

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7050797号

(P7050797)

(45)発行日 令和4年4月8日(2022.4.8)

(24)登録日 令和4年3月31日(2022.3.31)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 213/74 (2006.01)

C 0 7 D 213/74

C S P

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 9/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/02

請求項の数 11 (全65頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-542787(P2019-542787)

(86)(22)出願日 平成29年10月18日(2017.10.18)

(65)公表番号 特表2019-532110(P2019-532110  
A)

(43)公表日 令和1年11月7日(2019.11.7)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/076618

(87)国際公開番号 WO2018/077699

(87)国際公開日 平成30年5月3日(2018.5.3)

審査請求日 令和2年10月7日(2020.10.7)

(31)優先権主張番号 16195431.8

(32)優先日 平成28年10月25日(2016.10.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 503385923

ベーリンガー インゲルハイム インター  
ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ  
シュレンクテル ハフツングドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル  
ハイム アム ライン ピンガー シュトラ  
ーセ 1 7 3

(74)代理人 100094569

弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100103610

弁理士 吉 田 和彦

(74)代理人 100109070

弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

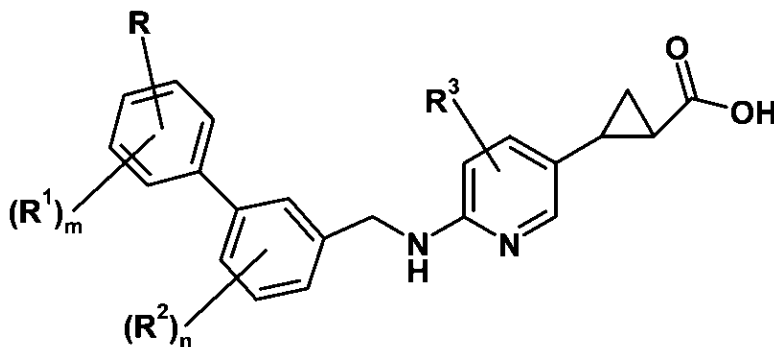
(54)【発明の名称】 ベンジルアミノピリジルシクロプロパンカルボン酸、その医薬組成物および使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、またはその塩。

【化1】



I

(式中、

Rは、H、F、Cl、Br、I、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、NC-、HNRN-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-NRN-C(=O)-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-NRN-C(=O)-、ヘテロシクリル-NRN-C(=O)-、ヘテロアリール-NRN-C(=O)-、HOOC-、C<sub>1-4</sub>-ア

ルキル - O - C ( = O ) - 、 O<sub>2</sub>N - 、 H R N N - 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - R N N - 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - C ( = O ) N R N - 、 C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - C ( = O ) N R N - 、 ヘテロシクリル - C ( = O ) N R N - 、 ヘテロアリール - C ( = O ) N R N - 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - S ( = O )<sub>2</sub> N R N - 、 C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - S ( = O )<sub>2</sub> N R N - 、 ヘテロシクリル - S ( = O )<sub>2</sub> N R N - 、 ヘテロアリール - S ( = O )<sub>2</sub> N R N - 、 H O - 、 C<sub>1-6</sub> - アルキル - O - 、 H O O C - C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 、 C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 、 ヘテロシクリル - C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 、 フェニル - C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 、 C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - O - 、 ヘテロシクリル - O - 、 ヘテロアリール - O - 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - S - 、 C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - S - 、 ヘテロシクリル - S - 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - S ( = O ) - 、 C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - S ( = O ) - 、 ヘテロシクリル - S ( = O ) - 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - S ( = O )<sub>2</sub> - 、 C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - S ( = O )<sub>2</sub> - 、 ヘテロシクリル - S ( = O )<sub>2</sub> - 、 フェニル - S ( = O )<sub>2</sub> - 、 ヘテロアリール - S ( = O )<sub>2</sub> - 、 H N R N - S ( = O )<sub>2</sub> - 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - N R N - S ( = O )<sub>2</sub> - 、 ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

10

Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、かつ C<sub>1</sub>、C<sub>1-3</sub> - アルキル、N C - 、 ( R N )<sub>2</sub> N - 、 H O - 、 C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 、およびC<sub>1-3</sub> - アルキル - S ( = O )<sub>2</sub> - から独立して選択される1~3個の基で置換されていてもよく；かつ Rを形成する基内の各フェニルおよびヘテロアリール基またはサブ基は、F、C<sub>1</sub>、C<sub>1-3</sub> - アルキル、H F<sub>2</sub> C - 、 F<sub>3</sub> C - 、 N C - 、 ( R N )<sub>2</sub> N - 、 H O - 、 C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 、 F<sub>3</sub> C - O - 、およびC<sub>1-3</sub> - アルキル - S ( = O )<sub>2</sub> - から独立して選択される1~5個の置換基で置換されていてもよく；

20

Rを形成する基内の各ヘテロシクリル基またはサブ基は、  
1個のC H<sub>2</sub>基が - N R N - または - O - で置き換えられているシクロブチル基；  
1個のC H<sub>2</sub>基が - C ( = O ) - 、 - N R N - 、 - O - 、 - S - もしくは - S ( = O )<sub>2</sub> で置き換えられ、かつ / または1個のC H基がNで置き換えられているC<sub>5-6</sub> - シクロアルキル基；

1個のC H<sub>2</sub>基が - N R N - もしくは - O - で、第2のC H<sub>2</sub>基が - N R N - 、 - C ( = O ) - もしくは - S ( = O )<sub>2</sub> - で置き換えられ、かつ / または1個のC H基がNで置き換えられているC<sub>5-6</sub> - シクロアルキル基；および

30

2個のC H<sub>2</sub>基が - N R N - で置き換えられているかもしくは1個のC H<sub>2</sub>基が - N R N - でかつもう1つのC H<sub>2</sub>基が - O - で置き換えられておりかつ第3のC H<sub>2</sub>基が - C ( = O ) - もしくは - S ( = O )<sub>2</sub> - で置き換えられている、かつ / または1個のC H基がNで置き換えられている、C<sub>5-6</sub> - シクロアルキル基；から選択され、

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基またはサブ基は、テトラゾリル、および互いに独立して = N - 、 - N R N - 、 - O - 、および - S - から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む5または6員複素芳香環から選択され、- H C = N - 単位を含有するヘテロ芳香族基において、この基は、- N R N - C ( = O ) - で置き換えられていてもよく；  
1つまたは複数のN H基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、前記N H基のそれぞれはN R Nで置き換えられ；

40

R<sup>1</sup>は、H、F、C<sub>1</sub>、C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - 、 H O - C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - C<sub>1-4</sub> - アルキル、N C - 、 H O - 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - 、 C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - O - 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - S - 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - S ( O ) - 、およびC<sub>1-4</sub> - アルキル - S ( O )<sub>2</sub> - からなる群から選択され、

R<sup>1</sup>を形成する基内の任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、かつ mが2、3または4である場合、複数のR<sup>1</sup>は同一でも異なっていてもよく；

mは1、2、3および4から選択される整数であり；

R<sup>2</sup>は、H、F、C<sub>1</sub>、C<sub>1-4</sub> - アルキル、N C - 、およびC<sub>1-4</sub> - アルキルオキシからなる群から選択され、

50

R<sup>2</sup>を形成する基内の任意のアルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、かつnが2または3である場合、複数のR<sup>2</sup>は同一でも異なっているもよく；

R<sup>3</sup>は、H、F、Cl、C<sub>1-4</sub>-アルキル、NC-、およびC<sub>1-4</sub>-アルキル-O-からなる群から選択され、

R<sup>3</sup>を形成する基内の各アルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく；

nは1、2および3から選択される整数であり；

R<sup>N</sup>は、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、HO-C<sub>1-4</sub>-アルキル-(H<sub>2</sub>C)-、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-C<sub>1-4</sub>-アルキル-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-NH-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C(=O)-、およびC<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から互いに独立して選択され、

R<sup>N</sup>を形成する基内の各アルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく；

上記のいずれの定義においても、別段の定めがない限り、任意のアルキル基またはサブ基は、直鎖または分岐鎖であってもよい)

#### 【請求項2】

Rが、H、F、Cl、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、NC-、HNRR<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-NRR<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-NRR<sup>N</sup>-C(=O)-、ヘテロシクリル-NRR<sup>N</sup>-C(=O)-、HOOC-、HR<sup>NN</sup>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-R<sup>NN</sup>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-C(=O)NR<sup>N</sup>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C(=O)NR<sup>N</sup>-、ヘテロシクリル-C(=O)NR<sup>N</sup>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、HO-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-O-、HOOC-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)-O-、シクロプロピル-H<sub>2</sub>C-O-、ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-、フェニル-C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリール-O-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、ヘテロシクリル-S(=O)<sub>2</sub>-、HNRR<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-NRR<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、かつCl、H<sub>3</sub>C-、NC-、R<sup>N</sup>HN-、HO-、H<sub>3</sub>C-O-、およびH<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-から独立して選択される1~2個の基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基またはサブ基は、F、Cl、H<sub>3</sub>C-、F<sub>3</sub>C-、NC-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、HO-、H<sub>3</sub>C-O-、F<sub>3</sub>C-O-、およびH<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロシクリル基またはサブ基は、

1個のCH<sub>2</sub>基が-NRR<sup>N</sup>-または-O-で置き換えられているシクロブチル基；

1個のCH<sub>2</sub>基が-C(=O)-、-NRR<sup>N</sup>-、-O-、-S-もしくは-S(=O)<sub>2</sub>-で置き換えられ、かつ/または1個のCH基がNで置き換えられているC<sub>5-6</sub>-シクロアルキル基；

1個のCH<sub>2</sub>基が-NRR<sup>N</sup>-もしくは-O-で、第2のCH<sub>2</sub>基が-NRR<sup>N</sup>-、-C(=O)-もしくは-S(=O)<sub>2</sub>-で置き換えられ、かつ/または1個のCH基がNで置き換えられているC<sub>5-6</sub>-シクロアルキル基；から選択され、

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基またはサブ基は、テトラゾリル、互いに独立して=N-、-NH-、O、およびSから選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む5員複素芳香環、および1または2個の=N-原子を含む6員複素芳香環から選択され、-HC=N-単位は、-NH-C(=O)-で置き換えられていてもよく；かつ

1つまたは複数のNHを含む上記ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基またはサブ基そ

10

20

30

40

50

れぞれにおいて、前記基は  $\text{NR}^{\text{N}}$  で置き換えられる、  
請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 3】

R が、

H、F、 $\text{C}_1$ 、 $\text{NC}-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})-$ 、 $\text{H}_3\text{CHN}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{HO}-$ ；

1 つまたは複数の F で置換されていてもよく、もしくは  $\text{HO}-$  で一置換されていてもよい  $\text{C}_{1-3}$ -アルキル；

$\text{NC}-$  で一置換されていてもよいシクロプロピル；

$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ であって、以下の基： $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{HOOC}-$ 、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル、およびフェニルからなる群から選択される 1 つの置換基で置換されていてもよい、前記  $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$

(ここで、 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ に結合していてもよい  $\text{C}_{1-4}$ -アルキル基は、 $\text{NC}-$ 、 $\text{HO}-$ または  $\text{H}_3\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2-$  で一置換されていてもよく、かつ

前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、および 1, 1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル基は、 $\text{H}_3\text{C}-$ または  $\text{HO}-$ で一置換されていてもよい)；

シクロプロピル- $\text{H}_2\text{C}-\text{O}-$ 、シクロプロピル- $\text{O}-$ 、テトラヒドロフラニル- $\text{O}-$ およびテトラヒドロピラニル- $\text{O}-$ ；ならびに

ピラゾリル、[1, 2, 4]オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジン-2-オニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジン-2-オニル、およびピリミジン-4-オニルから選択されるヘテロアリール基

(ここで、前記ヘテロアリール基のそれぞれは  $\text{H}_3\text{C}-$ で一置換されていてもよく、かつ前記ヘテロアリール基中の各 H-N 基は、 $\text{H}_3\text{C}-\text{N}$ または  $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}(\text{OH})-\text{H}_2\text{C}-\text{N}$ で置き換えられていてもよい)、

ならびに 2-メトキシピリジン-4-イル

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 4】

$\text{R}^1$ が、H、F、 $\text{C}_1$ 、 $\text{H}_3\text{C}-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-$ 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{HC}-$ 、 $\text{F}_3\text{C}-$ 、または  $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ であり；

m が、2 であり；

$\text{R}^2$ が H、F または  $\text{F}_3\text{C}-$  であり；

n が 1 または 2 であり；かつ

$\text{R}^3$ が H である、

請求項 1、2 もしくは 3 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 5】

$\text{R}^1$ が  $\text{H}_3\text{C}-$  である、請求項 1、2、3 もしくは 4 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 6】

R が、

H、F、 $\text{C}_1$ 、 $\text{NC}-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})-$ 、 $\text{H}_3\text{CHN}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{HO}-$ ；

1 つまたは複数の F で置換されていてもよく、もしくは  $\text{HO}-$  で一置換されていてもよい  $\text{C}_{1-3}$ -アルキル；

$\text{NC}-$  で一置換されていてもよいシクロプロピル；

$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ であって、以下の基： $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{HOOC}-$ 、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル、およびフェニルからなる群から選択される 1 つの置換基で置換されていてもよい、前記  $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$

(ここで、 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ に結合していてもよい  $\text{C}_{1-4}$ -アルキル基は、 $\text{NC}-$ 、 $\text{HO}-$ また

は  $\text{H}_3\text{C} - \text{S}(\text{=O})_2 -$  で一置換されていてもよく、かつ

前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、および 1, 1 - ジオキソテトラヒドロチオピラニル基は、 $\text{H}_3\text{C} -$  または  $\text{HO} -$  で一置換されていてもよい) ;

シクロプロピル -  $\text{H}_2\text{C} - \text{O} -$ 、シクロプロピル -  $\text{O} -$ 、テトラヒドロフラニル -  $\text{O} -$  およびテトラヒドロピラニル -  $\text{O} -$  ; ならびに

ピラゾリル、[ 1, 2, 4 ] オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジン - 2 - オニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジン - 2 - オニル、およびピリミジン - 4 - オニルから選択されるヘテロアリール基

(ここで、前記ヘテロアリール基のそれぞれは  $\text{H}_3\text{C} -$  で一置換されていてもよく、かつ前記ヘテロアリール基中の各  $\text{H} - \text{N}$  基は、 $\text{H}_3\text{C} - \text{N}$  または  $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}(\text{OH}) - \text{H}_2\text{C} - \text{N}$  で置き換えられていてもよい)、

ならびに 2 - メトキシピリジン - 4 - イル

からなる群から選択され、

$\text{R}^1$  が、 $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{H}_3\text{C} -$ 、 $\text{H}_3\text{C} - \text{H}_2\text{C} -$ 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{HC} -$ 、 $\text{F}_3\text{C} -$ 、および  $\text{H}_3\text{C} - \text{O} -$  からなる群から選択され ;

$m$  が、2 であり ;

$\text{R}^2$  が、 $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、および  $\text{F}_3\text{C} -$  からなる群から選択され ;

$n$  が 1 または 2 であり ; かつ

$\text{R}^3$  が、 $\text{H}$  からなる群から選択される、

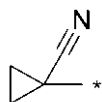
請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 7】

$\text{R}$  が、

$\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{H}_3\text{C} -$ 、 $\text{H}_3\text{C} - \text{H}_2\text{C} -$ 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH} -$ 、

【化 2】



、 $\text{F}_3\text{C} -$ 、 $\text{HOCH}_2 -$ 、 $\text{NC} -$ 、 $\text{H}_2\text{N} - \text{C}(\text{=O}) -$ 、 $\text{H}_3\text{C} - \text{NH} - \text{C}(\text{=O}) -$ 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N} - \text{C}(\text{=O}) -$ 、 $\text{H}_3\text{C} - \text{O} -$ 、シクロプロピル -  $\text{H}_2\text{C} - \text{O} -$ 、 $\text{F}_3\text{C} - \text{O} -$ 、シクロプロピル -  $\text{O} -$ 、

10

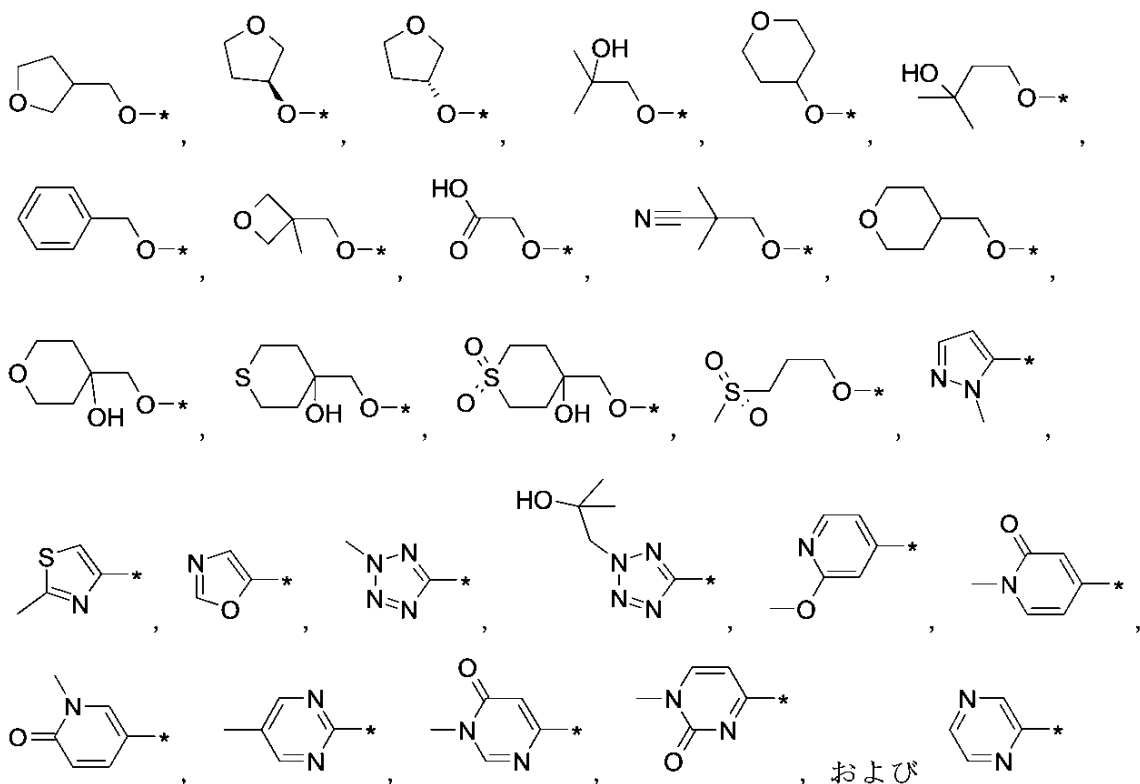
20

30

40

50

【化 3】



( 式中、アスタリスク ( - \* ) は、結合部位 / 結合点を示す )

からなる群から選択され、

R<sup>1</sup>が、H<sub>3</sub>C - からの群から選択され；

$m$  が、 2 であり ;

$R^2$ が、H、F、および $F_3C$ -からなる群から選択され；

$n$  が 1 または 2 であり ; かつ

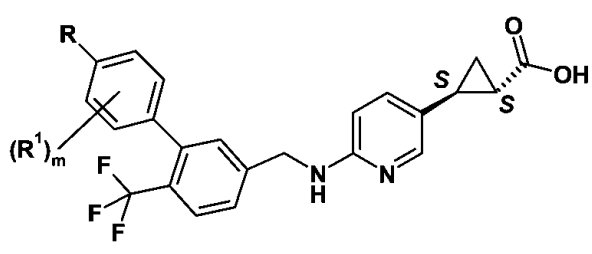
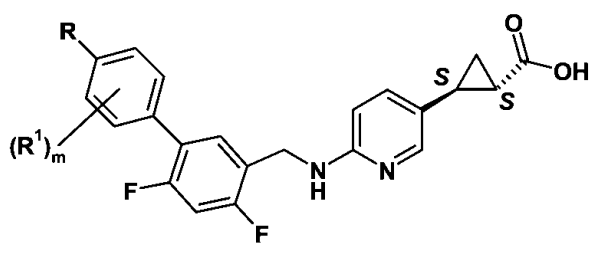
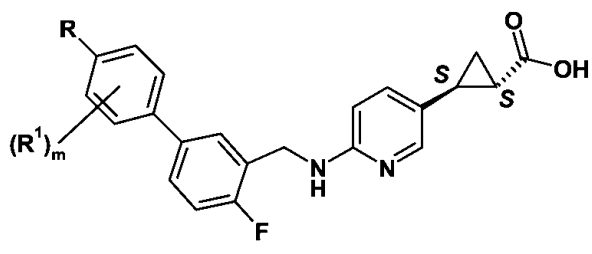
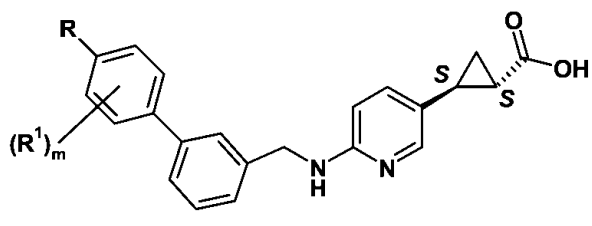
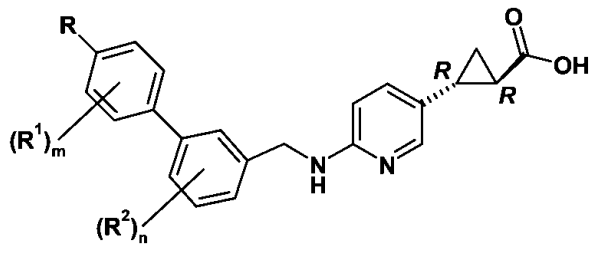
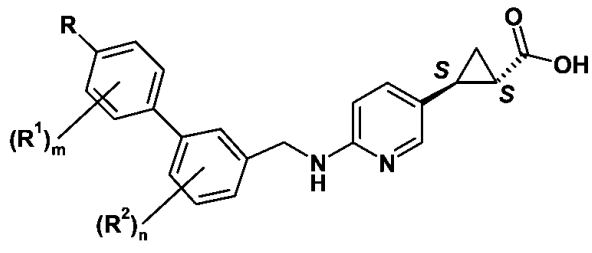
$R^3$ が、 $H$ からなる群から選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

**【請求項 8】**

式 I . 1、I . 2、I . 3、I . 4、I . 5 または I . 6

## 【化 4】



に示される構造および立体化学を有する、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

## 【請求項 9】

請求項 1 から 8 までの 1 項または複数に記載の化合物の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 10】

請求項 1 から 8 までの 1 項または複数に記載の 1 つもしくは複数の化合物またはその 1 つもしくは複数の薬学的に許容される塩を含み、1 つまたは複数の不活性担体および / または希釈剤を含んでいてもよい、医薬組成物。

## 【請求項 11】

10

20

30

40

50

2 型真性糖尿病、インスリン抵抗性、肥満、心血管疾患または脂質異常症の予防および / または治療に使用するための、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、Gタンパク質共役受容体40（GPR40、遊離脂肪酸受容体FFAR1としても知られる）のアゴニストである新規なベンジルアミノピリジルシクロプロパンカルボン酸、これらの調製方法、これらの化合物を含有する医薬組成物、およびGPR40の機能を調節することによって影響を受け得る疾患の予防および / または処置のためのこれらの医学的使用に関する。特に、本発明の医薬組成物は、代謝疾患、例えば糖尿病、より具体的には2型真性糖尿病、ならびにインスリン抵抗性、肥満、心血管疾患および脂質異常症を含む疾患に関連する状態の予防および / または治療に好適である。

10

【背景技術】

【0002】

代謝性疾患は、異常代謝プロセスによって引き起こされる疾患であり、遺伝性の酵素異常に起因する先天性、または内分泌器官の疾患または肝臓もしくは膵臓などの代謝的に重要な器官の不全に起因する後天性の場合がある。

真性糖尿病は、複数の原因因子に由来する病態またはプロセスであり、結果として生じる臓器への損傷および代謝プロセスの機能不全を伴う慢性高血糖症と定義される。その病因に応じて、絶対的なインスリン欠乏（インスリン分泌の欠如または減少による）または相対的なインスリン欠乏のいずれかによる糖尿病のいくつかの形態に区別される。I型真性糖尿病（IDDM、インスリン依存性真性糖尿病）は、一般に20歳未満の青年に生じる。I型真性糖尿病は、自己免疫的病因を有し、それによって膵島炎が生じ、後に、インスリン合成に関与するランゲルハンス島のベータ細胞が破壊されると想定されている。さらに、成人における潜在性自己免疫性糖尿病（LADA; Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001）では、ベータ細胞は、自己免疫攻撃により破壊される。残りの膵島細胞によって産生されるインスリンの量が非常に少なくなり、その結果、血糖値が上昇する（高血糖症）。II型真性糖尿病は、一般に高齢で生じる。II型真性糖尿病は、とりわけ、肝臓および骨格筋におけるインスリン抵抗性だけでなく、ランゲルハンス島の欠陥にも関連している。それにより、高血糖値（および高血中脂質レベル）によって、ベータ細胞機能の機能障害が生じ、ベータ細胞のアポトーシスが増大する。

20

30

持続的な高血糖症または不適切にコントロールされた高血糖症は、広範な病理に関連する。現在の一般的な抗糖尿病薬物は、高血糖値および低血糖値の発生を完全に防止するのに十分には血糖値をコントロールしないので、糖尿病は、身体に大きな障害をもたらす疾患である。血糖値が範囲外になると、毒性となり、長期間の合併症、例えば網膜症、腎症、神経障害および末梢血管疾患が引き起こされる。糖尿病を有するヒトが実質的に危険に曝される、肥満、高血圧、脳卒中、心疾患および高脂血症などの多くの関連状態も存在する。

【0003】

肥満は、心血管疾患、高血圧、糖尿病、高脂血症などのその後の疾患に罹患する危険性の増大、および死亡率の増大に関連する。糖尿病（インスリン抵抗性）および肥満は、「メタボリック症候群」の一部であり、これはいくつかの疾患に関連すると定義されている（シンドロームX、インスリン抵抗性症候群、または死の四重奏とも呼ばれる）。これらは、多くの場合同じ患者に生じ、II型糖尿病および心血管疾患の発症の主な危険因子である。II型糖尿病、心疾患、およびメタボリック症候群の他の発症を処置するには、脂質レベルおよびグルコースレベルのコントロールが必要であることが示唆されている（例えば、Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002を参照のこと）。遊離脂肪酸受容体GPR40（FFAR、FFAR1、またはFFA1とも呼ばれる）は、細胞表面受容体であり、Gタンパク質共役受容体の遺伝子スーパーファミリーのメンバーであり、当初は、対応するタンパク質における7つの推定上の膜貫通領域が存在すると推定されたことに基づいて、いわゆるオーファン受容体、すなわち既知の配位子のない受

40

50



容体と同定された (Sawzdargo et al. (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239: 543-547)。GPR40は、いくつかの特定の細胞型、すなわち膵臓 細胞およびインスリン分泌細胞株、ならびに腸内分泌細胞、味覚細胞に高度に発現することが見出されており、免疫細胞、脾細胞、ならびにヒトおよびサル脳内に発現することが報告されている。一方、Gsタンパク質およびGiタンパク質の活性化は、cAMPの細胞内レベルを調節することも報告されているが、様々な鎖長の脂肪酸がGPR40の内因性配位子になると考えられ、GPR40の活性化は、主に、細胞内シグナル伝達Gタンパク質のGqファミリーの調節、およびそれに付随する高カルシウムレベルの誘発に関連する。GPR40は、特に長鎖FFA、特にオレイン酸、ならびにPPARガンマアゴニストであるロシグリタゾンによって活性化される。

10

#### 【0004】

GPR40の活性化因子として働く脂肪酸は、インスリン分泌細胞に発現するGPR40受容体を介して、インスリンの血漿グルコース誘発性分泌の上昇を増大すると認識されている (Itoh et al. (2003) Nature 422: 173-176; Briscoe et al. (2003) J. Biol. Chem. 278: 11303-11311; Kotarsky et al. (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun. 301: 406-410)。当初の議論にかかわらず、GPR40アゴニストの使用は、糖尿病の処置のためにインスリン放出を増させるのに適していると思われる (例えばDiabetes 2008, 57, 2211; J. Med. Chem. 2007, 50, 2807を参照のこと)。典型的には、長期の糖尿病治療によって、島活性が次第に低下するので、2型糖尿病患者は、長期間の処置が終了した後も、その代わりに毎日のインスリン注射による処置を必要とする。GPR40アゴニストは、島機能を修復または保存する潜在的な可能性を有することができ、したがって、GPR40アゴニストは、2型糖尿病患者の島機能の低下および喪失を遅延または防止できるという点でも有益となり得る。

20

#### 【0005】

インクレチンGLP-1 (グルカゴン様ペプチド-1) およびGIP (グルコース依存性インスリン分泌性ペプチド; 胃抑制ペプチドとしても知られている) は、インスリン分泌を刺激し、DPP-4によってインビボで急速に不活化されることが十分に確立されている。これらのペプチジルホルモンは、小腸上皮に位置する内分泌細胞によって分泌される。これらの内分泌細胞は、消化管腔内のグルコース濃度の増大を感知すると、インクレチン放出の誘発因子として作用する。インクレチンは、膵臓のベータ細胞への循環を介して運ばれ、食事の消化から生じる血糖の増加を見越して、より多量のインスリンをベータ細胞に分泌させる。さらに、CCK、GLP-1、GIP、PYYおよび可能な他のものを含む、腸内分泌細胞からのインクレチンの放出に対するGPR40調節因子の役割を示す研究によって、GPR40調節因子は、例えばインスリン放出に対するGLP-1と可能なGIPとの相乗効果によって、間接的に膵ベータ細胞からのインスリンの放出が増強されることに寄与することもでき、他のインクレチン放出は、代謝性疾患に対するGPR40の調節の全体的に有益な寄与要因にも寄与し得ることが示唆されている。インクレチン血漿レベルの上昇を介する、インスリン放出に対するGPR40の調節の間接的な寄与要因は、DPP-4の阻害剤などのインクレチン分解に関与する酵素の阻害剤を併用投与することによって、さらに増強することができる。

30

40

インスリン不均衡は、重篤な代謝性疾患であるI型真性糖尿病などの状態をもたらす。インスリン分泌を調節するGPR40機能の調節は、GPR40機能を調節することができる治療剤が、糖尿病、ならびにその疾患に関連する、インスリン抵抗性、肥満、心血管疾患および脂質異常症を含む状態などの障害を処置するのに有用となり得ることを示している。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

本発明の目的

本発明の目的は、Gタンパク質共役受容体GPR40に関して活性な、特にGタンパク質

50

共役受容体 G P R 4 0 のアゴニストである、式 I の化合物として以下に記載される新規な化合物、特に新規なベンジルアミノピリジル - シクロプロパンカルボン酸を提供することである。

本発明のさらなる目的は、G タンパク質共役受容体 G P R 4 0 に対してインビトロおよび / またはインビボで活性化効果を有し、医薬として使用するのに好適な薬理学的特性および薬物動態特性を有する新規な化合物、特に新規なベンジルアミノピリジルシクロプロパンカルボン酸を提供することである。

【 0 0 0 7 】

本発明のさらなる目的は、特に、代謝性障害、例えば糖尿病、脂質異常症および / または肥満を処置するのに有効な G P R 4 0 アゴニストを提供することである。

本発明のさらなる目的は、患者の G タンパク質共役受容体 G P R 4 0 を活性化することによって媒介される疾患または状態を処置する方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、本発明による少なくとも 1 つの化合物を含む医薬組成物を提供することである。

【 0 0 0 8 】

本発明のさらなる目的は、本発明による少なくとも 1 つの化合物と、1 つまたは複数の追加の治療剤との組合せを提供することである。

本発明のさらなる目的は、上記および以下に記載する説明、ならびに例によって当業者に明らかになる。

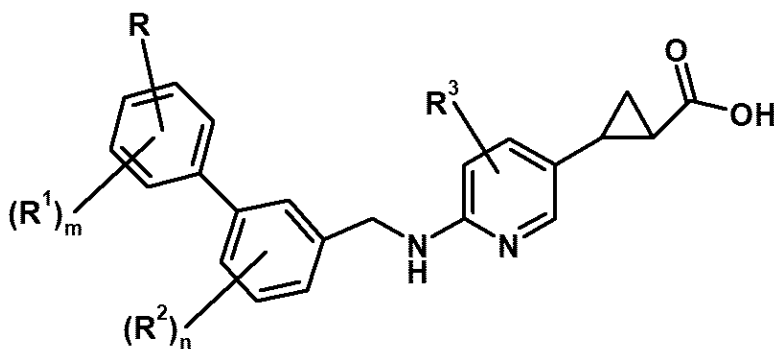
G P R 4 0 調節因子、例えば W O 2 0 0 4 0 4 1 2 6 6 ( E P 1 5 5 9 4 2 2 )、W O 2 0 0 7 0 3 3 0 0 2、W O 2 0 0 9 1 5 7 4 1 8、および W O 2 0 1 3 1 7 8 5 7 5 に開示の化合物が、当技術分野で既知である。本発明のベンジルアミノピリジルシクロプロパンカルボン酸は、増強された効力、高い代謝的および / または化学的安定性、高い選択性および耐用性、増強された可溶性、ならびに安定な塩を形成する可能性などのいくつかの利点を提供することができる。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

第 1 の態様では、本発明は、式

【化 1】



I

(式中、

R は、H、F、Cl、Br、I、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、NC-、HNRRN-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-NRRN-C(=O)-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-NRRN-C(=O)-、ヘテロシクリル-NRRN-C(=O)-、ヘテロアリール-NRRN-C(=O)-、HOOC-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C(=O)-、O<sub>2</sub>N-、HRNN-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-RNN-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-C(=O)NRRN-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C(=O)NRRN-、ヘテロシクリル-C(=O)NRRN-、ヘテロアリール-C(=O)NRRN-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>NRRN-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-S(=O)<sub>2</sub>NRRN-、ヘテロシクリル-S(=O)<sub>2</sub>NRRN-、ヘテロアリール-S(=O)<sub>2</sub>NRRN-、HO-、C<sub>1-6</sub>-アルキ

ル - O - 、H O O C - C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 、ヘテロシクリル - C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 、フェニル - C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - O - 、ヘテロシクリル - O - 、ヘテロアリール - O - 、C<sub>1-4</sub> - アルキル - S - 、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - S - 、ヘテロシクリル - S - 、C<sub>1-4</sub> - アルキル - S ( = O ) - 、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - S ( = O ) - 、ヘテロシクリル - S ( = O ) - 、C<sub>1-4</sub> - アルキル - S ( = O )<sub>2</sub> - 、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - S ( = O )<sub>2</sub> - 、ヘテロシクリル - S ( = O )<sub>2</sub> - 、フェニル - S ( = O )<sub>2</sub> - 、ヘテロアリール - S ( = O )<sub>2</sub> - 、H N R N - S ( = O )<sub>2</sub> - 、C<sub>1-4</sub> - アルキル - N R N - S ( = O )<sub>2</sub> - 、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリールからなる群 R - G<sub>1</sub> から選択され、

【0010】

R を形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリル基またはサブ基は、1 つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、C<sub>1</sub>、C<sub>1-3</sub> - アルキル、N C - 、( R N )<sub>2</sub> N - 、H O - 、C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 、および C<sub>1-3</sub> - アルキル - S ( = O )<sub>2</sub> - から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく；

R を形成する基内の各フェニルおよびヘテロアリール基またはサブ基は、F、C<sub>1</sub>、C<sub>1-3</sub> - アルキル、H F<sub>2</sub> C - 、F<sub>3</sub> C - 、N C - 、( R N )<sub>2</sub> N - 、H O - 、C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 、F<sub>3</sub> C - O - 、および C<sub>1-3</sub> - アルキル - S ( = O )<sub>2</sub> - から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよく；

R を形成する基内の各ヘテロシクリル基またはサブ基は、

1 個の C H<sub>2</sub> 基が - N R N - または - O - で置き換えられているシクロブチル基；

1 個の C H<sub>2</sub> 基が - C ( = O ) - 、- N R N - 、- O - 、- S - もしくは - S ( = O )<sub>2</sub> - で置き換えられ、かつ / または 1 個の C H 基が N で置き換えられている C<sub>5-6</sub> - シクロアルキル基；

1 個の C H<sub>2</sub> 基が - N R N - もしくは - O - で、2 番目の C H<sub>2</sub> 基が - N R N - 、- C ( = O ) - もしくは - S ( = O )<sub>2</sub> - で置き換えられ、かつ / または 1 個の C H 基が N で置き換えられている C<sub>5-6</sub> - シクロアルキル基；および

2 個の C H<sub>2</sub> 基が - N R N - で、または 1 個の C H<sub>2</sub> 基が - N R N - でかつもう 1 つの C H<sub>2</sub> 基が - O - で、かつ 3 番目の C H<sub>2</sub> 基が - C ( = O ) - もしくは - S ( = O )<sub>2</sub> - で置き換えられ、かつ / または 1 個の C H 基が N で置き換えられている C<sub>5-6</sub> - シクロアルキル基；から選択され、

【0011】

R を形成する基内の各ヘテロアリール基またはサブ基は、テトラゾリルおよび互いに独立して = N - 、- N R N - 、- O - 、および - S - から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員複素芳香環から選択され、- H C = N - 単位を含有するヘテロ芳香族基において、この基は、- N R N - C ( = O ) - で置き換えられていてもよく；

1 つまたは複数の N H 基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、前記 N H 基のそれぞれは N R N で置き換えられ、

R<sup>1</sup> は、H、F、C<sub>1</sub>、C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - 、H O - C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - C<sub>1-4</sub> - アルキル、N C - 、H O - 、C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - 、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - O - 、C<sub>1-4</sub> - アルキル - S - 、C<sub>1-4</sub> - アルキル - S ( O ) - 、および C<sub>1-4</sub> - アルキル - S ( O )<sub>2</sub> - からなる群 R<sup>1</sup> - G<sub>1</sub> から選択され、

【0012】

R<sup>1</sup> を形成する基内の任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1 つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、m が 2、3 または 4 である場合、複数の R<sup>1</sup> は同一でも異なってもよく；

m は 1、2、3 および 4 から選択される整数であり；

R<sup>2</sup> は、H、F、C<sub>1</sub>、C<sub>1-4</sub> - アルキル、N C - 、および C<sub>1-4</sub> - アルキルオキシからなる群 R<sup>2</sup> - G<sub>1</sub> から選択され、

R<sup>2</sup> を形成する基内の任意のアルキル基またはサブ基は、1 つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、n が 2 または 3 である場合、複数の R<sup>2</sup> は同一でも異なってもよく

10

20

30

40

50

く；

R<sup>3</sup>は、H、F、C<sub>1</sub>-4-アルキル、NC-、およびC<sub>1</sub>-4-アルキル-O-からなる群R<sup>3</sup>-G<sub>1</sub>から選択され、

R<sup>3</sup>を形成する基内の各アルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく；

nは1、2および3から選択される整数であり；

R<sup>N</sup>は、H、C<sub>1</sub>-4-アルキル、HO-C<sub>1</sub>-4-アルキル-(H<sub>2</sub>C)-、C<sub>1</sub>-3-アルキル-O-C<sub>1</sub>-4-アルキル-、C<sub>1</sub>-4-アルキル-C(=O)-、C<sub>1</sub>-4-アルキル-NH-C(=O)-、C<sub>1</sub>-4-アルキル-N(C<sub>1</sub>-4-アルキル)-C(=O)-、C<sub>1</sub>-4-アルキル-O-C(=O)-、およびC<sub>1</sub>-4-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群R<sup>N</sup>-G<sub>1</sub>から互いに独立して選択され、

R<sup>N</sup>を形成する基内の各アルキル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく；

上記のいずれの定義においても、別段の定めがない限り、任意のアルキル基またはサブグループは、直鎖または分岐鎖であってもよい）

の化合物、

アイソフォーム、互変異性体、立体異性体、代謝産物、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、およびそれらの塩、特に無機もしくは有機の酸もしくは塩基とのそれらの生理学的に許容される塩、またはそれらの組合せに関する。

【0013】

定義内で使用する拡張子-G<sub>n</sub>は、それぞれの置換基の種類nを特定することを意味する。例えば、R-G<sub>1</sub>は置換基Rの種類1を定義する。

「1つまたは複数のF原子で置換されていてもよい」という表現は、それぞれの基またはサブ部分の炭素原子に結合したいずれのH原子もF原子によって置き換えられていないくてよく、または1つから逐次的に最大すべてのH原子がF原子によって置き換えられていてもよいことを意味し、好ましくは1～5個のH原子、またはより好ましくは1～3個のH原子が、F原子によって置き換えられていてもよい。

さらなる一態様では、本発明は、一般式Iの1つもしくは複数の化合物、または本発明による1つもしくは複数の薬学的に許容されるその塩を含み、1つまたは複数の不活性な担体および/または希釈剤と一緒に含んでもよい医薬組成物に関する。

【0014】

さらなる一態様では、本発明は、それを必要としている患者のGタンパク質共役受容体GPR40を活性化することによって媒介される疾患または状態を処置する方法であって、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を患者に投与することの特徴とする方法に関する。

本発明の別の態様によれば、それを必要としている患者の糖尿病、脂質異常症および/または肥満などの代謝性疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を患者に投与することの特徴とする方法を提供する。

本発明の別の態様によれば、先におよび以下に記載する治療方法のための医薬を製造するための、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩の使用を提供する。

【0015】

本発明の別の態様によれば、先におよび以下に記載する治療方法において使用するための、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

さらなる一態様では、本発明は、患者のGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患または状態を処置する方法であって、そのような処置を必要としている患者に、治療有効量の一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を、治療有効量の1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法に関する。さらなる一態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患または状態を処置するために、一般式Iの化合物または薬学的に許容される

10

20

30

40

50

その塩を、1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することに関する。

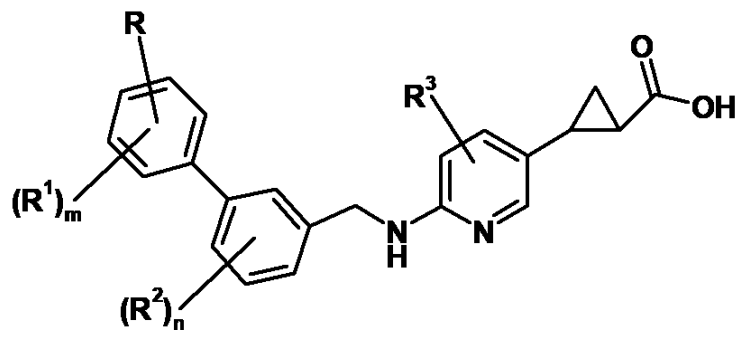
【0016】

さらなる一態様では、本発明は、一般式 I による化合物または薬学的に許容されるその塩および1つまたは複数の追加の治療剤を含み、1つまたは複数の不活性な担体および/または希釈剤と一緒に含んでもよい、医薬組成物に関する。

本発明の他の態様は、先におよび以下に記載する明細書および実験部分から、当業者に明らかになる。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕式(I)の化合物、またはその塩。



I

(式中、

Rは、H、F、Cl、Br、I、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、NC-、HNRR<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、ヘテロシクリル-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、ヘテロアリール-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、HOOC-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C(=O)-、O<sub>2</sub>N-、HR<sup>NN</sup>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-R<sup>NN</sup>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-C(=O)NR<sup>N</sup>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C(=O)NR<sup>N</sup>-、ヘテロシクリル-C(=O)NR<sup>N</sup>-、ヘテロアリール-C(=O)NR<sup>N</sup>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、ヘテロシクリル-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、ヘテロアリール-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、HO-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-O-、HOOC-C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-、ヘテロシクリル-C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-、フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリール-O-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-S-、ヘテロシクリル-S-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-S(=O)-、ヘテロシクリル-S(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、ヘテロシクリル-S(=O)<sub>2</sub>-、フェニル-S(=O)<sub>2</sub>-、ヘテロアリール-S(=O)<sub>2</sub>-、HNRR<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-NR<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、Cl、C<sub>1-3</sub>-アルキル、NC-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、HO-、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-、およびC<sub>1-3</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-から独立して選択される1~3個の基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各フェニルおよびヘテロアリール基またはサブ基は、F、Cl、C<sub>1-3</sub>-アルキル、HF<sub>2</sub>C-、F<sub>3</sub>C-、NC-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、HO-、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-、F<sub>3</sub>C-O-、およびC<sub>1-3</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-から独立して選択される1~5個の置換基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロシクリル基またはサブ基は、

1個のCH<sub>2</sub>基が-NR<sup>N</sup>-または-O-で置き換えられているシクロブチル基；

1個のCH<sub>2</sub>基が-C(=O)-、-NR<sup>N</sup>-、-O-、-S-もしくは-S(=O)<sub>2</sub>

で置き換えられ、かつ / または 1 個の CH 基が N で置き換えられている C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル基；

1 個の CH<sub>2</sub> 基が -NR<sup>N</sup>- もしくは -O- で、2 番目の CH<sub>2</sub> 基が -NR<sup>N</sup>-、-C(=O)- もしくは -S(=O)<sub>2</sub>- で置き換えられ、かつ / または 1 個の CH 基が N で置き換えられている C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル基；および

2 個の CH<sub>2</sub> 基が -NR<sup>N</sup>- で、または 1 個の CH<sub>2</sub> 基が -NR<sup>N</sup>- でかつもう 1 つの CH<sub>2</sub> 基が -O- で、かつ 3 番目の CH<sub>2</sub> 基が -C(=O)- もしくは -S(=O)<sub>2</sub>- で置き換えられ、かつ / または 1 個の CH 基が N で置き換えられている C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル基；から選択され、

R を形成する基内の各ヘテロアリール基またはサブ基は、テトラゾリルおよび互いに独立して =N-、-NR<sup>N</sup>-、-O-、および -S- から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員複素芳香環から選択され、-HC=N- 単位を含有するヘテロ芳香族基において、この基は、-NR<sup>N</sup>-C(=O)- で置き換えられていてもよく；

1 つまたは複数の NH 基を有するヘテロアリールおよびヘテロシクリル環において、前記 NH 基のそれぞれは NR<sup>N</sup> で置き換えられ；

R<sup>1</sup> は、H、F、C<sub>1</sub>、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、HO-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C<sub>1-4</sub>-アルキル、NC-、HO-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-O-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(O)-、および C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(O)<sub>2</sub>- からなる群から選択され、

R<sup>1</sup> を形成する基内の任意のアルキルおよびシクロアルキル基またはサブ基は、1 つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、m が 2、3 または 4 である場合、複数の R<sup>1</sup> は同一でも異なっていてもよく；

m は 1、2、3 および 4 から選択される整数であり；

R<sup>2</sup> は、H、F、C<sub>1</sub>、C<sub>1-4</sub>-アルキル、NC-、および C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシからなる群から選択され、

R<sup>2</sup> を形成する基内の任意のアルキル基またはサブ基は、1 つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく、n が 2 または 3 である場合、複数の R<sup>2</sup> は同一でも異なっていてもよく；

R<sup>3</sup> は、H、F、C<sub>1</sub>、C<sub>1-4</sub>-アルキル、NC-、および C<sub>1-4</sub>-アルキル-O- からなる群から選択され、

R<sup>3</sup> を形成する基内の各アルキル基またはサブ基は、1 つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく；

n は 1、2 および 3 から選択される整数であり；

R<sup>N</sup> は、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、HO-C<sub>1-4</sub>-アルキル-(H<sub>2</sub>C)-、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-NH-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C(=O)-、および C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>- からなる群から互いに独立して選択され、

R<sup>N</sup> を形成する基内の各アルキル基またはサブ基は、1 つまたは複数の F 原子で置換されていてもよく；

上記のいずれの定義においても、別段の定めがない限り、任意のアルキル基またはサブ基は、直鎖または分岐鎖であってもよい。

[2] R が、H、F、C<sub>1</sub>、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、NC-、HNRR<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、ヘテロシクリル-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、HOOC-、HR<sup>N</sup>、C<sub>1-4</sub>-アルキル-R<sup>N</sup>、C<sub>1-4</sub>-アルキル-C(=O)NR<sup>N</sup>、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C(=O)NR<sup>N</sup>、ヘテロシクリル-C(=O)NR<sup>N</sup>、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>、HO-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-O-、HOOC-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)-O-、シクロプロピル-H<sub>2</sub>C-O-、ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-、フェニル-C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O

10

20

30

40

50

-、ヘテロアリール - O -、C<sub>1-4</sub>-アルキル - S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル - S(=O)<sub>2</sub>-、ヘテロシクリル - S(=O)<sub>2</sub>-、HN(R)<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル - NR<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリル基またはサブ基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、C<sub>1</sub>、H<sub>3</sub>C-、NC-、R<sup>N</sup>H<sup>N</sup>-、HO-、H<sub>3</sub>C-O-、およびH<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-から独立して選択される1~2個の基で置換されていてもよく、

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基またはサブ基は、F、C<sub>1</sub>、H<sub>3</sub>C-、F<sub>3</sub>C-、NC-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、HO-、H<sub>3</sub>C-O-、F<sub>3</sub>C-O-、およびH<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく、

Rを形成する基内の各ヘテロシクリル基またはサブ基は、

1個のCH<sub>2</sub>基が-NR<sup>N</sup>-または-O-で置き換えられているシクロブチル基；

1個のCH<sub>2</sub>基が-C(=O)-、-NR<sup>N</sup>-、-O-、-S-もしくは-S(=O)<sub>2</sub>-で置き換えられ、かつ/または1個のCH基がNで置き換えられているC<sub>5-6</sub>-シクロアルキル基；

1個のCH<sub>2</sub>基が-NR<sup>N</sup>-もしくは-O-で、2番目のCH<sub>2</sub>基が-NR<sup>N</sup>-、-C(=O)-もしくは-S(=O)<sub>2</sub>-で置き換えられ、かつ/または1個のCH基がNで置き換えられているC<sub>5-6</sub>-シクロアルキル基；から選択され、

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基またはサブ基は、テトラゾリル、互いに独立して=N-、-NH-、O、およびSから選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む5員複素芳香環、および1または2個の=N-原子を含む6員複素芳香環から選択され、-HC=N-単位は、-NH-C(=O)-で置き換えられていてもよく；

1つまたは複数のNHを含む上記ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基またはサブ基それぞれにおいて、前記基はNR<sup>N</sup>で置き換えられる、  
前記〔1〕に記載の化合物、またはその塩。

〔3〕Rが、

H、F、C<sub>1</sub>、NC-、H<sub>2</sub>NC(=O)-、H<sub>3</sub>CHN-C(=O)-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C(=O)-、HO-；

1つまたは複数のFで置換されていてもよいが、またはHO-で一置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>-アルキル；

NC-で一置換されていてもよいシクロプロピル；

C<sub>1-4</sub>-アルキル、HOOC-、オキサタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル、またはフェニルで一置換されていてもよいH<sub>3</sub>C-O-

(ここで、H<sub>3</sub>C-O-に結合していてもよいC<sub>1-4</sub>-アルキル基は、NC-、HO-またはH<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-で一置換されていてもよく、

前記オキサタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、および1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル基は、H<sub>3</sub>C-またはHO-で一置換されていてもよい)；

シクロプロピル-H<sub>2</sub>C-O-、シクロプロピル-O-、テトラヒドロフラニル-O-およびテトラヒドロピラニル-O-；ならびに

ピラゾリル、〔1,2,4〕オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジン-2-オニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジン-2-オニル、およびピリミジン-4-オニルから選択されるヘテロアリール基

(ここで、前記ヘテロアリール基のそれぞれはH<sub>3</sub>C-で一置換されていてもよく、

前記ヘテロアリール基中の各H-N基は、H<sub>3</sub>C-Nまたは(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>C(OH)-H<sub>2</sub>C-Nで置き換えられていてもよい)、

ならびに2-メトキシピリジン-4-イル

からなる群から選択される、前記〔1〕に記載の化合物、またはその塩。

10

20

30

40

50

[ 4 ]  $R^1$ が、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $H_3C-$ 、 $H_3C-H_2C-$ 、 $(H_3C)_2HC-$ 、 $F_3C-$ 、  
、または $H_3C-O-$ であり；

$m$ が、2であり；

$R^2$ が $H$ 、 $F$ または $F_3C-$ であり；

$n$ が1または2であり；

$R^3$ が $H$ である、

前記[ 1 ]、[ 2 ]もしくは[ 3 ]に記載の化合物、またはその塩。

[ 5 ]  $R^1$ が $H_3C-$ である、前記[ 1 ]、[ 2 ]、[ 3 ]もしくは[ 4 ]に記載の化合物、  
、またはその塩。

[ 6 ]  $R$ が、

$H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $NC-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $H_3CHN-C(=O)-$ 、 $(H_3C)_2N-$   
 $-C(=O)-$ 、 $HO-$ ；

1つまたは複数の $F$ で置換されていてもよいが、または $HO-$ で一置換されていてもよい  
 $C_{1-3}$ -アルキル；

$NC-$ で一置換されていてもよいシクロプロピル；

$C_{1-4}$ -アルキル、 $HOOC-$ 、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピ  
ラニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル、また  
はフェニルで一置換されていてもよい $H_3C-O-$

(ここで、 $H_3C-O-$ に結合していてもよい $C_{1-4}$ -アルキル基は、 $NC-$ 、 $HO-$ ま  
たは $H_3C-S(=O)_2-$ で一置換されていてもよく、

前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオ  
ピラニル、および1, 1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル基は、 $H_3C-$ または $HO-$   
で一置換されていてもよい)；

シクロプロピル- $H_2C-O-$ 、シクロプロピル- $O-$ 、テトラヒドロフラニル- $O-$ お  
よびテトラヒドロピラニル- $O-$ ；ならびに

ピラゾリル、[ 1, 2, 4 ]オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジン-2  
-オニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジン-2-オニル、およびピリミジン-4  
-オニルから選択されるヘテロアリール基

(ここで、前記ヘテロアリール基のそれぞれは $H_3C-$ で一置換されていてもよく、

前記ヘテロアリール基中の各 $H-N$ 基は、 $H_3C-N$ または $(H_3C)_2C(OH)-H_2$   
 $C-N$ で置き換えられていてもよい)、

ならびに2-メトキシピリジン-4-イル

からなる群から選択され、

$R^1$ が、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $H_3C-$ 、 $H_3C-H_2C-$ 、 $(H_3C)_2HC-$ 、 $F_3C-$ 、およ  
び $H_3C-O-$ からなる群から選択され；

$m$ が、2であり；

$R^2$ が、 $H$ 、 $F$ 、および $F_3C-$ からなる群から選択され；

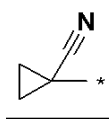
$n$ が1または2であり；

$R^3$ が、 $H$ からなる群から選択される、

前記[ 1 ]に記載の化合物、またはその塩。

[ 7 ]  $R$ が、

$H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $H_3C-$ 、 $H_3C-H_2C-$ 、 $(H_3C)_2CH-$ 、



、 $F_3C-$ 、 $HOCH_2-$ 、 $NC-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 $H_3C-NH-C(=O)-$   
、 $(H_3C)_2N-C(=O)-$ 、 $H_3C-O-$ 、シクロプロピル- $H_2C-O-$ 、 $F_3C-$   
 $O-$ 、シクロプロピル- $O-$ 、

10

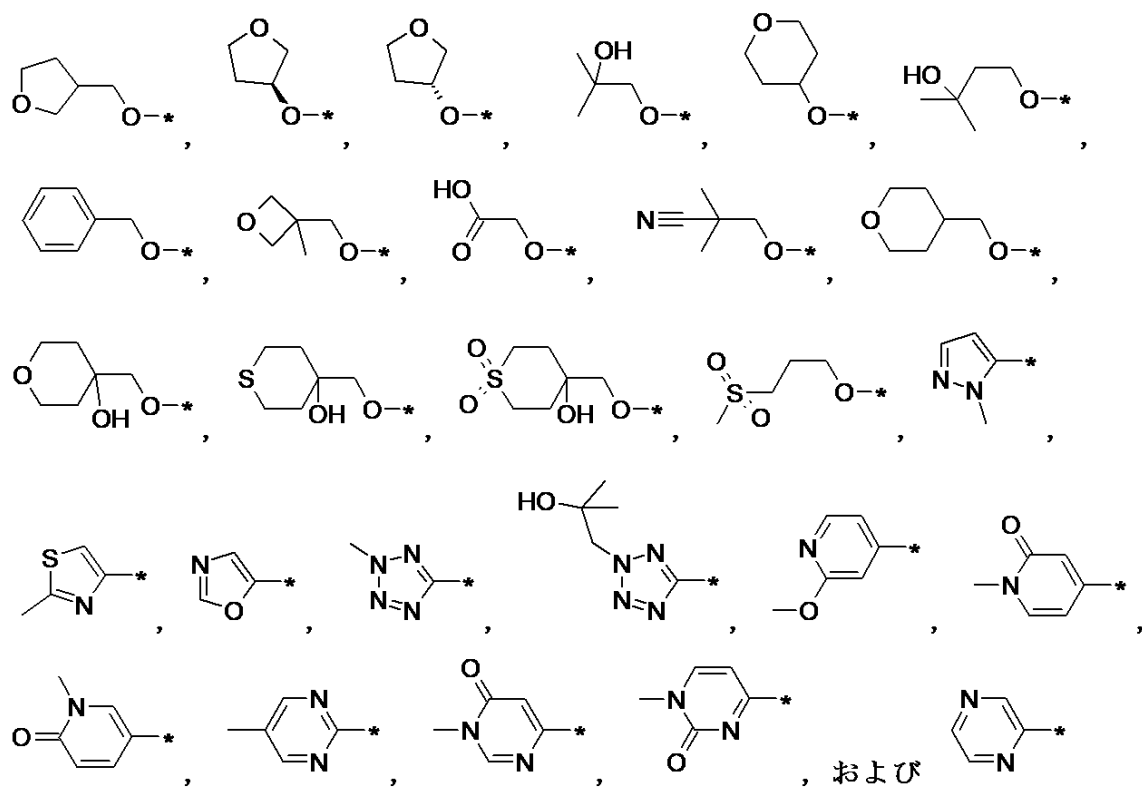
20

30

40

50





10

20

(式中、アスタリスク( - \* )は、結合部位 / 結合点を示す)

からなる群から選択され、

R<sup>1</sup>が、H<sub>3</sub>C - からなる群から選択され；

mが、2であり；

R<sup>2</sup>が、H、F、およびF<sub>3</sub>C - からなる群から選択され；

nが1または2であり；

R<sup>3</sup>が、Hからなる群から選択される、

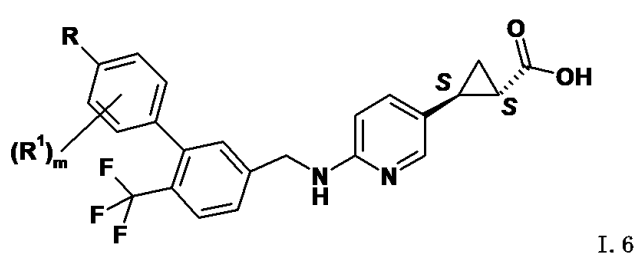
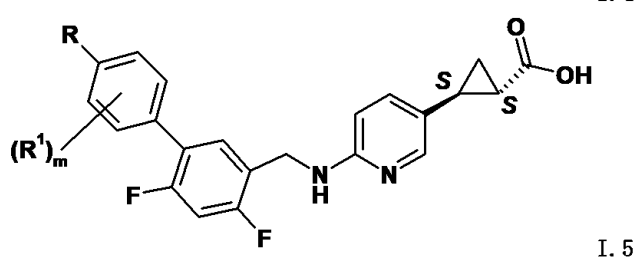
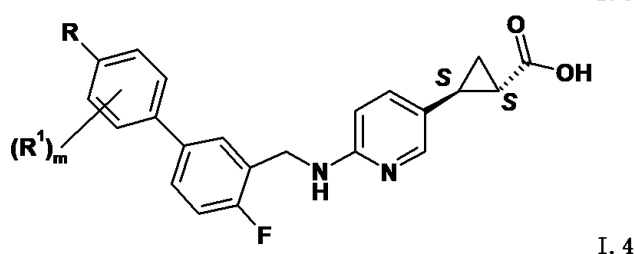
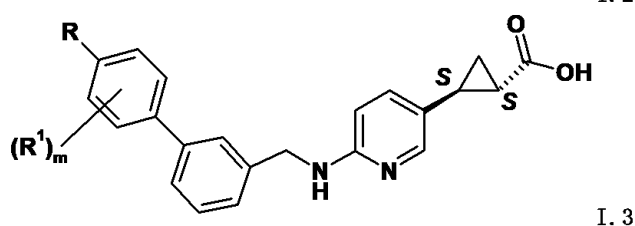
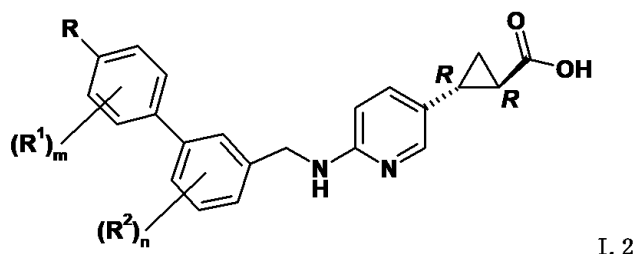
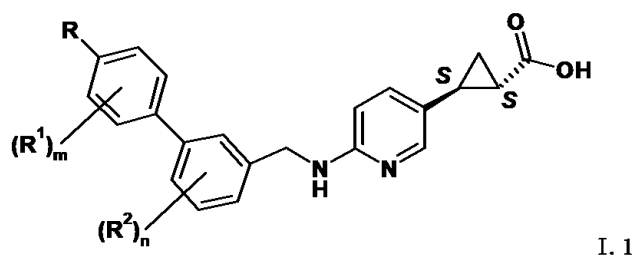
前記〔1〕に記載の化合物、またはその塩。

〔8〕式I . 1、I . 2、I . 3、またはI . 4、

30

40

50



に示される構造および立体化学を有する、前記〔１〕から〔７〕までのいずれか１項に記載の化合物、またはその塩。

〔９〕前記〔１〕から〔８〕までの１項または複数に記載の化合物の薬学的に許容される塩。

〔１０〕前記〔１〕から〔８〕までの１項または複数に記載の１つもしくは複数の化合物またはその１つもしくは複数の薬学的に許容される塩を含み、１つまたは複数の不活性担体および／または希釈剤と一緒に含んでもよい、医薬組成物。

〔１１〕GPR40の機能の調節により影響され得る疾患または状態を、必要とする患者において処置するための方法、特に、代謝疾患、例えば糖尿病、より具体的には２型真性

10

20

30

40

50

糖尿病、ならびに前記疾患に関連する状態（インスリン抵抗性、肥満、心血管疾患および脂質異常症を含む）の予防および／または治療のための方法であって、前記〔１〕から〔８〕までの１項または複数に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを特徴とする、方法。

〔１２〕医薬として使用するための、前記〔１〕から〔８〕までの１項または複数に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔１３〕GPR40の機能の調節により影響され得る疾患または状態の処置に使用するための、特に、代謝疾患、例えば糖尿病、より具体的には２型真性糖尿病、ならびに前記疾患に関連する状態（インスリン抵抗性、肥満、心血管疾患および脂質異常症を含む）の予防および／または治療に使用するための、前記〔１〕から〔８〕までの１項または複数に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

〔１４〕前記〔１〕から〔８〕までの１項または複数に記載の１つもしくは複数の化合物またはその１つもしくは複数の薬学的に許容される塩、および１つまたは複数の追加の治療剤を含み、１つまたは複数の不活性担体および／または希釈剤と一緒に含んでもよい、医薬組成物。

〔１５〕前記追加の治療剤が、抗糖尿病剤、体重過多および／または肥満を処置するための薬剤、ならびに高血圧、心不全および／またはアテローム性動脈硬化症を処置するための薬剤からなる群から選択される、前記〔１４〕に記載の医薬組成物。

【発明を実施するための形態】

【００１７】

20

特に明記しない限り、基、残基、および置換基、特にR、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、mおよびnは、上記および以下のように定義する。残基、置換基、または基が化合物中に数回出現する場合、それらは同じかまたは異なる意味を有してもよい。本発明による化合物の個々の基および置換基のいくつかの好ましい意味を、以下に示す。これらの定義は、どれもそれぞれ互いに組み合わせてもよい。

R：

R - G<sup>1</sup>：

R基は、好ましくは本明細書で上記に定義した群R - G<sup>1</sup>から選択される。

【００１８】

R - G<sup>2</sup>：

30

別の実施形態では、R基は、H、F、Cl、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、NC-、HN(R)<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-N(R)<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-N(R)<sup>N</sup>-C(=O)-、ヘテロシクリル-N(R)<sup>N</sup>-C(=O)-、HOOC-、HR<sup>N</sup>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-R<sup>NN</sup>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-C(=O)N(R)<sup>N</sup>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C(=O)N(R)<sup>N</sup>-、ヘテロシクリル-C(=O)N(R)<sup>N</sup>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>N(R)<sup>N</sup>-、HO-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-O-、HOOC-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)-O-、シクロプロピル-H<sub>2</sub>C-O-、ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-、フェニル-C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリール-O-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、ヘテロシクリル-S(=O)<sub>2</sub>-、HN(R)<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-N(R)<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群R - G<sup>2</sup>から選択され、

40

Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリル基またはサブ基は、１つまたは複数のF原子で置換されていてもよく、Cl、H<sub>3</sub>C-、NC-、R<sup>N</sup>HN-、HO-、H<sub>3</sub>C-O-、およびH<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-から独立して選択される１～２個の基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基またはサブ基は、F、Cl、H<sub>3</sub>C-、F<sub>3</sub>C-、NC-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、HO-、H<sub>3</sub>C-O-、F<sub>3</sub>C-O-、およびH<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-から独立して選択される１～３個の置換基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロシクリル基またはサブ基は、

50

1 個の  $\text{CH}_2$  基が  $-\text{NR}^{\text{N}}-$  または  $-\text{O}-$  で置き換えられているシクロブチル基 ;  
 1 個の  $\text{CH}_2$  基が  $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$  もしくは  $-\text{S}(=\text{O})_2$  で置き換えられ、かつ / または 1 個の  $\text{CH}$  基が  $\text{N}$  で置き換えられている  $\text{C}_{5-6}$ -シクロアルキル基 ;

1 個の  $\text{CH}_2$  基が  $-\text{NR}^{\text{N}}-$  もしくは  $-\text{O}-$  で、2 番目の  $\text{CH}_2$  基が  $-\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$  もしくは  $-\text{S}(=\text{O})_2-$  で置き換えられ、かつ / または 1 個の  $\text{CH}$  基が  $\text{N}$  で置き換えられている  $\text{C}_{5-6}$ -シクロアルキル基 ; から選択され、

$\text{R}$  を形成する基内の各ヘテロアリール基またはサブ基は、テトラゾリル、互いに独立して  $=\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $\text{O}$ 、および  $\text{S}$  から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員複素芳香環、および 1 または 2 個の  $=\text{N}-$  原子を含む 6 員複素芳香環から選択され、 $-\text{HC}=\text{N}-$  単位は、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  で置き換えられていてもよく ;

1 つまたは複数の  $\text{NH}$  を有する上記ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基またはサブ基それぞれにおいて、前記基は  $\text{NR}^{\text{N}}$  で置き換えられる。

【0019】

$\text{R}-\text{G}_3$  :

別の実施形態では、 $\text{R}$  基は、 $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{NC}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{C}_{1-3}$ -アルキル- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{C}_{1-3}$ -アルキル- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキル- $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 $\text{HO}-$ 、 $\text{C}_{1-5}$ -アルキル- $\text{O}-$ 、 $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、シクロプロピル- $\text{H}_2\text{C}-\text{O}-$ 、ヘテロシクリル- $\text{CH}_2-\text{O}-$ 、フェニル- $\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル- $\text{O}-$ 、ヘテロシクリル- $\text{O}-$ 、ヘテロアリール- $\text{O}-$ 、ヘテロシクリル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群  $\text{R}-\text{G}_3$  から選択され、

$\text{R}$  を形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリル基またはサブ基は、1 つまたは複数の  $\text{F}$  原子で置換されていてもよく、 $\text{C}_{1-4}$ 、 $\text{H}_3\text{C}-$ 、 $\text{NC}-$ 、 $\text{R}^{\text{N}}\text{HN}-$ 、 $\text{HO}-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ 、および  $\text{H}_3\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2-$  から選択される 1 個の基で置換されていてもよく ;

$\text{R}$  を形成する基内の各ヘテロアリール基またはサブ基は、 $\text{F}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 、 $\text{H}_3\text{C}-$ 、 $\text{F}_3\text{C}-$ 、 $\text{NC}-$ 、 $(\text{R}^{\text{N}})_2\text{N}-$ 、 $\text{HO}-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ 、 $\text{F}_3\text{C}-\text{O}-$ 、および  $\text{H}_3\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2-$  から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよく ;

$\text{R}$  を形成する基内の各ヘテロシクリルまたはサブ基は、

1 個の  $\text{CH}_2$  基が  $-\text{NR}^{\text{N}}-$  または  $-\text{O}-$  で置き換えられているシクロブチル基 ;

1 個の  $\text{CH}_2$  基が  $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$  もしくは  $-\text{S}(=\text{O})_2-$  で置き換えられ、かつ / または 1 個の  $\text{CH}$  基が  $\text{N}$  で置き換えられている  $\text{C}_{5-6}$ -シクロアルキル基から選択され、

$\text{R}$  を形成する基内の各ヘテロアリール基またはサブ基は、テトラゾリル、互いに独立して  $=\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $\text{O}$ 、および  $\text{S}$  から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員複素芳香環、および 1 または 2 個の  $=\text{N}-$  原子を含む 6 員複素芳香環から選択され、 $-\text{HC}=\text{N}-$  単位は、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  で置き換えられていてもよく ;

1 つまたは複数の  $\text{NH}$  を含む、 $\text{R}-\text{G}_3$  下に言及した各ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基またはサブ基において、前記基は  $\text{NR}^{\text{N}}$  で置き換えられる。

【0020】

$\text{R}-\text{G}_4$  :

別の実施形態によれば、 $\text{R}$  基は、

$\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 、 $\text{NC}-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})-$ 、 $\text{H}_3\text{CHN}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{HO}-$  ;

1 つまたは複数の  $\text{F}$  で置換されていてもよいが、または  $\text{HO}-$  で一置換されていてもよい  $\text{C}_{1-3}$ -アルキル ;

$\text{NC}-$  で一置換されていてもよいシクロプロピル ;

$\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{HOOC}-$ 、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル、また

10

20

30

40

50

はフェニルで一置換されていてもよい  $H_3C - O -$

(ここで、 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$  に結合していてもよい  $\text{C}_{1-4}$  - アルキル基は、 $\text{NC}-$ 、 $\text{HO}-$  または  $\text{H}_3\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2-$  で一置換されていてもよく；

前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、および 1, 1 - ジオキソテトラヒドロチオピラニル基は、 $\text{H}_3\text{C}$  - または  $\text{HO}$  - で一置換されていてもよい）；

シクロプロピル -  $\text{H}_2\text{C}$  -  $\text{O}$  - 、シクロプロピル -  $\text{O}$  - 、テトラヒドロフラニル -  $\text{O}$  - およびテトラヒドロピラニル -  $\text{O}$  - ; ならびに

ピラゾリル、[ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジン - 2 - オニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジン - 2 - オニル、およびピリミジン - 4 - オニルから選択されるヘテロアリアル基、

(ここで、前記ヘテロアリール基のそれぞれはH<sub>3</sub>C-で一置換されていてもよく、

前記ヘテロアリール基中の各H-N基は、 $\text{H}_3\text{C}-\text{N}$ または $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}(\text{OH})-\text{H}_2\text{C}-\text{N}$ で置き換えられていてもよい)

ならびに 2 - メトキシピリジン - 4 - イル

からなる群  $R - G_4$  から選択される。

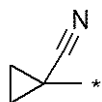
【 0 0 2 1 】

R - G 5 :

別の実施形態では、R基は、

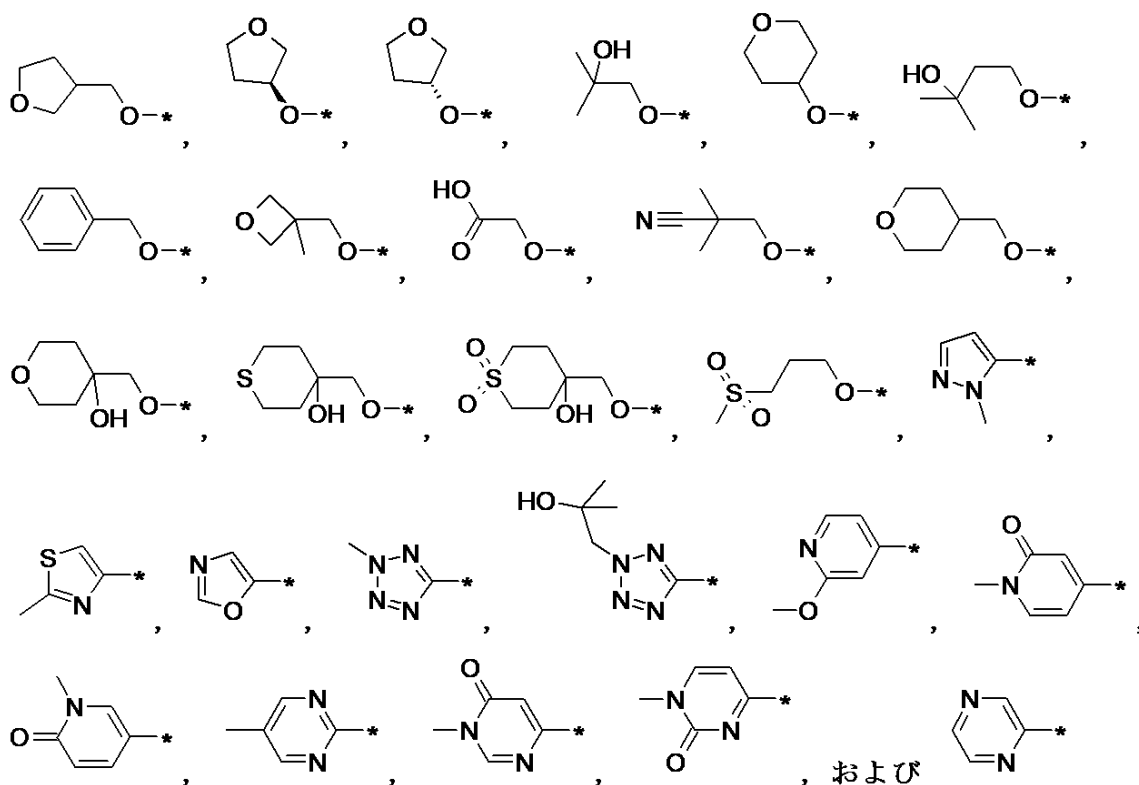
H、F、Cl、H<sub>3</sub>C-、H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>CH-、

【化 2】



、 $\text{F}_3\text{C}-$ 、 $\text{HOCH}_2-$ 、 $\text{NC}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{HO}-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ 、シクロプロピル- $\text{H}_2\text{C}-\text{O}-$ 、 $\text{F}_3\text{C}-\text{O}-$ 、シクロプロピル- $\text{O}-$ 、

【化 3】



および

(式中、アスタリスク( - \* )は、結合部位 / 結合点を示す)  
 からなる群 R - G 5 から選択される。

【 0 0 2 2 】

R<sup>1</sup> :

R<sup>1</sup> - G 1 :

R<sup>1</sup>基は、好ましくは本明細書で上記に定義した群 R<sup>1</sup> - G 1 から選択される。

R<sup>1</sup> - G 2 :

一実施形態によれば、R<sup>1</sup>基は、H、F、C 1、C<sub>1-3</sub>-アルキル、シクロプロピル、NC -、HO -、および C<sub>1-3</sub>-アルキル - O - からなる群 R<sup>1</sup> - G 2 から選択され、  
 R<sup>1</sup> - G 2 下で言及した基内の各アルキル基またはサブ基は、1つまたは複数の F 原子で置換されていてもよい。

10

R<sup>1</sup> - G 3 :

一実施形態によれば、R<sup>1</sup>基は、H、F、C 1、H<sub>3</sub>C -、H<sub>3</sub>C - H<sub>2</sub>C -、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>HC -、F<sub>3</sub>C -、および H<sub>3</sub>C - O - からなる群 R<sup>1</sup> - G 3 から選択される。

【 0 0 2 3 】

R<sup>1</sup> - G 4 :

一実施形態によれば、R<sup>1</sup>基は、H<sub>3</sub>C - からなる群 R<sup>1</sup> - G 4 から選択される。

R<sup>2</sup> :

R<sup>2</sup> - G 1 :

R<sup>2</sup>基は、好ましくは上記に定義した群 R<sup>2</sup> - G 1 から選択される。

20

R<sup>2</sup> - G 2 :

別の実施形態では、R<sup>2</sup>基は、H、F、C 1、H<sub>3</sub>C -、F<sub>3</sub>C -、NC -、および H<sub>3</sub>CO - からなる群 R<sup>2</sup> - G 2 から選択される。

R<sup>2</sup> - G 3 :

別の実施形態では、R<sup>2</sup>基は、H、F、および F<sub>3</sub>C - からなる群 R<sup>2</sup> - G 3 から選択される。

R<sup>2</sup> - G 4 :

別の実施形態では、R<sup>2</sup>基は、H からなる群 R<sup>2</sup> - G 4 から選択される。

【 0 0 2 4 】

R<sup>2</sup> - G 5 :

別の実施形態では、R<sup>2</sup>基は、F からなる群 R<sup>2</sup> - G 5 から選択される。

30

R<sup>2</sup> - G 6 :

別の実施形態では、R<sup>2</sup>基は、F<sub>3</sub>C - からなる群 R<sup>2</sup> - G 5 から選択される。

R<sup>3</sup> :

R<sup>3</sup> - G 1 :

R<sup>3</sup>基は、好ましくは上記に定義した群 R<sup>3</sup> - G 1 から選択される。

R<sup>3</sup> - G 2 :

別の実施形態では、R<sup>3</sup>基は、H、F、C 1、H<sub>3</sub>C -、NC -、および H<sub>3</sub>CO - からなる群 R<sup>3</sup> - G 2 から選択される。

R<sup>3</sup> - G 3 :

別の実施形態では、R<sup>3</sup>基は、H からなる群 R<sup>3</sup> - G 3 から選択される。

40

R<sup>N</sup> :

R<sup>N</sup> - G 1 :

R<sup>N</sup>基は、好ましくは上記に定義した群 R<sup>N</sup> - G 1 から選択される。

【 0 0 2 5 】

R<sup>N</sup> - G 2 :

別の実施形態では、R<sup>N</sup>基は、H、C<sub>1-3</sub>-アルキル、HO - C<sub>1-4</sub>-アルキル - H<sub>2</sub>C -、H<sub>3</sub>C - O - C<sub>1-4</sub>-アルキル -、C<sub>1-3</sub>-アルキル - C(=O) -、および C<sub>1-3</sub>-アルキル - S(=O)<sub>2</sub> - からなる群 R<sup>N</sup> - G 2 から選択される。

R<sup>N</sup> - G 3 :

50

別の実施形態では、 $R^N$ 基は、 $H$ 、 $H_3C-$ 、 $HO-C_3-$ アルキル- $H_2C-$ 、 $H_3C-C(=O)-$ 、および $H_3C-S(=O)_2-$ からなる群 $R^N-G_3$ から選択される。

$m$  :

$m$  は 1、2、3 および 4 から選択される整数である。

好ましくは、 $m$  は 1 および 2 から選択される整数である。

より好ましくは、 $m$  は、2 である。

$n$  :

$n$  は 1、2 および 3 から選択される整数である。

好ましくは、 $n$  は 1 および 2 から選択される整数である。

より好ましくは、 $n$  は、1 である。

10

【0026】

式 I の化合物の以下の好ましい実施形態は、一般式 I . 1、I . 2、I . 3、I . 4、I . 5、および I . 6 を用いて記載し、式中、任意の互変異性体、溶媒和物、水和物およびその塩、特に薬学的に許容されるその塩を包含する。

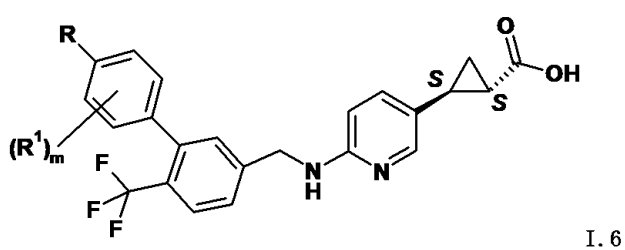
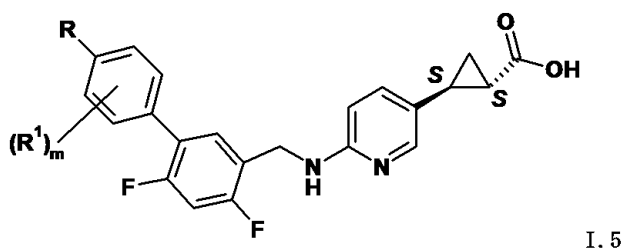
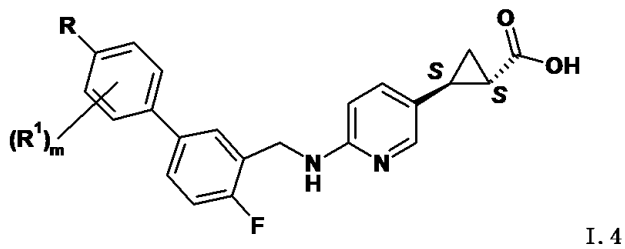
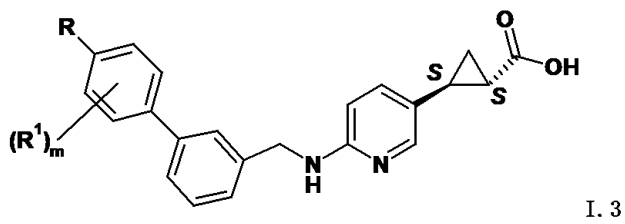
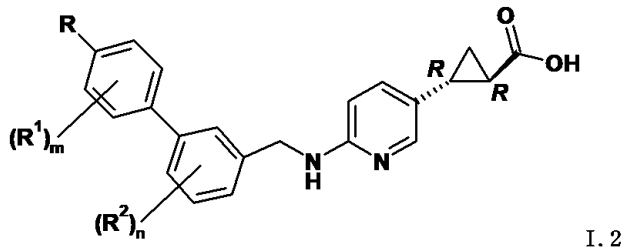
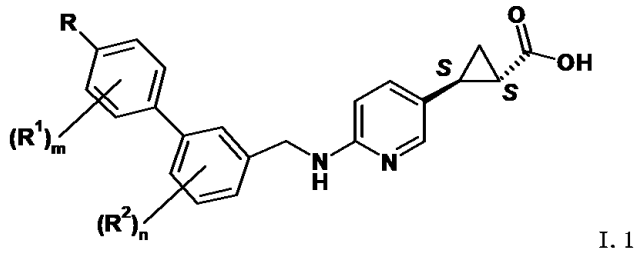
20

30

40

50

## 【化 4】



## 【 0 0 2 7 】

本発明による好ましい準一般的な実施形態（E）の例を、以下の表 1 に示し、各実施形態の各置換基は、上記の定義に従って定義し、式 I、I . 1、I . 2、I . 3、I . 4、I . 5、および I . 6 の他のすべての置換基は、上記の定義に従って定義する。例えば、R - 下の列および E 1 の行の項目 - G 1 は、実施形態 E 1 において、置換基 R が、R - G 1 と命名された定義から選択されることを意味する。同じことが、一般式に組み込まれている他の変数にも同様に当てはまる。

## 【 0 0 2 8 】

10

20

30

40

50



【表 1】

表1:

E	R-	R <sup>1</sup> -	R <sup>2</sup> -	R <sup>3</sup> -	R <sup>N</sup> -	m	n
E1	-G1	-G1	-G1	-G1	-G1	1,2,3,4	1,2,3
E2	-G1	-G1	-G1	-G2	-G2	1,2	1,2
E3	-G1	-G1	-G1	-G3	-G3	1,2	1,2
E4	-G1	-G1	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E5	-G1	-G2	-G2	-G3	-G1	1,2	1,2
E6	-G1	-G2	-G2	-G2	-G2	1,2	1,2
E7	-G1	-G2	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E8	-G2	-G1	-G1	-G1	-G1	1,2	1,2
E9	-G3	-G1	-G1	-G1	-G1	1,2	1,2
E10	-G3	-G1	-G2	-G2	-G2	1,2	1,2
E11	-G3	-G2	-G2	-G2	-G2	1,2	1,2
E12	-G2	-G2	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E13	-G3	-G2	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E14	-G1	-G3	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E15	-G1	-G2	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E16	-G1	-G3	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E17	-G1	-G4	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E18	-G2	-G3	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E19	-G2	-G2	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E20	-G2	-G3	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E21	-G2	-G4	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E22	-G3	-G3	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E23	-G3	-G2	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E24	-G3	-G3	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E25	-G3	-G4	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E26	-G4	-G3	-G2	-G3	-	2	1,2
E27	-G4	-G2	-G3	-G3	-	2	1
E28	-G4	-G3	-G3	-G3	-	2	1
E29	-G4	-G4	-G3	-G3	-	2	1
E30	-G5	-G3	-G2	-G3	-	2	1,2
E31	-G5	-G2	-G3	-G3	-	2	1
E32	-G5	-G3	-G3	-G3	-	2	1
E33	-G5	-G4	-G3	-G3	-	2	1

10

20

30

40

## 【0029】

別の実施形態は、式 I の化合物に関する。

(式中、

R は、

H、F、Cl、NC-、H<sub>2</sub>NC(=O)-、H<sub>3</sub>CHN-C(=O)-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C(=O)-、HO-；

1つまたは複数のFで置換されていてもよい、またはHO-で一置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>-アルキル；

NC-で一置換されていてもよいシクロプロピル；

C<sub>1-4</sub>-アルキル、HOOC-、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピ

50

ラニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 1 - ジオキソテトラヒドロチオピラニル、またはフェニルで一置換されていてもよい  $\text{H}_3\text{C} - \text{O} -$

(ここで、 $\text{H}_3\text{C} - \text{O} -$  に結合していてもよい  $\text{C}_{1-4}$  - アルキル基は、 $\text{NC} -$ 、または  $\text{HO} -$  で一置換されていてもよく、

前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、および 1, 1 - ジオキソテトラヒドロチオピラニル基は、 $\text{H}_3\text{C} -$  または  $\text{HO} -$  で一置換されていてもよい) ;

シクロプロピル -  $\text{H}_2\text{C} - \text{O} -$ 、シクロプロピル -  $\text{O} -$ 、テトラヒドロフラニル -  $\text{O} -$  およびテトラヒドロピラニル -  $\text{O} -$  ; ならびに

ピラゾリル、[ 1, 2, 4 ] オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジン - 2 - オニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジン - 2 - オニル、およびピリミジン - 4 - オニルから選択されるヘテロアリール基

(ここで、前記ヘテロアリール基のそれぞれは  $\text{H}_3\text{C} -$  で一置換されていてもよく、

前記ヘテロアリール基中の各  $\text{H} - \text{N}$  基は、 $\text{H}_3\text{C} - \text{N}$  または  $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}(\text{OH}) - \text{H}_2\text{C} - \text{N}$  で置き換えられていてもよい)、

ならびに 2 - メトキシピリジン - 4 - イル

からなる群から選択され、

$\text{R}^1$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{H}_3\text{C} -$ 、 $\text{H}_3\text{C} - \text{H}_2\text{C} -$ 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{HC} -$ 、 $\text{F}_3\text{C} -$ 、および  $\text{H}_3\text{C} - \text{O} -$  からなる群から選択され ;

$m$  は、2 であり ;

$\text{R}^2$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、および  $\text{F}_3\text{C} -$  からなる群から選択され ;

$n$  は 0、1、または 2 であり ;

$\text{R}^3$  は、 $\text{H}$  からなる群から選択される)

【0030】

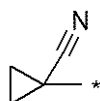
別の実施形態は、式 I の化合物に関する。

(式中、

$\text{R}$  は、

$\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{H}_3\text{C} -$ 、 $\text{H}_3\text{C} - \text{H}_2\text{C} -$ 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH} -$ 、

【化 5】



、 $\text{F}_3\text{C} -$ 、 $\text{HOCH}_2 -$ 、 $\text{NC} -$ 、 $\text{H}_2\text{N} - \text{C}(=\text{O}) -$ 、 $\text{H}_3\text{C} - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) -$

、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N} - \text{C}(=\text{O}) -$ 、 $\text{HO} -$ 、 $\text{H}_3\text{C} - \text{O} -$ 、シクロプロピル -  $\text{H}_2\text{C} - \text{O} -$

、 $\text{F}_3\text{C} - \text{O} -$ 、シクロプロピル -  $\text{O} -$ 、

【0031】

10

20

30

40

50

COC1OCCO1, COC1OCCO1, COC1OCCO1, COC(C)(C)O, COC1OCCO1, COC(C)(C)O,  
COC1=CC=CC=C1, COC1(C)CCO1, COC(=O)O, COC(C)(C)C#N, COC1OCCO1,  
COC1(O)CCO1, COC1(O)CCS1, COC1(O)CCS(=O)1, COC(C)S(=O)(=O)C, COC1=CN=CN1,  
COC1=CN=CN1, COC1=CN=CN1, COC(C)(O)C1=NN=NN1, COC1=CC=CC=C1, COC1=CC=CC=C1,  
COC1=CC=CC=C1, COC1=CC=CC=C1, COC1=CC=CC=C1, COC1=CC=CC=C1, COC1=CC=CC=C1,

からなる群から選択され、

$m$  は、2 であり；

$n$  は 1、または 2 であり；

【 0 0 3 2 】

【 0 0 3 3 】

本発明による化合物およびそれらの中間体は、当業者に知られ、有機合成の文献に記載されている合成方法、例えば“Comprehensive Organic Transformations”,<sup>19</sup> Edition, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, 2010、および“March's Advanced Organic Chemistry”,<sup>7</sup> Edition, Michael B. Smith, John Wiley & Sons, 2013、に記載されている方法を使用して得ることができる。好ましくは、化合物は、以下により完全に説明されている、特に実験の部に記載されている調製方法と同様にして得られる。場合によっては、反応スキームを実施する際に採用される順序は変えてもよい。当業者に知られているがここでは詳細に記載されていないこれらの反応の変形形態もまた使用することができる。本発明による化合物を調製するための一般的なプロセスは、以下のスキームを検討することにより当業者には明らかになるであろう。出発化合物は、市販されているか、または文献もしくは本明細書に記載されている方法によって調製することができ、または同様もしくは類似の方法で調製することができる。反応を実施する前に、化合物中の任意の対応する官能基は、従来の保護基を使用して保護してもよい。これらの保護基は、当業者に周知の、文献に記載の、例えば“Protecting Groups”,<sup>19</sup> Edition, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005、および“Protective Groups in Organic Synthesis”,<sup>14</sup> Edition, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006、

に記載の方法を使用して、反応順序における好適な段階で、再び開裂することができる。

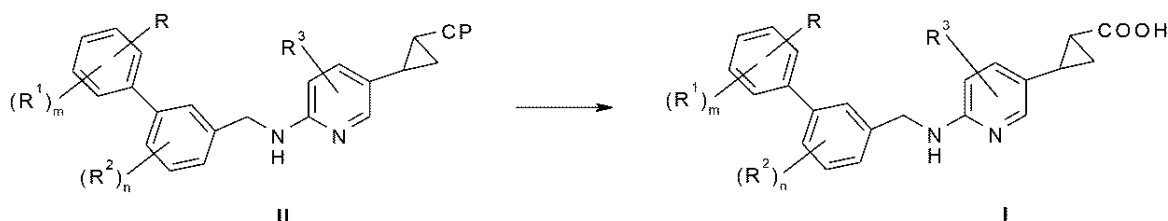
#### 【 0 0 3 4 】

本発明の化合物 I は、好ましくはスキーム 1 に概説した通り、保護形態またはマスク形態でカルボン酸官能基を有する前駆体 II から得られ、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、m および n は、先におよび以下に定義の意味を有する。カルボン酸に適した前駆体基は、例えば、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、シアノ、オレフィン、オキサゾールまたはチアゾールであり得る。これらすべての基は、有機化学文献に記載されている当業者に既知の異なる手段によって、カルボン酸官能基に転換されている。好ましい前駆体基は、C<sub>1-4</sub>-アルキルまたはベンジルカルボキシレートであり、これらのそれぞれは、フッ素、メチルおよび/またはメトキシでさらに一置換または多置換されていてもよい。これらのエステル基を、塩酸もしくは硫酸などの酸、または水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物を用いて加水分解して、カルボン酸官能基を得ることができ、加水分解は、好ましくは、水およびテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アルコール、例えばメタノール、エタノールおよびイソプロパノール、またはジメチルスルホキシドなどの水性溶媒中で、0~120℃で実施する。tert-ブチルエステルは、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、イソプロパノール、または酢酸エチルなどの溶媒中、例えばトリフルオロ酢酸または塩酸を用いて酸性条件下で開裂することが好ましい。ベンジルエステルは、遷移金属、好ましくは炭素上パラジウムの存在下で水素を用いて有利に開裂する。芳香環上にメトキシなどの電子供与基を有するベンジルエステルも酸化条件下で除去することができ、硝酸セリウムアンモニウム(CAN)または2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノキノン(DDQ)は、この手法で一般に使用される2つの試薬である。カルボン酸基はまた、合成のより早い段階で、例えばピリジン部分とベンジルアミノ残基とのカップリングの前に、または実験の部に記載のように2つのフェニルサブグループのC-Cカップリングの前に導入することもできる。

#### 【 0 0 3 5 】

スキーム 1：本発明の化合物を得るためのカルボン酸官能基の遊離

#### 【 化 7 】



CP=COOH のマスク形態または保護形態、例えば、CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>アリール、CON(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、CN、CH=CH<sub>2</sub>、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル

#### 【 0 0 3 6 】

次に、化合物 I は、カルボン酸基またはその前駆体基と脱離基とを有するベンジルアミン III およびピリジン IV から得ることができ(スキーム 2)；スキーム 2 中の R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、m および n は、本明細書で先におよび以下に定義の意味を有する。IV 中の脱離基 LG は、ピリジン環上での求核置換反応を介して III 中の NH 基と置き換えられ、適した LG は、F、Cl、Br、および I であり得る。反応は通常、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン、炭酸塩、例えば Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、水酸化物、例えば LiOH、NaOH、および KOH、アルコレート、例えば NaOMe、NaOEt、および KOtBu、ならびに酸化物、例えば CaO および Ag<sub>2</sub>O、などの塩基の存在下で実施される。銀塩、例えば AgNO<sub>3</sub>、AgOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、および Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> などの添加剤は、反応を進行させるために有益または必須であり得る。好ましい溶媒は、20~220℃の温度で、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジ

メチルアセトアミド、N - メチルピロリジノン、アセトニトリル、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、アルコール、例えばエタノールもしくはイソプロパノール、水、またはその混合物である。

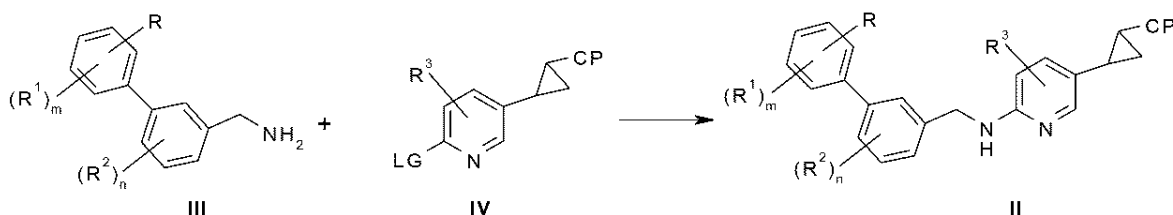
#### 【0037】

好ましくは、ベンジルアミンIIIとピリジンIVとのカップリングは、遷移金属触媒によって媒介される。このアプローチに適したピリジンIVは、LGとしてCl、Br、またはIを有し、触媒は、好ましくは、Cu、Ni、およびPdから誘導される。触媒またはその前駆体は、遷移金属と、ホスフィン、例えばトリ - tert - ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、置換されていてもよいビフェニル - ジシクロヘキシルホスフィン、置換されていてもよいビフェニル - ジ - tert - ブチルホスフィン、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、キサントホス、またはトリフルルホスフィン、ホスファイト、1, 3 - 二置換イミダゾールカルベン、1, 3 - 二置換イミダゾリジンカルベン、オキサリアミド、ジベンジリデンアセトン、アリル、もしくはニトリルなどの、配位子との錯体、炭素上のパラジウムもしくはパラジウムのナノ粒子などの遷移金属の元素形態、または、別々に添加された配位子と組み合わせることができる、フッ化物、塩化物、臭化物、アセテート、トリフレート、アセチルアセトネート、もしくはトリフルオロアセテートなどの、遷移金属の塩であり得る。反応は、好ましくは塩基の存在下で、例えばアルコレート、例えばLiOtBu、NaOtBu、KOtBu、およびKOtPent、アルコレート、水酸化物、例えばLiOH、NaOHおよびKOH、リチウムヘキサメチルジシラジド、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>などの炭酸塩、または2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチル - フェノレートナトリウムなどのフェノレートの存在下で実施される。カップリング反応は、好ましくは、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 4 - ジオキサン、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、tBuOHもしくはtPentOHなどのアルコール、水、またはそれらの混合物中で、20 ~ 180 の範囲の温度で実施される。

#### 【0038】

スキーム2：前駆体IIの調製

#### 【化8】



LG=脱離基、例えばF、Cl、Br、I;

CP= COOH または COOH のマスク形態または保護形態、例えば、CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>アリアル、CON(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、CN、CH=CH<sub>2</sub>、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル

#### 【0039】

一般構造式IVの化合物(式中、R<sup>3</sup>は先におよび以下に定義される意味を有し、CPは好適なカルボン酸エステル基である)は、スキーム3に要約するように合成し得る。ケイ皮酸エステルVIIをメチレン合成等価物と反応させてエステルIV'を得る。この転換に好適な試薬としては、パラジウムジアセテート(例えば、WO2011/94890を参照のこと)などの遷移金属触媒の存在下でのジアゾメタン、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下でのトリメチルオキソスルホニウムハライド(例えばWO2005/103032を参照のこと)、ならびに銅および亜鉛の存在下でのジヨードメタン(例えば、米国特許第628,476号を参照のこと)が挙げられる。一般に、これらの反応におけるトランス - ケイ皮酸エステルの使用により、トランス - 置換シクロプロピルエステルの優

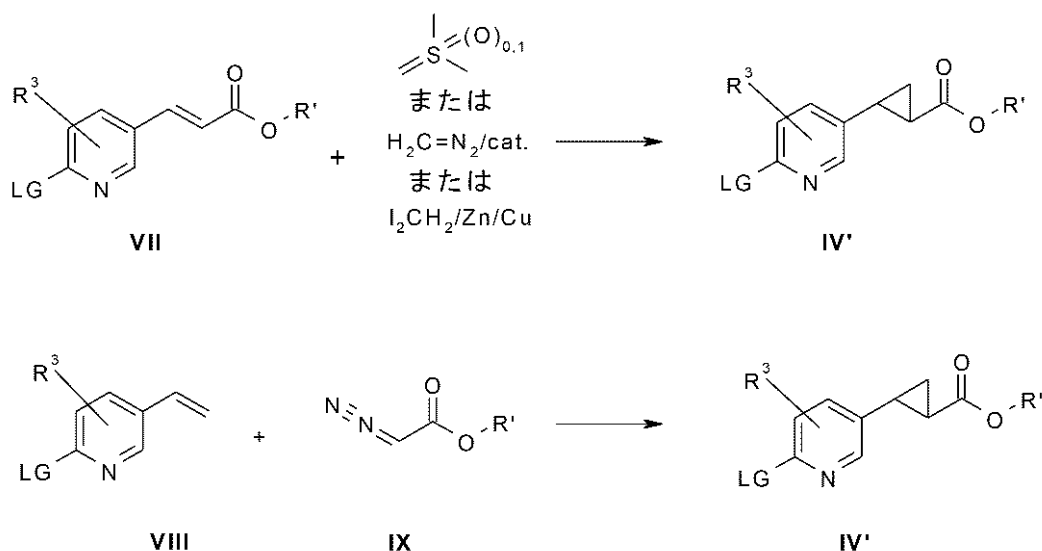
勢な形成がもたらされる。この種の反応のエナント選択的変形態は、ジアゾメタンおよびキラル銅錯体を使用するものなどが文献に報告されている（例えばTetrahedron Asymmetry 2003, 14, 867-872を参照のこと）。

あるいは、ピリジンⅤ'は、遷移金属触媒の存在下でビニルピリジンⅤⅠⅠⅠとジアゾ酢酸エステルⅩから得られる。この転換に好適な触媒系としては、例えば、パラジウムジアセテート（例えば、WO 2007 / 104717を参照のこと）、コバルト（ⅠⅠ）ポルフィリン（例えば、WO 2006 / 103503を参照のこと）、ロジウム錯体（例えば、WO 2006 / 87169を参照のこと）および銅錯体（例えば、WO 2010 / 51819を参照のこと）が挙げられる。シス-およびトランス-シクロプロピルエステルの混合物は、一般にトランス系が支配的に形成され、その比率は使用される触媒系および基質に依存する。この種のエナント選択的反応は、銅およびコバルトから誘導されたキラル遷移金属触媒（例えば、J. Am. Chem Soc. 1991, 113, 726-728を参照のこと）およびその変形態を使用して報告されている。

【0040】

スキーム3：中間体ⅤⅠの調製

【化9】



LG=脱離基、例えばF、Cl、Br、I;

R'= COOHのエステル保護基、例えばC<sub>1-4</sub>-アルキル、CH<sub>2</sub>アリール

【0041】

あるいは、一般式ⅠⅠの化合物は、実験の部（スキーム4）に記載されているように得ることができる。ピリジンⅩから出発して、化合物ⅩⅠは、好ましくはPd触媒をカルバメート、例えばtert-ブチルカルバミン酸と共に用いる遷移金属触媒カップリング反応により合成する。次いで、生成物ⅩⅠを、塩基、例えば水素化ナトリウムの存在下で、さらなる誘導体化のためにフェニル環上に臭素などの追加の脱離基を有するベンジルハライドまたは擬ハロゲン化物ⅩⅠⅠでアルキル化して、化合物ⅩⅠⅠⅠを得る。遷移金属触媒、好ましくはPd誘導触媒を使用して、化合物ⅩⅠⅠⅠをボロン酸ⅩⅠⅤまたはそのボロン酸エステルとカップリングさせて、化合物ⅠⅠ'を得ることができる。2つのカップリングパートナーⅩⅠⅠⅠおよびⅩⅠⅤの反応性は逆にすることができ、すなわち化合物ⅩⅠⅠⅠを求核パートナーとして使用し、化合物ⅩⅠⅤを求電子パートナーとして使用して、類似の反応条件下で化合物ⅠⅠ'を得ることができる。この目的のために、臭素原子を有する化合物ⅩⅠⅠⅠは、ジボロン種およびPd触媒を用いて、対応するボロン酸またはエステルに転換させる。

【0042】

スキーム4：合成中間体ⅠⅠの合成のための代替アプローチ

10

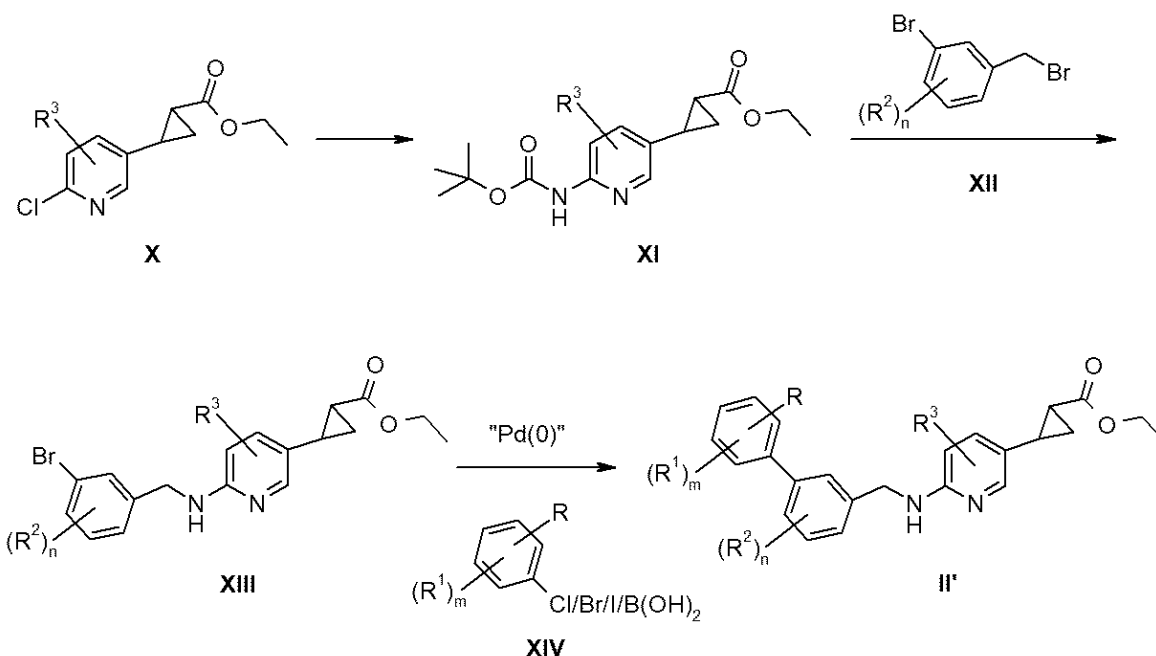
20

30

40

50

## 【化 10】



10

## 【0043】

20

提示する合成経路は、保護基の使用に依存し得る。例えば、潜在的に反応性の基、例えばヒドロキシ、カルボニル、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、またはイミノは、反応後に再び開裂される従来の保護基によって、反応中に保護されてもよい。それぞれの官能基のための適切な保護基およびそれらの除去は当業者に周知であり、有機合成の文献、例えば“Protecting Groups”, 3rd Edition, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005、または“Protective Groups in Organic Synthesis”, 4th Edition, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006に記載されている。

## 【0044】

一般式 I の化合物は、下記のようにそれらのエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーに分割することができる。したがって、例えば、シス/トランス混合物はそれらのシスおよびトランス異性体に分割することができ、ラセミ化合物はそれらのエナンチオマーに分離することができる。

30

シス/トランス混合物は、例えばクロマトグラフィーによって、それらのシスおよびトランス異性体に分割することができる。ラセミ体として生じる一般式 I の化合物は、それ自体既知の方法によりそれらの光学対掌体に分離することができる。一般式 I の化合物のジアステレオマー混合物は、それらの異なる物理化学的特性を利用することによって、それ自体既知の方法を使用して、例えばクロマトグラフィーおよび/または分別結晶化を使用して、それらのジアステレオマーに分割することができ、その後得られた化合物がラセミ体である場合、それらは、前述の通りエナンチオマーに分割することができる。

## 【0045】

40

ラセミ体は、好ましくは、キラル相によるカラムクロマトグラフィーによって、または光学的に活性な溶媒からの結晶化によって、またはラセミ化合物とともに、塩またはエステルもしくはアミドなどの誘導体を形成する光学的に活性な物質と反応させることによって分割する。塩は、塩基性化合物についてはエナンチオマー的に純粋な酸を用いて、酸性化合物についてはエナンチオマー的に純粋な塩基を用いて形成することができる。ジアステレオマー誘導体は、エナンチオマー的に純粋な補助化合物、例えば酸、それらの活性化誘導体またはアルコールを用いて形成する。こうして得られた塩または誘導体のジアステレオマー混合物の分離は、それらの異なる物理化学的特性、例えば可溶性の差異を利用することによって達成することができ、遊離対掌体は、好適な薬剤の作用によって、純粋なジアステレオマー塩または誘導体から放出させることができる。このような目的で一般に使

50

用される光学的に活性な酸、ならびに補助残基として適用できる光学的に活性なアルコールは、当業者に既知である。

前述のように、式Ⅰの化合物は、特に薬学的使用のための塩、薬学的に許容される塩に変換することができる。本発明で使用する場合、「薬学的に許容される塩」とは、親化合物が、その酸塩または塩基塩を生成することによって修飾される、開示の化合物の誘導体を指す。

また本発明による化合物は、有利には、以下の例に記載の方法を使用して得ることができ、これらの方法は、この目的のために、文献から当業者に既知の方法と組み合わせること

#### 【0046】

##### 用語および定義

本明細書で特に定義されていない用語は、本開示および状況を考慮して、当業者によって与えられるはずの意味を与えられるべきである。しかし、本明細書で使用する場合、矛盾が特定されない限り、以下の用語は示されている意味を有し、以下の慣習が順守される。

「本発明による化合物」、「式(Ⅰ)の化合物」、「本発明の化合物」などの用語は、本発明による式(Ⅰ)の化合物を意味し、互変異性体、立体異性体およびそれらの混合物、ならびにそれらの塩、特にそれらの薬学的に許容される塩、ならびにそのような互変異性体、立体異性体およびそれらの塩の溶媒和物および水和物を含むそのような化合物の溶媒和物および水和物を含む。

「処置」および「処置すること」という用語は、防止的処置、すなわち予防的処置、または治療的処置、すなわち根治的および/または緩和的処置の両方を包含する。したがって、「処置」および「処置すること」という用語は、特に明らかな形態で、前記状態を既に発症している患者の治療的処置を含む。治療的処置は、特定の徴候の症状を緩和するための対症処置であってもよく、あるいは徴候の状態を逆転もしくは部分的に逆転させるか、または疾患の進行を停止もしくは緩徐させるための原因処置であってもよい。したがって、本発明の組成物および方法は、例えば、長期間にわたる治療的処置として、ならびに慢性治療のために使用し得る。さらに、「処置」および「処置すること」という用語は、予防的処置、すなわち上記の状態を発症する危険性のある患者の処置を含み、したがって前記危険性を低減する。

本発明が処置を必要とする患者に言及するとき、主に哺乳動物、特にヒトにおける処置に関する。

#### 【0047】

「治療有効量」という用語は、(i)特定の疾患または状態を処置もしくは防止する、(ii)特定の疾患もしくは状態の1つまたは複数の症状を軽減、改善、または消失させる、または(iii)本明細書に記載の特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症を防止もしくは遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。

本明細書で使用する「調節された」または「調節すること」または「調節する」という用語は、別段の指定がない限り、本発明の1つまたは複数の化合物によるGタンパク質共役受容体GPR40の活性化を指す。

本明細書で使用する「媒介された」または「媒介すること」または「媒介する」という用語は、別段の指定がない限り、(i)特定の疾患もしくは状態の防止を含む処置、(ii)特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の軽減、改善もしくは消失、または(iii)本明細書に記載の特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症の防止もしくは遅延を指す。

本明細書で使用する「置換されている」という用語は、原子の通常の原子価を超えず、置換によって許容できる安定な化合物が得られる限り、指定の原子、ラジカルまたは部分上の任意の1つまたは複数の水素が、指示された群から選択されたもので置き換えられることを意味する。

#### 【0048】

以下に定義する基、ラジカルまたは部分において、炭素原子の数は、多くの場合その基に

10

20

30

40

50



先行して特定されており、例えばC<sub>1-6</sub>-アルキルは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基またはアルキルラジカルを意味する。一般に、2つ以上のサブ基を含む基では、最後に指名されたサブ基がラジカルの結合点であり、例えば置換基「アリール-C<sub>1-3</sub>-アルキル-」は、C<sub>1-3</sub>-アルキル基に結合しているアリール基を意味し、C<sub>1-3</sub>-アルキル基は、その置換基が結合しているコアまたは基に結合している。

本発明の化合物が、化学名の形態で、および式として示されている場合に、何らかの矛盾がある場合には、式が優先するものとする。

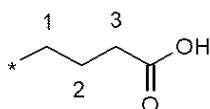
【0049】

アスタリスクは、下位式において、定義されているコア分子に接続している結合を示すために使用することができる。

置換基の原子の数え上げは、置換基が結合しているコアまたは基に最も近い原子から始まる。

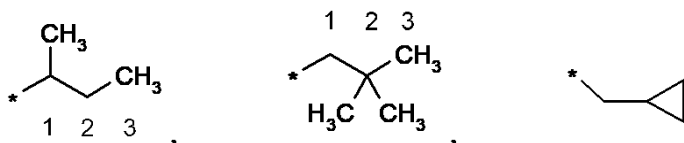
例えば、「3-カルボキシプロピル基」という用語は以下の置換基を表す。

【化11】



式中、カルボキシ基は、プロピル基の3番目の炭素原子に結合している。「1-メチルプロピル-」、「2,2-ジメチルプロピル-」または「シクロプロピルメチル-」基という用語は、以下の基を表す。

【化12】



アスタリスクは、下位式において、定義されているコア分子に接続している結合を示すために使用することができる。

【0050】

基の定義において、用語「式中、各X、YおよびZ基は、置換されていてもよい」等は、各基X、各基Yおよび各基Zが、それぞれ別個の基として、または構成された基のそれぞれ一部として、定義されている通り置換されていてもよいことを示す。例えば、「R<sup>ex</sup>は、H、C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキルまたはC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-を示し、各アルキル基は、1つまたは複数のL<sup>ex</sup>で置換されていてもよい」等の定義は、アルキルという用語を含む前述の基のそれぞれにおいて、すなわち基C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキルおよびC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-のそれぞれにおいて、アルキル部分が、定義されている通りL<sup>ex</sup>で置換されていてもよいことを意味する。

具体的に示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、所与の化学式または名称は、互変異性体、ならびにすべての立体異性体、光学異性体および幾何異性体（例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等）およびそのラセミ体、ならびに別個のエナンチオマーの異なる割合の混合物、ジアステレオマー混合物、または先の形態のいずれかの混合物を包含するものとし、このような異性体およびエナンチオマー、ならびに薬学的に許容されるその塩を含む塩およびその溶媒和物、例えば遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含む水和物などが存在する。

【0051】

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書では、過度な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の課題または問題を伴わず、健全な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物

の組織と接触して使用するのに適している、合理的な利益／リスク比に見合う、それらの化合物、材料、組成物および／または剤形を指すために使用する。

本発明で使用する場合、「薬学的に許容される塩」とは、親化合物が、その酸塩または塩基塩を生成することによって修飾される、開示の化合物の誘導体を指す。

例えば、本発明の化合物を精製または単離するのに有用な、前述のもの以外の他の酸の塩（例えばトリフルオロ酢酸塩）も、本発明の一部を構成する。

ハロゲンという用語は、一般に、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を示す。

#### 【0052】

$n$ が整数1～ $n$ である「 $C_{1-n}$ -アルキル」という用語は、単独でまたは別のラジカルと組み合わせさせて、1～ $n$ 個のC原子を有する非環式、飽和、分岐鎖または直鎖炭化水素ラジカルを示す。例えば $C_{1-5}$ -アルキルという用語は、ラジカル $H_3C-$ 、 $H_3C-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ および $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ を包含する。

10

$n$ が整数1～ $n$ である「 $C_{1-n}$ -アルキレン」という用語は、単独でまたは別のラジカルと組み合わせさせて、1～ $n$ 個の炭素原子を含有する非環式、直鎖または分岐鎖の二価のアルキルラジカルを示す。例えば $C_{1-4}$ -アルキレンという用語は、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ 、 $-(CHCH(CH_3)_2)-$ および $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ を含む。

20

#### 【0053】

「 $C_{2-n}$ -アルケニル」という用語は、少なくとも2つの炭素原子を有する「 $C_{1-n}$ -アルキル」に関する定義において定義されている基に対して、前記基の炭素原子の少なくとも2つが二重結合によって互いに結合している場合に使用される。例えば $C_{2-3}$ -アルケニルという用語は、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ を含む。

30

「 $C_{2-n}$ -アルキニル」という用語は、少なくとも2つの炭素原子を有する「 $C_{1-n}$ -アルキル」に関する定義において定義されている基に対して、前記基の炭素原子の少なくとも2つが三重結合によって互いに結合している場合に使用される。例えば $C_{2-3}$ -アルキニルという用語は、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-CH_2-C\equiv CH$ を含む。

$n$ が整数4～ $n$ である「 $C_{3-n}$ -シクロアルキル」という用語は、単独でまたは別のラジカルと組み合わせさせて、3～ $n$ 個のC原子を有する環式、飽和、非分岐鎖炭化水素ラジカルを示す。環状基は、単環式、二環式、三環式またはスピロ環式、最も好ましくは単環式であり得る。このようなシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が挙げられる。

40

上記の用語の多くは、式または基の定義において反復して使用することができ、各場合において、上記の意味の1つを互いに独立に有することができる。

#### 【0054】

薬理学的活性

本発明の化合物の活性は、以下のアッセイを使用して実証することができる。

50

I P O n e アッセイ系を使用する I P <sub>1</sub> 蓄積測定 - ヒト G P R 4 0 受容体を安定に発現する 1 3 2 1 N 1 細胞 ( E u r o s c r e e n , B e l g i u m ) を、白色 3 8 4 ウェルプレート中、1 0 % F C S、1 % ピルビン酸 Na および 4 0 0 μ g / m L の G 4 1 8 を含有する培地に、アッセイを開始する 2 4 時間前に播種する。I P <sub>1</sub> を、製造者の説明に従ってアッセイする ( C i s b i o B i o a s s a y s , F r a n c e ) 。手短に言えば、刺激緩衝液 ( 1 0 m M の H e p e s , 1 m M の C a C l <sub>2</sub> , 0 . 5 m M の M g C l <sub>2</sub> , 4 . 2 m M の K C l , 1 4 6 m M の N a C l , 5 . 5 m M の グルコース、および 5 0 m M の L i C l , p H 7 . 4 ) による培地の置換によって、アッセイを開始する。細胞を、L i C l を含有する刺激緩衝液中で希釈した化合物を添加することによって、3 7 ° C、5 % C O <sub>2</sub> で 1 時間刺激する。アッセイを、製造者によって提供された H T R F - コンジュゲート ( I P 1 - d 2 および抗 I P 1 クリプテート T b ) および溶解緩衝液を添加することによって停止する。室温で 1 時間インキュベーションした後、プレートを、E n V i s i o n ( 商標 )、P e r k i n E l m e r を使用して測定する。次いで、6 6 5 / 6 1 5 n M で得られた蛍光比を使用して、A s s a y E x p l o r e r 3 . 3 S o f t w a r e ( A c c e l r y s , I n c . ) を使用し、I P <sub>1</sub> 基準曲線を使用する補間およびその後のシグモイド曲線フィッティングにより可変ヒル勾配を得ることによって、p E C <sub>50</sub> 値を算出する。

10

**【 0 0 5 5 】**

本発明による化合物は、典型的に、約 1 n M ~ 約 1 0 μ M の範囲、好ましくは 1 μ M 未満、より好ましくは 1 0 0 n M 未満の E C <sub>50</sub> 値を有する。

20

本発明による化合物の E C <sub>50</sub> 値を、以下の表に示す。化合物の番号は、実験部分の例の番号に対応する。

**【 0 0 5 6 】**

30

40

50

【表 2】

表2:

例	EC <sub>50</sub> [nM]	例	EC <sub>50</sub> [nM]	例	EC <sub>50</sub> [nM]	例	EC <sub>50</sub> [nM]
1	45	2	42	3	>10000	4	15
5	12	6	38	7	34	8	50
9	256	10	22	11	21	12	>10000
13	17	14	11	15	26	16	64
17	353	18	131	19	2097	20	2295
21	834	22	477	23	>10000	24	204
25	41	26	79	27	>10000	28	6725
29	570	30	877	31	105	32	1944
33	128	34	612	35	137	36	85
37	63	38	94	39	1444	40	443
41	81	42	100	43	54	44	32
45	147	46	96	47	107	48	20
49	72	50	25	51	106	52	1344
53	15	54	317	55	220	56	12
57	422	58	43	59	375	60	550
61	36	62	668	63	931	64	123
65	>10000	66	48	67	31	68	59
69	5964	70	3629	71	140	72	838
73	40	74	1338	75	50	76	340
77	83	78	5	79	42	80	59
81	491	82	236	83	104	84	57
85	25	86	29	87	89	88	81
89	65	90	8	91	43	92	16
93	72	94	1319	95	11	96	114
97	189	98	102	99	8	100	101
101	39	102	420	103	462		

## 【0057】

## 化学的安定性

分解速度論を使用して、消化管の酸性部分にある化合物の化学的安定性をシミュレートする。本発明の化合物は、WO 2013/178575 に明示的に開示されている大部分の化合物と比較して、酸性水性媒体（pH 値約 1.2）中で優れた化学的安定性を示す。したがって、ヒトの疾患を処置するための医薬として本発明の化合物を適用することは、制限がより少なく、面倒がより少ない。

## 【0058】

pH 値約 1.2 での本発明の化合物の化学的安定性は、次のように決定する、すなわち、化合物を HPLC バイアル中で、アセトニトリル / 0.1 M HCl 水溶液の混合物（2 : 3 ; pH 約 1.2）またはアセトニトリル / マッキルベイン緩衝液 pH 7.4（2 : 3）の混合物のいずれかに溶解して、約 0.25 mg/ml の濃度を得る。次いでバイアルを HPLC オートサンプラーシステムに移し、37 の温度で維持した。最初の試料を採取し、UV-DAD 検出器を備えた標準 HPLC システムに直ちに注入する。2、4、6、8 および 10 時間後に、さらに試料を注入する。HPLC 標準グラジエント法を用いて、各注入について化合物の回収率 [%] を決定して、分解化合物の量を測定する。したがって、最初の注入のメインピークのピーク面積（A<sub>U<sub>t0</sub></sub>）を決定し、100% に設定す

る。メインピークのピーク面積は、さらなる注入についても決定し ( $A U_{t0}$ ,  $n=2,4,6,8,10$ )、分率 ( $A U_{t0}$ ) / ( $A U_{tn}$ ,  $n=2,4,6,8,10$ ) [%] として表す。

上記のように決定した pH 値約 1.2 で 2 時間後の本発明による分解化合物の量は、典型的には 0.5 % 未満である。

【0059】

以下の表は、本発明による化合物と WO 2013 / 178575 からの化合物 (構造式については表 3 の下を参照のこと) との pH 値約 1.2 で 2 時間後の分解量を比較している。

【表 3】

表3:

本発明の例	2時間後の分解量	WO2013/178575の例	2時間後の分解量
4	<0.5%	17	8%
18	<0.5%	33	8%
48	<0.5%	11	5%
		15	3%
		54	2.5%

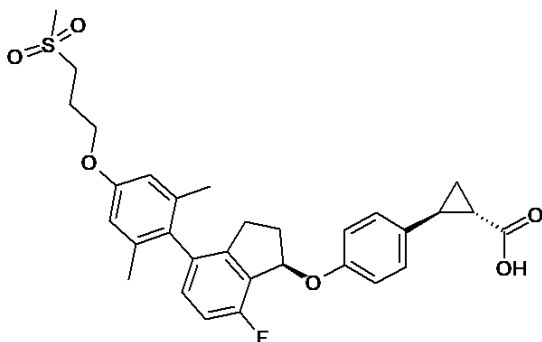
10

表 3 および 4 に列挙されたケース WO 2013 / 178575 からの例の化学構造式：

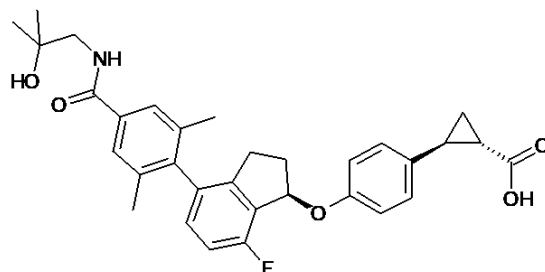
20

【化 13】

WO2013/178575の例11

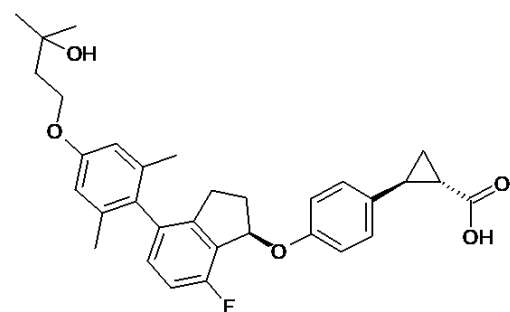


WO2013/178575の例15

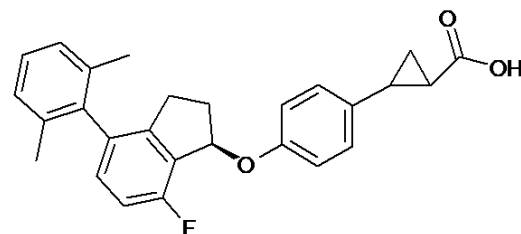


30

WO2013/178575の例17

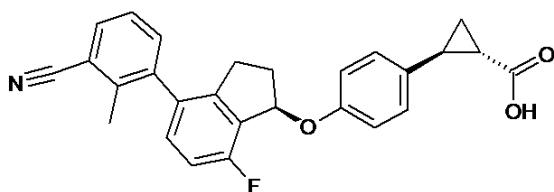


WO2013/178575の例33

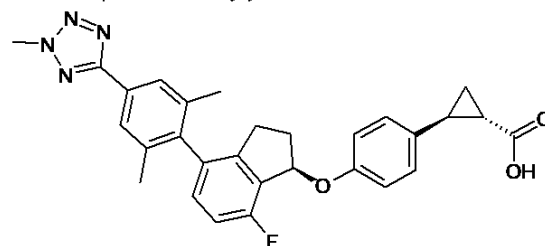


40

WO2013/178575の例54



WO2013/178575の例45



50

## 【 0 0 6 0 】

## 溶解度

本発明の化合物の水溶性は、緩衝液に溶解した量をアセトニトリル / 水 ( 1 / 1 ) 溶液中の量と比較することによって決定する。10 mM の DMSO 原液から出発して、アリコートそれぞれアセトニトリル / 水 ( 1 / 1 ) または緩衝液で希釈する。24 時間振盪した後、溶液を濾過し、LC - UV により分析する。緩衝液に溶解した量を、アセトニトリル溶液中の量と比較する。

溶解度は通常、2.5 % の DMSO 濃度で 0.001 から 0.125 mg / mL まで測定されている。化合物の 90 % 超が緩衝液に溶解している場合は、値に「>」の印を付ける。

10

## 【 0 0 6 1 】

本発明の化合物は、WO 2013 / 178575 に明示的に開示されている大部分の化合物と比較して、低い pH 値 ( pH 2.2、消化管の酸性部分を模倣する ) でより高い溶解度を示す。したがって、それらの開発および適用はより好都合であり信頼性がある。以下の表は、本発明の選択された化合物および WO 2013 / 178575 からの化合物 ( 構造式については、上記の表 3 下を参照のこと ) に関するデータを表す。

## 【 0 0 6 2 】

20

30

40

50

【表 4】

表4:

本発明の例	pH値2.2における溶解度 [ $\mu$ g/mL]	WO2013/178575の例	pH値2.2における溶解度 [ $\mu$ g/mL]
1	87	15	<1
2	83	17	<1
4	92	45	<1
7	30	54	<1
18	>120		
25	83		
26	91		
30	112		
35	86		
38	99		
42	87		
43	107		
48	102		
53	78		
55	122		
56	96		
61	42		
67	84		
68	>120		
77	97		
80	106		
90	89		
92	103		
93	82		
95	88		
97	123		
99	97		

## 【0063】

対応する塩を含む本発明による一般式 I の化合物は、G タンパク質共役受容体 G P R 4 0 の活性、特にアゴニスト活性を調節するそれらの能力を考慮すると、G タンパク質共役受容体 G P R 4 0 の活性化によって影響を受け得るか、または媒介されるあらゆる疾患または状態の処置に、理論的に好適である。

したがって、本発明は、医薬としての一般式 I の化合物に関する。

さらに本発明は、本発明による一般式 I の化合物または医薬組成物を、患者、好ましくはヒトにおける G タンパク質共役受容体 G P R 4 0 の活性化によって媒介される疾患または状態の処置および / または防止のために使用することに関する。

## 【0064】

さらに別の態様では、本発明は、哺乳動物における G タンパク質共役受容体 G P R 4 0 の活性化によって媒介される疾患または状態を処置する方法であって、そのような処置を必要としている患者、好ましくはヒトに、治療有効量の本発明の化合物または医薬組成物を投与するステップを含む方法に関する。

## 【0065】

Gタンパク質共役受容体GPR40のアゴニストによって媒介される疾患および状態は、代謝性疾患または状態を包含する。一態様によれば、本発明の化合物および医薬組成物は、真性糖尿病、特に2型糖尿病、1型糖尿病、糖尿病の合併症（例えば網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害など）、代謝性アシドーシスまたはケトーシス、反応性低血糖、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、メタボリック症候群、異なる起源の脂質異常症、アテローム性動脈硬化症および関連疾患、肥満、高血圧、慢性心不全、浮腫、ならびに高尿酸血症を処置するのに特に好適である。

また、本発明の化合物および医薬組成物は、例えば膵β細胞のアポトーシスまたは壊死などのβ細胞変性を防止するのに好適である。また、本発明の化合物および医薬組成物は、膵臓細胞の機能を改善または修復するのに好適であり、膵β細胞の数および大きさを増大させるのにも好適である。

10

#### 【0066】

したがって、別の態様によれば、本発明は、患者の代謝性疾患の進行を防止、遅延、緩徐し、かつ/または代謝性疾患を処置し、特に糖血症コントロールおよび/またはβ細胞機能を改善するのに使用するための、本発明による式Iの化合物および医薬組成物に関する。

別の態様では、本発明は、2型糖尿病、体重過多、肥満、糖尿病の合併症および関連する病理的状態の進行を防止、遅延、緩徐し、かつ/またはそれらを処置するのに使用するための、本発明による式Iの化合物および医薬組成物に関する。

20

#### 【0067】

さらに、本発明による化合物および医薬組成物は、以下の治療プロセス、すなわち、

- 代謝性疾患、例えば1型糖尿病、2型糖尿病、不十分な耐糖能、インスリン抵抗性、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症、脂質異常症、シンドロームX、メタボリック症候群、肥満、高血圧、慢性全身性炎症、網膜症、神経障害、腎症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害または骨関連疾患（例えば、骨粗鬆症、関節リウマチまたは変形性関節症）などの進行を防止、遅延、緩徐し、またはそれらを処置するプロセス；

- 糖血症コントロールを改善し、かつ/または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコースおよび/もしくはグリコシル化ヘモグロビンHbA1cを低下させるプロセス；

- 耐糖能障害、インスリン抵抗性および/またはメタボリック症候群が、2型糖尿病に進行するのを防止、遅延、緩徐または逆転するプロセス；

30

- 糖尿病の合併症の中でも、例えば網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害などから選択される状態または疾患の進行を防止、遅延、緩徐し、またはそれらを処置するプロセス；

- 体重を低減させ、または体重増加を防止し、または体重減少を補助する方法；

- 膵β細胞の分解を防止もしくは処置し、かつ/または膵β細胞の機能を改善かつ/もしくは修復し、かつ/または膵臓インスリン分泌の機能を修復するプロセス；

- インスリン感受性を維持し、かつ/もしくは改善し、かつ/または高インスリン血症および/もしくはインスリン抵抗性を防止もしくは処置するプロセス；

の1つまたは複数において使用するのに好適である。

40

#### 【0068】

特に、本発明による化合物および医薬組成物は、肥満、糖尿病（1型および2型糖尿病を含む、好ましくは2型真性糖尿病）および/または糖尿病の合併症（例えば網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害など）の処置に好適である。

本発明による化合物は、特に2型真性糖尿病を処置するのに最も好適である。

1日に適用できる一般式Iの化合物の用量範囲は、通常、患者の体重1kg当たり0.001~10mg、例えば体重1kg当たり0.01~8mgである。各投与量単位は、好都合には、0.1~1000mg、例えば0.5~500mgを含有することができる。実際の治療有効量または治療投与量は、当然のことながら、当業者に既知の因子、例えば患者の年齢および体重、投与経路、ならびに疾患の重症度に依存することになる。いずれ

50



の場合も、化合物または組成物は、患者の特有の状態に基づいて治療有効量を送達できる投与量および方式で投与することになる。

本発明による化合物、１つまたは複数の追加の治療剤との任意の組合せを含む本発明による組成物は、経口、経皮、吸入、非経口または舌下経路によって投与することができる。可能な投与方法の中でも、経口または静脈内投与が好ましい。

#### 医薬組成物

１つまたは複数のさらなる治療剤と組み合わせてもよい、式Ⅰの化合物を投与するのに好適な調製物は、当業者には明らかであり、それには、例えば錠剤、丸薬、カプセル剤、座薬、ロゼンジ剤、トローチ剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤および散剤などが含まれる。経口製剤、特に固体形態、例えば錠剤またはカプセル剤などが好ましい。薬学的に活性な化合物の含量は、有利には、全体としての組成物の０．１～９０質量％、例えば１～７０質量％の範囲である。

#### 【００６９】

適切な錠剤は、例えば、式Ⅰによる１つまたは複数の化合物を、既知の賦形剤、例えば不活性希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤および／または滑沢剤と混合することによって得ることができる。錠剤は、いくつかの層で構成されていてもよい。所望の調製物に好適な特定の賦形剤、担体および／または希釈剤は、当業者の知見に基づいて当業者に明らかになる。好ましいのは、所望の特定の製剤および投与方法に好適なものである。本発明による調製物または製剤は、当業者によく知られているそれ自体既知の方法を使用して、例えば本発明による式Ⅰの少なくとも１つの化合物、またはこのような化合物の薬学的に許容される塩を、１つまたは複数の賦形剤、担体および／または希釈剤と混合または組み合わせるなどによって、調製することができる。

#### 【００７０】

#### 併用療法

本発明の化合物はさらに、１つまたは複数の、好ましくは１つの追加の治療剤と組み合わせることができる。一実施形態によれば、追加の治療剤は、特に、代謝性疾患または状態、例えば真性糖尿病、肥満、糖尿病性合併症、高血圧、高脂血症などに関連する、本明細書上記の疾患または状態の処置に有用な治療剤の群から選択される。このような組合せに好適な追加の治療剤には、特に、例えば言及した徴候の１つに関する１つもしくは複数の活性物質の治療効果を増強するもの、および／または１つもしくは複数の活性物質の投与量を低減できるものが含まれる。

したがって、本発明の化合物は、抗糖尿病剤、体重過多および／または肥満を処置するための薬剤、ならびに高血圧、心不全および／またはアテローム性動脈硬化症を処置するための薬剤からなる群から選択される１つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせることができる。

#### 【００７１】

抗糖尿病剤は、例えばメトホルミン、スルホニル尿素、ナテグリニド、レパグリニド、チアゾリジンジオン、PPAR-（アルファ、ガンマまたはアルファ／ガンマ）アゴニストもしくは調節因子、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、DPPⅣ阻害剤、SGLT2-阻害剤、インスリンおよびインスリン類似体、GLP-1およびGLP-1類似体もしくはアミリンおよびアミリン類似体、シクロセット、11β-HSD阻害剤である。他の好適な組合せパートナーは、タンパク質チロシンホスファターゼ１の阻害剤、肝臓内グルコース産生の調節解除に影響を及ぼす物質、例えばグルコース-6-ホスファターゼ、またはフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤など、グルカゴン受容体アンタゴニスト、およびホスホエノールビルビン酸カルボキシキナーゼ、グリコーゲン合成酵素キナーゼもしくはビルビン酸デヒドロキナーゼ（dehydrokinase）の阻害剤、アルファ2-アンタゴニスト、CCR-2アンタゴニスト、またはグルコキナーゼ活性化因子である。１つまたは複数の脂質低下剤、例えばHMG-CoA-還元酵素阻害剤、フィブラート、ニコチン酸およびその誘導体、PPAR-（アルファ、ガンマまたはアルファ／ガンマ）アゴニストもしくは調節因子、PPAR-デ

ルタアゴニスト、A C A T 阻害剤もしくはコレステロール吸収阻害剤、例えば胆汁酸結合物質、例えば回腸胆汁酸輸送の阻害剤、M T P 阻害剤、またはH D L 上昇化合物、例えばC E T P 阻害剤もしくはA B C 1 制御因子なども、組合せパートナーとして好適である。

【0072】

体重過多および/または肥満を処置するための治療剤は、例えば、カンナビノイド1受容体のアンタゴニスト、M C H - 1 受容体アンタゴニスト、M C 4 受容体アゴニスト、N P Y 5 またはN P Y 2 アンタゴニスト、 $\alpha$ 3 - アゴニスト、レプチンまたはレプチン模倣薬、5 H T 2 c 受容体のアゴニストである。

高血圧、慢性心不全および/またはアテローム性動脈硬化症を処置するための治療剤は、例えばA - I I アンタゴニストまたはA C E 阻害剤、E C E 阻害剤、利尿剤、遮断剤、C a アンタゴニスト、中枢性降圧薬、アルファ - 2 - アドレナリン受容体のアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、血小板凝集阻害剤等であり、またはそれらの組合せが好適である。好ましくは、高血圧および糖尿病の合併症の処置または防止のために、多くの場合ヒドロクロロチアジドなどの利尿剤と組み合わせて、アンギオテンシンI I 受容体アンタゴニストを使用する。

【0073】

前述の組合せパートナーの投与量は、通常は、通常推奨される最低用量の1/5から、通常推奨される用量の1/1までである。

好ましくは、本発明の化合物、および/または1つもしくは複数の追加の治療剤と組み合わせてもよい、本発明の化合物を含む医薬組成物は、運動および/または食事とあわせて投与する。

したがって別の態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体G P R 40の活性化によって影響を受け得るか、または媒介される疾患または状態、特に先におよび以下に記載する疾患または状態を処置するために、本発明による化合物を、先におよび以下に記載する1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することに関する。

さらに別の態様では、本発明は、患者におけるGタンパク質共役受容体G P R 40の活性化によって媒介される疾患または状態を処置する方法であって、そのような処置を必要としている患者、好ましくはヒトに、治療有効量の本発明の化合物を、先におよび以下に記載する治療有効量の1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法に関する。

【0074】

追加の治療剤と組み合わせた本発明による化合物の使用は、同時にまたは時間差を設けて行うことができる。

本発明による化合物および1つまたは複数の追加の治療剤は、両方が1つの製剤、例えば1つの錠剤もしくはカプセル剤と一緒に存在していてもよく、または2つの同一のもしくは異なる製剤で別個に、例えばいわゆるパーツキットとして存在していてもよい。

結果的に、別の態様では、本発明は、本発明による化合物、ならびに先におよび以下に記載する1つまたは複数の追加の治療剤を含み、1つまたは複数の不活性な担体および/または希釈剤と一緒に含んでもよい医薬組成物に関する。

本発明の他の特徴および利点は、例えば本発明の原則を例示する、以下の詳細な例から明らかになるであろう。

【実施例】

【0075】

「周囲温度」および「室温」という用語は、同じ意味で使用し、約20℃の温度を示す。原則として、調製した化合物について $^1\text{H}$ -NMRおよび/または質量スペクトルを得た。生成物の特性評価に使用した分析用HPLCパラメータ(TFAはトリフルオロ酢酸を表し、FAはギ酸を表す)：

10

20

30

40

【表 5】

方法:	1			
装置:	Agilent 1200 DAおよびMS検出器搭載			
カラム:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 $\mu$ m			
カラム供給元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	%溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

10

方法:	2			
装置:	Agilent 1200 DAおよびMS検出器搭載			
カラム:	Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2.5 $\mu$ m			
カラム供給元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	%溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

20

30

方法:	3			
装置:	Waters Acquity、QDa検出器			
カラム:	Sunfire C18_3.0 x 30 mm_2.5 $\mu$ m			
カラム供給元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	%溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度[°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
1.3	0.0	100.0	1.5	60.0
1.5	0.0	100.0	1.5	60.0
1.6	95.0	5.0	1.5	60.0
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0

40

50

方法:	4			
装置	Waters Acquity、QDa検出器			
カラム:	XBridge C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm			
カラム供給元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	%溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度[°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
1.3	0.0	100.0	1.5	60.0
1.5	0.0	100.0	1.5	60.0
1.6	95.0	5.0	1.5	60.0
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0

10

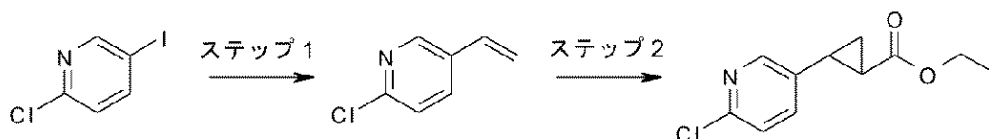
## 【 0 0 7 6 】

中間体 1

トランス - 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - シクロプロパンカルボン酸エチル  
エステル

## 【 化 1 4 】

20



## 【 0 0 7 7 】

ステップ 1 : 2 - クロロ - 5 - ビニル - ピリジン

2 M の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 ( 5 0 m L ) を、室温で、2 - クロロ - 5 - ヨード - ピリジン ( 1 0 . 0 g )、ビニルボロン酸ピナコールエステル ( 7 . 9 m L )、および 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 0 m L ) を充填した撹拌棒を取り付けたフラスコに加える。1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセンジクロロパラジウム ( I I ) ( 1 . 0 g ) を加える前に、混合物を A r で 5 分間パージする。この混合物を 7 0 ° で一晩撹拌する。室温に冷却した後、混合物を濃縮する。酢酸エチルを残渣に加え、得られた混合物を水で洗浄し、乾燥させる (  $\text{MgSO}_4$  )。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理して ( シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 : 3 = 0 : 1 )、表題化合物を得る。質量スペクトル (  $\text{ESI}^+$  ) :  $m/z = 140 / 142$  (  $\text{Cl}^-$  ) [  $\text{M} + \text{H}$  ]<sup>+</sup>。

30

あるいは、表題化合物は、EP 1 2 3 6 7 2 3 に記載されているように、2 - クロロ - ピリジン - 5 - カルバルデヒドから調製する。

ステップ 2 : トランス - 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

40

5 , 1 0 , 1 5 , 2 0 - テトラフェニル - 2 1 H , 2 3 H - ボルフィンコバルト ( I I ) ( 0 . 5 g )、1 - メチルイミダゾール ( 7 . 8 g )、およびジアゾ酢酸エチル ( ジクロロメタン中 1 3 % ; 3 1 m L ) を、室温で、2 - クロロ - 5 - ビニル - ピリジン ( 4 . 4 g ) およびトルエン ( 5 0 m L ) を充填した撹拌棒を取り付けたフラスコに加える。混合物を室温で 5 分間、次いで 8 0 ° で一晩撹拌する。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理して ( シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 : 1 )、トランス配置のラセミ表題化合物を得る。質量スペクトル (  $\text{ESI}^+$  ) :  $m/z = 226 / 228$  (  $\text{Cl}^-$  ) [  $\text{M} + \text{H}$  ]<sup>+</sup>。

あるいは、表題化合物は、EP 1 7 4 1 7 0 8 に記載されているように、3 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - アクリル酸エチルエステルおよびトリメチルスルホキシウ

50

ムハライドから得られる。

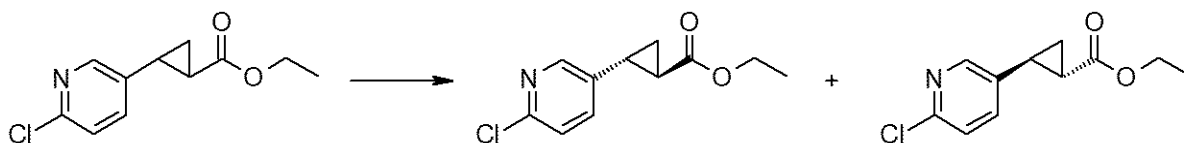
【0078】

中間体2および3

(1R, 2R) - 2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル、および (1S, 2S) - 2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【0079】

【化15】



10

純粋な表題化合物は、キラル相でのSFC分離でラセミ混合物から得られる(カラム: Chiralcel AD-H (Daicel Corp.))、5  $\mu$ m、250 mm  $\times$  2.0 mm; 溶離液: s c C O<sub>2</sub> / メタノール 90 : 10、40、150 パール、60 mL / 分):

(1S, 2S) - 2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル:  $t_R$  = 5.9 分

(1R, 2R) - 2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル:  $t_R$  = 6.8 分。

20

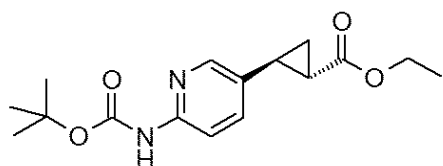
あるいは、ラセミ混合物は、カルボン酸の対応するラセミ混合物を、例えばイソプロパノールなどのアルコール中で(R) - または(S) - 1 - フェネチルアミンで処理することにより形成されるジアステレオマー塩の結晶化により分割する。1 - フェネチルアンモニウム塩のカルボン酸は、塩酸溶液で処理して遊離させ、酢酸エチルで抽出して分離する。

【0080】

中間体4

(1S, 2S) - 2 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化16】



30

tert - ブチルカルバメート (5.2 g)、(1S, 2S) - 2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (2.0 g)、C s<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> (4.3 g)、および 1, 4 - ジオキサン (24 mL) を含む攪拌棒を取り付けたフラスコを、Ar で 10 分間パージする。キサントホス (0.4 g) および酢酸パラジウム (I I) (0.2 g) を加え、フラスコを密閉し、混合物を 100 °C で 1 時間攪拌する。室温に冷却した後、NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出物を乾燥させ (M g S O<sub>4</sub>)、濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理して (シクロヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1 0 : 1)、表題化合物を得る。LC (方法 1):  $t_R$  = 0.88 分; 質量スペクトル (E S I<sup>+</sup>): m / z = 307 [M + H]<sup>+</sup>。

40

【0081】

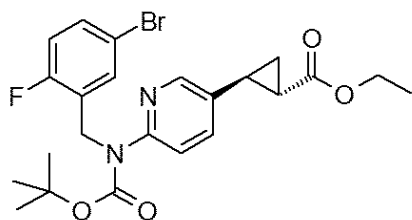
中間体5

(1S, 2S) - 2 - { 6 - [ (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - ベンジル) - tert - ブトキシカルボニル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - シクロプロパンカルボン酸エチル

50

## エステル

## 【化 17】



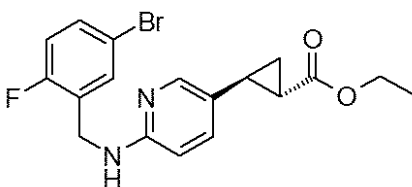
水素化ナトリウム（鉱油中 55%；0.56 g）を、（1S, 2S）- 2 - （6 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ピリジン - 3 - イル） - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル（5.50 g）、および N, N - ジメチルホルムアミド（15 mL）を充填した攪拌棒を取り付けたフラスコに加え、氷浴中で冷却する。混合物を 10 分間攪拌し、次いで 4 - プロモ - 2 - プロモメチル - 1 - フルオロ - ベンゼン（3.57 g；調製については J. Med. Chem. 1999, 42, 3572-3587 を参照のこと）を加える。氷浴を外し、混合物を室温で攪拌する。1 時間攪拌した後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理して（シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1 3 : 2）、表題化合物を得る。LC（方法 1）：t<sub>R</sub> = 1.27 分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）：m/z = 493 / 495（Br）[M + H]<sup>+</sup>。

## 【0082】

## 中間体 6

（1S, 2S）- 2 - [ 6 - （5 - プロモ - 2 - フルオロ - ベンジルアミノ） - ピリジン - 3 - イル ] - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

## 【化 18】



## 【0083】

塩酸（1, 4 ジオキサン中 4 mol / L；12 mL）を、室温で、（1S, 2S）- 2 - { 6 - [ （5 - プロモ - 2 - フルオロ - ベンジル） - tert - ブトキシカルボニル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル（6.18 g）、および 1, 4 - ジオキサン（20 mL）を充填した攪拌棒を取り付けたフラスコに加える。混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を氷浴中で冷却した攪拌した K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液にゆっくり注ぎ、得られた混合物を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濃縮して表題化合物を得る。LC（方法 1）：t<sub>R</sub> = 0.88 分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）：m/z = 393 / 395（Br）[M + H]<sup>+</sup>。

## 【0084】

## 中間体 7

（1S, 2S）- 2 - { 6 - [ 2 - フルオロ - 5 - （4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [ 1, 3, 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル） - ベンジルアミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

10

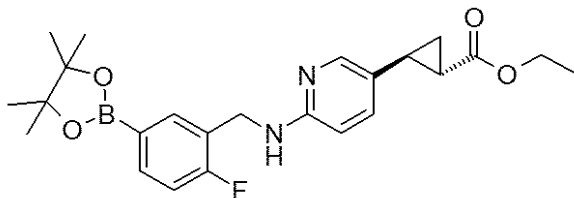
20

30

40

50

## 【化 19】



(1S, 2S) - 2 - [ 6 - ( 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - ベンジルアミノ ) - ピリジン - 3 - イル ] - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル ( 4 . 8 8 g )、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 3 . 1 5 g )、酢酸カリウム ( 2 . 4 3 g )、および 1 , 4 - ジオキサン ( 2 0 m L ) を充填した撹拌棒を取り付けたフラスコを、Ar で 1 0 分間パージする。1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン - ジクロロパラジウム ( II ) ( 1 8 1 m g ) を加え、フラスコを密閉し、混合物を還流温度で 1 時間撹拌する。室温に冷却した後、混合物をエーテルで希釈し、NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加える。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させる ( MgSO<sub>4</sub> )。有機相を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフ処理して ( MPLC ; 溶離液として MeCN / 水 / F<sub>3</sub>COOH )、表題化合物を得る。LC ( 方法 1 ) : t<sub>R</sub> = 0 . 9 7 分 ; 質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) : m / z = 4 4 1 [ M + H ]<sup>+</sup>。

10

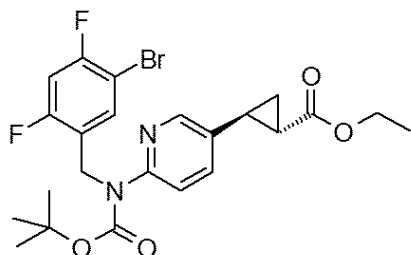
## 【 0 0 8 5 】

20

## 中間体 8

(1S, 2S) - 2 - { 6 - [ ( 4 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンジル ) - tert - ブトキシカルボニル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

## 【化 20】



30

表題化合物は、中間体 5 について記載されたものと類似の手順に従って、(1S, 2S) - 2 - ( 6 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ピリジン - 3 - イル ) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステルおよび 1 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンゼンから調製する ( 調製は、WO 2 0 1 5 / 5 1 7 2 5 を参照のこと )。LC ( 方法 1 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 2 5 分 ; 質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) : m / z = 5 1 1 / 5 1 3 ( Br ) [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【 0 0 8 6 】

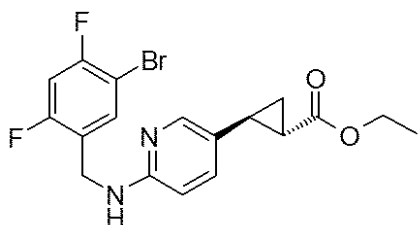
40

## 中間体 9

(1S, 2S) - 2 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンジルアミノ ) - ピリジン - 3 - イル ] - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

50

## 【化 2 1】



表題化合物は、中間体 6 について記載されたものと類似の手順に従って、(1S, 2S) - 2 - { 6 - [ ( 4 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンジル ) - tert - ブトキシカルボニル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - シクロプロパンカルボン酸エチルエステルから調製する。LC (方法 1) :  $t_R = 0.86$  分 ; 質量スペクトル (ESI+) :  $m/z = 411 / 413$  (Br) [M + H]<sup>+</sup>。

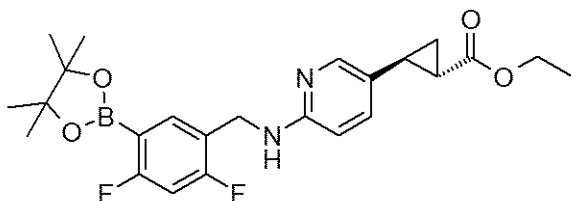
10

## 【0087】

中間体 10

(1S, 2S) - 2 - { 6 - [ 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンジルアミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

## 【化 2 2】



20

表題化合物は、中間体 7 について記載されたものと類似の手順に従って、(1S, 2S) - 2 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンジルアミノ ) - ピリジン - 3 - イル ] - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル、およびビス (ピナコラト) ジボロンから調製する。LC (方法 1) :  $t_R = 0.95$  分 ; 質量スペクトル (ESI+) :  $m/z = 459$  [M + H]<sup>+</sup>。

30

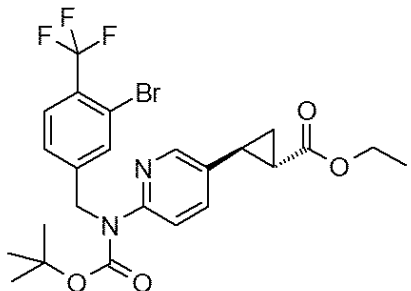
## 【0088】

中間体 11

(1S, 2S) - 2 - { 6 - [ ( 5 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - tert - ブトキシカルボニル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

## 【0089】

## 【化 2 3】



40

表題化合物は、中間体 5 について記載されたものと類似の手順に従って、(1S, 2S) - 2 - ( 6 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ピリジン - 3 - イル ) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステルおよび 2 - ブロモ - 4 - ブロモメチル - 1 - トリフルオロ

50



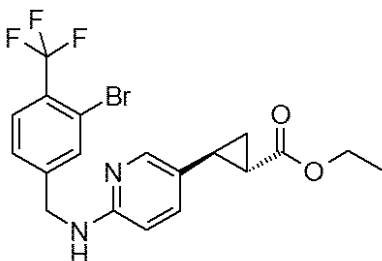
メチル - ベンゼンから調製する（調製は、WO 2 0 1 1 / 1 4 6 3 2 4を参照のこと）。  
LC（方法1）： $t_R = 1.27$ 分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 543/545$ （Br） $[M+H]^+$ 。

【0090】

中間体12

（1S, 2S）- 2 - [ 6 - （3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ）  
- ピリジン - 3 - イル ] - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化24】



10

表題化合物は、中間体6について記載されたものと類似の手順に従って、（1S, 2S）  
- 2 - { 6 - [ （5 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジル） - tert - ブトキシ  
シカルボニル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - シクロプロパンカルボン酸エチルエ  
ステルから調製する。LC（方法1）： $t_R = 0.91$ 分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m$   
 $/z = 443/445$ （Br） $[M+H]^+$ 。

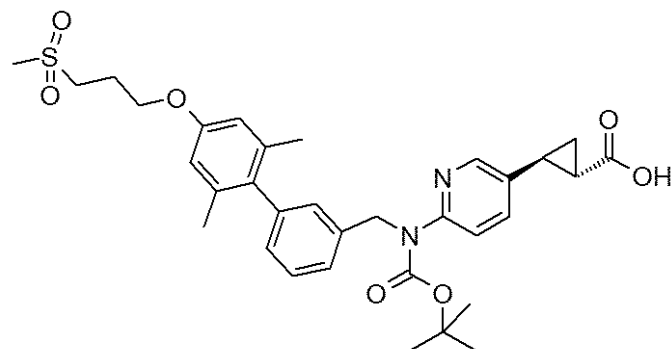
20

【0091】

中間体13

（1S, 2S）- 2 - （6 - { tert - ブトキシカルボニル - [ 4' - （3 - メタンスル  
ホニル - プロポキシ） - 2', 6' - ジメチル - ビフェニル - 3 - イルメチル ] - アミノ }  
- ピリジン - 3 - イル） - シクロプロパンカルボン酸

【化25】



30

表題化合物は、中間体5について記載されたものと類似の手順に従って、（1S, 2S）  
- 2 - （6 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ピリジン - 3 - イル） - シクロプロ  
パンカルボン酸エチルエステルおよびメタンスルホン酸4' - （3 - メタンスルホニル - プ  
ロポキシ） - 2', 6' - ジメチル - ビフェニル - 3 - イル - メチルエステルから調製する  
（調製は、WO 2 0 1 2 / 1 1 1 8 4 9を参照のこと）。表題化合物は、エステル基の加  
水分解により得る。LC（方法2）： $t_R = 1.12$ 分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m$   
 $/z = 609$   $[M+H]^+$ 。

40

【0092】

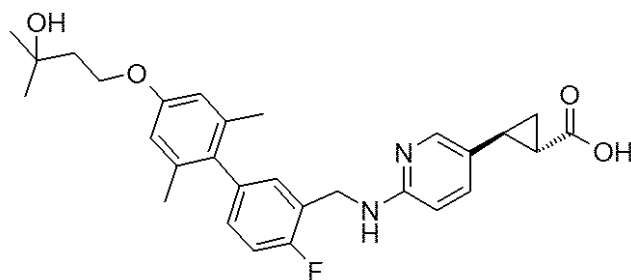
例1

（1S, 2S）- 2 - （6 - { [ 4 - フルオロ - 4' - （3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブ  
トキシ） - 2', 6' - ジメチル - ビフェニル - 3 - イルメチル ] - アミノ } - ピリジン -  
3 - イル） - シクロプロパンカルボン酸

【0093】

50

## 【化 2 6】



10

4 - ( 4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシ ) - 2 - メチル - ブタン - 2 - オール ( 0 . 1 0 g )、( 1 S , 2 S ) - 2 - { 6 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンジルアミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル ( 0 . 1 5 g )、 $K_3PO_4$  ( 0 . 1 8 g )、水 ( 1 . 5 mL ) および 1 , 4 - ジオキサン ( 1 . 5 mL ) を充填した撹拌棒を取り付けたバイアルを、Ar で 1 0 分間パージする。ビス [ ジ - tert - ブチル - ( 4 - ジメチルアミノフェニル ) - ホスフィン ] ジクロロパラジウム ( II ) ( 2 . 4 mg ;  $PdCl_2$  ( アムホス )  $_2$  ) を加え、バイアルを密閉し、混合物を 8 0 ° で 3 時間撹拌する。室温に冷却した後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理して ( シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 - 3 : 7 )、表題化合物のエチルエステルを得る。エステル ( 0 . 1 3 g ) をメタノール ( 2 mL ) に溶解し、1 M NaOH 水溶液 ( 0 . 8 mL ) で処理する。混合物を室温で一晩撹拌する。混合物を 1 M 塩酸で中和し、濾過し、HPLC ( 溶離液として MeCN /  $H_2O$  /  $F_3CCO_2H$  ) にかけて表題化合物を得る。LC ( 方法 1 ) :  $t_R = 0 . 8 9$  分 ; 質量スペクトル ( ESI<sup>-</sup> ) :  $m/z = 4 9 1 [M - H]^-$ 。

20

## 【 0 0 9 4 】

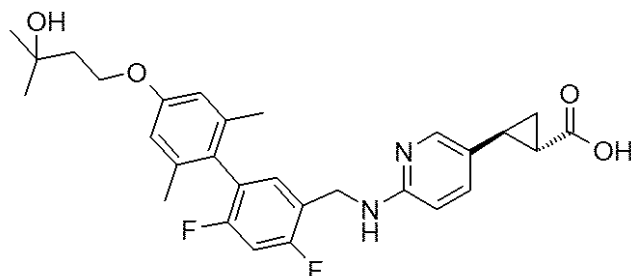
## 例 2

( 1 S , 2 S ) - 2 - ( 6 - { [ 4 , 6 - ジフルオロ - 4 ' - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブトキシ ) - 2 ' , 6 ' - ジメチル - ビフェニル - 3 - イルメチル ] - アミノ } - ピリジン - 3 - イル ) - シクロプロパンカルボン酸

30

## 【 0 0 9 5 】

## 【化 2 7】



40

表題化合物は、例 1 について記載されたものと類似の手順に従って、( 1 S , 2 S ) - 2 - { 6 - [ 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンジルアミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル、および 4 - ( 4 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシ ) - 2 - メチル - ブタン - 2 - オール から調製する。LC ( 方法 1 ) :  $t_R = 0 . 8 9$  分 ; 質量スペクトル ( ESI<sup>-</sup> ) :  $m/z = 5 0 9 [M - H]^-$ 。

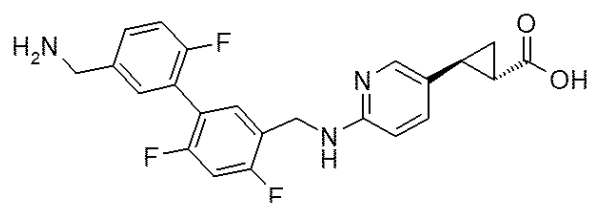
## 【 0 0 9 6 】

## 例 3

( 1 S , 2 S ) - 2 - { 6 - [ ( 5 ' - アミノメチル - 4 , 6 , 2 ' - トリフルオロ - ビフ

50

エニル - 3 - イルメチル) - アミノ] - ピリジン - 3 - イル} - シクロプロパンカルボン酸  
【化 2 8】



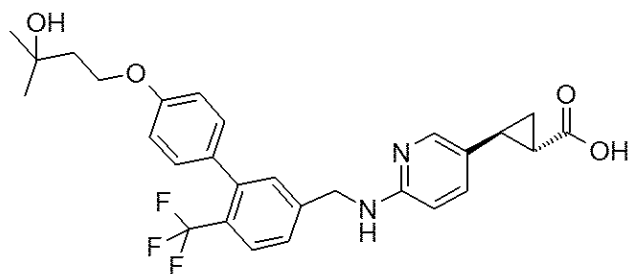
表題化合物は、例 1 について記載されたものと類似の手順に従って、(1S, 2S) - 2 - {6 - [2, 4 - ジフルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ベンジルアミノ] - ピリジン - 3 - イル} - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル、および 3 - ブロモ - 4 - フルオロ - ベンジルアミンから調製する。LC (方法 1) :  $t_R = 0.69$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 428 [M + H]^+$ 。

【0097】

例 4

(1S, 2S) - 2 - (6 - { [4' - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブトキシ) - 6 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメチル] - アミノ} - ピリジン - 3 - イル) - シクロプロパンカルボン酸

【化 2 9】



2 - メチル - 4 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェノキシ] - ブタン - 2 - オール (35 mg)、(1S, 2S) - 2 - [6 - (3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (50 mg)、 $K_3PO_4$  (100 mg)、水 (0.5 mL) および 1, 4 - ジオキサン (0.5 mL) を充填した撹拌棒を取り付けたバイアルを、Ar で 10 分間パージする。ビス [ジ - tert - ブチル - (4 - ジメチルアミノフェニル) - ホスフィン] ジクロロパラジウム (II) (3 mg;  $PdCl_2$  (アムホス)<sub>2</sub>) を加え、バイアルを密閉し、混合物を 90 ° で 3 時間撹拌する。室温に冷却した後、1 M の NaOH 水溶液 (0.5 mL) を加え、混合物を室温で 1 時間撹拌する。混合物を濾過し、HPLC (溶離液として MeCN / H<sub>2</sub>O / F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H) にかけて表題化合物を得る。LC (方法 1) :  $t_R = 0.89$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>-</sup>) :  $m/z = 513 [M - H]^-$ 。

【0098】

例 5

(1S, 2S) - 2 - (6 - { [4' - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブトキシ) - 2', 6' - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメチル] - アミノ} - ピリジン - 3 - イル) - シクロプロパンカルボン酸

【0099】

10

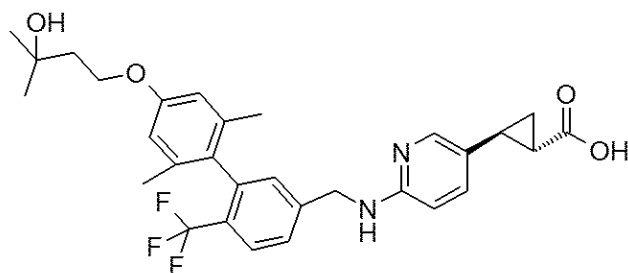
20

30

40

50

## 【化 3 0】



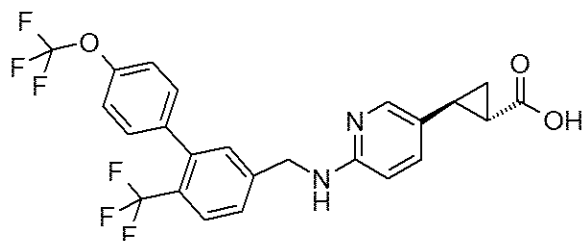
表題化合物は、例 4 について記載されたものと類似の手順に従って、(1S, 2S) - 2 - [6 - (3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル、および [4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルオキシ) - フェニルボロン酸から調製する。LC (方法 1) :  $t_R = 0.92$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>-</sup>) :  $m/z = 541$  [M - H]<sup>-</sup>。

## 【0100】

例 6

(1S, 2S) - 2 - {6 - [(4' - トリフルオロメトキシ - 6 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメチル) - アミノ] - ピリジン - 3 - イル} - シクロプロパンカルボン酸

## 【化 3 1】



表題化合物は、例 4 について記載されたものと類似の手順に従って、(1S, 2S) - 2 - [6 - (3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル、および 4 - トリフルオロメトキシ - フェニルボロン酸から調製する。LC (方法 1) :  $t_R = 0.97$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>-</sup>) :  $m/z = 495$  [M - H]<sup>-</sup>。

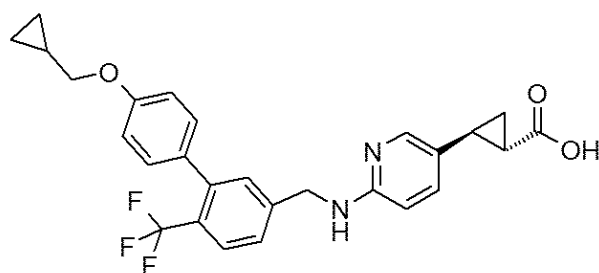
## 【0101】

例 7

(1S, 2S) - 2 - {6 - [(4' - シクロプロピルメトキシ - 6 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イルメチル) - アミノ] - ピリジン - 3 - イル} - シクロプロパンカルボン酸

## 【0102】

## 【化 3 2】



表題化合物は、例 4 について記載されたものと類似の手順に従って、(1S, 2S) - 2

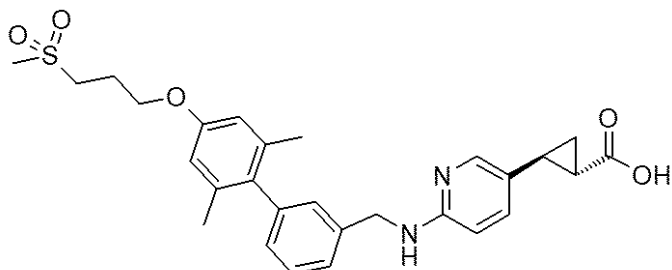
- [ 6 - ( 3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ ) - ピリジン - 3 - イル ] - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル、および 4 - シクロプロピルメトキシ - フェニルボロン酸から調製する。LC ( 方法 1 ) :  $t_R = 0.97$  分 ; 質量スペクトル (ESI<sup>-</sup>) :  $m/z = 481$  [M - H]<sup>-</sup>。

【 0 1 0 3 】

例 8

( 1 S , 2 S ) - 2 - ( 6 - { [ 4 ' - ( 3 - メタンスルホニル - プロポキシ ) - 2 ' , 6 ' - ジメチル - ビフェニル - 3 - イルメチル ] - アミノ } - ピリジン - 3 - イル ) - シクロプロパンカルボン酸

【 化 3 3 】



表題化合物は、中間体 6 について記載されたものと類似の手順に従って、( 1 S , 2 S ) - 2 - ( 6 - { tert - ブトキシカルボニル - [ 4 ' - ( 3 - メタンスルホニル - プロポキシ ) - 2 ' , 6 ' - ジメチル - ビフェニル - 3 - イルメチル ] - アミノ } - ピリジン - 3 - イル ) - シクロプロパンカルボン酸から調製する。LC ( 方法 2 ) :  $t_R = 0.84$  分 ; 質量スペクトル (ESI<sup>-</sup>) :  $m/z = 509$  [M - H]<sup>+</sup>。

【 0 1 0 4 】

以下の化合物は、例 1 または例 4 について記載されたものと類似の手順に従って、( 1 S , 2 S ) - 2 - { 6 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンジルアミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - シクロプロパン - カルボン酸エチルエステル、または ( 1 S , 2 S ) - 2 - { 6 - [ 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンジルアミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル、およびそれぞれのカップリングパートナーの臭化物 (または塩化物もしくはヨウ化物) から得てもよい。

【 0 1 0 5 】

基本手順

( 1 S , 2 S ) - 2 - { 6 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンジルアミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - シクロプロパン - カルボン酸エチルエステル、または ( 1 S , 2 S ) - 2 - { 6 - [ 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンジルアミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル ( 0.1 mmol 、 1 当量 ) 、カップリングパートナーの臭化物 ( 0.1 mmol 、 1 当量 ) 、 2 M の  $K_3PO_4$  水溶液 ( 0.25 mmol 、 2.5 当量 ) 、および 1 , 4 ジオキサン ( 1 mL ) を充填した撹拌棒を取り付けたバイアルを、Ar で 10 分間パージする。ビス [ ジ - tert - ブチル - ( 4 ジメチルアミノフェニル ) - ホスフィン ] ジクロロパラジウム ( II ) (  $PdCl_2$  ( アムホス ) <sub>2</sub> ) ; ( 0.001 mmol 、 1 mol % ) を加え、この混合物を、( TLC または HPLC により ) 出発物質たるボロン酸エステルが完全に消費されるまで、80 で撹拌する。室温に冷却した後、混合物を RP18 シリカゲルで濾過し、メタノール ( 3 mL ) で希釈する。4 M の NaOH 水溶液 ( 1.6 mmol 、 約 1.6 当量 ) を加え、混合物を室温で 3 時間撹拌する。混合物を 50 % トリフルオロ酢酸で酸性化し、クロマトグラフ処理して ( 逆相 HPLC 、 アセトニトリ

10

20

30

40

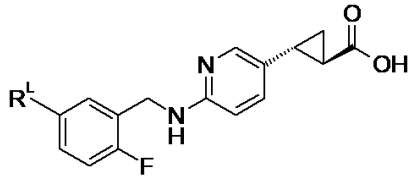
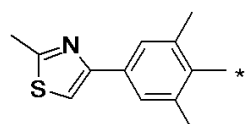
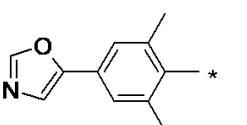
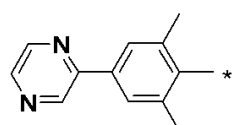
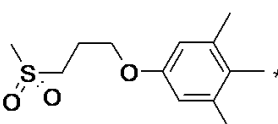
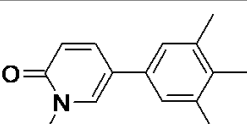
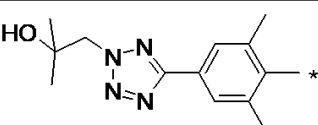
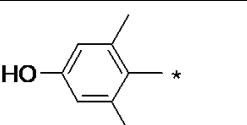
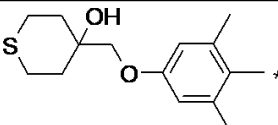
50

ル／水／トリフルオロ酢酸)、出発物質のエナントオマー純度に応じて80%～98%のエナントオマー過剰率を有する対応するカルボン酸を得る。

【0106】

あるいは、遷移金属触媒カップリングおよび得られるエステルのけん化を、室温でボロン酸エステルが完全に消費された後にカップリング反応の混合物に塩基水溶液を加えることによって、間に後処理を行わずに同じ反応容器中で実施する。

【化34】

		
例	R <sup>L</sup> (カップリングパートナーはR <sup>L</sup> -Br)	HPLCでの保持時間(方法) マススペクトル(MS)
9		LC (方法2): t <sub>R</sub> = 0.90分 MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 458 [M-H] <sup>-</sup>
10		LC (方法2): t <sub>R</sub> = 0.85分 MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 430 [M+H] <sup>-</sup>
11		LC (方法2): t <sub>R</sub> = 0.89分 MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 467 [M-H] <sup>-</sup>
12		LC (方法2): t <sub>R</sub> = 0.87 MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 525 [M-H] <sup>-</sup>
13		LC (方法2): t <sub>R</sub> = 0.86 MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 498 [M+H] <sup>-</sup>
14		LC (方法2): t <sub>R</sub> = 0.89 MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 531 [M+H] <sup>-</sup>
15		LC (方法2): t <sub>R</sub> = 0.83 MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 407 [M+H] <sup>+</sup>
16		LC (方法2): t <sub>R</sub> = 0.93 MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 537 [M+H] <sup>+</sup>

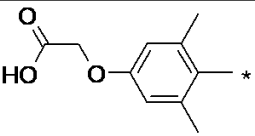
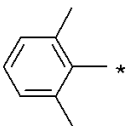
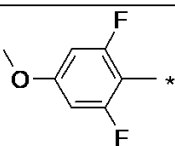
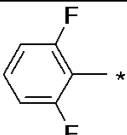
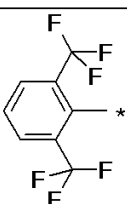
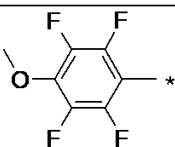
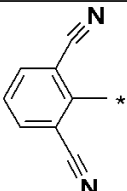
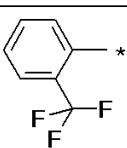
10

20

30

40

50

17	 <p>(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)酢酸メチルエステル使用</p>	<p>LC (方法2): <math>t_R = 0.84</math>  MS (ESI): <math>m/z = 465</math> <math>[M+H]^+</math></p>
18		<p>LC (方法3): <math>t_R = 0.66</math>  MS (ESI): <math>m/z = 391</math> <math>[M+H]^+</math></p>
19		<p>LC (方法3): <math>t_R = 0.65</math>  MS (ESI): <math>m/z = 429</math> <math>[M+H]^+</math></p>
20		<p>LC (方法3): <math>t_R = 0.61</math>  MS (ESI): <math>m/z = 399</math> <math>[M+H]^+</math></p>
21		<p>LC (方法3): <math>t_R = 0.70</math>  MS (ESI): <math>m/z = 499</math> <math>[M+H]^+</math></p>
22		<p>LC (方法3): <math>t_R = 0.67</math>  MS (ESI): <math>m/z = 465</math> <math>[M+H]^+</math></p>
23		<p>LC (方法3): <math>t_R = 0.52</math>  MS (ESI): <math>m/z = 413</math> <math>[M+H]^+</math></p>
24	 <p>臭化物の代わりにヨウ化物使用(R<sup>-</sup>-I)</p>	<p>LC (方法3): <math>t_R = 0.66</math>  MS (ESI): <math>m/z = 431</math> <math>[M+H]^+</math></p>

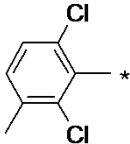
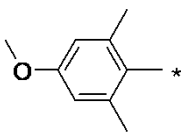
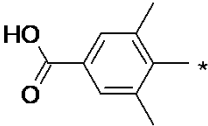
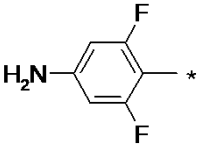
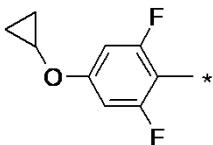
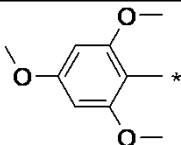
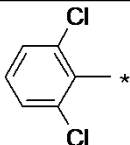
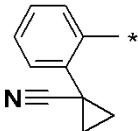
10

20

30

40

50

25	 <p>臭化物の代わりにヨウ化物使用(R<sup>-</sup>-I)</p>	LC (方法3): $t_R = 0.71$ MS (ESI): $m/z = 445 [M+H]^+$
26		LC (方法3): $t_R = 0.67$ MS (ESI): $m/z = 421 [M+H]^+$
27	 <p>4-クロロ-3,5-ジメチル-安息香酸 メチルエステル使用</p>	LC (方法3): $t_R = 0.57$ MS (ESI): $m/z = 435 [M+H]^+$
28		LC (方法3): $t_R = 0.54$ MS (ESI): $m/z = 414 [M+H]^+$
29		LC (方法3): $t_R = 0.71$ MS (ESI): $m/z = 455 [M+H]^+$
30		LC (方法3): $t_R = 0.62$ MS (ESI): $m/z = 453 [M+H]^+$
31	 <p>臭化物の代わりにヨウ化物使用(R<sup>-</sup>-I)</p>	LC (方法3): $t_R = 0.66$ MS (ESI): $m/z = 431 [M+H]^+$
32		LC (方法3): $t_R = 0.61$ MS (ESI): $m/z = 428 [M+H]^+$

10

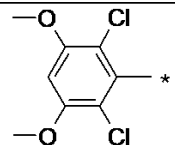
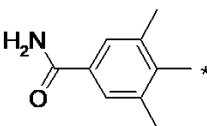
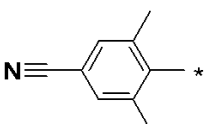
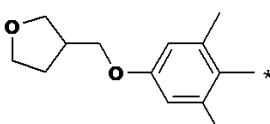
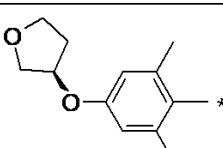
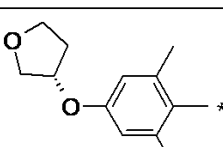
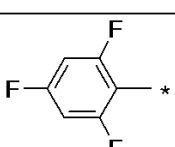
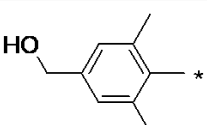
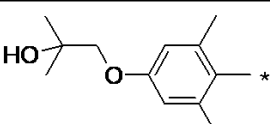
20

30

40

50



33	 <p>臭化物の代わりにヨウ化物使用(R<sup>L</sup>-I)</p>	LC (方法3): $t_R = 0.66$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 491$ [M+H] <sup>+</sup>
34		LC (方法3): $t_R = 0.51$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 434$ [M+H] <sup>+</sup>
35		LC (方法3): $t_R = 0.65$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 416$ [M+H] <sup>+</sup>
36		LC (方法3): $t_R = 0.69$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 491$ [M+H] <sup>+</sup>
37		LC (方法3): $t_R = 0.66$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 477$ [M+H] <sup>+</sup>
38		LC (方法3): $t_R = 0.66$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 477$ [M+H] <sup>+</sup>
39		LC (方法3): $t_R = 0.63$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 417$ [M+H] <sup>+</sup>
40		LC (方法3): $t_R = 0.56$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 421$ [M+H] <sup>+</sup>
41		LC (方法3): $t_R = 0.65$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 479$ [M+H] <sup>+</sup>

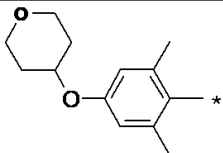
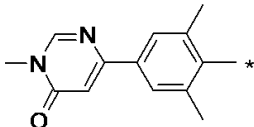
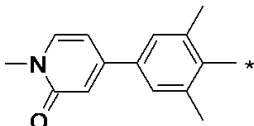
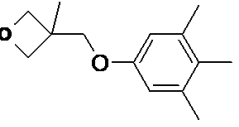
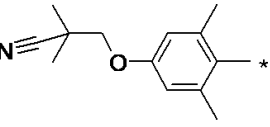
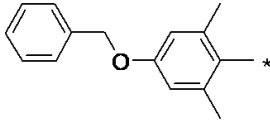
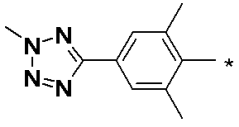
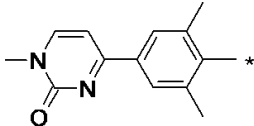
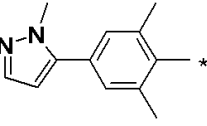
10

20

30

40

50

42		LC (方法3): $t_R = 0.69$ MS (ESI): $m/z = 491$ $[M+H]^+$
43	 臭化物の代わりにヨウ化物使用( $R^1=I$ )	LC (方法3): $t_R = 0.58$ MS (ESI): $m/z = 499$ $[M+H]^+$
44		LC (方法3): $t_R = 0.6$ MS (ESI): $m/z = 498$ $[M+H]^+$
45		LC (方法3): $t_R = 0.6$ MS (ESI): $m/z = 491$ $[M+H]^+$
46		LC (方法3): $t_R = 0.72$ MS (ESI): $m/z = 488$ $[M+H]^+$
47		LC (方法3): $t_R = 0.81$ MS (ESI): $m/z = 497$ $[M+H]^+$
48		LC (方法3): $t_R = 0.65$ MS (ESI): $m/z = 473$ $[M+H]^+$
49	 臭化物の代わりにヨウ化物使用( $R^1=I$ )	LC (方法3): $t_R = 0.52$ MS (ESI): $m/z = 499$ $[M+H]^+$
50		LC (方法3): $t_R = 0.64$ MS (ESI): $m/z = 471$ $[M+H]^+$

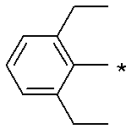
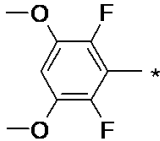
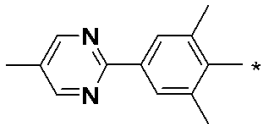
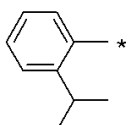
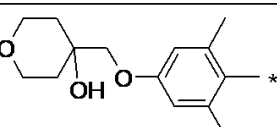
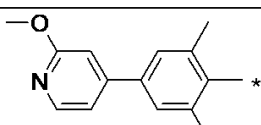
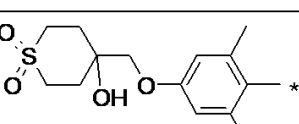
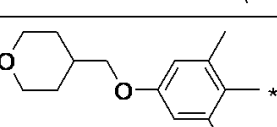
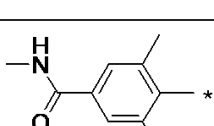
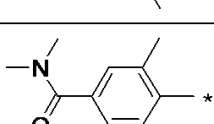
10

20

30

40

50

51		LC (方法3): $t_R = 0.74$ MS (ESI): $m/z = 149$ $[M+H]^+$
52		LC (方法3): $t_R = 0.62$ MS (ESI): $m/z = 459$ $[M+H]^+$
53		LC (方法3): $t_R = 0.69$ MS (ESI): $m/z = 483$ $[M+H]^+$
54		LC (方法3): $t_R = 0.71$ MS (ESI): $m/z = 405$ $[M+H]^+$
55		LC (方法3): $t_R = 0.61$ MS (ESI): $m/z = 521$ $[M+H]^+$
56		LC (方法3): $t_R = 0.65$ MS (ESI): $m/z = 489$ $[M+H]^+$
57		LC (方法3): $t_R = 0.59$ MS (ESI): $m/z = 569$ $[M+H]^+$
58		LC (方法3): $t_R = 0.73$ MS (ESI): $m/z = 505$ $[M+H]^+$
59		LC (方法2): $t_R = 0.82$ MS (ESI): $m/z = 448$ $[M+H]^+$
60		LC (方法2): $t_R = 0.84$ MS (ESI): $m/z = 462$ $[M+H]^+$

10

20

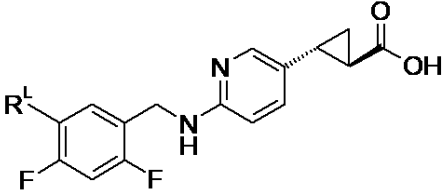
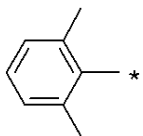
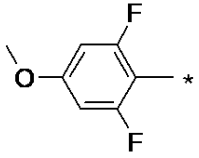
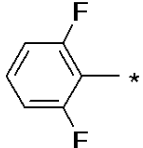
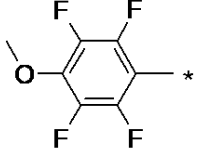
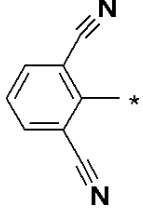
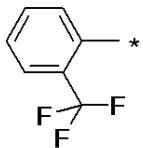
30

40

【 0 1 0 7 】

50

## 【化 3 5】

		
例	$R^L$ (カップリングパートナーは $R^L$ -Br)	HPLCでの保持時間(方法) マスペクトル(MS)
61		LC (方法3): $t_R = 0.67$ MS (ESI): $m/z = 409 [M+H]^+$
62		LC (方法4): $t_R = 0.49$ MS (ESI): $m/z = 447 [M+H]^+$
63		LC (方法3): $t_R = 0.63$ MS (ESI): $m/z = 417 [M+H]^+$
64		LC (方法3): $t_R = 0.69$ MS (ESI): $m/z = 483 [M+H]^+$
65		LC (方法3): $t_R = 0.55$ MS (ESI): $m/z = 431 [M+H]^+$
66	 臭化物の代わりにヨウ化物使用( $R^L$ -I)	LC (方法3): $t_R = 0.67$ MS (ESI): $m/z = 449 [M+H]^+$

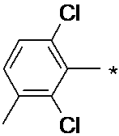
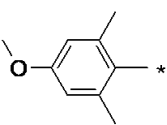
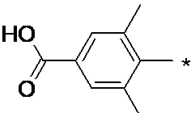
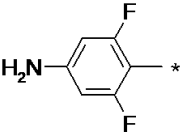
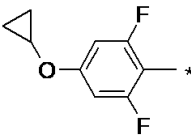
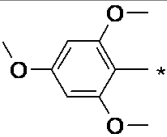
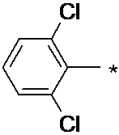
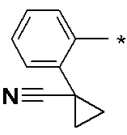
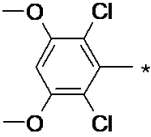
10

20

30

40

50

67	 <p>臭化物の代わりにヨウ化物使用(R<sup>L</sup>-I)</p>	LC (方法3): $t_R = 0.71$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 463$ [M+H] <sup>+</sup>
68		LC (方法3): $t_R = 0.68$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 439$ [M+H] <sup>+</sup>
69		LC (方法4): $t_R = 0.27$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 453$ [M+H] <sup>+</sup>
70		LC (方法3): $t_R = 0.56$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 432$ [M+H] <sup>+</sup>
71		LC (方法3): $t_R = 0.72$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 473$ [M+H] <sup>+</sup>
72		LC (方法3): $t_R = 0.62$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 471$ [M+H] <sup>+</sup>
73	 <p>臭化物の代わりにヨウ化物使用(R<sup>L</sup>-I)</p>	LC (方法3): $t_R = 0.67$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 449$ [M+H] <sup>+</sup>
74		LC (方法3): $t_R = 0.62$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 446$ [M+H] <sup>+</sup>
75	 <p>臭化物の代わりにヨウ化物使用(R<sup>L</sup>-I)</p>	LC (方法3): $t_R = 0.67$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 509$ [M+H] <sup>+</sup>

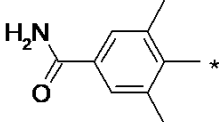
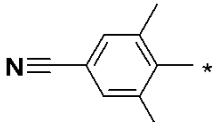
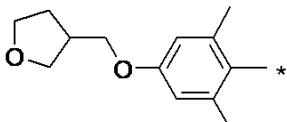
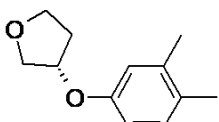
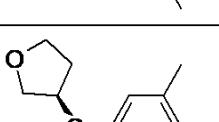
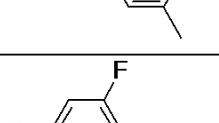
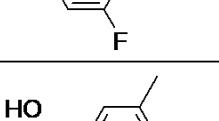
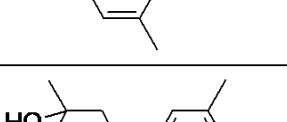

10

20

30

40

50

76		LC (方法4): $t_R = 0.4$ MS (ESI): $m/z = 452$ $[M+H]^+$
77		LC (方法3): $t_R = 0.66$ MS (ESI): $m/z = 434$ $[M+H]^+$
78		LC (方法3): $t_R = 0.70$ MS (ESI): $m/z = 509$ $[M+H]^+$
79		LC (方法3): $t_R = 0.66$ MS (ESI): $m/z = 495$ $[M+H]^+$
80		LC (方法3): $t_R = 0.66$ MS (ESI): $m/z = 495$ $[M+H]^+$
81		LC (方法3): $t_R = 0.65$ MS (ESI): $m/z = 435$ $[M+H]^+$
82		LC (方法3): $t_R = 0.43$ MS (ESI): $m/z = 439$ $[M+H]^+$
83		LC (方法3): $t_R = 0.66$ MS (ESI): $m/z = 497$ $[M+H]^+$
84		LC (方法3): $t_R = 0.52$ MS (ESI): $m/z = 509$ $[M+H]^+$

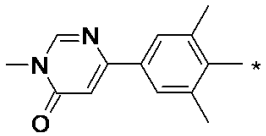
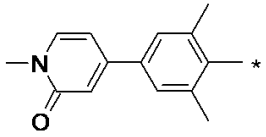
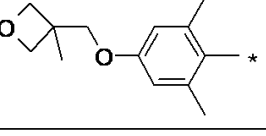
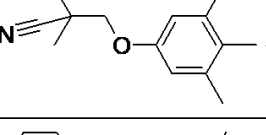
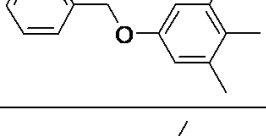
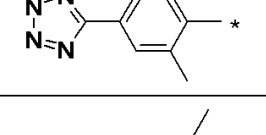
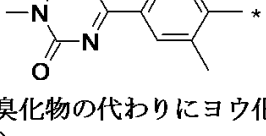
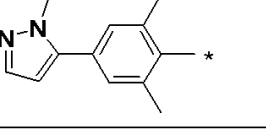
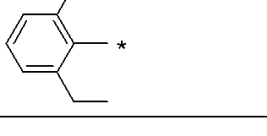
10

20

30

40

50

85	 <p>臭化物の代わりにヨウ化物使用(R<sup>L</sup>-I)</p>	LC (方法3): $t_R = 0.59$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 517 [M+H]^+$
86		LC (方法3): $t_R = 0.60$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 516 [M+H]^+$
87		LC (方法4): $t_R = 0.53$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 509 [M+H]^+$
88		LC (方法3): $t_R = 0.73$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 506 [M+H]^+$
89		LC (方法3): $t_R = 0.81$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 515 [M+H]^+$
90		LC (方法3): $t_R = 0.66$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 491 [M+H]^+$
91	 <p>臭化物の代わりにヨウ化物使用(R<sup>L</sup>-I)</p>	LC (方法4): $t_R = 0.54$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 517 [M+H]^+$
92		LC (方法3): $t_R = 0.65$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 489 [M+H]^+$
93		LC (方法3): $t_R = 0.74$ MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 437 [M+H]^+$

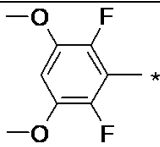
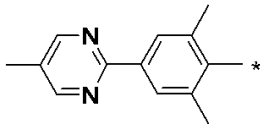
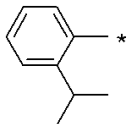
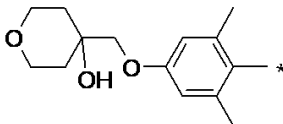
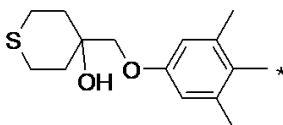
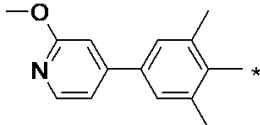
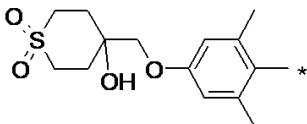
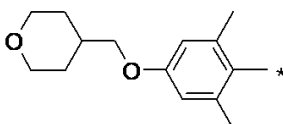
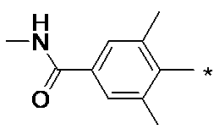
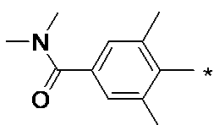
10

20

30

40

50

94		LC (方法3): $t_R = 0.63$ MS (ESI): $m/z = 477 [M+H]^+$
95		LC (方法3): $t_R = 0.70$ MS (ESI): $m/z = 501 [M+H]^+$
96		LC (方法3): $t_R = 0.72$ MS (ESI): $m/z = 423 [M+H]^+$
97		LC (方法3): $t_R = 0.62$ MS (ESI): $m/z = 539 [M+H]^+$
98		LC (方法4): $t_R = 0.54$ MS (ESI): $m/z = 555 [M+H]^+$
99		LC (方法3): $t_R = 0.66$ MS (ESI): $m/z = 516 [M+H]^+$
100		LC (方法3): $t_R = 0.59$ MS (ESI): $m/z = 587 [M+H]^+$
101		LC (方法3): $t_R = 0.73$ MS (ESI): $m/z = 523 [M+H]^+$
102		LC (方法2): $t_R = 0.82$ MS (ESI): $m/z = 466 [M+H]^+$
103		LC (方法2): $t_R = 0.85$ MS (ESI): $m/z = 480 [M+H]^+$

10

20

30

40

50



## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 K	31/44 (2006.01)	A 6 1 K	31/44	
C 0 7 D	417/12 (2006.01)	C 0 7 D	417/12	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
A 6 1 K	31/497(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
C 0 7 D	409/12 (2006.01)	C 0 7 D	409/12	
A 6 1 K	31/4436(2006.01)	A 6 1 K	31/4436	
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12	
A 6 1 K	31/443(2006.01)	A 6 1 K	31/443	
A 6 1 K	31/4433(2006.01)	A 6 1 K	31/4433	
A 6 1 K	31/4427(2006.01)	A 6 1 K	31/4427	
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506	

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100168631

弁理士 佐々木 康匡

(72)発明者 エックハルト マティアス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート  
パテント内

(72)発明者 ペーテルス シュテファン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート  
パテント内

(72)発明者 ワグナー ホルガー

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート  
パテント内

審査官 池上 佳菜子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 5 / 0 8 7 7 1 0 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 0 7 / 0 1 3 6 8 9 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 0 5 / 0 5 1 8 9 0 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 0 9 / 0 5 4 3 9 0 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 0 8 / 0 6 6 0 9 7 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 5 / 1 2 5 0 8 5 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 0 4 / 0 4 1 2 6 6 ( W O , A 1 )

特表 2 0 1 5 - 5 2 5 7 8 2 ( J P , A )

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 2 1 3 / 7 4

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