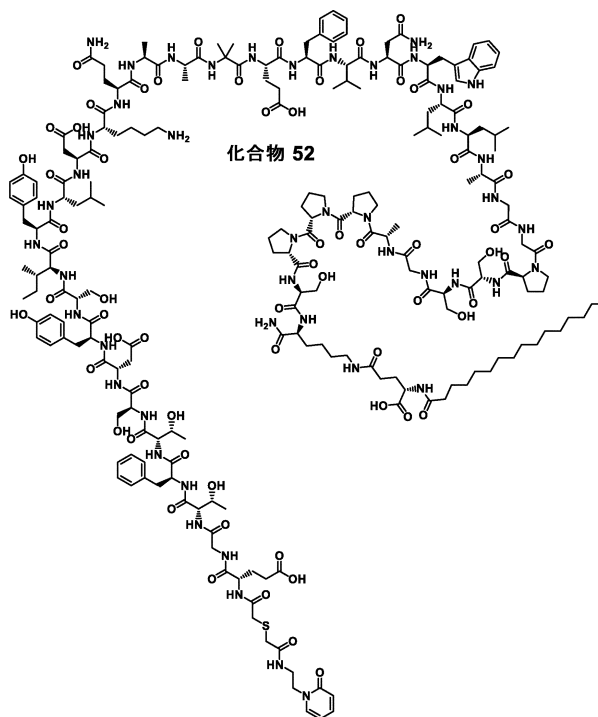
10

20

【図 1 - 51】



【図 1 - 52】

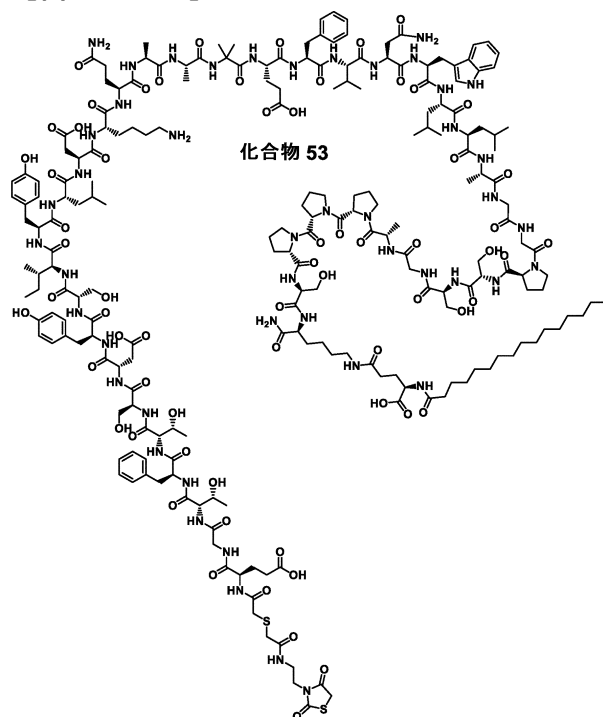


30

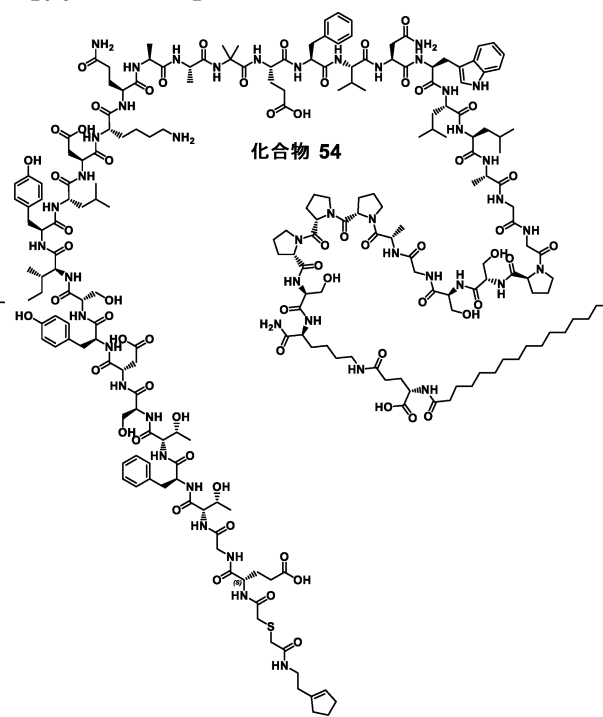
40

50

【図 1 - 5 3】



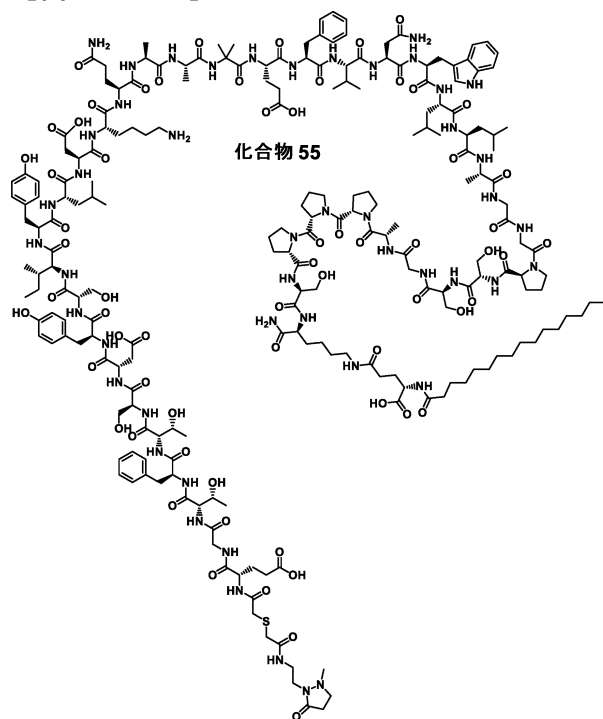
【図 1 - 5 4】



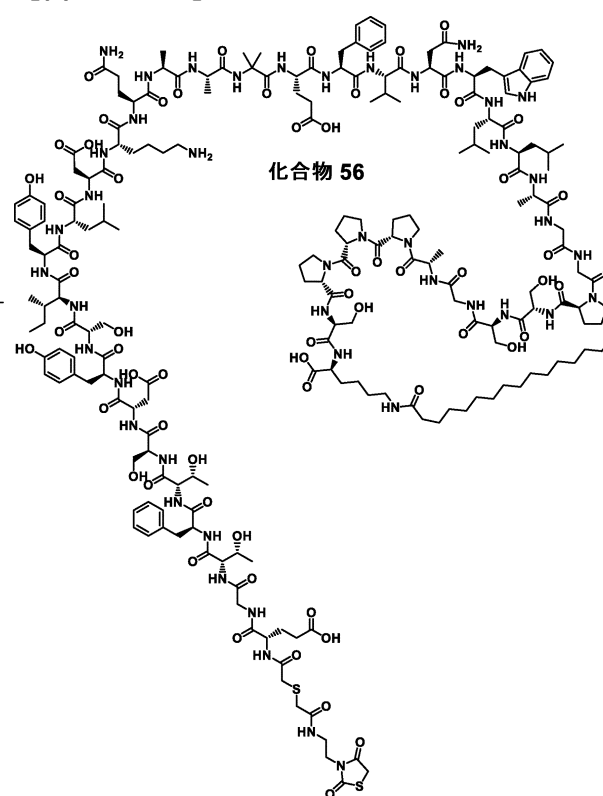
10

20

【図 1 - 5 5】



【図 1 - 5 6】



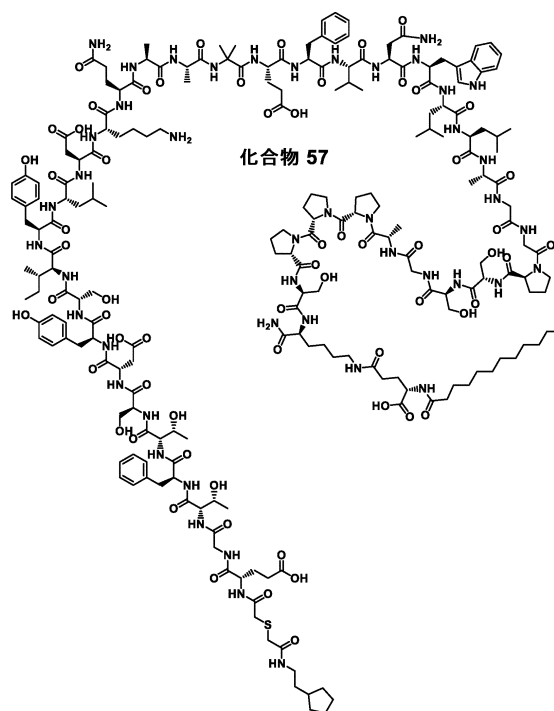
30

40

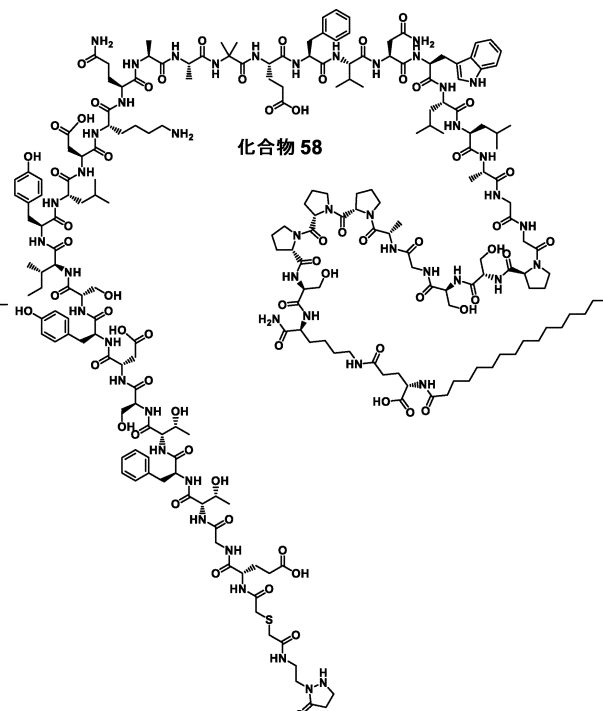
50



【図 1 - 57】



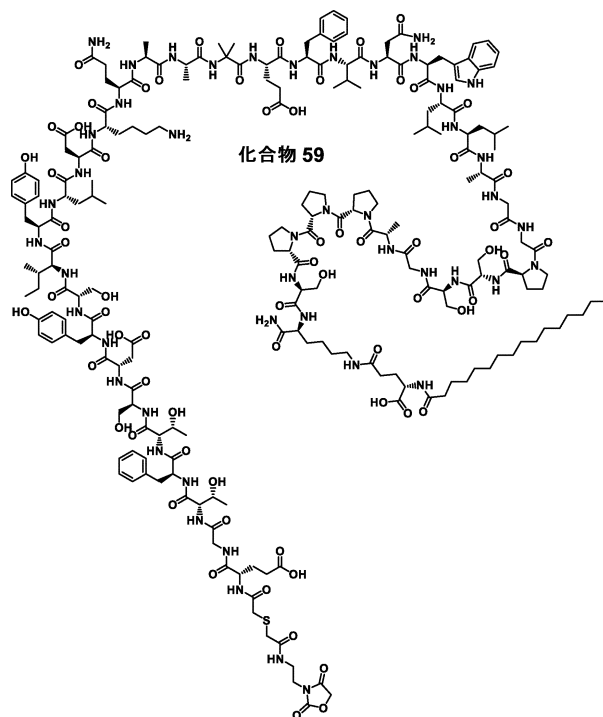
【図 1 - 58】



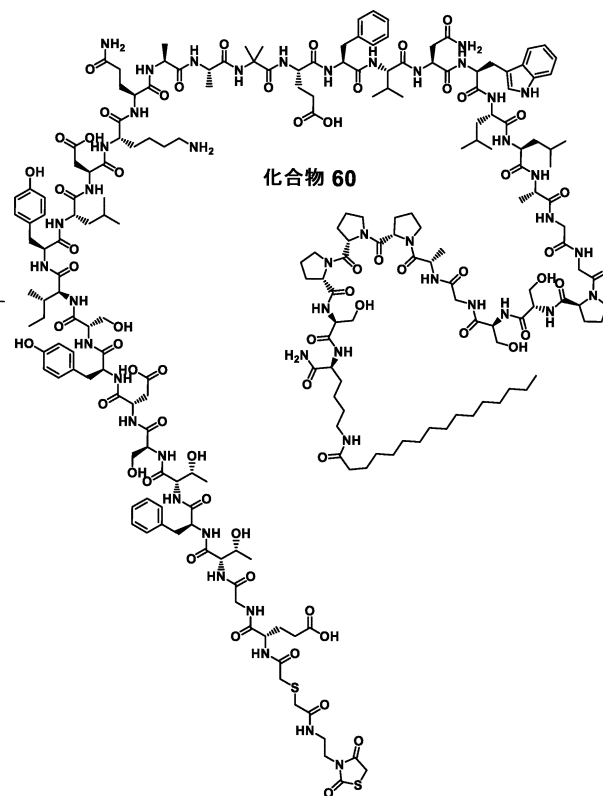
10

20

【図 1 - 59】



【図 1 - 60】

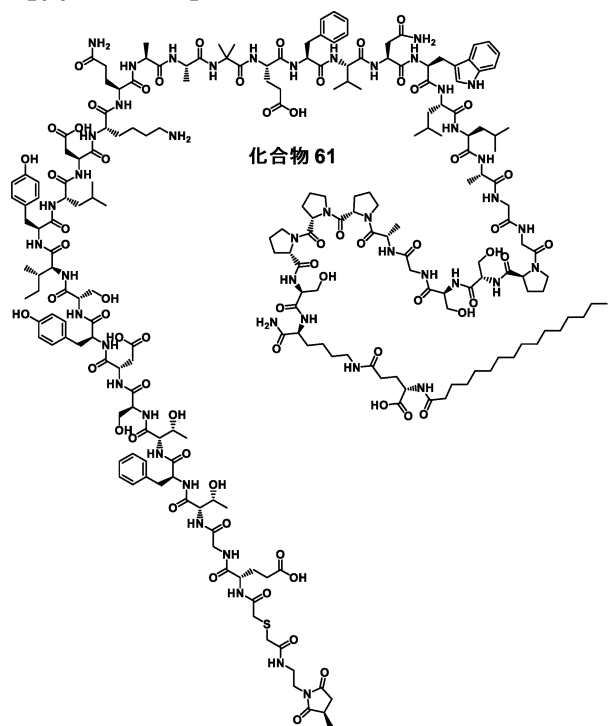


30

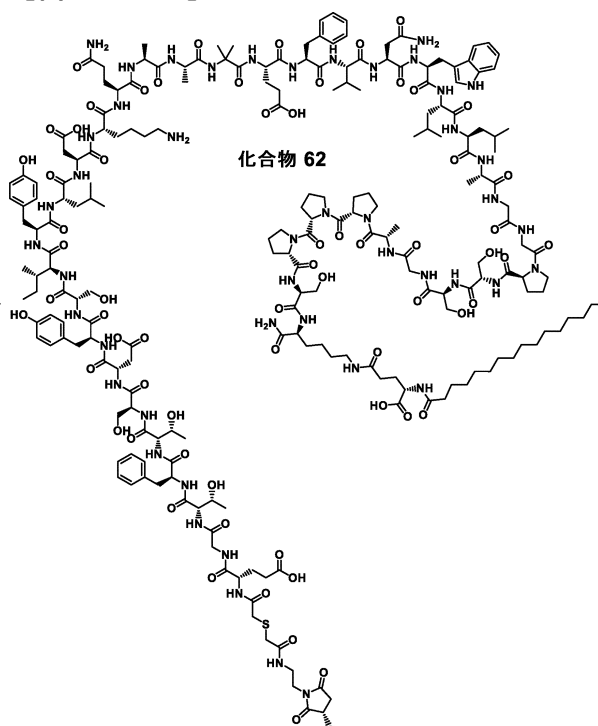
40

50

【図 1 - 6 1】



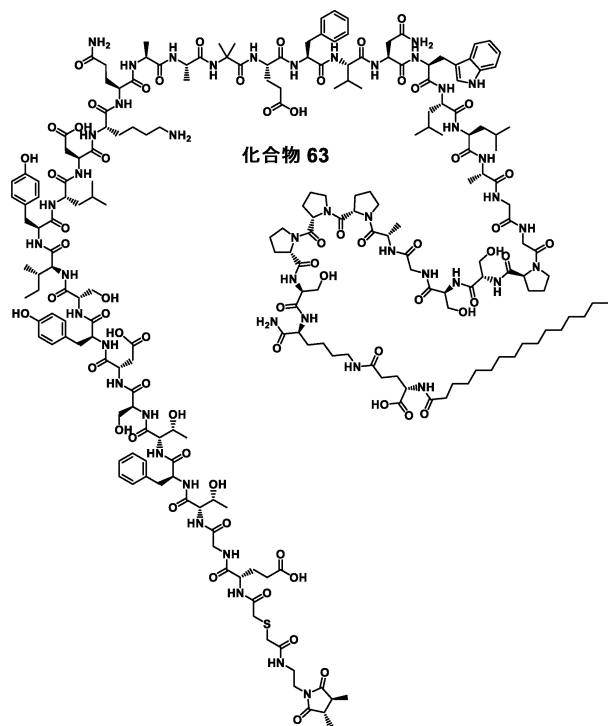
【図 1 - 6 2】



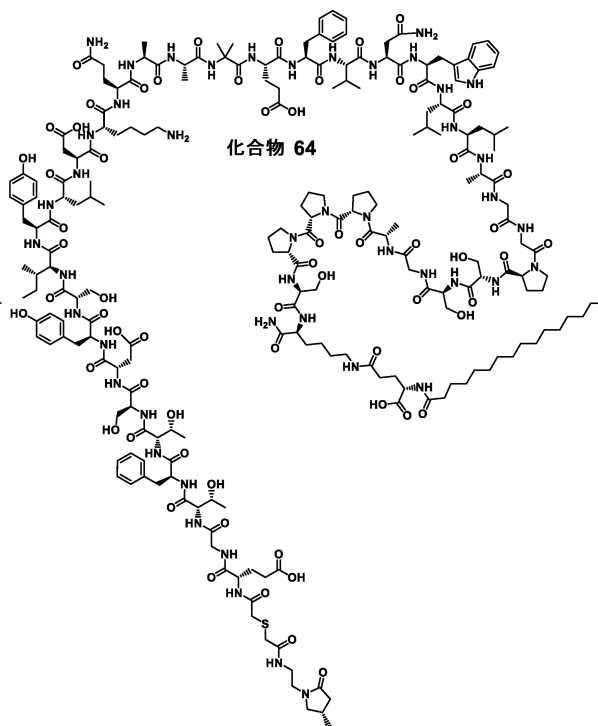
10

20

【図 1 - 6 3】



【図 1 - 6 4】

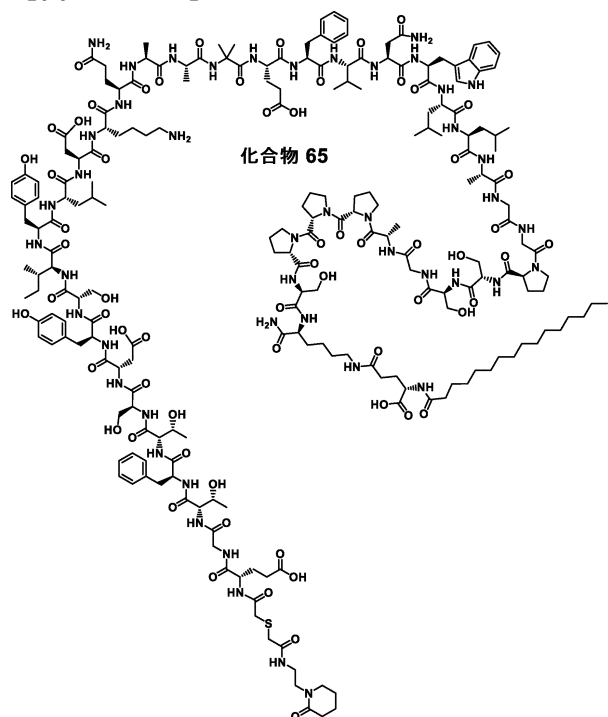


30

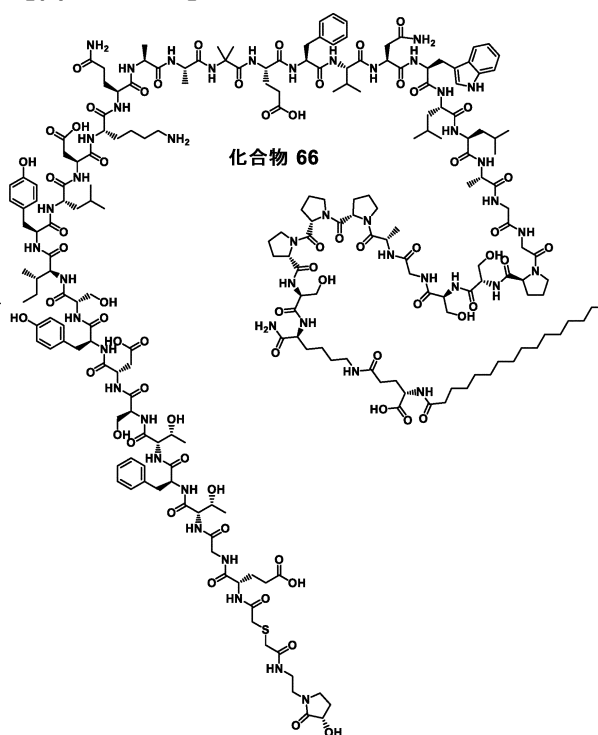
40

50

【図 1 - 6 5】



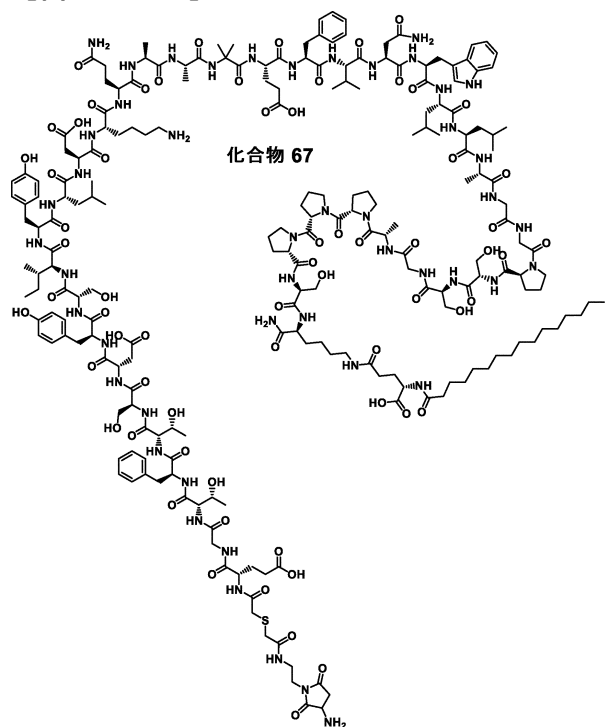
【図 1 - 6 6】



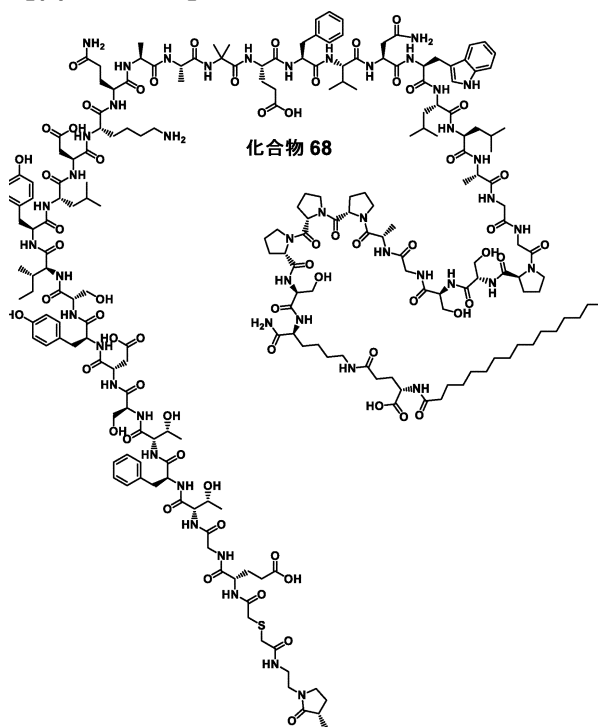
10

20

【図 1 - 6 7】



【図 1 - 6 8】

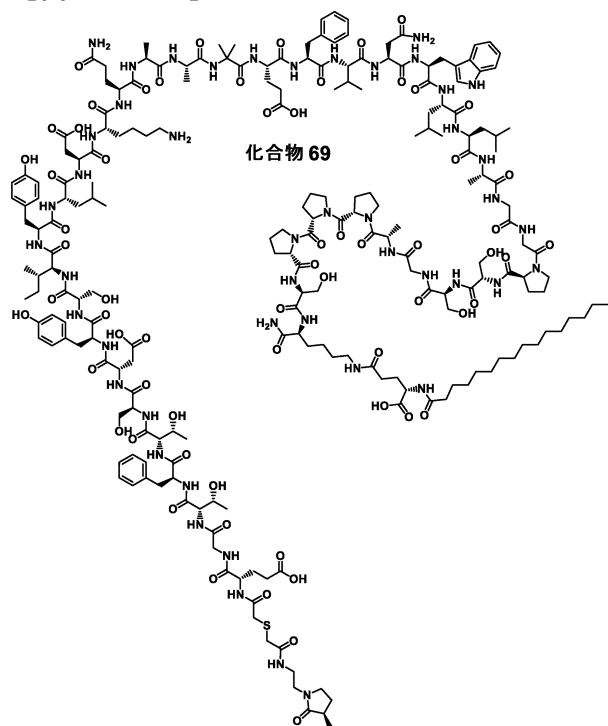


30

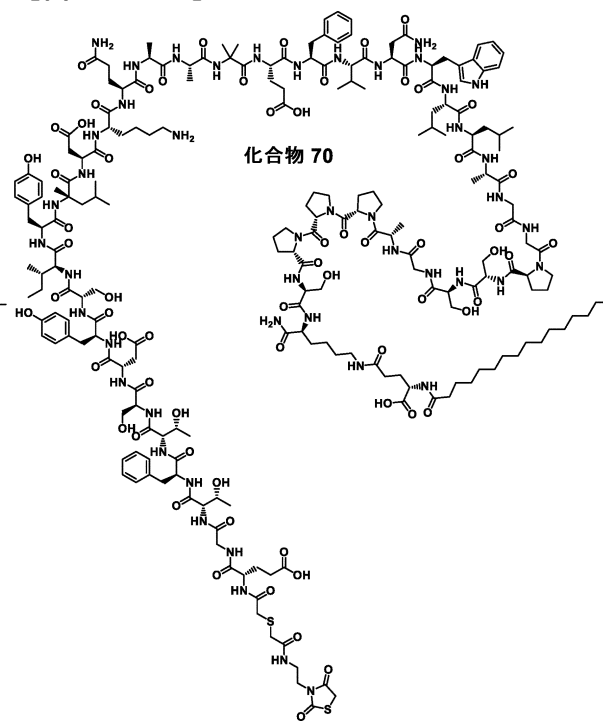
40

50

【図 1 - 69】



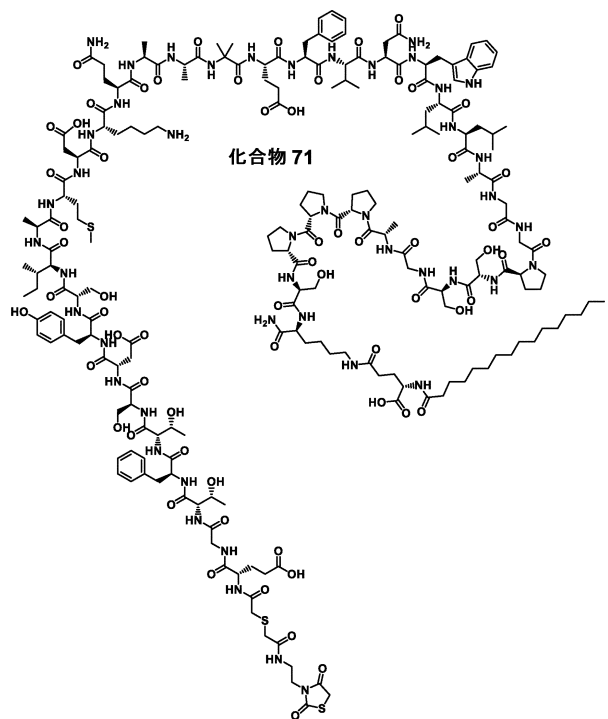
【図 1 - 70】



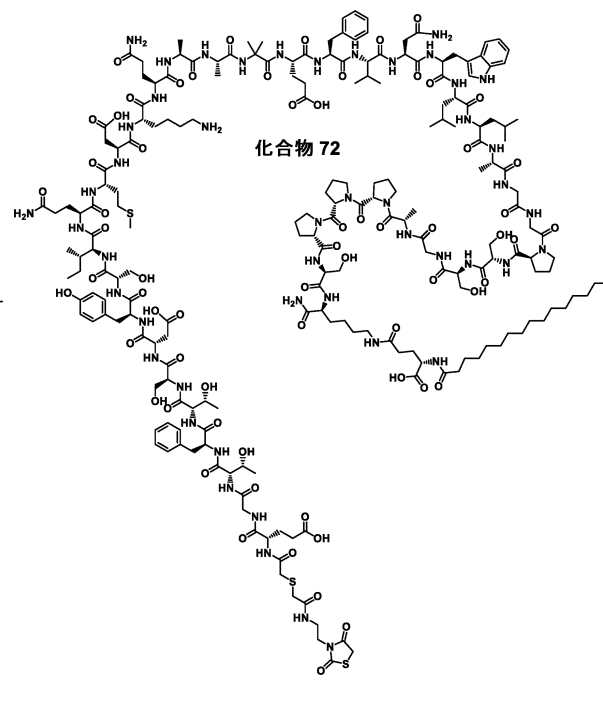
10

20

【図 1 - 71】



【図 1 - 72】

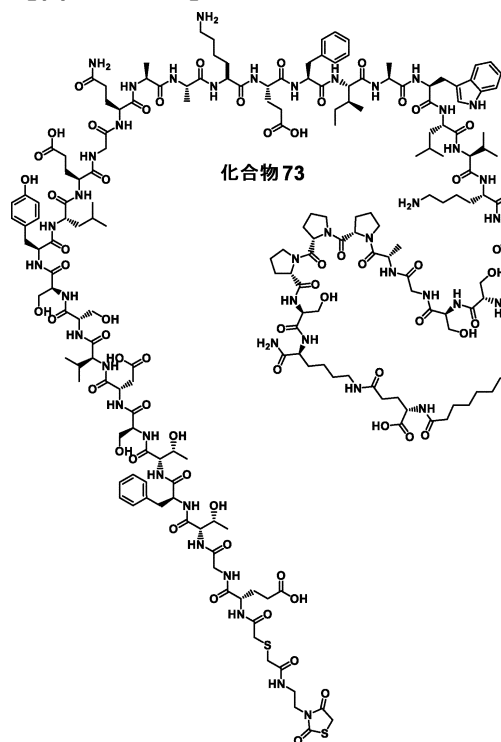


30

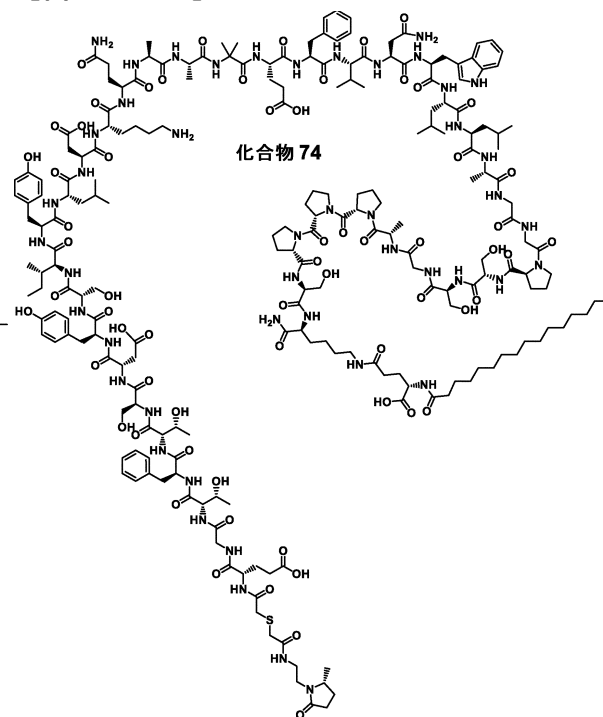
40

50

【図 1 - 73】



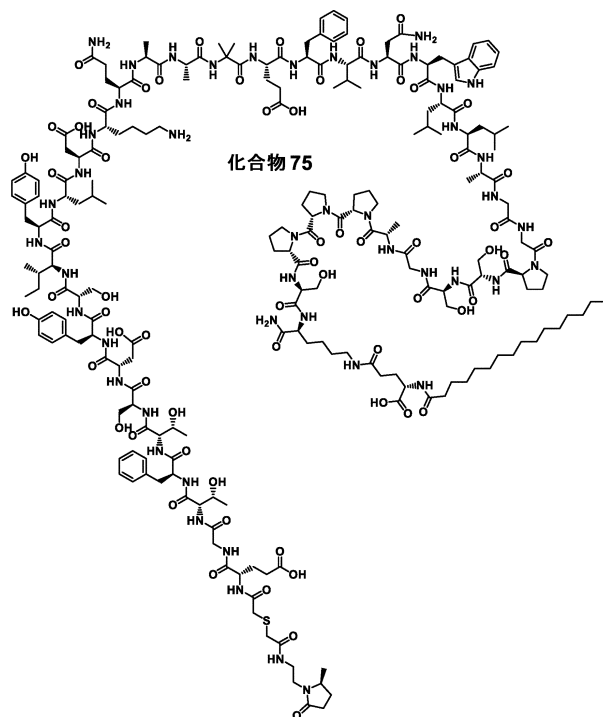
【図 1 - 74】



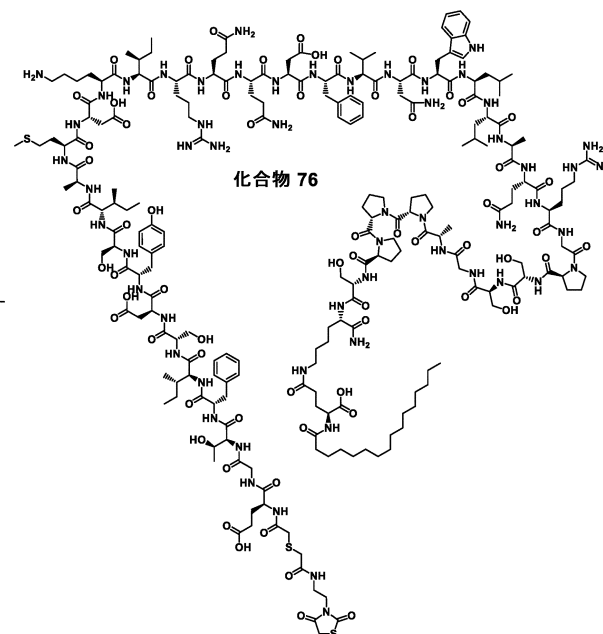
10

20

【図 1 - 75】



【図 1 - 76】

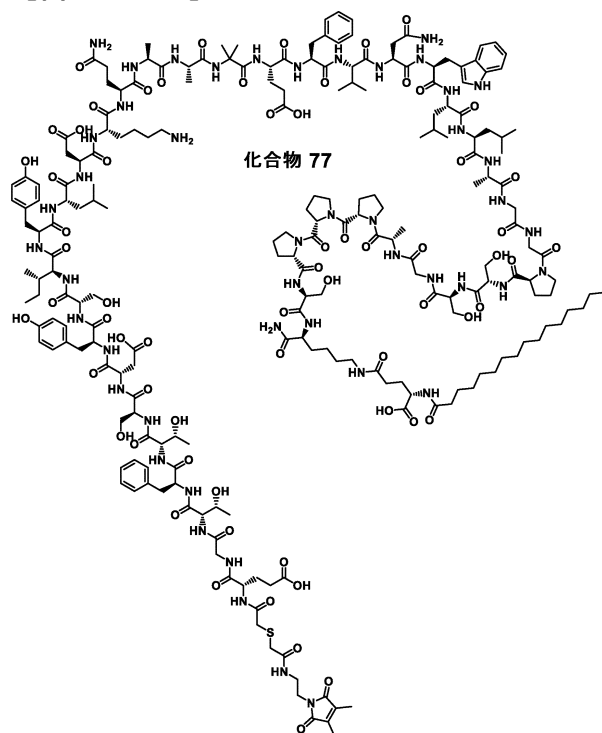


30

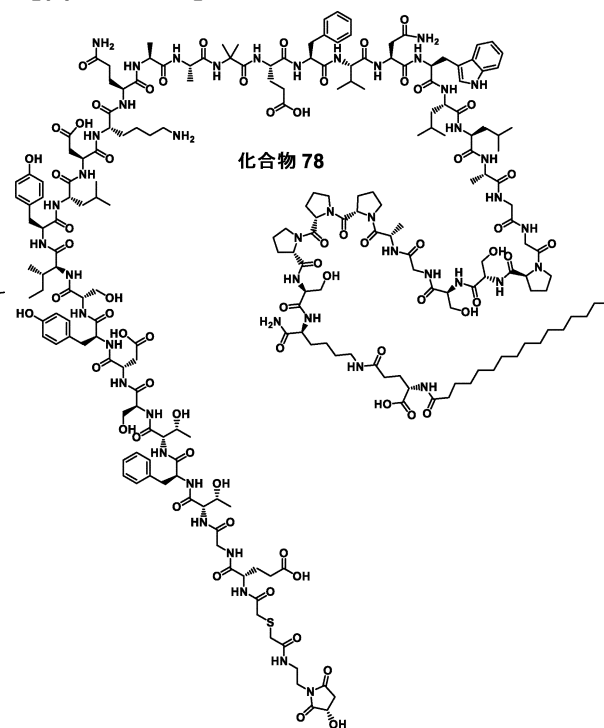
40

50

【図 1 - 77】



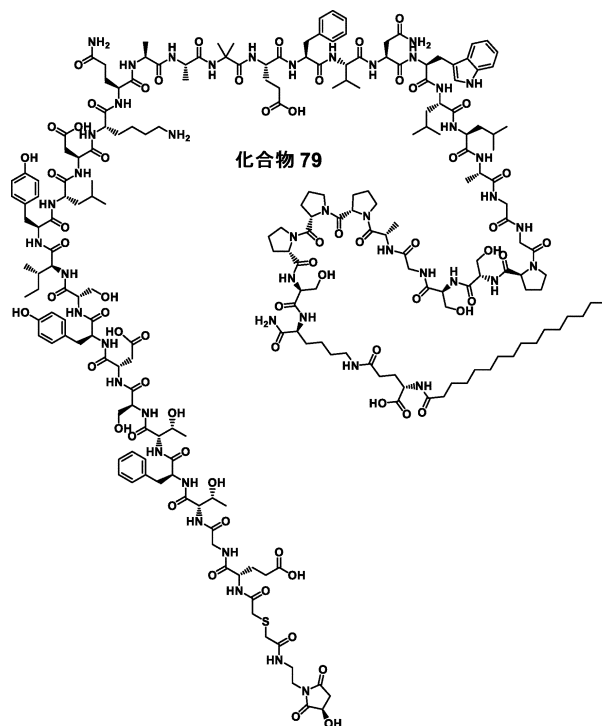
【図 1 - 78】



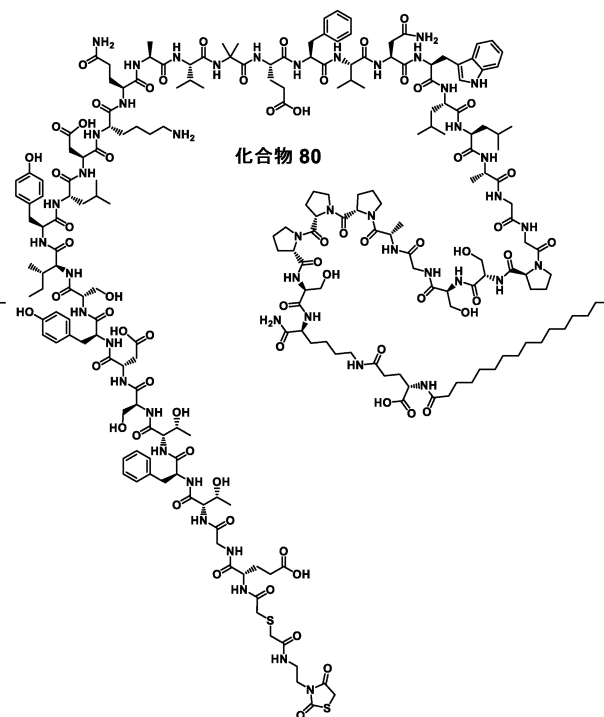
10

20

【図 1 - 79】



【図 1 - 80】

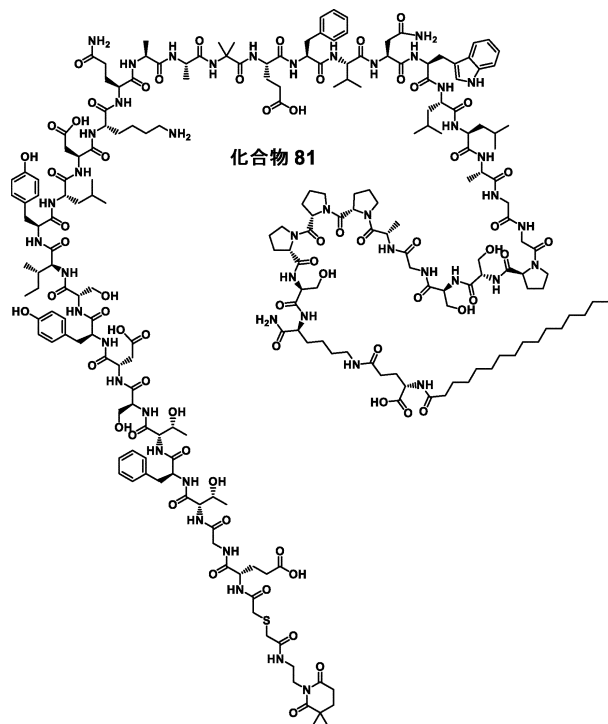


30

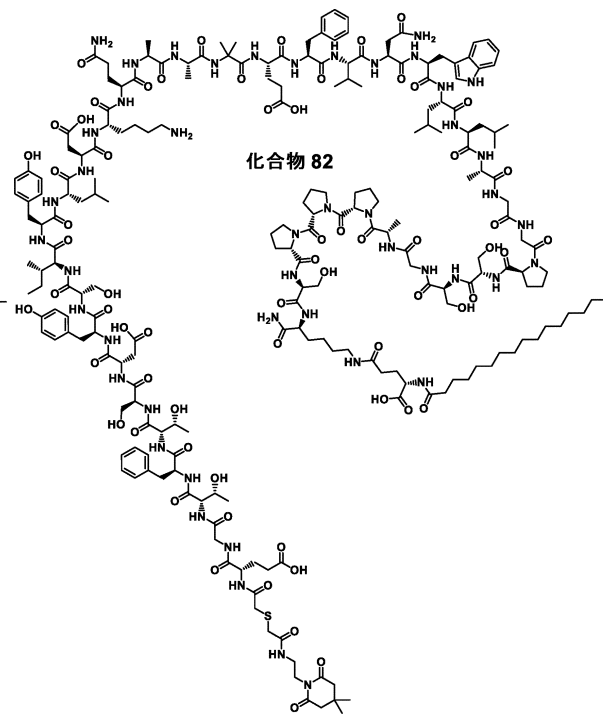
40

50

【図 1 - 8 1】



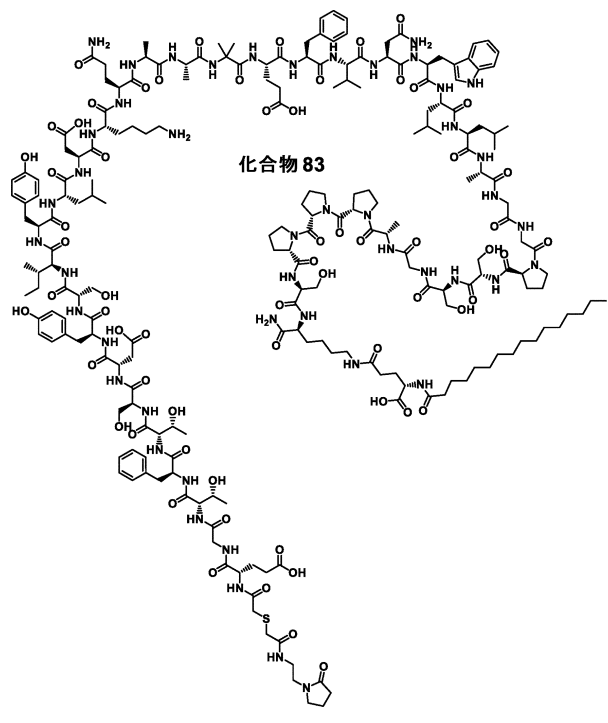
【図 1 - 8 2】



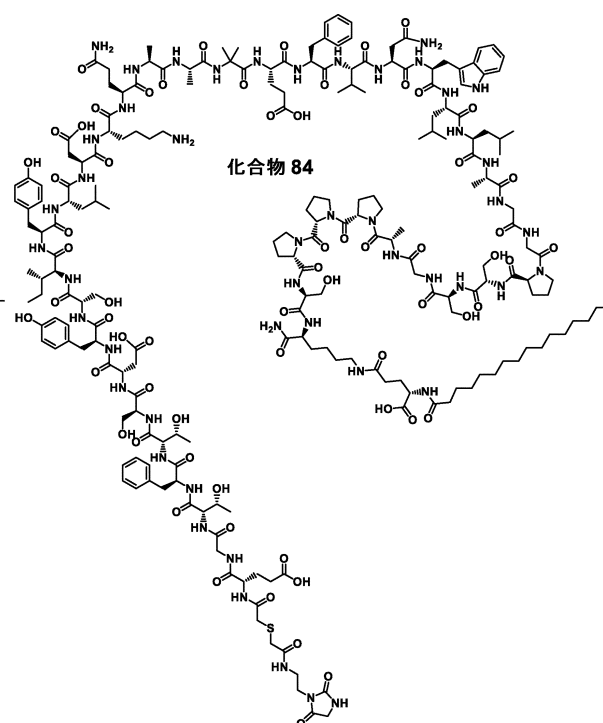
10

20

【図 1 - 8 3】



【図 1 - 8 4】

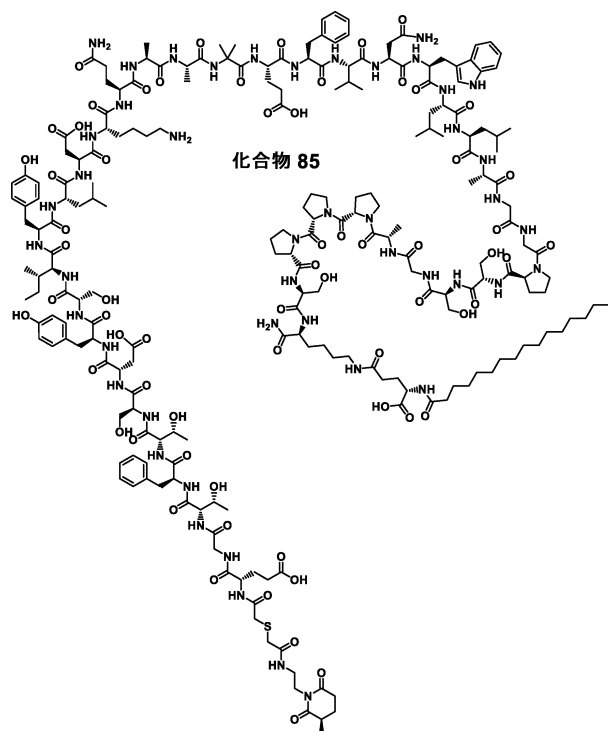


30

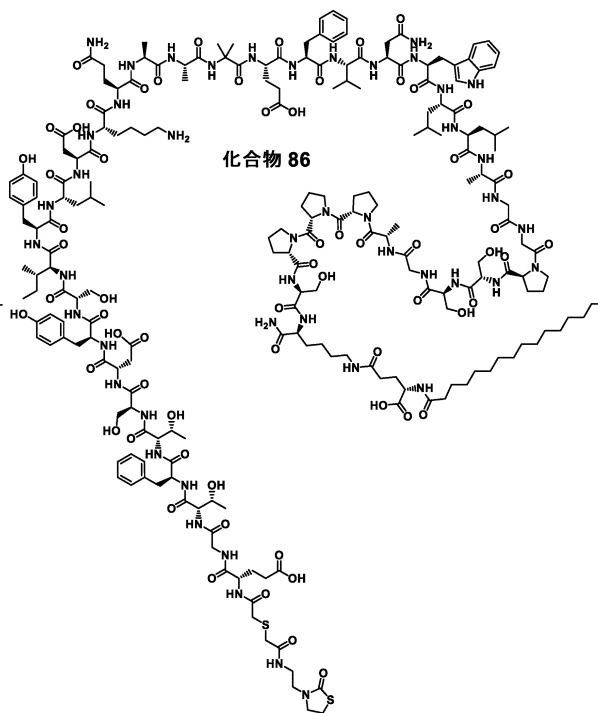
40

50

【図 1 - 85】



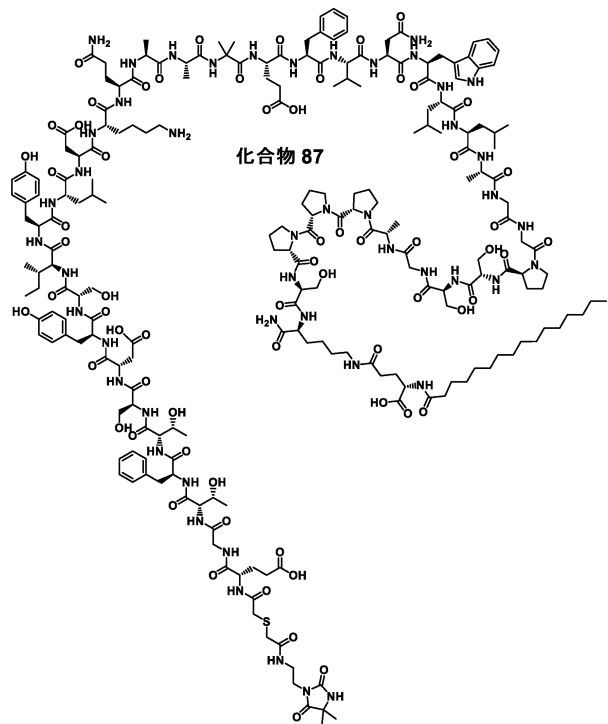
【図 1 - 86】



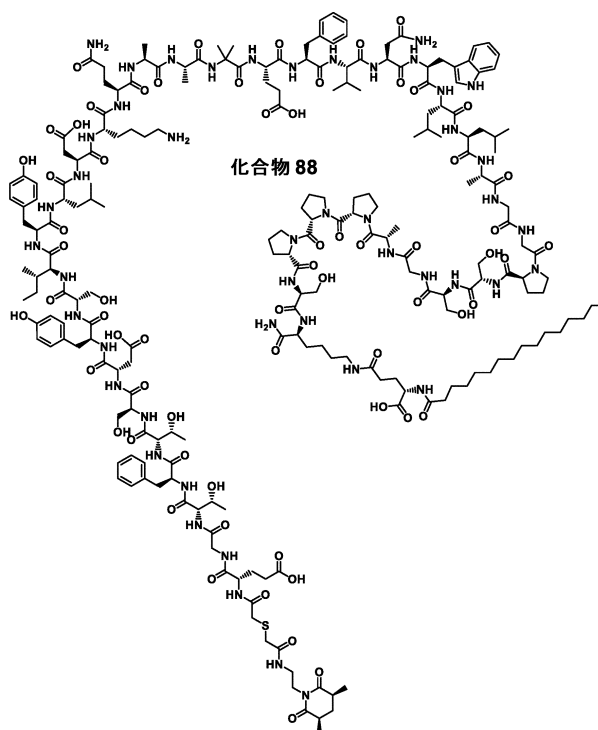
10

20

【図 1 - 87】



【図 1 - 88】



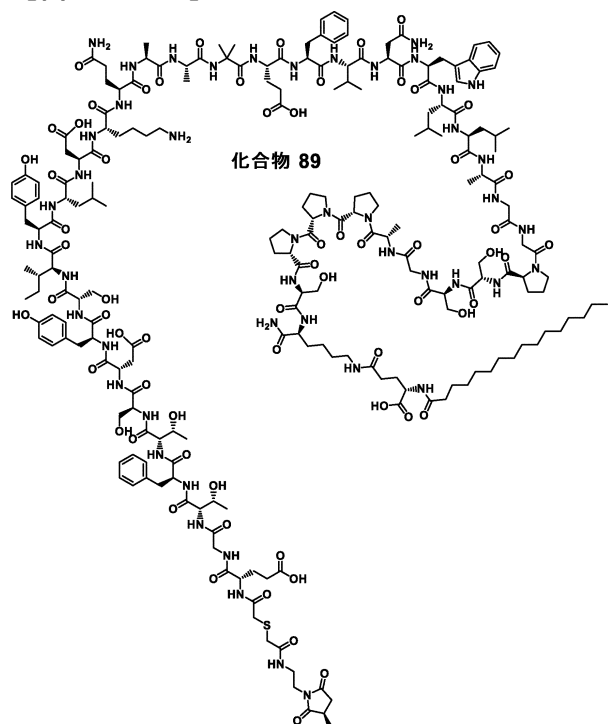
30

40

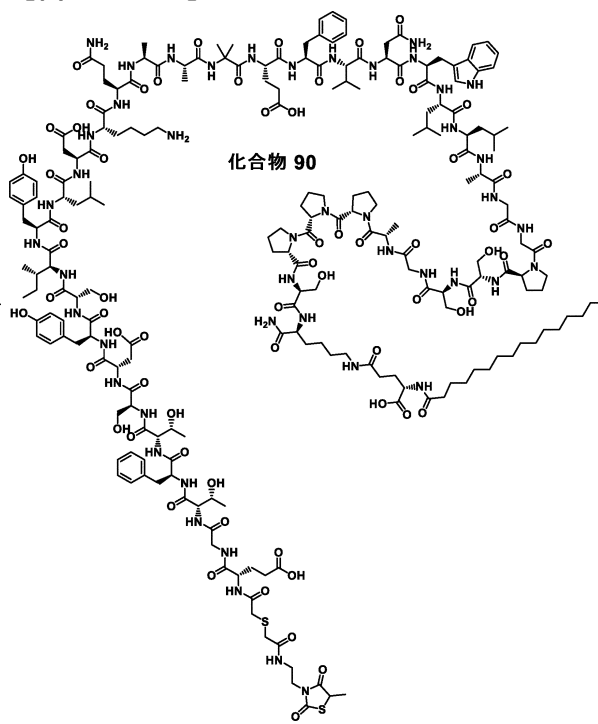
50



【図 1 - 89】



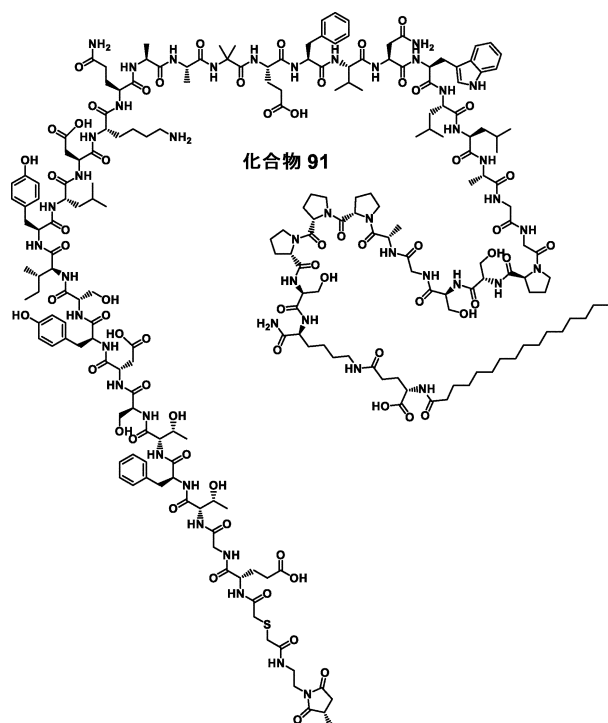
【図 1 - 90】



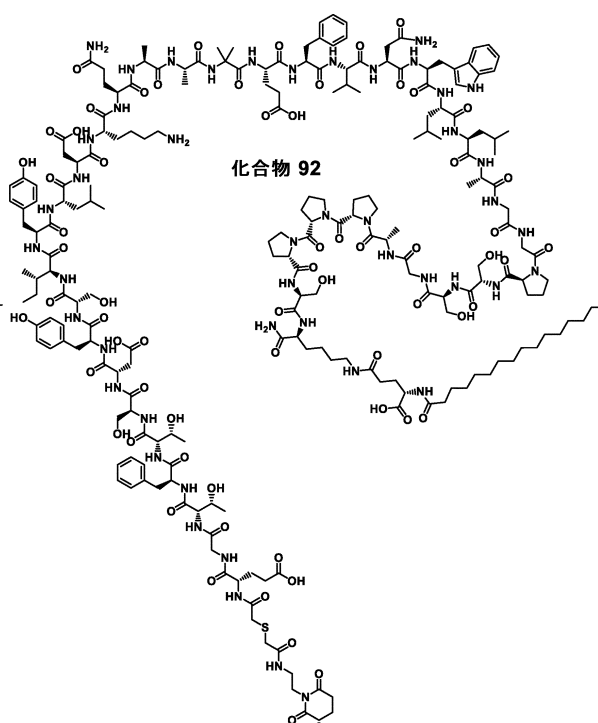
10

20

【図 1 - 91】



【図 1 - 92】

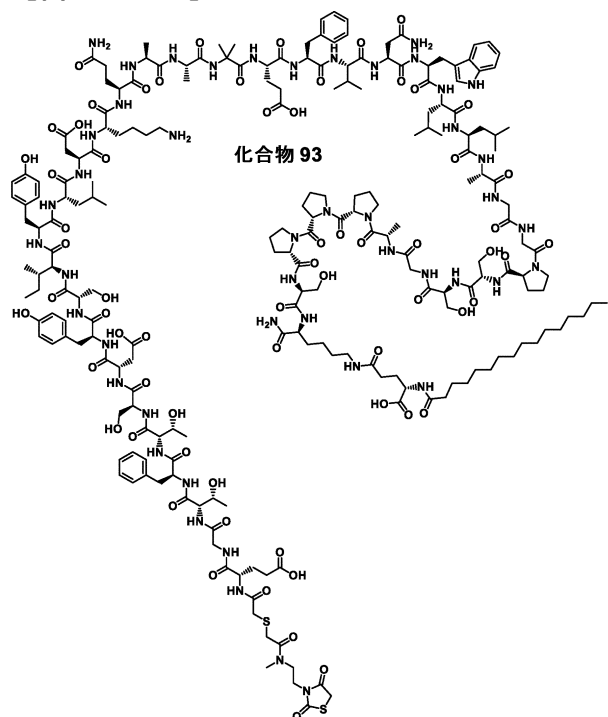


30

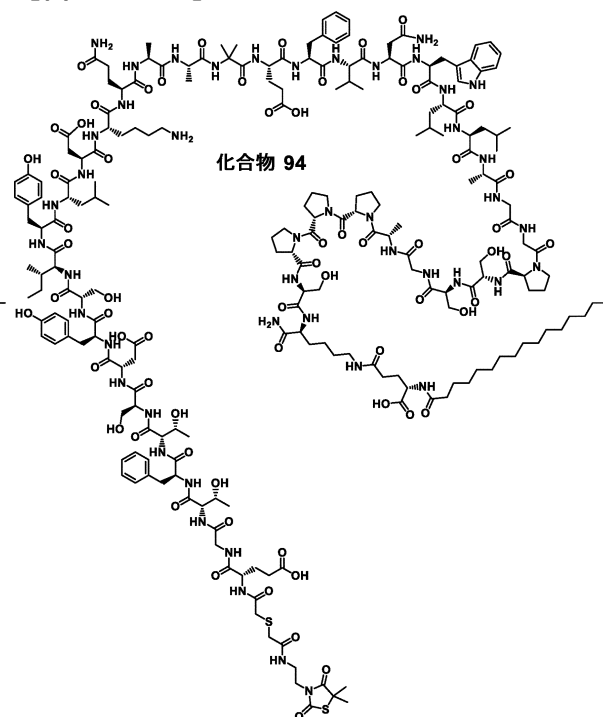
40

50

【図 1 - 93】



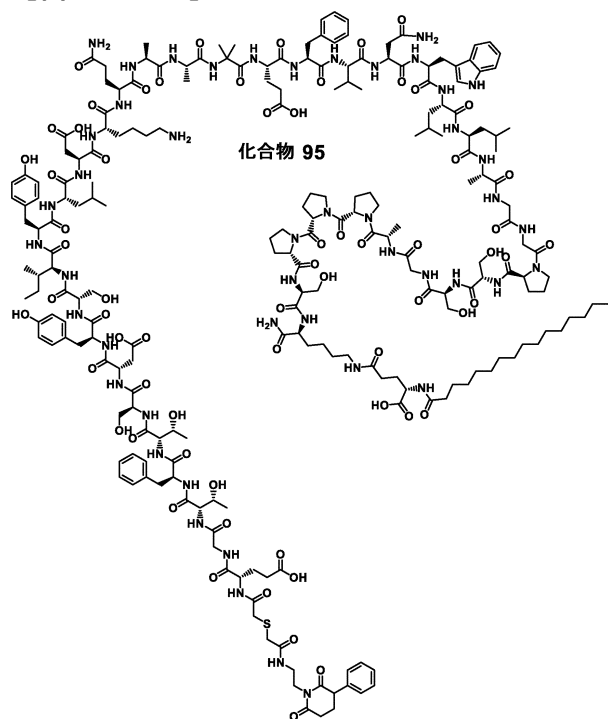
【図 1 - 94】



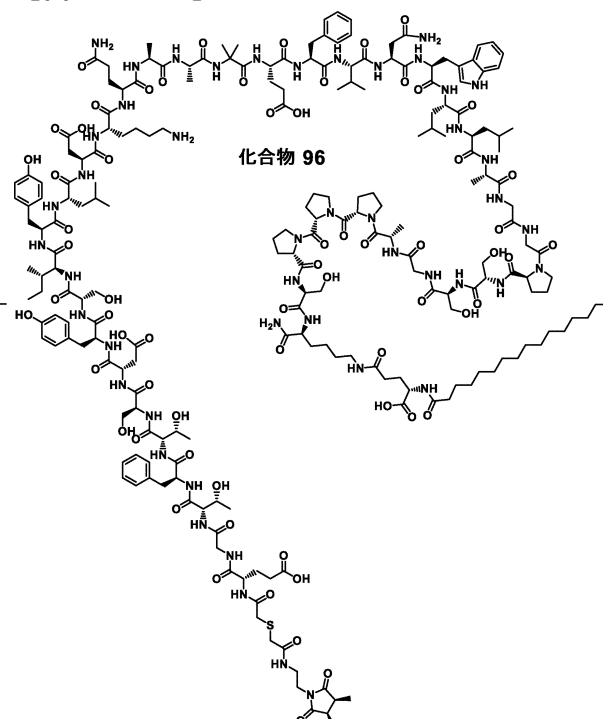
10

20

【図 1 - 95】



【図 1 - 96】

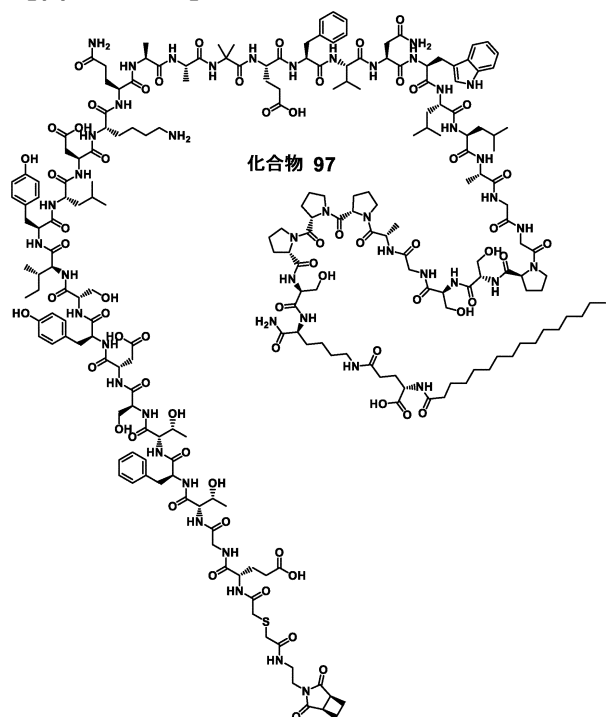


30

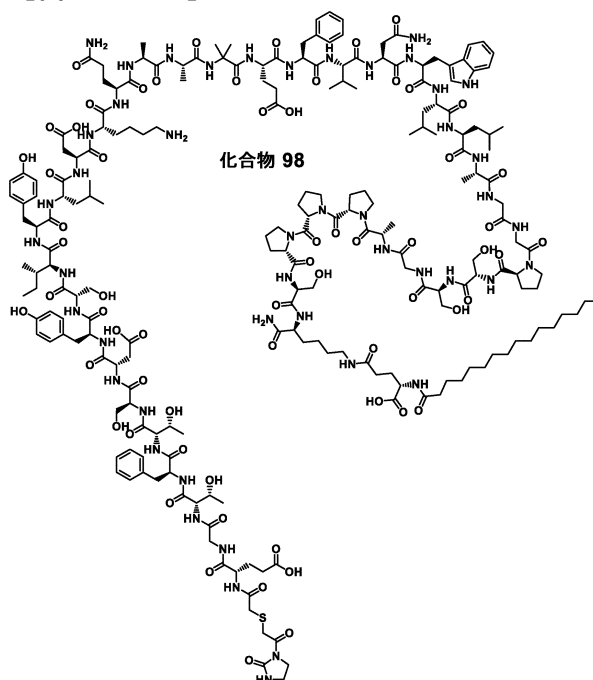
40

50

【図 1 - 97】



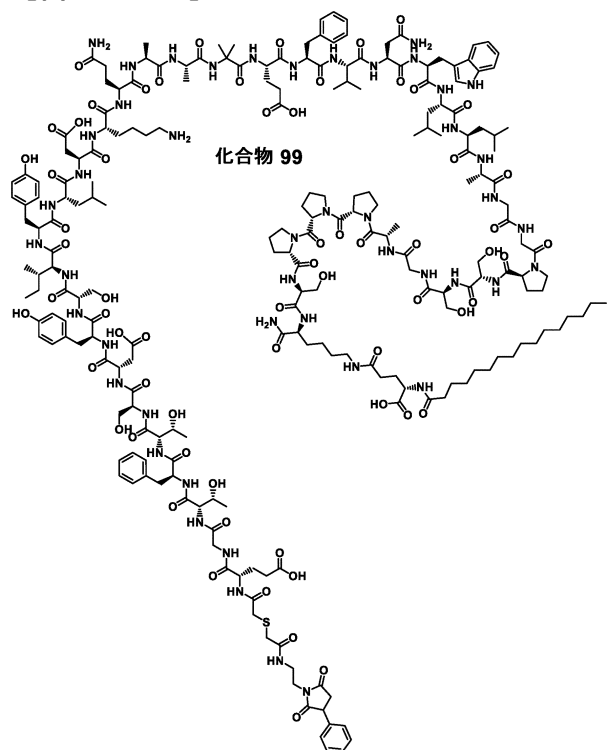
【図 1 - 98】



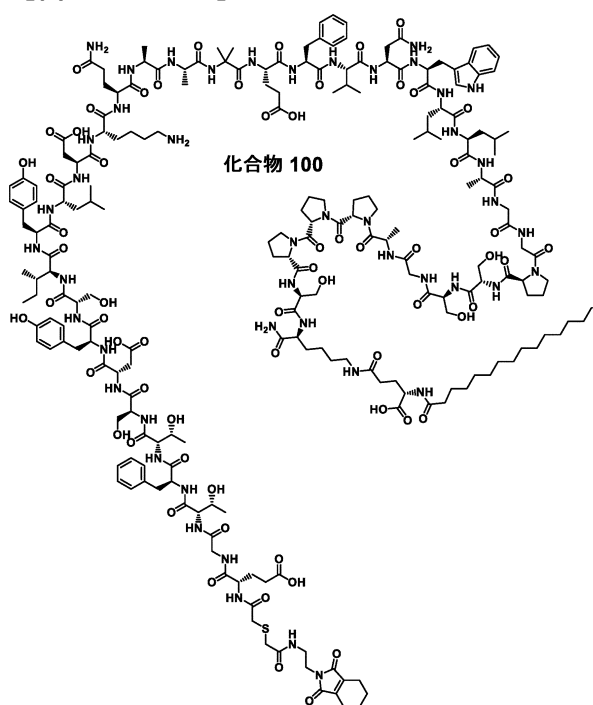
10

20

【図 1 - 99】



【図 1 - 100】

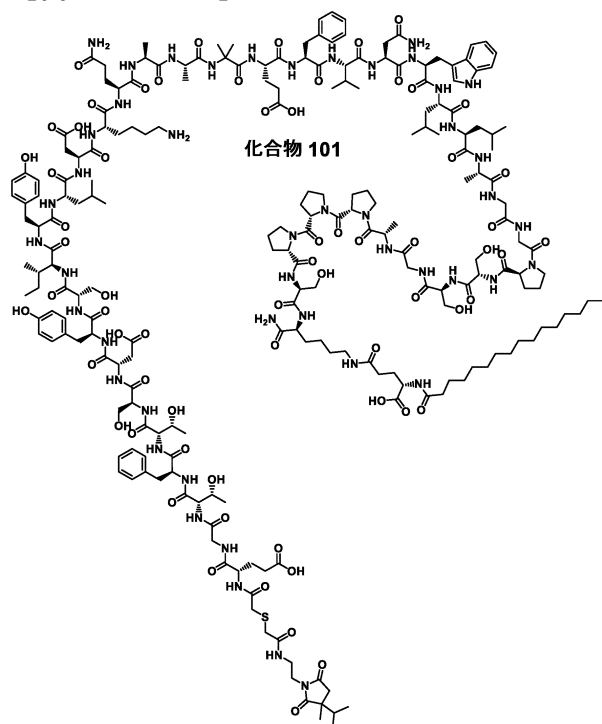


30

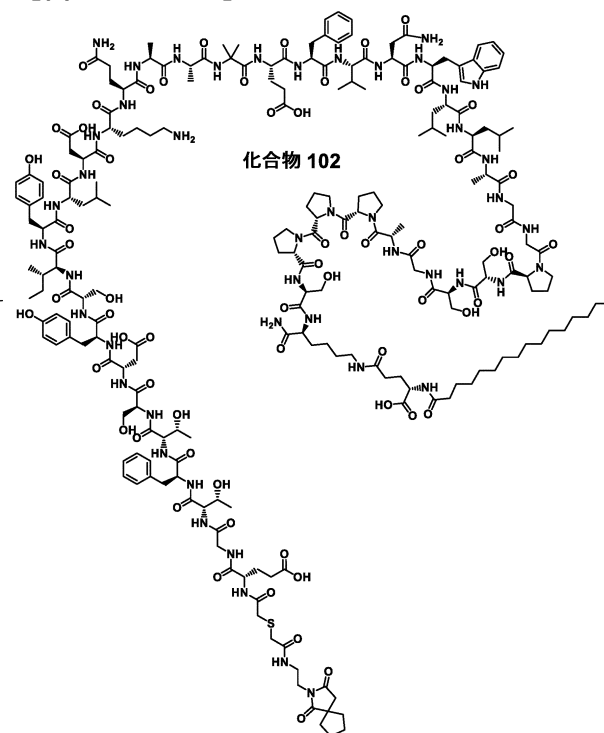
40

50

【図 1-101】



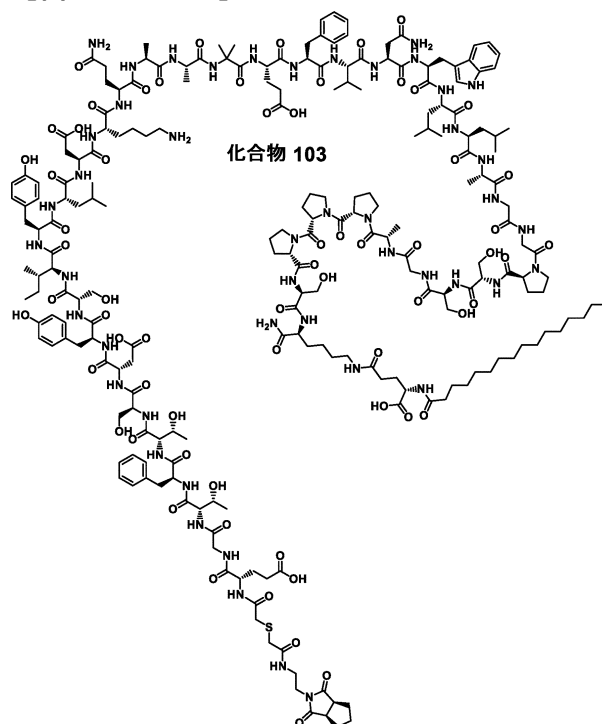
【図 1-102】



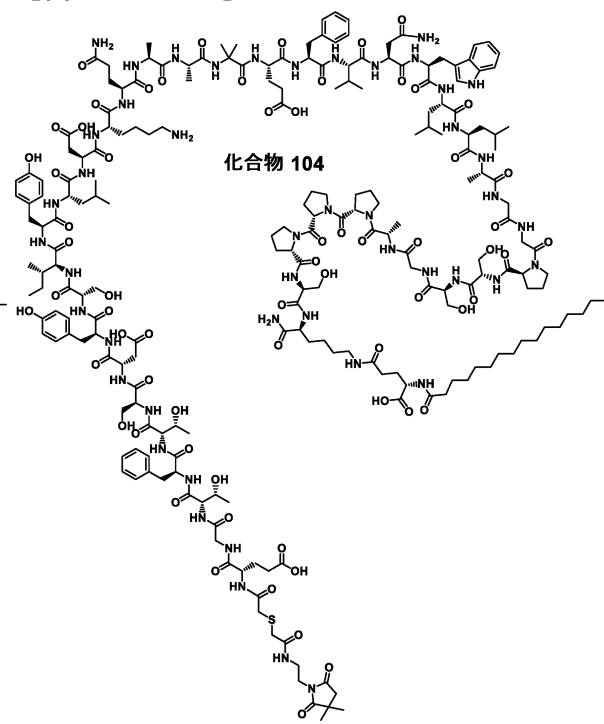
10

20

【図 1-103】



【図 1-104】

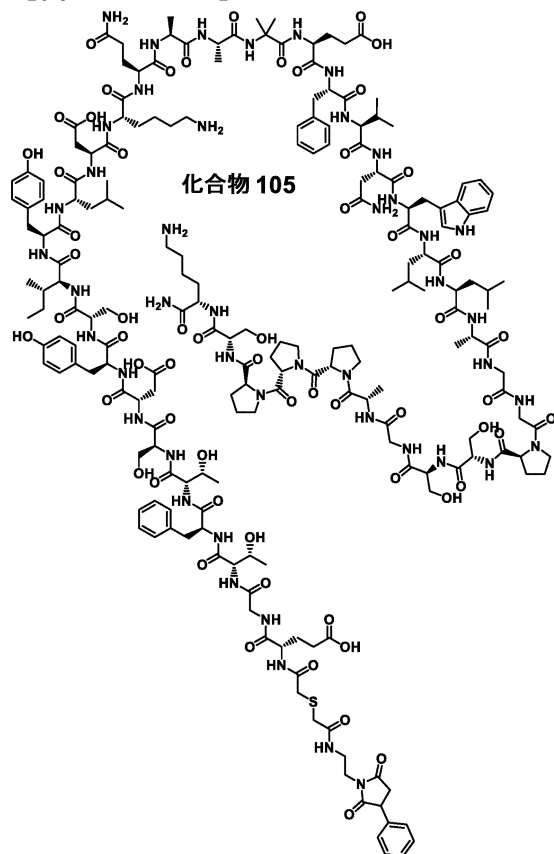


30

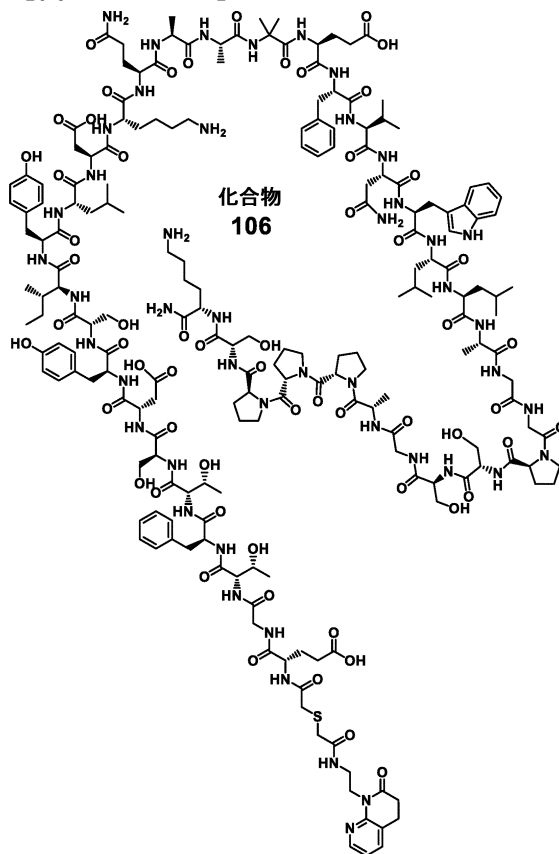
40

50

【図 1-105】



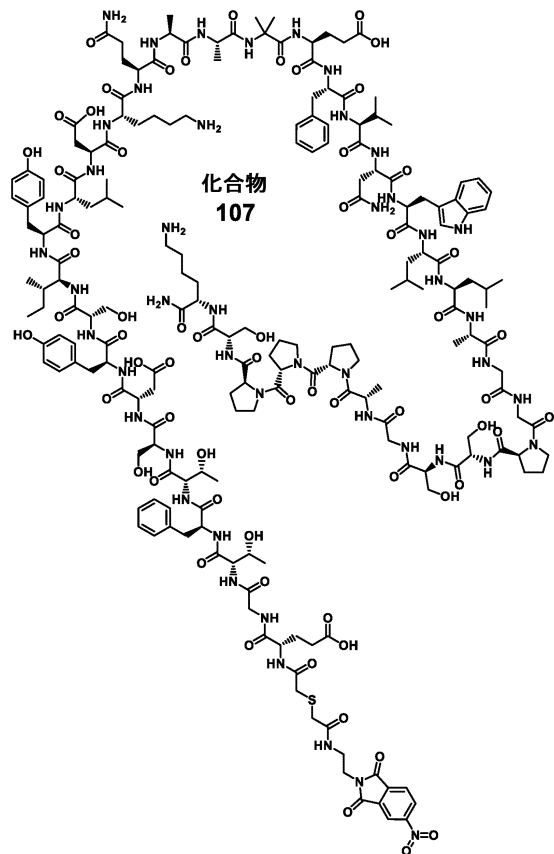
【図 1-106】



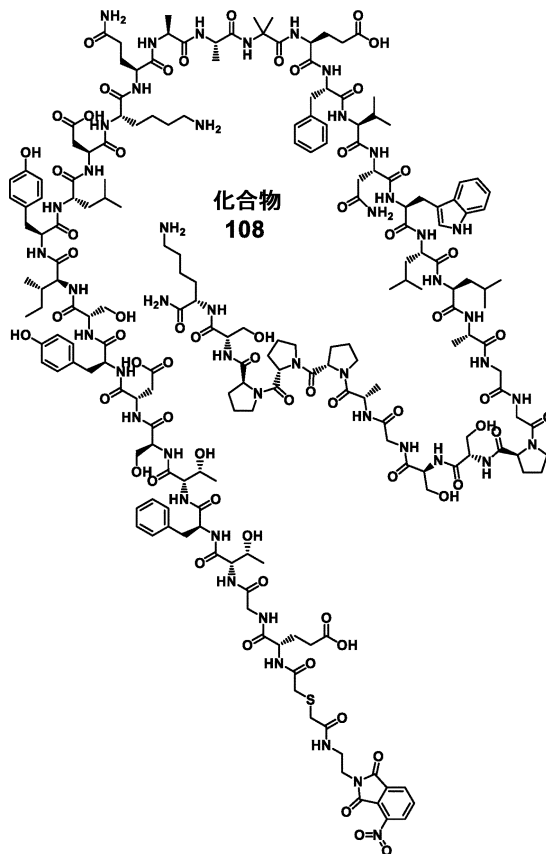
10

20

【図 1-107】



【図 1-108】

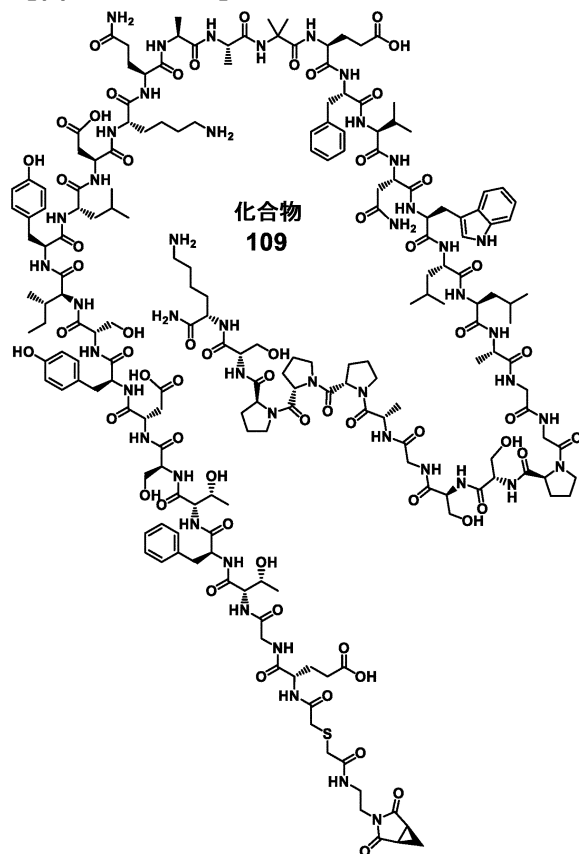


30

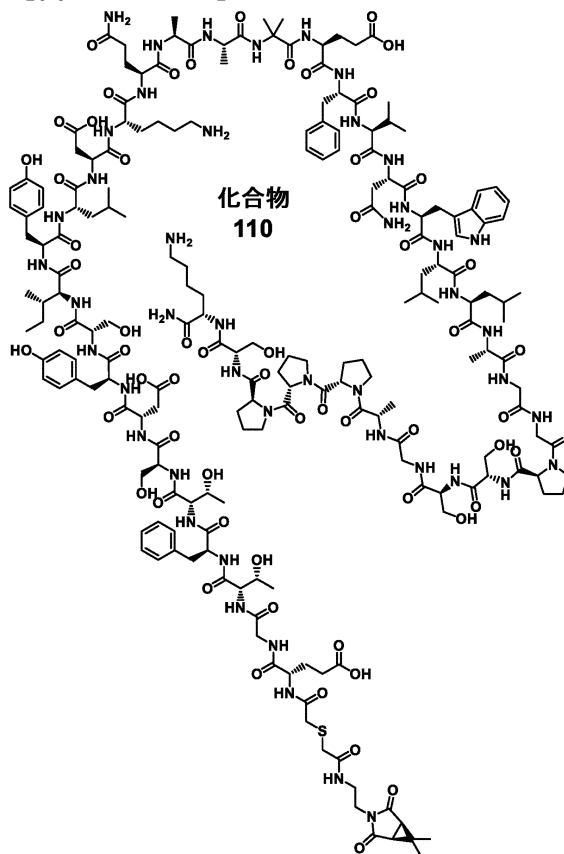
40

50

【図 1 - 109】



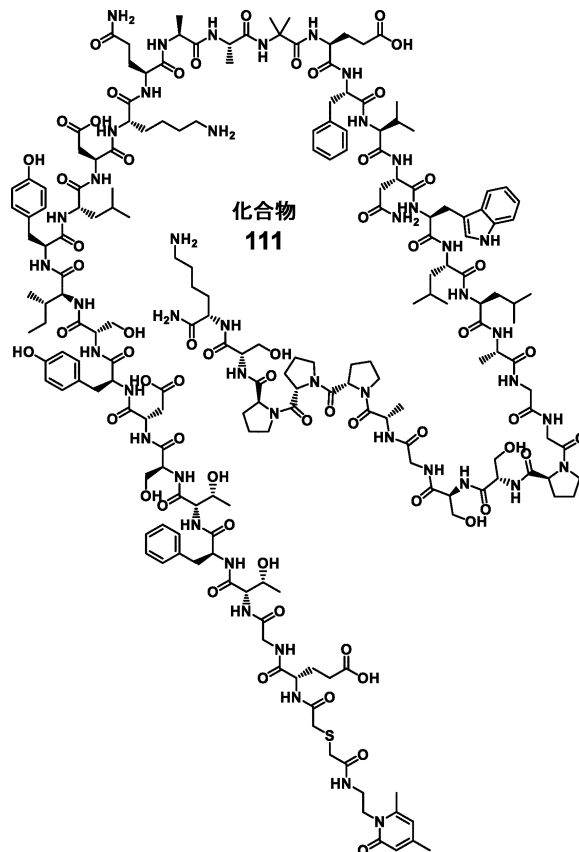
【図 1 - 110】



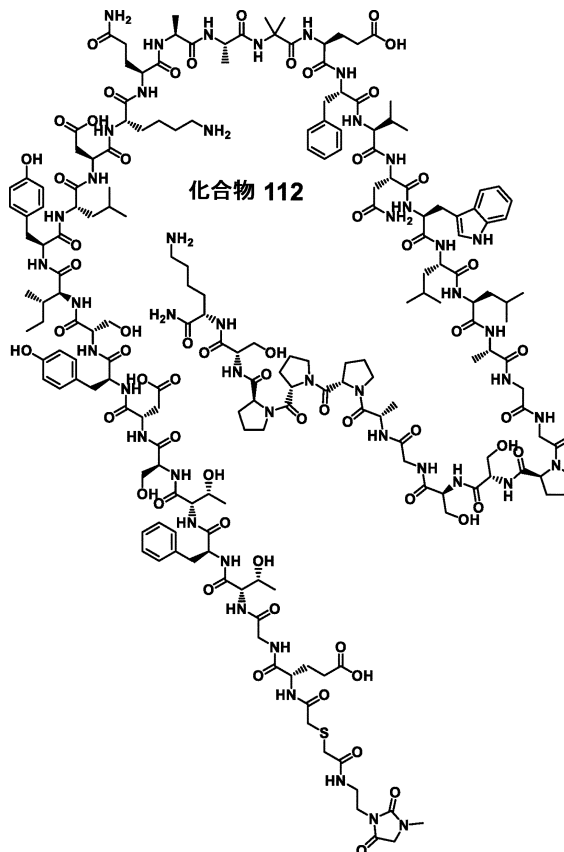
10

20

【図 1 - 111】



【図 1 - 112】

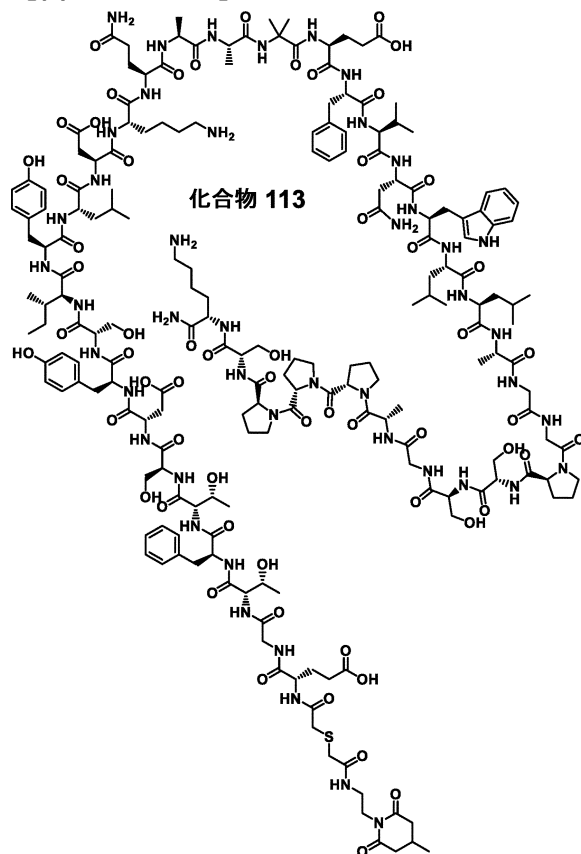


30

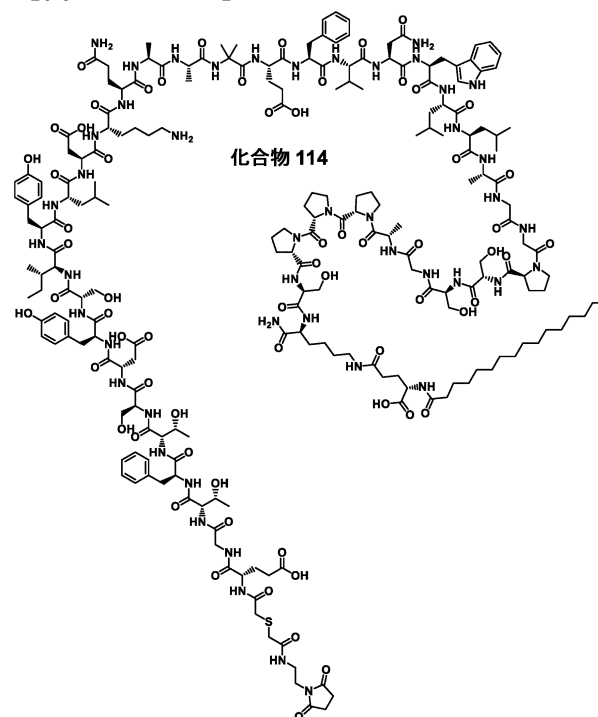
40

50

【図 1 - 113】



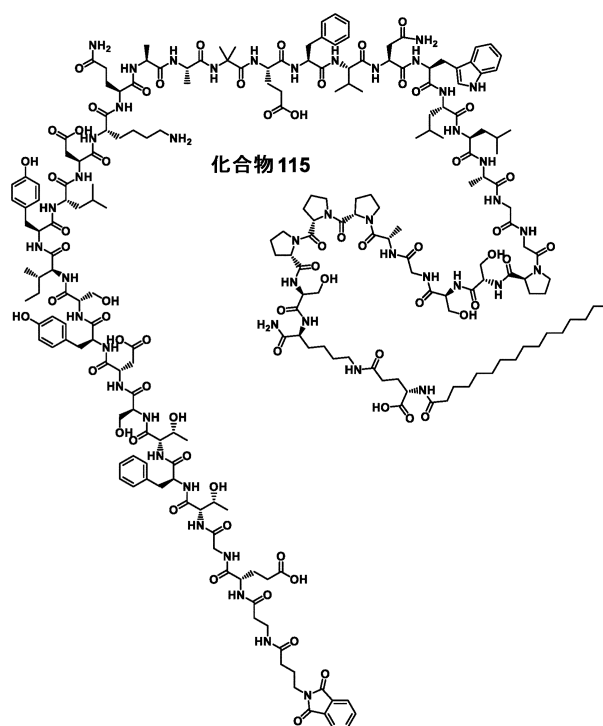
【図 1 - 114】



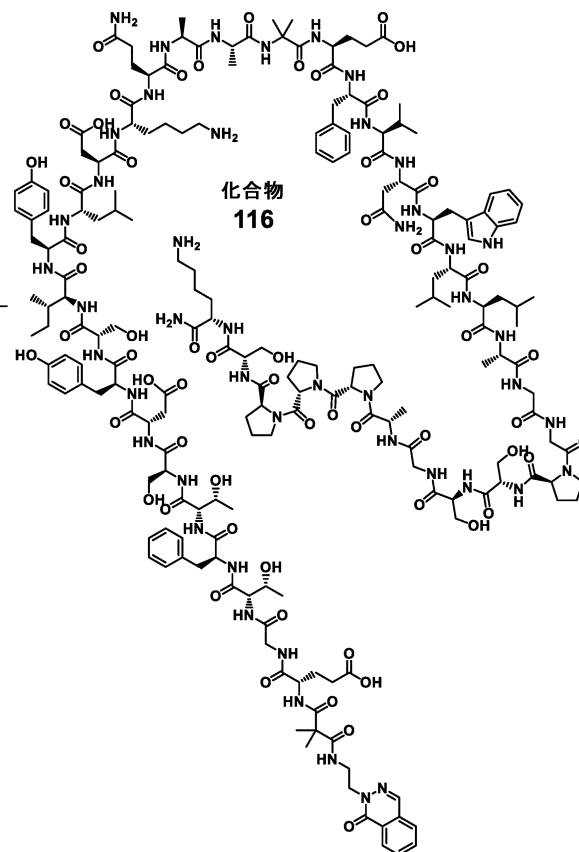
10

20

【図 1 - 115】



【図 1 - 116】

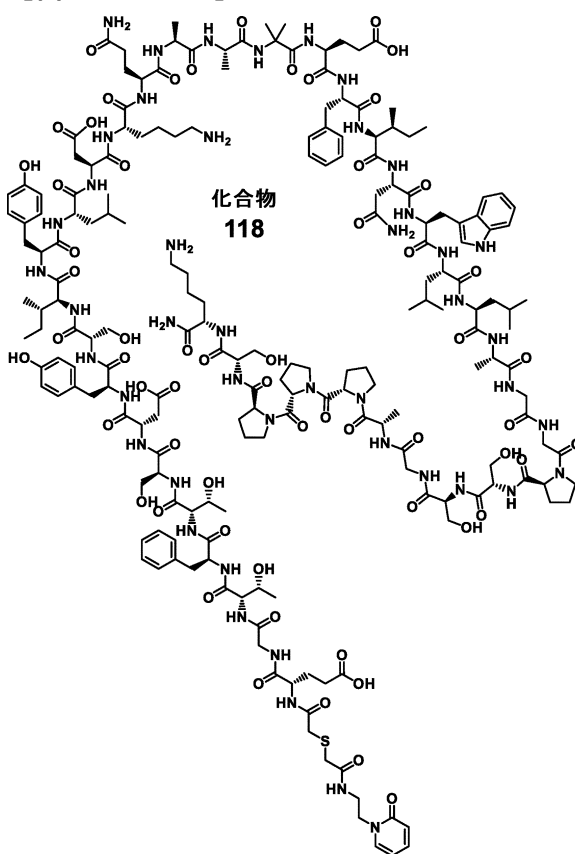


30

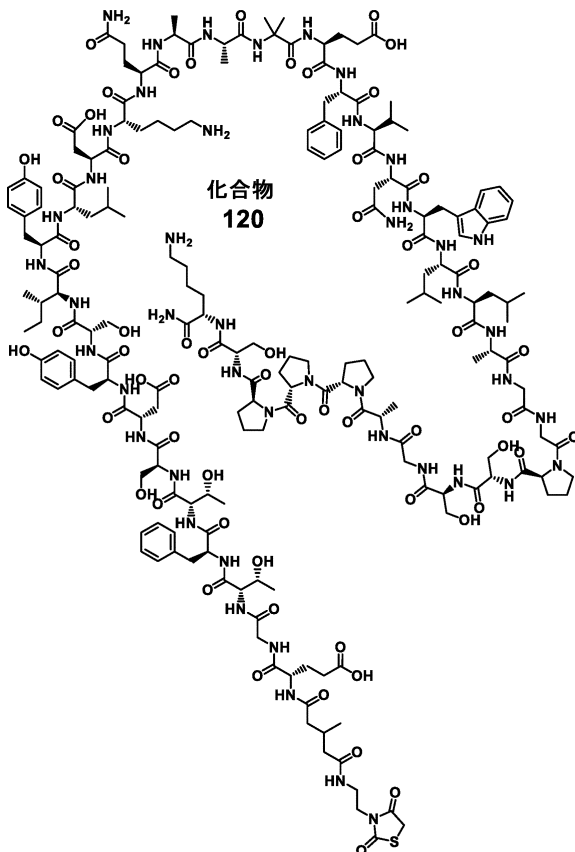
40

50

【圖 1 - 1 1 8】

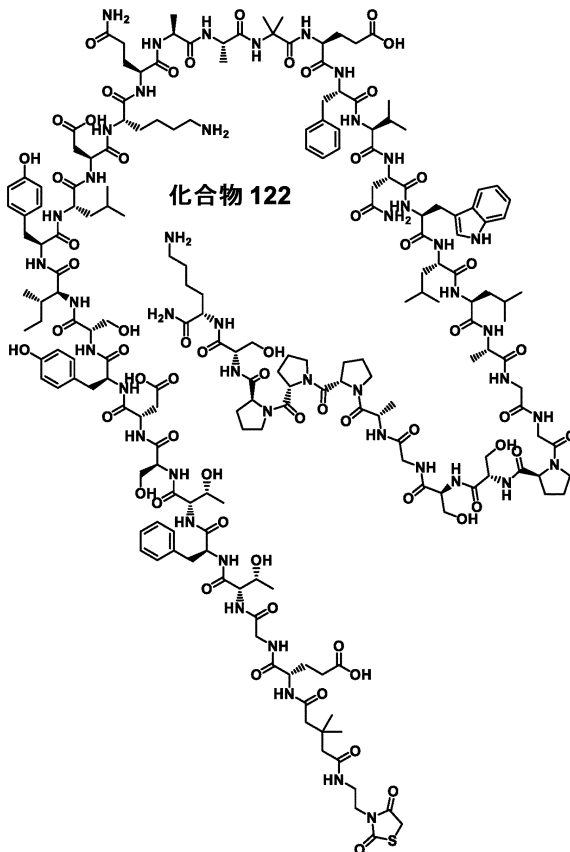


【図 1-120】

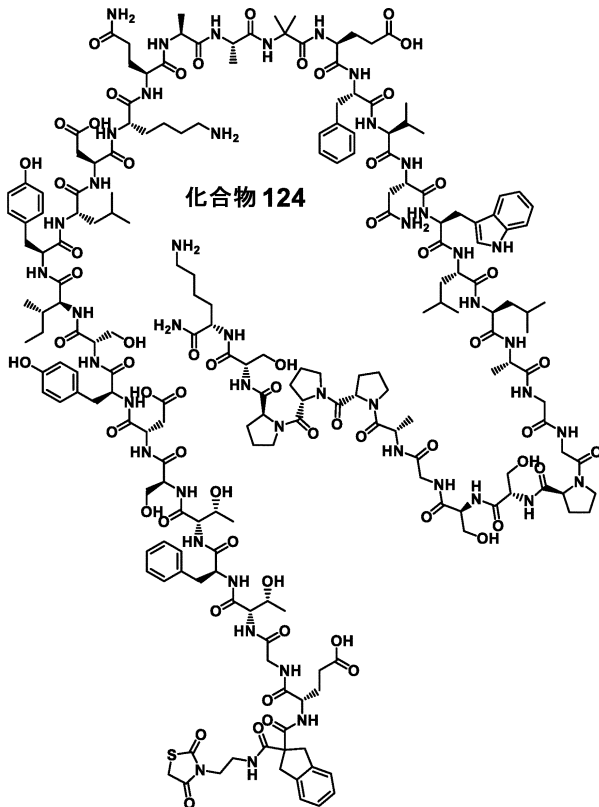




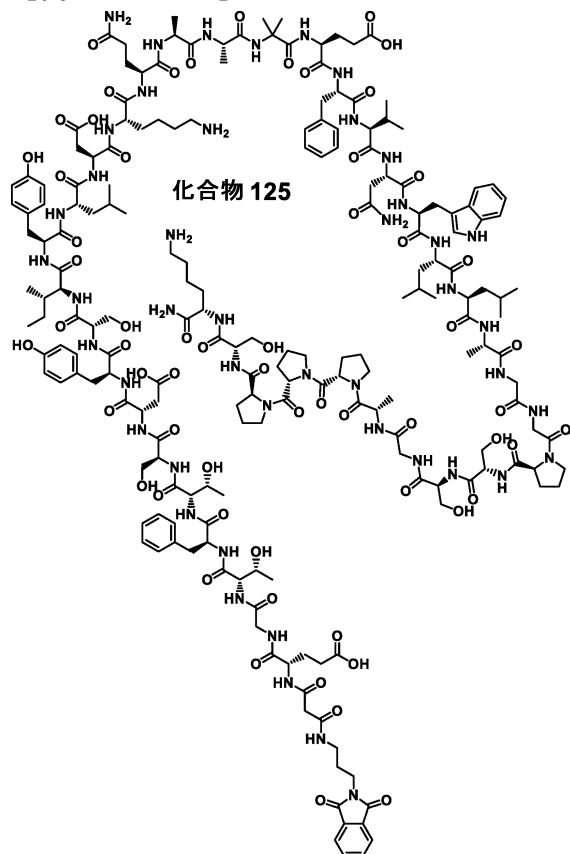
【圖 1-122】



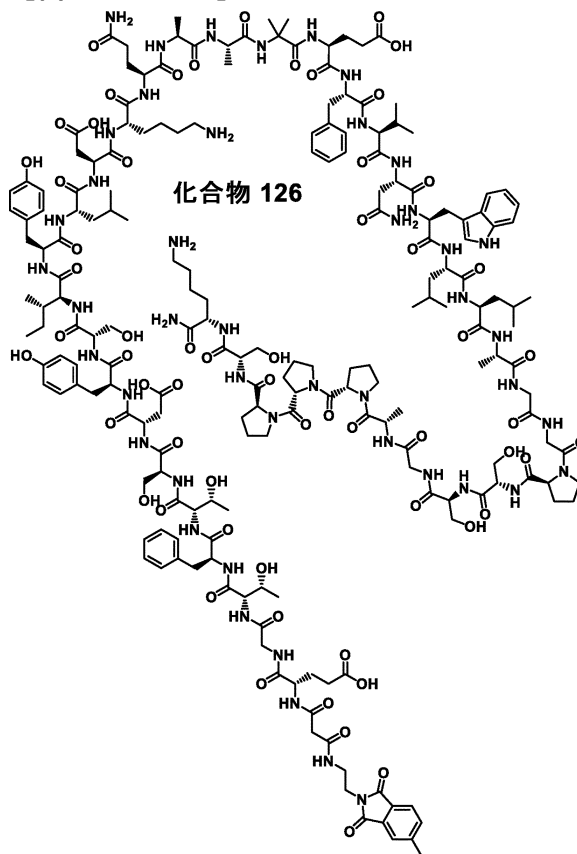
【図 1 - 1 2 4】



【図 1 - 125】



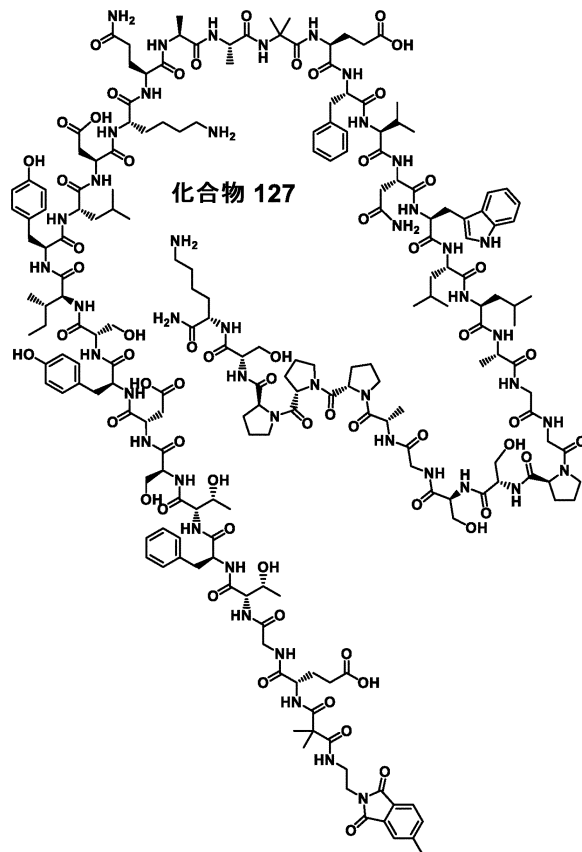
【図 1 - 126】



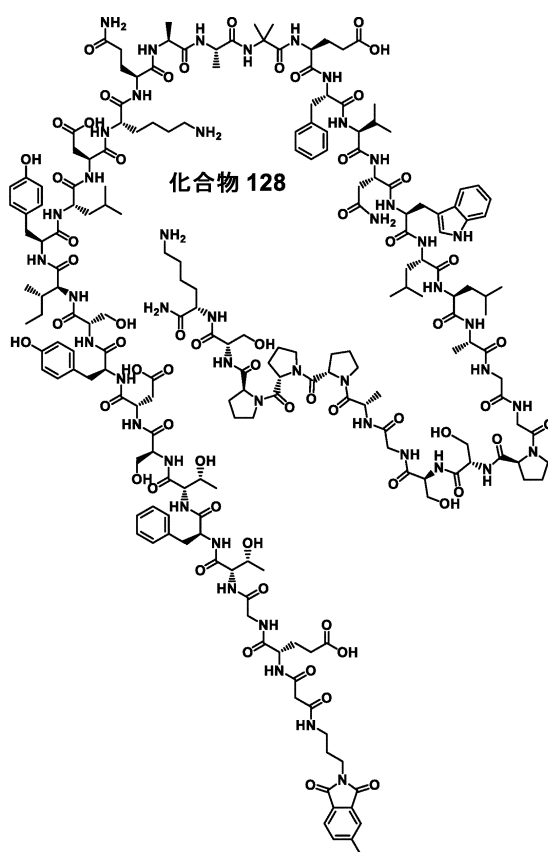
10

20

【図 1 - 127】



【図 1 - 128】

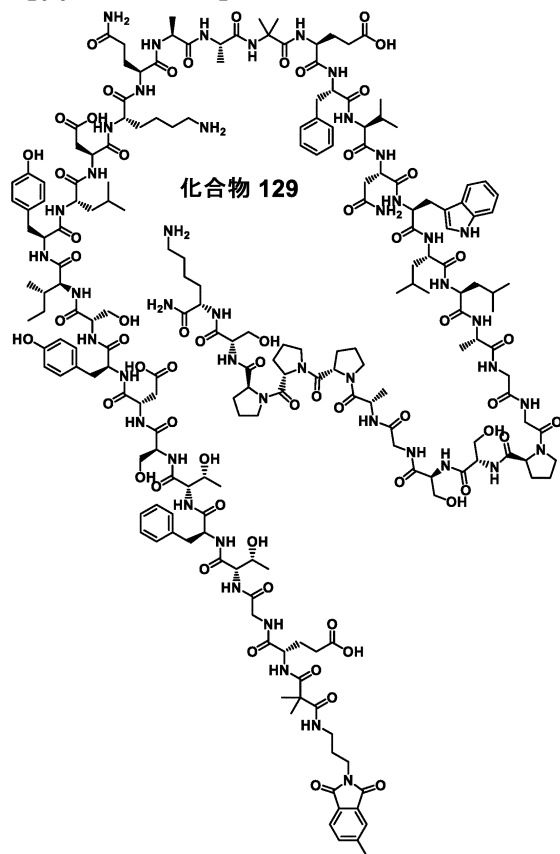


30

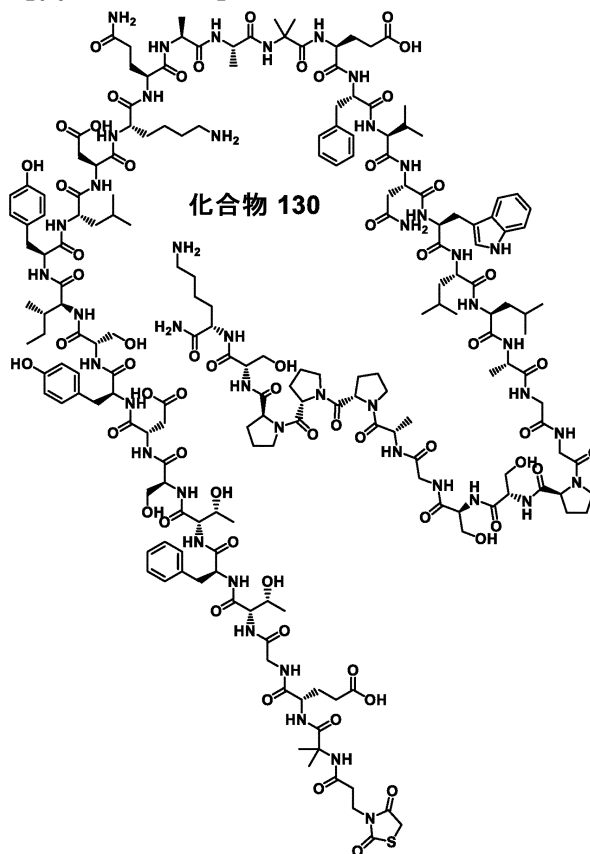
40

50

【図 1 - 129】



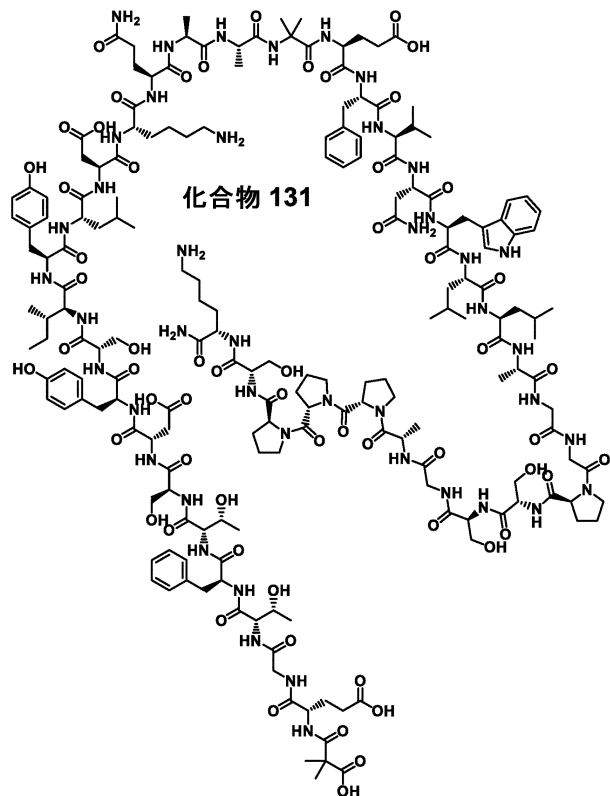
【図 1 - 130】



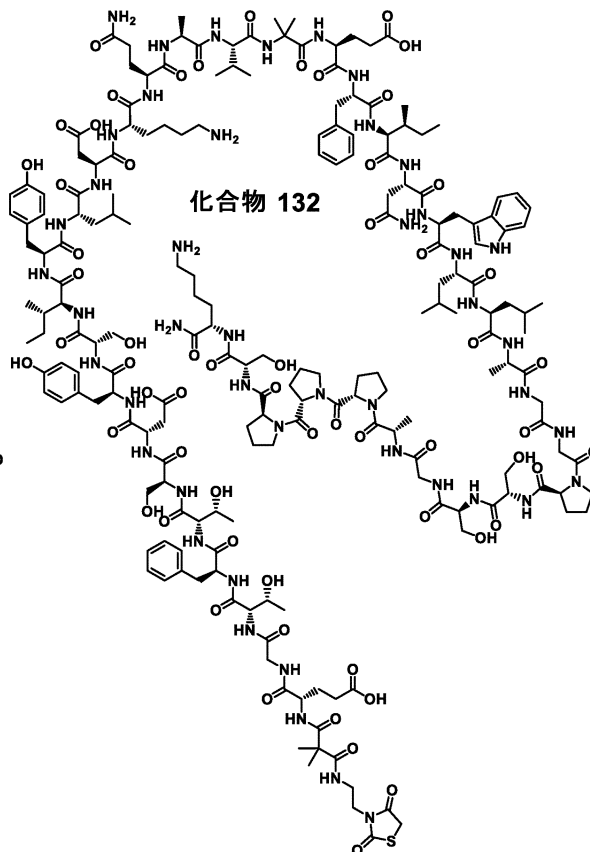
10

20

【図 1 - 131】



【図 1 - 132】

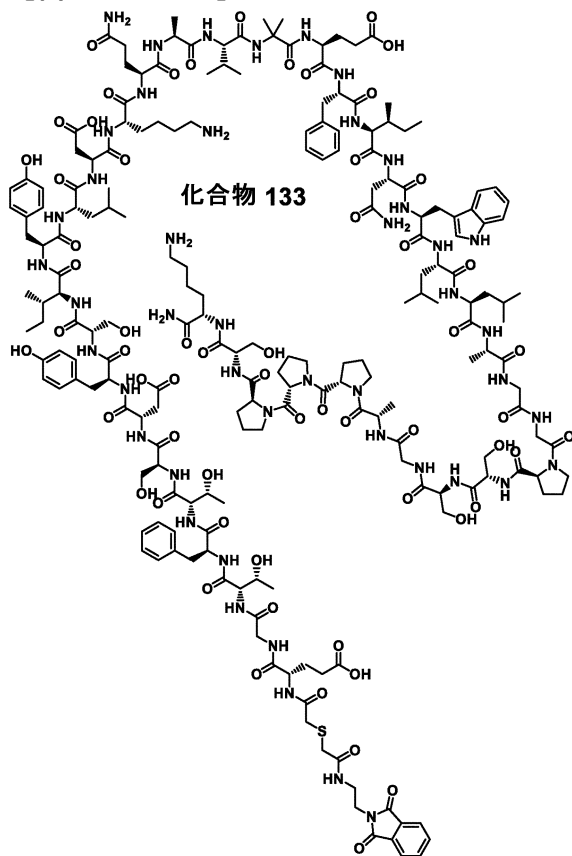


30

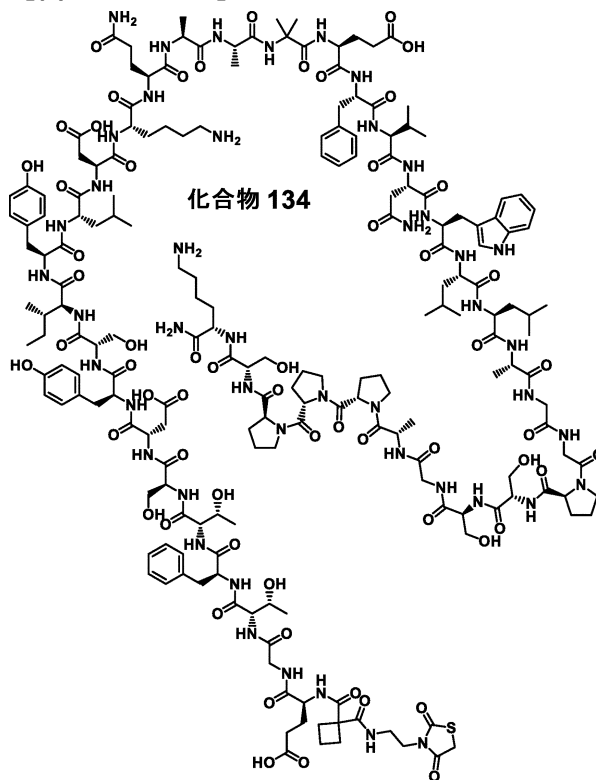
40

50

【図 1 - 133】



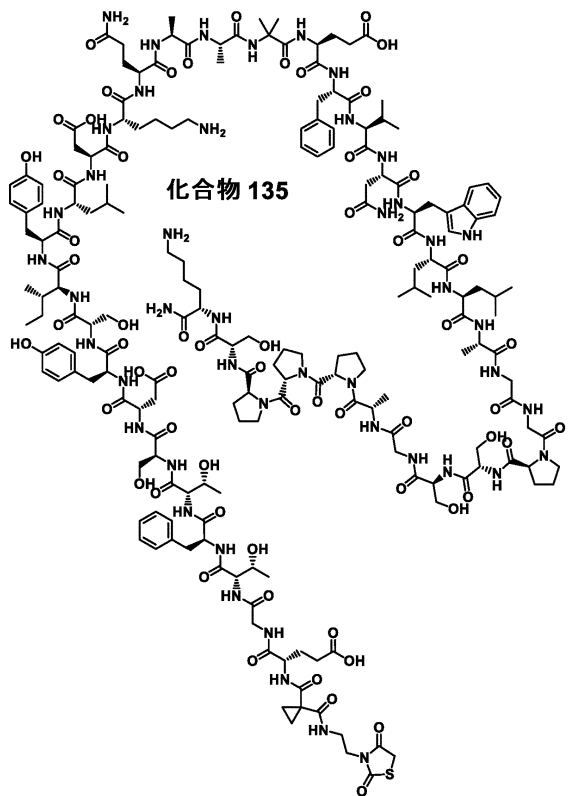
【図 1 - 134】



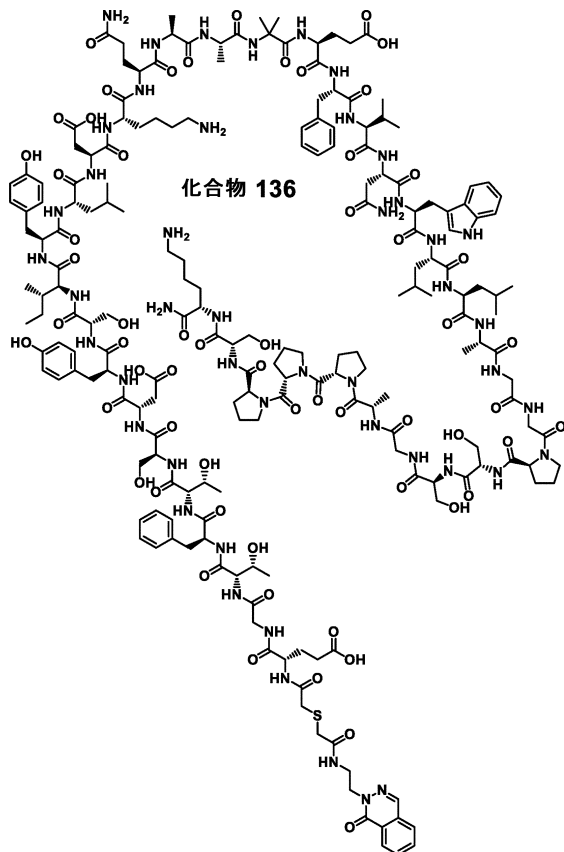
10

20

【図 1 - 135】



【図 1 - 136】

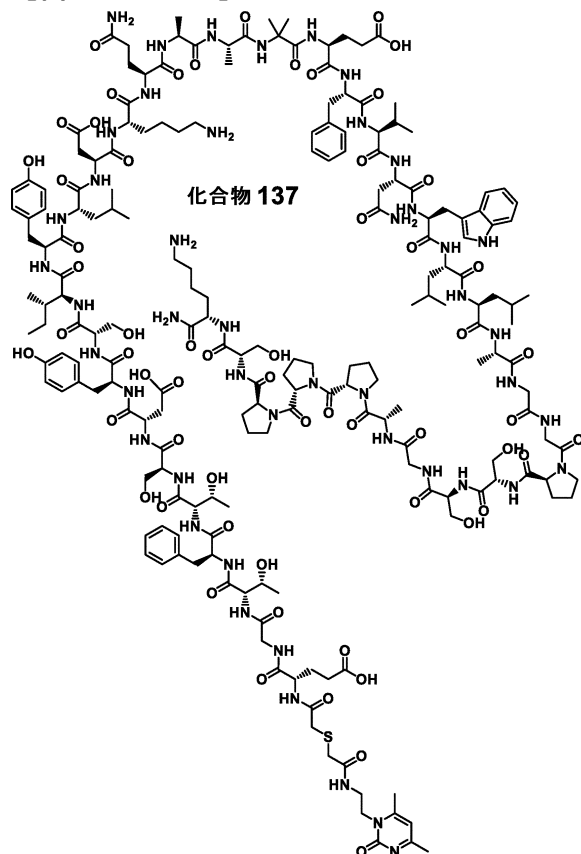


30

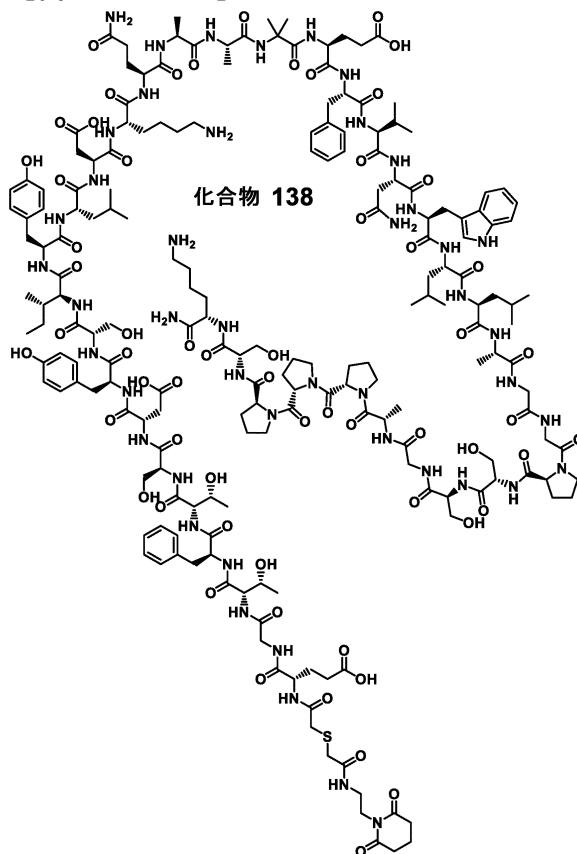
40

50

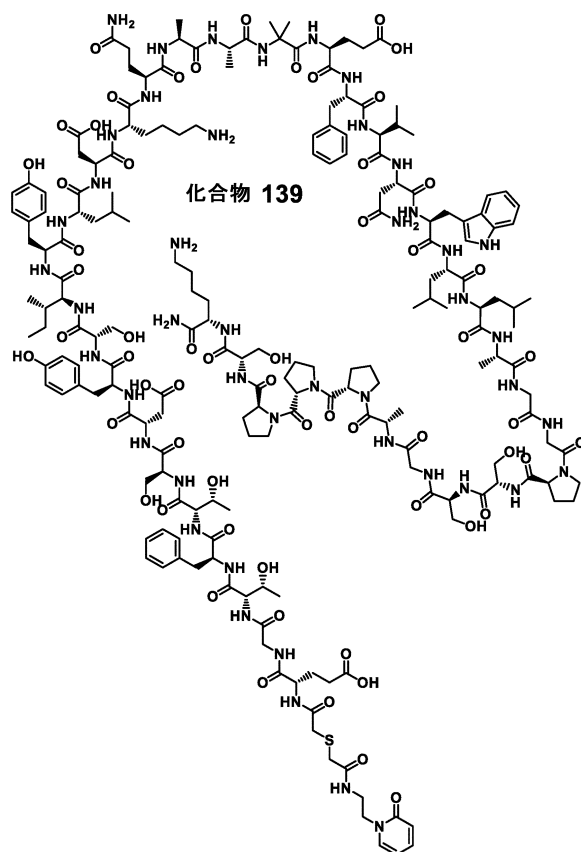
【図 1 - 137】



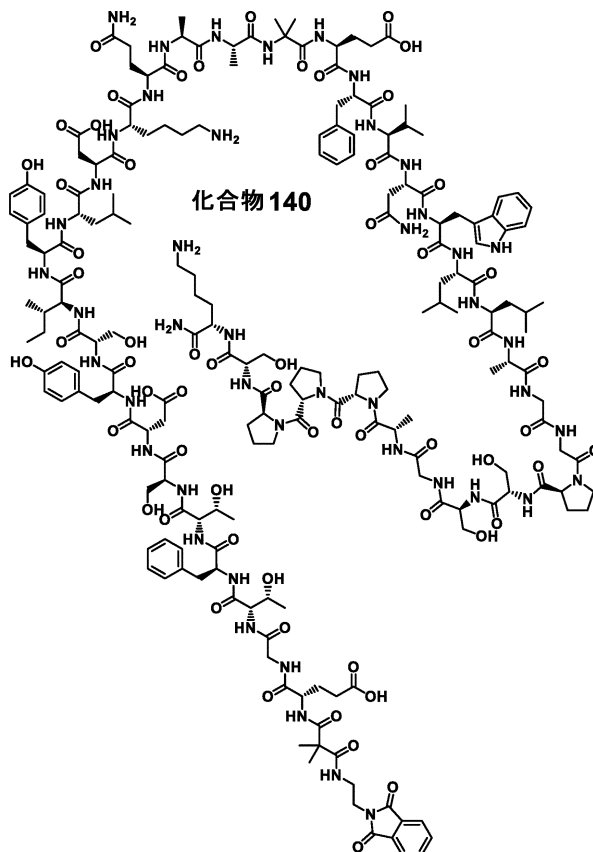
【図 1 - 138】



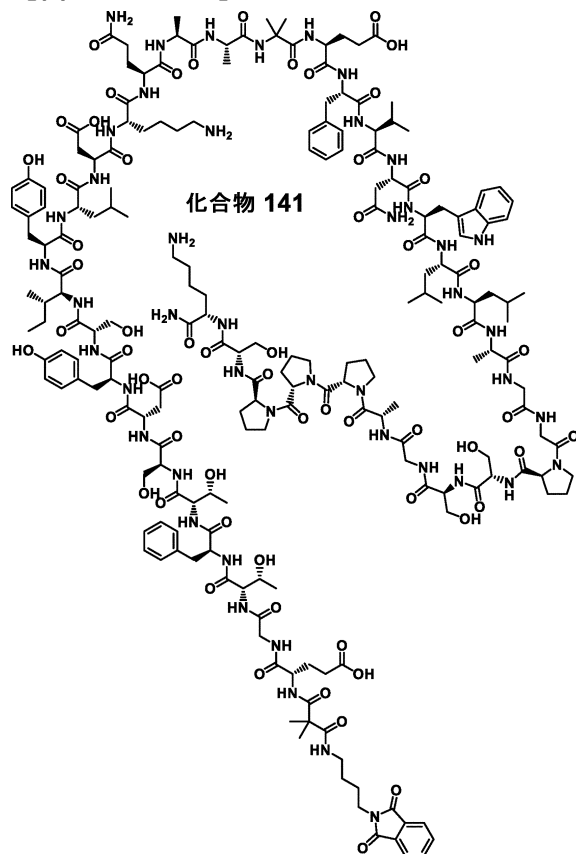
【図 1 - 139】



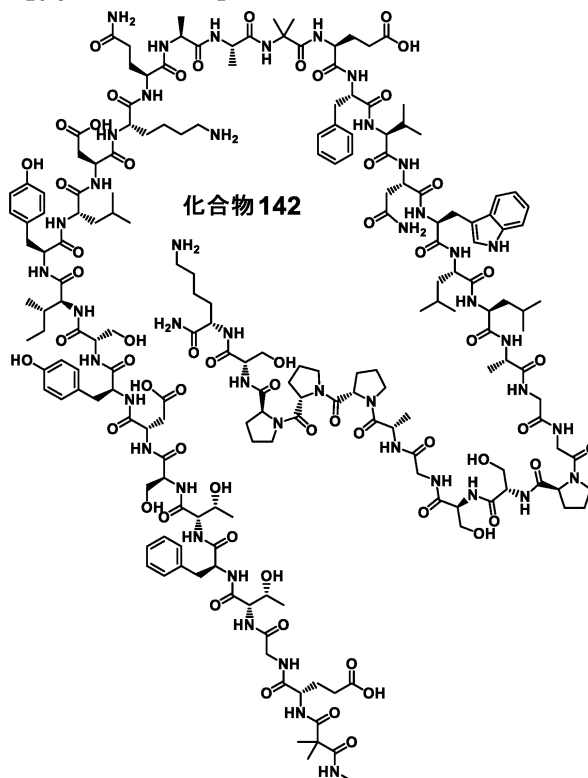
【図 1 - 140】



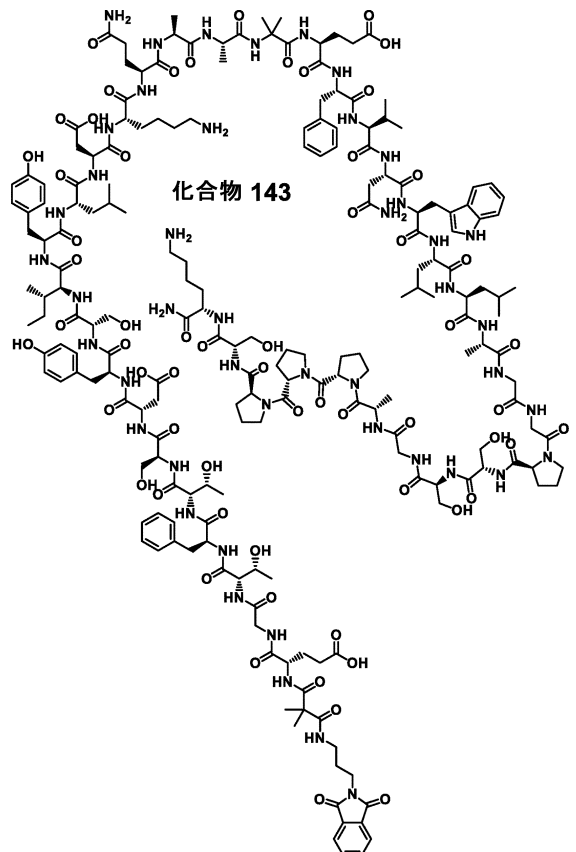
【図 1-141】



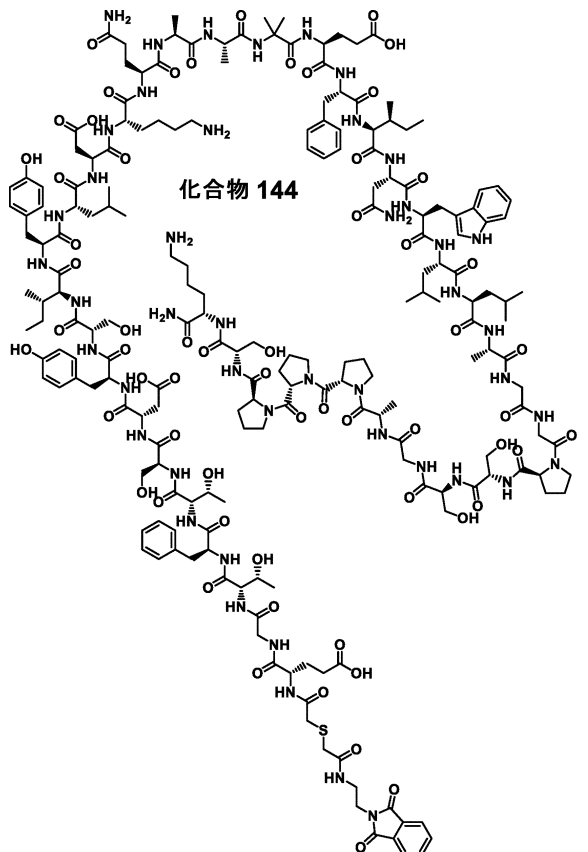
【図 1-142】



【図 1-143】



【図 1-144】



10

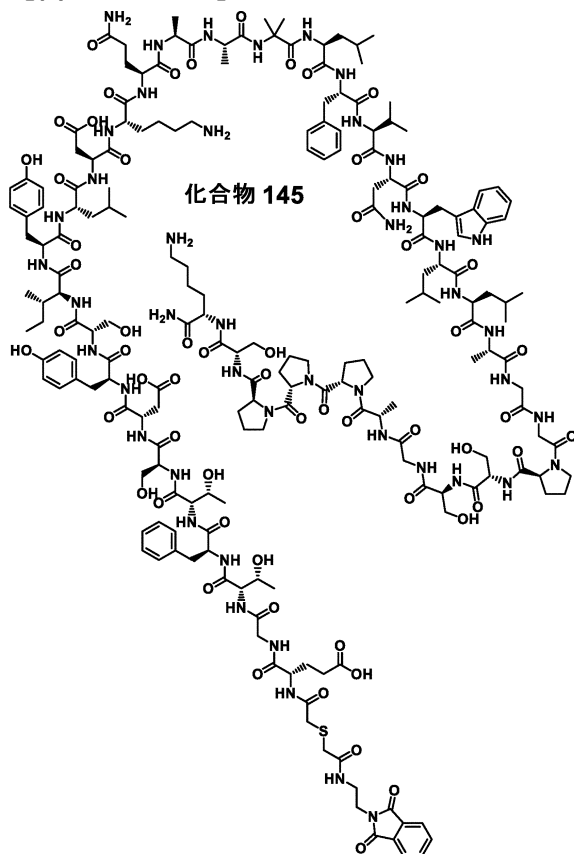
20

30

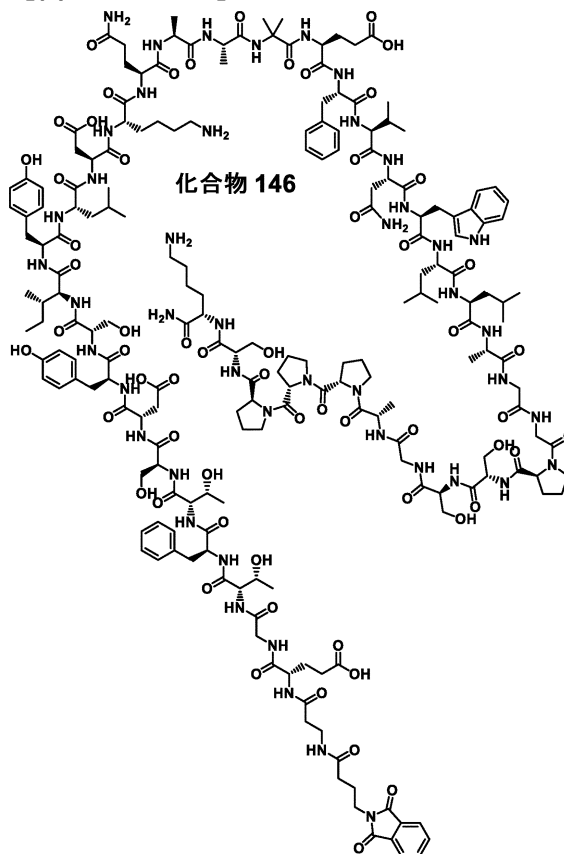
40

50

【図 1 - 145】



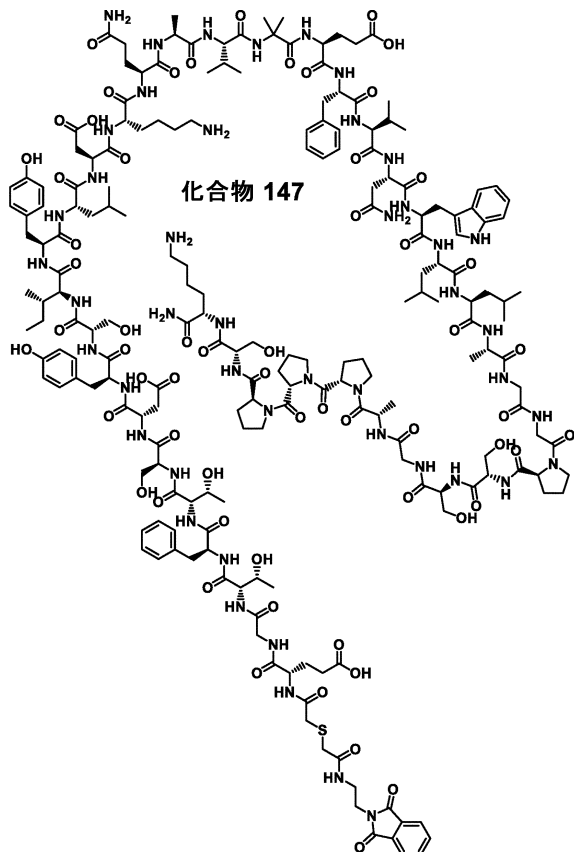
【図 1 - 146】



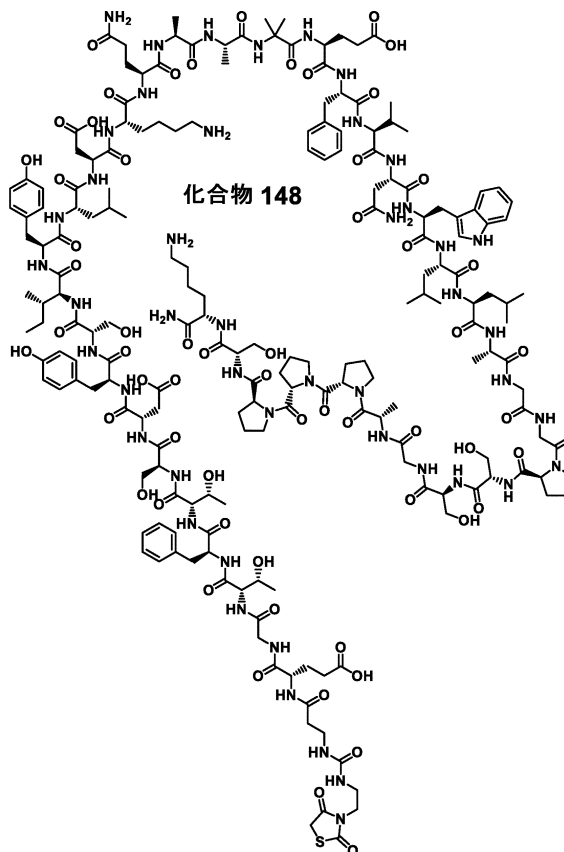
10

20

【図 1 - 147】



【図 1 - 148】

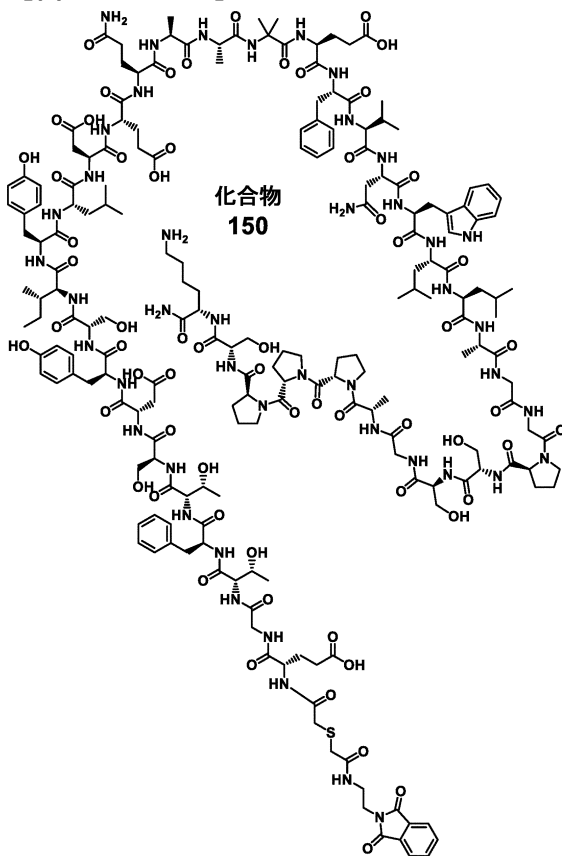


30

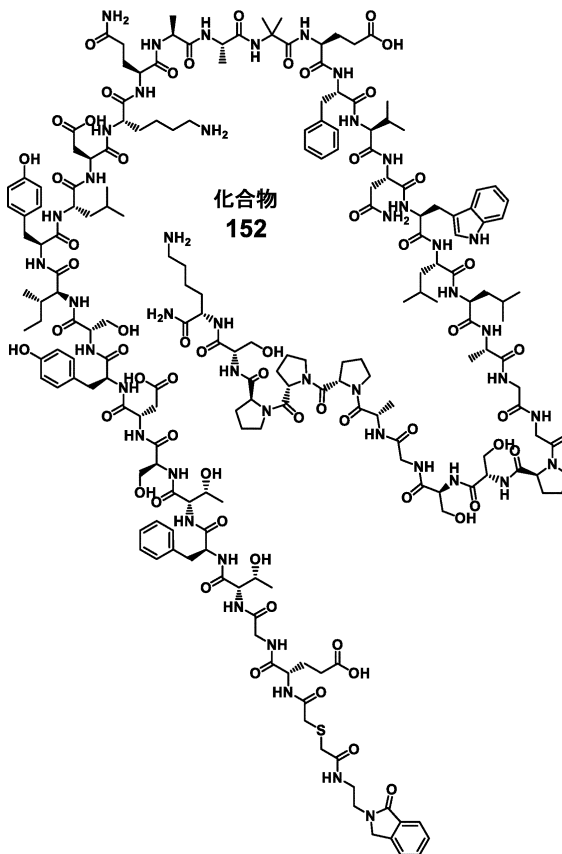
40

50

【圖 1-150】

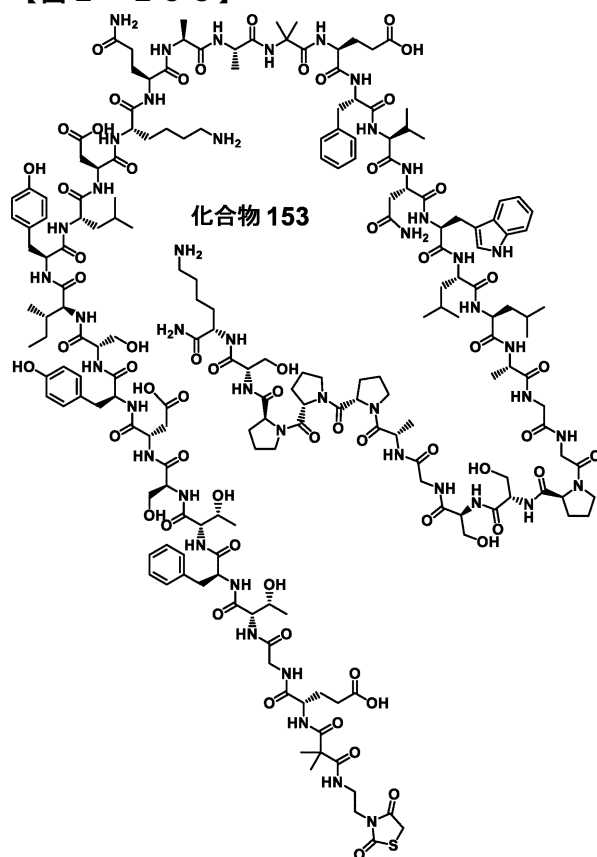


【図 1 - 1 5 2】

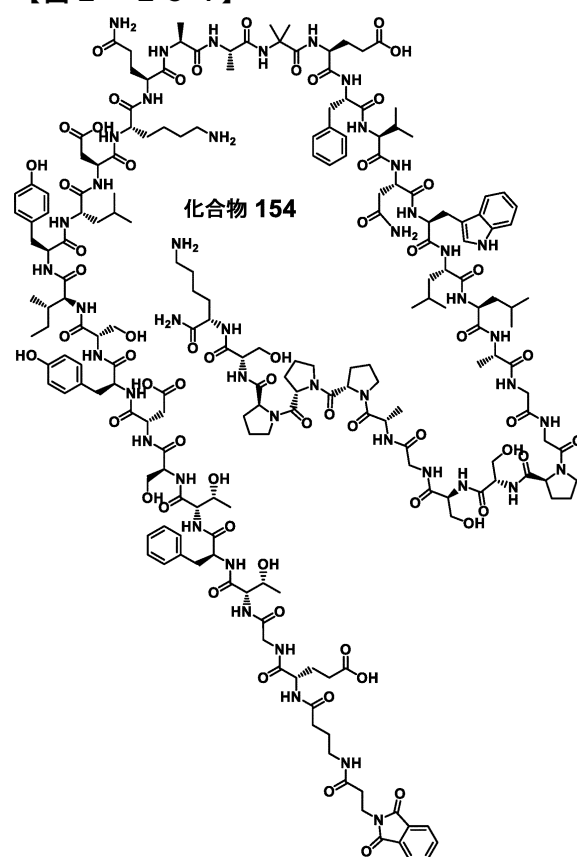




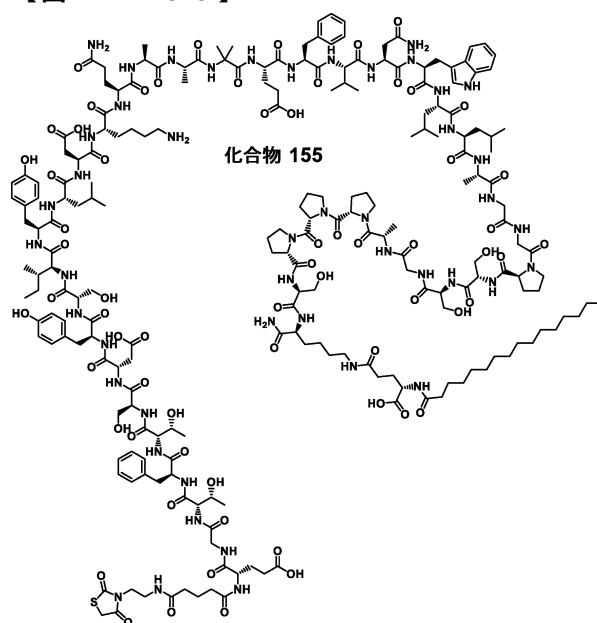
【図 1 - 153】



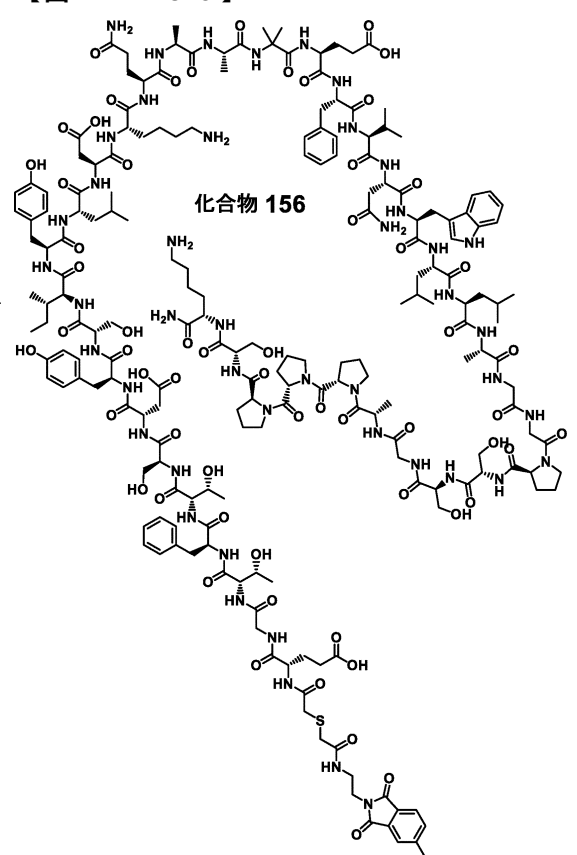
【図 1 - 154】



【図 1 - 155】



【図 1 - 156】



10

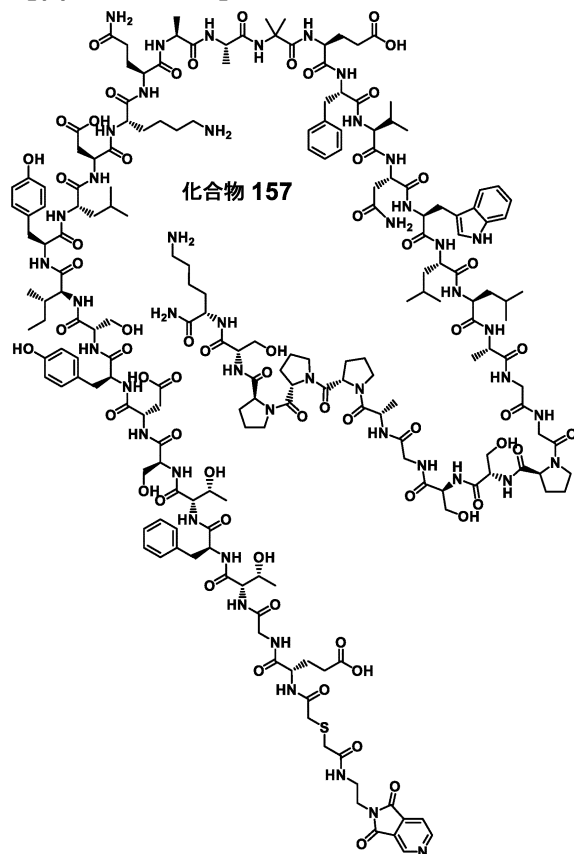
20

30

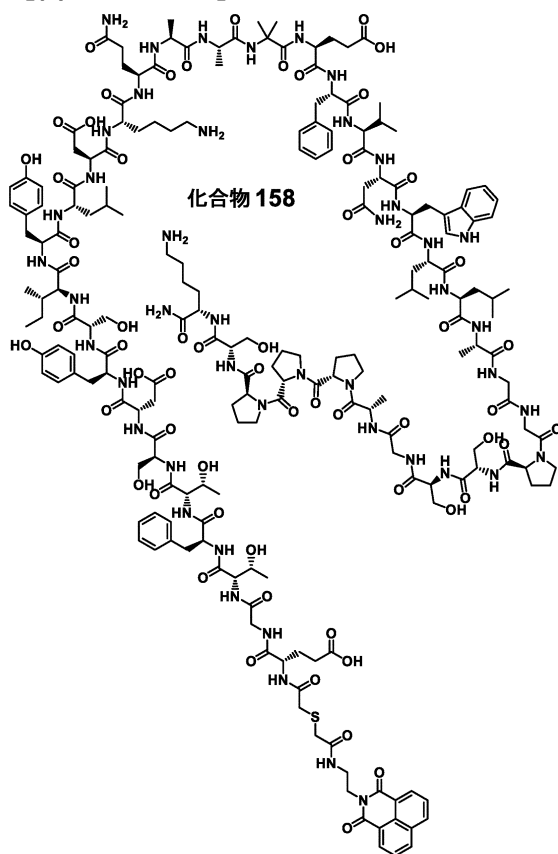
40

50

【図 1 - 157】



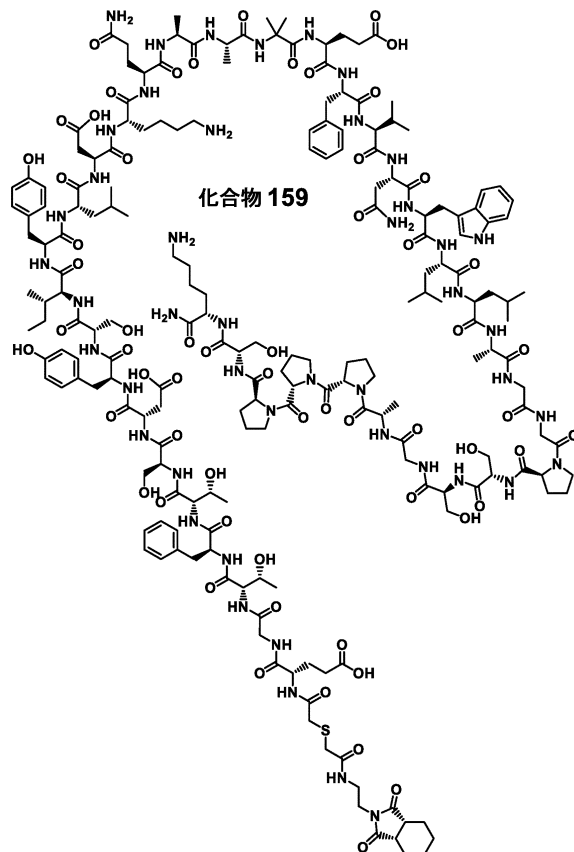
【図 1 - 158】



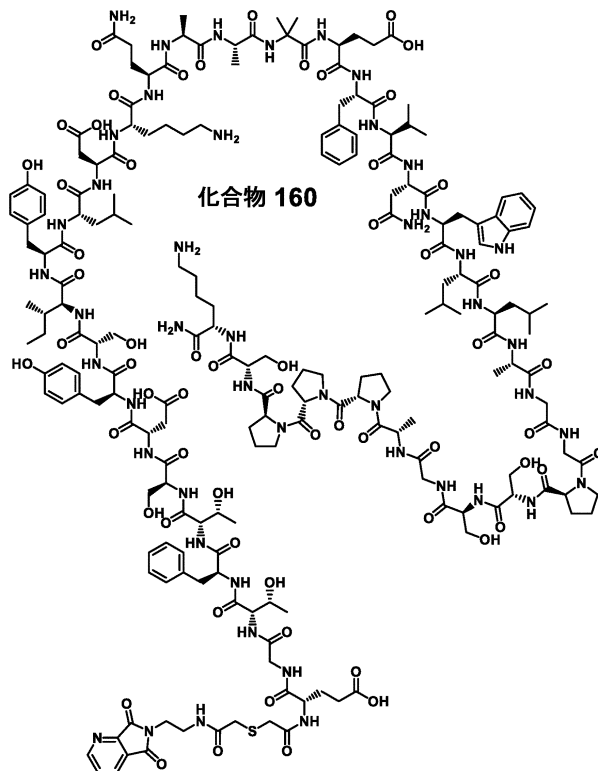
10

20

【図 1 - 159】



【図 1 - 160】

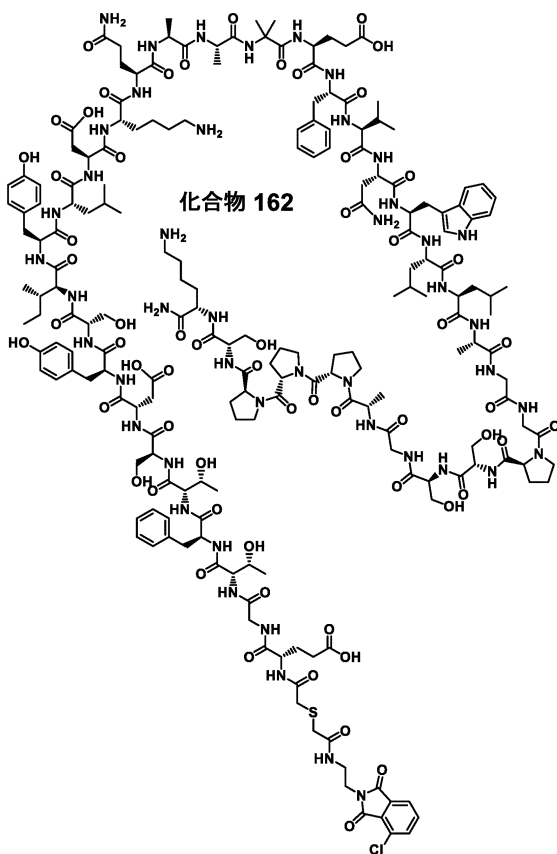


30

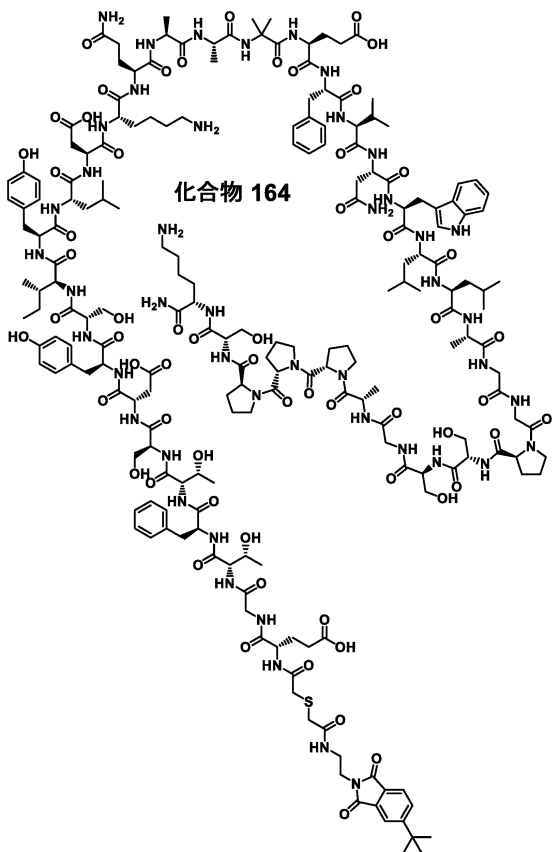
40

50

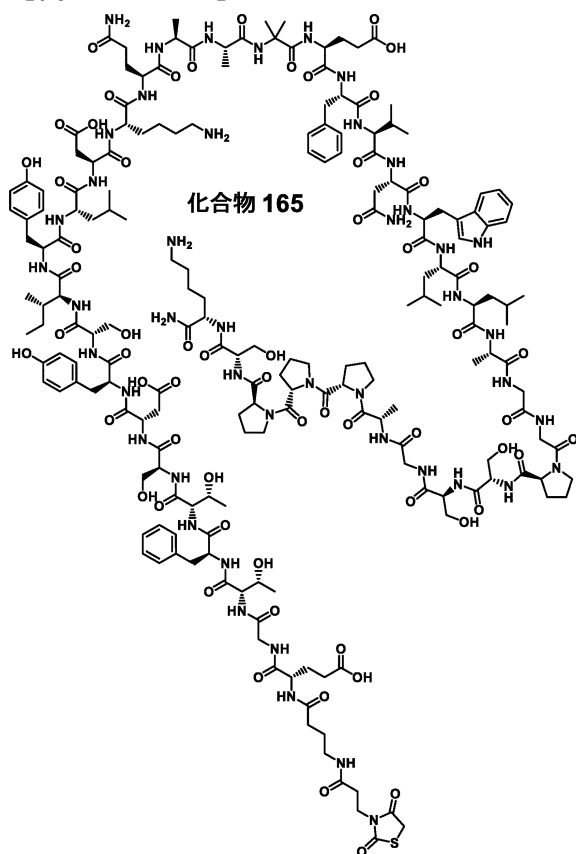
【圖 1-162】



【図 1-164】

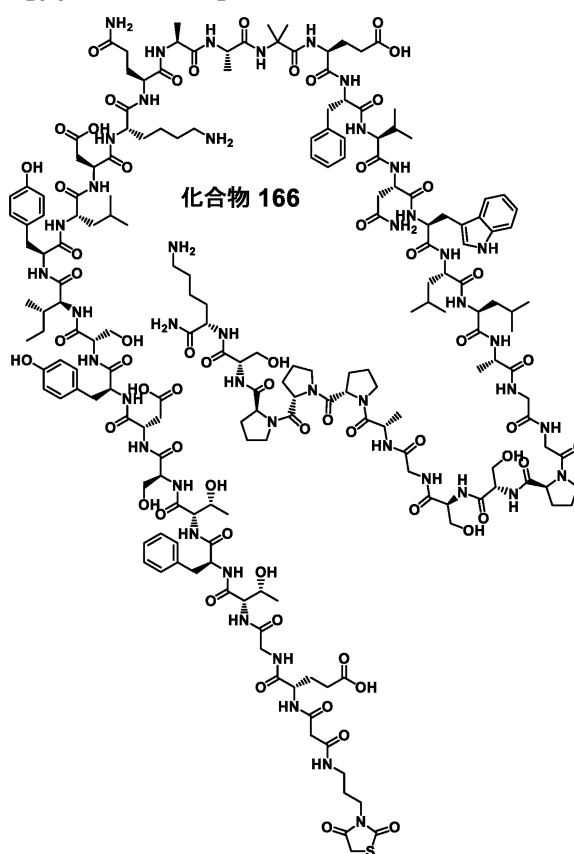


【図 1 - 165】



化合物 165

【図 1 - 166】

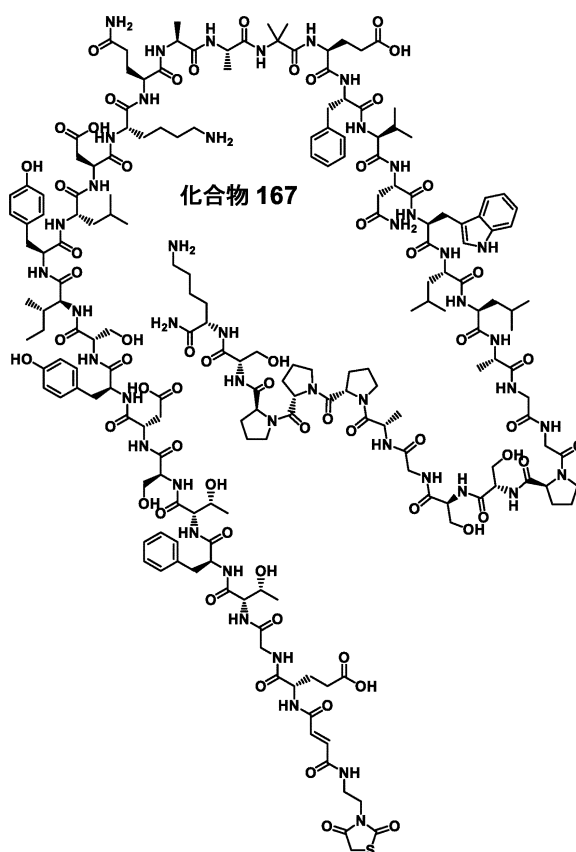


化合物 166

10

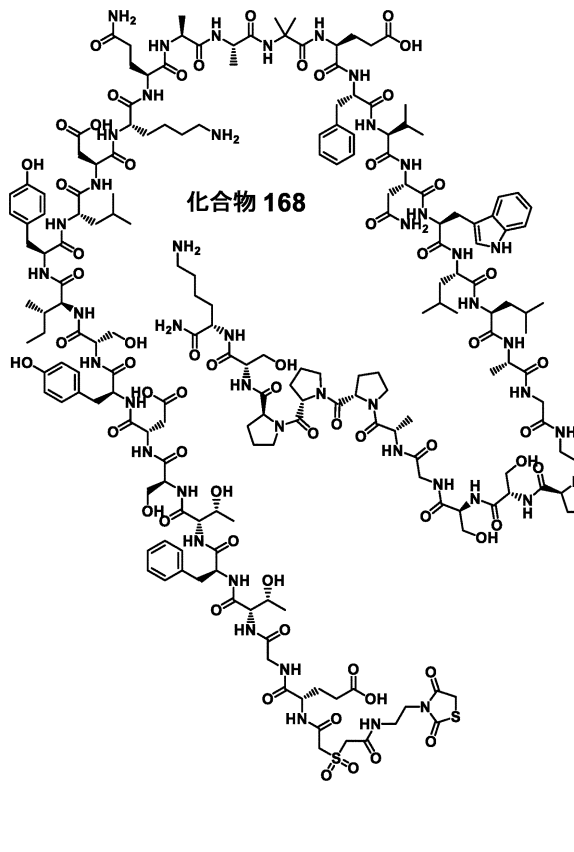
20

【図 1 - 167】



化合物 167

【図 1 - 168】



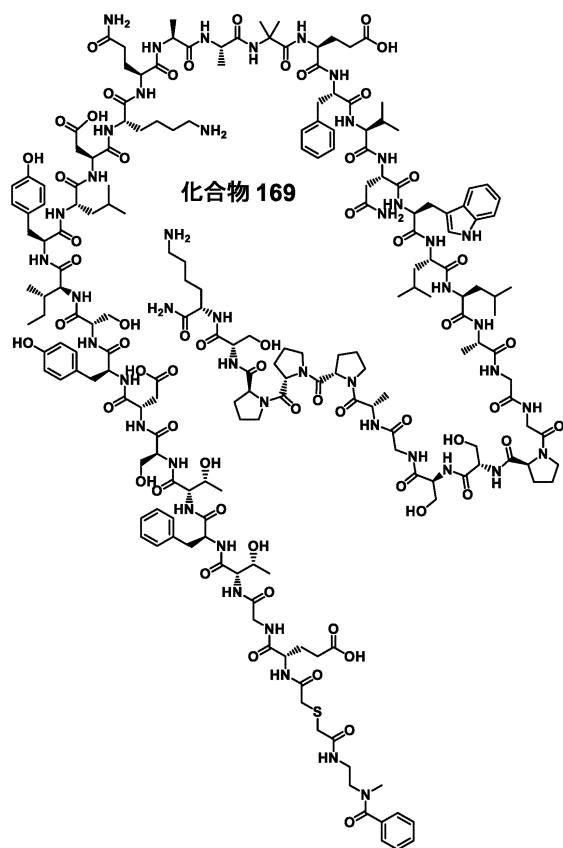
化合物 168

30

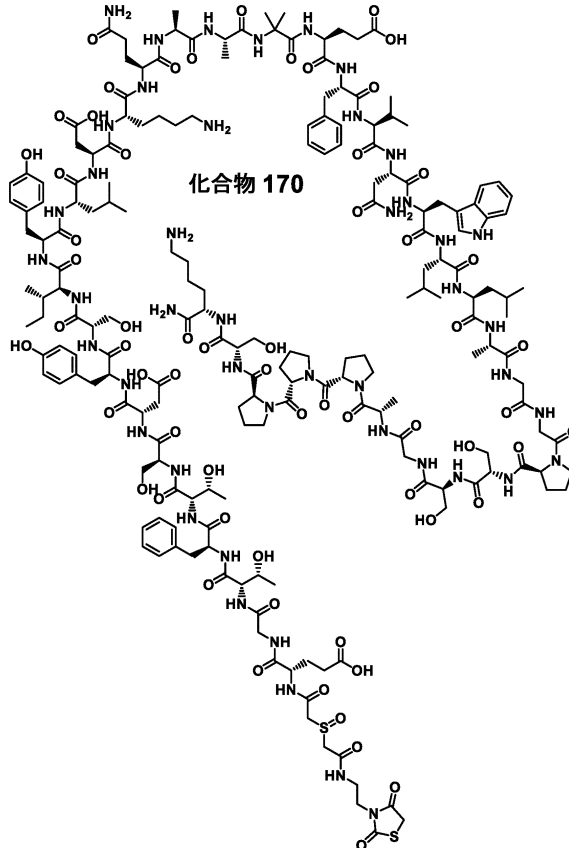
40

50

【図 1-169】



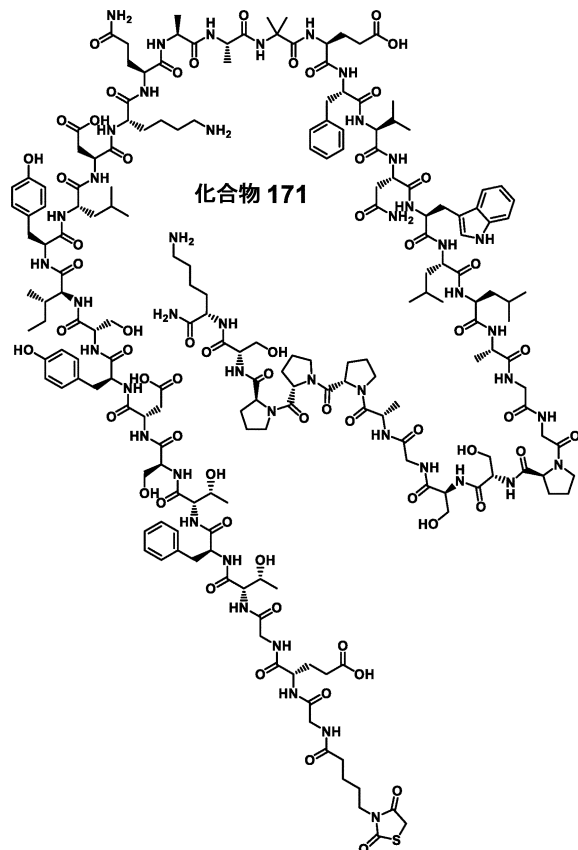
【図 1-170】



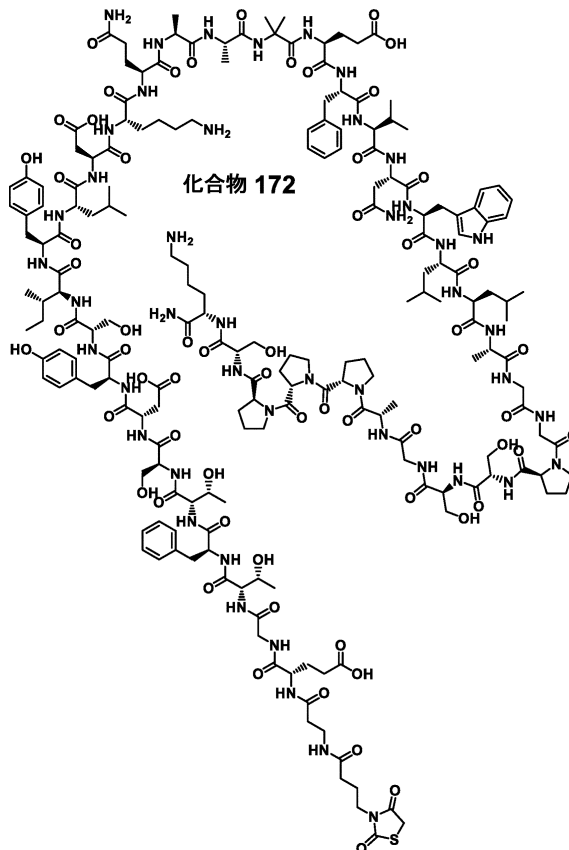
10

20

【図 1-171】



【図 1-172】

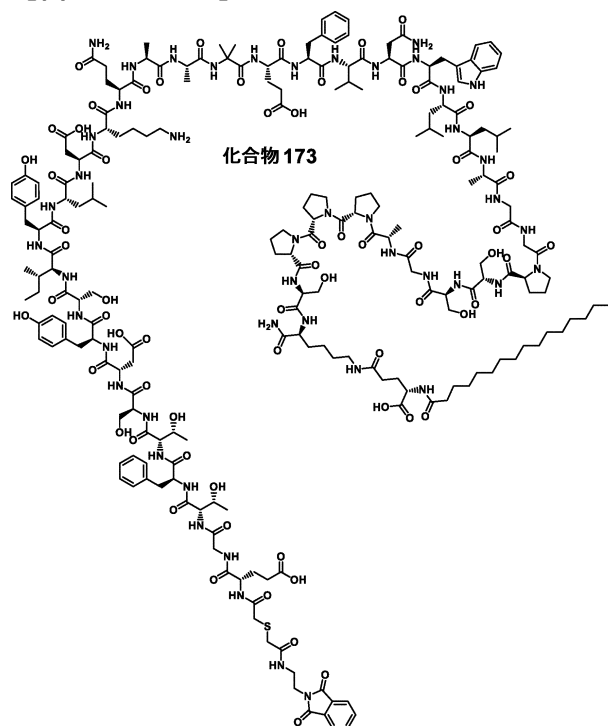


30

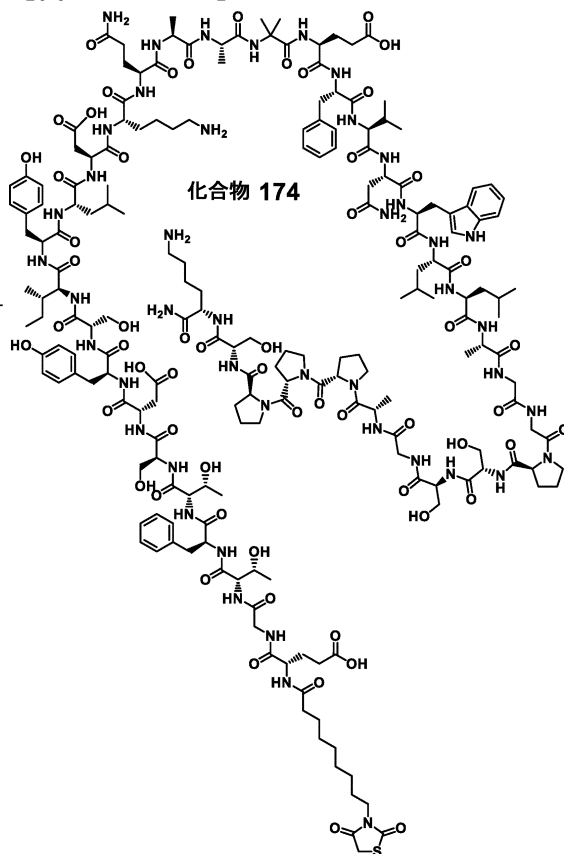
40

50

【図 1-173】



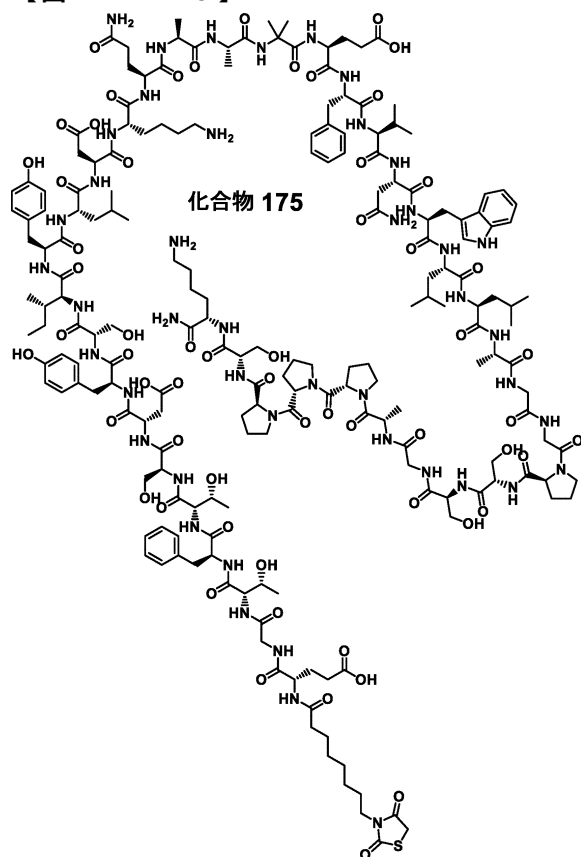
【図 1-174】



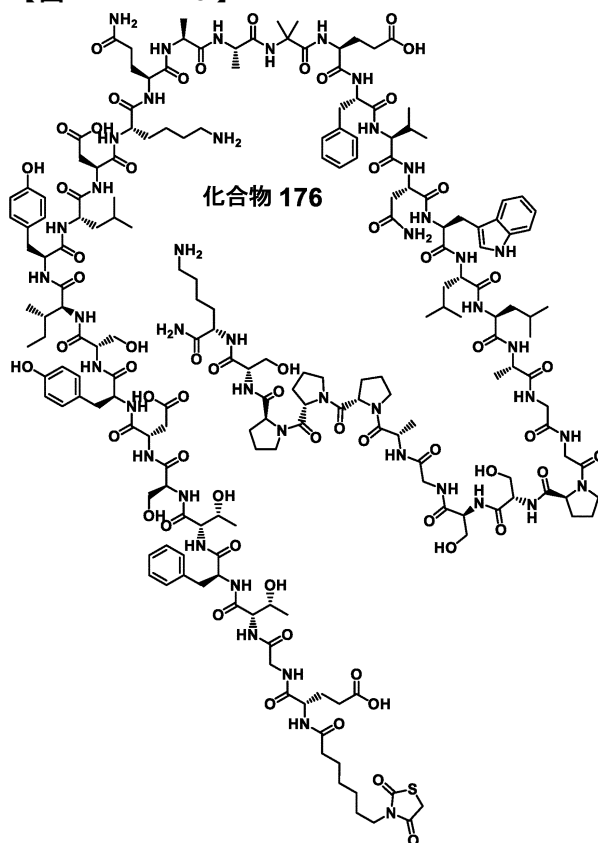
10

20

【図 1-175】



【図 1-176】

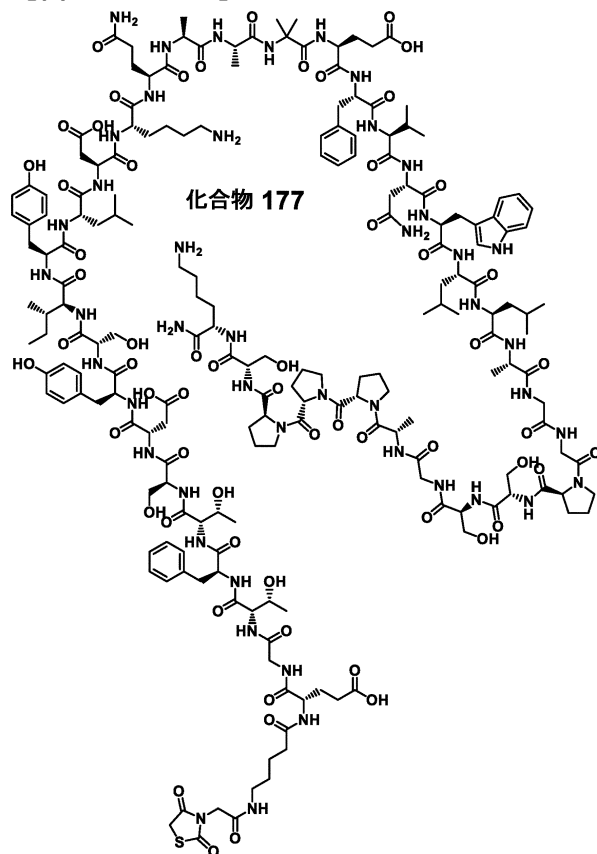


30

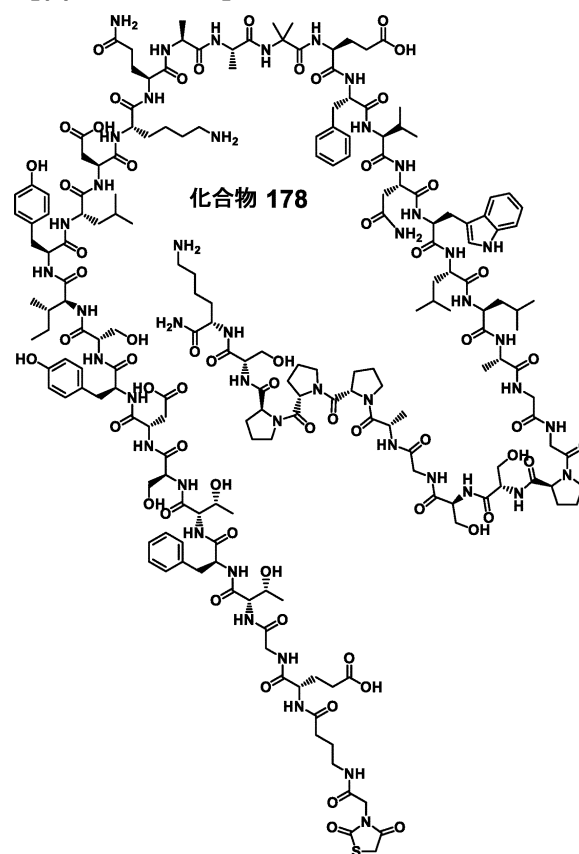
40

50

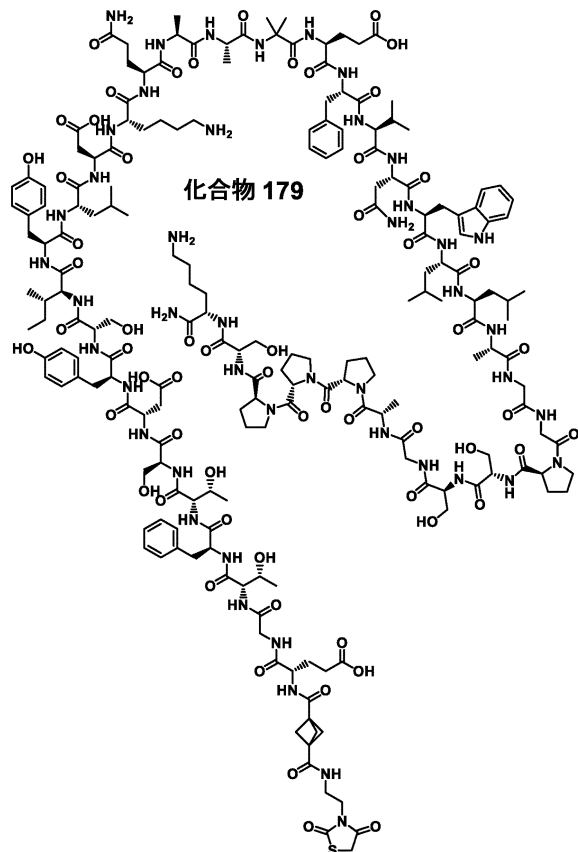
【図 1 - 177】



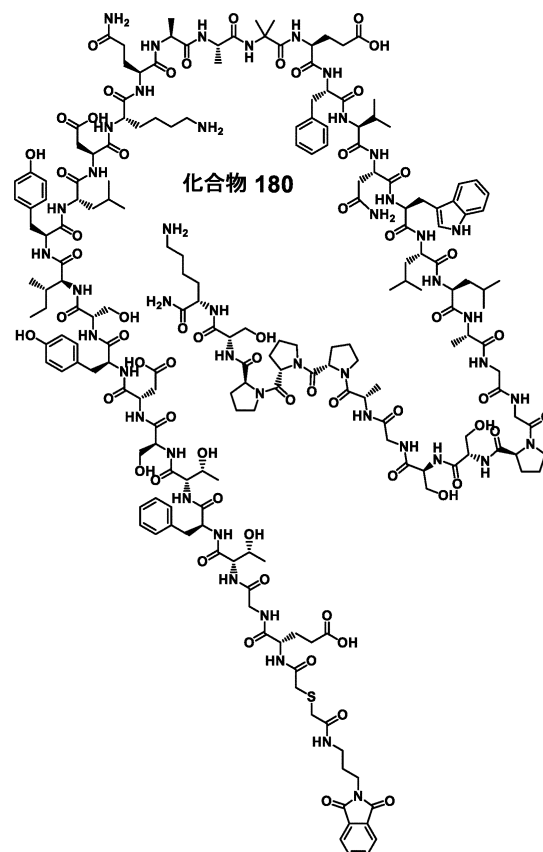
【図 1 - 178】



【図 1 - 179】



【図 1 - 180】



10

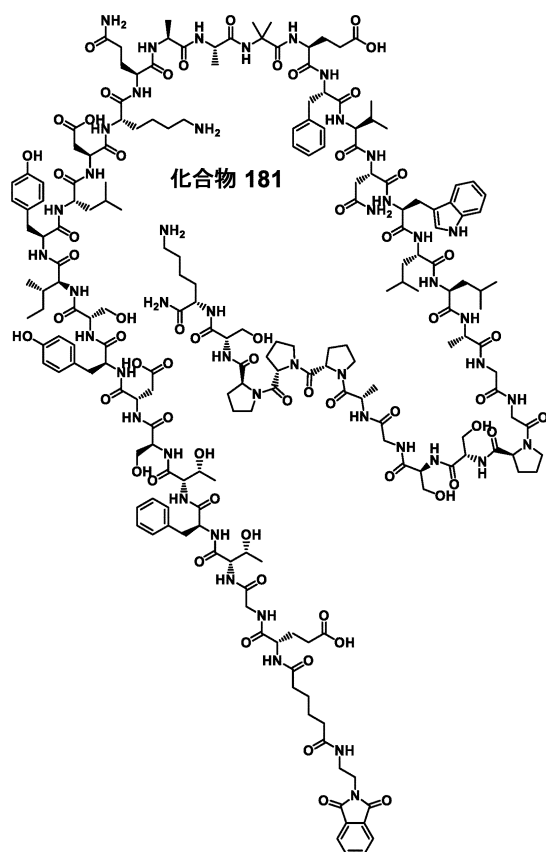
20

30

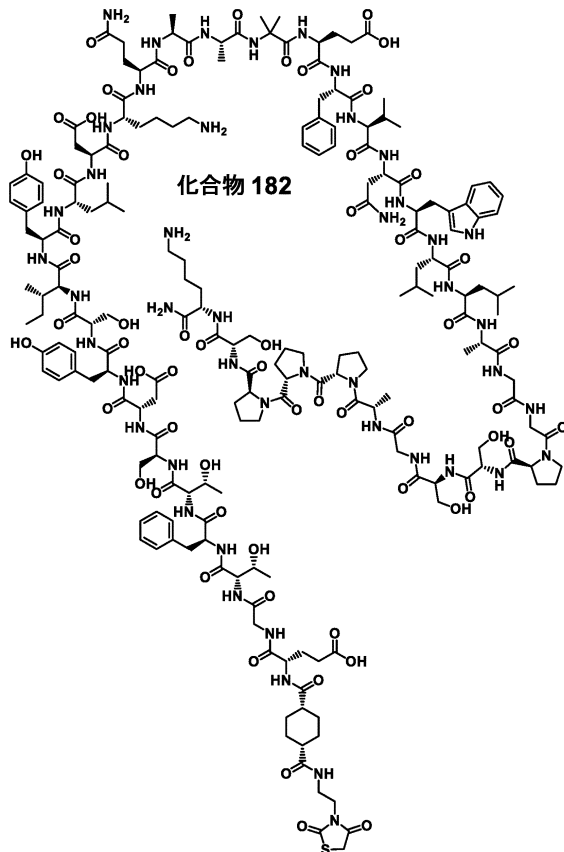
40

50

【図 1 - 181】



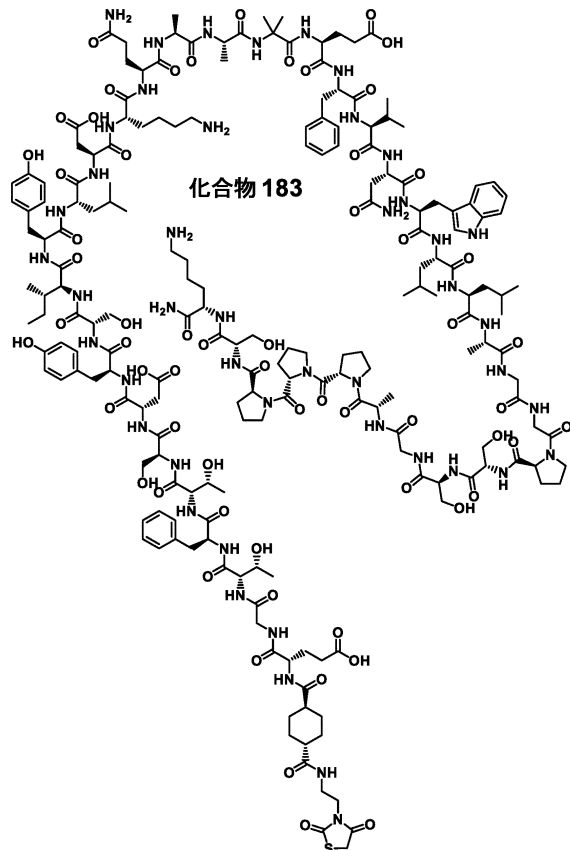
【図 1 - 182】



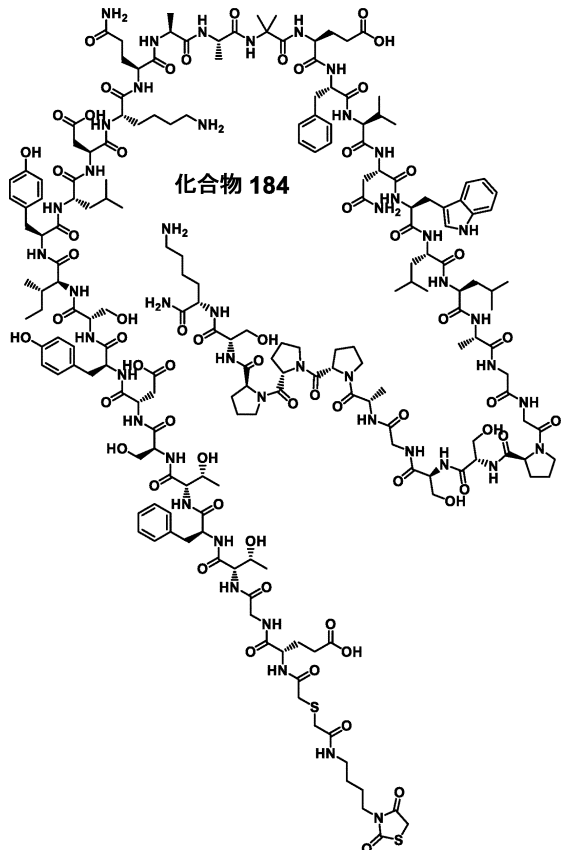
10

20

【図 1 - 183】



【図 1 - 184】



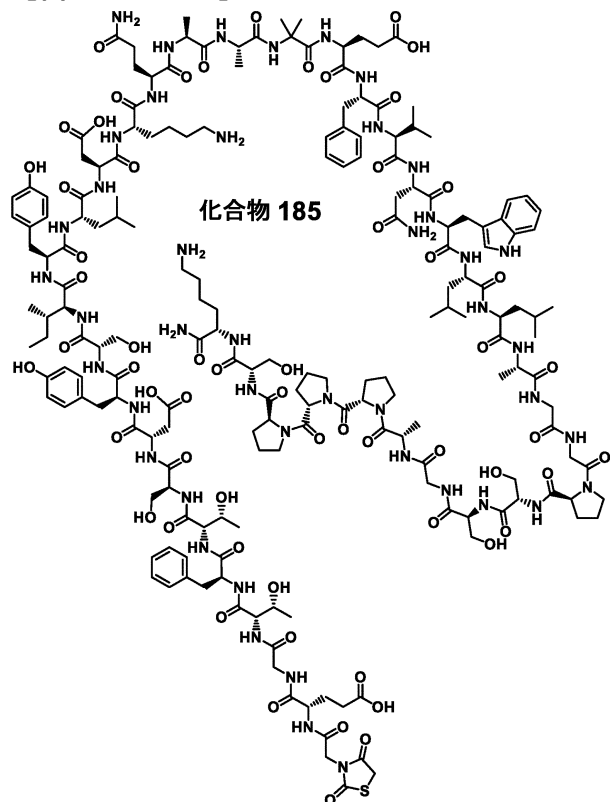
30

40

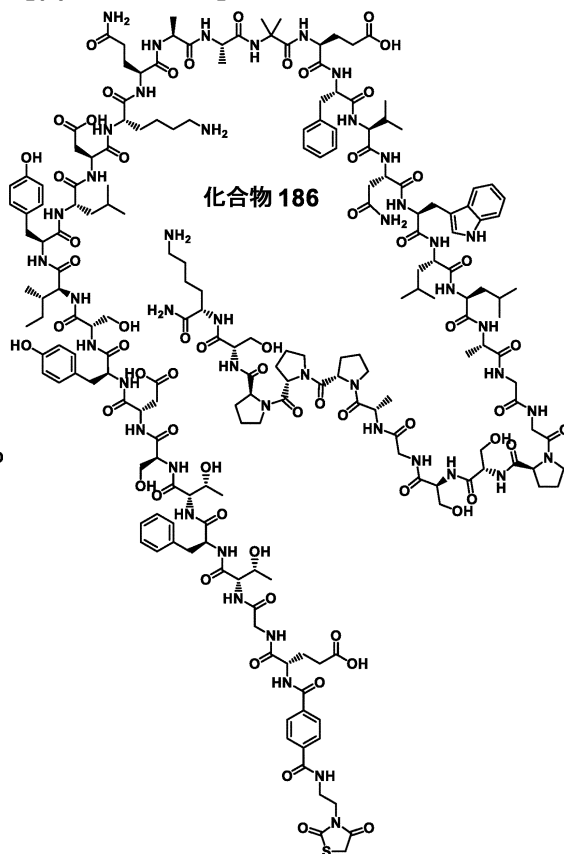
50



【図 1 - 185】



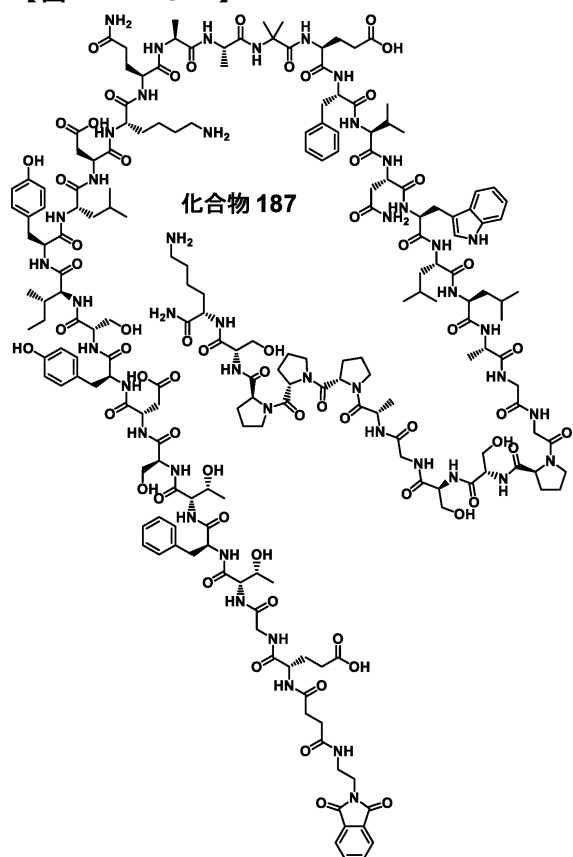
【図 1 - 186】



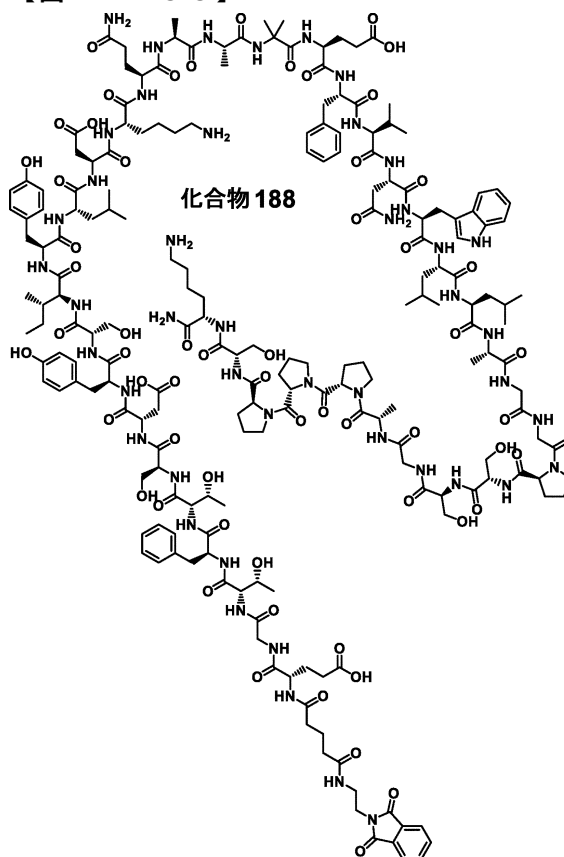
10

20

【図 1 - 187】



【図 1 - 188】

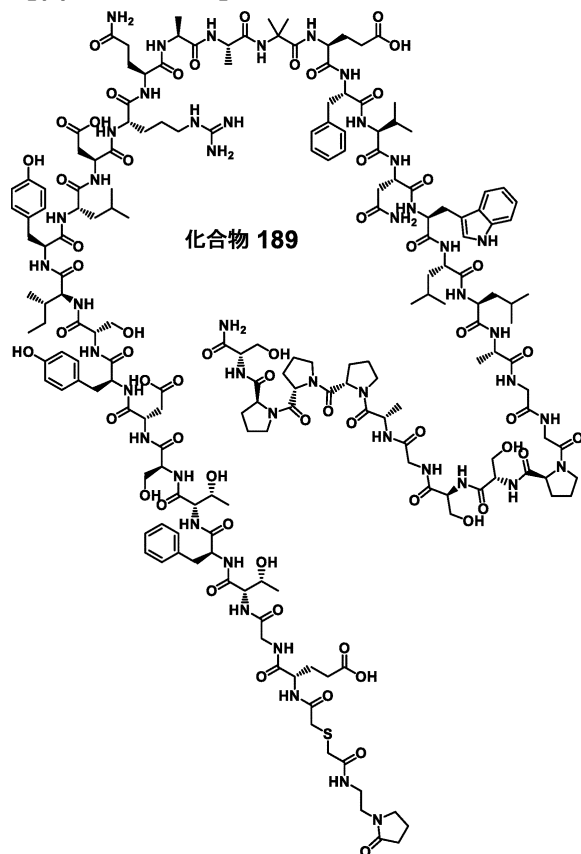


30

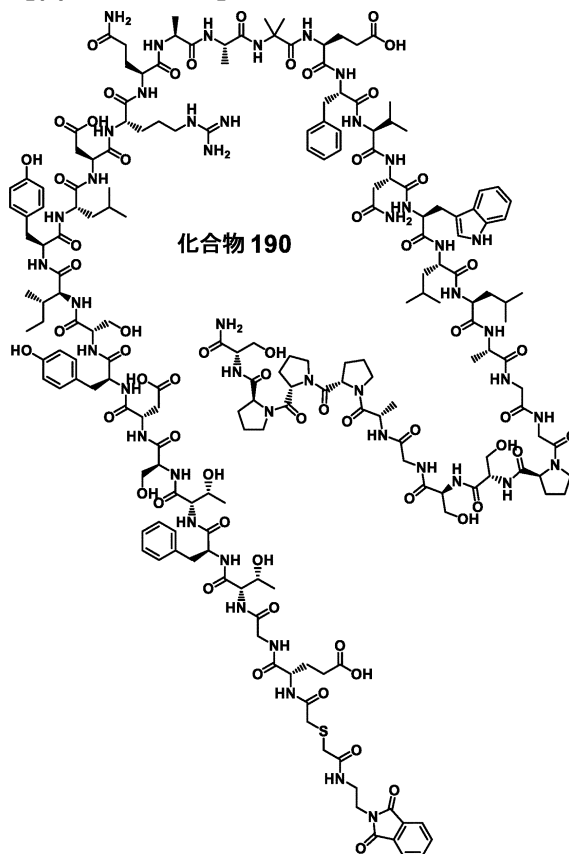
40

50

【図 1 - 189】



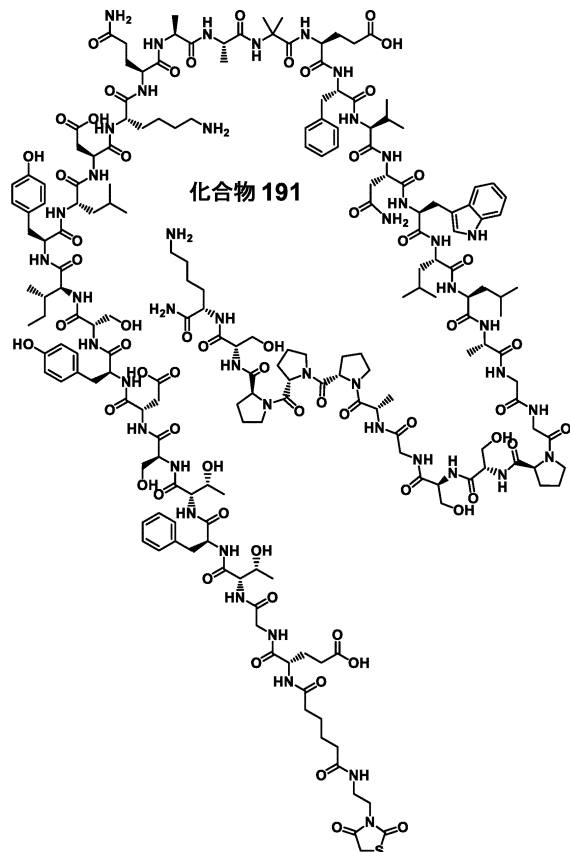
【図 1 - 190】



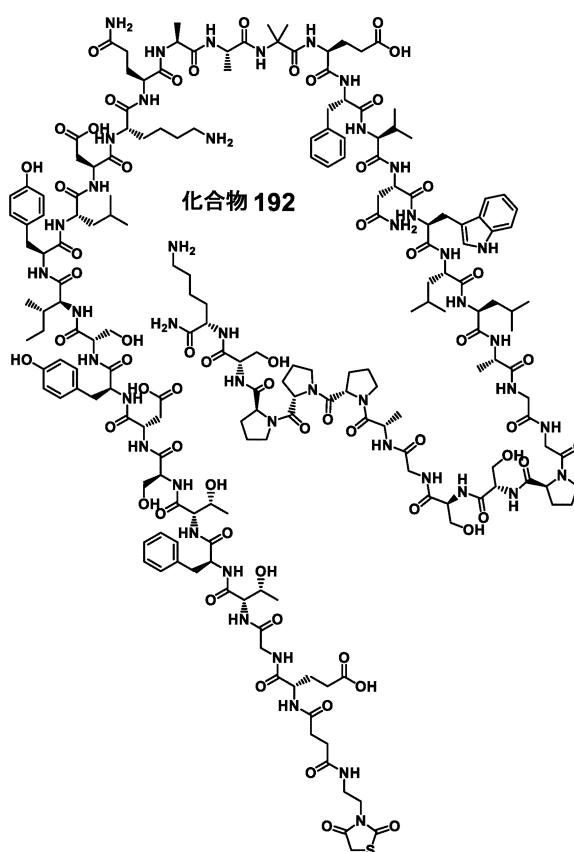
10

20

【図 1 - 191】



【図 1 - 192】

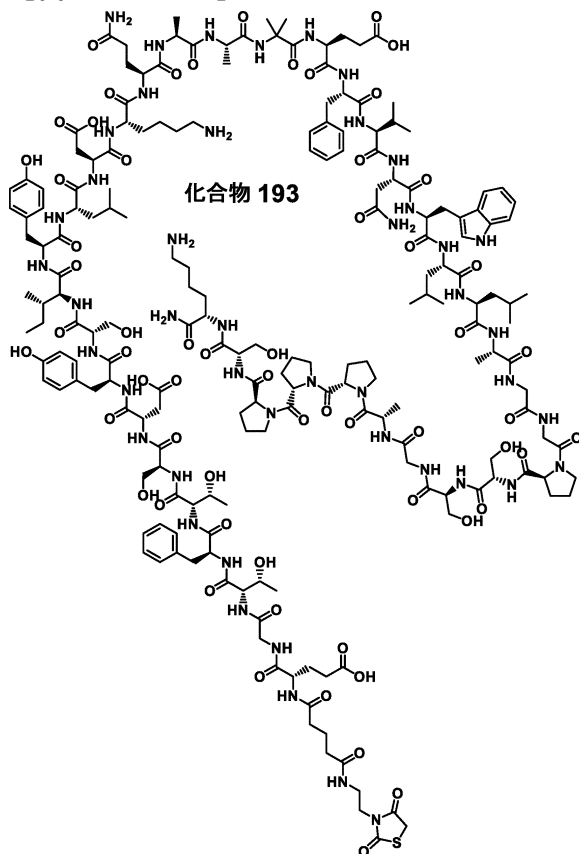


30

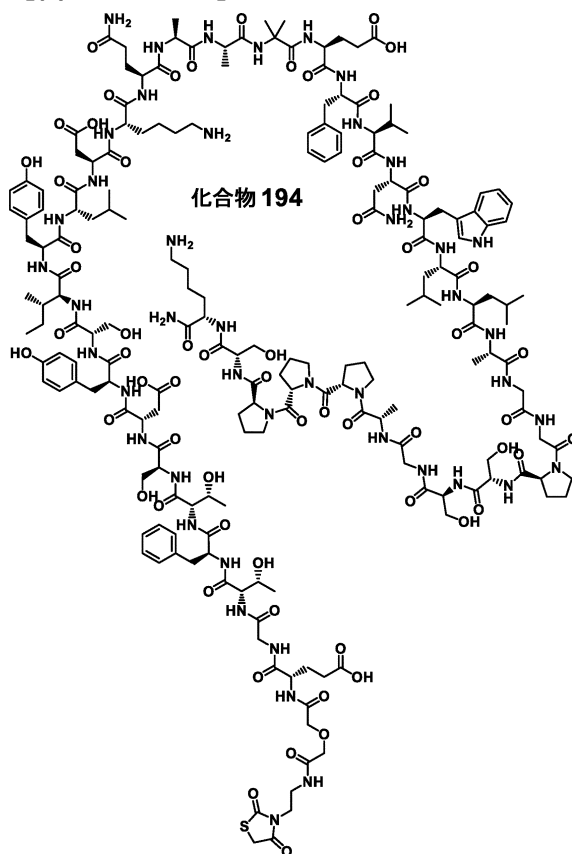
40

50

【図 1 - 193】



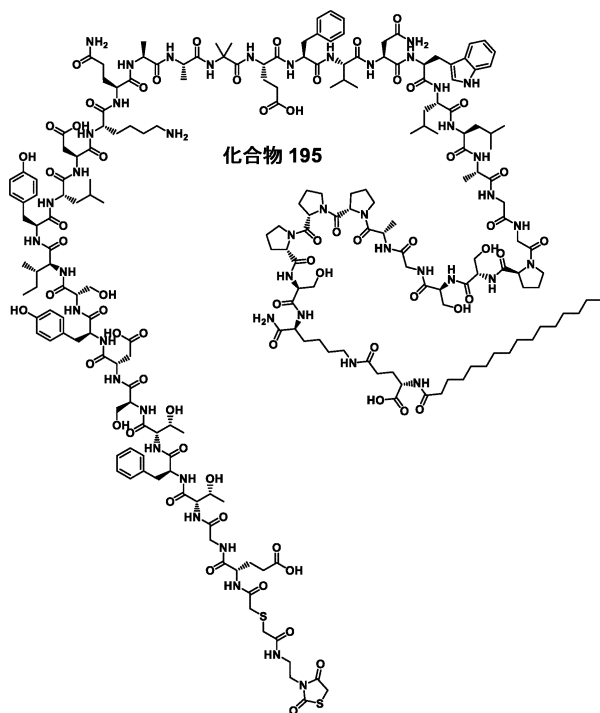
【図 1 - 194】



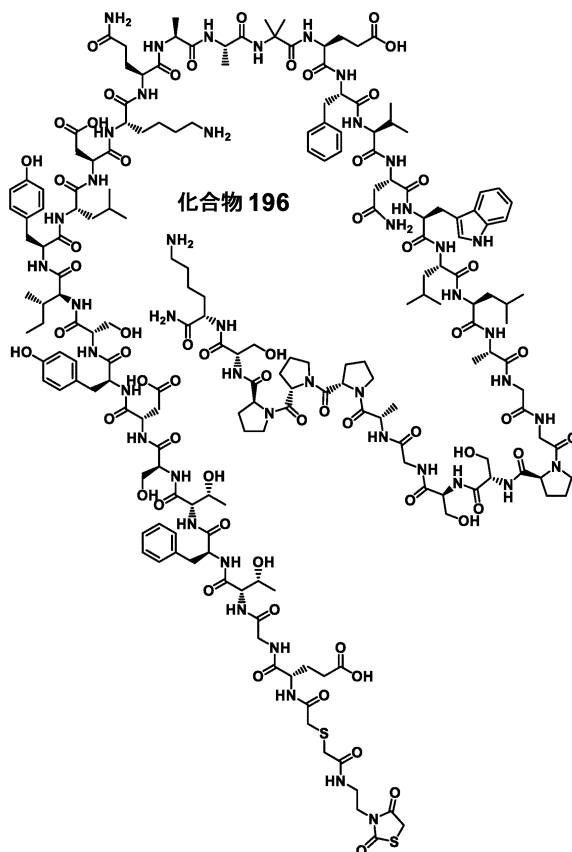
10

20

【図 1 - 195】



【図 1 - 196】

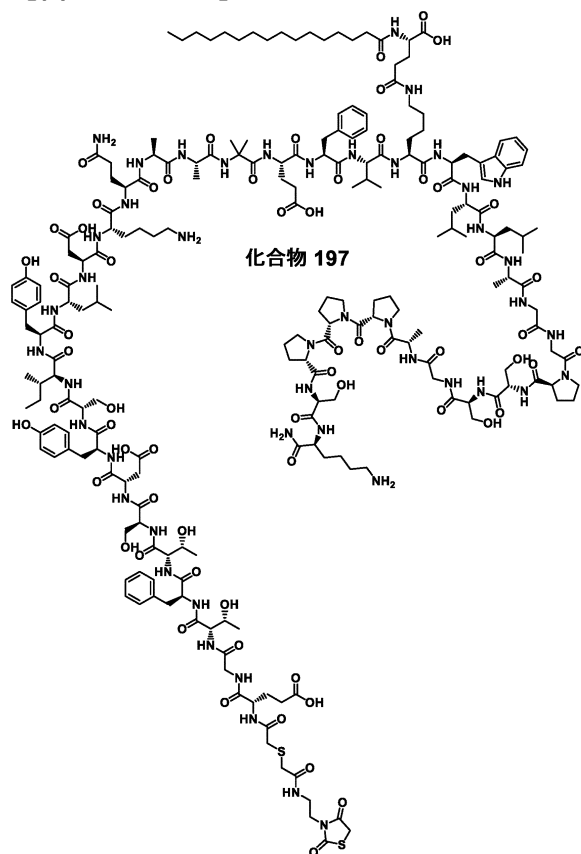


30

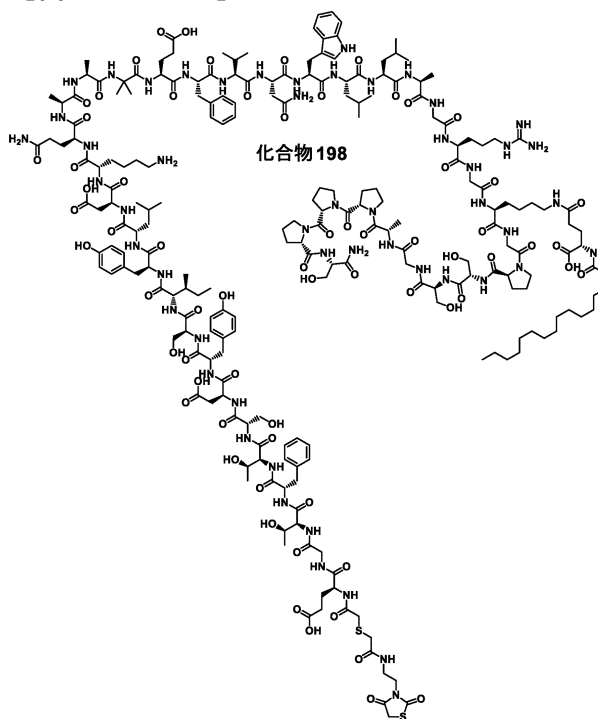
40

50

【図 1 - 197】



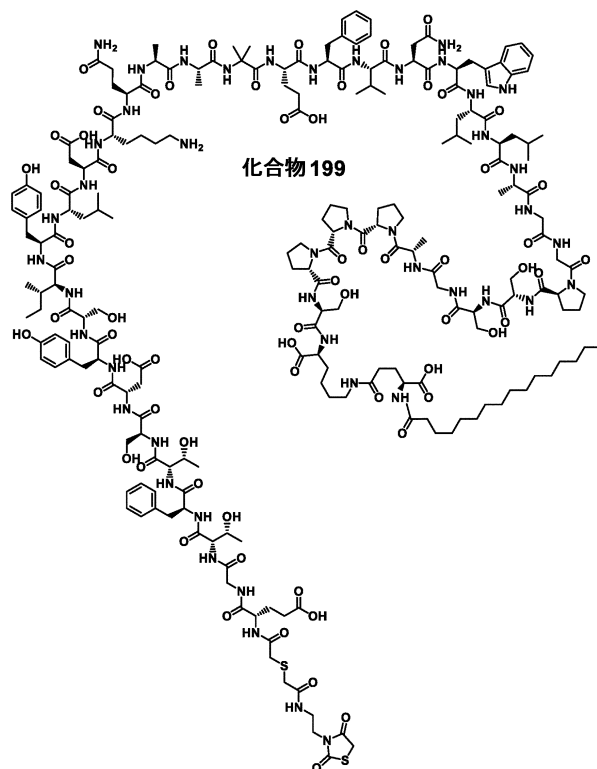
【図 1 - 198】



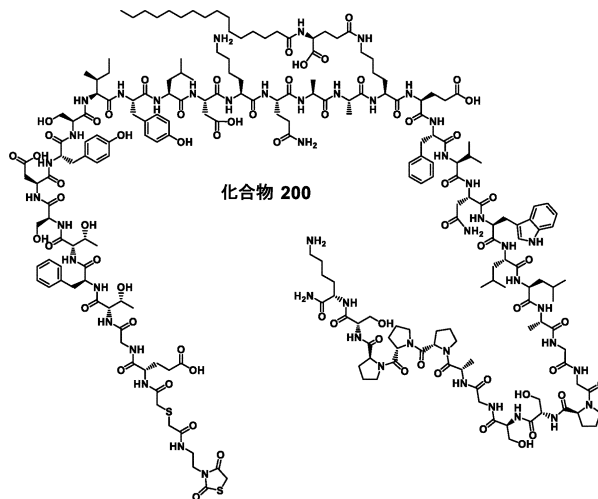
10

20

【図 1 - 199】



【図 1 - 200】

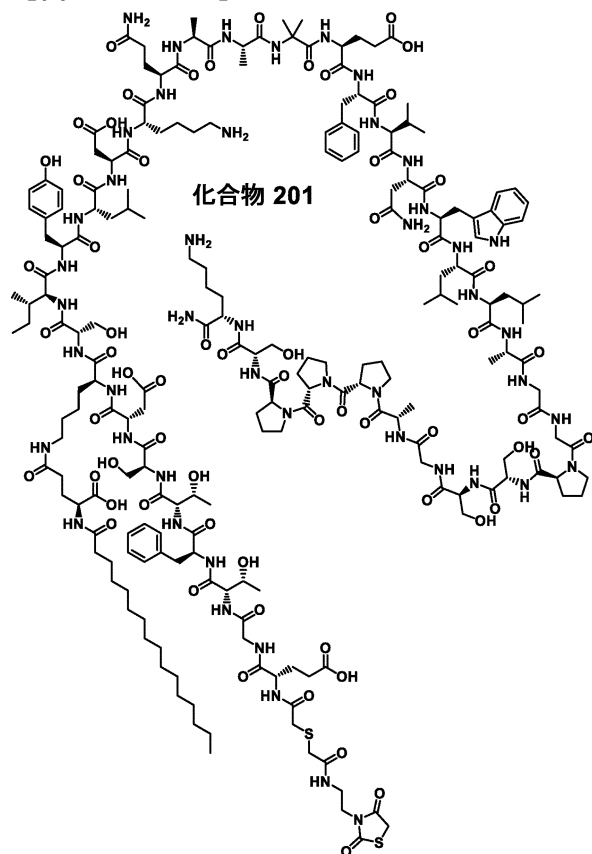


30

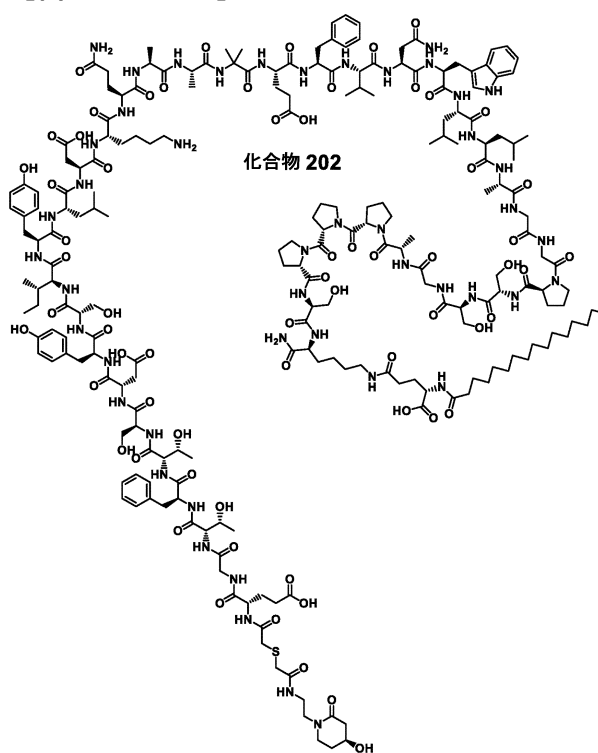
40

50

【図 1 - 201】



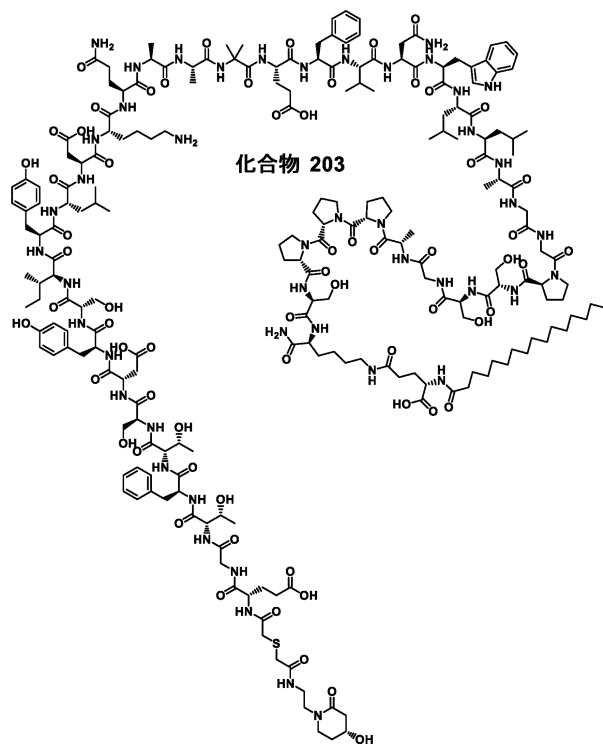
【図 1 - 202】



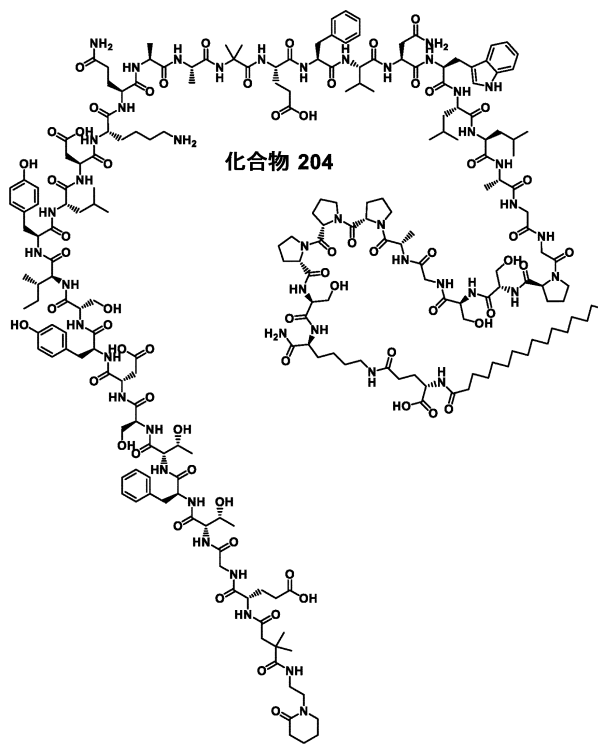
10

20

【図 1 - 203】



【図 1 - 204】

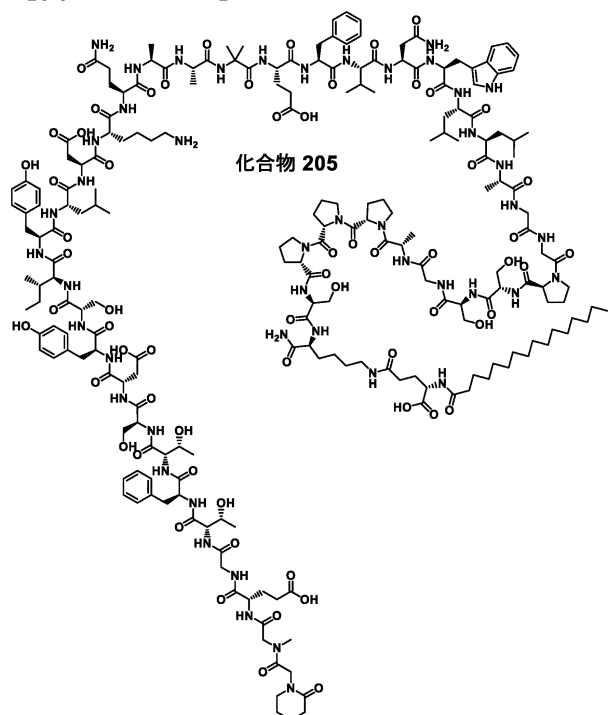


30

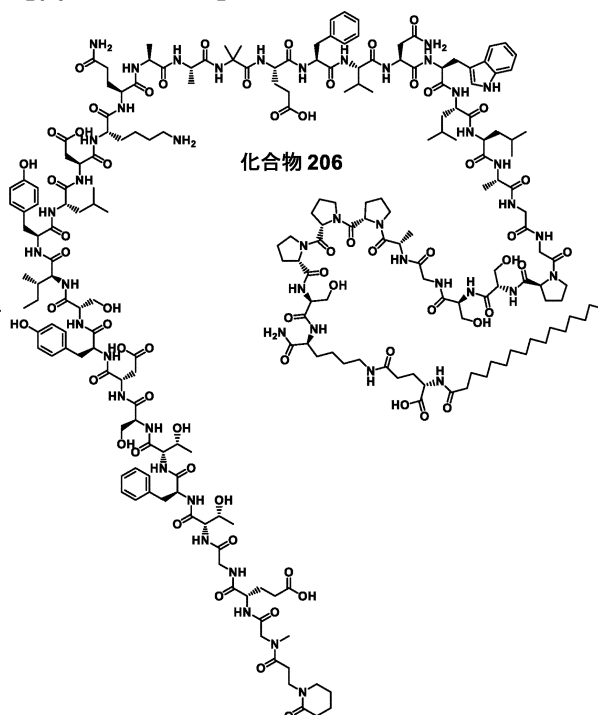
40

50

【図 1 - 205】



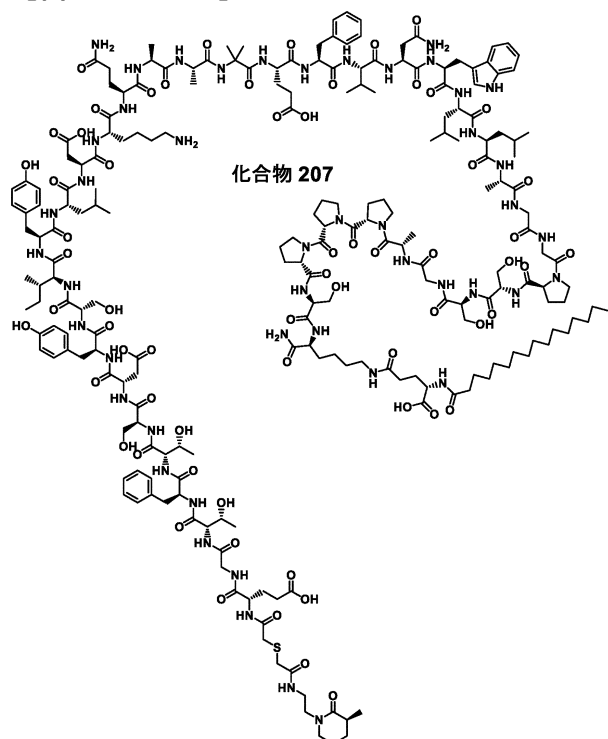
【図 1 - 206】



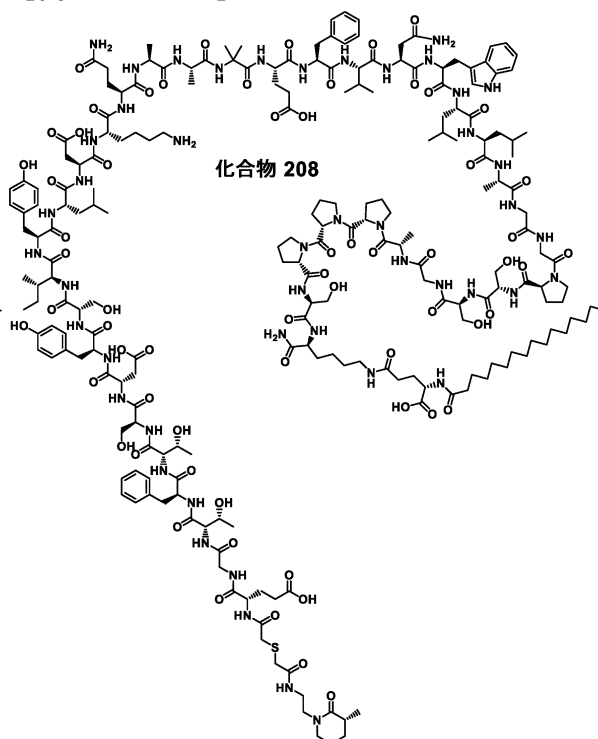
10

20

【図 1 - 207】



【図 1 - 208】

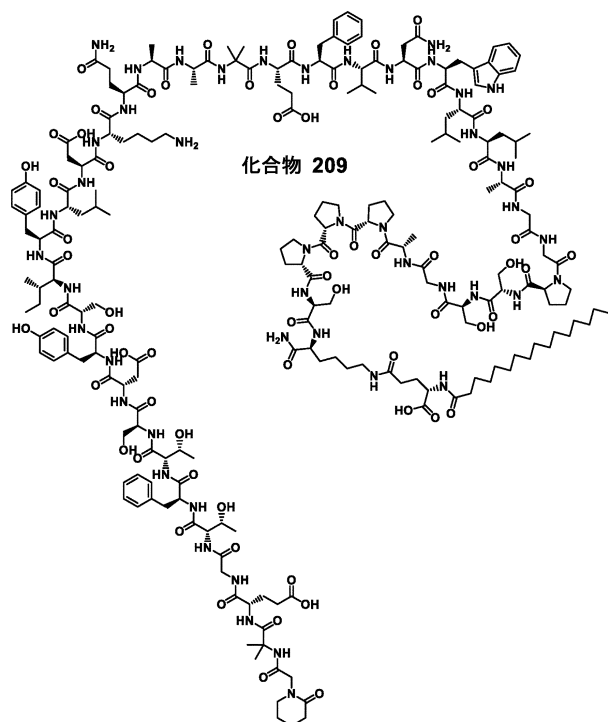


30

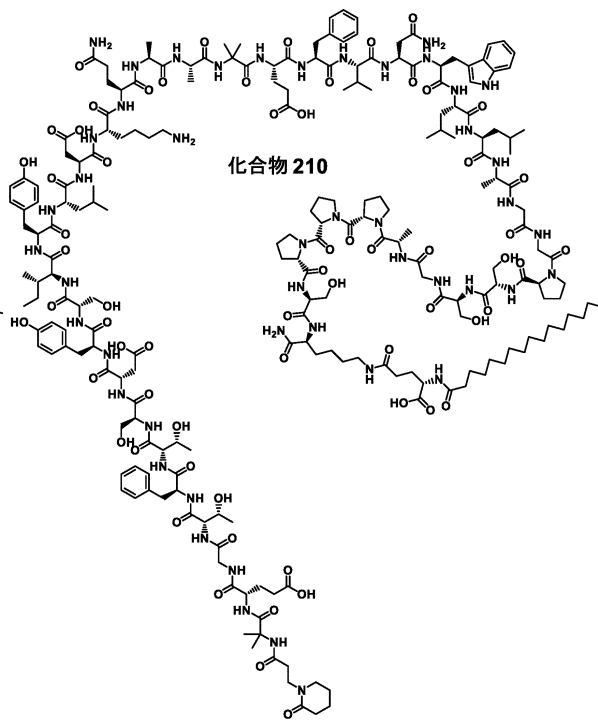
40

50

【図 1 - 209】



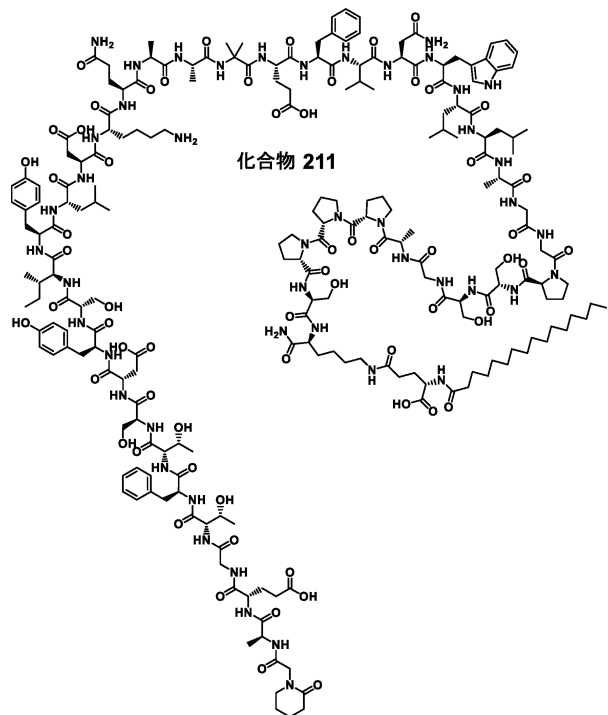
【図 1 - 210】



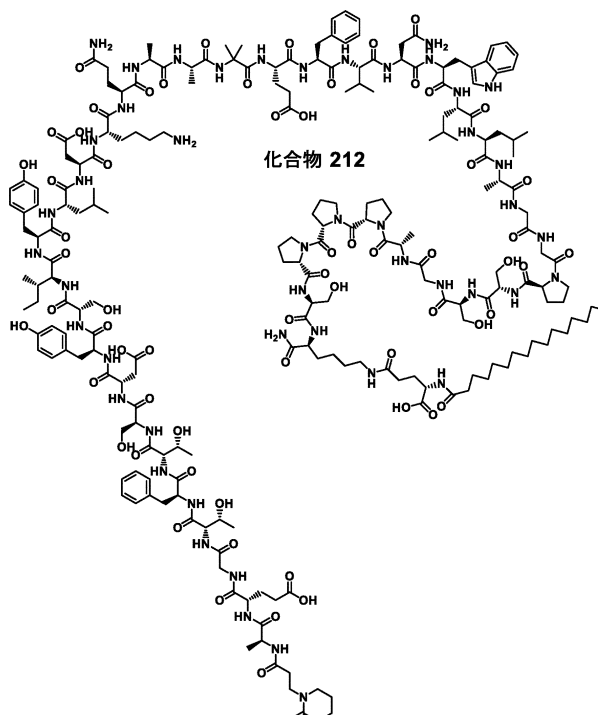
10

20

【図 1 - 211】



【図 1 - 212】

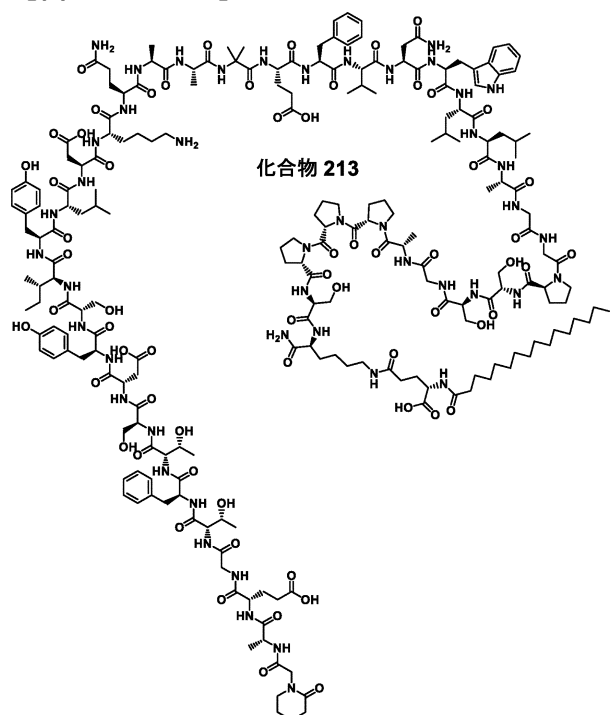


30

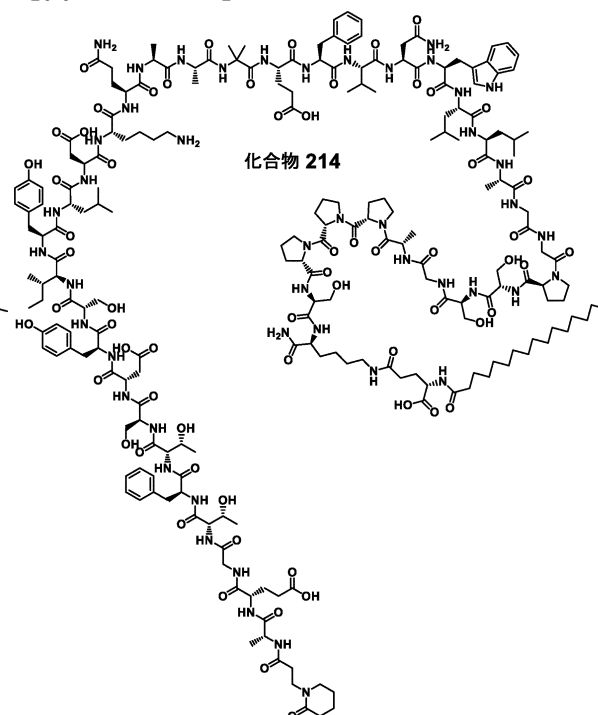
40

50

【図 1 - 2 1 3】



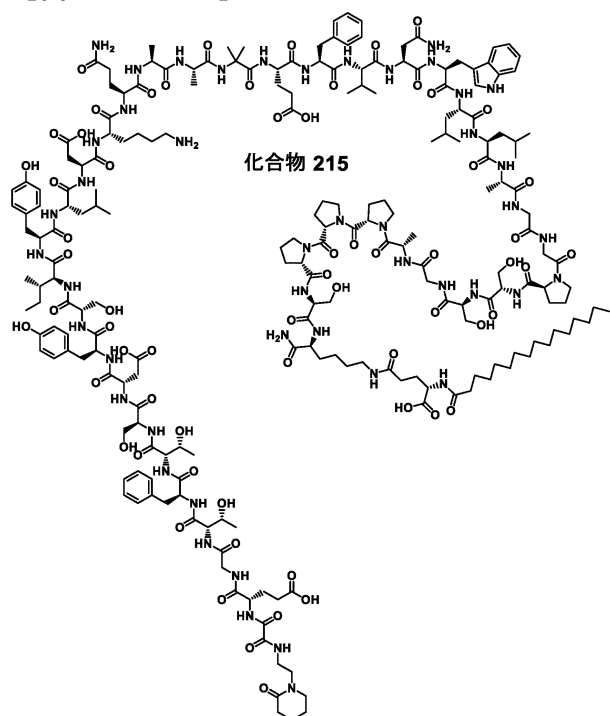
【図 1 - 2 1 4】



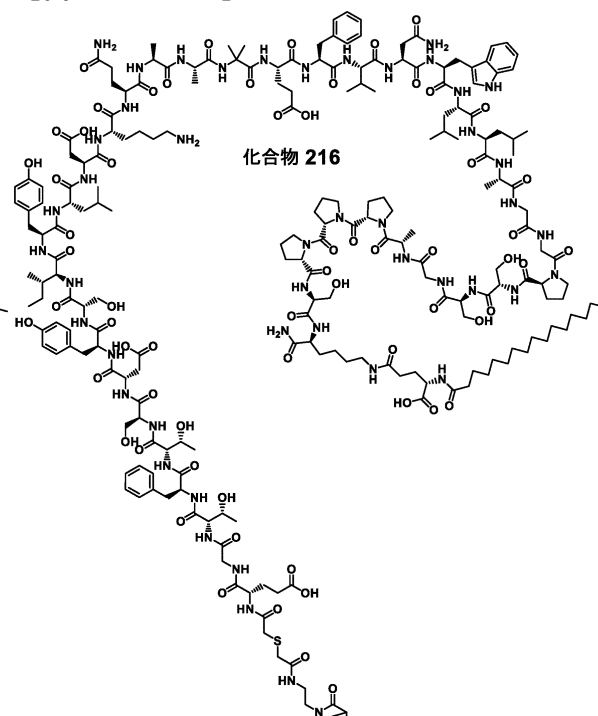
10

20

【図 1 - 2 1 5】



【図 1 - 2 1 6】



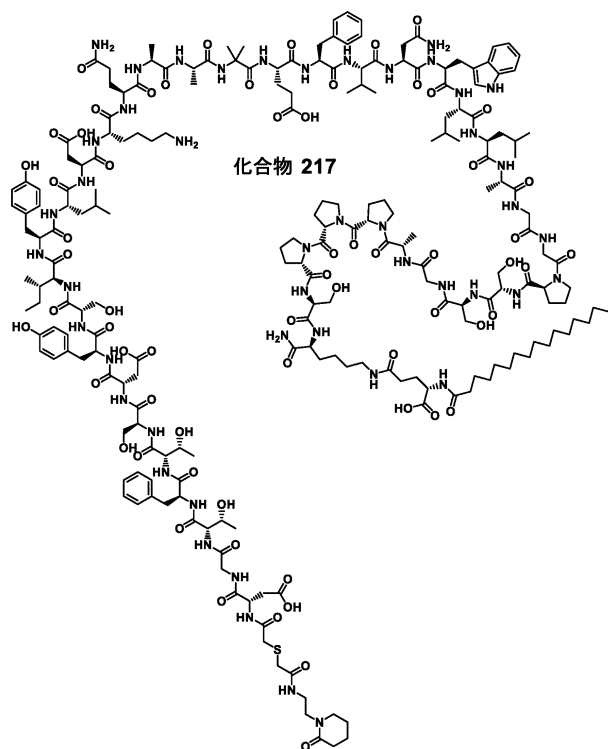
30

40

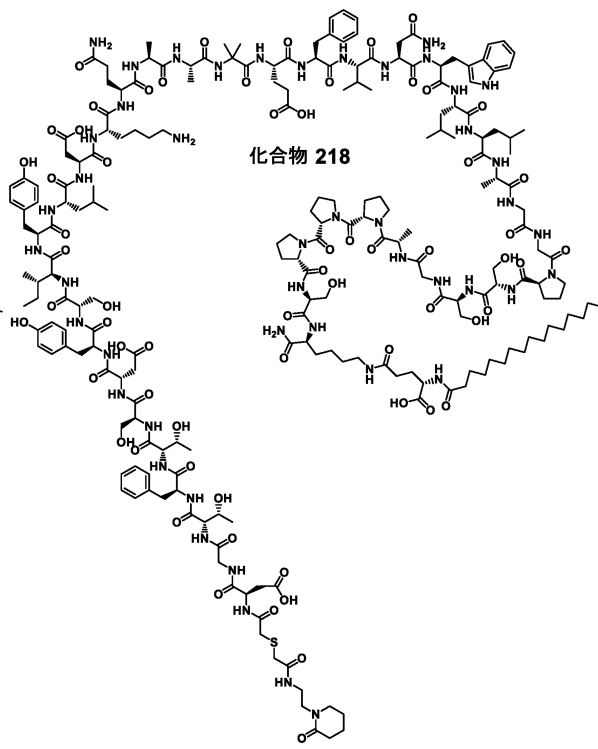
50



【図 1 - 2 1 7】



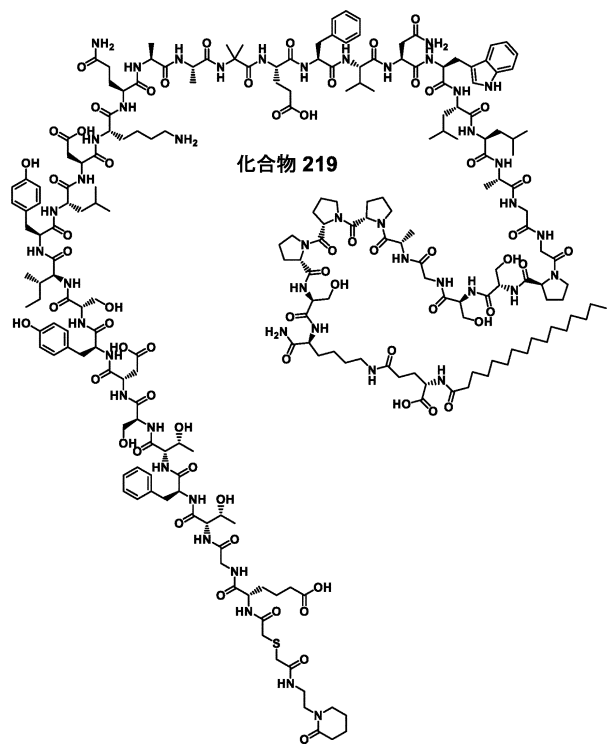
【図 1 - 2 1 8】



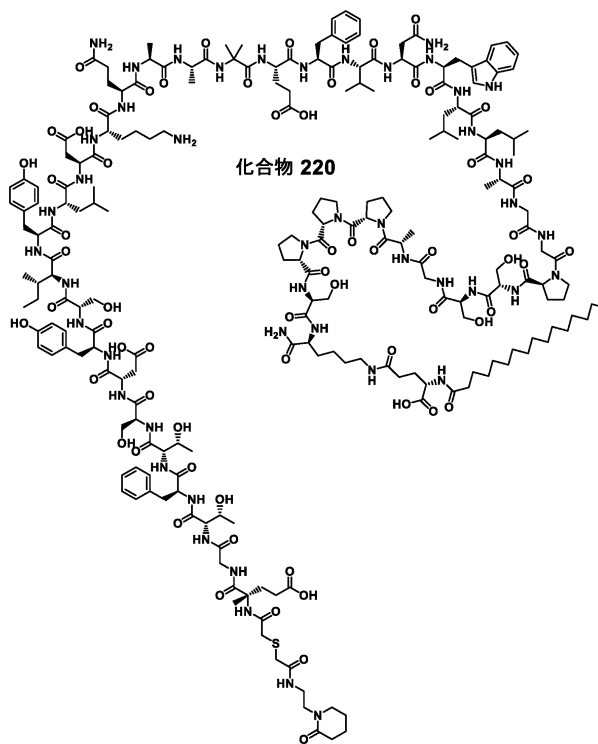
10

20

【図 1 - 2 1 9】



【図 1 - 2 2 0】

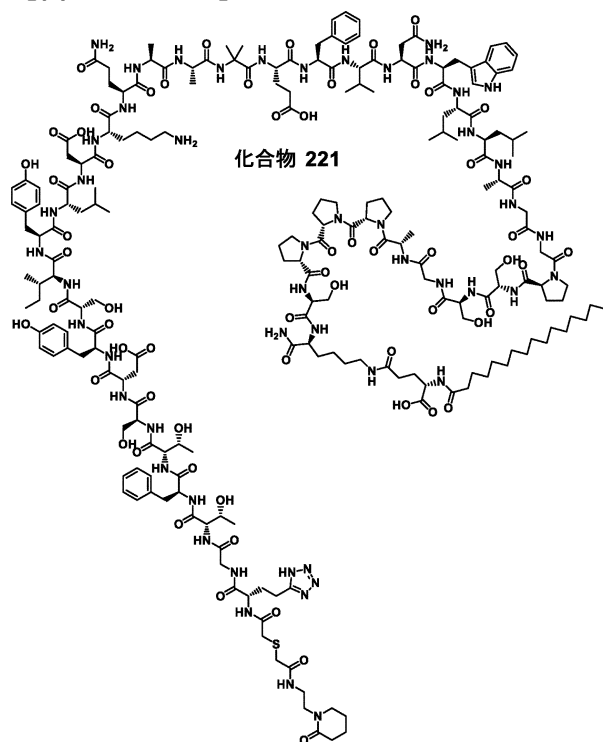


30

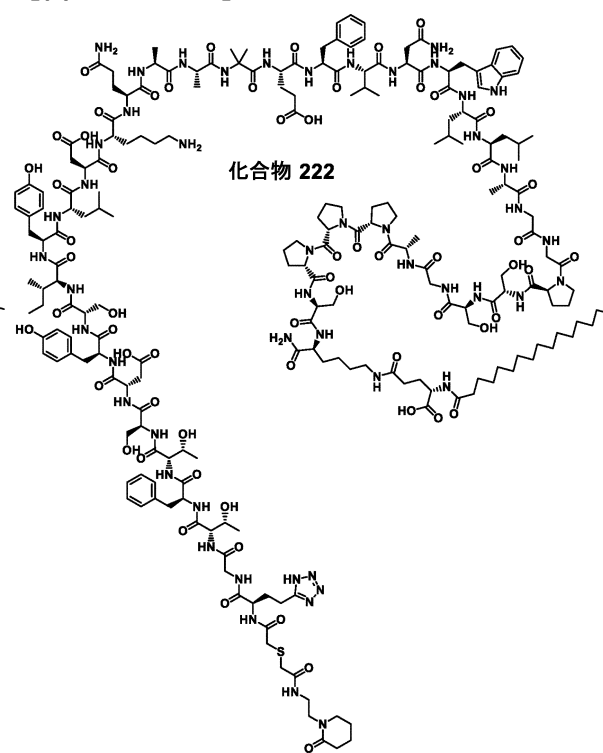
40

50

【図 1 - 2 2 1】



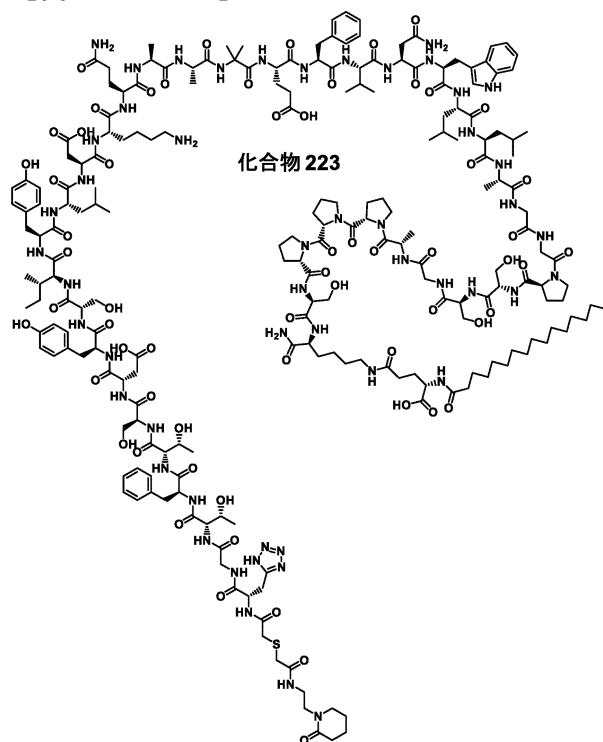
【図 1 - 2 2 2】



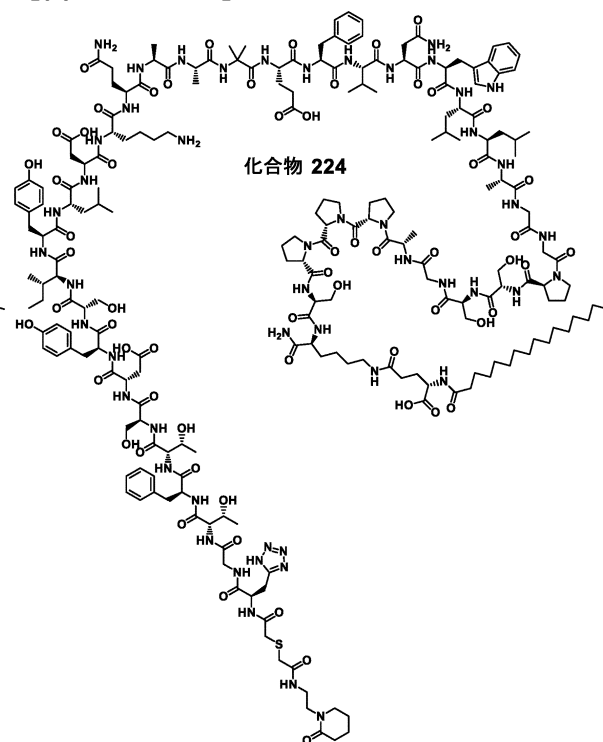
10

20

【図 1 - 2 2 3】



【図 1 - 2 2 4】

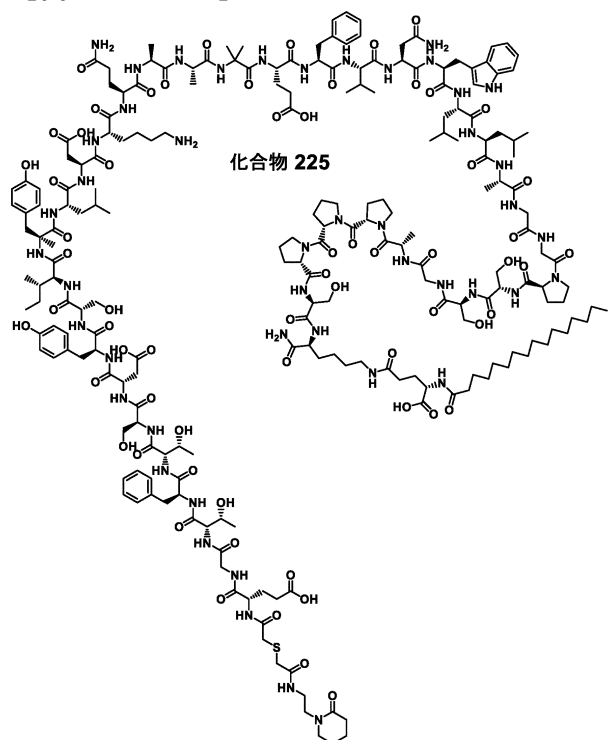


30

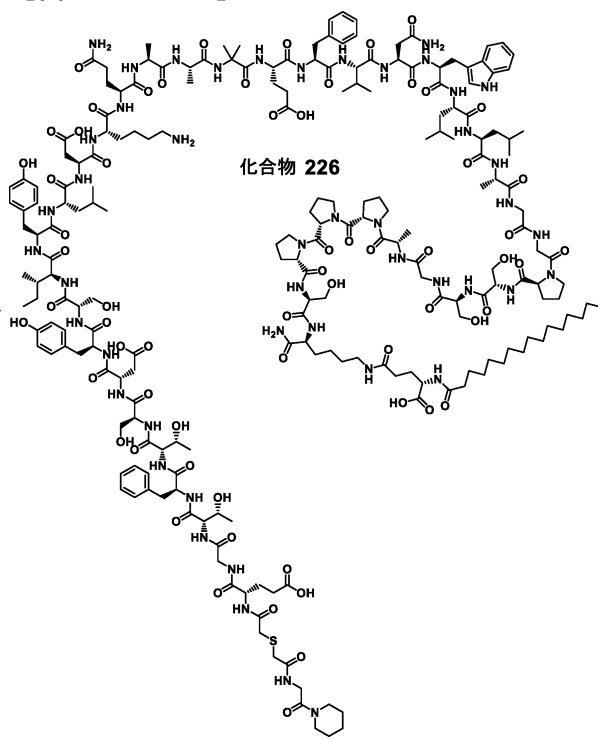
40

50

【図 1 - 225】



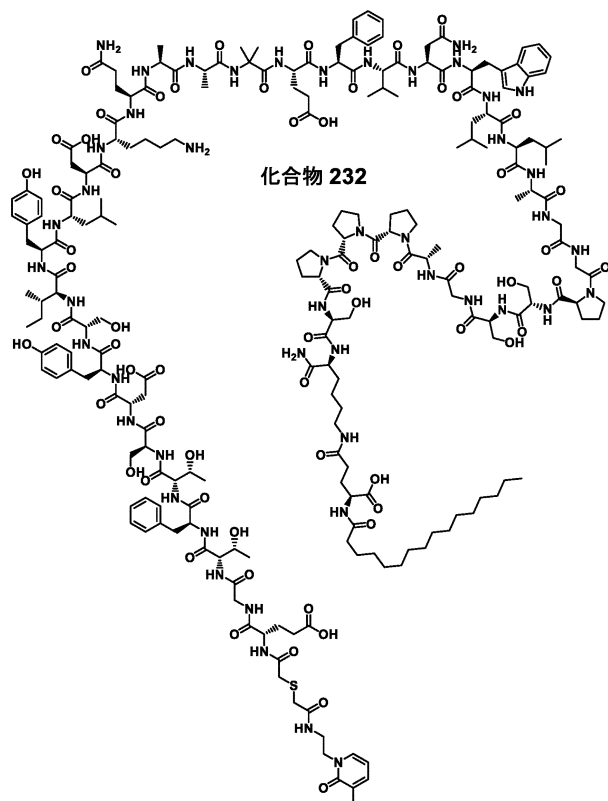
【図 1 - 226】



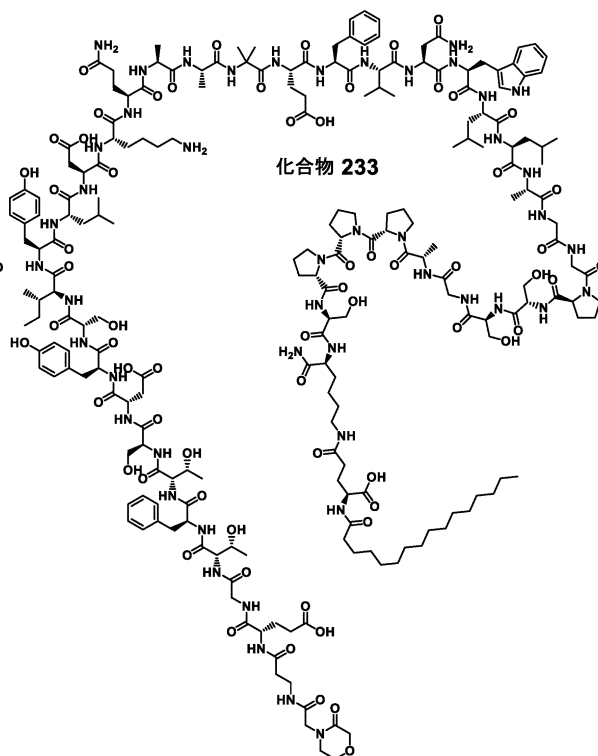
10

20

【図 1 - 227】



【図 1 - 228】

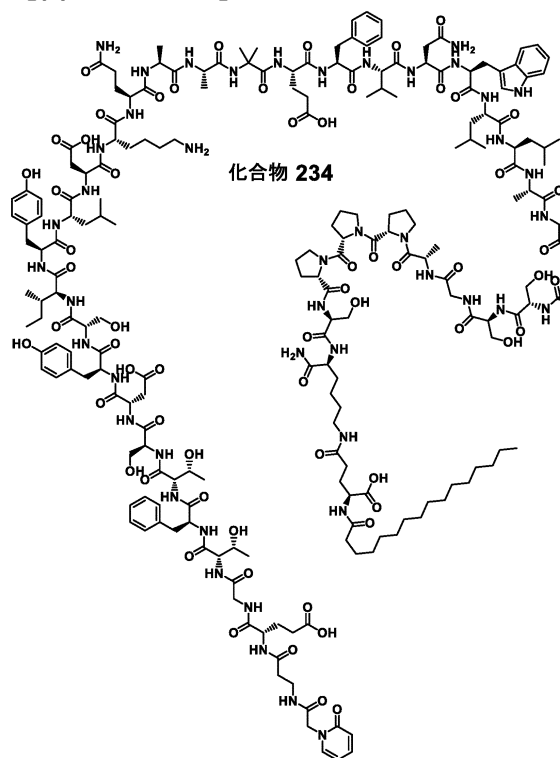


30

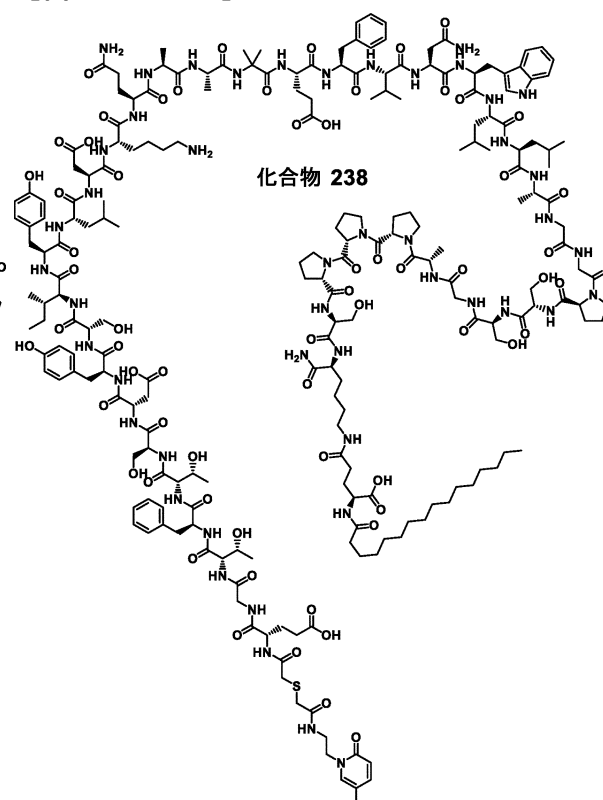
40

50

【図 1 - 2 2 9】



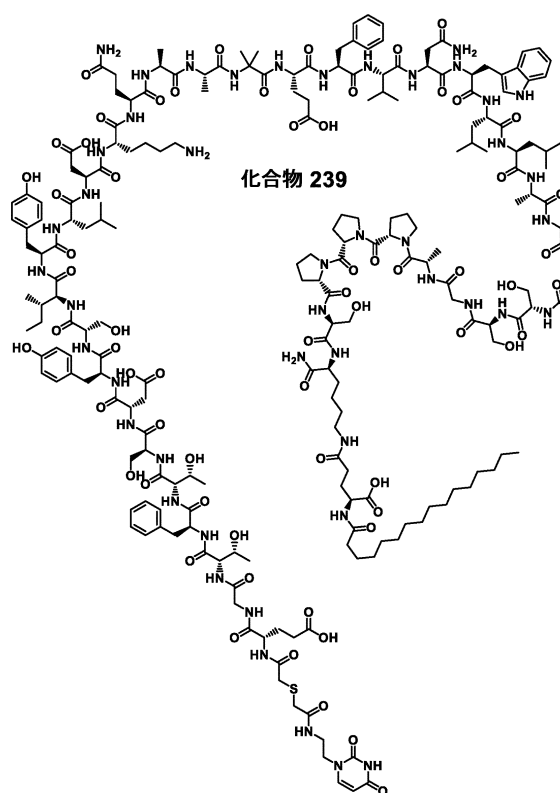
【図 1 - 2 3 0】



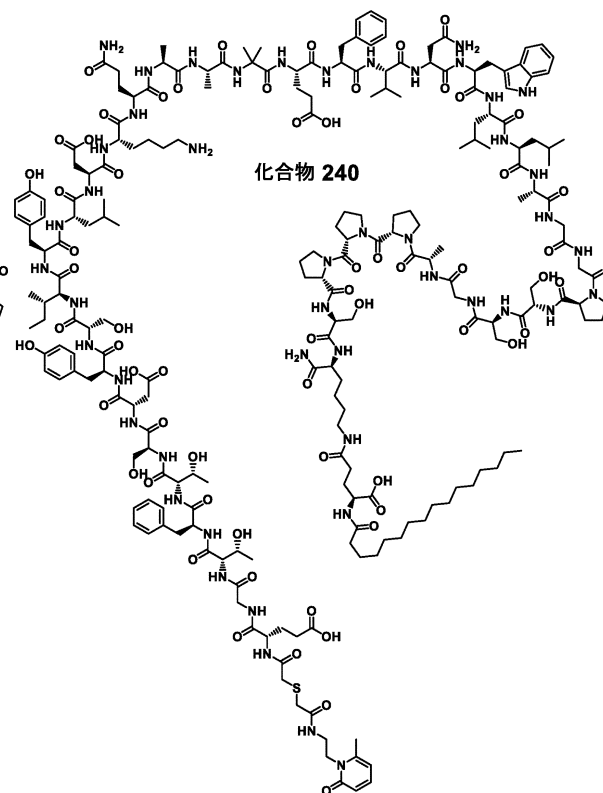
10

20

【図 1 - 2 3 1】



【図 1 - 2 3 2】

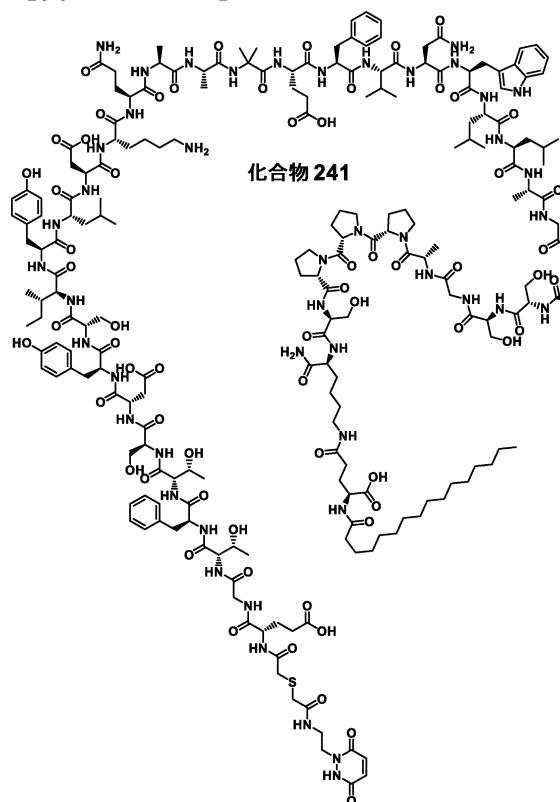


30

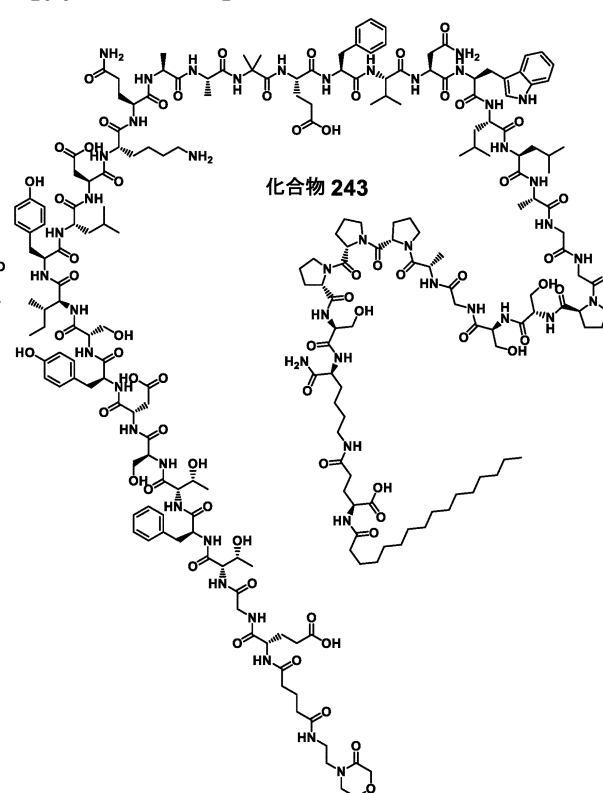
40

50

【図 1 - 2 3 3】



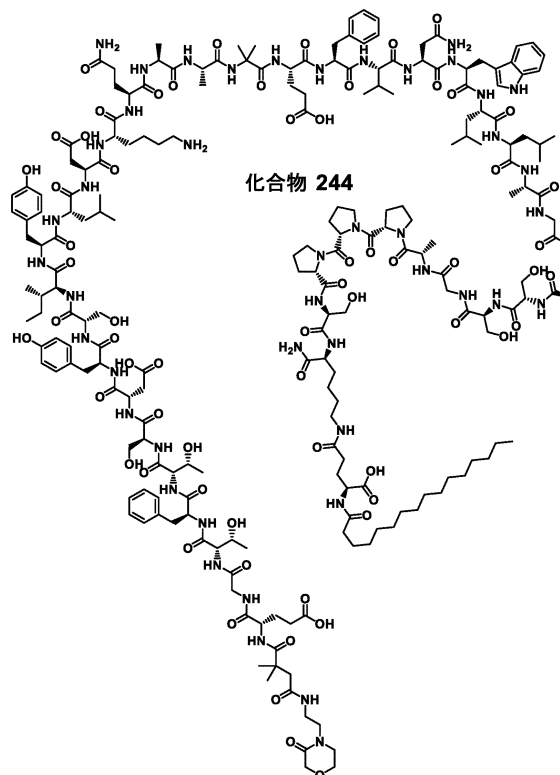
【図 1 - 2 3 4】



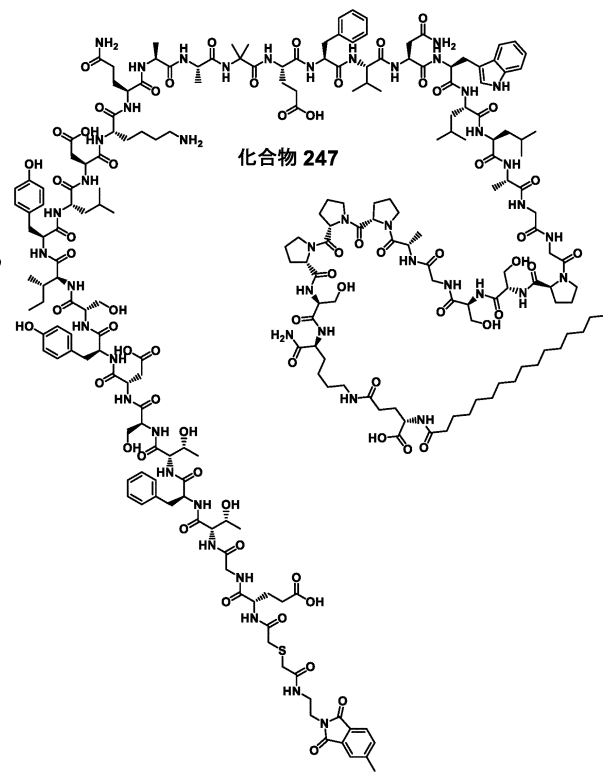
10

20

【図 1 - 2 3 5】



【図 1 - 2 3 6】

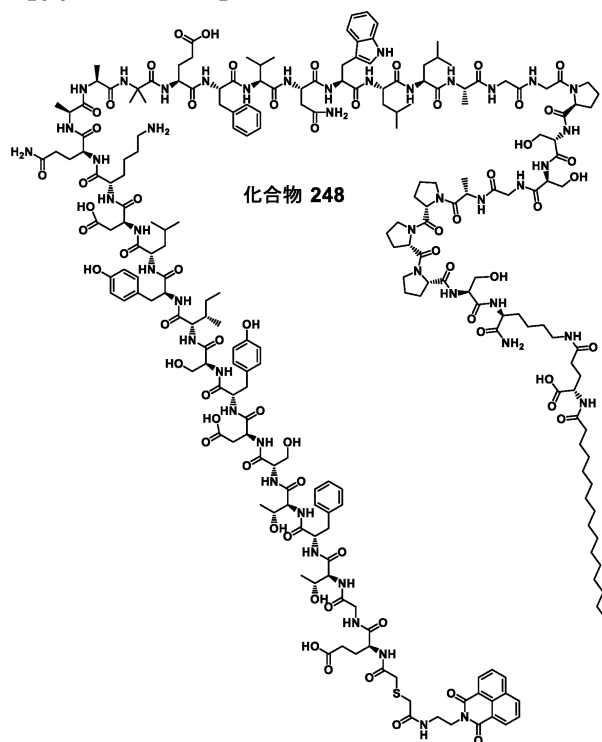


30

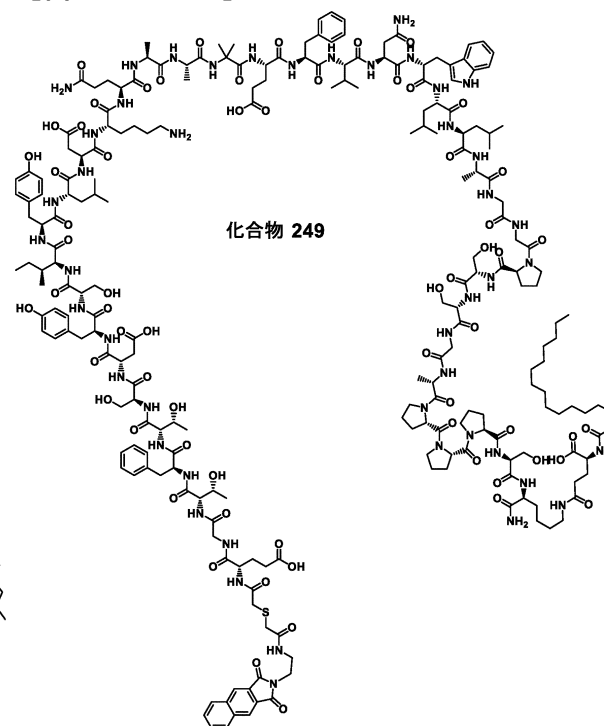
40

50

【図 1 - 237】



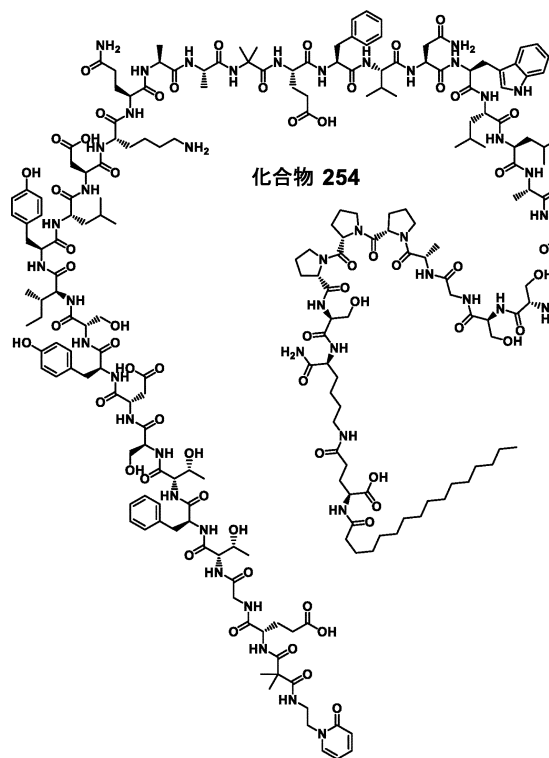
【図 1 - 238】



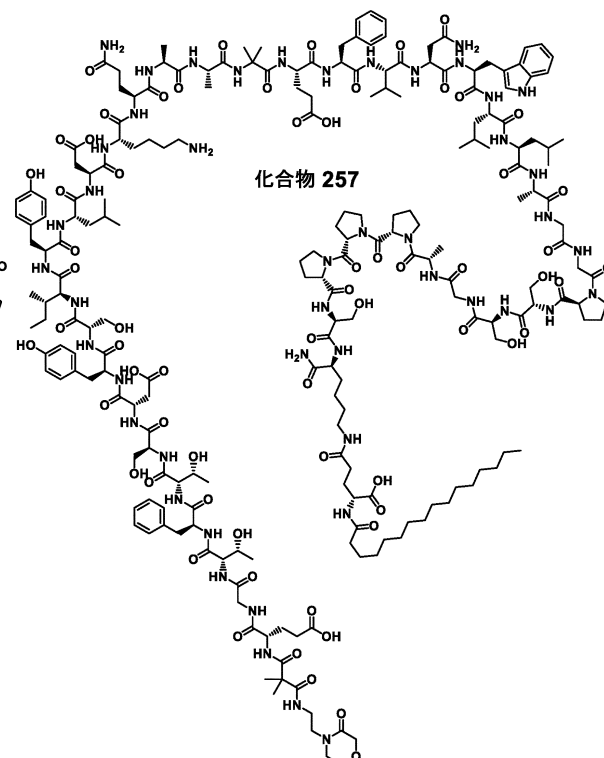
10

20

【図 1 - 239】



【図 1 - 240】

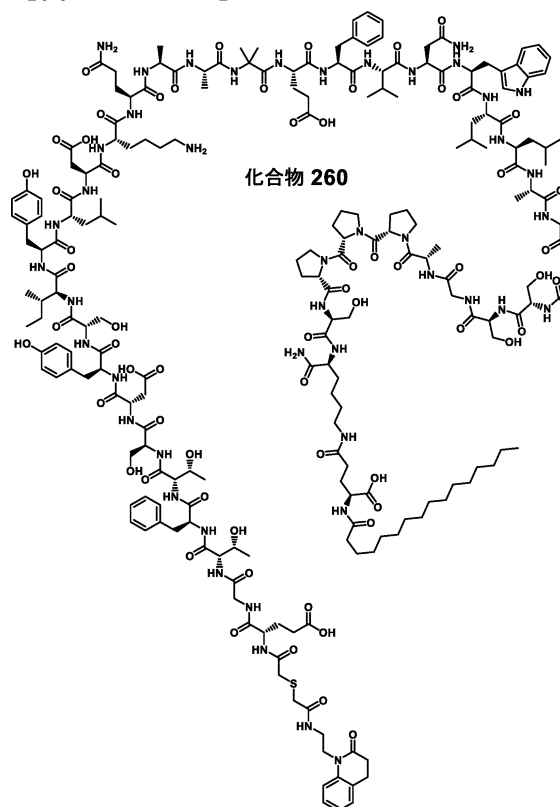


30

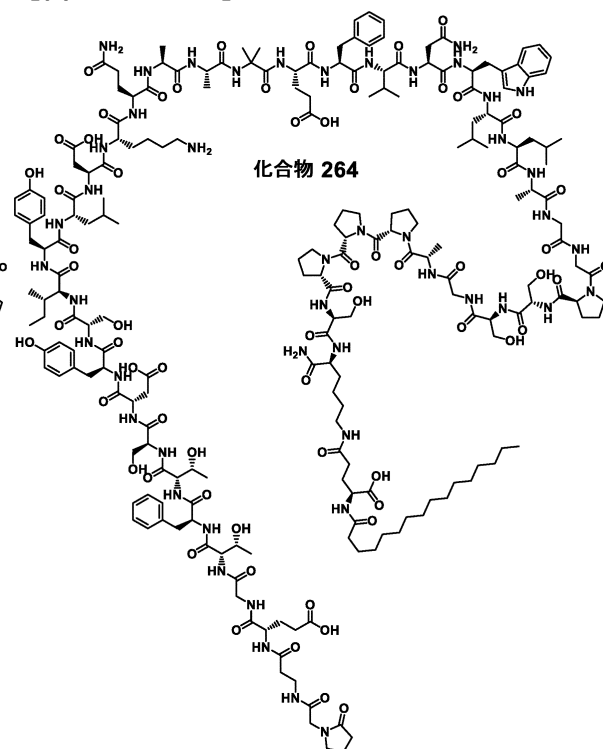
40

50

【図 1 - 2 4 1】



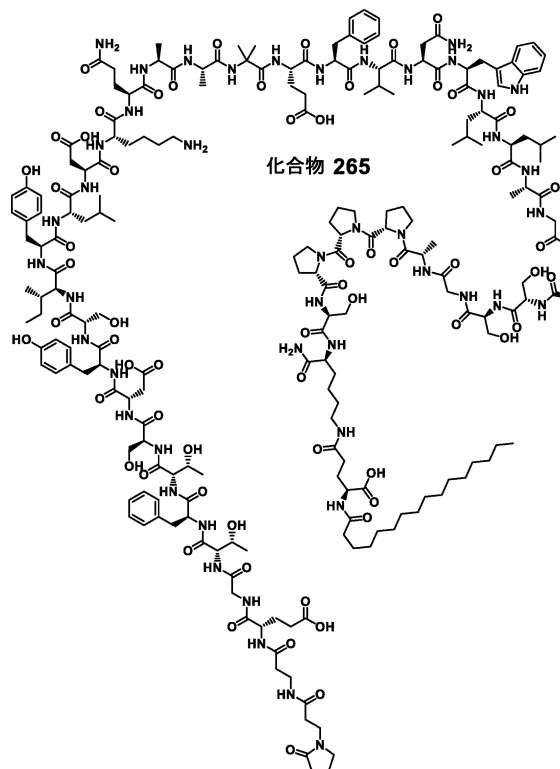
【図 1 - 2 4 2】



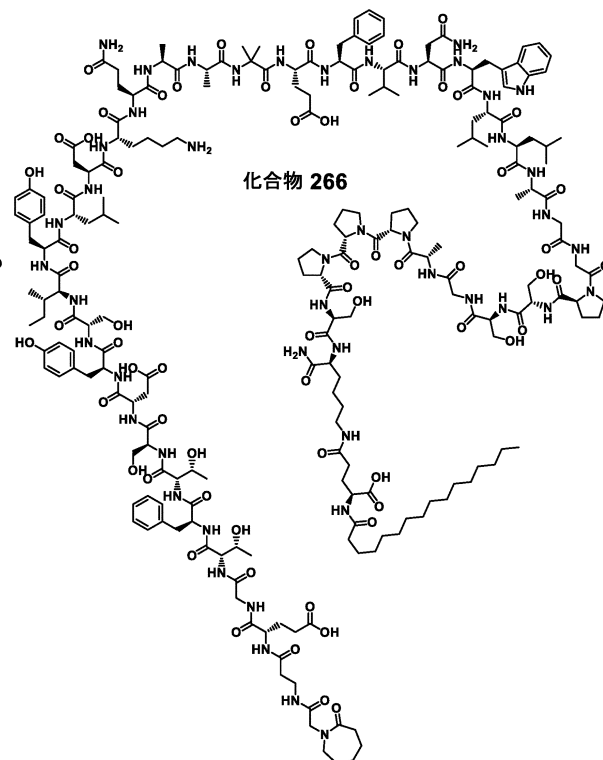
10

20

【図 1 - 2 4 3】



【図 1 - 2 4 4】

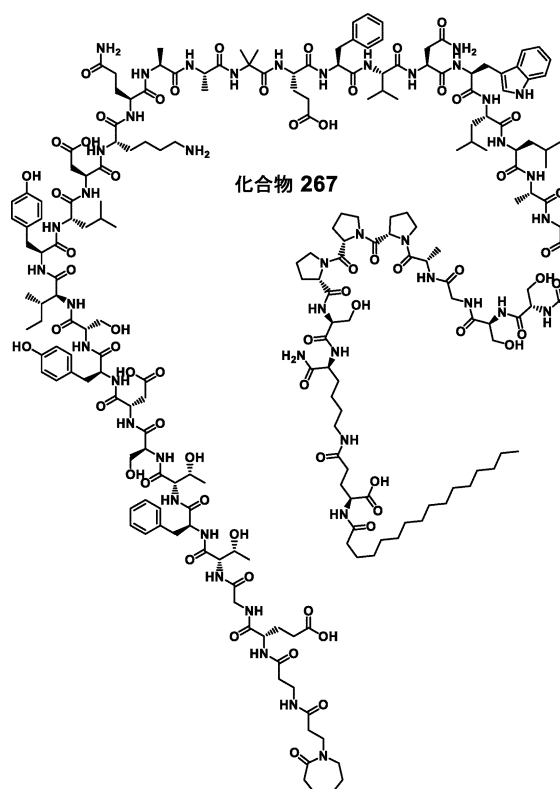


30

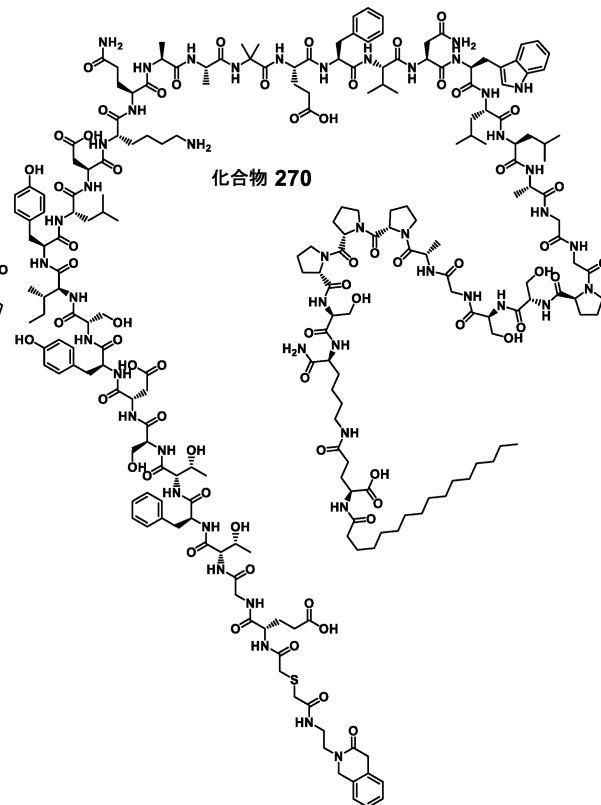
40

50

【図 1 - 2 4 5】



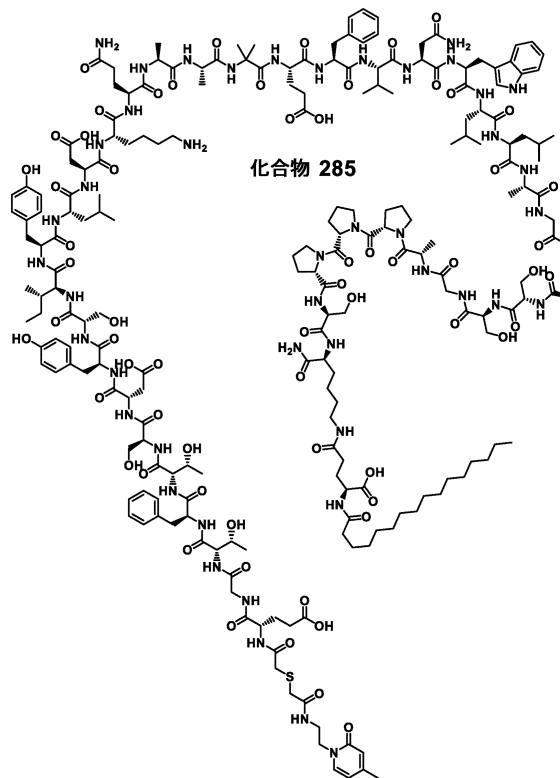
【図 1 - 2 4 6】



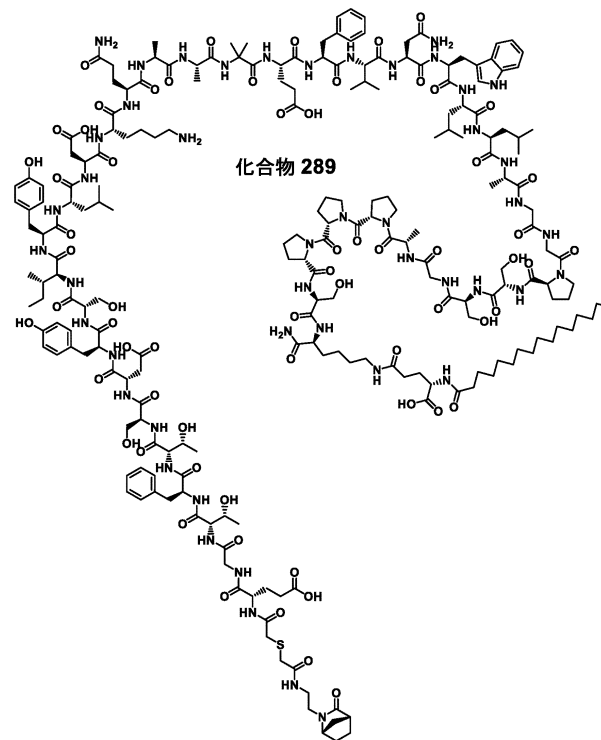
10

20

【図 1 - 2 4 7】



【図 1 - 2 4 8】



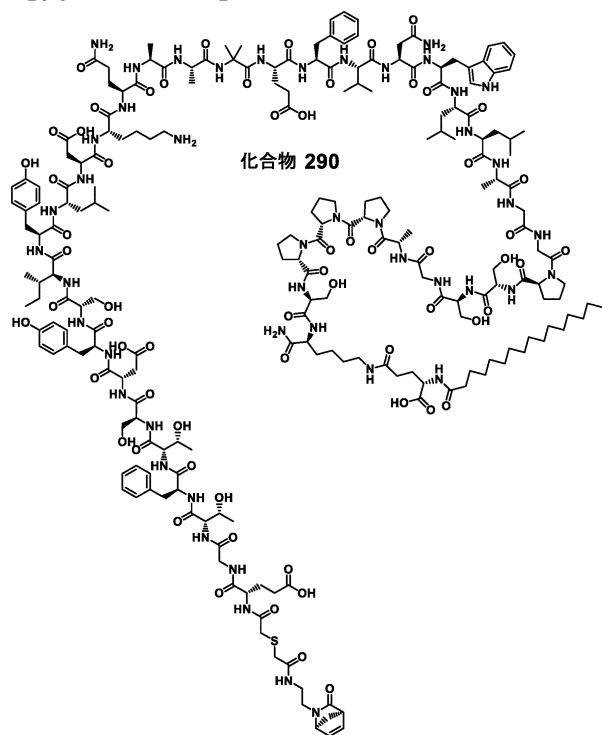
30

40

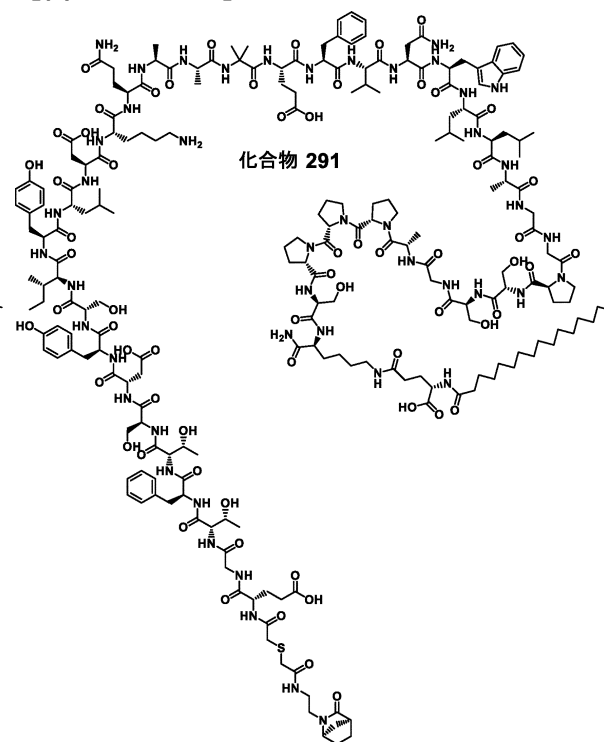
50



【図 1 - 2 4 9】



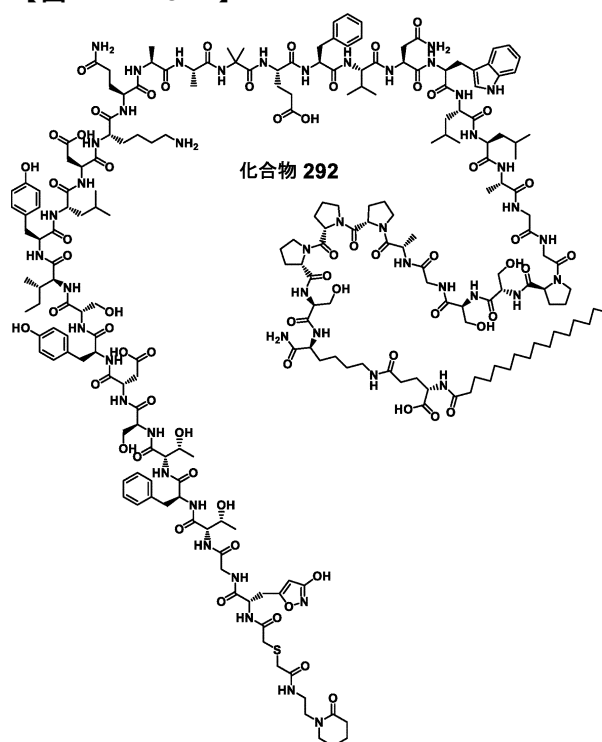
【図 1 - 2 5 0】



10

20

【図 1 - 2 5 1】



30

40

【配列表】

0007526716000001.app

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (74)代理人 弁理士 佐藤 利光  
100128048  
弁理士 新見 浩一  
(74)代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦  
(74)代理人 100205707  
弁理士 小寺 秀紀  
(74)代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人  
(74)代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥  
(72)発明者 エンクヴィスト ヨハン  
アメリカ合衆国 9 4 1 3 1 カリフォルニア州 サンフランシスコ モフィット ストリート 1 5 5  
(72)発明者 クリシュナン シャム  
アメリカ合衆国 9 4 9 4 7 カリフォルニア州 ノヴァト ジャクソン コート 1  
(72)発明者 アトウォル スマン  
アメリカ合衆国 9 5 1 3 5 カリフォルニア州 サンノゼ サニー オーチャード レーン 5 2 5 0  
(72)発明者 アーランソン ダニエル  
アメリカ合衆国 9 4 1 2 2 カリフォルニア州 サンフランシスコ サーティセカンド アベニュー  
1 3 1 2  
(72)発明者 フッチニ レイモンド ブイ.  
アメリカ合衆国 9 4 0 6 6 カリフォルニア州 サンブルーノ ヘーゼル アベニュー 4 2 8  
(72)発明者 ハンセン スティグ  
アメリカ合衆国 9 4 7 0 8 カリフォルニア州 ケンジントン セント オールバンズ ロード 1 0 0  
(72)発明者 サワヤマ アンドリュー  
アメリカ合衆国 9 4 1 1 4 カリフォルニア州 サンフランシスコ カストロ ストリート 6 6 6  
(72)発明者 セトファー スティーヴン  
アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 カリフォルニア州 エメリービル ドイル ストリート 5 5 3 2  
審査官 松本 淳  
(56)参考文献 国際公開第99/043707 (WO, A1)  
英国特許出願公開第02551945 (GB, A)  
国際公開第00/034331 (WO, A1)  
国際公開第2004/067548 (WO, A1)  
特表2010-500996 (JP, A)  
特表2011-524420 (JP, A)  
国際公開第2011/094337 (WO, A1)  
CHEMICAL COMMUNICATIONS, 2008年, no. 38, pp.4552-4554  
Nuclear Medicine and Biology (2016), 43(12), 802-811  
Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals (2011), 26(3), 309-316, Abstract  
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C 0 7 K 1/00-19/00  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)  
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)