

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6775010号
(P6775010)

(45) 発行日 令和2年10月28日 (2020. 10. 28)

(24) 登録日 令和2年10月7日 (2020. 10. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 235/30 (2006. 01)

C O 7 D 235/30 C S P A

C O 7 D 263/58 (2006. 01)

C O 7 D 263/58

C O 7 D 263/48 (2006. 01)

C O 7 D 263/48

C O 7 D 277/82 (2006. 01)

C O 7 D 277/82

C O 7 D 285/08 (2006. 01)

C O 7 D 285/08

請求項の数 7 (全 103 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-515289 (P2018-515289)
 (86) (22) 出願日 平成28年9月22日 (2016. 9. 22)
 (65) 公表番号 特表2018-532727 (P2018-532727A)
 (43) 公表日 平成30年11月8日 (2018. 11. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/055674
 (87) 国際公開番号 W02017/051353
 (87) 国際公開日 平成29年3月30日 (2017. 3. 30)
 審査請求日 令和1年6月17日 (2019. 6. 17)
 (31) 優先権主張番号 62/222, 880
 (32) 優先日 平成27年9月24日 (2015. 9. 24)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 513110104
 グラクソスミスクライン、インテレクチュ
 アル、プロパティ、(ナンバー2)、リ
 ミテッド
 GLAXOSMITHKLINE INT
 ELLECTUAL PROPERTY
 (NO. 2) LIMITED
 イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
 ード、グレート、ウエスト、ロード、98
 O
 (74) 代理人 110002572
 特許業務法人平木国際特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドールアミン2, 3-ジオキシゲナーゼのモジュレーター

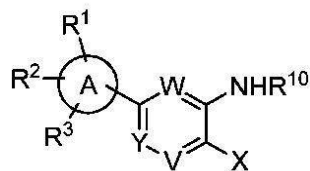
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩:

【化 1】

(I)

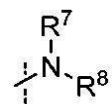


10

[式中、

Xは

【化 2】



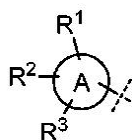
であり;

WはCR⁴であり;YはCR⁵であり;

20

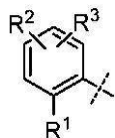
VはCR⁶であり；

【化 3】

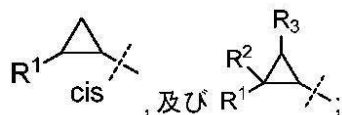


は、以下の構造からなる群より選択され：

【化 4】



10



R¹は、-CO₂H、及びテトラゾール-5-イルからなる群より選択され；

R²は、-H、-OH、-Cl、-F、及び-OCH₃からなる群より選択され；

R³は-Hであり；

20

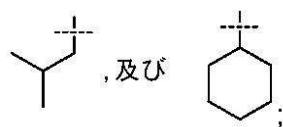
R⁴は、-H及び-Fからなる群より選択され；

R⁵は、-H及び-Fからなる群より選択され；

R⁶は、-H、-F、及び-Clからなる群より選択され；

R⁷及びR⁸は独立に、以下の構造からなる群より選択され：

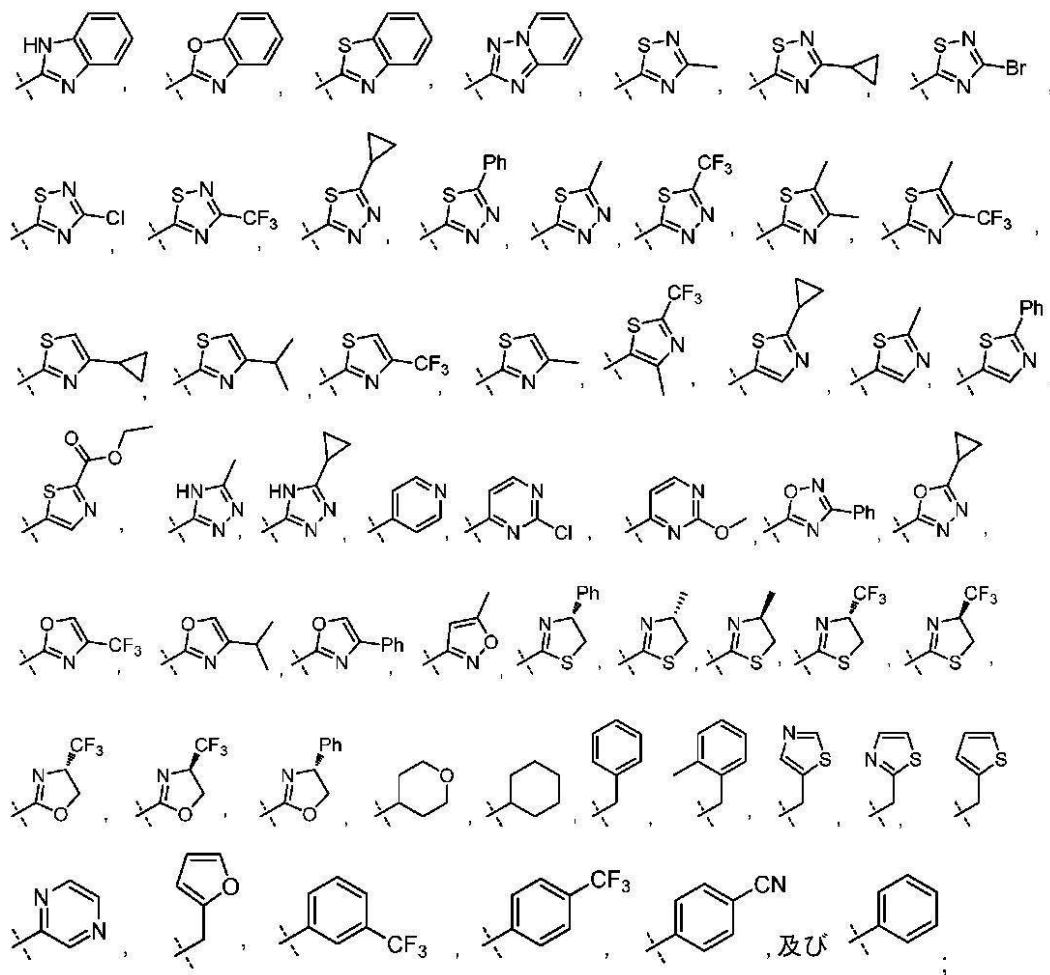
【化 5】



R¹⁰は、以下の構造からなる群より選択される：

30

【化 6】



10

20

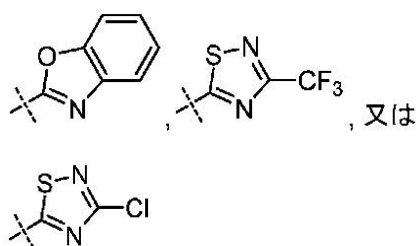
1。

【請求項 2】

 R^{10} が、

30

【化 7】



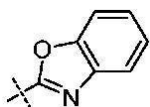
から選択される、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項 3】

 R^{10} が

40

【化 8】

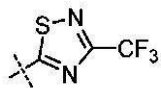


である、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項 4】

 R^{10} が

【化 9】

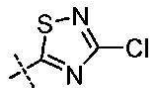


である、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項 5】

R¹⁰が

【化 10】



10

である、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項 6】

a. cis-2-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

b. cis-2-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

c. cis-2-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

d. cis-2-(3-((3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸 20

e. cis-2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((4-フェニルオキサゾール-2-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

f. cis-2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩

g. 3'-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

h. 3'-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸 30

i. 3'-((3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

j. N³-(3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N⁴-シクロヘキシル-N⁴-イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

k. N³-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N⁴-シクロヘキシル-N⁴-イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

l. N⁴,N⁴-ジイソブチル-N³-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-2'-(2H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

m. (E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 40

n. N-(5-ブチル-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン

o. (E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン

p. N-(4-(ヘプタン-4-イルオキシ)-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン

q. 4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

r. N⁴-シクロヘキシル-N⁴-イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-N³-(3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン 50

s. N³-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N⁴-シクロヘキシル-N⁴-イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

t. 4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

u. N⁴-シクロヘキシル-N³-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N⁴-イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

からなる群より選択される化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又は塩を含む、AIDS及び一般的な免疫抑制の進行の予防を含む、HIVの予防及び/又は処置のための医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年9月24日に出願された仮特許出願第USSN61/222,880号の優先権を主張し、それにより当該開示の全容が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

治療上有効量のある種のインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ化合物を投与することによる、AIDS及び一般的な免疫抑制の進行の予防を含む、HIVの予防及び/又は処置のための化合物、方法及び医薬組成物を開示する。そのような化合物を調製する方法並びにそれらの化合物及び医薬組成物を使用する方法もまた開示する。

20

【背景技術】

【0003】

1型ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)は、後天性免疫不全症候群(AIDS)の罹患を引き起こす。HIVの症例数は増加を続けており、現在世界中で2500万人を超える個体がこのウイルスに罹患している。現在、抗レトロウイルス薬を用いるウイルス複製の長期抑制がHIV-1感染治療の唯一の選択肢である。実際、米国食品医薬品局は、6種類の異なる阻害剤分類にわたり25種類の薬物を承認しており、それらは患者の生存率及び生活の質を大幅に高めることが示されている。しかしながら、限定するものではないが、望ましくない薬物-薬物相互作用;薬物-食品相互作用;療法に対する不遵守;酵素標的の突然変異による薬物抵抗性;及びHIV感染に起因する免疫性損傷に関連する炎症を含むいくつかの課題により、別の治療が未だ必要とされている。

30

【0004】

現在、ほとんどすべてのHIV陽性患者が、高活性抗レトロウイルス療法(「HAART」)と称される抗レトロウイルス薬組み合わせの治療レジメンを用いて治療される。しかしながら、薬物抵抗性HIV-1変異体の急速な出現を回避するために、患者に対して異なる薬物の組み合わせを毎日投与しなければならないことが多いことから、HAART療法は多くの場合に複雑である。患者生存率に対してHAARTは良好な効果を有するにもかかわらず、薬物抵抗性はなおも生じ得て、未感染者と比較して生存率及び生活の質が正常化されない。¹実際、心疾患、虚弱及び認知神経障害などのいくつかの非AIDSの罹患及び死亡の発生率は、HAART-抑制、HIV-感染の被験体において増加している。²本文脈におけるこの非AIDSの罹患/死亡の発生増加が起きるのは、HIV感染に起因する免疫性損傷に関連する全身性炎症の増大に潜在的に起因する。^{3,4,5}

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、薬物によるHIV-1感染患者集団の処置の成功を持続させるには、免疫系の修復及び全身性炎症の減少を目的とする抗レトロウイルス及び/又は治療介入を含む、新たな標的及び作用機序を有する新規の改良された薬物の開発を続けていく必要がある。

【0006】

50

IDOは、3種の提案された反応機構を介して分子酸素又は活性酸素種を利用する、l-TrpのN-ホルミルキヌレニンへの酸化ピロール環開裂反応を触媒する単量体型の45kDaの肝外ヘム含有のジオキシゲナーゼである。⁶IDOは、トリプトファン異化のキヌレニン経路における律速段階である酵素である。IDOは、トリプトファン(Trp)のインドール環のジオキシ化を触媒して、N-ホルミル-キヌレニン(NFK)を産生し、これは、次に他の酵素により、キヌレニン(Kyn)及び3-ヒドロキシアントラニル酸(HAA)などのいくつかの下流代謝産物に代謝される。Trpの枯渇並びにKyn及びHAAの蓄積は、典型的にはT細胞活性化及び増殖の減少、制御性CD4⁺T細胞の強化、並びにIL-17-産生CD4⁺T細胞の枯渇により例証されるような、免疫調節活性を有する。したがって、IDO活性は一般的な免疫抑制効果を有する。

【0007】

10

IDOは炎症に応答して発現し、遷延性炎症中に側副組織が損傷されることを防止するのに重要な対抗バランスであると考えられている。IDO発現及び活性は、HIV及びHCVなどの慢性ウイルス感染、慢性細菌感染、並びに敗血症などの急性状態中に増大する。ヘルパーT細胞のTh17のTregへの分化のIDO介在性移行は、観察された全身性炎症の増大及び非AIDSの罹患/死亡の発生増加に関連する可能性が高い、HIV感染中の腸内免疫機能障害において役割を果たす可能性が高い。加えて、IDO活性はまた、病原体の持続及び癌においても役割を果たす可能性が高く、IDOの阻害はクリアランス機構を改善し、これらの慢性疾患の治癒に潜在的に至り得る。IDOはまた、セロトニン合成の調節又はキヌレニンなどの興奮性神経毒の産生により、うつ状態などの神経若しくは精神神経疾患又は障害においても役割を果たし得る。したがって、IDOの薬理学的阻害は、神経学、腫瘍学、及び感染性疾患からの広範囲の用途における適用性を有する。

20

【0008】

したがって、慢性HIV感染において非AIDSの罹患/死亡の発生を減少させる疾患修飾療法;並びに/又はHIV、HBV、HCV及び他の慢性ウイルス感染、慢性細菌感染、慢性真菌感染、並びに腫瘍に対する免疫応答を高める免疫療法;並びに/又はうつ状態若しくは他の神経/精神神経障害の処置用としての、上述の特性のバランスに効果的であるIDO阻害剤を発見することが当技術分野で有利である。

【課題を解決するための手段】

【0009】

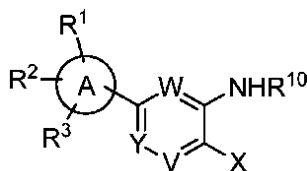
本発明の一実施形態によれば、式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩が提供される:

30

【0010】

【化1】

(I)



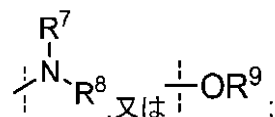
40

[式中、

Xは

【0011】

【化2】



50

であり；

WはCR⁴又はNであり；

YはCR⁵又はNであり；

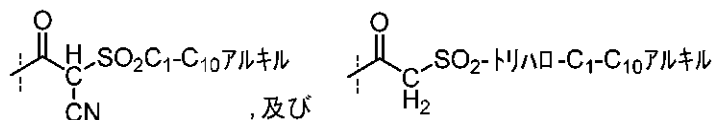
VはCR⁶又はNであり；

Aは、アリール、ヘテロアリール、及び(C₃-C₈)シクロアルキルからなる群より選択され、

R¹は、-CO₂H、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-NHSO₂R¹¹、-CONHSO₂R¹²、-CONHCOOR¹³、-SO₂NHCOR¹⁴、-CONHCOR¹⁵、

【0012】

【化3】



からなる群より選択され；

R²及びR³は独立に、-H、ヒドロキシル、ハロ、-CN、-CF₃、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、-N((C₁-C₆)アルキル)₂、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、及び(C₂-C₁₀)アルキニルからなる群より選択され；

R⁴、R⁵、及びR⁶は独立に、-H、-CN、-OH、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、アリール、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₆)-アルケン-ジエニル、ジヒドロインデニル、及び(C₁-C₆)アルカノイルからなる群より選択され；

R⁷及びR⁸は独立に、-H、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルキニル、ヘテロアリール、二環式ヘテロアリール、(C₂-C₆)アルケニル、(C₃-C₈)シクロアルケニル、(C₁-C₁₀)-アルコキシ-(C₁-C₁₀)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、アリール、5員から7員の単環式ヘテロアリール-(C₁-C₆)-アルキル、アリール-(C₁-C₆)-アルキル、アリールスホニル、(C₃-C₈)シクロアルキル-(C₁-C₆)アルキル、5員から7員の単環式複素環、及び7員から10員の二環式複素環からなる群より選択され、

但し、R⁷又はR⁸のうちの1個のみがHであるか、

又はR⁷及びR⁸が、それらが結合している窒素と一緒にあって4員から10員の単環式、二環式又は三環式の複素環、及び5員から7員の単環式ヘテロアリール環からなる基を形成し、且つ各R⁷及びR⁸基は、任意により、可能であれば、独立に、-OH、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルケニル、ハロ、アリール、-CN、(C₃-C₈)シクロアルキル、5員から7員の単環式ヘテロアリール、5員から7員の単環式複素環、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、-H、(C₁-C₆)-アルキル置換された5員から7員の単環式ヘテロアリール、-OR¹⁸、及び-CF₃から選択される1又は2個の基で置換されており；

R⁹は、-H、アリール、二環式カルボシクリル、アリール-(C₁-C₁₀)-アルキル、(C₁-C₁₀)アルキル、5員から7員の単環式ヘテロアリール、5員から7員の単環式複素環、(C₁-C₆)-アルコキシ、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、及び(C₅-C₈)シクロアルケニルからなる群より選択され、

且つR⁹は、任意により、可能であれば、-H、(C₁-C₆)アルキル、アリール、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、5員から7員の単環式複素環、(C₂-C₆)アルキニルオキシ(C₁-C₆)アルキル₀₋₁、ハロ、ハロ置換されたアリール、オキソ、トリハロ-(C₁-C₆)アルキル、及び-OR¹⁷から選択される1~3個の基で置換されており；

R¹⁰は、単環式及び二環式のヘテロアリール環、単環式及び二環式の複素環、単環式及び二環式のアリール環、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-Qからなる群より選択され、R¹⁰は、任意により、1個以上のR¹⁶により置換されていることができ；

10

20

30

40

50

Qは、単環式及び二環式のアリール環、単環式及び二環式の複素環、単環式及び二環式のヘテロアリール環、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-CN$ 、及び (C_3-C_8) シクロアルキルからなる群より選択され；

R^{11} は、 (C_1-C_{10}) アルキル、フェニル、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、及び $-CH_2CF_3$ からなる群より選択され；

R^{12} は、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_{10}) アルキル、及び (C_3-C_8) シクロアルキルからなる群より選択され；

R^{13} は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、及び (C_2-C_6) アルキニルからなる群より選択され；

R^{14} は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、及び (C_2-C_6) アルキニルからなる群より選択され；

R^{15} は、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、及び (C_2-C_{10}) アルキニルからなる群より選択され；

R^{16} は独立に、 $-H$ 、アリール環、ヘテロアリール環、複素環、複素環- R^{18} 、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、トリハロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-CO_2(C_1-C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

R^{17} は、 $-H$ 、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、及び (C_2-C_6) アルキニルからなる群より選択され；

R^{18} は、 $-H$ 、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ、及びトリハロアルキルからなる群より選択される]

。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本出願を通して、化合物、組成物及び方法に係る各種実施形態について言及する。記載されている各種実施形態は、多様な例示的な例を提供するものであり、選択肢としての種類について説明するものと解釈すべきものではない。むしろ、留意すべき点として、本明細書中に提供される各種実施形態の説明は重複する範囲のものである可能性がある。本明細書中に記載される実施形態は単に例示的なものであり、本発明の範囲を限定することを意味するものではない。

【0014】

理解すべき点として、本明細書中で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的としたものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。本明細書及び下記の特許請求の範囲では、多くの用語を用い、それらは下記の意味を有するものと定義される。

【0015】

本明細書中で用いる場合、特に指定しない限り、「アルキル」とは、1~14個の炭素原子を有する、一部の実施形態では1~6個の炭素原子を有する、一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。「 (C_x-C_y) アルキル」とは、xからy個の炭素原子を有するアルキル基を指す。用語「アルキル」としては、例えば、メチル(CH_3-)、エチル(CH_3CH_2-)、n-プロピル($CH_3CH_2CH_2-$)、イソプロピル($(CH_3)_2CH-$)、n-ブチル($CH_3CH_2CH_2CH_2-$)、イソブチル($(CH_3)_2CHCH_2-$)、sec-ブチル($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$)、t-ブチル($(CH_3)_3C-$)、n-ペンチル($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$)及びネオペンチル($(CH_3)_3CCH_2-$)などの直鎖及び分岐鎖ヒドロカルビル基が挙げられる。

【0016】

「アルキレン」又は「アルキレン」とは、1~10個の炭素原子を有する、一部の実施形態では1~6個の炭素原子を有する、二価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。「 (C_u-C_v) アルキレン」とは、uからv個の炭素原子を有するアルキレン基を指す。アルキレン基としては、分岐鎖及び直鎖ヒドロカルビル基が挙げられる。例えば、「 (C_1-C_6) アルキレン」は、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ジメチルエチレン、ペンチレンなどを含むことを意味する。したがって、用語「プロピレン」としては、下記の構造：

【0017】

10

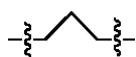
20

30

40

50

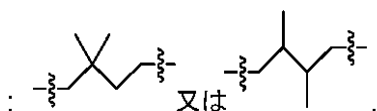
【化 4】



により例示することができるであろう。同様に、用語「ジメチルブチレン」は、例えば、下記の構造:

【0018】

【化 5】



10

のいずれかによって例示することができるであろう。更に、用語「 (C_1-C_6) アルキレン」は、シクロプロピルメチレンなどの分岐鎖ヒドロカルビル基を含むことを意味し、これは下記の構造:

【0019】

【化 6】



20

によって例示され得る。

【0020】

「アルケニル」とは、2~10個の炭素原子を有し、一部の実施形態では2~6個の炭素原子又は2~4個の炭素原子を有し、少なくとも1つのビニル不飽和部位($>C=C<$)を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロカルビル基を指す。例えば、 (C_x-C_y) アルケニルとは、xからy個の炭素原子を有するアルケニル基を指し、例えば、エテニル、プロペニル、イソプロピレン、1,3-ブタジエニルなどを含むことを意味する。

30

【0021】

「アルキニル」とは、少なくとも1つの三重結合を含む直鎖一価炭化水素基又は分岐鎖一価炭化水素基を指す。用語「アルキニル」はまた、1つの三重結合及び1つの二重結合を有するヒドロカルビル基を含むことも意味する。例えば、 (C_2-C_6) アルキニルは、エチニル、プロピニルなどを含むことを意味する。

【0022】

「アルコキシ」とは、基-O-アルキルを指し、アルキルは本明細書中で定義されている。アルコキシとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、sec-ブトキシ、及びn-ペントキシが挙げられる。

【0023】

「アシル」とは、基H-C(O)-、アルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、シクロアルキル-C(O)-、アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-及び複素環-C(O)-を指す。アシルは、「アセチル」基 $CH_3C(O)-$ を含む。

40

【0024】

「アシルアミノ」とは、基- $NR^{20}C(O)$ アルキル、- $NR^{20}C(O)$ シクロアルキル、- $NR^{20}C(O)$ アルケニル、- $NR^{20}C(O)$ アルキニル、- $NR^{20}C(O)$ アリール、- $NR^{20}C(O)$ ヘテロアリール及び- $NR^{20}C(O)$ 複素環を指し、このとき、 R^{20} は水素又はアルキルである。

【0025】

「アシルオキシ」とは、基アルキル-C(O)O-、アルケニル-C(O)O-、アルキニル-C(O)O-、アリール-C(O)O-、シクロアルキル-C(O)O-、ヘテロアリール-C(O)O-及び複素環-C(O)O-

50

を指す。

【0026】

「アミノ」とは、基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ を指し、 R^{21} 及び R^{22} は独立に水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環、 $-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{SO}_2$ -アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -アリール、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロアリール及び $-\text{SO}_2$ -複素環から選択され、 R^{21} 及び R^{22} は、任意により、それらに結合している窒素と一緒になって複素環基を形成している。 R^{21} が水素であり、 R^{22} がアルキルである場合、アミノ基は、本明細書中でアルキルアミノと称される場合がある。 R^{21} 及び R^{22} がアルキルである場合、アミノ基は、本明細書中でジアルキルアミノと称される場合がある。モノ置換アミノと言う場合、 R^{21} 又は R^{22} の一方が水素であるが両方が水素ではないことを意味する。ジ置換アミノと言う場合、 R^{21} 及び R^{22} のいずれも水素ではないことを意味する。

10

【0027】

「ヒドロキシアミノ」とは、基- NHOH を指す。

【0028】

「アルコキシアミノ」とは、基- NHO -アルキルを指し、アルキルは本明細書中で定義されている。

【0029】

「アミノカルボニル」とは基- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ を指し、 R^{26} 及び R^{27} は独立に水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及びアシルアミノから選択され、 R^{26} 及び R^{27} は、任意により、それらに結合している窒素と一緒になって複素環基を形成している。

20

【0030】

「アリール」とは、6~14個の炭素原子の芳香族基であって、環ヘテロ原子を有さず、単環（例えば、フェニル）又は複数の縮合した（縮合）環（例えば、ナフチル又はアントリル）を有する芳香族基を指す。環ヘテロ原子を有しない芳香族環及び非芳香族環を有する縮合、架橋及びスピロ環系をはじめとする多環系の場合、「アリール」又は「Ar」との用語は、結合箇所が芳香族炭素原子である場合に当てはまる（例えば、5,6,7,8テトラヒドロナフタレン-2-イルは、結合箇所が芳香族フェニル環の2位であるアリール基である）。

【0031】

「AUC」とは、薬物投与後の時間に対する薬物の血漿濃度（濃度の対数ではない）のプロット下の面積を指す。

30

【0032】

「 EC_{50} 」とは、半最大応答を与える薬物濃度を指す。

【0033】

「 IC_{50} 」とは、薬物の半最大阻害濃度を指す。 IC_{50} は、 pIC_{50} スケール（ $-\log\text{IC}_{50}$ ）に変換される場合もあり、このとき、高い値は指数関数的に大きい効力を指す。

【0034】

「クレード」とは、実験データに基づく仮説物を指す。多くの生物種（又は試料）からの複数（ときには数百種類）の形質を用い、それらを統計的に解析してクレードが見出されることで、その群について最も可能性の高い系統樹が見出される。

40

【0035】

「シアノ」又は「ニトリル」とは、基- CN を指す。

【0036】

「シクロアルキル」とは、3~14個の炭素原子の環状基であって、環ヘテロ原子を有さず、単環、若しくは縮合、架橋及びスピロ環系を含む多環を有する飽和又は部分飽和環状基を指す。環ヘテロ原子を有しない芳香族環及び非芳香族環を有する多環系に関して、「シクロアルキル」との用語は、結合箇所が非芳香族炭素原子である場合に当てはまる（例えば、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-5-イル）。用語「シクロアルキル」としては、シクロヘキセニルなどのシクロアルケニル基が挙げられる。シクロアルキル基の例として

50

は、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロオクチル、シクロペンテニル及びシクロヘキセニルが挙げられる。多環ビシクロアルキル環系を含むシクロアルキル基の例は、ビシクロヘキシル、ビシクロペンチル、ビシクロオクチルなどである。2種類のそのようなビシクロアルキル多環構造を以下に例示し、名称を記載する：

【0037】

【化7】



10

ビシクロヘキシル、及び

【0038】

【化8】



20

ビシクロヘキシル。

【0039】

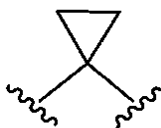
「 (C_u-C_v) シクロアルキル」とは、 u から v 個の炭素原子を有するシクロアルキル基を指す。

【0040】

「スピロシクロアルキル」とは、下記の構造によって例示される、環状環構造又は2～9個の炭素原子を有するアルキレン基中の共通の炭素原子の2個の水素原子を置き換えることにより形成される3～10員環状置換基を指し、波線で示される結合に連結したここで示される基は、スピロシクロアルキル基で置換されている：

【0041】

【化9】

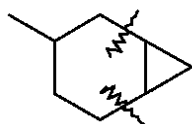


【0042】

「縮合シクロアルキル」とは、下記の構造によって例示される、シクロアルキル環構造中の異なる炭素原子の2個の水素原子を置き換えることにより形成される3～10員環状置換基を指し、ここで示されるシクロアルキル基は、縮合シクロアルキル基で置換されている炭素原子に結合している、波線で示される結合を含む：

【0043】

【化10】



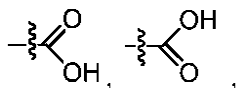
【0044】

「カルボキシ」又は「カルボキシル」とは、相互に交換可能に、下記の基：

【0045】

50

【化 1 1】



-C(O)O、-COOH又は-CO₂H、-CO₂を指す。

【0046】

「ハロ」又は「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを指す。

【0047】

「ハロアルキル」とは、1～3個のハロ基を用いるアルキル基の置換を指す（例えば、ビフルオロメチル又はトリフルオロメチル）。 10

【0048】

「ハロアルコキシ」とは、1～5個（例えば、アルコキシ基が少なくとも2個の炭素原子を有する場合）又は一部の実施形態では1～3個のハロ基を用いるアルコキシ基の置換を指す（例えば、トリフルオロメトキシ）。 20

【0049】

「ヒト血清タンパク質移行アッセイ」とは、阻害率（%）pIC₅₀を求めるためにルシフェラーゼレポーターを用いるHIVアッセイを指す。このHIVアッセイは、2細胞共培養系を利用する。このアッセイでは、感染細胞株J4HxB2及び指標細胞株HOS（デルタLTR＋ルシフェラーゼ）を、化合物の存在下及び非存在下で共培養する。該アッセイは、J4HxB2細胞株によるHOS細胞の感染を防止する阻害剤を見出すために設計されている。該アッセイは、HIV感染サイクルのいずれの段階の阻害剤でも検出することができる。 20

【0050】

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」とは、基-OHを指す。

【0051】

「ヘテロアリール」とは、1～14個の炭素原子並びに例えば酸素、ホウ素、リン、ケイ素、窒素及び硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子の芳香族基を指し、単環系（例えば、イミダゾリル）及び多環系（例えば、ベンズイミダゾール-2-イル及びベンズイミダゾール-6-イル）を含む。芳香族環及び非芳香族環を有する縮合、架橋及びスピロ環系をはじめとする多環系の場合、「ヘテロアリール」との用語は、少なくとも1個の環ヘテロ原子があり、且つ結合箇所が芳香族環の原子上である場合に当てはまる（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル及び5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル）。一部の実施形態では、例えば、任意により、ヘテロアリール基の窒素及び/又は硫黄環原子を酸化して、N-オキサイド(N→O)、スルフィニル又はスルホニル部分が生じる。より具体的には、用語ヘテロアリールとしては、限定するものではないが、ピリジル、フラニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イソオキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリダジニル、プリミジニル、プリニル、フタラジル、ナフチルピリジル (naphthylpyridyl)、ベンゾフラニル、テトラヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ジヒドロインドリル、インダゾリル、インドリニル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、イソキノリル、キノリジル、キナゾリル (quianazolylyl)、キノキサリル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリル、キナゾリニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾピリダジニル、プテリジニル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル及びフタリミジルが挙げられる。 30 40

【0052】

「複素環式(Heterocyclic)」又は「複素環」又は「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル(heterocycllyl)」とは、1～14個の炭素原子及び例えば、ホウ素、ケイ素、窒素、硫黄、リン若しくは酸素から選択される1～6個のヘテロ原子を有する飽和又は部分飽 50

和環式基を指し、単環系、及び縮合、架橋及びスピロ環系をはじめとする多環系を含む。芳香族環及び/又は非芳香族環を有する多環系の場合、「複素環式」、「複素環」、「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」という用語は、少なくとも1個の環ヘテロ原子があり、且つ結合箇所が非芳香族環の原子上である場合に当てはまる（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-6-イル、及びデカヒドロキノリン-6-イル）。一実施形態では、例えば、任意により、複素環基の窒素、リン及び/又は硫黄原子が酸化されて、N-オキサイド、ホスフィナンオキサイド、スルフィニル、スルホニル部分が生じる。より具体的には、ヘテロシクリルとしては、限定するものではないが、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、3-ピロリジニル、2-ピロリドン-1-イル、モルホリニル及びピロリジニルが挙げられる。炭素原子数を示す接頭語（例えば、C₃-C₁₀）は、ヘテロ原子の数を除く、ヘテロシクリル基の部分の炭素原子の総数を指す。

10

【0053】

複素環及びヘテロアリアル基の例としては、限定するものではないが、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピリドン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、モルホリン、チオモルホリン（チアモルホリンとも称される）、ピペリジン、ピロリジン及びテトラヒドロフラニルが挙げられる。

20

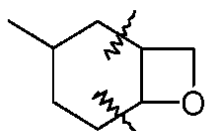
【0054】

「縮合複素環式」又は「縮合複素環」とは、下記の構造によって例示される、シクロアルキル環構造中の異なる炭素原子での2個の水素原子を置き換えることにより形成される3～10員環式置換基を指し、ここで示されるシクロアルキル基は、縮合複素環基で置換されている炭素原子に結合している、波線で示される結合を含む：

【0055】

30

【化12】



【0056】

本明細書で用いる場合、「化合物」（単数又は複数）、及び「化学物質」（単数又は複数）とは、本明細書中で開示される一般式によって包含される化合物、それら一般式のいずれかの亜属、並びに該化合物（単数又は複数）のラセミ体、立体異性体及び互変異性体をはじめとする、一般式及び亜属式の範囲内のいずれかの形態の化合物を指す。

40

【0057】

用語「ヘテロ原子」とは、例えば、ホウ素、ケイ素、窒素、酸素、リン、又は硫黄などの原子を意味し、いずれかの酸化形態であるN(0){N⁺-O⁻}などの窒素、リン、並びにS(0)及びS(0)₂などの硫黄、並びに四級化形態のいずれかの塩基性窒素が挙げられる。

【0058】

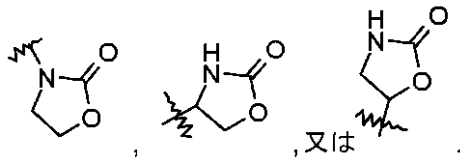
「オキサゾリジノン」とは、下記の構造のうちのいずれかによって例示される通りの、ヘテロ原子としての1個の窒素及び1個の酸素を含む5員複素環を指し、更に2個の炭素を含み、カルボニル基によって2個の炭素のうち的一方で置換されており、ここで示されるオキサゾリジノン基は親分子に結合しており、このことは、親分子への結合中の波線によ

50

て示されている：

【0059】

【化13】



【0060】

「オキソ」とは、(=O)基を指す。

10

【0061】

「多型」とは、2種類以上の明らかに異なる表現型が、複数の形態又は異形態（morph）が発生する生物種の同じ集団中に存在する場合を指す。そのように分類されるためには、異形態が同時に同じ生息場所に存在し、且つ任意交配集団（任意交配によるもの）に属するものでなければならない。

【0062】

「タンパク質結合性」とは、血漿、組織膜、赤血球及び血液の他の構成要素中のタンパク質への薬物の結合性を指す。

【0063】

「タンパク質移行（シフト）」とは、ヒト血清の非存在下及び存在下で決定されるEC₅₀値を比較することにより、結合性移行（シフト）を測定することを指す。

20

【0064】

「QVT」とは、HIV-1 GagのSp1断片中の、それぞれ369位、370位及び371位のアミノ酸を指す。

【0065】

「ラセミ体」とは、エナンチオマーの混合物を指す。本発明の一実施形態では、本明細書に記載される化合物又はその製薬上許容される塩は、言及されるすべてのキラル炭素が1種類の立体配置にある1種類のエナンチオマーについてエナンチオマー的に富化されている。一般的には、エナンチオマー的に富化された化合物又は塩について言及することは、指定されたエナンチオマーが化合物又は塩のすべてのエナンチオマーの総重量の50重量%超を構成するであろうことを示すことを意味する。

30

【0066】

化合物の「溶媒和物」（単数又は複数）とは、化学量論量又は非化学量論量の溶媒に結合している上記で定義される化合物を指す。化合物の溶媒和物は、あらゆる形態の化合物の溶媒和物を含む。特定の実施形態では、溶媒は、揮発性、無毒、且つ/又は微量でのヒトへの投与に関して許容可能である。好適な溶媒和物は、水を含む。

【0067】

「立体異性体」（単数又は複数）とは、1個以上の立体中心のキラリティが異なる化合物を指す。立体異性体としては、エナンチオマー及びジアステレオマーが挙げられる。

【0068】

40

「互変異性体」とは、エノール-ケト及びイミン-エナミン互変異性体などの、プロトンの位置が異なる化合物の別形態、又はピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾール及びテトラゾールなどの環-NH-部分及び環=N-部分の両方に結合した環原子を含むヘテロアリアル基の互変異性型を指す。

【0069】

「アトロプ異性体」との用語は、非対称軸から生じる立体異性体を指す。これは、単結合周囲の制限された回転のために生じる場合があり、その回転障害は、安定な相互変換性のないジアステレオマー種又はエナンチオマー種の完全な単離まで及びそれを含む異性体種の区別を可能にするために十分に高い。当業者であれば、非対称R^xをコアに導入すると、アトロプ異性体の形成が可能になることを理解するであろう。更に、アトロプ異性体を

50

含む所定の分子に第2のキラル中心が導入されると、2つのキラル要素が一緒になって、ジアステレオマー及びエナンチオマー立体化学種を形成し得る。Cx軸周囲での置換に応じて、アトロプ異性体間の相互変換は可能である場合があるか又は可能でない場合があり、これは温度によって決まり得る。場合により、アトロプ異性体は室温で急速に相互変換し得るが、環境条件下では分割されない。他の状況であれば分割及び単離は可能であるが、数秒間から数時間又は数日間又は数ヵ月間の期間をかけて相互変換が起こる場合があり、それにより光学純度がある程度経時的に低下し得る。更に他の分子種は、環境温度下及び/又は高温下での相互変換が完全に制限されている場合があり、それにより分割及び単離が可能であり、安定な分子種が得られる。既知である場合は、らせん命名法を用いて、分割されたアトロプ異性体を命名した。この命名では、軸の前及び後での優先度が最も高い2個の配位子のみを考慮する。前側の配位子1から後側の配位子1への回転優先度が時計回りである場合、立体配置はPであり、反時計回りである場合はMである。

10

【0070】

「製薬上許容される塩」とは、当技術分野で周知の種々の有機及び無機対イオンから誘導される製薬上許容される塩を指し、例示のみを目的として、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩及びテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられ、分子が塩基性官能基を含む場合、有機又は無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩及びシュウ酸塩などが挙げられる。好適な塩としては、P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002に記載のものが挙げられる。

20

【0071】

「患者」又は「被験体」とは、哺乳動物を指し、ヒト及び非ヒト哺乳動物を含む。

【0072】

患者での疾患の「処置」又は「治療」は、(1)素因があるか若しくは疾患の症状をまだ示していない患者で疾患が生じるのを予防すること;(2)疾患を阻害するか若しくはその進行を停止させること;又は(3)疾患を改善するか若しくは退行させることを指す。

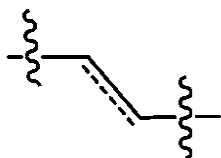
【0073】

実線によって示される単結合に隣接して点線がある場合は常に、点線はその位置での任意的な二重結合を表わす。同様に、実線又は実線の円によって示される環構造内に点線の円がある場合は常に、その点線の円は、当業者には公知である通り、環周囲の任意的な置換を環が有するか否かを考慮して、適切な価数に従って配置される1~3個の任意的な二重結合を表わす。例えば、下記の構造中の点線は、その位置での二重結合又はその位置での単結合のいずれかを示し得るであろう：

30

【0074】

【化14】



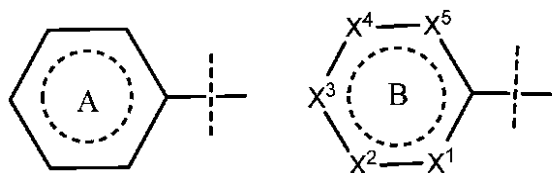
40

【0075】

同様に、下記の環Aは二重結合を持たないシクロヘキシル環であることができるか、又はフェニル環について適切な価数をなおも示すいずれかの位置に配置される3個の二重結合を有するフェニル環であることもできる。同様に、下記の環Bでは、X¹からX⁵のうちのいずれかがC、CH、又はCH₂、N、又はNHから選択されることができ、点線の円は、環Bがシクロヘキシル環若しくはフェニル環又は二重結合を持たないN含有複素環又は適切な価数をなおも示すいずれかの位置に配置される1~3個の二重結合を有するN含有ヘテロアリール環であることができることを意味する：

【0076】

【化 1 5】

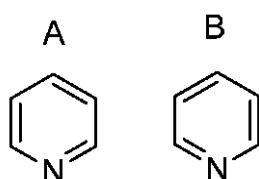


【0 0 7 7】

アリール環又はヘテロアリール環などの芳香族環を有する特定の化合物又は一般式が描かれている場合、いずれかの二重結合の特定の芳香族的配置が、たとえそれらが化合物ごとに又は式ごとに異なる配置に描かれていたとしても、等価な位置の混合であることを、
当業者は理解するであろう。例えば、下記の2個のピリジン環（A及びB）では、二重結合は異なる配置に描かれているが、それらは同じ構造及び同じ化合物であることが知られている：

【0 0 7 8】

【化 1 6】



【0 0 7 9】

本発明は、化合物並びにそれらの製薬上許容される塩を含む。したがって、「化合物又はその製薬上許容される塩」の文脈での「又は」という単語は、(1)化合物単独若しくは化合物とその製薬上許容される塩（選択的）、又は(2)化合物及びその製薬上許容される塩（組み合わせ）のいずれかを指すものと理解される。

【0 0 8 0】

特に示さない限り、本明細書中で明示的に定義されていない置換基の命名法は、官能基の末端部分とそれに続いて結合箇所に向かって隣接する官能基を命名することで得られる。例えば、置換基「アリールアルキルオキシカルボニル」とは、基(アリール)-(アルキル)-O-C(=O)-を指す。「-C(R^x)₂」などの用語では、2個のR^x基が同一であることができるか、又はR^xが2種類以上の考えられる実体(identity)を有すると定義されている場合は、それらは異なっていることができることが理解されるはずである。加えて、一部の置換基は-R^xR^yと描かれるが、この場合、「-」は、親分子に隣接した結合を示し、R^yは官能基の末端部分である。同様に、上記の定義が許容できない置換パターン（例えば、5個のフルオロ基で置換されたメチル）を含むことを意図しないことが理解される。そのような許容できない置換パターンは当業者には周知である。

【0 0 8 1】

本出願を通して、化合物、組成物及び方法に関する各種実施形態について言及する。記載されている各種実施形態は、多様な例示的な例を提供するものであり、選択肢としての種類について説明するものと解釈すべきものではない。むしろ、留意すべき点として、本明細書中に提供される各種実施形態の説明は重複する範囲のものである可能性がある。本明細書中に記載される実施形態は単に例示的なものであり、本発明の範囲を限定することを意味するものではない。

【0 0 8 2】

理解すべき点として、本明細書中で使用される用語は、特定の実施形態のみを説明することを目的としたものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。本明細書及び下記の特許請求の範囲では、多くの用語を用い、それらは下記の意味を有するものと定義される。

【0 0 8 3】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は安定であることを更に意図する。本明細書中で用いる場合、「安定」とは、反応混合物から有用な程度の純度までの単離を乗り切るために十分にロバスト性を持ち、且つ好ましくは有効な治療剤への製剤化を可能にする化合物を指す。

【0084】

明確を期するために、別々の実施形態の文脈に記載される本発明の特定の特色は、1つの実施形態に組み合わせて提供することもできることが更に理解されるであろう。逆に、簡潔にするために、1つの実施形態の文脈に記載される本発明の多様な特色は、別々に又は任意の好適な部分的組み合わせで提供することもできる。

【0085】

本発明はまた、本明細書中に記載される化合物の製薬上許容される塩も含む。本明細書中で用いる場合、「製薬上許容される塩」とは開示された化合物の誘導体を指し、親化合物が、既存の酸又は塩基部分をその塩形態に変換することにより修飾される。製薬上許容される塩の例として、限定するものではないが、アミンなどの塩基性残基の無機塩又は有機酸塩;カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩又は有機塩;などが挙げられる。本発明の製薬上許容される塩として、例えば無毒の無機酸又は有機酸から形成される親化合物の従来の無毒の塩が挙げられる。本発明の製薬上許容される塩を、従来の化学的方法により、塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般的に、そのような塩は、遊離酸又は塩基形態のこれらの化合物と、化学量論量の適切な塩基又は酸とを、水若しくは有機溶媒中で、又はそれら2種類の混合物中で、一般的にエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はACNなどの非水性媒体が好ましく、反応させることにより調製することができる。

【0086】

語句「製薬上許容される」とは、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題若しくは合併症なしにヒト及び動物の組織と接触する使用に対して好適であり、合理的な利益/危険比に相応である、化合物、材料、組成物、及び/又は剤型を指すために本明細書中で利用される。

【0087】

本発明はまた、異性体、又は混合異性体も含み、これらは定義により、同一の原子組成の分子であるが、原子の異なる結合配置又は空間におけるそれらの原子の異なる配向を有し、すなわち、異性体とは同一の分子式を有する2個以上の異なる物質である。本発明の化合物のシス(cis)及びトランス(trans)幾何異性体が記載されており、異性体の混合物としてか又は別々の異性体型として単離され得る。波線「

【0088】

【化17】

~~~~~

」又は交差線「

【0089】

【化18】

~~~~~

」により表される構造線図における結合は、該構造がシス若しくはトランス異性体、又は任意の比率におけるシス及びトランス異性体の混合物を表すことを示すことを意図する。臨床薬理学及び薬物療法学の分野における異性は、その薬物動態及び薬力学的に異なり得て、より新しく同様に既存の薬物の、より安全でより効率的な代替薬物の導入を提供し得る。

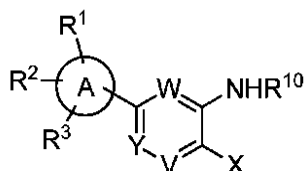
【0090】

本発明の一実施形態によれば、式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩が提供される:

【0091】

【化 1 9】

(I)



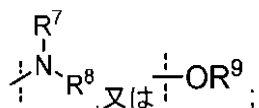
[式中、

10

Xは

【 0 0 9 2】

【化 2 0】



であり；

WはCR⁴又はNであり；

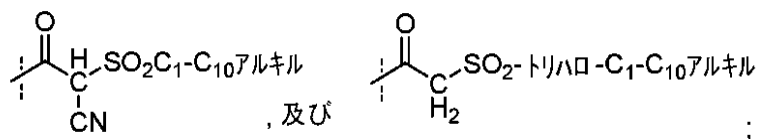
20

YはCR⁵又はNであり；VはCR⁶又はNであり；

Aは、アリール、ヘテロアリール、及び(C₃-C₈)シクロアルキルからなる群より選択され、
 R¹は、-CO₂H、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-NHSO₂R¹¹、-CONHSO₂R¹²、-CONHCOOR¹³、
 -SO₂NHCOR¹⁴、-CONHCOR¹⁵、

【 0 0 9 3】

【化 2 1】



30

からなる群より選択され；

R²及びR³は独立に、-H、ヒドロキシル、ハロ、-CN、-CF₃、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、-N((C₁-C₆)アルキル)₂、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、及び(C₂-C₁₀)アルキニルからなる群より選択され；

R⁴、R⁵、及びR⁶は独立に、-H、-CN、-OH、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、アリール、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₆)-アルケン-ジエニル、ジヒドロインデニル及び(C₁-C₆)アルカノイルからなる群より選択され；

40

R⁷及びR⁸は独立に、-H、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルキニル、ヘテロアリール、二環式ヘテロアリール、(C₂-C₆)アルケニル、(C₃-C₈)シクロアルケニル、(C₁-C₁₀)-アルコキシ-(C₁-C₁₀)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、アリール、5員から7員の単環式ヘテロアリール-(C₁-C₆)-アルキル、アリール-(C₁-C₆)-アルキル、アリールスホニル、(C₃-C₈)シクロアルキル-(C₁-C₆)アルキル、5員から7員の単環式複素環、及び7員から10員の二環式複素環からなる群より選択され、

但し、R⁷又はR⁸のうちの1個のみがHであるか、又はR⁷及びR⁸が、それらが結合している窒素と一緒に4員から10員の単環式、二環

50

式又は三環式の複素環、及び5員から7員の単環式ヘテロアリール環からなる基を形成し、且つ各 R^7 及び R^8 基は、任意により、可能であれば、独立に、 $-OH$ 、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルケニル、ハロ、アリール、 $-CN$ 、 (C_3-C_8) シクロアルキル、5員から7員の単環式ヘテロアリール、5員から7員の単環式複素環、 (C_3-C_8) -シクロアルキル- (C_1-C_6) -アルキル、 $-H$ 、 (C_1-C_6) -アルキル置換された5員から7員の単環式ヘテロアリール、 $-OR^{18}$ 、及び $-CF_3$ から選択される1又は2個の基で置換されており；

R^9 は、 $-H$ 、アリール、二環式カルボシクリル、アリール- (C_1-C_{10}) -アルキル、 (C_1-C_{10}) アルキル、5員から7員の単環式ヘテロアリール、5員から7員の単環式複素環、 (C_1-C_6) -アルコキシ、 (C_2-C_6) -アルケニル、 (C_2-C_6) -アルキニル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、及び (C_5-C_8) シクロアルケニルからなる群より選択され、

10

且つ R^9 は、任意により、可能であれば、 $-H$ 、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、5員から7員の単環式複素環、 (C_2-C_6) アルキニルオキシ (C_1-C_6) アルキル $_{0-1}$ 、ハロ、ハロ置換されたアリール、オキソ、トリハロ- (C_1-C_6) アルキル、及び $-OR^{17}$ から選択される1~3個の基で置換されており；

R^{10} は、単環式及び二環式のヘテロアリール環、単環式及び二環式の複素環、単環式及び二環式のアリール環、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキル-Qからなる群より選択され、 R^{10} は、任意により、1個以上の R^{16} により置換されていることができ；

Qは、単環式及び二環式のアリール環、単環式及び二環式の複素環、単環式及び二環式のヘテロアリール環、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-CN$ 、及び (C_3-C_8) シクロアルキルからなる群より選択され；

20

R^{11} は、 (C_1-C_{10}) アルキル、フェニル、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、及び $-CH_2CF_3$ からなる群より選択され；

R^{12} は、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_{10}) アルキル、及び (C_3-C_8) シクロアルキルからなる群より選択され；

R^{13} は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、及び (C_2-C_6) アルキニルからなる群より選択され；

R^{14} は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、及び (C_2-C_6) アルキニルからなる群より選択され；

R^{15} は、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、及び (C_2-C_{10}) アルキニルからなる群より選択され；

30

R^{16} は独立に、 $-H$ 、アリール環、ヘテロアリール環、複素環、複素環- R^{18} 、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、トリハロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-CO_2(C_1-C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

R^{17} は、 $-H$ 、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、及び (C_2-C_6) アルキニルからなる群より選択され；

R^{18} は、 $-H$ 、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ、及びトリハロアルキルからなる群より選択される]

。

【0094】

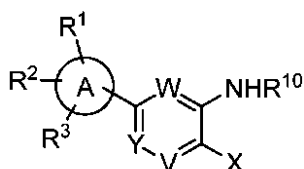
本発明の別の実施形態によれば、式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩が提供される；

40

【0095】

【化22】

(I)



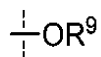
50

[式中、

Xは

【0096】

【化23】



であり；

WはCR⁴であり；

YはCR⁵であり；

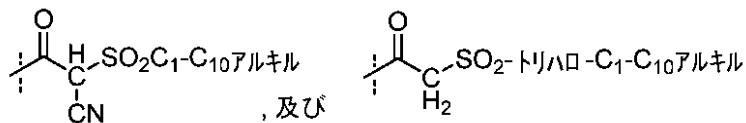
VはCR⁶又はNであり；

Aは、フェニル、5員から6員の単環式ヘテロアリール、及び(C₃-C₅)シクロアルキルからなる群より選択され、

R¹は、-CO₂H、テトラゾール-5-イル、-NHSO₂R¹¹、-CONHSO₂R¹²、

【0097】

【化24】



からなる群より選択され；

R²は、-H、ヒドロキシル、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、及び(C₁-C₆)アルコキシからなる群より選択され；

R³は、-H、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、及び(C₁-C₆)アルコキシからなる群より選択され；

R⁴及びR⁵は独立に、-H、-CN、-OH、及びハロからなる群より選択され；

R⁶は、-H、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₆)-アルケン-ジエニル、(C₃-C₈)シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、アリール(C₁-C₆)-アルキル、及びアリール-(C₂-C₆)-アルケニルからなる群より選択され；

R⁹は、アリール、(C₁-C₁₀)アルキル、5員から7員の単環式複素環、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキルアリール、(C₁-C₆)アルキルアリール、アリール(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル(アリール)-(C₁-C₆)-アルキル、及び(C₂-C₆)アルキニルオキシ((C₁-C₆)アルキル)アリールからなる群より選択され、

且つR⁹は、任意により、可能であれば、-H、(C₁-C₆)アルキル、アリール、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、5員から7員の単環式複素環、(C₂-C₆)アルキニルオキシ(C₁-C₆)アルキル₀₋₁、ハロ、ハロ置換されたアリール、オキソ、トリハロ-(C₁-C₆)アルキル、及び-OR¹⁷から選択される1~3個の基で置換されており；

R¹⁰は、5員又は6員のヘテロアリール環、[5,6]-二環式ヘテロアリール環、4員から6員の複素環、6員のアリール環、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₁-C₆)アルキル、及び(C₁-C₆)アルキル-Qからなる群より選択され、R¹⁰は、任意により、1個以上のR¹⁶により置換されていることができ；

Qは、5員又は6員のアリール環、4員から6員の複素環、5員又は6員のヘテロアリール環、-O(C₁-C₆)アルキル、-CN、及び(C₃-C₈)シクロアルキルからなる群より選択され；

R¹¹は、(C₁-C₁₀)アルキル、フェニル、-CF₃、-CF₂CF₃、及び-CH₂CF₃からなる群より選択され；

R¹²は、-CF₃、(C₁-C₁₀)アルキル、及び(C₃-C₈)シクロアルキルからなる群より選択され；

R¹⁶は独立に、-H、アリール環、ヘテロアリール環、複素環、複素環-R¹⁸、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、ハロ、-CN、-OH、-CF₃、-O(C₁-C₆)アルキル、及び-CO₂(C₁-C₆)アルキルからなる群より選択され；

10

20

30

40

50

R^{17} は、-H、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、及び (C_2-C_6) アルキニルからなる群より選択され；

R^{18} は、-H、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ、及びトリハロアルキルからなる群より選択される]。

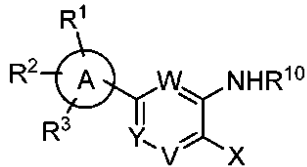
【0098】

本発明の別の実施形態によれば、式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩が提供される：

【0099】

【化25】

(I)



[式中、

Xは

【0100】

【化26】



であり；

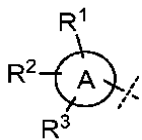
Wは CR^4 であり；

Yは CR^5 であり；

Vは CR^6 であり；

【0101】

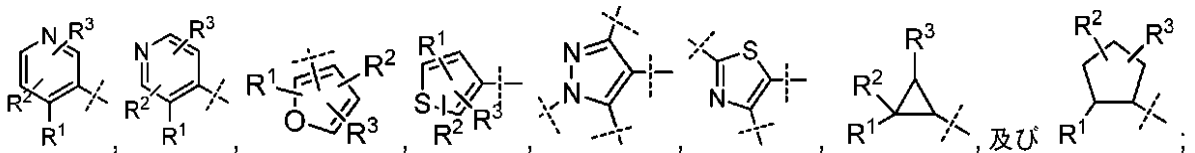
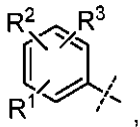
【化27】



は、以下の構造からなる群より選択され：

【0102】

【化28】



10

20

30

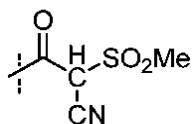
40

50

R¹は、-CO₂H、テトラゾール-5-イル、-NHSO₂R¹¹、-CONHSO₂R¹²、及び

【0103】

【化29】



からなる群より選択され;

R²は、-H、-OH、-Cl、-F、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃、及び-C₂C₅からなる群より選択され;

10

R³は、-H、-OCH₃、-F、-CH₃、及び-C₂C₅からなる群より選択され;

R⁴は-Hであり;

R⁵は、-H及びハロからなる群より選択され;

R⁶は、-H、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、置換された(C₂-C₆)アルケニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₆)-アルケン-ジエニル、(C₃-C₈)シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、アリール(C₁-C₆)-アルキル、及びアリール-(C₂-C₆)-アルケニルからなる群より選択され;

R⁹は、アリール、(C₁-C₁₀)アルキル、5員から7員の単環式複素環、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキルアリール、(C₁-C₆)アルキルアリール、アリール(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル(アリール)-(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)アルキニルオキシ((C₁-C₆)アルキル)アリールからなる群より選択され、

20

且つR⁹は、任意により、可能であれば、-H、(C₁-C₆)アルキル、アリール、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、5員から7員の単環式複素環、(C₂-C₆)アルキニルオキシ(C₁-C₆)アルキル₀₋₁、ハロ、ハロ置換されたアリール、オキソ、トリハロ-(C₁-C₆)アルキル、及び-OR¹⁷から選択される1~3個の基で置換されており;

R¹⁰は、ベンズイミダゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、トリアゾロピリジン環、チアゾール環、オキサゾール環、チアジアゾール環、ピリミジン環、ピリジン環、イソオキサゾール環、トリアゾール環、オキサジアゾール環、テトラヒドロピラン、チアゾリン環、オキサゾリン環、シクロヘキサン環、フェニル、ピラジン、及び(C₁-C₆)アルキル-Qからなる群より選択され、R¹⁰は、任意により、1個以上のR¹⁶により置換されていることができ;

30

Qは、フェニル環、チアゾール環、チオフェン環、及びフラン環からなる群より選択され;

R¹¹は、(C₁-C₁₀)アルキル及び-CF₃からなる群より選択され;

R¹²は、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、及び-CF₃からなる群より選択され;

R¹⁶は独立に、フェニル、-iPr、-Cl、-Br、-CF₃、-H、-OCH₃、-CH₃、-CN、-CO₂Et、及び-cPrからなる群より選択され;

R¹⁷は、-H、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、及び(C₂-C₆)アルキニルからなる群より選択される]。

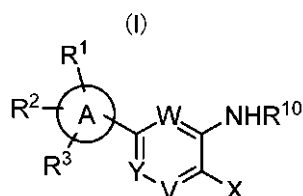
【0104】

本発明の別の実施形態によれば、式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩が提供される:

40

【0105】

【化30】



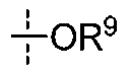
50

[式中、

Xは

【0 1 0 6】

【化 3 1】



であり；

WはCR⁴であり；

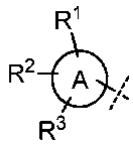
10

YはCR⁵であり；

VはCR⁶であり；

【0 1 0 7】

【化 3 2】

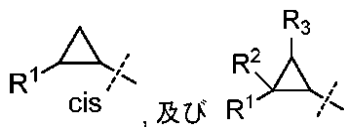
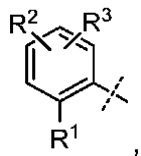


は、以下の構造からなる群より選択され：

20

【0 1 0 8】

【化 3 3】



30

R¹は、-CO₂H、テトラゾール-5-イル、-NHSO₂R¹¹、及び-CONHSO₂R¹²からなる群より選択され；

R²は、-H、-OH、-Cl、-F、及び-OCH₃からなる群より選択され；

R³は-Hであり；

R⁴は-Hであり；

R⁵は-Hであり；

R⁶は、以下の構造からなる群より選択され：

40

【0 1 0 9】

[illegible]

10

【 0 1 1 0 】

[illegible]

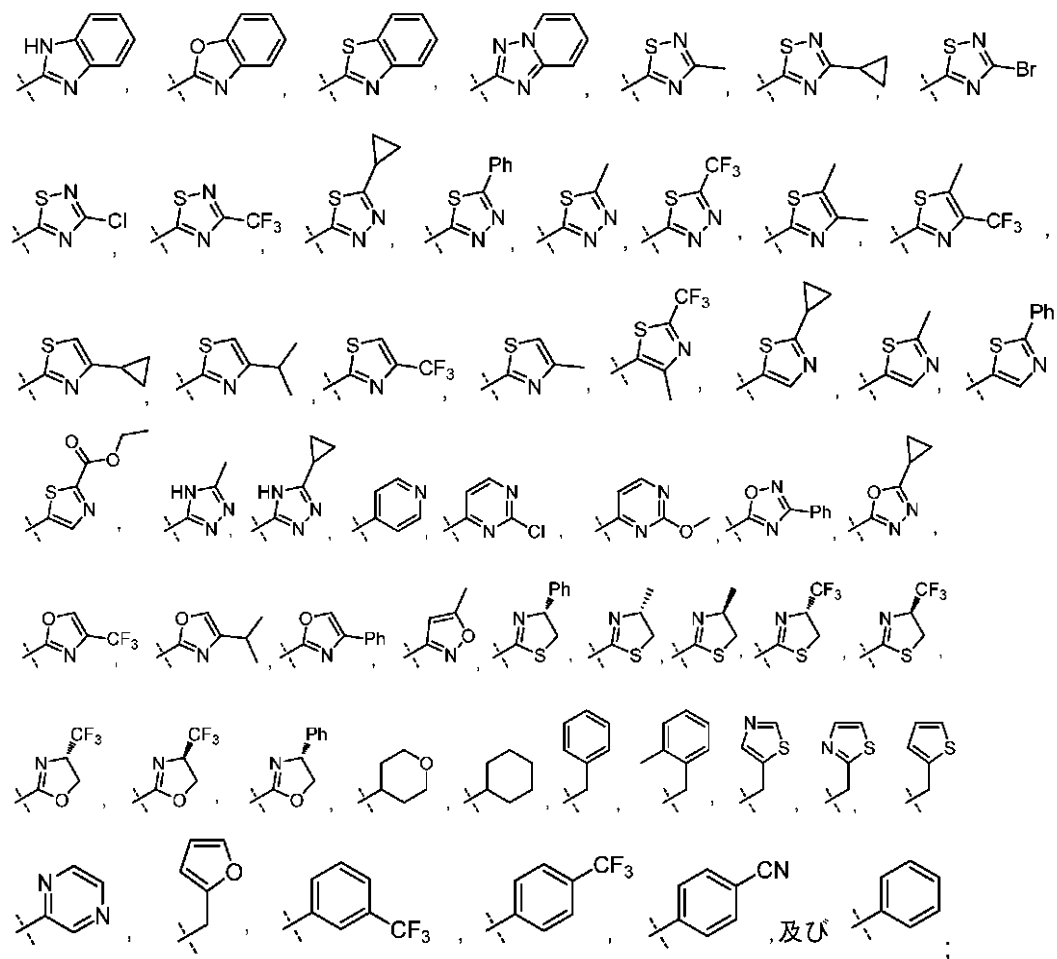
20

30

40

【 0 1 1 1 】

【化 3 6】



R¹¹ は -Me であり ;

R¹²は、-Me、-CF₃、及び-cC₃H₅からなる群より選択される]。

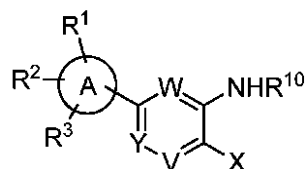
【 0 1 1 2 】

本発明の別の実施形態によれば、式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩が提供される：

【 0 1 1 3 】

【化 3 7】

(1)

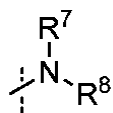


[式中、

Xは

【 0 1 1 4 】

【化 3 8】



であり;

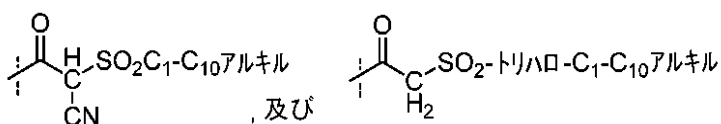
WはCR⁴であり;YはCR⁵であり;VはCR⁶又はNであり;

Aは、フェニル、5員から6員の単環式ヘテロアリール、及び(C₃-C₅)シクロアルキルからなる群より選択され、

R¹は、-CO₂H、テトラゾール-5-イル、-NHSO₂R¹¹、-CONHSO₂R¹²、及び

【0 1 1 5】

【化 3 9】



からなる群より選択され;

R²は、-H、ヒドロキシル、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、及び(C₁-C₆)アルコキシからなる群より選択され;

R³は、-H、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、及び(C₁-C₆)アルコキシからなる群より選択され;

R⁴、R⁵、及びR⁶は独立に、-H、ハロ、-CN、-OH、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、及び(C₂-C₆)アルケニルからなる群より選択され;

R⁷及びR⁸は独立に、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、7員から10員の二環式ヘテロアリール、5員から6員の単環式ヘテロアリール、(C₂-C₆)アルケニル、(C₃-C₈)シクロアルケニル、(C₁-C₆)-アルコキシ-(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、アリール、5員から6員の単環式ヘテロアリール-(C₁-C₆)-アルキル、アリール-(C₁-C₆)-アルキル、フェニルスホニル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルアリール(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)アルコキシアリール(C₁-C₆)-アルキル、及び(C₁-C₆)アルキルフェニル-(C₁-C₆)アルキルからなる群より選択され、

又はR⁷及びR⁸は、それらが結合している窒素と一緒に7員から10員の二環式複素環、5員から7員の単環式複素環、及び5員から7員の単環式ヘテロアリールからなる基を形成し、

且つ各R⁷及びR⁸基は、任意により、可能であれば、独立に、-OH、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルケニル、ハロ、アリール、-CN、(C₃-C₈)シクロアルキル、5員から7員の単環式ヘテロアリール、5員から7員の単環式複素環、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、-H、(C₁-C₆)-アルキル置換された5員から7員の単環式ヘテロアリール、-OR¹⁸、及び-CF₃から選択される1又は2個の基で置換されており;

R¹⁰は、5員又は6員のヘテロアリール環、[5,6]-二環式ヘテロアリール環、4員から6員の複素環、6員のアリール環、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₁-C₆)アルキル、及び(C₁-C₆)アルキル-Qからなる群より選択され、R¹⁰は、任意により、1個以上のR¹⁶により置換されていることができ;

Qは、5員又は6員のアリール環、4員から6員の複素環、5員又は6員のヘテロアリール環、-O(C₁-C₆)アルキル、-CN、及び(C₃-C₈)シクロアルキルからなる群より選択され;

R¹¹は、(C₁-C₁₀)アルキル、フェニル、-CF₃、-CF₂CF₃、及び-CH₂CF₃からなる群より選択

10

20

30

40

50

され;

R^{12} は、 $-\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ アルキル、及び $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ シクロアルキルからなる群より選択され;

R^{16} は独立に、 $-\text{H}$ 、アリール環、ヘテロアリール環、複素環、複素環- R^{18} 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ シクロアルキル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ アルキル、及び $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ アルキルからなる群より選択され;

R^{18} は、 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ アルキル、ハロ、及びトリハロアルキルからなる群より選択される]

。

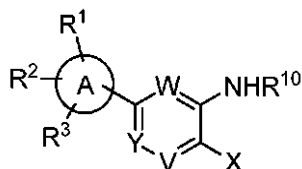
【0 1 1 6】

本発明の別の実施形態によれば、式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩が提供される:

【0 1 1 7】

【化 4 0】

(I)



[式中、

Xは

【0 1 1 8】

【化 4 1】



であり;

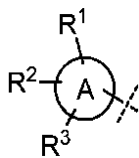
Wは CR^4 であり;

Yは CR^5 であり;

Vは CR^6 であり;

【0 1 1 9】

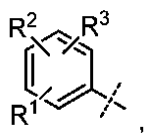
【化 4 2】



は、以下の構造からなる群より選択され:

【0 1 2 0】

【化 4 3】

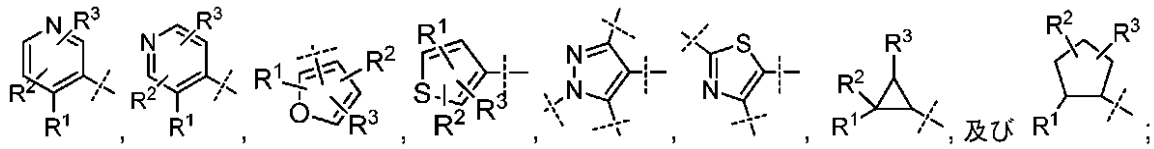


10

20

30

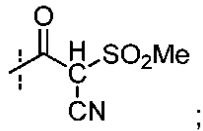
40



R^1 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、テトラゾール-5-イル、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{12}$ 、及び

【0121】

【化44】



10

からなる群より選択され；

R^2 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、及び $-\text{C}_2\text{C}_5$ からなる群より選択され；

R^3 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、及び $-\text{C}_2\text{C}_5$ からなる群より選択され；

R^4 は、 $-\text{H}$ 、ハロ、及び (C_1-C_6) アルキルからなる群より選択され；

R^5 は、 $-\text{H}$ 、ハロ、及び (C_1-C_6) アルキルからなる群より選択され；

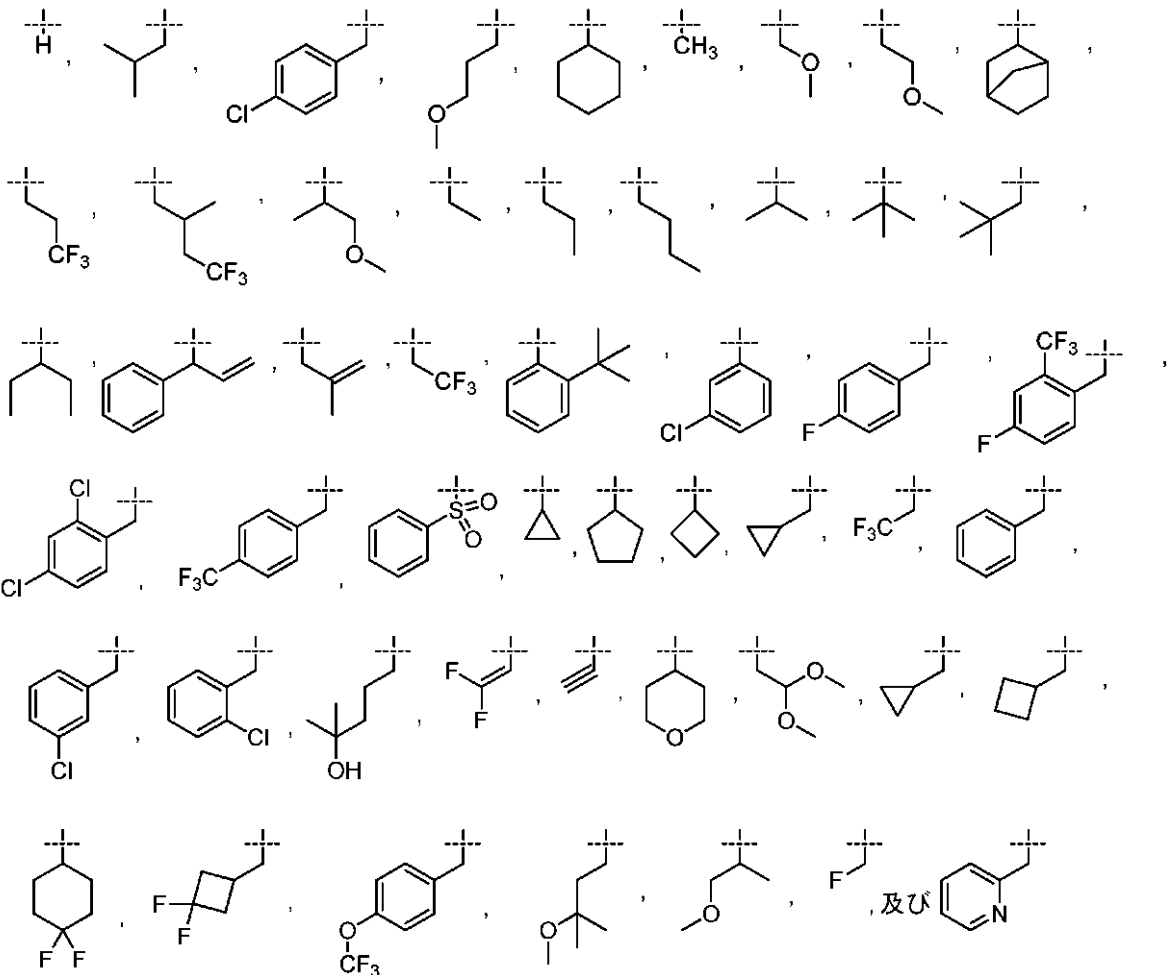
20

R^6 は、 $-\text{H}$ 及びハロからなる群より選択され；

R^7 及び R^8 は独立に、以下の構造からなる群より選択されるか：

【0122】

【化45】



30

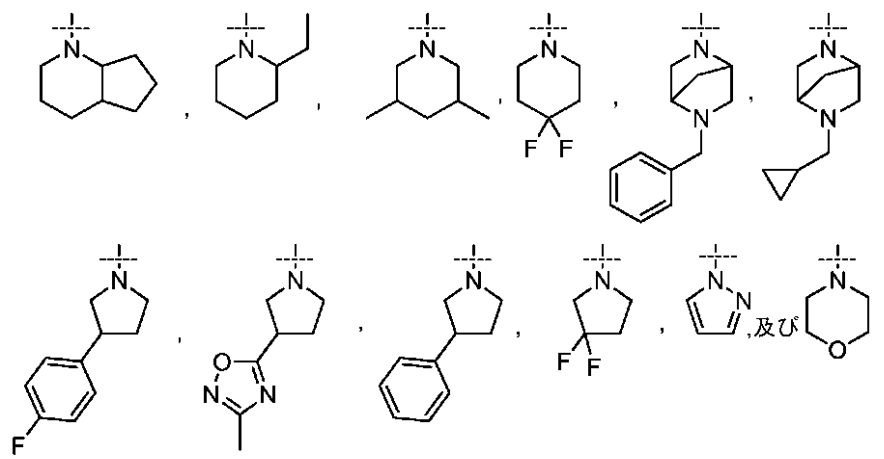
40

50

又は R^7 及び R^8 は、それらが結合している窒素と一緒に以下構造から選択される基を形成し：

【0123】

【化46】



10

R^{10} は、ベンズイミダゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、トリアゾロピリジン環、チアゾール環、オキサゾール環、チアジアゾール環、ピリミジン環、ピリジン環、イソオキサゾール環、トリアゾール環、オキサジアゾール環、テトラヒドロピラン、チアゾリン環、オキサゾリン環、シクロヘキサン環、フェニル、ピラジン、及び (C_1-C_6) アルキル-Qからなる群より選択され、 R^{10} は、任意により、1個以上の R^{16} により置換されていることができ；

20

Qは、フェニル環、チアゾール環、チオフエン環、及びフラン環からなる群より選択され；

R^{11} は、 (C_1-C_{10}) アルキル及び $-CF_3$ からなる群より選択され；

R^{12} は、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、及び $-CF_3$ からなる群より選択され；

R^{16} は独立に、フェニル、 $-iPr$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、 $-H$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2Et$ 、及び $-cPr$ からなる群より選択される]。

30

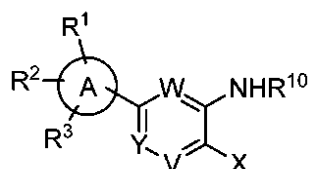
【0124】

本発明の別の実施形態によれば、式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩が提供される：

【0125】

【化47】

(I)



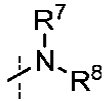
40

[式中、

Xは

【0126】

【化 4 8】

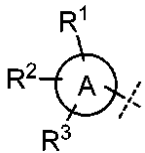


であり；

WはCR⁴であり；YはCR⁵であり；VはCR⁶であり；

【 0 1 2 7】

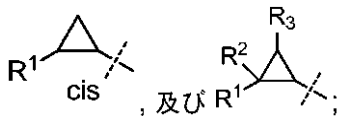
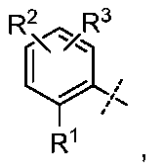
【化 4 9】



は、以下の構造からなる群より選択され；

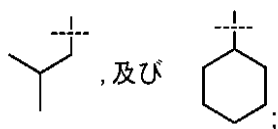
【 0 1 2 8】

【化 5 0】

R¹は、-CO₂H、テトラゾール-5-イル、-NHSO₂R¹¹、及び-CONHSO₂R¹²からなる群より選択され；R²は、-H、-OH、-Cl、-F、及び-OCH₃からなる群より選択され；R³は-Hであり；R⁴は、-H及び-Fからなる群より選択され；R⁵は、-H及び-Fからなる群より選択され；R⁶は、-H、-F、及び-Clからなる群より選択され；R⁷及びR⁸は独立に、以下の構造からなる群より選択され；

【 0 1 2 9】

【化 5 1】

R¹⁰は、以下の構造からなる群より選択され；

【 0 1 3 0】

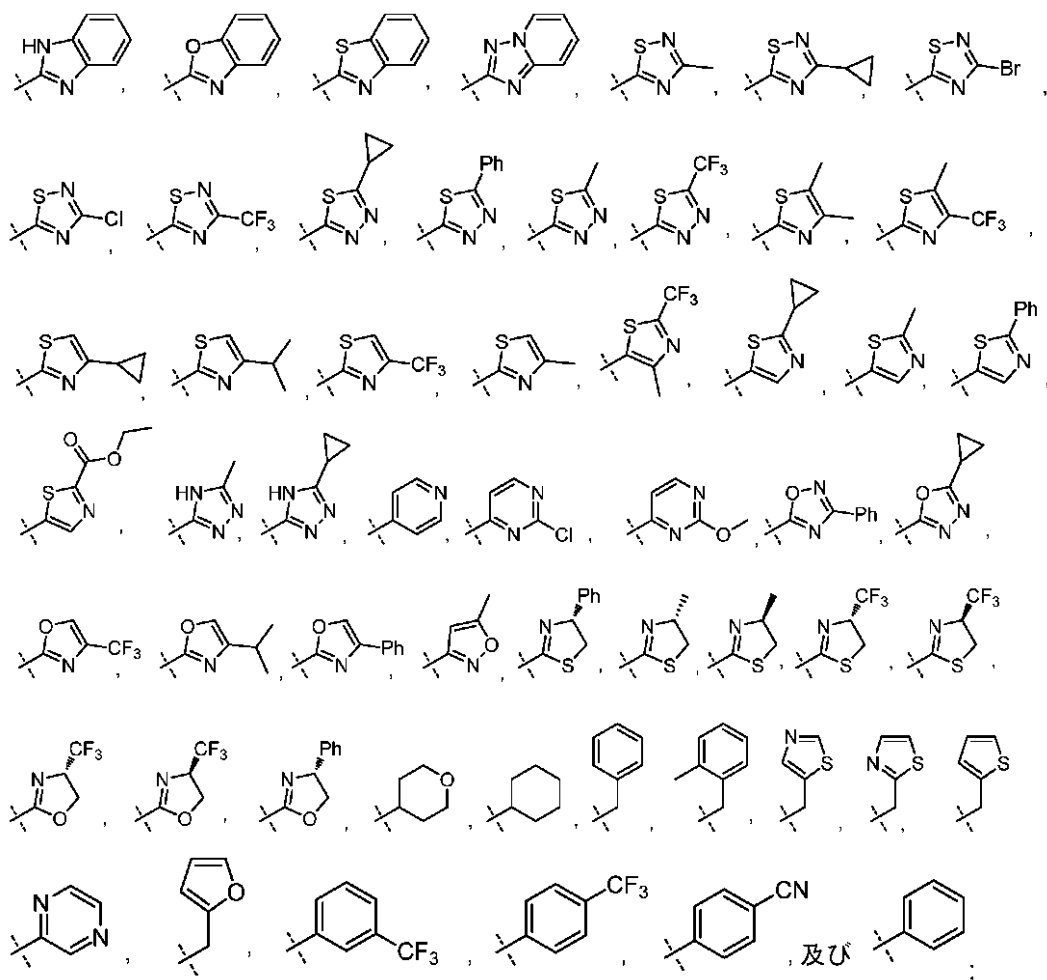
10

20

30

40

【化 5 2】



R^{11} は-CH₃であり；

R^{12} は、-CH₃、-CF₃、及び-cC₃H₅からなる群より選択される]。

【0131】

本発明の別の実施形態によれば、Aが、フェニル又は(C₃-C₅)シクロアルキルから選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0132】

本発明の別の実施形態によれば、Aがフェニルである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0133】

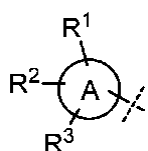
本発明の別の実施形態によれば、AがC₃-シクロアルキルである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0134】

本発明の別の実施形態によれば、Aが

【0135】

【化 5 3】



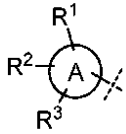
である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0136】

本発明の別の実施形態によれば、

【0137】

【化54】

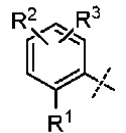


が

10

【0138】

【化55】



である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

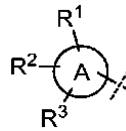
【0139】

本発明の別の実施形態によれば、

20

【0140】

【化56】

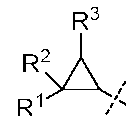


が

【0141】

【化57】

30



である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0142】

本発明の別の実施形態によれば、 R^1 が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 又はテトラゾール-5-イルから選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0143】

40

本発明の別の実施形態によれば、 R^1 が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0144】

本発明の別の実施形態によれば、 R^1 が、テトラゾール-5-イルである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0145】

本発明の別の実施形態によれば、 R^2 が、 $-\text{H}$ 、ヒドロキシル、ハロ、 (C_1-C_6) アルキル、又は (C_1-C_6) アルコキシから選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0146】

本発明の別の実施形態によれば、 R^2 が、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、又は

50

-C₂C₅から選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0147】

本発明の別の実施形態によれば、R²が、-H、-OH、-Cl、-F、又は-OCH₃から選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0148】

本発明の別の実施形態によれば、R²が-Hである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0149】

本発明の別の実施形態によれば、R³が、-H、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、又は(C₁-C₆)アルコキシから選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

10

【0150】

本発明の別の実施形態によれば、R³が、-H、-OCH₃、-F、-CH₃、又は-C₂C₅から選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0151】

本発明の別の実施形態によれば、R³が-Hである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

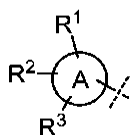
【0152】

本発明の別の一実施形態によれば、

【0153】

【化58】

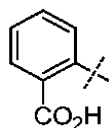
20



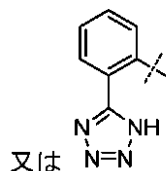
が、

【0154】

【化59】



30



から選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

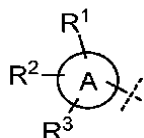
40

【0155】

本発明の別の実施形態によれば、

【0156】

【化60】

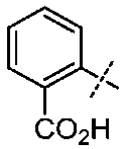


50

が

【0157】

【化61】



である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

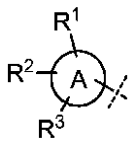
10

【0158】

本発明の別の実施形態によれば、

【0159】

【化62】

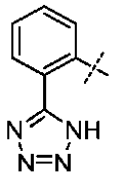


が

20

【0160】

【化63】



である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

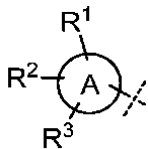
30

【0161】

本発明の別の実施形態によれば、

【0162】

【化64】

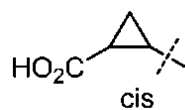


が

40

【0163】

【化65】



である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0164】

本発明の別の実施形態によれば、WがCR⁴である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

50

【0165】

本発明の別の実施形態によれば、 R^4 が、-H又はハロから選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0166】

本発明の別の実施形態によれば、 R^4 が、-H又は-Fから選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0167】

本発明の別の実施形態によれば、 R^4 が-Hである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0168】

本発明の別の実施形態によれば、 R^4 が-Fである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0169】

本発明の別の実施形態によれば、WがC-Fである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0170】

本発明の別の実施形態によれば、WがC-Hである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0171】

本発明の別の実施形態によれば、Yが CR^5 である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0172】

本発明の別の実施形態によれば、 R^5 が、-H又はハロから選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0173】

本発明の別の実施形態によれば、 R^5 が、-H又は-Fから選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0174】

本発明の別の実施形態によれば、 R^5 が-Hである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0175】

本発明の別の実施形態によれば、 R^5 が-Fである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0176】

本発明の別の実施形態によれば、YがC-Hである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0177】

本発明の別の実施形態によれば、YがC-Fである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0178】

本発明の別の実施形態によれば、Vが CR^6 である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0179】

本発明の別の実施形態によれば、 R^6 が、-H、 (C_1-C_6) アルキル、又は (C_2-C_6) アルケニルから選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0180】

本発明の別の実施形態によれば、 R^6 が、-H、 $-nC_4H_9$ 、 $-CH_2CHCHCH_3$ 又は $-CHCHCH_2CH_2CH_3$ から選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0181】

本発明の別の実施形態によれば、 R^6 がHである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供

10

20

30

40

50

される。

【0182】

本発明の別の実施形態によれば、 R^6 が $-nC_4H_9$ である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0183】

本発明の別の実施形態によれば、 R^6 が $-CH_2CHCHCH_3$ である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0184】

本発明の別の実施形態によれば、 R^6 が $-CHCHCH_2CH_2CH_3$ である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

10

【0185】

本発明の別の実施形態によれば、 V が $C-H$ である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0186】

本発明の別の実施形態によれば、 V が $C-nC_4H_9$ である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0187】

本発明の別の実施形態によれば、 V が $C-CH_2CHCHCH_3$ である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0188】

本発明の別の実施形態によれば、 V が $C-CHCHCH_2CH_2CH_3$ である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

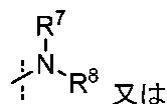
20

【0189】

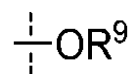
本発明の別の実施形態によれば、 X が、

【0190】

【化66】



30



から選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0191】

本発明の別の実施形態によれば、 X が

【0192】

【化67】



40

である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0193】

本発明の別の実施形態によれば、 R^7 及び R^8 が独立に、 (C_1-C_6) アルキル、又は (C_3-C_8) シクロアルキルから選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

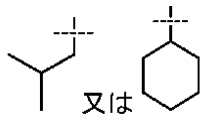
【0194】

本発明の別の実施形態によれば、 R^7 及び R^8 が独立に、

50

【0195】

【化68】



から選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

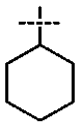
【0196】

本発明の別の実施形態によれば、 R^7 が

10

【0197】

【化69】



である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

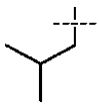
【0198】

本発明の別の実施形態によれば、 R^7 が

20

【0199】

【化70】



である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

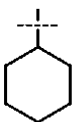
【0200】

本発明の別の実施形態によれば、 R^8 が

30

【0201】

【化71】



である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

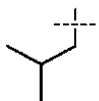
【0202】

本発明の別の実施形態によれば、 R^8 が

40

【0203】

【化72】



である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0204】

本発明の別の実施形態によれば、 R^7 及び R^8 が両方とも

【0205】

【化 7 3】



である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

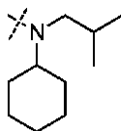
【0 2 0 6】

本発明の別の実施形態によれば、Xが

【0 2 0 7】

【化 7 4】

10



である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

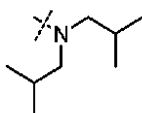
【0 2 0 8】

本発明の別の実施形態によれば、Xが

【0 2 0 9】

【化 7 5】

20



である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

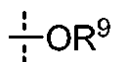
【0 2 1 0】

本発明の別の実施形態によれば、Xが

【0 2 1 1】

【化 7 6】

30



である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0 2 1 2】

本発明の別の実施形態によれば、 R^9 が (C_1-C_{10}) アルキルである、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0 2 1 3】

本発明の別の実施形態によれば、 R^9 が $-CH_2CH_2CH_3$ である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

40

【0 2 1 4】

本発明の別の実施形態によれば、 R^9 が $-CH(CH_2CH_2CH_3)_2$ である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0 2 1 5】

本発明の別の実施形態によれば、Xが $-OCH_2CH_2CH_3$ である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0 2 1 6】

本発明の別の実施形態によれば、Xが $-OCH(CH_2CH_2CH_3)_2$ である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

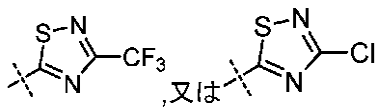
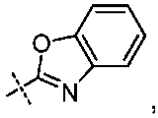
【0 2 1 7】

50

本発明の別の実施形態によれば、 R^{10} が、

【0218】

【化77】



10

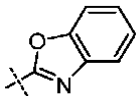
から選択される、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0219】

本発明の別の実施形態によれば、 R^{10} が

【0220】

【化78】



20

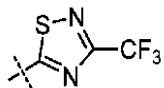
である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0221】

本発明の別の実施形態によれば、 R^{10} が

【0222】

【化79】



30

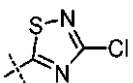
である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0223】

本発明の別の実施形態によれば、 R^{10} が

【0224】

【化80】



40

である、上述の式Iの構造を有する化合物が提供される。

【0225】

本発明は、本発明の化合物、又はその製薬上許容される塩、及び少なくとも1つの製薬上許容される担体を含む組成物を更に提供する。

【0226】

本発明は、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼを本発明の化合物、又はその製薬上許容される塩と接触させることにより、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼの活性を調節する方法を更に提供する。

【0227】

本発明は、有効量の本発明の化合物、又はその製薬上許容される塩を患者に投与するこ

50

とによる、患者におけるAIDS及び一般的な免疫抑制の進行の予防を含む、HIVの予防及び/又は処置のための方法を更に提供する。

【0228】

本発明は、治療上有効量の本発明の化合物、又はその製薬上許容される塩を患者に投与することを含む、患者における癌、ウイルス感染、細菌感染、敗血症、黄斑変性症、創傷、うつ状態、神経変性障害、心的外傷、加齢性白内障、移植臓器拒絶、自己免疫疾患などを処置する方法を更に提供する。

【0229】

本発明は、治療で使用する医薬生成のための本明細書中の化合物の使用を更に提供する。

10

【0230】

本発明のそのような化合物は、特定の幾何異性体型又は立体異性体型で存在することができる。本発明は、本発明の範囲に含まれるものとして、シス-及びトランス-異性体、(-)-及び(+)-エナンチオマー、(R)-及び(S)-エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、それらのラセミ混合物、及びそれらの他の混合物、例えばエナンチオマー富化若しくはジアステレオマー富化混合物などのすべてのそのような化合物を企画する。追加の不斉炭素原子がアルキル基などの置換基中に存在することができる。すべてのそのような異性体並びにそれらの混合物は、本発明に包含されることが意図される。

【0231】

光学活性(R)-及び(S)-異性体並びにd及びl異性体は、キラルシントロン又はキラル試薬を用いて製造することができ、又は従来技術を用いて分割することができる。例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが望まれる場合、それは不斉合成によって、又はキラル補助剤による誘導体化によって製造することができ、このとき、得られたジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断することで純粋な所望のエナンチオマーが得られる。あるいは、分子がアミノ基などの塩基性官能基又はカルボキシル基などの酸性官能基を含む場合、適切な光学活性酸若しくは塩基を用いてジアステレオマー塩を形成し、次にそうして形成されたジアステレオマーを当技術分野で公知の分別結晶又はクロマトグラフィー手段によって分割し、次に純粋なエナンチオマーを回収することができる。更に、エナンチオマー及びジアステレオマーの分離は非常に多くの場合、任意により化学的誘導体化（例えば、アミンからのカルバメートの形成）と組み合わせて、キラル固定相を用いるクロマトグラフィーを用いて行われる。

20

30

【0232】

本発明の別の実施形態では、式Iの化合物が提供され、該化合物又は該化合物の塩が、ヒトにおける免疫抑制の処置に使用される医薬製造において使用される。

【0233】

本発明の別の実施形態では、製薬上許容される希釈剤及び治療上有効量の式Iに定義される化合物を含む医薬組成物が提供される。

【0234】

一実施形態では、式Iの化合物又はその塩を含む医薬製剤は、非経口投与に適合させた製剤である。別の実施形態では、製剤は長期作用性非経口製剤である。さらなる実施形態では、製剤はナノ粒子製剤である。

40

【0235】

本発明は、免疫抑制の新規な処置としての有用性を有する化合物、組成物及び医薬組成物に関する。特定の理論に束縛されることは望まないが、本発明の化合物は、分子酸素又は活性酸素種を利用する、l-TrpのN-ホルミルキヌレニンへの酸化ピロール環開裂反応を触媒する酵素を阻害することができると考えられる。

【0236】

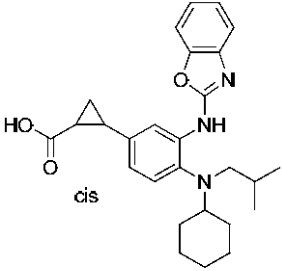
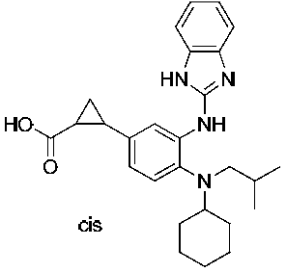
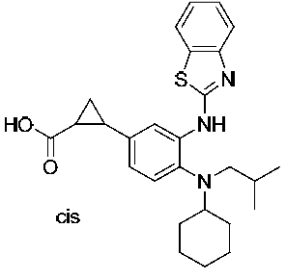
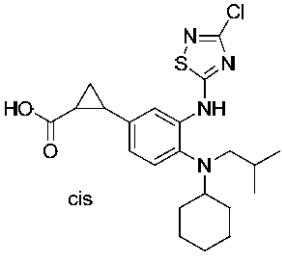
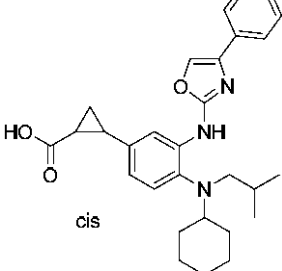
したがって、本発明の別の実施形態では、AIDS及び一般的な免疫抑制の進行の予防を含む、HIVの予防及び/又は処置のための方法が提供される。

【0237】

50

【表 1】

表 1

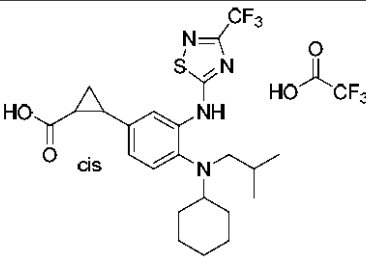
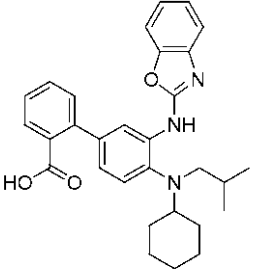
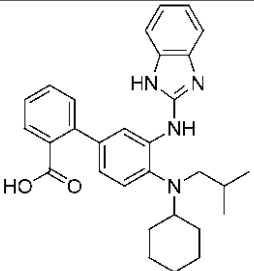
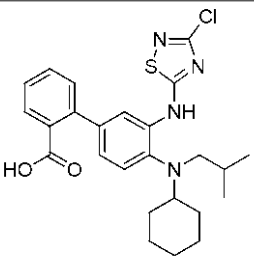
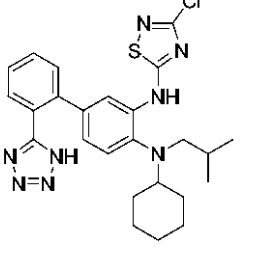
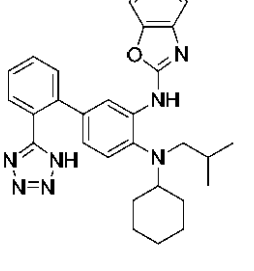
実施例 番号	構造	化学名
1		cis-2-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸
2		cis-2-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸
3		cis-2-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸
4		cis-2-(3-((3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸
5		cis-2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((4-フェニルオキサゾール-2-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

10

20

30

40

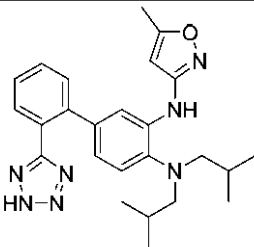
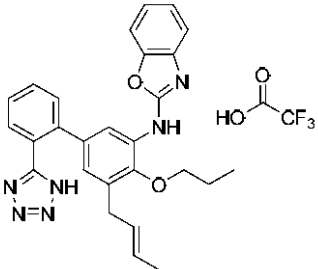
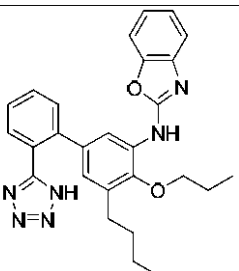
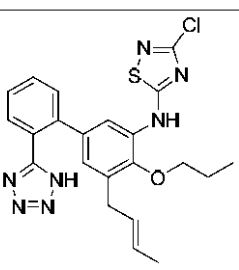
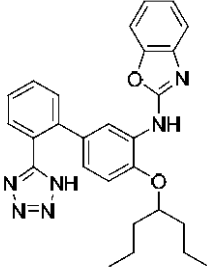
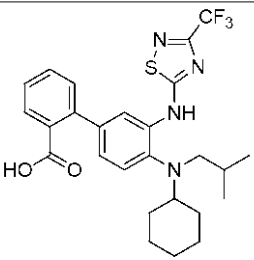
6		cis-2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩
7		3'-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸
8		3'-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸
9		3'-((3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸
10		N ³ -(3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N ⁴ -シクロヘキシル-N ⁴ -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン
11		N ³ -(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N ⁴ -シクロヘキシル-N ⁴ -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

10

20

30

40

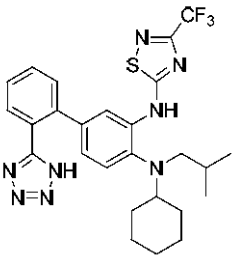
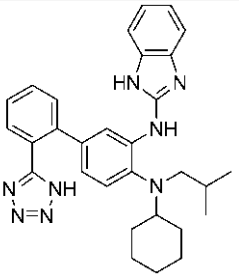
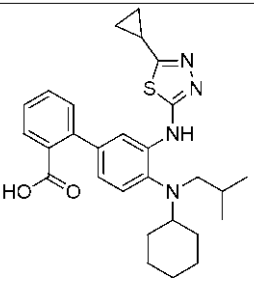
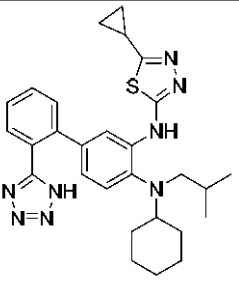
12		N ⁴ ,N ⁴ -ジイソブチル-N ³ -(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-2'-(2H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン
13		(E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩
14		N-(5-ブチル-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン
15		(E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン
16		N-(4-(ヘプタン-4-イルオキシ)-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン
17		4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

10

20

30

40

18		N ⁴ -シクロヘキシル-N ⁴ -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-N ³ -(3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン
19		N ³ -(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N ⁴ -シクロヘキシル-N ⁴ -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン
20		4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸
21		N ⁴ -シクロヘキシル-N ³ -(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N ⁴ -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

10

20

30

以下に記載の合成方法、一般的スキーム及び実施例に従って、表1の化合物を合成した。直接記載されていないいずれの化学物質も、入手可能な出発材料を用いて、当業者により容易に調製される。

40

【0238】

特定の実施形態では、本発明の化合物(複数可)又はその製薬上許容される塩は、表1に記載の化合物から選択される。表1に塩が示されている場合、本発明は、遊離塩基もまた包含する。

【0239】

合成方法

提供された化学物質の合成方法では、下記の一般的な方法及び手順を用いて、容易に入手可能な出発材料を利用する。代表的又は好ましいプロセス条件(すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など)が与えられている場合、別段の断りがない限り、他のプロセス条件も使用可能であることが理解されるであろう。最適な反応条件は、使

50

用される特定の反応物又は溶媒によって変わり得るが、そのような条件は、通常の最適化手順によって当業者が決定することができる。

【0240】

更に、本発明の方法は、ある種の官能基が望ましくない反応を受けるのを防止する保護基を用いることができる。各種官能基に対して好適な保護基並びに特定の官能基の保護及び脱保護に対して好適な条件は当技術分野で周知である。例えば、多数の保護基がT. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley, New York, 1999及びそこで引用されている参考文献に記載されている。

【0241】

更に、提供される化学物質は1箇所以上のキラル中心を含む場合があり、そのような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち個々のエナンチオマー若しくはジアステロマーとして、又は立体異性体富化混合物として調製又は単離することができる。そのような立体異性体（及び富化混合物）はすべて、別段の断りがない限り本明細書の範囲に含まれる。純粋な立体異性体（又は富化混合物）は、例えば当技術分野で周知の光学活性出発材料又は立体選択的試薬を用いて調製することができる。あるいは、そのような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを用いて分離することができる。

10

【0242】

下記の反応中に出発材料は、公知の化合物であるか、公知の手順若しくはその自明な変法によって調製することができる。例えば、出発材料の多くが、Aldrich Chemical社 (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem社 (Torrance, California, USA)、Ernst-Reuter社又はSigma社 (St. Louis, Missouri, USA) などの商業的供給元から入手可能である。他のものは、Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, 第1～15巻 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*, 第1～5巻及び補遺 (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, 第1～40巻 (John Wiley and Sons, 1991)、March's *Advanced Organic Chemistry* (John Wiley and Sons, 第4版)、及びLarock's *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989) などの標準的な参考書に記載されている手順又はその自明な変法によって製造することができる。

20

【0243】

逆の内容が記載されていない限り、本明細書中に記載される反応は、大気圧下に、通常は-78℃から200℃の温度範囲で行なう。更に、実施例で使用されるか、又は別段の断りがある場合を除き、反応時間及び条件は、近似的なものであることが意図され、例えば、概ね大気圧下に、約-78℃から約110℃の温度範囲内で、約1から約24時間の期間にわたって行い、反応は平均で約16時間である一晩にわたって行なう。

30

【0244】

「溶媒」、「有機溶媒」及び「不活性溶媒」という用語はそれぞれ、それと組み合わせて記載されている反応の条件下で不活性である溶媒を意味し、例えばベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（「THF」）、ジメチルホルムアミド（「DMF」）、クロロホルム、塩化メチレン（又はジクロロメタン）、ジエチルエーテル、メタノール、N-メチルピロリドン（「NMP」）、ピリジンなどが含まれる。

40

【0245】

本明細書中に記載される化学物質及び中間体の単離及び精製は、所望の場合、例えば濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー若しくは厚層クロマトグラフィー、又はこれら手順の組み合わせなどのいずれかの好適な分離若しくは精製手順によって行なうことができる。好適な分離及び単離手順の具体的な説明は、本明細書中、下記の実施例を参照することで得られる。しかしながら、他の同等な分離又は単離手順もまた用いることができる。

【0246】

所望の場合、(R)-及び(S)-異性体を、当業者に公知の方法によって、例を挙げると、例

50

えば結晶化によって分離可能であるジアステレオマー塩若しくは錯体の形成により；例えば結晶化、ガス液体クロマトグラフィー若しくは液体クロマトグラフィーによって分離可能であるジアステレオマー誘導体の形成を介して；一方のエナンチオマーのエナンチオマー特異的試薬との選択的反応、例えば酵素的酸化若しくは還元とそれに続く修飾されたエナンチオマーと修飾されていないエナンチオマーとの分離により；又は例えば結合キラル配位子を有するシリカなどのキラル支持体上又はキラル溶媒存在下などのキラル環境下でのガス液体クロマトグラフィー若しくは液体クロマトグラフィーによって分割することができる。あるいは、光学活性な試薬、基質、触媒若しくは溶媒を用いる不斉合成により、又は不斉変換によって一方のエナンチオマーを他方のエナンチオマーに変換することで特定のエナンチオマーを合成することができる。

10

【0247】**[実施例]**

以下の実施例は、上記の本発明を作製及び使用する方法を、更に十分に説明するために機能する。これらの実施例は、決して本発明の正当な範囲を制限するものではなく、むしろ例証の目的で提示されることが理解される。以下の実施例及び合成スキームでは、下記の略号は右記の意味を有する。略号が定義されていない場合、その略号は一般に認められている意味を有する。

【0248】

【表 2】

ACN	=	アセトニトリル	
AIBN	=	アゾビスイソブチロニトリル	
aq.	=	水性	
μL 又は uL	=	マイクロリットル	
μM 又は uM	=	マイクロモル濃度	10
NMR	=	核磁気共鳴	
boc	=	tert-ブトキシカルボニル	
br	=	ブロード	
Cbz	=	ベンジルオキシカルボニル	
CDI	=	1,1'-カルボニルジイミダゾール	20
d	=	ダブレット	
δ	=	化学シフト	
°C	=	セルシウス度	
DCM	=	ジクロロメタン	30
dd	=	ダブレットのダブレット	
DHP	=	ジヒドロピラン	
DIAD	=	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DIEA 又は 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	40
DMEM	=	ダルベッコ改変イーグル培地	
DMF	=	ジメチルホルムアミド	
EtOAc	=	酢酸エチル	
h 又は hr	=	時間	

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	
HCV	= C型肝炎ウイルス	
HPLC	= 高速液体クロマトグラフィー	
Hz	= ヘルツ	10
IU	= 国際単位	
IC ₅₀	= 50%阻害濃度	
J	= 結合定数(他に指示のない限り Hz 単位で与えられ る)	
KHMDS	= カリウムビス(トリメチルシリル)アミド	
LCMS	= 液体クロマトグラフィー-質量分析	20
m	= マルチプレット	
M	= モル濃度	
M+H ⁺	= 質量スペクトルの親ピーク+H ⁺	
MeOH	= メタノール	
mg	= ミリグラム	30
min	= 分	
mL	= ミリリットル	
mM	= ミリモル	
mmol	= ミリモル濃度	
MS	= 質量スペクトル	40
MTBE	= メチル tert-ブチルエーテル	
N	= 規定	
NFK	= N-ホルミルキヌレニン	

NBS	=	N-ブロモスクシンイミド	
nm	=	ナノモル濃度	
NMP	=	N-メチル-2-ピロリドン	
PE	=	石油エーテル	
ppm	=	百万分率	10
q.s.	=	十分量	
s	=	シングレット	
RT	=	室温	
Rf	=	遅延係数	
sat.	=	飽和	20
t	=	トリプレット	
TEA	=	トリエチルアミン	
テトラキス	=	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
TFA	=	トリフルオロ酢酸	30
TFAA	=	トリフルオロ酢酸無水物	
THF	=	テトラヒドロフラン	

【0249】

機器の説明

¹H NMRスペクトルは、Bruker Ascend 400分光計又はVarian 400分光計で記録した。化学シフトは、百万分率（ppm、 δ 単位）で表わされる。結合定数はヘルツ（Hz）単位で表わされる。分裂パターンは、見かけの多重性を示しており、s（シングレット（一重線））、d（ダブレット（二重線））、t（トリプレット（三重線））、q（カルテット（四重線））、quint（クインテット（五重線））、m（マルチプレット（多重線））、br（ブロード（広幅））と表わされる。

【0250】

分析用低分解能質量スペクトル（MS）は、Waters BEH C18、2.1×50mm、1.7 μ mを用いて、グラジエント溶出法により、SQ Detectorを有するWaters ACQUITY UPLCで記録した：

溶媒A：0.1%ギ酸（FA）（水中）；

溶媒B：0.1%FA（アセトニトリル中）；

30%Bで0.5分間の後、30～100%Bで2.5分間。

【0251】

スキーム及び実験手順

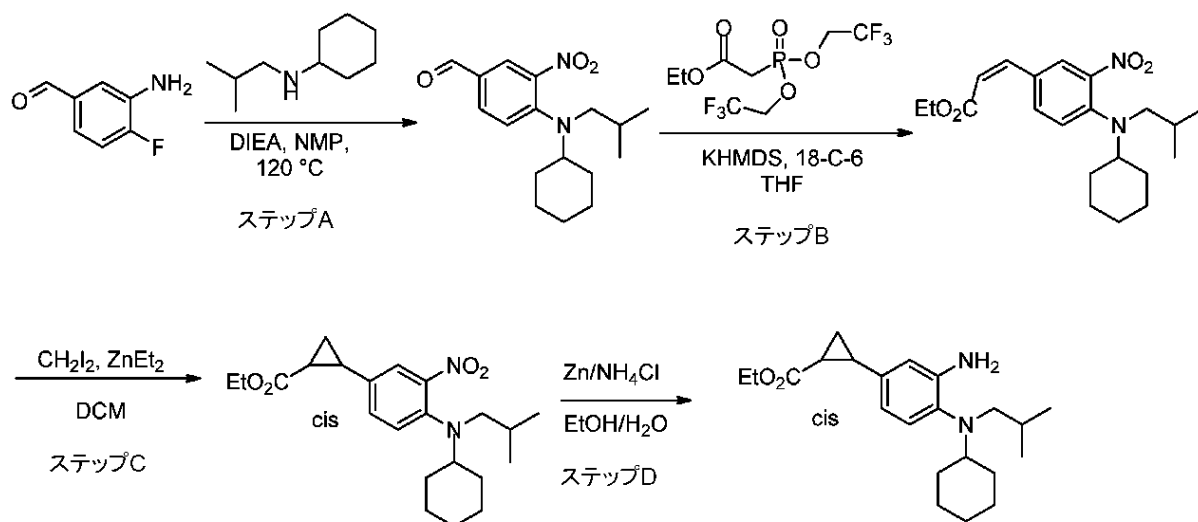
以下のスキーム及び手順は、本発明の化合物を調製することができる方法を説明する。記載された特定の溶媒及び反応条件も例示であって、限定することを意図するものではない。記載されていない化合物は、市販されているか、又は入手可能な出発材料から当業者によって容易に調製される。本明細書中に記載される実施例は、単に例示を目的とするものであり、本発明の範囲を制限することを意図しない。すべての実施例は、本明細書中に記載されるアッセイにより、700 μ Mから1nMの間のID₅₀ EC₅₀値を示した。

【0252】

2-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸cis-エチルの合成

【0253】

【化81】



ステップA

【0254】

4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロベンズアルデヒド

NMP(30mL)中の4-フルオロ-3-ニトロベンズアルデヒド(13.0g、77.4mmol)、N-イソブチルシクロヘキサミン(24.0g、154.8mmol)及びDIEA(30g、232mmol)の混合物を、120℃で3時間、N₂下で攪拌し、次に室温まで冷却し、EtOAc(50mL)と水(20mL)との間で分配した。併せた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(1~5%EtOAc/PE)により精製し、4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロベンズアルデヒド(17.2g、74%)が、オレンジ色固体として得られた。LCMS(M+H)⁺:m/z=305.0.

【0255】

ステップB

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)アクリル酸(Z)-エチル

-78℃、N₂雰囲気下で、THF(50mL)中の2-(ビス(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ホスホリル)酢酸エチル(5.0g、15mmol)及び18-クラウン-6(18g、68mmol)の溶液に、KHMDS(14mL、4mmol)を滴下して加えた。得られた混合物を、-78℃で30分間攪拌した後、THF(50mL)中の4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロベンズアルデヒド(4.2g、13.6mmol)を加えた。反応物を-78℃で追加の1時間攪拌し、飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAc(100mLで3回)で抽出した。併せた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~20%EtOAc/PE)により精製し、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)アクリル酸(Z)-エチルが、黄色固体として(5.0g、97%)得られた。LCMS (M+H)⁺: m/z = 375.4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12

(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 3H), 1.88 - 1.65 (m, 5H), 1.62 (s, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (dtd, $J = 12.9, 6.3, 3.3$ Hz, 2H), 1.11 - 1.01 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

【0256】

ステップC

2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)シクロプロパンカルボン酸cis-エチル

0°Cで、DCM(250mL)中の(Z)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)アクリル酸エチル(4.0g、10.7mmol)の攪拌した溶液に、ジエチル亜鉛(トルエン中の1M、160mL、160mmol)を滴下して加え、続いてジヨードメタン(84g、32mmol)を滴下して加えた。0°Cで8時間、攪拌を継続した。次に反応物を、飽和NH₄Clでクエンチし、DCM(150mLで3回)で抽出した。併せた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~20%EtOAc/PE)により精製し、2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)シクロプロパンカルボン酸cis-エチル(750mg、18%)が、褐色油として得られた。LCMS(M+H)⁺:m/z=389.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.91 (tt, $J = 7.2, 3.7$ Hz, 2H), 2.89-2.79 (m, 3H), 2.49 (dd, $J = 16.6, 8.6$ Hz, 1H), 2.07 (ddd, $J = 9.1, 7.9, 5.7$ Hz, 1H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.67 (dd, $J = 5.5, 1.9$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.35 (dd, $J = 8.5, 5.2$ Hz, 2H), 1.21-1.12 (m, 3H), 1.09-1.00 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

【0257】

ステップD

2-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸cis-エチル

EtOH/H₂O(30mL/30mL)中の2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)シクロプロパンカルボン酸cis-エチル(750mg、1.9mmol)の溶液に、0°CでNH₄Cl(2.08g、38.8mmol)を加え、続いて亜鉛粉末(1.27g、19.4mmol)を一度に加えた。得られた懸濁液を、室温で2時間攪拌した。過剰の亜鉛粉末を濾別し、濾液をEtOAc(100mL)と水(30mL)との間で分配した。層を分離させ、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、2-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸cis-エチル(700mg、定量的)が、褐色油として得られた。LCMS(M+H)⁺:m/z=359.1.

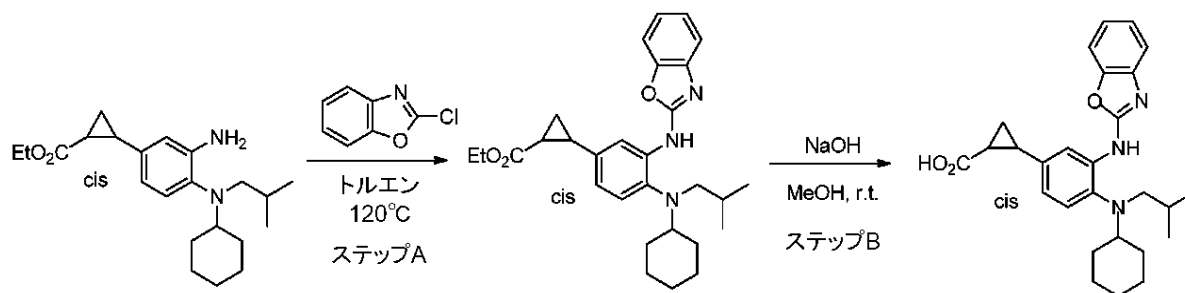
【0258】

[実施例1]

cis-2-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

【0259】

【化82】



【0260】

ステップA

10

20

30

40

50

2-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸cis-エチル

トルエン(2mL)中の2-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸cis-エチル(100mg、0.28mmol)と2-クロロベンゾオキサゾール(43mg、0.28mmol)との混合物を、120℃で12時間攪拌した後に、室温まで冷却し、水(5mL)でクエンチし、EtOAc(10mLで2回)で抽出した。併せた有機層をブライン(7mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLC(10%EtOAc/PE)により精製し、2-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸cis-エチル(80mg、61%収率)が得られた。LCMS(M+H)⁺:m/z=476.3.

【0261】

ステップB

cis-2-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

MeOH(5mL)中の2-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸cis-エチル(80mg、0.16mmol)の溶液に、NaOH(1N、0.8mL、0.8mmol)を加えた。得られた混合物を、50℃で2時間攪拌し、次に1N HClを用いて酸性化し約pH7とした。反応混合物を逆相クロマトグラフィー(水中40~100%アセトニトリル、0.1%ギ酸)により精製し、cis-2-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸が、白色粉末として得られた(53mg、72%)。LCMS (M+H)⁺: m/z = 448.6. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 12.6, 9.7, 4.6 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 2.91-2.65 (m, 3H), 2.58 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71 (dt, J = 7.8, 5.9 Hz, 3H), 1.56 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.40 (ddd, J = 8.2, 6.5, 2.7 Hz, 2H), 1.12 (ddd, J = 38.4, 30.4, 17.8 Hz, 5H), 0.86 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

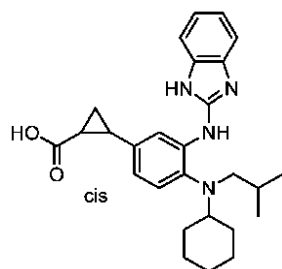
【0262】

[実施例2]

cis-2-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

【0263】

【化83】



表題の化合物、cis-2-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸を、2-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸cis-エチル(50mg、0.14mmol)及び2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボン酸tert-ブチル(35mg、0.14mmol)から、実施例1において概要を述べた同様の連続2ステップに従って、白色粉末として単離した(22.2mg、2ステップにわたり30%)。LCMS (M+H)⁺: m/z = 447.5. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.53-10.23 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11-6.94 (m, 4H), 6.83 (dd, J = 5.7, 3.1 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 12.9, 5.8 Hz, 1H), 2.65 (td, J = 12.3, 6.6 Hz, 2H), 2.40 (dd, J = 16.7, 8.6 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 15.2, 7.8 Hz, 1H), 1.69-

1.56 (m, 3H), 1.53-1.35 (m, 4H), 1.26 (td, $J = 8.1, 5.1$ Hz, 2H), 0.97-0.78 (m, 4H), 0.71 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H).

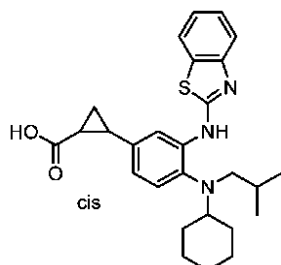
【0264】

[実施例3]

cis-2-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

【0265】

【化84】



10

表題の化合物、cis-2-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸を、実施例1と同様に作製した。ステップ1では、2-クロロベンゾ[d]チアゾール、TsOH、及びi-PrOHを、85℃で使用した。ステップ2では、1N NaOH及びMeOHを40℃で使用し、表題の化合物(5.0mg、46%)が得られた。LCMS (M+H)⁺: $m/z = 464.6$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (dd, $J = 17.3, 7.9$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.09 (td, $J = 7.8, 5.8$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.52 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 12.3, 8.8$ Hz, 2H), 1.06 (dt, $J = 25.7, 11.9$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

20

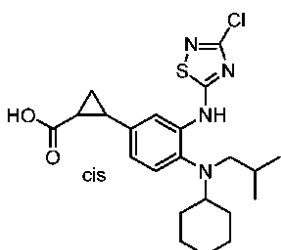
【0266】

[実施例4]

cis-2-(3-((3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

【0267】

【化85】



40

表題の化合物、cis-2-(3-((3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸を、実施例1と同様に作製した。ステップ1では、3,5-ジクロロ-1,2,4-チアジアゾールを使用した。ステップ2では、MeOH中の1N NaOHを50℃で使用し、表題の化合物(24mg、2ステップにわたり25%)が得られた。LCMS (M+H)⁺: $m/z = 449.5$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.37 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.64 (dd, $J = 16.9, 8.5$ Hz, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.09 (ddd, $J = 9.1, 7.8, 5.6$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.65 (dt,

50

J = 7.6, 5.4 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.45-1.34 (m, 2H), 1.23-0.96 (m, 5H), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

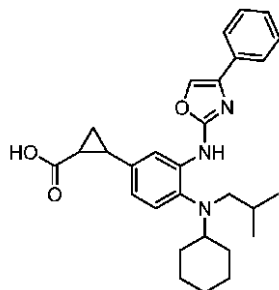
【0268】

[実施例5]

cis-2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((4-フェニルオキサゾール-2-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

【0269】

【化86】



10

表題の化合物、cis-2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((4-フェニルオキサゾール-2-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸を、実施例1と同様に作製した。第1のステップでは、2-クロロ-4-フェニルオキサゾール、p-TsOH、及びi-PrOHを100℃で使用した。ステップ2では、MeOH中の1N NaOHを40℃で使用し、得られた(21.5mg、65%)。LCMS (M+H)⁺: m/z = 474.6. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 2.85-2.56 (m, 3H), 2.50 (ddd, J = 11.4, 8.1, 3.4 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 9.2, 7.7, 5.7 Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.64 (dt, J = 7.7, 6.0 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.34 (ddd, J = 13.5, 10.0, 5.8 Hz, 2H), 1.20-0.88 (m, 5H), 0.78 (d, J = 5.9 Hz, 6H).

20

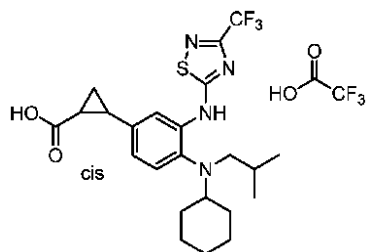
【0270】

[実施例6]

cis-2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸、2,2,2-トリフルオロ酢酸

【0271】

【化87】



40

表題の化合物、cis-2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸化合物を、2,2,2-トリフルオロ酢酸(1:1)を用いて、実施例1と同様に作製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.83 (d, J=6.23 Hz, 6 H) 0.97 - 1.22 (m, 5 H) 1.31 (d, J=11.54 Hz, 2 H) 1.37 - 1.49 (m, 2 H) 1.49 - 1.68 (m, 2 H) 1.76 (d, J=9.71 Hz, 2 H) 1.92 (d, J=13.00 Hz, 2 H) 2.05 - 2.27 (m, 1 H) 2.56 - 2.78 (m, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 7.24 - 7.40 (m, 1 H) 7.58 (s, 1 H).

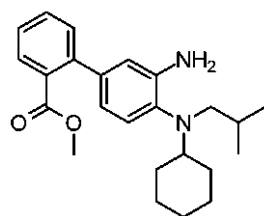
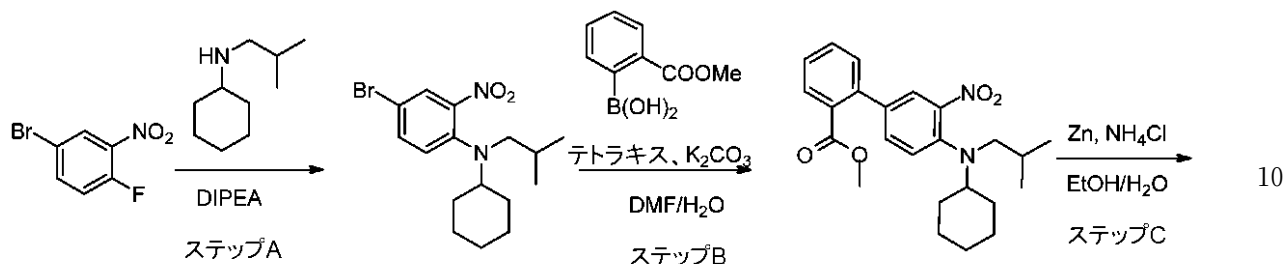
50

【0272】

3'-アミノ-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチルの合成

【0273】

【化88】



ステップA

4-ブromo-N-シクロヘキシル-N-イソブチル-2-ニトロアニリン

1-メチル-2-ピロリジノン(300mL)中の4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(60g、0.27mol)、N-イソブチルシクロヘキサンアミン(52g、0.33mol)の溶液に、DIEA(70g、0.55mol)を室温に加えた。得られた混合物を120℃で一晩攪拌し、次に冷却し、水(350mL)でクエンチした。層を分離させ、水性層をEtOAc(300mLで3回)で抽出した。併せた有機層をブライン(800mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、赤色固体が得られ、これに石油エーテル(200mL)を用いて研和を施した。沈殿物を濾取し、4-ブromo-N-シクロヘキシル-N-イソブチル-2-ニトロアニリン(74g、77%)が赤色固体として得られた。LCMS (M+H)⁺: m/z = 355.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 3H), 1.84-1.73 (m, 4H), 1.60 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.18 (td, J = 12.9, 6.5 Hz, 2H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【0274】

ステップB

4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチル

DMF/H₂O(40mL/10mL)中の4-ブromo-N-シクロヘキシル-N-イソブチル-2-ニトロアニリン(1.2g、6.72mmol)、Pd(PPh₃)₄(320mg、0.28mmol)、K₂CO₃(1.56g、11.2mmol)の混合物を、N₂でパージした後に、110℃で2時間加熱した。次に、反応混合物を室温まで冷却し、固体を濾過した。濾液を濃縮して、EtOAc(50mL)と水(15mL)との間で分配した。層を分離させ、有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~20%EtOAc/PE)により精製し、4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチル(2.0g、91%)が、赤色油として得られた。LCMS(M+H)⁺:m/z=411.2.

【0275】

ステップC

3'-アミノ-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチル

0℃で、EtOH/H₂O(30mL/10mL)中の4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-ニトロ-

[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチル(1.1g、2.7mmol)の溶液に、NH₄Cl(2.9g、54mmol)を加え、続いて亜鉛粉末(1.8g、27mmol)を一度に加えた。得られた混合物を、室温で2時間攪拌した。過剰の亜鉛粉末を濾別した。濾過液をEtOAc(50mL)と水(15mL)との間で分配した。層を分離させ、有機層をブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、3'-アミノ-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチル(550mg、55%)が、褐色油として得られた。LCMS (M+H)⁺: m/z = 381.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.85-2.64 (m, 2H), 2.37-2.16 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.50 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.20 (ddd, J = 12.4, 8.1, 3.4 Hz, 2H), 1.08 (ddd, J = 12.7, 8.1, 3.4 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

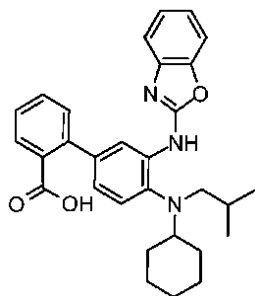
【0276】

[実施例7]

3'-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

【0277】

【化89】



表題の化合物、3'-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸を、3'-アミノ-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチルを使用して、実施例1で実証された化学反応と同様に作製し、白色固体として単離した(32.6mg、32%)。LCMS (M+H)⁺: m/z = 484.7. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.66 (ddd, J = 11.6, 8.1, 3.5 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 1.39 - 1.01 (m, 6H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

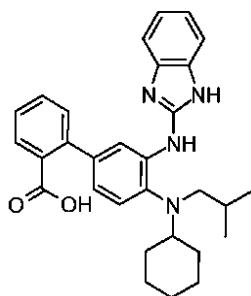
【0278】

[実施例8]

3'-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

【0279】

【化 9 0】



10

表題の化合物、3'-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸を、3'-アミノ-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキシレートを使用して、ステップAにおいて80℃で、実施例1で実証された化学反応と同様に作製した。表題の化合物を、白色固体として単離した(31mg、31%)。LCMS (M+H)⁺: m/z = 483.6. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.40-7.28 (m, 5H), 7.19 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.55 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 2H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.13 (dd, J = 23.2, 10.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

20

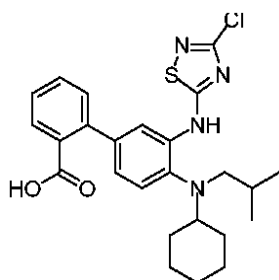
【0 2 8 0】

[実施例9]

3'-((3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

【0 2 8 1】

【化 9 1】



30

表題の化合物、3'-((3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸を、3'-アミノ-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキシレート及びDMFを使用して、ステップAにおいて80℃で、実施例1で実証された化学反応と同様に作製した。表題の化合物は、白色固体として(32.6mg、2ステップにわたり15%)であった。LCMS (M+H)⁺: m/z = 485.4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.60 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 5.1, 3.1 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.59 (ddd, J = 11.5, 8.2, 3.4 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.23 - 0.98 (m, 4H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

40

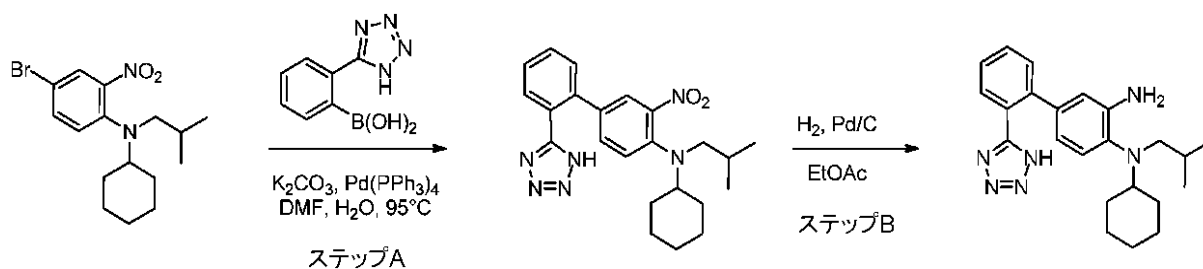
【0 2 8 2】

N⁴-シクロヘキシル-N⁴-イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミンの合成。

50

【0283】

【化92】



【0284】

ステップA

N-シクロヘキシル-N-イソブチル-3-ニトロ-2'-((1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-アミン

DMF/H₂O(400mL/40mL)中の4-ブロモ-N-シクロヘキシル-N-イソブチル-2-ニトロアニリン(20.0g、56mmol)、(2-((1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ボロン酸(10.6g、56mmol)、Pd(PPh₃)₄(6.4g、5.6mmol)、K₂CO₃(23.4g、168mmol)の混合物を、N₂(3回)でパージし、95℃、N₂雰囲気下で一晩撹拌した。反応物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過して、固体を除去した。濾液を濃縮し、EtOAc(70mL)と水(25mL)との間で分配した。層を分離させ、有機層をブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~30%EtOAc/PE)により精製し、N-シクロヘキシル-N-イソブチル-3-ニトロ-2'-((1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-アミン(15g、64%)が、黄色固体として得られた。LCMS(M-H)⁻:m/z=421.2.

【0285】

ステップB

N⁴-シクロヘキシル-N⁴-イソブチル-2'-((1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

EtOAc(20mL)中のN-シクロヘキシル-N-イソブチル-3-ニトロ-2'-((1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-アミン(860mg、2.0mmol)の溶液に、10%の炭素上のパラジウム(100mg)を室温で加えた。得られた混合物をN₂(3回)でパージし、50℃でH₂雰囲気下で1時間撹拌した。完了後、パラジウム触媒を濾別した。濾液を濃縮し、N⁴-シクロヘキシル-N⁴-イソブチル-2'-((1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン(375mg、47%)が、黄色固体として得られた。LCMS (M+H)⁺: m/z = 391.8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66-7.60 (m, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.00-2.53 (m, 3H), 1.71 (d, J = 9.1 Hz, 4H), 1.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.40-1.27 (m, 3H), 1.12 (ddd, J = 29.1, 14.5, 7.8 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

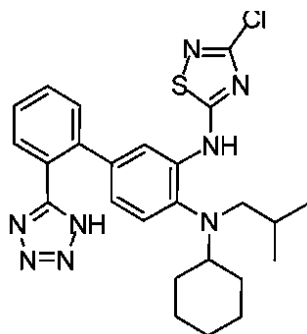
【0286】

[実施例10]

N³-(3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N⁴-シクロヘキシル-N⁴-イソブチル-2'-((1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

【0287】

【化 9 3】



10

表題の化合物、 N^3 -(3-クロロ-1,2,4-チアゾール-5-イル)- N^4 -シクロヘキシル- N^4 -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミンを、 N^4 -シクロヘキシル- N^4 -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミンを使用して、実施例1と同様に作製し、ステップAは90℃、DMF中で実行し、ステップBは必要がなかった。表題の化合物(4.0mg、6%)を、逆相クロマトグラフィー(50~100%ACN/水、0.1%ギ酸)後、白色固体として単離した。LCMS (M+H)⁺: m/z = 509.28. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (ddt, J = 8.9, 7.5, 3.7 Hz, 3H), 7.50 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 31.1, 12.2 Hz, 4H), 1.61 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.33 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 1H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

20

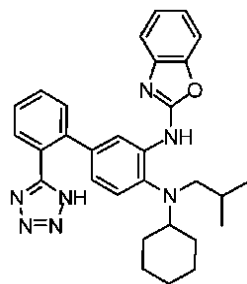
【0288】

[実施例11]

N^3 -(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)- N^4 -シクロヘキシル- N^4 -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

【0289】

【化 9 4】



30

表題の化合物、 N^3 -(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)- N^4 -シクロヘキシル- N^4 -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミンを、 N^4 -シクロヘキシル- N^4 -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミンを使用して、実施例1と同様に作製し、ステップAは120℃、トルエン中で実行し、ステップBは必要がなかった。表題の化合物(9.1mg、14%)を、逆相クロマトグラフィー(50~100%ACN/水、0.1%ギ酸)後、単離した。LCMS (M+H)⁺: m/z = 508.6. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.21 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.13 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.46 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.66-2.58 (m, 1H), 1.91 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.36 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.25-0.99 (m, 4H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

40

【0290】

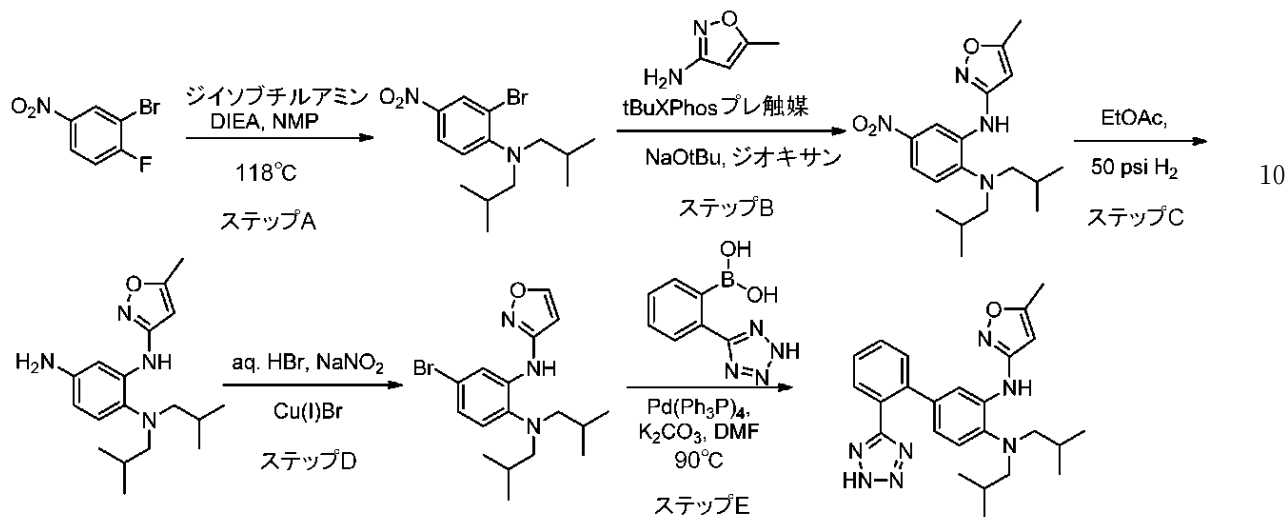
50

[実施例12]

N^4, N^4 -ジイソブチル- N^3 -(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-2'-(2H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

【0291】

【化95】



【0292】

ステップA

2-ブロモ-N,N-ジイソブチル-4-ニトロアニリン

NMP(10mL)中の2-ブロモ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(2.00g、9.09mmol)、ジイソブチルアミン(1.292g、10.00mmol)及びDIEA(4.76mL、27.3mmol)の混合物を、118℃で4日間撹拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~5%EtOAc/Hex)により精製し、2-ブロモ-N,N-ジイソブチル-4-ニトロアニリン(1.2g、3.64mmol、40.1%収率)が、暗赤色油として得られた。LCMS ESI (M+H)⁺: m/z = 329.22 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.32 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J=9.1, 2.7 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 3.19 (d, J=7.3 Hz, 4 H), 1.84 (dt, J=13.4, 6.8 Hz, 2 H), 0.80 (d, J=6.6 Hz, 12 H).

【0293】

ステップB

N^1, N^1 -ジイソブチル- N^2 -(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミン

1,4-ジオキサン(20.307mL)中の2-ブロモ-N,N-ジイソブチル-4-ニトロアニリン(908mg、2.76mmol)、5-メチルイソキサゾール-3-アミン(812mg、8.27mmol)及びtBuXPhosプレ触媒708739(568mg、0.827mmol)の溶液に、ナトリウムtert-ブトキシド(1060mg、11.03mmol)を加え、反応混合物を室温で30分間撹拌した。水及びEtOAcを加え、有機物を分離させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを介して精製し、 N^1, N^1 -ジイソブチル- N^2 -(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミン(311mg、0.898mmol、32.6%収率)が得られた。LCMS ESI (M+H)⁺: m/z = 347.5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.74 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.80 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 2.90 (d, J=7.0 Hz, 4 H), 2.36 (s, 3 H), 1.77 (dt, J=13.4, 6.7 Hz, 2 H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 12 H).

【0294】

ステップC

N^1, N^1 -ジイソブチル- N^2 -(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ベンゼン-1,2,4-トリアミン

EtOAc(15mL)中の N^1, N^1 -ジイソブチル- N^2 -(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミン(279mg、0.805mmol)の溶液を、50psiで一晩水素化した。反応混合物をセライト上で濾過し、濾液を濃縮して、 N^1, N^1 -ジイソブチル- N^2 -(5-メチルイソオ

20

30

40

50

キサゾール-3-イル)ベンゼン-1,2,4-トリアミン(242mg、0.765mmol、95%収率)が得られた。LCMS ESI (M+H)⁺ :m/z = 317.4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 7.90 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.11 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 2.46 - 2.49 (m, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 1.58 (dt, J=13.3, 6.6 Hz, 2 H), 0.86 (d, J=6.4 Hz, 12 H)。

【0295】

ステップD

4-ブロモ-N¹,N¹-ジイソブチル-N²-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

臭化水素酸(2.553mL、22.57mmol)(48%水性)中のN¹,N¹-ジイソブチル-N²-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ベンゼン-1,2,4-トリアミン(193mg、0.610mmol)の溶液を、0℃まで冷却し、亜硝酸ナトリウム(46.3mg、0.671mmol)を加え(水溶液、0.3ml)、混合物を0℃で攪拌した。臭化銅(I)(105mg、0.732mmol)を加え、混合物を室温まで加温した。窒素ガスの放出が起こり、30分後、水及びEtOAcを加えた。有機層を分離させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを介して精製し、4-ブロモ-N¹,N¹-ジイソブチル-N²-(イソキサゾール-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(207mg、0.544mmol、89%収率)が得られた。LCMS ESI (M+H)⁺ :m/z = 380.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 8.07 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 2.61 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 2.34 (s, 4 H), 1.64 (dt, J=13.4, 6.7 Hz, 2 H), 0.86 (d, J=6.6 Hz, 12 H)。

【0296】

ステップE

N⁴,N⁴-ジイソブチル-N³-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-2'-(2H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

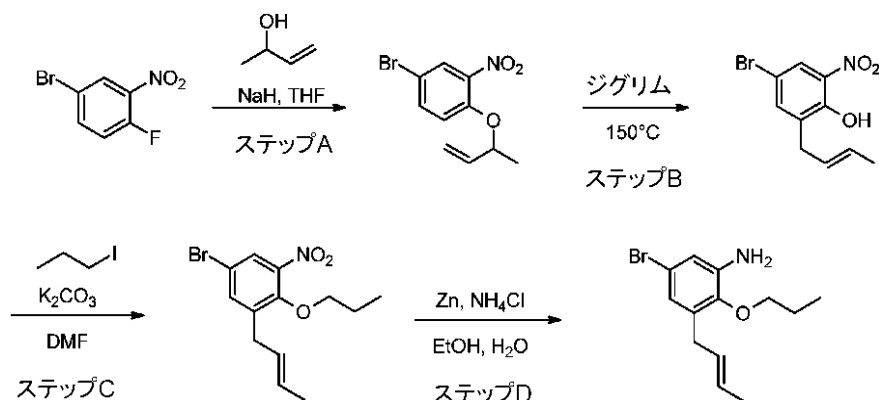
DMF(2mL)中の4-ブロモ-N¹,N¹-ジイソブチル-N²-(イソキサゾール-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(29mg、0.076mmol)、(2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ボロン酸(36.2mg、0.191mmol)、Pd(Ph₃P)₄(17.62mg、0.015mmol)及びK₂CO₃(31.6mg、0.229mmol)の溶液を、90℃で3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を分離させ、逆相クロマトグラフィーを介して精製し、N⁴,N⁴-ジイソブチル-N³-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-2'-(2H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン(1.5mg、3.20 μmol、4.19%収率)が得られた。LCMS ESI (M-H)⁺ :m/z = 444.4. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : δ ppm 8.40 (s, 1 H), 7.52 - 7.61 (m, 4 H), 7.41 - 7.48 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.12 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1 H), 2.60 (d, J=7.1 Hz, 4 H), 2.37 (s, 3 H), 1.71 (dt, J=13.4, 6.8 Hz, 2 H), 0.91 (d, J=6.6 Hz, 12 H)。

【0297】

(E)-5-ブロモ-3-(ブタ-2-エン-1-イル)-2-プロポキシアニリンの合成。

【0298】

【化96】



10

20

30

40

50

【0299】

ステップA

4-ブロモ-1-(ブタ-3-エン-2-イルオキシ)-2-ニトロベンゼン

0°Cで、THF(300mL)中のブタ-3-エン-2-オール(24.5g、0.34mol)の攪拌した溶液に、NaH(60%、13.5g、0.34mol)を加えた。混合物を1時間攪拌し、次に4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(37g、0.17mol)を用いて0°Cで処理した。反応物を10°Cで1時間攪拌し、次に1N HClを用いて-5°Cで酸性化し約pH7とし、EtOAc(50mLで3回)で抽出した。併せた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~15%EtOAc/PE)により精製し、4-ブロモ-1-(ブタ-3-エン-2-イルオキシ)-2-ニトロベンゼン(30g、67%)が、無色油として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.89 (ddd, J = 17.1, 10.6, 6.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 27.1, 14.0 Hz, 2H), 4.87 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

【0300】

ステップB

(E)-4-ブロモ-2-(ブタ-2-エン-1-イル)-6-ニトロフェノール

ジグリム(160mL)中の4-ブロモ-1-(ブタ-3-エン-2-イルオキシ)-2-ニトロベンゼン(30g、0.11mol)の溶液を、150°Cで一晩攪拌し、次に室温まで冷却し、DCM(300mL)と水(100mL)との間で分配した。層を分離させ、有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~15%EtOAc/PE)により精製し、(E)-4-ブロモ-2-(ブタ-2-エン-1-イル)-6-ニトロフェノール(27g、90%)が、黄色油として得られた。LCMS(M+H)⁺:m/z=272.1.

20

【0301】

ステップC

(E)-5-ブロモ-1-(ブタ-2-エン-1-イル)-3-ニトロ-2-プロポキシベンゼン

DMF(270mL)中の(E)-4-ブロモ-2-(ブタ-2-エン-1-イル)-6-ニトロフェノール(27g、0.099mol)の溶液に、K₂CO₃(30.2g、0.21mol)及び1-ヨードプロパン(22.7g、0.2mol)を室温で一度に加えた。得られた混合物を、50°Cで5時間攪拌した後に、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(250mL)と水(80mL)との間で分配した。層を分離させ、有機層をブライン(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(100%PE)により精製し、(E)-5-ブロモ-1-(ブタ-2-エン-1-イル)-3-ニトロ-2-プロポキシベンゼン(21g、68%)が、黄色として得られた。LCMS (M+H)⁺: m/z = 314.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.63 - 5.46 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.72 (dd, J = 5.9, 1.0 Hz, 3H), 1.07 - 1.00 (m, 3H).

30

【0302】

ステップD

(E)-5-ブロモ-3-(ブタ-2-エン-1-イル)-2-プロポキシアニリン

EtOH(160mL)及びH₂O(20mL)中の(E)-5-ブロモ-1-(ブタ-2-エン-1-イル)-3-ニトロ-2-プロポキシベンゼン(8.0g、0.025mol)の溶液に、NH₄Cl(20.0g、0.38mol)及び亜鉛粉末(25.0g、0.38mol)を0°Cに加えた。得られた懸濁液を、25°Cで8時間攪拌した後に、濾過して過剰の亜鉛粉末を除去した。濾液を濃縮して、残渣をEtOAc(200mL)と水(60mL)との間で分配した。層を分離させ、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(10~50%EtOAc/PE)により精製し、(E)-5-ブロモ-3-(ブタ-2-エン-1-イル)-2-プロポキシアニリン(6.15g、85%)が、赤色油として得られた。LCMS (M+H)⁺: m/z = 284.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.52 (dt, J = 5.1, 2.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 3H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

40

【0303】

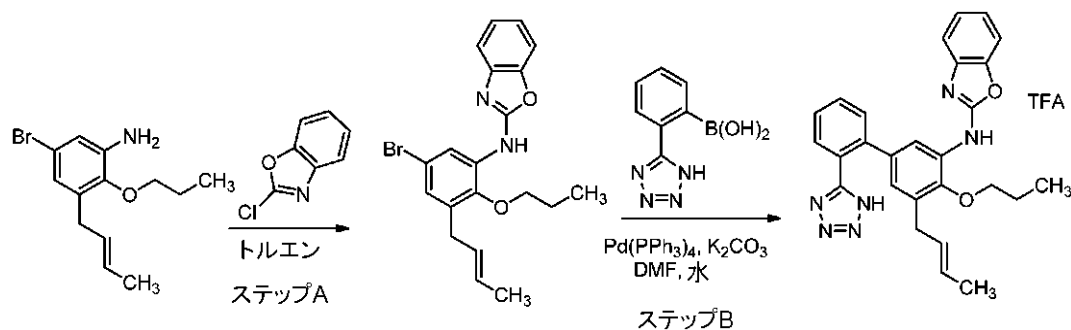
50

[実施例13]

(E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、トリフルオロ酢酸塩

【0304】

【化97】



10

【0305】

ステップA

(E)-N-(5-ブromo-3-(ブタ-2-エン-1-イル)-2-プロポキシフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン

トルエン(20mL)中の(E)-5-ブromo-3-(ブタ-2-エン-1-イル)-2-プロポキシアニリン(1.16g、4.08mmol)の溶液に、2-クロロベンゾ[d]オキサゾール(0.466mL、4.08mmol)を加え、100℃で45分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。シリカゲル(2g)を加え、溶媒を真空中で除去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中5%EtOAc)を使用して精製し、(E)-N-(5-ブromo-3-(ブタ-2-エン-1-イル)-2-プロポキシフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン(837mg、2.044mmol、50.1%収率)が、褐色固体として得られた。LCMS (M+H)⁺: m/z = 401.3, 403.3. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.48 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.58 - 5.53 (m, 2H), 3.81 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.34 (d, J=3.7 Hz, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.71 (d, J=3.8 Hz, 3H), 1.16 - 1.09 (m, 3H).

20

【0306】

ステップB

(E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、トリフルオロ酢酸塩

DMF(6mL)中の(E)-N-(5-ブromo-3-(ブタ-2-エン-1-イル)-2-プロポキシフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン(200mg、0.498mmol)、(2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ボロン酸(237mg、1.246mmol)を、5分間脱気し、水(1.5mL)中のK₂CO₃(138mg、0.997mmol)、次にテトラキス(86mg、0.075mmol)を加え、反応混合物を100℃で3時間攪拌した。反応混合物を1N HClを使用して酸性化しpH4.0とし、EtOAc(10mL)で抽出し、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー(ACN/水10~90%、0.05%TFA)により精製し、(E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、トリフルオロ酢酸塩(180mg、0.310mmol、62.2%収率)が、白色固体として得られた。LCMS (M+H)⁺: m/z = 467.4. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.82 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 3H), 7.58 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.8, 16.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.16 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.36 - 5.31 (m, 2H), 3.82 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.24 (br. s., 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.68 - 1.63 (m, 3H), 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H).

40

【0307】

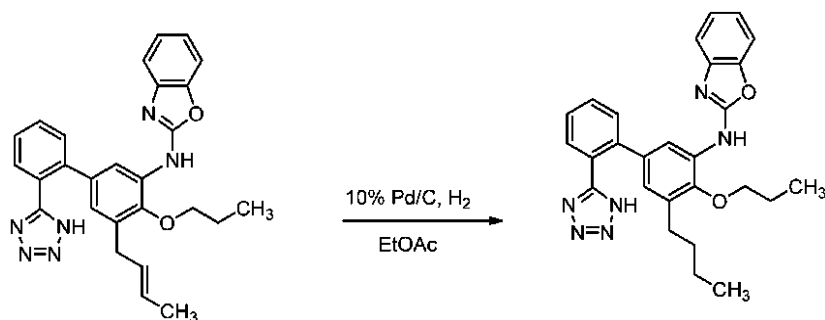
[実施例14]

N-(5-ブチル-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン

50

【0308】

【化98】



10

EtOAc(3mL)中の(E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン(15mg、0.032mmol)に、10%のPd-C(4.79mg、4.50 μ mol)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物を濾過し、EtOAcで洗浄し、濃縮して、N-(5-ブチル-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン(13.5mg、0.027mmol、85%収率)が、白色固体として得られた。LCMS (M+H)⁺: m/z = 469.4. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.77 - 7.61 (m, 4H), 7.57 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.58 (d, J=1.5 Hz, 1H), 3.82 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.55 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 3H), 1.03 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3H).

20

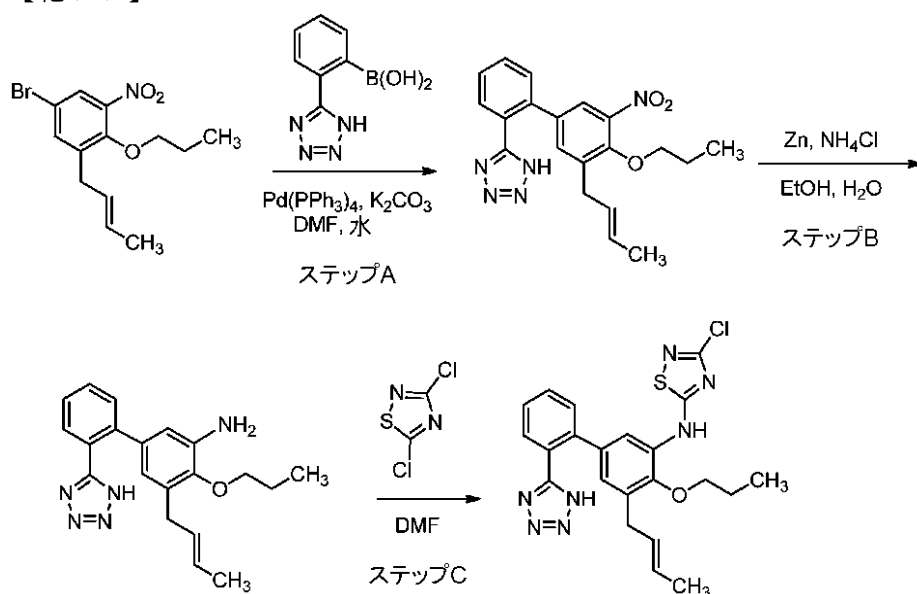
【0309】

[実施例15]

(E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン、トリフルオロ酢酸塩

【0310】

【化99】



30

40

【0311】

ステップA

(E)-5-(3'-(ブタ-2-エン-1-イル)-5'-ニトロ-4'-プロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1H-テトラゾール

DMF(12mL)中の(E)-5-ブロモ-1-(ブタ-2-エン-1-イル)-3-ニトロ-2-プロポキシベンゼン

50

(1000mg、3.18mmol)、(2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ボロン酸(1209mg、6.37mmol)を、2分間脱気した。混合物を水(3mL)中の K_2CO_3 (880mg、6.37mmol)を用いて処理し、2分間脱気した。テトラキス(552mg、0.477mmol)を加え、一度脱気し、反応混合物を100℃で3時間攪拌した。反応混合物を1N HClを用いて酸性化しpH4.0とし、EtOAcで抽出し、次にシリカゲルクロマトグラフィー(20~40%EtOAc/ヘキサン)を使用して精製し、(E)-5-(3'-(ブタ-2-エン-1-イル)-5'-ニトロ-4'-プロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1H-テトラゾール(360mg、0.949mmol、29.8%収率)が得られた。LCMS (M+H)⁺: m/z = 380.4. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.29 - 7.08 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.35 - 5.17 (m, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.82 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.18 (d, J=5.5 Hz, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 3H), 1.23 - 1.14 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.84 - 0.74 (m, 1H). NMRは21プロトンを有するはずである。26プロトンをカウントする。

10

【0312】

ステップB

(E)-5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-アミン

EtOH(15mL)及び水(5mL)中の(E)-5-(3'-(ブタ-2-エン-1-イル)-5'-ニトロ-4'-プロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1H-テトラゾール(560mg、1.476mmol)に、NH₄Cl(790mg、14.76mmol)を加えた。混合物を5分間攪拌した(ほとんど澄んだ溶液)。次に亜鉛(965mg、14.76mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物をセライト上で濾過し、DCMで洗浄した。有機層を水(5mL)で洗浄し、乾燥させ、(E)-5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-アミン(395mg、1.130mmol、77%収率)が、褐色油として得られた。LCMS (M+H)⁺: m/z = 350.4. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.54 - 7.31 (m, 4H), 6.55 - 6.34 (m, 2H), 5.45 (br. s., 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.25 (br. s., 2H), 1.89 - 1.50 (m, 7H), 1.27 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.13 - 0.95 (m, 3H). 23プロトンを有するはずである。24プロトンを有する。

20

【0313】

ステップC

(E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン、トリフルオロ酢酸塩

30

DMF(5mL)中の(E)-5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-アミン(200mg、0.572mmol)及び3,5-ジクロロ-1,2,4-チアジアゾール(0.064mL、0.687mmol)を、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を水(5mL)で希釈し、EtOAc(5mLで2回)で抽出した。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相クロマトグラフィー(ACN/水10~90%、0.05%TFA)を使用して精製し、(E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン、トリフルオロ酢酸塩(24mg、0.041mmol、7.13%収率)が、白色固体として得られた。LCMS (M+H)⁺: m/z = 468.3, 470.3. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.80 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.59 (dd, J=7.6, 9.4 Hz, 2H), 6.60 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.37 (d, J=3.9 Hz, 2H), 3.78 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.27 (d, J=3.7 Hz, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.67 (d, J=3.9 Hz, 3H), 1.02 (t, J=7.4 Hz, 3H).

40

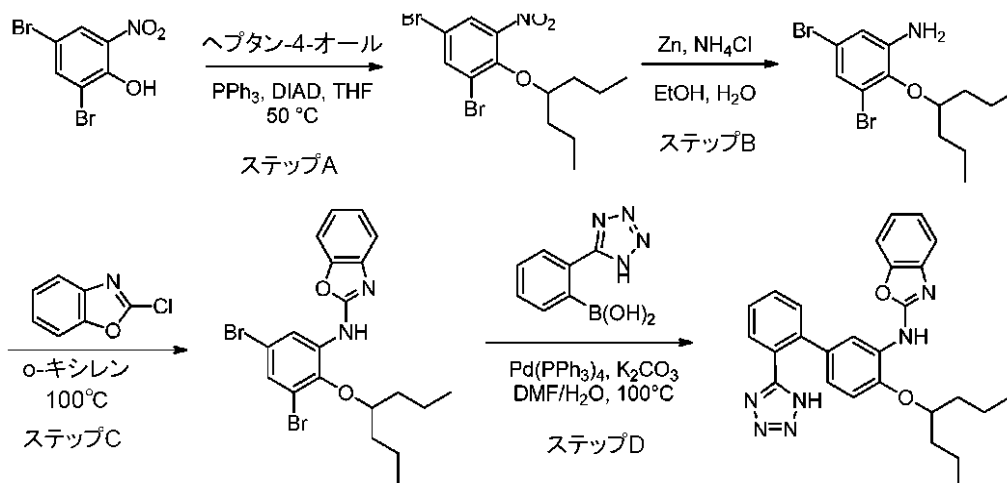
【0314】

[実施例16]

N-(4-(ヘプタン-4-イルオキシ)-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン

【0315】

【化100】



10

【0316】

ステップA

1,5-ジブromo-2-(ヘプタン-4-イルオキシ)-3-ニトロベンゼン

THF(50mL)中の2,4-ジブromo-6-ニトロフェノール(5.0g、17mmol)、4-ヘプタノール(79mg、17mmol)、PPh₃(215mg、20.5mmol)の溶液に、0°CでTHF(10mL)中のアゾジカルボン酸ジイソプロピル(4.15g、20.5mmol)を滴下して加えた。得られた混合物を50°C、N₂下で一晩攪拌した。反応物を室温まで冷却した後、水(40mL)でクエンチし、EtOAc(50mLで2回)抽出した。併せた有機物をブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(2~10%EtOAc/PE)により精製し、1,5-ジブromo-2-(ヘプタン-4-イルオキシ)-3-ニトロベンゼン(3.7g、77%)が黄色油として得られた。

20

【0317】

ステップB

3,5-ジブromo-2-(ヘプタン-4-イルオキシ)アニリン

0°Cで、EtOH(5mL)及びH₂O(5mL)中の1,5-ジブromo-2-(ヘプタン-4-イルオキシ)-3-ニトロベンゼン(300mg、0.76mmol)の溶液に、NH₄Cl(812mg、15mol)及び亜鉛粉末(497mg、7.59mol)を加えた。得られた混合物を25°Cで2時間攪拌した。完了後、過剰の亜鉛粉末を濾別した。濾液を濃縮して、EtOAc(20mL)と水(6mL)との間で分配した。層を分離させ、有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~20%EtOAc/PE)により精製し、3,5-ジブromo-2-(ヘプタン-4-イルオキシ)アニリン(283mg、定量的)が、黄色油として得られた。LCMS(M+2)⁺:m/z=366.5。

30

【0318】

ステップC

N-(3,5-ジブromo-2-(ヘプタン-4-イルオキシ)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン
o-キシレン(2mL)中の3,5-ジブromo-2-(ヘプタン-4-イルオキシ)アニリン(283mg、0.77mmol)の溶液に、2-クロロベンゾ[d]オキサゾール(118mg、0.77mmol)を加えた。得られた混合物を100°Cで1時間攪拌した。反応物を室温まで冷却した後、EtOAc(10mL)と水(5mL)との間で分配した。層を分離させ、有機層をブライン(5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(10~30%EtOAc/PE)により精製し、N-(3,5-ジブromo-2-(ヘプタン-4-イルオキシ)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン(260mg、70%収率)が得られた。LCMS(M+H)⁺:m/z=481.3。

40

【0319】

ステップD

N-(4-(ヘプタン-4-イルオキシ)-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン

DMF/H₂O(1.0mL/0.2mL)中のN-(3,5-ジブromo-2-(ヘプタン-4-イルオキシ)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン(15mg、0.031mmol)、(2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル

50

)ボロン酸(12mg、0.062mmol)、Pd(PPh₃)₄(4.0mg、0.0031mmol)、K₂CO₃(17mg、0.13mmol)の混合物を、N₂(3回)でパージし、110℃、N₂雰囲気下で4時間攪拌した。反応物を室温まで冷却した後、固体を濾過し、濾液を濃縮し、EtOAc(5mL)と水(1.5mL)との間で分配した。層を分離させ、有機層をブライン(1.5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー(40~100%ACN/水、0.1%ギ酸)により精製し、N-(4-(ヘプタン-4-イルオキシ)-2'-((1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン(6.0mg、43%)が、白色固体として得られた。LCMS (M+H)⁺: m/z = 469.12. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (pd, J = 7.4, 1.6 Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 4.43-4.35 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 4H), 1.52 - 1.38 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 6H).

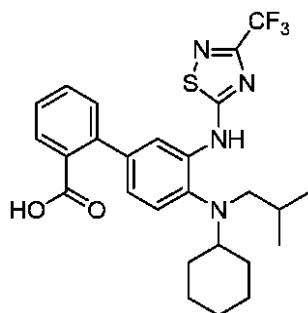
【0320】

[実施例17]

4'-((シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

【0321】

【化101】



表題の化合物、4'-((シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸を、3'-アミノ-4'-((シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチルを使用して、実施例1と同様に作製し、ステップAは92℃、DMF中で5-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾールを用いて実行した。ステップBは、THF、MeOH、及びH₂O中で50℃で、LiOHを用いて実行した。表題の化合物を単離した(510mg、2ステップにわたり61%収率)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.89 (d, J=6.59 Hz, 6 H) 1.03 - 1.26 (m, 3 H) 1.25 - 1.44 (m, 2 H) 1.44 - 1.63 (m, 2 H) 1.77 (d, J=11.90 Hz, 2 H) 1.94 (d, J=11.54 Hz, 2 H) 2.70 (t, J=11.54 Hz, 1 H) 2.93 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 7.18 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.42 - 7.50 (m, 2 H) 7.55 - 7.64 (m, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.83 (d, J=8.06 Hz, 1 H).

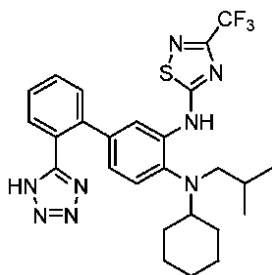
【0322】

[実施例18]

N⁴-シクロヘキシル-N⁴-イソブチル-2'-((1H-テトラゾール-5-イル)-N³-(3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

【0323】

【化 1 0 2】



10

表題の化合物、 N^4 -シクロヘキシル- N^4 -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)- N^3 -(3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミンを、実施例17と同様に作製した。ステップBは必要がなかった。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 7.22 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J=2.1, 8.2$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 1.85 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 1.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.30 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 1.17 - 1.02 (m, 3H), 0.82 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

【 0 3 2 4】

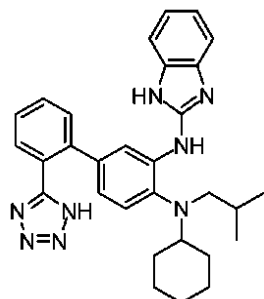
[実施例19]

N^3 -(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)- N^4 -シクロヘキシル- N^4 -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

20

【 0 3 2 5】

【化 1 0 3】



30

表題の化合物、 N^3 -(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)- N^4 -シクロヘキシル- N^4 -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミンを、実施例1と同様に作製した。ステップAでは、 N^4 -シクロヘキシル- N^4 -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミンと2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールとの反応を、 i -PrOH中の p -TsOHを用いて100°Cで実行した。ステップBは必要がなかった。表題の化合物を、白色固体として単離した(6mg、2.3%)。LCMS ($M+H$) $^+$: m/z =507.6. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (tt, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 3H), 7.36 (dd, $J = 5.8, 3.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 5.8, 3.2$ Hz, 2H), 6.63 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.57 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.70 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.52 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.41-1.28 (m, 3H), 1.16-1.02 (m, 3H), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

40

【 0 3 2 6】

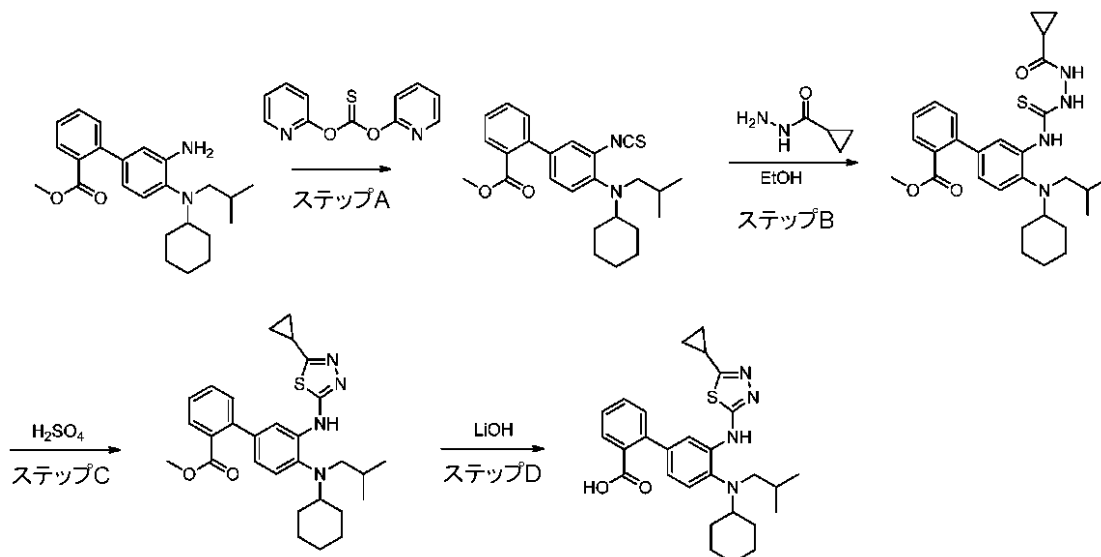
[実施例20]

4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

【 0 3 2 7】

50

【化 104】



10

【0328】

ステップA

4'-((シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-イソチオシアナト-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチル

20

DCM(2mL)中の3'-アミノ-4'-((シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチル(160mg、0.420mmol)に、カルボノチオ酸0,0-ジ(ピリジン-2-イル)(117mg、0.505mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を濃縮し、更に精製することなく次のステップで使用した。

【0329】

ステップB

4'-((シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((2-(シクロプロパンカルボニル)ヒドラジンカルボチオアミド)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチル

エタノール(1mL)中の4'-((シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-イソチオシアナト-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチルの混合物に、シクロプロパンカルボヒドラジド(50.5mg、0.505mmol)を加え、混合物を50℃で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、更に精製することなく次のステップで使用した。

30

【0330】

ステップC

4'-((シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチル

4'-((シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((2-(シクロプロパンカルボニル)ヒドラジンカルボチオアミド)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチルを、硫酸(0.701mL、8.41mmol)を用いて処理し、混合物を1時間攪拌した。1時間後、反応混合物を冷却し、氷水に注入し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、次のステップで使用した。

40

【0331】

ステップD

4'-((シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

4'-((シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸メチル、THF(0.5mL)、MeOH(0.5mL)及び1N LiOHの混合物を50℃で5時間攪拌した。逆相クロマトグラフィー(10~100%ACN/水、0.1%ギ酸)を使用した精製により、4'-((シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸(

50

44mg、0.088mmol、20.90%収率)が、白色固体として得られた。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.78 (dd, J=1.0, 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 2.91 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 1.94 (d, J=11.4 Hz, 2H), 1.77 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.61 (br. s., 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.36 (dd, J=2.8, 12.0 Hz, 2H), 1.25 - 1.06 (m, 5H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.88 (d, J=6.6 Hz, 6H).

【0332】

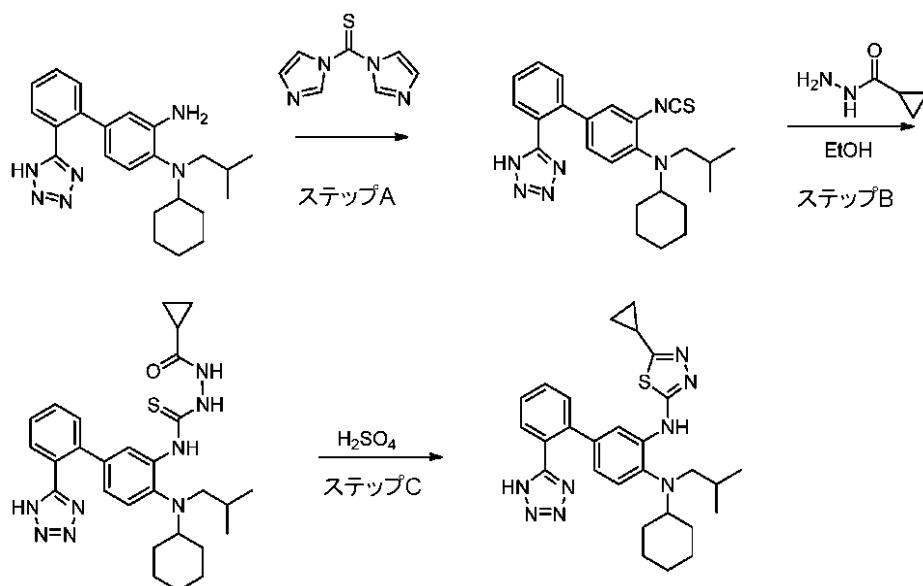
[実施例21]

N⁴-シクロヘキシル-N³-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N⁴-イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

10

【0333】

【化105】



20

【0334】

ステップA

30

N-シクロヘキシル-N-イソブチル-3-イソチオシアナト-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-アミン

ACN(4mL)中のN⁴-シクロヘキシル-N⁴-イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン(150mg、0.384mmol)に、ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンチオン(137mg、0.768mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、更に精製することなく次のステップで使用した。

【0335】

ステップB

40

N-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-(シクロプロパンカルボニル)ヒドラジンカルボチオアミド

エタノール(4.0mL)中のN-シクロヘキシル-N-イソブチル-3-イソチオシアナト-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-アミンの混合物を、シクロプロパンカルボヒドラジド(77mg、0.768mmol)を用いて処理し、混合物を50℃で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、更に精製することなく次のステップで使用した。

【0336】

ステップC

N⁴-シクロヘキシル-N³-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N⁴-イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

N-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-(シクロプロパンカルボニル)ヒドラジンカルボチオアミドを、硫酸(0

50

.320mL、3.84mmol)を用いて処理し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷水に注入し、EAで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー(ACN/水、10~90%、0.1% HCOOH 、40分)により精製し、所望の生成物 N^4 -シクロヘキシル- N^3 -(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2'-イル)- N^4 -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミンが得られた。LCMS ESI (M-H)⁺:m/z = 515.5. ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.46 - 7.69 (4 H, m) 7.42 (1 H, d, J=2.00 Hz) 7.18 (1 H, d, J=8.25 Hz) 6.77 (1 H, dd, J=8.18, 2.03 Hz) 2.84 (2 H, d, J=6.88 Hz) 2.53 - 2.65 (1 H, m) 2.27 (1 H, s) 1.85 (2 H, d, J=11.38 Hz) 1.69 - 1.77 (2 H, m) 1.50 - 1.58 (1 H, m) 1.24 - 1.45 (3 H, m) 0.99 - 1.20 (7 H, m) 0.95 (1 H, d, J=6.69 Hz) 0.82 (6 H, d, J=6.64 Hz).

10

【0337】

投与及び製剤化

別の実施形態では、製薬上許容される希釈剤及び治療上有効量の式Iの化合物又はその製薬上許容される塩を含む医薬組成物が提供される。

【0338】

本発明の化合物を、製薬上許容される塩の形態で供給することができる。用語「製薬上許容される塩」とは、製薬上許容される無機及び有機酸及び塩基から調製された塩を指す。したがって、「化合物又はその製薬上許容される塩」の文脈での単語「又は」は、化合物若しくはその製薬上許容される塩（選択的）、又は化合物及びその製薬上許容される塩（組み合わせ）を指すものと理解される。

20

【0339】

本明細書中で用いる場合、用語「製薬上許容される」とは、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、又は他の問題若しくは合併症なしにヒト及び動物の組織と接触する使用に対して好適である化合物、材料、組成物、及び剤型を指す。当業者であれば、式Iに記載の化合物の製薬上許容される塩を調製することができることを理解するであろう。これらの製薬上許容される塩を、化合物の最終的な単離及び精製の間にin situで、又は遊離酸若しくは遊離塩基の形態の精製された化合物と、それぞれ好適な塩基若しくは酸とを別々に反応させることにより調製することができる。

【0340】

本発明の化合物の例示的な製薬上許容される酸塩を、以下の酸、例えば、限定するものではないが、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、安息香酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、硝酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、イソクエン酸、トリフルオロ酢酸、パモ酸、プロピオン酸、アントラニル酸、メシル酸、オキサリ酢酸、オレイン酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、ニコチン酸、フェニル酢酸、マンデリン酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、リン酸、ホスホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、硫酸、サリチル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルゲン酸 (algenic)、 β -ヒドロキシ酪酸、ガラクトアル酸及びガラクトツロン酸から調製することができる。好ましい製薬上許容される塩としては、塩酸及びトリフルオロ酢酸の塩が挙げられる。

30

40

【0341】

本発明の化合物の例示的な製薬上許容される無機塩基塩としては、金属イオンが挙げられる。より好ましい金属イオンとしては、限定するものではないが、適切なアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩及び他の生理的に許容される金属イオンが挙げられる。無機塩基から誘導される塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン塩、マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛など及びその通常の価数のものが挙げられる。例示的な塩基塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛が挙げられる。他の例示的な塩基塩としては、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、及びナ

50

トリウム塩が挙げられる。更に他の例示的な塩基塩としては、例えば、水酸化物、炭酸塩、水素化物、及びアルコキシド、例えば、NaOH、KOH、Na₂CO₃、K₂CO₃、NaH、及びカリウム-*t*-ブトキシドが挙げられる。

【0342】

製薬上許容される有機非毒性塩基から誘導される塩としては、第1級、第2級、及び第3級アミンの塩、例えば、部分的には、トリメチルアミン、ジエチルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）及びプロカイン；置換アミン、例えば、天然に存在する置換アミン；環状アミン；第4級アンモニウムカチオン；および塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが挙げられる。

【0343】

当業者であれば、本発明の対応する化合物から慣用の手段によって上記の塩のすべてを調製することができる。例えば、本発明の製薬上許容される塩を、慣用の化学的方法により、塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般的に、そのような塩は、遊離酸又は塩基形態のこれらの化合物と、水若しくは有機溶媒中、又はそれら2種類の混合物中の化学量論量の適切な塩基若しくは酸とを反応させることにより調製することができ；一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。塩は、溶液から沈降させて、濾過により回収するか、又は溶媒の蒸発により回復することができる。塩でのイオン化の程度は、完全にイオン化されたものからほとんどイオン化されていないものまで変化することができる。好適な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p.1418に見出され、その開示は好適な塩の一覧に関してのみ、参照により本明細書中に組込まれるものとする。

【0344】

本発明の化合物は、非溶媒和及び溶媒和形態の両方で存在することができる。用語「溶媒和物」は、本発明の化合物及び1つ以上の製薬上許容される溶媒分子、例えば、エタノールを含む分子複合体を記述するために本明細書中で用いられる。用語「水和物」は、前記溶媒が水である場合に用いられる。製薬上許容される溶媒和物としては、水和物及び結晶化の溶媒が同位体で置換されていることができる他の溶媒和物、例えば、D₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOが挙げられる。

【0345】

1個以上の不斉炭素原子を含む式Iの化合物は、2種以上の立体異性体として存在することができる。式Iの化合物がアミドキシム若しくはアルケニル若しくはアルケニレン基又はシクロアルキル基を含む場合、幾何cis/trans（又はZ/E）異性体が可能である。化合物が、例えば、ケト若しくはオキシム基又は芳香族部分を含む場合、互変異性性（「互変異性」）が生じる場合がある。単一の化合物が2つ以上の型の異性性を示し得ることになる。

【0346】

特許請求される本発明の化合物のいくつかの実施形態又は代替の実施形態の範囲内に含まれるのは、式Iの化合物のすべての立体異性体、幾何異性体及び互変異性体形態、例えば、2つ以上の型の異性を示す化合物、及びその1つ以上の混合物である。また、対イオンが光学的に活性である酸付加塩又は塩基塩、例えば、D-乳酸塩若しくはL-リジン、又はラセミ体、例えば、DL-酒石酸塩又はDL-アルギニンも含まれる。

【0347】

cis/trans異性体は、当業者には周知の慣用の技術、例えば、クロマトグラフィー及び分別結晶法により分離することができる。

【0348】

個々のエナンチオマーの調製/単離のための慣用の技術としては、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又は、例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いるラセミ体（又は塩若しくは誘導体のラセミ体）の分割が挙げられる。

【0349】

あるいは、ラセミ体（又はラセミ前駆体）を、好適な光学的に活性な化合物、例えば、アルコール、又はいくつかの実施形態又は代替の実施形態において式Iの化合物が酸性若しくは塩基性の部分を含む場合、酒石酸若しくは1-フェニルエチルアミンなどの酸若しくは塩基と反応させることができる。得られるジアステレオマー混合物を、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶法により分離し、ジアステレオマーの一方又は両方を、当業者には周知の手段により対応する純粋なエナンチオマーに変換することができる。

10

【0350】

本発明のキラル化合物（及びそのキラル前駆体）を、不斉固定相と、0～50%のイソプロパノール、典型的には、2～20%及び0～5%のアルキルアミン、典型的には、0.1%ジエチルアミンを含有する炭化水素、典型的にはヘプタン又はヘキサンからなる移動相とを有する樹脂上でのクロマトグラフィー、典型的にはHPLCを用いて、エナンチオマーが富化された形態で取得することができる。溶離液の濃縮は、富化された混合物をもたらす。

【0351】

20

立体異性体の混合物を、当業者には公知の慣用の技術により分離することができる〔例えば、E L Elielによる「Stereochemistry of Organic Compounds」（Wiley, New York, 1994）を参照されたい〕。

【0352】

本発明は、1個以上の原子が、同じ原子番号であるが、天然で通常見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子により置き換えられている、式Iのすべての製薬上許容される同位体標識された化合物を含む。

【0353】

本発明の化合物中への含有にとって好適な同位体の例としては、水素の同位体、例えば、 ^2H 及び ^3H 、炭素の同位体、例えば、 ^{11}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C 、塩素の同位体、例えば、 ^{36}Cl 、フッ素の同位体、例えば、 ^{18}F 、ヨウ素の同位体、例えば、 ^{123}I 及び ^{125}I 、窒素の同位体、例えば、 ^{13}N 及び ^{15}N 、酸素の同位体、例えば、 ^{15}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O 、リンの同位体、例えば、 ^{32}P 、並びに硫黄の同位体、例えば、 ^{35}S が挙げられる。

30

【0354】

式Iの特定の同位体標識された化合物、例えば、放射性同位体を含むものは、薬物及び/又は基質の組織分布研究に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、 ^3H 及び炭素14、すなわち、 ^{14}C は、その組み込みの容易性及び容易な検出手段を考慮すると、この目的にとって特に有用である。

【0355】

重水素、すなわち、 ^2H などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性から生じる特定の治療的利益、例えば、in vivoでの半減期の増大又は投与量要件の減少を提供することができ、したがって、いくつかの環境では好ましい場合がある。

40

【0356】

式Iの同位体標識された化合物を、一般的には、以前に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を用いる、当業者には公知の慣用の技術又は添付の実施例及び調製に記載されるものと類似のプロセスにより、調製することができる。

【0357】

本発明の化合物を、プロドラッグとして投与することができる。つまり、それ自体は薬理活性をほとんど有しないか、又は全く有しない場合がある式Iの化合物の特定の誘導体を、体内又は身体上に投与した場合に、「プロドラッグ」として式Iの化合物に変換する

50

ことができる。

【0358】

本明細書中に記載される化学物質の投与は、限定するものではないが、経口、舌下、皮下、静脈内、鼻内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、経膈、直腸、又は眼内をはじめとする、類似する有用性を有する薬剤のための許容される投与様式のうちのいずれかを介するものであり得る。いくつかの実施形態では、経口又は非経口投与が用いられる。

【0359】

医薬組成物又は製剤としては、固体、半固体、液体及びエアロゾル剤型、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁液剤、坐剤、エアロゾル剤などが挙げられる。また、化学物質を、所定の速度での延長された、及び/又は時限式のパルス状投与のために、デポー注射、浸透圧ポンプ、丸剤、経皮（電気輸送など）パッチをはじめとする持続又は制御放出剤型で投与することもできる。特定の実施形態では、組成物は、正確な用量の単回投与によって好適な単位剤型中で提供される。

【0360】

本明細書中に記載される化学物質を、単独で、又はより典型的には、慣用の医薬担体、賦形剤など（例えば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、ゼラチン、スクロース、炭酸マグネシウムなど）と組み合わせて投与することができる。必要に応じて、医薬組成物は、少量の非毒性補助物質、例えば、湿潤化剤、乳化剤、可溶化剤、pH緩衝剤など（例えば、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、モノラウリン酸ソルビタン、酢酸トリエタノールアミン、オレイン酸トリエタノールアミンなど）も含有することができる。一般的に、意図される投与様式に応じて、医薬組成物は、約0.005重量%～95重量%；特定の実施形態では、約0.5重量%～50重量%の化学物質を含有するであろう。そのような剤型を調製する実際の方法は、当業者には公知であるか、又は明らかであろう；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvaniaを参照されたい。

【0361】

特定の実施形態では、組成物は、丸剤又は錠剤の形態を採り、つまり、組成物は、活性成分と共に、ラクトース、スクロース、リン酸二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滑沢剤；及びデンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン（polyvinylpyrrolidone）、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有するであろう。別の固体剤型では、粉末、マルメ（marume）、溶液又は懸濁液（例えば、炭酸プロピレン、植物油又はトリグリセリド中）を、ゼラチンカプセル中に封入する。

【0362】

液体の薬学的に投与可能な組成物は、例えば、少なくとも1つの化学物質及び任意の医薬アジュバントを担体（例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノールなど）中に溶解、分散などして、溶液又は懸濁液を形成させることにより調製することができる。注射剤を、液体溶液若しくは懸濁液として、エマルジョンとして、又は注射前の液体中への溶解若しくは懸濁によって好適な固体形態で、慣用の剤型で調製することができる。そのような非経口組成物中に含有される化学物質の割合は、その特異的性質、並びに化学物質の活性及び被験体の必要性に高度に依存する。しかしながら、溶液中の0.01%～10%の活性成分の割合を用いることができ、組成物が上記割合にその後希釈される固体である場合、それはより高いものとなるであろう。特定の実施形態では、組成物は、溶液中に約0.2～2%の活性薬剤を含むであろう。

【0363】

本明細書中に記載される化学物質の医薬組成物を、エアロゾル若しくはネブライザーのための溶液として、又は吹送のための超微粒粉末として、単独で、又はラクトースなどの不活性担体と共に、気道に投与することもできる。そのような場合、医薬組成物の粒子は、50 μm 未満、特定の実施形態においては、10 μm 未満の直径を有する。

【0364】

一般的に、提供される化学物質は、類似する有用性を有する薬剤のための許容される投与様式のうちのいずれかにより、治療上有効量で投与される。実際の化学物質、すなわち、活性成分の量は、処置される疾患の重症度、被験体の年齢及び相対的健康状態、用いられる化学物質の効力、投与の経路及び形式、並びに他の因子などの多数の因子に依存する。薬物を、1日1回以上、例えば、1日1回又は2回投与することができる。

【0365】

本明細書中に記載される化学物質の治療上有効量は、1日に、レシピエントの体重1キログラムあたり約0.01~200mg、例えば、約0.01~100mg/kg/日、例えば、約0.1~50mg/kg/日の範囲であり得る。つまり、70kgのヒトへの投与のために、投与量範囲は約7~3500mg/日であり得る。

10

【0366】

一般的に、化学物質は、以下の経路のいずれか1つ：経口、全身（例えば、経皮、鼻内若しくは坐剤による）、又は非経口（例えば、筋肉内、静脈内若しくは皮下）投与により医薬組成物として投与されるであろう。特定の実施形態では、苦痛の程度に応じて調整することができる都合の良い一日投与量レジメンを用いる経口投与を用いることができる。組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、半固体剤、散剤、持続放出製剤、溶液剤、懸濁液剤、エリキシル剤、エアロゾル剤、又はいずれかの他の適切な組成物の形態を採ることができる。提供される化学物質を投与するための別の様式は、吸入である。

【0367】

薬剤の選択は、薬物投与の様式及び薬物物質のバイオアベイラビリティなどの様々な因子に依存する。吸入による送達のためには、化学物質を、液体溶液、懸濁液、エアロゾル推進剤又は乾燥粉末として製剤化し、投与用の好適な分配装置中に充填することができる。いくつかのタイプの医薬吸入デバイス-ネブライザー吸入器、定量噴霧式吸入器（MDI）及び乾燥粉末吸入器（DPI）がある。ネブライザーデバイスは、治療剤（液体形態で製剤化される）を患者の気道に運搬されるミストとして噴霧させる高速の空気流をもたらす。MDIは、典型的には、圧縮ガスと共に包装された製剤である。作動時に、デバイスは、圧縮ガスにより一定量の治療剤を放出し、つまり、設定された量の薬剤を投与する信頼できる方法を提供する。DPIは自由流動粉末の形態で治療剤を分配し、これは、デバイスによって呼吸の間に患者の吸気流中に分配することができる。自由流動粉末を達成するために、治療剤は、ラクトースなどの賦形剤と共に製剤化される。一定量の治療剤はカプセル形態で保存され、かつ各回の作動と共に分配される。

20

30

【0368】

近年、表面積を増大させること、すなわち、粒径を低下させることによってバイオアベイラビリティを増大させることができるという原理に基づいて、弱いバイオアベイラビリティを示す薬物のための医薬組成物が開発された。例えば、米国特許第4,107,288号は、活性材料が高分子の架橋マトリックス上に支持された10~1,000nmの範囲のサイズ範囲の粒子を有する医薬製剤を記載する。米国特許第5,145,684号は、薬物物質を表面改質剤の存在下でナノ粒子（400nmの平均粒径）に粉碎した後、液体媒体中に分散させて、顕著に高いバイオアベイラビリティを示す医薬製剤を得る、医薬製剤の製造を記載する。

【0369】

40

組成物は、一般的に、本明細書中に記載される少なくとも1種の化学物質を、少なくとも1種の製薬上許容される賦形剤と組み合わせて構成される。許容される賦形剤は、非毒性的であり、投与を補助し、本明細書中に記載される少なくとも1種の化学物質の治療利益に有害に作用しない。そのような賦形剤は、いずれかの固体、液体、半固体、又はエアロゾル組成物の場合には、当業者にとって一般的に利用可能である気体賦形剤であり得る。

【0370】

固体医薬賦形剤としては、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、モルト、コメ、小麦粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム

50

、乾燥スキムミルクなどが挙げられる。液体及び半固体賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール及び様々な油、例えば、石油、動物油、植物油又は合成由来の油、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などから選択することができる。注射用溶液剤のための液体担体としては、水、生理食塩水、水性デキストロース、及びグリコールが挙げられる。

【0371】

圧縮ガスを用いて、本明細書中に記載される化学物質をエアロゾル形態で分散させることができる。この目的のために好適な不活性ガスは、窒素、二酸化炭素などである。他の好適な医薬賦形剤及びその製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences、E. W. Martin編 (Mack Publishing Company、第18版、1990) に記載されている。

10

【0372】

組成物中の化学物質の量は、当業者によって用いられる全範囲内で変化することができる。典型的には、組成物は、重量パーセント (wt%) ベースで、総組成物に基づいて約0.01~99.99wt%の本明細書中に記載される少なくとも1種の化学物質を含有し、その残余は1種以上の好適な医薬賦形剤である。特定の実施形態では、本明細書中に記載される少なくとも1種の化学物質は、約1~80wt%のレベルで存在する。

【0373】

化合物データ

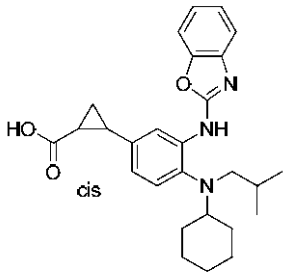
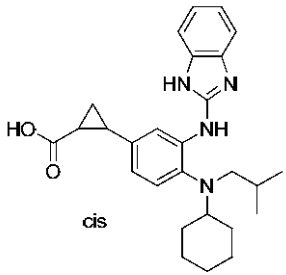
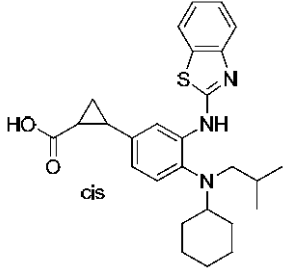
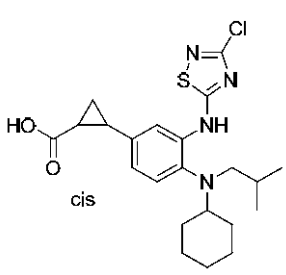
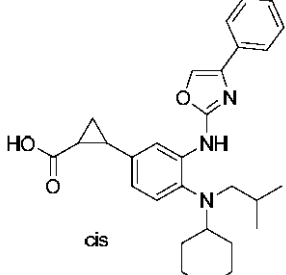
ヒトのインドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) の細胞データを下の表2に示す。細胞アッセイの簡単な説明を表に続いて提供する。

20

【0374】

【表 3】

表 2

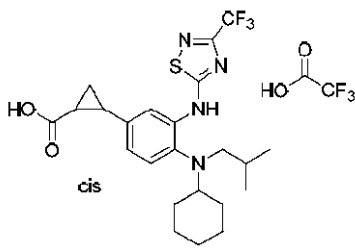
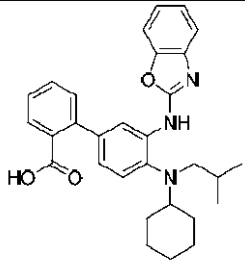
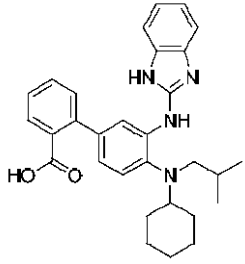
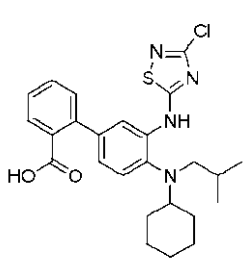
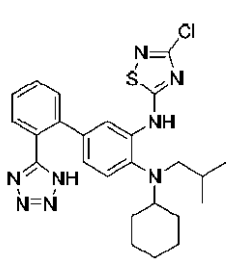
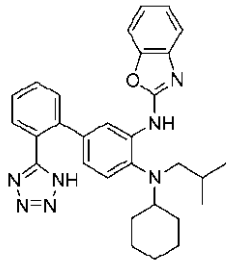
実施例 番号	構造	化学名	pEC50 ヒーラー	pEC50 PBMC
1		cis-2-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸	7.0	N/A
2		cis-2-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸	8.3	N/A
3		cis-2-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸	7.8	N/A
4		cis-2-(3-((3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸	8.0	8.9
5		cis-2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((4-フェニルオキサゾール-2-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸	6.4	N/A

10

20

30

40

6		cis-2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩	8.0	8.9
7		3'-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸	7.1	7.4
8		3'-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸	8.1	N/A
9		3'-((3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸	8.0	8.6
10		N ³ -(3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N ⁴ -シクロヘキシル-N ⁴ -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン	7.9	N/A
11		N ³ -(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N ⁴ -シクロヘキシル-N ⁴ -イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン	7.6	7.8

10

20

30

40

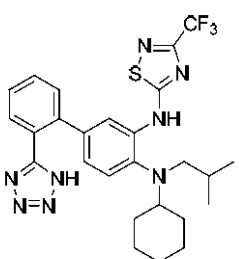
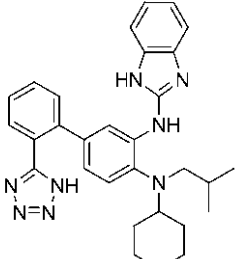
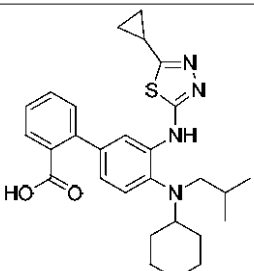
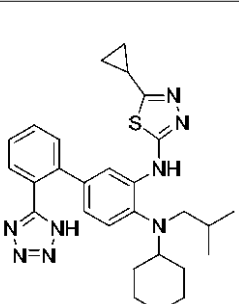
12		N ⁴ ,N ⁴ -ジイソブチル-N ³ -(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-2'-(2H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン	6.8	7.4
13		(E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩	8.4	8.1
14		N-(5-ブチル-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	8.3	8.1
15		(E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン	6.9	N/A
16		N-(4-(ヘプタン-4-イルオキシ)-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	7.0	7.2
17		4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸	8.7	9.0

10

20

30

40

18		N ⁴ -シクロヘキシル- N ⁴ -イソブチル-2'- (1H-テトラゾール-5- イル)-N ³ -(3-(トリフ ルオロメチル)-1,2,4- チアジアゾール-5-イ ル)-[1,1'-ビフェニ ル]-3,4-ジアミン	8.6	8.9
19		N ³ -(1H-ベンゾ[d]イ ミダゾール-2-イル)- N ⁴ -シクロヘキシル- N ⁴ -イソブチル-2'- (1H-テトラゾール-5- イル)-[1,1'-ビフェニ ル]-3,4-ジアミン	8.2	8.8
20		4'-(シクロヘキシル (イソブチル)アミノ)- 3'-((5-シクロプロピ ル-1,3,4-チアジアゾ ール-2-イル)アミノ)- [1,1'-ビフェニル]-2- カルボン酸	8.7	9.1
21		N ⁴ -シクロヘキシル- N ³ -(5-シクロプロピ ル-1,3,4-チアジアゾ ール-2-イル)-N ⁴ -イソ ブチル-2'-(1H-テトラ ゾール-5-イル)-[1,1'- ビフェニル]-3,4-ジア ミン	8.5	8.8

【0375】

[実施例22]

ヒーラーID0iアッセイ: データを表2に示す。本発明の化合物を、質量分析を介したキヌレニンの検出及び細胞傷害性をエンドポイントとして利用し、ハイスループット細胞アッセイを介して試験した。質量分析及び細胞傷害性のアッセイに関して、ヒト上皮ヒーラー細胞(CCL-2; ATCC(登録商標)、Manassas, VA)を、ヒトインターフェロン- γ (IFN- γ) (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO)を用いて刺激し、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO1)の発現を誘起した。IDO1阻害特性を有する化合物は、トリプトファン異化経路を介して細胞により産生されるキヌレニン量を低減した。化合物処置の効果による細胞毒性を、代謝活性細胞の指標であるATPの発光検出に基づき、CellTiter-Glo(登録商標)試薬(CTG)(Promega Corporation, Madison, WI)を使用して測定した。

【0376】

10

20

30

40

50

アッセイ用の準備では、試験化合物をDMSO中で5mMの典型的な最高濃度から3倍に連続希釈し、384ウェルのポリスチレンの透明底、蓋付き組織培養処置プレート(Greiner Bio-One, Kremsmunster, Austria)に0.5 μ Lで蒔いて、11ポイントの用量応答曲線を作成した。低対照ウェル(0%キヌレニン又は100%細胞傷害性)は、質量分析アッセイ用の刺激されていない(-IFN- γ)ヒラー細胞の存在下で0.5 μ LのDMSOか、又は細胞傷害性アッセイ用の細胞が存在しない状態で0.5 μ LのDMSOのいずれかを含有し、且つ高対照ウェル(100%キヌレニン又は0%細胞傷害性)は、質量分析及び細胞傷害性アッセイの両方用の、刺激を受けた(+IFN- γ)ヒラー細胞の存在下で0.5 μ LのDMSOを含有した。

【0377】

凍結貯蔵のヒラー細胞を、10%v/vの公認されたウシ胎仔血清(FBS)(Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA)、及び1Xペニシリン-ストレプトマイシン抗生物質溶液(Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA)で補足したHEPES(Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA)を有するDMEM高グルコース培地中で洗浄し回復させた。細胞を、補足DMEM培地中で100,000細胞/mLまで希釈した。50 μ Lの、質量分析アッセイ用の細胞懸濁液か、又は細胞傷害性アッセイ用の培地のためのいずれかを、既に準備した384ウェルの化合物プレート上、低対照ウェルに加え、それぞれ5,000細胞/ウェル又は0細胞/ウェルとした。IFN- γ を、10nMの最終濃度で残りの細胞懸濁液に加え、且つ50 μ Lの刺激を受けた細胞を、384ウェルの化合物プレート上、全ての残りのウェルに加えた。次に蓋付きプレートを、37°C、5%CO₂、加湿されたインキュベーター中に2日間置いた。

【0378】

インキュベーション後、384ウェルプレートをインキュベーターから取り出し、室温まで30分間平衡化させた。細胞傷害性アッセイ用に、CellTiter-Glo(登録商標)を製造業者の指示に従って調製し、10 μ Lを各プレートウェルに加えた。20分間の室温でのインキュベーション後、発光をEnVision(登録商標)Multilabel Reader(PerkinElmer Inc., Waltham, MA)で読取った。質量分析アッセイ用に、化合物処理されたプレートの各ウェルからの10 μ Lの上澄み液を、ポリプロピレン、V底プレートの384ウェル(Greiner Bio-One, Kremsmunster, Austria)中、標準化用の10 μ Mの内部標準を含有する40 μ Lのアセトニトリルに加え、有機分析種を抽出した。2000rpmで10分間の遠心分離後、アセトニトリル抽出プレートの各ウェルからの10 μ Lを、キヌレニン分析用にポリプロピレン、V-底プレートの384ウェル中、90 μ Lの無菌の蒸留H₂O、並びにRapidFire 300(Agilent Technologies, Santa Clara, CA)及び4000 QTRAP MS (SCIEX, Framingham, MA)に関する内部標準に加えた。MSデータを、Agilent Technologies' RapidFire Integratorソフトウェアを使用して積分し、キヌレニンの内部標準に対する比としての分析のためにデータを正規化した。

【0379】

質量分析アッセイにおける用量応答に関するデータを、正規化後、式 $100 - (100 * ((U - C_2) / (C_1 - C_2)))$ を使用して、化合物濃度に対する%ID01阻害としてプロットした[式中、Uは未知値であり、C₁は高(100%キヌレニン;0%阻害)対照ウェルの平均であり、C₂は低(0%キヌレニン;100%阻害)対照ウェルの平均であった]。細胞傷害性アッセイにおける用量応答に関するデータを、正規化後、式 $100 - (100 * ((U - C_2) / (C_1 - C_2)))$ を使用して、化合物濃度に対する%細胞傷害性としてプロットした[式中、Uは未知値であり、C₁は高(0%細胞傷害性)対照ウェルの平均であり、C₂は低(100%細胞傷害性)対照ウェルの平均であった]。

【0380】

カーブフィッティングを、等式 $y = A + ((B - A) / (1 + (10^x / 10^C)^D))$ を用いて実施した[式中、Aは最小応答であり、Bは最大応答であり、Cはlog(XC₅₀)であり、Dはヒル勾配であった]。各試験化合物に関する結果を、質量分析アッセイに関してはpIC₅₀値として、且つ細胞傷害性アッセイに関してはpCC₅₀値として記録した(上述の等式における-C)。

【0381】

[実施例23]

PBMC ID0iアッセイ:データを表2に示す。本発明の化合物を、質量分析を介したキヌレニンの検出及び細胞傷害性をエンドポイントとして利用して、ハイスループット細胞アッ

10

20

30

40

50

セイを介して試験した。質量分析及び細胞傷害性のアッセイに関して、ヒト末梢血単核細胞(PBMC)(PB003F;AllCells(登録商標)、Alameda, CA)を、ヒトインターフェロン- γ (IFN- γ)(Sigma-Aldrich Corporation、St. Louis, MO)及びサルモネラミネソタ(Salmonella minnesota)(LPS)(Invivogen、San Diego, CA)からのリポ多糖を用いて刺激し、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO1)の発現を誘起した。IDO1阻害特性を有する化合物は、トリプトファン異化経路を介して細胞により産生されるキヌレニン量を低減した。化合物処置の効果による細胞毒性を、代謝活性細胞の指標であるATPの発光検出に基づき、CellTiter-Glo(登録商標)試薬(CTG)(Promega Corporation、Madison, WI)を使用して測定した。

【0382】

10

アッセイ用の準備では、試験化合物をDMSO中で5mMの典型的な最高濃度から3倍に連続希釈し、384ウェルのポリスチレンの透明底、蓋付き組織培養処置プレート(Greiner Bio-One、Kremsmunster、Austria)に0.5 μ Lで蒔いて、11ポイントの用量反応曲線を作成した。低対照ウェル(0%キヌレニン又は100%細胞傷害性)は、質量分析アッセイ用の刺激されていない(-IFN- γ /-LPS)PBMCの存在下で0.5 μ LのDMSOか、又は細胞傷害性アッセイ用の細胞が存在しない状態で0.5 μ LのDMSOのいずれかを含有し、且つ高対照ウェル(100%キヌレニン又は0%細胞傷害性)は、質量分析及び細胞傷害性アッセイの両方用の、刺激を受けた(+IFN- γ /+LPS)PBMCの存在下で0.5 μ LのDMSOを含有した。

【0383】

20

凍結貯蔵のPBMCを、10%v/vの熱失活されたウシ胎仔血清(FBS)(Thermo Fisher Scientific、Inc.、Waltham、MA)、及び1Xペニシリン-ストレプトマイシン抗生物質溶液(Thermo Fisher Scientific、Inc.、Waltham、MA)を添加したRPMI1640培地(Thermo Fisher Scientific、Inc.、Waltham、MA)中で洗浄し回復させた。細胞を、補足RPMI1640培地中で1,000,000細胞/mLまで希釈した。50 μ Lの、質量分析アッセイ用の細胞懸濁液か、又は細胞傷害性アッセイ用の培地のみのいずれかを、既に準備した384ウェルの化合物プレート上、低対照ウェルに加え、それぞれ50,000細胞/ウェル又は0細胞/ウェルとした。IFN- γ 及びLPSを、それぞれ100ng/ml及び50ng/mlの最終濃度で残りの細胞懸濁液に加え、且つ50 μ Lの刺激を受けた細胞を、384ウェルの化合物プレート上、全ての残りのウェルに加えた。次に蓋付きプレートを、37°C、5%CO₂、加湿されたインキュベーター中に2日間置いた。

【0384】

30

インキュベーション後、384ウェルプレートをインキュベーターから取り出し、室温まで30分間平衡化させた。細胞傷害性アッセイ用に、CellTiter-Glo(登録商標)を製造業者の指示に従って調製し、40 μ Lを各プレートウェルに加えた。20分間の室温でのインキュベーション後、発光をEnVision(登録商標)Multilabel Reader(PerkinElmer Inc.、Waltham、MA)で読取った。質量分析アッセイ用に、化合物処理されたプレートの各ウェルからの10 μ Lの上澄み液を、ポリプロピレン、V底プレートの384ウェル(Greiner Bio-One、Kremsmunster、Austria)中、標準化用の10 μ Mの内部標準を含有する40 μ Lのアセトニトリルに加え、有機分析種を抽出した。2000rpmで10分間の遠心分離後、アセトニトリル抽出プレートの各ウェルからの10 μ Lを、キヌレニン分析用にポリプロピレン、V-底プレートの384ウェル中、90 μ Lの無菌の蒸留H₂O、並びにRapidFire 300(Agilent Technologies、Santa Clara、CA)及び4000 QTRAP MS(SCIEX、Framingham、MA)に関する内部標準に加えた。MSデータを、Agilent Technologies' RapidFire Integratorソフトウェアを使用して積分し、キヌレニンの内部標準に対する比としての分析のためにデータを正規化した。

40

【0385】

質量分析アッセイにおける用量応答に関するデータを、正規化後、式 $100 - (100 * ((U - C2) / (C1 - C2)))$ を使用して、化合物濃度に対する%IDO1阻害としてプロットした[式中、Uは未知値であり、C1は高(100%キヌレニン;0%阻害)対照ウェルの平均であり、C2は低(0%キヌレニン;100%阻害)対照ウェルの平均であった]。細胞傷害性アッセイにおける用量応答に関するデータを、正規化後、式 $100 - (100 * ((U - C2) / (C1 - C2)))$ を使用して、化合物濃度に対する%細胞傷害性としてプロットした[式中、Uは未知値であり、C1は高(0%細胞傷害性)対照

50

ウェルの平均であり、C2は低(100%細胞傷害性)対照ウェルの平均であった]。

【0386】

カーブフィッティングを、等式 $y=A+((B-A)/(1+(10^x/10^C)^D))$ を用いて実施した[式中、Aは最小応答であり、Bは最大応答であり、Cは $\log(XC_{50})$ であり、Dはヒル勾配であった]。各試験化合物に関する結果を、質量分析アッセイに関してはpIC50値として、且つ細胞傷害性アッセイに関してはpCC50値として記録した(上述の等式における-C)。

【0387】

本発明は、いくつかの実施形態に関連して、上に示し且つ記載してきたが、詳述された特定の実施形態は、本発明の単に例示的なものであることが当業者には容易に理解されるであろう。本発明の趣旨から逸脱することなしに、様々な修正が成され得ることを理解されたい。

10

【0388】

例えば、請求項の解釈目的として、以下に明示される特許請求の範囲は、その文字通りの言語より決して狭く解釈されることを意図するものではなく、したがって、本明細書からの例示的な実施形態が特許請求の範囲に読み込まれることを意図するものではない。したがって、本発明は、例示として記載され、特許請求の範囲を限定するものではないことを理解されたい。したがって、本発明は、以下の特許請求の範囲によってのみ限定される。全ての刊行物、交付済みの特許、特許出願、書籍及び雑誌記事、本出願に引用されたものは、その全容が参照によりそれぞれ本明細書に組み込まれる。

1)Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, Vaeth M, Obel N.Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995~2005。Ann Intern Med.2007 Jan 16;146(2):87~95。

20

2)Deeks SG.HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. Annu Rev Med.2011;62:141-55。

3)Hunt PW, Sinclair E, Rodriguez B, Shive C, Clagett B, Funderburg N, Robinson J, Huang Y, Epling L, Martin JN, Deeks SG, Meinert CL, Van Natta ML, Jabs DA, Lederman MM.Gut epithelial barrier dysfunction and innate immune activation predict mortality in treated HIV infection. J Infect Dis.2014 Oct 15;210(8):1228-38。

4)Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, Plants J, Seth A, Wilson CC, Deeks SG, Lederman MM, Landay AL.Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. J Infect Dis.2014 Oct 15;210(8):1248-59。

30

5)Byakwaga H, Boum Y 2nd, Huang Y, Muzoora C, Kembabazi A, Weiser SD, Bennett J, Cao H, Haberer JE, Deeks SG, Bangsberg DR, McCune JM, Martin JN, Hunt PW. The kynurenine pathway of tryptophan catabolism, CD4+T-cell recovery, and mortality among HIV-infected Ugandans initiating antiretroviral therapy. J Infect Dis.2014 Aug 1;210(3):383-91。

6)Pearson JT, Siu S, Meininger DP, Wienkers LC, Rock DA. In vitro modulation of cytochrome P450 reductase supported indoleamine 2,3-dioxygenase activity by allosteric effectors cytochrome b(5) and methylene blue.Biochemistry 49, 2647~2656(2010)。

40

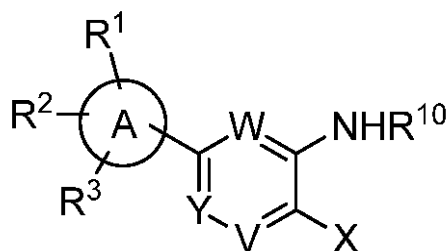
(付記)

(付記1)

式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩:

【化 1 0 6】

(I)

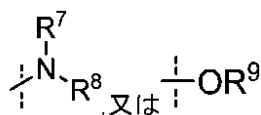


10

[式中、

Xは

【化 1 0 7】

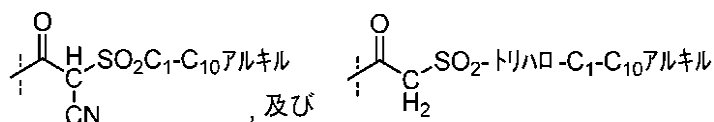


であり;

WはCR⁴又はNであり;YはCR⁵又はNであり;VはCR⁶又はNであり;

Aは、アリール、ヘテロアリール、及び(C₃-C₈)シクロアルキルからなる群より選択され、
 R¹は、-CO₂H、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-NHSO₂R¹¹、-CONHSO₂R¹²、-CONHCOOR¹³、
 -SO₂NHCOR¹⁴、-CONHCOR¹⁵、

【化 1 0 8】



30

からなる群より選択され;

R²及びR³は独立に、-H、ヒドロキシル、ハロ、-CN、-CF₃、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、-N((C₁-C₆)アルキル)₂、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、及び(C₂-C₁₀)アルキニルからなる群より選択され;

R⁴、R⁵、及びR⁶は独立に、-H、-CN、-OH、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、アリール、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₆)-アルケン-ジエニル、ジヒドロインデニル、及び(C₁-C₆)アルカノイルからなる群より選択され;

R⁷及びR⁸は独立に、-H、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルキニル、ヘテロアリール、二環式ヘテロアリール、(C₂-C₆)アルケニル、(C₃-C₈)シクロアルケニル、(C₁-C₁₀)-アルコキシ-(C₁-C₁₀)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、アリール、5員から7員の単環式ヘテロアリール-(C₁-C₆)-アルキル、アリール-(C₁-C₆)-アルキル、アリールスホニル、(C₃-C₈)シクロアルキル-(C₁-C₆)アルキル、5員から7員の単環式複素環、及び7員から10員の二環式複素環からなる群より選択され、

40

但し、R⁷又はR⁸のうちの1個のみがHであるか、

又はR⁷及びR⁸が、それらが結合している窒素と一緒にあって4員から10員の単環式、二環式又は三環式の複素環、及び5員から7員の単環式ヘテロアリール環からなる基を形成し、
 且つ各R⁷及びR⁸基は、任意により、可能であれば、独立に、-OH、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルケニル、ハロ、アリール、-CN、(C₃-C₈)シクロアルキル、5

50

員から7員の単環式ヘテロアリール、及び5員から7員の単環式複素環、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、-H、(C₁-C₆)-アルキル置換された5員から7員の単環式ヘテロアリール、-OR¹⁸、及び-CF₃から選択される1又は2個の基で置換されており；

R⁹は、-H、アリール、二環式カルボシクリル、アリール-(C₁-C₁₀)-アルキル、(C₁-C₁₀)アルキル、5員から7員の単環式ヘテロアリール、5員から7員の単環式複素環、(C₁-C₆)-アルコキシ、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、及び(C₅-C₈)シクロアルケニルからなる群より選択され、

且つR⁹は、任意により、可能であれば、-H、(C₁-C₆)アルキル、アリール、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、5員から7員の単環式複素環、(C₂-C₆)アルキニルオキシ(C₁-C₆)アルキル₀₋₁、ハロ、ハロ置換されたアリール、オキソ、トリハロ-(C₁-C₆)アルキル、及び-OR¹⁷から選択される1〜3個の基で置換されており；

R¹⁰は、単環式及び二環式のヘテロアリール環、単環式及び二環式の複素環、単環式及び二環式のアリール環、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-Qからなる群より選択され、R¹⁰は、任意により、1個以上のR¹⁶により置換されていることができ；

Qは、単環式及び二環式のアリール環、単環式及び二環式の複素環、単環式及び二環式のヘテロアリール環、-O(C₁-C₆)アルキル、-CN、及び(C₃-C₈)シクロアルキルからなる群より選択され；

R¹¹は、(C₁-C₁₀)アルキル、フェニル、-CF₃、-CF₂CF₃、及び-CH₂CF₃からなる群より選択され；

R¹²は、-CF₃、(C₁-C₁₀)アルキル、及び(C₃-C₈)シクロアルキルからなる群より選択され；R¹³は、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、及び(C₂-C₆)アルキニルからなる群より選択され；

R¹⁴は、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、及び(C₂-C₆)アルキニルからなる群より選択され；

R¹⁵は、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、及び(C₂-C₁₀)アルキニルからなる群より選択され；

R¹⁶は独立に、-H、アリール環、ヘテロアリール環、複素環、複素環-R¹⁸、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、ハロ、-CN、-OH、トリハロアルキル、-O(C₁-C₆)アルキル、及び-CO₂(C₁-C₆)アルキルからなる群より選択され；

R¹⁷は、-H、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、及び(C₂-C₆)アルキニルからなる群より選択され；

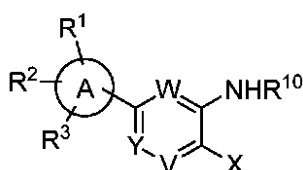
R¹⁸は、-H、(C₁-C₆)アルキル、ハロ、及びトリハロアルキルからなる群より選択される]

(付記2)

式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩：

【化109】

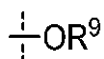
(I)



[式中、

Xは

【化110】



10

20

30

40

50

であり;

WはCR⁴であり;

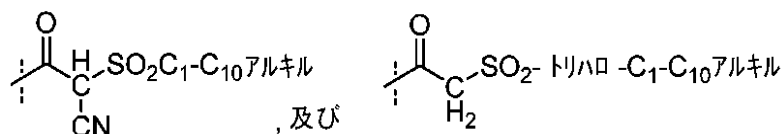
YはCR⁵であり;

VはCR⁶又はNであり;

Aは、フェニル、5員から6員の単環式ヘテロアリール、及び(C₃-C₅)シクロアルキルからなる群より選択され、

R¹は、-CO₂H、テトラゾール-5-イル、-NHSO₂R¹¹、-CONHSO₂R¹²、

【化 1 1 1】



10

からなる群より選択され;

R²は、-H、ヒドロキシル、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、及び(C₁-C₆)アルコキシからなる群より選択され;

R³は、-H、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、及び(C₁-C₆)アルコキシからなる群より選択され;

R⁴及びR⁵は独立に、-H、-CN、-OH、及びハロからなる群より選択され;

R⁶は、-H、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₆)-アルケン-ジエニル、(C₃-C₈)シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、アリール(C₁-C₆)-アルキル、及びアリール-(C₂-C₆)-アルケニルからなる群より選択され;

20

R⁹は、アリール、(C₁-C₁₀)アルキル、5員から7員の単環式複素環、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキルアリール、(C₁-C₆)アルキルアリール、アリール(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル(アリール)-(C₁-C₆)-アルキル、及び(C₂-C₆)アルキニルオキシ((C₁-C₆)アルキル)アリールからなる群より選択され、

且つR⁹は、任意により、可能であれば、-H、(C₁-C₆)アルキル、アリール、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、5員から7員の単環式複素環、(C₂-C₆)アルキニルオキシ(C₁-C₆)アルキル₀₋₁、ハロ、ハロ置換されたアリール、オキソ、トリハロ-(C₁-C₆)アルキル、及び-OR¹⁷から選択される1~3個の基で置換されており;

30

R¹⁰は、5員又は6員のヘテロアリール環、[5,6]-二環式ヘテロアリール環、4員から6員の複素環、6員のアリール環、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₁-C₆)アルキル、及び(C₁-C₆)アルキル-Qからなる群より選択され、R¹⁰は、任意により、1個以上のR¹⁶により置換されていることができ;

Qは、5員又は6員のアリール環、4員から6員の複素環、5員又は6員のヘテロアリール環、-O(C₁-C₆)アルキル、-CN、及び(C₃-C₈)シクロアルキルからなる群より選択され;

R¹¹は、(C₁-C₁₀)アルキル、フェニル、-CF₃、-CF₂CF₃、及び-CH₂CF₃からなる群より選択され;

R¹²は、-CF₃、(C₁-C₁₀)アルキル、及び(C₃-C₈)シクロアルキルからなる群より選択され;R

R¹⁶は独立に、-H、アリール環、ヘテロアリール環、複素環、複素環-R¹⁸、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、ハロ、-CN、-OH、-CF₃、-O(C₁-C₆)アルキル、及び-CO₂(C₁-C₆)アルキルからなる群より選択され;

40

R¹⁷は、-H、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、及び(C₂-C₆)アルキニルからなる群より選択され;

R¹⁸は、-H、(C₁-C₆)アルキル、ハロ、及びトリハロアルキルからなる群より選択される]

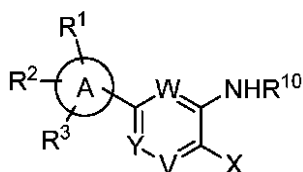
。

(付記 3)

式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩:

【化 1 1 2】

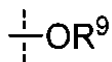
(I)



[式中、

Xは

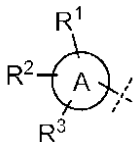
【化 1 1 3】



であり；

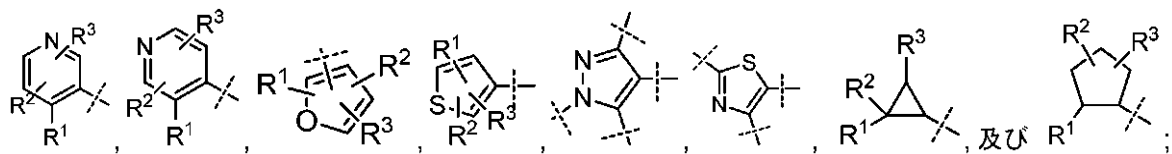
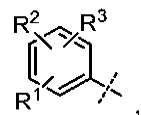
WはCR⁴であり；YはCR⁵であり；VはCR⁶であり；

【化 1 1 4】

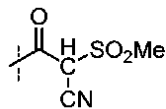


は、以下の構造からなる群より選択され：

【化 1 1 5】

R¹は、-CO₂H、テトラゾール-5-イル、-NHSO₂R¹¹、-CONHSO₂R¹²、及び

【化 1 1 6】



からなる群より選択され；

R²は、-H、-OH、-Cl、-F、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃、及び-C₂H₅からなる群より選択され；R³は、-H、-OCH₃、-F、-CH₃、及び-C₂H₅からなる群より選択され；R⁴は-Hであり；R⁵は、-H及びハロからなる群より選択され；R⁶は、-H、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、置換された(C₂-C₆)アルケニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₆)-アルケン-ジエニル、(C₃-C₈)シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、アリール(C₁-C₆)-アルキル、及びアリール-(C₂-C₆)-アルケニルからなる群より選択され；
R⁹は、アリール、(C₁-C₁₀)アルキル、5員から7員の単環式複素環、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキルアリー

10

20

30

40

50

6)アルキルアリール、アリール(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル(アリール)-(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)アルキニルオキシ((C₁-C₆)アルキル)アリールからなる群より選択され、

且つR⁹は、任意により、可能であれば、-H、(C₁-C₆)アルキル、アリール、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、5員から7員の単環式複素環、(C₂-C₆)アルキニルオキシ(C₁-C₆)アルキル₀₋₁、ハロ、ハロ置換されたアリール、オキソ、トリハロ-(C₁-C₆)アルキル、及び-OR¹⁷から選択される1~3個の基で置換されており；

R¹⁰は、ベンズイミダゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、トリアゾロピリジン環、チアゾール環、オキサゾール環、チアジアゾール環、ピリミジン環、ピリジン環、イソオキサゾール環、トリアゾール環、オキサジアゾール環、テトラヒドロピラン、チアゾリン環、オキサゾリン環、シクロヘキサン環、フェニル、ピラジン、及び(C₁-C₆)アルキル-Qからなる群より選択され、R¹⁰は、任意により、1個以上のR¹⁶により置換されていることができ；

Qは、フェニル環、チアゾール環、チオフェン環、及びフラン環からなる群より選択され；

R¹¹は、(C₁-C₁₀)アルキル及び-CF₃からなる群より選択され；

R¹²は、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、及び-CF₃からなる群より選択され；R

¹⁶は独立に、フェニル、-iPr、-Cl、-Br、-CF₃、-H、-OCH₃、-CH₃、-CN、-CO₂Et、及び-cPrからなる群より選択され、

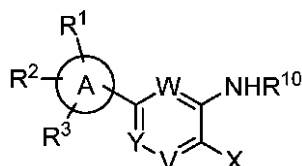
R¹⁷は、-H、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、及び(C₂-C₆)アルキニルからなる群より選択される]。

(付記4)

式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩：

【化117】

(I)



[式中、

Xは

【化118】



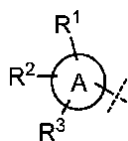
であり；

WはCR⁴であり；

YはCR⁵であり；

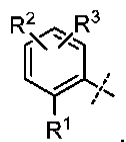
VはCR⁶であり；

【化119】



は、以下の構造からなる群より選択され：

【化120】



10

20

30

40

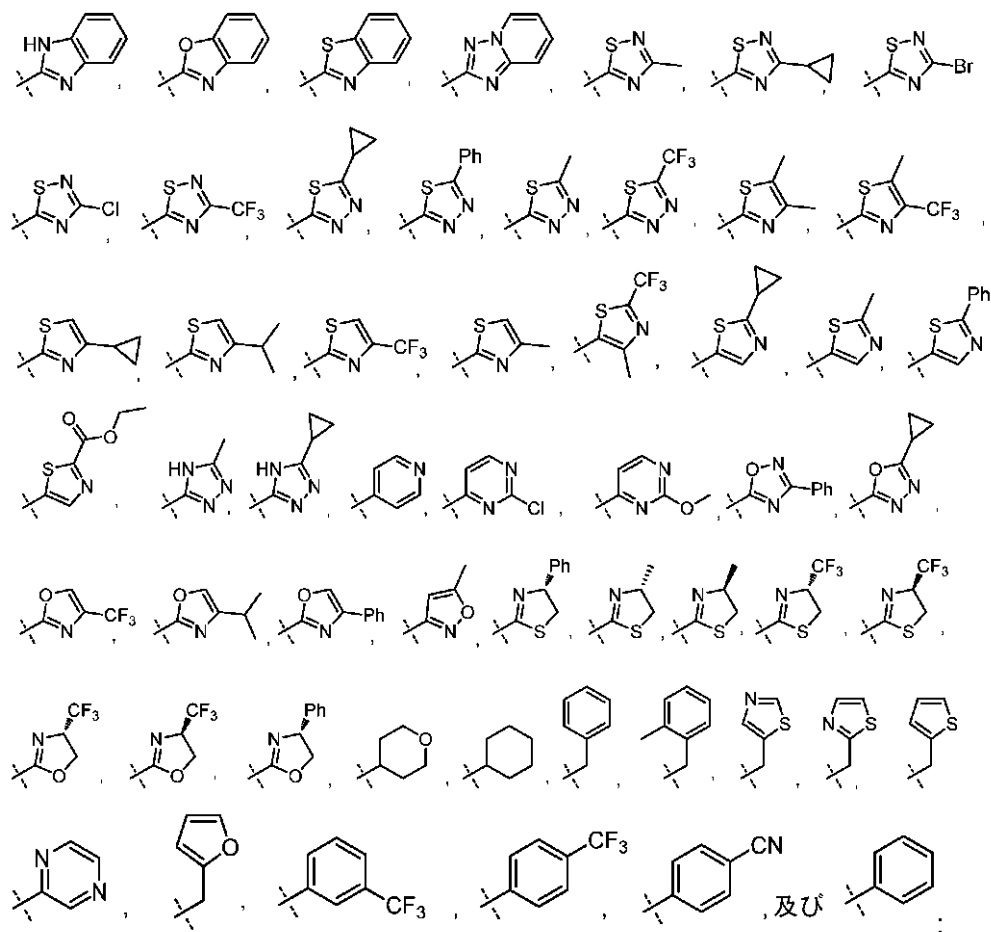
50



40

R^{10} は、以下の構造からなる群より選択され:

【化 1 2 3】



R¹¹ は -Me であり ;

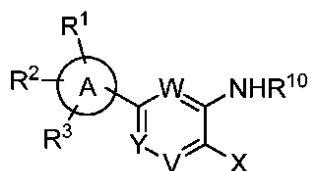
R¹²は、-Me、-CF₃、及び-cC₃H₅からなる群より選択される]。

(付記 5)

式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩:

【化 1 2 4】

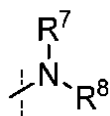
(1)



[式中、

Xは

【化 1 2 5】



であり；

W は $\mathbb{C}R^4$ であり;

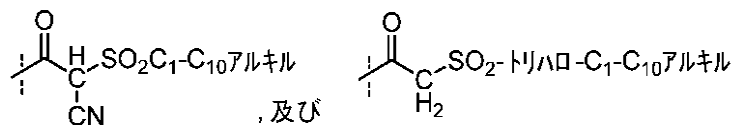
Yは CR^5 であり；

VはCR⁶又はNであり；

Aは、フェニル、5員から6員の単環式ヘテロアリール、及び(C₃-C₅)シクロアルキルからなる群より選択され、

R¹は、-CO₂H、テトラゾール-5-イル、-NHSO₂R¹¹、-CONHSO₂R¹²、及び

【化126】



からなる群より選択され；

R²は、-H、ヒドロキシル、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、及び(C₁-C₆)アルコキシからなる群より選択され；

R³は、-H、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、及び(C₁-C₆)アルコキシからなる群より選択され；

R⁴、R⁵、及びR⁶は独立に、-H、ハロ、-CN、-OH、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、及び(C₂-C₆)アルケニルからなる群より選択され；

R⁷及びR⁸は独立に、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルキニル、7員から10員の二環式ヘテロアリール、5員から6員の単環式ヘテロアリール、(C₂-C₆)アルケニル、(C₃-C₈)シクロアルケニル、(C₁-C₆)-アルコキシ-(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、アリール、5員から6員の単環式ヘテロアリール-(C₁-C₆)-アルキル、アリール-(C₁-C₆)-アルキル、フェニルスホニル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキアリール(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)アルコキシアリール(C₁-C₆)-アルキル、及び(C₁-C₆)アルキルフェニル-(C₁-C₆)アルキルからなる群より選択され、

又はR⁷及びR⁸は、それらが結合している窒素と一緒に7員から10員の二環式複素環、5員から7員の単環式複素環、及び5員から7員の単環式ヘテロアリールからなる基を形成し、

且つ各R⁷及びR⁸基は、任意により、可能であれば、独立に、-OH、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルケニル、ハロ、アリール、-CN、(C₃-C₈)シクロアルキル、5員から7員の単環式ヘテロアリール、5員から7員の単環式複素環、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、-H、(C₁-C₆)-アルキル置換された5員から7員の単環式ヘテロアリール、-OR¹⁸、及び-CF₃から選択される1又は2個の基で置換されており；

R¹⁰は、5員又は6員のヘテロアリール環、[5,6]-二環式ヘテロアリール環、4員から6員の複素環、6員のアリール環、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₁-C₆)アルキル、及び(C₁-C₆)アルキル-Qからなる群より選択され、R¹⁰は、任意により、1個以上のR¹⁶により置換されることができ；

Qは、5員又は6員のアリール環、4員から6員の複素環、5員又は6員のヘテロアリール環、-O(C₁-C₆)アルキル、-CN、及び(C₃-C₈)シクロアルキルからなる群より選択され；

R¹¹は、(C₁-C₁₀)アルキル、フェニル、-CF₃、-CF₂CF₃、及び-CH₂CF₃からなる群より選択され；

R¹²は、-CF₃、(C₁-C₁₀)アルキル、及び(C₃-C₈)シクロアルキルからなる群より選択され；R

¹⁶は独立に、-H、アリール環、ヘテロアリール環、複素環、複素環-R¹⁸、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、ハロ、-CN、-OH、-CF₃、-O(C₁-C₆)アルキル、及び-CO₂(C₁-C₆)アルキルからなる群より選択され；

R¹⁸は、-H、(C₁-C₆)アルキル、ハロ、及びトリハロアルキルからなる群より選択される]

。

(付記6)

式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩：

10

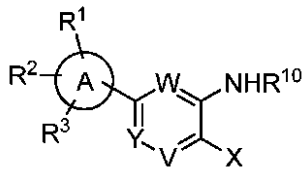
20

30

40

【化 1 2 7】

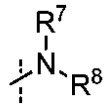
(I)



[式中、

Xは

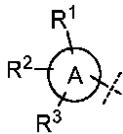
【化 1 2 8】



であり；

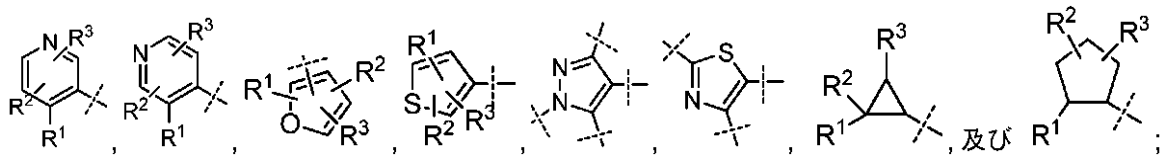
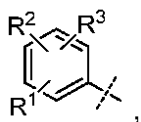
WはCR⁴であり；YはCR⁵であり；VはCR⁶であり；

【化 1 2 9】

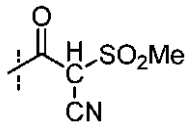


は、以下の構造からなる群より選択され：

【化 1 3 0】

R¹は、-CO₂H、テトラゾール-5-イル、-NHSO₂R¹¹、-CONHSO₂R¹²、及び

【化 1 3 1】



からなる群より選択され；

R²は、-H、-OH、-Cl、-F、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃、及び-C₂C₅からなる群より選択され；R³は、-H、-OCH₃、-F、-CH₃、及び-C₂C₅からなる群より選択され；R⁴は、-H、ハロ、及び(C₁-C₆)アルキルからなる群より選択され、R⁵は、-H、ハロ、及び(C₁-C₆)アルキルからなる群より選択され；R⁶は、-H及びハロからなる群より選択され；R⁷及びR⁸は独立に、以下の構造からなる群より選択されるか：

10

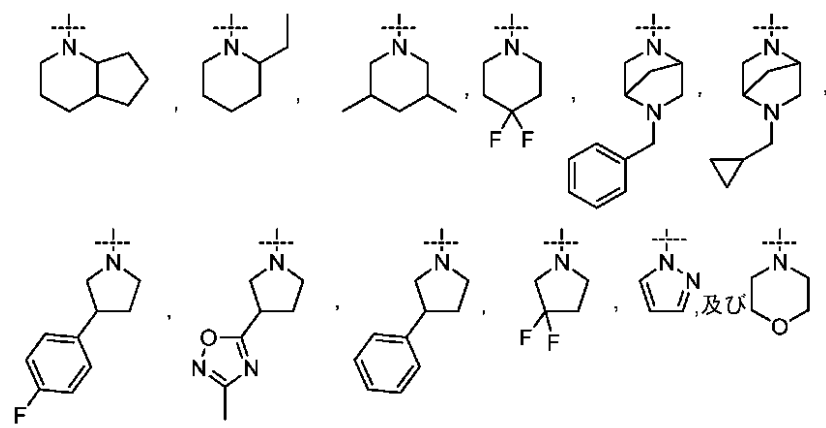
20

30

40

[*]H, [*]C(C)C, [*]c1ccc(Cl)cc1, [*]CCOC, [*]C1CCCCC1, [*]C, [*]CO, [*]CCOC, [*]C12CCCCC1C2,
[*]CC(F)(F)F, [*]C(C)CC(F)(F)F, [*]CO, [*]C, [*]CC, [*]CCC, [*]C(C)C, [*]C(C)(C)C, [*]C(C)(C)C,
[*]C, [*]C1=CC=CC=C1C=C, [*]C=C, [*]CC(F)(F)F, [*]C1=CC=CC=C1C(C)(C)C, [*]c1ccc(Cl)cc1, [*]c1ccc(F)cc1, [*]c1cc(F)cc(C(F)(F)F)cc1,
[*]c1cc(Cl)c(Cl)cc1, [*]c1ccc(F)cc1, [*]S(=O)(=O)c1ccccc1, [*]C1CC1, [*]C1CCCC1, [*]C1CC1, [*]C1CC1, [*]CC(F)(F)F, [*]c1ccccc1,
[*]c1ccc(Cl)cc1, [*]c1ccccc1Cl, [*]CC(C)(C)CCO, [*]C(F)=C, [*]C#C, [*]C1OCCOCC1, [*]COC(C)OC, [*]C1CC1, [*]C1CC1,
[*]C1CCCCC1F, [*]C12CCCC(F)(F)C12, [*]c1ccc(OC(F)(F)F)cc1, [*]CC(C)(C)CO, [*]COC(C)C, [*]F, 及び [*]c1ccccn1

【化 1 3 3】



Qは、フェニル環、チアゾール環、チオフェン環、及びフラン環からなる群より選択され；
 R^{11} は、(C₁-C₁₀)アルキル及び-CF₃からなる群より選択され；
 R^{12} は、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、及び-CF₃からなる群より選択され；
 R^{16} は独立に、フェニル、-iPr、-Cl、-Br、-CF₃、-H、-OCH₃、-CH₃、-CN、-CO₂Et、及び-c

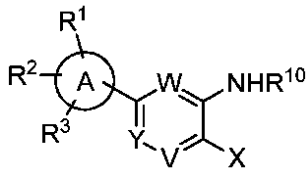
Prからなる群より選択される]。

(付記7)

式Iの構造を有する化合物又はその製薬上許容される塩：

【化134】

(I)

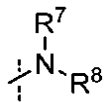


10

[式中、

Xは

【化135】



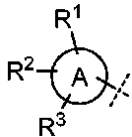
であり；

WはCR⁴であり；

YはCR⁵であり；

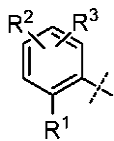
VはCR⁶であり；

【化136】

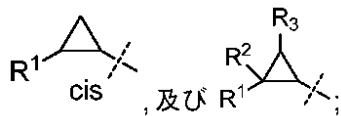


は、以下の構造からなる群より選択され：

【化137】



30



R¹は、-CO₂H、テトラゾール-5-イル、-NHSO₂R¹¹、及び-CONHSO₂R¹²からなる群より選択され；

R²は、-H、-OH、-Cl、-F、及び-OCH₃からなる群より選択され；

R³は-Hであり；

R⁴は、-H及び-Fからなる群より選択され；

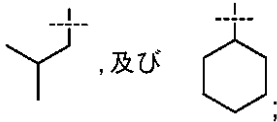
R⁵は、-H及び-Fからなる群より選択され；

R⁶は、-H、-F、及び-Clからなる群より選択され；

R⁷及びR⁸は独立に、以下の構造からなる群より選択され：

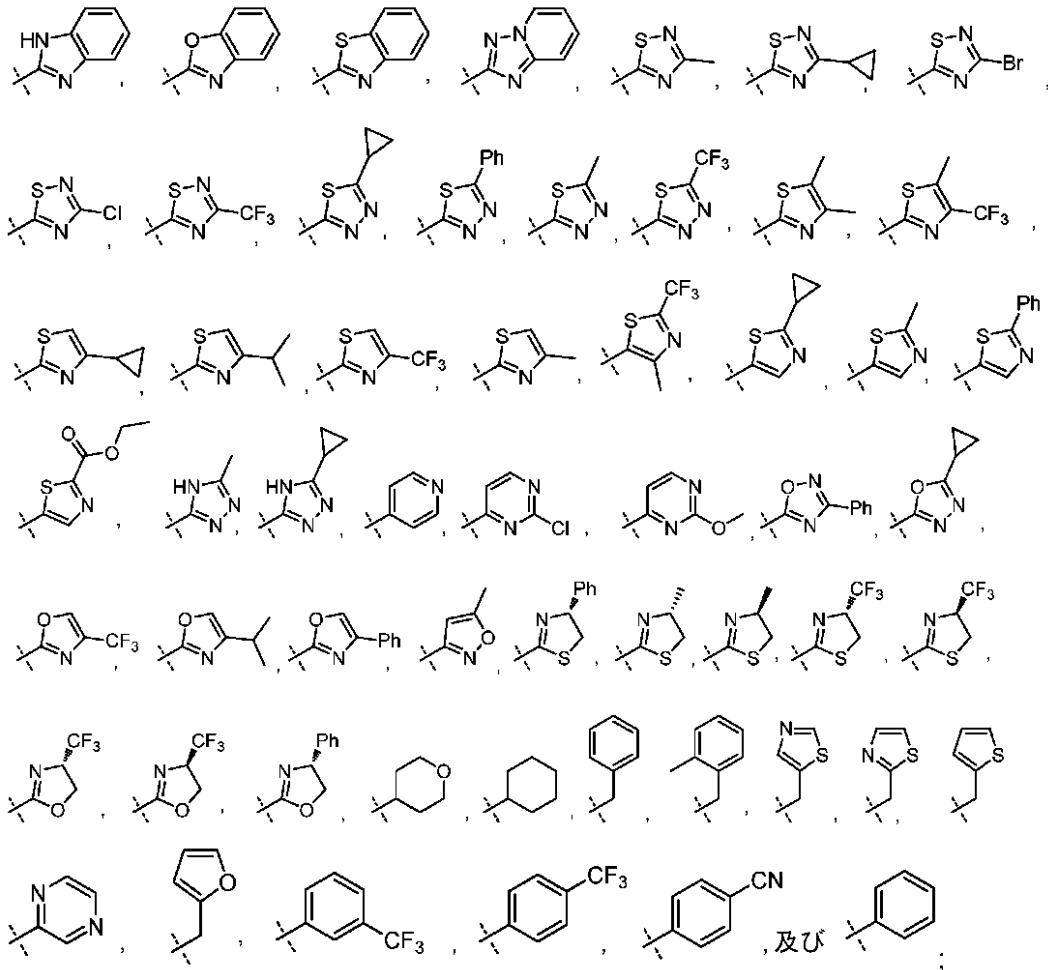
40

【化 1 3 8】



R¹⁰は、以下の構造からなる群より選択され:

【化 1 3 9】



10

20

30

R¹¹は-CH₃であり;

R¹²は、-CH₃、-CF₃、及び-cC₃H₅からなる群より選択される]。

(付記 8)

Aが、フェニル又は(C₃-C₅)シクロアルキルから選択される、付記1に記載の化合物。

(付記 9)

Aがフェニルである、付記1に記載の化合物。

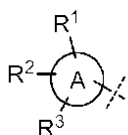
(付記 10)

AがC₃-シクロアルキルである、付記1に記載の化合物。

(付記 11)

Aが

【化 1 4 0】



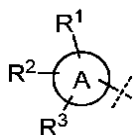
である、付記1に記載の化合物。

40

50

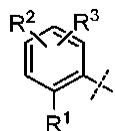
(付記 1 2)

【化 1 4 1】



が

【化 1 4 2】

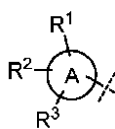


10

である、付記1に記載の化合物。

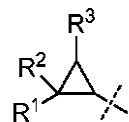
(付記 1 3)

【化 1 4 3】



が

【化 1 4 4】



20

である、付記1に記載の化合物。

(付記 1 4)

R¹が、-CO₂H又はテトラゾール-5-イルから選択される、付記1に記載の化合物。

(付記 1 5)

R¹が-CO₂Hである、付記1に記載の化合物。

30

(付記 1 6)

R¹がテトラゾール-5-イルである、付記1に記載の化合物。

(付記 1 7)

R²が、-H、ヒドロキシル、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、又は(C₁-C₆)アルコキシから選択される、付記1に記載の化合物。

(付記 1 8)

R²が、-H、-OH、-Cl、-F、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃、又は-C₂C₅から選択される、付記1に記載の化合物。

(付記 1 9)

R²が、-H、-OH、-Cl、-F、又は-OCH₃から選択される、付記1に記載の化合物。

40

(付記 2 0)

R²が-Hである、付記1に記載の化合物。

(付記 2 1)

R³が、-H、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、又は(C₁-C₆)アルコキシから選択される、付記1に記載の化合物。

(付記 2 2)

R³が、-H、-OCH₃、-F、-CH₃、又は-C₂C₅から選択される、付記1に記載の化合物。

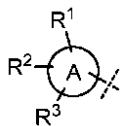
(付記 2 3)

R³が-Hである、付記1に記載の化合物。

(付記 2 4)

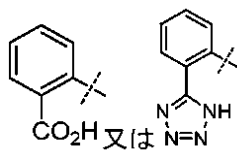
50

【化 1 4 5】



が、

【化 1 4 6】

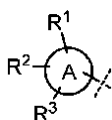


10

から選択される、付記1に記載の化合物。

(付記 2 5)

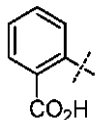
【化 1 4 7】



が

20

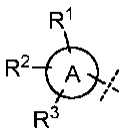
【化 1 4 8】



である、付記1に記載の化合物。

(付記 2 6)

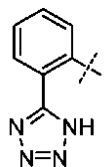
【化 1 4 9】



30

が

【化 1 5 0】

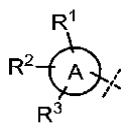


である、付記1に記載の化合物。

40

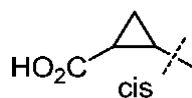
(付記 2 7)

【化 1 5 1】



が

【化 1 5 2】



である、付記1に記載の化合物。

(付記 2 8)

WがCR⁴である、付記1に記載の化合物。

(付記 2 9)

R⁴が、-H又はハロである、付記1に記載の化合物。

(付記 3 0)

R⁴が、-H又は-Fから選択される、付記1に記載の化合物。

(付記 3 1)

R⁴が-Hである、付記1に記載の化合物。

(付記 3 2)

R⁴が-Fである、付記1に記載の化合物。

(付記 3 3)

WがC-Fである、付記1に記載の化合物。

(付記 3 4)

WがC-Hである、付記1に記載の化合物。

(付記 3 5)

YがCR⁵である、付記1に記載の化合物。

(付記 3 6)

R⁵が、-H又はハロから選択される、付記1に記載の化合物。

(付記 3 7)

R⁵が、-H又は-Fから選択される、付記1に記載の化合物。

(付記 3 8)

R⁵が-Hである、付記1に記載の化合物。

(付記 3 9)

R⁵が-Fである、付記1に記載の化合物。

(付記 4 0)

YがC-Hである、付記1に記載の化合物。

(付記 4 1)

YがC-Fである、付記1に記載の化合物。

(付記 4 2)

VがCR⁶である、付記1に記載の化合物。

(付記 4 3)

R⁶が、-H、(C₁-C₆)アルキル、又は(C₂-C₆)アルケニルから選択される、付記1に記載の化合物。

(付記 4 4)

R⁶が、-H、-nC₄H₉、-CH₂CHCHCH₃又は-CHCHCH₂CH₂CH₃から選択される、付記1に記載の化合物。

(付記 4 5)

R⁶が-Hである、付記1に記載の化合物。

(付記 4 6)

R⁶が-nC₄H₉である、付記1に記載の化合物。

(付記 4 7)

R⁶が-CH₂CHCHCH₃である、付記1に記載の化合物。

(付記 4 8)

R⁶が-CHCHCH₂CH₂CH₃である、付記1に記載の化合物。

(付記 4 9)

10

20

30

40

50

VがC-Hである、付記1に記載の化合物。

(付記50)

VがC-nC₄H₉である、付記1に記載の化合物。

(付記51)

VがC-CH₂CHCHCH₃である、付記1に記載の化合物。

(付記52)

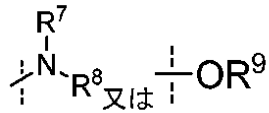
VがC-CHCHCH₂CH₂CH₃である、付記1に記載の化合物。

(付記53)

Xが、

【化153】

10

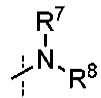


から選択される、付記1に記載の化合物。

(付記54)

Xが

【化154】



20

である、付記1に記載の化合物。

(付記55)

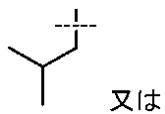
R⁷及びR⁸が、独立に、(C₁-C₆)アルキル又は(C₃-C₈)シクロアルキルから選択される、付記1に記載の化合物。

(付記56)

R⁷及びR⁸が、独立に、

【化155】

30



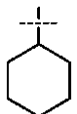
から選択される、付記1に記載の化合物。

(付記57)

R⁷が

【化156】

40

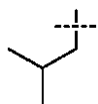


である、付記1に記載の化合物。

(付記58)

R⁷が

【化 1 5 7】

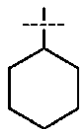


である、付記1に記載の化合物。

(付記 5 9)

 R^8 が

【化 1 5 8】



である、付記1に記載の化合物。

(付記 6 0)

 R^8 が

【化 1 5 9】

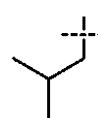


である、付記1に記載の化合物。

(付記 6 1)

 R^7 及び R^8 が、両方とも

【化 1 6 0】

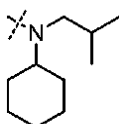


である、付記1に記載の化合物。

(付記 6 2)

Xが

【化 1 6 1】

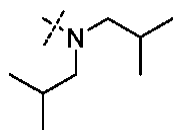


である、付記1に記載の化合物。

(付記 6 3)

Xが

【化 1 6 2】



である、付記1に記載の化合物。

(付記 6 4)

Xが

【化 1 6 3】



10

20

30

40

50

である、付記1に記載の化合物。

(付記 6 5)

R^9 が (C_1-C_{10}) アルキルである、付記1に記載の化合物。

(付記 6 6)

R^9 が $-CH_2CH_2CH_3$ である、付記1に記載の化合物。

(付記 6 7)

R^9 が $-CH(CH_2CH_2CH_3)_2$ である、付記1に記載の化合物。

(付記 6 8)

Xが $-OCH_2CH_2CH_3$ である、付記1に記載の化合物。

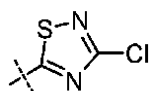
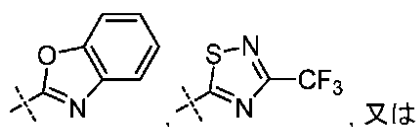
(付記 6 9)

Xが $-OCH(CH_2CH_2CH_3)_2$ である、付記1に記載の化合物。

(付記 7 0)

R^{10} が、

【化 1 6 4】

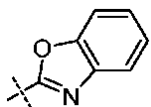


から選択される、付記1に記載の化合物。

(付記 7 1)

R^{10} が

【化 1 6 5】

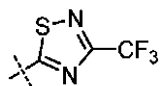


である、付記1に記載の化合物。

(付記 7 2)

R^{10} が

【化 1 6 6】

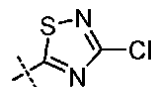


である、付記1に記載の化合物。

(付記 7 3)

R^{10} が

【化 1 6 7】



である、付記1に記載の化合物。

(付記 7 4)

a. cis-2-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

b. cis-2-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

c. cis-2-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)ア

10

20

30

40

50

ミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

d. cis-2-(3-((3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

e. cis-2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((4-フェニルオキサゾール-2-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

f. cis-2-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩

g. 3'-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

h. 3'-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

i. 3'-((3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

j. N³-(3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N⁴-シクロヘキシル-N⁴-イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

k. N³-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N⁴-シクロヘキシル-N⁴-イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

l. N⁴,N⁴-ジイソブチル-N³-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-2'-(2H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

m. (E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩

n. N-(5-ブチル-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン

o. (E)-N-(5-(ブタ-2-エン-1-イル)-4-プロポキシ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン

p. N-(4-(ヘプタン-4-イルオキシ)-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン

q. 4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

r. N⁴-シクロヘキシル-N⁴-イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-N³-(3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

s. N³-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N⁴-シクロヘキシル-N⁴-イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

t. 4'-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3'-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

u. N⁴-シクロヘキシル-N³-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N⁴-イソブチル-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン

からなる群より選択される化合物又はその製薬上許容される塩。

(付記 7 5)

付記1~74の化合物を被験体に投与することを含む、被験体におけるAIDS及び一般的な免疫抑制の進行の予防を含む、HIVの予防及び/又は処置の方法。

(付記 7 6)

付記1~74の化合物を被験体に投与することを含む、被験体におけるAIDS及び一般的な免疫抑制の進行の予防を含む、HIVの予防方法。

(付記 7 7)

付記1~74の化合物を被験体に投与することを含む、被験体におけるAIDS及び一般的な免疫抑制の進行の予防を含む、HIVの処置方法。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 285/135	(2006.01)	C 0 7 D 285/135	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 37/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/421	(2006.01)	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	

- (72)発明者 チョン, ペク ヨウク
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ファイ
ブ ムーア ドライブ
- (72)発明者 デ ラ ロサ, マルタ
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ファイ
ブ ムーア ドライブ
- (72)発明者 ディクソン, ハミルトン
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ファイ
ブ ムーア ドライブ
- (72)発明者 カズミエルスキ, ウィエスラフ ミエチスラフ
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ファイ
ブ ムーア ドライブ
- (72)発明者 サマノ, ビセンテ
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ファイ
ブ ムーア ドライブ
- (72)発明者 タイ, ヴィンセント ウィンダーファイ
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ファイ
ブ ムーア ドライブ

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 国際公開第2014/150677 (WO, A1)
国際公開第2015/031295 (WO, A1)
国際公開第2015/002918 (WO, A1)
国際公開第2015/006520 (WO, A1)
米国特許出願公開第2014/0128391 (US, A1)
特表2013-530182 (JP, A)
国際公開第2013/134562 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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