

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-525684

(P2017-525684A)

(43) 公表日 平成29年9月7日 (2017.9.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 207/16 (2006.01)	C O 7 D 207/16 C S P	4 C O 5 O
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	4 C O 6 9
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12	4 C O 8 6
C O 7 D 487/16 (2006.01)	C O 7 D 487/16	4 C 2 O 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 144 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-503919 (P2017-503919)	(71) 出願人	516127558 ノーレックス インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 7 0 5 4 パーシッパニー インターペー ス パークウェイ 4 0 0 モリス コー ポレート センター スリー内
(86) (22) 出願日	平成27年7月24日 (2015.7.24)	(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(85) 翻訳文提出日	平成29年3月23日 (2017.3.23)	(74) 代理人	100088694 弁理士 弟子丸 健
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/042070	(74) 代理人	100103610 弁理士 ▲吉▼田 和彦
(87) 国際公開番号	W02016/014982	(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(87) 国際公開日	平成28年1月28日 (2016.1.28)		
(31) 優先権主張番号	62/028, 512		
(32) 優先日	平成26年7月24日 (2014.7.24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/129, 388		
(32) 優先日	平成27年3月6日 (2015.3.6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 N-メチルーD-アスパラギン酸受容体モジュレーターならびにその製造方法及び使用方法

(57) 【要約】

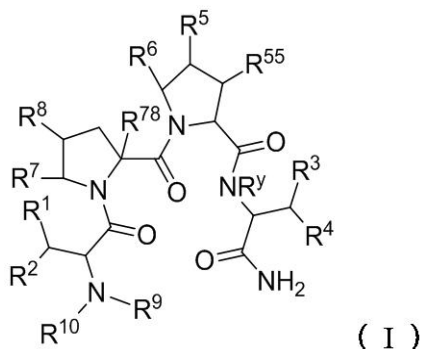
NMDA 受容体活性の調節における効力が強化された化合物が開示されている。前述の化合物は、疾患及び障害の処置、例えば学習、認知活動、及び鎮痛、特に神経障害性疼痛の軽減及び/または低減における使用が考慮される。経口使用可能な製剤及び静脈内製剤を含む他の薬学的に許容される化合物送達形態も開示されている。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :



10

を有する化合物、及び薬学的に許容されるその塩：

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ、水素；ハロゲン； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} パーフルオロアルキル； C_{2-6} アルケニル； C_{2-6} アルキニル； C_{3-6} シクロアルキル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C_{1-3} アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール； $-OR^x$ ； $-C(O)R^x$ ； $-CO_2(R^x)$ ； $-C(O)N(R^x)_2$ ； $-C(NR^x)N(R^x)_2$ ； $-OC(O)R^x$ ； $-OCO_2R^x$ ； $-OC(O)N(R^x)_2$ ； $-N(R^x)_2$ ； $-NR^xC(O)R^x$ ； $-NR^xC(O)N(R^x)_2$ ； $-NR^xC(O)OR^x$ ；ならびに $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択され；ここで、 C_{1-6} アルキルは、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C_{1-3} アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびに $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく；

20

R^5 及び R^6 は、水素；所望によりハロゲン、ヒドロキシル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル； C_{1-6} パーフルオロアルキル；所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；ならびに $-Q-Ar$ からなる群より独立して選択され、式中、Qは結合であるか、所望により1、2、または3個の独立して選択されるハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレンであり、Arは、フェニルと、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C_{1-3} アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリールとからなる群より選択され、ここで、フェニル及びヘテロアリールはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい、または

30

R^5 及び R^6 は、それらが結合している原子と共に、 C_{3-6} シクロアルキル、または3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C_{1-3} アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し、ここで、前記 C_{3-6} シクロアルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく、

40

R^{55} はHであるか、または R^{55} 及び R^5 は、それらが結合している原子と共に、 C_{3-6} シクロアルキル、または3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C_{1-3} アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し、ここで、前記 C_{3-6} シクロア

50

ルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されているとしてもよく；

R^7 及び R^{78} はそれぞれ、水素； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；5～6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール；3～6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリル；ならびにフェニルからなる群より独立して選択され；ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；フェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびに $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されているとしてもよく、

R^8 は、水素；ハロゲン；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；5～6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール；3～6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリル；ならびにフェニルからなる群より選択され；ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；及びフェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されているとしてもよい；または

R^7 及び R^8 は、それらが結合している原子と共に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または 3～6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し；ここで、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されているとしてもよく；

ただし、 R^7 、 R^{78} 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも 1 つは H でないものとし；

R^9 及び R^{10} は、出現するごとに独立して、水素；所望によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、フェニル、ならびに 5～6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリールからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されているとしてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されているとしてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されているとしてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニル；所望により $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されているとしてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；所望により $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル； $C_1 \sim 6$ アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシル； $-C(O)R^x$ ； $-CO_2(R^x)$ ； $-C(O)N(R^x)_2$ ； $-C(NR^x)N(R^x)_2$ ；及び $-C(R^x)_3$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されているとしてもよいフェニルからなる群より選択されるか；または

R^9 及び R^{10} は、それぞれが結合している窒素原子と共に、所望により $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独

10

20

30

40

50

立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルを形成し；ここで、 R^9 及び R^{10} が 6 個の環原子を含むヘテロシクリルを形成する場合、前記ヘテロシクリルは、所望により、 R^9 及び R^{10} に結合している窒素原子に加えて、N、NH、N (C 1 ~ C 3 アルキル)、O、及び S からなる群より選択される第 2 の環ヘテロ原子を含んでもよく；

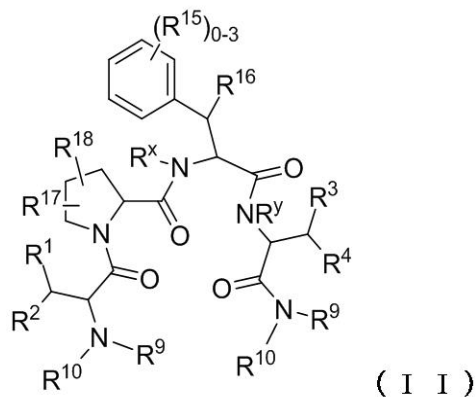
R^x は、出現するごとに独立して、水素；ハロゲン；アシル； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル；及びフェニルからなる群より選択され；かつ

R^y は水素または $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【請求項 2】

式 (I I)

10



20

を有する化合物、及び薬学的に許容されるその塩：

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、水素；ハロゲン；所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N (C 1 ~ C 3 アルキル)、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール、ならびに N (R^x)₂ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル； $C_2 \sim 6$ アルケニル； $C_2 \sim 6$ アルキニル； $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；フェニル；5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N (C 1 ~ C 3 アルキル)、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール；-OR^x；-C(O)R^x；-CO₂(R^x)；-C(O)N(R^x)₂；-C(NR^x)N(R^x)₂；-OC(O)R^x；-OCO₂R^x；-OC(O)N(R^x)₂；-N(R^x)₂；-NR^xC(O)R^x；-NR^xC(O)N(R^x)₂；-NR^xC(O)OR^x；ならびに -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂ からなる群より独立して選択され；

30

R^{15} が存在する場合、 R^{15} はフェニル環に結合している水素原子を置き換え、 R^{15} が出現する場合は、 R^{15} のそれぞれが、水素；ハロゲン；ヒドロキシル； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル； $C_1 \sim 6$ アルコキシ；5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N (C 1 ~ C 3 アルキル)、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール；3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N (C 1 ~ C 3 アルキル)、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリル；ならびにフェニルからなる群より独立して選択され；ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びフェニルは、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N (C 1 ~ C 3 アルキル)、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびに N (R^x)₂ から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

40

R^{16} は、水素；ハロゲン； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル；及びフェニ

50

ルからなる群より選択され；

R^{17} 及び R^{18} はそれぞれ、水素；ハロゲン；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフオロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリル；ならびにフェニルからなる群より独立して選択され；ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びフェニルは、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびにN(R^x)₂から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく；ただし、 R^{17} がピロリジン窒素に対してである場合、 R^{17} はハロゲンであることもヒドロキシルであることもできず、 R^{18} がピロリジン窒素に対してである場合、 R^{18} はハロゲンであることもヒドロキシルであることもできないか；または

R^{17} 及び R^{18} は、それらが結合している原子と共に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し；ここで、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及びN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく；

R^9 及び R^{10} は、出現するごとに独立して、水素；所望によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、フェニル、ならびに5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリールからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフオロアルキル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニル；所望により $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；所望により $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフオロアルキル； $C_1 \sim 6$ アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシル；-C(O) R^x ；-CO₂(R^x)；-C(O)N(R^x)₂；-C(N(R^x))N(R^x)₂；及び-C(R^x)₃からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいフェニルからなる群より選択されるか；または

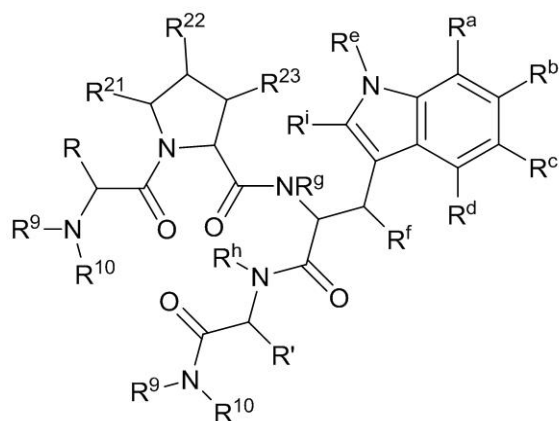
R^9 及び R^{10} は、それぞれが結合している窒素原子と共に、所望により $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい3～6個の環原子を含むヘテロシクリルを形成し；ここで、 R^9 及び R^{10} が6個の環原子を含むヘテロシクリルを形成する場合、前記ヘテロシクリルは所望により、 R^9 及び R^{10} に結合している窒素原子に加えて、N、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より選択される第2の環ヘテロ原子を含んでもよく；

R^x は、出現するごとに独立して、水素；ハロゲン；アシル； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフオロアルキル；及びフェニルからなる群より選択され；かつ

R^y は水素または $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【請求項3】

式 (I I I)：



10

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩：

式中、

R は - C (R ¹) (R ¹¹) (R ²) であり；

R ' は - C (R ³) (R ³¹) (R ⁴) であり；

R ¹ 及び R ² のそれぞれは、

水素；

ハロゲン；

所望によりハロゲン；ヒドロキシル；C₁～C₆アルコキシ；フェニル；N (R ^x)₂；C₃～C₆シクロアルキル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N (C 1～C 3アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびに3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N (C 1～C 3アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいC₁～C₆アルキル（ここで、前記フェニル、シクロアルキル (c y c l o a k y l)、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆パーフルオロアルキル；及びN (R ^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい）；

20

30

C₁～C₆パーフルオロアルキル；

C₂～C₆アルケニル；

C₂～C₆アルキニル；

所望により1、2または3個の独立して選択されるC₁～C₃アルキルで置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル；

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆パーフルオロアルキル；及びN (R ^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル；

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆パーフルオロアルキル；及びN (R ^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N (C 1～C 3アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；

40

- O R ^x ；

- C (O) R ^x ；

- C O₂ (R ^x) ；

- C (O) N (R ^x)₂ ；

- C (N R ^x) N (R ^x)₂ ；

- O C (O) R ^x ；

- O C O₂ R ^x ；

50

- $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$;
- $\text{N}(\text{R}^x)_2$;
- $\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$;
- $\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$;
- $\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$; ならびに
- $\text{NR}^x\text{C}(\text{NR}^x)\text{N}(\text{R}^x)_2$

からなる群より独立して選択されるか ; または

R^1 及び R^2 は、それぞれが結合している炭素原子と共に、(i) フェニル及び (i i) 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S から独立して選択されるヘテロアリールからなる群より選択される環を形成し ; そのそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; フェニル、及び $\text{N}(\text{R}^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく ;

R^3 及び R^4 のそれぞれは、

水素 ;

ハロゲン ;

所望によりハロゲン ; ヒドロキシル ; $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシ ; フェニル ; $\text{N}(\text{R}^x)_2$; $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル ; 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール ; ならびに 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリルからなる群より独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル (ここで、前記フェニル、シクロアルキル (cycloalkyl)、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; 及び $\text{N}(\text{R}^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい) ;

$\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ;

$\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル ;

$\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル ;

所望により 1、2 または 3 個の独立して選択される $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルで置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル ;

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; 及び $\text{N}(\text{R}^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル ;

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; 及び $\text{N}(\text{R}^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール ;

- OR^x ;
- $\text{C}(\text{O})\text{R}^x$;
- $\text{CO}_2(\text{R}^x)$;
- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$;
- $\text{C}(\text{NR}^x)\text{N}(\text{R}^x)_2$;
- $\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$;
- OCO_2R^x ;
- $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$;
- $\text{N}(\text{R}^x)_2$;
- $\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$;

- $\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$;
- $\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$; ならびに
- $\text{NR}^x\text{C}(\text{NR}^x)\text{N}(\text{R}^x)_2$

からなる群より独立して選択されるか ; または

R^3 及び R^4 は、それぞれが結合している炭素原子と共に、(i) フェニル及び (i i) 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S から独立して選択されるヘテロアリールからなる群より選択される環を形成し、そのそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; フェニル、及び $\text{N}(\text{R}^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく ;

R^{11} 及び R^{31} のそれぞれは、独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、または $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキルであるか ; または

R^1 及び R^2 が共にフェニルまたはヘテロアリールを形成する場合には、 R^{11} は存在せず ;

R^3 及び R^4 が共にフェニルまたはヘテロアリールを形成する場合には、 R^{31} は存在せず ;

R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d のそれぞれは、水素 ; ハロゲン ; ヒドロキシル ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル ; $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ ; 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール ; 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリル ; ならびにフェニルからなる群より独立して選択され、ここで、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びフェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $\text{N}(\text{R}^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく ;

R^e 及び R^g のそれぞれは、水素 ; アシル ; $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル ; $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; 及びフェニルからなる群より独立して選択され ;

R^f は、水素 ; ハロゲン ; アシル ; $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル ; $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; 及びフェニルからなる群より選択され ;

R^h は水素または $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルであり ;

R^i は、水素 ; ハロゲン ; シアノ、 CH_3 、及び CF_3 からなる群より選択され ;

R^{21} は、水素 ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル ; $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ ; $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルコキシ ; $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アシルオキシ、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール ; 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリル ; ならびにフェニルからなる群より選択され ; ここで、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びフェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル、フェニル、及び $\text{N}(\text{R}^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で独立して置換されていてもよく ;

R^{22} 及び R^{23} のそれぞれは、水素 ; ハロゲン ; ヒドロキシル ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル ; $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ ; $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルコキシ ; $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アシルオキシ、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール ; 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリル ; ならびにフェニルからなる群より独立して

10

20

30

40

50

選択され；ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びフェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2または3個の置換基で独立して置換されていてもよい；または

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれが結合している炭素原子と共に、(i)環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSから独立して選択される3～6員ヘテロシクリル；(ii) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(iii)フェニル；ならびに(iv)5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSから独立して選択されるヘテロアリールからなる群より選択される環を形成し；ここで、(i)～(iv)のそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく；かつ R^{23} は上に定義したとおりであるか；または

R^{22} 及び R^{23} は、それぞれが結合している炭素原子と共に、(i)環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSから独立して選択される3～6員ヘテロシクリル；(ii) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(iii)フェニル；ならびに(iv)5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSから独立して選択されるヘテロアリールからなる群より選択される環を形成し；ここで、(i)～(iv)のそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく；かつ R^{21} は上に定義したとおりであり；

R^9 及び R^{10} が出現する場合は、そのそれぞれが、水素；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群よりそれぞれ独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群よりそれぞれ独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群よりそれぞれ独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニル；所望により $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群よりそれぞれ独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；ならびに所望により $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル； $C_1 \sim 6$ アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシル； $-C(O)R^x$ ； $-CO_2(R^x)$ ； $-C(O)N(R^x)_2$ ； $-C(NR^x)N(R^x)_2$ ；及び $-C(R^x)_3$ からなる群よりそれぞれ独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいフェニルからなる群より独立して選択されるか；または

R^9 及び R^{10} は、それぞれが結合している窒素原子と共に、所望により $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群よりそれぞれ独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい、3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し；ここで、 R^9 及び R^{10} が6個の環原子を含むヘテロシクリルを形成する場合、前記ヘテロシクリルは、所望により、 R^9 及び R^{10} に結合している窒素原子に加えて、N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSからなる群より選択される第2の環ヘテロ原子を含んでもよく；かつ

R^x は、出現するごとに独立して、水素；ハロゲン；アシル； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；及びフェニルからなる群より選択される。

【請求項4】

R^{21} は、水素； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ

; $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ; 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール; 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリル; ならびにフェニルからなる群より選択され; ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びフェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル、フェニル、及びN (R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2または3個の置換基で独立して置換されていてもよく; かつ

R^{22} 及び R^{23} のそれぞれは、水素; ハロゲン; ヒドロキシル; $C_1 \sim C_6$ アルキル; $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル; $C_1 \sim C_6$ アルコキシ; $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ; 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール; 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリル; ならびにフェニルからなる群より独立して選択され; ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びフェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル、フェニル、及びN (R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2または3個の置換基で独立して置換されていてもよい、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R^{22} 及び R^{23} の一方(例えば R^{22})は、ハロゲン; ヒドロキシル; $C_1 \sim C_6$ アルキル; $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル; $C_1 \sim C_6$ アルコキシ; $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ; 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール; 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリル; ならびにフェニルからなる群より選択され; ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びフェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル、フェニル、及びN (R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2または3個の置換基で独立して置換されていてもよく、かつ他方は水素である、請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

R^{22} 及び R^{23} の一方(例えば R^{22})は、ヒドロキシル; $C_1 \sim C_6$ アルコキシ; 及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシからなる群より独立して選択され; ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル; フェニル、及びN (R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2または3個の置換基で独立して置換されていてもよく、かつ他方は水素である、請求項3に記載の化合物。

【請求項7】

R^{21} が水素である、請求項1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれが結合している炭素原子と共に、(i) 環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSから独立して選択される3 ~ 6 員ヘテロシクリル; (ii) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル; (iii) フェニル; ならびに(iv) 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSから独立して選択され

るヘテロアリアルからなる群より選択される環を形成し；ここで、(i) ~ (iv) のそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；かつ R^{23} は上に定義したとおりであるか；または R^{22} 及び R^{23} は、それぞれが結合している炭素原子と共に、(i) 環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及び S から独立して選択される 3 ~ 6 員ヘテロシクリル；(ii) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(iii) フェニル；ならびに (iv) 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリアルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及び S から独立して選択されるヘテロアリアルからなる群より選択される環を形成し；ここで、(i) ~ (iv) のそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；かつ R^{23} は上に定義したとおりである、請求項 3 に記載の化合物。

10

【請求項 9】

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれが結合している炭素原子と共に、(i) 環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及び S から独立して選択される 3 ~ 6 員ヘテロシクリル；(ii) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(iii) フェニル；ならびに (iv) 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリアルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及び S から独立して選択されるヘテロアリアルからなる群より選択される環を形成し；ここで、(i) ~ (iv) のそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい、請求項 3 に記載の化合物。

20

【請求項 10】

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれが結合している炭素原子と共に、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成する、請求項 9 に記載の化合物。

30

【請求項 11】

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれが結合している炭素原子と共に、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい C_3 または C_5 シクロアルキル環を形成する、請求項 9 に記載の化合物。

40

【請求項 12】

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれが結合している炭素原子と共に、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル環を形成する、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれが結合している炭素原子と共に、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリアルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及び S から独立して選択されるヘテロアリアルを形成し、そのそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^{23} が水素である、請求項 9 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^{22} 及び R^{23} は、それぞれが結合している炭素原子と共に、(i) 環原子のうちの 1、

50

2、または3個がN、NH、N(C₁~C₃アルキル)、O、及びSから独立して選択される3~6員ヘテロシクリル；(i i) C₃~C₆シクロアルキル；(i i i) フェニル；ならびに(i v) 5~6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C₁~C₃アルキル)、O、及びSから独立して選択されるヘテロアリールからなる群より選択される環を形成し；ここで、(i)~(i v)のそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₆アルキル、C₁~₆パーフルオロアルキル；フェニル、及びN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい、請求項3に記載の化合物。

【請求項16】

R²²及びR²³は、それぞれが結合している炭素原子と共に、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₆アルキル、C₁~₆パーフルオロアルキル；フェニル、及びN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいC₃~C₆シクロアルキル環を形成する、請求項15に記載の化合物。

10

【請求項17】

R²²及びR²³は、それぞれが結合している炭素原子と共に、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₆アルキル、C₁~₆パーフルオロアルキル；フェニル、及びN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいC₃またはC₅シクロアルキル環を形成する、請求項15に記載の化合物。

【請求項18】

R²²及びR²³は、それぞれが結合している炭素原子と共に、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₆アルキル、C₁~₆パーフルオロアルキル；フェニル、及びN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル環を形成する、請求項15に記載の化合物。

20

【請求項19】

R²²及びR²³は、それぞれが結合している炭素原子と共に、5~6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C₁~C₃アルキル)、O、及びSから独立して選択されるヘテロアリールを形成し、そのそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₆アルキル、C₁~₆パーフルオロアルキル；フェニル、及びN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい、請求項15に記載の化合物。

30

【請求項20】

R²¹が水素である、請求項15~19のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

R¹及びR²のそれぞれは、

水素；

ハロゲン；

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁~₆アルコキシ、フェニル、N(R^x)₂、C₃~C₆シクロアルキル、5~6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C₁~C₃アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール、ならびに3~6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C₁~C₃アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいC₁~₆アルキル(ここで、前記フェニル、シクロアルキル(cyclolacyl)、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₆アルキル、C₁~₆パーフルオロアルキル；及びN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい)；

40

C₁~₆パーフルオロアルキル；

C₂~₆アルケニル；

C₂~₆アルキニル；

50

所望により 1、2 または 3 個の独立して選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキル；及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル；

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキル；及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい、5 ～ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール；

- OR^x ；
- $C(O)R^x$ ；
- $CO_2(R^x)$ ；
- $C(O)N(R^x)_2$ ；
- $C(NR^x)N(R^x)_2$ ；
- $OC(O)R^x$ ；
- OCO_2R^x ；
- $OC(O)N(R^x)_2$ ；
- $N(R^x)_2$ ；
- $NR^xC(O)R^x$ ；
- $NR^xC(O)N(R^x)_2$ ；
- $NR^xC(O)OR^x$ ；ならびに
- $NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$

からなる群より独立して選択される、

請求項 3 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

R^1 が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキル；または -OH である、請求項 3 ～ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

R^2 が、

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、フェニル、 $N(R^x)_2$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、5 ～ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール、ならびに 3 ～ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル（ここで、前記フェニル、シクロアルキル (cycloalkyl)、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキル；及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい）；または

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキル；及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルである、請求項 3 ～ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

R^{11} が水素である、請求項 21 ～ 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R^{11} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 21 ～ 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

R^3 及び R^4 のそれぞれが、

10

20

30

40

50

水素；

ハロゲン；

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、フェニル、 $N(R^x)_2$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール、ならびに3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル（ここで、前記フェニル、シクロアルキル(cycloalkyl)、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい）；

$C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；

$C_2 \sim 6$ アルケニル；

$C_2 \sim 6$ アルキニル；

所望により1、2または3個の独立して選択される $C_1 \sim 3$ アルキルで置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル；

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；

- OR^x ；

- $C(O)R^x$ ；

- $CO_2(R^x)$ ；

- $C(O)N(R^x)_2$ ；

- $C(NR^x)N(R^x)_2$ ；

- $OC(O)R^x$ ；

- OCO_2R^x ；

- $OC(O)N(R^x)_2$ ；

- $N(R^x)_2$ ；

- $NR^xC(O)R^x$ ；

- $NR^xC(O)N(R^x)_2$ ；

- $NR^xC(O)OR^x$ ；ならびに

- $NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$

からなる群より独立して選択される、請求項3～25のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項27】

R^3 が-OHである、請求項3～26のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項28】

R^4 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項3～27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項29】

R^{31} が水素である、請求項26～28のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項30】

R^1 及び R^2 は、それぞれが結合している炭素原子と共に、(i)フェニル及び(ii)5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSから独立して選択されるヘテロアリー

10

20

30

40

50

ルからなる群より選択される環を形成し；そのそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく；かつ R^{11} は存在しない、請求項3～20及び26～29のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項31】

R^1 及び R^2 は、それぞれが結合している炭素原子と共に、フェニルを形成する、請求項30に記載の化合物。

【請求項32】

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、及び R^f のそれぞれが水素である、請求項3～31のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項33】

R^9 及び R^{10} が出現する場合は、そのそれぞれが水素である、請求項3～32のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項34】

R^i が水素である、請求項3～33のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項35】

R^g が水素である、請求項3～34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項36】

R^g が CH_3 である、請求項3～34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項37】

R^h が水素である、請求項3～36のいずれか一項に記載の化合物。

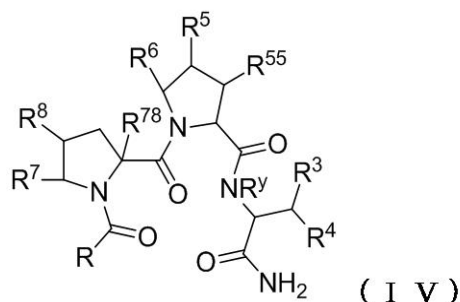
20

【請求項38】

R^h が CH_3 である、請求項3～36のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項39】

式(IV)：



30

を有する化合物、及び薬学的に許容されるその塩：

式中、

R は、 $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル； $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール； $-OR^x$ ； $-C(O)R^x$ ； $-CO_2(R^x)$ ； $-C(O)N(R^x)_2$ ； $-C(NR^x)N(R^x)_2$ ； $-OC(O)R^x$ ； $-OCO_2R^x$ ； $-OC(O)N(R^x)_2$ ； $-N(R^x)_2$ ； $-NR^xC(O)R^x$ ； $-NR^xC(O)N(R^x)_2$ ； $-NR^xC(O)OR^x$ ；ならびに $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ からなる群より選択され；ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびに $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく；

40

R^5 及び R^6 は、水素；所望によりハロゲン、ヒドロキシル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ ア

50

ルキル； $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ならびに $-Q-Ar$ からなる群より独立して選択され、式中、 Q は結合であるか、所望により1、2、または3個の独立して選択されるハロゲンで置換されていてよい $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 Ar は、フェニル、及び5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、フェニル及びヘテロアリールはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてよいか；または

R^5 及び R^6 は、それらが結合している原子と共に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し；ここで、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてよく；

R^{55} は H であるか、または R^{55} 及び R^5 は、それらが結合している原子と共に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し；ここで、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてよく；

R^7 及び R^{78} はそれぞれ、水素； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール；3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリル；ならびにフェニルからなる群より独立して選択され；ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；フェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール、ならびに $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてよく；

R^8 は、水素；ハロゲン；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール；3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリル；ならびにフェニルからなる群より選択され；ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；及びフェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてよいか；または

R^7 及び R^8 は、それらが結合している原子と共に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し；ここで、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及びヘテロシクリルは

それぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^9 及び R^{10} は、出現するごとに独立して、水素；所望によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、フェニル、ならびに 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリールからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニル；所望により $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；所望により $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル； $C_1 \sim 6$ アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシル； $-C(O)R^x$ ； $-CO_2(R^x)$ ； $-C(O)N(R^x)_2$ ； $-C(NR^x)N(R^x)_2$ ；及び $-C(R^x)_3$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルからなる群より選択されるか；または

10

R^9 及び R^{10} は、それぞれが結合している窒素原子と共に、所望により $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルを形成し；ここで、 R^9 及び R^{10} が 6 個の環原子を含むヘテロシクリルを形成する場合、前記ヘテロシクリルは、所望により、 R^9 及び R^{10} に結合している窒素原子に加えて、N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より選択される第 2 の環ヘテロ原子を含んでもよく；

20

R^x は、出現するごとに独立して、水素；ハロゲン；アシル； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル；及びフェニルからなる群より選択され；かつ

R^y は $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【請求項 40】

R が $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

R^y が CH_3 である、請求項 39 または 40 に記載の化合物。

30

【請求項 42】

R^3 が $-OH$ である、請求項 39 ~ 41 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

R^4 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 39 ~ 42 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 44】

R^4 が CH_3 である、請求項 39 ~ 42 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{55} 、及び R^{78} が水素である、請求項 39 ~ 44 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 46】

式 (V)：

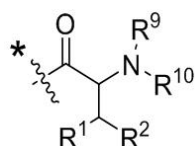
$T^1 - P^1 - P^2 - T^2$

(V)

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩：

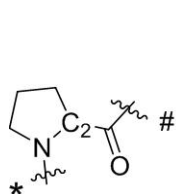
式中、

T^1 は水素であるか、または式 (A)：

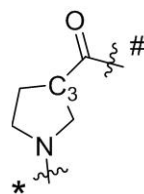


を有し；

P¹は式(B)または式(C)：



(B)

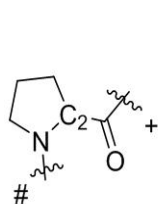


(C)

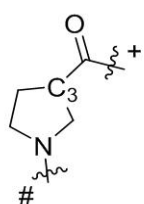
10

を有し；

P²は式(D)または式(E)：



(D)

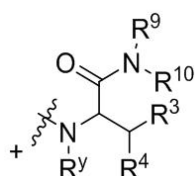


(E)

20

を有し；

T²は式(F)：



を有し、

式中、 \sim^* が横切っている線はいずれも、T¹のカルボニル炭素とP¹中の式(B)または式(C)の窒素原子とを接続する単結合を表し； $\sim^{\#}$ が横切っている線はいずれも、P¹中の式(B)または式(C)のカルボニル炭素とP²中の式(D)または式(E)の窒素原子とを接続する単結合を表し； \sim^+ が横切っている線はいずれも、P²中の式(D)または式(E)のカルボニル炭素とT²の窒素原子とを接続する単結合を表し；

30

R¹、R²、R³、及びR⁴はそれぞれ、水素；ハロゲン；C₁～6アルキル；C₁～6パーフルオロアルキル；C₂～6アルケニル；C₂～6アルキニル；C₃～6シクロアルキル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；-OR^x；-C(O)R^x；-CO₂(R^x)；-C(O)N(R^x)₂；-C(NR^x)N(R^x)₂；-OC(O)R^x；-OCO₂R^x；-OC(O)N(R^x)₂；-N(R^x)₂；-NR^xC(O)R^x；-NR^xC(O)N(R^x)₂；-NR^xC(O)OR^x；ならびに-NR^xC(NR^x)N(R^x)₂からなる群より独立して選択され；ここで、C₁～6アルキルは、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびにN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく；

40

50

R^9 及び R^{10} は、出現するごとに独立して、水素；所望によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、フェニル、ならびに5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C1～C3アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリールからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニル；所望により $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；所望により $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル； $C_1 \sim 6$ アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシル； $-C(O)R^x$ ； $-CO_2(R^x)$ ； $-C(O)N(R^x)_2$ ； $-C(NR^x)N(R^x)_2$ ；及び $-C(R^x)_3$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいフェニルからなる群より選択されるか；または

R^9 及び R^{10} は、それぞれが結合している窒素原子と共に、所望により $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい3～6個の環原子を含むヘテロシクリルを形成し；ここで、 R^9 及び R^{10} が6個の環原子を含むヘテロシクリルを形成する場合、前記ヘテロシクリルは、所望により、 R^9 及び R^{10} に結合している窒素原子に加えて、N、NH、N(C1～C3アルキル)、O、及びSからなる群より選択される第2の環ヘテロ原子を含んでもよく；

R^x は、出現するごとに独立して、水素；ハロゲン；アシル； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；及びフェニルからなる群より選択され；かつ

R^y は水素または $C_1 \sim 3$ アルキルである；ただし前記化合物はGLYX-13ではないものとする。

【請求項47】

T^1 が式(A)を有する、請求項46に記載の化合物。

【請求項48】

P^1 が式(C)を有する、請求項46または47に記載の化合物。

【請求項49】

C_3 がR立体配置を有する、請求項48に記載の化合物。

【請求項50】

C_3 がS立体配置を有する、請求項48に記載の化合物。

【請求項51】

P^2 が式(D)を有する、請求項48～50のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項52】

C_2 がR立体配置を有する、請求項48～51のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項53】

C_2 がS立体配置を有する、請求項48～51のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項54】

P^2 が式(E)を有する、請求項46または47に記載の化合物。

【請求項55】

C_3 がR立体配置を有する、請求項54に記載の化合物。

【請求項56】

C_3 がS立体配置を有する、請求項54に記載の化合物。

【請求項57】

P^1 が式(B)を有する、請求項54～56のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項58】

C_2 がR立体配置を有する、請求項54～57のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 59】

C_2 がS立体配置を有する、請求項54～57のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 60】

P^1 が式(B)を有し、 P^2 が式(D)を有し、かつ式(B)または式(D)のどちらか一方の中の C_2 がR立体配置を有する、請求項46または47に記載の化合物。

【請求項 61】

R^y がHである、請求項46～60のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 62】

R^1 が $-OR^x$ であり、所望により R^x は水素または $C_1\sim 6$ アルキルであり、所望により R^x は水素である、請求項46～61のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 63】

R^2 が、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N($C_1\sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびにN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキルである、請求項46～62のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 64】

R^2 が $C_1\sim C_6$ アルキルである、請求項46～63のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 65】

R^2 が CH_3 である、請求項39～64のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 66】

R^3 が $-OR^x$ であり、所望により R^x は水素または $C_1\sim 6$ アルキルであり、所望により R^x は水素である、請求項46～65のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 67】

R^4 が、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N($C_1\sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびにN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキルである、請求項46～66のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 68】

R^4 が $C_1\sim C_6$ アルキルである、請求項46～67のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 69】

R^4 が CH_3 である、請求項46～68のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 70】

R^9 及び R^{10} が出現する場合は、そのそれぞれが水素である、請求項46～69のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 71】

T^1 が水素である、請求項46に記載の化合物。

【請求項 72】

P^1 が式(C)を有する、請求項71に記載の化合物。

40

【請求項 73】

C_3 がR立体配置を有する、請求項72に記載の化合物。

【請求項 74】

C_3 がS立体配置を有する、請求項72に記載の化合物。

【請求項 75】

P^2 が式(D)を有する、請求項72～74のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 76】

C_2 がR立体配置を有する、請求項72～75のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 77】

C_2 がS立体配置を有する、請求項72～75のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 78】

P^2 が式(E)を有する、請求項71に記載の化合物。

【請求項 79】

C_3 がR立体配置を有する、請求項78に記載の化合物。

【請求項 80】

C_3 がS立体配置を有する、請求項78に記載の化合物。

【請求項 81】

P^1 が式(B)を有する、請求項78～80のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 82】

C_2 がR立体配置を有する、請求項78～81のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 83】

C_2 がS立体配置を有する、請求項78～81のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 84】

P^1 が式(B)を有し、 P^2 が式(D)を有し、かつ式(B)または式(D)のどちらか一方の中の C_2 がR立体配置を有する、請求項71に記載の化合物。

【請求項 85】

R^y がHである、請求項71～84のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 86】

R^3 が $-OR^x$ であり、所望により R^x は $-$ 水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、所望により R^x は水素である、請求項71～85のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 87】

R^4 が、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびにN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項71～86のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 88】

R^2 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項71～87のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 89】

R^4 が CH_3 である、請求項71～88のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 90】

R^9 及び R^{10} が出現する場合は、そのそれぞれが水素である、請求項71～89のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 91】

治療有効量の請求項1～90のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 92】

注射に適した、請求項91に記載の薬学的組成物。

【請求項 93】

自閉症の処置を必要とする患者を処置する方法であって、薬学的有効量の請求項1～90のいずれか一項に記載の化合物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

40

【請求項 94】

てんかん、AIDS認知症、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、フリードライヒ(Friedrich's)失調症、ダウン症候群、脆弱X症候群、結節性硬化症、オリブ橋小脳(olivio-ponto-cerebellar)萎縮症、脳性麻痺、薬物性視神経炎、末梢性ニューロパシー、ミエロパシー、虚血性網膜症、糖尿病性網膜症、緑内障、心停止、行動障害、及び衝動制御障害からなる群より選択される状態の処置を必要とする患者における前記状態を処置する方法であって、薬学的有効量の請求項1～90のいずれか一項に記載の化合物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 95】

50

注意欠陥障害、A D H D、統合失調症、うつ病、不安、オピエート嗜癖、ニコチン嗜癖、及び／またはエタノール嗜癖の改善、外傷性脳損傷、脊髄傷害、心的外傷後ストレス症候群、及びハンチントン舞蹈病からなる群より選択される状態の処置を必要とする患者における前記状態を処置する方法であって、薬学的有効量の請求項 1 ～ 90 のいずれか一項に記載の化合物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 96】

アルツハイマー病または早期アルツハイマー病に伴う記憶喪失の処置を必要とする患者におけるアルツハイマー病または早期アルツハイマー病に伴う記憶喪失を処置する方法であって、薬学的有効量の請求項 1 ～ 90 のいずれか一項に記載の化合物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

10

【請求項 97】

ハンチントン病の処置を必要とする患者におけるハンチントン病を処置する方法であって、薬学的有効量の請求項 1 ～ 90 のいずれか一項に記載の化合物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 98】

前記化合物が、静脈内投与、腹腔内投与、鼻腔内投与、経口投与、筋肉内投与、または皮下投与される、請求項 93 ～ 97 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

関連出願の相互参照

本願は、2015年3月6日出願された米国特許出願第62/129,388号及び2014年7月24日出願された米国特許出願第62/028,512号に基づく優先権を主張し、それらの利益を主張する。前記特許出願の開示は参照によりそのまま本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

N - メチル - d - アスパラギン酸 (N M D A) 受容体は、特に興奮性アミノ酸であるグルタミン酸及びグリシンならびに合成化合物 N M D A に反応するシナプス後イオンチャネル型受容体である。N M D A 受容体は、受容体関連チャネルによるシナプス後神経系細胞への二価イオンと一価イオンの流れをどちらも制御する (F o s t e r e t a l . , N a t u r e 1987, 329:395-396; M a y e r e t a l . , T r e n d s i n P h a r m a c o l . S c i . 1990, 11:254-260)。N M D A 受容体は、発生中はニューロン構築及びシナプス接続の指定に関係づけられており、また、経験依存的シナプス修飾に関与しうる。加えて、N M D A 受容体は長期増強及び中枢神経系障害に関与するとも考えられている。

30

【0003】

N M D A 受容体は、記憶の獲得、保持及び学習などといった多くの高次認知機能の基礎にあるシナプス可塑性、ならびに一定の認知経路及び痛みの知覚に、大きな役割を果たしている (C o l l i n g r i d g e e t a l . , T h e N M D A R e c e p t o r , O x f o r d U n i v e r s i t y P r e s s , 1994)。加えて、N M D A 受容体は、その一定の性質から、意識そのものの基礎にある脳における情報処理に関与しうることが示唆される。

40

【0004】

N M D A 受容体は、広範囲にわたる C N S 障害に関与していると思われることから、特別の関心を引いてきた。例えば、卒中または外傷が引き起こす脳虚血時には、過剰量の興奮性アミノ酸グルタミン酸が、損傷を受けたニューロンまたは酸素が枯渇したニューロンから放出される。この過剰なグルタミン酸は N M D A 受容体に結合し、N M D A 受容体はそのリガンド作動性イオンチャネルを開く。そして次に、カルシウムの流入が細胞内カルシウムレベルを高め、それが、タンパク質分解及び細胞死をもたらす生化学的カスケード

50

を活性化する。興奮毒性として知られるこの現象は、低血糖及び心停止からてんかんまで、多岐にわたる他の障害に関連する神経学的損傷の原因になるとも考えられている。加えて、ハンチントン病、パーキンソン病、及びアルツハイマー病の慢性神経変性への同様の関与を示す速報もある。NMDA受容体の活性化は卒中後痙攣の原因になることが示されており、てんかんの一定のモデルにおいて、NMDA受容体の活性化は発作の発生に必要であることが示されている。動物麻酔薬PCP（フェンシクリジン）によるNMDA受容体Ca⁺⁺チャンネルの遮断はヒトでは統合失調症に似た精神病的状态を生み出すので（Johnson, K. and Jones, S., 1990に概説されている）、NMDA受容体の神経精神学的関与も認識されている。さらに、NMDA受容体は、一定タイプの空間学習にも関わっている。

10

【0005】

NMDA受容体はシナプス後膜に埋め込まれたいくつかのタンパク質鎖からなると考えられている。現在までに発見されたサブユニットのうち最初の2タイプは大きな細胞外領域を形成し、これはおそらく、アロステリック結合部位の大半、Ca⁺⁺を透過させるポアまたはチャンネルが形成されるようにループを形成し折りたたまれるいくつかの膜貫通領域、及びカルボキシル末端領域を含有する。チャンネルの開閉は、細胞外表面上に存在するタンパク質のドメイン（アロステリック部位）へのさまざまなリガンドの結合によって制御される。リガンドの結合はタンパク質の全体構造におけるコンフォメーション変化に影響し、その変化が最終的にはチャンネルの開口、部分的開口、部分的閉鎖、または閉鎖に反映されると考えられる。

20

【0006】

NMDA受容体化合物は、アロステリック部位を介して、NMDA受容体上で二重（アゴニスト/アンタゴニスト）効果を発揮しうる。これらの化合物は典型的には「部分アゴニスト」と呼ばれる。主要部位リガンドの存在下で、部分アゴニストはリガンドの一部を置き換え、よって受容体を通るCa⁺⁺流を減少させる。主要部位リガンドが存在しないか、そのレベルが低い場合、部分アゴニストは受容体チャンネルを通るCa⁺⁺流を増加させるように作用する。

【0007】

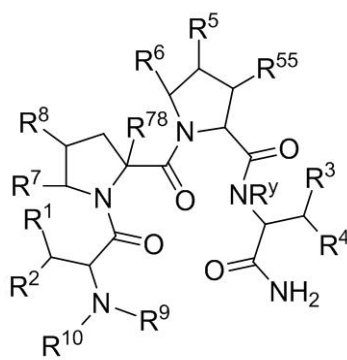
当技術分野では、NMDA受容体のグリシン結合部位に結合する能力を有し、薬学的利益を提供する、さらに特異的/強力な新規化合物が必要とされ続けている。加えて、医学分野では、経口送達可能な形態の上記化合物も必要とされ続けている。

30

【発明の概要】

【0008】

ここでは、少なくとも一つには、NMDAモジュレーターである化合物、例えばNMDAの部分アゴニストである化合物が提供される。例えば本明細書では、式（I）：



(I)

40

を有する化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、立体異性体、代謝産物、及び水和物が提供され、
式中、

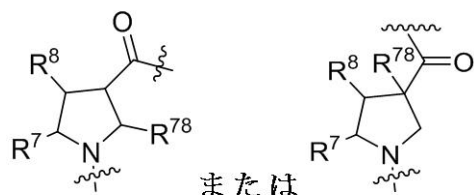
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R⁵⁵、R⁷⁸、及びR^yは、以下に定義するとおりである。

50

【 0 0 0 9 】

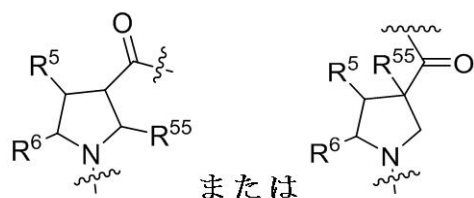
別の態様では、4つの構成アミノ酸のうちの1つ以上（例えば1つ、2つ、3つ、または4つ）がベータ - アミノ酸で置き換えられている（例えばC末端及び/またはN末端がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられている；例えばプロリン部分の一方または両方がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられている；例えばC末端及び/またはN末端がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられ、かつプロリン部分の一方または両方がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられている）、式（I）の化合物が提供される。いくつかの実施形態では、構成アミノ酸がその対応ベータ - アミノ酸で置き換えられている（例えばプロリンがベータ - プロリンで置き換えられている）。例として、上記化合物は、左端のプロリン部分が

10



[式中、 R^7 、 R^8 、及び R^{78} は、以下に定義するとおりである] で置き換えられるように式（I）が修飾されている式（I - A）を有することができる。別の一例として、上記化合物は、右端のプロリン部分が

20

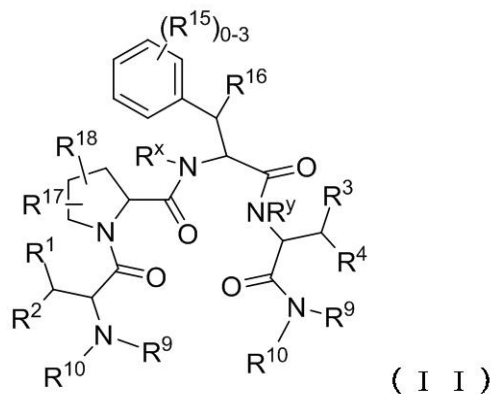


[式中、 R^5 、 R^6 、及び R^{55} は、以下に定義するとおりである] で置き換えられるように式（I）が修飾されている式（I - B）を有することができる。さらに別の実施形態では、左端の（N末端）アミノ酸が水素で置き換えられることによって左端のプロリン部分の環窒素が水素に結合しているトリペプチドを与えるように、式（I）、（I - A）、及び（I - B）の化合物のうちのいずれか1つ以上が修飾されている化合物が提供される。

30

【 0 0 1 0 】

別の態様では、式（II）：



40

を有する化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、立体異性体、代謝産物、及び水和物が提供され、

式中、

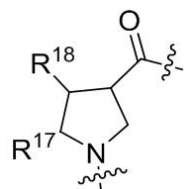
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^x 、及び R^y は、以下に

50

定義するとおりである。

【 0 0 1 1 】

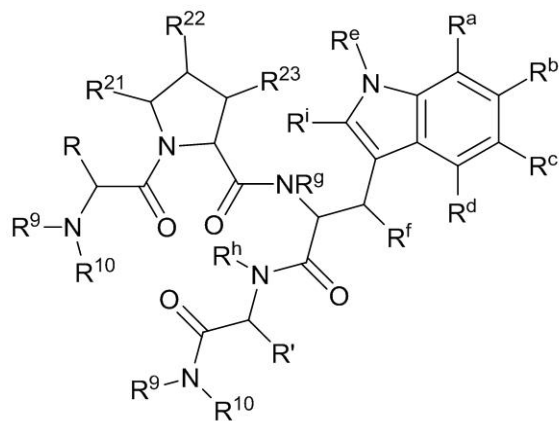
別の態様では、4つの構成アミノ酸のうちの1つ以上（例えば1つ、2つ、3つ、または4つ）がベータ - アミノ酸で置き換えられている（例えばC末端及び／またはN末端がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられている；例えばプロリン部分及び／またはフェニルアラニン部分がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられている；例えばC末端及び／またはN末端がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられ、かつプロリン部分及び／またはフェニルアラニン部分がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられている）、式（II）の化合物が提供される。いくつかの実施形態では、構成アミノ酸がその対応ベータ - アミノ酸で置き換えられている（例えばプロリンがベータ - プロリンで置き換えられている）。例として、上記化合物は、プロリン部分が



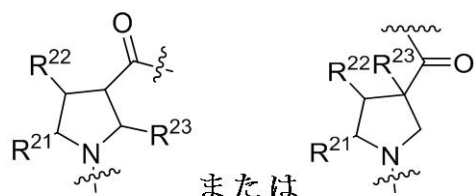
[式中、 R^{17} 及び R^{18} は、以下に定義するとおりである] で置き換えられるように式（II）が修飾されている式（II - A）を有することができる。さらに別の実施形態では、左端の（N末端）アミノ酸が水素で置き換えられることによってプロリン部分の環窒素が水素に結合しているトリペプチドを与えるように、式（II）及び（II - A）の化合物のうちのいずれか1つ以上が修飾されている化合物が提供される。

【 0 0 1 2 】

さらに別の態様では、式（III）：



- プロリンで置き換えられている)。例として、上記化合物は、プロリン部分が

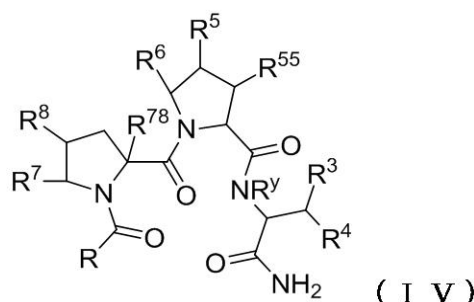


〔式中、 R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} は、以下に定義するとおりである〕で置き換えられるように式（ⅡⅡⅡ）が修飾されている式（ⅡⅡⅡ-A）を有することができる。さらに別の実施形態において、左端の（N末端）アミノ酸が水素で置き換えられることによってプロリン部分の環窒素が水素に結合しているトリペプチドを与えるように、式（ⅡⅡⅡ）及び（ⅡⅡⅡ-A）の化合物のいずれか1つ以上が修飾されている化合物が提供される。

10

【0014】

さらに別の態様では、式（ⅡⅡⅡ）：



20

の化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、立体異性体、代謝産物、及び水和物が提供され、

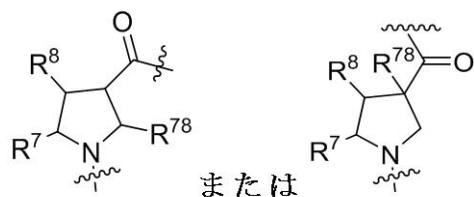
式中、

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{55} 、 R^{78} 、及び R^Y は、以下に定義するとおりである。

【0015】

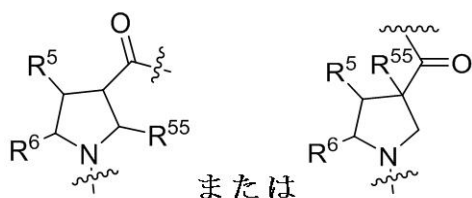
別の態様では、4つの構成アミノ酸のうちの1つ以上（例えば1つ、2つ、3つ、または4つ）がベータ-アミノ酸で置き換えられている（例えばC末端及び/またはN末端がベータ-アミノ酸（複数可）で置き換えられている；例えばプロリン部分の一方または両方がベータ-アミノ酸（複数可）で置き換えられている；例えばC末端及び/またはN末端がベータ-アミノ酸（複数可）で置き換えられ、かつプロリン部分の一方または両方がベータ-アミノ酸（複数可）で置き換えられている）、式（ⅡⅡⅡ）の化合物が提供される。いくつかの実施形態では、構成アミノ酸がその対応ベータ-アミノ酸で置き換えられている（例えばプロリンがベータ-プロリンで置き換えられている）。例として、上記化合物は、左端のプロリン部分が

30



40

〔式中、 R^7 、 R^8 、及び R^{78} は、以下に定義するとおりである〕で置き換えられるように式（ⅡⅡⅡ）が修飾されている式（ⅡⅡⅡ-A）を有することができる。別の一例として、上記化合物は、右端のプロリン部分が

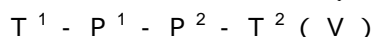


[式中、 R^5 、 R^6 、及び R^{55} は、以下に定義するとおりである] で置き換えられるように式 (I V) が修飾されている式 (I V - B) を有することができる。さらに別の実施形態では、左端の (N 末端) アミノ酸が水素で置き換えられることによって左端のプロリン部分の環窒素が水素に結合しているトリペプチドを与えるように、式 (I V)、(I V - A)、及び (I V - B) の化合物のいずれか 1 つ以上が修飾されている化合物が提供される。

10

【 0 0 1 6 】

さらなる態様では、式 (V) :

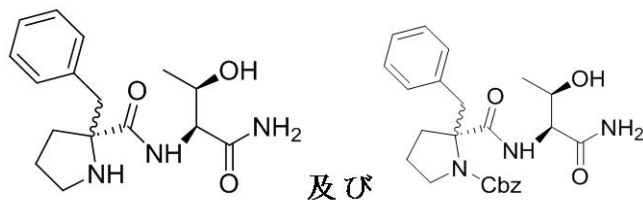


を有する化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、立体異性体、代謝産物、及び水和物が提供され、式中、 T^1 、 P^1 、 P^2 、及び T^2 は、以下に定義するとおりである。

【 0 0 1 7 】

ここでは、例えば合成中間体として有用な化合物、例えば

20



も提供される。

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態では、段落 [0 0 1 6] に示す化合物において、Cbz 以外の保護基、例えば 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、tert - ブトキシカルボニル (Boc)、p - メトキシベンジルオキシカルボニル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、フタルイミド、ベンジル (Bn)、p - メトキシベンジル、p - メトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシベンジル、トリフェニルメチル、ベンジリデン、及び p - トルエンスルホニル (Ts) を使用することができる。いくつかの実施形態では、上に示す化合物のヒドロキシル基を例えばアルキル基またはシリル基で保護するか (これにより対応するアルキルエーテルまたはシリルエーテルが形成される)、アシル (例えば $CH_3C(O)-$) で保護すること (これによりエステルが形成される) もできる。

30

【 0 0 1 9 】

一定の実施形態において、段落 [0 0 1 6] に示す化合物において使用される保護基は、以下の式を有することができる : $-C(O)OR_{PG1}$ [式中、 R_{PG1} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル ; $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル ; $C_2 \sim C_6$ アルケニル ; $C_2 \sim C_6$ アルキニル ; 所望により 1 ~ 3 個の独立して選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよい $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル ; $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルが所望により 1 ~ 3 個の独立して選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよい $-CH_2-$ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル ; フェニルが所望により $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、ニトロ、ハロ、 SO_2Me 、シアノ、及び $-OC(O)CH_3$ 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い $-CH_2-$ フェニル ; ならびに $-CH_2-$ ビリジルからなる群より選択される]。

40

【 0 0 2 0 】

50

別の実施形態において、段落 [0 0 1 6] に示す化合物において使用される保護基は、以下の式を有することができる： $-C(O)R_{PG2}$ [式中、 R_{32} は、 H ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；所望により $C_1 \sim C_3$ アルキル； $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_3$ アルコキシ； $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ；ニトロ；ハロ； SO_2Me 、シアノ；及び $-OC(O)CH_3$ 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いフェニル；ならびにピリジルからなる群より選択される]。

【 0 0 2 1 】

本明細書では、開示化合物と薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的に許容される組成物も提供される。例えば、そのような組成物は患者への経口投与に適しうる。別の実施形態において、そのような組成物は注射に適しうる。化合物は、本明細書で提供するスキーム、表、及び図に開示する任意の化合物も包含することができる。

10

【 0 0 2 2 】

別の態様では、自閉症の処置を必要とする患者における自閉症を処置する方法であって、薬学的有効量の本願化合物を前記患者に投与することを含む方法が提供される。

【 0 0 2 3 】

さらに別の態様では、てんかん、AIDS 認知症、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、フリードライヒ (Friedrich's) 失調症、ダウン症候群、脆弱 X 症候群、結節性硬化症、オリブ橋小脳 (olivio-ponto-cerebellar) 萎縮症、脳性麻痺、薬物性視神経炎、末梢性ニューロパシー、ミエロパシー、虚血性網膜症、糖尿病性網膜症、緑内障、心停止、行動障害、及び衝動制御障害からなる群より選択される状態の処置を必要とする患者における前記状態を処置する方法であって、薬学的有効量の本願化合物を前記患者に投与することを含む方法が提供される。

20

【 0 0 2 4 】

さらに別の態様では、注意欠陥障害、ADHD、統合失調症、うつ病、不安、オピエート嗜癖、ニコチン嗜癖、及び / またはエタノール嗜癖の改善、外傷性脳損傷、脊髄傷害、心的外傷後ストレス症候群、ならびにハンチントン舞踏病からなる群より選択される状態の処置を必要とする患者における前記状態を処置する方法であって、薬学的有効量の本願化合物を前記患者に投与することを含む方法が提供される。

【 0 0 2 5 】

さらに別の態様では、アルツハイマー病、または早期アルツハイマー病に伴う記憶喪失の処置を必要とする患者におけるアルツハイマー病または早期アルツハイマー病に伴う記憶喪失を処置する方法であって、薬学的有効量の本願化合物を前記患者に投与することを含む方法が提供される。

30

【 0 0 2 6 】

さらに別の態様では、ハンチントン病の処置を必要とする患者におけるハンチントン病を処置する方法であって、薬学的有効量の本願化合物を前記患者に投与することを含む方法が提供される。

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態において本願化合物は、本願化合物の投与を必要とする患者に、静脈内投与、腹腔内投与、鼻腔内投与、経口投与、筋肉内投与、または皮下投与することができる。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 8 】

【 図 1 】 例示的式 (I I I) 化合物の化学構造を示す。

【 図 2 - 1 】 非天然アミノ酸前駆体を含有する例示的式 (I I I) 化合物の化学構造を示す一連のマトリックスである。非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示し、非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示す。

【 図 2 - 2 】 非天然アミノ酸前駆体を含有する例示的式 (I I I) 化合物の化学構造を示す一連のマトリックスである。非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示し、非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示す。

50

【図 2 - 3】非天然アミノ酸前駆体を含有する例示的式 (I I I) 化合物の化学構造を示す一連のマトリックスである。非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示し、非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示す。

【図 2 - 4】非天然アミノ酸前駆体を含有する例示的式 (I I I) 化合物の化学構造を示す一連のマトリックスである。非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示し、非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示す。

【図 2 - 5】非天然アミノ酸前駆体を含有する例示的式 (I I I) 化合物の化学構造を示す一連のマトリックスである。非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示し、非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示す。

【図 2 - 6】非天然アミノ酸前駆体を含有する例示的式 (I I I) 化合物の化学構造を示す一連のマトリックスである。非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示し、非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示す。

【図 2 - 7】非天然アミノ酸前駆体を含有する例示的式 (I I I) 化合物の化学構造を示す一連のマトリックスである。非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示し、非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示す。

【図 2 - 8】非天然アミノ酸前駆体を含有する例示的式 (I I I) 化合物の化学構造を示す一連のマトリックスである。非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示し、非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示す。

【図 2 - 9】非天然アミノ酸前駆体を含有する例示的式 (I I I) 化合物の化学構造を示す一連のマトリックスである。非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示し、非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示す。

【図 2 - 10】非天然アミノ酸前駆体を含有する例示的式 (I I I) 化合物の化学構造を示す一連のマトリックスである。非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示し、非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示す。

【図 2 - 11】非天然アミノ酸前駆体を含有する例示的式 (I I I) 化合物の化学構造を示す一連のマトリックスである。非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示し、非天然プロリン部を各マトリックスの上部の横列に示す。

【図 3 - 1】本明細書に記載する化合物を調製するために使用することができる例示的非天然左側フラグメントの化学構造を示す。

【図 3 - 2】本明細書に記載する化合物を調製するために使用することができる例示的非天然左側フラグメントの化学構造を示す。

【図 3 - 3】本明細書に記載する化合物を調製するために使用することができる例示的非天然左側フラグメントの化学構造を示す。

【図 3 - 4】本明細書に記載する化合物を調製するために使用することができる例示的非天然左側フラグメントの化学構造を示す。

【図 3 - 5】本明細書に記載する化合物を調製するために使用することができる例示的非天然左側フラグメントの化学構造を示す。

【図 4】例示的式 (I I I) 化合物の化学構造を示す。

【図 5】50 μ M グルタミン酸存在下でのグリシン用量反応の結果を示す。

【図 6】絶対的バックグラウンドを決定するためのグリシン用量反応の変換を示す。

【図 7】本明細書に記載する [^3H] M K - 801 アッセイを使って行われた化合物用量反応を示す。

【発明を実施するための形態】

【0029】

本開示は概して、NMDA を調節する能力を有する化合物、例えば NMDA アンタゴニストまたは NMDA 部分アゴニスト、ならびに組成物及び / または開示化合物を使用する方法を対象とする。

【0030】

定義

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する化合物は、数多くの置換基または官

10

20

30

40

50

能性部分で置換されうる。一般に、「所望により」という用語が前置されていても前置されていなくても、「置換されている」という用語、及び式中に含まれる置換基は、指定された置換基のラジカルによる、所与の構造中の水素ラジカルの置き換えを指す。

【0031】

いくつかの例において、任意の所与の構造において2つ以上の位置が、指定された群から選択される2つ以上の置換基で置換されうる場合、置換基はすべての位置において同じであっても、異なってもよい。

【0032】

本明細書において使用する場合、「置換されている」という用語は、許容される有機化合物置換基をすべて包含すると考えられる。広い態様において、許容される置換基には、
 有機化合物の非環状及び環状、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族置換基が包含される。いくつかの実施形態において、窒素などのヘテロ原子は、当該ヘテロ原子の原子価を満たす水素置換基及び/または本明細書に記載する任意の許容される有機化合物置換基を有しうる。置換基の非限定的な例には、アシル；脂肪族；ヘテロ脂肪族；アリール（例えばフェニル）；ヘテロアリール；アリールアルキル；ヘテロアリールアルキル；アルコキシ；シクロアルコキシ；ヘテロシクリルアルコキシ；ヘテロシクリルオキシ；ヘテロシクリルオキシアルキル；アルケニルオキシ；アルキニルオキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアリールチオ；オキソ；-F；-Cl；-Br；-I；-OH；-NO₂；-N₃；
 -CN；-SCN；-SR^x；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-OR^x、-C(O)R^x；-CO₂(R^x)；-C(O)N(R^x)₂；-C(NR^x)N(R^x)₂；-OC(O)R^x；-OCO₂R^x；-OC(O)N(R^x)₂；-N(R^x)₂；-SOR^x；-S(O)₂R^x；-NR^xC(O)R^x；-NR^xC(O)N(R^x)₂；-NR^xC(O)OR^x；-NR^xC(NR^x)N(R^x)₂；及び-C(R^x)₃が含まれ、ここで、R^xが出現する場合、それはそれぞれが独立して、水素、ハロゲン、アシル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを包含するが、それらに限定されるわけではなく、上述の及び本明細書に記載する脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル置換基はいずれも、置換されていても無置換でもよく、分岐していても非分岐でもよく、環状でも非環状でもよく、上述の及び本明細書に記載するアリールまたはヘテロアリール置換基はいずれも置換されていても無置換でもよい。さらにまた、本明細書に記載する化合物は、いかなる形で、許容される有機化合物置換基によって限定されることはないものとする。いくつかの実施形態において、本明細書に記載する置換基及び変数の組み合わせは、好ましくは、安定な化合物の形成をもたらすものでありうる。ここで使用する「安定」という用語は、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、かつ検出されるのに十分な期間にわたって、そして好ましくは本明細書に詳述する目的に役立つのに十分な期間にわたって、化合物の完全性を維持する化合物を指す。

【0033】

本明細書において使用する「脂肪族」という用語は、所望により1つ以上の官能基で置換されていてもよい飽和及び不飽和の直鎖（すなわち非分岐）、分岐、非環式、環式、または多環式脂肪族炭化水素を、どちらも包含する。当業者には理解されるであろうとおり、「脂肪族」とは、本明細書では、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニル部分を包含するが、それらに限定されるわけではないものとする。

【0034】

本明細書において使用する「アリール」及び「ヘテロアリール」という用語は、好ましくは3～14個の炭素原子を有し、そのそれぞれが置換されていても無置換でもよい、単環式または多環式不飽和部分を指す。一定の実施形態において、「アリール」は、1つまたは2つの芳香環を有する単環式または二環式の炭素環式環系を指し、例えばフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどがあるが、それらに限定

されるわけではない。一定の実施形態において、「ヘテロアリール」は、1つ、2つ、または3つの環原子がS、O、及びNからなる群より独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である、1つまたは2つの芳香環を有する単環式または二環式の複素環式環系を指す。ヘテロアリール基の非限定的な例には、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニルなどが含まれる。

【0035】

本明細書において使用する「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する不飽和の直鎖または分岐鎖炭化水素、例えば本明細書においてそれぞれ C_2 - C_{12} アルケニル、 C_2 - C_{10} アルケニル、及び C_2 - C_6 アルケニルと呼ぶ、炭素原子数 2 ~ 12、2 ~ 10、または 2 ~ 6 の直鎖基または分岐鎖基を指す。例示的アルケニル基には、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2 - エチルヘキセニル、2 - プロピル - 2 - ブテニル、4 - (2 - メチル - 3 - ブテン) - ペンテニルなどが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

10

【0036】

本明細書において使用する「アルコキシ」という用語は、酸素に取り付けられたアルキル基 (-O-アルキル) を指す。例示的アルコキシ基には、本明細書においてそれぞれ C_1 ~ C_{12} アルコキシ、 C_1 ~ C_8 アルコキシ、及び C_1 ~ C_6 アルコキシと呼ぶ、炭素原子数 1 ~ 12、1 ~ 8、または 1 ~ 6 のアルキル基を持つ基が含まれるが、それらに限定されるわけではない。例示的アルコキシ基には、メトキシ、エトキシなどが含まれるが、それらに限定されるわけではない。同様に、例示的な「アルケノキシ」基には、ビニルオキシ、アリルオキシ、ブテノキシなどが含まれるが、それらに限定されるわけではない。本明細書において使用する「シクロアルコキシ」という用語は、酸素に取り付けられたシクロアルキル基 (-O-シクロアルキル) を指す。

20

【0037】

本明細書において使用する「アルコキシカルボニル」という用語は、カルボニル基に取り付けられた酸素に取り付けられた直鎖または分岐鎖アルキル基 (アルキル-O-C(O)-) を指す。例示的アルコキシカルボニル基には、本明細書において C_1 ~ C_6 アルコキシカルボニルと呼ぶ炭素原子数 1 ~ 6 のアルコキシカルボニル基が含まれるが、それらに限定されるわけではない。例示的アルコキシカルボニル基には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t* - ブトキシカルボニルなどが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

30

【0038】

本明細書において使用する「アルキニルオキシ」という用語は、酸素に取り付けられた直鎖または分岐鎖アルキニル基 (アルキニル-O) を指す。例示的アルキニルオキシ基には、プロピニルオキシが含まれるが、それに限定されるわけではない。

【0039】

本明細書において使用する「アルキル」という用語は、飽和直鎖または分岐鎖炭化水素、例えば、本明細書においてそれぞれ C_1 ~ C_6 アルキル、 C_1 ~ C_4 アルキル、及び C_1 ~ C_3 アルキルと呼ぶ、炭素原子数 1 ~ 6、1 ~ 4、または 1 ~ 3 の直鎖基または分岐鎖基などを指す。例示的アルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2 - メチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 2 - プロピル、2 - メチル - 1 - ブチル、3 - メチル - 1 - ブチル、2 - メチル - 3 - ブチル、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 1 - ペンチル、3 - メチル - 1 - ペンチル、4 - メチル - 1 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチル、2 - エチル - 1 - ブチル、ブチル、イソブチル、*t* - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

40

50

【0040】

本明細書において使用する「アルキルカルボニル」という用語は、カルボニル基に取り付けられた直鎖または分岐鎖アルキル基（アルキル - C (O) - ）を指す。例示的アルキルカルボニル基には、本明細書において $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基と呼ぶ原子数 1 ~ 6 のアルキルカルボニル基が含まれるが、それらに限定されるわけではない。例示的アルキルカルボニル基には、アセチル、プロパノイル、イソプロパノイル、ブタノイルなどが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0041】

本明細書において使用する「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する不飽和直鎖または分岐鎖炭化水素、例えば本明細書においてそれぞれ $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、及び $C_{3 \sim 6}$ アルキニルと呼ぶ炭素原子数 2 ~ 6 または 3 ~ 6 の直鎖基または分岐鎖基を指す。例示的アルキニル基には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニルなどが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

10

【0042】

アルキル、アルケニル及びアルキニル基は、所望により、別段の表示がなければ、アルコキシ、アルキル、シクロアルキル、アミノ、ハロゲン、及び - C (O) アルキルから選択される 1 つ以上の基で、置換されていてもよい。一定の実施形態において、アルキル、アルケニル、及びアルキニル基は置換されていない、すなわち無置換である。

【0043】

本明細書において使用する「アミド (amide)」または「アミド (amido)」という用語は、 $- R^a C (O) N (R^b) -$ 、 $- R^a C (O) N (R^b) R^c -$ 、または $- C (O) N R^b R^c$ という形態のラジカルを指し、式中、 R^a 、 R^b 、及び R^c はそれぞれ、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、水素、ヒドロキシル、ケトン、及びニトロから独立して選択される。アミドは、炭素、窒素、 R^b 、 R^c 、または R^a を介してもう一つの基に取り付けることができる。アミドは環状であってもよく、例えば R^b と R^c 、 R^a と R^b 、または R^a と R^c がつながれて、3 ~ 10 員環または 5 ~ 6 員環などの 3 ~ 12 員環を形成していてもよい。「カルボキサミド」という用語は、 $C (O) N R^b R^c$ という構造を指す。

20

30

【0044】

本明細書において使用する「アミン」または「アミノ」という用語は、 $- N R^d R^e$ という形態のラジカルを指し、式中、 R^d 及び R^e は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから独立して選択される。アミノは環状であってもよく、例えば R^d と R^e が N と一緒につながれて 3 ~ 12 員環、例えばモルホリノまたはピペリジニルを形成してもよい。アミノという用語には、任意のアミノ基の対応する 4 級アンモニウム塩、例えば $- [N (R^d) (R^e) (R^f)] +$ も包含される。例示的アミノ基には、 R^d 、 R^e 、または R^f のうちの少なくとも 1 つがアルキル基であるアミノアルキル基が含まれる。一定の実施形態において、 R^d 及び R^e は水素またはアルキルである。

40

【0045】

本明細書において使用する「シクロアルキル」という用語は、炭素数が例えば 3 ~ 6 または 4 ~ 6 の単環式飽和または部分不飽和炭化水素基を指す。これらは、本明細書では例えば $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルまたは $C_{4 \sim 6}$ シクロアルキルと呼ばれ、シクロアルカンから誘導される。例示的シクロアルキル基には、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロブチル、またはシクロプロピルが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0046】

本明細書において使用する「ハロ」または「ハロゲン」または「Hal」という用語は

50

、F、Cl、Br、またはIを指す。本明細書において使用する「ハロアルキル」という用語は、1つ以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を指す。パーフルオロアルキル (Perfluoroalkyl) は、アルキル基の構成水素原子のすべてがフッ素原子で置き換えられたアルキル基を指す。

【0047】

「ヘテロシクリル」または「複素環式基」という用語は当技術分野では認識されており、1～4個の窒素、酸素、及び硫黄などのヘテロ原子を含む環構造を持つ、飽和または部分不飽和の3～10員環構造、あるいは3～7員環を指す。複素環は単環式、二環式、または多環式環系であってもよい。複素環は、1つ以上のアリアル環、部分不飽和環、または飽和環に縮合していてもよい。ヘテロシクリル基には、例えばピオチニル、クロメニル、ジヒドロフリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジチアゾリル、ホモピペリジニル、イミダゾリジニル、イソキノリル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサラニル、オキサゾリジニル、フェノキサンテニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジン-2-オンイル、ピロリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリル、チアゾリジニル、チオラニル、チオモルホリニル、チオピラニル、キサンテニル、ラクトン、アゼチジノン及びピロリジノンなどのラクタム、スルタム、スルトンなどがある。複素環式環は1つ以上の位置がアルカノイル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミジノ、アミノ、アリアル、アリアルアルキル、アジド、カルバメート、カーボネート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、イミノ、ケトン、ニトロ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、サルフェート、スルフィド、スルホンアミド、スルホニル及びチオカルボニルなどの置換基で置換されていてもよい。一定の実施形態において、複素環式基は置換されていない、すなわち複素環式基は無置換である。

【0048】

本明細書において使用する「ヘテロシクリルアルコキシ」という用語は、ヘテロシクリル-アルキル-O-基を指す。

【0049】

「ヘテロシクリルオキシ」という用語は、ヘテロシクリル-O-基を指す。

【0050】

「ヘテロシクリルオキシアルキル」という用語は、ヘテロシクリル-O-アルキル-基を指す。

【0051】

本明細書において使用する「ヒドロキシ」及び「ヒドロキシル」という用語は、ラジカル-OHを指す。

【0052】

本明細書において使用する「オキシ」という用語は、ラジカル=Oを指す。

【0053】

本明細書において使用する「シアノ」という用語は、ラジカル-CNを指す。

【0054】

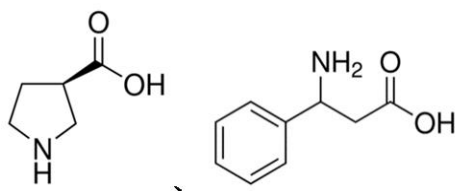
「ベータアミノ酸」という用語は、そのアミノ基がアルファ(「 α 」)炭素ではなくベータ(「 β 」)炭素に結合しているアミノ酸を指す。非限定的な例には β -プロリン及び β -フェニルアラニン：

10

20

30

40



が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0055】

「薬学的にまたは薬理学的に許容される」は、適宜、動物またはヒトに投与した場合に、有害反応、アレルギー反応または他の不都合な反応を生じない分子状の実体及び組成物を包含する。ヒトに投与する場合、調製物は、FDA生物製剤部（Office of Biologicals）の基準が要求する滅菌性、発熱性、一般的安全性及び純度の基準を満たすべきである。

10

【0056】

本開示において使用する場合、「部分NMDA受容体アゴニスト」という用語は、NMDA受容体のグリシン結合部位に結合する能力を有する化合物と定義され、NMDA受容体アゴニストは、低濃度では実質的にアゴニストとして作用し、高濃度ではアンタゴニストとして作用する。これらの濃度は、一つ一つの部分アゴニストについて実験的に決定される。

20

【0057】

本明細書にいう「薬学的に許容される担体」または「賦形剤」には、生理学的に適合するありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌及び抗真菌剤、等張化剤及び吸収遅延剤などが包含される。一実施形態において、担体は非経口投与に適している。あるいは、担体は、静脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、舌下投与または経口投与に適することができる。薬学的に許容される担体には、滅菌水性溶液または滅菌水性分散液、及び滅菌注射可能溶液または滅菌注射可能分散液を即時調製するための滅菌粉末が含まれる。薬学的活性物質のためのそのような媒質及び薬剤の使用は当技術分野では周知である。従来の媒質または薬剤は、それらが活性化合物と不適合でない限り、いずれも本発明の薬学的組成物におけるその使用が考慮される。補助活性化合物も組成物に組み込むことができる。

30

【0058】

本明細書において使用する「薬学的に許容される塩（複数可）」という用語は、本組成物において使用される化合物中に存在しうる酸性基または塩基性基の塩を指す。本組成物に含まれる塩基性の化合物は、さまざまな無機酸及び有機酸と多種多様な塩を形成する能力を有する。そのような塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用しうる酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、限定するわけではないがリンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸（glucaronate）、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモ酸（すなわち1,1'-メチレン-ビス-（2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸））塩を含む薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩を形成するものである。本組成物に含まれる、アミノ部分を含む化合物は、上述の酸の他にも、さまざまなアミノ酸と薬学的に許容される塩を形成しうる。本組成物に含まれる酸性の化合物は、薬理学的に許容されるさまざまなカチオンと塩基塩を形成する能力を有する。そのような塩の例には、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特にカルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、亜鉛塩、カリウム塩、及び鉄塩が含まれる。

40

【0059】

50

本開示の化合物は1つ以上のキラル中心及び/または二重結合を含有しうるので、幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーなどの立体異性体として存在しうる。本明細書において使用する場合、「立体異性体」という用語は、すべての幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーからなる。これらの化合物は、ステレオジェン炭素原子の周りの置換基の立体配置に応じて、「R」または「S」という記号で指定されうる。本発明は、これらの化合物のさまざまな立体異性体、及びその混合物を包含する。立体異性体にはエナンチオマー及びジアステレオマーが含まれる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物は命名法では「(±)」と指定されうるが、構造が暗にキラル中心を表しうることは、当業者にはわかるであろう。

【0060】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心、すなわちステレオジェン中心を含有する市販の出発材料から合成的に調製するか、ラセミ混合物の調製とそれに続く当業者に周知の分割方法によって調製することができる。これらの分割方法は、(1)キラル補助基へのエナンチオマー混合物の取り付け、その結果生じたジアステレオマー混合物の再結晶またはクロマトグラフィーによる分離、及び補助基からの光学的に純粋な生成物の遊離、(2)光学活性分割剤を用いる塩形成、(3)キラルクロマトグラフィーカラムによる光学エナンチオマー混合物の直接的分離によって例示される。立体異性体混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩錯体としての化合物の結晶化、またはキラル溶媒における化合物の結晶化などといった周知の方法によって、その構成要素である立体異性体に分割することもできる。立体異性体は、立体異性体的に純粋な中間体、試薬、及び触媒から、周知の不斉合成方法によって得ることもできる。

【0061】

本発明の化合物には幾何異性体も存在しうる。記号は、本明細書に記載するとおり、単結合、二重結合または三重結合でありうる結合を表す。本発明は、炭素-炭素二重結合の周りの置換基の配置または炭素環式環の周りの置換基の配置に起因するさまざまな幾何異性体及びその混合物を包含する。炭素-炭素二重結合の周りの置換基は「Z」配置または「E」配置であると指定され、ここで、「Z」及び「E」という用語はIUPACの基準に従って使用される。別段の指定がある場合を除き、二重結合を描いた構造は「E」異性体と「Z」異性体をどちらも包含する。

【0062】

もう一つの選択肢として、炭素-炭素二重結合の周りの置換基は「シス」または「トランス」と呼ぶこともできる。この場合、「シス」は二重結合の同じ側にある置換基を表し、「トランス」は二重結合の反対側にある置換基を表す。炭素環式環の周りの置換基の配置は「シス」または「トランス」と指定される。「シス」という用語は、環平面の同じ側にある置換基を表し、「トランス」という用語は、環平面の反対側にある置換基を表す。置換基が環平面の同じ側及び反対側の両方に配置されている化合物の混合物は「シス/トランス」と指定される。

【0063】

本明細書において開示する化合物は、例えば水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒による溶媒和物の形態でも、非溶媒和物の形態でも存在することができ、本発明は溶媒和物の形態と非溶媒和物の形態をどちらも包含するものとする。一実施形態において、化合物は無定形である。一実施形態において、化合物は多形物である。別の一実施形態において、化合物は結晶形である。

【0064】

本発明は、同位体で標識された本発明の化合物も包含する。この化合物は、1つ以上の原子が自然界に通常見いだされる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられている点以外は、本明細書において詳述するものと同一である。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 17

10

20

30

40

50

O、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl などがある。

【0065】

同位体で標識された開示化合物（例えば ^3H 及び ^{14}C で標識されたもの）には、化合物及び／または基質組織分布アッセイにおいて役立つものがある。トリチウム化（すなわち ^3H ）及び炭素-14（すなわち ^{14}C ）同位体は調製が容易であり、しかも検出感度が高いことから、特に好ましい。さらに、ジウテリウム（すなわち ^2H ）などの重い同位体による置換は、代謝安定性の増大に起因する一定の治療上の利点（例えばインビボ半減期の増加または所要投薬量の低減）をもたらす場合があり、それゆえに状況によっては好ましい場合がある。同位体で標識された本発明の化合物は一般に、非同位体標識試薬の代わりに同位体標識試薬を使用することにより、例えば本明細書の実施例に開示する手法に類似する手法に従って調製することができる。

10

【0066】

本開示にいう「NMDA」はN-メチル-d-アスパラギン酸と定義される。

【0067】

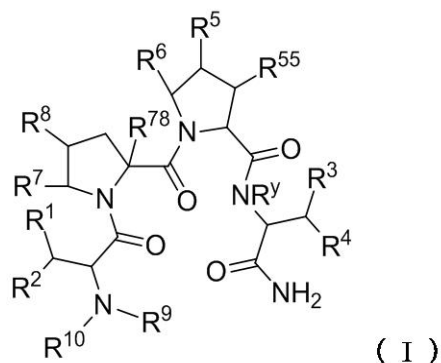
本明細書において「治療有効量」という用語は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床家が求めている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的な応答を引き出すことになる当該化合物の量を意味する。本発明の化合物は疾患を処置するために治療有効量で投与される。あるいは、化合物の治療有効量は、所望の治療効果及び／または予防効果を達成するのに必要な量、例えば行動（例えば学習）の最大限の強化、生理学的な応答（例えばLTP誘発）、または神経障害性疼痛の阻害を与えるのに必要な量と定義されることになる量である。

20

【0068】

化合物

開示化合物には、式（I）：



30

を有する化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、立体異性体、代謝産物、及び水和物（例えば塩）が包含され、

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ、水素；ハロゲン； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} パーフルオロアルキル； C_{2-6} アルケニル； C_{2-6} アルキニル； C_{3-6} シクロアルキル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N（ C_{1-3} アルキル）、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール； $-\text{OR}^x$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$ ； $-\text{CO}_2(\text{R}^x)$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$ ； $-\text{C}(\text{NR}^x)\text{N}(\text{R}^x)_2$ ； $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$ ； $-\text{OCO}_2\text{R}^x$ ； $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^x)_2$ ； $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$ ； $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$ ； $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$ ；ならびに $-\text{NR}^x\text{C}(\text{NR}^x)\text{N}(\text{R}^x)_2$ からなる群より独立して選択され；ここで、 C_{1-6} アルキルは、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N（ C_{1-3} アルキル）、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびに $\text{N}(\text{R}^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置

40

50

換されていてもよく、

R^5 及び R^6 は、水素；所望によりハロゲン、ヒドロキシル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ パーフフルオロアルキル；所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ならびに $-Q-Ar$ からなる群より独立して選択され、式中、 Q は結合であるか、所望により 1、2、または 3 個の独立して選択されるハロゲンで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 Ar は、フェニルと、5～6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリールとからなる群より選択され、ここで、フェニル及びヘテロアリールはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよいか；または

R^5 及び R^6 は、それらが結合している原子と共に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または 3～6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し；ここで、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^{55} は H であるか、または R^{55} 及び R^5 は、それらが結合している原子と共に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または 3～6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し；ここで、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^7 及び R^{78} はそれぞれ、水素； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ パーフフルオロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；5～6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール；3～6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリル；ならびにフェニルからなる群より独立して選択され；ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；フェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびに $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく、

R^8 は、水素；ハロゲン；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ パーフフルオロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；5～6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール；3～6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリル；ならびにフェニルからなる群より選択され；ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；及びフェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよいか、または

R^7 及び R^8 は、それらが結合している原子と共に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または

3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N (C 1 ~ C 3 アルキル)、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し；ここで、前記 C 3 ~ C 6 シクロアルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び N (R^x)₂ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく、

ただし、R⁷、R⁷⁸、R⁵、及び R⁶ の少なくとも 1 つは H でないものとし、

R⁹ 及び R¹⁰ は、出現するごとに独立して、水素；所望によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、フェニル、ならびに 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N (C 1 ~ C 3 アルキル)、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリールからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル；C₁ ~ C₆ パーフフルオロアルキル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい C₂ ~ C₆ アルケニル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい C₂ ~ C₆ アルキニル；所望により C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ パーフフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい C₃ ~ C₆ シクロアルキル；所望により C₁ ~ C₆ アルキル；C₁ ~ C₆ パーフフルオロアルキル；C₁ ~ C₆ アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシル；-C(O)R^x；-CO₂(R^x)；-C(O)N(R^x)₂；-C(NR^x)N(R^x)₂；及び -C(R^x)₃ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルからなる群より選択されるか；または

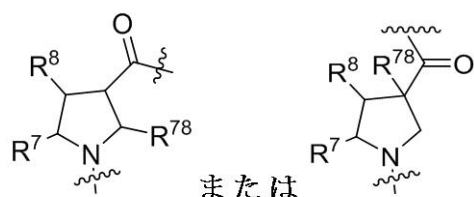
R⁹ 及び R¹⁰ は、それぞれが結合している窒素原子と共に、所望により C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ パーフフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルを形成し、ここで、R⁹ 及び R¹⁰ が 6 個の環原子を含むヘテロシクリルを形成する場合、前記ヘテロシクリルは、所望により、R⁹ 及び R¹⁰ に結合している窒素原子に加えて、N、NH、N (C 1 ~ C 3 アルキル)、O、及び S からなる群より選択される第 2 の環ヘテロ原子を含んでもよく；

R^x は、出現するごとに独立して、水素；ハロゲン；アシル；C₁ ~ C₆ アルキル；C₁ ~ C₆ パーフフルオロアルキル；及びフェニルからなる群より選択され、かつ

R^y は水素または C₁ ~ C₃ アルキルである。

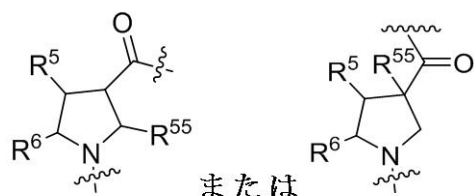
【0069】

別の態様では、4 つの構成アミノ酸のうちの 1 つ以上（例えば 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ）がベータ - アミノ酸で置き換えられている（例えば C 末端及び / または N 末端がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられている；例えばプロリン部分の一方または両方がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられている；例えば C 末端及び / または N 末端がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられ、かつプロリン部分の一方または両方がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられている）、式 (I) の化合物が提供される。いくつかの実施形態では、構成アミノ酸がその対応ベータ - アミノ酸で置き換えられている（例えばプロリンがベータ - プロリンで置き換えられている）。例として、そのような化合物は、左端のプロリン部分が



[式中、R⁷、R⁸、及び R⁷⁸ は本明細書の他の項で定義するとおりである] で置き換えられるように式 (I) が修飾されている式 (I - A) を有することができる。別の一例とし

て、そのような化合物は、右端のプロリン部分が



〔式中、 R^5 、 R^6 、及び R^{55} は本明細書の他の項で定義するとおりである〕で置き換えられるように式（Ⅰ）が修飾されている式（Ⅰ-B）を有することができる。さらに別の実施形態では、左端の（N末端）アミノ酸が水素で置き換えられることによって左端のプロリン部分の環窒素が水素に結合しているトリペプチドを与えるように、式（Ⅰ）、（Ⅰ-A）、及び（Ⅰ-B）の化合物のいずれか1つ以上が修飾されている化合物が提供される。

【0070】

式（Ⅰ）、（Ⅰ-A）、及び（Ⅰ-B）のテトラペプチド及びトリペプチド化合物の実施形態は、以下の特徴及び/または以下の特徴の組み合わせの1つ以上を含むことができる。

【0071】

一定の実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えばメチル）、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；または-OHである。

【0072】

一定の実施形態において、 R^2 は、所望により置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル；または所望により置換されていてもよいフェニルである。

【0073】

一定の実施形態において、 R^1 は上に定義したとおりであり、かつ R^2 は上に定義したとおりである。一定の実施形態において、 R^1 は-OHである。一定の実施形態において、 R^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えばメチル）である。一定の実施形態において、 R^1 は-OHであり、かつ R^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えばメチル）である。

【0074】

一定の実施形態において、 R^3 は-OHである。一定の実施形態において、 R^4 は $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えばメチル）である。一定の実施形態において、 R^3 は-OHであり、かつ R^4 は $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えばメチル）である。

【0075】

一定の実施形態において、 R^5 及び/または R^8 （例えば R^8 ）は、ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えばメトキシ）；及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ（例えばシクロプロポキシ）からなる群より独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2または3個の置換基で独立して置換されていてもよく、他のピロリジン置換基は水素である。別の実施形態において、 R^5 及び R^6 または R^7 及び R^8 または R^5 及び R^{55} は、本明細書に定義する環を形成する。

【0076】

一定の実施形態において、 R^9 及び R^{10} が出現する場合は、そのそれぞれが水素である。

【0077】

一定の実施形態において、 R^x は水素である。別の実施形態において、 R^x は CH_3 である。

【0078】

開示化合物には、式（ⅡⅡ）：

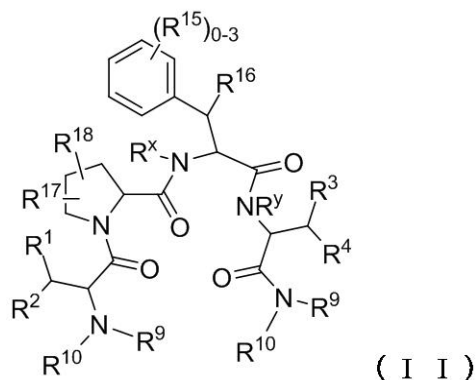
10

20

30

40

50



10

を有するもの、ならびに薬学的に許容されるその塩、立体異性体、代謝産物、及び水和物が含まれ、

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、水素；ハロゲン；所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C1～C3アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール、ならびにN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいC₁～C₆アルキル；C₁～C₆パーフルオロアルキル；C₂～C₆アルケニル；C₂～C₆アルキニル；C₃～C₆シクロアルキル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C1～C3アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；-OR^x；-C(O)R^x；-CO₂(R^x)；-C(O)N(R^x)₂；-C(NR^x)N(R^x)₂；-OC(O)R^x；-OCO₂R^x；-OC(O)N(R^x)₂；-N(R^x)₂；-NR^xC(O)R^x；-NR^xC(O)N(R^x)₂；-NR^xC(O)OR^x；ならびに-NR^xC(NR^x)N(R^x)₂からなる群より独立して選択され；

20

R^{15} が存在する場合、それはフェニル環に結合している水素原子を置き換え、 R^{15} が出現する場合は、そのそれぞれが、水素；ハロゲン；ヒドロキシル；C₁～C₆アルキル；C₁～C₆パーフルオロアルキル；C₁～C₆アルコキシ；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C1～C3アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C1～C3アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリル；ならびにフェニルからなる群より独立して選択され；ここで、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びフェニルは、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C1～C3アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびにN(R^x)₂から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく；

30

R^{16} は、水素；ハロゲン；C₁～C₆アルキル；C₁～C₆パーフルオロアルキル；及びフェニルからなる群より選択され；

40

R^{17} 及び R^{18} はそれぞれ、水素；ハロゲン；ヒドロキシル；C₁～C₆アルキル；C₁～C₆パーフルオロアルキル；C₁～C₆アルコキシ；C₃～C₆シクロアルコキシ；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C1～C3アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C1～C3アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリル；ならびにフェニルからなる群より独立して選択され；ここで、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₃～C₆シクロアルコキシ；ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びフェニルは、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6

50

個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C1～C3アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびにN(R^x)₂から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されているとしてもよく；ただし、R¹⁷がピロリジン窒素に対してである場合、R¹⁷はハロゲンであることもヒドロキシルであることもできず、R¹⁸がピロリジン窒素に対してである場合、R¹⁸はハロゲンであることもヒドロキシルであることもできないか；または

R¹⁷及びR¹⁸は、それらが結合している原子と共に、C3～C6シクロアルキル、または3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C1～C3アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し；ここで、前記C3～C6シクロアルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及びN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されているとしてもよく；

R⁹及びR¹⁰は、出現するごとに独立して、水素；所望によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、フェニル、ならびに5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C1～C3アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリールからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されているともよいC₁～C₆アルキル；C₁～C₆パーフルオロアルキル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されているともよいC₂～C₆アルケニル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されているともよいC₂～C₆アルキニル；所望によりC₁～C₆アルキル、C₁～C₆パーフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されているともよいC₃～C₆シクロアルキル；所望によりC₁～C₆アルキル；C₁～C₆パーフルオロアルキル；C₁～C₆アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシル；-C(O)R^x；-CO₂(R^x)；-C(O)N(R^x)₂；-C(N(R^x))N(R^x)₂；及び-C(R^x)₃からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されているともよいフェニルからなる群より選択されるか；または

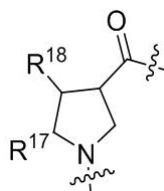
R⁹及びR¹⁰は、それぞれが結合している窒素原子と共に、所望によりC₁～C₆アルキル、ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されているともよい3～6個の環原子を含むヘテロシクリルを形成し；ここで、R⁹及びR¹⁰が6個の環原子を含むヘテロシクリルを形成する場合、前記ヘテロシクリルは所望により、R⁹及びR¹⁰に結合している窒素原子に加えて、N、NH、N(C1～C3アルキル)、O、及びSからなる群より選択される第2の環ヘテロ原子を含んでもよく；

R^xは、出現するごとに独立して、水素；ハロゲン；アシル；C₁～C₆アルキル；C₁～C₆パーフルオロアルキル；及びフェニルからなる群より選択され；かつ

R^yは水素またはC₁～C₃アルキルである。

【0079】

別の態様では、4つの構成アミノ酸のうちの1つ以上（例えば1つ、2つ、3つ、または4つ）がベータ-アミノ酸で置き換えられている（例えばC末端及び/またはN末端がベータ-アミノ酸（複数可）で置き換えられている；例えばプロリン部分及び/またはフェニルアラニン部分がベータ-アミノ酸（複数可）で置き換えられている；例えばC末端及び/またはN末端がベータ-アミノ酸（複数可）で置き換えられ、かつプロリン部分及び/またはフェニルアラニン部分がベータ-アミノ酸（複数可）で置き換えられている）、式(II)の化合物が提供される。いくつかの実施形態では、構成アミノ酸がその対応ベータ-アミノ酸で置き換えられている（例えばプロリンがベータ-プロリンで置き換えられている）。例として、そのような化合物は、プロリン部分が



[式中、 R^{17} 及び R^{18} は本明細書の他の項で定義するとおりである] で置き換えられるように式 (I I) が修飾されている式 (I I - A) を有することができる。さらに別の実施形態では、左端の (N 末端) アミノ酸が水素で置き換えられることによってプロリン部分の環窒素が水素に結合しているトリペプチドを与えるように式 (I I) 及び (I I - A) の化合物のいずれか 1 つ以上が修飾されている化合物が提供される。

10

【 0 0 8 0 】

式 (I I) 及び (I I - A) のテトラペプチド及びトリペプチド化合物の実施形態は、以下の特徴及び / または以下の特徴の組み合わせの 1 つ以上を含むことができる。

【 0 0 8 1 】

一定の実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えばメチル)、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル ; または - O H である。

【 0 0 8 2 】

一定の実施形態において、 R^2 は、所望により置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル ; または所望により置換されていてもよいフェニルである。

20

【 0 0 8 3 】

一定の実施形態において、 R^1 は上に定義したとおりであり、かつ R^2 は上に定義したとおりである。一定の実施形態において、 R^1 は - O H である。一定の実施形態において、 R^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えばメチル) である。一定の実施形態において、 R^1 は - O H であり、かつ R^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えばメチル) である。

【 0 0 8 4 】

一定の実施形態において、 R^3 は - O H である。一定の実施形態において、 R^4 は $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えばメチル) である。一定の実施形態において、 R^3 は - O H であり、かつ R^4 は $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えばメチル) である。

【 0 0 8 5 】

一定の実施形態において、 R^{17} 及び R^{18} の一方は、ヒドロキシル ; $C_1 \sim C_6$ アルコキシ (例えばメトキシ) ; 及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ (例えばシクロプロポキシ) からなる群より独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル ; フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で独立して置換されていてもよく、かつ他方は水素である。別の実施形態において、 R^{17} 及び R^{18} は環を形成する。

30

【 0 0 8 6 】

一定の実施形態において、 R^9 及び R^{10} が出現する場合は、そのそれぞれが水素である。

40

【 0 0 8 7 】

一定の実施形態において、 R^{16} は水素である。

【 0 0 8 8 】

一定の実施形態では、少なくとも 1 つの R^{15} が存在する。

【 0 0 8 9 】

一定の実施形態において、 R^x は水素である。別の実施形態において、 R^x は CH_3 である。

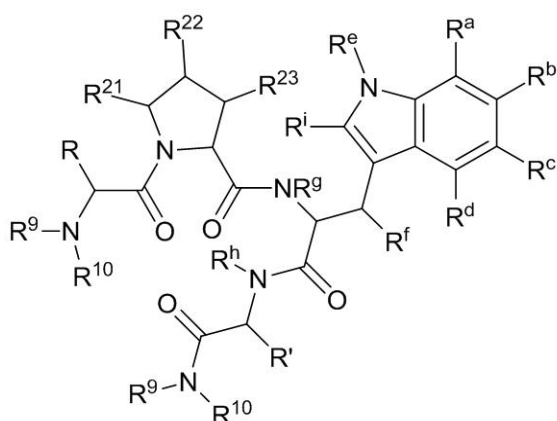
【 0 0 9 0 】

一定の実施形態において、 R^y は水素である。別の実施形態において、 R^y は CH_3 である。

50

【 0 0 9 1 】

開示化合物には、式（ⅢⅢ）：



(I I I)

10

を有するもの、ならびに薬学的に許容されるその塩、立体異性体、代謝産物、及び水和物が含まれ、

式中、

R は $-C(R^1)(R^{11})(R^2)$ であり;

R' は $-C(R^3)(R^{31})(R^4)$ であり;

R^1 及び R^2 のそれぞれは、

20

水素；

ハロゲン：

所望によりハロゲン；ヒドロキシル； $C_1 \sim 6$ アルコキシ；フェニル； $N(R^x)_2$ ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびに3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル（ここで、前記フェニル、シクロアルキル(cycloalkyl)、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい）；

30

C₁ ~ C₆ パーフルオロアルキル ;

C₂ ~ C₆ アルケニル ;

C₂ ~ C₆ アルキニル ;

所望により 1、2 または 3 個の独立して選択される $C_1 \sim 3$ アルキルで置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル；

40

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル：及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；

$$-OR^x;$$
$$-C(O)R^x;$$
$$-CO_2(R^x);$$
$$-C(O)N(R^x)_2;$$

50

- $C(NR^x)N(R^x)_2$;
- $OC(O)R^x$;
- OCO_2R^x ;
- $OC(O)N(R^x)_2$;
- $N(R^x)_2$;
- $NR^xC(O)R^x$;
- $NR^xC(O)N(R^x)_2$;
- $NR^xC(O)OR^x$; ならびに
- $NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$

からなる群より独立して選択されるか ; または

R^1 及び R^2 は、それぞれが結合している炭素原子と共に、(i) フェニル及び (i i) 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S から独立して選択されるヘテロアリールからなる群より選択される環を形成し、そのそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく ; R^3 及び R^4 のそれぞれは、

水素 ;

ハロゲン ;

所望によりハロゲン ; ヒドロキシル ; $C_1 \sim 6$ アルコキシ ; フェニル ; $N(R^x)_2$; $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル ; 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール ; ならびに 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリルからなる群より独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル (ここで、前記フェニル、シクロアルキル (cycloalkyl)、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; ならびに $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい) ;

$C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ;

$C_2 \sim 6$ アルケニル ;

$C_2 \sim 6$ アルキニル ;

所望により 1、2 または 3 個の独立して選択される $C_1 \sim 3$ アルキルで置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル ;

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; 及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル ;

所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; 及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール ;

- OR^x ;
- $C(O)R^x$;
- $CO_2(R^x)$;
- $C(O)N(R^x)_2$;
- $C(NR^x)N(R^x)_2$;
- $OC(O)R^x$;
- OCO_2R^x ;

- $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$;
- $\text{N}(\text{R}^x)_2$;
- $\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$;
- $\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$;
- $\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$; ならびに
- $\text{NR}^x\text{C}(\text{NR}^x)\text{N}(\text{R}^x)_2$

からなる群より独立して選択されるか ; または

R^3 及び R^4 は、それぞれが結合している炭素原子と共に、(i) フェニル及び (i i) 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル)、O、及び S から独立して選択されるヘテロアリールからなる群より選択される環を形成し、そのそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; フェニル、及び $\text{N}(\text{R}^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく ;

R^{11} 及び R^{31} のそれぞれは、独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、または $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキルであるか ; または

R^1 及び R^2 が共にフェニルまたはヘテロアリールを形成する場合には、 R^{11} は存在せず ;

R^3 及び R^4 が共にフェニルまたはヘテロアリールを形成する場合には、 R^{31} は存在せず ;

R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d のそれぞれは、水素 ; ハロゲン ; ヒドロキシル ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル ; $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ ; 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル)、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール ; 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル)、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリル ; ならびにフェニルからなる群より独立して選択され、ここで、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びフェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $\text{N}(\text{R}^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく ;

R^e 及び R^g のそれぞれは、水素 ; アシル ; $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル ; $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; 及びフェニルからなる群より独立して選択され ;

R^f は、水素 ; ハロゲン ; アシル ; $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル ; $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; 及びフェニルからなる群より選択され ;

R^h は水素または $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルであり ;

R^i は、水素 ; ハロゲン ; シアノ、 CH_3 、及び CF_3 からなる群より選択され ;

R^{21} は、水素 ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル ; $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ ; $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルコキシ ; $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アシルオキシ、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル)、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール ; 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル)、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリル ; ならびにフェニルからなる群より選択され ; ここで、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びフェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル、フェニル、及び $\text{N}(\text{R}^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で独立して置換されていてもよく ;

R^{22} 及び R^{23} のそれぞれは、水素 ; ハロゲン ; ヒドロキシル ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル ; $\text{C}_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ ; $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルコキシ ; $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アシルオキシ、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル)、O、及び S からなる群より独立し

10

20

30

40

50

て選択されるヘテロアリール；3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリル；ならびにフェニルからなる群より独立して選択され；ここで、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₃～C₆シクロアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びフェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁～C₆アルキル、C₁～₆パーフルオロアルキル；フェニル、及びN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2または3個の置換基で独立して置換されていてもよい；または

R²¹及びR²²は、それぞれが結合している炭素原子と共に、(i)環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O、及びSから独立して選択される3～6員ヘテロシクリル；(ii)C₃～C₆シクロアルキル；(iii)フェニル；ならびに(iv)5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O、及びSから独立して選択されるヘテロアリールからなる群より選択される環を形成し；ここで、(i)～(iv)のそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁～C₆アルキル、C₁～₆パーフルオロアルキル；フェニル、及びN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく；かつR²³は上に定義したとおりであるか；または

R²²及びR²³は、それぞれが結合している炭素原子と共に、(i)環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O、及びSから独立して選択される3～6員ヘテロシクリル；(ii)C₃～C₆シクロアルキル；(iii)フェニル；ならびに(iv)5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O、及びSから独立して選択されるヘテロアリールからなる群より選択される環を形成し；ここで、(i)～(iv)のそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁～C₆アルキル、C₁～₆パーフルオロアルキル；フェニル、及びN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく；かつR²¹は上に定義したとおりであり；

R⁹及びR¹⁰が出現する場合は、そのそれぞれが、水素；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群よりそれぞれ独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいC₁～C₆アルキル；C₁～₆パーフルオロアルキル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群よりそれぞれ独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいC₂～₆アルケニル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群よりそれぞれ独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいC₂～₆アルキニル；所望によりC₁～₆アルキル、C₁～₆パーフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群よりそれぞれ独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいC₃～₆シクロアルキル；ならびに所望によりC₁～₆アルキル；C₁～₆パーフルオロアルキル；C₁～₆アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシル；-C(O)R^x；-CO₂(R^x)；-C(O)N(R^x)₂；-C(NR^x)N(R^x)₂；及び-C(R^x)₃からなる群よりそれぞれ独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいフェニルからなる群より独立して選択されるか；または

R⁹及びR¹⁰は、それぞれが結合している窒素原子と共に、所望によりC₁～₆アルキル、C₁～₆パーフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群よりそれぞれ独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい、3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し；ここで、R⁹及びR¹⁰が6個の環原子を含むヘテロシクリルを形成する場合、前記ヘテロシクリルは、所望により、R⁹及びR¹⁰に結合している窒素原子に加えて、N、NH、N(C₁～C₃アルキル)、O、及びSからなる群より選択される第2の環ヘテロ原子を含んでもよく；かつ

R^xは、出現するごとに独立して、水素；ハロゲン；アシル；C₁～₆アルキル；C₁～₆

10

20

30

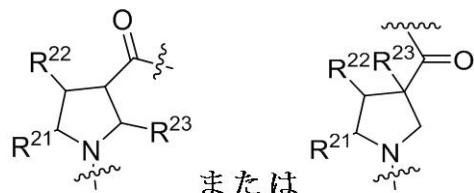
40

50

パーフルオロアルキル；及びフェニルからなる群より選択される。

【0092】

別の態様では、4つの構成アミノ酸のうちの1つ以上（例えば1つ、2つ、3つ、または4つ）がベータ-アミノ酸で置き換えられている（例えばC末端及び/またはN末端がベータ-アミノ酸（複数可）で置き換えられている；例えばプロリン部分及び/またはトリプトファン（tryptophan）部分がベータ-アミノ酸（複数可）で置き換えられている；例えばC末端及び/またはN末端がベータ-アミノ酸（複数可）で置き換えられ、かつプロリン部分及び/またはトリプトファン部分がベータ-アミノ酸（複数可）で置き換えられている）、式（III）の化合物が提供される。いくつかの実施形態では、構成アミノ酸がその対応ベータ-アミノ酸で置き換えられている（例えばプロリンがベータ-プロリンで置き換えられている）。例として、そのような化合物は、プロリン部分が



〔式中、 R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} は本明細書の他の項で定義するとおりである〕で置き換えられるように式（III）が修飾されている式（III-A）を有することができる。さらに別の実施形態では、左端の（N末端）アミノ酸が水素で置き換えられることによってプロリン部分の環窒素が水素に結合しているトリペプチドを与えるように式（III）及び（III-A）の化合物のいずれか1つ以上が修飾されている化合物が提供される。

【0093】

式（III）及び（III-A）のテトラペプチド及びトリペプチド化合物の実施形態は、以下の特徴及び/または以下の特徴の組み合わせの1つ以上を含むことができる。

【0094】

一定の実施形態において、 R^{21} 及び R^{22} ならびに R^{22} 及び R^{23} は、本明細書に定義する環を形成しない。

【0095】

例えば、 R^{22} 及び R^{23} の一方（例えば R^{22} ）は、ハロゲン；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ； $C_2 \sim C_6$ アシルオキシ、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N（ $C_1 \sim C_3$ アルキル）、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N（ $C_1 \sim C_3$ アルキル）、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリル；ならびにフェニルからなる群より選択され；ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びフェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及びN（ R^x ）₂からなる群より独立して選択される1、2または3個の置換基で独立して置換されていてもよく、かつ他方は水素である。

【0096】

別の一例として、 R^{22} 及び R^{23} の一方（例えば R^{22} ）は、ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えばメトキシ）；及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ（例えばシクロプロポキシ）； $C_2 \sim C_6$ アシルオキシ（-OC(O)CH₃）からなる群より独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及びN（ R^x ）₂からなる群より独立して選択される1、2または3個の置換基で独立して置換されていてもよく、かつ他方は水素である。

【 0 0 9 7 】

これらの実施形態のいくつかにおいて、 R^{21} は水素である。

【 0 0 9 8 】

別の実施形態において、 R^{21} 及び R^{22} （それぞれが結合している炭素原子と共に）または R^{22} 及び R^{23} （それぞれが結合している炭素原子と共に）は、本明細書において定義する環を形成する。

【 0 0 9 9 】

一定の実施形態において、 R^{21} 及び R^{22} は本明細書において定義する環、例えば所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環（例えば C_3 もしくは C_5 ）；または所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、もしくは3個の置換基で置換されていてもよいフェニル環；または5～6個の環原子を含むヘテロアリアル環であって前記環原子のうちの1、2、もしくは3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSから独立して選択されるヘテロアリアル環を形成し、そのそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい。

10

【 0 1 0 0 】

これらの実施形態のいくつかにおいて、 R^{23} は水素である。

20

【 0 1 0 1 】

一定の実施形態（例えばプロリンが - プロリンである場合）において、 R^{22} 及び R^{23} は本明細書において定義する環、例えば所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環（例えば C_3 もしくは C_5 ）；または所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、もしくは3個の置換基で置換されていてもよいフェニル環；または5～6個の環原子を含むヘテロアリアル環であって前記環原子のうちの1、2、もしくは3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSから独立して選択されるヘテロアリアル環を形成し、そのそれぞれは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい。

30

【 0 1 0 2 】

これらの実施形態のいくつかにおいて、 R^{21} は水素である。

【 0 1 0 3 】

一定の実施形態において、 R^1 及び R^2 は本明細書において定義する環を形成しない。

【 0 1 0 4 】

一定の実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えばメチル）、 $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル；または-OH（例えば水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えばメチル）、または-OH）である。

40

【 0 1 0 5 】

一定の実施形態において、 R^2 は、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、フェニル、 $N(R^x)_2$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、5～6個の環原子を含むヘテロアリアルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリアル、ならびに3～6個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されてい

50

てもよい $C_1 \sim 6$ アルキル (ここで、前記フェニル、シクロアルキル (c y c l o a k y l)、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル；及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい)； $C_1 \sim 4$ パーハロアルキル (例えば CF_3)；または所望によりハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル；及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。一定の実施形態において、 R^2 は無置換 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは置換 C_1 もしくは C_2 (例えば C_1) アルキルである。

【0106】

一定の実施形態において、 R^1 は上記 2 つの段落において定義したとおりであり、かつ R^2 は上記 2 つの段落において定義したとおりである。一定の実施形態において、 R^1 は -OH であり、かつ R^2 は段落 [00107] [訳者注：WO2016/014982 では段落 [00107] であり、本明細書では段落 [0101] に該当] において定義したとおりである。一定の実施形態において、 R^1 は水素であり、かつ R^2 は段落 [00107] [訳者注：WO2016/014982 では段落 [00107] であり、本明細書では段落 [0101] に該当] において定義したとおりである。一定の実施形態において、 R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキル (例えばメチル) であり、かつ R^2 は段落 [00107] [訳者注：WO2016/014982 では段落 [00107] であり、本明細書では段落 [0101] に該当] において定義したとおりである。

【0107】

一定の実施形態において、 R^{11} は水素である。別の実施形態において、例えば R^1 及び R^2 も $C_1 \sim 6$ アルキル (例えばメチル) である場合に、 R^{11} は $C_1 \sim 6$ アルキル (例えばメチル) である。

【0108】

別の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、それぞれが結合している炭素原子と共に、本明細書において定義する環 (例えばフェニル環) を形成し；かつ R^{11} は存在しない。

【0109】

一定の実施形態において、 R^3 は -OH である。一定の実施形態において、 R^4 は $C_1 \sim 6$ アルキル (例えばメチル) である。一定の実施形態において、 R^3 は -OH であり、かつ R^4 は $C_1 \sim 6$ アルキル (例えばメチル) である。一定の実施形態において、 R^{31} は水素である。一定の実施形態において、 R^3 は -OH であり、 R^4 は $C_1 \sim 6$ アルキル (例えばメチル) であり、かつ R^{31} は水素である。

【0110】

一定の実施形態において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、及び R^f のそれぞれは水素である。

【0111】

一定の実施形態において、 R^9 及び R^{10} が出現する場合は、そのそれぞれが水素である。

【0112】

一定の実施形態において、 R^i は水素である。

【0113】

一定の実施形態において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^i 、 R^9 及び R^{10} のそれぞれは水素である。

【0114】

一定の実施形態において、 R^9 は水素である。別の実施形態において、 R^9 は CH_3 である。

【0115】

一定の実施形態において、 R^h は水素である。別の実施形態において、 R^h は CH_3 である。

【 0 1 1 6 】

一定の実施形態において、 R^1 は - OHであり、かつ R^2 は段落 [0 0 1 0 7] [訳者注 : WO 2 0 1 6 / 0 1 4 9 8 2 では段落 [0 0 1 0 7] であり、本明細書では段落 [0 1 0 1] に該当] において定義したとおりである (例えば R^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えばメチル) である) か、または R^1 は水素であり、かつ R^2 は段落 [0 0 1 0 7] [訳者注 : WO 2 0 1 6 / 0 1 4 9 8 2 では段落 [0 0 1 0 7] であり、本明細書では段落 [0 1 0 1] に該当] において定義したとおりであるか、または R^1 は $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えばメチル) であり、かつ R^2 は段落 [0 0 1 0 7] [訳者注 : WO 2 0 1 6 / 0 1 4 9 8 2 では段落 [0 0 1 0 7] であり、本明細書では段落 [0 1 0 1] に該当] において定義したとおりであり (例えば R^1 は - OHであり、かつ R^2 は段落 [0 0 1 0 7] [訳者注 : WO 2 0 1 6 / 0 1 4 9 8 2 では段落 [0 0 1 0 7] であり、本明細書では段落 [0 1 0 1] に該当] において定義したとおりであり、例えば R^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えばメチル) である) ; R^{11} は水素であり ; R^{21} 、 R^{22} 及び R^{23} は水素であるか、または R^{21} 及び R^{23} は水素であり、かつ R^{22} は水素以外で本明細書に定義するとおり (例えばヒドロキシル ; $C_1 \sim C_6$ アルコキシ (例えばメトキシ) ; 及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ (例えばシクロプロポキシ) ; $C_2 \sim C_6$ アシルオキシ (- OC (O) CH₃)) であり ; R^3 は - OHであり、 R^4 は $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えばメチル) であり、 R^{31} は水素であり ; R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^i 、 R^g 及び R^{10} のそれぞれは水素であり ; R^g は水素またはCH₃であり ; かつ R^g は水素またはCH₃である。これらの実施形態のいくつかにおいて、プロリンは - プロリンである。これらの実施形態のうち、他のものでは、プロリンが - プロリンである。

10

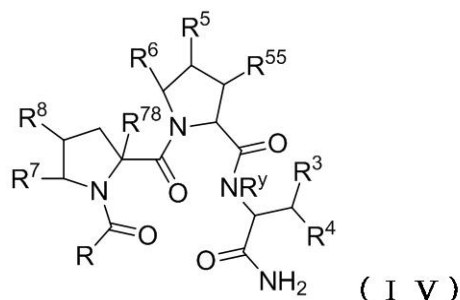
20

【 0 1 1 7 】

限定ではない例示的化合物には、表 1、図 1 及び図 2 に図示するものが含まれる。

【 0 1 1 8 】

開示化合物には、式 (I V) :



30

を有するもの、ならびに薬学的に許容されるその塩、立体異性体、代謝産物、及び水和物 (例えば塩) が含まれ、

式中、

R は、 $C_1 \sim 6$ アルキル ; $C_1 \sim 6$ パーフルオロアルキル ; $C_3 \sim 6$ シクロアルキル ; フェニル ; 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール ; - OR^x ; - C (O) R^x ; - CO₂ (R^x) ; - C (O) N (R^x)₂ ; - C (NR^x) N (R^x)₂ ; - OC (O) R^x ; - OCO₂ R^x ; - OC (O) N (R^x)₂ ; - N (R^x)₂ ; - NR^x C (O) R^x ; - NR^x C (O) N (R^x)₂ ; - NR^x C (O) O R^x ; ならびに - NR^x C (NR^x) N (R^x)₂ からなる群より選択され ; ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリール ; ならびに N (R^x)₂ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく ;

40

R^5 及び R^6 は、水素 ; 所望によりハロゲン、ヒドロキシル、及び N (R^x)₂ からなる群

50

より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル；所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ならびに $-Q-Ar$ からなる群より独立して選択され、式中、 Q は結合であるか、所望により 1、2、または 3 個の独立して選択されるハロゲンで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 Ar は、フェニル、及び 5～6 個の環原子を含むヘテロアリアルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリアルからなる群より選択され、ここで、フェニル及びヘテロアリアルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよいか；または

R^5 及び R^6 は、それらが結合している原子と共に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または 3～6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し；ここで、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^{55} は H であるか、または R^{55} 及び R^5 は、それらが結合している原子と共に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または 3～6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリルを形成し；ここで、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^7 及び R^{78} はそれぞれ、水素； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；5～6 個の環原子を含むヘテロアリアルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリアル；3～6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリル；ならびにフェニルからなる群より独立して選択され；ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；ヘテロアリアル；ヘテロシクリル；フェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、5～6 個の環原子を含むヘテロアリアルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリアル、ならびに $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^8 は、水素；ハロゲン；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ パーフフルオロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；5～6 個の環原子を含むヘテロアリアルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリアル；3～6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロシクリル；ならびにフェニルからなる群より選択され；ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ；ヘテロアリアル；ヘテロシクリル；及びフェニルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び $N(R^x)_2$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよいか；または

R^7 及び R^8 は、それらが結合している原子と共に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または 3～6 個の環原子を含むヘテロシクリルであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N 、 NH 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 O 、及び S からなる群より独立して選択される

10

20

30

40

50

ヘテロシクリルを形成し；ここで、前記 C 3 ~ C 6 シクロアルキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、及び N (R ^x)₂ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R ⁹ 及び R ¹⁰ は、出現するごとに独立して、水素；所望によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、フェニル、ならびに 5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの 1、2、または 3 個が N、NH、N (C 1 ~ C 3 アルキル)、O、及び S からなる群より独立して選択されるヘテロアリールからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル；C₁ ~ C₆ パーフルオロアルキル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい C₂ ~ C₆ アルケニル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい C₂ ~ C₆ アルキニル；所望により C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ パーフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい C₃ ~ C₆ シクロアルキル；所望により C₁ ~ C₆ アルキル；C₁ ~ C₆ パーフルオロアルキル；C₁ ~ C₆ アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシル；- C (O) R ^x；- C O₂ (R ^x)；- C (O) N (R ^x)₂；- C (N R ^x) N (R ^x)₂；及び - C (R ^x)₃ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルからなる群より選択されるか；または

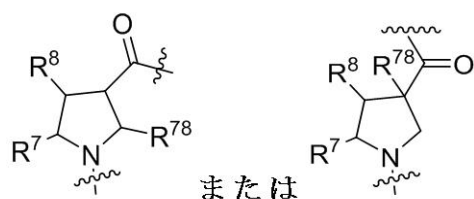
R ⁹ 及び R ¹⁰ は、それぞれが結合している窒素原子と共に、所望により C₁ ~ C₆ アルキル、ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクリルを形成し；ここで、R ⁹ 及び R ¹⁰ が 6 個の環原子を含むヘテロシクリルを形成する場合、前記ヘテロシクリルは、所望により、R ⁹ 及び R ¹⁰ に結合している窒素原子に加えて、N、NH、N (C 1 ~ C 3 アルキル)、O、及び S からなる群より選択される第 2 の環ヘテロ原子を含んでもよく；

R ^x は、出現するごとに独立して、水素；ハロゲン；アシル；C₁ ~ C₆ アルキル；C₁ ~ C₆ パーフルオロアルキル；及びフェニルからなる群より選択され；かつ

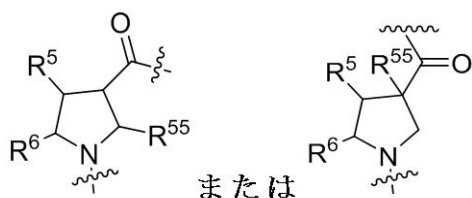
R ^y は C₁ ~ C₃ アルキルである。

【 0 1 1 9 】

別の態様では、4 つの構成アミノ酸のうちの 1 つ以上（例えば 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ）がベータ - アミノ酸で置き換えられている（例えば C 末端及び / または N 末端がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられている；例えばプロリン部分の一方または両方がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられている；例えば C 末端及び / または N 末端がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられ、かつプロリン部分の一方または両方がベータ - アミノ酸（複数可）で置き換えられている）、式 (I V) の化合物が提供される。いくつかの実施形態では、構成アミノ酸がその対応ベータ - アミノ酸で置き換えられている（例えばプロリンがベータ - プロリンで置き換えられている）。例として、そのような化合物は、左端のプロリン部分が



[式中、R ⁷、R ⁸、及び R ⁷⁸ は本明細書の他の項で定義するとおりである] で置き換えられるように式 (I V) が修飾されている式 (I V - A) を有することができる。別の例として、そのような化合物は、右端のプロリン部分が



[式中、 R^5 、 R^6 、及び R^{55} は本明細書の他の項で定義するとおりである] で置き換えられるように式 (IV) が修飾されている式 (IV-B) を有することができる。さらに別の実施形態では、左端の (N 末端) アミノ酸が水素で置き換えられることによって左端のプロリン部分の環窒素が水素に結合しているトリペプチドを与えるように、式 (IV)、(IV-A)、及び (IV-B) の化合物のいずれか 1 つ以上が修飾されている化合物が提供される。

10

【0120】

式 (IV)、(IV-A)、及び (IV-B) のテトラペプチド及びトリペプチド化合物の実施形態は、以下の特徴及び / または以下の特徴の組み合わせの 1 つ以上を含むことができる。

【0121】

一定の実施形態において、 R は $C_1 \sim 6$ アルキル (例えばイソプロピル) である。

【0122】

一定の実施形態において、 R^y は CH_3 である。

20

【0123】

一定の実施形態において、 R^3 は $-OH$ である。一定の実施形態において、 R^4 は $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えばメチル) である。一定の実施形態において、 R^3 は $-OH$ であり、かつ R^4 は $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えばメチル) である。

【0124】

一定の実施形態において、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{55} 、及び R^{78} はそれぞれ水素である。別の実施形態において、 R^5 及び R^6 または R^7 及び R^8 または R^5 及び R^{55} は本明細書に定義する環を形成し、かつ他のピロリジン置換基は水素である。

30

【0125】

限定ではない例示的化合物を図 4 に図示する。

【0126】

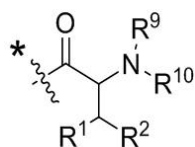
開示化合物には、式 (V) :



(V)

を有するもの、または薬学的に許容されるその塩が含まれ、式中、

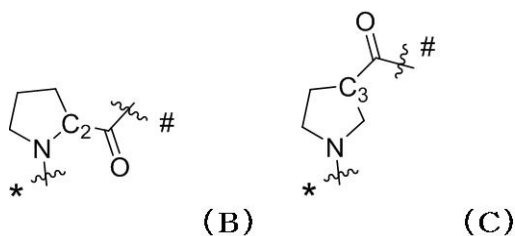
T^1 は水素であるか、または式 (A) :



を有し ;

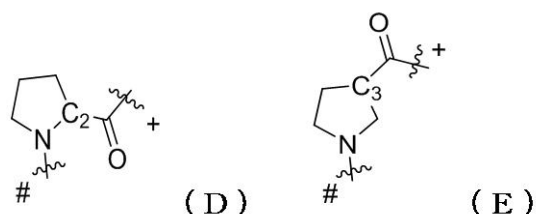
P^1 は式 (B) または式 (C) :

40



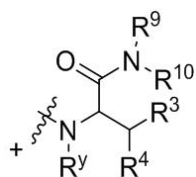
を有し；

P^2 は式(D)または式(E)：



を有し；

T^2 は式(F)：



を有し、

式中、~~~~*が横切っている線はいずれも、 T^1 のカルボニル炭素と P^1 中の式(B)または式(C)の窒素原子とを接続する単結合を表し；~~~~#が横切っている線はいずれも、 P^1 中の式(B)または式(C)のカルボニル炭素と P^2 中の式(D)または式(E)の窒素原子とを接続する単結合を表し；~~~~+が横切っている線はいずれも、 P^2 中の式(D)または式(E)のカルボニル炭素と T^2 の窒素原子とを接続する単結合を表し；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ、水素；ハロゲン； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} パーフルオロアルキル； C_{2-6} アルケニル； C_{2-6} アルキニル； C_{3-6} シクロアルキル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C_{1-3} アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；-OR^x；-C(O)R^x；-CO₂(R^x)；-C(O)N(R^x)₂；-C(NR^x)N(R^x)₂；-OC(O)R^x；-OCO₂R^x；-OC(O)N(R^x)₂；-N(R^x)₂；-NR^xC(O)R^x；-NR^xC(O)N(R^x)₂；-NR^xC(O)OR^x；ならびに-NR^xC(NR^x)N(R^x)₂からなる群より独立して選択され；ここで、 C_{1-6} アルキルは、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C_{1-3} アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリール；ならびにN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく；

R^9 及び R^{10} は、出現するごとに独立して、水素；所望によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、フェニル、ならびに5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N(C_{1-3} アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリールからなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル； C_{1-6} パーフルオロアルキル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択さ

10

20

30

40

50

れる 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；所望によりハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル；所望により C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} パーフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；所望により C_{1-6} アルキル； C_{1-6} パーフルオロアルキル； C_{1-6} アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシル； $-C(O)R^x$ ； $-CO_2(R^x)$ ； $-C(O)N(R^x)_2$ ； $-C(NR^x)N(R^x)_2$ ；及び $-C(R^x)_3$ からなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルからなる群より選択されるか；または

R^9 及び R^{10} は、それぞれが結合している窒素原子と共に、所望により C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} パーフルオロアルキル；ハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよい、3～6 個の環原子を含むヘテロシクリルを形成し；ここで、 R^9 及び R^{10} が 6 個の環原子を含むヘテロシクリルを形成する場合、前記ヘテロシクリルは、所望により、 R^9 及び R^{10} に結合している窒素原子に加えて、N、NH、N(C_{1-3} アルキル)、O、及び S からなる群より選択される第 2 の環ヘテロ原子を含んでもよく；

R^x は、出現するごとに独立して、水素；ハロゲン；アシル； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} パーフルオロアルキル；及びフェニルからなる群より選択され；かつ

R^y は水素または C_{1-3} アルキルである。ただし、いくつかの実施形態では、化合物は GLYX-13 ではないものとする。

【0127】

いくつかの実施形態において、 T^1 は式 (A) を有する。別の実施形態において、 T^1 は水素である。 T^1 が式 (A) を有するか T^1 が水素である実施形態は、以下の特徴及び / または以下の特徴の組み合わせの 1 つ以上を含むことができる。

【0128】

P^1 は式 (C) を有することができる。 P^2 は式 (D) を有することができる。一定の実施形態において、式 (C) 中の C_3 は R 立体配置を有する。別の実施形態において、式 (C) 中の C_3 は S 立体配置を有する。一定の実施形態において、式 (D) 中の C_2 は R 立体配置を有する。別の実施形態において、式 (D) 中の C_2 は S 立体配置を有する。

【0129】

一定の実施形態において、 P^1 は式 (C) を有することができ、かつ P^2 は式 (D) を有することができる。例えば、式 (C) 中の C_3 は R 立体配置を有することができ、かつ式 (D) 中の C_2 は R 立体配置を有することができるか；または式 (C) 中の C_3 は R 立体配置を有することができ、かつ式 (D) 中の C_2 は S 立体配置を有することができる。別の例として、式 (C) 中の C_3 は S 立体配置を有することができ、かつ式 (D) 中の C_2 は R 立体配置を有することができるか；または式 (C) 中の C_3 は S 立体配置を有することができ、かつ式 (D) 中の C_2 は S 立体配置を有することができる。

【0130】

P^1 は式 (B) を有することができる。 P^2 は式 (E) を有することができる。一定の実施形態において、式 (E) 中の C_3 は R 立体配置を有する。別の実施形態において、式 (E) 中の C_3 は S 立体配置を有する。一定の実施形態において、式 (B) 中の C_2 は R 立体配置を有する。別の実施形態において、式 (B) 中の C_2 は S 立体配置を有する。

【0131】

一定の実施形態において、 P^1 は式 (B) を有することができ、かつ P^2 は式 (E) を有することができる。例えば、式 (E) 中の C_3 は R 立体配置を有することができ、かつ式 (B) 中の C_2 は R 立体配置を有することができるか；または式 (E) 中の C_3 は R 立体配置を有することができ、かつ式 (B) 中の C_2 は S 立体配置を有することができる。別の例として、式 (E) 中の C_3 は S 立体配置を有することができ、かつ式 (B) 中の C_2 は R 立体配置を有することができるか；または式 (E) 中の C_3 は S 立体配置を有することができ、かつ式 (B) 中の C_2 は S 立体配置を有することができる。

【 0 1 3 2 】

さらに別の実施形態において、 P^1 は式(B)を有し、 P^2 は式(D)を有し、かつ式(B)または式(D)のいずれか(または両方)における C_2 はR立体配置を有する。

【 0 1 3 3 】

R^y はHであることができる。

【 0 1 3 4 】

R^1 は $-OR^x$ であることができる。一定の実施形態において、 R^x は $-$ 水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一定の実施形態において、 R^x は水素である(すなわち R^1 は $-OH$ である)。

【 0 1 3 5 】

R^2 は、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリアルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリアル；ならびにN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであることができる。一定の実施形態において、 R^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば CH_3)である。

10

【 0 1 3 6 】

R^1 は $-OR^x$ であることができる。一定の実施形態において、 R^x は $-$ 水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一定の実施形態において、 R^x は水素である(すなわち R^1 は $-OH$ である)。

20

【 0 1 3 7 】

R^2 は、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリアルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリアル；ならびにN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであることができる。一定の実施形態において、 R^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば CH_3)である。

【 0 1 3 8 】

R^3 は $-OR^x$ であることができる。一定の実施形態において、 R^x は $-$ 水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一定の実施形態において、 R^x は水素である(すなわち R^3 は $-OH$ である)。

30

【 0 1 3 9 】

R^4 は、所望によりハロゲン；ヒドロキシル；フェニル；5～6個の環原子を含むヘテロアリアルであって前記環原子のうちの1、2、または3個がN、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、及びSからなる群より独立して選択されるヘテロアリアル；ならびにN(R^x)₂からなる群より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであることができる。一定の実施形態において、 R^4 は $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば CH_3)である。

【 0 1 4 0 】

R^9 及び R^{10} が出現する場合、そのそれぞれは水素であることができる。

40

【 0 1 4 1 】

本開示の化合物及びその製剤は複数のキラル中心を有しうる。各キラル中心は、独立してRであるか、Sであるか、またはR及びSの任意の混合物でありうる。例えば、いくつかの実施形態において、キラル中心は、約100:0～約50:50、約100:0～約75:25、約100:0～約85:15、約100:0～約90:10、約100:0～約95:5、約100:0～約98:2、約100:0～約99:1、約0:100～約50:50、約0:100～約25:75、約0:100～約15:85、約0:100～約10:90、約0:100～約5:95、約0:100～約2:98、約0:100～約1:99、約75:25～25:75、及び約50:50のR:S比を有しうる。1つ以上の異性体(すなわちR及び/またはS)の比が大きい開示化合物の製剤は、開示化

50

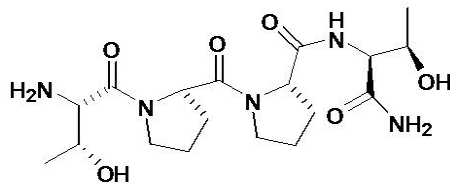
化合物のラセミ製剤または化合物のラセミ混合物と比較して、強化された治療的特徴を有しうる。

【0142】

開示化合物は、NMDA受容体において効率のよいカチオンチャネルの開口をもたらす場合があり、例えばNMDA受容体のグルタミン酸部位に結合または会合してカチオンチャネルの開口を助けうる。開示化合物は、アゴニストとしての作用によってNMDA受容体を調整（オンまたはオフ）するために使用しうる。

【0143】

本明細書に記載する化合物はグリシン部位NMDA受容体部分アゴニストでありうる。この文脈において使用する場合、部分アゴニストとは、低濃度では類似体がアゴニストとして作用し、高濃度では類似体がアンタゴニストとして作用することを意味すると理解されるであろう。グリシン結合は、グルタミン酸によってもグルタミン酸の競合阻害剤によっても阻害されず、NMDA受容体上でグルタミン酸と同じ部位にも結合しない。NMDA受容体にはグリシンに対する第2の独立した結合部位が存在する。このように、NMDA受容体のリガンド作動性イオンチャネルは、少なくともこれら2つの別個のアロステリック部位の制御を受けている。開示化合物は、NMDA受容体のグリシン結合部位に結合または会合する能力を有しうる。いくつかの実施形態において、開示化合物は、既存のNMDA受容体グリシン部位部分アゴニストの活性より10倍以上強い効力を有しうる。例えば開示化合物は、GLYX-13と比較して10倍～20倍強化された効力を有しうる。GLYX-13は



によって表される。

【0144】

例えば、海馬CA1錐体ニューロンの培養におけるバースト活性化NMDA受容体作動性単一ニューロンコンダクタンス (I_{NMDA}) によって50 nMの濃度で測定した場合に、GLYX-13と比較して少なくとも約20倍強力でありうる化合物が、ここに提供される。別の実施形態において、提供される化合物は、海馬CA1錐体ニューロンにおいて、100 nM～1 μ Mの濃度で、強化された単一ショック誘発NMDA受容体作動性単一ニューロンコンダクタンス (I_{NMDA}) を生成する能力を有しうる。開示化合物は、インビトロ海馬切片においてシェファー側枝-CA-1シナプスでの長期増強 (LTP) の強さで測定した場合に、GLYX-13と比較して、強化された効力を有しうる。

【0145】

開示化合物は高い治療係数を呈しうる。本明細書にいう治療係数とは、集団の50%に毒性を生じる用量（すなわち TD_{50} ）対集団の50%に対する最小有効量（すなわち ED_{50} ）の比を指す。したがって治療係数 = (TD_{50}) : (ED_{50}) である。いくつかの実施形態において、開示化合物は、少なくとも約10 : 1、少なくとも約50 : 1、少なくとも約100 : 1、少なくとも約200 : 1、少なくとも約500 : 1、または少なくとも約1000 : 1の治療係数を有しうる。

【0146】

組成物

別の態様では、開示化合物と所望により薬学的に許容される賦形剤とを含む製剤及び組成物が提供される。いくつかの実施形態において、本願製剤は、開示化合物の1つ以上のラセミ混合物を含む。

【0147】

本願製剤は、使用のためにさまざまな形態のいずれでも調製しうる。例として、限定するわけではないが、経口投与、皮下注射、または活性成分を動物に投与するための、医薬

分野において知られている他の方法に適した製剤に、化合物を調製しうる。

【0148】

製剤中の本明細書に記載の開示化合物の量は、個体の疾患状態、年齢、性別、及び体重などといった因子に応じて変動しうる。用量用法は最適な治療応答が得られるように調節しうる。例えば単回ボラスを投与するか、時間をかけて数回の分割投与を施行するか、治療状況の要求に応じて用量を比例的に増減しうる。投与を容易にすると共に投薬量が均一になるように、非経口組成物を投与単位形で製剤化することはとりわけ有利である。本明細書にいう投与単位形とは、哺乳動物処置対象への単位投薬量として適した物理的に離散した単位を指し、各単位は所望の治療効果を生じるように計算された予め決定された量の活性化化合物を必要な薬学的担体と共に含有する。

10

【0149】

本発明の投薬単位形の仕様は、(a)選択した化合物に特有の特徴及び達成されるべき特定治療効果、ならびに(b)個体における過敏症(sensitivity)の処置のためにそのような活性化化合物を配合する技術分野に固有の制約によって定められ、それらに直接左右される。

【0150】

治療組成物は典型的には滅菌状態にあると共に、製造及び貯蔵条件下で安定でなければならない。組成物は溶液、マイクロエマルジョン、リポソーム、または高い薬物濃度に適した他の秩序構造として製剤化することができる。担体は例えば水、エタノール、ポリオール(例えばグリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど)ならびにそれらの適切な混合物を含有する溶媒または分散媒であることができる。適正な流動性は、例えばレシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合には必要な粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。多くの場合、等張化剤、例えば糖類、マンニトール、ソルビトールなどのポリアルコール、または塩化ナトリウムを、組成物中に含むことが好ましいであろう。注射可能組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸塩及びゼラチンを組成物に含めることによって、生じさせることができる。

20

【0151】

本化合物は、持効性製剤として、例えば遅放性ポリマーを含む組成物として、投与することができる。本化合物は、例えばインプラント及びマイクロカプセル化送達システムを含む放出制御製剤など、本化合物を迅速な放出から保護することになる担体を使って調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸及びポリ乳酸ポリグリコール酸コポリマー(PLG)などの生分解性生体適合性ポリマーを使用することができる。当業者にはそのような製剤を調製するための方法が一般に数多く知られている。

30

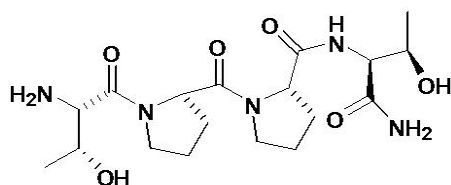
【0152】

滅菌注射可能溶液は、必要量の本化合物を必要に応じて上に列挙した成分の1つまたは組み合わせと共に適当な溶媒に組み込んでから濾過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散液は、基礎分散媒及び上に列挙したのから選ばれる他の必要成分を含有する滅菌媒体に活性化化合物を組み込むことによって調製される。滅菌注射可能溶液を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は真空乾燥及び凍結乾燥である。この方法では、活性成分と所望する任意の追加成分との粉末が、前もって滅菌濾過されたその溶液から得られる。

40

【0153】

いくつかの実施形態において、一定の開示化合物は、患者に経口投与した場合に、有効な量の化合物を送達する能力を有する。例えば一定の実施形態において、一定の開示化合物は、患者に経口投与した場合に、



によって表されるペプチジル化合物の患者への経口投与と比較して、より有効である。

【0154】

本発明の一代替態様に従って、化合物の溶解度を増加させる1つ以上の追加化合物と一緒に、化合物を製剤化してもよい。

【0155】

方法

認知障害を処置し学習を強化するための方法が提供される。そのような方法は、開示化合物の1つ以上の薬学的に許容される製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む。加齢に関連する記憶欠損、統合失調症、限局性学習障害、発作、卒中後痙攣、脳虚血、虚血性卒中、一過性虚血発作、心虚血、心筋梗塞、低血糖、心停止、てんかん、片頭痛、ならびにハンチントン病、パーキンソン病、及びアルツハイマー病を患っている患者を処置する方法も考慮される。

【0156】

考慮される他の方法には、脳虚血、卒中、脳外傷、脳腫瘍、急性神経障害性疼痛、慢性神経障害性疼痛、睡眠障害、薬物嗜癖、うつ病、一定の視覚障害、エタノール離脱、不安、記憶不能及び学習不能、自閉症、てんかん、AIDS認知症、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、フリードライヒ(Friedrich's)失調症、ダウン症候群、脆弱X症候群、結節性硬化症、オリブ橋小脳(olivio-ponto-cerebellar)萎縮症、脳性麻痺、薬物性視神経炎、末梢ニューロパシー、ミエロパシー、虚血性網膜症、糖尿病性網膜症、緑内障、心停止、行動障害、衝動制御障害、アルツハイマー病、早期アルツハイマー病に伴う記憶喪失、インビトロまたはインビボでのアルツハイマーアミロイドタンパク質(例えばベータアミロイドペプチド、例えばアイソフォームA₁₋₄₂)の調節、注意欠陥障害、ADHD(注意欠陥多動障害)、統合失調症、アヘン嗜癖、ニコチン嗜癖、エタノール嗜癖の改善、外傷性脳損傷、脊髄損傷、心的外傷後ストレス症候群、ハンチントン病、及びハンチントン舞蹈病の処置が含まれる。

【0157】

例えば、有効量の開示化合物を投与することを含む、良性ローランド(Rolanic)てんかん、前頭葉てんかん、点頭てんかん、若年性(juveline)ミオクロニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、ランドー・クレフナー症候群、ドラベ症候群、進行性ミオクロヌステんかん、反射てんかん、ラスムッセン症候群、側頭葉てんかん、辺縁系てんかん、てんかん重積状態、腹部てんかん、粗大両側性ミオクロヌス、月経随伴性てんかん、ジャクソン発作障害、ラフォラ病、及び/または光感受性てんかんを処置する方法が、ここに提供される。

【0158】

例えば、うつ病の処置を必要とする患者におけるうつ病を処置する方法であって、開示化合物を投与することを含む方法、例えば開示化合物を急性的に投与することによる方法が、ここに提供される。一定の実施形態において、処置抵抗性患者は、開示化合物の投与前に少なくとも2タイプの抗うつ剤処置による処置を受けている者として同定される。別の実施形態において、処置抵抗性患者は、少なくとも1タイプの抗うつ剤処置の副作用に耐えることを好まないまたは耐えることができないと同定される者である。

【0159】

最も一般的な抑うつ状態には、大うつ病性障害及び気分変調性障害が含まれる。他の抑うつ状態は特有の状況下で発症する。そのような抑うつ状態には、精神病性うつ病、産後うつ病、季節性情動障害(SAD)、気分障害、がんまたは慢性痛などの慢性病状態、化学療法、慢性ストレス、心的外傷後ストレス障害、及び双極性障害(双極I型障害、双極

10

20

30

40

50

ⅠⅠ型障害、気分循環症、または躁うつ障害を含む)が引き起こす抑うつがあるが、それらに限定されるわけではない。

【0160】

不応性うつ病は、三環系抗うつ薬、MAOI、SSRI、ならびに二重及び三重取り込み阻害剤ならびに/または抗不安薬を含む標準的な薬理学的処置ならびに精神療法、電気痙攣療法、迷走神経刺激及び/または経頭蓋磁気刺激などの非薬理学的処置に抵抗性を示すうつ病を患っている患者に見られる。処置抵抗性患者は、標準的な薬理学的または非薬理学的処置を1つ以上受けているにもかかわらず、うつ病の1つ以上の症状(例えば持続する不安または哀感、無力感、絶望感、悲観)の軽減を体験できない者として同定しうる。一定の実施形態において、処置抵抗性患者は、2つの異なる抗うつ薬による処置を受けているにも関わらず、うつ病の1つ以上の症状の軽減を体験できない者である。別の実施形態において、処置抵抗性患者は、4つの異なる抗うつ薬による処置を受けているにもかかわらず、うつ病の1つ以上の症状の軽減を体験できない者である。処置抵抗性患者は、1つ以上の標準的な薬理学的または非薬理学的処置の副作用に耐えることを好まないまたは耐えることができない者として同定してもよい。

10

【0161】

いくつかの実施形態では、自閉症を患っている患者が、脆弱X症候群、結節性硬化症、先天性風疹症候群、及び未処置のフェニルケトン尿症などといった、もう一つの医学的状態も患っている。

【0162】

さらにもう一つの態様では、除痛を強化するための方法及び動物に鎮痛を与えるための方法も提供される。

20

【0163】

一定の実施形態では、統合失調症を処置するための方法が提供される。例えば、本明細書において考慮される方法及び組成物を使って、妄想型統合失調症、解体型統合失調症(すなわち破瓜型統合失調症)、緊張型統合失調症、未分化型統合失調症、残存型統合失調症、統合失調症後抑うつ、及び単純統合失調症を処置しうる。統合失調感情障害、妄想性障害、短期精神病性障害、共有精神病性障害、及び妄想または幻覚を伴う精神病性障害などの精神病性障害も、本明細書において考慮される組成物を使って処置しうる。妄想統合失調症は、妄想または幻聴が存在するが、思考障害、解体行動、または情動平板化は存在しないことを特徴としうる。妄想は被害妄想及び/または誇大妄想でありうるが、これらに加えて、嫉妬、狂信、または身体化などの他のテーマも存在しうる。解体型統合失調症は、思考障害及び感情鈍麻が一緒に存在することを特徴としうる。緊張型統合失調症は対象がほとんど不動であるか興奮して無意味な運動を呈しうることを特徴としうる。症状には緊張病性昏迷及び蠟屈症が含まれうる。未分化型統合失調症は、精神病性症状は存在するが、妄想型、解体型、または緊張型の基準をいずれも満たしていないことを特徴としうる。残存型統合失調症は陽性症状が低強度でのみ存在することを特徴としうる。統合失調症後抑うつは、抑うつエピソードが統合失調病状態に続いて生じ、多少の低レベルな統合失調症症状が依然として存在しうることを特徴としうる。単純統合失調症は精神病性エピソードの履歴を伴わない際立った陰性症状の潜行性かつ進行性の発達を特徴としうる。

30

40

【0164】

いくつかの実施形態では、限定するわけではないが双極性障害、境界型人格障害、薬物中毒、及び薬物性精神病などを含む他の精神障害中に存在しうる精神病性症状を処置するための方法が提供される。

【0165】

別の一実施形態では、例えば妄想性障害中に存在しうる妄想(例えば「奇異でない妄想」)処置する方法が提供される。

【0166】

限定するわけではないが社会不安障害、回避性人格障害、及び統合失調型人格障害などを含む状態における社会的引きこもりを処置するための方法も提供される。

50

【 0 1 6 7 】

加えて、強迫性障害（OCD）を処置するための方法が提供される。

【 0 1 6 8 】

いくつかの実施形態において、患者は哺乳動物（例えばヒト）である。例えば患者はヒト成体患者またはヒト小児患者でありうる。

【 0 1 6 9 】

いくつかの実施形態において、本願方法は、考慮される適応症を処置するための医薬を製造するための、1つまたは複数の開示化合物の単独での使用、または1つ以上の他の薬剤との併用に関する。

【 0 1 7 0 】

例えば、開示した方法では、本願化合物、または本願化合物と例えば薬学的に許容される賦形剤とを含む組成物を、患者に非経口投与（皮下投与及び静脈内投与を含むが、それらに限定されるわけではない）しうる。本明細書において考慮される化合物または組成物は、遅い制御静脈内注入によって、または埋め込みデバイスからの放出によって投与してもよい。一実施形態において、考慮される適応症を処置するための開示の方法は、開示化合物を1回または1回以上投与することを含む。いくつかの実施形態において、患者は、1回（単回）投与の12時間後、1日後、1週間後、2日後、3日後、4日後、5日後、6日後、さらには8日後でさえ、症状の実質的改善を有しうる。

【 0 1 7 1 】

治療での使用に必要な開示化合物の治療有効量は、処置される状態の性質、所望する処置時間の長さ、患者の年齢及び状態によってさまざまであり、最終的には担当医によって決定される。しかし一般に、成人の処置に使用される用量は、典型的には、1日あたり約0.01mg/kg～約1000mg/kgの範囲にある。用量は、例えば1日あたり約1mg/kg～約100mg/kgでありうる。所望の用量は単回投与で、または適当な間隔で複数回投与として、例えば1日に2回、3回、4回またはそれ以上の分割投与として、都合よく投与されうる。

【 0 1 7 2 】

いくつかの因子により、本願化合物は広い投薬量範囲にわたって投与されることになりうる。他の治療剤と組み合わせて与える場合、本願化合物の投薬量は比較的低い投薬量で与えうる。結果として、本願化合物の投薬量は約1ng/kg～約100mg/kgになりうる。本願化合物の投薬量は任意の投薬量であってよく、約1ug/kg、25ug/kg、50ug/kg、75ug/kg、100ug/kg、125ug/kg、150ug/kg、175ug/kg、200ug/kg、225ug/kg、250ug/kg、275ug/kg、300ug/kg、325ug/kg、350ug/kg、375ug/kg、400ug/kg、425ug/kg、450ug/kg、475ug/kg、500ug/kg、525ug/kg、550ug/kg、575ug/kg、600ug/kg、625ug/kg、650ug/kg、675ug/kg、700ug/kg、725ug/kg、750ug/kg、775ug/kg、800ug/kg、825ug/kg、850ug/kg、875ug/kg、900ug/kg、925ug/kg、950ug/kg、975ug/kg、1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg、90mg/kg、または100mg/kgが挙げられるが、それらに限定されるわけではない。

【 0 1 7 3 】

いくつかの実施形態では、開示化合物を、抗うつ剤様及び/または抗不安剤様の効果をもたらす量で投与しうる。

【 0 1 7 4 】

開示化合物は、液状製剤または固形製剤、例えば水性または油性の懸濁剤、溶液剤、乳剤、シロップ剤、及び/またはエリキシル剤の一部として提供されうる。組成物は、水ま

10

20

30

40

50

たは他の適切な媒体で使用前に再構成するための乾燥製品として製剤化してもよい。そのような液状調製物は、例えば限定するわけではないが、懸濁化剤、乳化剤、非水性媒体及び保存剤などの添加剤を含有しうる。懸濁化剤には、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、及び水素化食用脂が含まれるが、それらに限定されるわけではない。乳化剤には、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、及びアラビアゴムが含まれるが、それらに限定されるわけではない。非水性媒体には、食用油、アーモンド油、分別ヤシ油、油性エステル、プロピレングリコール、及びエチルアルコールが含まれるが、それらに限定されるわけではない。保存剤には、メチルヒドロキシ安息香酸またはプロピルヒドロキシ安息香酸及びソルビン酸が含まれるが、それらに限定されるわけではない。本願化合物は、例えば限定するわけではないが注射または持続注入などによる非経口投与用に製剤化してもよい。注射用製剤は、油性媒体または水性媒体中の懸濁液、溶液、または乳液の形態をとってよく、例えば限定するわけではないが懸濁化剤、安定剤、及び分散剤などの製剤用薬剤を含有しうる。組成物は、例えば限定するわけではないが滅菌ピロジェンフリー水などの適切な媒体で再構成するための粉末の形態で提供してもよい。

10

【実施例】

【0175】

以下の実施例は例示のために提供するに過ぎず、本開示の範囲を限定しようとするものではない。

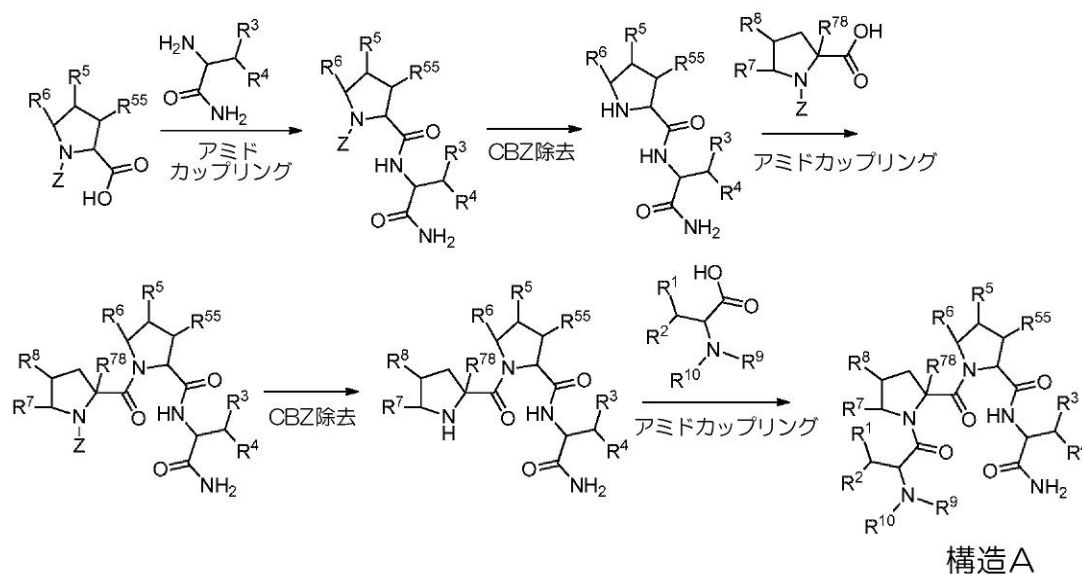
20

【0176】

実施例 1 - 構造 A の化合物の合成：

以下の反応シーケンス（スキーム 1）を使って構造 A の化合物を合成する。

スキーム 1 . 構造 A の化合物の合成：



30

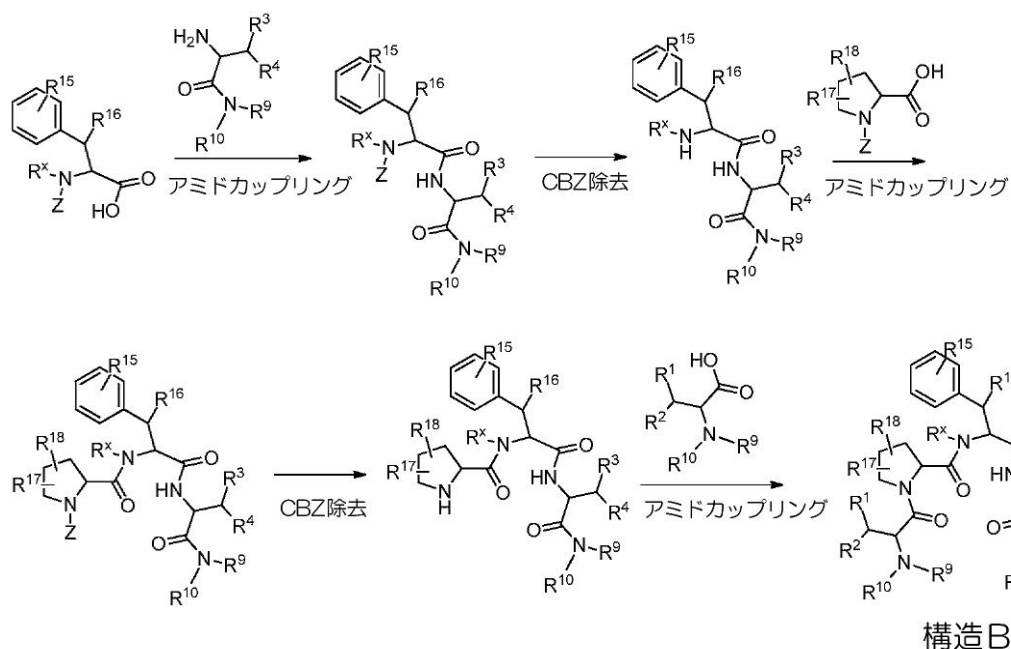
40

【0177】

実施例 2 - 構造 B の化合物の合成：

以下の反応シーケンス（スキーム 2）を使って構造 B の化合物を合成する。

スキーム 2 . 構造 B の化合物の合成 .



10

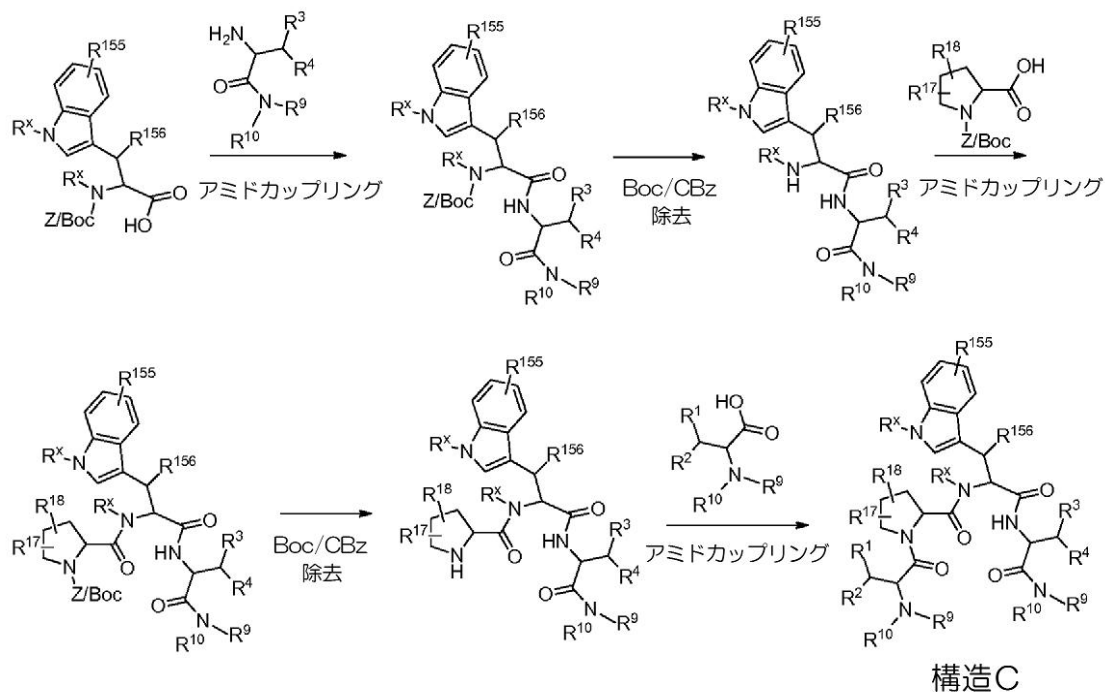
【 0 1 7 8 】

実施例 3 - 構造 C の化合物の合成 :

20

いくつかの実施形態では、以下の反応シーケンス (スキーム 3) を使って式 (I I I) の化合物、例えば下記構造 C を合成することができる。

スキーム 3 . 構造 C の化合物の合成 :



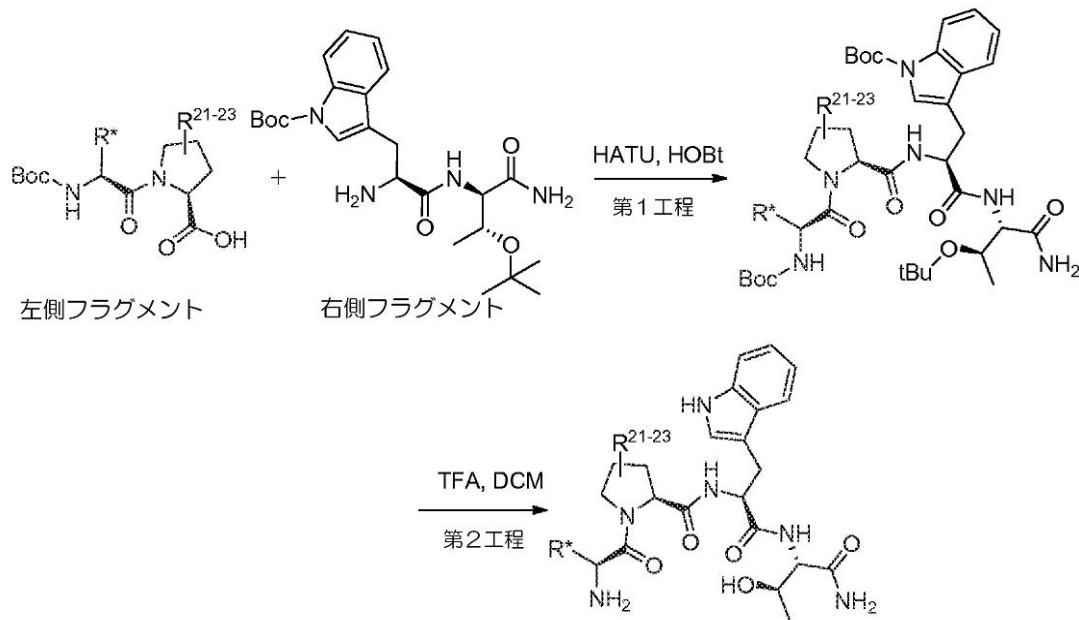
30

40

【 0 1 7 9 】

別の実施形態では、下記スキーム 4 に従って式 (I I I) の化合物を調製することができ、この場合、左側フラグメントのプロリン窒素原子は、上記スキーム 3 の最終工程において取り付けられるアミノ酸単位で既に置換されている。

スキーム 4



10

【0180】

スキーム4中の R^* は式(III)の $-C(R^1)(R^2)(R^{11})$ 部を表す。スキーム4中の R^{21-23} は、本明細書に掲載する R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} の定義に包含される任意の置換パターンを表す。左側フラグメントと右側フラグメント($\text{Trp}(\text{Boc})-\text{Thr}(\text{OtBu})-\text{CONH}_2$)は、コンフォメーションが制限されたアミノ酸のアミド化に適することが示されているHBTU、HATU、BOPまたはpyBOPなどのペプチドカップリング剤を使ってカップリングすることができる。所望のテトラペプチドを得るために、例えば第1工程の生成物を、例えばジクロロメタン(DCM)中のトリフルオロ酢酸で処理することによって、側鎖基(Boc及びtBu)の包括的脱保護を達成することができる。

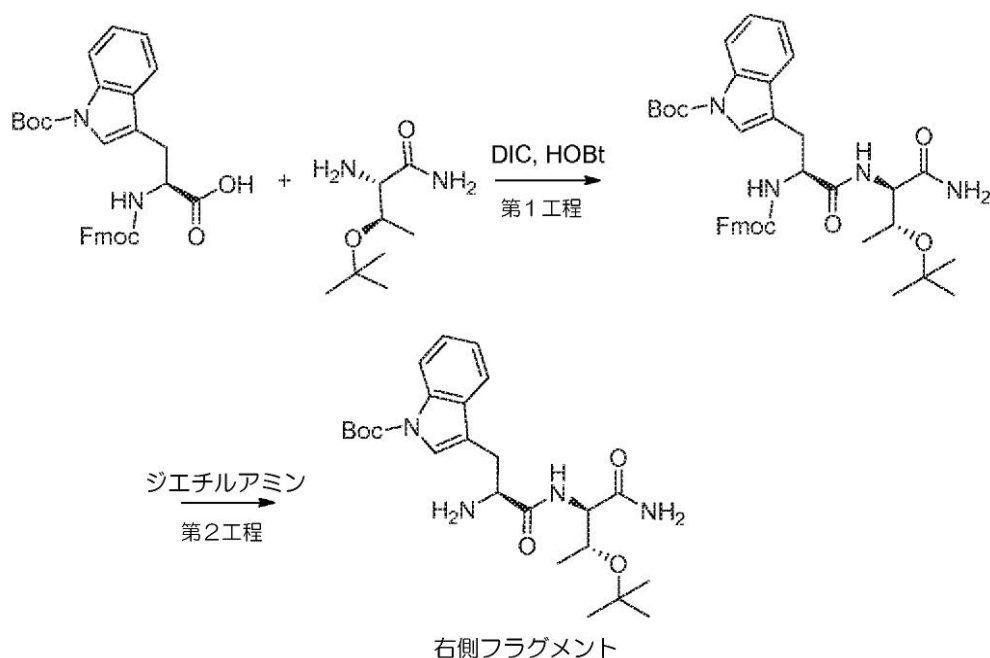
20

【0181】

いくつかの実施形態において、右側フラグメントは下記スキーム5に従って調製することができる。

30

スキーム5



40

【0182】

50

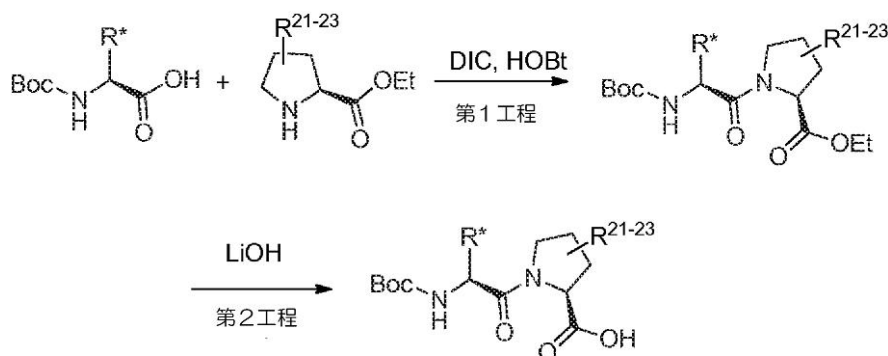
スキーム 5 の第 1 工程に示すとおり、例えば DIC / HOBT または EDC / HOBT を使って従来の条件下で Fmoc - Trp - (Boc) - OH と Thr (OtBu) - CONH₂ とをカップリングすることにより、保護されたジペプチドを得ることができる。Fmoc - Trp - (Boc) - OH は従来の方法を使って調製するか、または市販品を入手することができ、Thr (OtBu) - CONH₂ は、例えば Z - Thr (OtBu) - OH から 2 工程で調製することができる。塩基性条件下 (例えばジエチルアミン / DCM、周囲温度) での Fmoc 脱保護により、最終段階カップリング戦略に適した所望のジペプチドを得ることができる。

【0183】

いくつかの実施形態において、左側フラグメントは下記スキーム 6 に従って調製することができる。

10

スキーム 6



20

【0184】

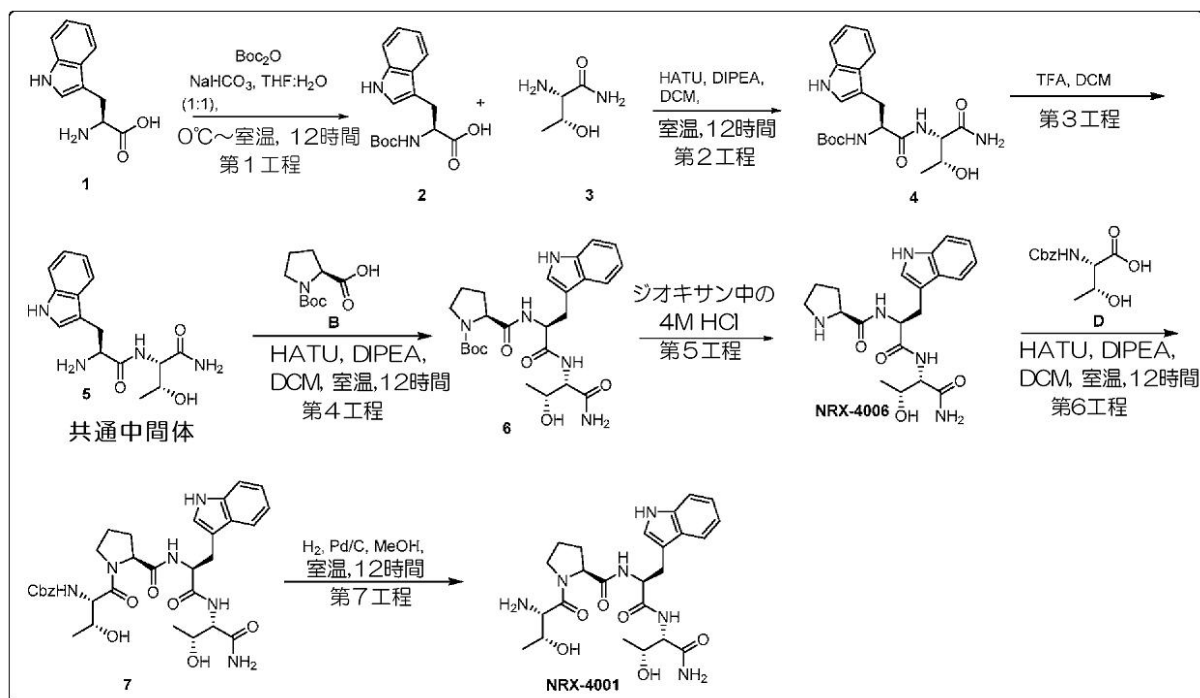
スキーム 6 中の R^{*} は式 (III) の -C(R¹)(R²)(R¹¹) 部を表す。スキーム 6 中の R²¹⁻²³ は本明細書に掲載する R²¹、R²²、及び R²³ の定義に包含される任意の置換パターンセットを表す。一定の実施形態において、左側フラグメントは 1 つまたは 2 つの非天然アミノ酸を含む。第 1 工程で使用されるプロリンの非天然類似体及び -置換 L-グリシンアミノ酸出発材料の合成には、通例、5 ~ 10 反応工程が必要である。置換ベータ-ヒドロキシアミノ酸はピーターソン (Peterson) のアルドール法によって調製することができる。非天然アミノ酸によって構成される左側ジペプチドの組立には、例えば HBTU、HATU、BOP または pyBOP などのペプチドカップリング剤を使ったアミド化を使用することができる。例示的左側フラグメントを図 3 に図示する。

30

【0185】

A. NRX - 4001 及び 4006 の合成 :

スキーム 7



10

【0186】

20

(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン酸(2)の合成:

撹拌した化合物1(30g、147mmol)のTHF:H₂O(1:1、180mL)溶液に、炭酸水素ナトリウム(24.7g、294mmol)及び二炭酸ジtert-ブチル(35.2g、161mmol)を10~15で加え、反応混合物を室温で12時間撹拌させた。TLCが反応の完了を示した後に、反応混合物を減圧下で濃縮することにより残渣を得て、その残渣をMTBEで処理し、1N HClを使ってpH2~3に酸性化した。沈殿した固形物をMTBE中で1時間撹拌し、濾過した。濾過された固形物を水中で1時間撹拌することによって洗浄し、濾過し、乾燥することにより、化合物2(35.0g、79%)を得た。

30

【0187】

MS(ESI)m/z 305[M+1]⁺。

【0188】

((S)-1-(((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(4)の合成:

【0189】

撹拌した化合物2(5g、16.4mmol)のDCM(50mL)溶液に、HATU(9.36g、24.6mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(10mL、49.26mmol)を加えた。その溶液を室温で35分撹拌することで生じた活性化エステルに化合物3(1.92g、16.4mmol)を加え、室温で12時間撹拌した。反応の進行をTLC及びLCMSで監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を水でクエンチし、DCM中の10%メタノールで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4(5.2g、78%)を得た。

40

【0190】

MS(ESI)m/z 405[M+1]⁺。

【0191】

(2S,3R)-2-((S)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)プロパンアミド)-3-ヒドロキシブタンアミド(5)の合成:

50

【0192】

撈拌した化合物4 (5.2 g、12.8 mmol) のDCM (25 mL) 溶液に、TFA (25 mL) を0 で加え、反応混合物を室温で2時間撈拌した。反応の進行をTLC及びLCMSで監視した。化合物4の完全な消費後に、溶媒を減圧下で除去して粗残渣を得た。その残渣を水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。水層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5 (2.8 g、71%) を得た。

【0193】

MS (ESI) m/z 305 [M + 1]⁺。

【0194】

(S) - 2 - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (6) の合成：

【0195】

撈拌した化合物B (0.5 g、2.32 mmol) のDCM (20 mL) 溶液に、HATU (1.32 g、3.48 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.21 mL、6.96 mmol) を加えた。その溶液を室温で35分撈拌することで生成した活性化エステルを化合物5 (0.77 g、2.55 mmol) に加え、室温で12時間撈拌した。反応の進行をTLC及びLCMSで監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物6 (0.71 g、63%) を得た。

【0196】

MS (ESI) m/z : 402 [M - BOC]⁺。

【0197】

(S) - N - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (NRX - 4006) の合成：

【0198】

撈拌した化合物6 (0.71 g、1.41 mmol) のジオキサン (5 mL) 溶液に、4 Mジオキサン : HCl (8 mL) を0 で加え、反応混合物を室温で3時間撈拌した。反応の進行をTLC及びLCMSで監視した。化合物6の完全な消費後に、溶媒を減圧下で除去して得た粗残渣を分取用HPLCで精製することにより、NRX - 4006 (0.1 g、17.5%) をオフホワイトの固形物として得た。

【0199】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 10.83 (s, 1H), 8.34 - 8.24 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 1H), 4.63 (td, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 4.17 - 3.97 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 14.7, 4.8 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.7, 8.6 Hz, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.59 - 2.57 (m, 1H), 1.85 - 1.91 (m, 1H), 1.61 - 1.29 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

【0200】

HPLC純度 : 96.6%

【0201】

LCMS計算値 (C₂₀H₂₇N₅O₄に対して) : 401.47 ; 実測値 : 402.25 [M + 1]⁺。

10

20

30

40

50

【0202】

((2 S , 3 R) - 1 - ((S) - 2 - (((S) - 1 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸ベンジル (7) の合成 :

【0203】

撈拌した化合物 D (0 . 6 3 g 、 2 . 4 8 m m o l) の D C M (4 0 m L) 溶液に、H A T U (1 . 4 1 g 、 3 . 7 2 m m o l) 及びジイソプロピルエチルアミン (1 . 2 8 m L 、 7 . 4 4 m m o l) を加えた。その溶液を室温で 3 0 分撈拌し、そこに N R X - 4 0 0 6 (1 g 、 2 . 4 8 m m o l) を加え、室温で 1 2 時間撈拌した。反応の進行を T L C 及び L C M S で監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を水でクエンチし、D C M で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 $N a_2 S O_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 7 (0 . 6 5 g 、 4 2 %) を得た。

10

【0204】

M S (E S I) m / z : 6 3 7 [M + 1] ⁺。

【0205】

(S) - N - ((S) - 1 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - ((2 S , 3 R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (N R X - 4 0 0 1) の合成 :

20

【0206】

2

撈拌した化合物 7 (0 . 6 5 0 g 、 1 . 0 5 m m o l) のメタノール (2 0 m L) 溶液に、1 0 % パラジウム - 炭素 (0 . 0 8 g) を加え、反応混合物を風船圧の水素雰囲気下、室温で 1 2 時間撈拌した。反応の進行を T L C で監視した。出発材料の完全な消費後に、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して得た粗残渣を分取用 H P L C (基本方法) で精製することにより、化合物 N R X - 4 0 0 1 (0 . 4 8 0 g 、 9 1 %) をオフホワイトの固形物として得た。

30

【0207】

¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 0 . 8 8 - 1 0 . 8 0 (m , 1 H) , 8 . 3 3 (s , 3 H) , 8 . 0 8 - 7 . 9 9 (m , 1 H) , 7 . 5 7 (d d , J = 1 5 . 8 , 7 . 9 H z , 2 H) , 7 . 3 1 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 1 7 - 6 . 9 2 (m , 4 H) , 4 . 6 5 - 4 . 6 0 (m , 1 H) , 4 . 5 8 - 4 . 4 4 (m , 2 H) , 4 . 3 4 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 0 5 - 3 . 9 9 (m , 2 H) , 3 . 5 8 (d , J = 1 8 . 7 H z , 3 H) , 3 . 2 4 - 3 . 1 2 (m , 1 H) , 3 . 1 1 - 2 . 9 5 (m , 1 H) , 2 . 4 8 - 2 . 4 3 (m , 1 H) , 1 . 9 7 (s , 1 H) , 1 . 7 7 - 1 . 6 4 (m , 3 H) , 1 . 0 8 - 0 . 9 8 (m , 6 H) 。

40

【0208】

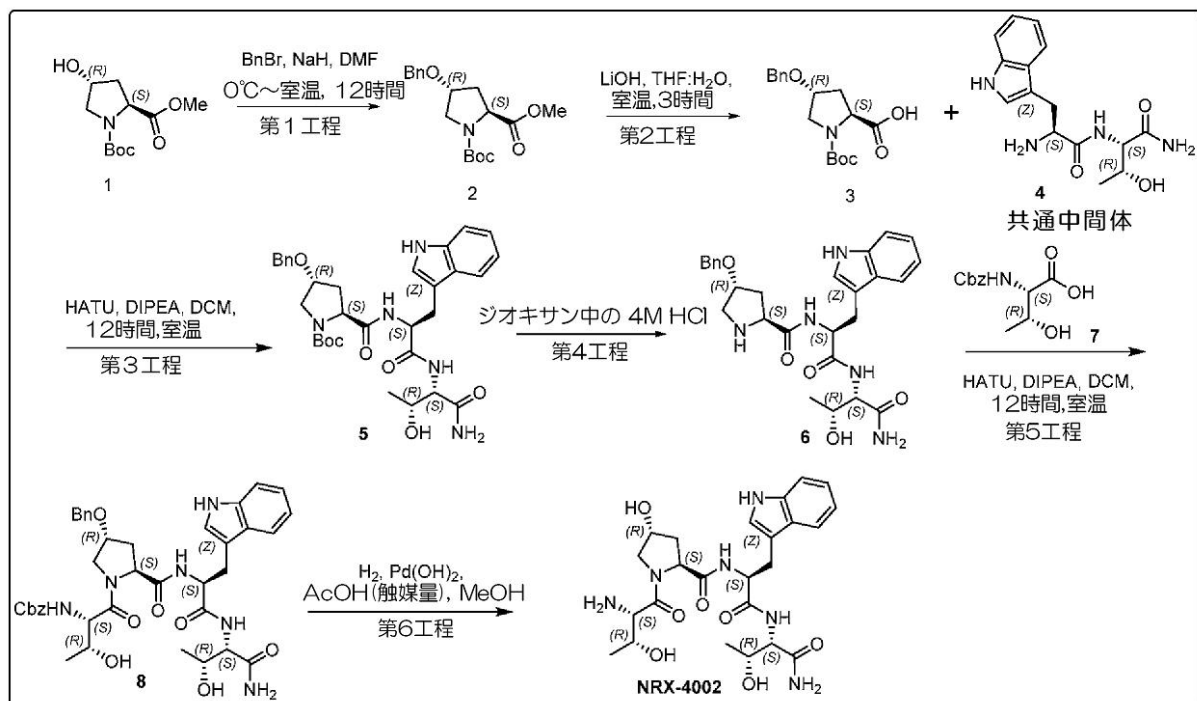
H P L C 純度 : 9 4 . 1 %

【0209】

L C M S 計算値 (C ₂₄ H ₃₄ N ₆ O ₆ に対して) : 5 0 2 . 5 7 ; 実測値 : 5 0 3 . 5 5 [M + 1] ⁺。

【0210】

B . N R X - 4 0 0 2 の合成 :
スキーム 8



10

【0211】

20

1 - (tert - ブチル) - 2 - メチル - (2S, 4R) - 4 - (ベンジルオキシ)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (2) の合成:

撹拌した化合物 1 (2.65 g、10.80 mmol) の DMF (75 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (0.570 g、23.75 mmol) を 0 で加え、10 分撹拌した。反応混合物を DMF (10 mL) 中の臭化ベンジル (1.39 mL、11.69 mmol) で処理し、室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮することにより、化合物 2 (3.45 g、96%) を得た。

【0212】

30

MS (ESI) m/z 336 [M + 1]⁺.

【0213】

(2S, 4R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 (3) の合成:

【0214】

化合物 2 (3.45 g、10.29 mmol) の THF : H₂O (60 mL、2 : 1) 溶液に水酸化リチウム一水和物 (1.29 g、30.87 mmol) を加え、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。TLC が反応の完了を示した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、1 N 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。その残渣をペンテンでトリチュレートすることによって精製して、化合物 3 (3.21 g、97%) を得た。

40

【0215】

MS (ESI) m/z 322 [M + 1]⁺.

【0216】

tert - ブチル - (2S, 4R) - 2 - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)カルバモイル) - 4 - (ベンジルオキシ)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (5) の合成:

【0217】

撹拌した化合物 3 (1 g、3.11 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、HATU (1.7 g、4.6 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.6 mL、9.33

50

mmol)を加えた。その溶液を室温で1時間攪拌することで活性化エステルを生じさせ、化合物4(0.947g、3.11mmol)で処理し、室温で12時間攪拌した。反応の進行をTLC及びLCMSで監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5(1.23g、65%)を得た。

【0218】

LCMS: 508 (M - Boc)⁺。

【0219】

(2S, 4R) - N - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ベンジルオキシ)ピロリジン - 2 - カルボキサミド(6)の合成:

10

【0220】

攪拌した化合物5(1.23g、2.02mmol)のジオキサン(5mL)溶液に、ジオキサン中の4M HCl(12mL)を0で加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応の進行をTLC及びLCMSで監視した。化合物5の完全な消費後に、溶媒を減圧下で除去して得た粗残渣をDMCでトリチュレートすることによって精製して、化合物6(1g、90%)を得た。

20

【0221】

MS (ESI) m/z 508 [M + 1]⁺。

【0222】

((2S, 3R) - 1 - ((2S, 4R) - 2 - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)カルバモイル) - 4 - (ベンジルオキシ)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバミン酸ベンジル(8)の合成:

【0223】

攪拌した化合物7のDCM(30mL)溶液に、HATU(1.1g、2.94mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(1mL、5.88mmol)を加えた。その溶液を室温で1時間攪拌して生成させた活性化エステルに化合物6(1g、1.96mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応の進行をTLC及びLCMSで監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物8(0.950g、65%)を得た。

30

【0224】

MS (ESI) m/z: 743 (M + 1)⁺。

【0225】

(2S, 4R) - N - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - ((2S, 3R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド(NRX - 4002)の合成:

40

【0226】

攪拌した化合物8(0.55g、0.74mmol)のメタノール(40mL)溶液に、20%水酸化パラジウム(0.06g)及び酢酸(0.1mL)を加え、反応混合物を風船圧の水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。出発材料の完全な消費後に、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して得た粗残渣を分取用HPLC(基本方法)で精製することにより、化合物NRX - 40

50

02を得た。2つの異なるバッチに関するデータを以下に示す。

【0227】

バッチ I : 収量 : オフホワイトの固形物として 0.02 g ; ^1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : 10.88 - 10.78 (m , 1 H) , 8.35 (s , 2 H) , 8.16 (t , J = 6.8 Hz , 1 H) , 7.63 - 7.43 (m , 2 H) , 7.32 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.26 - 7.13 (m , 1 H) , 7.17.03 (m , 5 H) , 4.65 - 4.60 (m , 1 H) , 4.5 - 4.44 (m , 2 H) , 4.24 - 4.11 (m , 1 H) , 4.16 - 3.98 (m , 2 H) , 3.75 - 3.33 (m , 3 H) , 3.27 - 3.06 (m , 1 H) , 3.09 - 2.90 (m , 1 H) , 2.02 - 1.91 (m , 1 H) , 1.73 - 1.53 (m , 1 H) , 1.16 - 0.88 (m , 6 H) ; HPLC 純度 : 91.48 % ; LCMS 計算値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_7$ に対して) : 518.57 ; 実測値 : 519.45 [M + 1] $^+$ 。

10

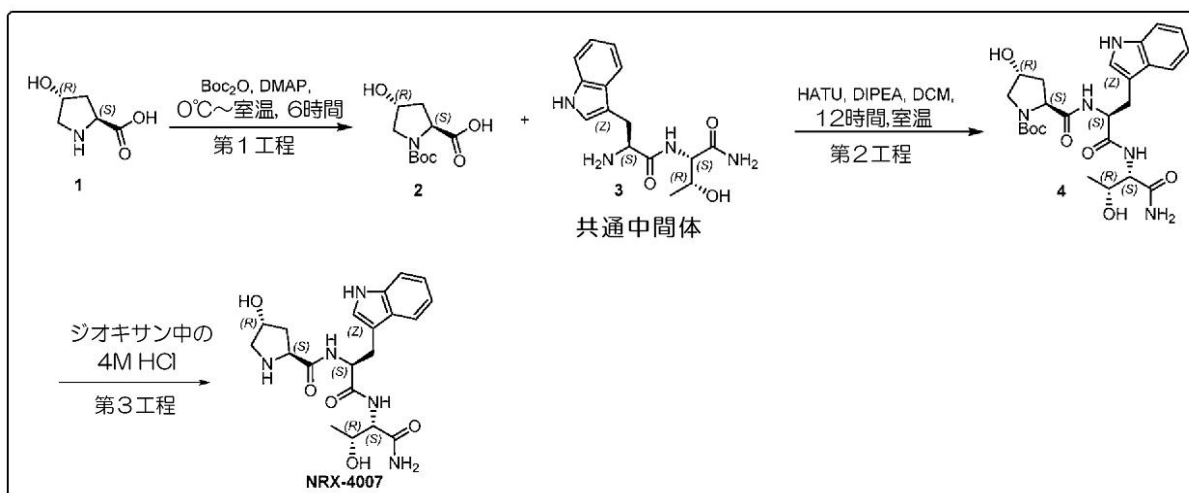
【0228】

バッチ II : 収量 : オフホワイトの固形物として 0.04 g ; ^1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : 10.87 - 10.76 (m , 1 H) , 8.32 (s , 2 H) , 8.10 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 7.63 - 7.43 (m , 2 H) , 7.32 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.24 - 6.92 (m , 6 H) , 4.65 - 4.60 (m , 1 H) , 4.56 - 4.33 (m , 3 H) , 4.24 - 4.11 (m , 1 H) , 4.11 - 4.04 (m , 3 H) , 3.70 - 3.54 (m , 1 H) , 3.52 - 3.29 (m , 2 H) , 3.27 - 3.19 (m , 1 H) , 3.18 (dd , J = 14.9 , 4.8 Hz , 1 H) , 3.10 - 3.05 (m , 1 H) , 1.96 (dd , J = 13.2 , 8.0 Hz , 1 H) , 1.71 - 1.56 (m , 1 H) , 1.13 - 0.91 (m , 6 H) ; HPLC 純度 : 93.7 % ; LCMS 計算値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_7$ に対して) : 518.57 ; 実測値 : 519.45 [M + 1] $^+$ 。

20

【0229】

C. NRX - 4007 の合成 :
スキーム 9



30

40

【0230】

(2 S , 4 R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (2) の合成 :

撹拌した化合物 1 (1.2 g 、 7.35 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、N, N - ジメチルアミノピリジン (0.898 g 、 7.35 mmol) を加えてから二炭酸ジtert - ブチル (3.2 g 、 14.70 mmol) を加え、反応混合物を室温で 6 時間撹拌しておいた。反応混合物を水でクエンチし、化合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 0.5 M HCl 及びブラインで洗浄し、分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、

50

減圧下で濃縮した。溶離液としてジクロロメタン中の 1 - 2 % メタノールを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製することにより、化合物 2 (1 . 7 5 g 、 9 2 %) を得た。

【 0 2 3 1 】

MS (ESI) m/z 232 [M + 1]⁺。

【 0 2 3 2 】

(2S, 4R) - 2 - (((S) - 1 - (((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4) の合成：

10

【 0 2 3 3 】

撹拌した化合物 2 (1 . 5 g 、 6 . 4 9 mmol) の DCM (3 0 mL) 溶液に、HATU (3 . 7 g 、 9 . 7 3 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (3 . 4 mL 、 1 9 . 4 7 mmol) を加えた。その溶液を室温で 1 時間撹拌することで活性化エステルを形成させ、化合物 3 (2 . 1 g 、 7 . 1 4 mmol) で処理し、12 時間撹拌した。反応の進行を TLC 及び LCMS で監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を 1 N HCl 溶液でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 4 (2 . 1 5 g 、 5 9 %) を得た。

【 0 2 3 4 】

MS (ESI) m/z 418 . 2 [M - Boc]⁺。

20

【 0 2 3 5 】

(2S, 4R) - N - ((S) - 1 - (((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (NRX - 4007) の合成：

【 0 2 3 6 】

撹拌した化合物 4 (2 . 1 5 g 、 4 . 1 5 mmol) のジオキサン (1 0 mL) 溶液に、ジオキサン中の 4 M HCl (2 0 mL) を 0 で加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応の進行を TLC 及び LCMS で監視した。化合物 4 の完全な消費後に、溶媒を減圧下で除去して得た粗残渣を分取用 HPLC (基本方法) で精製することにより、化合物 NRX - 4007 (0 . 1 2 5 g 、 7 . 2 %) をオフホワイトの固形物として得た。

30

【 0 2 3 7 】

¹H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) : 1 0 . 8 0 (d , J = 2 . 5 Hz , 1 H) , 8 . 1 2 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 8 2 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 5 2 (d , J = 7 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 3 0 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 2 1 - 6 . 8 9 (m , 5 H) , 4 . 6 2 - 4 . 5 8 (m , 1 H) , 4 . 1 3 (dd , J = 8 . 6 , 3 . 6 Hz , 1 H) , 4 . 0 6 - 3 . 8 9 (m , 2 H) , 3 . 6 2 (t , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 3 . 1 6 (dd , J = 1 4 . 6 , 4 . 8 Hz , 1 H) , 3 . 0 4 (dd , J = 1 4 . 7 , 8 . 2 Hz , 1 H) , 2 . 6 2 - 2 . 5 0 (m , 1 H) , 2 . 3 1 (dd , J = 1 1 . 6 , 3 . 8 Hz , 1 H) , 1 . 8 2 - 1 . 7 8 (m , 1 H) , 1 . 4 0 - 1 . 3 7 (m , 1 H) , 1 . 0 0 (d , J = 6 . 3 Hz , 3 H) 。

40

【 0 2 3 8 】

HPLC 純度 : 9 1 . 2 %

【 0 2 3 9 】

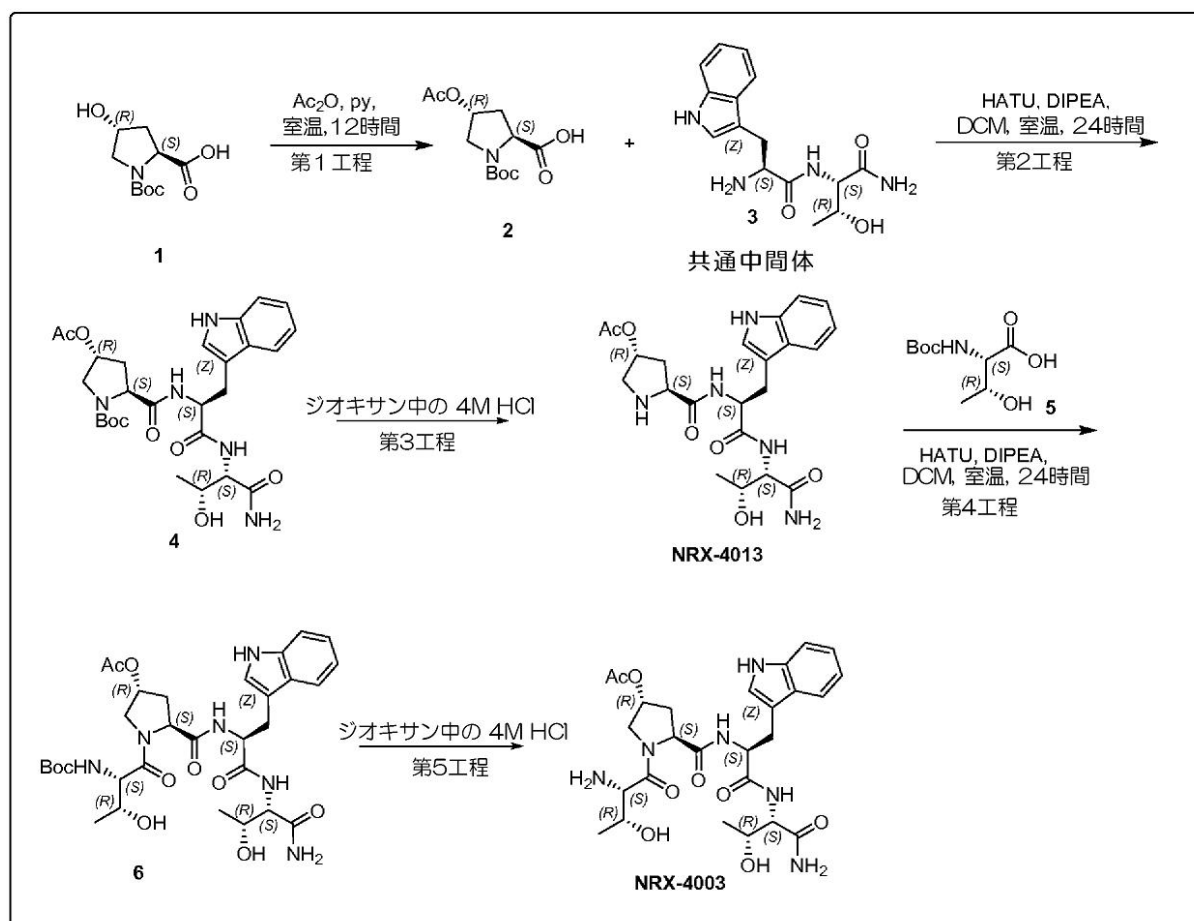
LCMS 計算値 (C₂₀H₂₇N₅O₅ に対して) : 4 1 7 . 4 7 ; 実測値 : 4 1 8 . 4 0 [M + 1]⁺。

【 0 2 4 0 】

D - NRX - 4003 及び O - アセチルトリペプチドの合成：

スキーム 1 0

50



10

20

(2*S*, 4*R*)-4-アセトキシ-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-ピロリジン-2-カルボン酸(2)の合成:

【0241】

化合物1(3g、12.9mmol)のピリジン(30mL)溶液に、無水酢酸(13.18g、129.3mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。TLCが反応の完了を示した後に、反応混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得た。その残渣をトルエンと共沸させ、乾燥することにより、化合物2を得た。この化合物はそのまま次の工程に使用した(2.5g、粗製物)。

30

【0242】

MS(ESI)*m/z* 274 [*M*+1]⁺。

【0243】

(2*S*, 4*R*)-4-アセトキシ-2-(((*S*)-1-(((2*S*, 3*R*)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-(1*H*-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(4)の合成:

【0244】

撹拌した化合物2(1.5g、5.47mmol)のDCM(20mL)溶液に、HATU(3.09g、8.21mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(2.85mL、16.4mmol)を加えた。その溶液を室温で1時間撹拌して活性化エステルを生成させ、化合物3(1.83g、6.02mmol)で処理し、室温で12時間撹拌した。反応の進行をTLC及びLCMSで監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を1*N* HCl溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4(2.25g、73%)を得た。

40

【0245】

MS(ESI)*m/z* 450 [*M*-Boc]⁺。

50

【0246】

酢酸(3R, 5S) - 5 - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 3 - イル(O - アセチルトリペプチド)(NRX - 4013)の合成:

【0247】

撈拌した化合物4(2.2g、3.93mmol)のジオキサン(5mL)溶液に、ジオキサン中の4M HCl(20mL)を0 で加え、反応混合物を室温で2時間撈拌した。反応の進行をTLC及びLCMSで監視した。化合物2の完全な消費後に、溶媒を減圧下で除去して得た粗残渣を分取用HPLC(基本方法)で精製することにより、O - アセチルトリペプチドNRX - 4013(1.65g、91.6%)をオフホワイトの固形物として得た。

10

【0248】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 10.81(d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 8.21(s, 1H), 8.11(d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.83(d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.53(d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.30(d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.18 - 6.90(m, 5H), 4.84(t, $J = 4.7\text{ Hz}$, 1H), 4.64(td, $J = 8.1, 4.9\text{ Hz}$, 1H), 4.14(dd, $J = 8.6, 3.7\text{ Hz}$, 1H), 4.07 - 3.96(m, 1H), 3.70 - 3.62(m, 1H), 3.18(dd, $J = 14.5, 4.8\text{ Hz}$, 1H), 3.04(dd, $J = 14.6, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 2.75(d, $J = 12.8\text{ Hz}$, 1H), 2.62 - 2.53(m, 1H), 2.42 - 2.39(m, 2H), 1.95(s, 3H), 1.65 - 1.58(m, 1H), 1.04(dd, $J = 27.1, 6.5\text{ Hz}$, 4H)。

20

【0249】

HPLC純度: 96.14%

【0250】

LCMS計算値($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6$ に対して): 459.50; 実測値: 461[M + 1] $^+$ 。

【0251】

酢酸(3R, 5S) - 5 - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)カルバモイル) - 1 - ((2S, 3R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - ヒドロキシブタノイル)ピロリジン - 3 - イル(6)の合成:

30

【0252】

撈拌した化合物5(0.76g、3.47mmol)のDCM(50mL)溶液に、HATU(1.98g、5.21mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(1.79g、16.4mmol)を加えた。その溶液を室温で1時間撈拌することで生成させた活性化エステルに、DCM中のO - アセチルトリペプチドNRX - 4013(1.6g、13.9mmol)を加え、室温で12時間撈拌した。反応の進行をTLC及びLCMSで監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を1N HCl溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物6(1.5g、65%)を得た。

40

【0253】

MS(ESI)m/z 561[M - Boc] $^+$ 。

【0254】

酢酸(3R, 5S) - 5 - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)カルバモイル) - 1 - ((2S, 3R) - 2 - アミ

50

ノ - 3 - ヒドロキシピタノイル) ピロリジン - 3 - イル (NRX - 4003) の合成：
【0255】

撹拌した化合物 6 (1.0 g、1.51 mmol) のジオキサン (4 mL) 溶液に、ジオキサン中の 4M HCl (10 mL) を 0 で加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応の進行を TLC 及び LCMS で監視した。化合物 6 の完全な消費後に、溶媒を減圧下で除去して得た粗残渣を分取用 HPLC (基本方法) で精製することにより、NRX - 400 (0.8 g、94.3%) をオフホワイトの固形物として得た。

【0256】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 10.82 (d, $J = 19.1$ Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.13 - 6.92 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 4.78 - 4.60 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.21 - 2.98 (m, 4H), 3.01 (dd, $J = 15.8, 9.3$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 14.6, 8.1$ Hz, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.92 (d, $J = 22.3$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 0.99 (dd, $J = 24.2, 6.4$ Hz, 5H)。

10

【0257】

HPLC 純度 : 97.2%

20

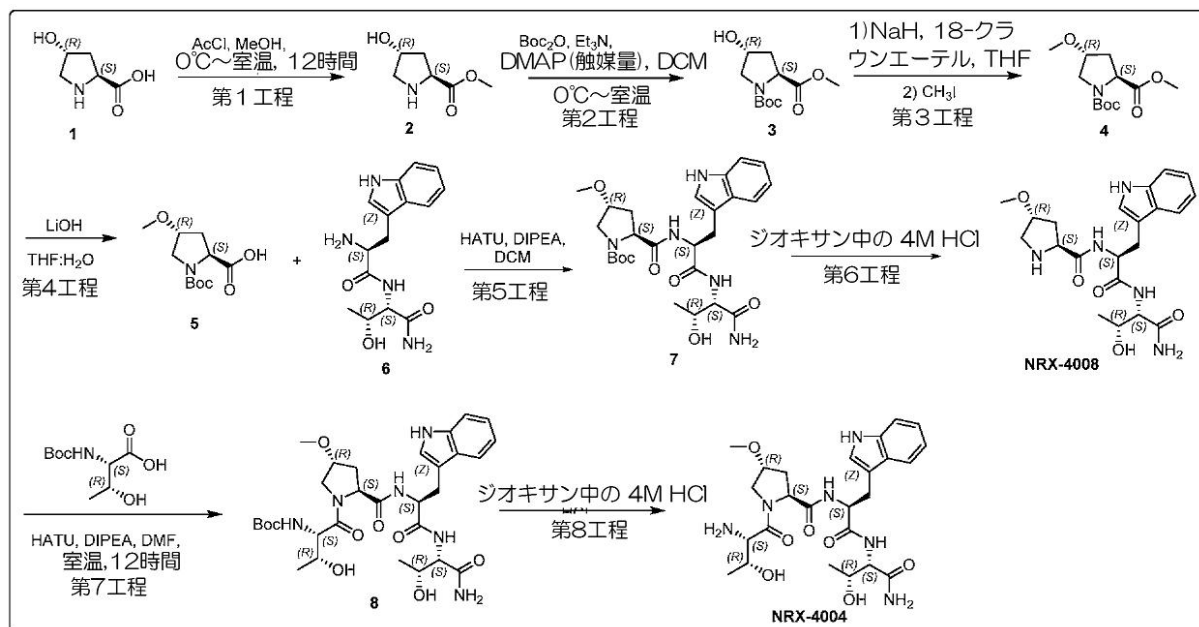
【0258】

LCMS 計算値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_8$ に対して) : 560.61 ; 実測値 : 561.55 [$\text{M} + 1$] $^+$ 。

【0259】

E. NRX - 4004 及び 4008 の合成

スキーム 11



30

40

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (2) の合成：

【0260】

撹拌した化合物 1 (20 g、152.6 mmol) のメタノール (200 mL) 溶液に、塩化アセチル (23.93 g、305.3 mmol) を 0 で 30 分かけて加え、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をエーテルで洗浄し、溶離液としてジクロロメタン中の 10% メタノールを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 2 (25.1 g、粗製物) を得た。

50

【0261】

MS (ESI) m/z 146 [M + 1]⁺。

【0262】

(2S, 4R) - 2 - メチル 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル (3) の合成：

【0263】

撈拌した化合物 2 (26 g、180.5 mmol) のジクロロメタン (400 mL) 溶液に、N, N - ジメチルアミノピリジン (1.10 g、9.02 mmol)、トリエチルアミン (50 mL、361.1 mmol) を加えてから、二炭酸ジ tert - ブチル (58 mL、252.7 mmol) を加え、反応混合物を室温で 12 時間撈拌しておいた。TLC が反応の完了を示した後に、残渣をエーテルにとった。沈殿した固形物を濾過し、エーテルで洗浄した。エーテル層を減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を DCM に溶解し、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。溶離液としてジクロロメタン中の 1 - 2 % メタノールを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製することにより、化合物 3 を白色固形物として得た (30.1 g、67.8%)。

10

【0264】

MS (ESI) m/z 246 [M + 1]⁺。

【0265】

(2S, 4R) - 2 - メチル 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル (4) の合成：

20

【0266】

撈拌した化合物 3 (5 g、20.49 mmol) の THF (50 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (0.9 g、22.53 mmol、60%) を 30 分かけて少しずつ加えた。反応混合物をヨウ化メチル (6.38 mL、102.4 mmol) 及び 18 - クラウン - 6 (3.24 g、12.29 mmol) で処理し、室温で 6 時間撈拌した。反応の完了を TLC で監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を 1 N HCl 溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 4 (5 g、90%) を得た。

30

【0267】

MS (ESI) m/z 260 [M + 1]⁺。

【0268】

(2S, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (5) の合成：

【0269】

化合物 4 (5 g、19.3 mmol) の THF : 水 (35 mL、6 : 1) 溶液に、水酸化リチウム - 水和物 (1.22 g、29.06 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間撈拌した。反応の完了を TLC で監視した。反応混合物を減圧下で濃縮し、1 N 塩酸で酸性化し、DCM 中の 5 % メタノールで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮することにより、化合物 5 の粗残渣を得た。化合物はこれ以上精製することなく次の工程にそのまま使用した (4.5 g、粗製物)。

40

【0270】

MS (ESI) m/z 246 [M + 1]⁺。

【0271】

(2S, 4R) - 2 - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (7) の合成：

【0272】

50

撈拌した化合物 5 (0 . 5 g、2 . 0 4 m m o l) の D C M (2 0 m L) 溶液に、H A T U (1 . 1 6 g、3 . 0 6 m m o l) 及びジイソプロピルエチルアミン (1 . 0 5 g、6 . 1 2 m m o l) を加えた。その溶液を室温で 1 時間撈拌し、化合物 6 (0 . 6 8 2 g、2 . 2 4 m m o l) で処理し、同じ温度で 1 2 時間撈拌した。反応の進行を T L C 及び L C M S で監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を 1 N H C l 溶液でクエンチし、D C M で抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 7 (0 . 6 g、5 3 %) を得た。

【 0 2 7 3 】

M S (E S I) m / z 4 3 2 (M - B o c)⁺。

10

【 0 2 7 4 】

(2 S , 4 R) - N - ((S) - 1 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (N R X - 4 0 0 8) の合成 :

【 0 2 7 5 】

撈拌した化合物 7 (0 . 4 5 g、0 . 8 4 7 m m o l) のジオキサン (3 m L) 溶液に、ジオキサン中の 4 M H C l (5 m L) を 0 で加え、反応混合物を室温で 2 時間撈拌した。反応の進行を T L C 及び L C M S で監視した。化合物 7 の完全な消費後に、溶媒を減圧下で除去して得た粗残渣を分取用 H P L C (基本方法) で精製することにより、化合物 N R X - 4 0 0 8 (0 . 1 2 g、3 2 . 8 %) をオフホワイトの固形物として得た。

20

【 0 2 7 6 】

¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) : 1 0 . 8 3 (s , 1 H) , 8 . 1 3 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 8 6 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 3 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 3 0 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 2 3 - 6 . 9 9 (m , 4 H) , 6 . 9 4 (t , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 5 . 3 4 (s , 1 H) , 5 . 0 4 (s , 2 H) , 4 . 6 3 (q , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 4 . 1 3 (d d , J = 8 . 5 , 3 . 6 H z , 1 H) , 4 . 0 5 - 4 . 1 0 (m , 1 H) , 3 . 6 2 - 3 . 5 5 (m , 2 H) , 3 . 2 3 - 2 . 9 9 (m , 5 H) , 2 . 7 6 (d , J = 1 3 . 1 H z , 1 H) , 1 . 9 3 (d d , J = 1 3 . 5 , 8 . 3 H z , 1 H) , 1 . 4 3 - 1 . 3 9 (m , 1 H) , 1 . 0 0 (d , J = 6 . 2 H z , 3 H) 。

30

【 0 2 7 7 】

H P L C 純度 : 9 5 %

【 0 2 7 8 】

L C M S 計算値 (C₂₁H₂₉N₅O₅ に対して) : 4 3 1 . 4 9 ; 実測値 : 4 3 2 . 1 3 [M + 1]⁺。

【 0 2 7 9 】

((2 S , 3 R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (8) の合成 :

40

【 0 2 8 0 】

撈拌した化合物 (2 S , 3 R) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (0 . 5 g、2 . 3 2 m m o l) の D M F (1 0 m L) 溶液に、H A T U (1 . 3 2 g、3 . 4 8 m m o l) 及びジイソプロピルエチルアミン (1 . 6 1 m L、9 . 2 8 m m o l) を加えた。その溶液を室温で 1 時間撈拌し、そこに N R X - 4 0 0 8 (1 g、2 . 3 2 m m o l) を加え、室温で 1 2 時間撈拌した。反応の進行を T L C 及び L C M S で監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を 1 N H C l 溶液でクエンチし、D C M で抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無

50

水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 8 (1.10 g、75%) を得た。

【0281】

LCMS: 533 (M - Boc)⁺。

【0282】

(2S, 4R) - N - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ((1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - ((2S, 3R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタノイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (NRX - 4004) の合成:

10

【0283】

撹拌した化合物 8 (1 g、1.58 mmol) のジオキサン (5 mL) 溶液に、ジオキサン中の 4M HCl (10 mL) を 0 で加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応の進行を TLC 及び LCMS で監視した。化合物 8 の完全な消費後に、溶媒を減圧下で除去して得た粗残渣を分取用 HPLC (基本方法) で精製することにより、化合物 NRX - 4004 (0.12 g、14.2%) をオフホワイトの固形物として得た。

【0284】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 10.84 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.47 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 - 6.92 (m, 4H), 4.58 - 4.39 (m, 1H), 4.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.77 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.43 (m, 3H), 3.28 - 2.93 (m, 5H), 2.11 (p, J = 9.0, 8.1 Hz, 1H), 1.76 - 1.72 (m, 1H), 1.18 - 0.88 (m, 6H)。

20

【0285】

HPLC 純度: 96.5%

【0286】

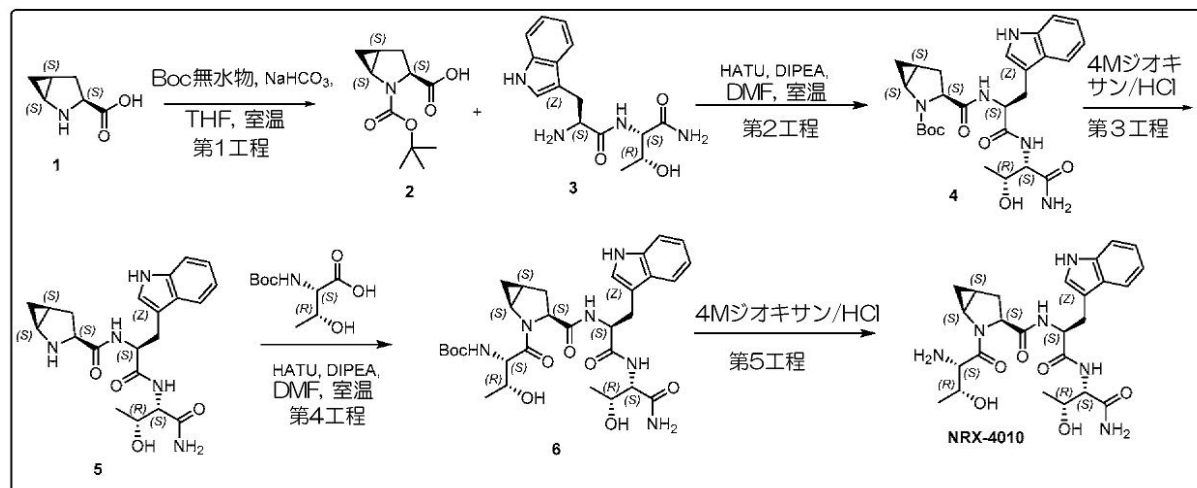
LCMS 計算値 (C₂₅H₃₆N₆O₇ に対して): 532.60; 実測値: 533.5 [M + 1]⁺。

30

【0287】

F. NRX - 4010 の合成:

スキーム 12



40

(1S, 3S, 5S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 (2) の合成:

【0288】

炭酸水素ナトリウム (0.894 g、4.10 mmol) の水溶液中の化合物 1 (0.

50

9 g、3.73 mmol)を撹拌した溶液に、THF (25 mL)中のジ-tert-ブチル-ジカーボネート(0.941 g、11.2 mmol)を0 で滴下した。反応混合物を室温で15時間撹拌させた。反応の混合物を3 N塩酸でpH 2に中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮することにより、化合物2 (1.20 g、94%)を得た。

【0289】

MS (ESI) m/z 228 [M + 1]⁺。

【0290】

(1S, 3S, 5S) - 3 - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)カルバモイル) - 2 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル(4)の合成:

10

【0291】

撹拌した化合物2 (1.5 g、4.39 mmol)のDCM (20 mL)溶液に、HATU (2.50 g、6.58 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン (2.29 mL、13.1 mmol)を加えた。その溶液を室温で1時間撹拌し、そこに化合物3 (1.46 g、4.83 mmol)を加え、撹拌を12時間続けた。反応の進行をTLC及びLCMSで監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を1 N HCl溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4 (1.25 g、55.5%)を得た。

20

【0292】

MS (ESI) m/z 414 [M - Boc]⁺。

【0293】

(1S, 3S, 5S) - N - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボキサミド(5)の合成:

【0294】

撹拌した化合物4 (1 g、1.94 mmol)のジオキサン (5 mL)溶液に、ジオキサン中の4 M HCl (10 mL)を0 で加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応の進行をTLC及びLCMSで監視した。化合物4の完全な消費後に、溶媒を減圧下で除去して得た粗残渣をヘキサンでトリチュレートすることによって精製して、化合物5 (0.8 g、99.3%)を得た。

30

【0295】

MS (ESI) m/z 414 [M + 1]⁺。

【0296】

((2S, 3R) - 1 - ((1S, 3S, 5S) - 3 - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)カルバモイル) - 2 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル(6)の合成:

40

【0297】

撹拌した((2S, 3R) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (0.466 g、2.13 mmol)のDCM (20 mL)溶液に、HATU (1.10 g、2.90 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン (1.01 mL、5.81 mmol)を加えた。その溶液を室温で1時間撹拌し、そこに化合物5 (0.8 g、1.93 mmol)を加え、撹拌を12時間続けた。反応の進行をTLC及びLCMSで監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を1 N HCl溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂

50

SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物6 (1.05 g、88.9%)を得た。

【0298】

MS (ESI) m/z 515 [M - Boc]⁺。

【0299】

(1S, 3S, 5S) - N - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ((1H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - ((2S, 3R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタノイル) - 2 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボキサミド (NRX - 4010) の合成：

10

【0300】

撹拌した化合物6 (1 g、1.62 mmol) のジオキサン (5 mL) 溶液に、ジオキサン中の4M HCl (10 mL) を0 で加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応の進行をTLC及びLCMSで監視した。化合物6の完全な消費後に、溶媒を減圧下で除去して得た粗残渣を分取用HPLC (基本方法) で精製することにより、NRX - 4010 (0.16 g、19.1%) を白色固形物として得た。

【0301】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 10.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 - 6.92 (m, 4H), 4.72 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.50 (m, 1H), 4.1 - 4.04 (m, 2H), 3.81 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 6.6, 4.3 Hz, 2H), 3.14 (dd, J = 15.0, 5.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 15.0, 9.1 Hz, 1H), 2.44 - 2.42 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 13.6, 3.5 Hz, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.76 - 0.65 (m, 1H), 0.63 - 0.59 (m, 1H)。

20

【0302】

HPLC 純度：97.68%

30

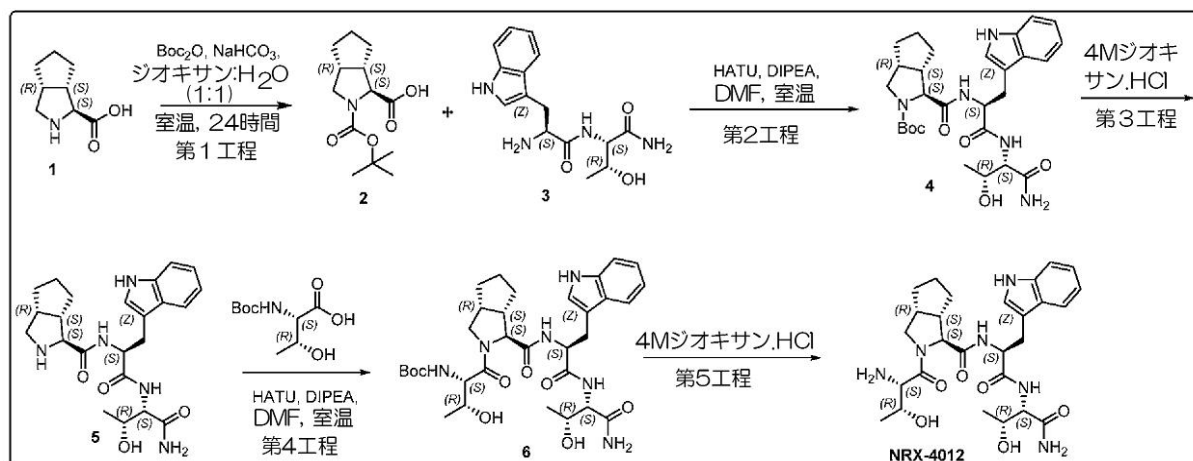
【0303】

LCMS 計算値 (C₂₅H₃₄N₆O₆ に対して) : 514.25 ; 実測値 : 515.15 [M + 1]⁺。

【0304】

G. NRX - 4012 の合成：

スキーム 13



40

(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) オクタヒドロシク

50

ロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボン酸 (2) の合成 :

【 0 3 0 5 】

撹拌した化合物 1 (1 . 1 g、7 . 0 9 m m o l) と炭酸水素ナトリウム (1 . 1 8 g、1 4 . 1 m m o l) の水 (2 0 m L) 溶液に、ジオキサン (2 0 m L) 中の二炭酸ジ - t e r t - ブチル (2 . 2 5 g、1 0 . 6 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 2 時間撹拌させた。T L C が反応の完了を示した後に、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。1 N H C l を使って水層を p H 2 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 2 (1 . 3 g、7 2 %) を得た。

10

【 0 3 0 6 】

M S (E S I) m / z 2 5 6 [M + 1] ⁺

【 0 3 0 7 】

(1 S , 3 a R , 6 a S) - 1 - (((S) - 1 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバモイル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (4) の合成 :

【 0 3 0 8 】

撹拌した化合物 2 (1 . 3 g、5 . 0 7 m m o l) の D C M (2 0 m L) 溶液に、H A T U (2 . 8 9 g、7 . 6 1 m m o l) 及びジイソプロピルエチルアミン (2 . 6 5 m L、1 5 . 2 m m o l) を加えた。その溶液を室温で 3 5 分撹拌してから化合物 3 (1 . 5 4 g、5 . 0 7 m m o l) を加え、室温で 1 2 時間撹拌した。反応の進行を T L C 及び L C M S で監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を水でクエンチし、D C M で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 4 (2 . 3 g、8 3 %) を得た。

20

【 0 3 0 9 】

L C M S : 4 4 2 (M - B o c) ⁺。

【 0 3 1 0 】

(1 S , 3 a R , 6 a S) - N - (((S) - 1 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (5) の合成 :

30

【 0 3 1 1 】

撹拌した化合物 4 (2 . 2 g、4 . 0 6 m m o l) のジオキサン (5 m L) 溶液に、ジオキサン中の 4 M H C l (1 0 m L) を 0 で加え、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応の進行を T L C 及び L C M S で監視した。化合物 4 の完全な消費後に、溶媒を減圧下で除去して得た粗残渣を、D C M による洗浄を繰り返すことによって精製して、化合物 5 (1 . 6 5 g、9 2 %) を得た。

40

【 0 3 1 2 】

M S (E S I) m / z 4 4 2 [M + 1] ⁺。

【 0 3 1 3 】

((2 S , 3 R) - 1 - ((1 S , 3 a R , 6 a S) - 1 - (((S) - 1 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバモイル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (6) の合成 :

【 0 3 1 4 】

撹拌した (2 S , 3 R) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (1 . 6 g、3 . 6 2 m m o l) の D C M (2 0 m L) 溶液に、H A T

50

U (2 . 0 6 g 、 5 . 4 4 m m o l) 及びジイソプロピルエチルアミン (1 . 4 0 g 、 1 0 . 8 m m o l) を加えた。その溶液を室温で 3 5 分撹拌してから化合物 5 (0 . 7 9 g 、 3 . 6 2 m m o l) を加え、室温で 1 2 時間撹拌した。反応の進行を T L C 及び L C M S で監視した。出発材料の完全な消費後に、反応を水でクエンチし、D C M で抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 6 (1 . 8 g 、 7 7 . 5 %) を得た。

【 0 3 1 5 】

M S (E S I) m / z : 5 4 3 [M - B o c] ⁺。

【 0 3 1 6 】

(1 S , 3 a R , 6 a S) - N - ((S) - 1 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - ((2 S , 3 R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタノイル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (N R X - 4 0 1 2) の合成 :

【 0 3 1 7 】

撹拌した化合物 6 (0 . 6 5 g 、 1 . 0 1 m m o l) のジオキサン (5 m L) 溶液に、ジオキサン中の 4 M H C l (1 0 m L) を 0 で加え、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応の進行を T L C 及び L C M S で監視した。化合物 6 の完全な消費後に、溶媒を減圧下で除去して得た粗残渣を分取用 H P L C (基本方法) で精製することにより、化合物 N R X - 4 0 1 2 (0 . 1 9 g 、 3 5 %) をオフホワイトの固形物として得た。

【 0 3 1 8 】

¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 0 . 8 8 - 1 0 . 8 1 (m , 1 H) , 8 . 3 6 (s , 2 H) , 8 . 1 7 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 1 - 7 . 5 1 (m , 2 H) , 7 . 3 1 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 2 0 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 1 7 - 6 . 9 2 (m , 5 H) , 4 . 5 1 (t d , J = 8 . 2 , 5 . 0 H z , 1 H) , 4 . 2 2 - 4 . 0 9 (m , 1 H) , 4 . 0 9 - 3 . 9 8 (m , 2 H) , 3 . 7 3 - 3 . 3 8 (m , 3 H) , 3 . 3 1 - 3 . 1 3 (m , 1 H) , 3 . 1 1 - 2 . 9 7 (m , 1 H) , 1 . 8 5 - 1 . 3 3 (m , 6 H) , 1 . 1 0 - 0 . 9 4 (m , 6 H) 。

【 0 3 1 9 】

H P L C 純度 : 9 5 . 3 %

【 0 3 2 0 】

L C M S 計算値 (C ₂₇ H ₃₈ N ₆ O ₆ に対して) : 5 4 2 . 6 4 ; 実測値 : 5 4 3 . 5 5 [M + 1] ⁺。

【 0 3 2 1 】

実施例 4 - 式 (V) の化合物の合成

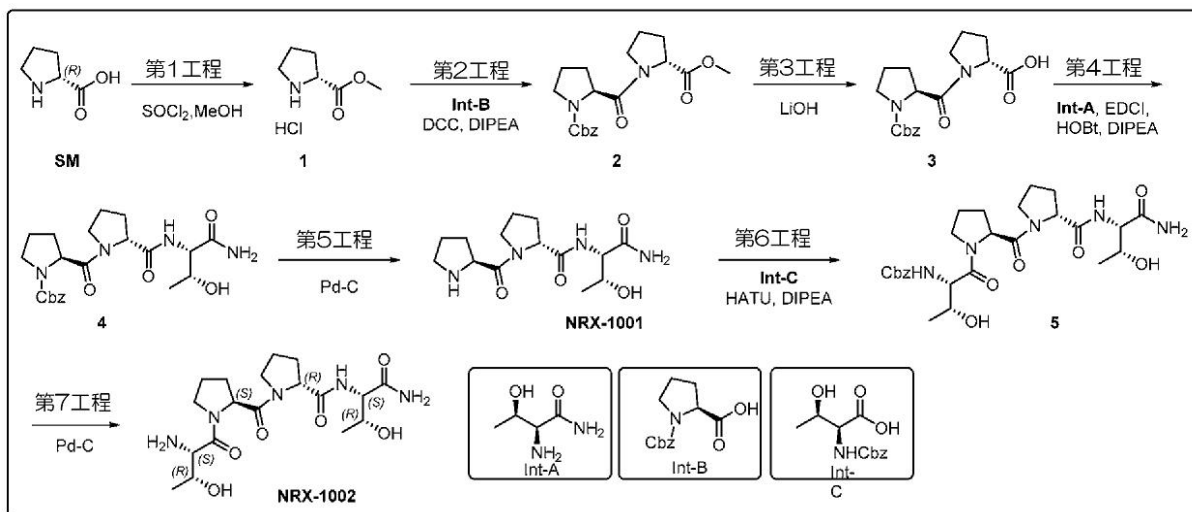
A . N R X - 1 0 0 1 及び 1 0 0 2 の合成 :

スキーム 1 4

10

20

30



10

D - プロリンメチルエステル塩酸塩 (1) の合成 :

【 0 3 2 2 】

撹拌した D - プロリン (SM) (2 0 g 、 1 7 3 . 9 m m o l) のメタノール (2 0 0 m L) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、塩化チオニル (1 6 m L 、 2 0 8 . 4 m m o l) を滴下した。反応混合物を 8 0 で 8 時間撹拌しておいた。出発材料の消費後に (T L C による) 、反応混合物を室温にし、揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた残渣をエーテルでトリチュレートすることにより、化合物 1 (2 1 . 5 g 、 7 5 %) を濃厚なシロップ状物として得た。

20

【 0 3 2 3 】

^1H - NMR : (5 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 9 . 1 0 (s , 1 H) , 4 . 3 4 - 4 . 2 4 (m , 1 H) , 3 . 7 5 (s , 3 H) , 3 . 2 0 - 3 . 1 6 (m , 2 H) , 2 . 2 7 - 2 . 2 1 (m , 2 H) , 2 . 0 1 - 1 . 8 7 (m , 2 H) 。

【 0 3 2 4 】

(S) - 2 - ((R) - 2 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (2) の合成 :

【 0 3 2 5 】

撹拌している化合物 1 (1 g 、 6 . 0 6 m m o l) の D C M (5 0 m L) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、D I P E A (3 . 2 m l 、 1 8 . 1 8 m m o l) 、 D C C (1 . 8 g 、 9 . 0 9 m m o l) 及び I n t - B (1 . 8 8 g 、 7 . 2 7 m m o l) を加えた。反応混合物を室温にして、16 時間撹拌した。出発材料の消費後に (T L C による) 、反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、D C M (5 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、2 % M e O H / D C M で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 2 (1 g 、 4 7 %) を濃厚なシロップ状物として得た。

30

【 0 3 2 6 】

^1H - NMR : (5 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 7 . 3 7 - 7 . 2 8 (m , 5 H) , 5 . 1 1 - 5 . 0 0 (m , 2 H) , 4 . 5 7 - 4 . 5 1 (m , 1 H) , 4 . 2 7 - 4 . 2 3 (m , 1 H) , 3 . 6 5 (s , 3 H) , 3 . 4 7 - 3 . 3 6 (m , 4 H) , 2 . 2 1 - 2 . 0 8 (m , 2 H) , 1 . 9 5 - 1 . 7 0 (m , 4 H) , 1 . 2 7 - 1 . 0 9 (m , 2 H) 。

40

【 0 3 2 7 】

L C M S (m / z) : 3 6 1 . 4 [$\text{M}^+ + 1$]

【 0 3 2 8 】

((ベンジルオキシ) カルボニル) - L - プロリル - D - プロリン (3) の合成 :

【 0 3 2 9 】

撹拌している化合物 2 (1 g 、 2 . 7 m m o l) の T H F : H_2O (1 0 m L 、 1 : 1

50

溶液に、0 で LiOH (232 mg、5.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、18時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLCによる)、揮発物を減圧下で蒸発させた。残渣を水 (20 mL) で希釈し、pH をクエン酸で2に調節し、 EtOAc (30 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、化合物3 (800 mg、83%) を粘着性固形物として得た。

【0330】

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12.45 (br s, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 5H), 5.12 - 5.00 (m, 2H), 4.25 - 4.17 (m, 2H), 3.46 - 3.17 (m, 4H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 6H)。

10

【0331】

LCMS (m/z): 347.4 [$\text{M}^+ + 1$]

【0332】

(S)-2-((R)-2-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル(4)の合成:

【0333】

撹拌している化合物3 (700 mg、2.01 mmol) のDCM (15 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、DIPEA (1.1 mL、6.05 mmol)、EDCI (577 mg、3.02 mmol) 及びHOBt (408 mg、3.02 mmol) を加えた。反応混合物を室温で10分撹拌した。次に、DMF (10 mL) 中のInt-A (285 g、2.4 mmol) を0 で加え、室温で18時間撹拌しておいた。反応混合物を室温にして、16時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLCによる)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、2% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4 (630 mg、70%) をオフホワイトの固形物として得た。

20

【0334】

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.01 - 7.95 (dd, J = 23.0, 8.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.12 - 4.99 (m, 2H), 4.90 - 4.81 (m, 2H), 4.59 - 4.45 (m, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 4H), 2.01 - 1.67 (m, 9H), 1.04 - 1.00 (m, 3H)。

30

【0335】

LCMS (m/z): 447.5 [$\text{M}^+ + 1$]

【0336】

(R)-1-(L-プロリル)-N-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(NRX-1001)の合成:

【0337】

撹拌している化合物4 (570 mg、1.27 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に50%湿10% Pd/C (150 mg) を室温で加え、 H_2 雰囲気下で12時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLCによる)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、真空乾燥することにより、NRX-1001 (300 mg、75%) をオフホワイトの固形物として得た。

40

【0338】

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D_2O): 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 3H), 1.95 - 1.78 (

50

m, 3 H), 1.27 - 1.30 (m, 3 H)。

【0339】

LCMS (ESI) m/z 313.3 [M⁺ + 1]

【0340】

UPLC: 95.36%

【0341】

((2S, 3R) - 1 - ((S) - 2 - ((R) - 2 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバミン酸ベンジル(5)の合成:

10

【0342】

撹拌しているNRX - 1001 (200 mg、0.64 mmol)のDCM (10 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で、DIPEA (0.35 mL、1.92 mmol)、HATU (243 mg、0.64 mmol)及びInt C (194 mg、0.76 mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、18時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(10 mL)で希釈し、10% MeOH / DCM (20 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、3% MeOH / DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5 (260 mg、74%)をオフホワイトの固形物として得た。

20

【0343】

¹H - NMR: (400 MHz, CD₃OD): 7.35 - 7.29 (m, 5 H), 5.08 (s, 2 H), 4.95 - 4.93 (m, 1 H), 4.54 - 4.52 (m, 1 H), 4.36 - 4.30 (m, 2 H), 4.21 - 4.20 (m, 1 H), 3.98 - 3.94 (m, 2 H), 3.76 - 3.67 (m, 2 H), 3.64 - 3.54 (m, 1 H), 2.10 - 2.05 (m, 2 H), 1.38 - 1.35 (m, 6 H), 1.28 - 1.26 (m, 3 H), 1.17 - 1.14 (m, 3 H)。

【0344】

LCMS (m/z): 548.6 [M⁺ + 1]

【0345】

((R) - 1 - (L - スレオニル - L - プロリル) - N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド(NRX - 1002)の合成:

30

【0346】

撹拌している化合物5 (260 mg、0.47 mmol)のメタノール(5 mL)溶液に、50%湿10% Pd/C (100 mg)を室温で加え、H₂雰囲気下で2時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、15% MeOH / DCM中の1% NH₃水溶液で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、NRX - 1002 (80 mg、40%)を白色固形物として得た。

40

【0347】

¹H - NMR: (400 MHz, D₂O): 4.64 - 4.55 (m, 2 H), 4.41 - 4.26 (m, 2 H), 3.99 - 3.59 (m, 6 H), 2.56 - 2.27 (m, 2 H), 2.22 - 2.16 (m, 6 H), 1.30 - 1.22 (m, 6 H)。

【0348】

LCMS (ESI) m/z 414.5 [M⁺ + 1]

【0349】

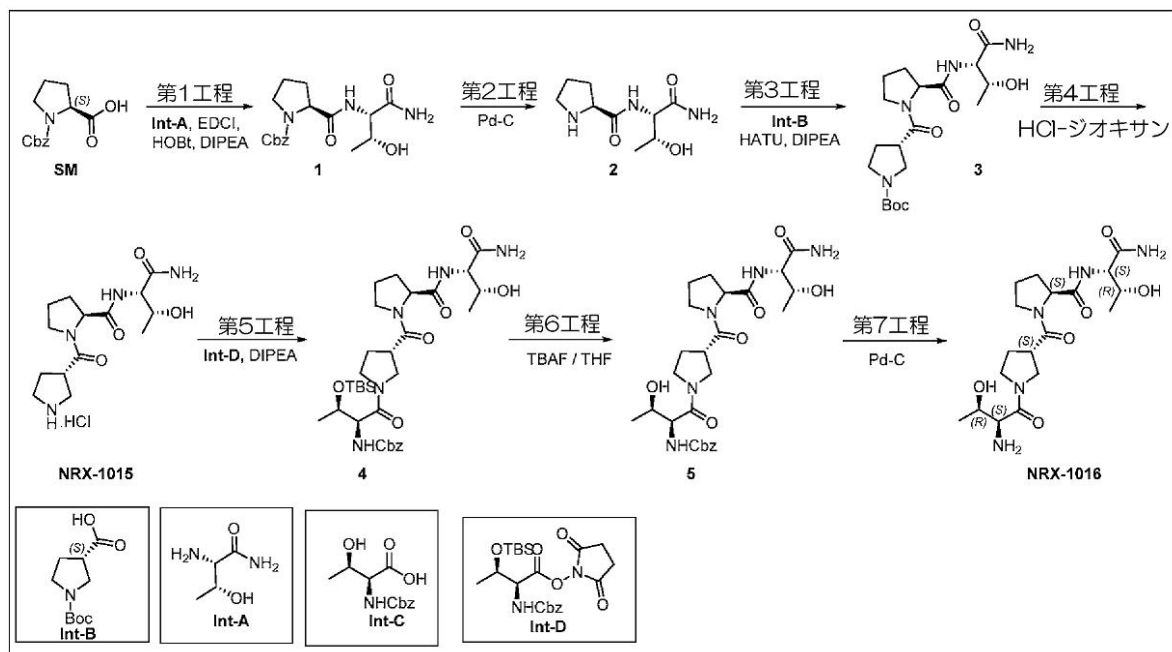
UPLC 94.94%

【0350】

B. NRX - 1015 及び 1016 の合成:

スキーム 15

50



10

20

30

40

50

(S)-2-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル(1)の合成:

【0351】

撹拌している化合物(SM)(4g、16.1mmol)のDMF(50mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で、DIPEA(8.4mL、48.2mmol)、EDCI(4.6g、24.07mmol)、HOBT(3.24g、22.1mmol)を加えた。10分撹拌した後、Int-A(2.2g、19.2mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、16時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、ブライン溶液(20mL×2)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、2%MeOH/DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物1(4.5g、80%)を白色固形物として得た。

【0352】

¹H-NMR:(500MHz,DMSO-d₆): 7.68-7.60(m,1H), 7.36-7.29(m,5H), 7.08-7.06(m,2H), 5.11-4.95(m,2H), 4.82-4.81(m,1H), 4.38-4.29(m,1H), 4.16-3.97(m,2H), 3.44-3.31(m,2H), 2.19-2.10(m,1H), 1.88-1.79(m,3H), 1.03-0.91(m,3H)。

【0353】

LCMS(m/z):350.3[M⁺+1]

【0354】

(S)-N-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(2)の合成:

【0355】

撹拌している化合物1(2.3g、6.5mmol)のメタノール(50mL)溶液に、50%湿10%Pd/C(800mg)を室温に加え、H₂雰囲気下で2時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液をペンタン(10mL)及びEt₂O(10mL)で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮し、真空乾燥することにより、化合物2(1.2g、85%)を半固形物として得た。

【0356】

¹H-NMR:(500MHz,DMSO-d₆): 8.10(d,J=9.0Hz

, 1 H), 7.20 - 7.16 (m, 2 H), 4.91 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.07 - 4.02 (m, 2 H), 3.59 - 3.56 (m, 1 H), 2.92 - 2.87 (m, 2 H), 2.78 - 2.73 (m, 1 H), 1.97 - 1.91 (m, 1 H), 1.70 - 1.57 (m, 3 H), 1.00 - 0.95 (m, 3 H)。

【0357】

LCMS (ESI): m/z 216.0 [M⁺ + 1]

【0358】

(S) - 3 - ((S) - 2 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3) の合成:

10

【0359】

撹拌している化合物 2 (125 mg、0.58 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、DIPEA (0.3 mL、1.74 mmol)、HATU (220 mg、0.58 mmol) 及び Int B (124 mg、0.58 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、5% MeOH / DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、5% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (160 mg、66%) を粘着性材料として得た。

20

【0360】

¹H - NMR: (500 MHz, DMSO - d₆): 7.54 - 7.47 (m, 1 H), 7.06 (s, 2 H), 4.91 - 4.80 (m, 2 H), 4.16 - 3.98 (m, 2 H), 3.62 - 3.42 (m, 3 H), 3.36 - 3.32 (m, 1 H), 3.16 - 3.13 (m, 2 H), 3.08 - 3.01 (m, 1 H), 2.06 - 2.04 (m, 2 H), 1.89 - 1.78 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H), 1.04 - 1.01 (m, 3 H)。

【0361】

LCMS (m/z): 411.3 [M⁺ - 1]

【0362】

(S) - N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - ((S) - ピロリジン - 3 - カルボニル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (NRX - 1015) の合成:

30

【0363】

化合物 3 (630 mg、1.53 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、ジオキサン中の 4N HCl (1.1 mL、4.59 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間撹拌させた。出発材料の消費後に (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた粗製物をメチル tert - ブチルエーテル (10 mL × 2) でトリチュレートし、真空乾燥することにより、NRX - 1015 (532 mg、95%) をオフホワイトの固形物として得た。

40

【0364】

¹H - NMR: (400 MHz, D₂O): 4.59 - 4.56 (m, 1 H), 4.39 - 4.36 (m, 1 H), 4.34 - 4.32 (m, 1 H), 3.83 - 3.78 (m, 2 H), 3.68 - 3.64 (m, 1 H), 3.61 - 3.56 (m, 2 H), 3.54 - 3.46 (m, 2 H), 2.54 - 2.37 (m, 2 H), 2.23 - 2.03 (m, 4 H), 1.30 (t, J = 6.0 Hz, 3 H)。

【0365】

LCMS (ESI): m/z 313.5 [M⁺ + 1]

【0366】

UPLC: 94.13%

【0367】

50

((2S, 3R) - 1 - ((S) - 3 - ((S) - 2 - (((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバミン酸ベンジル(5)の合成:

【0368】

撈拌しているNRX - 1015 (300mg、0.86mmol)のDMF (3mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、DIPEA (0.45mL、2.58mmol)及びInt D (479mg、1.03mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、4時間撈拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(5mL)で希釈し、EtOAc (10mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、3% MeOH / DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5 (400mg、70%)を粘着性液状物として得た。

10

【0369】

¹H - NMR : (500MHz, DMSO - d₆) : 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 5H), 7.06 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.69 - 4.65 (m, 1H), 4.40 - 4.38 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 2H), 4.07 - 4.03 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.66 - 3.86 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 3H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 4H), 1.08 - 1.02 (m, 6H), 0.81 (s, 9H), 0.06 - 0.01 (m, 6H)。

20

【0370】

LCMS (ESI) : m/z 662.8 [M⁺ + 1]

【0371】

((2S, 3R) - 1 - ((S) - 3 - ((S) - 2 - (((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバミン酸ベンジル(6)の合成:

【0372】

撈拌している化合物5 (400mg、0.61mmol)のTHF (2mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、TBAF (189mg、0.72mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、4時間撈拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(5mL)で希釈し、10% MeOH / DCM (10mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、4% MeOH / DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物6 (200mg、60%)をオフホワイトの固形物として得た。

30

【0373】

¹H - NMR : (400MHz, D₂O) : 7.44 (s, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.76 - 3.46 (m, 8H), 2.34 - 2.32 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 4H), 0.97 - 0.93 (m, 6H)。

40

【0374】

LCMS (ESI) : m/z 548.6 [M⁺ + 1]

【0375】

((S) - 1 - ((S) - 1 - (L - スレオニル)ピロリジン - 3 - カルボニル) - N - (((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド(NRX - 1016)の合成:

【0376】

撈拌している化合物6 (700mg、1.28mmol)のメタノール(10mL)溶

50

液に、50%湿10%Pd/C(300mg)を室温に加え、H₂雰囲気下で4時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液をペンタン(10mL)及びEt₂O(10mL)で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して得た粗化合物を、15%MeOH/DCM+1mL NH₃水溶液で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、NRX-1016(250mg、47%)をオフホワイトの固形物として得た。

【0377】

¹H-NMR:(400MHz,D₂O): 4.89-4.85(m,1H), 4.58-4.55(m,1H), 4.42-4.33(m,2H), 4.02-3.97(m,1H), 3.86-3.53(m,7H), 2.45-2.33(m,2H), 2.22-2.01(m,4H), 1.30-1.26(m,6H)。

10

【0378】

LCMS(ESI)m/z 414.5[M⁺+1]

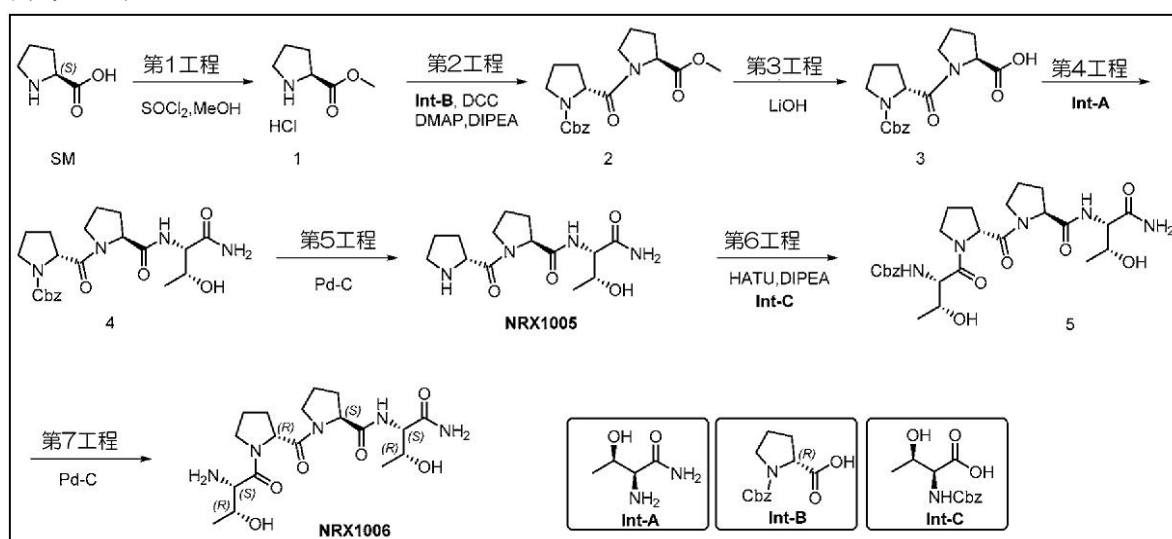
【0379】

UPLC:95.15%

【0380】

C.NRX-1005及び1006の合成:

スキーム16



20

30

L-プロリンメチルエステル(1)の合成:

【0381】

撹拌したL-プロリン(SM)(25g、217.3mmol)のメタノール(10mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で、塩化チオニル(19mL、260.8mmol)を滴下した。反応混合物を70℃で16時間撹拌しておいた。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を室温にして、揮発物を減圧下で蒸発させることにより、化合物1(35g、98%)を黄色シロップ状物として得た。

40

【0382】

¹H-NMR:(500MHz,DMSO-d₆): 9.09(s,1H), 4.35-4.24(m,1H), 3.75(s,3H), 3.21-3.16(m,2H), 2.28-2.21(m,2H), 2.01-1.88(m,2H)。

【0383】

LCMS(m/z):130.1[M⁺+1]

【0384】

(R)-2-((S)-2-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル(2)の合成:

【0385】

50

撈拌している化合物 1 (5 g、20.07 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、Int B (4.98 g、30.1 mmol)、DCC (6.21 g、30.1 mmol) 及び DMAP (245 mg、2.01 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 10 分撈拌した。次に、DIPEA (6.97 mL、40.1 mmol) を 0 で加え、室温で 16 時間撈拌しておいた。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、50% EtOAc / n - ヘキサンで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 2 (5 g、69%) を褐色固形物として得た。

【0386】

10

¹H - NMR : (500 MHz , DMSO - d₆) : 7.53 - 7.27 (m , 5 H) , 5.10 - 5.00 (m , 1 H) , 4.56 - 4.52 (m , 1 H) , 4.26 - 4.24 (m , 1 H) , 3.72 - 3.69 (m , 1 H) , 3.64 (s , 3 H) , 3.46 - 3.36 (m , 4 H) , 2.20 - 2.09 (m , 2 H) , 1.95 - 1.82 (m , 6 H) 。

【0387】

LCMS (m / z) : 361.3 [M⁺ + 1]

【0388】

((ベンジルオキシ) カルボニル) - D - プロリル - L - プロリン (3) の合成 :

20

【0389】

撈拌している化合物 2 (400 mg、1.11 mmol) の THF : H₂O (10 mL、1 : 1) 溶液に、0 で、LiOH · H₂O (140 mg、3.33 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16 時間撈拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させ、1N HCl で洗浄し、DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮することにより、化合物 3 (240 mg、63%) を白色粘着性固形物として得た。

【0390】

30

¹H - NMR : (500 MHz , DMSO - d₆) : 12.82 (br s , 1 H) , 7.36 - 7.26 (m , 5 H) , 5.12 - 5.01 (m , 2 H) , 4.24 - 4.15 (m , 2 H) , 3.42 - 3.16 (m , 4 H) , 2.19 - 2.08 (m , 6 H) , 1.60 - 1.52 (m , 2 H) 。

【0391】

LCMS (m / z) : 347.3 [M⁺ + 1]

【0392】

(R) - 2 - ((S) - 2 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (4) の合成 :

【0393】

40

撈拌している化合物 3 (3 g、8.6 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、Int A (1.22 g、10.4 mmol)、EDCI (2.48 g、12.9 mmol)、HOBt (1.75 g、12.9 mmol) 及び DIPEA (4.65 mL、25.8 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16 時間撈拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、50% EtOAc / ヘキサンで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 4 (2.9 g、75%) をオフホワイトの粘着性固形物として得た。

【0394】

50

¹H - NMR : (400 MHz , DMSO - d₆) : 7.91 - 7.88 (dd , J = 13.6 , 8.8 Hz , 0.5 H) , 7.39 - 7.27 (m , 5 H) , 5.19 - 5

. 01 (m, 2H), 5.12 - 5.03 (m, 1H), 4.97 - 4.83 (m, 2H), 4.68 - 4.51 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.14 - 3.94 (m, 1.5H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 0.5H), 3.45 - 3.37 (m, 3H), 3.24 - 3.20 (m, 0.5H), 1.98 - 1.67 (m, 8H), 1.04 - 1.00 (m, 3H)。

【0395】

LCMS (m/z) : 447.6 [M⁺ + 1]

【0396】

(S) - 1 - (D - プロリル) - N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (NRX - 1005) の合成 :

10

【0397】

撹拌している化合物4 (700mg、1.56mmol) のメタノール (10mL) 溶液に、50%湿10%Pd/C (100mg) を室温に加え、H₂雰囲気下で16時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLCによる)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液をペンタン (10mL) 及びEt₂O (10mL) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮し、真空乾燥することにより、NRX - 1005 (400mg、81%) を白色固形物として得た。

【0398】

¹H - NMR : (500MHz, D₂O) : 4.55 - 4.52 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.09 - 4.06 (m, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.16 - 3.11 (m, 1H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 3H), 1.94 - 1.76 (m, 3H), 1.28 (t, J = 5.2Hz, 3H)。

20

【0399】

LCMS (ESI) m/z 313.3 [M⁺ + 1]

【0400】

UPLC : 99.67%

【0401】

((2S, 3R) - 1 - ((R) - 2 - ((S) - 2 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸ベンジル (5) の合成 :

30

【0402】

撹拌しているNRX - 1005 (400mg、1.28mmol) のDMF (8mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、HATU (487mg、1.28mmol) 及びInt C (356mg、1.41mmol) 及びDIPEA (0.44mL、2.56mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLCによる)、反応混合物を水 (10mL) で希釈し、DCM (20mL × 2) 及び10%MeOH/DCM (20mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、7%MeOH/DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5 (250mg、35%) を褐色粘性固形物として得た。

40

【0403】

¹H - NMR : (400MHz, D₂O) : 7.53 - 7.51 (m, 5H), 5.27 - 5.19 (m, 2H), 4.57 - 4.51 (m, 2H), 4.43 - 4.29 (m, 2H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 3H), 3.63 - 3.57 (m, 1H), 2.44 - 2.41 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 6H), 1.28 - 1.26 (m, 6H)。

50

【0404】

LCMS (m/z) : 548.6 [M⁺ + 1]

【0405】

(S)-1-(L-スレオニル-D-プロリル)-N-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(NRX-1006)の合成:

【0406】

撹拌している化合物5(250mg、0.45mmol)のメタノール(10mL)溶液に、50%湿10%Pd/C(80mg)を室温に加え、H₂雰囲気下で16時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、セライトのベッドで反応混合物を濾過し、濾液をペンタン(10mL)及びEt₂O(10mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、15%MeOH/DCM+1mL NH₃水溶液で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、NRX-1006(65mg、34%)を白色固形物として得た。

10

【0407】

¹H-NMR:(400MHz,D₂O): 4.55-4.53(m,1H), 4.40-4.37(m,2H), 4.06-3.95(m,2H), 3.89-3.72(m,4H), 3.62-3.61(m,1H), 2.42-2.35(m,2H), 2.15-1.98(m,6H), 1.28-1.26(m,6H)。

20

【0408】

LCMS(ESI):m/z 414.5[M⁺ + 1]

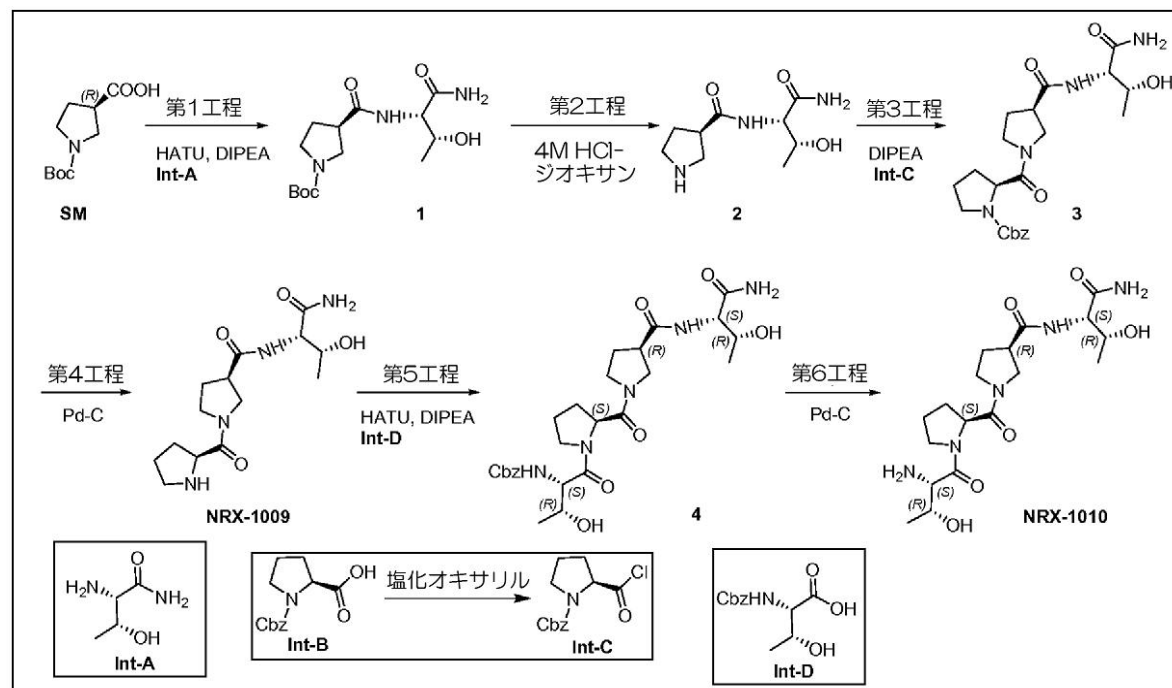
【0409】

UPLC:95.41%

【0410】

D.NRX-1009及び1010の合成:

スキーム17



30

40

(R)-3-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1)の合成:

【0411】

撹拌している(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸(SM)(1g、5.05mmol)のDMF(10mL)溶液に、アルゴン雰囲気

50

下、0 で、HATU (2.88 g、7.5 mmol)、Int A (596 mg、5.05 mmol) 及び DIPEA (1.75 mL、10.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、7% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 1 (0.92 g、58%) を白色シロップ状物として得た。

【0412】

^1H -NMR: (500 MHz, DMSO- d_6): 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.14 - 4.11 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H), 4.00 - 3.97 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.25 - 3.08 (m, 3H), 1.98 - 1.96 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

10

【0413】

LCMS (m/z): 314.3 [$\text{M}^+ - 1$]

【0414】

(R)-N-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド(2)の合成:

20

【0415】

化合物 1 (200 mg、0.63 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、ジオキサン中の 4M HCl (0.11 mL、3.17 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間撹拌しておいた。出発材料の消費後に (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた粗製物をヘキサン類 (10 mL × 2) で洗浄し、真空乾燥することにより、化合物 2 (130 mg、81%) を白色固形物として得た。

【0416】

^1H -NMR: (400 MHz, D_2O): 4.38 - 4.21 (m, 2H), 3.60 - 4.48 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

30

【0417】

LCMS (ESI): m/z 216.0 [$\text{M}^+ + 1$]

【0418】

(S)-2-((R)-3-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル(3)の合成:

【0419】

撹拌している Int C (4.2 g、15.7 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、DIPEA (3.17 mL、18.2 mmol) 及び化合物 2 (2.3 g、9.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 2) 及び 10% MeOH / DCM で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、7% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (1.1 g、27%) を褐色固形物として得た。

40

【0420】

^1H -NMR: (400 MHz, D_2O): 7.56 - 7.41 (m, 5H), 5.23 - 5.17 (m, 1H), 5.07 - 5.04 (m, 1H), 4.64 - 4.61 (m, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 3.35 - 3.25 (

50

m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.18 - 1.90 (m, 3H), 1.42 - 1.39 (m, 3H), 1.30 - 1.24 (m, 3H)。

【0421】

LCMS (m/z): 447.4 [M⁺ + 1]

【0422】

(R) - 1 - (L - プロリル) - N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (NRX - 1009) の合成:

【0423】

10
 攪拌している化合物3 (1.1 g、2.46 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、50%湿10% Pd/C (200 mg) を室温に加え、H₂雰囲気下で16時間攪拌した。出発材料の消費後に (TLCによる)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液をペンタン (10 mL) 及び Et₂O (10 mL) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮し、真空乾燥することにより、NRX - 1009 (605 mg、78%) を白色固形物として得た。

【0424】

¹H - NMR: (400 MHz, D₂O): 4.3 - 4.33 (m, 1H), 4.28 - 4.25 (m, 1H), 4.20 - 4.17 (m, 1H), 3.81 - 3.24 (m, 6H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.39 - 2.08 (m, 3H), 2.05 - 1.79 (m, 3H), 1.26 - 1.23 (m, 3H)。

20

【0425】

LCMS (ESI): m/z 313.5 [M⁺ + 1]

【0426】

HPLC: 98.64%

【0427】

((2S, 3R) - 1 - ((S) - 2 - ((R) - 3 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸ベンジル (4) の合成:

【0428】

30
 攪拌しているNRX - 1009 (200 mg、0.64 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で、HATU (244 mg、0.64 mmol)、Int D (178 mg、0.7 mmol) 及びDIPEA (0.22 mL、1.28 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16時間攪拌した。出発材料の消費後に (TLCによる)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、10% MeOH / DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、7% MeOH / DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4 (190 mg、54%) を褐色固形物として得た。

【0429】

¹H - NMR: (400 MHz, D₂O): 7.50 - 7.48 (m, 5H), 5.26 - 5.18 (m, 2H), 4.71 - 4.67 (m, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 3H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 3.62 - 3.59 (m, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 3H), 3.36 - 3.24 (m, 1H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 3H), 1.29 - 1.25 (m, 3H)。

40

【0430】

LCMS (m/z): 548.5 [M⁺ + 1]

【0431】

(R) - 1 - (L - スレオニル - L - プロリル) - N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ

50

- 3 - ヒドロキシ - 1 - オキシブタン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (NRX - 1010) の合成 :

【0432】

撹拌している化合物 4 (185 mg、0.33 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、50% 湿 10% Pd/C (90 mg) を室温に加え、H₂ 雰囲気下で 16 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液をペンタン (10 mL) 及び Et₂O (10 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、10% MeOH/DCM 中の 1% NH₃ 水溶液で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、NRX - 1010 (55 mg、39%) をオフホワイトの固形物として得た。

10

【0433】

¹H - NMR : (400 MHz, D₂O) : 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.40 - 4.37 (m, 1H), 4.31 - 4.28 (m, 1H), 3.99 - 3.33 (m, 9H), 4.45 - 3.4.25 (m, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 6H)。

【0434】

LCMS (ESI) : m/z 414.6 [M⁺ + 1]

【0435】

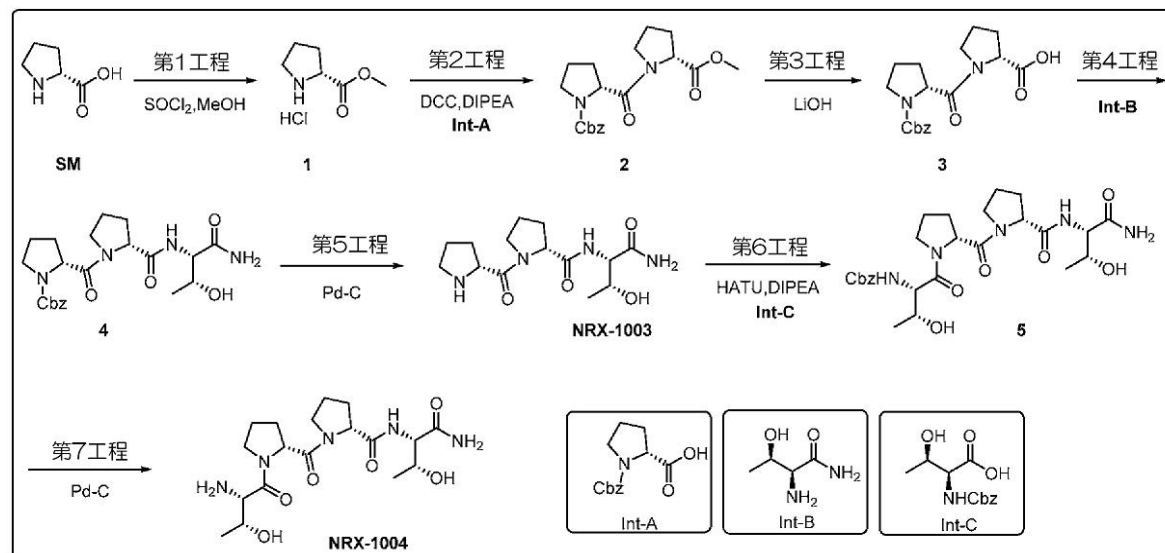
UPLC : 98.16%

20

【0436】

E. NRX - 1003 及び 1004 の合成 :

スキーム 18



30

D - プロリンメチルエステル塩酸塩 (1) の合成 :

【0437】

撹拌したメタノール (100 mL) 中の D - プロリン (SM) (10 g、86.9 mmol) の懸濁液に、窒素雰囲気下、0 で、塩化チオニル (7.6 mL、104.3 mmol) を滴下した。反応混合物を 16 時間加熱還流した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を室温にして、揮発物を減圧下で濃縮し、粗製物を n - ヘキサンでトリチュレートすることにより、塩酸塩としての化合物 1 (10.5 g、93%) を褐色シロップ状物として得た。

40

【0438】

¹H - NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) : 10.32 - 10.14 (d, 1H), 9.05 - 8.74 (d, 1H), 3.97 - 3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 3H)。

50

【0439】

LCMS (m/z) : 144 . 2 [M⁺ + 1]

【0440】

(R) - 2 - ((R) - 2 - (メトキシカルボニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (2) の合成 :

【0441】

撈拌している化合物1 (5 g、38 . 4 mmol) のDCM (50 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、0 で、DIPEA (20 mL、115 . 2 mmol)、DCC (11 . 9 g、57 . 6 mmol) 及びInt - A (11 . 5 g、46 . 1 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16時間撈拌した。出発材料の消費後に (TLCによる)、室温にして、綿栓で濾過した。反応を水 (50 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (30 mL × 3) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、20% EtOAc / n - ヘキサンで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物2 (6 . 1 g、44%) をシロップ状物として得た。

10

【0442】

¹H - NMR : (500 MHz, D₂O) : 7 . 34 - 7 . 25 (m, 5 H), 5 . 04 (s, 2 H), 4 . 88 - 3 . 86 (m, 1 H), 4 . 54 - 4 . 52 (m, 1 H), 3 . 62 (s, 3 H), 3 . 44 - 3 . 34 (m, 4 H), 1 . 93 - 1 . 78 (m, 8 H)。

【0443】

LCMS (ESI) : m/z 144 . 1 [(M⁺ + 1) - Boc]

20

【0444】

((ベンジルオキシ)カルボニル) - D - プロリル - D - プロリン (3) の合成 :

【0445】

撈拌している化合物2 (6 . 1 g、16 . 9 mmol) のTHF : H₂O (60 mL、1 : 1) 溶液に、水酸化リチウム (1 . 77 g、42 . 3 mmol) を0 で加えた。反応混合物を室温にして、16時間撈拌した。出発材料の消費後に (TLCによる)、反応をDCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して得た粗化合物をヘキサンで洗浄することにより、化合物3 (3 . 2 g、粗製物) をオフホワイトの固形物として得た。

30

【0446】

¹H - NMR : (500 MHz, D₂O) : 7 . 48 - 7 . 40 (m, 5 H), 5 . 18 (s, 2 H), 4 . 66 - 3 . 64 (m, 1 H), 4 . 13 - 4 . 11 (m, 1 H), 3 . 57 - 3 . 45 (m, 4 H), 2 . 12 - 1 . 90 (m, 8 H)。

【0447】

LCMS (ESI) : m/z 242 . 2 [M⁺ + 1] ;

【0448】

(R) - 2 - ((R) - 2 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (4) の合成 :

40

【0449】

撈拌している化合物3 (3 g、8 . 6 mmol) のDCM (30 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、0 で、DIPEA (4 . 6 mL、25 . 8 mmol)、EDCI . HCl (2 . 47 g、12 . 9 mmol) 及びHOBt (6 . 7 mL、38 . 4 mmol) を加えた。Int - B (1 . 2 g、10 . 3 mmol) のDMF (10 mL) 溶液を反応混合物に加え、室温で16時間撈拌しておいた。出発材料の消費後に (TLCによる)、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (30 mL × 3) で抽出した。分離した有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、5% MeOH - DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4 (3 g、77%) をオフホワイトの固形物として得た。

50

【0450】

^1H -NMR: (500 MHz, DMSO- d_6): 7.81 - 7.80 (d, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 5H), 5.09 - 5.00 (m, 2H), 4.91 - 4.82 (m, 2H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.97 - 3.96 (m, 1H), 3.53 - 3.36 (m, 4H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 6H), 1.64 - 1.58 (m, 1H), 1.05 - 1.01 (m, 3H)。

【0451】

LCMS (ESI): m/z 242.2 [$M^+ + 1$];

【0452】

10

(R)-1-(D-プロリル)-N-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(NRX-1003)の合成:

【0453】

攪拌している化合物4(1g、2.2 mmol)のメタノール(20 mL)溶液に、50%湿10%Pd/C(400 mg)を室温に加え、 H_2 雰囲気下で16時間攪拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、そのパッドをメタノール(50 mL)で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮することにより、NRX-1003(550 mg、78%)を白色固形物として得た。

【0454】

20

^1H -NMR: (400 MHz, D_2O): 4.67 - 4.59 (m, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 2H), 4.10 - 4.08 (m, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 1H), 3.13 - 3.09 (m, 1H), 2.93 - 2.91 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.15 - 1.99 (m, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 3H), 1.26 - 1.24 (m, 3H)。

【0455】

LCMS (ESI): m/z 258.9 [M^+]

【0456】

((2S, 3R)-1-((R)-2-((R)-2-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸ベンジル(5)の合成:

30

【0457】

攪拌しているNRX-1003(600 mg、1.98 mmol)のDCM(6 mL)溶液に、窒素雰囲気下、0℃で、DIPEA(1 mL、5.7 mmol)、HATU(730 mg、1.98 mmol)及びInt C(583 mg、2.3 mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、16時間攪拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(15 mL)で希釈し、15%MeOH-DCM溶媒混合物(20 mL \times 3)で抽出した。分離した有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、5%MeOH-DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5(510 mg、51%)を白色固形物として得た。

40

【0458】

^1H -NMR: (500 MHz, D_2O): 7.48 (s, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.59 - 4.57 (m, 2H), 4.51 - 4.41 (m, 2H), 4.17 - 4.15 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 4H), 2.13 - 1.96 (m, 4H), 1.51 - 1.32 (m, 4H), 1.24 - 1.22 (m, 6H)。

【0459】

LCMS (ESI): m/z 477.4 [$M^+ + 1$]

【0460】

(R)-1-(L-スレオニル-D-プロリル)-N-((2S, 3R)-1-アミノ

50

- 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (NRX - 1004) の合成 :

【0461】

撹拌している化合物 5 (500 mg、0.91 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、室温で、50% 湿 10% Pd/C (500 mg) を加えた。反応混合物を H₂ 雰囲気下、室温で、16 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、パッドを MeOH (20 mL) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して得た粗化合物を、15% MeOH - DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、NRX - 1004 (75 mg、20%) を白色固形物として得た。ラセミ体をキラル HPLC 精製によって分離した。

10

【0462】

¹H - NMR : (400 MHz, D₂O) : 4.31 - 4.28 (m, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 4H), 1.30 (d, J = 5.6 Hz, 3H)。

【0463】

1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

【0464】

LCMS (ESI) : m/z 343.4 [M⁺ + 1] ;

【0465】

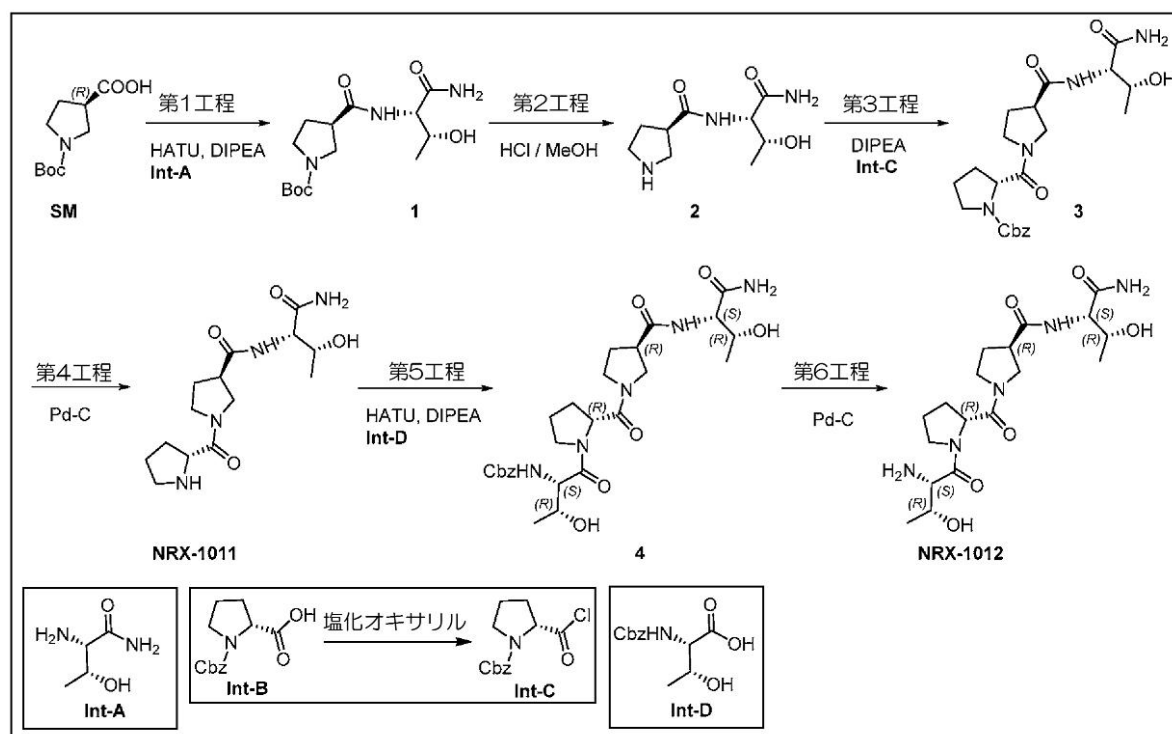
HPLC : 96.77 %

20

【0466】

F. NRX - 1011 及び 1012 の合成 :

スキーム 19



30

40

(R) - 3 - (((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1) の合成 :

【0467】

撹拌している (R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (SM) (1 g、5.05 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気

50

下、0 で、HATU (2.88 g、7.5 mmol)、Int A (596 mg、5.05 mmol) 及び DIPEA (1.75 mL、10.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、7% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 1 (0.92 g、58%) を白色シロップ状物として得た。

【0468】

^1H -NMR: (500 MHz, DMSO- d_6): 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.14 - 4.11 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H), 4.00 - 3.97 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.25 - 3.08 (m, 3H), 1.98 - 1.96 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

10

【0469】

LCMS (m/z): 314.3 [$\text{M}^+ - 1$]

【0470】

(R)-N-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド(2)の合成:

20

【0471】

化合物 1 (200 mg、0.63 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、ジオキサン中の 4M HCl (0.11 mL、3.17 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間撹拌しておいた。出発材料の消費後に (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた粗製物をヘキサン類 (10 mL × 2) で洗浄し、真空乾燥することにより、化合物 2 (130 mg、81%) を白色固形物として得た。

【0472】

^1H -NMR: (400 MHz, D_2O): 4.38 - 4.21 (m, 2H), 3.60 - 4.48 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

30

【0473】

LCMS (ESI): m/z 216.0 [$\text{M}^+ + 1$]

【0474】

(R)-2-((R)-3-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル(3)の合成:

【0475】

撹拌している化合物 2 (950 mg、3.77 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、Int C (1.71 g、6.42 mmol) 及び DIPEA (1.31 mL、7.55 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、10% MeOH / DCM (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、6% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (510 mg、30%) を褐色固形物として得た。

40

【0476】

^1H -NMR: (500 MHz, D_2O): 7.51 - 7.40 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.64 - 4.60 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 3H), 3.76 - 3.45 (m, 4H), 2.37 - 2.31 (m, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 3H), 1.32 - 1.25 (m, 3H)

50

。

【0477】

LCMS (m/z) : 447.7 [M⁺ + 1]

【0478】

(R) - 1 - (D - プロリル) - N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (NRX - 1011) の合成 :

【0479】

撹拌している化合物 3 (500 mg、1.12 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、50% 湿 10% Pd/C (200 mg) を室温に加え、H₂ 雰囲気下で 16 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液をペンタン (5 mL) 及び DCM (5 mL) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮し、真空乾燥することにより、NRX - 1011 (250 mg、71%) をオフホワイト色固形物として得た。

10

【0480】

¹H - NMR : (400 MHz, D₂O) : 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.36 - 4.34 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 3.91 - 3.55 (m, 4H), 3.48 - 3.26 (m, 3H), 2.51 - 2.48 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 1.27 - 1.25 (m, 3H)。

20

【0481】

LCMS (ESI) m/z 313.5 [M⁺ + 1]

【0482】

UPLC : 94.51%

【0483】

((2S, 3R) - 1 - ((R) - 2 - ((R) - 3 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸ベンジル (4) の合成 :

30

【0484】

撹拌している NRX - 1011 (240 mg、0.76 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 ° で、HATU (292 mg、0.76 mmol)、Int D (214 mg、0.84 mmol) 及び DIPEA (0.26 mL、1.53 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、10% MeOH / DCM (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、7% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 4 (235 mg、55%) を白色固形物として得た。

【0485】

¹H - NMR : (500 MHz, D₂O) : 7.56 - 7.46 (m, 5H), 5.20 (s, 2H), 4.51 - 4.49 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.36 - 3.22 (m, 3H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 4H), 1.32 - 1.25 (m, 6H)。

40

【0486】

LCMS (m/z) : 548.5 [M⁺ + 1]

【0487】

(R) - 1 - (L - スレオニル - D - プロリル) - N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (NRX - 1012) の合成 :

50

【0488】

撈拌している化合物4 (230 mg、0.42 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、50% 湿10% Pd/C (100 mg) を室温で加え、H₂ 雰囲気下で16時間撈拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液をペンタン (10 mL) 及び Et₂O (10 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、7% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、NRX-1012 (65 mg、37%) をオフホワイト色粘着性固形物として得た。

【0489】

¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): 4.36 - 4.33 (m, 1H), 4.28 - 4.26 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.44 - 3.29 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.16 - 1.92 (m, 4H), 1.25 - 1.22 (m, 6H)。

10

【0490】

LCMS (ESI): m/z 414.4 [M⁺ + 1]

【0491】

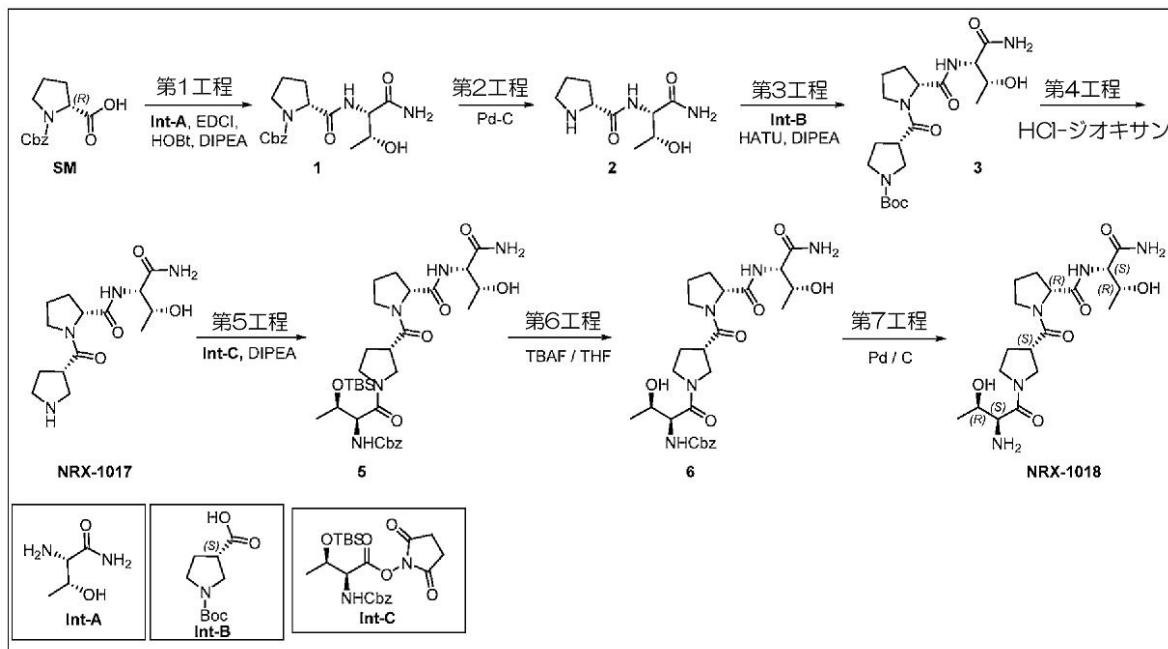
UPLC: 95.06%

【0492】

G. NRX-1017 及び 1018 の合成:

20

スキーム 20



30

(R)-2-(((2S,3R)-1-amino-3-hydroxy-1-oxobutyl)carbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl (1) の合成:

40

【0493】

撈拌している化合物 (SM) (15 g、60.1 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 °C で、EDCI (17.2 g、90.1 mmol)、HOBT (13.8 g、90.1 mmol) 及び DIPEA (33.2 mL、180.2 mmol) を加えた。10分撈拌した後、Int-A (8.5 g、72.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16時間撈拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、10% MeOH / DCM (20 mL x 2) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、3% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、生成物を粘着

50

性シロップ状物として得た。これをT B T Eでさらにトリチュレートすることにより、化合物1 (10 g、47%)をオフホワイトの固形物として得た。

【0494】

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO- d_6): 7.86 - 7.70 (m, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 5H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 5.09 - 5.03 (m, 2H), 4.96 - 4.83 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 2H), 3.43 - 3.30 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.84 - 1.79 (m, 3H), 1.01 - 0.96 (m, 3H)。

【0495】

LCMS (m/z): 350.4 [$M^+ + 1$]

10

【0496】

(R)-N-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(2)の合成:

【0497】

撹拌している化合物1 (10 g、28.6 mmol)のメタノール(100 mL)溶液に、50%湿10% Pd/C (3.5 g)を室温に加え、 H_2 雰囲気下で5時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗製物を Et_2O でトリチュレートし、真空乾燥することにより、化合物2 (4.5 g、73%)をオフホワイトの固形物として得た。

20

【0498】

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 3.60 - 3.58 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 3H), 1.00 - 0.98 (m, 3H)。

【0499】

LCMS (ESI): m/z 216.1 [$M^+ + 1$]

【0500】

(S)-3-((R)-2-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3)の合成:

30

【0501】

撹拌している化合物2 (2 g、9.3 mmol)のDMF (15 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、HATU (3.53 g、9.3 mmol)、DIPEA (5.2 mL、27.9 mmol)及びInt B (1.99 g、9.3 mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、16時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(5 mL)で希釈し、10% MeOH/DCM (30 mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、5% MeOH/DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3 (1.7 g、44%)をオフホワイトの固形物として得た。

40

【0502】

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO- d_6): 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 4.44 - 4.42 (m, 1H), 4.16 - 4.14 (m, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.36 - 3.17 (m, 4H), 1.96 - 1.75 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.03 - 1.00 (m, 3H)。

【0503】

LCMS (m/z): 411.3 [$M^+ - 1$]

【0504】

50

(R) - N - ((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - ((S) - ピロリジン - 3 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (NRX - 1017) の合成 :

【 0505 】

化合物 3 (1 g、2.42 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、ジオキサン中の 4 M HCl (1.8 mL、7.28 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌しておいた。出発材料の消費後に (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた粗製物をペンタン (10 mL x 2) でトリチュレートし、真空乾燥することにより、NRX - 1017 (750 mg、88%) をオフホワイトの固形物として得た。

10

【 0506 】

¹H - NMR : (400 MHz , D₂O) : 4.60 - 4.56 (m , 1 H) , 4.42 - 4.35 (m , 2 H) , 3.80 - 3.73 (m , 2 H) , 3.66 - 3.57 (m , 2 H) , 3.52 - 3.41 (m , 3 H) , 2.53 - 2.35 (m , 2 H) , 2.19 - 1.98 (m , 4 H) , 1.26 - 1.23 (m , 3 H) 。

【 0507 】

LCMS (ESI) : m / z 313.1 [M⁺ + 1]

【 0508 】

UPLC : 92.22 %

【 0509 】

20

((2 S , 3 R) - 1 - ((S) - 3 - ((R) - 2 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸ベンジル (5) の合成 :

【 0510 】

攪拌している NRX - 1017 (650 mg、1.86 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、DIPEA (1.03 mL、5.61 mmol) 及び Int C (1.03 g、2.24 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16 時間攪拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、10 % MeOH / DCM (10 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、5 % MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 5 (850 mg、69%) をオフホワイトの固形物として得た。

30

【 0511 】

¹H - NMR : (400 MHz , CD₃OD) : 7.38 - 7.29 (m , 5 H) , 5.09 (s , 2 H) , 4.52 - 4.47 (m , 1 H) , 4.43 - 4.36 (m , 2 H) , 4.22 - 4.18 (m , 1 H) , 4.15 - 4.11 (m , 1 H) , 3.76 - 3.68 (m , 4 H) , 3.58 - 3.46 (m , 2 H) , 3.44 - 3.32 (m , 1 H) , 2.31 - 1.90 (m , 6 H) , 1.20 - 1.16 (m , 6 H) , 0.87 (s , 9 H) , 0.07 - 0.04 (m , 6 H) 。

40

【 0512 】

LCMS (ESI) m / z 662.8 [M⁺ + 1]

【 0513 】

((2 S , 3 R) - 1 - ((S) - 3 - ((R) - 2 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸ベンジル (6) の合成 :

【 0514 】

攪拌している化合物 5 (850 mg、1.28 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、TBAF (THF 中 1 M) (402 mg、1.54 mmol)

50

1)を加えた。反応混合物を室温にして、5時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(10mL)で希釈し、10%MeOH/DCM(10mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、2%MeOH/DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物6(550mg、78%)を白色固形物として得た。

【0515】

¹H-NMR:(500MHz,CD₃OD): 7.37-7.29(m,5H), 5.12(s,2H), 4.49(s,1H), 4.49-4.33(m,2H), 4.20-4.18(m,1H), 4.04-3.91(m,2H), 3.82-3.72(m,2H), 3.66-3.56(m,1H), 3.53-3.49(m,2H), 3.42-3.37(m,1H), 2.30-2.11(m,4H), 2.06-2.00(m,2H), 1.21-1.16(m,6H)。

10

【0516】

LCMS(ESI):m/z 548.6[M⁺+1]

【0517】

(R)-1-((S)-1-(L-スレオニル)ピロリジン-3-カルボニル)-N-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(NRX-1018)の合成:

【0518】

撹拌している化合物6(550mg、1.01mmol)のメタノール(10mL)溶液に、50%湿10%Pd/C(180mg)を室温に加え、H₂雰囲気下で4時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗製物をペンタンでトリチュレートし、真空乾燥することにより、NRX-1018(250mg、60%)を白色固形物として得た。

20

【0519】

¹H-NMR:(400MHz,D₂O): 4.58-4.54(m,1H), 4.42-4.37(m,2H), 3.99-3.71(m,7H), 3.69-3.49(m,2H), 2.45-2.331(m,2H), 2.17-1.99(m,4H), 1.26-1.22(m,6H)。

【0520】

LCMS(ESI):m/z 414.4[M⁺+1]

30

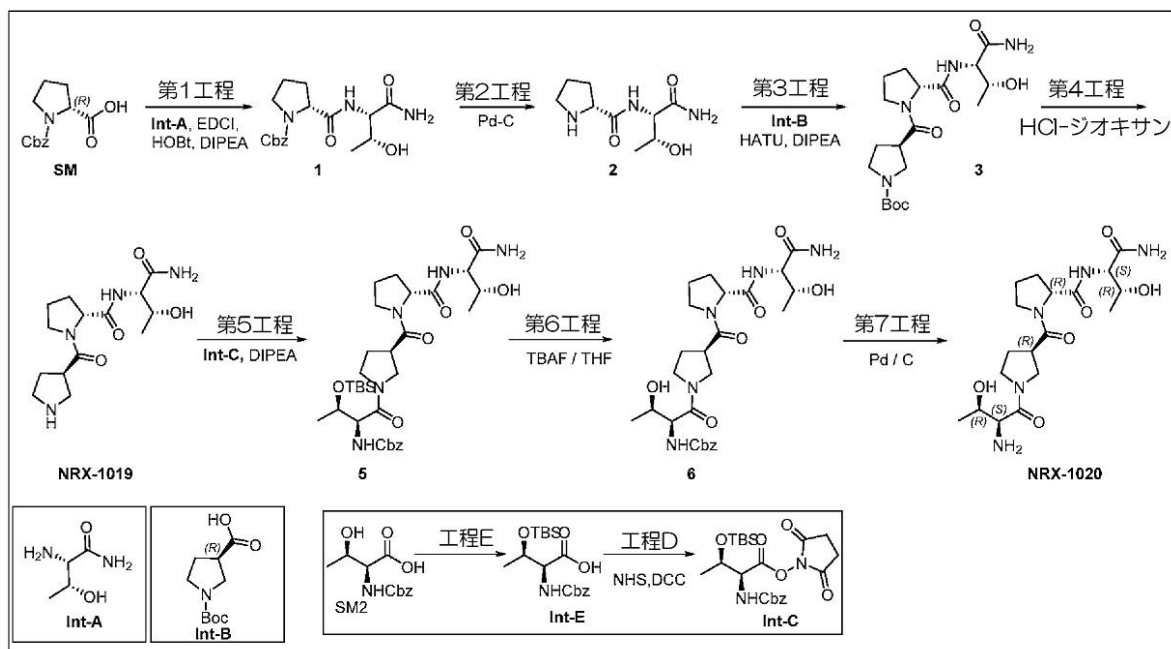
【0521】

HPLC:99.56%

【0522】

H.NRX-1019及び1020の合成:

スキーム21



10

20

30

40

50

(R) - 2 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキシブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (1) の合成:

【0523】

撹拌している化合物 (SM) (15 g、60.1 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、EDCI (17.2 g、90.1 mmol)、HOBT (13.8 g、90.1 mmol) 及び DIPEA (33.2 mL、180.2 mmol) を加えた。10 分撹拌した後、Int A (8.5 g、72.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、10% MeOH / DCM (20 mL × 2) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、3% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、生成物を粘性シロップ状物として得た。これを TBTE でさらにトリチュレートすることにより、化合物 1 (10 g、47%) をオフホワイトの固形物として得た。

【0524】

¹H - NMR : (500 MHz, DMSO - d₆) : 7.86 - 7.70 (m, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 5H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 5.09 - 5.03 (m, 2H), 4.96 - 4.83 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 2H), 3.43 - 3.30 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.84 - 1.79 (m, 3H), 1.01 - 0.96 (m, 3H)。

【0525】

LCMS (m/z) : 350.4 [M⁺ + 1]

【0526】

(R) - N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキシブタン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (2) の合成:

【0527】

撹拌している化合物 1 (10 g、28.6 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液に、50% 湿 10% Pd / C (3.5 g) を室温で加え、H₂ 雰囲気下で 5 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗製物を Et₂O でトリチュレートし、真空乾燥することにより、化合物 2 (4.5 g、73%) をオフホワイトの固形物として得た。

【0528】

¹H - NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) : 8.05 (d, J = 8.0 Hz

, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 4.07 - 4.00 (m, 2 H), 3.60 - 3.58 (m, 1 H), 2.90 - 2.75 (m, 3 H), 1.98 - 1.89 (m, 1 H), 1.72 - 1.56 (m, 3 H), 1.00 - 0.98 (m, 3 H)。

【0529】

LCMS (ESI): m/z 216.1 [M⁺ + 1]

【0530】

(R) - 3 - ((R) - 2 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3) の合成:

10

【0531】

撹拌している化合物 2 (1 g、4.65 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、HATU (1.76 g、4.65 mmol)、DIPEA (2.5 mL、13.9 mmol) 及び Int B (1 g、4.65 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、10% MeOH / DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、5% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (1 g、57%) をオフホワイトの固形物として得た。

【0532】

20

¹H - NMR: (500 MHz, DMSO - d₆): 7.94 - 7.84 (m, 1 H), 7.13 - 7.10 (m, 2 H), 4.44 - 4.42 (m, 1 H), 4.15 - 4.00 (m, 2 H), 3.62 - 3.58 (m, 2 H), 3.47 - 3.33 (m, 2 H), 3.31 - 3.05 (m, 4 H), 1.98 - 1.78 (m, 6 H), 1.39 (s, 9 H), 1.09 - 1.01 (m, 3 H)。

【0533】

(R) - N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - ((R) - ピロリジン - 3 - カルボニル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (NRX - 1019) の合成:

【0534】

30

化合物 3 (1 g、2.42 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、ジオキサン中の 4N HCl (1.8 mL、7.28 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間撹拌しておいた。出発材料の消費後に (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた粗製物をペンタン (10 mL × 2) でトリチュレートし、真空乾燥することにより、NRX - 1019 (800 mg、95%) をオフホワイトの固形物として得た。

【0535】

¹H - NMR: (400 MHz, D₂O): 4.61 - 4.57 (m, 1 H), 4.42 - 4.36 (m, 2 H), 3.81 - 3.77 (m, 2 H), 3.67 - 3.60 (m, 1 H), 3.58 - 3.53 (m, 2 H), 3.48 - 3.40 (m, 2 H), 2.52 - 2.38 (m, 2 H), 2.23 - 2.00 (m, 4 H), 1.30 - 1.25 (m, 3 H)。

40

【0536】

LCMS (ESI): m/z 313.3 [M⁺ + 1]

【0537】

UPLC: 99.49%

【0538】

((2S, 3R) - 1 - ((R) - 3 - ((R) - 2 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ

50

) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸ベンジル (5) の合成 :

【 0 5 3 9 】

撹拌しているNRX - 1 0 1 9 (5 0 0 m g 、 1 . 4 3 m m o l) のDMF (5 m L) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、DIPEA (0 . 8 m L 、 4 . 3 1 m m o l) 及びInt C (7 9 9 m g 、 1 . 7 2 m m o l) を加えた。反応混合物を室温にして、5 時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLC による)、反応混合物を水 (5 m L) で希釈し、1 0 % MeOH / DCM (1 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、2 % MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5 (7 0 0 m g 、 7 3 %) をオフホワイトの固形物として得た。

10

【 0 5 4 0 】

¹H - NMR : (5 0 0 M H z , DMSO - d₆) : 7 . 9 3 - 7 . 8 3 (m , 1 H) , 7 . 3 4 - 7 . 2 5 (m , 5 H) , 7 . 0 5 (s , 2 H) , 4 . 9 1 (s , 2 H) , 4 . 7 3 - 4 . 6 9 (m , 1 H) , 4 . 4 6 - 4 . 4 2 (m , 1 H) , 4 . 2 4 - 4 . 1 5 (m , 2 H) , 4 . 0 5 - 4 . 0 1 (m , 2 H) , 3 . 8 3 - 3 . 4 9 (m , 4 H) , 2 . 2 1 - 1 . 7 9 (m , 6 H) , 1 . 3 3 - 1 . 2 3 (m , 4 H) , 1 . 0 8 - 1 . 0 1 (m , 6 H) , 0 . 8 5 (s , 9 H) , 0 . 0 3 - - 0 . 0 0 (m , 6 H) 。

【 0 5 4 1 】

LCMS (ESI) : m / z 6 6 2 . 8 [M⁺ + 1]

【 0 5 4 2 】

((2 S , 3 R) - 1 - ((R) - 3 - ((R) - 2 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸ベンジル (6) の合成 :

20

【 0 5 4 3 】

撹拌している化合物5 (7 0 0 m g 、 1 . 0 5 m m o l) のTHF (1 0 m L) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、TBAF (THF 中 1 M) (3 3 1 m g 、 1 . 2 7 m m o l) を加えた。反応混合物を室温にして、5 時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLC による)、反応混合物を水 (1 0 m L) で希釈し、1 0 % MeOH / DCM (1 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、7 % MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物6 (4 3 0 m g 、 7 4 %) をオフホワイトの固形物として得た。

30

【 0 5 4 4 】

¹H - NMR : (4 0 0 M H z , D₂O) : 7 . 4 7 - 7 . 4 5 (m , 5 H) , 5 . 1 8 (s , 2 H) , 4 . 5 5 - 4 . 5 3 (m , 1 H) , 4 . 4 2 - 4 . 3 3 (m , 3 H) , 4 . 1 2 - 4 . 1 0 (m , 2 H) , 3 . 7 8 - 3 . 5 8 (m , 6 H) , 2 . 4 1 - 2 . 3 5 (m , 2 H) , 2 . 1 8 - 1 . 9 5 (m , 4 H) , 1 . 3 0 - 1 . 2 2 (m , 6 H) 。

【 0 5 4 5 】

LCMS (ESI) : m / z 5 4 8 . 6 [M⁺ + 1]

40

【 0 5 4 6 】

(R) - 1 - ((R) - 1 - (L - スレオニル) ピロリジン - 3 - カルボニル) - N - ((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (NRX - 1 0 2 0) の合成 :

【 0 5 4 7 】

撹拌している化合物6 (2 3 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 溶液に、5 0 % 湿 1 0 % Pd / C (7 0 m g) を室温に加え、H₂雰囲気下で4 時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLC による)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗製物をペンタンでトリチュレートし、真空乾燥することにより、NRX - 1 0 2 0 (1 0 5 m g 、 6 0 %) を白色固形物として得た。

50

【0548】

^1H -NMR: (400 MHz, D_2O): 4.58 - 4.55 (m, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.68 - 3.50 (m, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.22 - 1.94 (m, 4H), 1.31 - 1.22 (m, 6H)。

【0549】

LCMS (ESI): m/z 414.4 [$\text{M}^+ + 1$]

【0550】

HPLC: 99.84%

10

【0551】

N - ((ベンジルオキシ)カルボニル) - O - (tert - ブチルジメチルシリル) - L - スレオニン (Int - E) の合成:

【0552】

撈拌している ((ベンジルオキシ)カルボニル) - L - スレオニン (SM2) (5 g、19.7 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、イミダゾール (4 g、59.2 mmol)、DMAP (241 mg、1.97 mmol) 及び TBS-Cl (5.9 g、39.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、18時間撈拌した。出発材料の消費後に (TLCによる)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (20 mL \times 2) で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、2% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 Int - E (4.1 g、57%) をオフホワイトの固形物として得た。

20

【0553】

^1H -NMR: (500 MHz, CDCl_3): 7.37 - 7.25 (m, 5H), 5.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.80 (s, 6H)。

【0554】

LCMS (m/z): 368.4 [$\text{M}^+ + 1$]

30

【0555】

N - ((ベンジルオキシ)カルボニル) - O - (tert - ブチルジメチルシリル) - L - スレオニン 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イルエステル (Int - C) の合成:

【0556】

撈拌している化合物 Int - E (4.1 g、11.1 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、DCC (2.76 g、13.3 mmol) 及び NHS (1.41 g、12.2 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、3時間撈拌した。出発材料の消費後に (TLCによる)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、 Et_2O (20 mL \times 2) で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、3% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、Int - C (4.5 g、86%) を半固形物として得た。

40

【0557】

^1H -NMR: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.52 - 4.49 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.81 (s, 4H), 1.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.48 (s, 6H)。

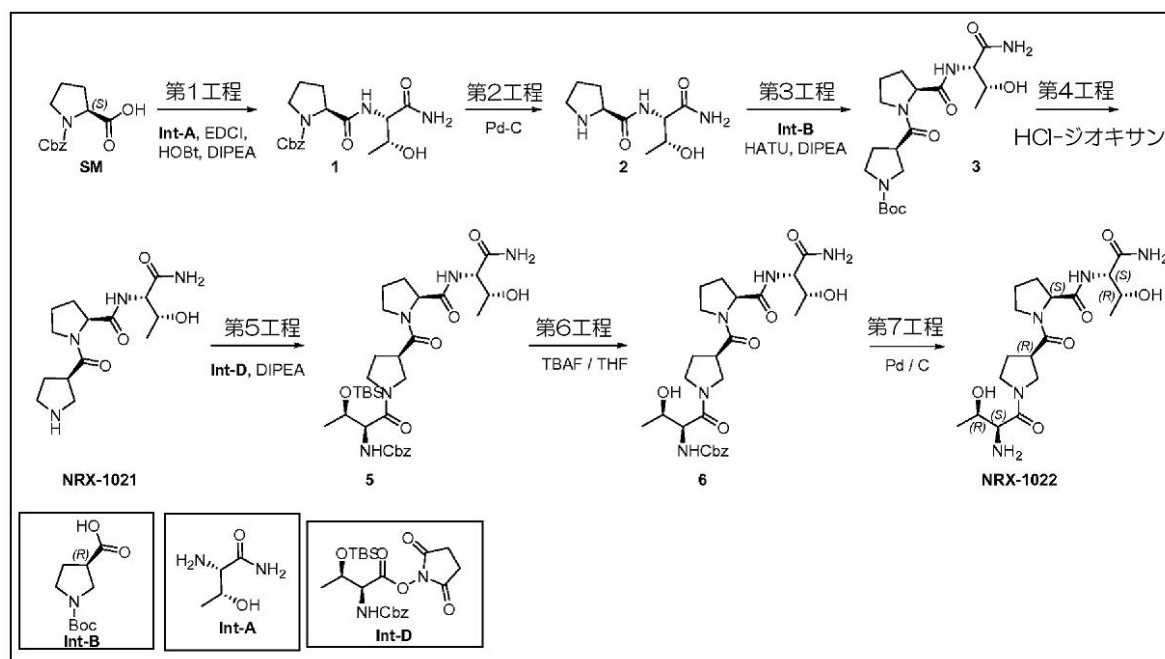
【0558】

LCMS (m/z): 465.5 [$\text{M}^+ + 1$]

【0559】

50

I . N R X - 1 0 2 1 及び 1 0 2 2 の 合 成 :
スキーム 2 2



10

20

(S) - 2 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキシブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (1) の合成 :

【 0 5 6 0 】

撹拌している化合物 (S M) (5 . 0 g 、 2 0 . 1 m m o l) の D M F (2 5 m L) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、D I P E A (1 0 . 5 m L 、 6 0 . 3 m m o l) 、 E D C I (5 . 7 g 、 3 0 . 1 5 m m o l) 及び H O B t (4 . 0 g 、 3 0 . 1 5 m m o l) を加えた。10分撹拌した後、I n t A (2 . 8 g 、 2 4 . 1 m m o l) を加えた。反応混合物を室温にして、16時間撹拌した。出発材料の消費後に (T L C による) 、反応混合物を水 (2 0 m L) でクエンチし、D C M (3 0 m L × 2) で抽出した。有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、3 % M e O H / D C M で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製し、次にメチル t e r t - ブチルエーテルでトリチュレートすることにより、化合物 1 (4 . 5 g 、 6 4 %) をオフホワイトの固形物として得た。

30

【 0 5 6 1 】

¹ H - N M R : (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 6 8 - 7 . 6 0 (m , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 2 9 (m , 5 H) , 7 . 0 8 - 7 . 0 6 (m , 2 H) , 5 . 1 1 - 4 . 9 5 (m , 2 H) , 4 . 8 2 - 4 . 8 1 (m , 1 H) , 4 . 3 8 - 4 . 2 9 (m , 1 H) , 4 . 1 6 - 3 . 9 7 (m , 2 H) , 3 . 4 4 - 3 . 3 1 (m , 2 H) , 2 . 1 9 - 2 . 1 0 (m , 1 H) , 1 . 8 8 - 1 . 7 9 (m , 3 H) , 1 . 0 3 - 0 . 9 1 (m , 3 H) 。

40

【 0 5 6 2 】

L C M S (m / z) : 3 5 0 . 3 [M ⁺ + 1]

【 0 5 6 3 】

(S) - N - ((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキシブタン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (2) の合成 :

【 0 5 6 4 】

撹拌している化合物 1 (3 . 0 g 、 8 . 5 9 m m o l) のメタノール (5 0 m L) 溶液に、50%湿 10% P d / C (1 . 0 g) を室温に加え、H₂雰囲気下で4時間撹拌した。出発材料の消費後に (T L C による) 、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液をペンタン (1 0 m L) 及び E t ₂ O (1 0 m L) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で

50

濃縮し、真空乾燥することにより、化合物 2 (1 . 6 g、88%) を粘着性固形物として得た。

【 0 5 6 5 】

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz , DMSO - d_6) : 8 . 10 (d , J = 9 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 20 - 7 . 16 (m , 2 H) , 4 . 91 (d , J = 4 . 5 Hz , 1 H) , 4 . 07 - 4 . 02 (m , 2 H) , 3 . 59 - 3 . 56 (m , 1 H) , 2 . 92 - 2 . 87 (m , 2 H) , 2 . 78 - 2 . 73 (m , 1 H) , 1 . 97 - 1 . 91 (m , 1 H) , 1 . 70 - 1 . 57 (m , 3 H) , 1 . 00 - 0 . 95 (m , 3 H) 。

【 0 5 6 6 】

LCMS (ESI) : m/z 216 . 0 [$M^+ + 1$]

10

【 0 5 6 7 】

(R) - 3 - ((S) - 2 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3) の合成 :

【 0 5 6 8 】

撹拌している化合物 2 (800 mg、3 . 71 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、DIPEA (2 . 0 mL、11 . 1 mmol)、HATU (1 . 4 g、3 . 71 mmol) 及び Int B (879 mg、4 . 08 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、DCM (30 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮することにより、粗化合物 3 (900 mg、60%) を粘着性材料として得て、それをこれ以上精製することなく、次の工程に使用した。

20

【 0 5 6 9 】

LCMS (m/z) : 413 . 3 [$M^+ + 1$]

【 0 5 7 0 】

(S) - N - ((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - ((R) - ピロリジン - 3 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (NRX - 1021) の合成 :

【 0 5 7 1 】

化合物 3 (900 mg、2 . 18 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、ジオキサン中の 4 M HCl (0 . 23 mL、6 . 54 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間撹拌しておいた。出発材料の消費後に (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた粗製物をメチル tert - ブチルエーテル (10 mL \times 2) でトリチュレートし、真空乾燥することにより、NRX - 1021 (540 mg、71%) を粘着性固形物として得た。

30

【 0 5 7 2 】

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz , D_2O) : 4 . 58 - 4 . 55 (m , 1 H) , 4 . 40 - 4 . 27 (m , 2 H) , 3 . 80 - 3 . 76 (m , 2 H) , 3 . 68 - 3 . 54 (m , 3 H) , 3 . 49 - 3 . 41 (m , 2 H) , 2 . 55 - 2 . 33 (m , 2 H) , 2 . 22 - 2 . 03 (m , 4 H) , 1 . 30 (t , J = 6 . 4 Hz , 3 H) 。

40

【 0 5 7 3 】

LCMS (ESI) : m/z 313 . 7 [$M^+ + 1$]

【 0 5 7 4 】

UPLC : 93 . 42 %

【 0 5 7 5 】

((2 S , 3 R) - 1 - ((R) - 3 - ((S) - 2 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸ベンジル (5) の合成 :

50

【0576】

撈拌しているNRX-1021 (500 mg、1.43 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、DIPEA (0.8 mL、4.31 mmol) 及びInt-D (799 mg、1.71 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、2時間撈拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(5 mL)で希釈し、CM (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、3% MeOH / DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5 (600 mg、63%) を粘着性化合物として得た。

【0577】

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 5H), 7.07 - 6.99 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 4.40 - 4.38 (m, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 3H), 3.82 - 3.80 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 3H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 2.16 - 1.90 (m, 4H), 1.78 (br s, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.09 - 0.97 (m, 6H), 0.85 - 0.81 (s, 9H), 0.02 - 0.02 (m, 6H)。

10

【0578】

LCMS (ESI): m/z 662.8 [M⁺ + 1]

【0579】

((2S, 3R) - 1 - ((R) - 3 - ((S) - 2 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸ベンジル (6) の合成:

20

【0580】

撈拌している化合物5 (600 mg、0.91 mmol) のTHF (6 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、TBAF (284 mg、1.09 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、4時間撈拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(5 mL)で希釈し、DCM (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、5% MeOH / DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物6 (320 mg、64%) を粘着性化合物として得た。

30

【0581】

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): 7.88 - 7.86 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 5H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 5.05 - 4.99 (m, 2H), 4.88 - 4.85 (m, 1H), 4.73 - 4.70 (m, 1H), 4.39 - 4.37 (m, 1H), 4.17 - 4.15 (m, 1H), 4.04 - 4.02 (m, 3H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 3H), 3.39 - 3.37 (m, 2H), 3.17 - 3.14 (m, 1H), 2.06 - 1.78 (m, 4H), 1.56 (br s, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.04 - 0.92 (m, 6H)。

40

【0582】

LCMS (ESI): m/z 548.6 [M⁺ + 1]

【0583】

((2S, 3R) - 1 - ((R) - 3 - ((S) - 2 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸ベンジル (NRX-1022) の合成:

【0584】

撈拌している化合物6 (320 mg、0.58 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液

50

に、50%湿10%Pd/C(100mg)を室温に加え、H₂雰囲気下で12時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液をペンタン(10mL)及びEt₂O(10mL)で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して得た粗化合物を、メチルtert-ブチルエーテル(10mL×2)でトリチュレートし、真空乾燥することにより、NRX-1022(210mg、87%)をオフホワイトの固形物として得た。

【0585】

¹H-NMR:(400MHz,D₂O): 4.58-4.52(m,1H), 4.35-4.26(m,2H), 3.99-3.49(m,9H), 2.43-2.32(m,2H), 2.24-2.00(m,4H), 1.28-1.22(m,6H)。

10

【0586】

LCMS(ESI):m/z 414.4[M⁺+1]

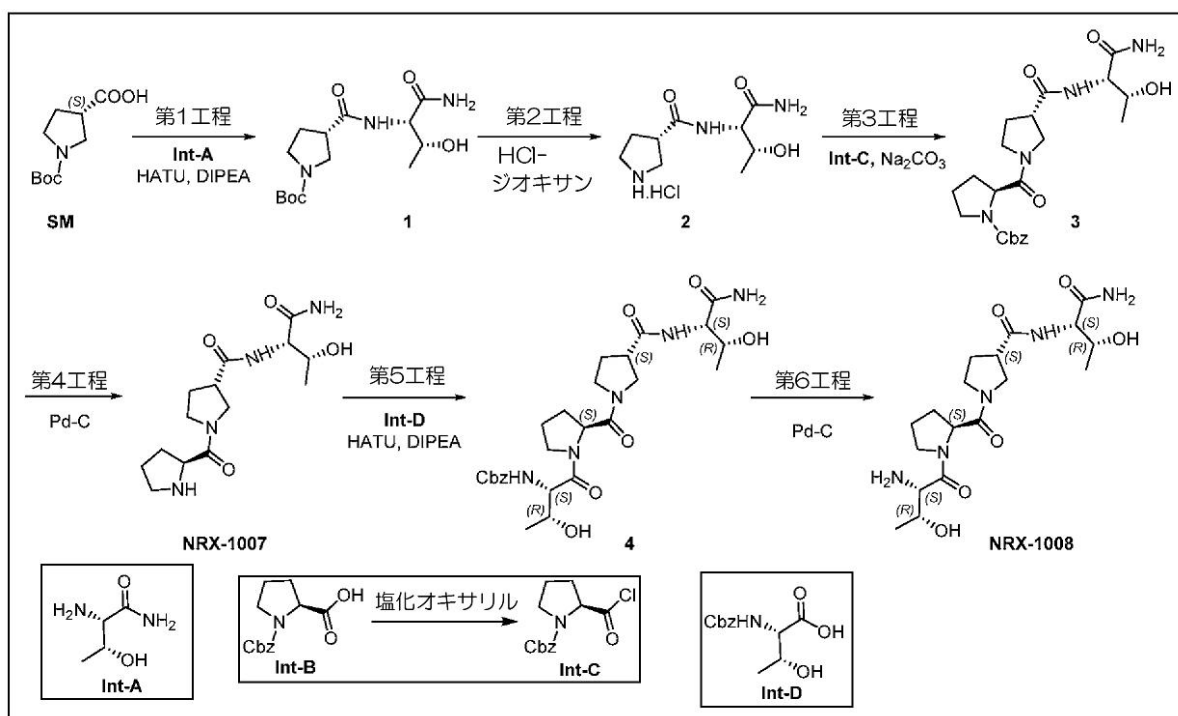
【0587】

UPLC:95.12%

【0588】

J.NRX-1007及び1008の合成:

スキーム23



20

30

(S)-3-(((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1)の合成:

【0589】

撹拌している(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸(SM)(5.0g、25.2mmol)のDMF(30mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で、DIPEA(13.1mL、75.7mmol)、HATU(10.5g、27.7mmol)及びInt-A(2.9g、25.2mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、16時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(20mL)でクエンチし、DCM(30mL×2)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、4%MeOH/DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物1(4.7g、59%)を白色固形物として得た。

40

【0590】

¹H-NMR:(400MHz,D₂O): 4.35(d,J=4.0Hz,1H)

50

, 4.33 - 4.27 (m, 1H), 3.62 - 3.37 (m, 4H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.24 (d, J = 2.4 Hz, 3H)。

【0591】

LCMS (m/z) : 314.3 [M⁺ - 1]

【0592】

(S) - N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (2) の合成 :

【0593】

化合物 1 (1.5 g、4.76 mmol) の DCM (25 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、ジオキサン中の 4M HCl (3.6 mL、14.2 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間撹拌しておいた。出発材料の消費後に (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させ、真空乾燥することにより、化合物 2・HCl 塩 (1.2 g) を白色固形物として得た。

10

【0594】

¹H - NMR : (500 MHz, D₂O) : 4.37 - 4.29 (m, 2H), 3.60 - 3.57 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0595】

20

LCMS (ESI) : m/z 314.5 [M⁺ + 1]

【0596】

(S) - 2 - ((S) - 3 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (3) の合成 :

【0597】

撹拌している化合物 2 (800 mg、3.18 mmol) の DCM : H₂O (16 mL、1 : 1) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、Na₂CO₃ (844 mg、7.97 mmol) 及び Int - C (1 g、3.81 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を DCM (30 mL × 2) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、4% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (540 mg、38%) をオフホワイトの固形物として得た。

30

【0598】

¹H - NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 2H), 4.92 - 4.89 (m, 1H), 4.84 - 4.82 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 3.53 - 3.36 (m, 3H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 4H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

40

【0599】

LCMS (ESI) : m/z 447.6 [M⁺ + 1]

【0600】

(S) - 1 - (L - プロリル) - N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (NRX - 1007) の合成 :

【0601】

撹拌している化合物 3 (520 mg、1.16 mmol) のメタノール (15 mL) 溶液に、50% 湿 10% Pd / C (200 mg) を室温に加え、H₂ 雰囲気下で 1 時間撹拌

50

した。出発材料の消費後に (T L C による)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、メタノール (1 0 m L) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して得た粗化合物を E t₂O でトリチュレートし、真空乾燥することにより、N R X - 1 0 0 7 (3 1 0 m g、8 5 %) を白色固形物として得た。

【 0 6 0 2 】

¹H - N M R : (4 0 0 M H z , D₂O) : 4 . 3 6 - 4 . 2 7 (m , 2 H) , 4 . 0 4 - 3 . 9 8 (m , 1 H) , 3 . 8 9 - 3 . 5 1 (m , 4 H) , 3 . 4 5 - 3 . 2 9 (m , 1 H) , 3 . 1 5 - 3 . 1 1 (m , 1 H) , 2 . 9 5 - 2 . 8 8 (m , 1 H) , 2 . 4 3 - 2 . 0 8 (m , 3 H) , 1 . 8 8 - 1 . 7 4 (m , 3 H) , 1 . 3 0 - 1 . 2 5 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) 。

10

【 0 6 0 3 】

L C M S (E S I) : m / z 3 1 3 . 5 [M⁺ + 1]

【 0 6 0 4 】

H P L C : 9 8 . 5 1 %

【 0 6 0 5 】

((2 S , 3 R) - 1 - ((S) - 2 - ((S) - 3 - ((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸ベンジル (5) の合成 :

20

【 0 6 0 6 】

撈拌している N R X - 1 0 0 7 (2 3 0 m g、0 . 7 3 m m o l) の D M F (5 m L) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、D I P E A (0 . 4 m L、2 . 2 1 m m o l)、H A T U (3 0 8 m g、0 . 8 1 m m o l) 及び I n t D (2 2 3 m g、0 . 8 8 m m o l) を加えた。反応混合物を室温にして、3 時間撈拌した。出発材料の消費後に (T L C による)、反応混合物を水 (5 m L) でクエンチし、D C M (2 0 m L x 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a₂S O₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、6 % M e O H / D C M で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、粗化合物 5 (2 1 0 m g、粗製物) を白色固形物として得て、それをこれ以上精製することなく次の工程に使用した。

30

【 0 6 0 7 】

L C M S (m / z) : 5 4 8 . 6 [M⁺ + 1]

【 0 6 0 8 】

(S) - 1 - (L - スレオニル - L - プロリル) - N - ((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (N R X - 1 0 0 8) の合成 :

【 0 6 0 9 】

撈拌している化合物 5 (2 0 0 m g、0 . 3 6 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 溶液に、5 0 % 湿 1 0 % P d / C (5 0 m g) を室温で加え、H₂ 雰囲気下で 2 時間撈拌した。出発材料の消費後に (T L C による)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、メタノール (1 0 m L) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して得た粗化合物を E t₂O (1 0 m L x 2) でトリチュレートし、真空乾燥することにより、N R X - 1 0 0 8 (4 8 m g、3 1 %) を白色固形物として得た。

40

【 0 6 1 0 】

¹H - N M R : (4 0 0 M H z , D₂O) : 4 . 8 0 - 4 . 7 0 (m , 1 H) , 4 . 4 0 - 4 . 2 8 (m , 2 H) , 4 . 1 7 - 4 . 1 3 (m , 2 H) , 4 . 0 3 - 3 . 8 6 (m , 2 H) , 3 . 8 2 - 3 . 5 5 (m , 4 H) , 3 . 5 2 - 3 . 3 3 (m , 1 H) , 2 . 4 4 - 2 . 2 4 (m , 2 H) , 2 . 1 8 - 2 . 0 2 (m , 3 H) , 1 . 9 9 - 1 . 9 0 (m , 1 H) , 1 . 4 1 (d , J = 5 . 6 H z , 3 H) , 1 . 2 8 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) 。

【 0 6 1 1 】

50

LCMS (ESI) : m/z 414.4 [$M^+ + 1$]

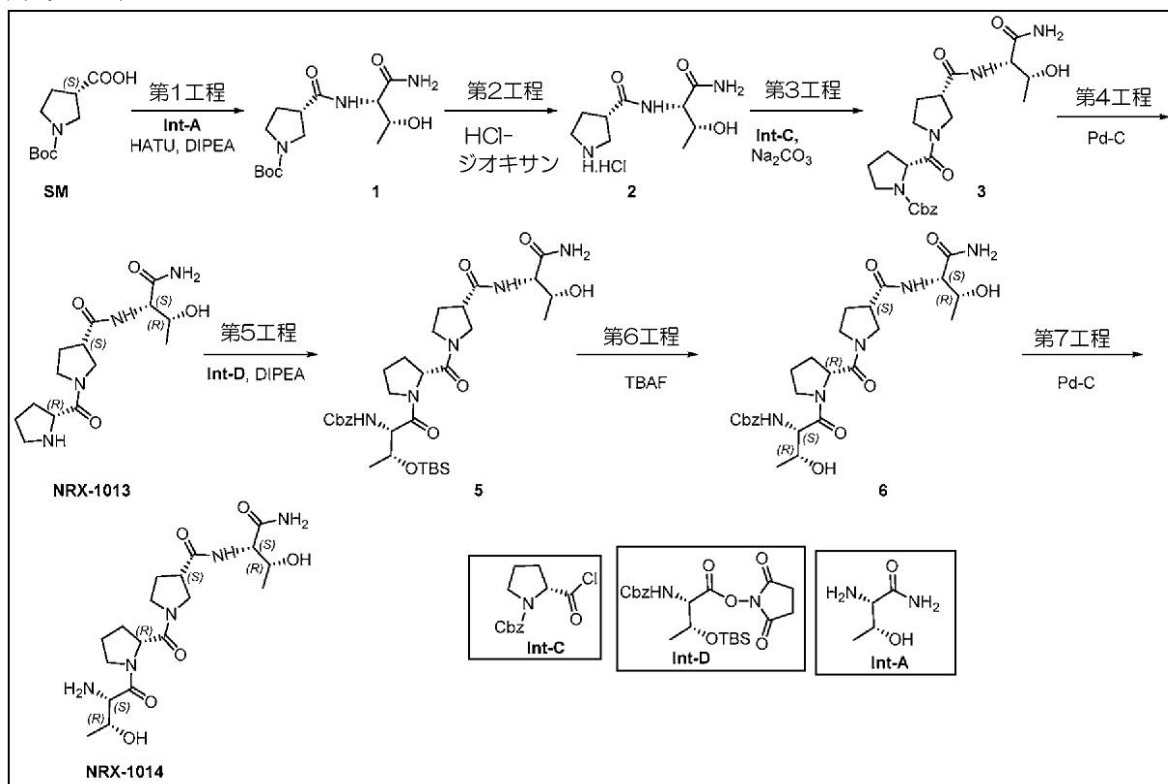
【0612】

HPLC : 94.67%

【0613】

K.NRX-1013及び1014の合成：

スキーム24



10

20

30

40

50

(S)-3-((2S,3R)-1-amino-3-hydroxy-1-oxobutyl)carbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (SM) (5.0 g, 25.12 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、DIPEA (13.1 mL, 75.7 mmol)、HATU (10.5 g, 27.7 mmol) 及び Int-A (2.9 g, 25.2 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16 時間攪拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、DCM (30 mL x 2) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、4% MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 1 (4.7 g, 59%) を白色固形物として得た。

【0614】
¹H-NMR : (400 MHz, D₂O) : 4.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 3.62 - 3.37 (m, 4H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.24 (d, J = 2.4 Hz, 3H)。

【0615】

¹H-NMR : (400 MHz, D₂O) : 4.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 3.62 - 3.37 (m, 4H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.24 (d, J = 2.4 Hz, 3H)。

【0616】

LCMS (m/z) : 314.3 [$M^+ - 1$]

【0617】

(S)-N-((2S,3R)-1-amino-3-hydroxy-1-oxobutyl)pyrrolidine-3-carboxamide (2) の合成：

【0618】

化合物 1 (3 . 5 g、11 . 1 mmol) の DCM (35 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、ジオキサン中の 4 M HCl (0 . 83 mL、3 . 33 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌しておいた。出発材料の消費後に (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させた。粗材料を Et₂O でトリチュレートし、真空乾燥することにより、化合物 2・HCl 塩 (3 . 1 g) を白色固形物として得た。

【 0619 】

¹H - NMR : (400 MHz , D₂O) : 4 . 35 - 4 . 29 (m , 2 H) , 3 . 67 - 3 . 57 (m , 4 H) , 3 . 44 - 3 . 41 (m , 1 H) , 2 . 51 - 2 . 38 (m , 1 H) , 2 . 28 - 2 . 16 (m , 1 H) , 1 . 26 (d , J = 6 . 4 Hz , 3 H)
。

10

【 0620 】

LCMS (ESI) : m / z 215 . 3 [M⁺ + 1]

【 0621 】

(R) - 2 - ((S) - 3 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (3) の合成 :

【 0622 】

撹拌している化合物 2・HCl 塩 (1 . 5 g、5 . 97 mmol) の DCM : H₂O (30 mL、1 : 1) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、Na₂CO₃ (1 . 5 g、14 . 9 mmol) 及び Int - C (1 . 9 g、7 . 16 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を DCM (30 mL × 2) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、5 % MeOH / DCM で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (1 . 1 g、42 %) をオフホワイトの固形物として得た。

20

【 0623 】

¹H - NMR : (500 MHz , DMSO - d₆) : 7 . 79 - 7 . 76 (m , 1 H) , 7 . 38 - 7 . 26 (m , 5 H) , 7 . 06 (s , 1 H) , 5 . 09 - 5 . 00 (m , 2 H) , 4 . 94 - 4 . 91 (m , 1 H) , 4 . 84 - 4 . 82 (m , 1 H) , 4 . 45 - 4 . 41 (m , 1 H) , 4 . 15 - 4 . 13 (m , 1 H) , 4 . 04 - 4 . 01 (m , 1 H) , 3 . 69 - 3 . 66 (m , 1 H) , 3 . 49 - 3 . 41 (m , 2 H) , 3 . 31 - 3 . 21 (m , 2 H) , 3 . 07 - 2 . 97 (m , 2 H) , 2 . 19 - 2 . 12 (m , 2 H) , 1 . 89 - 1 . 80 (m , 4 H) , 1 . 04 - 1 . 01 (d , 3 H) 。

30

【 0624 】

LCMS (ESI) : m / z 447 . 5 [M⁺ + 1]

【 0625 】

(S) - 1 - (D - プロリル) - N - ((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (NRX - 1013) の合成 :

【 0626 】

撹拌している化合物 3 (1 . 1 g、2 . 46 mmol) のメタノール (25 mL) 溶液に、50 % 湿 10 % Pd / C (300 mg) を室温に加え、H₂雰囲気下で 1 時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、メタノール (10 mL) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮した。粗材料を Et₂O でトリチュレートし、真空乾燥することにより、粗化合物を得た。それを Et₂O でトリチュレートし、真空乾燥することにより、NRX - 1013 (620 mg、80 %) を白色固形物として得た。

40

【 0627 】

¹H - NMR : (400 MHz , D₂O) : 4 . 37 - 4 . 29 (m , 2 H) , 3 . 93 - 3 . 88 (m , 1 H) , 3 . 76 - 3 . 60 (m , 3 H) , 3 . 42 - 3 . 30 (m , 2 H) , 3 . 11 - 3 . 06 (m , 1 H) , 2 . 86 - 2 . 81 (m , 1 H) , 2 .

50

40 - 2.12 (m, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0628】

LCMS (ESI): m/z 313.3 [M⁺ + 1]

【0629】

HPLC: 99.56%

【0630】

((2S, 3R) - 1 - ((R) - 2 - ((S) - 3 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバミン酸ベンジル(5)の合成:

10

【0631】

撹拌しているNRX - 1013 (300 mg、0.96 mmol)のDMF (5 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、DIPEA (0.4 mL、1.93 mmol)及びInt D (535 mg、1.15 mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、2時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(5 mL)でクエンチし、DCM (20 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮することにより、粗化合物5 (710 mg、粗製物)を得て、それをこれ以上精製することなく次の工程に使用した。

【0632】

20

LCMS (m/z): 662.3 [M⁺ + 1]

【0633】

((2S, 3R) - 1 - ((R) - 2 - ((S) - 3 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバミン酸ベンジル(6)の合成:

【0634】

撹拌している粗化合物5 (710 mg、1.07 mmol)のTHF (10 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、TBAF (336 mg、1.29 mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、4時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(5 mL)で希釈し、DCM (10 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮することにより、粗化合物6 (230 mg、粗製物)を粘着性化合物として得て、それをこれ以上精製することなく次の工程に使用した。

30

【0635】

LCMS (ESI): m/z 548.6 [M⁺ + 1]

【0636】

((S) - 1 - (L - スレオニル - D - プロリル) - N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)ピロリジン - 3 - カルボキサミド(NRX - 1014)の合成:

【0637】

40

撹拌している化合物6 (230 mg、0.42 mmol)のメタノール(15 mL)溶液に、50%湿10%Pd/C (100 mg)を室温で加え、H₂雰囲気下で2時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、メタノール(10 mL)で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮することにより、NRX - 1014 (53 mg、30%)をオフホワイトの粘着性固形物として得た。

【0638】

¹H - NMR: (400 MHz, D₂O): 4.80 - 4.70 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 5H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.15 - 1.94 (m, 4H), 1.28 - 1.25 (

50

m, 6 H)。

【0639】

LCMS (ESI) : m/z 414.4 [M⁺ + 1]

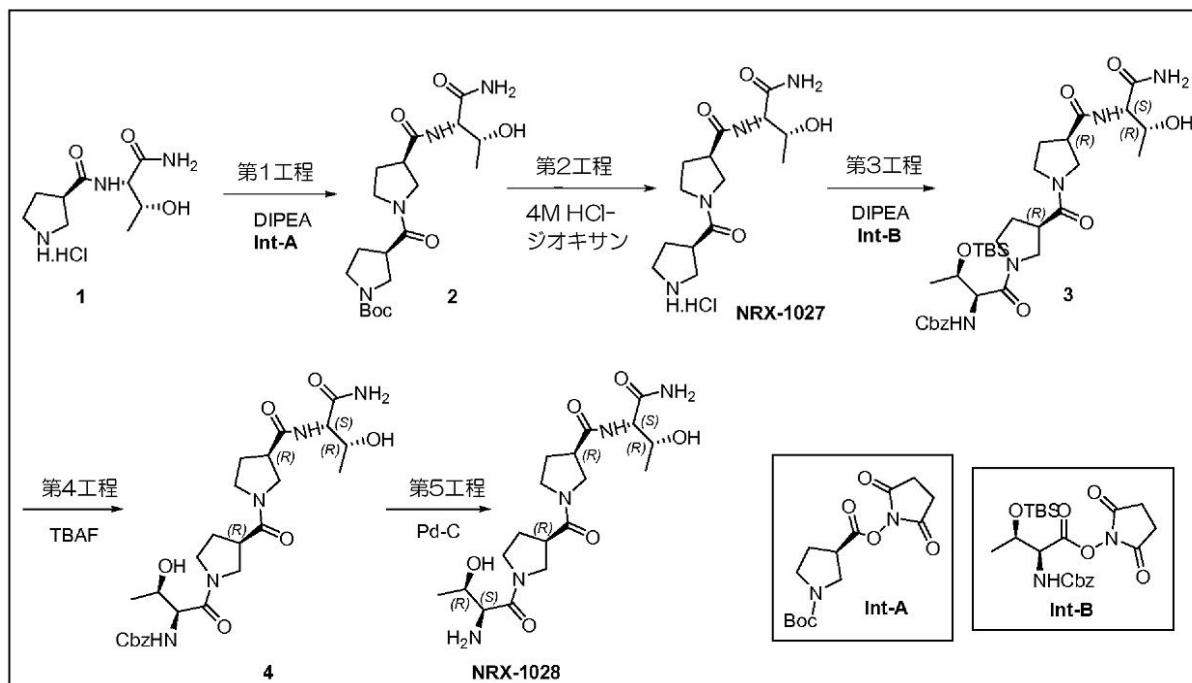
【0640】

HPLC : 95.75%

【0641】

L-NRX-1027及び1028の合成：

スキーム25



10

20

(R)-3-((R)-3-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2)の合成：

【0642】

30

撈拌しているInt-A(740mg、2.51mmol)のDMF(3mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で、DIPEA(1.3mL、7.52mmol)を加えてから、化合物1(596mg、2.51mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、4時間撈拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(10mL)で希釈し、DCM(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、5%MeOH/DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物2(476mg、48%)を白色固形物として得た。

【0643】

40

¹H-NMR : (400MHz, DMSO-d₆) : 7.76(d, J=9.2Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 7.04(s, 1H), 4.17-4.12(m, 1H), 4.02-3.96(m, 1H), 3.75-3.42(m, 6H), 3.24-3.08(m, 5H), 2.09-2.00(m, 2H), 1.96-1.85(m, 2H), 1.39(s, 9H), 1.03-1.00(d, J=7.2Hz, 3H)。

【0644】

LCMS (m/z) : 313.3 [M⁺ + 1 - Boc]

【0645】

(R)-N-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-((R)-ピロリジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-カルボキサミド(NRX-1027)の合成：

50

【0646】

撈拌している化合物2 (470 mg、1.44 mmol) のDCM (5 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、0 で、ジオキサン中の4 N HCl (1.4 mL、5.70 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間撈拌しておいた。出発材料の消費後に (TLCによる)、揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた粗製物をペンタン (10 mL × 2) で洗淨し、真空乾燥することにより、NRX-1027・HCl 塩 (402 mg、粗製物) を白色固形物として得た。

【0647】

¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): 4.35 - 4.33 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.92 - 3.30 (m, 10H), 2.48 - 2.10 (m, 4H), 1.27 - 1.24 (m, 3H)。

10

【0648】

LCMS (ESI): m/z 313.5 [M⁺ + 1]

【0649】

HPLC: 98.64%

【0650】

((2S, 3R) - 1 - ((R) - 3 - ((R) - 3 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバミン酸ベンジル (3) の合成:

20

【0651】

撈拌しているNRX-1027・HCl 塩 (150 mg、0.43 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、0 で、DIPEA (0.22 mL、1.29 mmol) 及びInt-B (239 mg、0.52 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16時間撈拌した。出発材料の消費後に (TLCによる)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、8% MeOH / DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3 (205 mg、72%) を褐色固形物として得た。

30

【0652】

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.83 - 4.81 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 4.01 - 3.99 (m, 2H), 3.71 - 3.47 (m, 7H), 3.30 - 3.10 (m, 3H), 2.07 - 1.84 (m, 4H), 1.27 - 1.22 (m, 3H), 1.03 - 1.00 (m, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.03 - 0.00 (m, 6H)。

【0653】

LCMS (m/z): 662.8 [M⁺ + 1]

40

【0654】

((2S, 3R) - 1 - ((R) - 3 - ((R) - 3 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバミン酸ベンジル (4) の合成:

【0655】

撈拌している化合物3 (470 mg、0.72 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、0 で、TBAF (THF中1M) (0.86 mL、0.86 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、6時間撈拌した。出発材料の消費後に (TLCによる)、反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、DCM (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮することにより、化合物4 (395 m

50

g、粗製物)を褐色化合物として得て、それをこれ以上精製することなく次の工程に使用した。

【0656】

LCMS (ESI) : m/z 548.5 [$M^+ + 1$]

【0657】

(R)-1-((R)-1-(L-スレオニル)ピロリジン-3-カルボニル)-N-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド(NRX-1028)の合成:

【0658】

10 攪拌している粗化合物5(390mg、0.71mmol)のメタノール(5mL)溶液に、50%湿10%Pd/C(150mg)を室温に加え、 H_2 雰囲気下で4時間攪拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して得た粗化合物を、15%MeOH/DCM+2mL NH_3 水溶液で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、NRX-1028(35mg、12%)を白色固形物として得た。

【0659】

1H -NMR:(400MHz, D_2O): 4.37-4.35(m, 1H), 4.29-4.25(m, 1H), 3.98-3.85(m, 2H), 3.84-3.32(m, 10H), 2.38-2.05(m, 4H), 1.27-1.22(m, 6H)。

【0660】

LCMS (ESI) : m/z 414.4 [$M^+ + 1$]

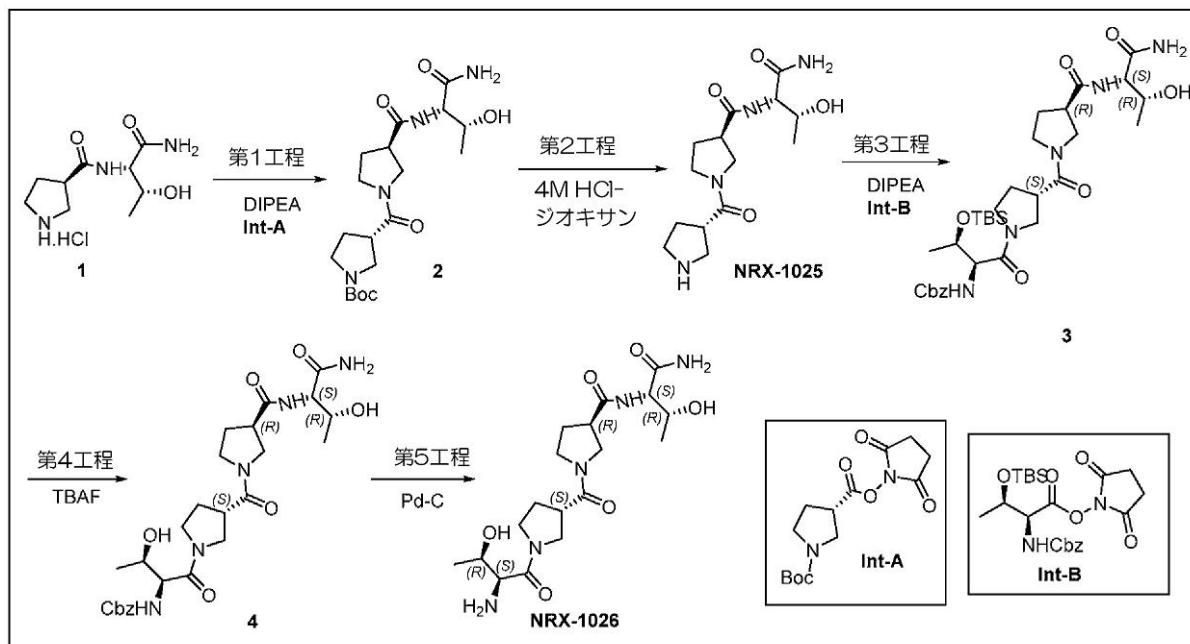
【0661】

UPLC: 94.07%

【0662】

M. NRX-1025 及び 1026 の合成:

スキーム 26



(S)-3-((R)-3-(((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2)の合成:

【0663】

50 攪拌しているInt-A(1.6g、5.12mmol)のDMF(6mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で、DIPEA(2.6mL、15.4mmol)を加えてから、化合物1(1.3g、5.12mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、16時

間撈拌した。出発材料の消費後に (T L C による)、反応混合物を水 (1 0 m L) で希釈し、 D C M (5 0 m L × 2) 及び 1 0 % M e O H / D C M で抽出した。合わせた有機層を無水 N a₂ S O₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、 8 % M e O H / D C M で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 2 (7 2 0 m g、 3 4 %) を褐色固形物として得た。

【 0 6 6 4 】

¹ H - N M R : (5 0 0 M H z , D M S O - d₆) : 7 . 7 7 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 0 (s , 1 H) , 7 . 0 4 (s , 1 H) , 4 . 1 5 - 4 . 1 3 (m , 1 H) , 4 . 0 1 - 3 . 9 8 (m , 1 H) , 3 . 6 5 - 3 . 4 1 (m , 4 H) , 3 . 3 5 - 3 . 3 2 (m , 1 H) , 3 . 3 0 - 3 . 1 0 (m , 6 H) , 2 . 0 9 - 2 . 0 1 (m , 2 H) , 1 . 9 6 - 1 . 8 8 (m , 2 H) , 1 . 3 9 (s , 9 H) , 1 . 2 5 (d , J = 8 . 5 H z , 3 H) 。

10

【 0 6 6 5 】

L C M S (m / z) : 3 1 3 . 3 [M⁺ + 1 - B o c]

【 0 6 6 6 】

(R) - N - ((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - ((S) - ピロリジン - 3 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (N R X - 1 0 2 5) の合成 :

【 0 6 6 7 】

撈拌している化合物 2 (6 0 0 m g、 1 . 4 5 m m o l) の D C M (5 m L) 溶液に、窒素雰囲気下、 0 ° で、ジオキサン中の 4 M H C l (1 . 8 m L、 7 . 2 8 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間撈拌しておいた。出発材料の消費後に (T L C による)、揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた粗製物をペンタン (1 0 m L × 2) で洗浄し、真空乾燥することにより、 N R X - 1 0 2 5 . H C l 塩 (3 5 0 m g、 6 9 %) を白色固形物として得た。

20

【 0 6 6 8 】

¹ H - N M R : (4 0 0 M H z , D₂ O) : 4 . 3 4 - 4 . 3 0 (m , 1 H) , 4 . 2 9 - 4 . 2 3 (m , 1 H) , 3 . 9 0 - 3 . 3 0 (m , 1 0 H) , 2 . 4 9 - 2 . 1 0 (m , 4 H) , 1 . 4 7 - 1 . 2 4 (m , 3 H) 。

【 0 6 6 9 】

L C M S (E S I) : m / z 3 1 3 . 3 [M⁺ + 1]

30

【 0 6 7 0 】

H P L C : 9 1 . 7 2 %

【 0 6 7 1 】

((2 S , 3 R) - 1 - ((S) - 3 - ((R) - 3 - (((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸ベンジル (3) の合成 :

【 0 6 7 2 】

撈拌している N R X - 1 0 2 5 . H C l 塩 (4 0 0 m g、 1 . 1 4 m m o l) の D M F (6 m L) 溶液に、窒素雰囲気下、 0 ° で、 D I P E A (0 . 5 9 m L、 3 . 4 4 m m o l) 及び I n t - B (6 3 9 m g、 1 . 3 7 m m o l) を加えた。反応混合物を室温にして、 1 6 時間撈拌した。出発材料の消費後に (T L C による)、反応混合物を水 (1 0 m L) で希釈し、 1 0 % M e O H / D C M (2 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a₂ S O₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、 7 % M e O H / D C M で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (3 9 0 m g、 5 1 %) を褐色固形物として得た。

40

【 0 6 7 3 】

¹ H - N M R : (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) : 7 . 8 0 - 7 . 7 4 (m , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 2 9 (m , 5 H) , 7 . 1 8 (s , 1 H) , 7 . 1 0 - 7 . 0 4 (m

50

, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 4.84 - 4.82 (m, 1 H), 4.24 - 4.21 (m, 1 H), 4.18 - 4.16 (m, 1 H), 4.03 - 3.97 (m, 2 H), 3.88 - 3.77 (m, 1 H), 3.42 - 3.23 (m, 6 H), 3.19 - 3.08 (m, 3 H), 2.07 - 2.04 (m, 2 H), 1.96 - 1.82 (m, 2 H), 1.08 - 1.01 (m, 6 H), 0.79 (s, 9 H), 0.01 - - 0.02 (d, 6 H)。

【0674】

LCMS (m/z) : 662.8 [M⁺ + 1]

【0675】

((2S, 3R) - 1 - ((S) - 3 - ((R) - 3 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバミン酸ベンジル(4)の合成：

10

【0676】

撹拌している化合物3(385mg、0.58mmol)のTHF(5mL)溶液に、窒素雰囲気下、0℃で、TBAF(THF中1M)(0.69mL、0.69mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、6時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(5mL)で希釈し、DCM(10mL×2)及び10%MeOH/DCM(10mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、7%MeOH/DCMで溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物4(270mg、85%)を白色化合物として得た。

20

【0677】

¹H-NMR : (400MHz, DMSO-d₆) : 7.81 - 7.76 (m, 1 H), 7.38 - 7.29 (m, 5 H), 7.20 (s, 1 H), 7.11 - 7.05 (m, 2 H), 5.06 - 4.99 (m, 2 H), 4.84 - 4.82 (m, 1 H), 4.74 - 4.70 (m, 1 H), 4.22 - 4.12 (m, 2 H), 4.01 - 3.97 (m, 1 H), 3.88 - 3.77 (m, 2 H), 3.64 - 3.38 (m, 6 H), 3.31 - 3.09 (m, 3 H), 2.07 - 1.82 (m, 4 H), 1.05 - 1.00 (m, 6 H)。

【0678】

30

LCMS (ESI) : m/z 548.5 [M⁺ + 1]

【0679】

((R) - 1 - ((S) - 1 - (L - スレオニル)ピロリジン - 3 - カルボニル) - N - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)ピロリジン - 3 - カルボキサミド(NRX - 1026)の合成：

【0680】

撹拌している化合物4(260mg、0.47mmol)のメタノール(5mL)溶液に、50%湿10%Pd/C(100mg)を室温に加え、H₂雰囲気下で4時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して得た粗化合物を、15%MeOH/DCM + 2mL NH₃水溶液で溶出を行うカラムクロマトグラフィーで精製することにより、NRX - 1026(65mg、33%)を白色固形物として得た。

40

【0681】

¹H-NMR : (400MHz, D₂O) : 4.36 - 4.34 (m, 1 H), 4.31 - 4.25 (m, 1 H), 3.99 - 3.87 (m, 2 H), 3.84 - 3.31 (m, 10 H), 2.38 - 2.00 (m, 4 H), 1.27 - 1.22 (m, 6 H)。

【0682】

LCMS (ESI) : m/z 414.5 [M⁺ + 1]

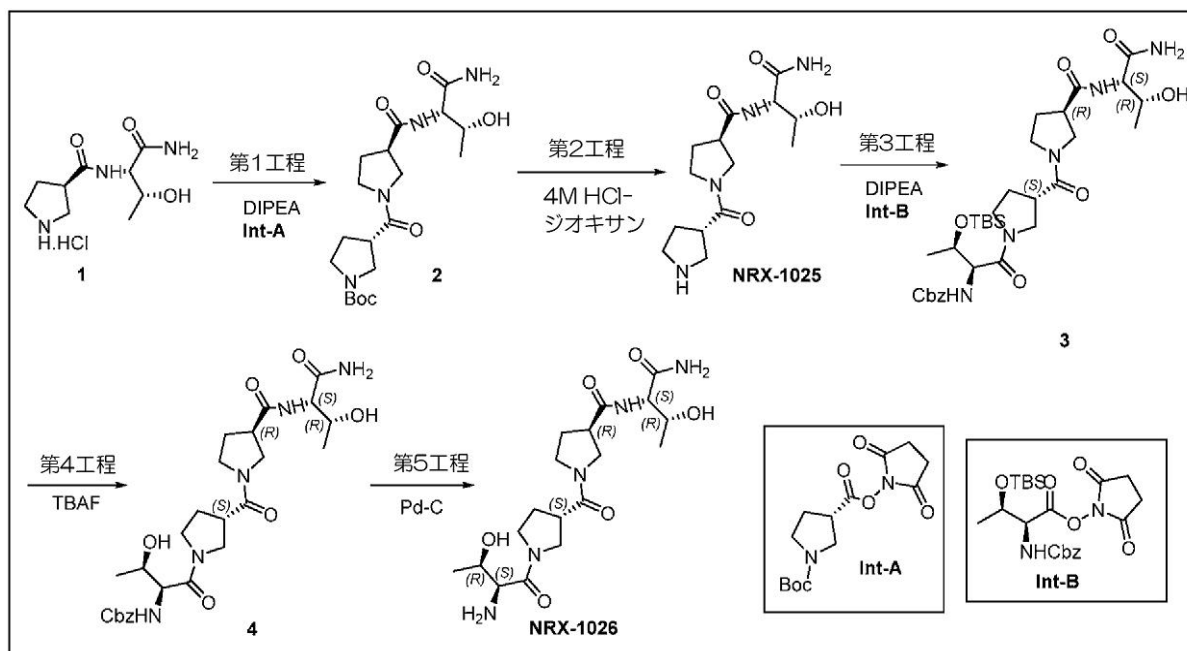
【0683】

UPLC : 99.84%

50

【0684】

N・NRX-1029及び1030の合成：
スキーム27



10

20

(R)-3-((S)-3-((2S,3R)-1-amino-3-hydroxy-1-oxisobutyl)carbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl (2) の合成：

【0685】

撪拌している化合物1 (1.3 g、5.17 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、DIPEA (2.8 mL、15.5 mmol) 及びInt-A (1.9 g、6.21 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、4時間撪拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(5 mL)でクエンチし、DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、5% MeOH / DCMで溶出させるカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物2 (750 mg、35%) をオフホワイトの固形物として得た。

30

【0686】

¹H-NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.70 - 3.33 (m, 6H), 3.27 - 3.11 (m, 4H), 2.18 - 1.84 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0687】

LCMS (m/z) : 411.3 [M⁺ - 1]

40

【0688】

(S)-N-((2S,3R)-1-amino-3-hydroxy-1-oxisobutyl)-1-((R)-pyrrolidine-3-carboxyl)pyrrolidine-3-carboxamide (NRX-1029) の合成：

【0689】

化合物2 (400 mg、0.97 mmol) のDCM (2 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、ジオキサン中の4M HCl (0.7 mL、2.91 mmol) を加えた。反応混合物を室温で4時間撪拌しておいた。出発材料の消費後に(TLCによる)、揮発物を減圧下で蒸発させた。粗材料をEt₂Oでトリチュレートし、真空乾燥することにより、NRX-1029・HCl塩 (220 mg) をオフホワイトの固形物として得た。

50

【0690】

^1H -NMR: (400 MHz, D_2O): 4.39 - 4.31 (m, 2H), 3.89 - 3.62 (m, 4H), 3.45 - 3.24 (m, 3H), 3.21 - 3.06 (m, 3H), 2.43 - 2.11 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H)。

【0691】

LCMS (ESI): m/z 313.5 [$\text{M}^+ + 1$]

【0692】

((2S, 3R) - 1 - ((R) - 3 - ((S) - 3 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバミン酸ベンジル(3)の合成:

10

【0693】

撹拌しているNRX - 1029・HCl塩(220 mg、0.65 mmol)のDMF(5 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、DIPEA(0.2 mL、1.26 mmol)及びInt - B(351 mg、0.75 mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、16時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(5 mL)でクエンチし、DCM(20 mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、5% MeOH / DCMで溶出させるカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物3(200 mg、47%)を粘性固形物として得た。

20

【0694】

^1H -NMR: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 4.14 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 2H), 3.60 - 3.34 (m, 6H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 2.12 - 1.86 (m, 4H), 1.09 - 1.02 (m, 6H), 0.81 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.00 (s, 3H)。

30

【0695】

LCMS (m/z): 411.3 [$\text{M}^+ - 1$]

【0696】

((2S, 3R) - 1 - ((R) - 3 - ((S) - 3 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)カルバミン酸ベンジル(4)の合成:

【0697】

撹拌している化合物3(200 mg、0.31 mmol)のTHF(2 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、TBAF(94 mg、0.37 mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、4時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、揮発物を蒸発させて粗化合物を得て、それを5% MeOH / DCMで溶出させるカラムクロマトグラフィーで精製することにより、粗化合物4(170 mg)をオフホワイトの固形物として得た。

40

【0698】

^1H -NMR: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 5.05 - 4.98 (m, 2H), 4.83 - 4.81 (m, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.85 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.48 (m, 6H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.16 - 3.11 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m

50

, 3 H), 1.90 - 1.83 (m, 1 H), 1.06 - 1.04 (m, 6 H)。

【0699】

LCMS (ESI) m/z 662.3 [$M^+ + 1$]

【0700】

(S)-1-((R)-1-(L-スレオニル)ピロリジン-3-カルボニル)-N-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド(NRX-1030)の合成:

【0701】

撹拌している粗化合物4(170mg、0.31mmol)のメタノール(5mL)溶液に、50%湿10%Pd/C(75mg)を室温に加え、 H_2 雰囲気下で3時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、メタノール(10mL)で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮することにより、NRX-1030(52mg、45%)を粘着性化合物として得た。

10

【0702】

1H -NMR:(400MHz, D_2O): 4.39 - 4.29 (m, 2 H), 4.04 - 4.01 (m, 1 H), 3.90 - 3.33 (m, 1 H), 2.42 - 2.08 (m, 4 H), 1.29 - 1.26 (m, 6 H)。

【0703】

LCMS (ESI): m/z 414.4 [$M^+ + 1$]

【0704】

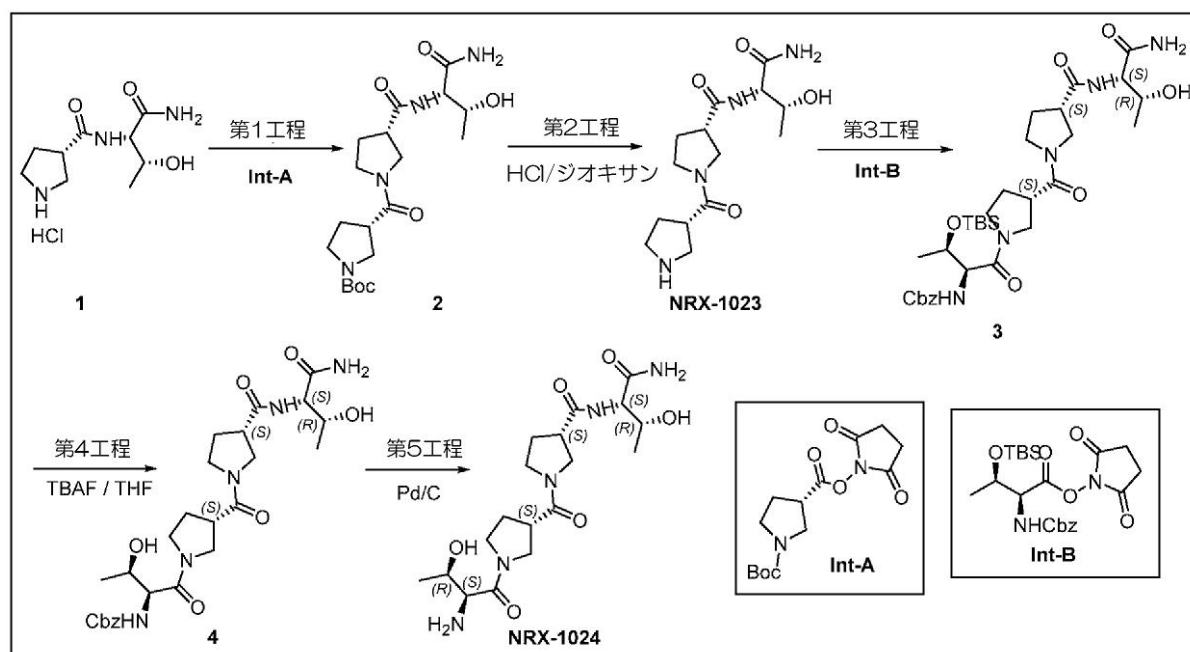
LCMS: 99.83%

20

【0705】

O. NRX-1023及び1024の合成:

スキーム28



30

40

(S)-3-((S)-3-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2)の合成:

【0706】

撹拌している化合物1(595mg、2.37mmol)のDMF(4mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で、DIPEA(1.3mL、7.11mmol)及びInt-A(740mg、2.37mmol)を加えた。反応混合物を室温にして、4時間撹拌した。出発材料の消費後に(TLCによる)、反応混合物を水(5mL)でクエンチし、DCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で

50

濃縮して得た粗化合物を、2% MeOH / DCM で溶出させるカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 2 (350 mg、35%) を濃厚なシロップ状物として得た。

【0707】

^1H -NMR: (400 MHz, DMSO- d_6): 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.72 - 3.50 (m, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 3.28 - 3.07 (m, 4H), 2.17 - 1.85 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

10

【0708】

LCMS (m/z): 411.3 [M^+ - 1]

【0709】

((S)-N-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-((S)-ピロリジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-カルボキサミド (NRX-1023) の合成:

【0710】

化合物 2 (350 mg、0.84 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、ジオキサン中の 4M HCl (0.6 mL、2.54 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌しておいた。出発材料の消費後に (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させた。粗材料を Et₂O でトリチュレートし、真空乾燥することにより、NRX-1023・HCl 塩 (330 mg) をオフホワイトの固形物として得た。

20

【0711】

^1H -NMR: (400 MHz, D₂O): 4.37 - 4.28 (m, 2H), 3.90 - 3.18 (m, 10H), 2.41 - 2.01 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0712】

LCMS (ESI): m/z 313.5 [M^+ + 1]

【0713】

((2S, 3R)-1-((S)-3-((S)-3-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸ベンジル (3) の合成:

30

【0714】

撹拌している NRX-1023・HCl 塩 (700 mg、2.01 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、DIPEA (0.7 mL、4.02 mmol) 及び Int-B (1.1 g、2.41 mmol) を加えた。反応混合物を室温にして、16時間撹拌した。出発材料の消費後に (TLC による)、反応混合物を水 (5 mL) でクエンチし、10% MeOH / DCM (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して得た粗化合物を、2% MeOH / DCM で溶出させるカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 3 (700 mg、53%) をオフホワイトの固形物として得た。

40

【0715】

LCMS (m/z): 662.3 [M^+ - 1]

【0716】

((2S, 3R)-1-((S)-3-((S)-3-((2S, 3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸ベンジル (4) の合成

【0717】

50

撈拌している化合物 3 (5 0 0 m g 、 1 . 0 8 m m o l) の T H F (5 m L) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、T B A F (5 0 1 m g 、 1 . 9 1 m m o l) を加えた。反応混合物を室温にして、4 時間撈拌した。出発材料の消費後に (T L C による) 、揮発物を蒸発させて粗化合物を得て、それを、6 % M e O H / D C M で溶出させるカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 4 (3 0 0 m g 、 5 1 %) をオフホワイトの固形物として得た。

【 0 7 1 8 】

L C M S (E S I) : m / z 5 4 8 . 6 [M ⁺ + 1]

【 0 7 1 9 】

(S) - 1 - ((S) - 1 - (L - スレオニル) ピロリジン - 3 - カルボニル) - N - ((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (N R X - 1 0 2 4) の合成 :

10

【 0 7 2 0 】

撈拌している化合物 4 (3 0 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 溶液に、5 0 % 湿 1 0 % P d / C (1 0 0 m g) を室温に加え、H₂ 雰囲気下で 1 6 時間撈拌した。出発材料の消費後に (T L C による) 、セライトのパッドで反応混合物を濾過し、メタノール (1 0 m L) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮することにより、N R X - 1 0 2 4 (9 0 m g 、 3 9 %) をオフホワイトの固形物として得た。

【 0 7 2 1 】

¹H - N M R : (4 0 0 M H z , D₂O) : 4 . 3 6 - 4 . 2 7 (m , 2 H) , 4 . 0 2 - 3 . 9 1 (m , 1 H) , 3 . 9 1 - 3 . 2 9 (m , 1 1 H) , 2 . 4 0 - 2 . 0 2 (m , 4 H) , 1 . 2 4 - 1 . 2 2 (m , 6 H) 。

20

【 0 7 2 2 】

L C M S (E S I) : m / z 4 1 4 . 5 [M ⁺ + 1]

【 0 7 2 3 】

L C M S : 9 3 . 0 8 %

【 0 7 2 4 】

実施例 5 - 生物学的データ

I . インビトロ [³H] M K - 8 0 1 増強アッセイ : 概観

ラット皮質膜調製

30

【 0 7 2 5 】

雄スプレーグ・ドーリーラットのラット終脳 (前頭皮質及び海馬組織) を使って粗シナプス膜を調製し、Moskal et al . 2 0 0 1 Review ; The use of antibody engineering to create novel drugs that target N - methyl - D - aspartate receptors , Current Drug Targets , 2 (3) : 3 3 1 - 4 5 の変法を使って、よく洗浄した。簡単に述べると、- 8 0 で保存してあった組織を、Brinkman ポリトロンを使って、氷冷 1 0 m M Tris (4 で pH 7 . 4) 中でホモジナイズしてから、5 1 , 5 0 0 g で 2 0 分の遠心分離によってペレット化した。その結果生じた上清を捨て、膜をホモジナイズし、さらに 3 回洗浄した。次にペレットを 5 m M E D T A / 1 5 m M Tris (pH 7 . 4) に再懸濁し、3 7 で 1 時間インキュベートした。次に、その膜懸濁液を 5 1 , 5 0 0 g で 2 0 分の遠心分離によってペレット化し、- 8 0 で終夜保存した。それらのペレットを 1 0 m M Tris H C l (4 で pH 7 . 4) に再懸濁し、ホモジナイズし、さらに 7 回洗浄し、アッセイまで - 8 0 で凍結しておいた。

40

【 0 7 2 6 】

アッセイ

【 0 7 2 7 】

[³H] M K - 8 0 1 増強アッセイを使って機能的なグリシン部位アゴニストの効果を測定した (Urwyler S , Floersheim P , Roy B L , Kolle

50

r M . J Med Chem . (2 0 0 9) 5 2 (1 6) : 5 0 9 3 - 1 0 7) 。簡単に述べると、300 μ g の膜抽出物タンパク質を、飽和濃度のグルタミン酸 (5 0 μ M) 及びさまざまな濃度の G L Y X - 1 3 の存在下、25 で15分間ブレインキュベートした。0 . 3 m C i の $[^3\text{H}]$ M K - 8 0 1 (A m e r s h a m 、 2 2 . 5 C i / m m o l) を添加してから、反応をさらに15分インキュベートした (非平衡条件) 。結合型と遊離型の $[^3\text{H}]$ M K - 8 0 1 を B r a n d e l 装置を使った迅速濾過によって分離した。ゼロレベルは、30 μ M ジクロロキネウレン (d i c h l o r o k y n e u r e n i c) 酸の存在下、グリシンリガンドが一切存在しない状態で決定した。1 m M グリシン及び50 μ M グルタミン酸の存在下で測定される刺激との比較で % 最大 $[^3\text{H}]$ M K - 8 0 1 結合を算出した。G r a p h P a d ソフトウェアを使って結合曲線をフィッティングした。

10

【0728】

活性が比較的低い化合物 (例えば G L Y X - 1 3) の場合、バックグラウンドグリシンレベルの同定及び排除は、このアッセイの解釈に大きな影響を及ぼしうる。異常に高いバックグラウンドグリシンまたはグリシンのように作用する生物活性プラスチック浸出液の起源は、水そのもの、使用した L C / M S 用の水フィルタ、またはプラスチック製器具 (保存チューブ、ピーカー、ピペットチップを含む) からの時間依存的浸出の結果に由来しうる。したがって、あらゆる前臨床アッセイの前に、アッセイ溶液中に存在しうるバックグラウンドグリシンレベルの決定が行われる。絶対的バックグラウンドパーセンテージが算出される。

20

【0729】

高いバックグラウンドの効果を最小限に抑えるために、5 , 7 - ジクロロキネウレン (5 , 7 d i c h l o r o k y n e u r e n i c) 酸の存在下及び非存在下で全グリシン用量反応を実行して、絶対的ゼロバックグラウンドグリシンレベルを決定する。このアッセイにおいて測定されるバックグラウンドは好ましくは5 ~ 1 0 % を上回らない。

【0730】

I I . インビトロ $[^3\text{H}]$ M K - 8 0 1 増強アッセイ : ラット皮質膜の調製

利用する溶液 :

2 L の 1 0 m M T r i s H C l (4 で p H 7 . 4)

1 L 5 m M E D T A / 1 5 m M T r i s (p H 7 . 4)

1 L 1 0 m M T r i s 酢酸塩 (4 で p H 7 . 4)

30

【0731】

利用する試薬 :

T r i z m a 塩基

3 L 試薬級 H_2O

E D T A

2 N H C l

氷酢酸

【0732】

利用する材料 :

ラット全脳 (最大 8)

40

ポリトロンホモジナイザー

J A 2 0 . 1 ロータ遠心チューブ

5 0 m l 円錐チューブ

2 0 m l ピペットチップ

1 0 m l ピペットチップ

5 m l ピペットチップ

【0733】

実験計画

前日 :

1 L の 1 0 m M T r i s H C l (4 で p H 7 . 4) を調製する。

50

1 LのmilliQ H₂Oに対して1.2112 gのTrizma塩基(FW 121.14)。

pHが4で7.4になるまで2N HClを加える(約4 mlのHClが必要)。

4で一晩保存し、冷時使用する。

【0734】

1 Lの15 mM Tris HCl / 5 mM EDTA (室温でpH 7.4) を作製する。

1.8168 gのTrizma塩基(FW 121.14)。

1 LのMilliQ H₂Oに対して1.4612 gのEDTA無水(MW 292.24)。

10

pHが4で7.4になるまで2N HClを加える。

室温で一晩保存する。

【0735】

1日目：

膜単離を開始する前に遠心機及びJA20.1ロータを4に冷却する。

【0736】

37の水浴に通電し、37で5 mM EDTA / 15 mM Tris (pH 7.4)を入れる。

【0737】

試薬級H₂Oが入っている氷上の50 ml円錐チューブに入れることによってポリトロンホモジナイザーを冷却する。ラット皮質切離片を加える前にJA20.1遠心チューブを4の氷上に置いて冷却する(2/脳を最大16本のチューブでホモジナイズする)。加えて、ラット脳をホモジナイズするために使用する50 mlチューブ(1/脳を最大8本のチューブにホモジナイズする)及び単離に使用するための10 mM Tris HCl (4でpH 7.4)も4に冷却する。

20

【0738】

以前に切離して凍結しておいたラット終脳(雄スプレーグ・ドリーラットからの前頭皮質及び海馬組織：最大8)を-80フリーザーから取り出して氷上に置く。これらの50 ml円錐チューブのそれぞれに24 mlの10 mM Tris HCl (4でpH 7.4)を加え、それらを氷上に保つ。3.5に設定したポリトロンホモジナイザーで組織が完全に懸濁するまでホモジナイズする。同様に氷上にある2本のJA20.1遠心チューブのそれぞれに12 mlを加える。51, 500 × g、4で30分遠心分離する。ホモジナイザーをMilliQ水中で作動させ、キムワイプで拭き取ることにより、ポリトロンホモジナイザーをきれいにする。次のホモジナイゼーションまでの間は、試薬級H₂Oが入っている氷上の50 ml円錐チューブにホモジナイザーを入れることによって、ホモジナイザーを冷たく保つ。

30

【0739】

30分の遠心分離工程後に、細胞ペレットを残して上清を流し出す。3 mlの10 mM Tris HCl (4でpH 7.4)を加え、3.5に設定したポリトロンホモジナイザーで30秒間または完全に再懸濁するまでホモジナイズすることによって、膜を再懸濁する。膜が再懸濁されたら、さらに9 mlの10 mM Tris HCl (4Cで7.4)を加えて総体積を12 mlにする。再び51, 500 × g、4で30分遠心分離する。前述のようにポリトロンホモジナイザーをきれいにし、3回繰り返して、洗浄工程を合計4回行う。

40

【0740】

最終洗浄工程後に、前もって37でインキュベートしておいた3 mlの5 mM EDTA / 15 mM Tris (pH 7.4)を細胞ペレットに加え、3.5に設定したポリトロンホモジナイザーでホモジナイズすることによって再懸濁する。さらに9 mlの5 mM EDTA / 15 mM Tris (37でpH 7.4)を加えて総体積を12 mlにする。JA20.1遠心チューブをパラフィルムで覆い、37の水浴中で試料を1時間

50

インキュベートする（注：決して水位が遠心チューブの上端を覆うことがないように注意すること）。遠心チューブからパラフィルムを取り除いてから、 $51,500 \times g$ 、4で30分遠心分離する。上清を流し出す。JA20.1遠心チューブをパラフィルムで覆い、ラット皮質ペレットが入っている遠心チューブを、液体窒素に、完全に凍結するまで浸漬することによって、ラット皮質ペレットを急速冷凍する。膜抽出物を -80 で保存する。

【0741】

1 Lの10 mM Tris HCl (4でpH 7.4)を調製する。

1 Lの試薬級 H_2O に対して1.2112 gのTrizma塩基 (FW 121.14) pHが4で7.4になるまで2 N HClを加える（約4 mlのHClが必要）。

10

2日目に使用するために4で一晩保存する。

【0742】

2日目：

1 Lの10 mM Tris 酢酸塩（室温でpH 7.4）を調製する。

1 Lの試薬級 H_2O に対して1.2112 gのTrizma塩基 (FW 121.14) pHが室温で7.4になるまで氷酢酸を加える。

【0743】

膜調製を開始する前に遠心機を4に冷却してその温度に到達させ、JA20.1ロータをその遠心機に入れる。試薬級 H_2O が入っている氷上の50 ml円錐チューブに入れることによってポリトロンホモジナイザーを冷却する。4で保存しておいた10 mM Tris HCl (4でpH 7.4)を氷上に置いて、冷たく保つ。

20

【0744】

1日目に作った凍結膜抽出物を -80 フリーザーから取り出し、氷上に置く。3 mlの10 mM Tris HCl (4でpH 7.4)を加え、ペレットが完全に懸濁状態になるまで、3.5に設定したポリトロンホモジナイザーでホモジナイズする。膜が再懸濁されたら、さらに9 mlの10 mM Tris HCl (4CでpH 7.4)を加えて、総体積を12 mlにする。 $51,500 \times g$ 、4で30分遠心分離する。ホモジナイザーをMilli Q水中で作動させ、キムワイプで拭き取ることにより、ポリトロンホモジナイザーをきれいにする。試薬級 H_2O が入っている氷上の50 ml円錐チューブにホモジナイザーを入れることによって、ホモジナイザーを冷たく保つ。6回繰り返して、洗浄工程を合計7回行う。

30

【0745】

Tris HClにおける7回目の洗浄工程後に、3 mlの10 mM Tris 酢酸塩を各試料に加え、完全に再懸濁するまでホモジナイズする。試料を1本の50 ml円錐チューブに集め、BCAアッセイを使ってタンパク質レベルを定量する。

【0746】

タンパク質レベルが定量されたら、ラット皮質膜抽出物を50 ml円錐チューブに5 mgずつ分注し、それらのチューブに体積、タンパク質濃度、日付、及び実験者名をラベルする。これらのアリコートでBrandelアッセイで使用するまで -80 で保存する。

40

【0747】

III. インビトロ [3H] MK-801 増強アッセイ：Brandel 迅速濾過

利用する溶液：

10 mM Tris 酢酸塩（室温でpH 7.4）

500 mM グリシン

10 mM グルタミン酸

30 mM DCK

100 mM 7CK

【0748】

利用する試薬：

50

LC / MS用 Milli Q 水
 Trizma 塩基
 氷酢酸

【0749】

利用する材料：

前もって凍結し分注し試験しておいたラット皮質膜調製物

50 ml 円錐チューブ

10 ml ピペットチップ

5 ml ピペットチップ

1.5 ml チューブ

10

【0750】

保存液（これらは前もって作っておくことができる）：

10 mM TA 中の 500 mM グリシン

総体積：10 ml 添加量

グリシン 0.375 g

10 mM TA 10 ml にする量

4 で保存

10 mM TA 中の 10 mM グルタミン酸

20

総体積：10 ml 添加量

L - グルタミン酸 0.0147 g

10 mM TA 10 ml にする量

10 N NaOH を使って pH を 7.4 にする。

4 で保存。

DMSO 中の 30 mM 5, 7 - ジクロロキネウレン (5, 7 dichlorokyn
 eurenic) 酸 (DCK)

総体積：1 ml 添加量

DCK 0.0083 g

ジメチルスルホキシド (DMSO) 1.0 ml

30

4 で保存。

【0751】

実験計画

10 mM Tris 酢酸塩 (25 で pH 7.4) を調製する。

1 L の Milli Q LC / MS 用 H₂O につき 1.2114 g の Trizma 塩基 /
 L を加え、攪拌棒を使って混合する。混合後に氷酢酸を使って溶液を pH 7.4 に pH 調
 節する (約 500 μ l 氷酢酸 / L 溶液が必要)。24 チャンネルハーベスターには 1 L /
 実験を別途 2 L と共に、また 48 チャンネルハーベスターには 2 L / 実験を別途 4 L と共
 に使用し、室温で保存する。

40

【0752】

Milli Q H₂O 中の 0.3 % ポリエチレンイミン (PEI) を調製する。

【0753】

3 ml の 50 % ポリエチレンイミン溶液を 500 ml の Milli Q H₂O に 10 m
 l シリンジを使って加える。溶液を攪拌棒でよく混合し、後で使用するまで室温で保存す
 る。

【0754】

50 x e 希釈系列 (50 x e dilution series) を調製する。

【0755】

薬物希釈系列のそれぞれのために 1.5 ml チューブを事前にラベルし、各チューブに
 900 μ l の 10 mM TA (室温で pH 7.4) を加える。最初のチューブ (10⁻³ M

50

）に $100\ \mu\text{l}$ の $500\ \text{mM}$ グリシンを加え、 $1:10$ 希釈系列を当該化合物の最終希釈 ($10^{-12}\ \text{M}$) まで続ける。(同様に $1 \times 10^{-3}\ \text{M} \sim 1 \times 10^{-12}\ \text{M}$ の範囲になる) 薬物希釈系列用に GLYX-13 を秤取し、 $10\ \text{mM}$ TA ($\text{pH} 7.4$) で $50\ \text{mM}$ に希釈する。 $40\ \mu\text{l}$ の各希釈液を適当な反応バイアルにピペットで移す。

【0756】

DCCK の最終濃度は反応バイアル中で $30\ \mu\text{M}$ になる。

【0757】

グルタミン酸の最終濃度は反応バイアル中で $50\ \mu\text{M}$ になる。12 回の実験には、 $0.25\ \text{mL}$ の $10\ \text{mM}$ グルタミン酸及び $24.75\ \text{mL}$ の $10\ \text{mM}$ TA が必要になる。

【0758】

フィルタを 0.3% PEI 溶液に予浸する。

【0759】

膜抽出物を加える。

【0760】

抽出物を一組 24 本の反応チューブに加える前に、 $10\ \text{mM}$ TA で最終体積が $23.4\ \text{mL}$ になるように抽出物を希釈し、1 分間または完全に再懸濁するまでボルテックスすることによって混合する。フィルタを 0.3% PEI 溶液に少なくとも 35 分は入れておいてから、 $935\ \mu\text{l}$ の膜抽出物を各チューブに加える(各反応中に $200\ \mu\text{g}$ のラット皮質膜抽出物タンパク質に相当する)。膜抽出物を薬物希釈液と共に短くボルテックスする。 $[^3\text{H}] \text{MK}-801$ を加える。

【0761】

$[^3\text{H}] \text{MK}-801$ を加える。

【0762】

最初の 15 分間のインキュベーション期間が終わる 3 分前に、 $[^3\text{H}] \text{MK}-801$ の保存バイアルを -20°C フリーザーから取り出し、 $642.2\ \mu\text{l}$ の $10\ \text{mM}$ TA が入っている $1.5\ \text{mL}$ チューブに $7.8\ \mu\text{l}$ の $[^3\text{H}] \text{MK}-801$ ($1\ \mu\text{Ci}/\mu\text{l}$) を加える($26\times$ マスター混合物)。保存バイアルをフリーザーに戻す。(注: $[^3\text{H}] \text{MK}-801$ の開蓋は指定された場所の作業台の上だけで行い、保存バイアルを閉じた後は手袋を変えること)。バイアルをフリーザーに戻してから、希釈した $[^3\text{H}] \text{MK}-801$ をボルテックスすることによって混合する。15 分間のインキュベーション期間が終わったら、24 本の反応チューブのそれぞれに $25\ \mu\text{l}$ を加え、最後に、3.5 の設定でボルテックスすることによって溶液を混合する。Brandel ハーベスターによって試料を濾過する。

【0763】

$5\ \text{mL}$ のシンチラントを各反応バイアルに加える。

【0764】

フィルタを適当なシンチレーションバイアルに入れたら、 $5\ \text{mL}$ のシンチラントを各バイアルに加え、バイアルに蓋をし、最後に、フィルタがバイアルの底にあることを確認する。各実験で合計 25 本のチューブについて、ミニシンチレーションバイアルチューブラックに、左から右に、そして上から下に向かって順に、まず $[^3\text{H}] \text{MK}-801$ インブットバイアルを、続いて試料のそれぞれを入れていく。

【0765】

対照として、 $25\ \mu\text{l}$ の希釈した $[^3\text{H}] \text{MK}-801$ 保存溶液をシンチラントバイアルに直接加える。 $5\ \text{mL}$ のシンチラントを加え、蓋をして、バイアルにラベルする。これが各反応バイアルへの生投入量を評価することになる。ピペットチップまたは廃 $[^3\text{H}] \text{MK}-801$ はいずれも適当な放射性固形廃棄物容器に捨てる。終了後は、いかなる $[^3\text{H}]$ 汚染も防ぐためにグローブを変えること。

【0766】

シンチレーション計数

【0767】

10

20

30

40

50

シンチレーション計数器における定量までに、試料を少なくとも3時間は置かなければならない。3時間待ってから機械を始動させるか、あるいは最初にシンチラントだけが入っている少なくとも3時間分のバイアル（ブランク）を加えることができる。バイアルサイズ（典型的には7 mlミニバイアル）及び計数時間（典型的には5分）を考慮してシンチレーション計数器を適切な設定で使用する。

【0768】

IV. インビトロ [^3H] MK - 801 増強アッセイ：結果

【0769】

50 μM グルタミン酸存在下でのグリシン用量反応を以下のとおりに示す。

【0770】

図5は、最大グリシンに対する反応が約8000 dpmであり、バックグラウンドカウント（DCK非存在下）は約1500 dpmまでであることを示している。絶対的バックグラウンドを決定するために30 μM DCKを添加すると、これらのバックグラウンドカウントが約1200 dpmに低減し、これは約4.5%のバックグラウンドということになる。実験データを生成する典型的なグリシン用量反応データの変換を図6に示す。

10

【0771】

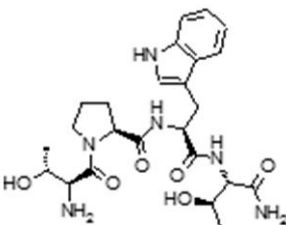
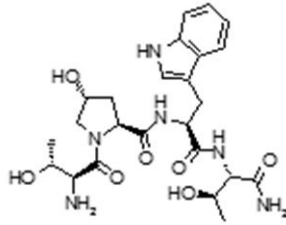
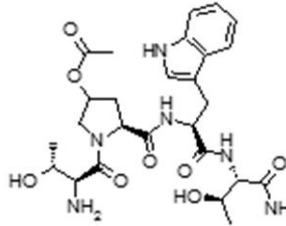
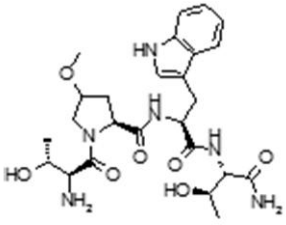
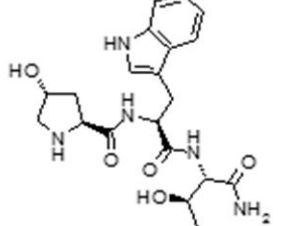
このプロトコールにおいて概説した [^3H] MK - 801 アッセイを使って行われる G LY X - 13 用量反応は、図7に図示する有効性（活性）及び効力を伴うグラフを再現性よく生成する。

【0772】

20

表1に示す化合物を使用して、上述のアッセイを使って得られたデータを表2に示す。

表1

化合物	構造
A-1	
A-2	
A-3	
A-4	
A-5	

10

20

30

表 2

	NR2A	NR2A	NR2B	NR2B	NR2C	NR2C	NR2D	NR2D
	活性	効力	活性	効力	活性	効力	活性	効力
化合物	%最大 グリシン	logM	%最大 グリシン	logM	%最大 グリシン	logM	%最大 グリシン	logM
A-3	58.25	-10.76					35.17	-13.68
A-5	無活性	無活性	29.53	-13.86	38.75	-11.68	41.34	-11.63

40

【 0 7 7 3 】

式 (I I I) 及び (I V) の例示的化合物ならびに対応する出発材料も図 1 ~ 4 に図示する。

【 0 7 7 4 】

均等物

50

当業者には、本明細書に記載した本発明の具体的実施形態について、数多くの均等物がわかるか、日常的な実験だけを使って数多くの均等物を確かめることができるであろう。そのような均等物は、下記の請求項に包含されるものとする。

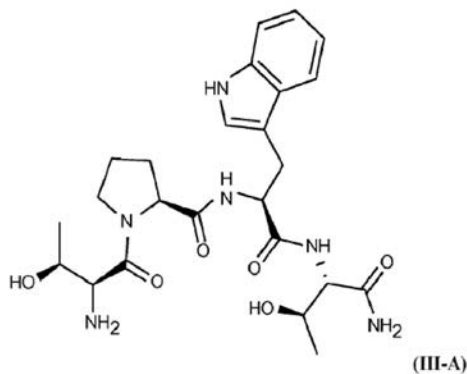
【 0 7 7 5 】

参照による組み込み

本明細書において言及した特許、公開特許出願、ウェブサイト、及び他の参考文献はいずれもその内容のすべてが、参照によりそのまま本明細書に組み込まれる。

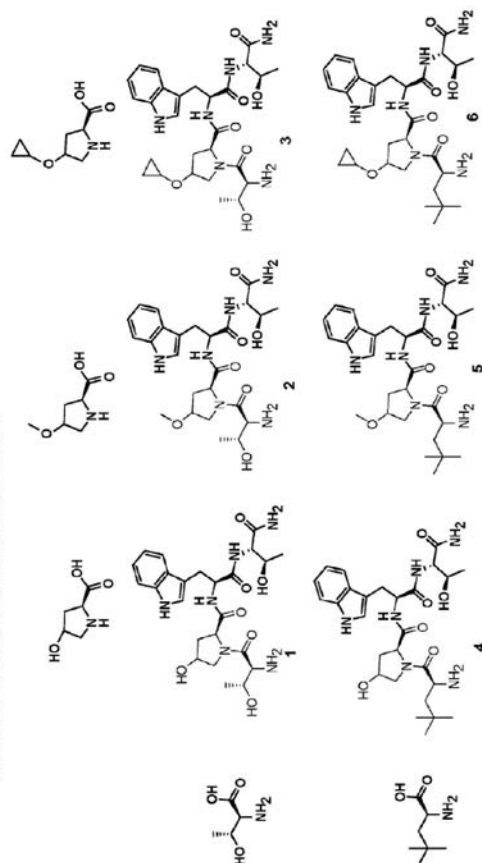
【 図 1 】

式(III)の例示的化合物。



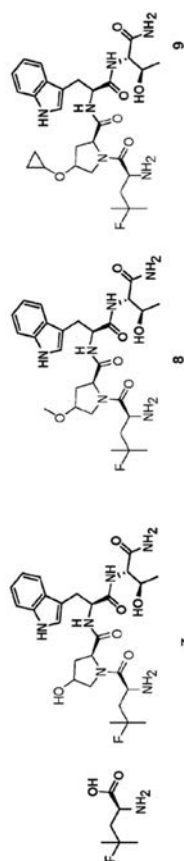
【 図 2 - 1 】

式(III)及び(IV)の例示的化合物ならびに対応する出発材料。



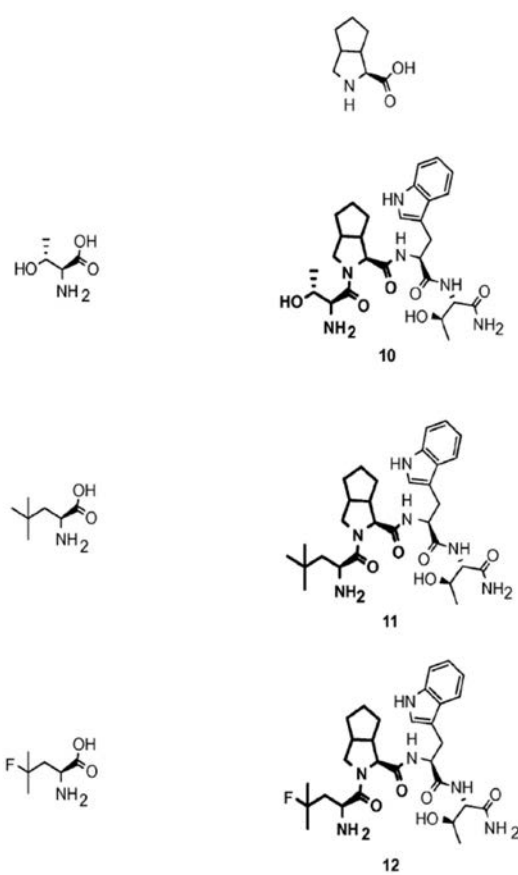
【 図 2 - 2 】

(続き)



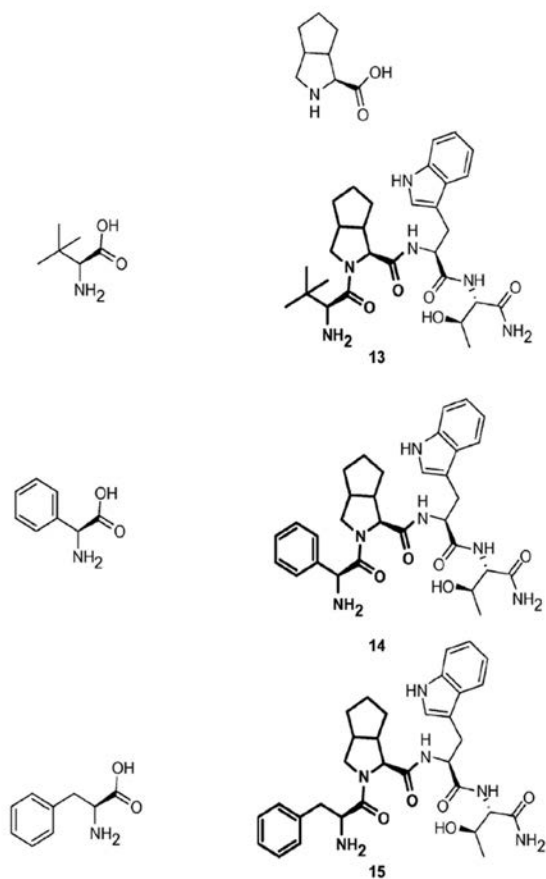
【 図 2 - 3 】

(続き)



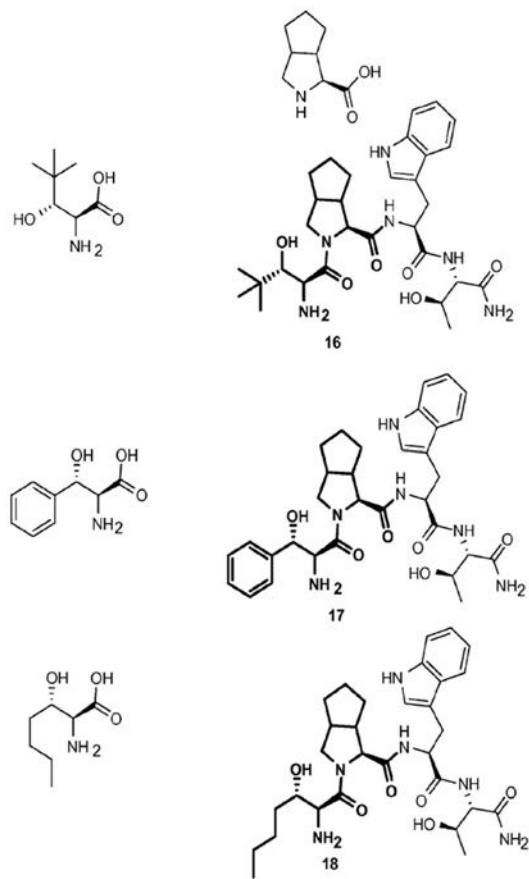
【 図 2 - 4 】

(続き)



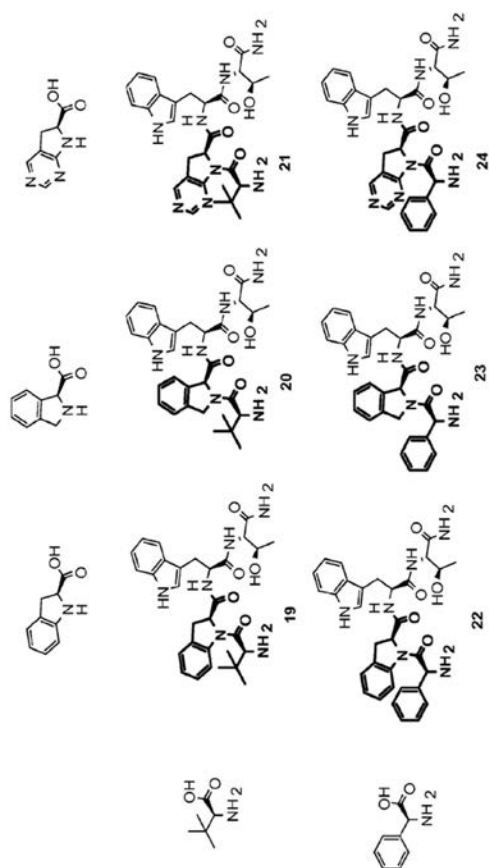
【 図 2 - 5 】

(続き)



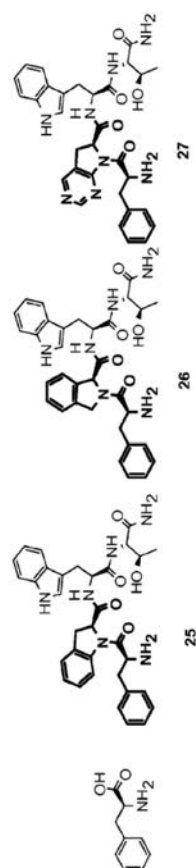
【図 2 - 6】

(続き)



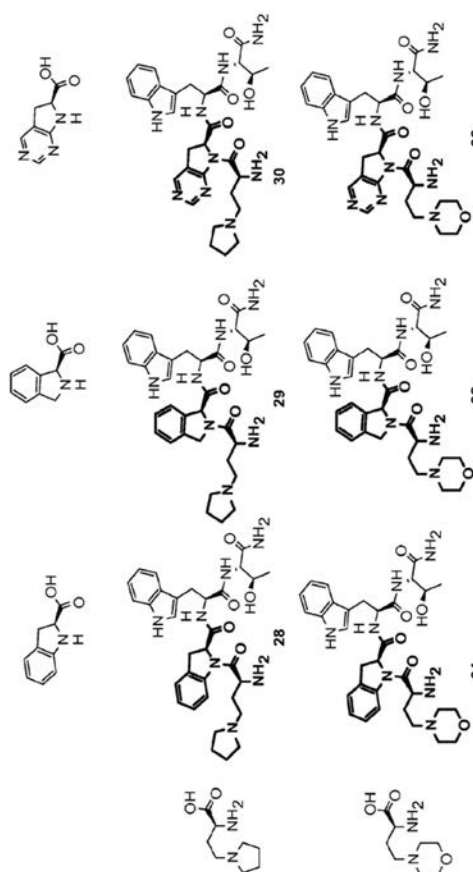
【図 2 - 7】

(続き)



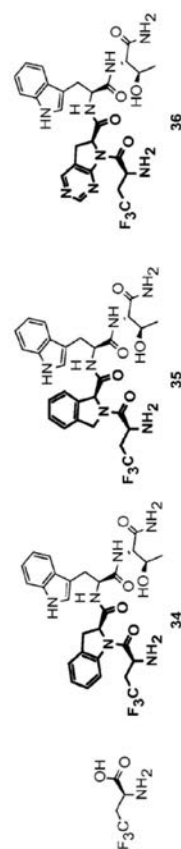
【図 2 - 8】

(続き)



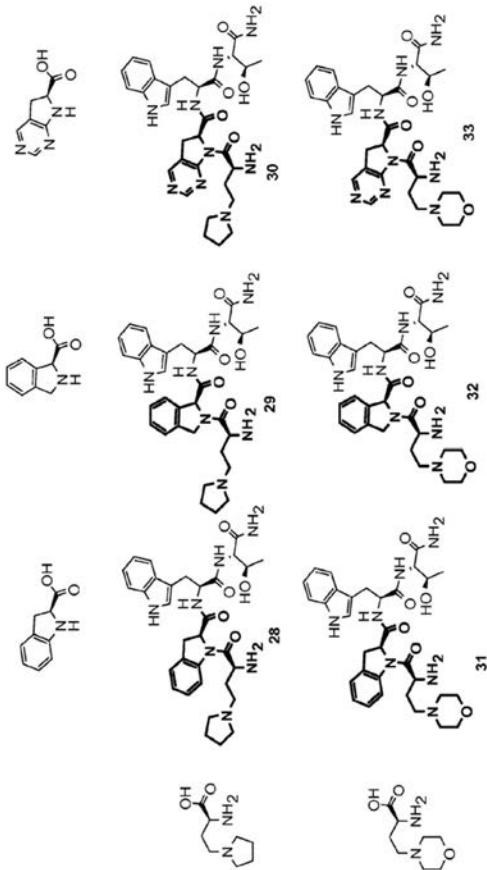
【図 2 - 9】

(続き)



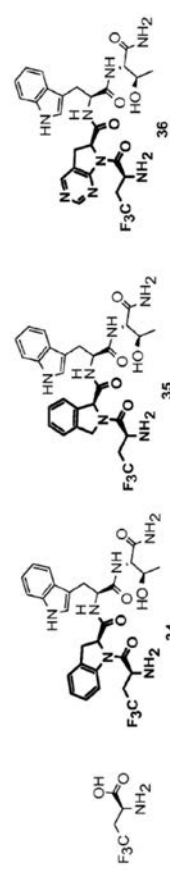
【図 2 - 10】

(続き)



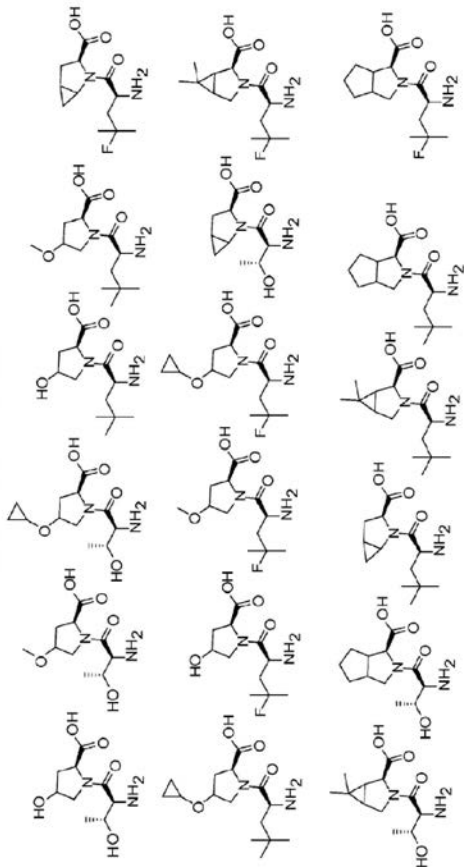
【図 2 - 11】

(続き)



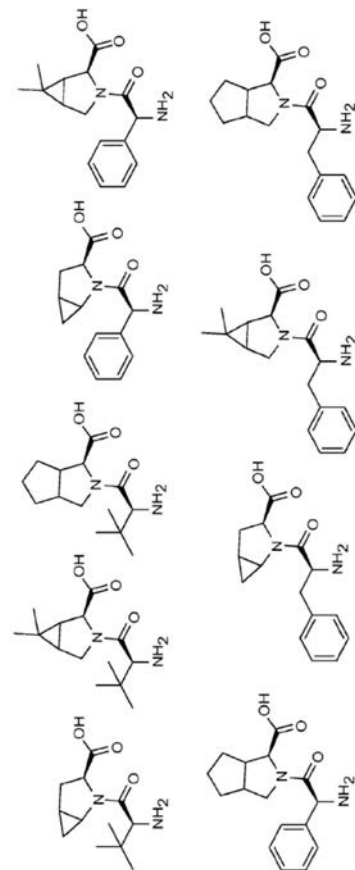
【図 3 - 1】

式(III)及び(IV)の化合物のための示出的出材料。



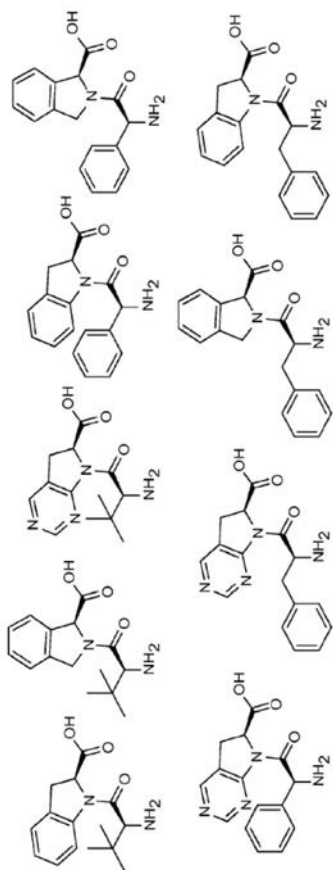
【図 3 - 2】

(続き)



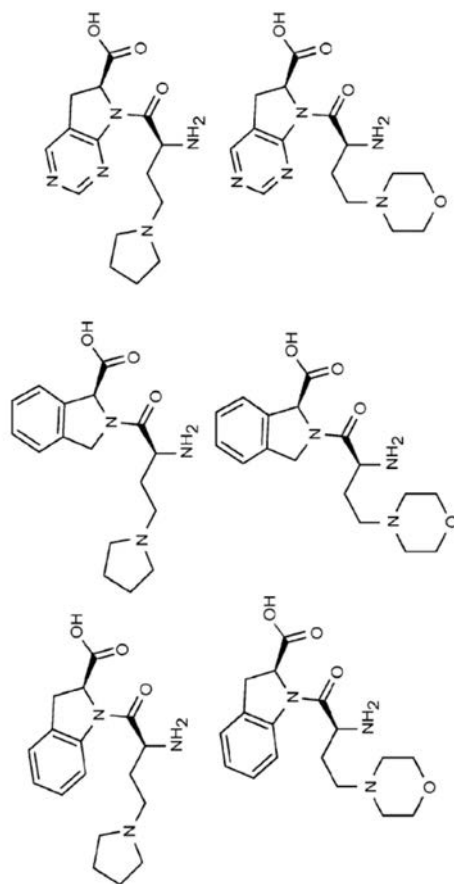
【 図 3 - 3 】

(続き)



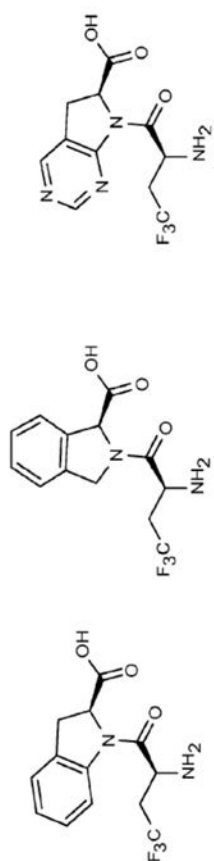
【 図 3 - 4 】

(続き)



【 図 3 - 5 】

(続き)



【 図 4 】

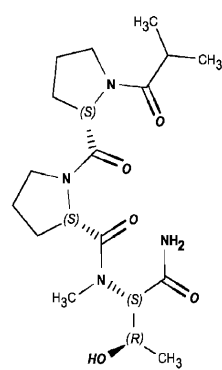
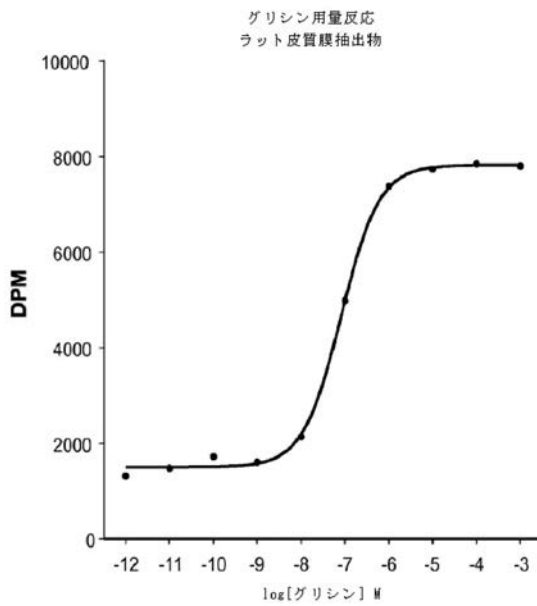


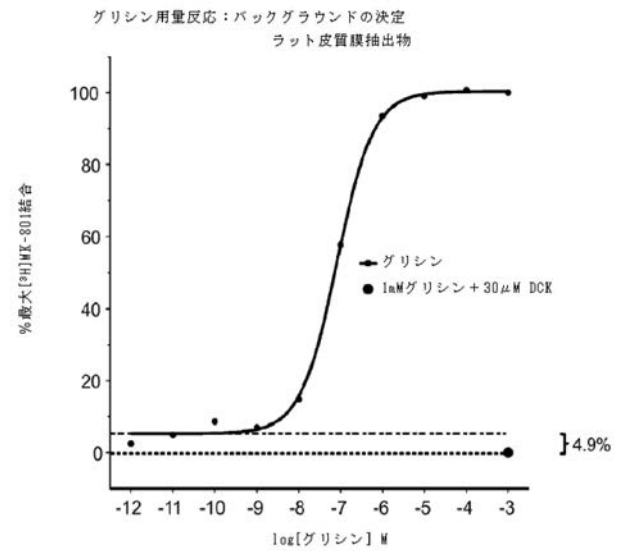
FIG. 4

【図 5】

50 μ M グルタミン酸存在下でのグリシン用量反応。

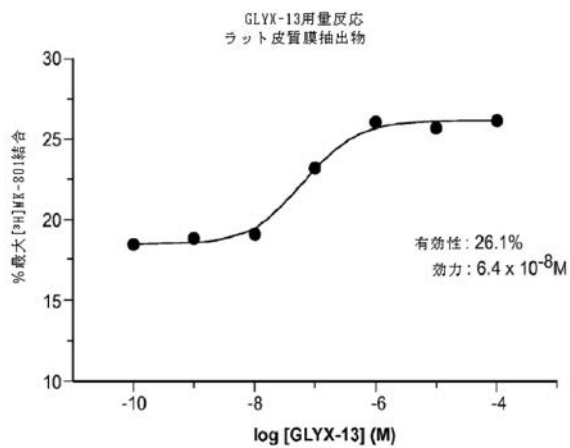
【図 6】

グリシン用量反応の変換。



【図 7】

Glyx-13用量反応。



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US15/42070

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61P 25/28; A61K 38/07 (2015.01) CPC - A61P 25/28; A61K 38/07 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61P 25/28; A61K 38/07 (2015.01) CPC: A61P 25/28; A61K 38/07 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); ProQuest; Scifinder; Google/Google Scholar; KEYWORDS: NMDA, receptor, learning, cognitive, analgesia, neuropathic, pain, intravenous, GLYX-13		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2013/0035282 A1 (MOSKAL, J et al.) 07 February 2013; paragraphs [0028], [0037]-[0040], [0041], [0043], [0052], [0103]	46-47, 48/46-47, 49/48/46-47, 50/48/46-47, 54/46-47, 55/54/46-47, 56/54/46-47, 60/46-47 1-6, 7/1-6, 8-13, 14/9-13, 15-19, 20/15-19, 39-40, 41/39-40, 71-74, 75/72-74, 78-80, 81/78-80, 84
Y	US 2011/0306586 A1 (KHAN, A et al.) 15 December 2011; paragraphs [0008]-[0010], [0014]-[0016]	1, 7/1, 39-40, 41/39-40
Y	WO 2011/003064 A2 (NAUREX, INC.) 06 January 2011; paragraphs [0015], [0037], [0039]	2-6, 7/2-6, 8-13, 14/9-13, 15-19, 20/15-19
Y	WO 2007/088099 A2 (ONCOREG AB) 09 August 2007; claim 2	71-74, 75/72-74, 78-80, 81/78-80, 84
A	US 2012/0004309 A1 (KHAN, A et al.) 05 January 2012; entire document	1-6, 7/1-6, 8-13, 14/9-13, 15-19, 20/15-19, 39-40, 41/39-40, 46-47, 48/46-47, 49/48/46-47, 50/48/46-47, 54/46-47, 55/54/46-47, 56/54/46-47, 60/46-47, 71-74, 75/72-74, 78-80, 81/78-80, 84
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 September 2015 (23.09.2015)		Date of mailing of the international search report 28 OCT 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP15/42070

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 21-38, 42-45, 51-53, 57-59, 61-70, 76-77, 82-83, 85-98
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
C 0 7 D 209/94 (2006.01)	C 0 7 D 209/94	

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

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(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 100170944

弁理士 岩澤 朋之

(72)発明者 カン エム アミン

アメリカ合衆国 イリノイ州 60202 エヴァンストン オークトン ストリート 720

#3エイ

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA02 BB04 CC08 DD02 EE03 FF03 GG01 GG04 HH04

4C063 AA01 BB09 CC06 DD03 EE01

4C069 AA17 AA26 BD06

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC10 BC13 CB05 CB09 GA07 MA52

MA59 MA66 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16

ZA18 ZA20 ZA33 ZA36 ZC39 ZC41

4C204 BB01 BB09 CB28 DB26 EB02 FB20