(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2016-128509
(P2016-128509A)
(43)公開日　平成28年7月14日(2016.7.14)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07C 237/42	(2006.01)	C07C	237/42	4C023
A61K 31/165	(2006.01)	A61K	31/165	4C031
A61K 31/235	(2006.01)	A61K	31/235	4C033
A61K 31/341	(2006.01)	A61K	31/341	4C034
A61K 31/343	(2006.01)	A61K	31/343	4C037

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　外国語出願　（全 357 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-61862(P2016-61862)
(22)出願日　平成28年3月25日(2016.3.25)
(62)分割の表示　特願2014-513706(P2014-513706)の分割
原出願日　平成24年5月31日(2012.5.31)
(31)優先権主張番号　61/535,750
(32)優先日　平成23年9月16日(2011.9.16)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/569,759
(32)優先日　平成23年12月12日(2011.12.12)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/491,446
(32)優先日　平成23年5月31日(2011.5.31)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　512124946
レセプトス　インコーポレイテッド
ＲＥＣＥＰＴＯＳ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２１２１　サンディエゴ　ロード　トゥ　ザ　キュア　１０８３５　ナンバー２０５
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規ＧＬＰ－１受容体安定剤および調節剤

(57)【要約】
【課題】新規ＧＬＰ－１受容体安定剤および調節剤を提供すること。
【解決手段】グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体に結合する化合物、その合成方法、その治療的および／または予防的使用方法、ならびにＧＬＰ－１受容体の結晶化のためのインビトロでのＧＬＰ－１受容体の安定化におけるその使用方法を提供する。特定の化合物は、グルカゴン受容体、ＧＩＰ受容体、ＧＬＰ－１およびＧＬＰ－２受容体ならびにＰＴＨ受容体に対して、単独で、またはＧＩＰ（１－４２）、ＰＴＨ（１－３４）、グルカゴン（１－２９）、ＧＬＰ－２（１－３３）、ＧＬＰ－１（７－３６）、ＧＬＰ－１（９－３６）、オキシントモジュリンおよびエキセンジン改変体などの受容体リガンドの存在下で、調節剤または増強剤としての活性を有し得る。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
明細書中に記載の発明。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願に対する相互参照）
本願は、２０１１年５月３１日に出願された出願第６１／４９１，４４６号、２０１１年９月１６日に出願された出願第６１／５３５，７５０号、および２０１１年１２月１２日に出願された出願第６１／５６９，７５９号の優先権の利益を主張する。これらの出願は全て、明確に、その全体が参考として本明細書に援用される。
【０００２】
（発明の分野）
本発明は、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体を結合する化合物、該化合物の合成方法、該化合物の治療的および／または予防的使用方法、ならびにＧＬＰ－１受容体の結晶化のためにインビトロでＧＬＰ－１受容体を安定させる上での該化合物の使用方法に関する。特に、本発明は、ＧＬＰ－１受容体の調節剤である化合物、およびまたＧＬＰ－１受容体の構造分析における使用のために該受容体に及ぼす安定化効果を誘導し得る化合物に関する。本発明は、特定のクラスＢ　ＧＰＣＲの安定剤、調節剤または増強剤として作用するのに適した化合物に関する。このような化合物は、グルカゴン受容体、ＧＩＰ受容体、ＧＬＰ－１およびＧＬＰ－２受容体ならびにＰＴＨ受容体に対して単独で、または受容体リガンドの存在下で活性を有し得、該受容体リガンドとしては、ＧＩＰ（１－４２）、ＰＴＨ（１－３４）、グルカゴン（１－２９）、ＧＬＰ－２（１－３３）、ＧＬＰ－１（７－３６）、ＧＬＰ－１（９－３６）、オキシントモジュリンおよびエキセンジン改変体が挙げられるが、これらに限定されない。
【背景技術】
【０００３】
（背景）
グルカゴン様ペプチド１受容体（ＧＬＰ－１Ｒ）は、７回膜貫通型Ｇタンパク質共役受容体のＢ１ファミリーに属し、その天然のアゴニストリガンドは、ペプチドホルモンであるグルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）である。ＧＬＰ－１は、小腸の腸内分泌細胞、内分泌系の膵臓のα細胞（ランゲルハンス島）、および脳において多量に発現する、ＧＬＰ－１のためのプロホルモン前駆体であるプログルカゴンからの代替的な酵素的開裂によって生じるペプチドホルモンである（非特許文献１；非特許文献２；非特許文献３）。観察されるＧＬＰ－１の初期作用は、ランゲルハンス島のインスリン産生細胞に関してであった。該細胞において、ＧＬＰ－１はグルコース依存性インスリン分泌を刺激する。その後、膵β細胞の増殖の刺激およびアポトーシスの阻害を含む、ＧＬＰ－１の複数の追加的な抗糖尿病誘発性作用が発見された（非特許文献４；非特許文献５；非特許文献６）。
【０００４】
活性化の際に、ＧＬＰ－１受容体は、Ｇタンパク質のαサブユニットに結合し、その後、アデニル酸シクラーゼの活性化およびｃＡＭＰレベルの上昇が生じ、それによりグルコースにより刺激されるインスリン分泌を増強させる。それゆえ、ＧＬＰ－１は、糖尿病患者の血中グルコースを低下させ、膵臓のβ細胞を保護するための魅力的な治療剤である。グルカゴンは、糖尿病の範囲内での医療行為において何十年間も使用されてきており、いくつかのグルカゴン様ペプチドは、種々の治療的用途のために開発中である。ＧＬＰ－１の類似体および誘導体は、糖尿病に罹患している患者のための処置のために開発中である。
【０００５】
タンパク質試料の単分散性が、結晶化における成功の主要な決定因子であることは、タンパク質結晶学の分野で十分に確立されているので、精製、濃縮、および結晶化の試行を

通じて単分散性の機能的状態でＧＬＰ－１受容体を維持し得る化合物の開発は、ＧＬＰ－１受容体の構造決定の労作における重要な予備工程である。本明細書に開示されているのは、ＧＬＰ－１受容体に及ぼすこのような安定化効果を誘導し得る化合物である。本開示の化合物は、高分解能に至るＧＬＰ－１受容体の構造決定を支援する該化合物の能力についてスクリーニングされ、したがって、結晶化における追加的な次元の多様性を可能にする。本開示の化合物は、臨床的に関連性のあるＧＰＣＲ標的の構造解析を通じて薬物開発を可能にする。構造の座標は、仮想リガンドスクリーニングに続く、標準薬様の特性および効能についてのヒットのインビトロでのスクリーニングおよび化学的最適化を通じて、新規の化学的な手がかりを生じるための発見プラットフォームとして影響を及ぼされる可能性がある。加えて、構造生物学の分野では、所与の標的の初期の構造解析が、知識の増加および、スクリーニングされなければならない結晶化空間の制限に応じて、あまり好ましくないリガンドを有するその後の構造を与え得ることは周知である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Ｋｉｅｆｆｅｒ　Ｔ．Ｊ．およびＨａｂｅｎｅｒ，Ｊ．Ｆ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．Ｒｅｖ．２０：８７６－９１３（１９９９）

【非特許文献２】Ｄｒｕｃｋｅｒ，Ｄ．Ｊ．，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ１４２：５２１－７（２００１）

【非特許文献３】Ｈｏｌｓｔ，Ｊ．Ｊ．，Ｄｉａｂｅｔｅｓ　Ｍｅｔａｂ．Ｒｅｓ．Ｒｅｖ．１８：４３０－４１（２００２）

【非特許文献４】Ｄｒｕｃｋｅｒ，Ｄ．Ｊ．，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ１４４：５１４５－８（２００３）

【非特許文献５】Ｈｏｌｚ，Ｇ．Ｇ．およびＣｈｅｐｕｒｎｙ　Ｏ．Ｇ．，Ｃｕｒｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１０：２４７１－８３（２００３）

【非特許文献６】Ｌｉｓｔ，Ｊ．Ｆ．およびＨａｂｅｎｅｒ，Ｊ．Ｆ．，Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．２８６：Ｅ８７５－８１（２００４）

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

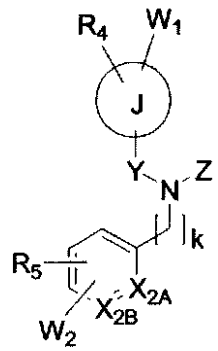
本発明は、ＧＬＰ－１受容体の安定剤、増強剤または調節剤として作用するのに適した化合物；その調製方法およびＧＬＰ－１受容体活性化によって媒介される異常状態（ｍａｌｃｏｎｄｉｔｉｏｎ）の処置、またはＧＬＰ－１受容体の調節もしくは増強が医学的に指示される場合などにおけるその使用方法に関する。

【０００８】

本発明のある実施態様は、式ＩＩＩ

【０００９】

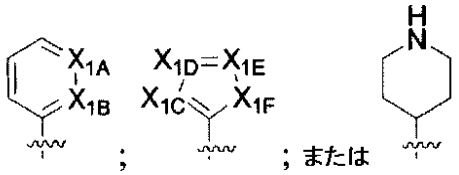
【化１】



III

【００１０】

（式中、
Ｊは、
【００１１】
【化２】



；　；または

【００１２】
の構造を有し；
X_{1A}、X_{1B}、X_{2A}、X_{2B}は各々、Ｃ、ＣＨまたはＮであるが、ただし、ＮであるのはX_{1A}とX_{1B}のうち１個以下であり、ＮであるのはX_{2A}とX_{2B}のうち１個以下であり；
X_{1C}、X_{1D}、およびX_{1E}は各々、ＣＨまたはＮであり；
X_{1F}は、ＯまたはＳであり；
各R_4は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、または１つ以上のR_{43}で置換されたアルキル、ハロゲン、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、－ＣＮ、－OR_{40}もしくは－$NR_{41}R_{42}$であり；
W_1は－（CR_aR_b）$_{i1}$－L_1－（CR_aR_b）$_{j1}$－R_1またはR_4であるか、あるいはW_1とR_4が、一体となって、W_1とR_4が結合している環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成する（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してＯ、ＮおよびＳから選択され、このような複素環の任意の環原子が１つ以上の－L_1－R_{13}またはR_{13}で任意に置換されていてもよい）か、あるいはW_1が、フェニル環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成し（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してＯ、ＮおよびＳから選択され、このような縮合複素環およびフェニル環部分の任意の環原子が１つ以上のR_{14}で任意に置換されていてもよい）；L_1は、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－NR_{10}－、－Ｃ（Ｏ）NR_{10}－、－Ｎ（R_{10}）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（R_{10}）－（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（R_{10}）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_{10}）－、－Ｎ（R_{10}）－Ｓ（O_2）－、－Ｓ（O_2）－NR_{10}－、または－Ｎ（Ｓ（O_2）－（CH_2）$_n$－R_1）$_2$であり；R_1は、R_{13}、－Ｏ－（CH_2）$_n$－R_{13}、またはR_{10}であり；
R_{10}、R_{11}およびR_{12}はそれぞれ独立して、Ｈまたはアルキルであり；
R_{13}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であるか、あるいはR_{13}とR_{10}が、これらが結合するＮ原子とともに複素環を形成しており（ここで、R_{13}の任意の環原子が１つ以上のR_{14}またはR_{15}で任意に置換されていてもよい）；
各R_{14}は独立して、Ｈ、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、ペルハロアルキル、およびペルハロアルコキシ、－OR_{10}、－（CH_2）$_n$－ＣＯOR_{10}、－SR_{10}、－ＳＯ－R_{10}、－SO_2R_{10}、－（CH_2）$_n$－$NR_{11}R_{12}$、－ＮＨＣＯ（CH_2）$_n$－R_{12}、－Ｎ（R_{11}）ＣＯ（CH_2）$_n$－R_{12}、または－ＮＨ（CH_2）$_n$－R_{12}であり；R_{15}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であり（ここで、R_{15}の任意の環原子が１つ以上のR_{14}で任意に置換されていてもよい）；
各R_5は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、１つ以上のR_{53}で置換されたアルキル、ハロゲン、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、－ＣＮ、－OR_{50}もしくは－$NR_{51}R_{52}$であり；
W_2は－（CR_aR_b）$_{i2}$－L_2－（CR_aR_b）$_{j2}$－R_2またはR_5であるか、あるいはW_2およびR_5が、一体となって、W_2およびR_5が結合している環と縮合して

おり、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成する（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してＯ、ＮおよびＳから選択され、このような複素環の任意の環原子が１つ以上の－（ＣＲ$_a$Ｒ$_b$）$_{i2}$－Ｌ$_2$－（ＣＲ$_a$Ｒ$_b$）$_{j2}$－Ｒ$_2$またはＲ$_2$で任意に置換されていてもよい）か、あるいはＷ$_2$が、フェニル環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成し（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してＯ、ＮおよびＳから選択され、このような複素環またはフェニル環の任意の環原子が１つ以上のＲ$_{24}$で任意に置換されていてもよく、このような縮合環部分の１つの環原子がＬ$_3$－Ｒ$_{25}$で任意に置換されている）；

Ｌ$_2$は、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ$_{20}$－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{20}$－、－Ｎ（Ｒ$_{20}$）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ$_{20}$）－Ｓ（Ｏ$_2$）－、－Ｓ（Ｏ$_2$）－ＮＲ$_{20}$－、－ＳＯ$_2$－、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_q$ＣＯ－、－ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_q$Ｏ－、無、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリミジニルであり；

Ｒ$_a$およびＲ$_b$はそれぞれ独立して、Ｈ、ヒドロキシ、メチルであるか、あるいは同じ炭素に結合するＲ$_a$とＲ$_b$がともに一体となって、オキソまたはシクロアルキルであり；

Ｒ$_2$は、Ｒ$_{26}$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_{26}$、Ｒ$_{23}$またはＬ$_4$－Ｒ$_{23}$であり；

Ｌ$_4$は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{20}$－（ＣＨ$_2$）$_n$－、－Ｎ（Ｒ$_{20}$）－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_n$－、－Ｎ（Ｒ$_{20}$）－Ｓ（Ｏ$_2$）－、－Ｓ（Ｏ$_2$）－ＮＲ$_{20}$－、またはシクロプロピレンであり；

各Ｒ$_{20}$は独立して、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ$_{23}$は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であるか、あるいはＲ$_{23}$とＲ$_{20}$が、これらが結合するＮ原子とともに、任意にアリールまたはヘテロアリールと縮合した複素環を形成しており（ここで、Ｒ$_{23}$の任意の環原子が１つ以上のＲ$_{24}$で任意に置換されていてもよく、Ｒ$_{23}$の１つの環原子がＬ$_3$－Ｒ$_{25}$で任意に置換されている）；

各Ｒ$_{24}$は独立して、Ｈ、ハロ、アルキル、ヒドロキシ（ｈｙｄｏｘｙ）、オキソ、シアノ、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、ニトロまたはアミノ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_{21}$、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－Ｒ$_{21}$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－Ｒ$_{21}$、－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＲ$_{21}$Ｒ$_{22}$、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｎ（Ｒ$_{21}$）ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_{21}$、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｎ（Ｒ$_{21}$）ＳＯ$_2$（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_{21}$、－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＳＯ$_2$－Ｎ（Ｒ$_{21}$）－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_{21}$、－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_{21}$、－（ＣＨ$_2$）$_m$－ＣＯＯ－Ｒ$_{21}$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＯＯ－Ｒ$_{21}$または－（ＣＨ$_2$）$_m$－ＯＣＯ－Ｒ$_{21}$から選択され；

Ｒ$_{21}$およびＲ$_{22}$はそれぞれ独立して、Ｈまたはアルキル、－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＯＯＨであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合する窒素原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；

Ｌ$_3$は、無、－Ｏ－、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＲ$_{20}$－（ＣＨ$_2$）$_n$－であり；

各Ｒ$_{25}$は独立して、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分（ｍｏｉｅｔｉｅｓ　ｌ）のいずれか２つの縮合二環であり（ここで、Ｒ$_{25}$の任意の環原子が１つ以上のＲ$_{24}$で任意に置換されていてもよい）；

各Ｒ$_{26}$は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、オキソ、ヒドロキシおよびヒドロキシ置換アルキルから選択され；

Ｙは、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－、または－ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－であり；

Ｚは、－（ＣＲ$_a$Ｒ$_b$）$_n$－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_3$、－（ＣＲ$_a$Ｒ$_b$）$_n$－Ｒ$_3$、－Ｒ$_{34}$－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_3$またはＨであり；

Ｒ$_3$は、－ＯＲ$_{30}$、－ＮＲ$_{31}$Ｒ$_{32}$または－（ＣＯ）ＮＨＳＯ$_2$Ｒ$_{30}$であり；各

R_{30}は独立して、Hまたはアルキルであり；R_{31}およびR_{32}はそれぞれ独立して、Hまたは１つ以上のR_{33}で任意に置換されたC_1－C_6アルキルであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するN原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；各R_{33}は独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、カルボキシル、－ＣＯＯ－R_{30}、または－ＯＲ$_{30}$であり；R_{34}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（ここで、R_{34}の任意の環原子が１つ以上のR_{35}で任意に置換されていてもよい）；各R_{35}は独立して、H、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシまたはペルハロアルキルであり；

R_{40}およびR_{50}はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；R_{41}およびR_{42}はそれぞれ独立して、Hまたはアルキル、－（CH_2）$_n$－ＣＯＯ－R_{40}、－Ｃ（Ｏ）－R_{40}、アリール、ヘテロアリールであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するN原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；R_{51}およびR_{52}はそれぞれ独立して、Hまたはアルキル、－（CH_2）$_n$－ＣＯＯ－R_{50}、－Ｃ（Ｏ）－R_{50}、アリール、ヘテロアリールであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するN原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；各R_{43}は独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、－ＮＲ$_{41}$Ｒ$_{42}$、またはアルコキシであり；各R_{53}は独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、－ＮＲ$_{51}$Ｒ$_{52}$、またはアルコキシであり；

ｋは０、１、２、３または４であり；

各ｍは独立して、０または１であり；

各ｎは独立して、０、１、２、３または４であり；

各ｑは独立して、１または２であり；

ｉ１、ｉ２、ｊ１およびｊ２は各々、独立して、０、１、２、３または４である）

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な異性体、同位体、鏡像体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物もしくは溶媒和物を含む。

【００１３】

ある実施態様において、本発明の化合物を少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とともに含む薬学的組成物が提供される。

【００１４】

ある実施態様において、薬剤の調製を含む本発明の化合物の使用方法が提供される。

【００１５】

ある実施態様において、本発明は、本発明の化合物を含む薬学的組み合わせ物を提供し、第二の薬剤が提供される。種々のこのような実施態様において、第二の薬剤はグルカゴン受容体、ＧＩＰ受容体、ＧＬＰ－２受容体またはＰＴＨ受容体またはグルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体のアゴニストまたは調節剤である。種々のこのような実施態様において、第二の薬剤はエクセナチド、リラグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド、もしくはリキシセナチドまたは他のインスリン制御ペプチドである。種々のこのような実施態様において、第二の薬剤はＤＰＰＩＶ阻害剤である。種々のこのような実施態様において、第二の薬剤は、２型糖尿病の処置のために医学的に指示されるものである。種々のこのような実施態様において、第２の実施態様はインスリン分泌促進剤、例えば、スルホニル尿素（例えば、カルブタミド、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、トルブタミド、トラザミド、グリピジド、グリクラジド、グリベンクラミド（グリブリド）、グリキドン、グリクロピラミド、およびグリメピリド）またはメグリチニド；肝臓内糖分低減剤（例えば、メトホルミン）；ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（ＰＰＡＲ）アゴニスト（例えば、チアゾリジンジオンもしくはグリタゾン）または他のインスリン増感剤；グルコース吸収遮断剤（例えば、α－グルコシダーゼ阻害剤）；インクレチン模倣剤（例えば、ＧＬＰ１Ｒアゴニスト）もしくはインクレチン増強剤もしくはＧＰＲ１１９アゴニストである。

【００１６】

ある実施態様において、ＧＬＰ－１受容体の活性化、増強またはアゴニズムの方法であ

って、該受容体を本発明の化合物、薬学的組成物または薬学的組み合わせ物と接触させることを含む方法を提供する。

【００１７】

ある実施態様において、ＧＬＰ－１受容体の活性化、増強またはアゴニズムが医学的に指示される被験体における異常状態の処置のための方法であって、このような被験体に本発明の化合物、薬学的組成物または薬学的組み合わせ物を投与することを含む方法を提供する。種々のこのような実施態様において、ＧＬＰ－１受容体の選択的活性化、増強またはアゴニズムが医学的に指示される。種々のそのような実施態様において、異常状態は、１型糖尿病、２型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満、食欲過多、満腹感不足（ｉｎｓｕｆｆｉｃｉｅｎｔ　ｓａｔｉｅｔｙ）、または代謝性障害を含む。

【００１８】

ある実施態様において、本発明は、本発明の化合物を含むある化合物の合成のための方法を提供する。他のある実施態様において、本発明は、このような合成方法と関連したある中間体化合物を提供する。

【００１９】

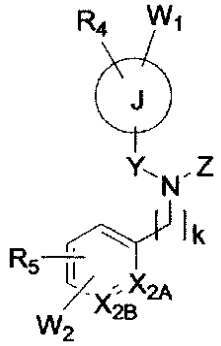
ある実施態様において、ＧＬＰ－１受容体の安定化を高めるための化合物が提供される。ある実施態様において、構造生物学研究におけるＧＬＰ－１受容体の安定化を高めるための方法は、本発明の化合物の使用を通じて提供される。

本発明は、例えば、以下を提供する。

（項目１）

式ＩＩＩ

【化１６５】

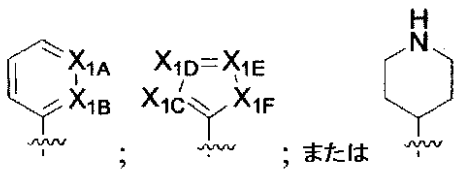


III

（式中、

Ｊは、

【化１６６】



；　　；または

の構造を有し；

X_{1A}、X_{1B}、X_{2A}、X_{2B}は各々、Ｃ、ＣＨまたはＮであるが、ただし、ＮであるのはX_{1A}とX_{1B}のうち１個以下であり、ＮであるのはX_{2A}とX_{2B}のうち１個以下であり；

X_{1C}、X_{1D}、およびX_{1E}は各々、C、CHまたはNであり；
X_{1F}は、OまたはSであり；
各R_4は独立して、H、アルキル、アルコキシ、または1つ以上のR_{43}で置換されたアルキル、ハロゲン、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、－CN、－OR_{40}もしくは－$NR_{41}R_{42}$であり；
W_1は－（CR_aR_b）$_{i1}$－L_1－（CR_aR_b）$_{j1}$－R_1またはR_4であるか、あるいはW_1とR_4が、一体となって、W_1とR_4が結合している環と縮合しており、かつ1、2または3つのヘテロ原子を有する5員または6員の複素環を構成する（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してO、NおよびSから選択され、このような複素環の任意の環原子が1つ以上の－L_1－R_{13}またはR_{13}で任意に置換されていてもよい）か、あるいはW_1が、フェニル環と縮合しており、かつ1、2または3つのヘテロ原子を有する5員または6員の複素環を構成し（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してO、NおよびSから選択され、このような縮合複素環およびフェニル環部分の任意の環原子が1つ以上のR_{14}で任意に置換されていてもよい）；
L_1は、－O－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR_{10}－、－C（O）NR_{10}－、－N（R_{10}）－C（O）－、－N（R_{10}）－（CH_2）$_n$－C（O）－、－N（R_{10}）－C（O）－N（R_{10}）－、－N（R_{10}）－S（O_2）－、－S（O_2）－NR_{10}－、または－N（S（O_2）－（CH_2）$_n$－R_1）$_2$であり；
R_1は、R_{13}、－O－（CH_2）$_n$－R_{13}、またはR_{10}であり；
R_{10}、R_{11}およびR_{12}はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；
R_{13}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか2つの縮合二環であるか、あるいはR_{13}とR_{10}が、これらが結合するN原子とともに複素環を形成しており（ここで、R_{13}の任意の環原子が1つ以上のR_{14}またはR_{15}で任意に置換されていてもよい）；
各R_{14}は独立して、H、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、ペルハロアルキル、およびペルハロアルコキシ、－OR_{10}、－（CH_2）$_n$－$COOR_{10}$、－SR_{10}、－SO－R_{10}、－SO_2R_{10}、－（CH_2）$_n$－$NR_{11}R_{12}$、－NHCO（CH_2）$_n$－R_{12}、－N（R_{11}）CO（CH_2）$_n$－R_{12}、または－NH（CH_2）$_n$－R_{12}であり；
R_{15}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか2つの縮合二環であり（ここで、R_{15}の任意の環原子が1つ以上のR_{14}で任意に置換されていてもよい）；
各R_5は独立して、H、アルキル、アルコキシ、1つ以上のR_{53}で置換されたアルキル、ハロゲン、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、－CN、－OR_{50}もしくは－$NR_{51}R_{52}$であり；
W_2は－（CR_aR_b）$_{i2}$－L_2－（CR_aR_b）$_{j2}$－R_2またはR_5であるか、あるいはW_2およびR_5が、一体となって、W_2およびR_5が結合している環と縮合しており、かつ1、2または3つのヘテロ原子を有する5員または6員の複素環を構成する（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してO、NおよびSから選択され、このような複素環の任意の環原子が1つ以上の－（CR_aR_b）$_{i2}$－L_2－（CR_aR_b）$_{j2}$－R_2またはR_2で任意に置換されていてもよい）か、あるいはW_2が、フェニル環と縮合しており、かつ1、2または3つのヘテロ原子を有する5員または6員の複素環を構成し（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してO、NおよびSから選択され、このような複素環またはフェニル環の任意の環原子が1つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよく、このような縮合環部分の1つの環原子がL_3－R_{25}で任意に置換されている）；
L_2は、－O－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR_{20}－、－C（O）NR_{20}－、－N（R_{20}）－C（O）－、－N（R_{20}）－S（O_2）－、－S（O_2）－NR_{20}－、－SO_2－、－O（CH_2）$_q$CO－、－CO（CH_2）$_q$O

－、無、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリミジニルであり；

R_aおよびR_bはそれぞれ独立して、H、ヒドロキシ、メチルであるか、あるいは同じ炭素に結合するR_aとR_bがともに一体となって、オキソまたはシクロアルキルであり；

R_2は、R_{26}、$-O-(CH_2)_n-R_{26}$、R_{23}またはL_4-R_{23}であり；

L_4は、$-O-(CH_2)_n-$、$-C\equiv C-$、$-C(O)NR_{20}-(CH_2)_n-$、$-N(R_{20})-C(O)-(CH_2)_n-$、$-N(R_{20})-S(O_2)-$、$-S(O_2)-NR_{20}-$、またはシクロプロピレンであり；

各R_{20}は独立して、Hまたはアルキルであり；

R_{23}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であるか、あるいはR_{23}とR_{20}が、これらが結合するN原子とともに、任意にアリールまたはヘテロアリールと縮合した複素環を形成しており（ここで、R_{23}の任意の環原子が１つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよく、R_{23}の１つの環原子がL_3-R_{25}で任意に置換されている）；

各R_{24}は独立して、H、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、ニトロまたはアミノ、$-O-(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_n-O-R_{21}$、$-O-(CH_2)_n-O-R_{21}$、$-(CH_2)_n-NR_{21}R_{22}$、$-(CH_2)_n-N(R_{21})CO(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_n-N(R_{21})SO_2(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_n-SO_2-N(R_{21})-(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_n-CO(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_m-COO-R_{21}$、$-O-(CH_2)_n-COO-R_{21}$または$-(CH_2)_m-OCO-R_{21}$から選択され；

R_{21}およびR_{22}はそれぞれ独立して、Hまたはアルキル、$-(CH_2)_n-COOH$であるか、あるいはこれら２つが、それらが結合する窒素原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；

L_3は、無、$-O-$、$-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_n-NR_{20}-(CH_2)_n-$であり；

各R_{25}は独立して、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であり（ここで、R_{25}の任意の環原子が１つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよい）；

各R_{26}は独立して、H、アルキル、アルコキシ、オキソ、ヒドロキシおよびヒドロキシ置換アルキルから選択され；

Yは、$-C(O)-$、$-CH_2-$、$-C(O)-CH_2-$、または$-CH_2-C(O)-$であり；

Zは、$-(CR_aR_b)_n-C(O)-R_3$、$-(CR_aR_b)_n-R_3$、$-R_{34}-C(O)-R_3$、またはHであり；

R_3は、$-OR_{30}$、$-NR_{31}R_{32}$、$-NH(CR_aR_b)_n-C(O)-R_3$、または$-(CO)NHSO_2R_3$であり；

各R_{30}は独立して、Hまたはアルキルであり；

R_{31}およびR_{32}はそれぞれ独立して、Hまたは１つ以上のR_{33}で任意に置換されたC_1-C_6アルキルであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するN原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；

各R_{33}は独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、カルボキシル、$-COO-R_{30}$、または$-OR_{30}$であり；

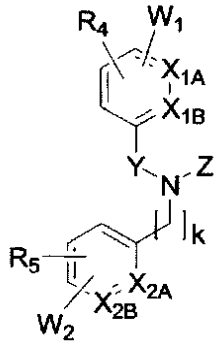
R_{34}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（ここで、R_{34}の任意の環原子が１つ以上のR_{35}で任意に置換されていてもよい）；

各R_{35}は独立して、H、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシまたはペルハロアルキルであり；

R_{40}およびR_{50}はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R_{41}およびR_{42}はそれぞれ独立して、Hまたはアルキル、－（CH_2）$_n$－COO－R_{40}、－C（O）－R_{40}、アリール、ヘテロアリールであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するN原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；
R_{51}およびR_{52}はそれぞれ独立して、Hまたはアルキル、－（CH_2）$_n$－COO－R_{50}、－C（O）－R_{50}、アリール、ヘテロアリールであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するN原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；
各R_{43}は独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、－$NR_{41}R_{42}$、またはアルコキシであり；
各R_{53}は独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、－$NR_{51}R_{52}$、またはアルコキシであり；
kは０、１、２、３または４であり；
各mは独立して、０または１であり；
各nは独立して、０、１、２、３または４であり；
各qは独立して、１または２であり；
ｉ１、ｉ２、ｊ１およびｊ２は各々、独立して、０、１、２、３または４である）
の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な異性体、同位体、鏡像体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物もしくは溶媒和物。

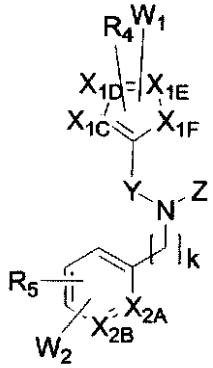
（項目２）
式Ｉ
【化１６７】



I

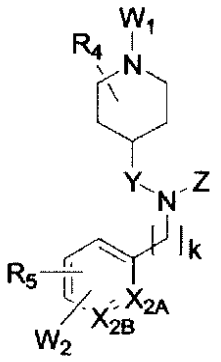
の構造を有する、項目１に記載の化合物。

（項目３）
式ＩＶ
【化１６８】



IV

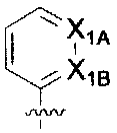
の構造を有する、項目１に記載の化合物。
（項目４）
式Ｖ
【化１６９】



Ｖ

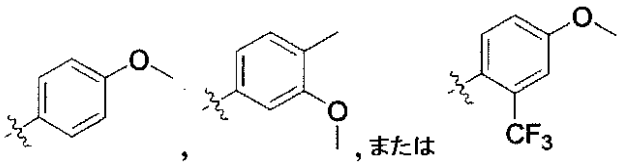
の構造を有する、項目１に記載の化合物。
（項目５）
X_{1A}、X_{1B}、X_{2A}、X_{2B}が各々、ＣまたはＣＨである、項目１～４に記載の化合物。
（項目６）
X_{1A}とX_{1B}のうち一方がＮである、項目１および２に記載の化合物。
（項目７）
X_{2A}とX_{2B}のうち一方がＮである、項目１～４および６に記載の化合物。
（項目８）
X_{1C}、X_{1D}およびX_{1E}のうち１つがＮである、項目１および３に記載の化合物。
（項目９）
X_{1D}がＮである、項目１および３に記載の化合物。
（項目１０）
X_{1F}がＯである、項目１および３に記載の化合物。
（項目１１）
Ｙが－Ｃ（Ｏ）－である、項目１～４に記載の化合物。
（項目１２）
Ｙが－CH_2－である、項目１～４に記載の化合物。
（項目１３）
Ｙが－Ｃ（Ｏ）－CH_2－である、項目１～４に記載の化合物。
（項目１４）
Ｙが－CH_2－Ｃ（Ｏ）－である、項目１～４に記載の化合物。
（項目１５）
Ｚが－（CH_2）$_n$－R_3であり、ここでＺのｎは０、１または２である、項目１～１４に記載の化合物。
（項目１６）
ＺがＨである、項目１～１４に記載の化合物。
（項目１７）
Ｚが－R_{34}－Ｃ（Ｏ）－R_3である、項目１～１４に記載の化合物。
（項目１８）
Ｚが－（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－R_3であり、ここでＺのｎは０、１または２である、項

目１～１４に記載の化合物。
（項目１９）
R_3が－ＯＨである、項目１７または１８に記載の化合物。
（項目２０）
ｋが１である、項目１～１９に記載の化合物。
（項目２１）
W_1が－（CR_aR_b）$_{i1}$－L_1－（CR_aR_b）$_{j1}$－R_1である、項目１～２０に記載の化合物。
（項目２２）
W_1が環部分：
【化１７０】

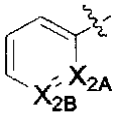


のパラ位に結合している、項目１、２、５～７および８～２１に記載の化合物。
（項目２３）
ｉ１が０である、項目１～２２に記載の化合物。
（項目２４）
ｉ１が１である、項目１～２２に記載の化合物。
（項目２５）
ｉ１が２である、項目１～２２に記載の化合物。
（項目２６）
ｊ１が０である、項目１～２５に記載の化合物。
（項目２７）
ｊ１が１である、項目１～２５に記載の化合物。
（項目２８）
ｊ１が２である、項目１～２５に記載の化合物。
（項目２９）
L_1が－NR_{10}Ｃ（Ｏ）－である、項目１～２８に記載の化合物。
（項目３０）
L_1が－NR_{10}－である、項目１～２８に記載の化合物。
（項目３１）
L_1が－Ｎ（R_{10}）SO_2－である、項目１～２８に記載の化合物。
（項目３２）
R_{10}が－Ｈである、項目２９～３１に記載の化合物。
（項目３３）
R_1がR_{13}である、項目１～３２に記載の化合物。
（項目３４）
R_1が－Ｏ－（CH_2）$_n$－R_{13}である、項目１～３２に記載の化合物。
（項目３５）
R_1のｎが０である、項目３４に記載の化合物。
（項目３６）
R_1のｎが１である、項目３４に記載の化合物。
（項目３７）
R_{13}がフェニルである、項目３３～３６に記載の化合物。
（項目３８）
R_{13}がシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである、項目３３～３６に記載の化

合物。
（項目３９）
R_{13}が、シクロペンチル、シクロヘキシル、チアゾリル、テトラヒドロフラニル、オキサゾリル、チオフェニル、１，２，４－オキサジアゾリル、フラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、またはピペリジニルである、項目３８に記載の化合物。
（項目４０）
R_{13}が、非置換であるか、または１つ以上の環位において、メチル、エチル、イソプロピル、ｔ－ブチル、－CF_3、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシル、－OCF_3、ハロゲン、メチルチオ、および－SO_2CH_3からなる群より選択される置換基で置換されている、項目３３～３９に記載の化合物。
（項目４１）
R_{13}が、メチル、メトキシ、Ｆまたは－CF_3のうちの１つ以上で置換されている、項目４０に記載の化合物。
（項目４２）
R_1が
【化１７１】

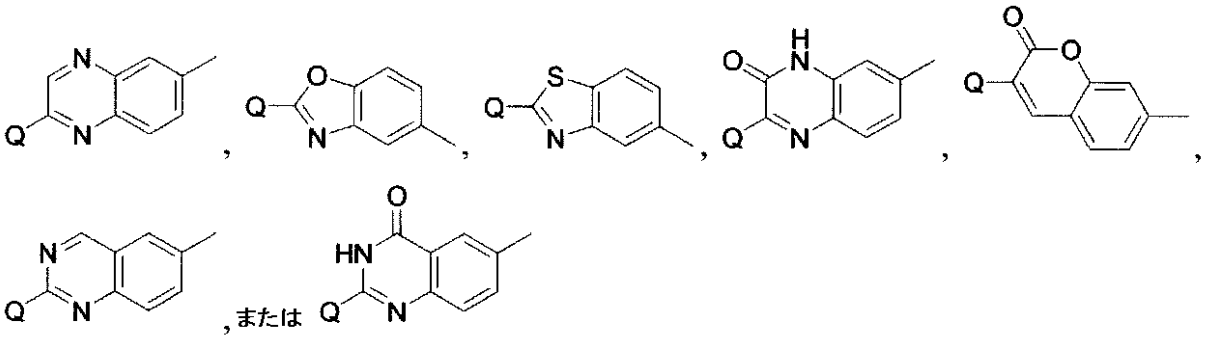


である、項目３３に記載の化合物。
（項目４３）
R_aとR_bの各々がＨである、項目２１～４２に記載の化合物。
（項目４４）
R_aとR_bの少なくとも一方が－CH_3である、項目２１～４２に記載の化合物。
（項目４５）
W_2が－$(CR_aR_b)_{i2}-L_2-(CR_aR_b)_{j2}-R_2$である、項目１～４４に記載の化合物。
（項目４６）
W_2が環部分：
【化１７２】



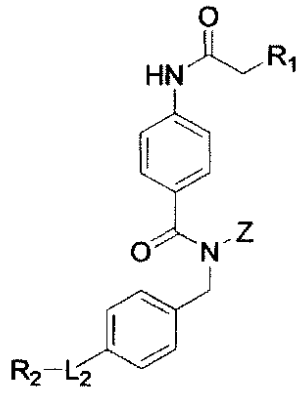
のパラ位に結合している、項目４５に記載の化合物。
（項目４７）
ｉ２が０である、項目４５または４６に記載の化合物。
（項目４８）
ｉ２が１である、項目４５または４６に記載の化合物。
（項目４９）
ｉ２が２である、項目４５または４６に記載の化合物。
（項目５０）
ｊ２が０である、項目４５～４９に記載の化合物。
（項目５１）

ｊ２が１である、項目４５～４９に記載の化合物。
（項目５２）
ｊ２が２である、項目４５～４９に記載の化合物。
（項目５３）
L_2が、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリミジニルである、項目４５～５２に記載の化合物。
（項目５４）
L_2がオキサジアゾリルである、項目４５～５３に記載の化合物。
（項目５５）
R_2が、アルキル、アルコキシ、－Ｏ－（CH_2）$_n$－R_{21}、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはアリールで置換されたフェニルである、項目４５～５４に記載の化合物。
（項目５６）
R_2が、－（CH_2）$_t$$CH_3$（式中、ｔは０、５、６、７、８または９である）で置換されたフェニルである、項目５５に記載の化合物。
（項目５７）
R_2が、－Ｏ（CH_2）$_t$$CH_3$（式中、ｔは４、５、６、７または８である）で置換されたフェニルである、項目５５に記載の化合物。
（項目５８）
R_2が、－Ｏ－（CH_2）$_n$－R_{21}（式中、ｎは１、２または３であり、R_{21}はイソプロピルである）で置換されたフェニルである、項目５５に記載の化合物。
（項目５９）
R_2が、R_{25}で置換されたフェニルであり、ここで、R_{25}はフェニル、シクロヘキシルまたはピペリジルである項目５５に記載の化合物。
（項目６０）
R_{25}がメチルで置換されている、項目５９に記載の化合物。
（項目６１）
前記メチルがR_{25}のオルト位に結合している、項目６０に記載の化合物。
（項目６２）
R_aとR_bの各々がＨである、項目４５～６１に記載の化合物。
（項目６３）
R_aとR_bの少なくとも一方が－CH_3である、項目４５～６１に記載の化合物。
（項目６４）
W_2とR_5が、一体となって、該W_2とR_5が結合する環と縮合して以下の構造：
【化１７３】



（式中、Ｑは－（CR_aR_b）$_{i2}$－L_2－（CR_aR_b）$_{j2}$－R_2である）
を有する二環式複素環を形成する５員または６員の複素環を構成する、項目１～４４に記載の化合物。
（項目６５）

Ｑが－Ｃ（Ｏ）－Ｒ２３またはＲ２３である、項目６４に記載の化合物。
（項目６６）
Ｒ２３が、１つ以上のＲ２４で置換されたフェニルである、項目６５に記載の化合物。
（項目６７）
Ｗ２が、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ［ｄ］イソオキサゾリル、またはベンゾ［ｃ］イソオキサゾリルであり、ここで、このような縮合環部分の任意のフェニル環原子が１つ以上のＲ２４で任意に置換されており、このような縮合環部分の１つのフェニル環原子がＬ３－Ｒ２５で任意に置換されている、項目１～４４に記載の化合物。
（項目６８）
式ＩＩ
【化１７４】



II

（式中、
Ｒ１は、Ｒ１３または－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－Ｒ１３またはＲ１０であり；
Ｒ１０、Ｒ１１およびＲ１２はそれぞれ独立して、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ１３は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であるか、あるいはＲ１３とＲ１０が、これらが結合するＮ原子とともに複素環を形成しており（ここで、Ｒ１３の任意の環原子が１つ以上のＲ１４またはＲ１５で任意に置換されていてもよい）；
各Ｒ１４は独立して、Ｈ、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、ペルハロアルキル、およびペルハロアルコキシ、－ＯＲ１０、－（ＣＨ２）ｎ－ＣＯＯＲ１０、－ＳＲ１０、－ＳＯ－Ｒ１０、－ＳＯ２Ｒ１０、－ＮＲ１１Ｒ１２、－ＮＨＣＯ（ＣＨ２）ｎ－Ｒ１２、－Ｎ（Ｒ１１）ＣＯ（ＣＨ２）ｎ－Ｒ１２、または－ＮＨ（ＣＨ２）ｎ－Ｒ１２であり；
Ｒ１５は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であり（ここで、Ｒ１５の任意の環原子が１つ以上のＲ１４で任意に置換されていてもよい）；
Ｌ２は、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ２０－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２０－、－Ｎ（Ｒ２０）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ２０）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－ＮＲ２０－、－ＳＯ２－、－Ｏ（ＣＨ２）ｑＣＯ－、－ＣＯ（ＣＨ２）ｑＯ－、無、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリミジニルであり；
Ｒ２は、Ｒ２６、－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－Ｒ２６、Ｒ２３または－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－Ｒ２３であり；
各Ｒ２０は独立して、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ２３は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール

、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であるか、あるいはR_{23}とR_{20}が、これらが結合するＮ原子とともに、任意にアリールまたはヘテロアリールと縮合した複素環を形成しており（ここで、R_{23}の任意の環原子が１つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよく、R_{23}の１つの環原子がL_3-R_{25}で任意に置換されている）；

各R_{24}は独立して、Ｈ、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、ニトロまたはアミノ、$-O-(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_n-O-R_{21}$、$-O-(CH_2)_n-O-R_{21}$、$-(CH_2)_n-NR_{21}R_{22}$、$-(CH_2)_n-N(R_{21})CO(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_n-N(R_{21})SO_2(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_n-SO_2-N(R_{21})-(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_n-CO(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_m-COO-R_{21}$、$-O-(CH_2)_n-COO-R_{21}$または$-(CH_2)_m-OCO-R_{21}$から選択され；

R_{21}およびR_{22}はそれぞれ独立して、Ｈまたはアルキル、$-(CH_2)_n-COOH$であるか、あるいはこれら２つが、それらが結合する窒素原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；

L_3は、無、$-O-$、$-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_n-NR_{20}-(CH_2)_n-$であり；

各R_{25}は独立して、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であり（ここで、R_{25}の任意の環原子が１つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよい）；

各R_{26}は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、オキソ、ヒドロキシおよびヒドロキシ置換アルキルから選択され；

Ｚは、$-(CH_2)_n-C(O)-R_3$、$-(CH_2)_n-R_3$、$-R_{34}-C(O)-R_3$またはＨであり；

R_{34}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（ここで、R_{34}の任意の環原子が１つ以上のR_{35}で任意に置換されていてもよい）；

各R_{35}は独立して、Ｈ、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシまたはペルハロアルキルであり；

R_3は、$-OR_{30}$、または$-NR_{31}R_{32}$であり；

各R_{30}は独立して、Ｈまたはアルキルであり；

R_{31}およびR_{32}はそれぞれ独立して、Ｈまたは１つ以上のR_{33}で任意に置換されたC_1-C_6アルキルであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するＮ原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；

各R_{33}は独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、カルボキシル、$-COO-R_{30}$、または$-OR_{30}$であり；

各ｍは独立して、０または１であり；

各ｎは独立して、０、１、２、３または４であり；

各ｑは独立して、１または２である）

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な異性体、同位体、鏡像体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物もしくは溶媒和物。

（項目６９）

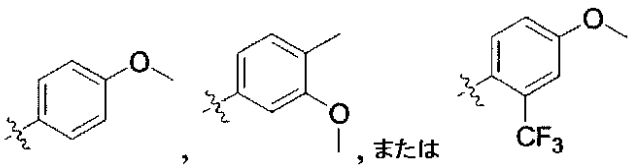
R_1が、メチル、エチル、イソプロピル、ｔ－ブチル、$-CF_3$、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシル、$-OCF_3$またはハロゲン、メチルチオおよび$-SO_2CH_3$からなる群より独立して選択される１つ以上の置換基で置換されたフェニルである、項目６８に記載の化合物。

（項目７０）

R_1が、メチル、メトキシおよび$-CF_3$からなる群より独立して選択される１つ以上の置換基で置換されたフェニルである、項目６９に記載の化合物。

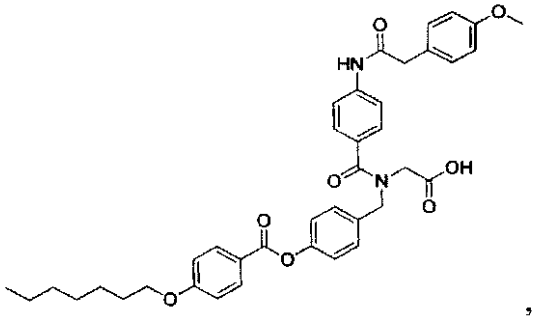
（項目７１）

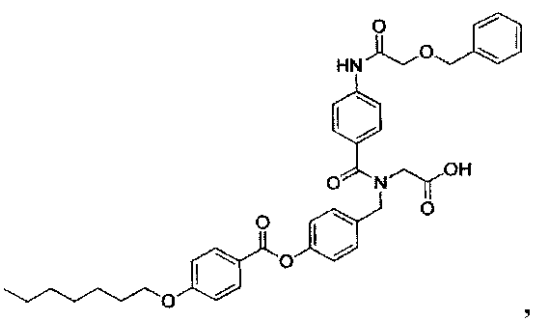
R_1が
【化１７５】



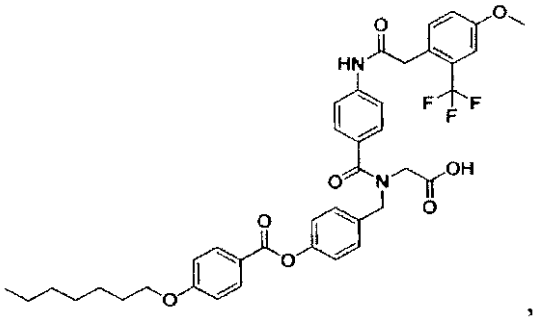
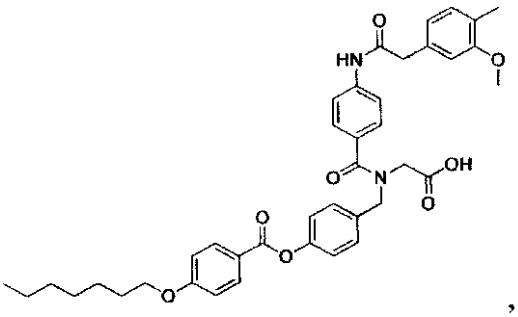
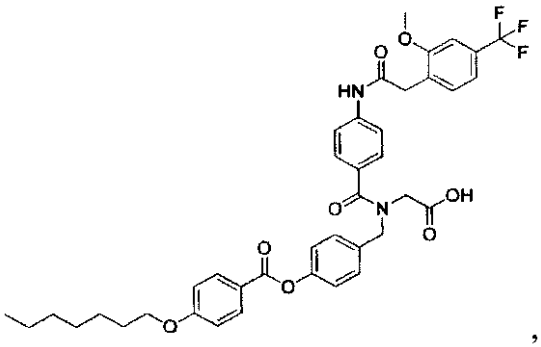
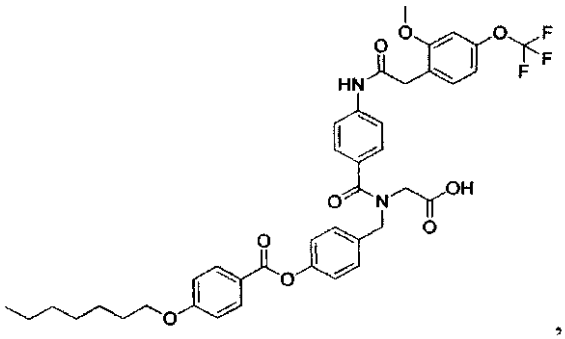
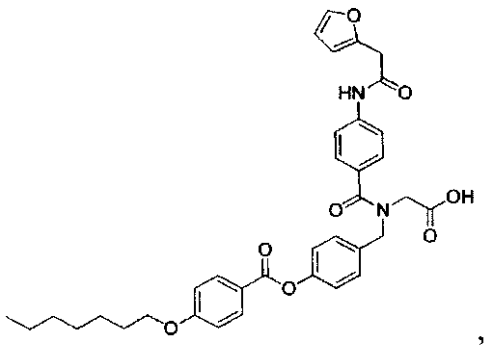
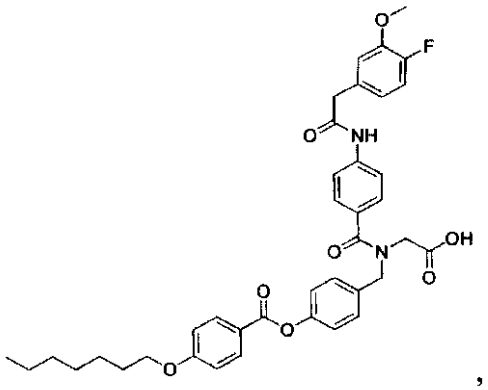
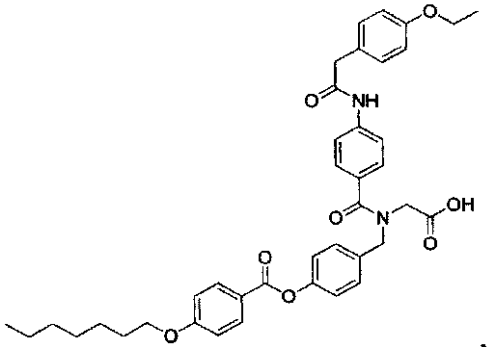
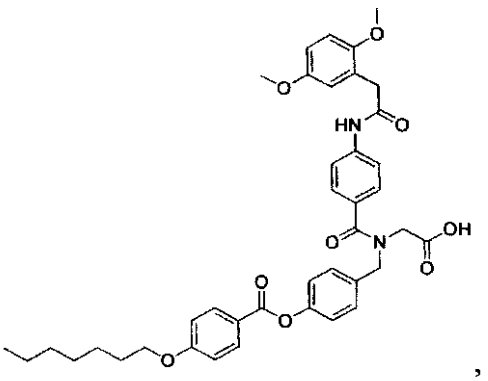
である、項目６９に記載の化合物。

（項目７２）
Ｚが－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＨである、項目６８～７１に記載の化合物。
（項目７３）
L_2が、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリミジニルである、項目６８～７２に記載の化合物。
（項目７４）
L_2が－ＯＣ（Ｏ）－である、項目７３に記載の化合物。
（項目７５）
L_2がオキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリミジニルである、項目７３に記載の化合物。
（項目７６）
R_2が、ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシまたはオクチルオキシで置換されたフェニルである、項目６８～７５に記載の化合物。
（項目７７）
R_2が、メチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルまたはノニルで置換されたフェニルである、項目６８～７６に記載の化合物。
（項目７８）
R_2がビフェニルである、項目６８～７５に記載の化合物。
（項目７９）
前記ビフェニルの遠位環がメチルで置換されている、項目７８に記載の化合物。
（項目８０）
前記ビフェニルのメチル置換基が該ビフェニルの遠位フェニル環のオルト位に存在している、項目７９に記載の化合物。
（項目８１）
以下の化合物１～５１５：
【化１７６－１】

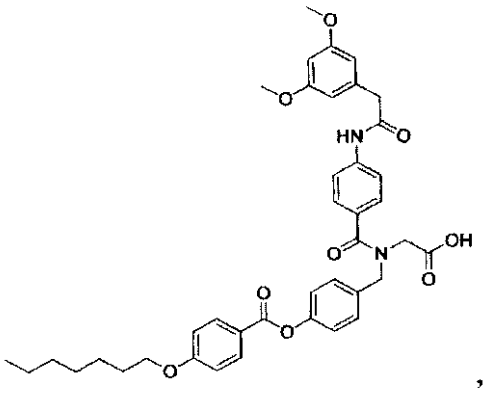
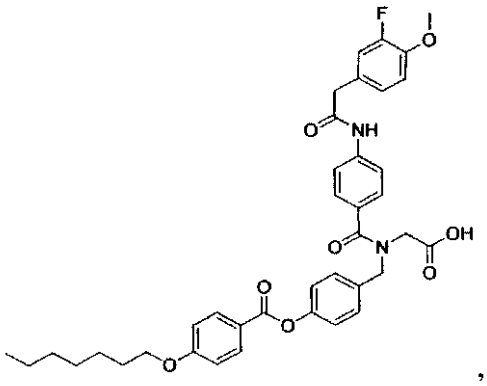
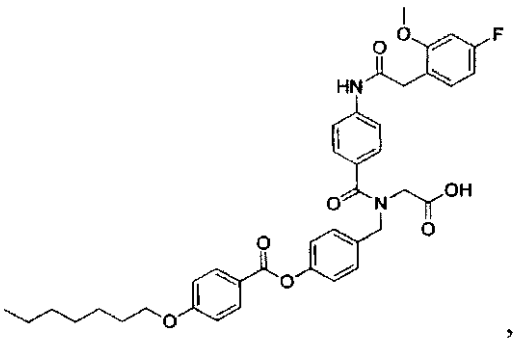
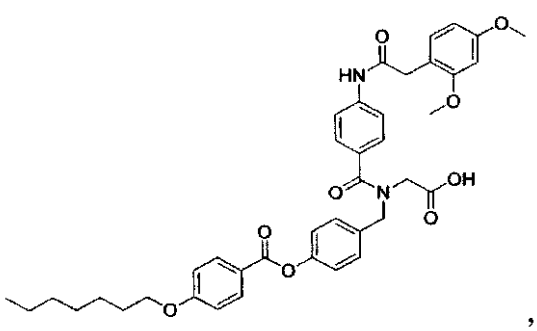
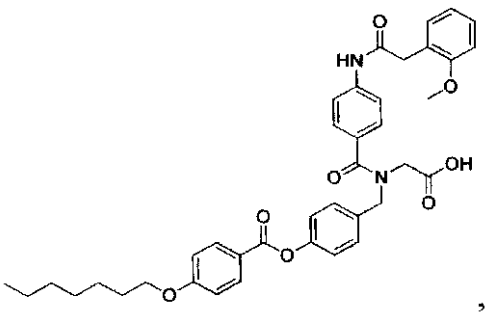
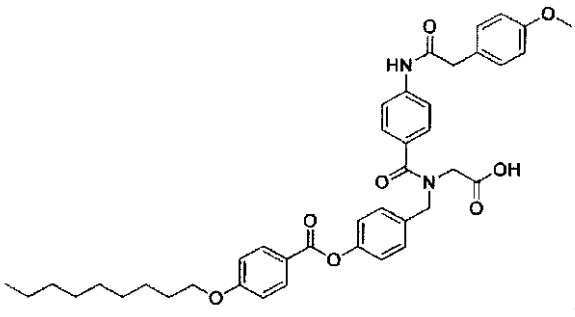
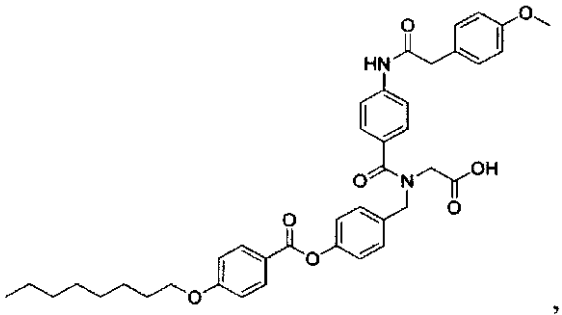
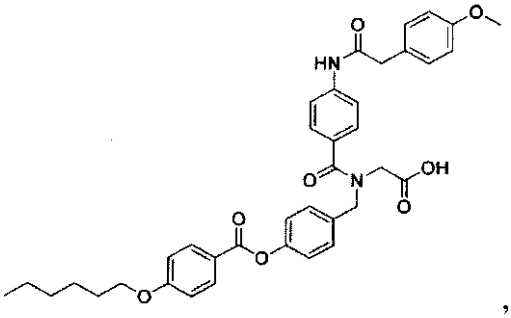
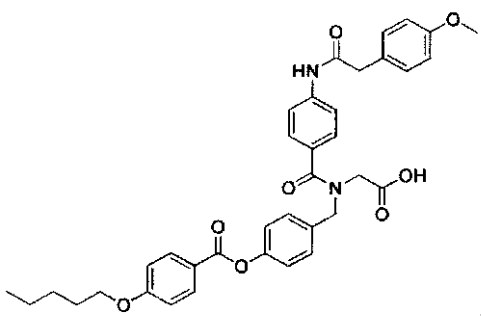
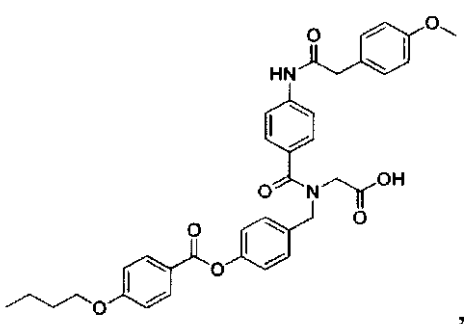




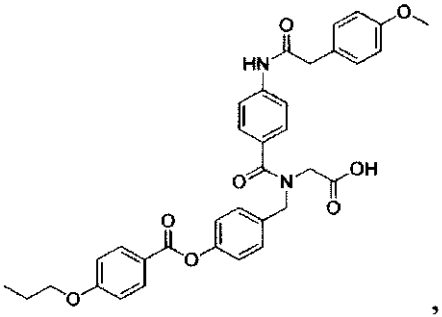
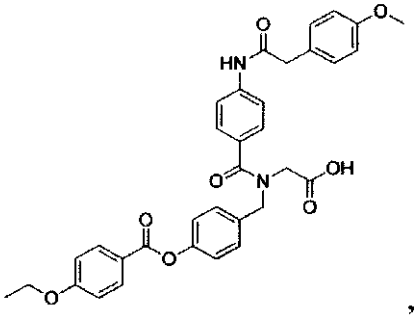
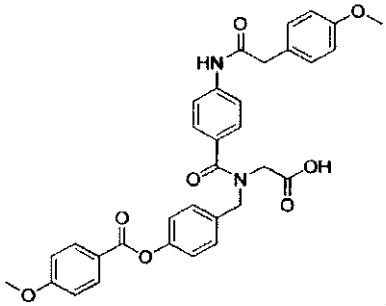
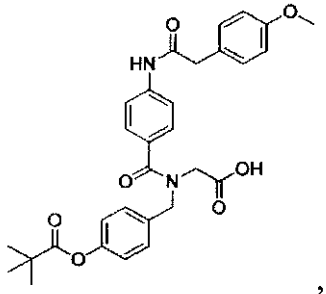
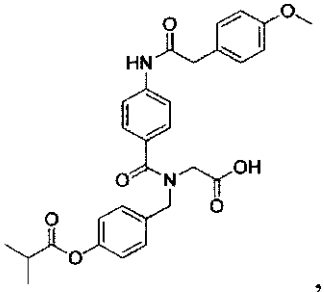
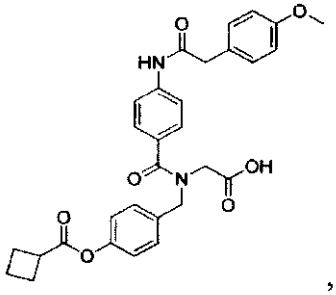
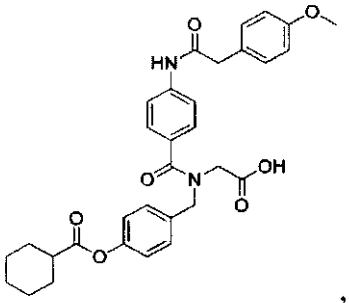
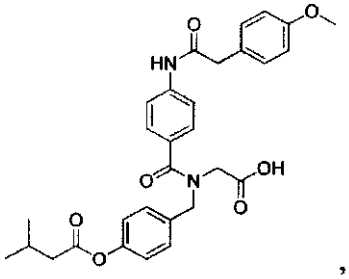
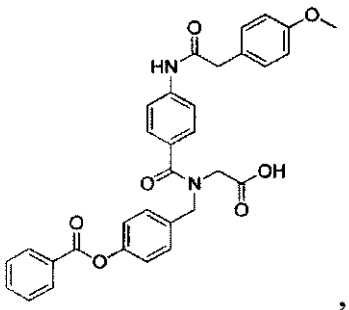
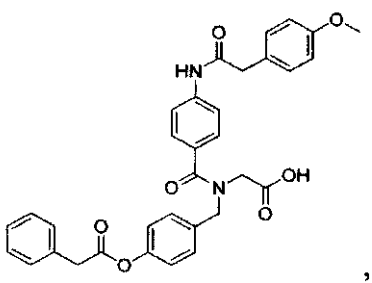
【化１７６－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

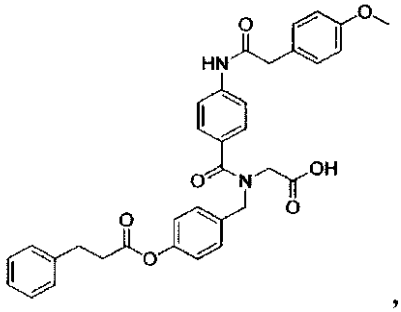
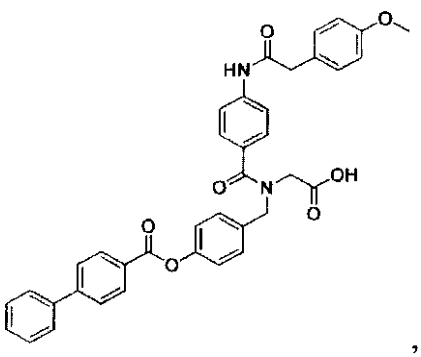
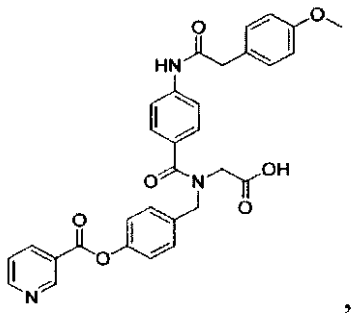
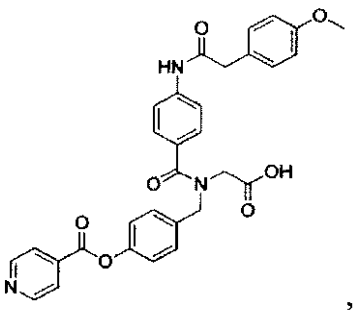
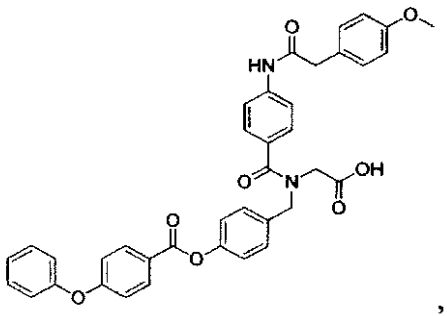
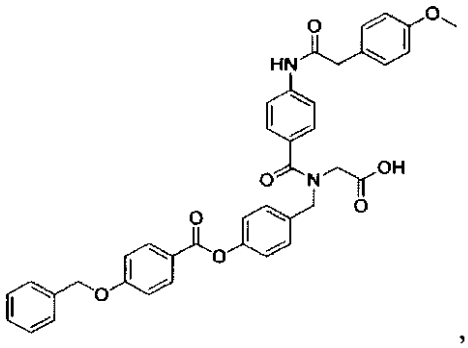
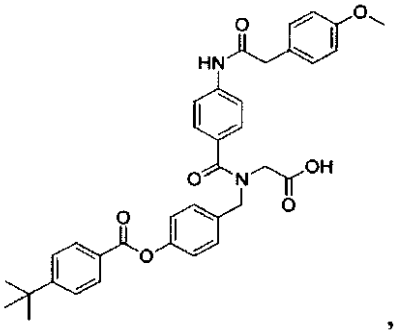
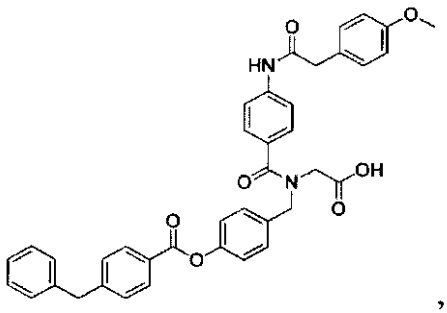
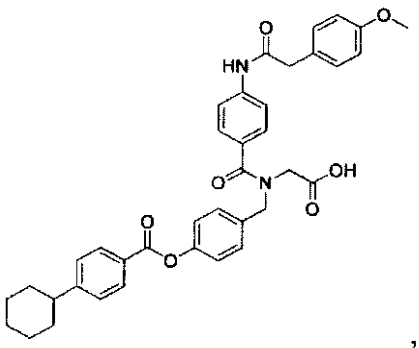
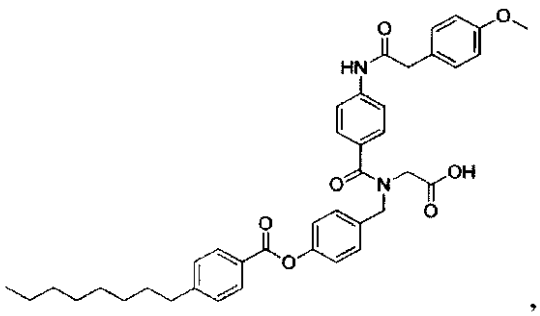
【化１７６－３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

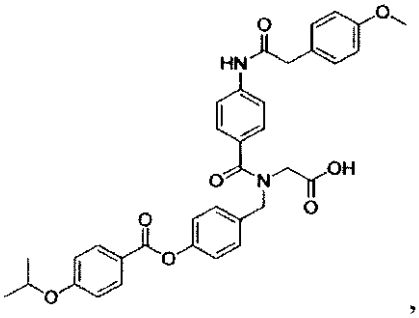
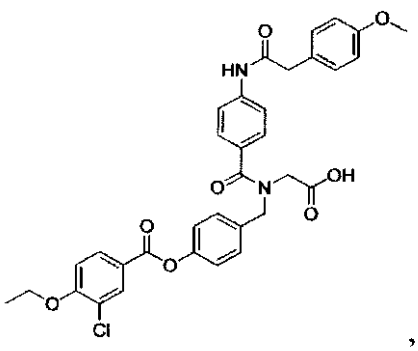
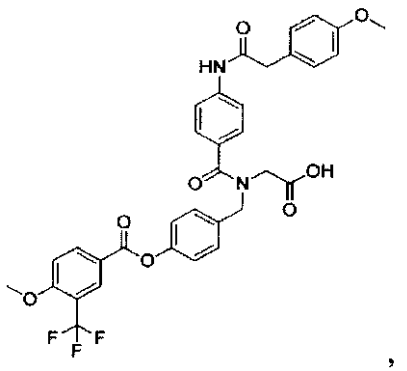
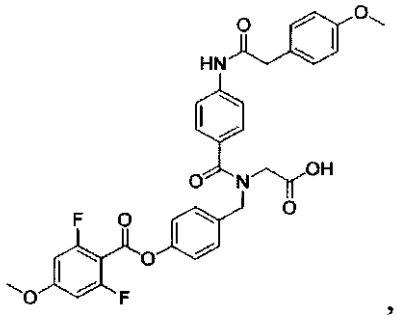
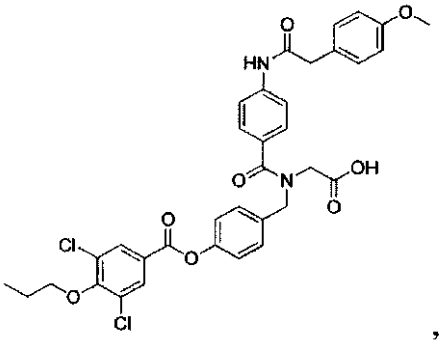
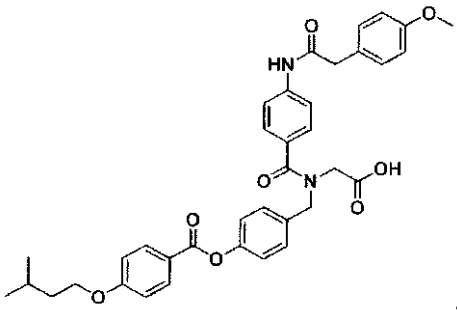
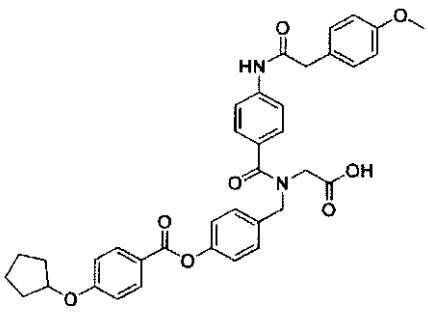
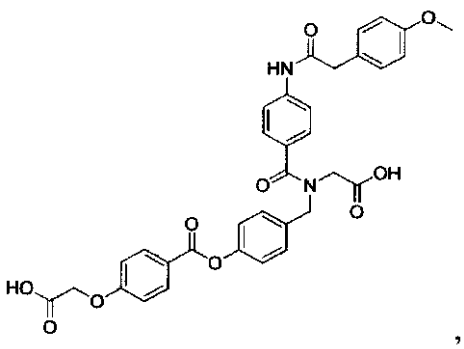
【化１７６－４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

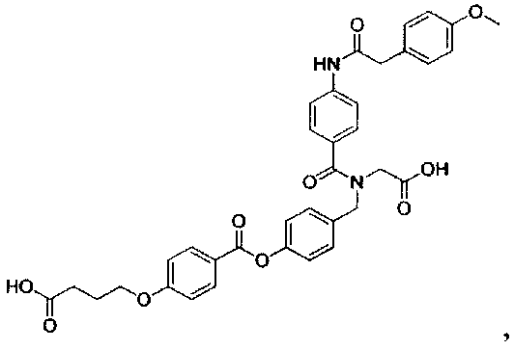
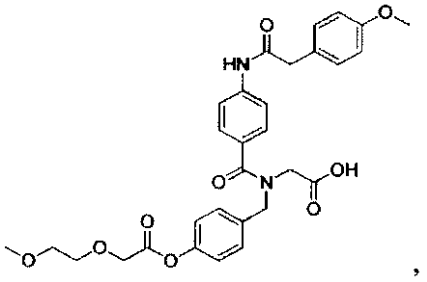
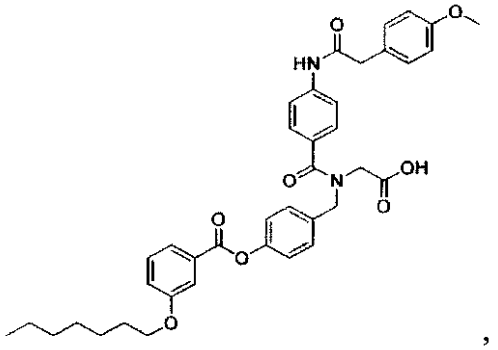
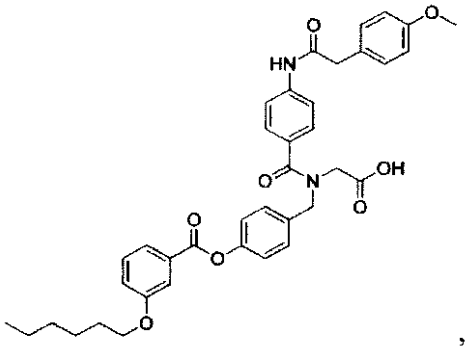
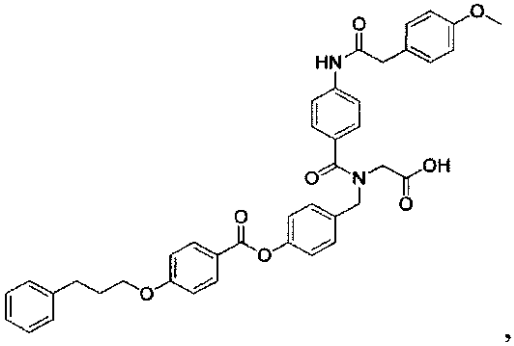
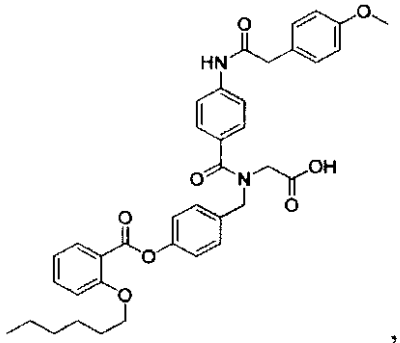
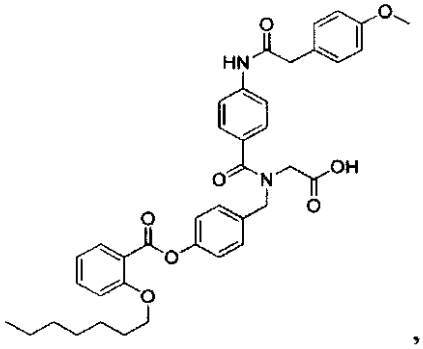
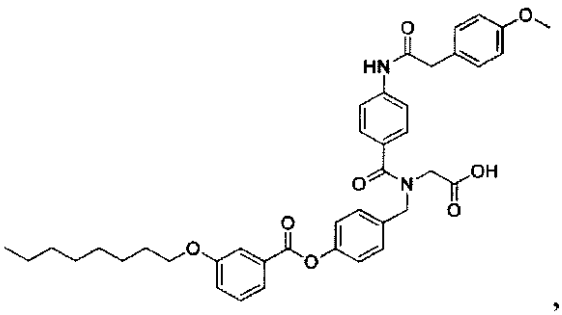
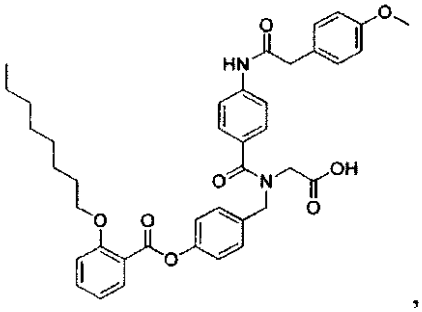
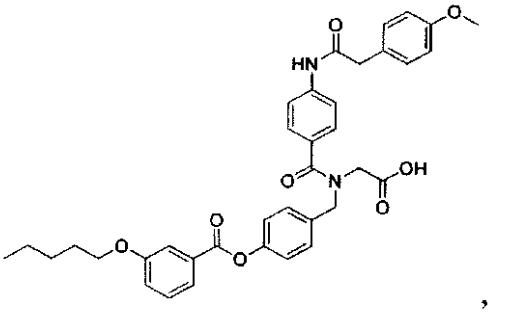
【化１７６－５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

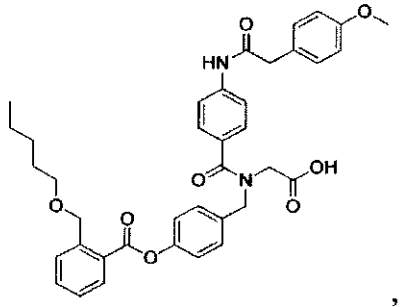
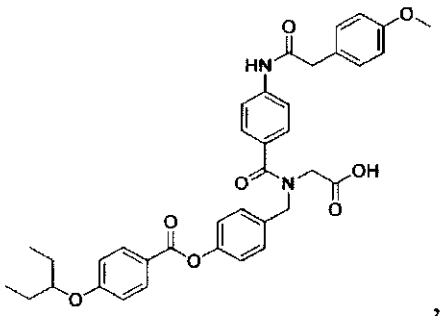
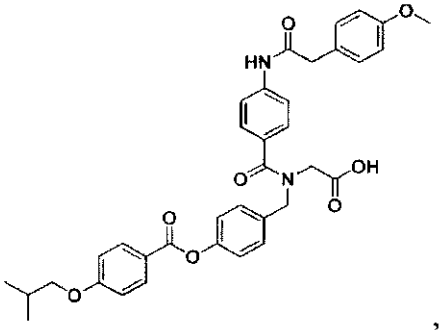
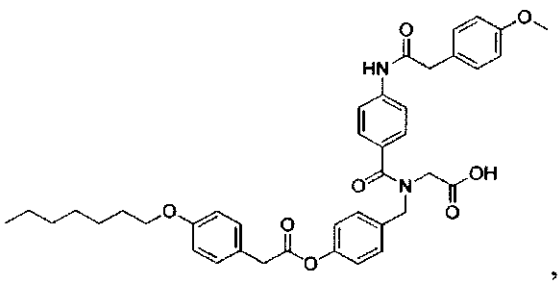
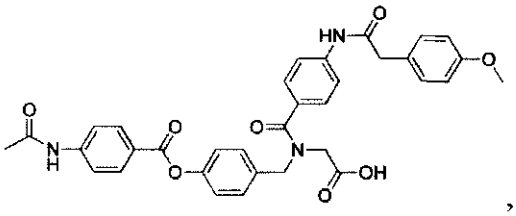
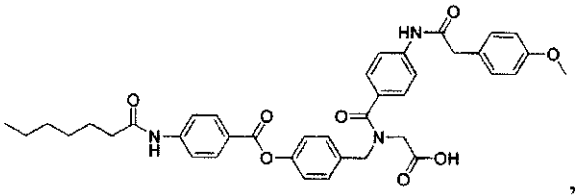
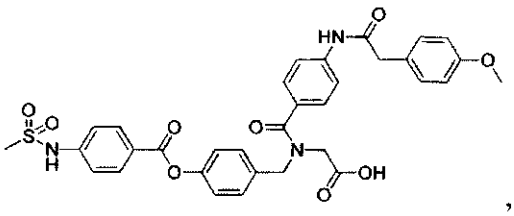
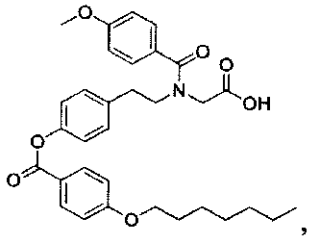
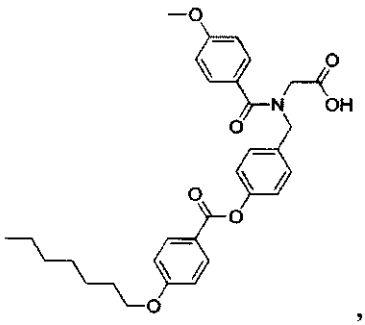
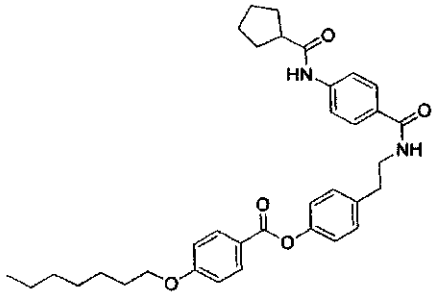
【化１７６－６】


,

,

,

,

,

,

,

,
40

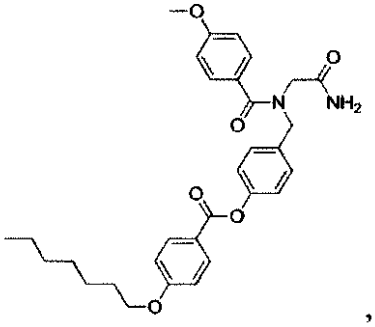
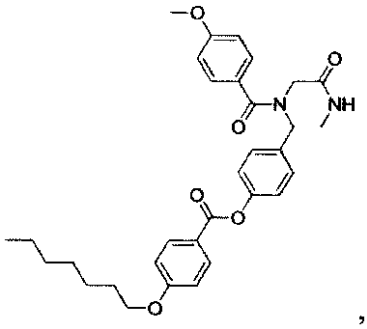
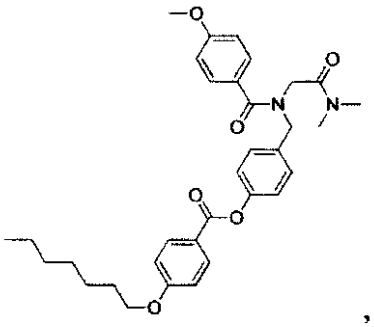
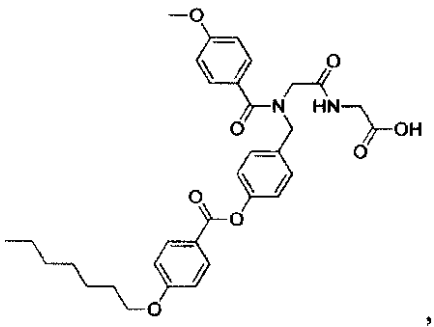
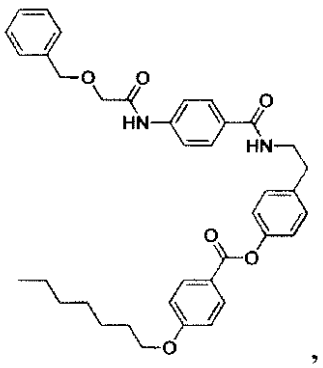
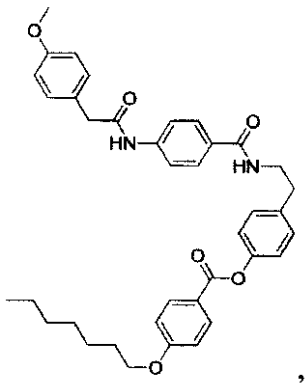
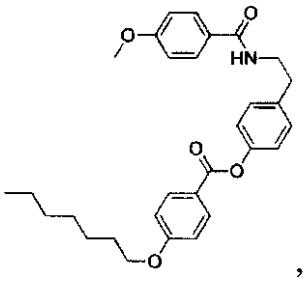
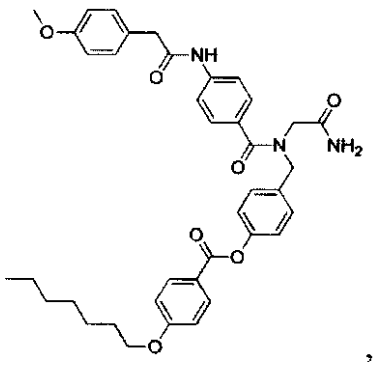
【化１７６－７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

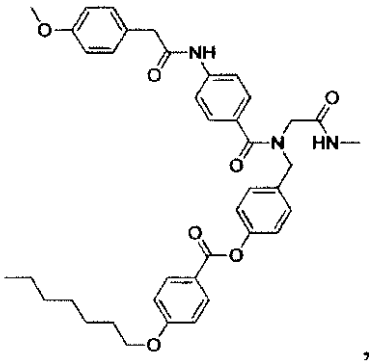
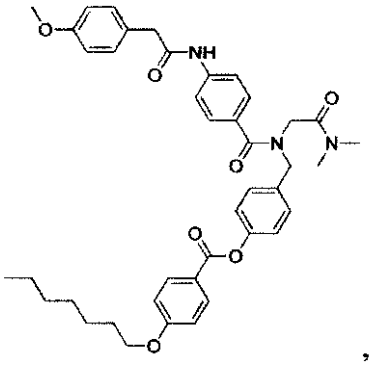
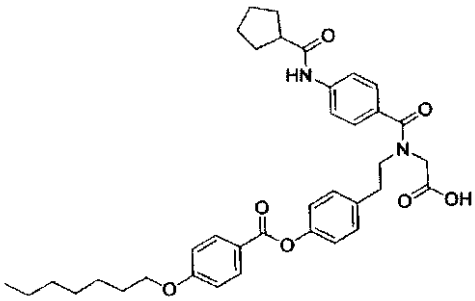
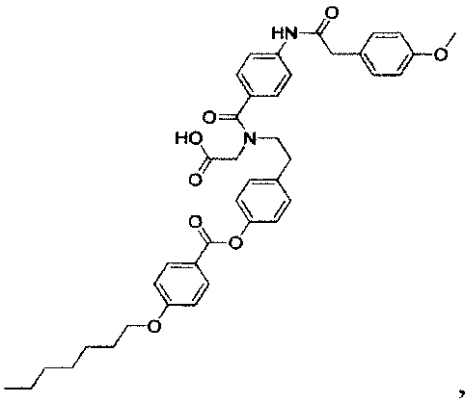
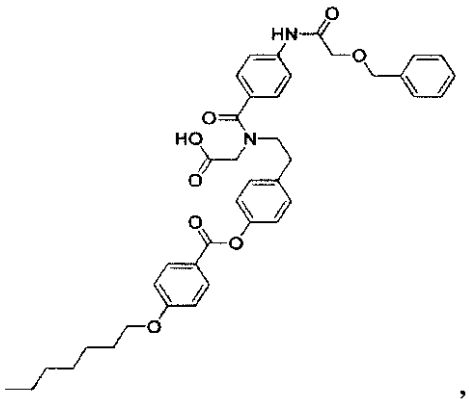
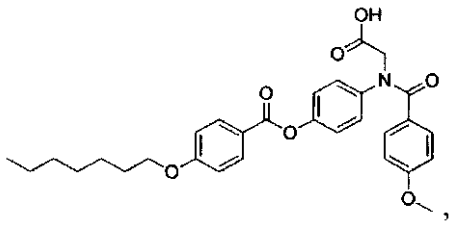
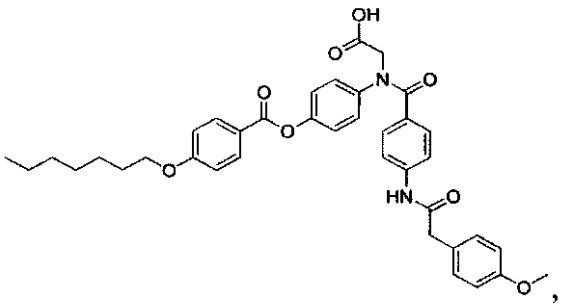
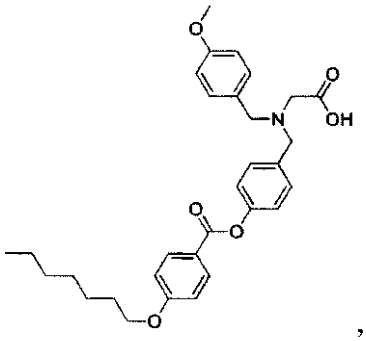
【化１７６－８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

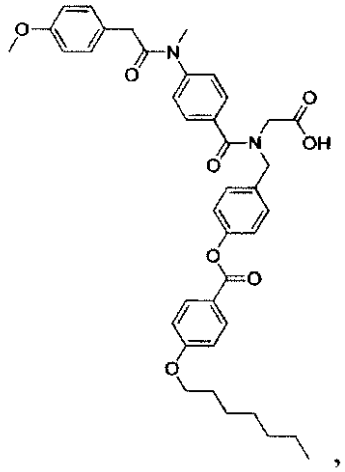
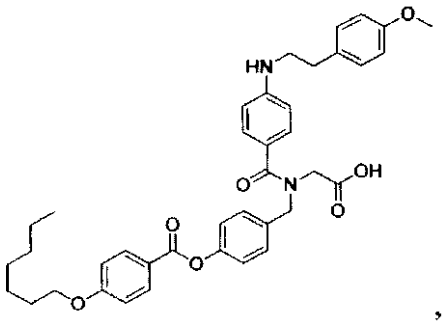
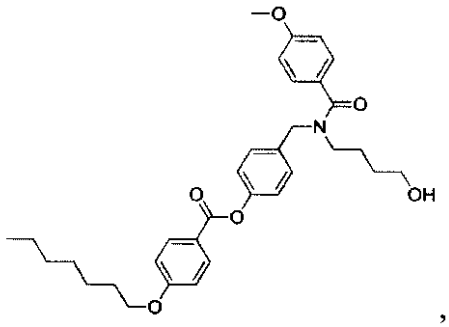
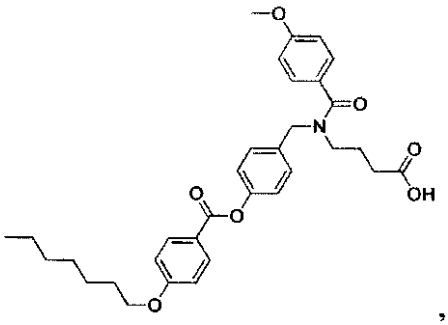
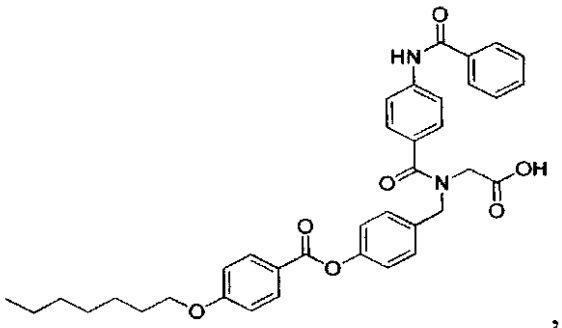
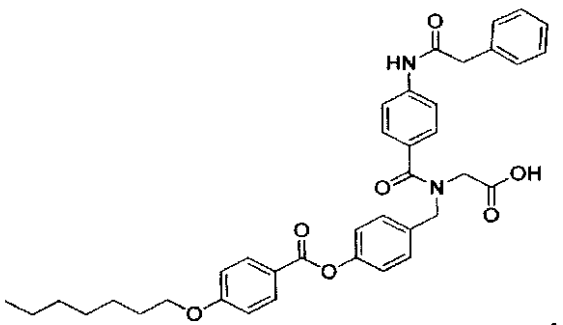
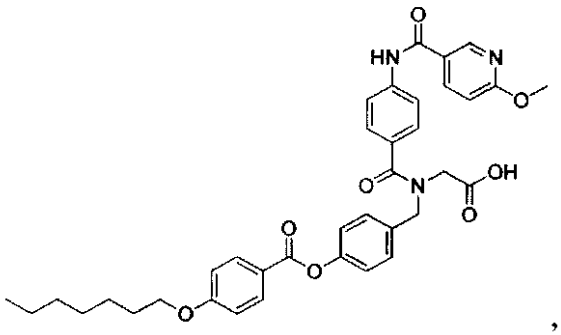
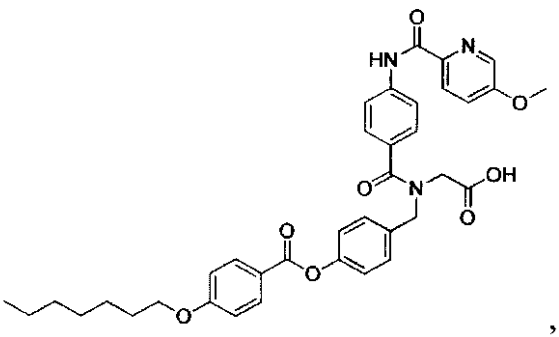
【化１７６－９】


,

,

,

,

,

,

,

,

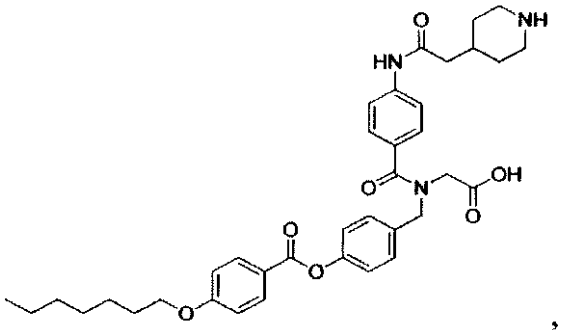
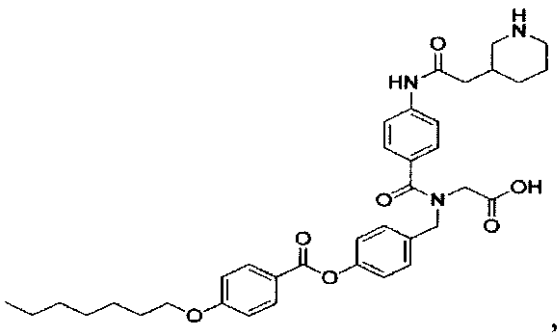
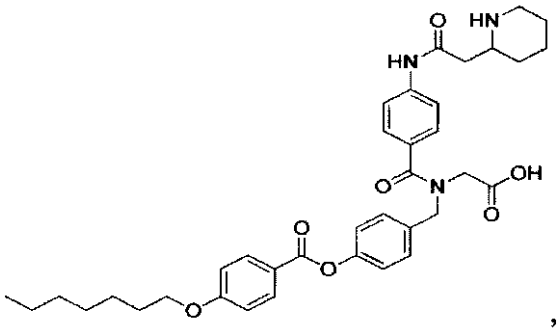
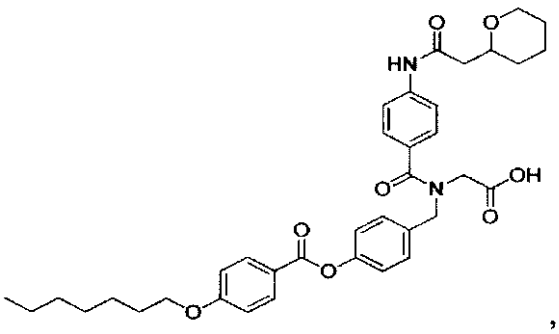
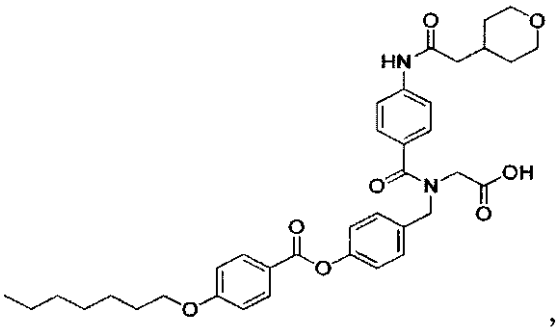
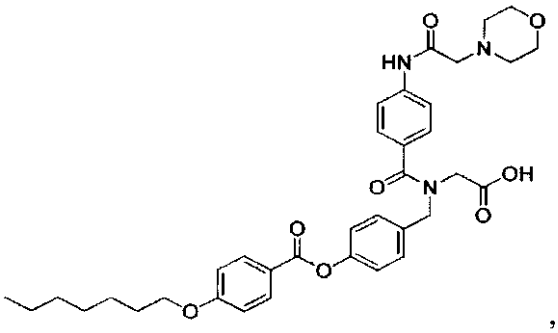
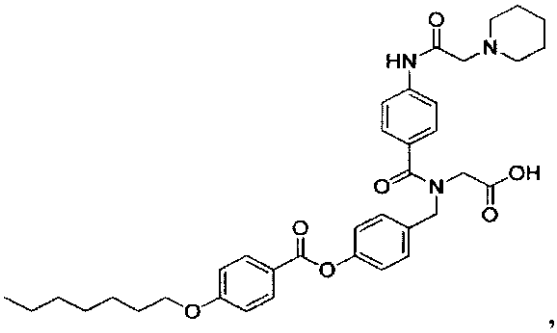
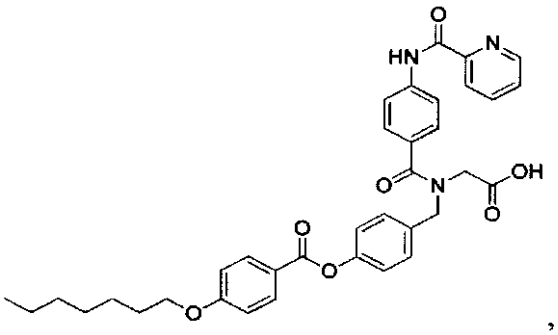
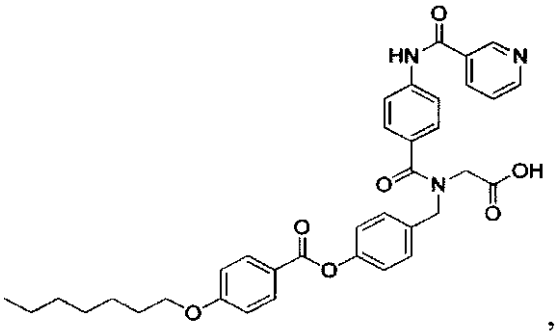
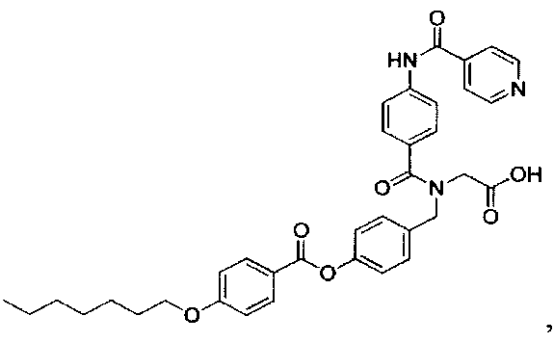
【化１７６－１０】


,

,

,

,

,

,

,

,

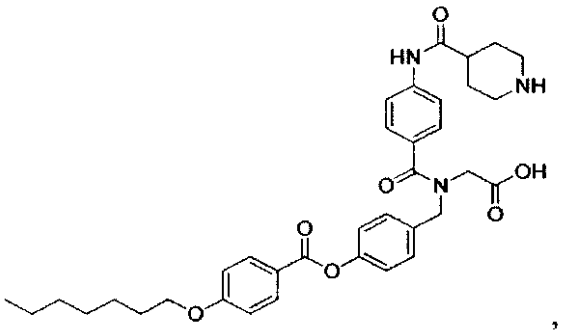
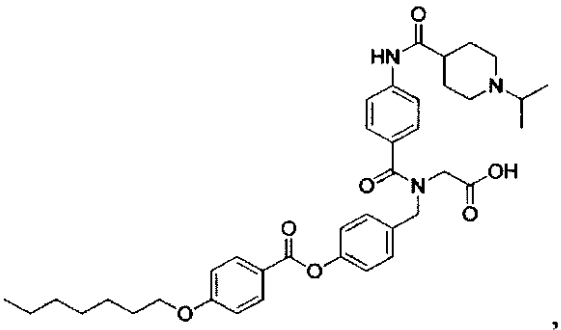
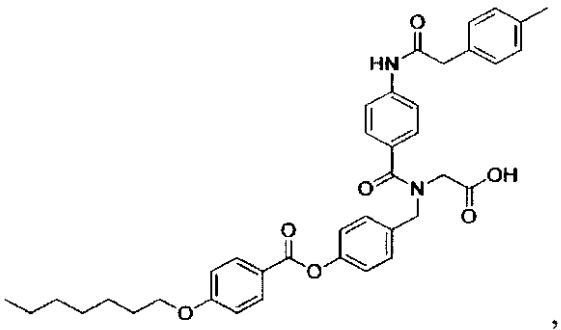
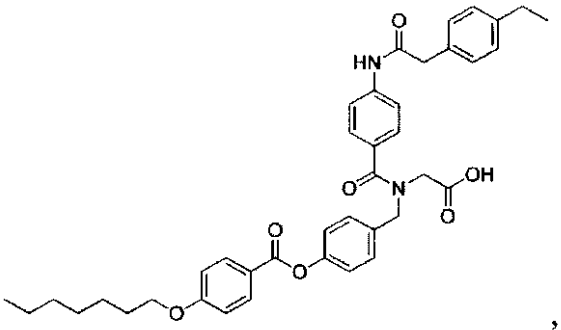
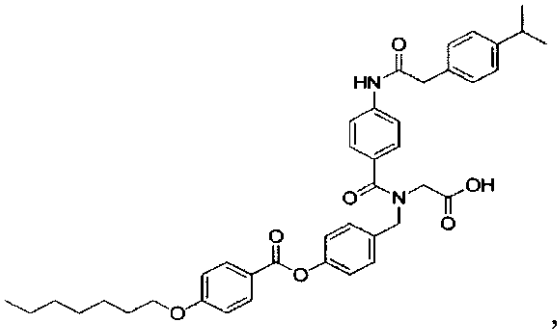
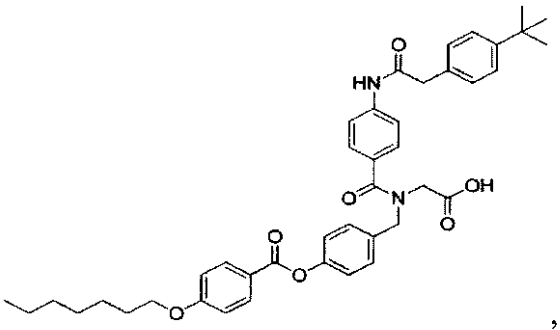
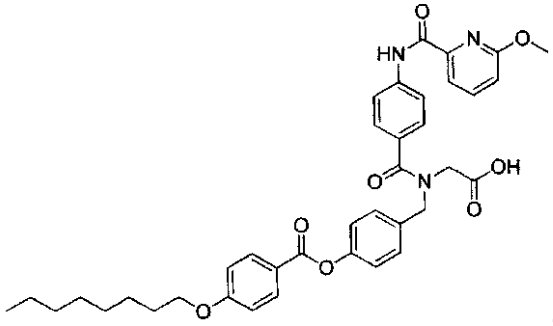
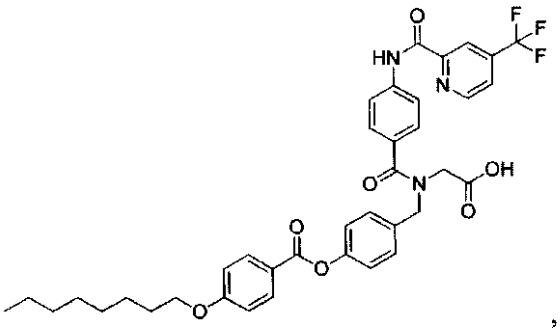
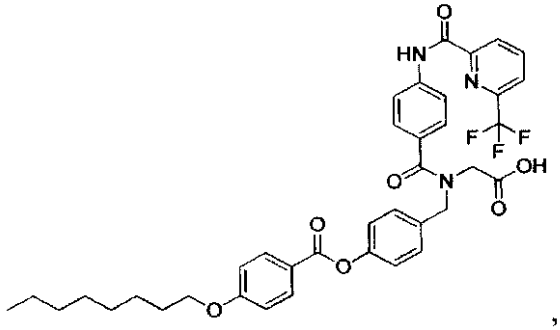
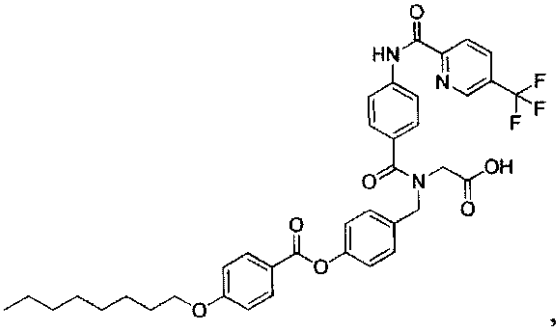
【化１７６－１１】


,

,

,

,

,

,

,

,

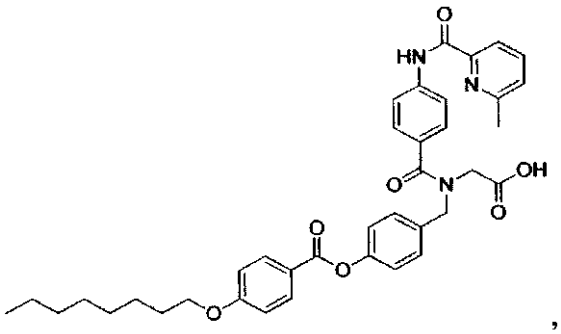
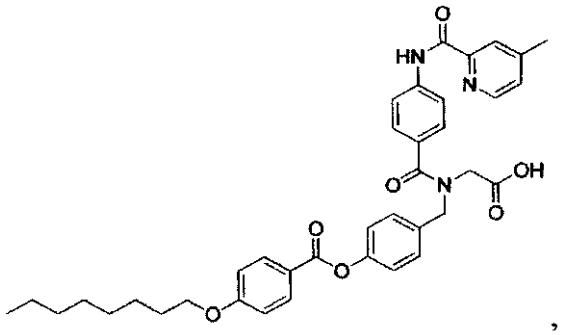
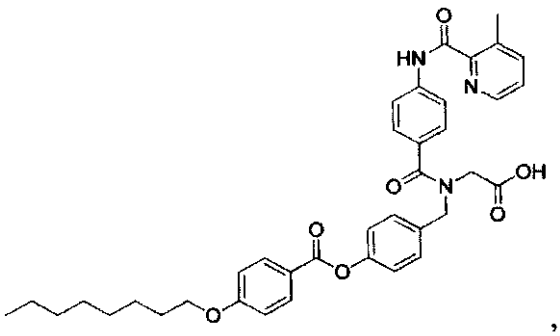
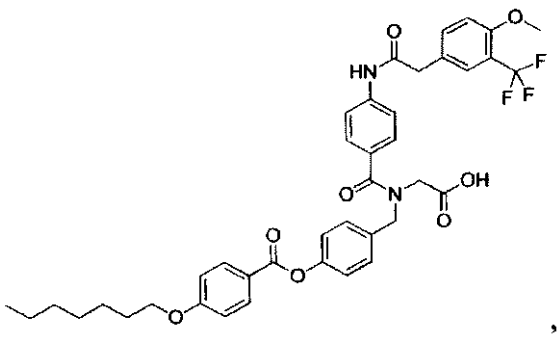
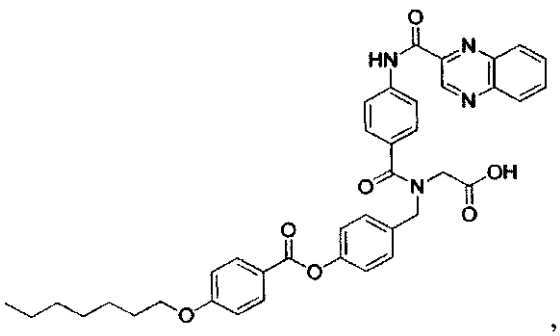
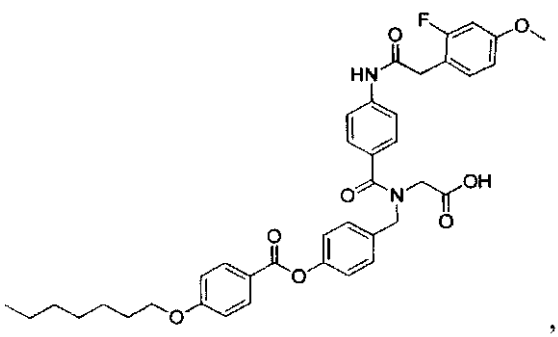
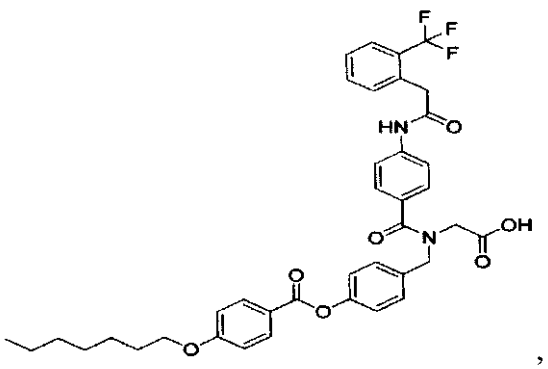
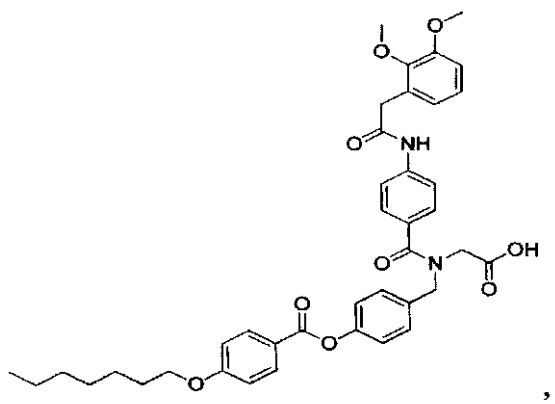
【化１７６－１２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

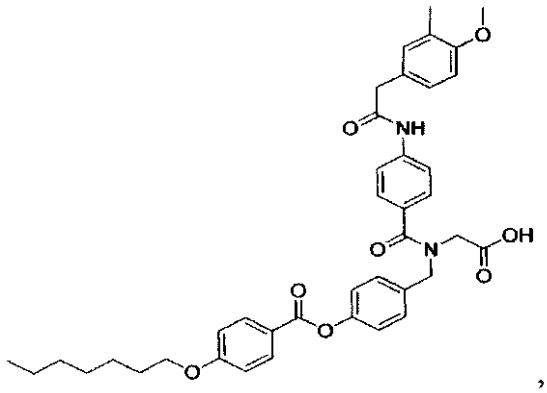
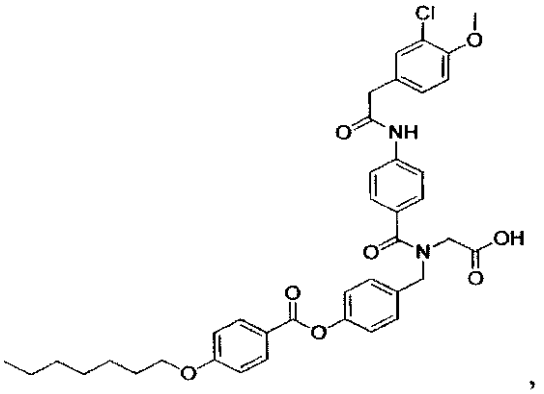
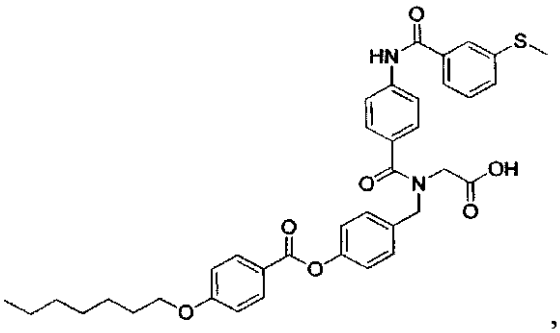
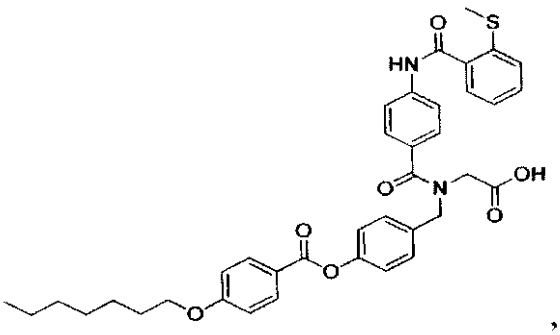
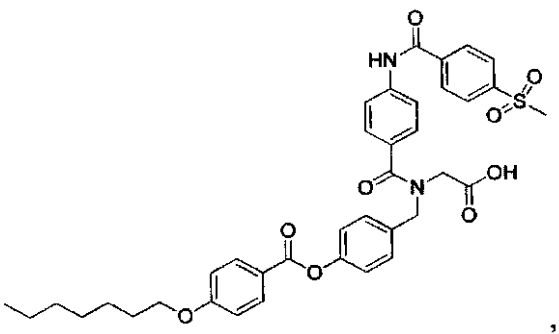
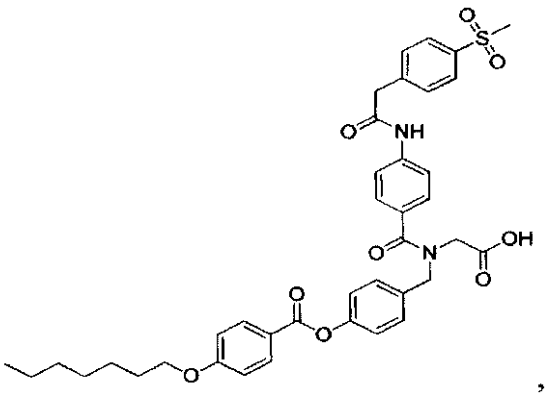
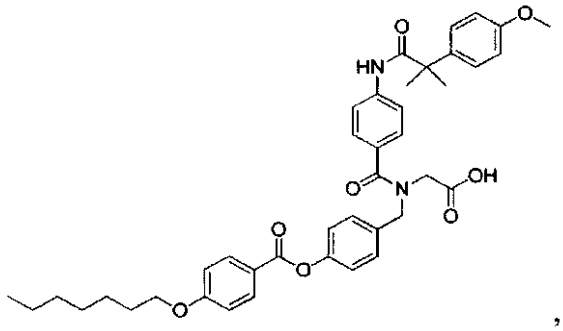
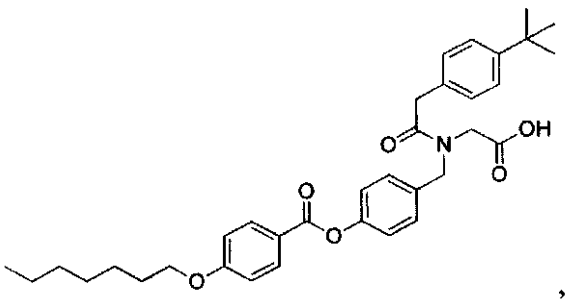
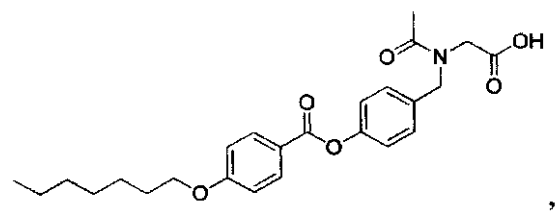
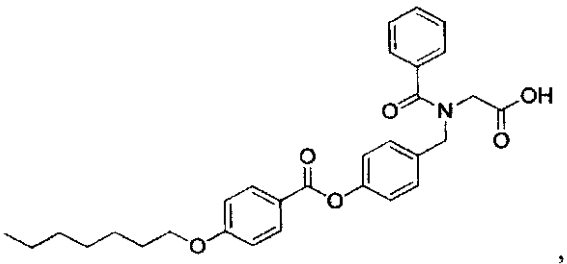
【化１７６－１３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

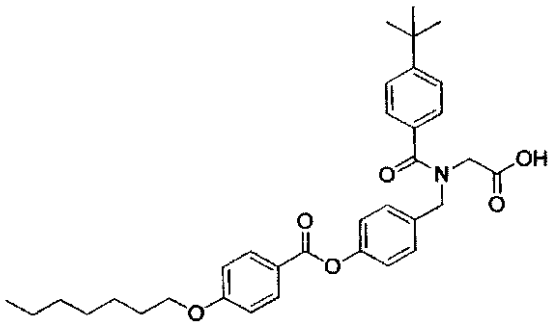
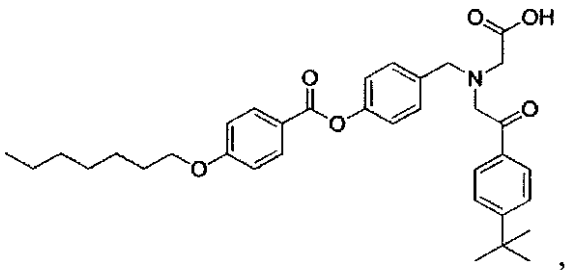
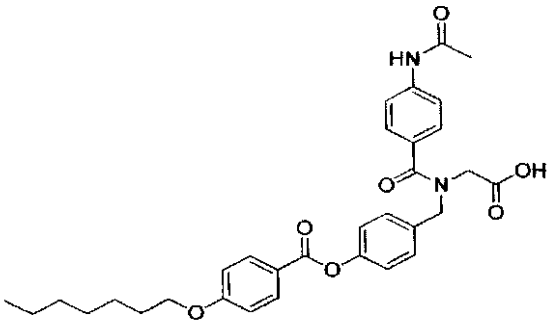
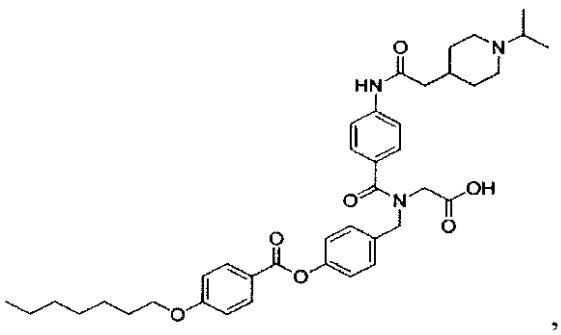
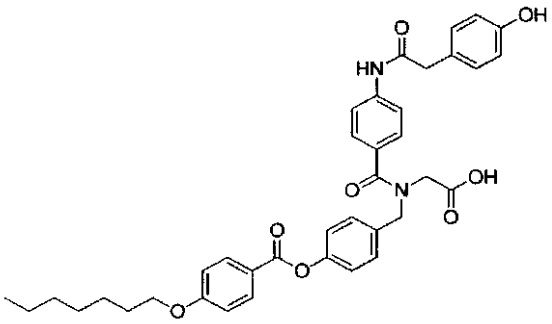
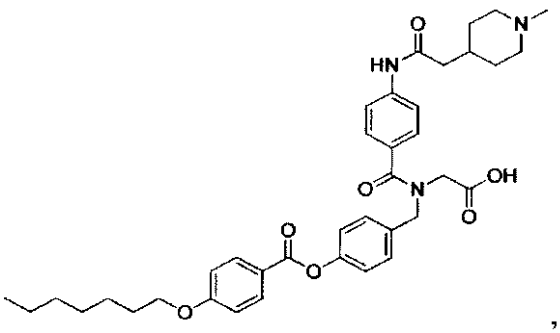
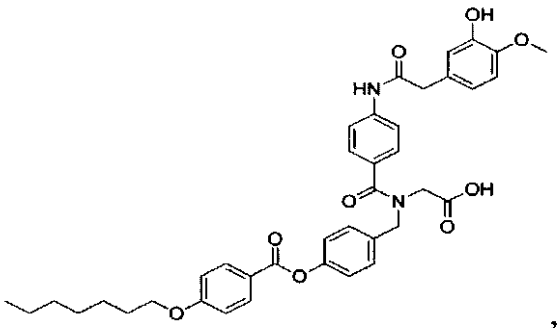
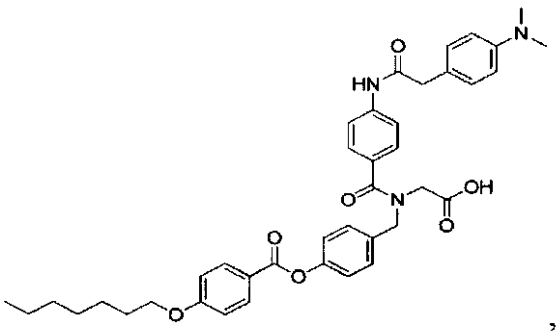
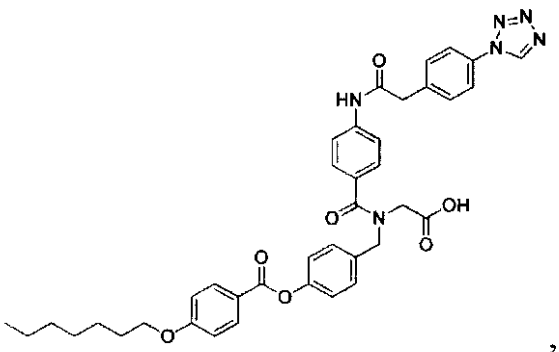
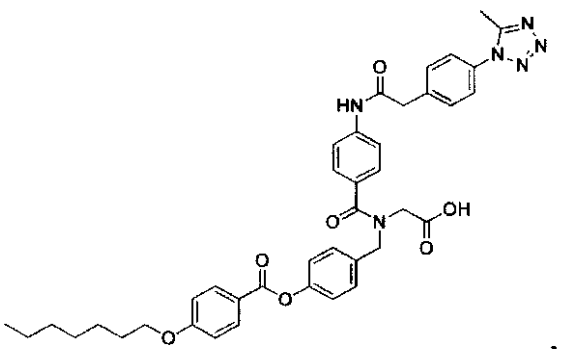
【化１７６－１４】


,

,

,

,

,

,

,

,

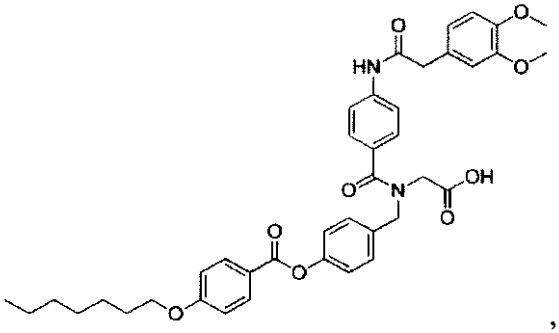
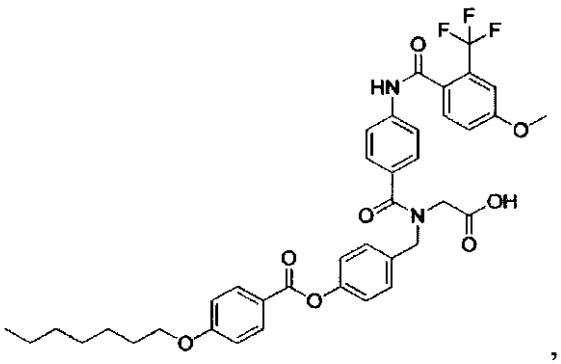
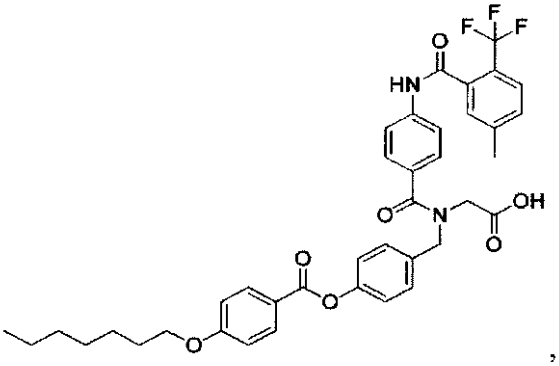
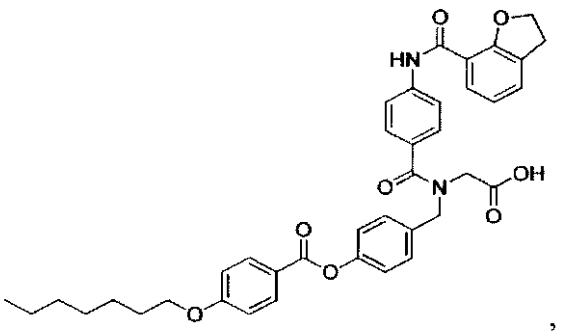
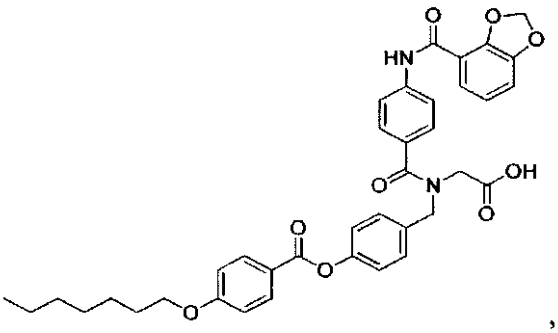
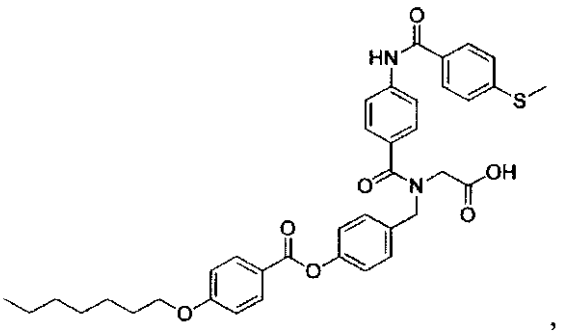
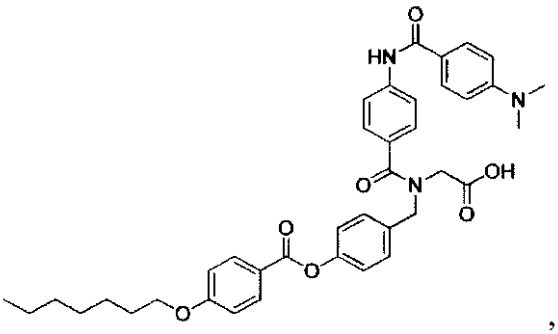
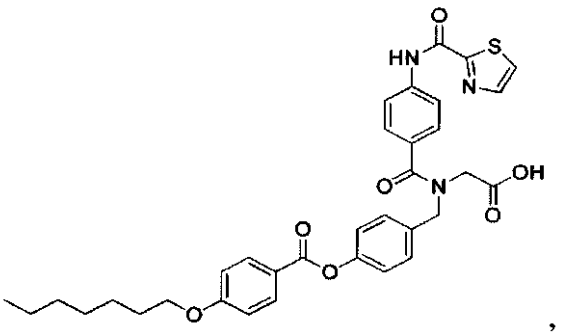
【化１７６－１５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

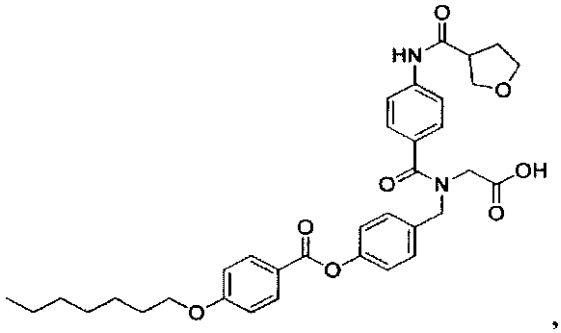
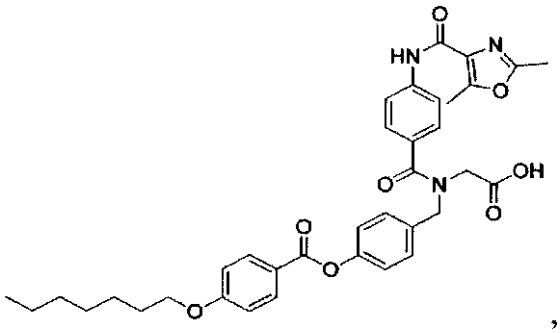
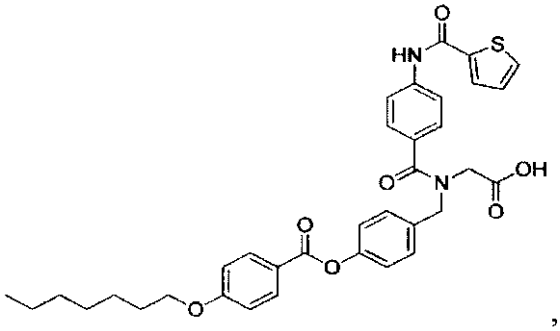
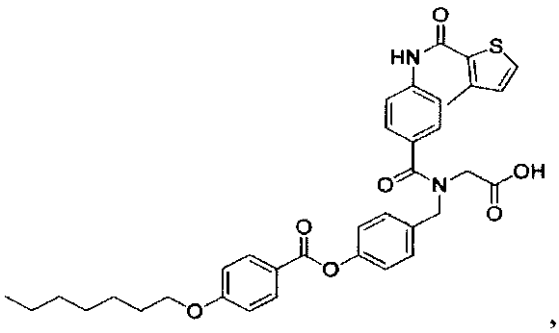
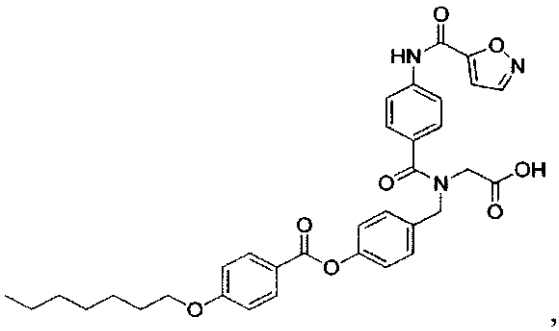
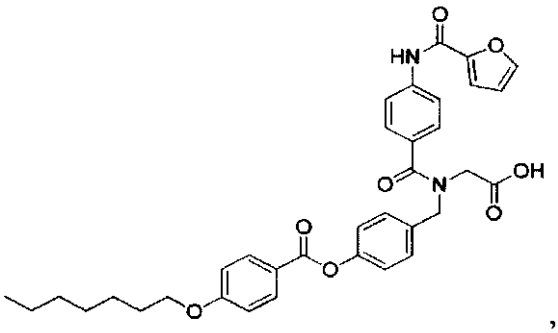
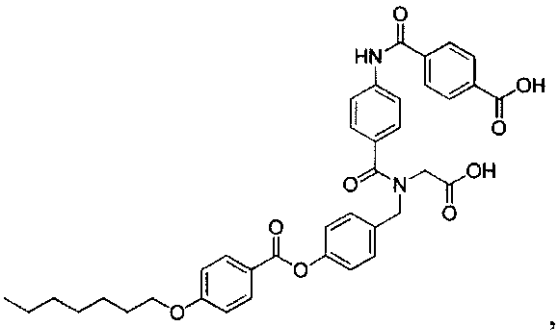
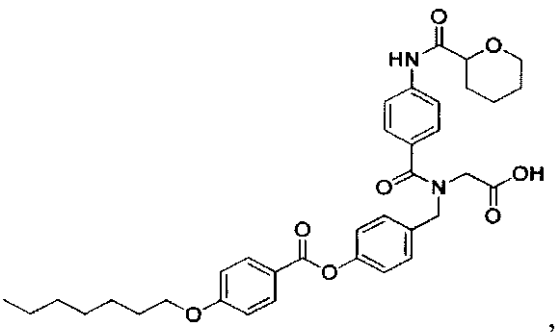
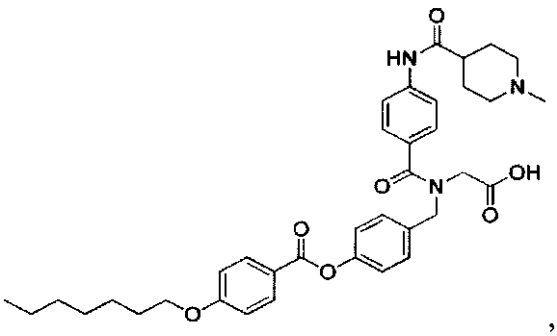
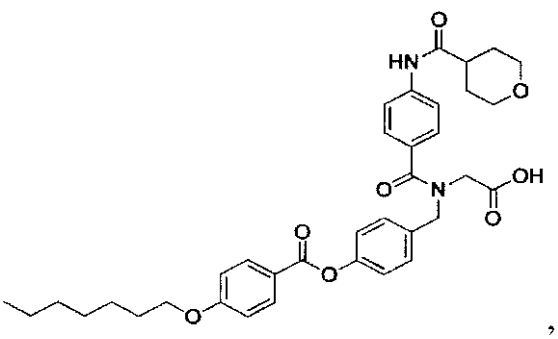
【化１７６－１６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

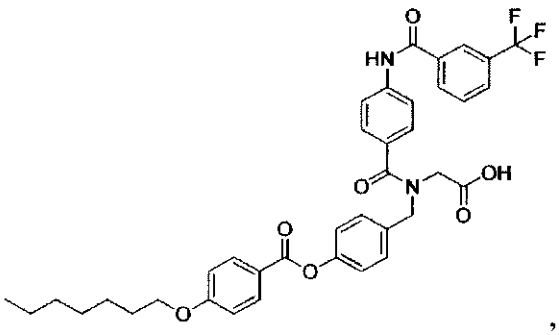
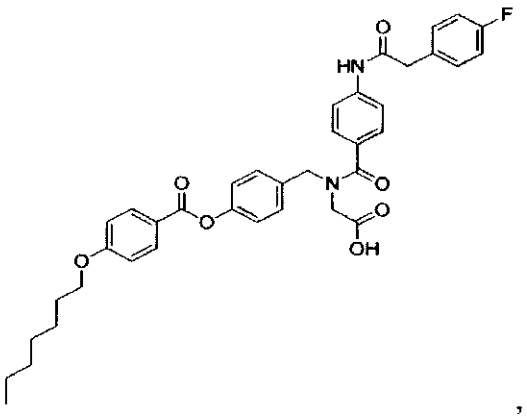
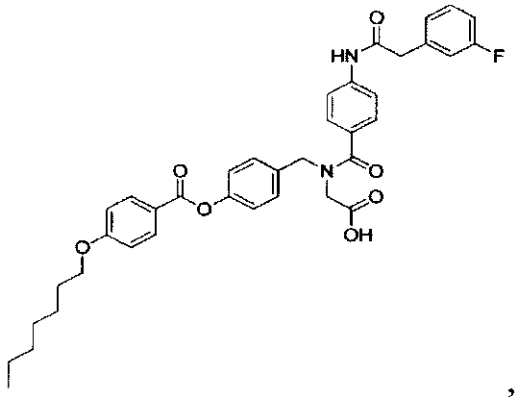
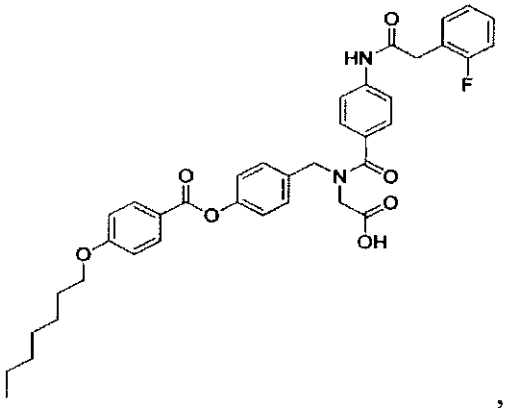
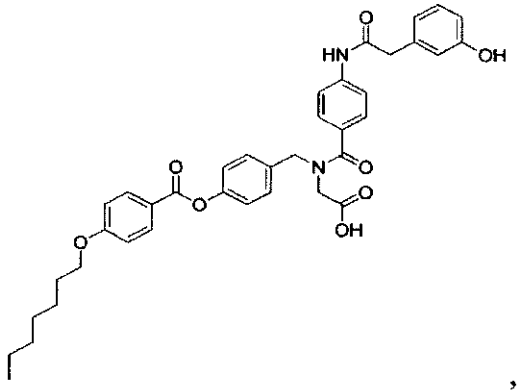
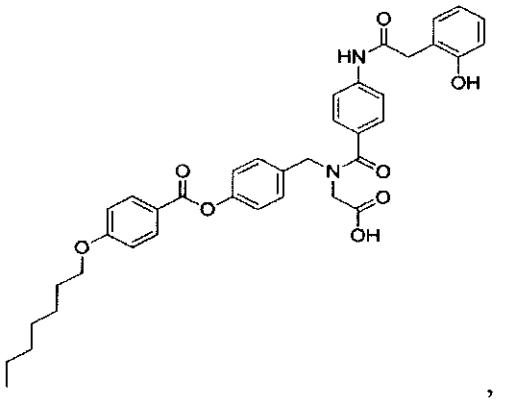
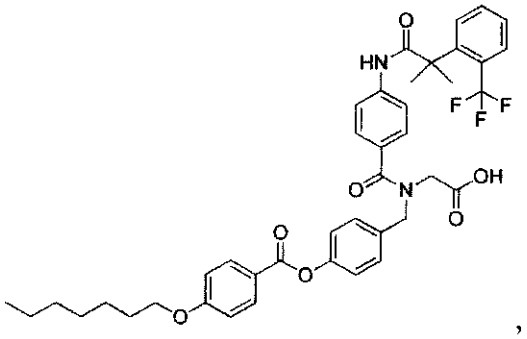
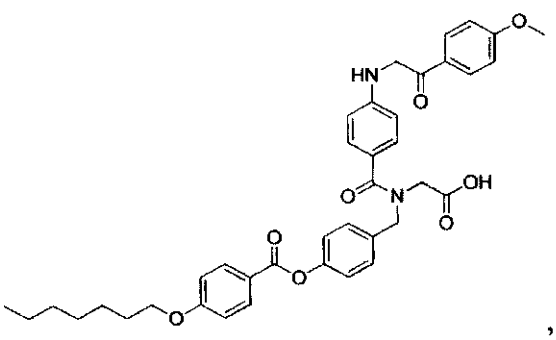
【化１７６－１７】


,

,

,

,

,

,

,

,

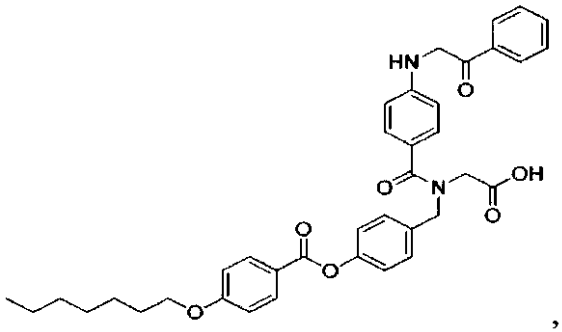
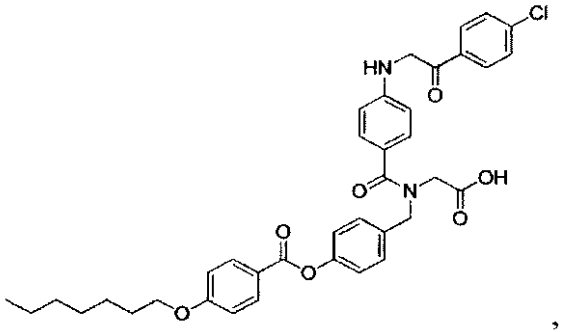
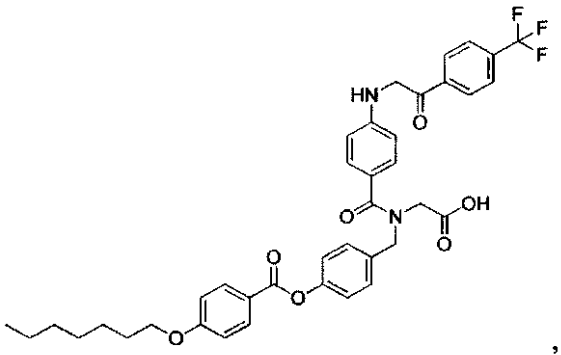
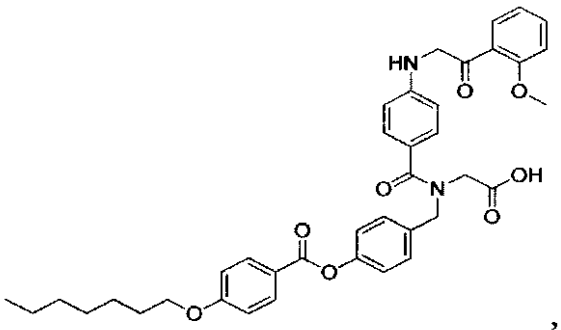
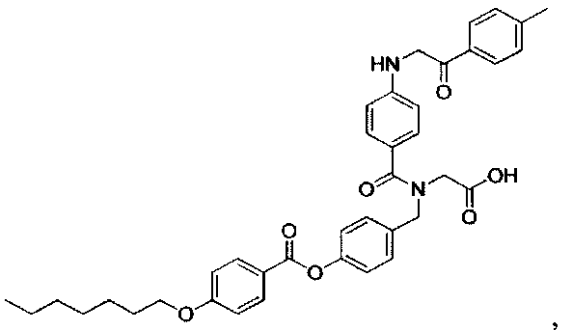
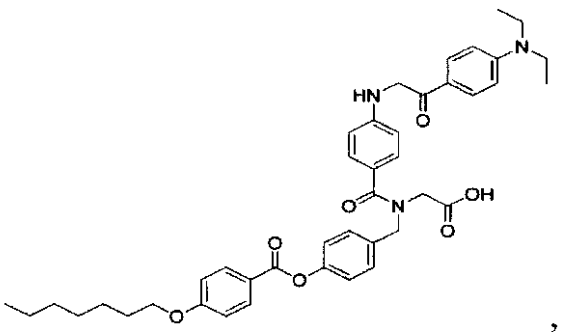
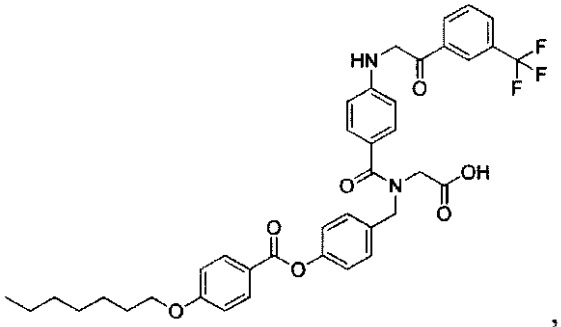
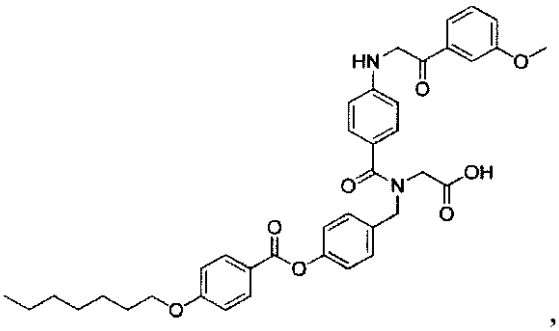
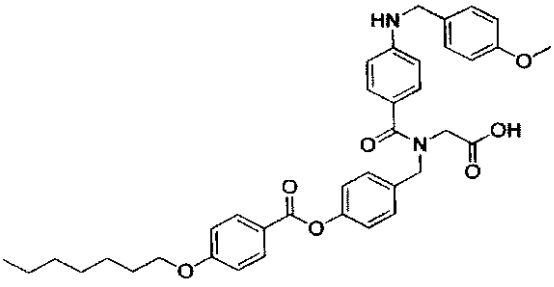
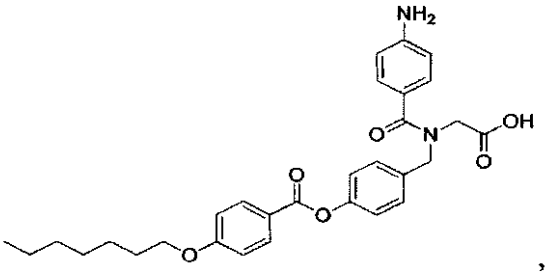
【化１７６－１８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

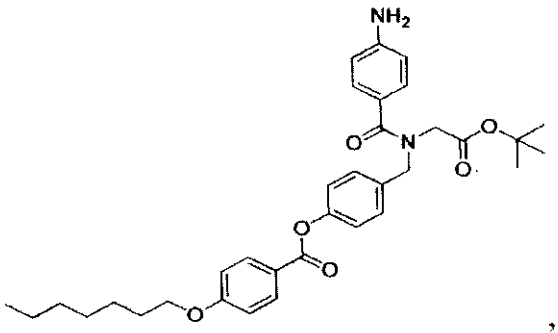
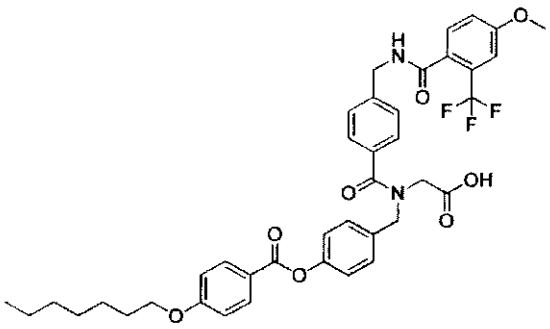
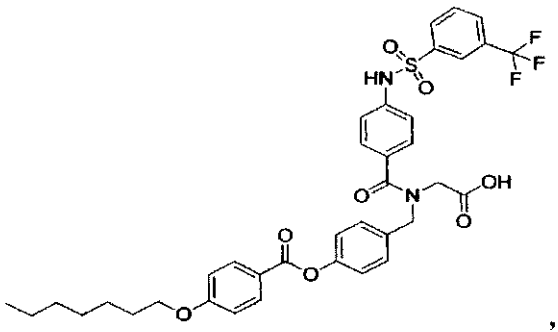
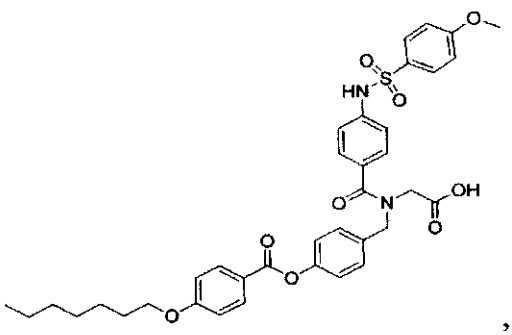
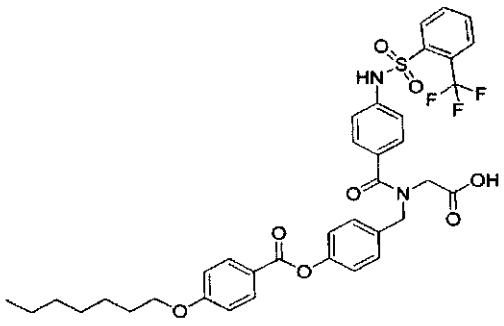
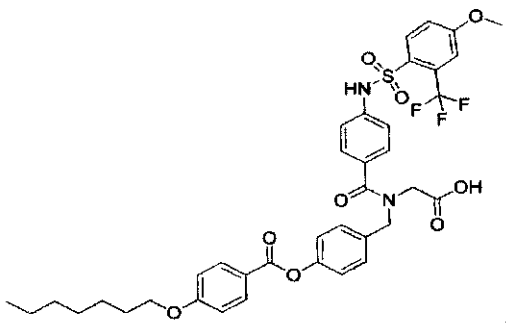
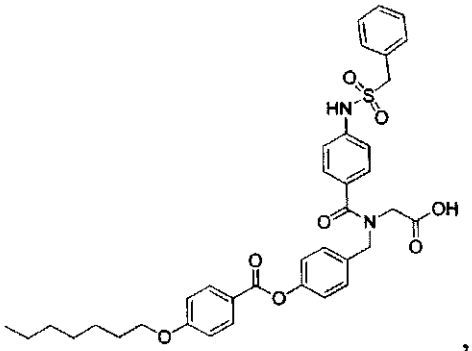
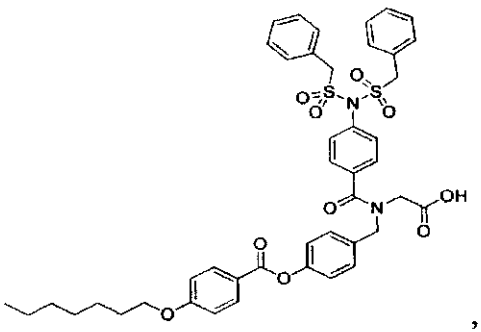
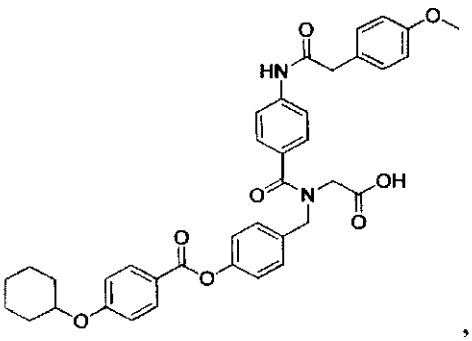
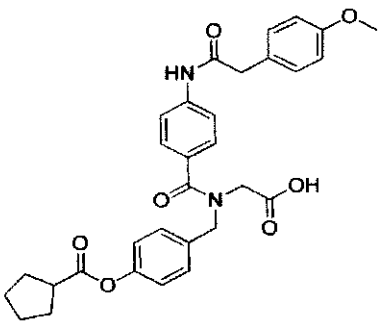
【化１７６－１９】


,

,

,

,

,

,

,

,

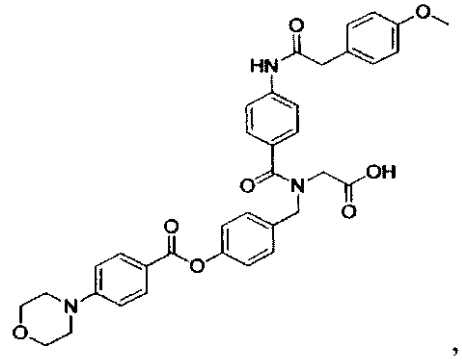
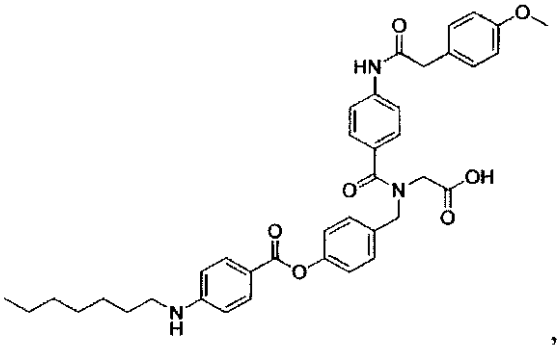
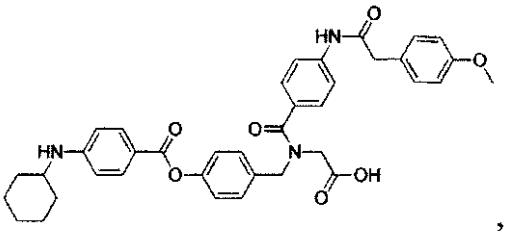
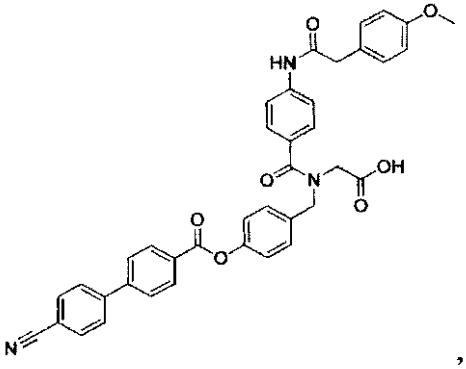
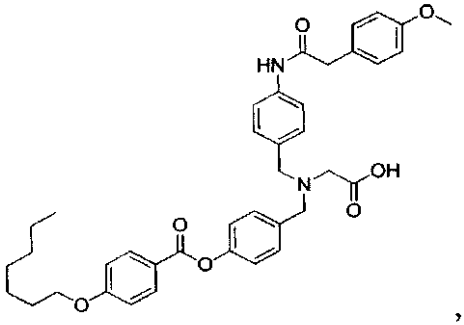
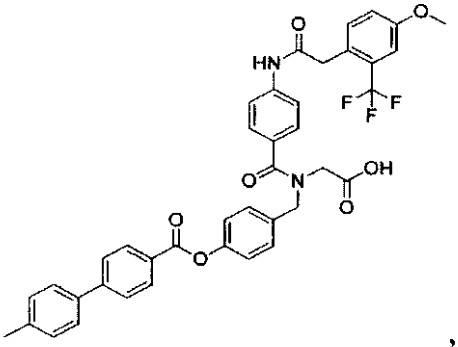
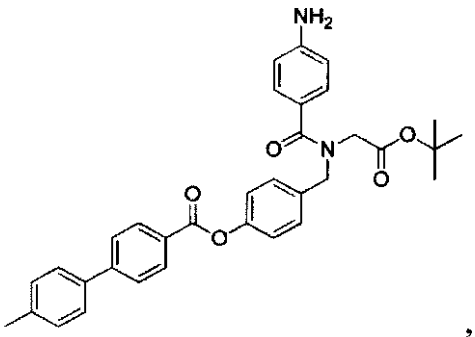
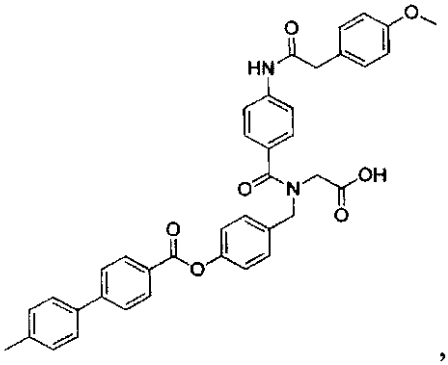
【化１７６－２０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

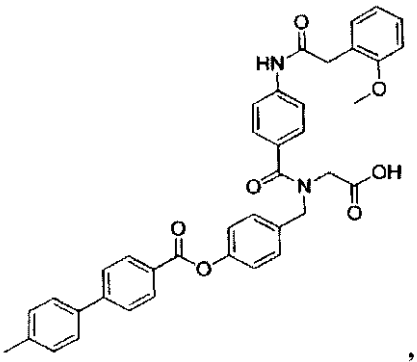
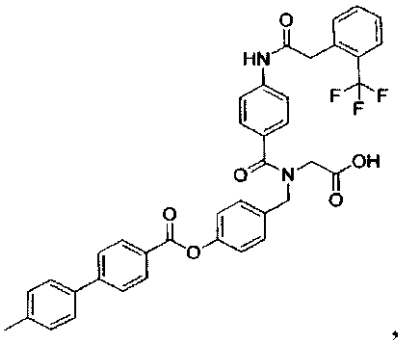
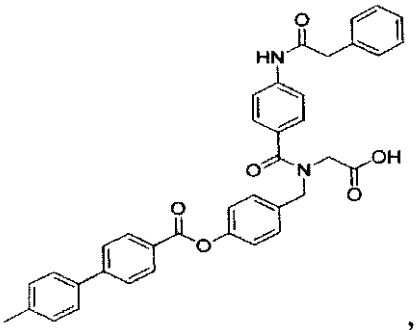
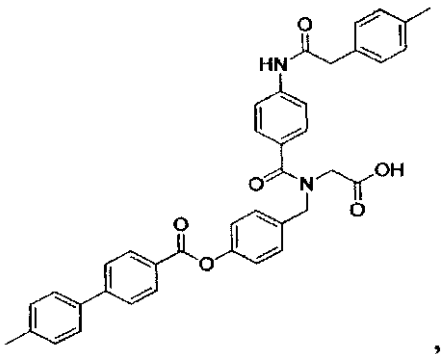
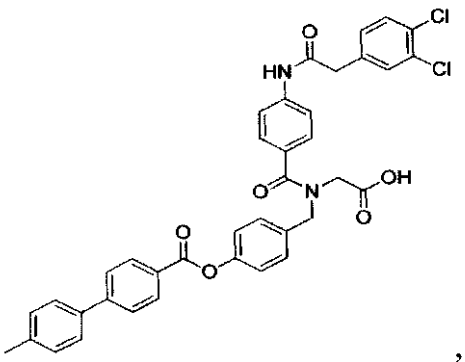
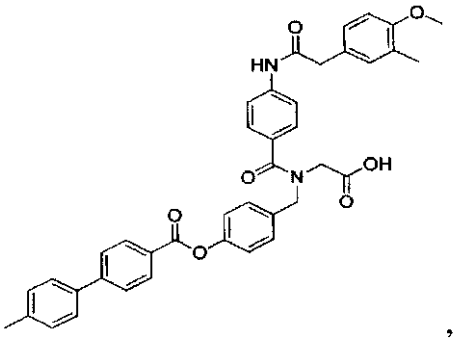
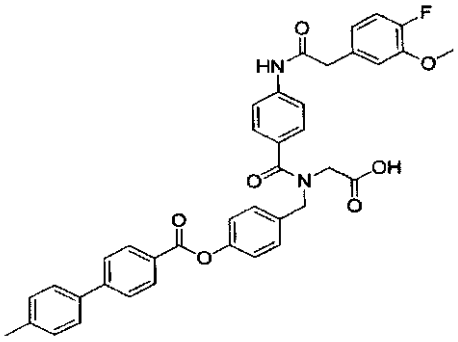
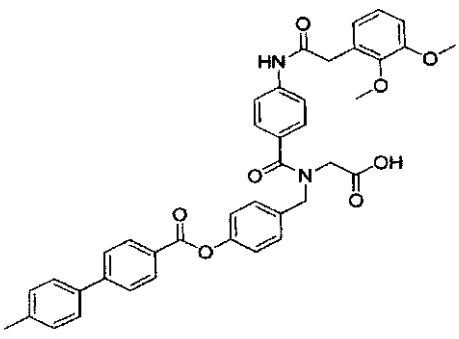
【化１７６－２１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

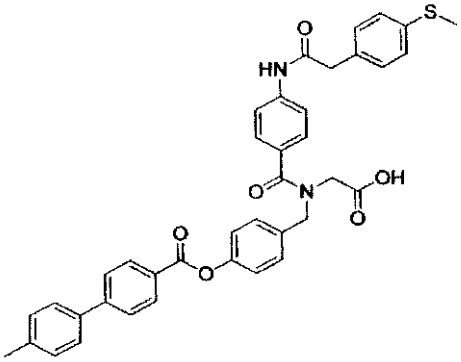
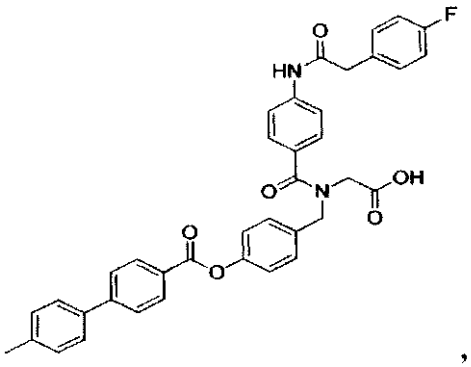
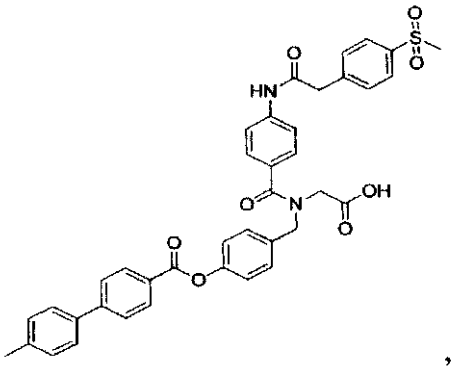
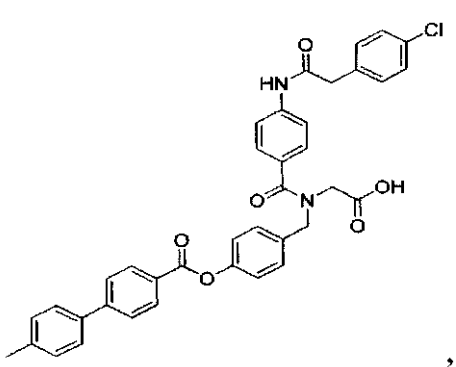
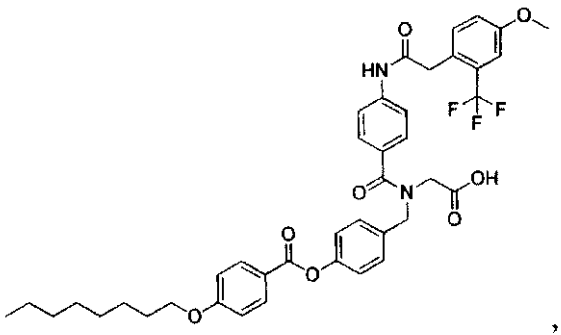
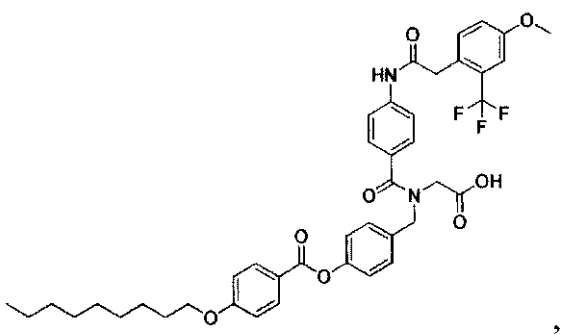
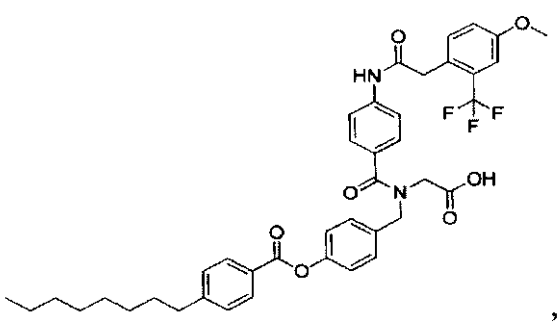
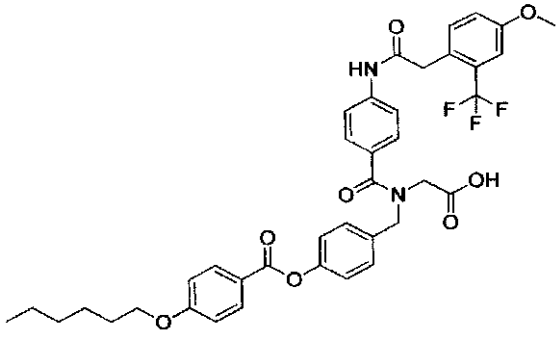
【化１７６－２２】


,

,

,

,

,

,

,

,

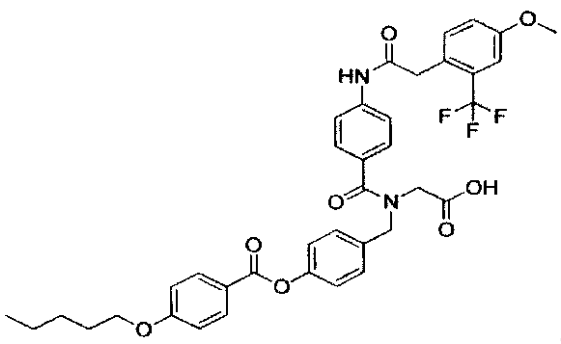
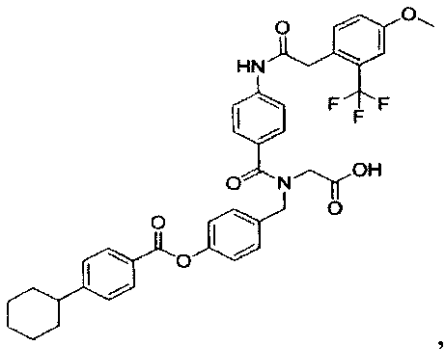
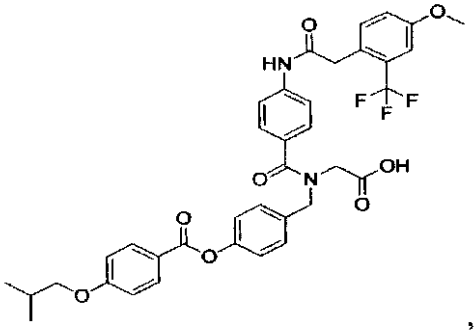
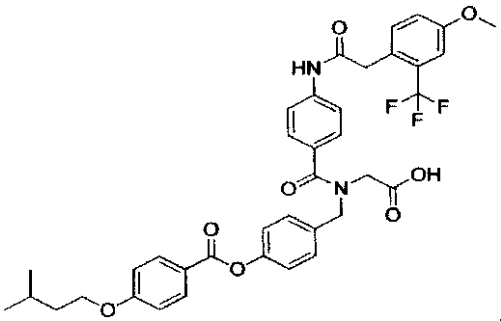
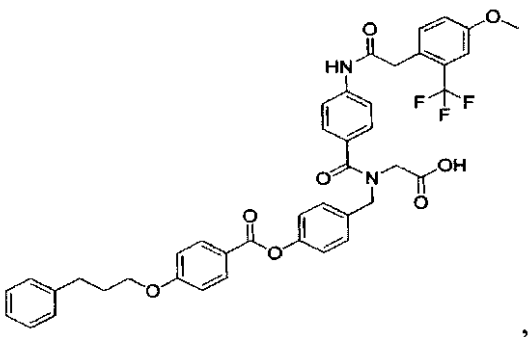
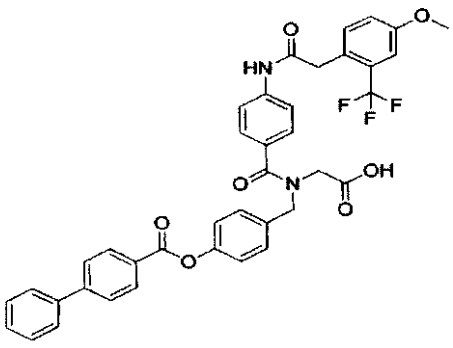
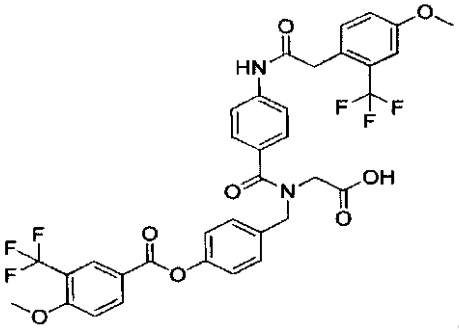
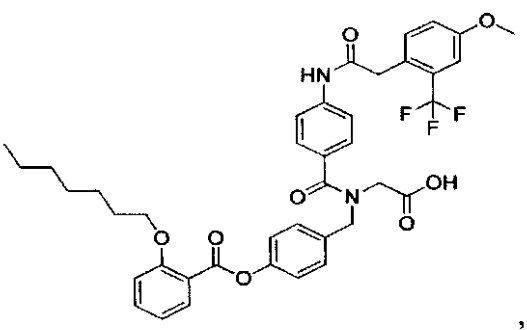
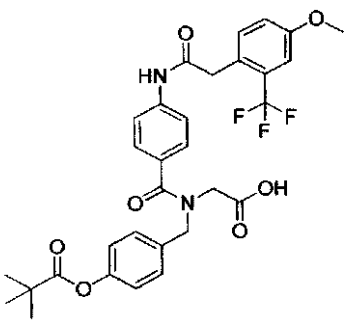
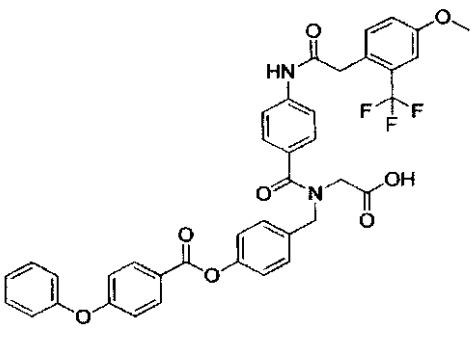
【化１７６－２３】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化１７６－２４】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化１７６－２５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

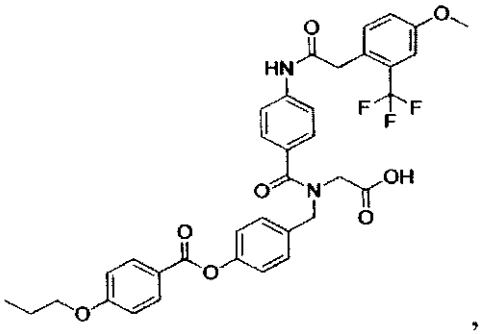
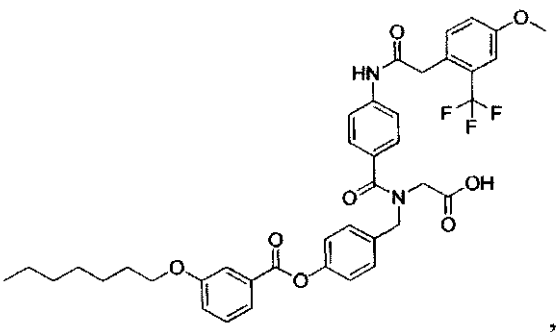
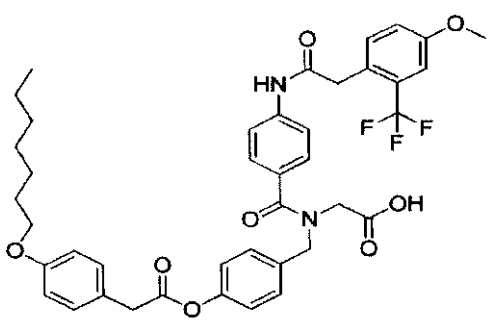
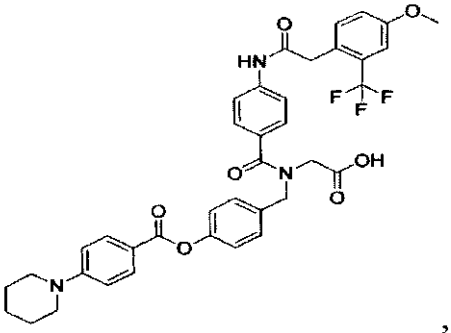
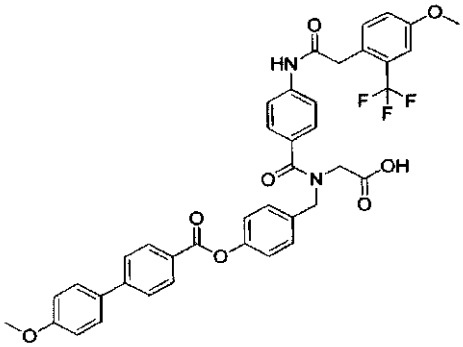
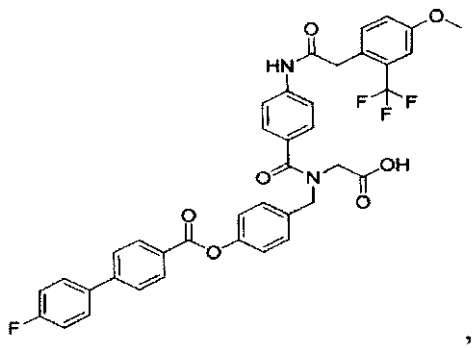
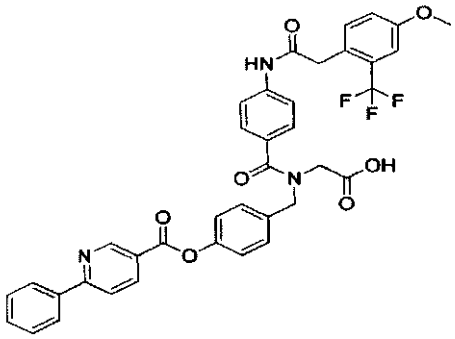
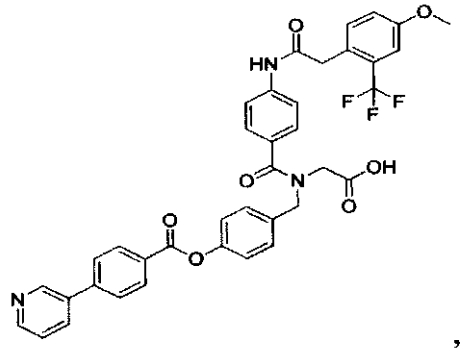
,

,

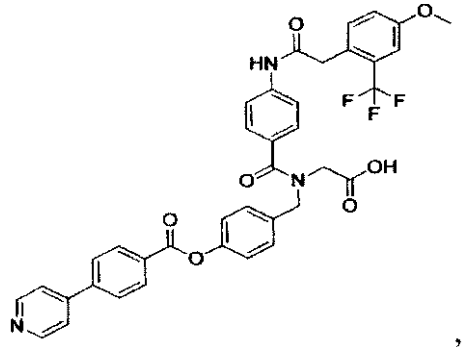
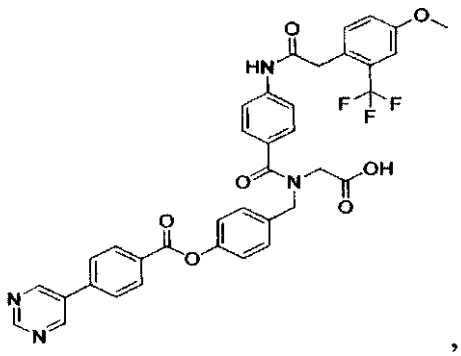
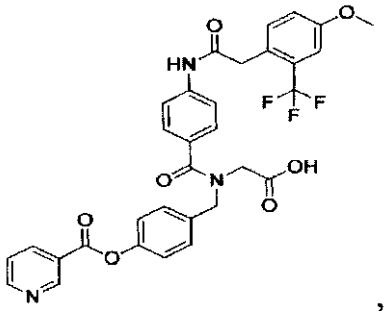
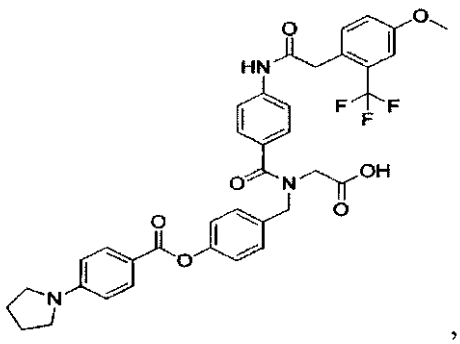
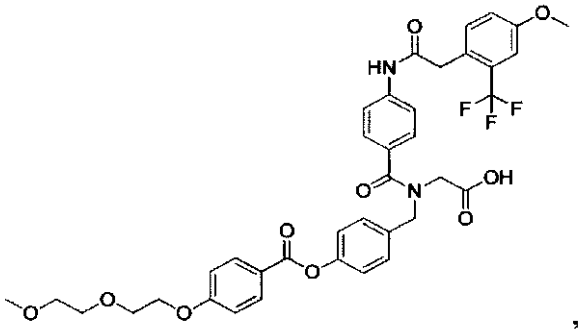
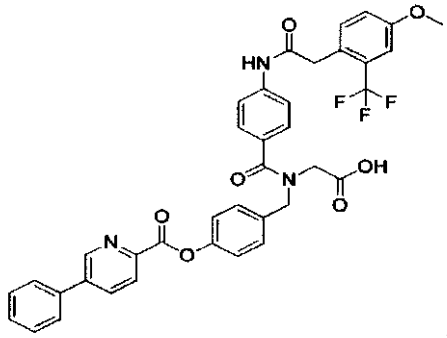
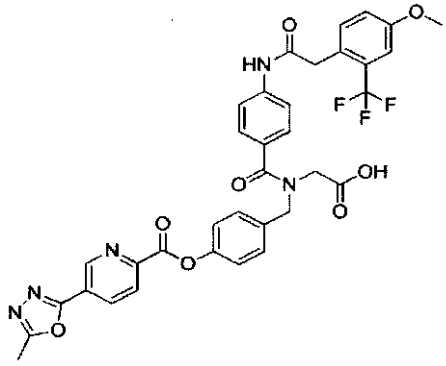
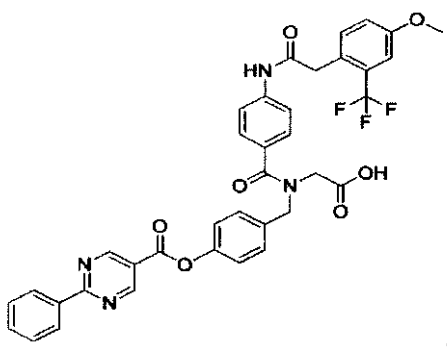
,

,

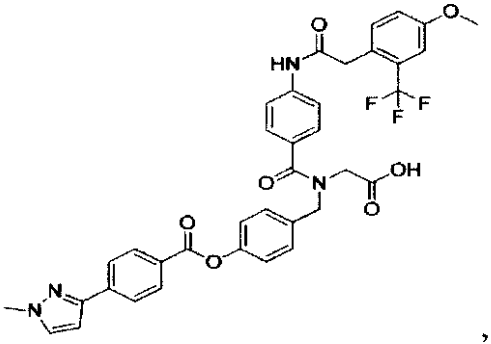
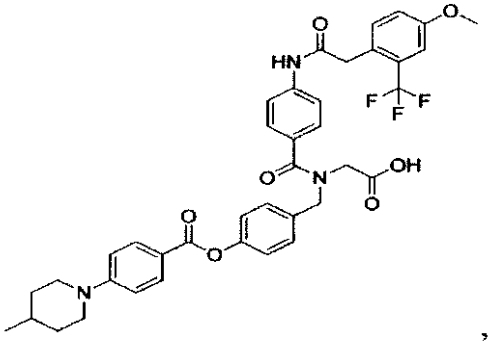
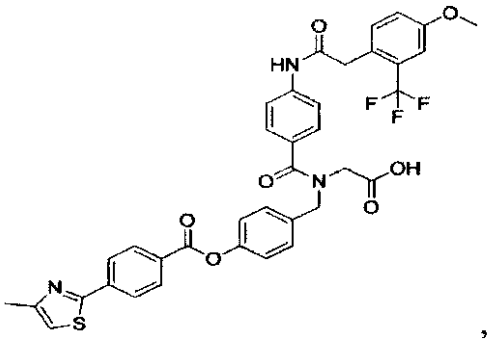
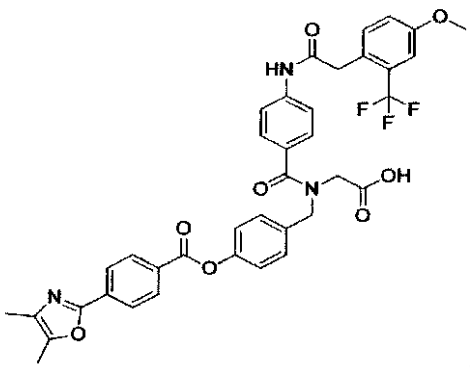
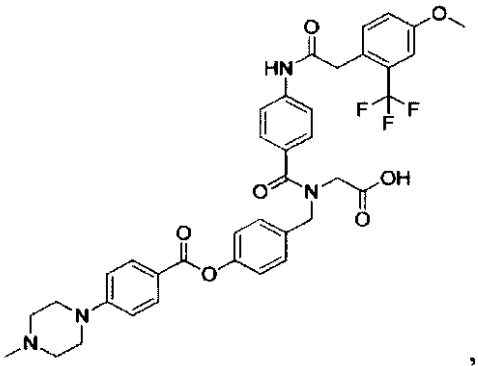
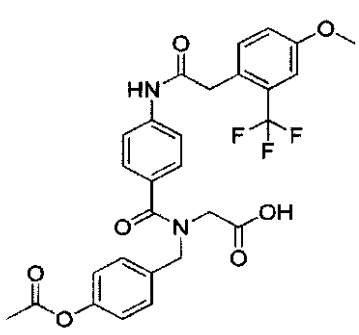
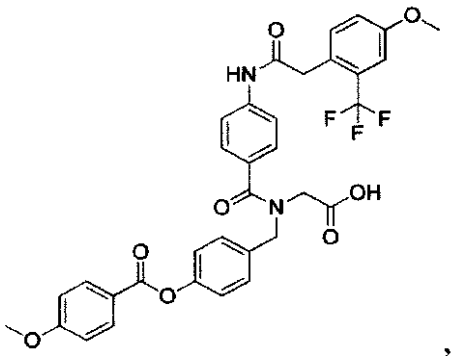
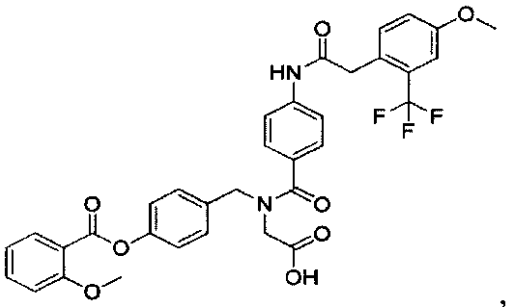
【化１７６－２６】


,

,

,

,

,

,

,

,

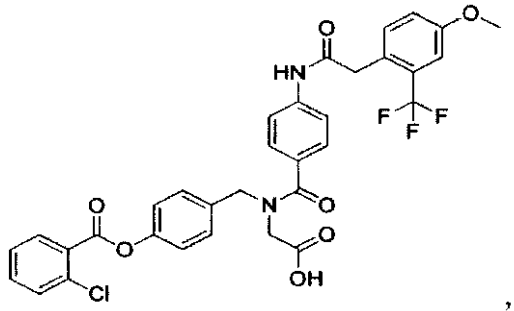
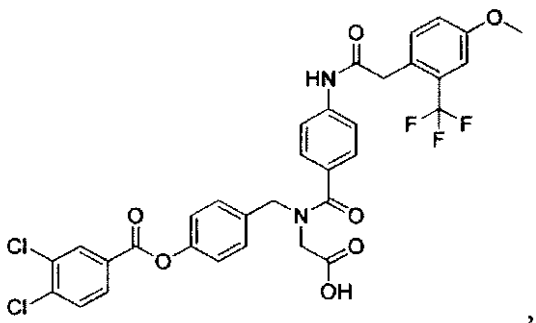
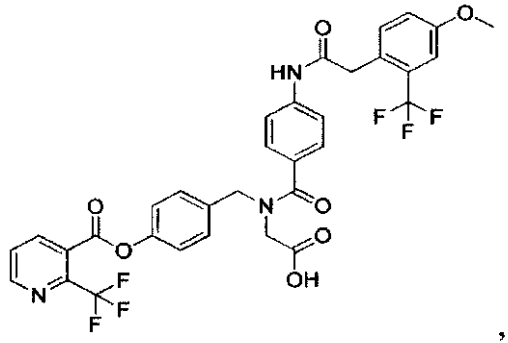
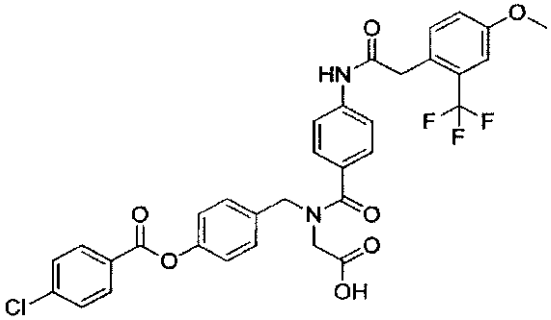
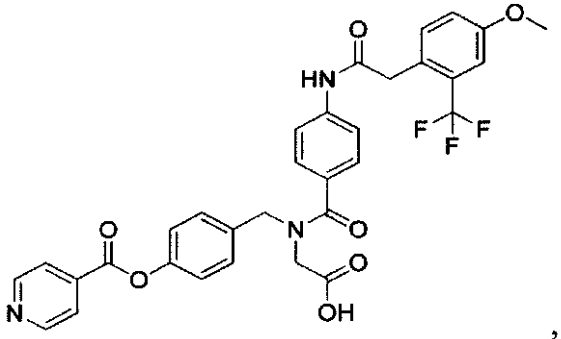
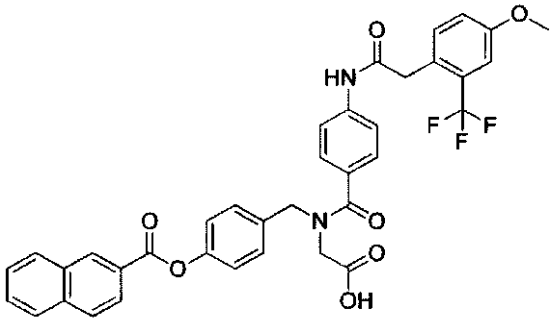
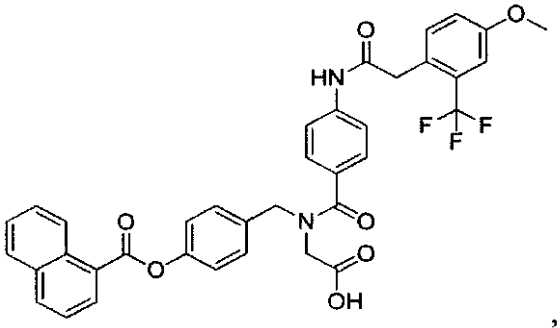
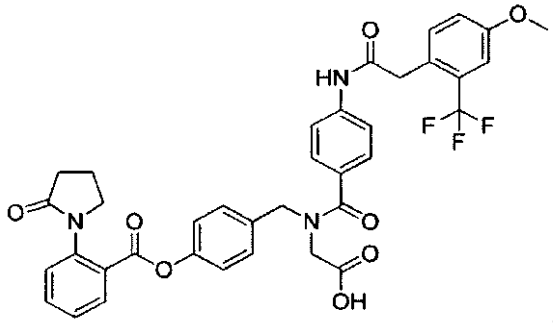
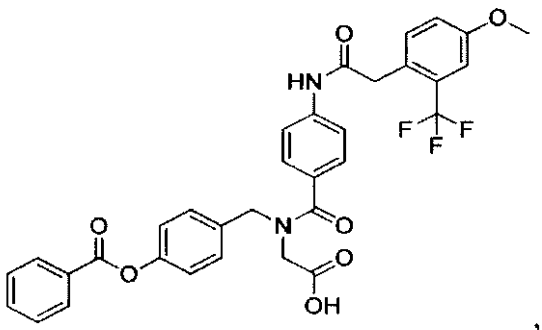
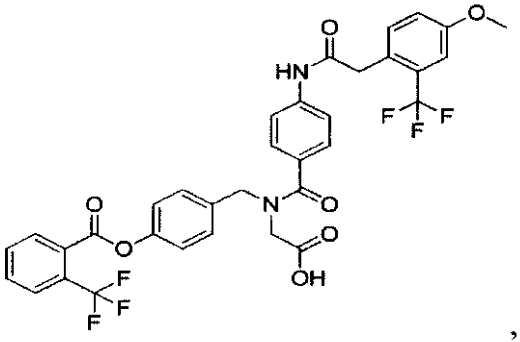
【化１７６－２７】


,

,

,

,

,

,

,

,

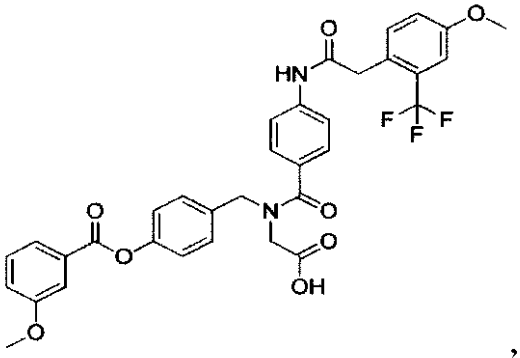
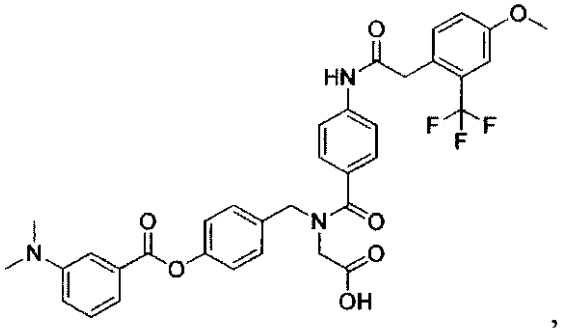
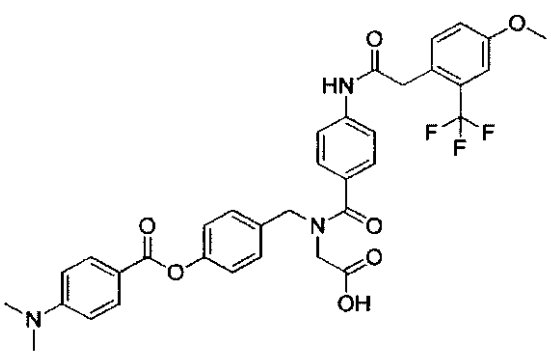
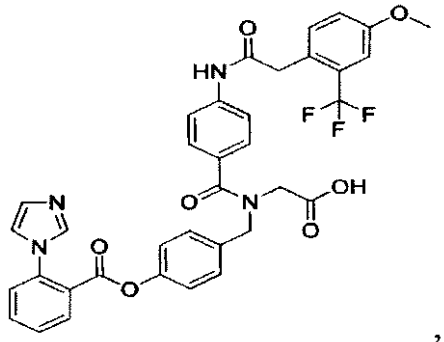
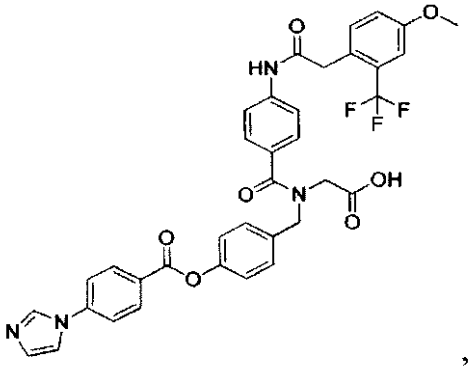
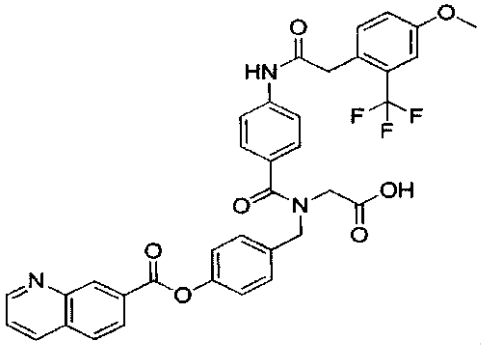
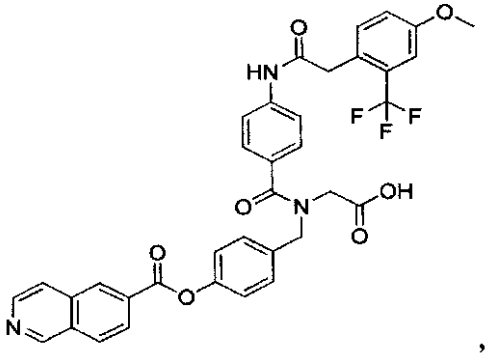
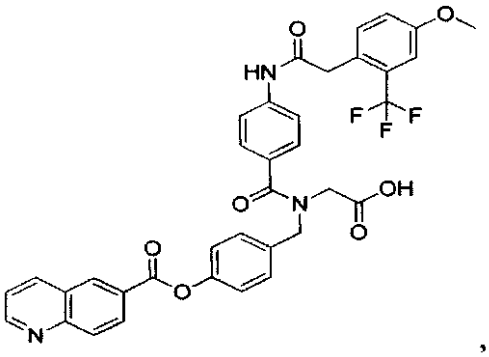
【化１７６－２８】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化１７６－２９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

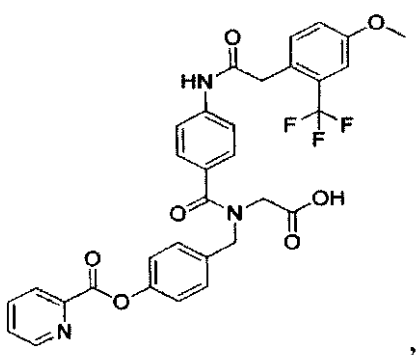
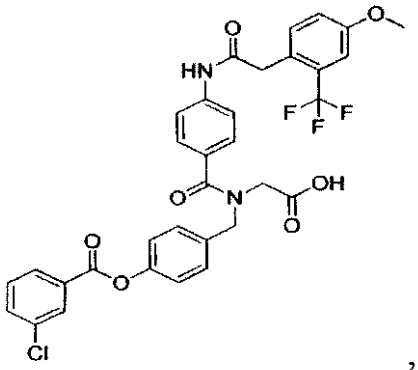
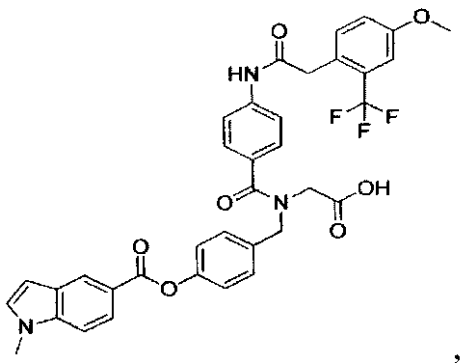
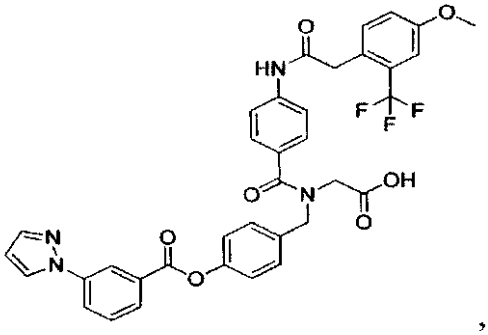
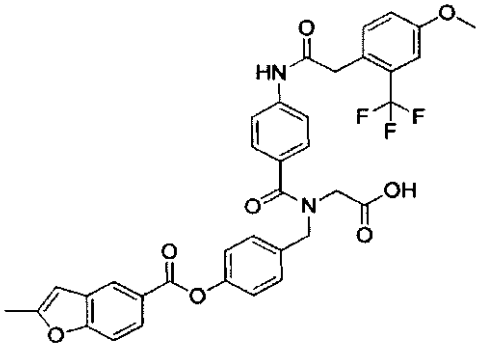
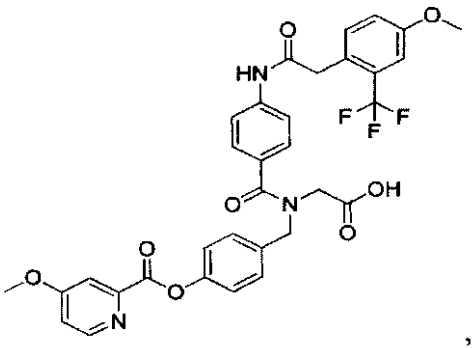
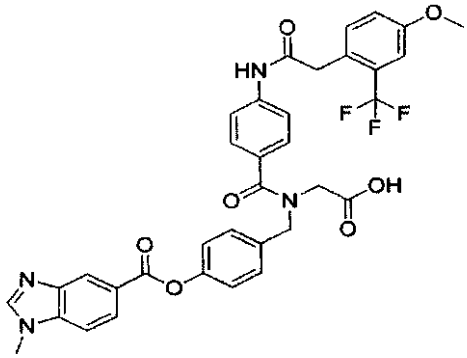
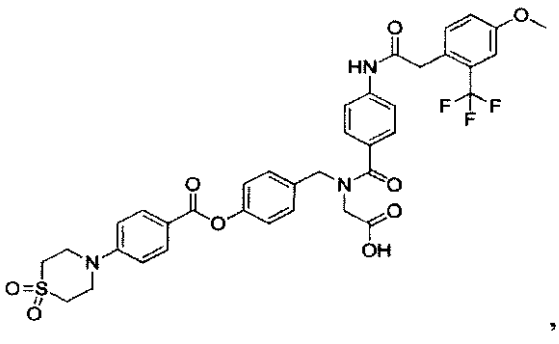
【化１７６－３０】


,

,

,

,

,

,

,

,

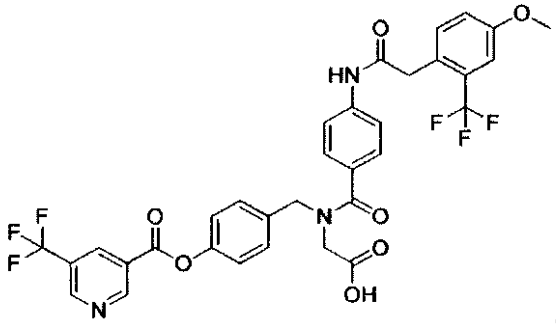
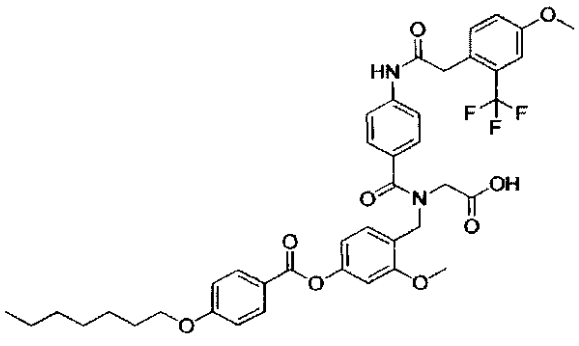
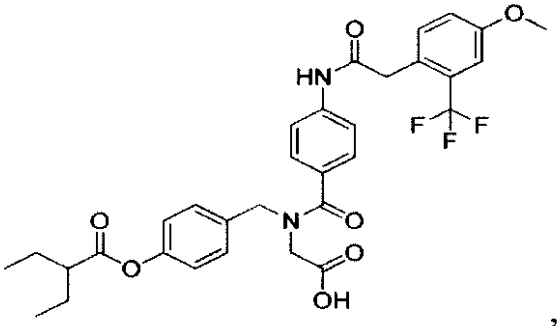
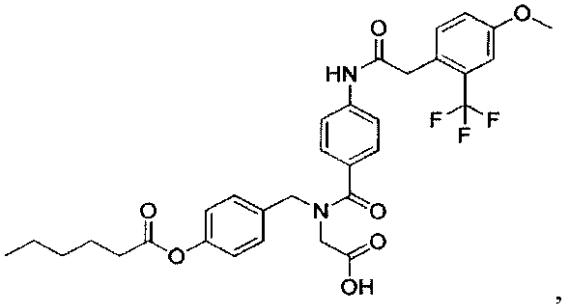
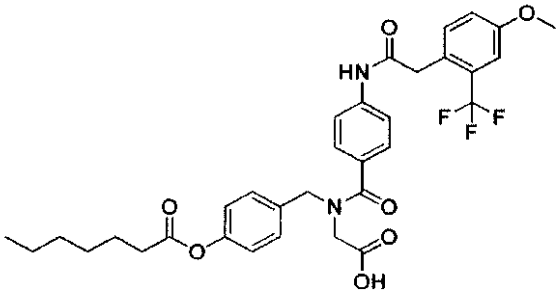
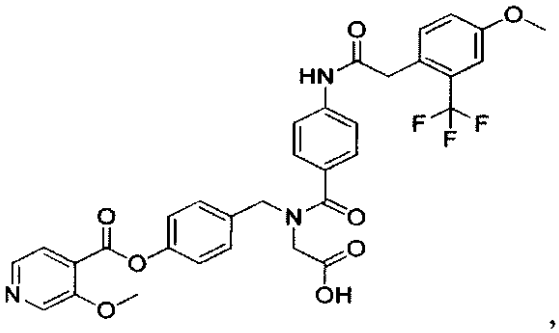
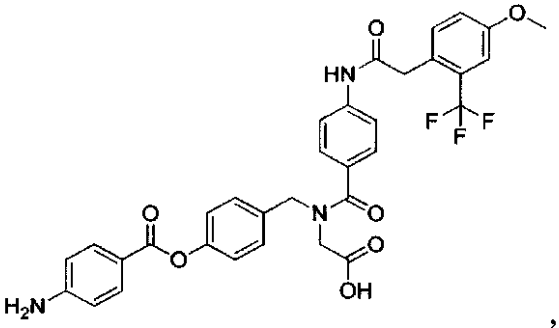
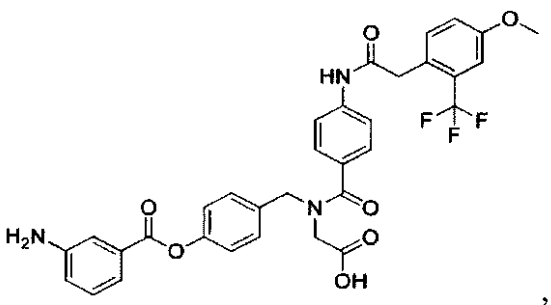
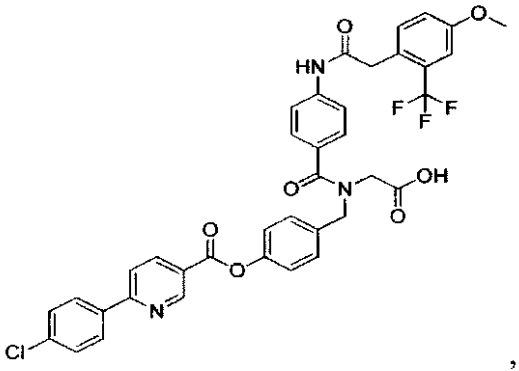
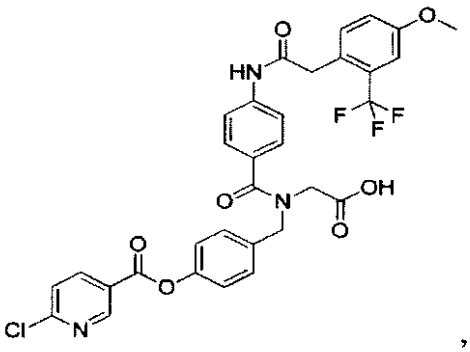
,

,

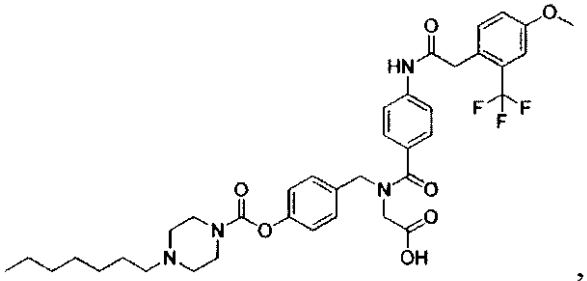
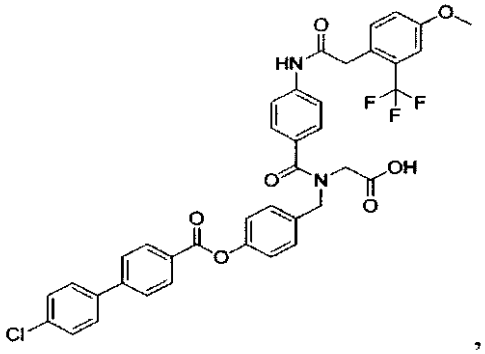
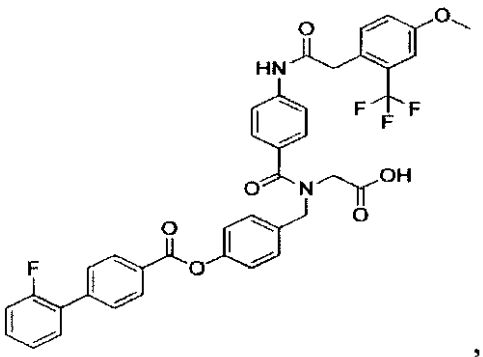
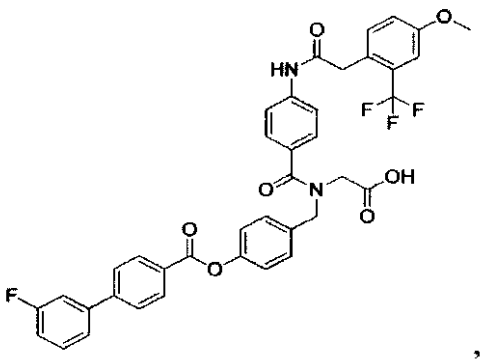
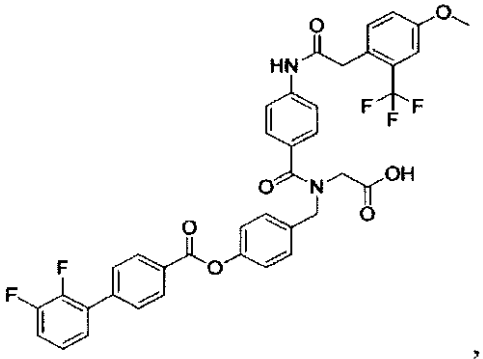
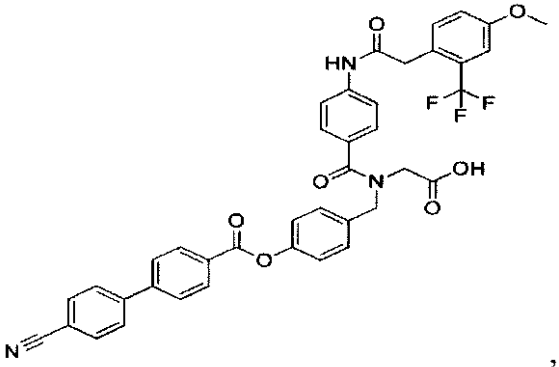
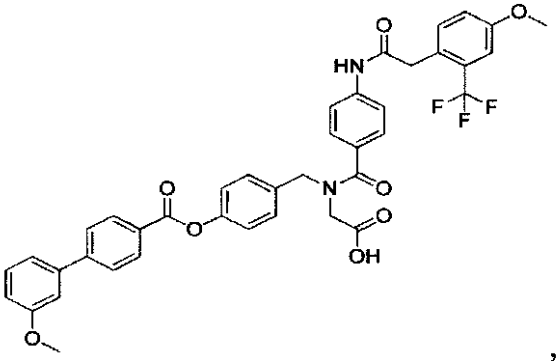
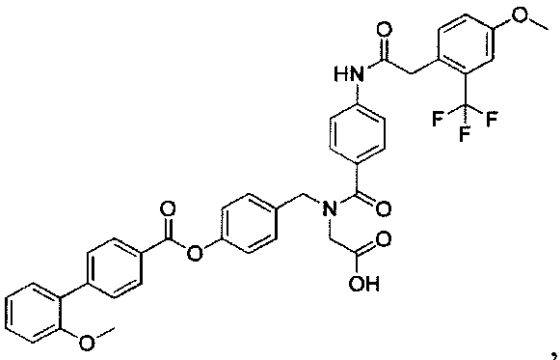
【化１７６－３１】


,

,

,

,

,

,

,

,

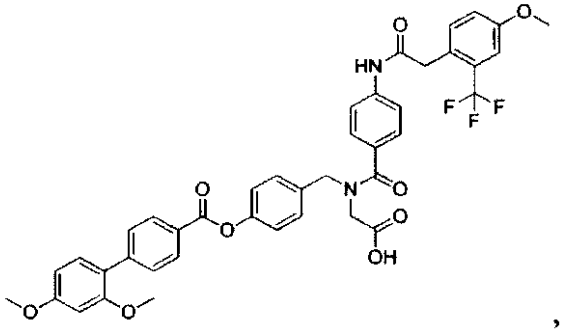
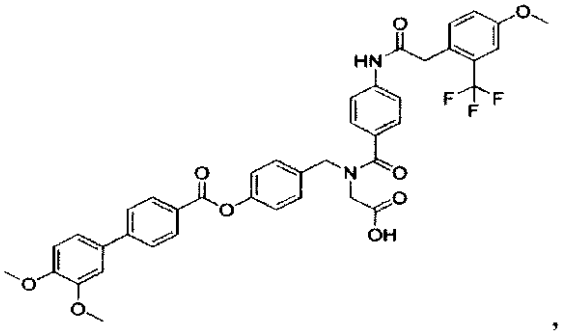
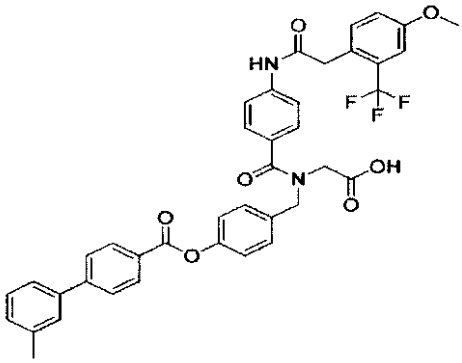
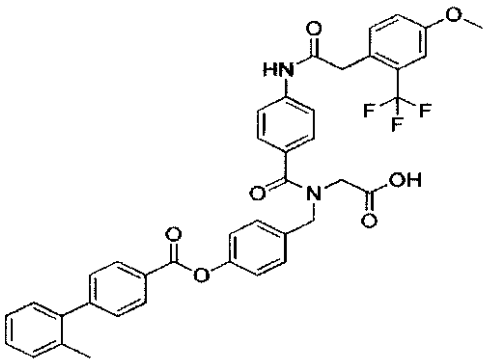
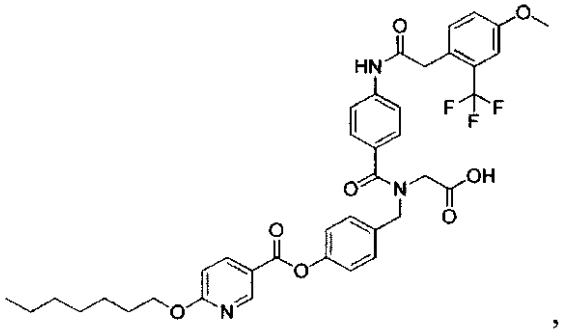
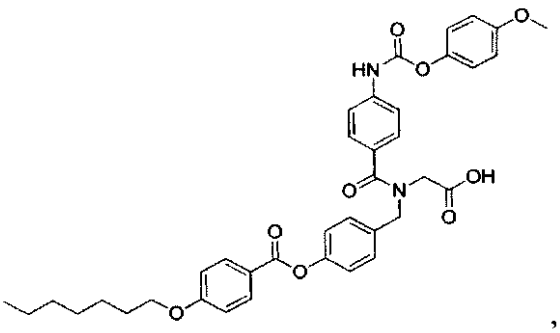
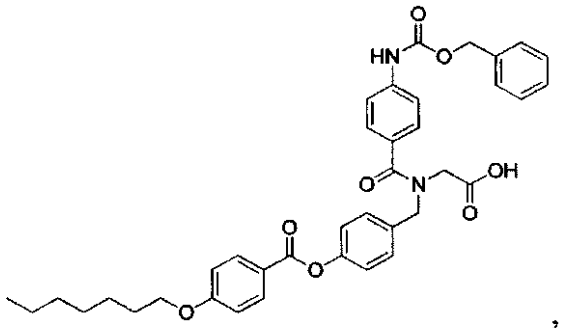
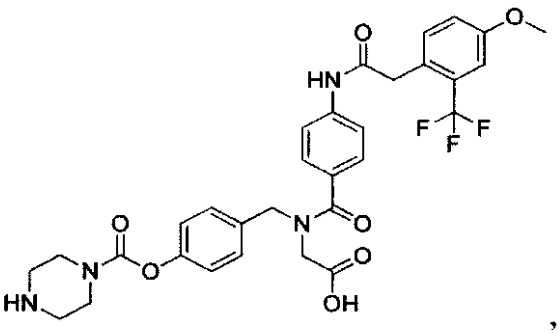
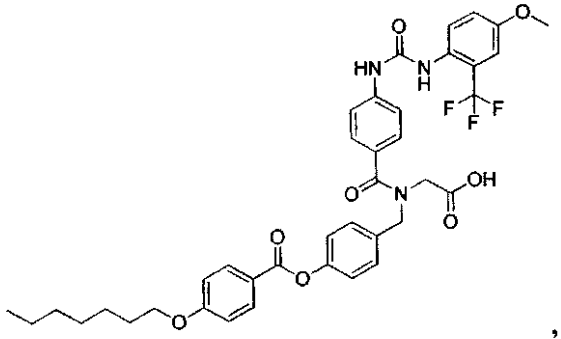
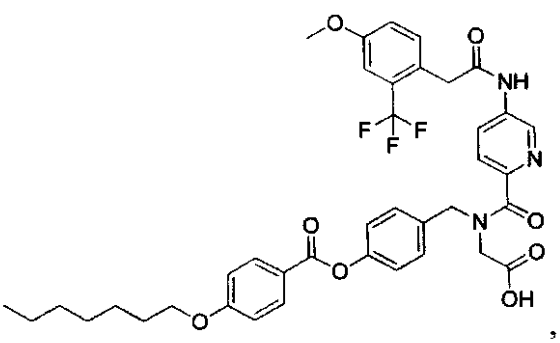
【化１７６－３２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

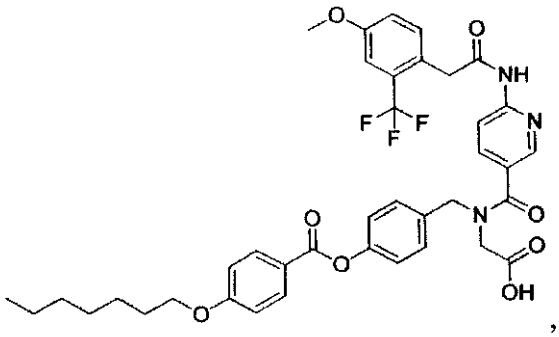
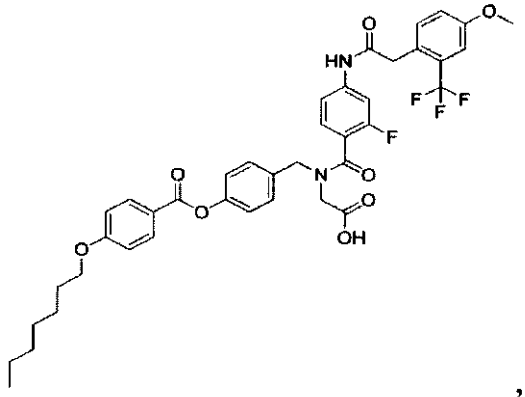
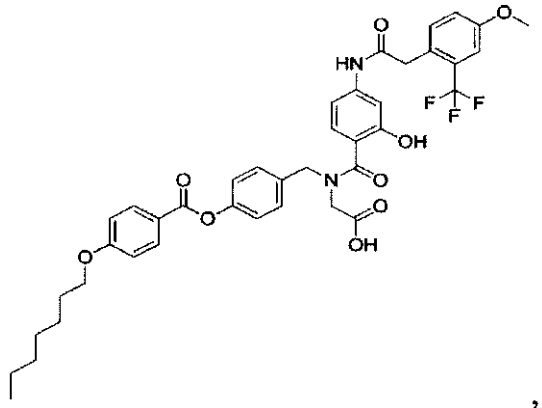
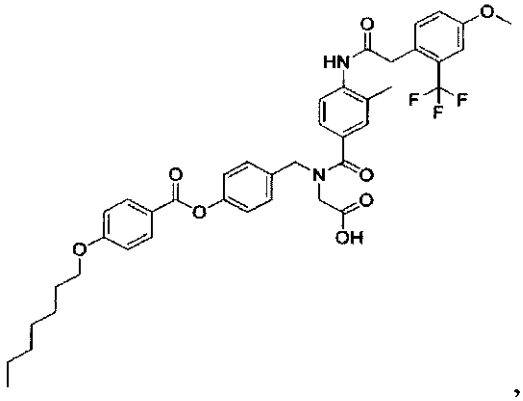
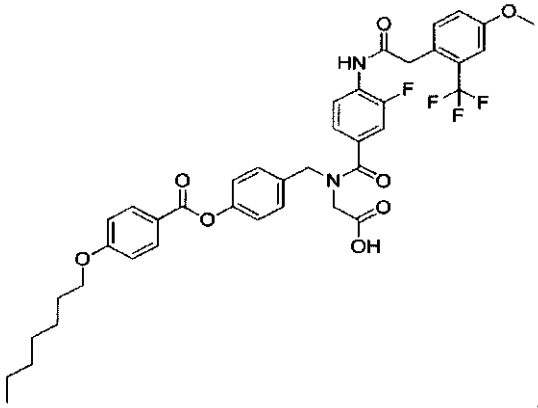
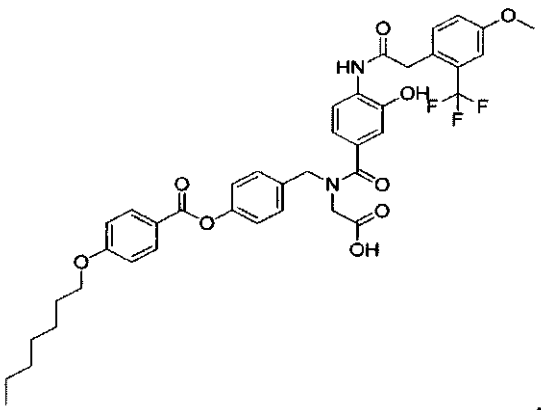
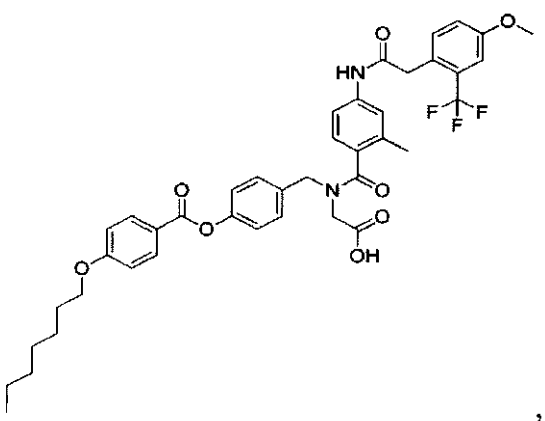
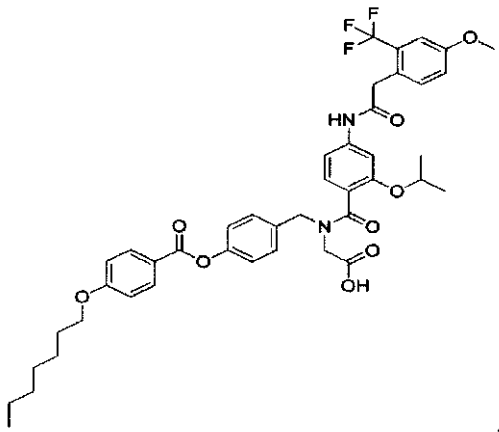
【化１７６－３３】


,

,

,

,

,

,

,

,

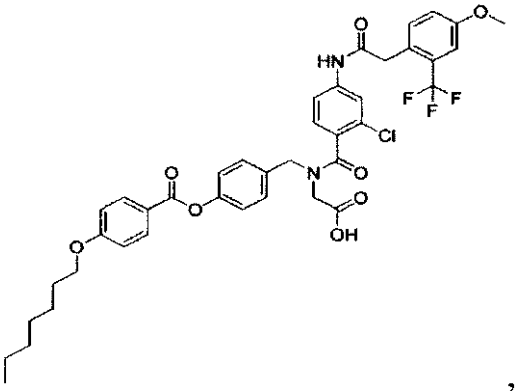
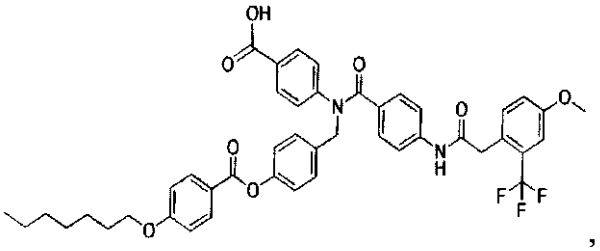
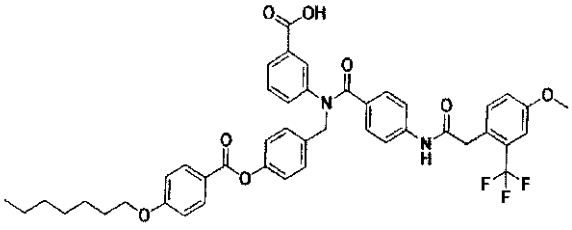
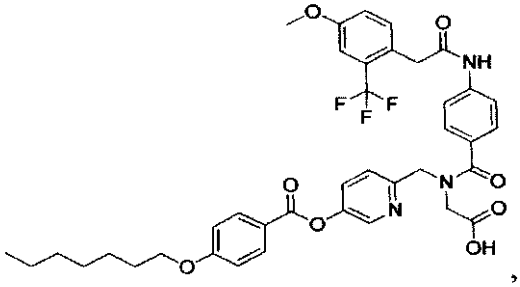
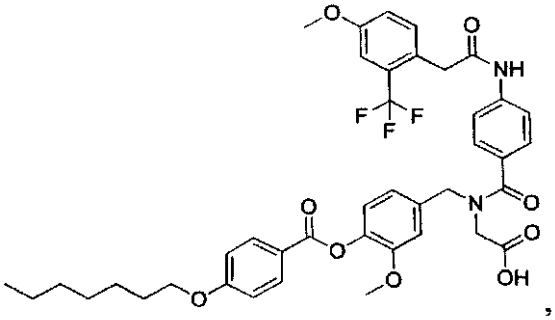
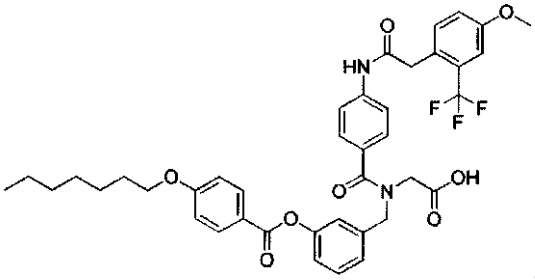
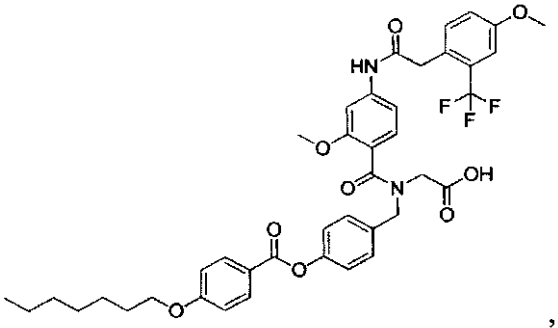
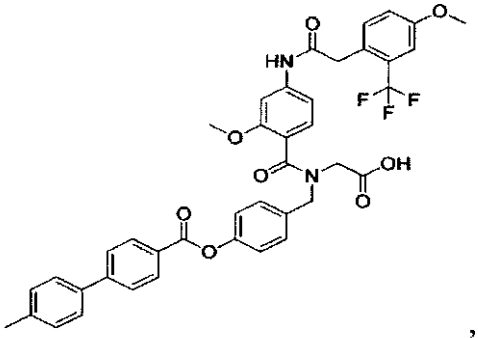
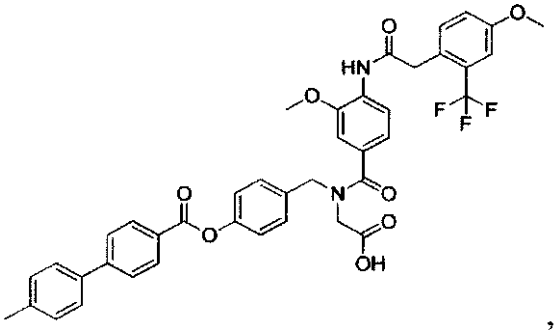
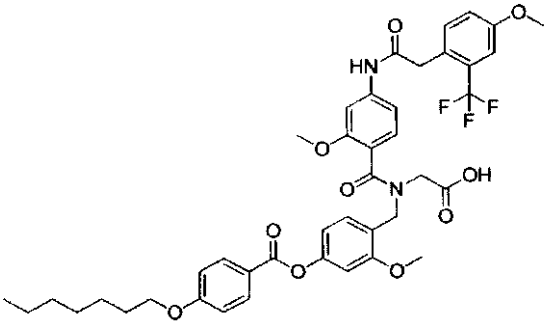
【化１７６－３４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

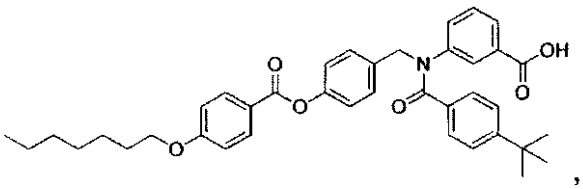
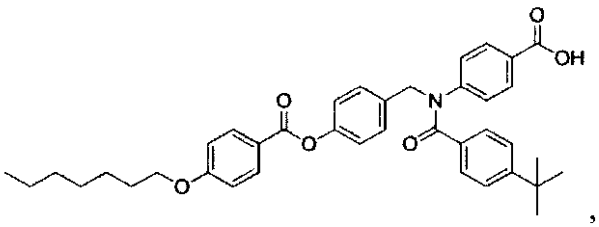
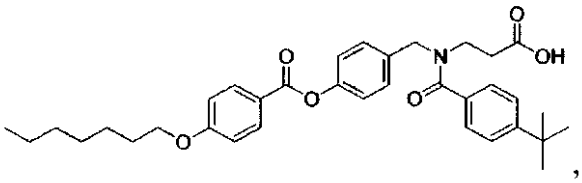
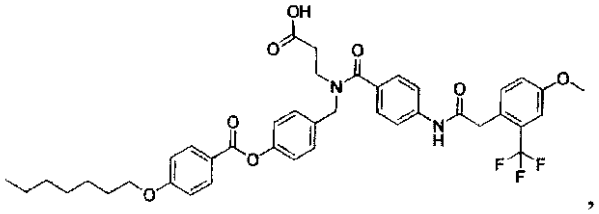
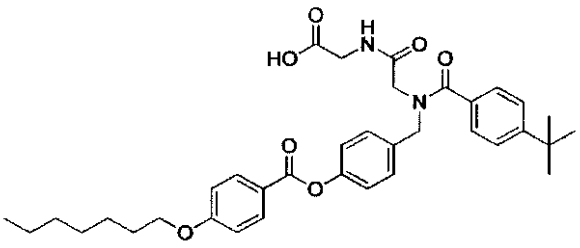
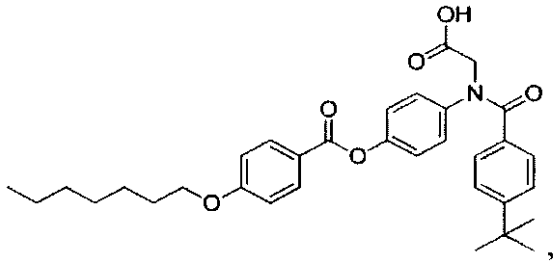
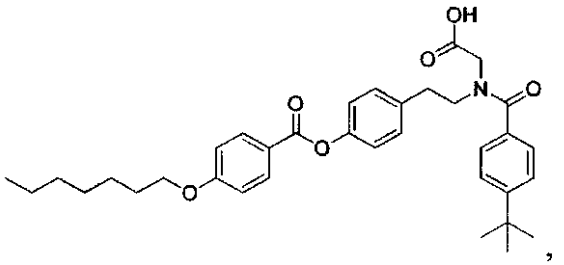
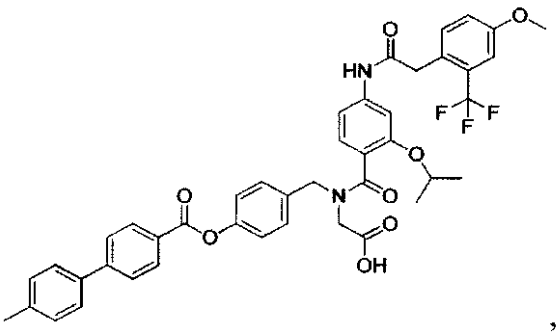
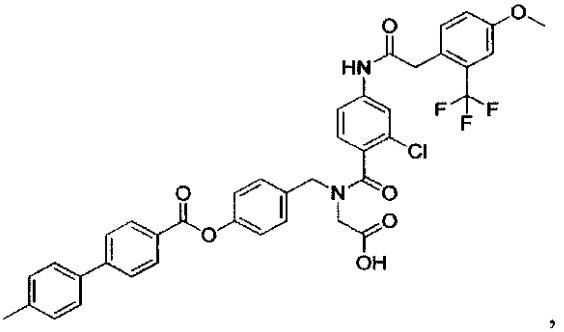
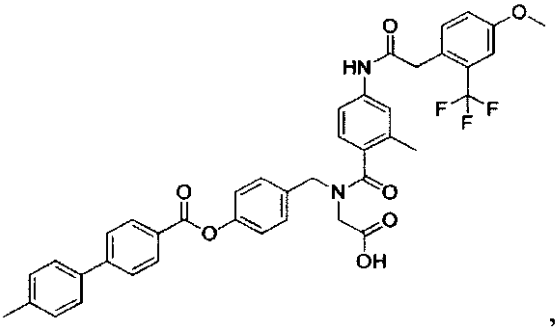
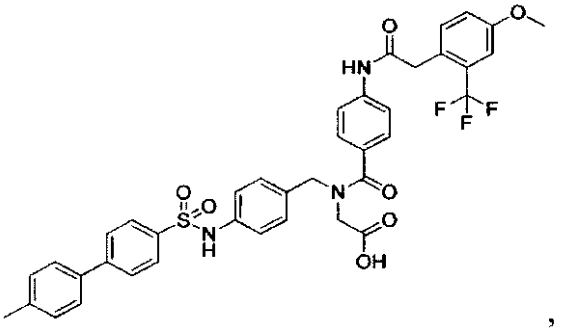
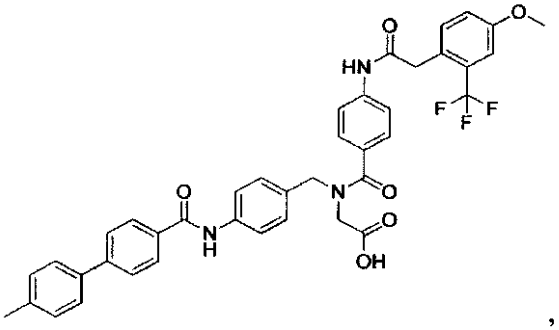
【化１７６－３５】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化１７６－３６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

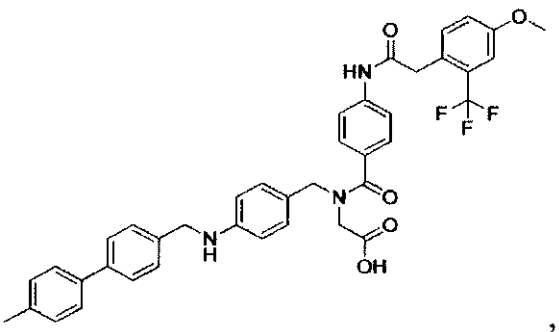
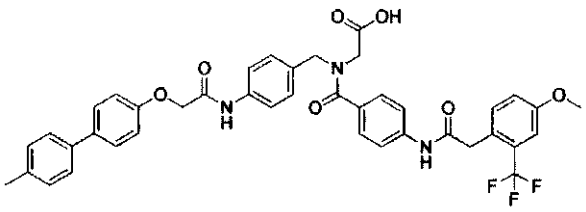
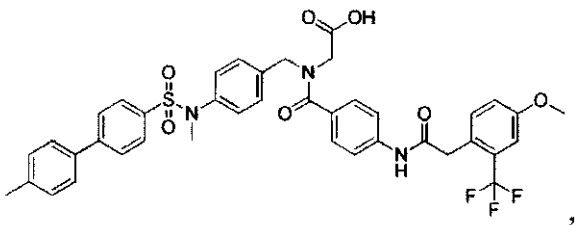
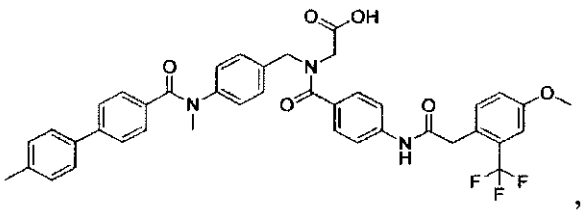
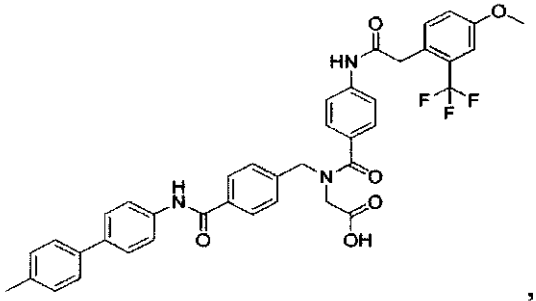
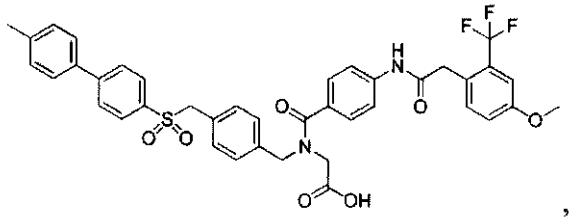
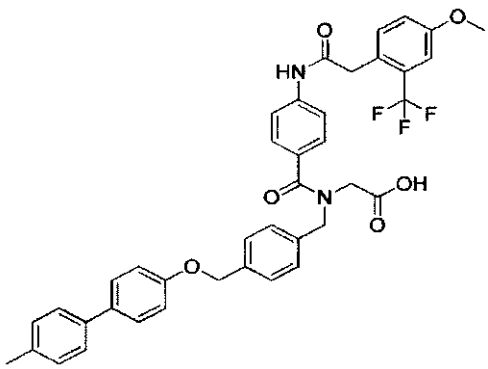
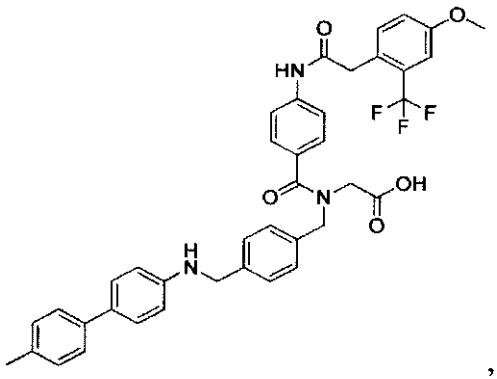
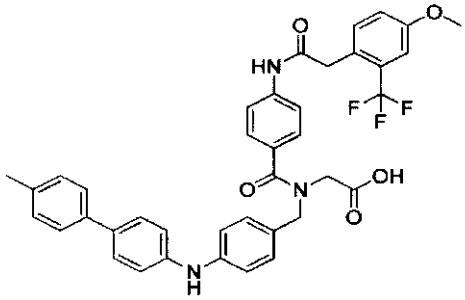
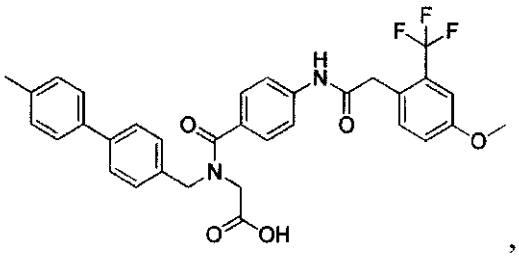
【化１７６－３７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

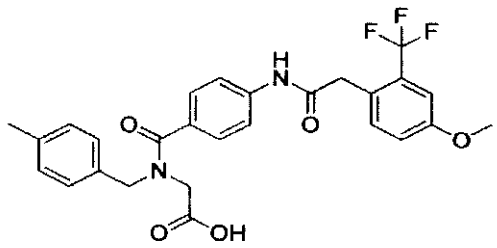
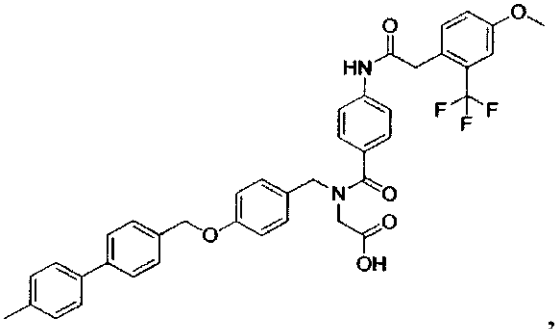
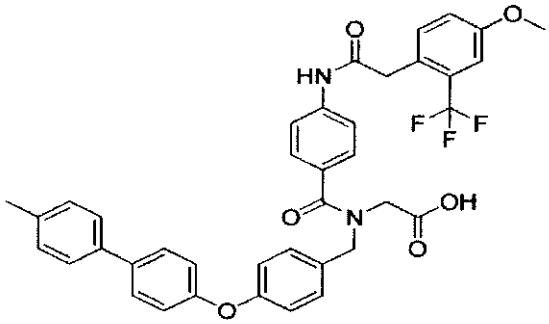
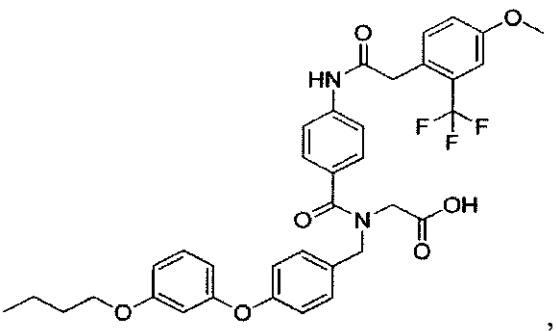
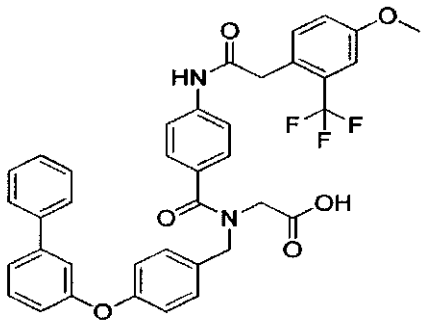
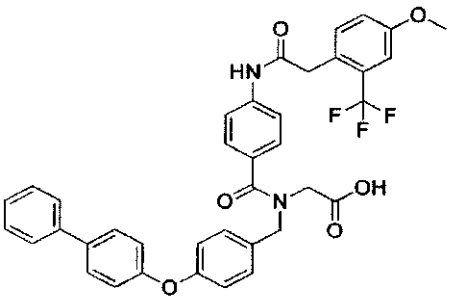
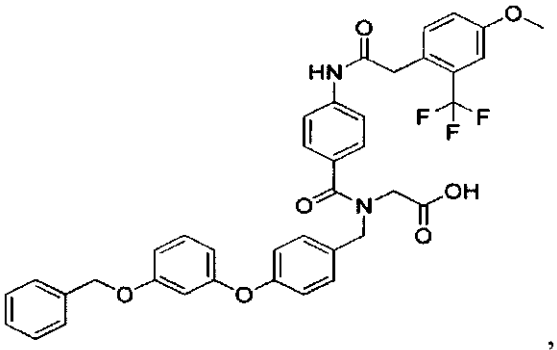
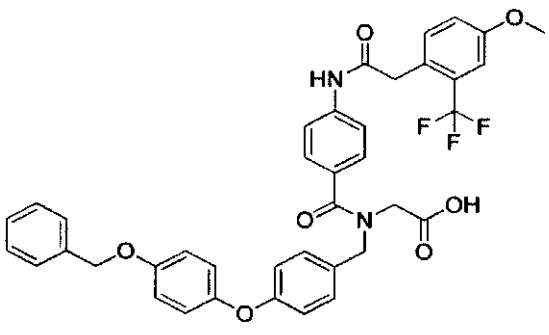
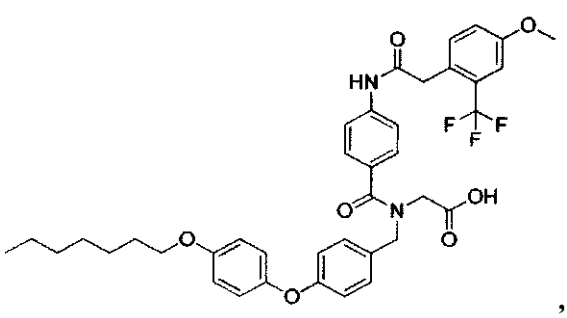
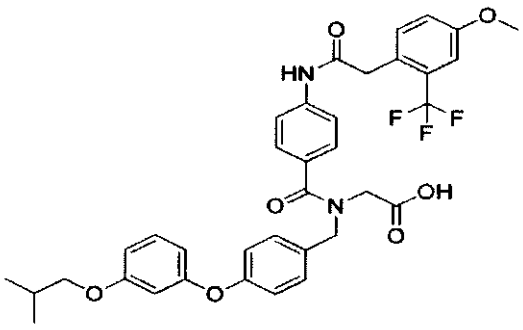
,

,

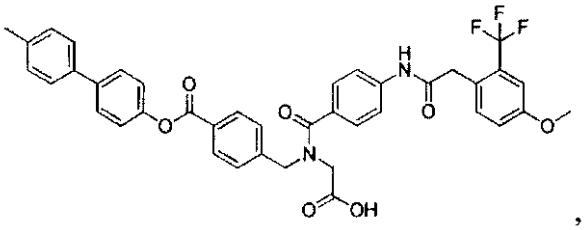
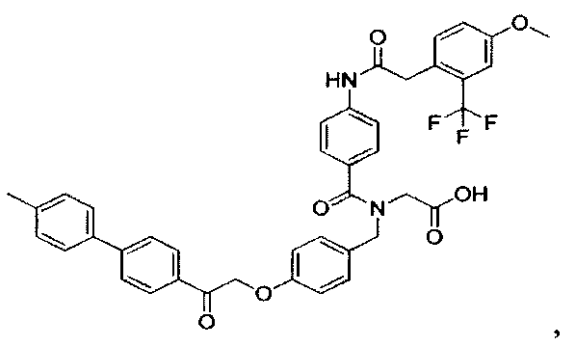
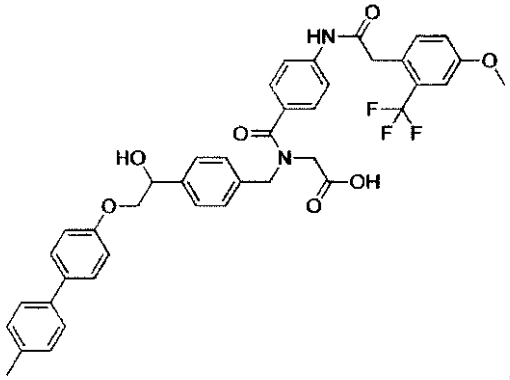
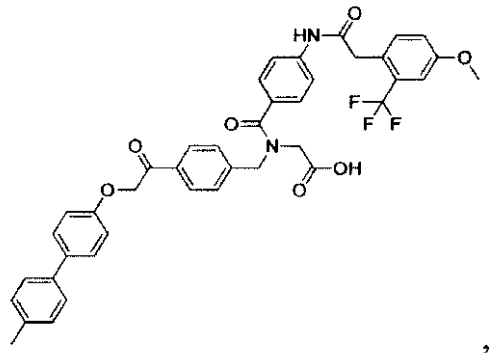
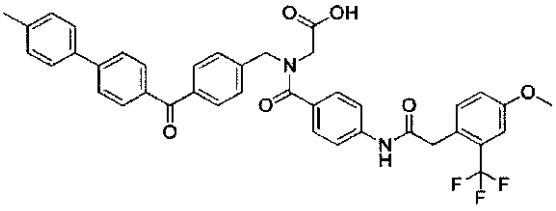
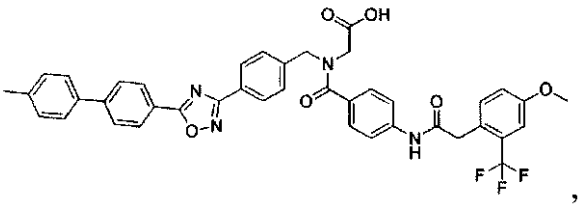
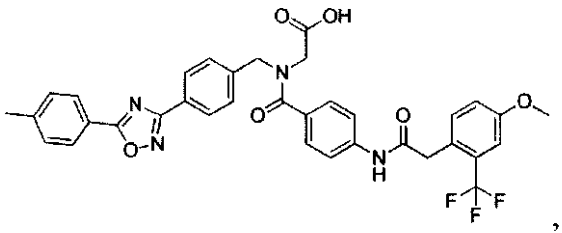
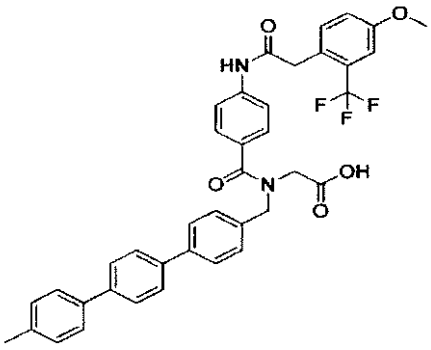
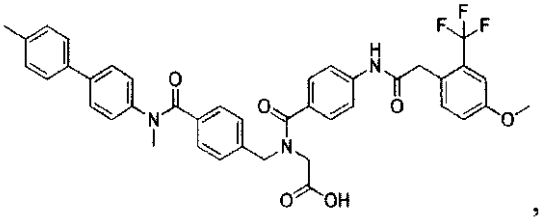
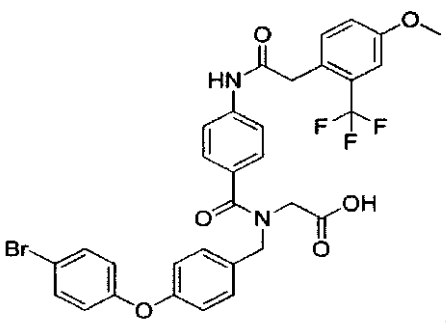
【化１７６－３８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

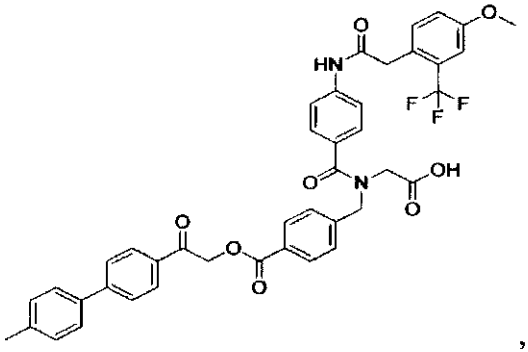
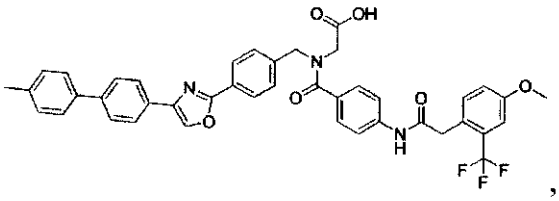
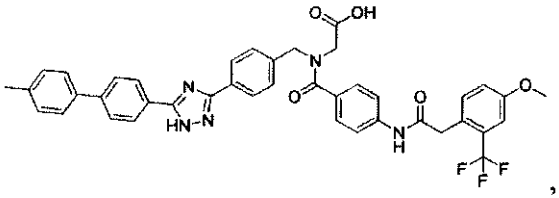
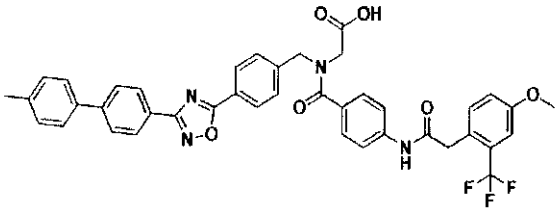
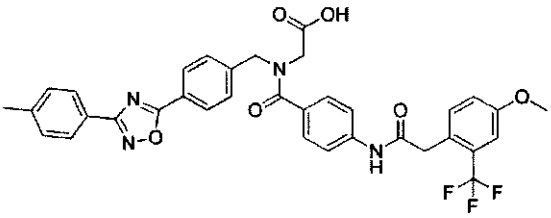
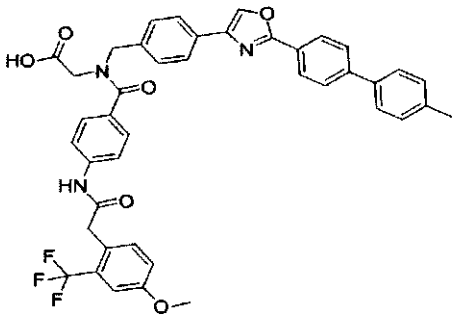
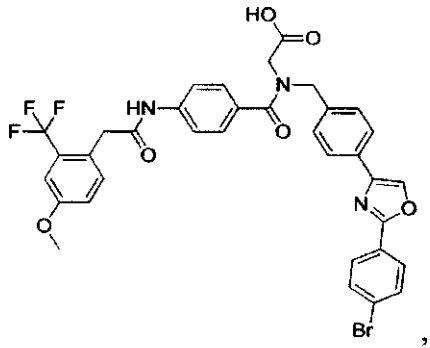
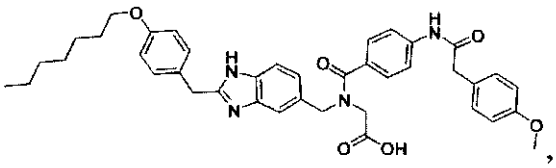
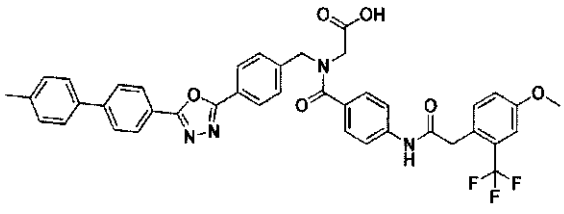
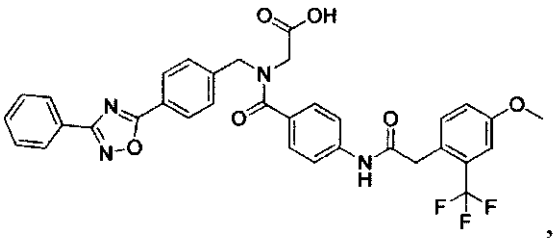
【化１７６－３９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

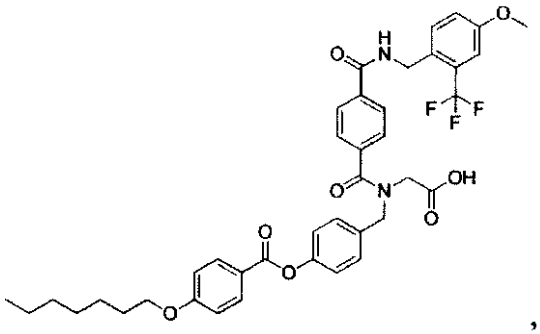
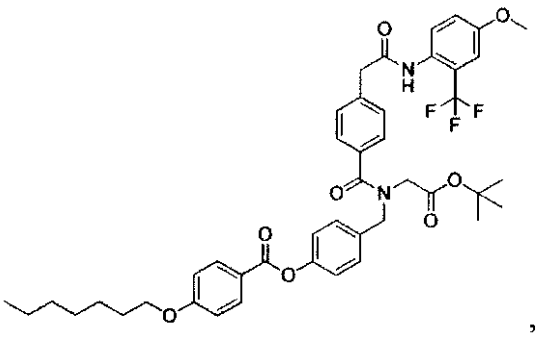
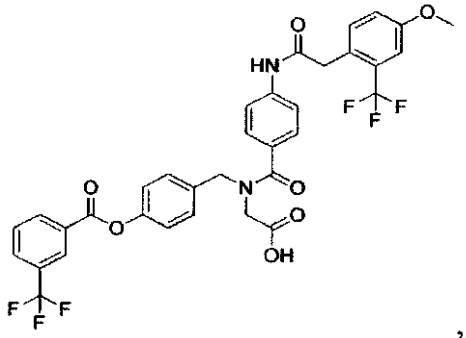
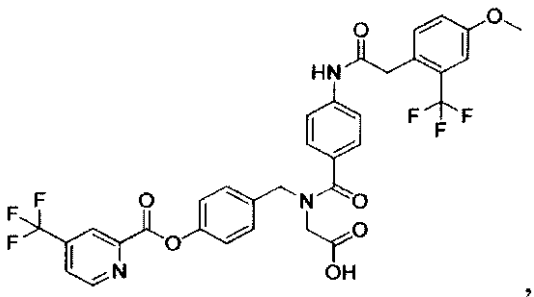
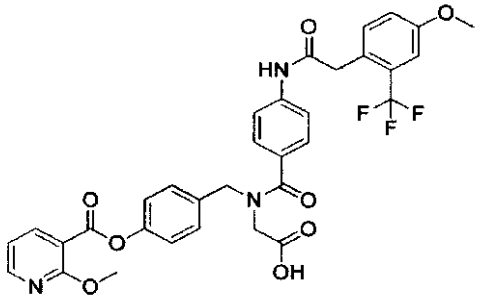
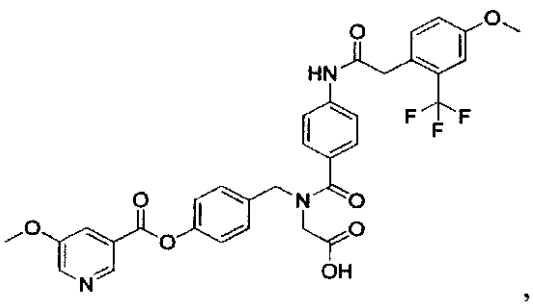
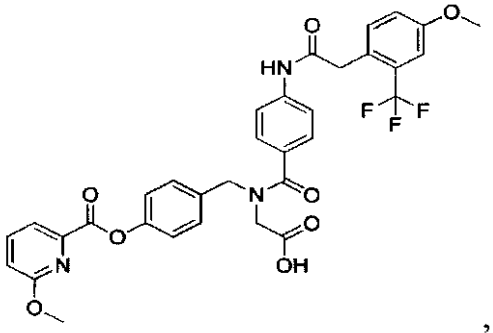
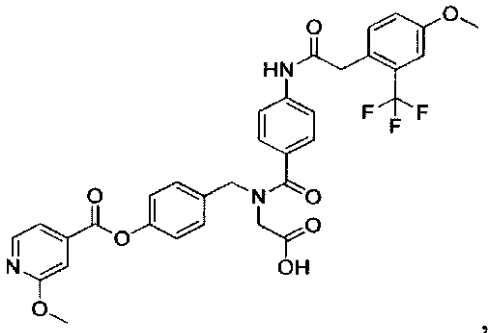
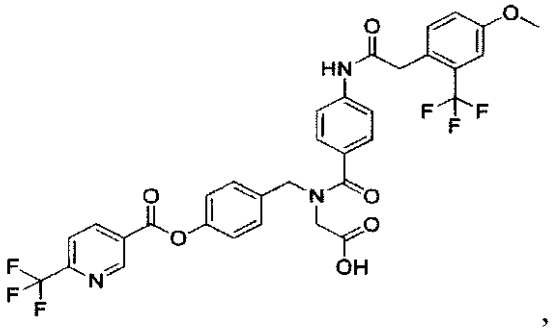
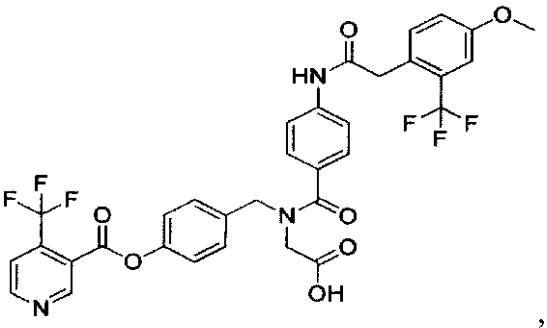
【化１７６－４０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

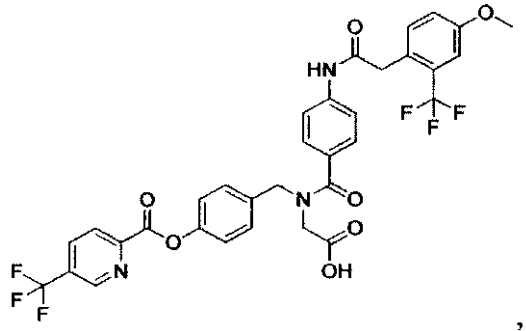
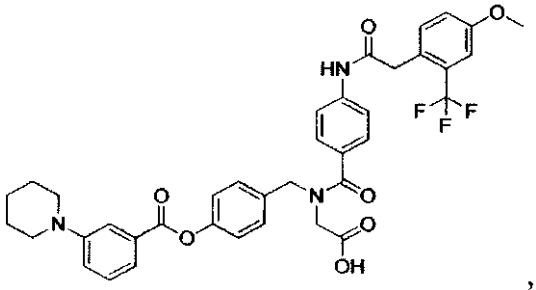
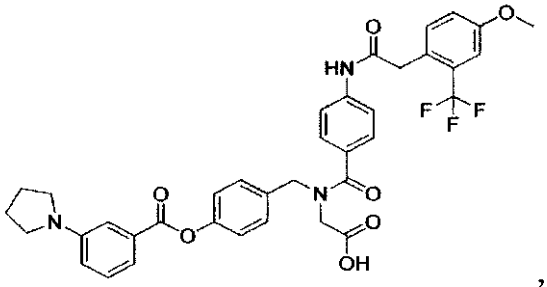
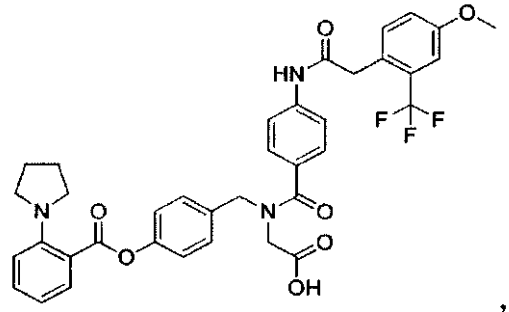
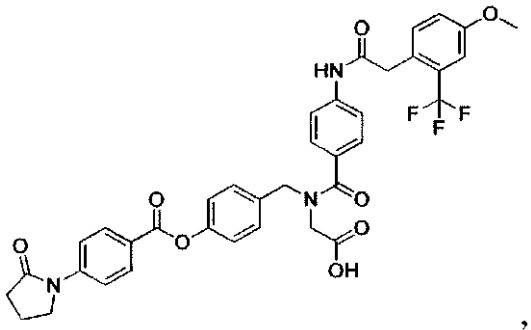
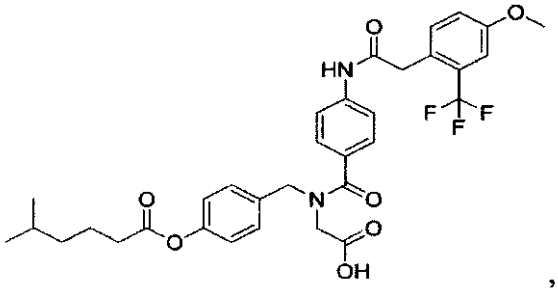
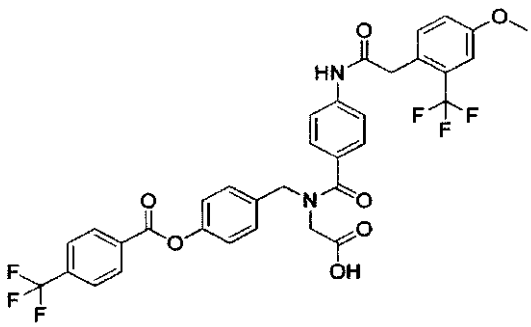
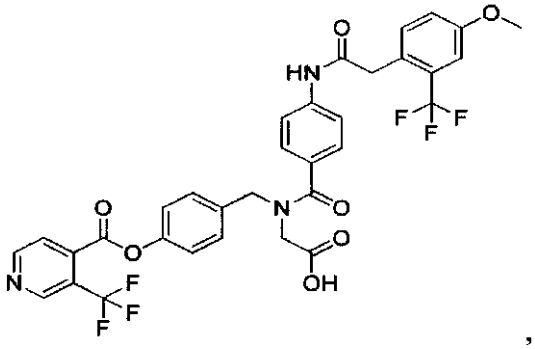
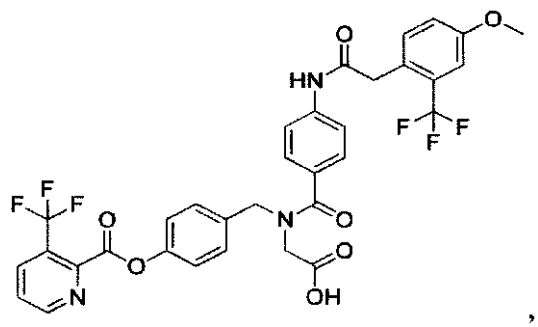
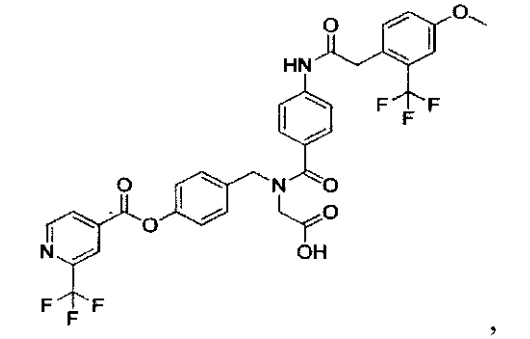
【化１７６－４１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

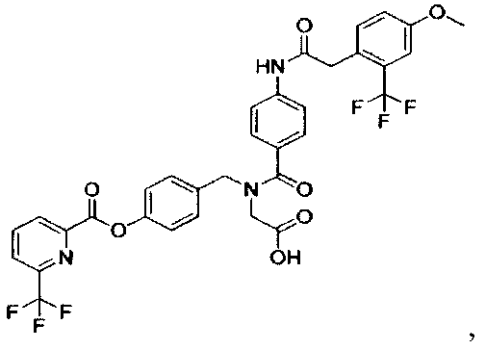
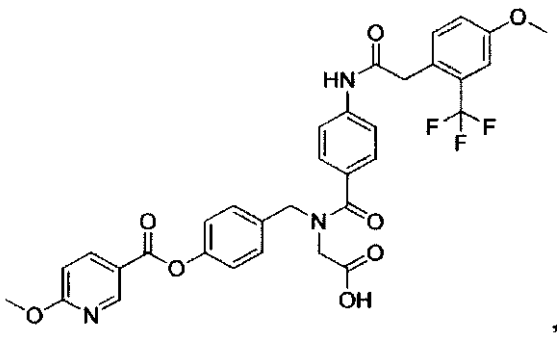
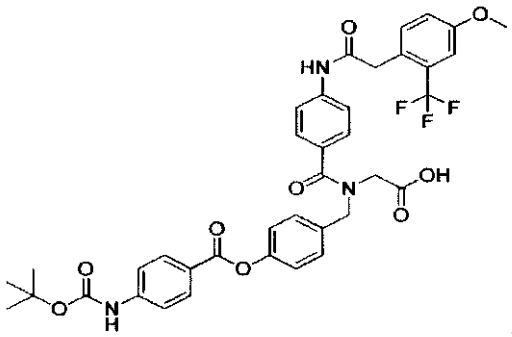
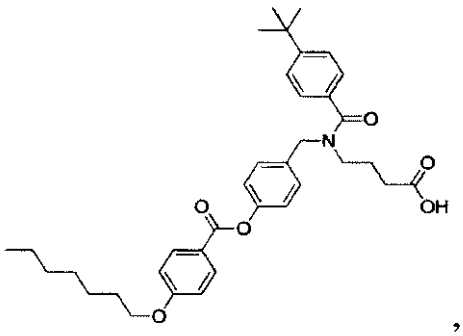
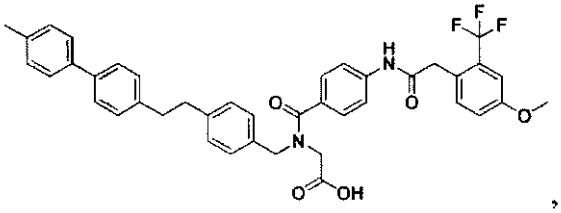
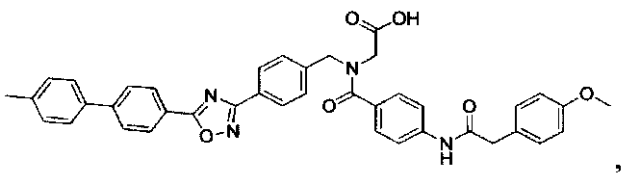
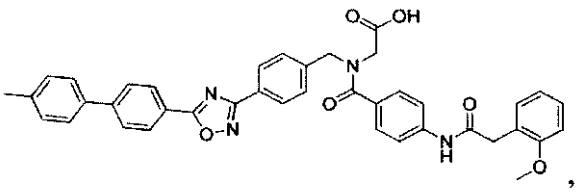
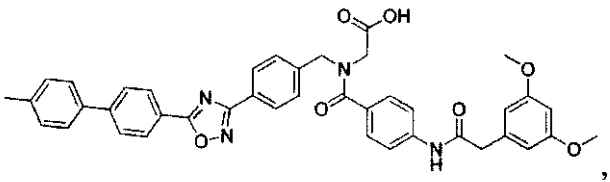
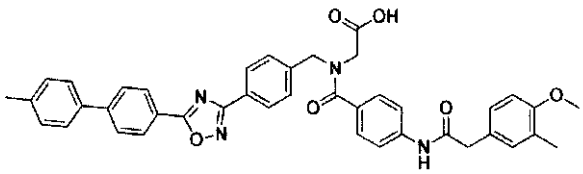
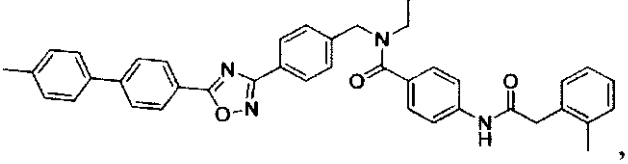
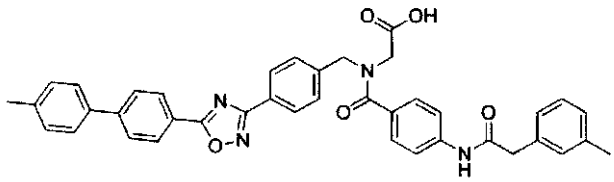
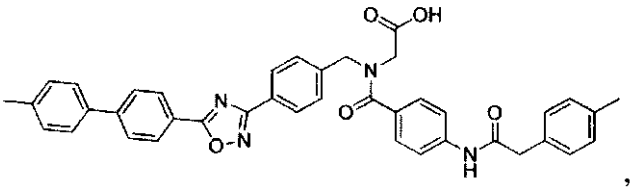
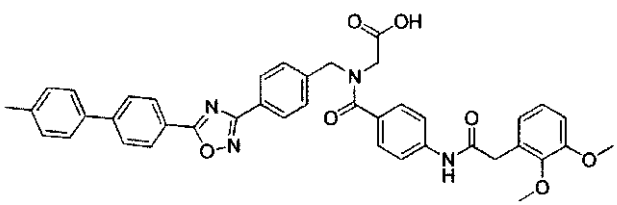
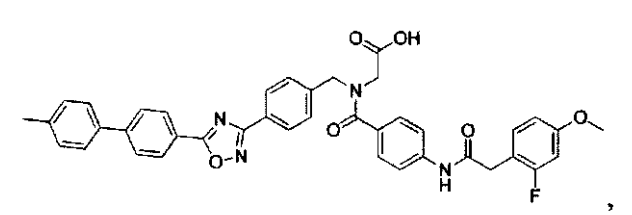
【化１７６－４２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１７６－４３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

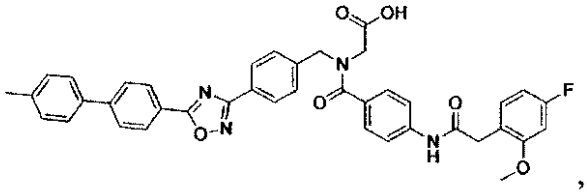
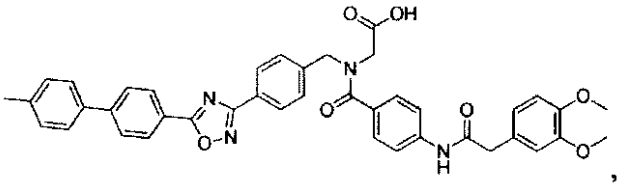
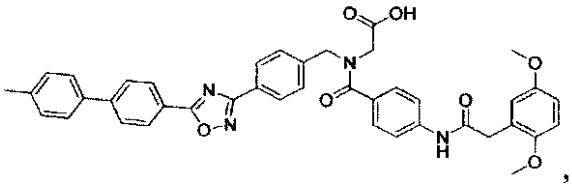
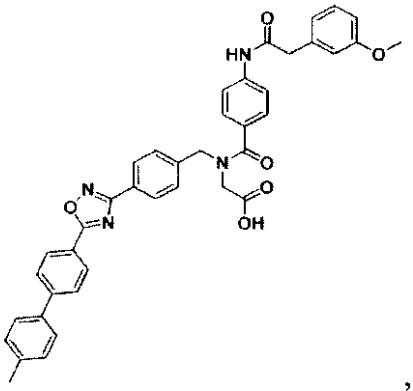
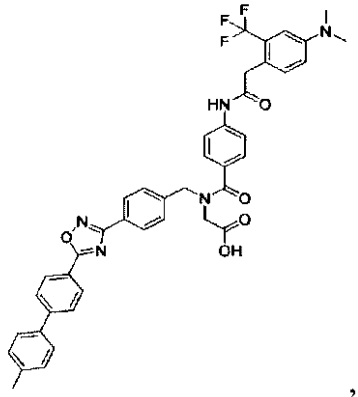
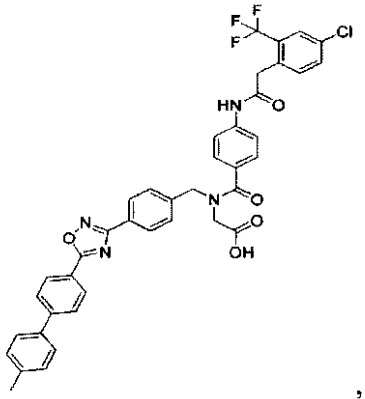
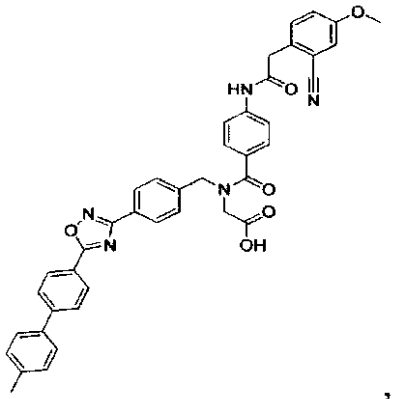
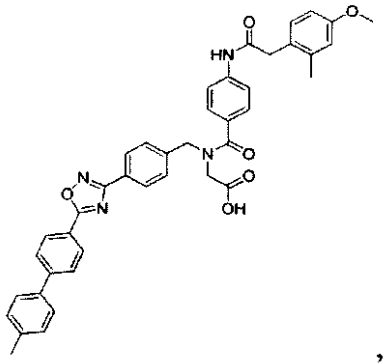
【化１７６－４４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

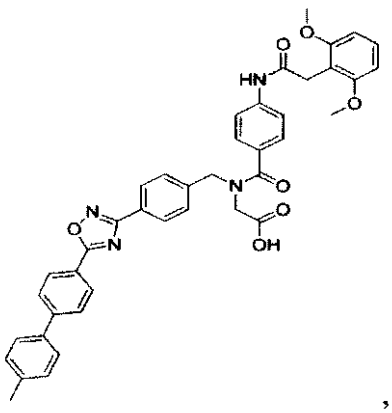
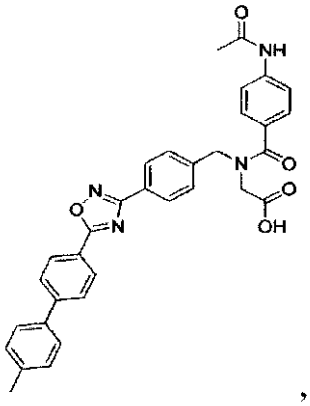
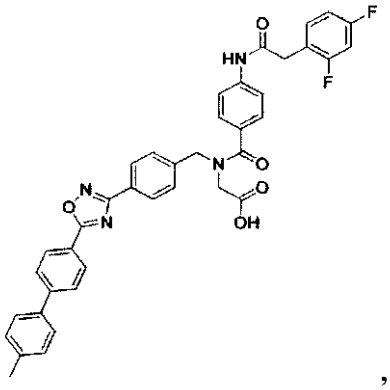
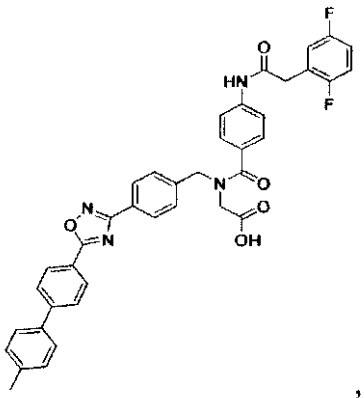
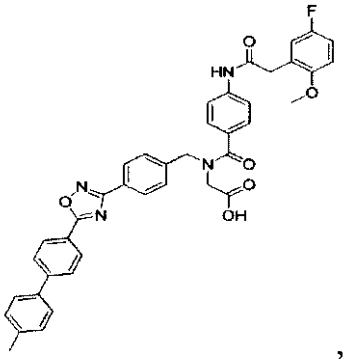
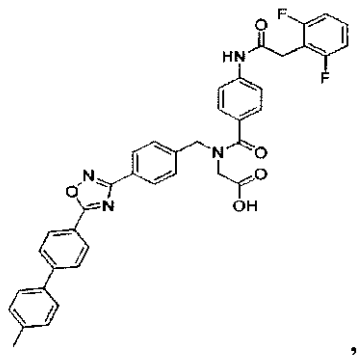
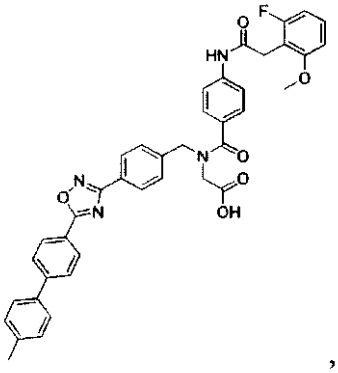
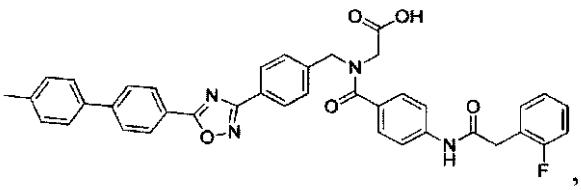
,

,

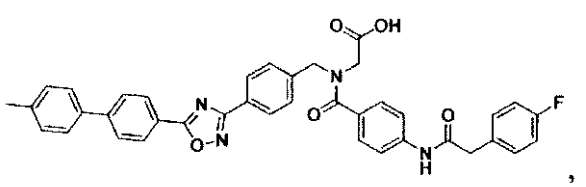
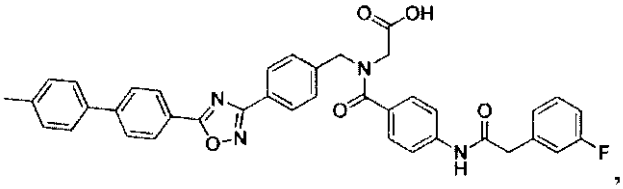
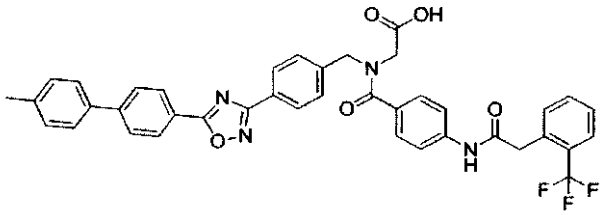
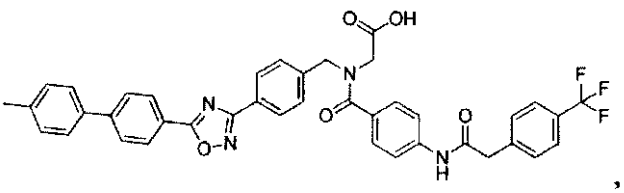
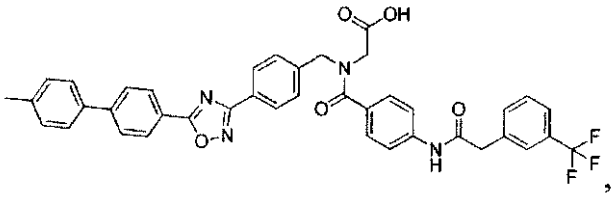
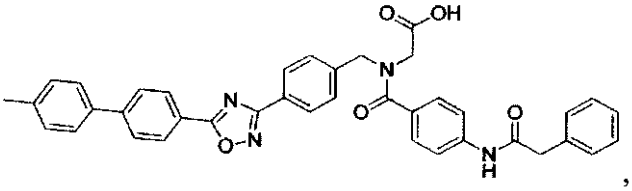
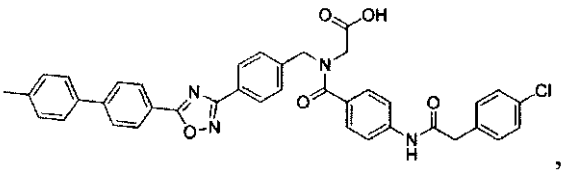
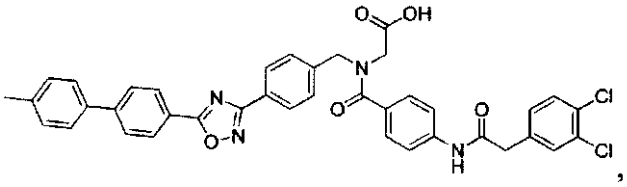
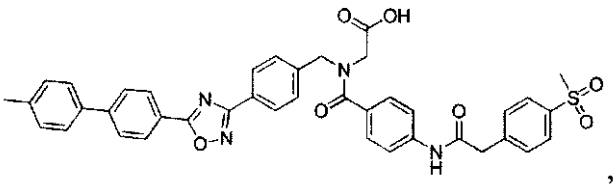
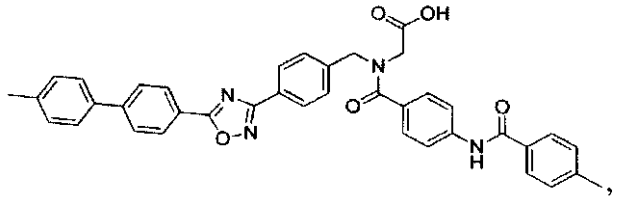
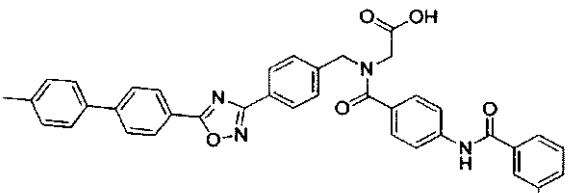
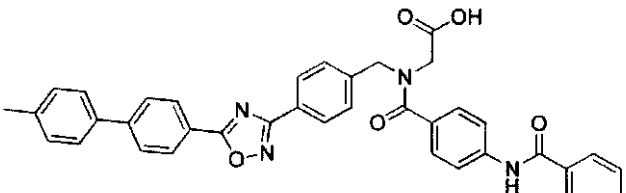
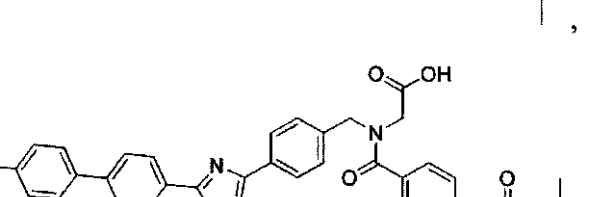
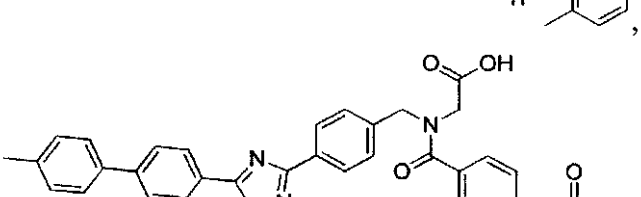
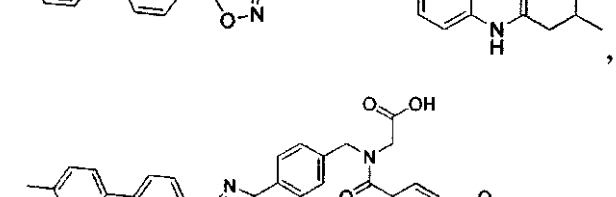
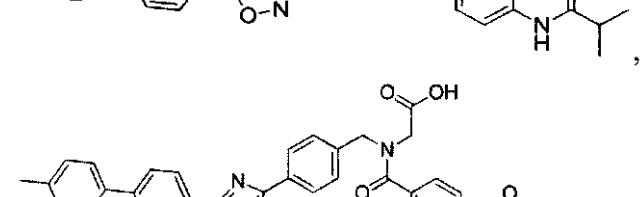
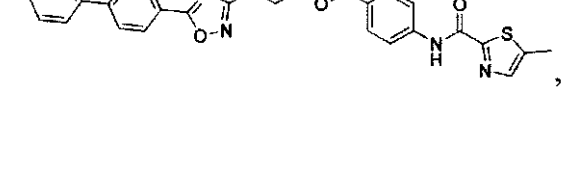
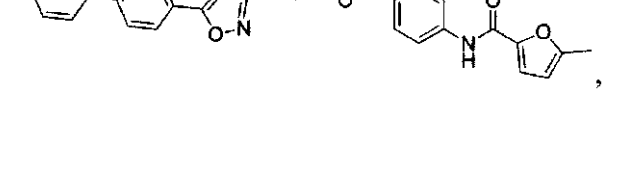
【化１７６－４５】


,

,

,

,

,

,

,

,

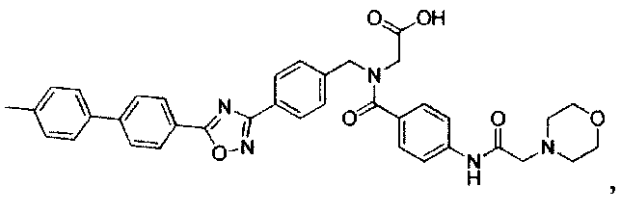
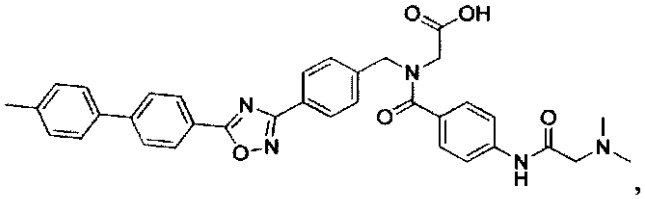
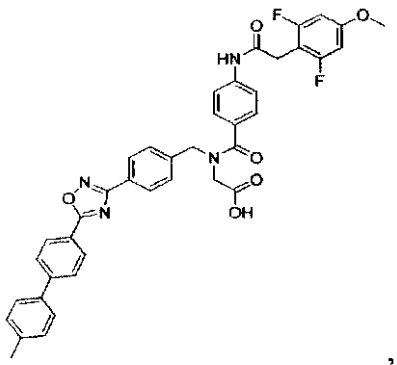
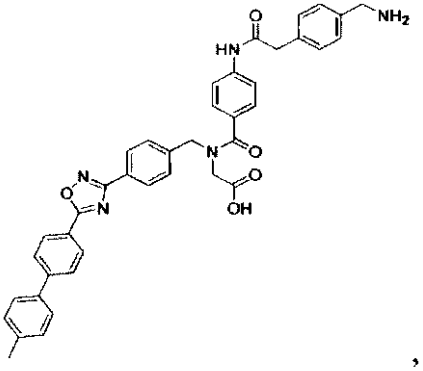
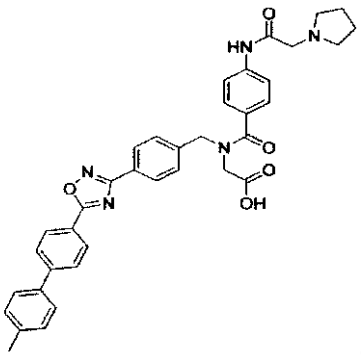
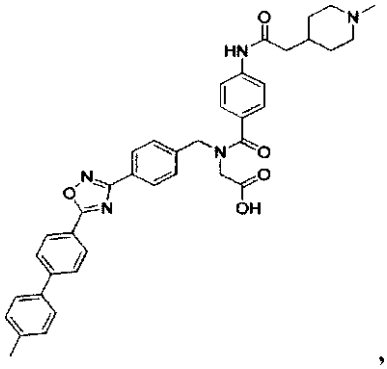
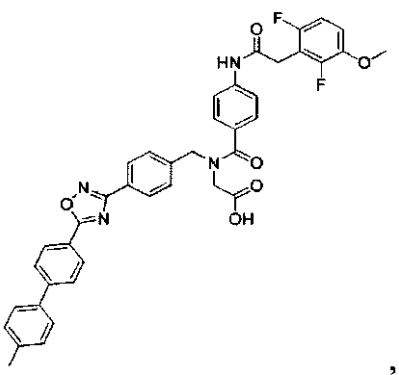
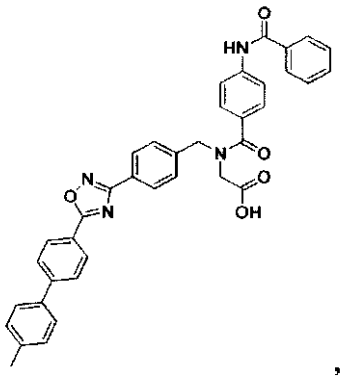
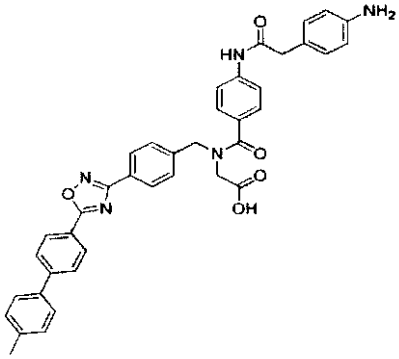
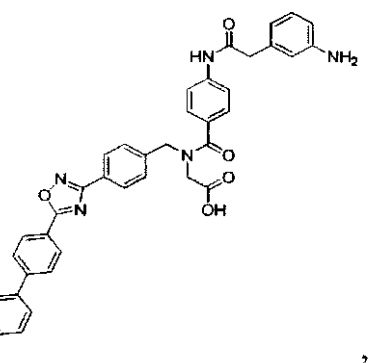
【化１７６－４６】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化１７６－４７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

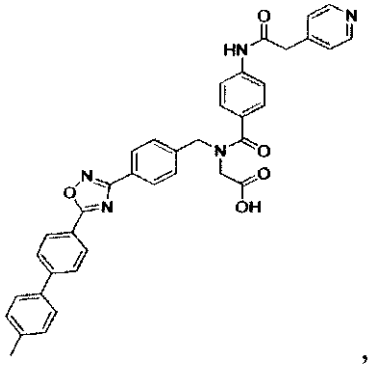
【化１７６－４８】

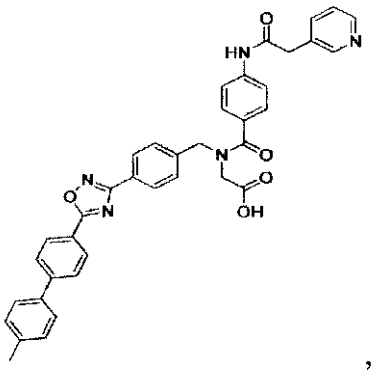

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

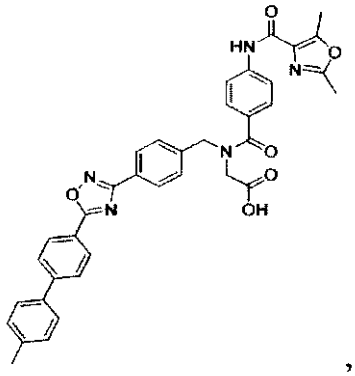
,

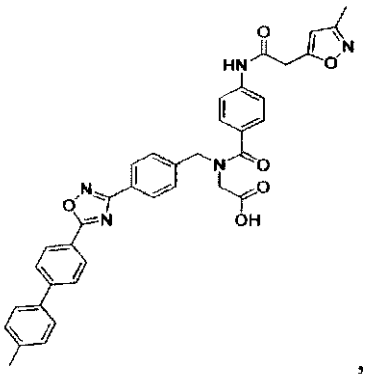
,

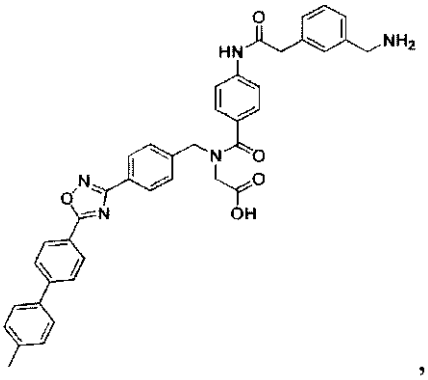
【化１７６－４９】

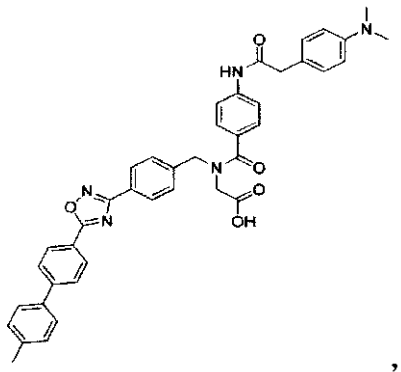

,

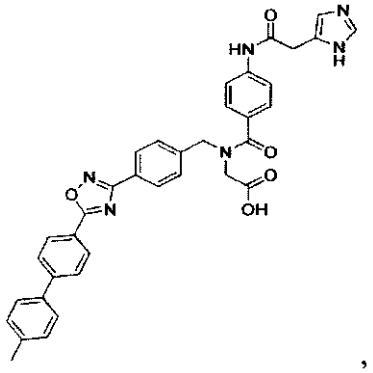

,

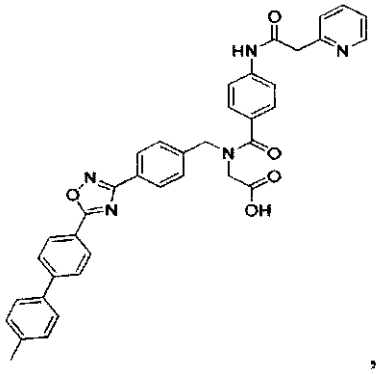

,


,

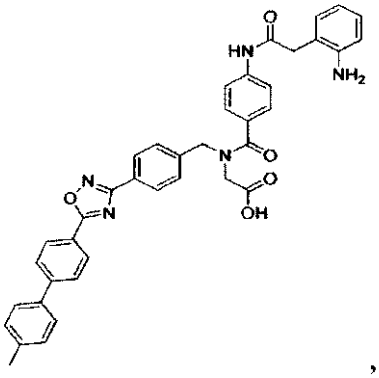
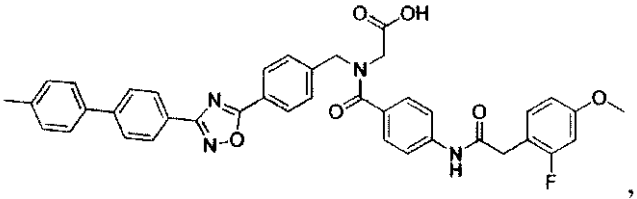
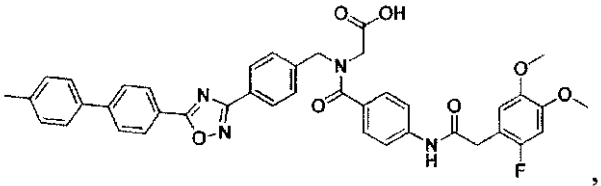
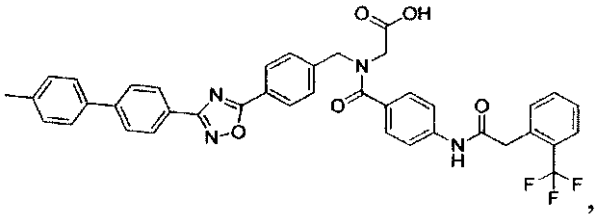
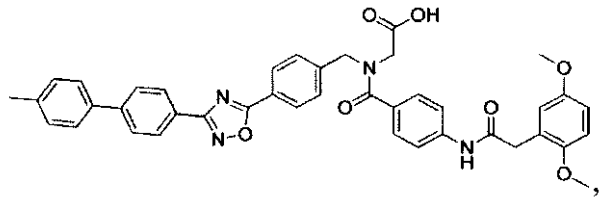
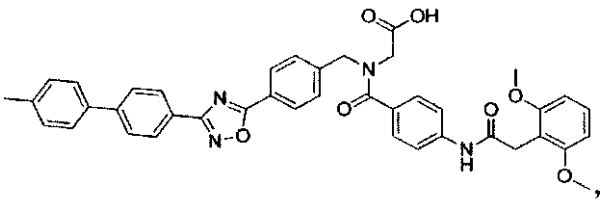
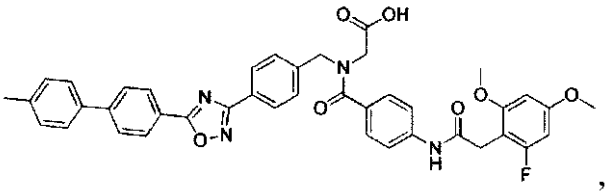
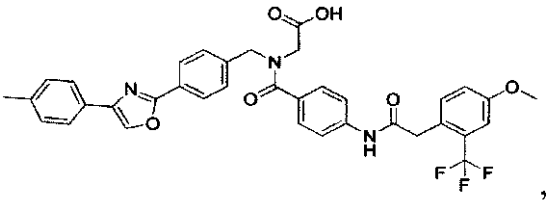
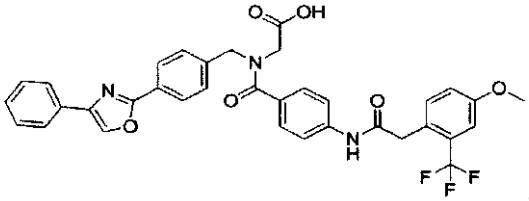
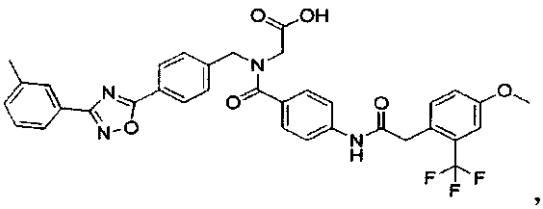
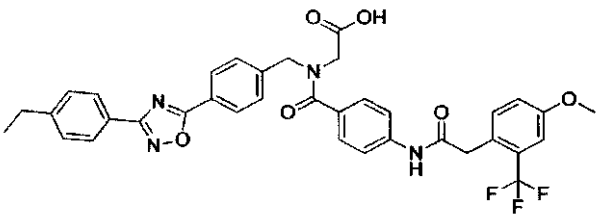
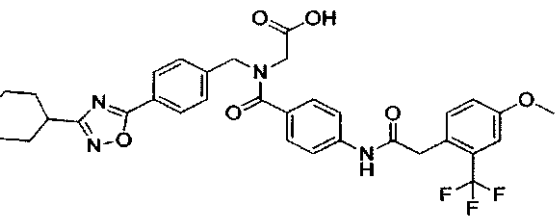
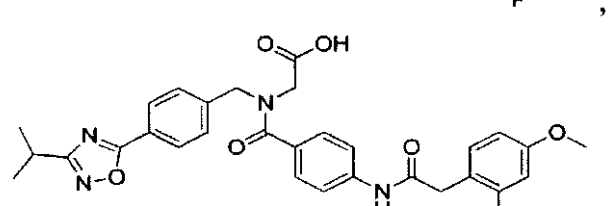
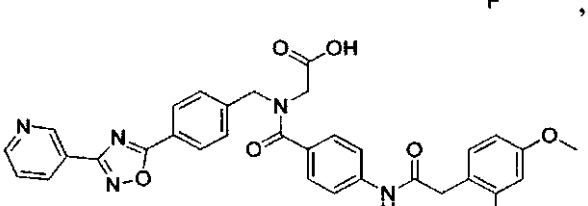

,


,


,


,

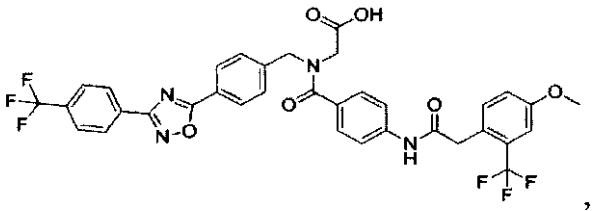
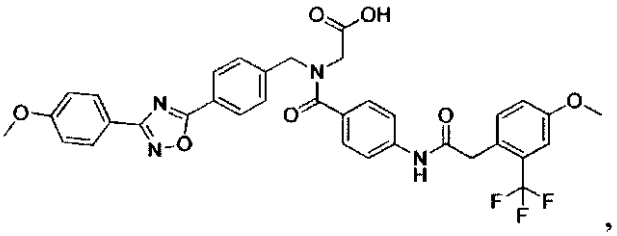
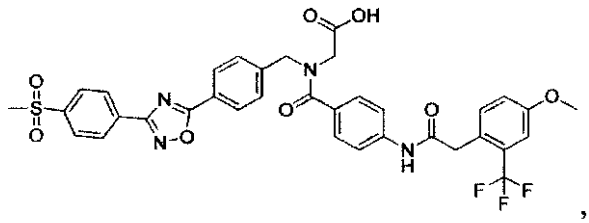
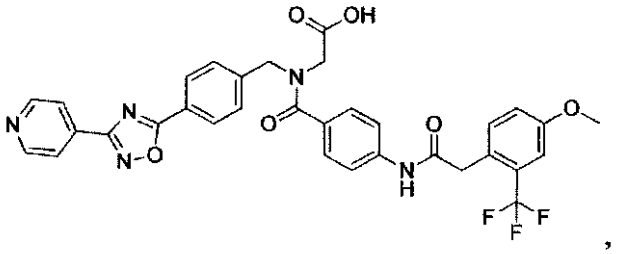
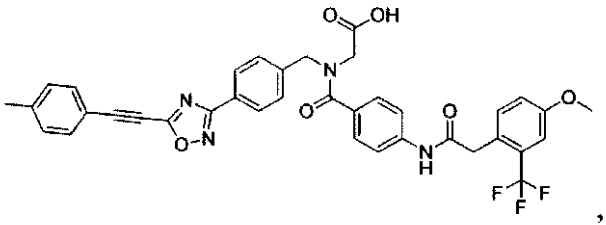
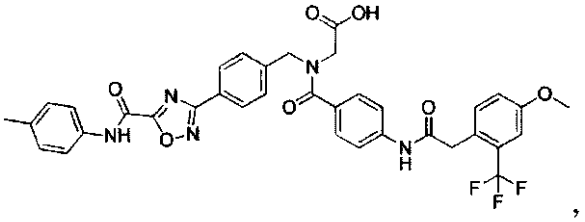
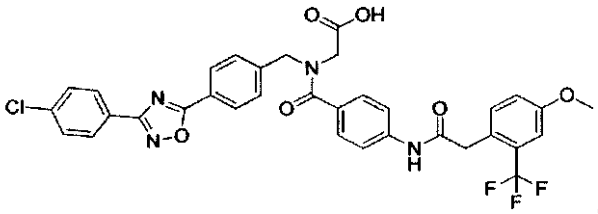
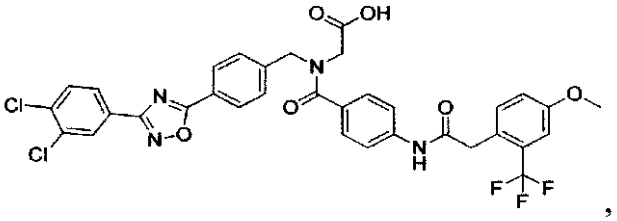
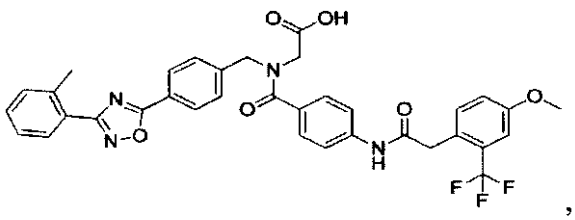
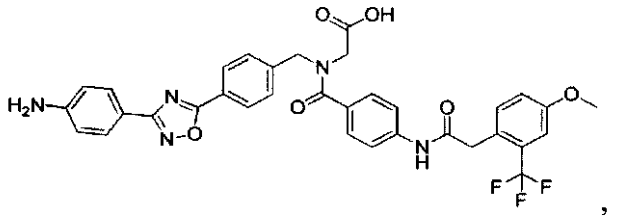
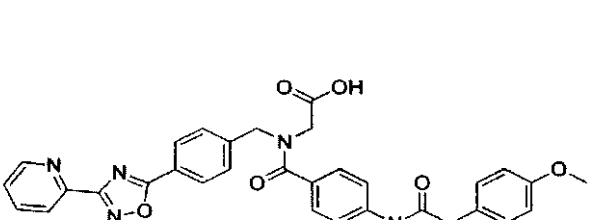
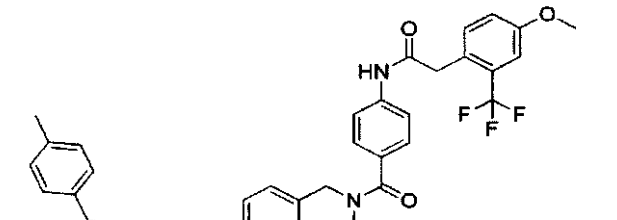
【化１７６－５０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

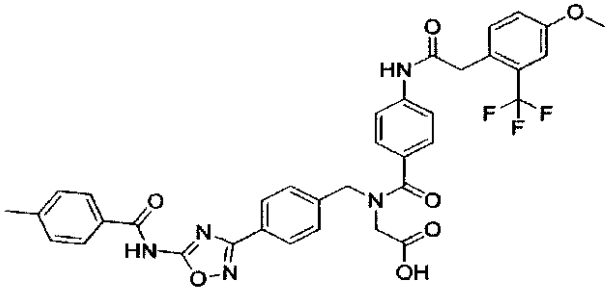
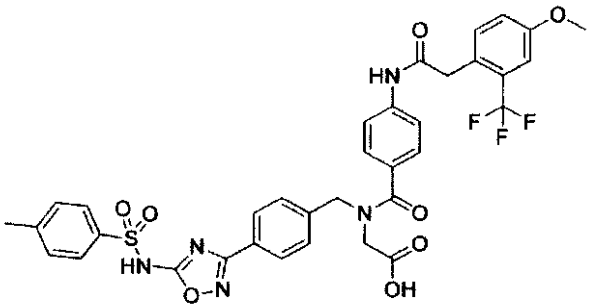
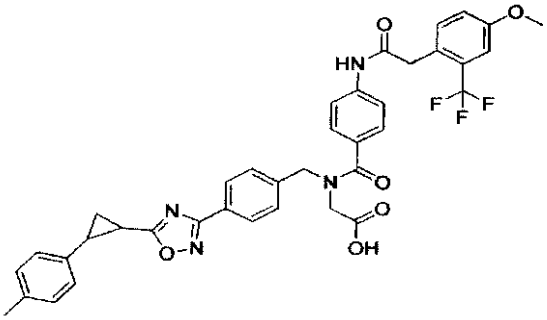
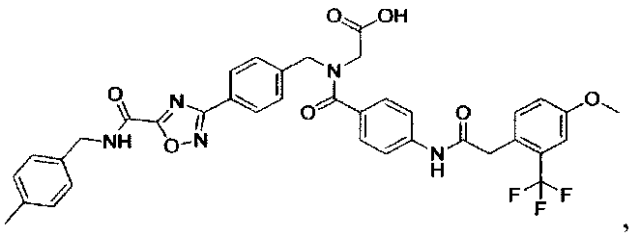
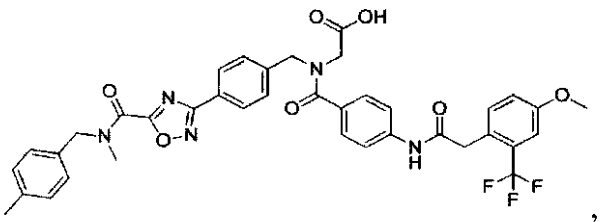
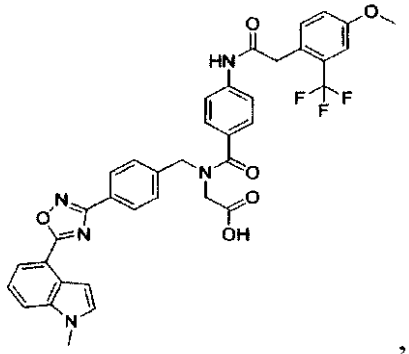
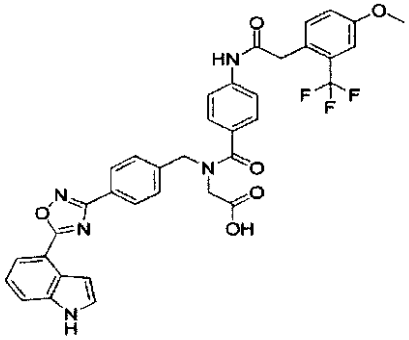
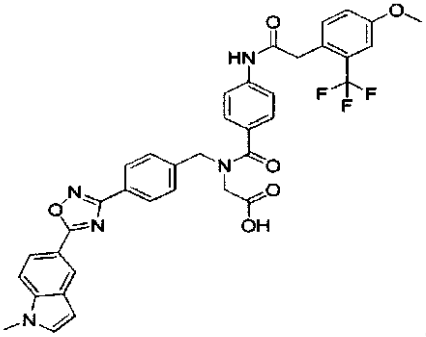
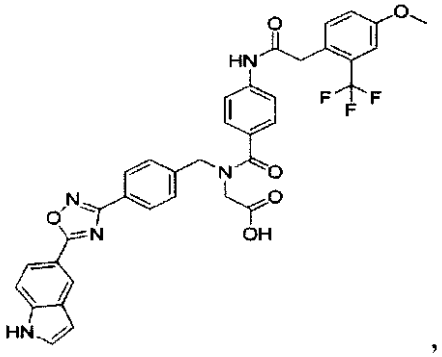
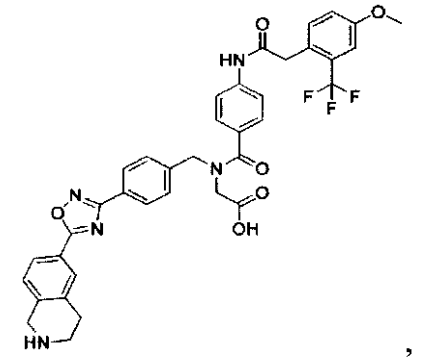
【化１７６－５１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

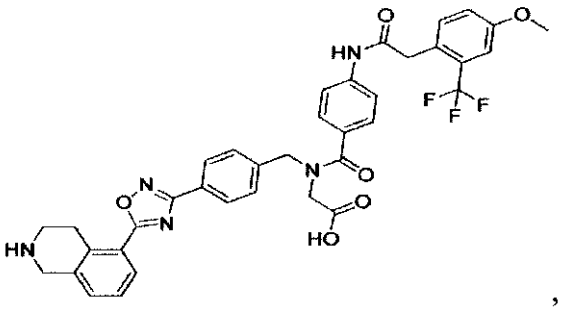
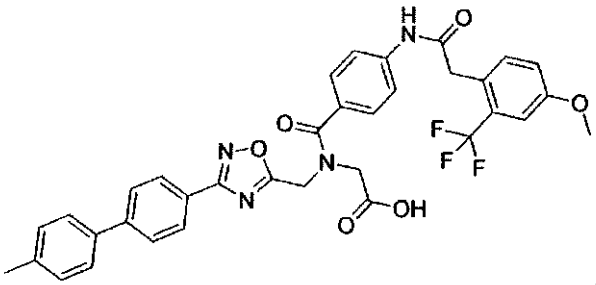
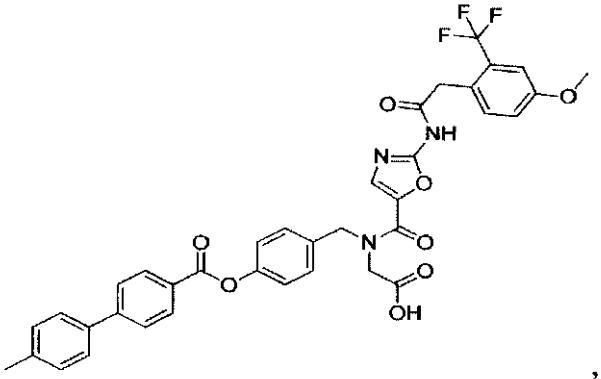
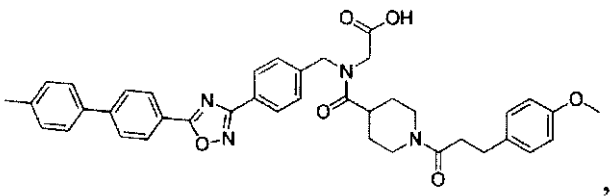
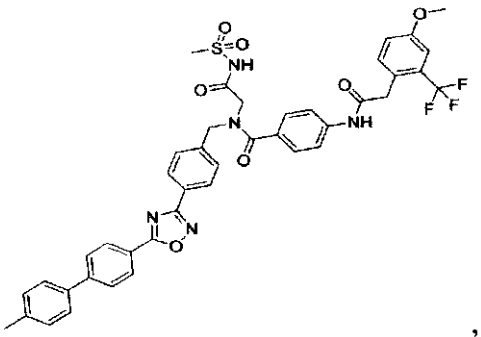
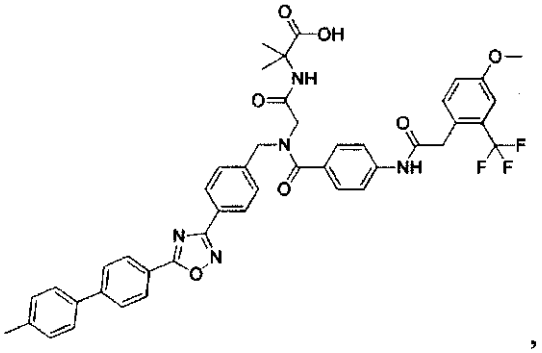
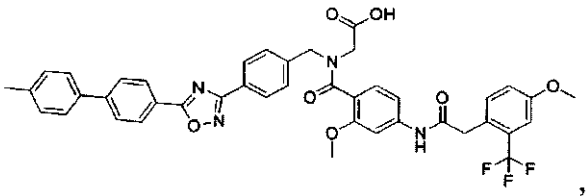
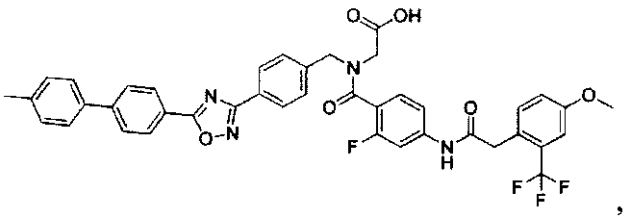
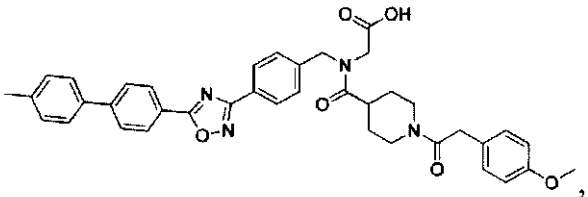
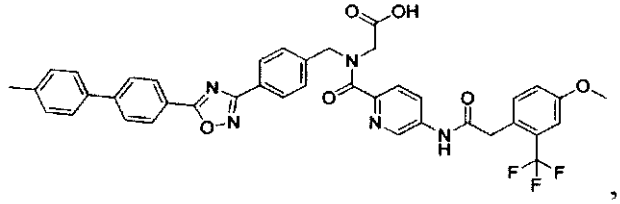
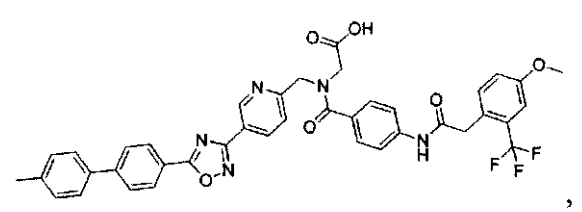
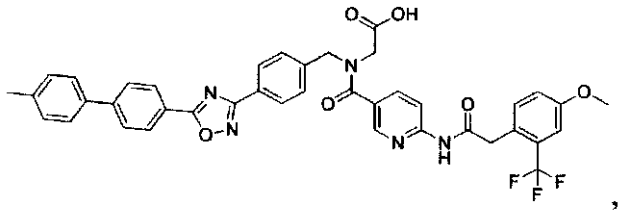
【化１７６－５２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

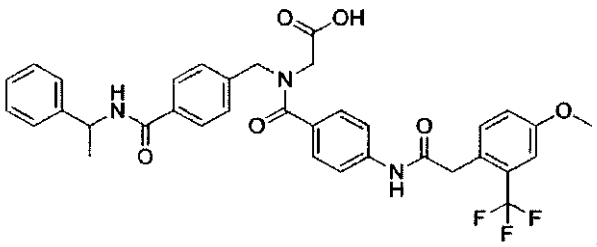
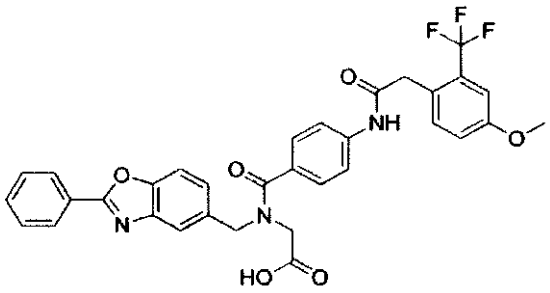
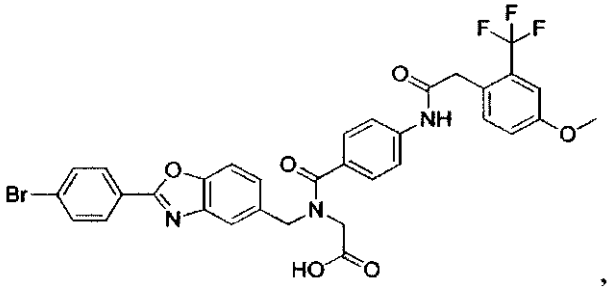
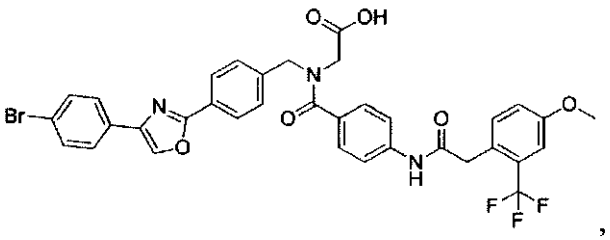
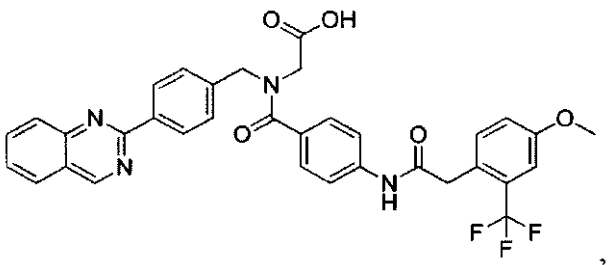
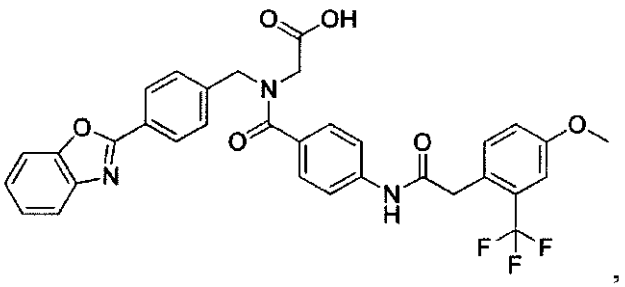
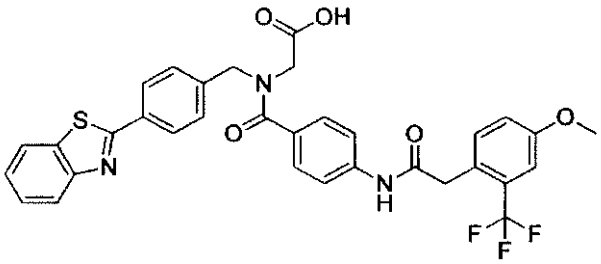
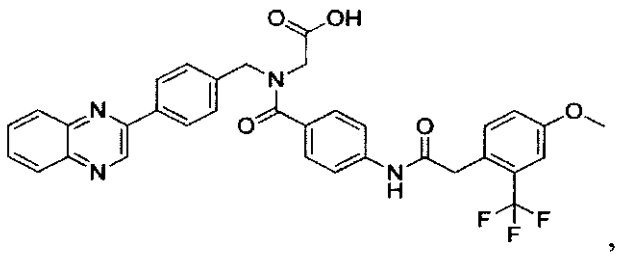
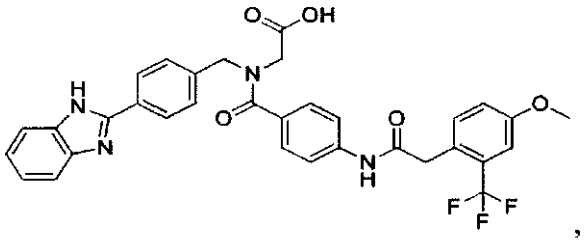
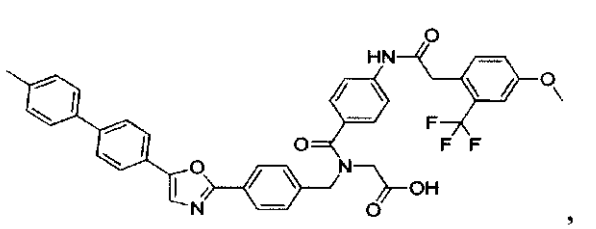
【化１７６－５３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

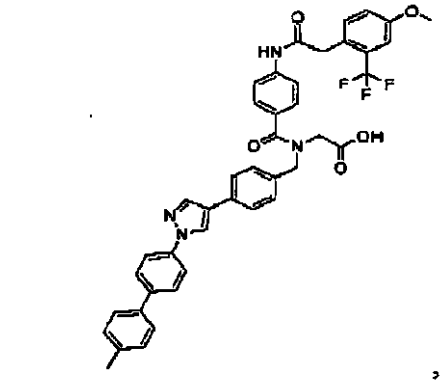
,

【化１７６－５４】

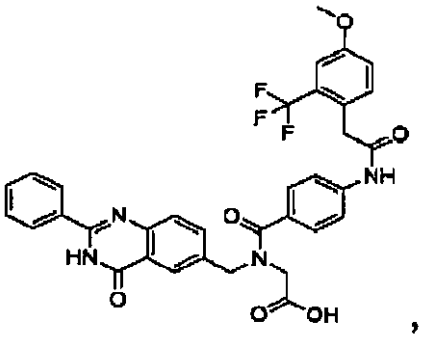

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

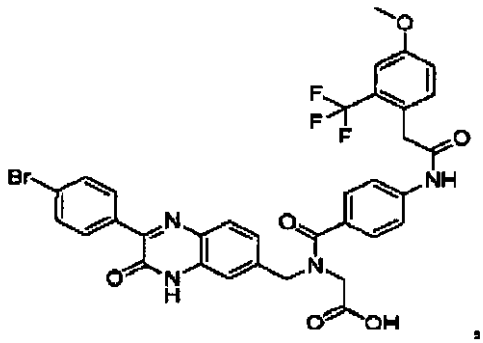
【化１７６－５５】



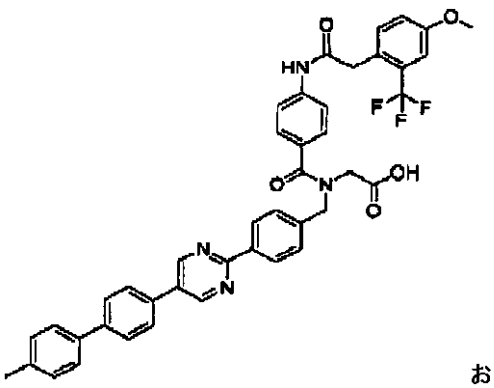
,



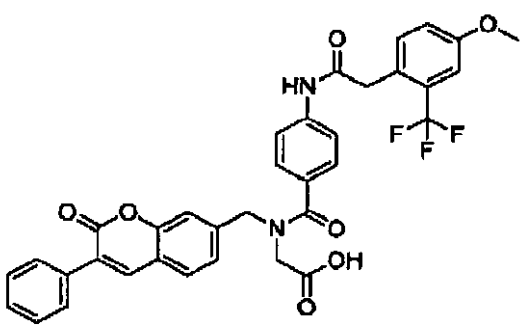
,



,



および

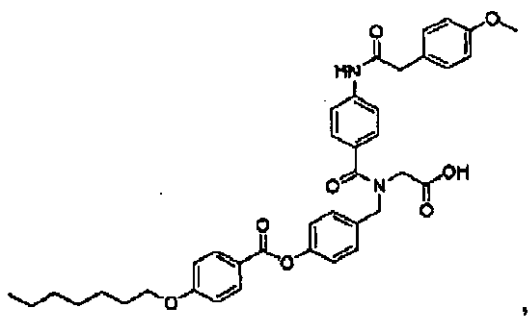
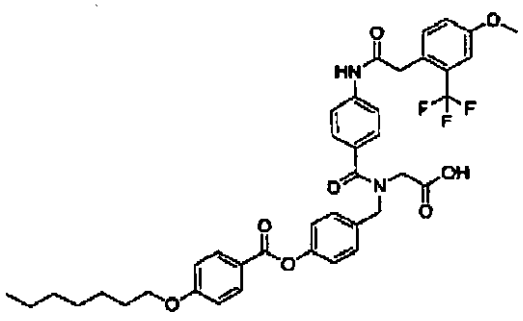
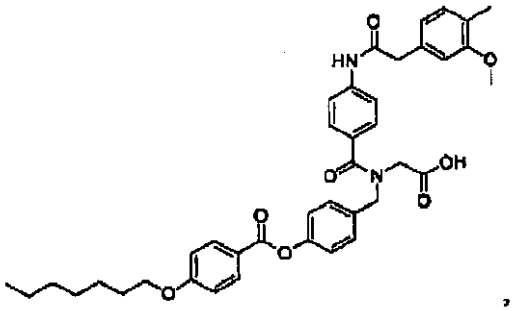
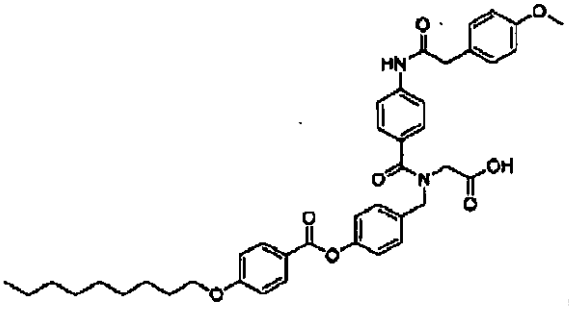
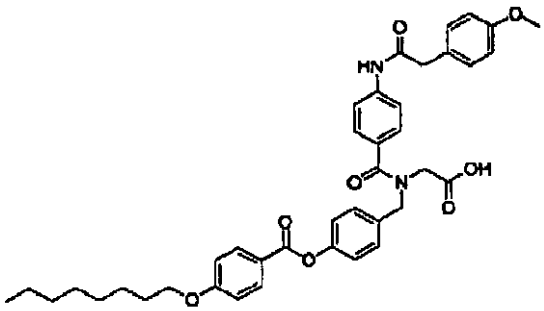
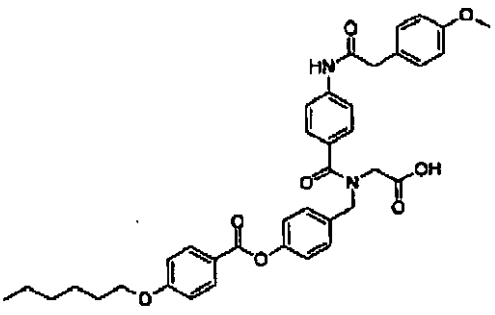
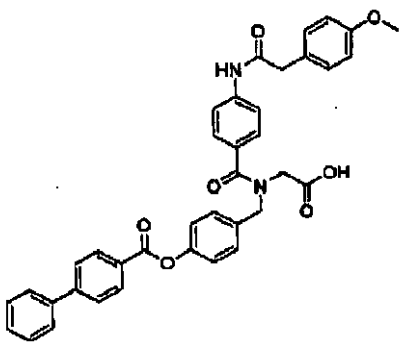
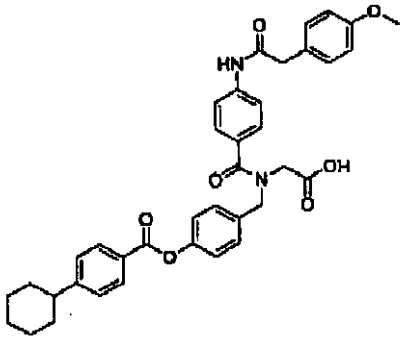
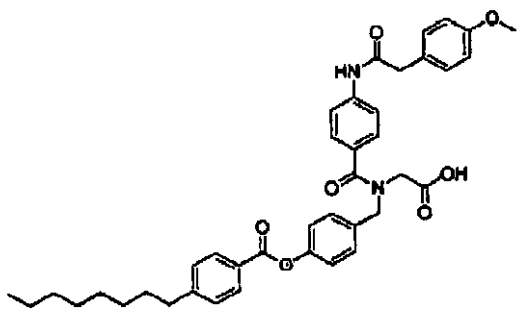
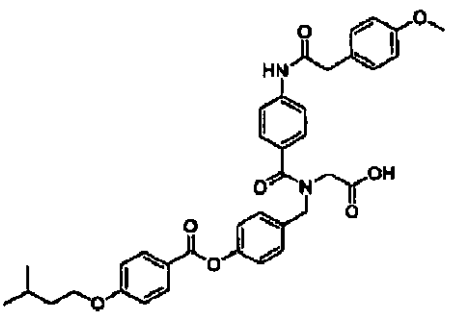


から選択される、項目１に記載の化合物またはその任意の薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、ホモログ、互変異性体、立体異性体、同位体もしくは水和物もしくは溶媒和物。

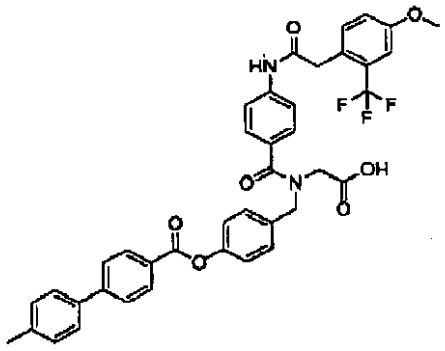
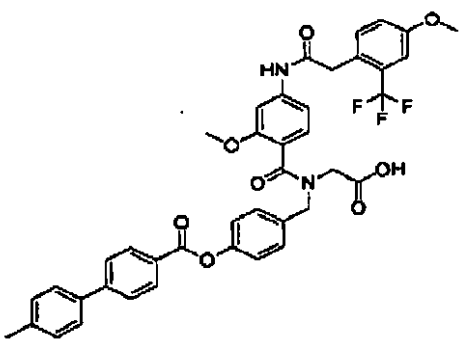
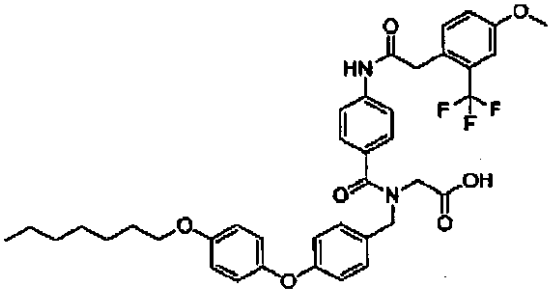
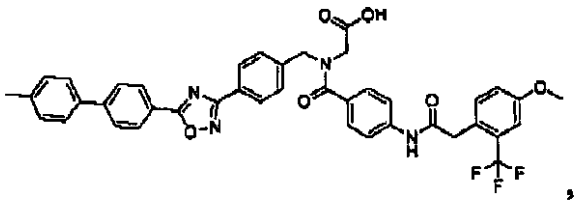
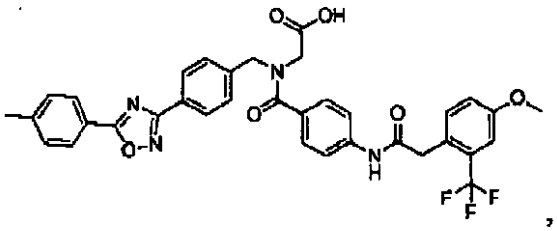
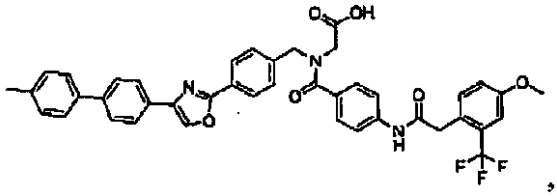
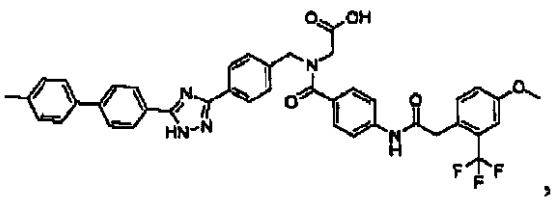
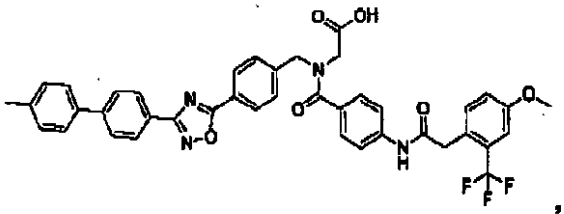
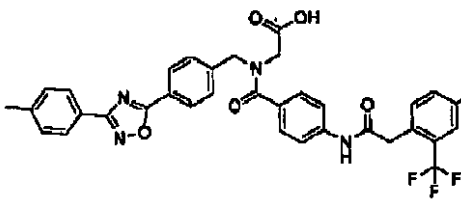
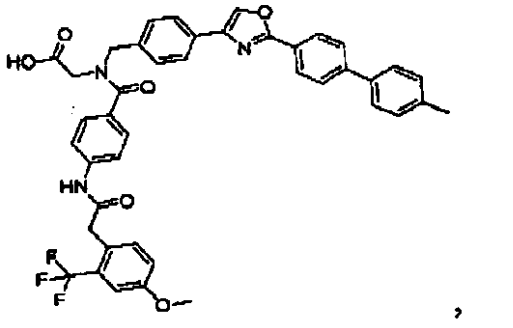
（項目８２）

化合物１、３、４、１６、１７、１８、３２、３９、４０、４６、１９２、３１４、３４７、３５４、３５５、３６０、３６１、３６２、３６３、３６４、４０５、４１１、４４１、４５７、４５８および４９６：

【化１７７－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１７７－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

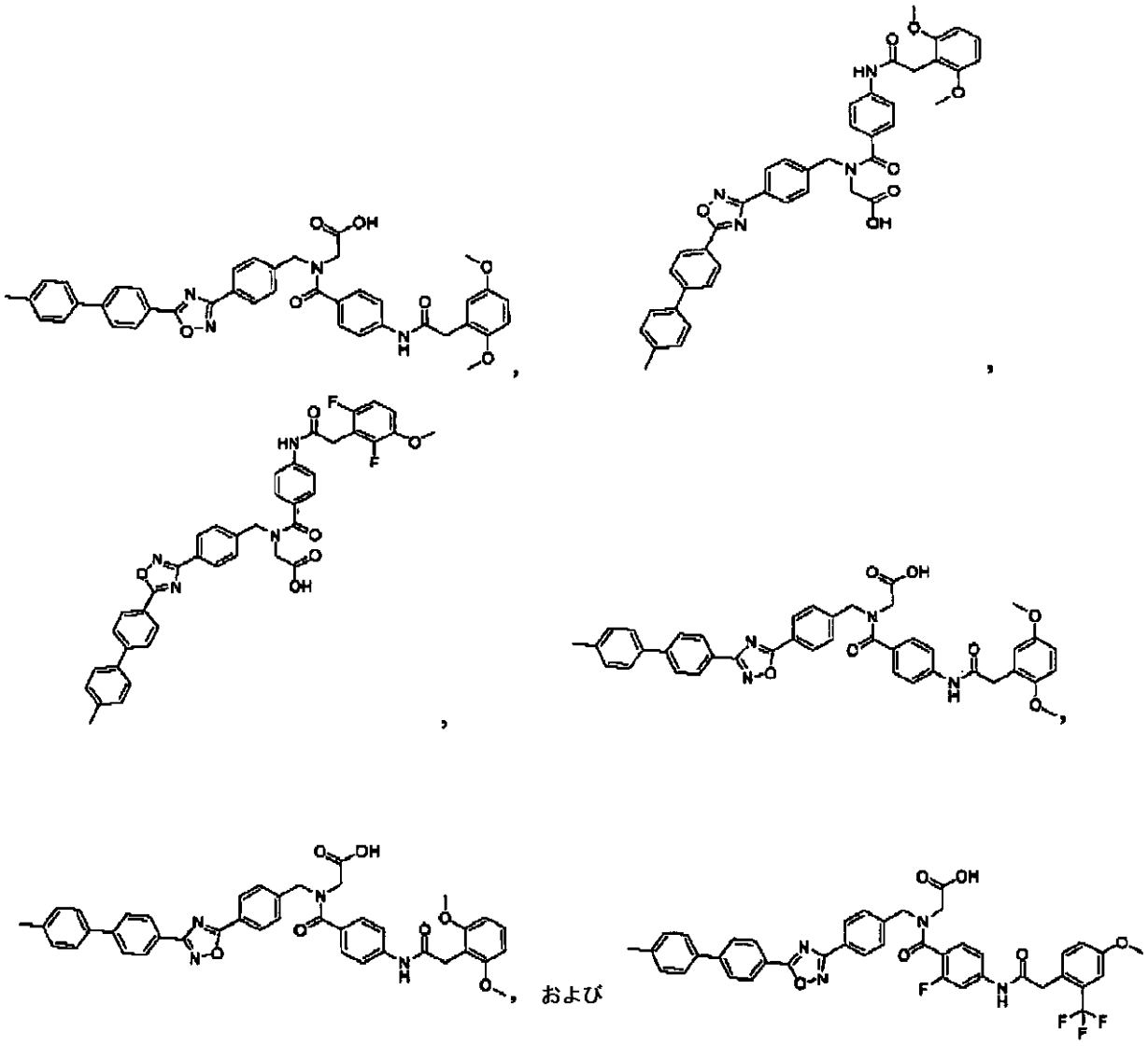
,

,

,

,

【化１７７－３】



から選択される、項目７４に記載の化合物またはその任意の薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、ホモログ、互変異性体、立体異性体、同位体もしくは水和物もしくは溶媒和物。

（項目８３）

項目１～８１に記載の化合物を少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤とともに含む薬学的組成物。

（項目８４）

項目１～８１に記載の化合物と第二の薬剤とを含む薬学的組み合わせ物。

（項目８５）

前記第二の薬剤が、グルカゴン受容体、ＧＩＰ受容体、ＧＬＰ－２受容体またはＰＴＨ受容体またはグルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体のアゴニストまたは調節剤である、項目８４に記載の薬学的組み合わせ物。

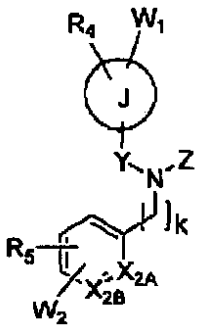
（項目８６）

前記第二の薬剤がエクセナチド、リラグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド、またはリキシセナチドである、項目８４に記載の薬学的組み合わせ物。

（項目８７）

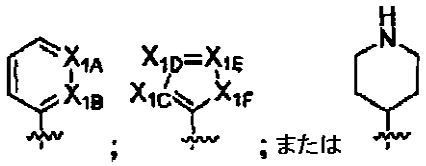
前記第二の薬剤がＤＰＰＩＶ阻害剤である、項目８４に記載の薬学的組み合わせ物。

（項目８８）
前記第二の薬剤がスルホニル尿素である、項目８４に記載の薬学的組み合わせ物。
（項目８９）
前記第二の薬剤がメトホルミンである、項目８４に記載の薬学的組み合わせ物。
（項目９０）
前記第二の薬剤がチアゾリジンジオンである、項目８４に記載の薬学的組み合わせ物。
（項目９１）
薬剤の調製のための項目１～８１のいずれか一項に記載の化合物の使用方法。
（項目９２）
グルカゴン様ペプチド１受容体の活性化、増強またはアゴニズムの方法であって、該受容体を有効量の項目１～８１に記載の化合物または項目８３に記載の薬学的組成物または項目８４～９１に記載の薬学的組み合わせ物と接触させることを含む方法。
（項目９３）
グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体の活性化、増強またはアゴニズムを必要とする被験体における活性化、増強またはアゴニズムの方法であって、該被験体に、式ＩＩＩ
【化１７８】



III

（式中、
Ｊは、
【化１７９】



の構造を有し；
X_{1A}、X_{1B}、X_{2A}、X_{2B}は各々、Ｃ、ＣＨまたはＮであるが、ただし、ＮであるのはX_{1A}とX_{1B}のうち１個以下であり、ＮであるのはX_{2A}とX_{2B}のうち１個以下であり；
X_{1C}、X_{1D}、およびX_{1E}は各々、Ｃ、ＣＨまたはＮであり；
X_{1F}は、ＯまたはＳであり；
各R_4は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、または１つ以上のR_{43}で置換されたアルキル、ハロゲン、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、－ＣＮ、－OR_{40}もしくは－$NR_{41}R_{42}$であり；
W_1は－（CR_aR_b）$_{i1}$－L_1－（CR_aR_b）$_{j1}$－R_1またはR_4であるか、

あるいはW_1とR_4が、一体となって、W_1とR_4が結合している環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成する（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してＯ、ＮおよびＳから選択され、このような複素環の任意の環原子が１つ以上の－L_1－R_{13}またはR_{13}で任意に置換されていてもよい）か、あるいはW_1が、フェニル環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成し（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してＯ、ＮおよびＳから選択され、このような縮合複素環およびフェニル環部分の任意の環原子が１つ以上のR_{14}で任意に置換されていてもよい）；

L_1は、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－NR_{10}－、－Ｃ（Ｏ）NR_{10}－、－Ｎ（R_{10}）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（R_{10}）－$(CH_2)_n$－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（R_{10}）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R_{10}）－、－Ｎ（R_{10}）－Ｓ（O_2）－、－Ｓ（O_2）－NR_{10}－、または－Ｎ（Ｓ（O_2）－$(CH_2)_n$－R_1）$_2$であり；

R_1は、R_{13}、－Ｏ－$(CH_2)_n$－R_{13}、またはR_{10}であり；

R_{10}、R_{11}およびR_{12}はそれぞれ独立して、Ｈまたはアルキルであり；

R_{13}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であるか、あるいはR_{13}とR_{10}が、これらが結合するＮ原子とともに複素環を形成しており（ここで、R_{13}の任意の環原子が１つ以上のR_{14}またはR_{15}で任意に置換されていてもよい）；

各R_{14}は独立して、Ｈ、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、ペルハロアルキル、およびペルハロアルコキシ、－OR_{10}、－$(CH_2)_n$－ＣＯOR_{10}、－SR_{10}、－ＳＯ－R_{10}、－SO_2R_{10}、－$(CH_2)_n$－$NR_{11}R_{12}$、－ＮＨＣＯ$(CH_2)_n$－R_{12}、－Ｎ（R_{11}）ＣＯ$(CH_2)_n$－R_{12}、または－ＮＨ$(CH_2)_n$－R_{12}であり；

R_{15}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であり（ここで、R_{15}の任意の環原子が１つ以上のR_{14}で任意に置換されていてもよい）；

各R_5は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、１つ以上のR_{53}で置換されたアルキル、ハロゲン、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、－ＣＮ、－OR_{50}もしくは－$NR_{51}R_{52}$であり；

W_2は－$(CR_aR_b)_{i2}$－L_2－$(CR_aR_b)_{j2}$－R_2またはR_5であるか、あるいはW_2およびR_5が、一体となって、W_2およびR_5が結合している環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成する（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してＯ、ＮおよびＳから選択され、このような複素環の任意の環原子が１つ以上の－$(CR_aR_b)_{i2}$－L_2－$(CR_aR_b)_{j2}$－R_2またはR_2で任意に置換されていてもよい）か、あるいはW_2が、フェニル環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成し（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してＯ、ＮおよびＳから選択され、このような複素環またはフェニル環の任意の環原子が１つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよく、このような縮合環部分の１つの環原子がL_3－R_{25}で任意に置換されている）；

L_2は、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－NR_{20}－、－Ｃ（Ｏ）NR_{20}－、－Ｎ（R_{20}）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（R_{20}）－Ｓ（O_2）－、－Ｓ（O_2）－NR_{20}－、－SO_2－、－Ｏ$(CH_2)_q$ＣＯ－、－ＣＯ$(CH_2)_q$Ｏ－、無、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリミジニルであり；

R_aおよびR_bはそれぞれ独立して、Ｈ、ヒドロキシ、メチルであるか、あるいは同じ炭素に結合するR_aとR_bがともに一体となって、オキソまたはシクロアルキルであり；

R_2は、R_{26}、－Ｏ－$(CH_2)_n$－R_{26}、R_{23}またはL_4－R_{23}であり；

L_4は、－Ｏ－$(CH_2)_n$－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｏ）NR_{20}－$(CH_2)_n$－、

－Ｎ（Ｒ２０）－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ２）ｎ－、－Ｎ（Ｒ２０）－Ｓ（Ｏ２）－、－Ｓ（Ｏ２）－ＮＲ２０－、またはシクロプロピレンであり；

各Ｒ２０は独立して、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ２３は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であるか、あるいはＲ２３とＲ２０が、これらが結合するＮ原子とともに、任意にアリールまたはヘテロアリールと縮合した複素環を形成しており（ここで、Ｒ２３の任意の環原子が１つ以上のＲ２４で任意に置換されていてもよく、Ｒ２３の１つの環原子がＬ３－Ｒ２５で任意に置換されている）；

各Ｒ２４は独立して、Ｈ、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、ニトロまたはアミノ、－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－Ｒ２１、－（ＣＨ２）ｎ－Ｏ－Ｒ２１、－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－Ｏ－Ｒ２１、－（ＣＨ２）ｎ－ＮＲ２１Ｒ２２、－（ＣＨ２）ｎ－Ｎ（Ｒ２１）ＣＯ（ＣＨ２）ｎ－Ｒ２１、－（ＣＨ２）ｎ－Ｎ（Ｒ２１）ＳＯ２（ＣＨ２）ｎ－Ｒ２１、－（ＣＨ２）ｎ－ＳＯ２－Ｎ（Ｒ２１）－（ＣＨ２）ｎ－Ｒ２１、－（ＣＨ２）ｎ－ＣＯ（ＣＨ２）ｎ－Ｒ２１、－（ＣＨ２）ｍ－ＣＯＯ－Ｒ２１、－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－ＣＯＯ－Ｒ２１または－（ＣＨ２）ｍ－ＯＣＯ－Ｒ２１から選択され；

Ｒ２１およびＲ２２はそれぞれ独立して、Ｈまたはアルキル、－（ＣＨ２）ｎ－ＣＯＯＨであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合する窒素原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；

Ｌ３は、無、－Ｏ－、－（ＣＨ２）ｎ－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－、－（ＣＨ２）ｎ－ＮＲ２０－（ＣＨ２）ｎ－であり；

各Ｒ２５は独立して、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であり（ここで、Ｒ２５の任意の環原子が１つ以上のＲ２４で任意に置換されていてもよい）；

各Ｒ２６は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、オキソ、ヒドロキシおよびヒドロキシ置換アルキルから選択され；

Ｙは、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ２－、－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ２－、または－ＣＨ２－Ｃ（Ｏ）－であり；

Ｚは、－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ３、－（ＣＨ２）ｎ－Ｒ３、－Ｒ３４－Ｃ（Ｏ）－Ｒ３、またはＨであり；

Ｒ３４は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（ここで、Ｒ３４の任意の環原子が１つ以上のＲ３５で任意に置換されていてもよい）；

各Ｒ３５は独立して、Ｈ、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシまたはペルハロアルキルであり；

Ｒ３は、－ＯＲ３０、－ＮＲ３１Ｒ３２、－ＮＨ（ＣＲａＲｂ）ｎ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ３、または－（ＣＯ）ＮＨＳＯ２Ｒ３であり；

各Ｒ３０は独立して、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ３１およびＲ３２はそれぞれ独立して、Ｈまたは１つ以上のＲ３３で任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するＮ原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；

各Ｒ３３は独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、カルボキシル、－ＣＯＯ－Ｒ３０、または－ＯＲ３０であり；

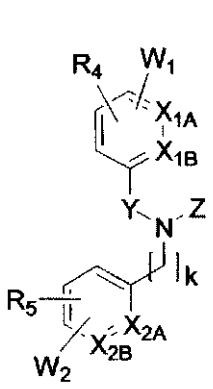
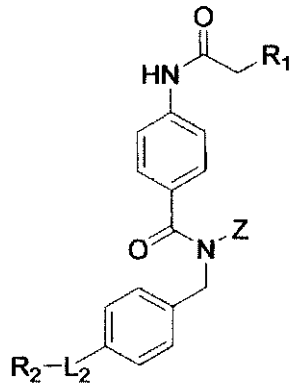
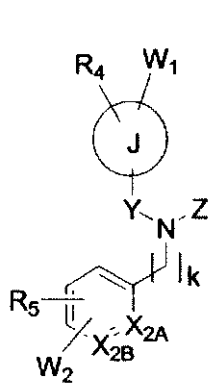
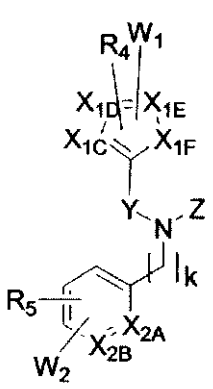
Ｒ４０およびＲ５０はそれぞれ独立して、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ４１およびＲ４２はそれぞれ独立して、Ｈまたはアルキル、－（ＣＨ２）ｎ－ＣＯＯ－Ｒ４０、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ４０、アリール、ヘテロアリールであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するＮ原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；

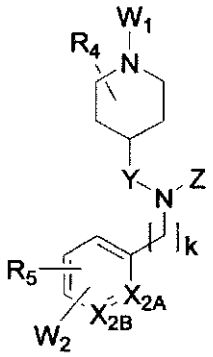
Ｒ５１およびＲ５２はそれぞれ独立して、Ｈまたはアルキル、－（ＣＨ２）ｎ－ＣＯＯ－Ｒ５０、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ５０、アリール、ヘテロアリールであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するＮ原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；

各R_{43}は独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、－$NR_{41}R_{42}$、またはアルコキシであり；
各R_{53}は独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、－$NR_{51}R_{52}$、またはアルコキシであり；
ｋは０、１、２、３または４であり；
各ｍは独立して、０または１であり；
各ｎは独立して、０、１、２、３または４であり；
各ｑは独立して、１または２であり；
ｉ１、ｉ２、ｊ１およびｊ２は各々、独立して、０、１、２、３または４である）
の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な異性体、同位体、鏡像体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物もしくは溶媒和物を含む薬学的組成物を投与することを含む方法。
（項目９４）
前記被験体がヒトである、項目９３に記載の方法。
（項目９５）
グルカゴン様ペプチド１受容体の活性化、増強またはアゴニズムが医学的に指示される患者の異常状態の処置方法であって、有効量の項目１～８１に記載の化合物を該患者に、該患者に有益な効果を提供するのに十分な頻度および継続時間で投与することを含む方法。
（項目９６）
前記異常状態が、１型糖尿病、２型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満、食欲過多、満腹感不足、または代謝性障害を含む、項目９５に記載の方法。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
発明の詳細な説明
本発明のある実施態様は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶまたはＶ：
【００２１】

【化３】





，または

I II III IV



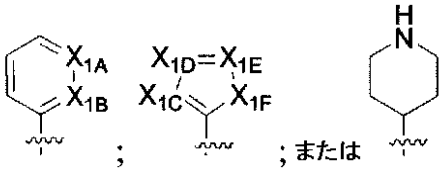
V

【００２２】

（式中、　Ｊは、

【００２３】

【化４】


；　；または

【００２４】

の構造を有し；

X_{1A}、X_{1B}、X_{2A}、X_{2B}は各々、Ｃ、ＣＨまたはＮであるが、ただし、ＮであるのはX_{1A}とX_{1B}のうち１個以下であり、ＮであるのはX_{2A}とX_{2B}のうち１個以下であり；

X_{1C}、X_{1D}、およびX_{1E}は各々、Ｃ、ＣＨまたはＮであり；

X_{1F}は、ＯまたはＳであり；

各R_4は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、または１つ以上のR_{43}で置換されたアルキル、ハロゲン、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、－ＣＮ、－OR_{40}もしくは－$NR_{41}R_{42}$であり；

W_1は－（CR_aR_b）$_{i1}$－L_1－（CR_aR_b）$_{j1}$－R_1またはR_4であるか、あるいはW_1とR_4が、一体となって、W_1とR_4が結合している環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成する（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してＯ、ＮおよびＳから選択され、このような複素環の任意の環原子が１つ以上の－L_1－R_{13}またはR_{13}で任意に置換されていてもよ

い）か、あるいはW_1が、フェニル環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成し（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してO、NおよびSから選択され、このような縮合複素環およびフェニル環部分の任意の環原子が１つ以上のR_{14}で任意に置換されていてもよい）；L_1は、－O－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR_{10}－、－C（O）NR_{10}－、－N（R_{10}）－C（O）－、－N（R_{10}）－（CH_2）$_n$－C（O）－、－N（R_{10}）－C（O）－N（R_{10}）－、－N（R_{10}）－S（O_2）－、－S（O_2）－NR_{10}－、または－N（S（O_2）－（CH_2）$_n$－R_1）$_2$であり；R_1は、R_{13}、－O－（CH_2）$_n$－R_{13}、またはR_{10}であり；

R_{10}、R_{11}およびR_{12}はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R_{13}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であるか、あるいはR_{13}とR_{10}が、これらが結合するN原子とともに複素環を形成しており（ここで、R_{13}の任意の環原子が１つ以上のR_{14}またはR_{15}で任意に置換されていてもよい）；

各R_{14}は独立して、H、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、ペルハロアルキル、およびペルハロアルコキシ、－OR_{10}、－（CH_2）$_n$－COOR_{10}、－SR_{10}、－SO－R_{10}、－SO_2R_{10}、－（CH_2）$_n$－$NR_{11}R_{12}$、－NHCO（CH_2）$_n$－R_{12}、－N（R_{11}）CO（CH_2）$_n$－R_{12}、または－NH（CH_2）$_n$－R_{12}であり；R_{15}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であり（ここで、R_{15}の任意の環原子が１つ以上のR_{14}で任意に置換されていてもよい）；

各R_5は独立して、H、アルキル、アルコキシ、１つ以上のR_{53}で置換されたアルキル、ハロゲン、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、－CN、－OR_{50}もしくは－$NR_{51}R_{52}$であり；

W_2は－（CR_aR_b）$_{i2}$－L_2－（CR_aR_b）$_{j2}$－R_2またはR_5であるか、あるいはW_2およびR_5が、一体となって、W_2およびR_5が結合している環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成する（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してO、NおよびSから選択され、このような複素環の任意の環原子が１つ以上の－（CR_aR_b）$_{i2}$－L_2－（CR_aR_b）$_{j2}$－R_2またはR_2で任意に置換されていてもよい）か、あるいはW_2が、フェニル環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成し（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してO、NおよびSから選択され、このような複素環またはフェニル環の任意の環原子が１つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよく、このような縮合環部分の１つの環原子がL_3－R_{25}で任意に置換されている）；

L_2は、－O－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR_{20}－、－C（O）NR_{20}－、－N（R_{20}）－C（O）－、－N（R_{20}）－S（O_2）－、－S（O_2）－NR_{20}－、－SO_2－、－O（CH_2）$_q$CO－、－CO（CH_2）$_q$O－、無、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリミジニルであり；

R_aおよびR_bはそれぞれ独立して、H、ヒドロキシ、メチルであるか、あるいは同じ炭素に結合するR_aとR_bがともに一体となって、オキソまたはシクロアルキルであり；

R_2は、R_{26}、－O－（CH_2）$_n$－R_{26}、R_{23}またはL_4－R_{23}であり；

L_4は、－O－（CH_2）$_n$－、－C≡C－、－C（O）NR_{20}－（CH_2）$_n$－、－N（R_{20}）－C（O）－（CH_2）$_n$－、－N（R_{20}）－S（O_2）－、－S（O_2）－NR_{20}－、またはシクロプロピレンであり；

各R_{20}は独立して、Hまたはアルキルであり；

R_{23}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であるか、あるいはR_{23}とR_{20}が、これらが結合するN原子とともに、任意にアリールまたはヘテロアリールと縮合した

複素環を形成しており（ここで、R_{23}の任意の環原子が１つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよく、R_{23}の１つの環原子がL_3-R_{25}で任意に置換されている）；

各R_{24}は独立して、Ｈ、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、ニトロまたはアミノ、$-O-(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_n-O-R_{21}$、$-O-(CH_2)_n-O-R_{21}$、$-(CH_2)_n-NR_{21}R_{22}$、$-(CH_2)_n-N(R_{21})CO(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_n-N(R_{21})SO_2(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_n-SO_2-N(R_{21})-(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_n-CO(CH_2)_n-R_{21}$、$-(CH_2)_m-COO-R_{21}$、$-O-(CH_2)_n-COO-R_{21}$または$-(CH_2)_m-OCO-R_{21}$から選択され；

R_{21}およびR_{22}はそれぞれ独立して、Ｈまたはアルキル、$-(CH_2)_n-COOH$であるか、あるいはこれら２つが、それらが結合する窒素原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；

L_3は、無、$-O-$、$-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_n-NR_{20}-(CH_2)_n-$であり；

各R_{25}は独立して、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であり（ここで、R_{25}の任意の環原子が１つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよい）；

各R_{26}は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、オキソ、ヒドロキシおよびヒドロキシ置換アルキルから選択され；

Ｙは、$-C(O)-$、$-CH_2-$、$-C(O)-CH_2-$、または$-CH_2-C(O)-$であり；

Ｚは、$-(CR_aR_b)_n-C(O)-R_3$、$-(CR_aR_b)_n-R_3$、$-R_{34}-C(O)-R_3$またはＨであり；

R_3は、$-OR_{30}$、$-NR_{31}R_{32}$または$-(CO)NHSO_2R_{30}$であり；各R_{30}は独立して、Ｈまたはアルキルであり；R_{31}およびR_{32}はそれぞれ独立して、Ｈまたは１つ以上のR_{33}で任意に置換されたC_1-C_6アルキルであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するＮ原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；各R_{33}は独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、カルボキシル、$-COO-R_{30}$、または$-OR_{30}$であり；R_{34}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（ここで、R_{34}の任意の環原子が１つ以上のR_{35}で任意に置換されていてもよい）；各R_{35}は独立して、Ｈ、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシまたはペルハロアルキルであり；

R_{40}およびR_{50}はそれぞれ独立して、Ｈまたはアルキルであり；R_{41}およびR_{42}はそれぞれ独立して、Ｈまたはアルキル、$-(CH_2)_n-COO-R_{40}$、$-C(O)-R_{40}$、アリール、ヘテロアリールであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するＮ原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；R_{51}およびR_{52}はそれぞれ独立して、Ｈまたはアルキル、$-(CH_2)_n-COO-R_{50}$、$-C(O)-R_{50}$、アリール、ヘテロアリールであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するＮ原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；各R_{43}は独立して、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、$-NR_{41}R_{42}$、またはアルコキシであり；各R_{53}は独立して、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、$-NR_{51}R_{52}$、またはアルコキシであり；

ｋは０、１、２、３または４であり；

各ｍは独立して、０または１であり；

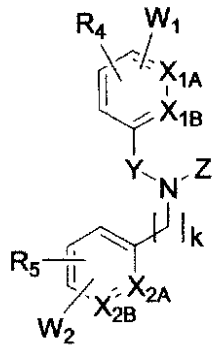
各ｎは独立して、０、１、２、３または４であり；

各ｑは独立して、１または２であり；

ｉ１、ｉ２、ｊ１およびｊ２は各々、独立して、０、１、２、３または４である）

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な異性体、同位体、鏡像体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物もしくは溶媒和物を含む。

【００２５】
本発明のある実施態様は、式Ｉの構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な異性体、同位体、鏡像体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物もしくは溶媒和物を含む。本発明のある実施態様は、式ＩＩの構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な異性体、同位体、鏡像体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物もしくは溶媒和物を含む。本発明のある実施態様は、式ＩＩＩの構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な異性体、同位体、鏡像体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物もしくは溶媒和物を含む。本発明のある実施態様は、式ＩＶの構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な異性体、同位体、鏡像体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物もしくは溶媒和物を含む。本発明のある実施態様は、式Ｖの構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な異性体、同位体、鏡像体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物もしくは溶媒和物を含む。
【００２６】
W_1は、X_{1A}、X_{1B}、X_{1C}、X_{1D}およびX_{1E}のうち１つに結合し得る。あるこのような実施態様において、W_1が結合しているX_{1A}、X_{1B}、X_{1C}、X_{1D}およびX_{1E}の環原子はＣである。ある実施態様において、W_1は、式ＩＶの５員のヘテロアリール環の炭素原子に結合している。あるこのような実施態様において、W_1はX_{1E}に結合しており；X_{1E}はＣである。
【００２７】
本発明のある実施態様は、式Ｉ
【００２８】
【化５】



Ｉ

【００２９】
（式中、
X_{1A}、X_{1B}、X_{2A}、X_{2B}は各々、Ｃ、ＣＨまたはＮであるが、ただし、ＮであるのはX_{1A}とX_{1B}のうち１個以下であり、ＮであるのはX_{2A}とX_{2B}のうち１個以下であり；
各R_4は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、または１つ以上のR_{43}で置換されたアルキル、ハロゲン、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、－ＣＮ、－OR_{40}もしくは－$NR_{41}R_{42}$であり；
W_1は－（CR_aR_b）$_{i1}$－L_1－（CR_aR_b）$_{j1}$－R_1またはR_4であるか、あるいはW_1とR_4が、一体となって、W_1とR_4が結合している環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成する（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してＯ、ＮおよびＳから選択され、このような複素環の任意の環原子が１つ以上の－L_1－R_{13}またはR_{13}で任意に置換されていてもよい）か、あるいはW_1が、フェニル環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成し（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してＯ、ＮおよびＳから選択され、このような縮合複素環およびフェニル環部分の任意の環原子が１つ以上のR_{14}で任意に置換されていてもよい）；

L_1は、－O－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR_{10}－、－C（O）NR_{10}－、－N（R_{10}）－C（O）－、－N（R_{10}）－（CH_2）$_n$－C（O）－、－N（R_{10}）－C（O）－N（R_{10}）－、－N（R_{10}）－S（O_2）－、－S（O_2）－NR_{10}－、または－N（S（O_2）－（CH_2）$_n$－R_1）$_2$であり；

R_1は、R_{13}、－O－（CH_2）$_n$－R_{13}、またはR_{10}であり；

R_{10}、R_{11}およびR_{12}はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R_{13}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であるか、あるいはR_{13}とR_{10}が、これらが結合するN原子とともに複素環を形成しており（ここで、R_{13}の任意の環原子が１つ以上のR_{14}またはR_{15}で任意に置換されていてもよい）；

各R_{14}は独立して、H、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、ペルハロアルキル、およびペルハロアルコキシ、－OR_{10}、－（CH_2）$_n$－$COOR_{10}$、－SR_{10}、－SO－R_{10}、－SO_2R_{10}、－$NR_{11}R_{12}$、－NHCO（CH_2）$_n$－R_{12}、－N（R_{11}）CO（CH_2）$_n$－R_{12}、または－NH（CH_2）$_n$－R_{12}であり；

R_{15}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であり（ここで、R_{15}の任意の環原子が１つ以上のR_{14}で任意に置換されていてもよい）；

各R_5は独立して、H、アルキル、アルコキシ、１つ以上のR_{53}で置換されたアルキル、ハロゲン、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、－CN、－OR_{50}もしくは－$NR_{51}R_{52}$であり；

W_2は－（CR_aR_b）$_{i2}$－L_2－（CR_aR_b）$_{j2}$－R_2またはR_5であるか、あるいはW_2およびR_5が、一体となって、W_2およびR_5が結合している環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成する（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してO、NおよびSから選択され、このような複素環の任意の環原子が１つ以上の－（CR_aR_b）$_{i2}$－L_2－（CR_aR_b）$_{j2}$－R_2またはR_2で任意に置換されていてもよい）か、あるいはW_2が、フェニル環と縮合しており、かつ１、２または３つのヘテロ原子を有する５員または６員の複素環を構成し（ここで、このようなヘテロ原子はそれぞれ独立してO、NおよびSから選択され、このような複素環またはフェニル環の任意の環原子が１つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよく、このような縮合環部分の１つの環原子がL_3－R_{25}で任意に置換されている）；

L_2は、－O－、－C（O）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－NR_{20}－、－C（O）NR_{20}－、－N（R_{20}）－C（O）－、－N（R_{20}）－S（O_2）－、－S（O_2）－NR_{20}－、－SO_2－、－O（CH_2）$_q$CO－、－CO（CH_2）$_q$O－、無、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリミジニルであり；

R_aおよびR_bはそれぞれ独立して、H、ヒドロキシ、メチルであるか、あるいは同じ炭素に結合するR_aとR_bがともに一体となって、オキソまたはシクロアルキルであり；

R_2は、R_{26}、－O－（CH_2）$_n$－R_{26}、R_{23}または－O－（CH_2）$_n$－R_{23}であり；

各R_{20}は独立して、Hまたはアルキルであり；

R_{23}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であるか、あるいはR_{23}とR_{20}が、これらが結合するN原子とともに、任意にアリールまたはヘテロアリールと縮合した複素環を形成しており（ここで、R_{23}の任意の環原子が１つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよく、R_{23}の１つの環原子がL_3－R_{25}で任意に置換されている）；

各R_{24}は独立して、H、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、ニトロまたはアミノ、－O－（CH_2）$_n$－

R_{21}、－（CH_2）$_n$－O－R_{21}、－O－（CH_2）$_n$－O－R_{21}、－（CH_2）$_n$－$NR_{21}R_{22}$、－（CH_2）$_n$－N（R_{21}）CO（CH_2）$_n$－R_{21}、－（CH_2）$_n$－N（R_{21}）SO_2（CH_2）$_n$－R_{21}、－（CH_2）$_n$－SO_2－N（R_{21}）－（CH_2）$_n$－R_{21}、－（CH_2）$_n$－CO（CH_2）$_n$－R_{21}、－（CH_2）$_m$－COO－R_{21}、－O－（CH_2）$_n$－COO－R_{21}または－（CH_2）$_m$－OCO－R_{21}から選択され；

R_{21}およびR_{22}はそれぞれ独立して、Hまたはアルキル、－（CH_2）$_n$－COOHであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合する窒素原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；

L_3は、無、－O－、－（CH_2）$_n$－O－（CH_2）$_n$－、－（CH_2）$_n$－NR_{20}－（CH_2）$_n$－であり；

各R_{25}は独立して、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であり（ここで、R_{25}の任意の環原子が１つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよい）；

各R_{26}は独立して、H、アルキル、アルコキシ、オキソ、ヒドロキシおよびヒドロキシ置換アルキルから選択され；

Yは、－C（O）－、－CH_2－、－C（O）－CH_2－、または－CH_2－C（O）－であり；

Zは、－（CH_2）$_n$－C（O）－R_3、－（CH_2）$_n$－R_3、－R_{34}－C（O）－R_3またはHであり；

R_{34}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（ここで、R_{34}の任意の環原子が１つ以上のR_{35}で任意に置換されていてもよい）；

各R_{35}は独立して、H、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシまたはペルハロアルキルであり；

R_3は、－OR_{30}、または－$NR_{31}R_{32}$であり；

各R_{30}は独立して、Hまたはアルキルであり；

R_{31}およびR_{32}はそれぞれ独立して、Hまたは１つ以上のR_{33}で任意に置換されたC_1－C_6アルキルであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するN原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；

各R_{33}は独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、カルボキシル、－COO－R_{30}、または－OR_{30}であり；

R_{40}およびR_{50}はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R_{41}およびR_{42}はそれぞれ独立して、Hまたはアルキル、－（CH_2）$_n$－COO－R_{40}、－C（O）－R_{40}、アリール、ヘテロアリールであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するN原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；

R_{51}およびR_{52}はそれぞれ独立して、Hまたはアルキル、－（CH_2）$_n$－COO－R_{50}、－C（O）－R_{50}、アリール、ヘテロアリールであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するN原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；

各R_{43}は独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、－$NR_{41}R_{42}$、またはアルコキシであり；

各R_{53}は独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、－$NR_{51}R_{52}$、またはアルコキシであり；

ｋは０、１、２、３または４であり；

各ｍは独立して、０または１であり；

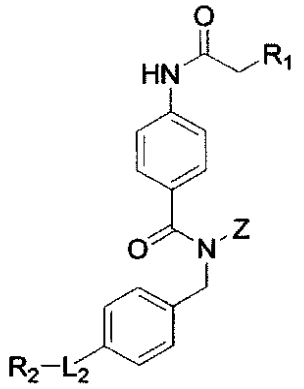
各ｎは独立して、０、１、２、３または４であり；

各ｑは独立して、１または２であり；

ｉ１、ｉ２、ｊ１およびｊ２は各々、独立して、０、１、２、３または４である）

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な異性体、同位体、鏡像体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物もしくは溶媒和物を含む。

【００３０】
本発明のある実施態様は、式ＩＩ
【００３１】
【化６】



II

【００３２】
（式中、
R_1は、R_{13}または－Ｏ－（CH_2）$_n$－R_{13}またはR_{10}であり；R_{10}、R_{11}およびR_{12}はそれぞれ独立して、Ｈまたはアルキルであり；R_{13}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であるか、あるいはR_{13}とR_{10}が、これらが結合するＮ原子とともに複素環を形成しており（ここで、R_{13}の任意の環原子が１つ以上のR_{14}またはR_{15}で任意に置換されていてもよい）；各R_{14}は独立して、Ｈ、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、ペルハロアルキル、およびペルハロアルコキシ、－OR_{10}、－（CH_2）$_n$－$COOR_{10}$、－SR_{10}、－SO－R_{10}、－SO_2R_{10}、－$NR_{11}R_{12}$、－$NHCO$（CH_2）$_n$－R_{12}、－Ｎ（R_{11}）CO（CH_2）$_n$－R_{12}、または－NH（CH_2）$_n$－R_{12}であり；R_{15}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であり（ここで、R_{15}の任意の環原子が１つ以上のR_{14}で任意に置換されていてもよい）；
L_2は、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－NR_{20}－、－Ｃ（Ｏ）NR_{20}－、－Ｎ（R_{20}）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（R_{20}）－Ｓ（O_2）－、－Ｓ（O_2）－NR_{20}－、－SO_2－、－Ｏ（CH_2）$_q$ＣＯ－、－ＣＯ（CH_2）$_q$Ｏ－、無、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリミジニルであり；各R_{20}は独立して、Ｈまたはアルキルであり；
R_2は、R_{26}、－Ｏ－（CH_2）$_n$－R_{26}、R_{23}または－Ｏ－（CH_2）$_n$－R_{23}であり；R_{23}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であるか、あるいはR_{23}とR_{20}が、これらが結合するＮ原子とともに、任意にアリールまたはヘテロアリールと縮合した複素環を形成しており（ここで、R_{23}の任意の環原子が１つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよく、R_{23}の１つの環原子がL_3－R_{25}で任意に置換されている）；各R_{24}は独立して、Ｈ、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、ニトロまたはアミノ、－Ｏ－（CH_2）$_n$－R_{21}、－（CH_2）$_n$－Ｏ－R_{21}、－Ｏ－（CH_2）$_n$－Ｏ－R_{21}、－（CH_2）$_n$－$NR_{21}R_{22}$、－（CH_2）$_n$－Ｎ（R_{21}）CO（CH_2）$_n$－R_{21}、－（CH_2）$_n$－Ｎ（R_{21}）SO_2（CH_2）$_n$－R_{21}、－（CH_2）$_n$－SO_2－Ｎ（R_{21}）－（CH_2）$_n$－R_{21}、－（CH_2）$_n$－CO（CH_2）$_n$－R_{21}、－（CH_2）$_m$－ＣＯＯ－R_{21}、－Ｏ－（CH_2）$_n$－ＣＯＯ－R_{21}または－（CH_2）$_m$－ＯＣＯ－R_{21}から選択され；R_{21}およびR_{22}はそれぞれ独立して、Ｈまたは

アルキル、－（CH_2）$_n$－$COOH$であるか、あるいはこれら２つが、それらが結合する窒素原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；L_3は、無、－O－、－（CH_2）$_n$－O－（CH_2）$_n$－、－（CH_2）$_n$－NR_{20}－（CH_2）$_n$－であり；各R_{25}は独立して、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、またはこのような環部分のいずれか２つの縮合二環であり（ここで、R_{25}の任意の環原子が１つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよい）；各R_{26}は独立して、H、アルキル、アルコキシ、オキソ、ヒドロキシおよびヒドロキシ置換アルキルから選択され；

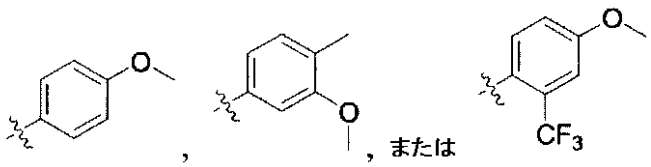
Zは、－（CH_2）$_n$－C（O）－R_3、－（CH_2）$_n$－R_3、－R_{34}－C（O）－R_3またはHであり；R_{34}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり（ここで、R_{34}の任意の環原子が１つ以上のR_{35}で任意に置換されていてもよい）；各R_{35}は独立して、H、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシまたはペルハロアルキルであり；R_3は、$-OR_{30}$、または$-NR_{31}R_{32}$であり；各R_{30}は独立して、Hまたはアルキルであり；R_{31}およびR_{32}はそれぞれ独立して、Hまたは１つ以上のR_{33}で任意に置換されたC_1－C_6アルキルであるか、あるいはこれら２つが、それらが結合するN原子とともに３～７員の複素環を形成することができ；各R_{33}は独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、カルボキシル、$-COO-R_{30}$、または$-OR_{30}$であり；

各mは独立して、０または１であり；各nは独立して、０、１、２、３または４であり；各qは独立して、１または２である）

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な異性体、同位体、鏡像体、塩、エステル、プロドラッグ、水和物もしくは溶媒和物を含む。あるこのような実施態様において、R_1は、メチル、エチル、イソプロピル、ｔ－ブチル、$-CF_3$、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシル、$-OCF_3$またはハロゲン、メチルチオおよび$-SO_2CH_3$のうちの１つ以上で置換されたフェニルであってもよく；あるこのような実施態様において、R_1は、メチル、メトキシおよび$-CF_3$のうちの１つ以上で置換されたフェニルであってもよく；あるこのような実施態様において、R_1は

【００３３】

【化７】



，，または

【００３４】

である。あるこのような実施態様において、Zは$-CH_2C$（O）OHである。あるこのような実施態様において、L_2は、$-OC$（O）－、－O－、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリミジニルであり；あるこのような実施態様において、L_2は$-OC$（O）－であり；他のこのような実施態様において、L_2はオキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリミジニルである。あるこのような実施態様において、R_2は、ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシまたはオクチルオキシで置換されたフェニルであってもよく；他のこのような実施態様において、R_2は、メチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルまたはノニルで置換されたフェニルである。あるこのような実施態様において、R_2はビフェニルであり；あるこのような実施態様において、このようなビフェニルの遠位環がメチルで置換されており；あるこのような実施態様において、該ビフェニルのメチル置換基は該ビフェニルの遠位フェニル環のオルト位に存在している。

【００３５】

ある実施態様において、本発明は、X_{1A}、X_{1B}、X_{2A}、およびX_{2B}の各々がC

Ｈである化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、X_{1A}とX_{1B}のうち一方がＮである化合物を提供する。あるこのような実施態様において、X_{2A}およびX_{2B}はＣＨである。あるこのような実施態様において、X_{2A}とX_{2B}のうち一方がＮである。ある実施態様において、本発明は、X_{1A}とX_{1B}のうち一方がＮであり、かつX_{2A}とX_{2B}のうち一方がＮである化合物を提供する。

【００３６】

ある実施態様において、本発明は、X_{1C}、X_{1D}およびX_{1E}のうち１つがＮである化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、X_{1D}がＮである化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、X_{1F}がＯである化合物を提供する。

【００３７】

本発明は、ある実施態様において、Ｙが－Ｃ（Ｏ）－である化合物を提供し、他のある実施態様では、Ｙが－CH_2－である化合物を提供し、他のある実施態様では、Ｙが－Ｃ（Ｏ）－CH_2－である化合物を提供し、他のある実施態様では、Ｙが－CH_2－Ｃ（Ｏ）－である化合物を提供する。

【００３８】

本発明は、ある実施態様において、Ｚが－（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）－R_3であり、あるこのような実施態様において、このようなｎが０、１または２であり；あるこのような実施態様において、R_3が－ＯＨである化合物を提供する。ある実施態様において、R_3は－ＮＨ（CR_aR_b）$_n$－Ｃ（Ｏ）－R_3であり；あるこのような実施態様において、R_aとR_bの両方がメチルであり；あるこのような実施態様において、R_3が－ＯＨである。ある実施態様において、R_3は－（ＣＯ）ＮＨＳＯ$_2$$R_3$であり；あるこのような実施態様において、$R_3$は－ＯＨである。本発明は、ある実施態様において、Ｚが－（CH_2）$_n$－R_3であり、あるこのような実施態様において、このようなｎは０、１または２である化合物を提供する。本発明は、ある実施態様において、Ｚが－R_{34}－Ｃ（Ｏ）－R_3であり、あるこのような実施態様においてＲ$_3$が－ＯＨである化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、Ｚが－R_{34}－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり得る化合物を提供する。あるこのような実施態様において、－Ｃ（Ｏ）ＯＨはR_{34}のオルト位に結合しており、他において、－Ｃ（Ｏ）ＯＨはR_{34}のメタ位に結合しており、また他において、－Ｃ（Ｏ）ＯＨはR_{34}のパラ位に結合している。ある実施態様において、R_{34}はアリールであり、あるこのような実施態様において、R_{34}はフェニルである。

【００３９】

本発明は、ある実施態様において、ｋが１である化合物を提供し、他の実施態様ではｋがゼロである化合物を提供し、また他の実施態様ではｋが２である化合物を提供する。

【００４０】

ある実施態様において、本発明は、W_1がパラ位に結合している化合物を提供し、ある実施態様では、本発明は、W_2がパラ位に結合している化合物を提供し、あるこのような実施態様では、本発明は、W_1がパラ位に結合しており、W_2がパラ位に結合している化合物を提供する。

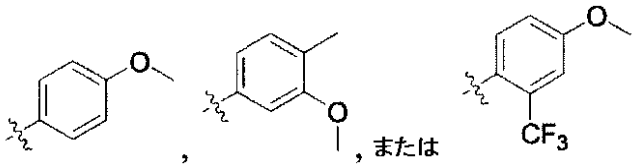
【００４１】

本発明は、ある実施態様において、W_1が－（CR_aR_b）$_{i1}$－L_1－（CR_aR_b）$_{j1}$－R_1であり得る化合物を提供し、あるこのような実施態様においてｉ１は０であり、他においてｉ１は１であり、また他においてｉ１は２である。あるこのような実施態様において、ｊ１は０であり、他においてｊ１は１であり、また他においてｊ１は２である。ある実施態様において、本発明は、L_1が－ＮＲ$_{10}$Ｃ（Ｏ）－であるか、またはL_1が－ＮＲ$_{10}$－であるか、またはL_1が－Ｎ（Ｒ$_{10}$）ＳＯ$_2$－である化合物を提供する。あるこのような実施態様において、Ｒ$_{10}$は－Ｈである。ある実施態様において、本発明は、W_1が－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－（CH_2）$_n$－R_1であり得る化合物を提供する。あるこのような実施態様において、本発明は、W_1が－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－CH_2－R_1であり得る化合物を提供する。ある実施態様において、R_1はR_{13}である。R_1は、ある実施態様において、－Ｏ－（CH_2）$_n$－R_{13}、あるこのような実施態様では－Ｏ－R_1

$_3$、他のあるこのような実施態様では－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｒ$_{13}$であり得る。あるこのような実施態様において、Ｒ$_{13}$は、１つ以上のＲ$_{14}$で任意に置換されたアリールであり得、あるこのような実施態様では、Ｒ$_{13}$はフェニルである。あるこのような実施態様において、Ｒ$_{14}$は、独立して、ハロ、アルコキシ、ペルハロアルキル、またはペルハロアルコキシであり得る。あるこのような実施態様において、Ｒ$_{14}$は、アルコキシおよびまたはペルハロアルキルであり得る。本発明は、ある実施態様において、Ｒ$_{13}$がシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、あるこのような実施態様では、Ｒ$_{13}$が、シクロペンチル、シクロヘキシル、チアゾリル、テトラヒドロフラニル、オキサゾリル、チオフェニル、１，２，４－オキサジアゾリル、フラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、またはピペリジニルである化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、Ｒ$_{13}$が非置換であるか、または１つ以上の環位において、メチル、エチル、イソプロピル、ｔ－ブチル、－ＣＦ$_3$、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシル、－ＯＣＦ$_3$、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒもしくはＩ）、メチルチオ、および－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$からなる群より選択される置換基で置換されている化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、Ｒ$_{13}$が、メチル、メトキシ、Ｆまたは－ＣＦ$_3$のうちの１つ以上で置換されている化合物を提供する。あるこのような実施態様において、Ｒ$_{31}$およびＲ$_{32}$はそれぞれ独立して、Ｈ、アルキルまたはカルボキシルで置換されたアルキルであり得る。あるこのような実施態様において、Ｒ$_{31}$およびＲ$_{32}$の少なくとも一方はＨであり得る。あるこのような実施態様において、本発明は、Ｒ$_1$が

【００４２】

【化８】



【００４３】

であり得る化合物を提供する。

【００４４】

ある実施態様では、Ｒ$_a$とＲ$_b$の各々がＨであり、他の実施態様では、Ｒ$_a$とＲ$_b$の少なくとも一方がメチルであり；また他の実施態様では、少なくとも１組のＲ$_a$とＲ$_b$が、一体となって、オキソまたはシクロアルキルである。

【００４５】

本発明は、ある実施態様においてＷ$_2$が－（ＣＲ$_a$Ｒ$_b$）$_{i_2}$－Ｌ$_2$－（ＣＲ$_a$Ｒ$_b$）$_{j_2}$－Ｒ$_2$であり得る化合物を提供し、あるこのような実施態様において、ｉ$_2$が０であり、他においてｉ$_2$が１であり、また他においてｉ$_2$が２である。あるこのような実施態様において、ｊ$_2$は０であり、他においてｊ$_2$は１であり、また他においてｊ$_2$は２である。

【００４６】

ある実施態様において、本発明は、Ｌ$_2$が、－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ$_{20}$－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{20}$－、－Ｎ（Ｒ$_{20}$）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ$_{20}$）－Ｓ（Ｏ$_2$）－または－Ｓ（Ｏ$_2$）－ＮＲ$_{20}$－、－ＣＯ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_q$ＣＯ－、－ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_q$Ｏ－、無、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル（ｔｒｉａｘｏｌｙｌ）、ピラゾリル、またはピリミジニルである化合物を提供する。あるこのような実施態様において、Ｌ$_2$は、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリミジニルである。あるこのような実施態様において、Ｌ$_2$はオキサジアゾリルである。

【００４７】

ある実施態様において、本発明は、Ｗ$_2$がパラ位に結合され得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、Ｗ$_2$が－ＯＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_2$であり得る化

合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、W_2が－ＯＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－R_2であり得る化合物を提供する。本発明は、ある実施態様において、R_2が、アルキル、アルコキシ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－R_{21}、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはアリールで置換されたフェニルである化合物を提供し、あるこのような実施態様では、R_2が、－（ＣＨ$_2$）$_t$ＣＨ$_3$（式中、ｔは０、５、６、７、８または９である）で置換されたフェニルである化合物を提供し、あるこのような実施態様では、R_2が、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_t$ＣＨ$_3$　（式中、ｔは４、５、６、７または８である）で置換されたフェニルである化合物を提供し、あるこのような実施態様では、R_2が、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－R_{21}（式中、ｎは１、２または３であり、R_{21}はイソプロピルである）で置換されたフェニルである化合物を提供し、あるこのような実施態様では、R_2が、R_{25}（R_{25}はフェニル、シクロヘキシルまたはピペリジルである）で置換されたフェニルである化合物を提供し、あるこのような実施態様では、R_{25}がメチルで置換されており、あるこのような実施態様では、該メチルがR_{25}のオルト位に結合している化合物を提供する。

【００４８】

ある実施態様において、本発明は、W_2が－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_n$－R_2であり得る化合物を提供する。あるこのような実施態様において、W_2は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－R_2であり得る。ある実施態様において、本発明は、W_2が－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_n$－R_2であり得る化合物を提供する。あるこのような実施態様において、W_2は、－ＮＨＣ（Ｏ）－R_2であり得る。ある実施態様において、本発明は、W_2が－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_n$－R_2であり得る化合物を提供する。あるこのような実施態様において、W_2は、－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）－R_2であり得る。ある実施態様において、本発明は、W_2が－（ＣＨ$_2$）$_n$－R_2であり得る化合物を提供する。あるこのような実施態様において、W_2は、－（ＣＨ$_2$）$_2$－R_2であり得る。ある実施態様において、本発明は、W_2が－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｏ－R_2であり得る化合物を提供する。あるこのような実施態様において、W_2は、－（ＣＨ$_2$）Ｏ－R_2であり得る。ある実施態様において、本発明は、W_2が－ＮＨＳＯ$_2$－R_2であり得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、W_2が－ＳＯ$_2$ＮＨ－R_2であり得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、W_2が－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＳＯ$_2$$R_2$であり得る化合物を提供する。あるこのような実施態様において、本発明は、W_2が－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＳＯ$_2$$R_2$であり得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、W_2が－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨR_2であり得る化合物を提供する。あるこのような実施態様において、本発明は、W_2が－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨR_2であり得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、W_2が－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_n$－R_2であり得る化合物を提供する。あるこのような実施態様において、本発明は、W_2が－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_2$－R_2であり得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、W_2が－Ｃ（Ｏ）R_2であり得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、W_2が－ＯR_2であり得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、W_2が－ＮＨR_2であり得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、W_2が－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_n$Ｏ－R_2であり得る化合物を提供する。あるこのような実施態様において、本発明は、W_2が－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）Ｏ－R_2であり得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、W_2が－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｃ（Ｏ）－R_2であり得る化合物を提供する。あるこのような実施態様において、本発明は、W_2が－Ｏ（ＣＨ$_2$）Ｃ（Ｏ）－R_2であり得る化合物を提供する。

【００４９】

ある実施態様において、本発明は、R_2がアルキルまたはシクロアルキルであり得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、R_2が、１つ以上のR_{24}で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、R_2が、１つ以上のR_{24}で任意に置換されたアリールであり得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、R_2が、１つ以上のアルキルで任意に置換されたビフェニルである化合物を提供する。あるこのような実施態様において、本発明は、R_2が、メチルで置換されたビフェニルである化合物を提供する。ある実施態様において

、本発明は、各R_{24}が独立して、ハロまたはアルコキシであり得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、R_2が、少なくとも１つのR_{24}で置換されたフェニルであり得、R_{24}がアルコキシであり得る化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、R_2が４－ヘプチルオキシフェニルであり得る化合物を提供する。

【００５０】

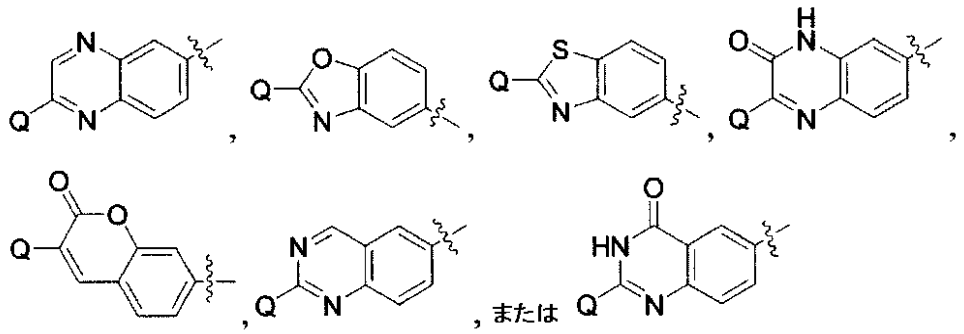
ある実施態様において、本発明は、W_1が－OR_{10}、－$NHCO(CH_2)_n-R_1$、－$N(CH_3)CO(CH_2)_n-R_1$または－$NH(CH_2)_n-R_1$であり得、R_{13}が、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール（ここで、R_{13}の任意の環原子がR_{14}で任意に置換されていてもよい）であり得、各R_{14}が、独立して、H、アルキル、ハロ、アルコキシ、ペルハロアルキルまたはペルハロアルコキシであり得、W_2が－$OCO-(CH_2)_n-R_2$であり得、R_2が、R_{21}、シクロアルキル、－$O-R_{21}$、－$O-(CH_2)_n-O-R_{21}$、ヘテロアリールまたはアリール（ここで、アリールは、１つ以上のR_{24}で任意に置換されていてもよい）であり得、各R_{24}が、独立して、ハロ、アルキル、アルコキシ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、－$(CH_2)_n$－アリール、－$(CH_2)_n$－シクロアルキル、－$O-R_{21}$、－$O-(CH_2)_n-O-R_{21}$、－$(CH_2)_n-NR_{21}R_{22}$、－$(CH_2)_n-N(R_{21})CO(CH_2)_n-R_{21}$、－$(CH_2)_n-N(R_{21})SO_2(CH_2)_n-R_{21}$、－$(CH_2)_n-CO(CH_2)_n-R_{21}$または－$(CH_2)_m-OCO-R_{21}$であり得る化合物を提供する。

【００５１】

本発明は、ある実施態様において、W_2とR_5が、一体となって、W_2とR_5が結合する環と縮合して二環式複素環を形成する５員または６員の複素環を構成し、あるこのような実施態様では該二環式複素環部分が、以下の構造：

【００５２】

【化９】



【００５３】

のうちの１つを有し、式中、置換基Ｑは－$(CR_aR_b)_{i\,2}-L_2-(CR_aR_b)_{j\,2}-R_2$である化合物を提供する。あるこのような実施態様において、Ｑは－Ｃ（Ｏ）－R_{23}またはR_{23}であり；あるこのような実施態様においてR_{23}が、１つ以上のR_{24}で置換されたフェニルであり；あるこのような実施態様ではR_{24}がパラ位に結合している。

【００５４】

ある実施態様において、本発明は、W_2が、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ［ｄ］イソオキサゾリル、またはベンゾ［ｃ］イソオキサゾリルであり、ここで、このような縮合環部分の任意のフェニル環原子は１つ以上のR_{24}で置換されていてもよく、さらに、または択一的に、このような縮合環部分の１つのフェニル環原子がL_3-R_{25}で置換されていてもよい化合物を提供する。

【００５５】

ある実施態様において、本発明は、以下の化合物１～５１５またはその任意の薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、ホモログ、互変異性体、立体異性体、同位体も

しくは水和物もしくは溶媒和物のうちの１つ以上を提供する。あるこのような実施態様において、本発明は、化合物１、３、４、１６、１７、１８、３２、３９、４０、４６、１９２、３１４、３４７、３５４、３５５、３６０、３６１、３６２、３６３、３６４、４０５、４１１、４４１、４５７、４５８および４９６から選択される化合物、またはその任意の薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、ホモログ、互変異性体、立体異性体、同位体もしくは水和物もしくは溶媒和物を提供する。

【００５６】

他の実施態様において、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶもしくはＶの本発明の化合物、またはその任意の薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、ホモログ、互変異性体、立体異性体、同位体もしくは水和物もしくは溶媒和物を少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤とともに含む薬学的組成物を提供する。

【００５７】

他の実施態様において、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶもしくはＶの本発明の化合物、またはその任意の薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、ホモログ、互変異性体、立体異性体、同位体もしくは水和物もしくは溶媒和物および第二の薬剤を含む薬学的組成物を提供する。

【００５８】

ある実施態様において、本開示により、薬剤の調製のための本発明の化合物の使用方法が提供される。

【００５９】

ある実施態様において、本発明は、本発明の化合物および第二の薬剤を含む薬学的組み合わせ物を提供する。種々のこのような実施態様において、第二の薬剤はグルカゴン受容体、ＧＩＰ受容体、ＧＬＰ－２受容体またはＰＴＨ受容体またはグルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体のアゴニストまたは調節剤である。種々のこのような実施態様において、第二の薬剤はエクセナチド、リラグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド、もしくはリキシセナチドまたは他のインスリン制御ペプチドである。種々のこのような実施態様において、第二の薬剤はＤＰＰＩＶ阻害剤である。種々のこのような実施態様において、第二の薬剤は、２型糖尿病の処置のために医学的に指示されるものである。種々のこのような実施態様において、第２の実施態様はスルホニル尿素（例えば、カルブタミド、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、トルブタミド、トラザミド、グリピジド、グリクラジド、グリベンクラミド（グリブリド）、グリキドン、グリクロピラミド、およびグリメピリド）、メトホルミンまたはペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（ＰＰＡＲ）アゴニスト（例えば、チアゾリジンジオンもしくはグリタゾン）である。

【００６０】

ある実施態様において、グルカゴン様ペプチド１の活性化、増強またはアゴニズムのための方法であって、該受容体を有効量の本発明の化合物、薬学的組成物または薬学的組み合わせ物と接触させることを含む方法を提供する。

【００６１】

さらなる実施態様において、ＧＬＰ－１受容体を有効量の本発明の化合物、薬学的組成物または薬学的組み合わせ物と接触させることによる、該受容体の活性化、増強またはアゴニズムのための方法を提供し、ここで、ＧＬＰ－１受容体は生きている哺乳動物内部に配置され、ある実施態様においてこのような哺乳動物はヒトである。

【００６２】

ある実施態様において、ＧＬＰ－１受容体の活性化、増強またはアゴニズムが医学的に指示される被験体における異常状態の処置のための方法であって、有効量の本発明の化合物を該被験体に、患者に有益な効果を提供するのに十分な頻度および継続時間で投与することによる処置のための方法を提供する。またさらなる実施態様において、ＧＬＰ－１受容体の活性化、増強またはアゴニズムが医学的に指示される患者の異常状態の処置のための方法であって、該方法は、有効量の本発明の化合物を該患者に、該患者に有益な効果を提供するのに十分な頻度および継続時間で投与することによる処置のための方法であり、

該異常状態が１型糖尿病、２型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満、食欲過多、満腹感不足、または代謝性障害を含む、方法を提供する。ある実施態様において、上記被験体は患者またはヒトである。ある実施態様において、上記ヒトは、１型糖尿病、２型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満、食欲過多、満腹感不足および代謝性障害からなる群より選択される疾患もしくは容態に罹患しているか、または該疾患もしくは容態を発症するリスクがある。あるこのような実施態様において、上記疾患は１型糖尿病または２型糖尿病である。

【００６３】

ある実施態様において、本発明は、本明細書においてさらに充分に実例を示すように、本発明の化合物を含む特定の化合物を合成するための方法を提供する。他のある実施態様において、本発明は、本明細書において実例を示すこのような合成方法と関連した特定の中間体化合物を提供する。

【００６４】

ある実施態様において、ＧＬＰ－１受容体の安定化を高めるための化合物を提供する。ある実施態様において、構造生物学研究におけるＧＬＰ－１受容体の安定化を高めるための方法が本発明の化合物の使用により提供される。あるこのような実施態様において、本発明の化合物は、熱安定性を増大させ、さらに、このようなＧＬＰ－１受容体の構造のＸ線結晶学的解析における使用に適した結晶の易形成性を高めるために、ＧＬＰ－１受容体と組み合わされてもよい。

【００６５】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用する場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」には、文脈に関する別段の明らかな記載がない限り、複数の指示対象が含まれる。

【００６６】

本明細書で使用する場合、（処置の被験体などにおける）「個体」は、哺乳動物および非哺乳動物の両方を意味する。哺乳動物には、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、例えば、類人猿およびサル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ならびにヤギが含まれる。非哺乳動物には例えば、魚類および鳥類が含まれる。

【００６７】

「受容体」は、当該技術分野で周知のように、存命の生体において、ある構造クラスのリガンドまたは単一のネイティブリガンドを特異的に結合するタンパク質を通常含む生体分子実体であり、該受容体の結合によって、該受容体は、結合しているシグナルを、結合事象が生じた細胞にシグナル伝達するなどの別のタイプの生物作用へと伝達し、そのことによって、該細胞は、ある様式でその機能を変化させる。伝達の一例は、生細胞の細胞質における「Ｇタンパク質」の活性の変化を生じさせる、リガンドの受容体結合である。受容体に結合して該受容体をシグナル伝達のために活性化するすべての分子は、天然であろうとなかろうと、「アゴニスト」または「活性化因子」と呼ばれる。受容体に結合するがシグナル伝達を生じさせず、アゴニストの結合およびその結果のシグナル伝達を遮断し得るすべての分子は、天然であろうとなかろうと、「アンタゴニスト」と呼ばれる。特定の分子が受容体に、その天然リガンドの結合部位以外の位置にて結合し、このようなアロステリック結合分子により該受容体が増強、活性化または刺激され得、天然リガンドまたは共投与リガンドの効果が高められ得る。

【００６８】

「ＧＬＰ－１化合物」または「ＧＬＰ－１アゴニスト」または「ＧＬＰ－１活性化因子」または「ＧＬＰ－１阻害剤」または「ＧＬＰ－１アンタゴニスト」は、該用語を本明細書で使用する場合、いくつかの方法でＧＬＰ－１受容体と相互作用する化合物を指す。該化合物は、アゴニストもしくは活性化因子であり得、または該化合物は、アンタゴニストまたは阻害剤であり得る。本発明の「ＧＬＰ－１化合物」は、ＧＬＰ－１受容体ファミリーの作用について選択的であり得る。

【００６９】

「実質的に」は、該用語を本明細書で使用する場合、完全にまたはほぼ完全にを意味し

、例えば、ある成分が「実質的にない」組成物は、該成分を全く有さないか、または該組成物のいずれかの関連する機能的特性が微量の存在によって影響されないように該微量を含有するか、または化合物が「実質的に純粋である」組成物は、無視できる微量の不純物しか存在しないものである。

【００７０】

実質的に鏡像異性的に純粋なとは、他の鏡像体に関して少なくとも９０％、９５％、９８％、９９％、９９．５％、または９９．９％の１つの鏡像体の鏡像異性的に濃縮されたレベルを意味する。

【００７１】

本明細書の意味内での「処置すること」または「処置」は、障害もしくは疾患と関連した症状の軽減、または該症状のさらなる進行もしくは悪化の阻害、または該疾患もしくは障害の防止もしくは予防を指す。

【００７２】

「有効量」という表現は、ＧＬＰ－１によって介在される障害もしくは異常状態に罹患している患者へ療法を提供する上での本発明の化合物の使用を説明するために使用する場合、個体の組織におけるＧＬＰ－１受容体にアンタゴニストとして、もしくは増強剤にアゴニストとして結合するのに有効である本発明の化合物の量を指し、ここで、該ＧＬＰ－１は該障害に関係しており、ここで、該結合は、患者に及ぼす有益な治療効果を生じるのに十分な程度まで生じる。同様に、本明細書で使用する場合、本発明の化合物の「有効量」または「治療有効量」は、該障害もしくは状態と関連した症状を全部もしくは一部軽減する、あるいは該症状のさらなる進行もしくは悪化を停止もしくは遅延させる、あるいは該障害もしくは状態を防止しまたは該障害もしくは状態のための予防を提供する、化合物の量を指す。特に、「治療有効量」は、ＧＬＰ－１活性のアゴニストとして作用することによって所望の治療結果を達成するのに必要な用量および時間で有効な量を指す。治療的有効量は、本発明の化合物のいずれかの毒性効果もしくは有害効果を、治療的に有益な効果が上回る量でもある。例えば、ＧＬＰ－１受容体の活性化によって介在される異常状態を処置する文脈において、本発明のＧＬＰ－１受容体アゴニストの治療有効量は、異常状態を制御するために、異常状態の進行を緩和するために、または該異常状態の症状を軽減するために十分な量である。そのように処置され得る異常状態の例としては、２型糖尿病が挙げられるが、これに限定されない。

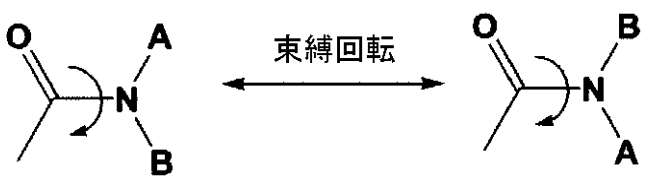
【００７３】

（回転異性）

（下記に説明されるような）アミド結合の周りでの制限された回転の化学特性（すなわち、いくつかの二重結合特徴をＣ－Ｎ結合に与える共鳴）により、回転異性体の個別の種を観察し、いくつかの状況下で、該種（例を下記に示す。）を単離することができることは理解されている。アミド窒素に関する立体バルクまたは置換基を含むある構造要素が、化合物が単一の安定した回転異性体として単離され得かつ無限に存在し得る程度まで、回転異性体の安定性を高め得ることはさらに理解される。それゆえ、本発明には、１型糖尿病、２型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満、食欲過多、満腹感不足、および代謝性障害の処置において生物活性のある本発明の化合物のいずれかの考えられ得る安定した回転異性体が含まれる。

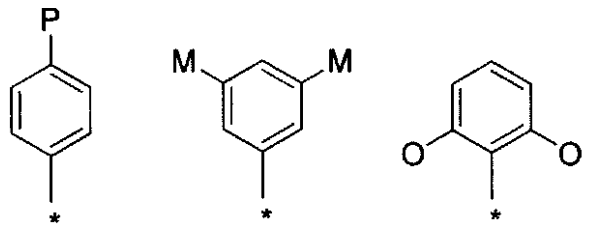
【００７４】

【化１０】



【００７５】

（位置異性）
本発明の好ましい化合物は、化合物クラスによって決定される構造活性関連性と関連した、芳香環における置換基の特定の空間配置を有する。このような置換配置はしばしば、番号付けシステムによって示されるが、番号付けシステムはしばしば、異なる環系間で一致しない。６員芳香系において、空間配置は、下記に示されるように、共通の命名法である、１，４－置換についての「パラ」、１，３－置換についての「メタ」、および１，２－置換についての「オルト」によって明記される。
【００７６】
【化１１】



「パラ-」　「メタ-」　「オルト-」

【００７７】
請求項内に包含されるすべての構造は、「化学的に実現可能」であり、これが意味するところは、該請求項によって列挙されるよう予定された任意の置換基のいずれかの組み合わせまたは組み合わせ構成要素によって示される構造が、構造化学の法則によっておよび実験によって決定され得るような少なくともいくつかの安定性を有して存在することが物理的に可能であるということである。化学的に実現可能ではない構造は、請求される化合物セットの内にはない。
【００７８】
一般に、「置換された」とは、本明細書で定義されるような有機基において含有される水素原子に対する１つ以上の結合が、ハロゲン（すなわち、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩ）；ヒドロキシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、オキソ（カルボニル）基、カルボン酸、カルボン酸塩、およびカルボン酸エステルを含むカルボキシル基等の基の中の酸素原子；チオール基、アルキルスルフィド基およびアリールスルフィド基、スルホキシド基、スルホン基、スルホニル基、ならびにスルホンアミド基等の基の中の硫黄原子；アミン、ヒドロキシルアミン、ニトリル、ニトロ基、Ｎ－酸化物、ヒドラジド、アジ化物、およびエナミン等の基の中の窒素原子；ならびに他の種々の基の中の他のヘテロ原子などの非水素原子に対する１つ以上の結合によって置き換えられた、該有機基を指す。置換された炭素（または他の）原子に結合し得る置換基の非限定例として、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＣＮ、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、Ｒ’、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＳＲ’、ＳＯＲ’、ＳＯ$_2$Ｒ’、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＳＯ$_3$Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｓ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ’、（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（Ｒ’）ＳＯ$_2$Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｓ）Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（ＣＯＲ’）ＣＯＲ’、Ｎ（ＯＲ’）Ｒ’、Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＲ’）Ｒ’、またはＣ（＝ＮＯＲ’）Ｒ’（Ｒ’は、水素または炭素系部分であり得、炭素系部分は、それ自体さらに置換され得る。）が挙げられる。
【００７９】

置換された、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、およびシクロアルケニル基、ならびに置換された他の基には、水素原子に対する１つ以上の結合が、炭素原子に対する、またはカルボニル基（オキソ基）、カルボキシル基、エステル基、アミド基、イミド基、ウレタン基、および尿素基の中の酸素、ならびにイミン、ヒドロキシイミン、オキシム、ヒドラゾン、アミジン、グアニジン、およびニトリルの中の窒素などのヘテロ原子に対する、二重結合または三重結合を含む１つ以上の結合によって置き換えられた基も含まれる。

【００８０】

置換された環基（例えば、置換されたアリール基、ヘテロシクリル基、およびヘテロアリール基など）には、水素原子に対する単結合が炭素原子に対する単結合と置き換えられた環および縮合環系も含まれる。それゆえ、置換されたアリール基、ヘテロシクリル基、およびヘテロアリール基は、本明細書に定義されるようなアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、およびアルキニル基で置換され得、これらの基はそれ自体さらに置換され得る。

【００８１】

用語「ヘテロ原子」は、本明細書で使用する場合、炭素との共有結合を形成し得る非炭素かつ非水素の原子であり、他の点では限定されない。典型的なヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、およびＳである。硫黄（Ｓ）に言及する場合、該硫黄が中で見いだされる酸化状態が指定されない限り、該硫黄はしたがって、スルホキシド（Ｒ－Ｓ（Ｏ）－Ｒ’）およびスルホン（Ｒ－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ’）を含む該酸化状態のいずれかにあり得、したがって、用語「スルホン」は、硫黄のスルホン形態のみを包含し、用語「スルフィド」は、硫黄のスルフィド（Ｒ－Ｓ－Ｒ’）形態のみを包含する。「Ｏ、ＮＨ、ＮＲ’、およびＳからなる群から選択されたヘテロ原子」または「［変数］がＯ、Ｓ…である」などの句が使用される場合、該句は、スルフィド、スルホキシド、およびスルホンの硫黄の酸化状態をすべて包含するよう理解される。

【００８２】

アルキル基には、１～約２０の炭素原子、および典型的には１～１２の炭素（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$アルキル）、またはいくつかの実施態様においては、１～８の炭素原子（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、またはいくつかの実施態様においては、１～４の炭素原子（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）を有する直鎖状および分枝状のアルキル基およびシクロアルキル基が含まれる。直鎖状アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、ｎ－ヘプチル基、およびｎ－オクチル基が挙げられるが、これらに限定されない。分枝状アルキル基の例としては、イソプロピル基、イソ－ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、および２，２－ジメチルプロピル基が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用されるアルキル基には必要に応じて、１つ以上のさらなる置換基が含まれてもよい。代表的な置換アルキル基は、上記に列挙された基、例えば、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、アルコキシ基、およびハロゲン基のうちのいずれかと１回以上置換され得る。

【００８３】

シクロアルキル基は、置換または非置換であり得る環構造を形成するアルキル基であり、ここで、該環は、完全に飽和である、部分的に不飽和である、または完全に不飽和であるのいずれかであり、ここで、不飽和である場合、該環におけるπ電子の共役は芳香族性を生じない。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、およびシクロオクチル基が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様においては、シクロアルキル基は、３～８環員を有し、一方、他の実施態様においては、環炭素原子の数は、３～５、３～６、または３～７で変動する。シクロアルキル基にはさらに、ノルボルニル基、アダマンチル基、ボルニル基、カンフェニル基、イソカンフェニル基、およびカレニル基などだがこれらに限定されない多環式シクロアルキル基、ならびにデカリニルなどだがこれに限定され

ない縮合環、ならびにそれらに類するものが挙げられる。シクロアルキル基には、先に定義されたような直鎖状または分枝状アルキル基で置換された環も含まれる。代表的な置換シクロアルキル基は、例えば、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、アルコキシ基、およびハロゲン基だがこれらに限定されない、先に列挙された基のうちのいずれかと一置換または１回以上置換され得る。

【００８４】

用語「炭素環式」および「炭素環」は、環原子が炭素である環構造を示す。いくつかの実施態様においては、炭素環は、３～８環員を有し、一方、他の実施態様においては、環炭素原子の数は、４、５、６、または７である。そうではないと具体的に示されない限り、炭素環式環は、Ｎ個もの置換基で置換され得、ここで、Ｎは、例えば、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、アルコキシ基、およびハロゲン基を有する炭素環式環の大きさである。

【００８５】

シクロアルキルアルキルとも示される（シクロアルキル）アルキル基は、該アルキル基の水素結合または炭素結合が、先に定義されたようなシクロアルキル基に対する単結合と置き換えられた、先に定義されたようなアルキル基である。

【００８６】

用語「シクロアルキレン」は、シクロアルキル基の１つ以上の環（少なくとも１つの環を含む非芳香族炭化水素）からの２つの水素原子の除去によって形成される二価原子団をいう。シクロアルキレン基の一例は、以下の構造

【００８７】

【化１２】



【００８８】

を有するシクロプロピレンである。

【００８９】

アルケニル基には、先に定義されるような直鎖状および分枝状および環状のアルキル基が含まれるが、例外として、少なくとも１つの二重結合は、２つの炭素原子の間に存在する。したがって、アルケニル基は、２～約２０の炭素原子、および典型的には２～１２の炭素、または、いくつかの実施態様においては、２～８の炭素原子を有する。例としてはとりわけ、－ＣＨ＝ＣＨ（CH_3）、－ＣＨ＝Ｃ（CH_3）$_2$、－Ｃ（CH_3）＝CH_2、－Ｃ（CH_3）＝ＣＨ（CH_3）、－Ｃ（CH_2CH_3）＝CH_2、ビニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、およびヘキサジエニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００９０】

用語「シクロアルケニル」は単独でまたは組み合わせで、環状アルケニル基を示し、ここで少なくとも１つの二重結合が環構造の中に存在する。シクロアルケニル基には、２つの隣接する炭素原子の間に少なくとも１つの二重結合を有するシクロアルキル基が含まれる。したがって、例えば、シクロアルケニル基には、シクロヘキセニル基、シクロペンテニル基、およびシクロヘキサジエニル基が含まれるが、これらに限定されない。

【００９１】

（シクロアルケニル）アルキル基は、該アルキル基の水素結合または炭素結合が、先に定義されたようなシクロアルケニル基に対する単結合と置き換えられた、先に定義されたようなアルキル基である。

【００９２】

アルキニル基には、直鎖状および分枝状のアルキル基が含まれるが、例外として、少なくとも１つの三重結合が、２つの炭素原子の間に存在する。したがって、アルキニル基は、２～約２０の炭素原子を、および典型的には２～１２の炭素を、またはいくつかの実施

態様においては２～８の炭素原子を有する。例としてはとりわけ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ（ＣＨ$_3$）、－Ｃ≡Ｃ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、－ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ≡Ｃ（ＣＨ$_3$）、および－ＣＨ$_2$Ｃ≡Ｃ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９３】

アリール基は、ヘテロ原子を含有しない環状芳香族炭化水素である。したがって、アリール基には、フェニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、フルオレニル基、フェナントレニル基、トリフェニレニル基、ピレニル基、ナフタセニル基、クリセニル基、ビフェニレニル基、アントラセニル基、およびナフチル基が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様において、アリール基は、該基の環部分に６～１４の炭素を含有する。句「アリール基」には、縮合芳香族－脂環系（例えばインダニル、テトラヒドロナフチル、およびこれらに類するもの）など、縮合環を含有する基が含まれ、環原子のうちの１つに結合した、アルキル基、ハロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、またはアルコキシ基を含むがこれらに限定されない他の基、を有する置換アリール基も含まれる。代表的な置換アリール基は、一置換され得または２回以上置換され得、２置換、３置換、４置換、５置換、または６置換のフェニル基またはナフチル基などだがこれらに限定されず、先に列挙されたものを含むがこれらに限定されない基で置換され得る。

【００９４】

アラルキル基は、アルキル基の水素または炭素結合が、先に定義されたようなアリール基への結合と置き換えられた、先に定義されたようなアルキル基である。代表的なアラルキル基の例には、ベンジル基およびフェニレチル基、および４－エチル－インダニルなどの縮合（シクロアルキルアリール）アルキル基が含まれる。アリール部分またはアルキル部分またはその両方は、アルキル基、ハロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、またはアルコキシ基を含むがこれらに限定されない他の基と必要に応じて置換される。アラルケニル基は、アルキル基の水素結合または炭素結合が、先に定義されたようなアリール基に対する単結合と置き換えられた、先に定義されたようなアルケニル基である。

【００９５】

ヘテロシクリル基または複素環基には、３環員以上を含有する芳香環部分および非芳香環部分が含まれ、該環員のうちの１つ以上は、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＰなどだがこれらに限定されないヘテロ原子である。いくつかの実施態様において、ヘテロシクリルには、３～２０環員が含まれ、一方、他のこのような基は、３～１５環員を有する。少なくとも１つの環はヘテロ原子を含有するが、多環系におけるいずれの環もヘテロ原子を含有することを必要としない。例えば、ジオキソラニル環およびベンズジオキソラニル環系（メチレンジオキシフェニル環系）は両方とも、本明細書の意味内のヘテロシクリル基である。Ｃ$_2$－ヘテロシクリルと呼ばれるヘテロシクリル基は、２つの炭素原子および３つのヘテロ原子を有する５－環、２つの炭素原子および４つのヘテロ原子を有する６－環、などであり得る。同様に、Ｃ$_4$－ヘテロシクリルは、１つのヘテロ原子を有する５－環、２つのヘテロ原子を有する６－環、などであり得る。炭素原子の数＋ヘテロ原子の数は合計すると、環原子の総数に等しい。

【００９６】

ヘテロシクリル基には、縮合芳香族基および非芳香族基を有するものを含む縮合環種が含まれる。ヘテロシクリル基には、キヌクリジルなどだがこれらに限定されないヘテロ原子を含有する多環式環系も含まれ、該環員のうちの１つに結合したアルキル基、ハロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、またはアルコキシ基を含むがこれらに限定されない置換基を有するヘテロシクリル基も含まれる。本明細書に定義されるようなヘテロシクリル基は、ヘテロアリール基または、少なくとも１つの環ヘテロ原子を含む部分的にもしくは完全に飽和の環状基であり得る。ヘテロシクリル基には、ピロリジニル基、フラニル基、テトラヒドロフラニル基、ジオキソラニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリ

ル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジニル基、チオフェニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、インドリル基、ジヒドロインドリル基、アザインドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、アザベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、イミダゾピリジニル基、イソオキサゾロピリジニル基、チアナフタレニル基、プリニル基、キサンチニル基、アデニニル基、グアニニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、キノキサリニル基、およびキナゾリニル基が含まれるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル基は、置換され得る。代表的な置換ヘテロシクリル基は、アルキル基、ハロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、およびアルコキシ基を含むがこれらに限定されない、先に列挙されたものなどの置換基と一置換、二置換、三置換、四置換、五置換、六置換、またはより多く置換された、少なくとも１つのヘテロ原子を含有する環を含むがこれに限定されず、一置換または２回以上置換され得る。

【００９７】

ヘテロアリール基は、５環員以上を含有する芳香環部分であり、該環員のうち、１つ以上は、Ｎ、Ｏ、およびＳなどだがこれらに限定されないヘテロ原子である。C_2－ヘテロアリールと呼ばれるヘテロアリール基は、２つの炭素原子および３つのヘテロ原子を有する５－環、２つの炭素原子および４つのヘテロ原子を有する６－環、などであり得る。同様に、C_4－ヘテロアリールは、１つのヘテロ原子を有する５－環、２つのヘテロ原子を有する６－環、などであり得る。炭素原子の数＋ヘテロ原子の数は合計すると、環原子の総数に等しい。ヘテロアリール基には、ピロリル基、ピラゾリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジル基、ピラジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、トリアジニル基、チアゾリル基、チオフェニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾフラニル基、インドリル基、アザインドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、アザベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、イミダゾピリジニル基、イソオキサゾロピリジニル基、チアナフタレニル基、プリニル基、キサンチニル基、アデニニル基、グアニニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基、キノキサリニル基、およびキナゾリニル基などの基が含まれるが、これらに限定されない。用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアリール基」には、などの縮合環化合物が含まれ、ここで、少なくとも１つの環は（しかし、必ずしもすべての環ではない。）、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、および２，３－ジヒドロインドリルを含む芳香族である。該用語には、アルキル基、ハロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、またはアルコキシ基を含むがこれらに限定されない環員のうちの１つに結合した他の基を有するヘテロアリール基も含まれる。代表的な置換ヘテロアリール基は、先に列挙されたものなどの基と１回以上置換され得る。

【００９８】

アリール基およびヘテロアリール基の追加的な例としては、フェニル、ビフェニル、インデニル、ナフチル（１－ナフチル、２－ナフチル）、Ｎ－ヒドロキシテトラゾリル、Ｎ－ヒドロキシトリアゾリル、Ｎ－ヒドロキシイミダゾリル、アントラセニル（１－アントラセニル、２－アントラセニル、３－アントラセニル）、チオフェニル（２－チエニル、３－チエニル）、フリル（２－フリル、３－フリル）、インドリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、キナゾリニル、フルオレニル、キサンテニル、イソインダニル、ベンズヒドリル、アクリジニル、チアゾリル、ピロリル（２－ピロリル）、ピラゾリル（３－ピラゾリル）、イミダゾリル（１－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル、５－イミダゾリル）、トリアゾリル（１，２，３－トリアゾ－ル－１－イル、１，２，３－トリアゾ－ル－２－イル、１，２，３－トリアゾ－ル－４－イル、１，２，４－トリアゾ－ル－３－イル）、オキサゾリル（２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル）、チアゾリル（２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル）、ピリジ

ル（２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル）、ピリミジニル（２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル、６－ピリミジニル）、ピラジニル、ピリダジニル（３－ピリダジニル、４－ピリダジニル、５－ピリダジニル）、キノリル（２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル、５－キノリル、６－キノリル、７－キノリル、８－キノリル）、イソキノリル（１－イソキノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、５－イソキノリル、６－イソキノリル、７－イソキノリル、８－イソキノリル）、ベンゾ［ｂ］フラニル（２－ベンゾ［ｂ］フラニル、３－ベンゾ［ｂ］フラニル、４－ベンゾ［ｂ］フラニル、５－ベンゾ［ｂ］フラニル、６－ベンゾ［ｂ］フラニル、７－ベンゾ［ｂ］フラニル）、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル（２－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル）、３－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル）、４－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル）、５－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル）、６－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル）、７－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル））、ベンゾ［ｂ］チオフェニル（２－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、３－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、４－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、５－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、６－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、７－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル（２－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、３－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、４－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、５－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、６－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、７－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル））、インドリル（１－インドリル、２－インドリル、３－インドリル、４－インドリル、５－インドリル、６－インドリル、７－インドリル）、インダゾール（１－インダゾリル、３－インダゾリル、４－インダゾリル、５－インダゾリル、６－インダゾリル、７－インダゾリル）、ベンゾイミダゾリル（１－ベンゾイミダゾリル、２－ベンゾイミダゾリル、４－ベンゾイミダゾリル、５－ベンゾイミダゾリル、６－ベンゾイミダゾリル、７－ベンゾイミダゾリル、８－ベンゾイミダゾリル）、ベンゾオキサゾリル（１－ベンゾオキサゾリル、２－ベンゾオキサゾリル）、ベンゾチアゾリル（１－ベンゾチアゾリル、２－ベンゾチアゾリル、４－ベンゾチアゾリル、５－ベンゾチアゾリル、６－ベンゾチアゾリル、７－ベンゾチアゾリル）、カルバゾリル（１－カルバゾリル、２－カルバゾリル、３－カルバゾリル、４－カルバゾリル）、５Ｈ－ジベンザ［ｂ，ｆ］アゼピン（５Ｈ－ジベンザ［ｂ，ｆ］アゼピン－１－イル、５Ｈ－ジベンザ［ｂ，ｆ］アゼピン－２－イル、５Ｈ－ジベンザ［ｂ，ｆ］アゼピン－３－イル、５Ｈ－ジベンザ［ｂ，ｆ］アゼピン－４－イル、５Ｈ－ジベンザ［ｂ，ｆ］アゼピン－５－イル）、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンザ［ｂ，ｆ］アゼピン（１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンザ［ｂ，ｆ］アゼピン－１－イル、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンザ［ｂ，ｆ］アゼピン－２－イル、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンザ［ｂ，ｆ］アゼピン－３－イル、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンザ［ｂ，ｆ］アゼピン－４－イル、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンザ［ｂ，ｆ］アゼピン－５－イル）、およびこれらに類するものが挙げられるが、それらに限定されない。

【００９９】

ヘテロシクリルアルキル基は、アルキル基の水素結合または炭素結合が、先に定義されたようなヘテロシクリル基に対する単結合と置き換えられた、先に定義されたようなアルキル基である。代表的なヘテロシクリルアルキル基には、フラン－２－イルメチル、フラン－３－イルメチル、ピリジン－２－イルメチル（α－ピコリル）、ピリジン－３－イルメチル（β－ピコリル）、ピリジン－４－イルメチル（γ－ピコリル）、テトラヒドロフラン－２－イルエチル、およびインドール－２－イルプロピルが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロシクリルアルキル基は、ヘテロシクリル部分、アルキル部分、またはその両方において置換され得る。

【０１００】

ヘテロアリールアルキル基は、アルキル基の水素結合または炭素結合が、先に定義されたようなヘテロアリール基に対する単結合と置き換えられた、先に定義されたようなアル

キル基である。ヘテロアリールアルキル基は、ヘテロアリール部分、アルキル部分、またはその両方において置換され得る。

【０１０１】

「環系」は、該用語が本明細書で使用される場合、完全に飽和の、部分的に飽和の、完全に不飽和の、または芳香族であり得、非環基とまたは他の環系と、またはその両方で置換され得る１、２、３、またはそれより多くの環を含む部分を意味し、環系に二環以上が含まれる場合、該環は、縮合され得、架橋され得、またはスピロ環式であり得る。「スピロ環式」は、当該技術分野において周知であるように、２つの環が単一の四面体炭素原子において縮合した構造のクラスを意味する。

【０１０２】

「単環式、二環式、または多環式の芳香環または部分的芳香環」は、該用語が本明細書で使用される場合、４ｎ＋２π電子を保有する不飽和環またはその部分的に還元した（水素化した）形態を含む環系を指す。芳香環または部分的芳香環には、それ自体芳香族でも部分的芳香族でもない追加的な縮合環、架橋環、またはスピロ環が含まれ得る。例えば、ナフタレンおよびテトラヒドロナフタレンは両方とも、本明細書の意味内の「単環式、二環式、または多環式の芳香環または部分的芳香環」である。また、例えば、ベンゾ－［２．２．２］－ビシクロオクタンも、本明細書の意味内の「単環式、二環式、または多環式の芳香環または部分的芳香環」であり、架橋した二環系に縮合したフェニル環を含有する。完全に飽和の環は、そこに二重結合を有さず、本明細書の意味内のヘテロ原子の存在に応じて、炭素環式または複素環式である。

【０１０３】

２つの「Ｒ」基が、環を形成するよう互いに連結するまたは一緒になるといわれる場合、該Ｒ基が結合する該炭素原子または非炭素原子（例えば、窒素原子）とともに、該Ｒ基が環系を形成してもよいことが意図される。一般に、該Ｒ基は、３～７員環または５～７員環を形成するよう互いに結合する。非限定的な具体例は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピロリル、ピリジニルである。具体的な一例としては、式Ｉにおける$Ｒ_{１}$、これが結合しているＮ原子、および$Ｒ_{１０}$間での複素環の形成（例えば、$Ｌ_{１}$が－$ＮＲ_{１０}$－であり、$ｉ_{１}$および$ｊ_{１}$がゼロであり、$Ｗ_{１}$が－$ＮＲ_{１０}Ｒ_{１}$になる場合）が挙げられる。

【０１０４】

用語「アルコキシ」は、先に定義されたような、シクロアルキル基を含むアルキル基に結合した酸素原子を指す。直鎖状アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｎ－ペンチルオキシ、ｎ－ヘキシルオキシ、ｎ－ヘプチルオキシ、およびこれらに類するものが挙げられるが、それらに限定されない。分枝状アルコキシの例としては、イソプロポキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、イソペンチルオキシ、イソヘキシルオキシ、およびこれらに類するものが挙げられるが、それらに限定されない。環状アルコキシの例としては、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、およびこれらに類するものが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１０５】

用語「アリールオキシ」および「アリールアルコキシ」はそれぞれ、酸素原子に結合したアリール基、および該アルキル部分における酸素原子に結合したアラルキル基を指す。例としては、フェノキシ、ナフチルオキシ、およびベンジルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０６】

「アシル」基は、該用語が本明細書で使用される場合、カルボニル炭素原子を介して結合する、カルボニル部分を含有する基を指す。カルボニル炭素原子は、アルキル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、またはこれらに類するもの、の一部であり得る別の炭素原子にも結合する。カルボニル炭素原子

が水素に結合する特殊な場合において、該基は「ホルミル」基であり、用語が本明細書で定義される場合のアシル基である。アシル基には、カルボニル基に結合する０から約１２～２０のさらなる炭素原子も含まれ得る。アシル基には、本明細書の意味内での二重結合または三重結合が含まれ得る。アクリロイル基は、アシル基の一例である。アシル基には、本明細書の意味内でのヘテロ原子も含まれ得る。ニコチノイル基（ピリジル－３－カルボニル基）は、本明細書の意味内でのアシル基の一例である。他の例としては、アセチル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基、ピリジルアセチル基、シンナモイル基、およびアクリロイル基、ならびにこれらに類するものが挙げられる。カルボニル炭素原子に結合する炭素原子を含有する基がハロゲンを含有する場合、該基は、「ハロアシル」基と名付けられる。一例は、トリフルオロアセチル基である。

【０１０７】

用語「アミン」には、例えば式Ｎ（基）$_3$（式中、各基は独立して、Ｈまたは、アルキル、アリール、およびこれらに類するものなどの非Ｈであり得る。）を有する第一級アミン、第二級アミン、および第三級アミンが含まれる。アミンには、Ｒ－ＮＨ$_2$、例えば、アルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン；Ｒ$_2$ＮＨ（式中、各Ｒは独立して選択され、ジアルキルアミン、ジアリールアミン、アラルキルアミン、ヘテロシクリルアミン、およびこれらに類するものなどである。）；およびＲ$_3$Ｎ（式中、各Ｒは独立して選択され、トリアルキルアミン、ジアルキルアリールアミン、アルキルジアリールアミン、トリアリールアミン、およびこれらに類するもの）が含まれるが、これに限定されない。用語「アミン」には、本明細書で使用されるようなアンモニウムイオンも含まれる。

【０１０８】

「アミノ」基は、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ、－ＮＲ$_2$、－ＮＲ$_3^+$の形態（式中、各Ｒは独立して選択される。）、および各々のプロトン化した形態、の置換基である。したがって、アミノ基で置換された任意の化合物は、アミンとみなされ得る。

【０１０９】

「アンモニウム」イオンには、非置換アンモニウムイオンＮＨ$_4^+$が含まれるが、別段に指定されない限り、プロトン化したまたは第四級化した任意の形態のアミンも含まれる。したがって、トリメチルアンモニウムヒドロクロリドおよびテトラメチルアンモニウムクロリドは両方とも、本明細書の意味内でのアンモニウムイオンであり、アミンである。

【０１１０】

用語「アミド（ａｍｉｄｅ）」（または「アミド（ａｍｉｄｏ）」）には、Ｃ－アミド基およびＮ－アミド基が、すなわちそれぞれ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$基および－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ基が含まれる。したがって、アミド基には、カルバモイル基（－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$）およびホルムアミド基（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ）が含まれるが、これらに限定されない。「カルボキサミド」基は、式Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$（式中、ＲはＨ、アルキル、アリール等であり得る。）の基である。

【０１１１】

用語「カルボニル」は、－Ｃ（Ｏ）－基を指す。

【０１１２】

「ハロ」、「ハロゲン」、および「ハロゲン化物」には、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素が含まれる。

【０１１３】

用語「ペルハロアルキル」は、当該アルキル基中の水素原子のすべてがハロゲン原子によって置き換えられたアルキル基を指す。ペルハロアルキル基には、－ＣＦ$_3$が含まれるが、これらに限定されない。

【０１１４】

用語「ペルハロアルコキシ」は、当該アルキル基中の水素原子のすべてがハロゲン原子によって置き換えられたアルコキシ基を指す。ペルハロアルコキシ基としては－ＯＣＦ$_3$が挙げられるが、これに限定されない。

【０１１５】
用語「を含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「を含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「を有する（ｈａｖｉｎｇ）」、「から構成される（ｃｏｍｐｏｓｅｄ　ｏｆ）」は、本明細書で使用される場合、開放形式の用語であり、追加的な要素または構成要素の存在を排除しない。請求項要素において、形態「を含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「を含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「を有する（ｈａｖｉｎｇ）」、または「から構成される（ｃｏｍｐｏｓｅｄ　ｏｆ）」の使用は、どのような要素が含まれ（ｃｏｍｐｒｉｓｅｄ）、有され、含まれ（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）、または構成しようと、該語を含有する節の対象によって包含される唯一の要素である必要は必ずしもないことを意味する。

【０１１６】
当該技術分野で周知の「塩」には、対イオンとの組み合わせでイオン形態にあるカルボン酸、スルホン酸、またはアミンなどの有機化合物が含まれる。例えば、陰イオン形態にある酸は、金属陽イオン、例えば、ナトリウム、カリウム、およびこれらに類するものなどの陽イオンと、テトラメチルアンモニウムなどのテトラアルキルアンモニウム塩を含む、NH_4^+または種々のアミンの陽イオンなどのアンモニウム塩と、またはトリメチルスルホニウムなどの他の陽イオンおよびこれらに類するものと塩を形成し得る。「薬学的に許容可能な」または「薬理学的に許容可能な」塩は、ヒトの消費のために認可され、一般的には非毒性のイオンから形成された、塩化物塩またはナトリウム塩などの塩である。「双性イオン」は、少なくとも２つのイオン化可能な基（１つは陰イオンを形成し、もう１つは陽イオンを形成し、それらは互いに平衡をとるよう機能する。）を有する分子において形成され得るような内部塩である。例えば、グリシンなどのアミノ酸は、双性イオン形態で存在し得る。「双性イオン」は、本明細書の意味内での塩である。本発明の化合物は、塩の形態をとってもよい。用語「塩」は、本発明の化合物である遊離酸または遊離塩基の付加塩を包含する。塩は、「薬学的に許容可能な塩」であり得る。用語「薬学的に許容可能な塩」は、医薬用途における有用性を与える範囲内の毒性の特性を保有する塩を指す。薬学的に許容可能でない塩は、それにもかかわらず、本発明の実施において、例えば、本発明の化合物の合成、精製、または製剤化の過程における有用性などの有用性を有する高い結晶化度などの特性を保有し得る。

【０１１７】
好適な薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機酸からまたは有機酸から調製され得る。無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、およびリン酸が挙げられる。適切な有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、アリール基含有脂肪族（ａｒａｌｉｐｈａｔｉｃ）、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸のクラスの有機酸から選択されてもよく、該有機酸の例としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、４－ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、β－ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクタル酸、およびガラクツロン酸が挙げられる。薬学的に許容可能でない酸付加塩の例としては、例えば、過塩素酸塩およびテトラフルオロホウ酸塩が挙げられる。

【０１１８】
本発明の化合物の好適な薬学的に許容可能な塩基付加塩には、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、および遷移金属塩、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩および亜鉛塩など、を含む金属塩が含まれる。薬学的に許容可能な塩基付加塩には、塩基性アミン、例えば、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（Ｎ－メチルグルカミン）、およびプロカインなどから生成される有機塩も含まれる。薬学的に許

容可能でない塩基付加塩の例としては、リチウム塩およびシアン酸塩が挙げられる。薬学的に許容可能でない塩は、薬剤として一般的には有用ではないが、該塩は、例えば式Ｉまたは式ＩＩの化合物の合成における、例えば再結晶による該塩の精製における中間体として有用であり得る。これらの塩はすべて、例えば適切な酸または塩基を式Ｉまたは式ＩＩによる化合物と反応させることによって、式Ｉまたは式ＩＩによる対応する化合物から従来手段によって調製され得る。用語「薬学的に許容可能な塩」は、非毒性の無機または有機の酸付加塩および／または塩基付加塩を指し、例えば、Ｌｉｔら，Ｓａｌｔ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｂａｓｉｃ Ｄｒｕｇｓ（１９８６），Ｉｎｔ Ｊ．Ｐｈａｒｍ．，３３，２０１－２１７（これは、参考として本明細書に援用される）を参照されたい。

【０１１９】

「水和物」は、水分子とともに組成物中に存在する化合物である。該組成物は、一水和物もしくは二水和物など、化学量論量で水を含み得、または無作為な量で水を含み得る。該用語が本明細書で使用される場合、「水和物」は固体形態を指しており、すなわち、水溶液中の化合物は、水和しているかもしれないが、該用語が本明細書で使用される場合の水和物ではない。

【０１２０】

「溶媒和物」は、同様の組成物であるが、例外は、水以外の溶媒が水と置き換わることである。例えば、メタノールまたはエタノールは「アルコラート」を形成し、該アルコラートもまた化学量論的または非化学量論的であり得る。該用語が本明細書で使用される場合、「溶媒和物」は固体形態を指し、すなわち、溶媒中溶液中の化合物は、溶媒和しているかもしれないが、該用語が本明細書で使用される場合の溶媒和物ではない。

【０１２１】

当該技術分野で周知の「プロドラッグ」は、患者へ投与され得る物質であり、ここで、該物質は、酵素など、患者の体内の生化学物質の作用によってインビボで、活性のある薬学的成分に変換される。プロドラッグの例としては、ヒトおよび他の哺乳動物の血流において認められるような内在性エステラーゼによって加水分解され得るカルボン酸基のエステルが挙げられる。

【０１２２】

加えて、本発明の特色または態様がマーカッシュ群の点から説明されている場合、当業者は、本発明がそれに関して、マーカッシュ群の任意の個々の要素または要素のサブグループの点からも説明されていることを認識する。例えば、Ｘが、臭素、塩素、およびヨウ素からなる群から選択されるものとして説明されている場合、Ｘが臭素であることについての請求項ならびにＸが臭素および塩素であることについての請求項は、完全に説明されている。その上、本発明の特色または態様が、マーカッシュ群の点から説明されている場合、当業者は、本発明がそれに関して、マーカッシュ群の個々の要素の、または要素のサブグループの、任意の組み合わせの点からも説明されていることを認識する。したがって、例えば、Ｘが、臭素、塩素、およびヨウ素からなる群から選択されるものとして説明されており、Ｙが、メチル、エチル、およびプロピルからなる群から選択されるものとして説明されている場合、Ｘが臭素であり、Ｙがメチルであることについての請求項は、完全に説明されている。

【０１２３】

（組成物および組み合わせ処置）

本発明のＧＬＰ－１化合物、その薬学的に許容可能な塩または加水分解可能なエステルは、哺乳類種における、より好ましくはヒトにおける本明細書で特に言及された生物学的状態または障害を処置するのに有用な薬学的組成物を提供するために、薬学的に許容可能な担体と組み合わされてもよい。これらの薬学的組成物において使用される特定の担体は、所望される投与のタイプ（例えば、静脈内、経口、局所的、坐剤、または非経口的）に応じて変更してもよい。

【０１２４】

経口液体剤形（例えば、懸濁剤、エリキシル剤、および液剤）にある組成物を調製する上で、水、グリコール、油、アルコール、香味料、保存料、着色料、およびこれらに類するものなどの典型的な薬学的媒体が使用され得る。同様に、経口固体剤形（例えば、散剤、錠剤、およびカプセル剤）を調製する場合、デンプン、糖、希釈剤、顆粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、およびこれらに類するものなどの担体が使用され得る。

【０１２５】

本発明の実施態様の別の態様は、本発明の化合物の組成物を、単独で、または別のＧＬＰ－１アゴニストもしくは別のタイプの治療剤と、もしくはこれらの両方と組み合わせて提供する。ＧＬＰ－１受容体アゴニストの非限定例としては、エクセナチド、リラグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド、リキシセナチド、およびその混合物が挙げられる。

【０１２６】

一実施態様において、ＧＬＰ－１アゴニストはエクセナチド（Ｂｙｅｔｔａ（登録商標））またはＢｙｅｔｔａ　ＬＡＲ（登録商標）である。エクセナチドは、例えば、米国特許第５，４２４，２８６号；同第６，９０２，７４４号；同第７，２９７，７６１号（これらの各々の内容は、その全体が参考として本明細書に援用される）などに記載されている。

【０１２７】

一実施態様において、ＧＬＰ－１アゴニストは、リラグルチド（ＶＩＣＴＯＺＡ（登録商標））（ＮＮ－２２１１および［Ａｒｇ３４，Ｌｙｓ２６］－（Ｎ－ε－（γ－Ｇｌｕ（Ｎ－α－ヘキサデカノイル））－ＧＬＰ－１（７－３７）とも称される）であり、配列ＨＡＥＧＴＦＴＳＤＶＳＳＹＬＥＧＱＡＡＫＥＦＩＡＷＫＶＲＧＲＧを含むものであり、Ｎｏｖｏ　Ｎｏｒｄｉｓｋ（Ｄｅｎｍａｒｋ）またはＳｃｉｏｓ（Ｆｒｅｍｏｎｔ，Ｃａｌｉｆ．ＵＳＡ）から入手可能である。例えば、Ｅｌｂｒｏｎｄら、２００２，Ｄｉａｂｅｔｅｓ　Ｃａｒｅ．Ａｕｇｕｓｔ；２５（８）：１３９８４０４；Ａｇｅｒｓｏら、２００２，Ｄｉａｂｅｔｏｌｏｇｉａ．Ｆｅｂｒｕａｒｙ；４５（２）：１９５－２０２）を参照されたい。

【０１２８】

一実施態様において、ＧＬＰ－１アゴニストはタスポグルチド（ＣＡＳ登録番号２７５３７１－９４－３）であり、Ｈｏｆｆｍａｎ　Ｌａ－Ｒｏｃｈｅから入手可能である。例えば、米国特許第７，３６８，４２７号（これの内容は、参考としてその全体が本明細書に援用される）を参照されたい。

【０１２９】

一実施態様において、ＧＬＰ－１アゴニストはアルビグルチド（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ製のＳＹＮＣＲＩＡ（登録商標））である。

【０１３０】

別の実施態様において、ＧＬＰ－１アゴニストはリキシセナチド（Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ／Ｚｅａｌａｎｄ　Ｐｈａｒｍａ製のＬｙｘｕｍｉａ（登録商標））である。

【０１３１】

本明細書で示される場合、本発明の化合物には、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、同位体、エステル、薬学的に許容可能な塩を含む塩、およびこれらの混合物が含まれる。本発明の化合物を含有する組成物は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，第１９版，１９９５（これは、参考として本明細書に援用される）において説明されているような従来技術によって調製され得る。該組成物は、従来の形態、例えば、カプセル剤、錠剤、エアゾール剤、液剤、懸濁剤、または局所外用薬（ｔｏｐｉｃａｌ　ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ）で世に出ることができる。

【０１３２】

典型的な組成物には、本発明の化合物および、担体もしくは希釈剤であり得る薬学的に許容可能な賦形剤が含まれる。例えば、活性な化合物は通常、担体と混合され、またはア

ンプル、カプセル、サシェ、紙、もしくは他の容器の形態にあり得る担体内に封入される。活性な化合物が担体と混合される場合、または該担体が希釈剤として機能する場合、該活性な化合物は、該活性な化合物のためのビヒクル、賦形剤、または媒体として作用する、固体、半固体、または液体の材料であり得る。活性な化合物は、例えばサシェに含有される顆粒状固体担体に吸収され得る。好適な担体のいくつかの例は、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシ化ひまし油、ピーナッツ油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、白土、スクロース、デキストリン、炭酸マグネシウム、糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、アガー、ペクチン、アカシア、ステアリン酸もしくはセルロースの低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリドおよび脂肪酸ジグリセリド、ペンタエリトリトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロース、ならびにポリビニルピロリドンである。同様に、該担体または希釈剤には、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなど、当該技術分野で公知の任意の徐放性物質が、単独でまたは蝋と組み合わされて含まれ得る。

【０１３３】

前記製剤は、活性な化合物と有害に反応しない補助剤と混合され得る。このような添加剤には、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、バッファーおよび／または着色物質、保存料、甘味料、または香味料が含まれ得る。組成物は、所望であれば無菌化され得る。

【０１３４】

投与経路は、経口、鼻、肺内、頬側、真皮下、真皮内、経真皮、または非経口、例えば直腸の、デポー、皮下の、静脈内の、尿道内の、筋肉内の、鼻内の、眼科用の液剤または軟膏など、適切なまたは所望の作用部位へ本発明の活性な化合物を効果的に輸送する任意の経路であり得、経口経路が好ましい。

【０１３５】

非経口投与のために、前記担体は典型的には滅菌水を含むが、溶解性を支援しまたは保存料として機能する他の成分も含まれ得る。さらに、注射可能な懸濁剤も調製され得、この場合、適切な液体担体、懸濁化剤、およびこれらに類するものが使用され得る。

【０１３６】

局所投与のために、本発明の化合物は、軟膏またはクリームなど、無刺激性で加湿性の基剤を使用して製剤化され得る。

【０１３７】

固体担体が経口投与に使用される場合、調製物は、粉状もしくはペレット状で硬質ゼラチンカプセルの中に錠剤化、配置され得、または該調製物は、トローチ剤もしくは舐剤の形態にあり得る。液体担体が使用される場合、調製物は、シロップ、エマルション、軟質ゼラチンカプセル、または水性もしくは非水性の液体の懸濁系もしくは溶液などの滅菌注射液の形態にあり得る。

【０１３８】

注射可能な剤形には一般的に、好適な分散剤もしくは湿潤剤と懸濁化剤とを使用して調製され得る水性懸濁剤もしくは油性懸濁剤が含まれる。注射可能な形態は、液相に、または溶媒もしくは希釈剤とともに調製される懸濁剤の形態にあり得る。許容可能な溶媒またはビヒクルには、滅菌された水、リンゲル液、または等張性水性塩類溶液が含まれる。あるいは、滅菌油が溶媒または懸濁化剤として使用され得る。好ましくは、該油または脂肪酸は不揮発性であり、天然油もしくは合成油、脂肪酸、モノグリセリド、ジグリセリド、もしくはトリグリセリドを含む。

【０１３９】

注射のために、前記製剤はまた、先に説明されたような適切な溶液を用いる再構成に好適な粉末であり得る。これらの例としては、凍結乾燥した、回転乾燥した、またはスプレー乾燥した粉末、無定形粉末、顆粒、沈殿物、または粒子が挙げられるが、これらに限定されない。注射のために、前記製剤は必要に応じて、安定化剤、ｐＨ調節剤、界面活性剤

、生物学的利用能調節剤、およびこれらの組み合わせを含有し得る。該化合物は、ボーラス注射または連続注入などによる注射による非経口投与のために製剤化され得る。注射のための単位剤形は、アンプルの中にまたは複数回用量容器の中にあり得る。

【０１４０】

本発明の製剤は、当該技術分野で周知の手順を使用することによる患者への投与の後に、活性成分の迅速な放出、徐放、または遅延放出を提供するよう設計され得る。したがって、該製剤はまた、放出制御または緩徐な放出のために製剤化され得る。

【０１４１】

本発明によって企図される組成物は、例えば、ミセルもしくはリポソーム、または他のいくつかの被包された形態を含み得、あるいは、長期の保存および／または送達効果を提供するために、長期放出形態（ｅｘｔｅｎｄｅｄ　ｒｅｌｅａｓｅ　ｆｏｒｍ）で投与され得る。それゆえ、前記製剤は、ペレットまたは注射筒へと圧縮され得、デポー注射液として筋肉内にまたは皮下に埋め込まれ得る。このような埋め込み物は、シリコーンおよび生分解性ポリマー、例えばポリラクチド－ポリグリコリドなどの公知の不活性材料を使用し得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。

【０１４２】

鼻への投与のために、前記調製物は、エアゾール投与のために、液体担体、好ましくは水性担体中に溶解または懸濁された本発明の化合物を含有し得る。該担体は、可溶化剤、例えばプロピレングリコール、界面活性剤、レシチン（ホスファチジルコリン）もしくはシクロデキストリンなどの吸収増強剤、またはパラベンなどの保存料、などの添加剤を含有し得る。

【０１４３】

非経口的投与のために、ポリヒドロキシル化ひまし油に溶解させた活性な化合物を用いた、注射可能な液剤または懸濁剤、好ましくは、水溶液は特に好適である。

【０１４４】

剤形は、毎日または、１日２回もしくは３回など、１日２回以上投与され得る。あるいは、剤形は、勧める価値のあることが処方医によって認められている場合、隔日または毎週など、毎日よりも低頻度で投与され得る。

【０１４５】

本発明の実施態様は、有効な薬理学的物質となる前に、代謝性のまたは他の生理学的なプロセスによって投与の際に化学転換を受ける本発明の化合物のプロドラッグも包含する。代謝性のまたは他の生物学的なプロセスによる転換には、該プロドラッグの活性な薬理学的物質への酵素的な（例えば、特異的な酵素で触媒された）および非酵素的な（例えば、一般的なもしくは特定の酸もしくは塩基で誘導された）化学変換が含まれるが、これらに限定されない。一般的に、該プロドラッグは、インビボで本発明の化合物へと容易に転換可能な、本発明の化合物の機能的誘導体である。好適なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための従来手順は、例えば、Ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ編，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５に説明されている。

【０１４６】

別の実施態様において、本発明の化合物を薬学的に許容可能な担体または希釈剤とともに製剤化することを含む、本明細書に説明される化合物の組成物を作製する方法が提供される。いくつかの実施態様において、該薬学的に許容可能な担体または希釈剤は、経口投与に好適である。いくつかの該実施態様において、該方法はさらに、該組成物を錠剤またはカプセル剤へと製剤化する工程を含み得る。他の実施態様において、該薬学的に許容可能な担体または希釈剤は、非経口投与に好適である。いくつかの該実施態様において、該方法はさらに、凍結乾燥した調製物を形成するために該組成物を凍結乾燥させる工程を含む。

【０１４７】

本発明の化合物は、（ｉ）１つ以上の他のＧＬＰ－１調節剤および／あるいは（ｉｉ）

同じ剤形で経口的に、別個の経口剤形で（例えば、逐次的にもしくは非逐次的に）、または一緒にもしくは別個に（例えば、逐次的にもしくは非逐次的に）注射によって、投与され得る１つ以上の他の種類の治療剤との組み合わせで、治療的に使用され得る。組み合わせ治療剤の例としては、ジペプチジルペプチダーゼ－４（ＤＰＰ－４）阻害剤クラスの経口血糖降下薬（抗糖尿病薬）であるシタグリプチン（ＭＫ－０４３１，Ｊａｎｕｖｉａ）およびインクレチン模倣薬であるエクセナチド（Ｂｙｅｔｔａ）が挙げられる。

【０１４８】

本発明の組み合わせには、単一の製剤における（ａ）および（ｂ）由来の化合物と、別個の製剤としての（ａ）および（ｂ）由来の化合物との混合物が含まれる。本発明のいくつかの組み合わせは、キットにおける別個の製剤として包装され得る。いくつかの実施態様において、（ｂ）由来の２つ以上の化合物は、一緒に製剤化され、一方、本発明の化合物は、別個に製剤化される。

【０１４９】

使用されるべき他の薬剤についての用量および製剤化は、適用可能である場合、Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅの最新版（これは、参考として本明細書に援用される）に詳説されるとおりである。

【０１５０】

処置方法

ある実施態様において、本発明は、高い親和性および特異性でＧＬＰ－１受容体に対してアゴニスト様式にて、または活性化因子もしくは増強剤として結合する化合物を包含する。ある実施態様において、本発明の化合物は、ＧＬＰ－１受容体の正のアロステリック調節剤として作用する。

【０１５１】

ある実施態様において、本発明は、ＧＬＰ－１受容体を本発明の化合物で活性化または刺激するための（すなわち、作動効果（ａｇｏｎｉｃ　ｅｆｆｅｃｔ）を有するための、アゴニストとして作用するための）方法を提供する。該方法は、該受容体の活性化をもたらすために、該受容体を好適な濃度の本発明の化合物と接触させることを包含する。該接触は、例えば、規制当局の認可のための提出と関連した実験を受けている本発明の化合物のＧＬＰ－１受容体活性化活性を決定するためのアッセイを実施する上で、インビトロで起こり得る。

【０１５２】

ある実施態様において、ＧＬＰ－１受容体を活性化するための方法は、インビボで、すなわちヒト患者または試験動物などの哺乳動物の生体内で実施され得る。本発明の化合物は、先に説明されたような経路のうちの１つを介して、例えば経口的に、生体へと供給され得、または身体組織内に局所的に提供され得る。本発明の化合物の存在下で、該受容体の活性化が起こり、その効果は研究され得る。

【０１５３】

本発明の実施態様は、ＧＬＰ－１受容体の活性化が医学的に必要である患者における異常状態の処置方法を提供し、ここで、該患者は、本発明の化合物を、該患者に有益な効果を生じる用量、頻度、および継続時間で投与される。本発明の化合物は、任意の好適な手段によって投与され得、その例は先に説明されている。

【０１５４】

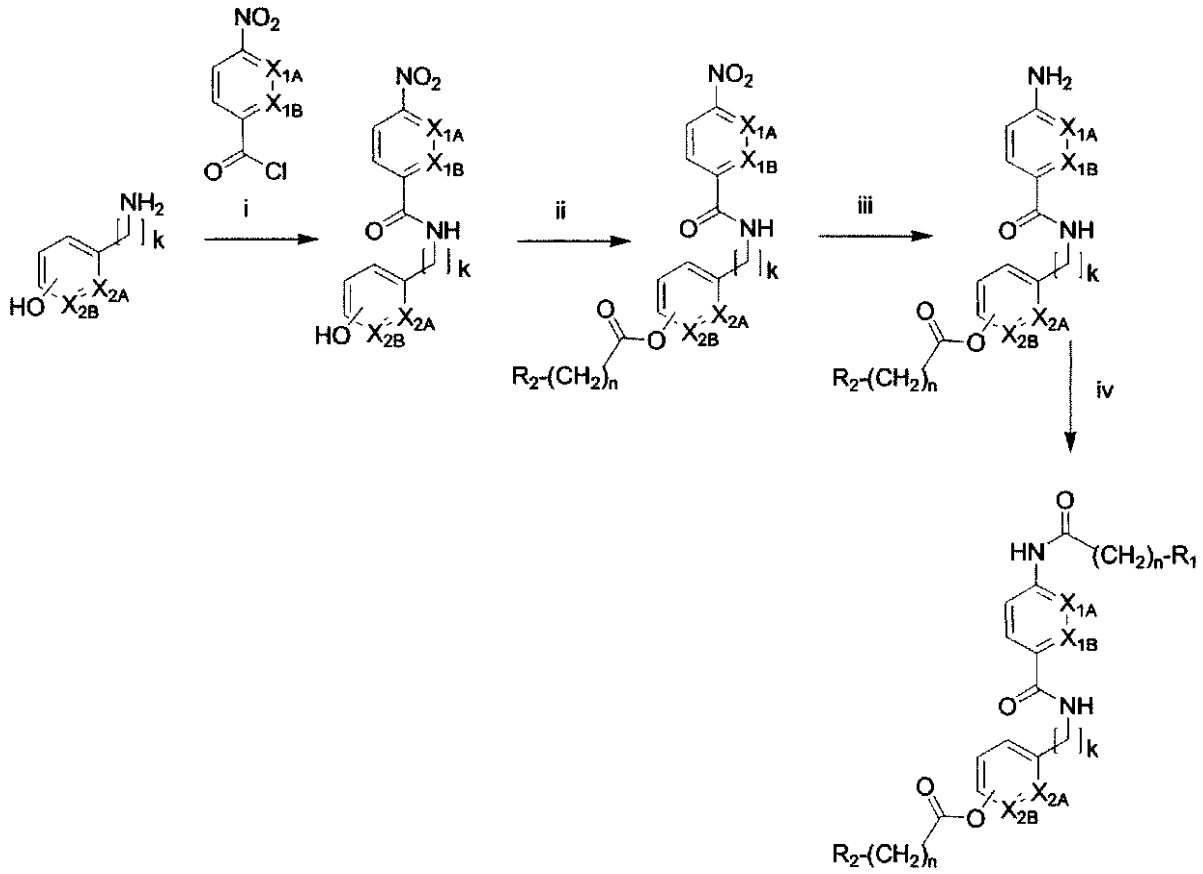
ある実施態様において、本発明は、クラスＢ　ＧＰＣＲの安定剤、調節剤または増強剤として作用するのに適した化合物に関する。このような化合物は、単独で、または受容体リガンドの存在下で活性を有し得る。受容体としては、グルカゴン受容体、ＧＩＰ受容体、ＧＬＰ－１およびＧＬＰ－２受容体、ならびにＰＴＨ受容体が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物が活性を有し得るリガンドとしては、ＧＩＰ（１－４２）、ＰＴＨ（１－３４）、グルカゴン（１－２９）、ＧＬＰ－２（１－３３）、ＧＬＰ－１（７－３６）、ＧＬＰ－１（９－３６）、オキシントモジュリン、エキセンジン改変体、および他のインスリン制御ペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５５】
本発明によって提供される処置方法は、単独で、または別の薬理活性剤との組み合わせで、グルカゴン様ペプチド１受容体の活性化、増強またはアゴニズムが医学的に指示される異常状態、例えば、１型糖尿病、２型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満、食欲過多、満腹感不足、または代謝性障害を有する被験体または患者に本発明の化合物を投与することを含む。

【０１５６】
ある実施態様の調製
化合物を調製するための一般的な合成方法
本発明の分子についての実施態様は、当業者に公知の標準的な合成技術を使用して合成され得る。本発明の化合物は、スキーム１～２２に示される一般的な合成手順を使用して合成され得る。

【０１５７】
【化１３】

スキーム1:

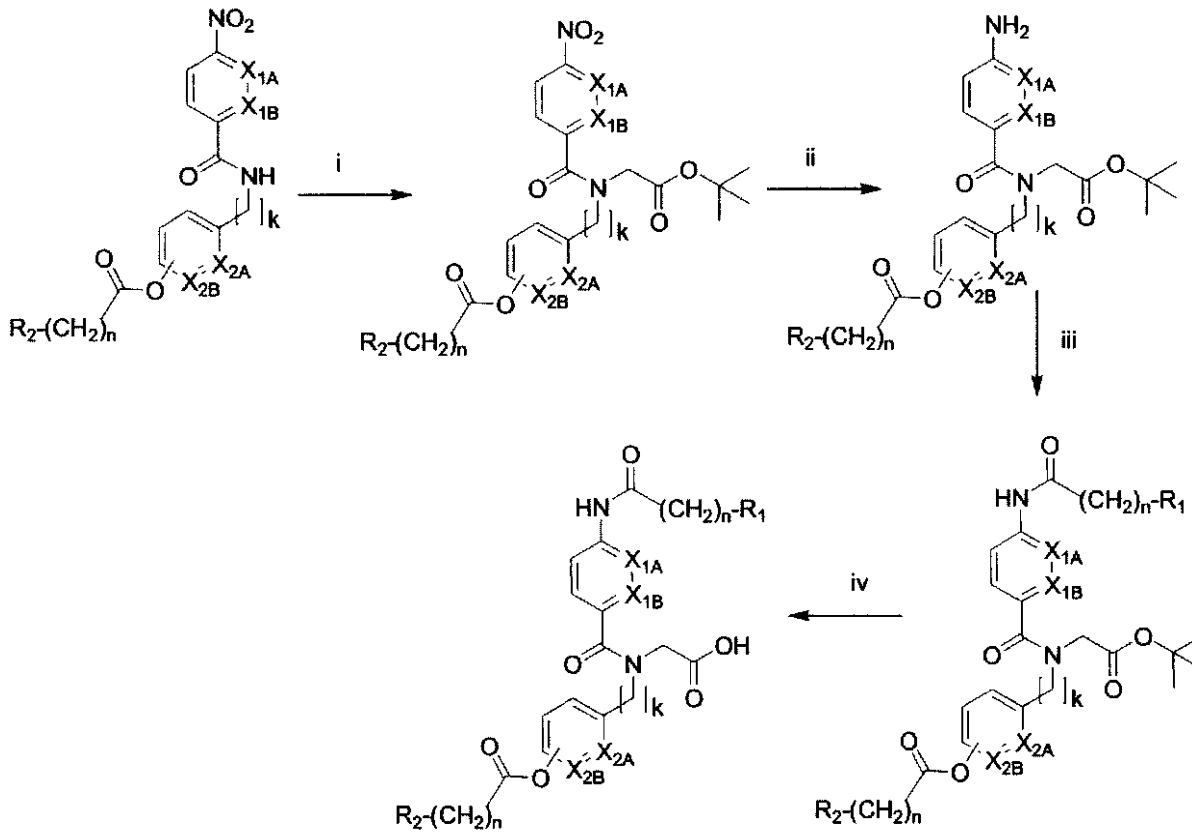


【０１５８】
試薬：（ｉ）ＴＥＡ、ＤＣＭ；（ｉｉ）ＣｌＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_2$、ＴＥＡ、ＤＣＭ；（ｉｉｉ）Ｈ$_2$、Ｐｄ／Ｃ、ＴＨＦ；（ｉｖ）ＣｌＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_1$、ＴＥＡ、ＤＣＭまたはＨＯＯＣ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_1$、ＨＯＢｔ、ＥＤＣ、ＴＥＡ、ＤＭＦ。

【０１５９】

【化１４】

スキーム2:



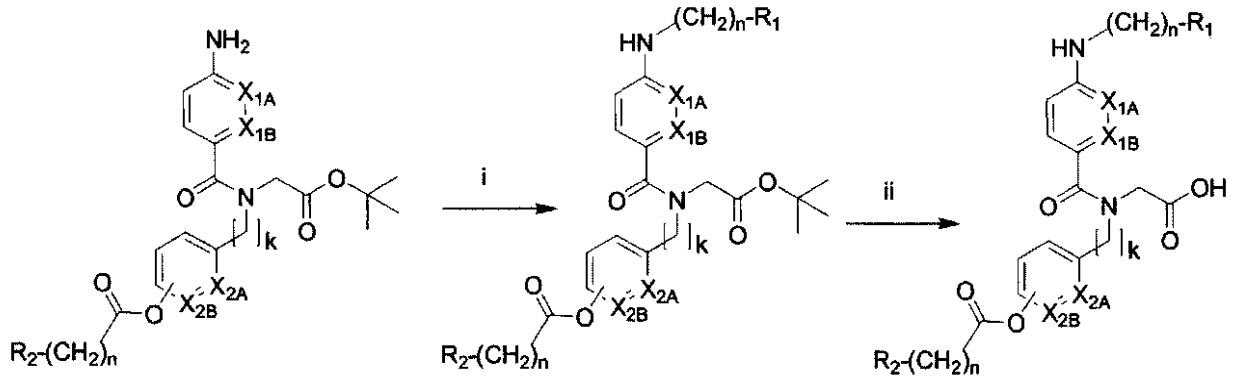
【０１６０】

試薬：（ｉ）２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、ＮａＨ、ＤＭＦ；（ｉｉ）H_2、Ｐｄ／Ｃ、ＴＨＦ；（ｉｉｉ）ＣｌＣＯ－（CH_2）$_n$－R_2、ＴＥＡ、ＤＣＭまたはＨＯＯＣ－（CH_2）$_n$－R_2、ＨＡＴＵ、ＴＥＡ、ＤＭＦ；（ｉｖ）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

【０１６１】

【化１５】

スキーム3:



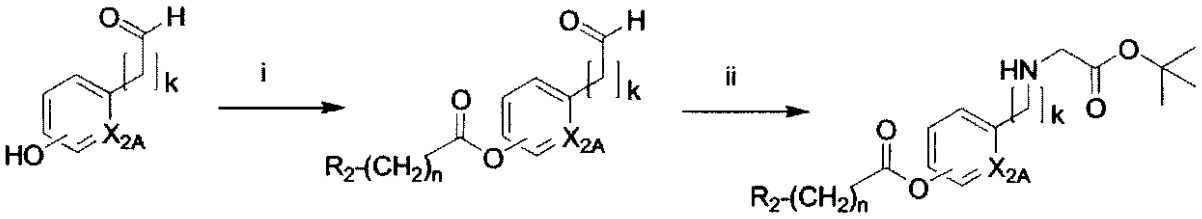
【０１６２】

試薬：（ｉ）ＨＣＯ（CH_2）$_n$－R_1、Ｎａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨ、ＤＣＭ；（ｉｉ）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

【０１６３】

【化１６】

スキーム4:



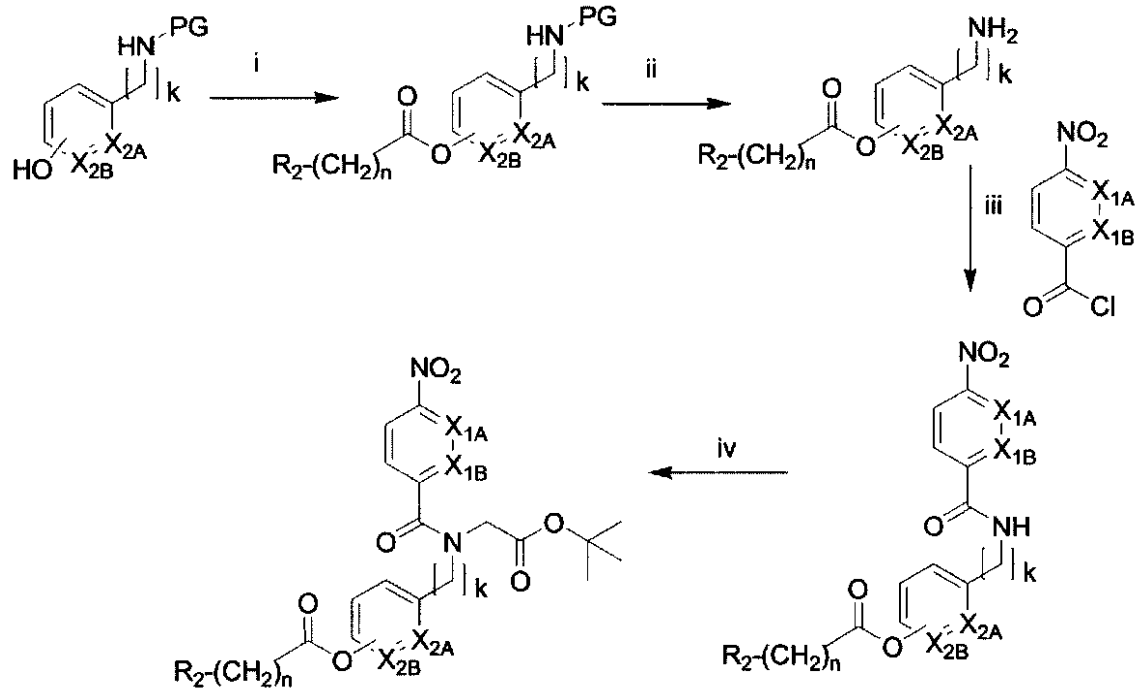
【０１６４】

試薬：（ｉ）ＣｌＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_2$、ＴＥＡ、ＤＣＭ；（ｉｉ）２－アミノ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、Ｎａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨ、ＤＣＭ。

【０１６５】

【化１７】

スキーム5:



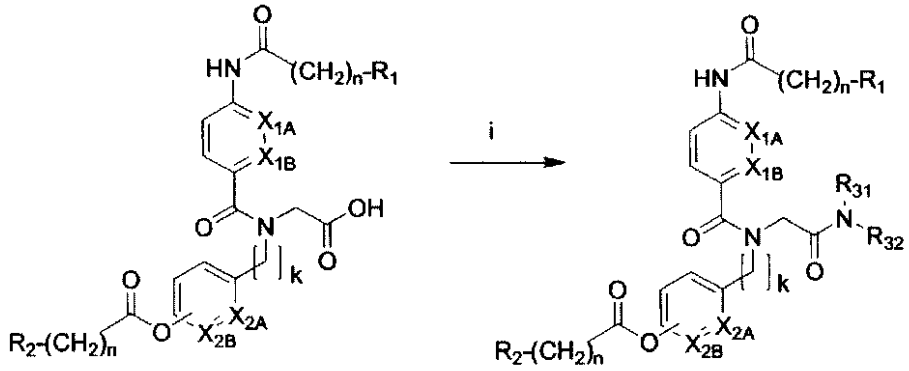
【０１６６】

試薬：（ｉ）ＰＧ＝保護基、ＣｌＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_2$、ＴＥＡ、ＤＣＭ；（ｉｉ）脱保護、例えばＰＧ＝Ｂｏｃの場合、ＴＦＡ、ＤＣＭ；（ｉｉｉ）ＴＥＡ、ＤＣＭ；（ｉｖ）２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、ＮａＨ、ＤＭＦ。

【０１６７】

【化１８】

スキーム6:



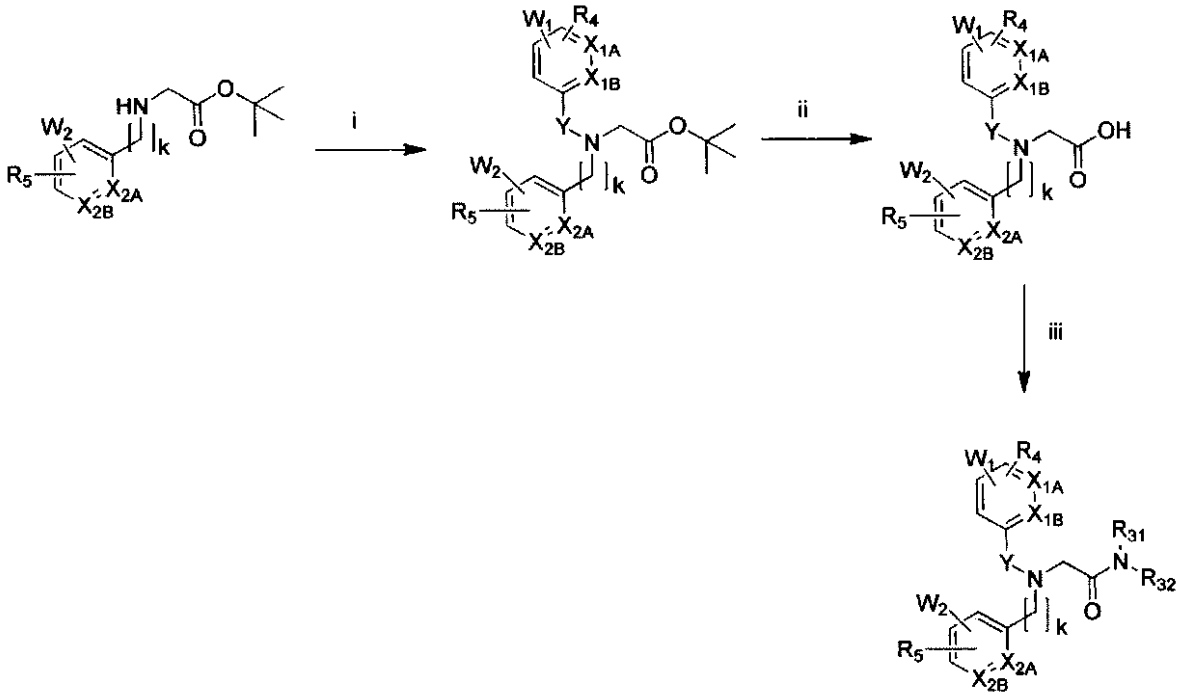
【０１６８】

試薬：（ｉ）ＨＮＲ$_{31}$Ｒ$_{32}$、ＨＡＴＵ、ＴＥＡ、ＤＭＦ。

【０１６９】

【化１９】

スキーム7:



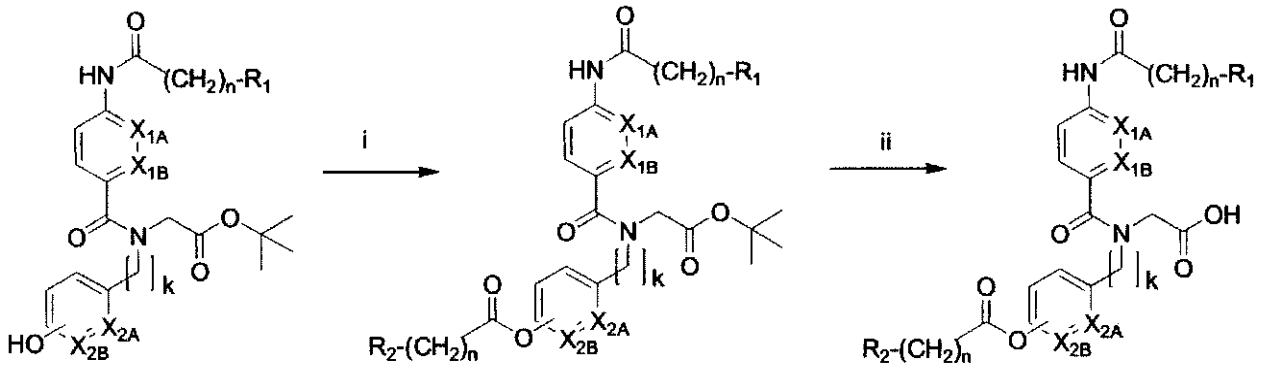
【０１７０】

試薬：（ｉ）Ｒ$_{4}$－Ｐｈ／ピリジル－Ｗ$_{1}$－ＣＯＣｌ、ＴＥＡ、ＤＣＭまたはＲ$_{4}$－Ｐｈ／ピリジル－Ｗ$_{1}$－ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＨＯＢｔ、ＥＤＣ、ＴＥＡ、ＤＭＦまたはＲ$_{4}$－Ｐｈ／ピリジル－Ｗ$_{1}$－ＣＯＨ、Ｎａ（ＯＡｃ）$_{3}$ＢＨ、ＤＣＭ；（ｉｉ）ＴＦＡ、ＤＣＭ；（ｉｉｉ）ＨＮＲ$_{31}$Ｒ$_{32}$、ＨＡＴＵ、ＴＥＡ、ＤＭＦ。

【０１７１】

【化２０】

スキーム８:



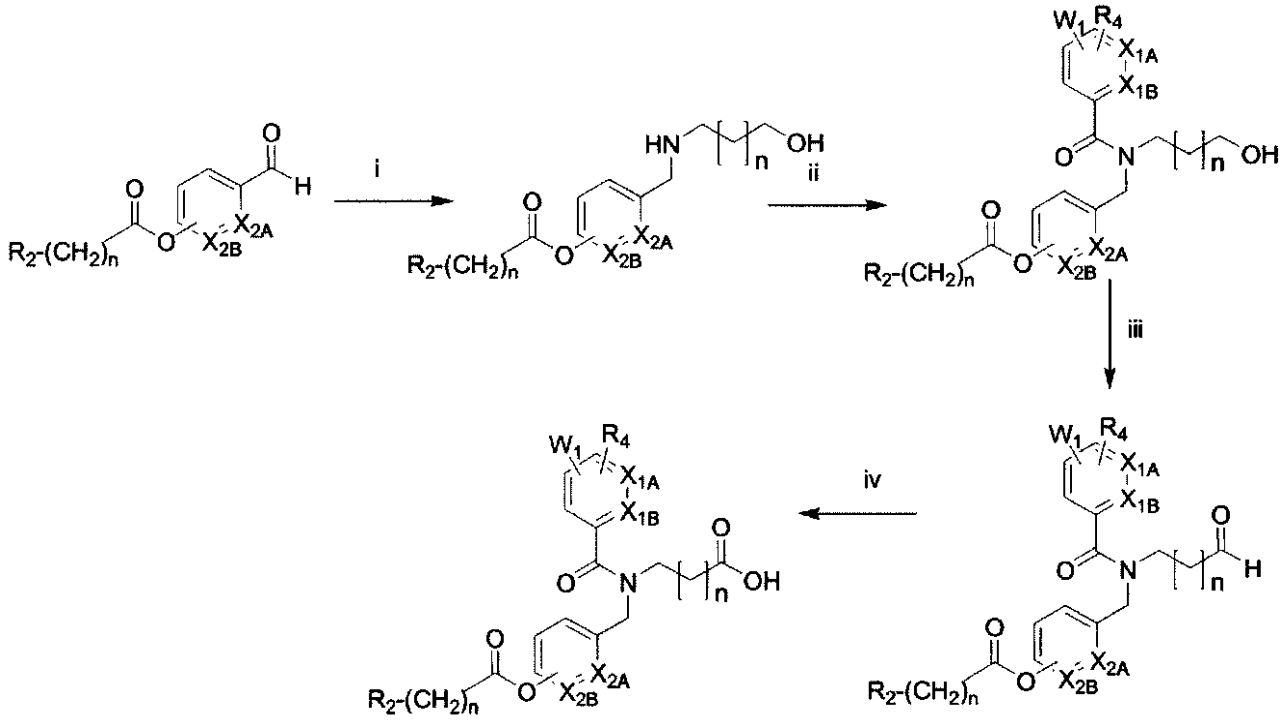
【０１７２】

試薬：（ｉ）ＣｌＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_2$、ＴＥＡ、ＤＣＭ；（ｉｉ）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

【０１７３】

【化２１】

スキーム９:



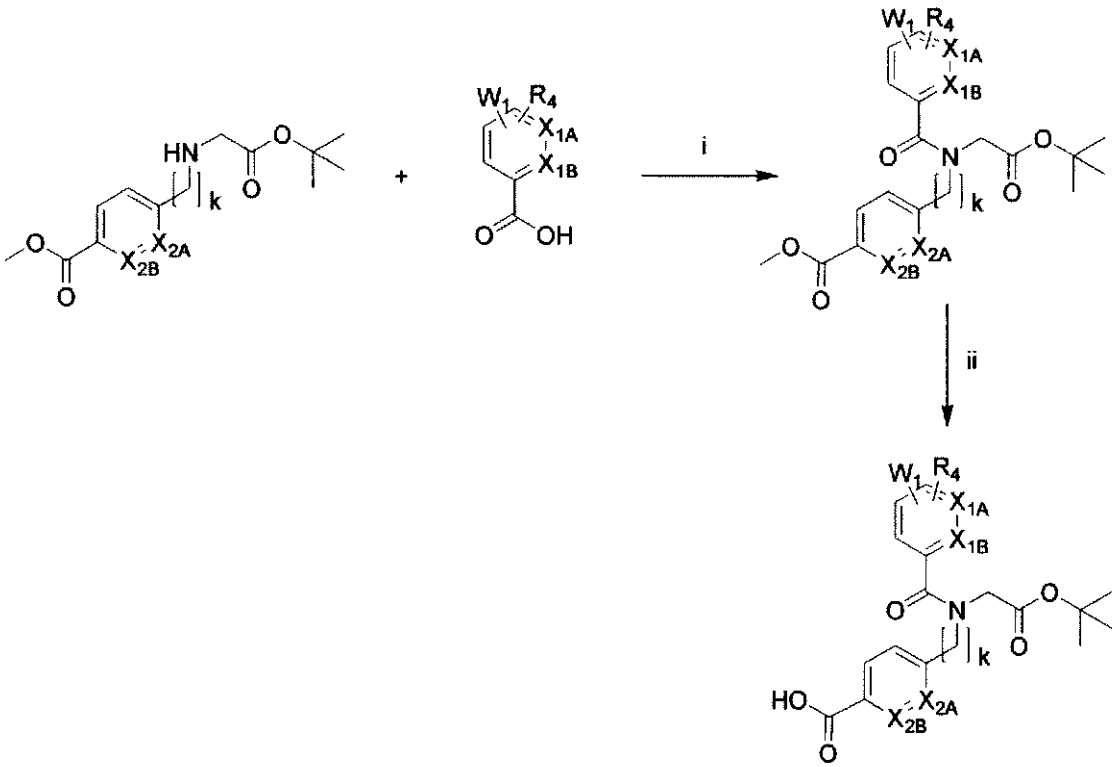
【０１７４】

試薬：（ｉ）ＮＨ$_2$ＣＨ$_2$（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｎａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨ、ＤＣＭ；（ｉｉ）Ｒ$_4$－Ｐｈ／ピリジル－Ｗ$_1$－ＣＯＣｌ、ＴＥＡ、ＤＣＭまたはＲ$_4$－Ｐｈ／ピリジル－Ｗ$_1$－ＣＯ$_2$Ｈ、ＨＡＴＵ、ＴＥＡ、ＤＭＦ；（ｉｉｉ）デス・マーチンペルヨージナン、ＮａＨＣＯ$_3$、ＤＣＭ；（ｉｖ）２－メチルブター２－エン、リン酸二水素ナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、ｔ－ＢｕＯＨ。

【０１７５】

【化２２】

スキーム10:



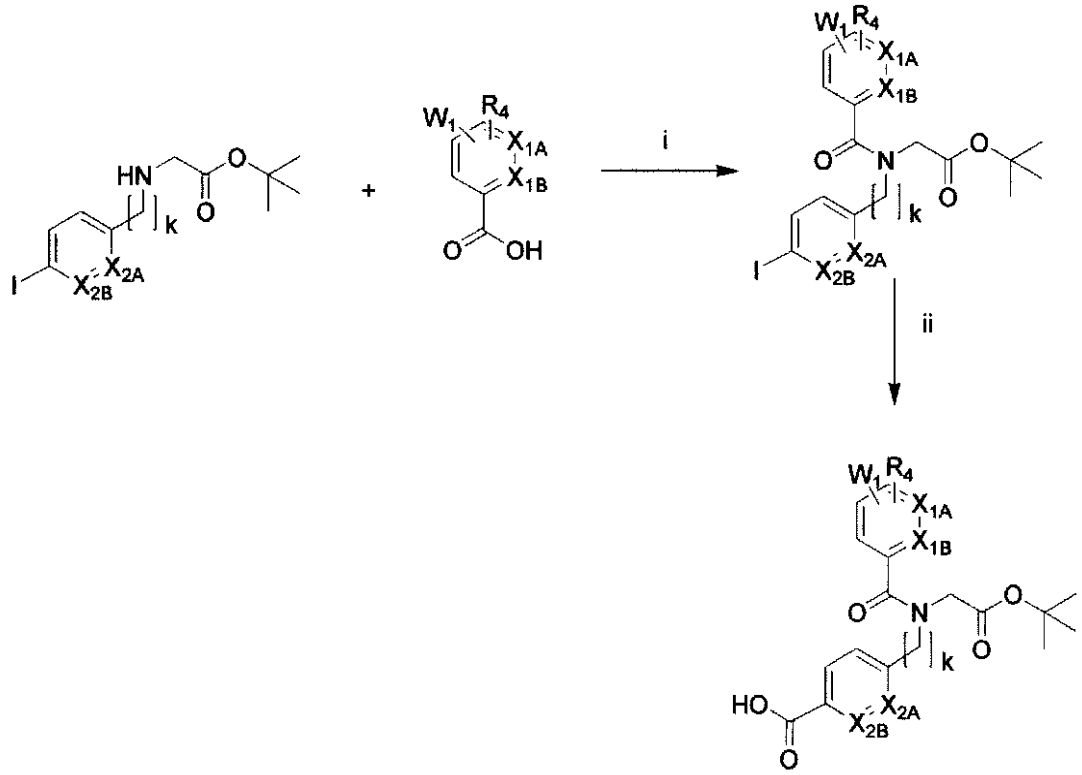
【０１７６】

試薬：（ｉ）ＴＥＡ、ＨＡＴＵ、ＤＭＦ；（ｉｉ）ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ、ＴＨＦ。

【０１７７】

【化２３】

スキーム11:



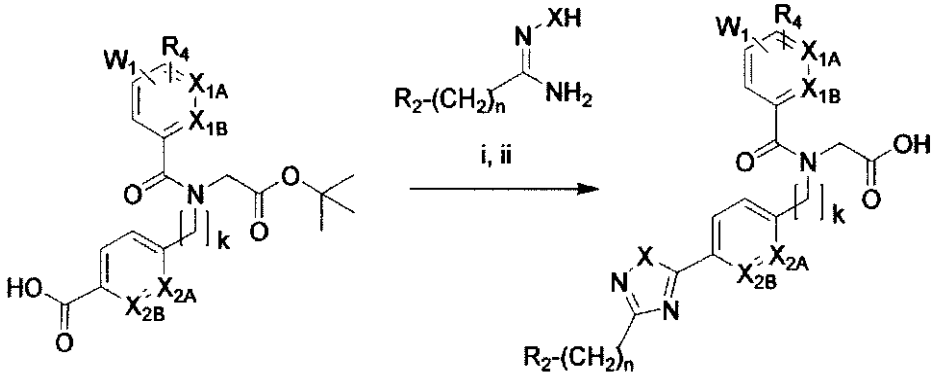
【０１７８】

試薬：（ｉ）ＴＥＡ、ＨＡＴＵ、ＤＭＦ；（ｉｉ）ギ酸リチウム、ＤＩＥＡ、無水酢酸、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）、ＤＭＦ。

【０１７９】

【化２４】

スキーム12:



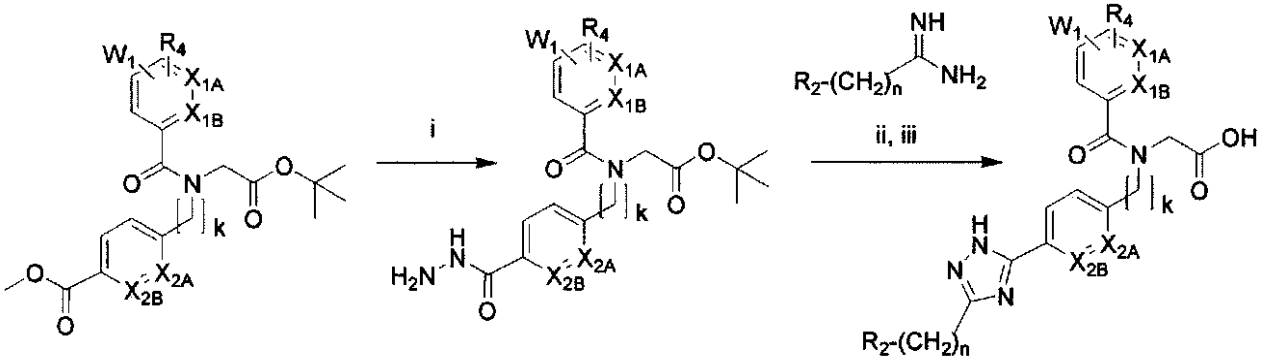
【０１８０】

試薬：Ｘ＝ＯまたはＮＨでは、（ｉ）Ｎ－メチルモルホリン、クロロギ酸イソブチル、ジオキサン；（ｉｉ）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

【０１８１】

【化２５】

スキーム13:



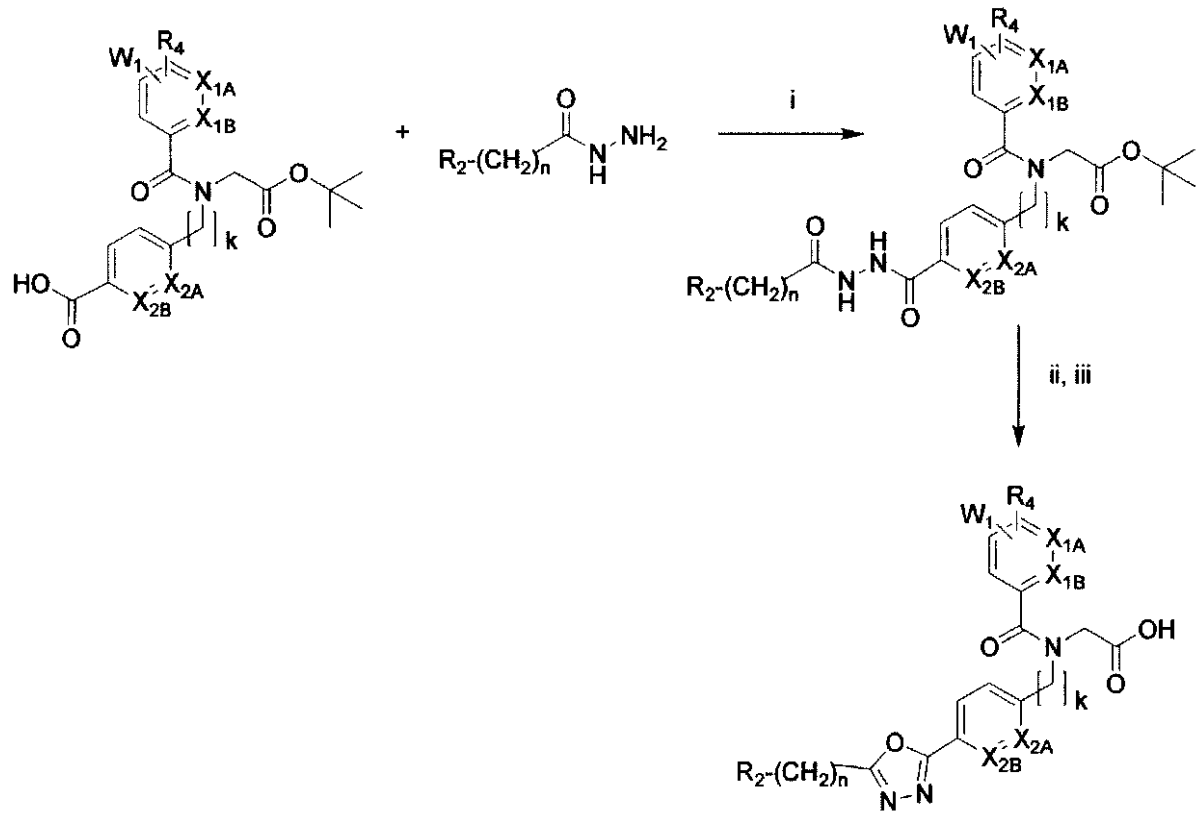
【０１８２】

試薬：（ｉ）ヒドラジン水和物、ＥｔＯＨ；（ｉｉ）ＮａＯＥｔ、ＥｔＯＨ；（ｉｉｉ）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

【０１８３】

【化２６】

スキーム14:



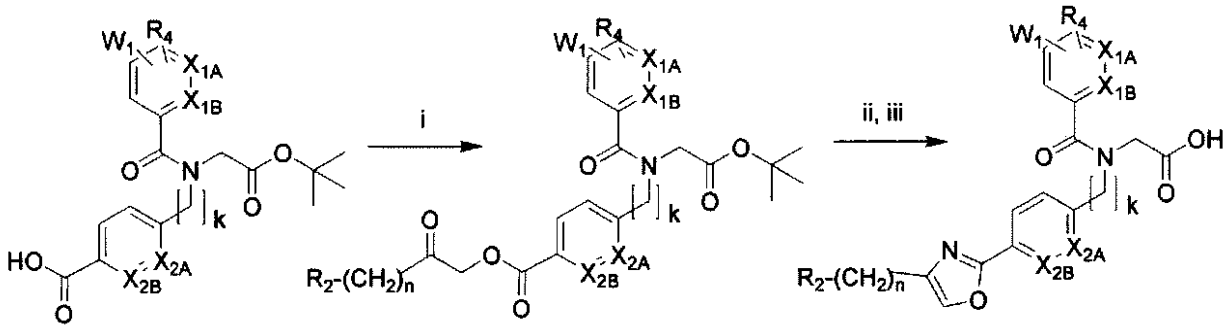
【０１８４】

試薬：（ｉ）Ｎ－メチルモルホリン、クロロギ酸イソブチル、ＴＨＦ、ＤＭＦ；（ｉｉ）２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリニウムクロリド、ＴＥＡ、ＤＣＭ；（ｉｉｉ）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

【０１８５】

【化２７】

スキーム15:



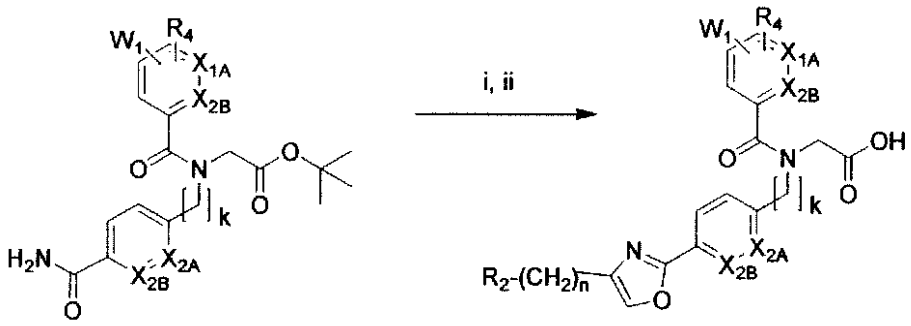
【０１８６】

試薬：（ｉ）$BrCH_2CO-(CH_2)_n-R_2$、ＤＩＥＡ、アセトニトリル；（ｉｉ）アセトアミド、三フッ化ホウ素エーテラート、ＤＣＭ；（ｉｉｉ）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

【０１８７】

【化２８】

スキーム16:



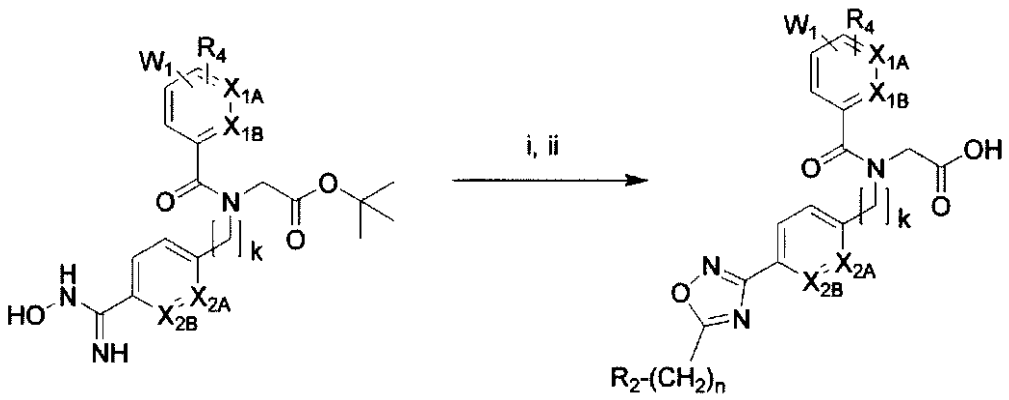
【０１８８】

試薬：（ｉ）ＢｒＣＨ$_2$ＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_2$、ＴＥＡ、ＤＣＭ；（ｉｉ）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

【０１８９】

【化２９】

スキーム17:



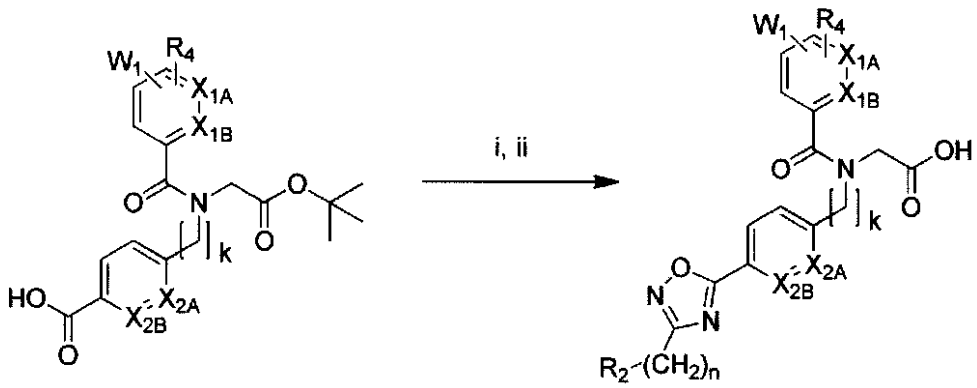
【０１９０】

試薬：（ｉ）ＣｌＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_2$、ＤＩＥＡ、ジオキサン；（ｉｉ）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

【０１９１】

【化３０】

スキーム18:

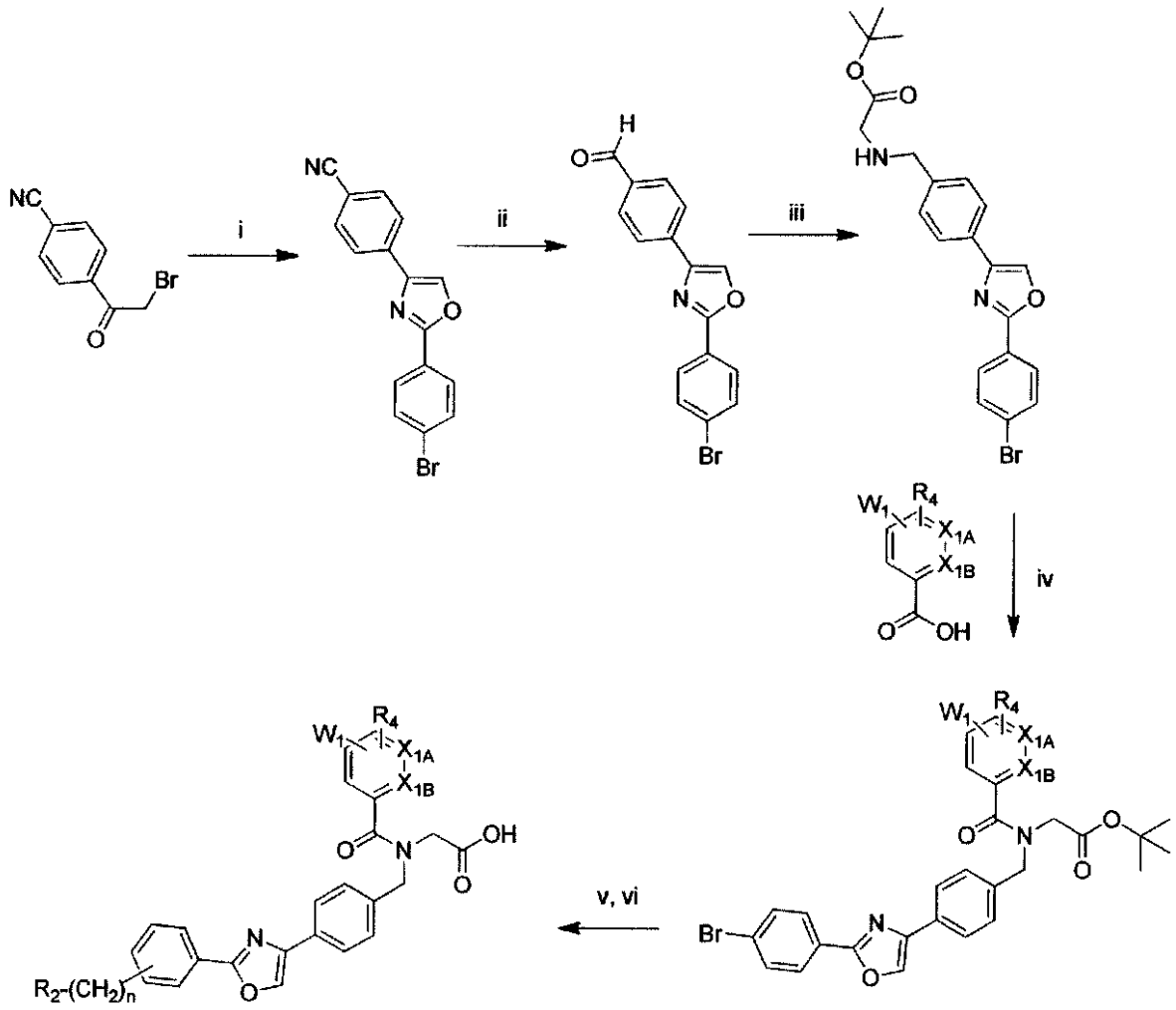


【０１９２】

試薬：（ｉ）ＨＯ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_2$；（ｉｉ）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

【０１９３】
【化３１】

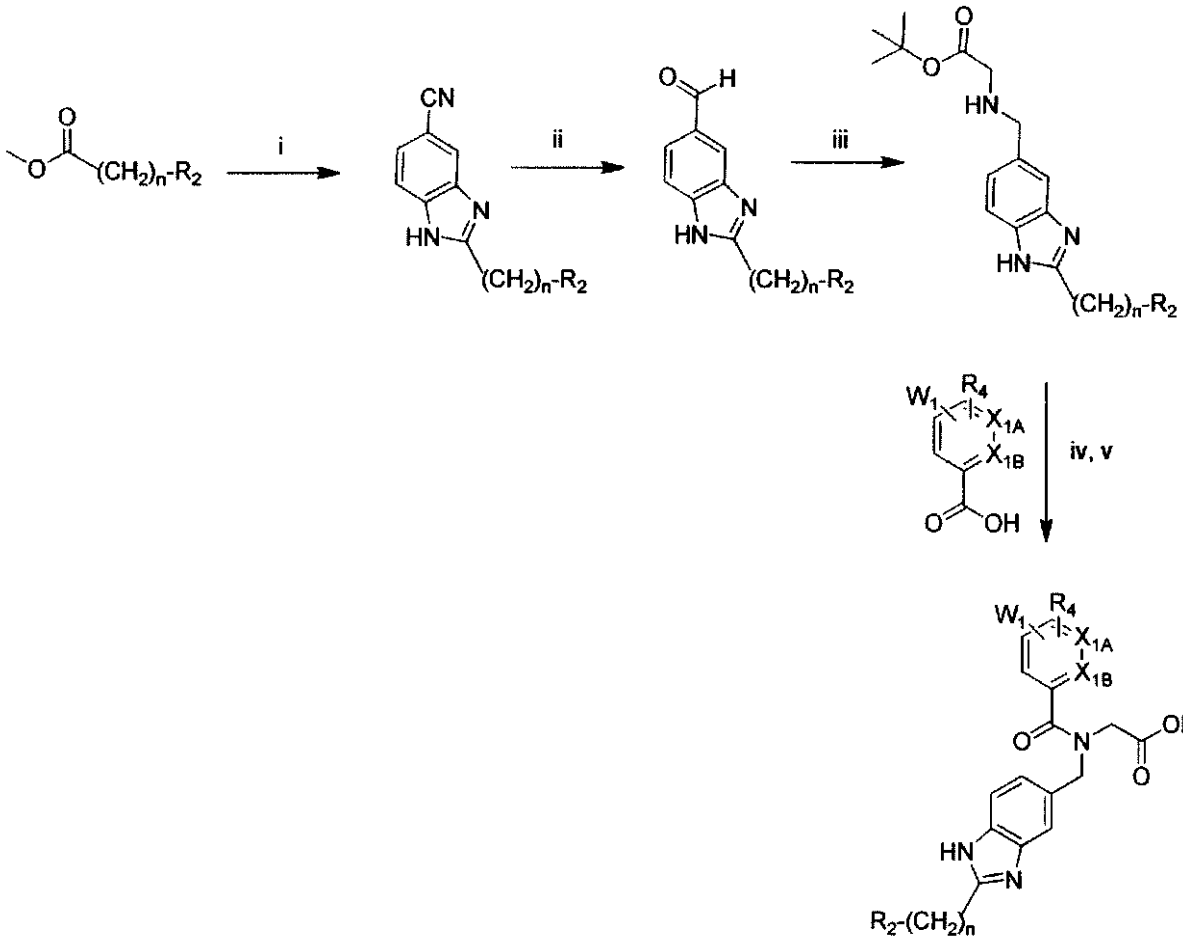
スキーム19:



【０１９４】
試薬：（ｉ）４－ブロモベンズアミド、ＮＭＰ；（ｉｉ）水素化ジイソブチルアルミニウム、ＤＣＭ；（ｉｉｉ）グリシンｔｅｒｔ－ブチル塩酸塩、テトラメチルアンモニウムトリアセトキシヒドロボレート、ＤＣＭ；（ｉｖ）ＨＡＴＵ、ＤＩＥＡ、ＤＭＦ；（ｖ）Na_2CO_3、$B(OH)_2-(CH_2)_n-R_2$、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）、ＴＨＦ、アセトニトリル；（ｖｉ）ＴＦＡ、ＤＣＭ。
【０１９５】

【化３２】

スキーム20:



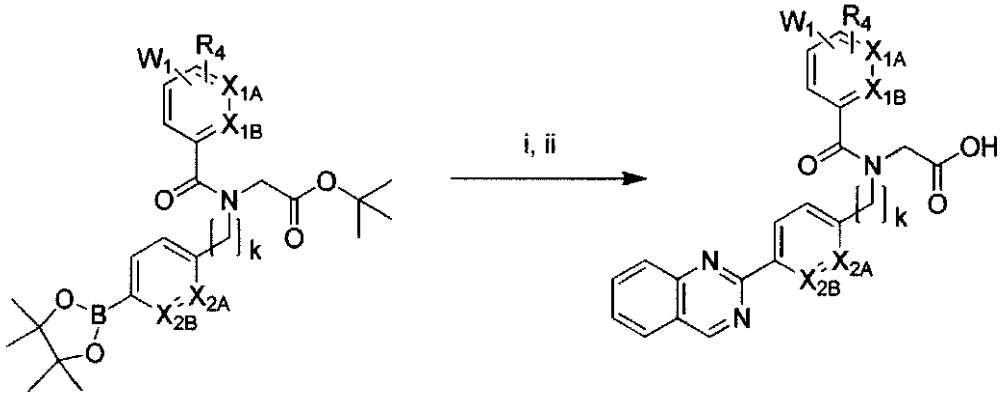
【０１９６】

試薬：（ｉ）３，４－ジアミノベンゾニトリル、トリメチルアルミニウム、ＴＨＦ；（ｉｉ）水素化ジイソブチルアルミニウム、ＴＨＦ；（ｉｉｉ）２－アミノ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、Ｎａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨ、ＤＣＭ；（ｉｖ）ＨＡＴＵ、ＴＥＡ、ＤＭＦ；（ｖ）ＴＦＡ、ＤＣＭ。他の二環式化合物を、スキーム２０に概説される様式と同様の様式で作製することができる。

【０１９７】

【化３３】

スキーム21:



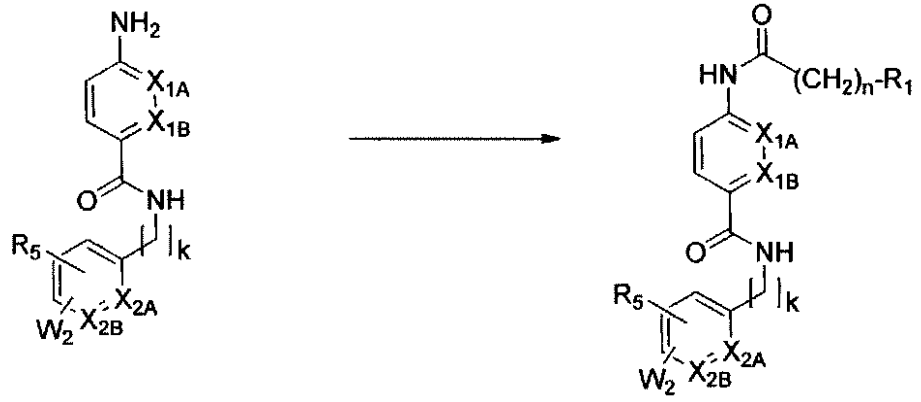
【０１９８】

試薬：（ｉ）アリール臭化物、アリール塩化物、ヘテロアリール臭化物、またはヘテロアリール塩化物（例えば、２－クロロキナゾリン）、鈴木カップリングまたは他のカップリング条件を使用；（ｉｉ）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

【０１９９】

【化３４】

スキーム22:



【０２００】

試薬：（ｉ）ＣｌＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_1$、ＴＥＡ、ＤＣＭまたはＨＯＯＣ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ$_1$、ＨＯＢｔ、ＥＤＣ、ＴＥＡ、ＤＭＦ。

【実施例】

【０２０１】

（一般的な方法）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ）および^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ）を重水素化クロロホルム（ＣＤＣｌ$_3$）またはジメチルスルホキシド－Ｄ$_6$（ＤＭＳＯ）の溶液において得た。ＮＭＲスペクトルをＭｅｓｔｒｅｃ　５．３．０、ＭｅｓｔＲｅＮｏｖａ　６．０．３－５６０４、またはＭｅｓｔｒｅＮｏｖａＬＩＴＥ　５．２．５－５７８０を使用して処理した。質量スペクトル（ＬＣＭＳ）を３つの系のうちの１つを使用して得た。第１の系：Ｔｈｏｍｐｓｏｎ　ＯＤＳ－Ａ、１００Ａ、５μ（５０×４．６ｍｍ）カラムを装備したＡｇｉｌｅｎｔ　１１００／６１１０　ＨＰＬＣシステムであり、０．１％ギ酸含有水を移動相Ａとして、および０．１％ギ酸含有アセトニトリルを移動相Ｂとして使用。方法１：勾配は、１ｍＬ／分の流速で、２．５分間移動相Ｂを用いて２０～１００％にし、次いで１００％で２．５分間保持した。方法２：１ｍＬ／分の流速で、５％で１分間、５～９５％で９分間、次いで９５％で５分間。第２の系：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｚｏｒｂａｘ　Ｅｘｔｅｎｄ　ＲＲＨＴ　１．８μｍ（４．６×３０ｍｍ）カラムを装備したＡｇｉｌｅｎｔ　１２００　ＬＣＭＳであり、０．１％ギ酸含有水を移動相Ａとして、０．１％ギ酸含有アセトニトリルを移動相Ｂとして使用。方法３：勾配は、２．５ｍＬ／分の流速で、３．０分間移動相Ｂを５～９５％にし、４．５ｍＬ／分の流速で９５％で０．５分間保持。方法４：２．５ｍＬ／分の流速で、５～９５％で１４分間の後、４．５ｍＬ／分の流速で９５％で０．５分間保持。第３の系：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｚｏｒｂａｘ　Ｅｘｔｅｎｄ　ＲＲＨＴ　１．８μｍ、（４．６×３０ｍｍ）カラムを装備したＷａｔｅｒｓ　Ｆｒａｃｔｉｏｎｌｙｎｘ　ＬＣＭＳシステムであり、０．１％ギ酸含有水を移動相Ａとして、０．１％ギ酸含有アセトニトリルを移動相Ｂとして使用。第４の系：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｚｏｒｂａｘ　Ｅｘｔｅｎｄ　ＲＲＨＴ　１．８μｍ（４．６×３０ｍｍ）を装備したＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　ＬＣＭＳであり、０．１％ギ酸含有水を移動相Ａとして、０．１％ギ酸含有アセトニトリルを移動相Ｂとして使用。方法５：勾配は、２．５ｍｌ／分の流速で３．０分間にわたって５～９５％移動相Ｂであり、次いで４．５ｍＬ／分の流速で９５％で０．５分間保持した。方法６：２．５ｍｌ／分の流速で１４分間にわたって５～９５％、次いで４．５ｍＬ／分の流速で９５％で０．５分間保持した。方法７（系１を使用

）：０．５分間にわたって４０～９５％、次いで１ｍＬ／分の流速で９５％で６分間、次いで９５～４０％で０．５分間保持した。方法８（系１を使用）：勾配は、２．５分間にわたって移動相Ｂを２０～１００％にし、次いで１ｍＬ／分の流速で１００％で４．５分間保持した。方法９（系４を使用）：２．５ｍＬ／分の流速で１４分間にわたって５～９５％、次いで４．５ｍＬ／分の流速で９５％で０．５分間保持した。方法１０（系４を使用）：勾配は、２．５ｍｌ／分の流速で３．０分間にわたって移動相Ｂを５～９５％にし、次いで４．５ｍＬ／分の流速で９５％で０．５分間保持した。該手順において使用されたピリジン、ジクロロメタン（ＤＣＭ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、およびトルエンは、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｓｕｒｅ－Ｓｅａｌ瓶またはＡｃｒｏｓ ＡｃｒｏＳｅａｌ無水溶媒由来であり、窒素（N_2）下で維持した。すべての反応物を磁気撹拌した。温度は外部反応温度である。Ｒｅｄｉｓｅｐ（Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ）、Ｔｅｌｏｓ（Ｋｉｎｅｓｉｓ）、またはＧｒａｃｅＲｅｓｏｌｖ（Ｇｒａｃｅ Ｄａｖｉｓｏｎ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）のいずれかのシリカゲル（SiO_2）カラムを装備したＣｏｍｂｉｆｌａｓｈ ＲｆまたはＣｏｍｂｉｆｌａｓｈ Ｃｏｍｐａｎｉｏｎフラッシュ精製システム（Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ）のいずれかを使用して、クロマトグラフィーを実施した。分取ＨＰＬＣ精製は、２つの系のうちの１つを使用して行った。第１の系：Ｗａｔｅｒｓ ＳｕｎＦｉｒｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ、５μｍ（１９×１５０ｍｍ）カラムを装備したＶａｒｉａｎ ＰｒｏＳｔａｒ／ＰｒｅｐＳｔａｒシステムであり、０．０５％トリフルオロ酢酸含有水を移動相Ａとして、０．０５％トリフルオロ酢酸含有アセトニトリルを移動相Ｂとして使用。勾配は、１０分間にわたって４０～９５％移動相Ｂであり、９５％で５～１０分間保持した後、１８ｍＬ／分の流速で４０％に２分間戻す。Ｖａｒｉａｎ Ｐｒｏｓｔａｒ画分回収機を使用して、２５４ｎｍでのＵＶ検出によって画分を回収し、Ｓａｖａｎｔ ＳｐｅｅｄＶａｃ Ｐｌｕｓ真空ポンプまたはＧｅｎｅｖａｃ ＥＺ－２を使用して蒸発させた。第２の系：Ａｇｉｌｅｎｔ Ｐｒｅｐ－Ｃ１８、５μｍ（２１．２×５０ｍｍ）カラムを装備したＷａｔｅｒｓ Ｆｒａｃｔｉｏｎ ｌｙｎｘシステムであり、０．１％ギ酸含有水を移動相Ａとして、０．１％ギ酸含有アセトニトリルを移動相Ｂとして使用。勾配は、７．５分間にわたって４５～９５％移動相Ｂであり、９５％で１分間保持した後、２８ｍＬ／分の流速で１．５分間にわたって４５％に戻した。画分を２５４ｎｍでのＵＶ検出によって、または質量によって回収し、Ｇｅｎｅｖａｃ ＥＺ－２を使用して蒸発させた。塩になり得る（ｓａｌｔ－ａｂｌｅ）中心を有する化合物は、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）塩またはギ酸塩のいずれかであると推定された。水素化反応を、特殊化したＣａｔＣａｒｔを装備したＴｈａｌｅｓ Ｎａｎｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｈ－Ｃｕｂｅ反応器を使用して、または標準的な実験用技術を使用して実施した。以下の略語を使用する：酢酸エチル（ＥＡ）、トリエチルアミン（ＴＥＡ）、Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロリド（ＥＤＣ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（Boc_2O）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）、酢酸（ＡｃＯＨ）、塩酸（ＨＣｌ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）、ｔｅｒｔ－ブタノール（ｔ－ＢｕＯＨ）、水素化ナトリウム（ＮａＨ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド［$Na(OAc)_3BH$］。

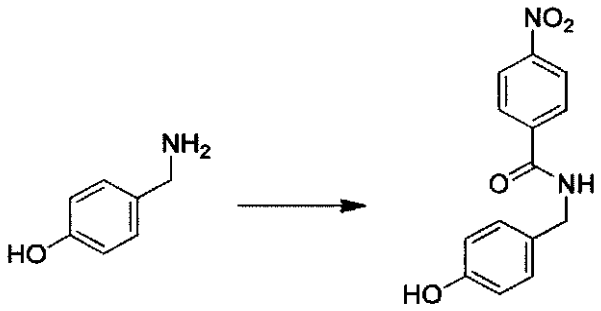
【０２０２】

実験手順

Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－ニトロベンズアミド（ＩＮＴ－１）

【０２０３】

【化３５】



【０２０４】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の４－ヒドロキシベンジルアミン（０．５ｇ、４．０６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２．２６ｍＬ、１６．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で、塩化４－ニトロベンゾイル（１．６６ｇ、８．９３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間放置した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（５０ｍＬ）で洗浄し、有機層を減圧して乾固させた。得られた残渣をＭｅＯＨ（２５ｍＬ）とＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈し、これにＮａＯＨ（１８．０ｍＬ、１．０Ｍ）を添加した。室温で１０分間撹拌した後、分析により、ビスアシル化物質が切断されて所望のモノアシル化生成物が得られていることが示された。反応混合物を、中性になるまで酢酸で酸性化し、ＭｅＯＨを真空除去した。生成物をＤＣＭ（５０ｍＬ）中で抽出し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機残渣をクロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、６４７ｍｇ（５８％）のＮ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－ニトロベンズアミドＩＮＴ－１を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{14}H_{12}N_2O_4$についての計算値：２７２；実測値２７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．８４分（方法５）。

【０２０５】

一般的な手順１．ペプチドカップリングを介したアリールエステルの調製

ＤＣＭ中の適切な酸（１～１．２当量）およびＤＭＡＰ（０．１当量）の撹拌溶液にＤＣＣ（１．３～１．５当量）を添加した。１０分後、フェノール（１当量）を添加し、反応混合物を室温で４時間まで撹拌した。粗反応混合物をＤＣＭで希釈し、$NaHCO_3$で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。最終生成物をクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣによって精製した。あるいは、最終生成物を粗反応混合物から直接精製してもよい。

【０２０６】

一般的な手順２．酸塩化物を介したアリールエステルの調製

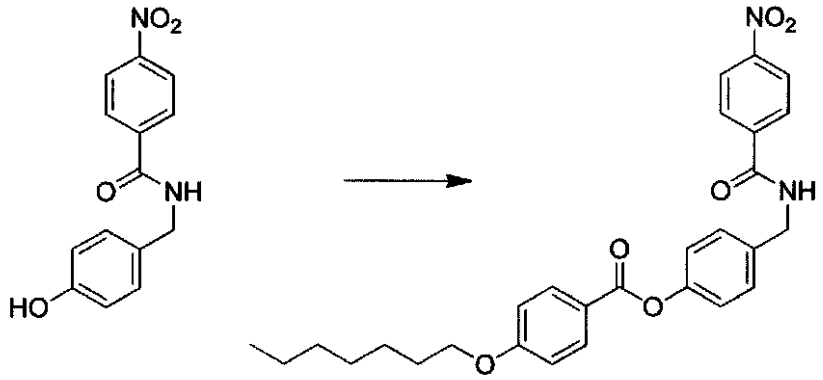
ＤＣＭ中のフェノール（１．０～１．１当量）の撹拌溶液に、０℃または室温で、ＴＥＡ（１．５～４．０当量）を添加した後、酸塩化物（１．０～２．４当量）を添加した。反応混合物は０℃で３０分間撹拌され得、ＤＭＡＰが任意選択的に添加され得（０．２５当量）、次いで室温で１８時間まで撹拌され得る。あるいは、反応混合物は、室温で１８時間まで撹拌または超音波処理され得る。反応物を$NaHCO_3$でクエンチし、水層をＤＣＭで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。最終生成物をクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣによって精製した。あるいは、最終生成物を粗反応混合物から直接精製してもよい。または、粗反応混合物を精製せずに次の工程において使用してもよい。

【０２０７】

４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（４－ニトロベンズアミド）メチル）フェニル（ＩＮＴ－２）

【０２０８】

【化３６】



【０２０９】

一般的な手順２を使用して調製：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＮ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－ニトロベンズアミドＩＮＴ－１（６４７ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で、ＴＥＡ（１．０３ｍＬ、７．１３ｍｍｏｌ）を添加した後、塩化４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル（１２．４ｍＬ、２．８５ｍｍｏｌ）を添加した。この懸濁液を透明になるまで超音波処理し、次いでＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を濃縮し、クロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、８５７ｍｇ（７３％）の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（４－ニトロベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－２を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{28}H_{30}N_2O_6$についての計算値：４９０；実測値４９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．４１分（方法５）。

【０２１０】

一般的な手順３．還元的アミノ化を介した酸の導入

ＤＣＭ中のアルデヒド（１当量）の撹拌溶液にアミノアセテート（１．０～１．１当量）を添加した。室温で１時間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２当量）を添加し、反応物を一晩撹拌した。粗反応混合物を$NaHCO_3$でクエンチし、５分間撹拌した。水層をＤＣＭで抽出し、有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。生成物をクロマトグラフィーによって単離した。

【０２１１】

一般的な手順４．アルキル化を介した酸の導入

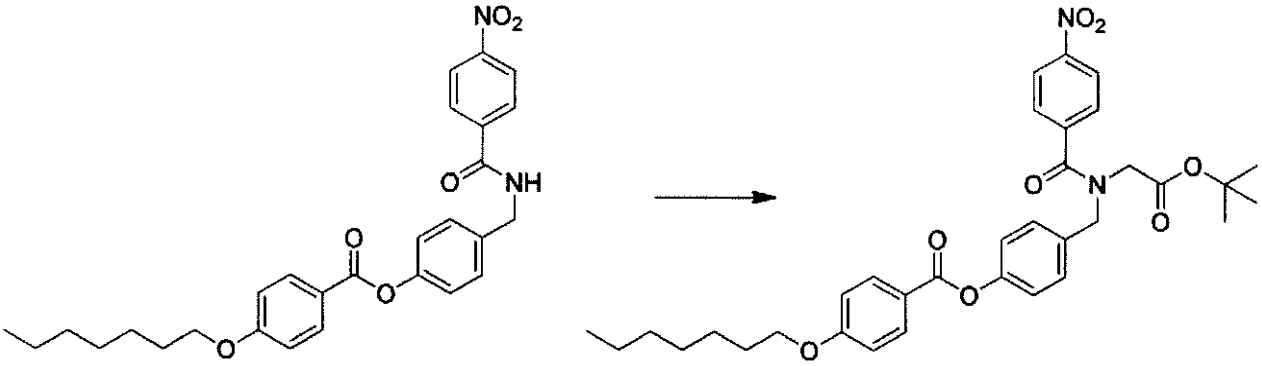
ＤＭＦ中の適切なアミンまたはアミド（１当量）の撹拌溶液に、水素化ナトリウム（１．１～２．２当量）またはＴＥＡ（２当量）またはＤＩＥＡ（２当量）を添加した。室温で５分間撹拌した後、ブロモアセテート（１．０～２．３当量）を添加し、混合物を１８時間まで撹拌した。粗反応混合物をＥＡで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮し、最終生成物をクロマトグラフィーによって単離した。

【０２１２】

４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－ニトロベンズアミド）メチル）フェニル（ＩＮＴ－３）

【０２１３】

【化３７】



【０２１４】

一般的な手順４を使用して調製：ＤＭＦ（７ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（４－ニトロベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－２（８５７ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ナトリウム（７７．０ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を添加した。５分後、２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．３０ｍＬ、２．０１ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、さらなる２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２９７ｍＬ、２．０１ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（７７．０ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をさらに１時間撹拌した。反応混合物をＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄した。有機層を濃縮し、クロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、８８８ｍｇ（８４％）の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－ニトロベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－３を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{34}H_{40}N_2O_8$についての計算値：６０４；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝３．６２分（方法５）。

【０２１５】

一般的な手順５．アリールニトロからアリールアミンへの還元

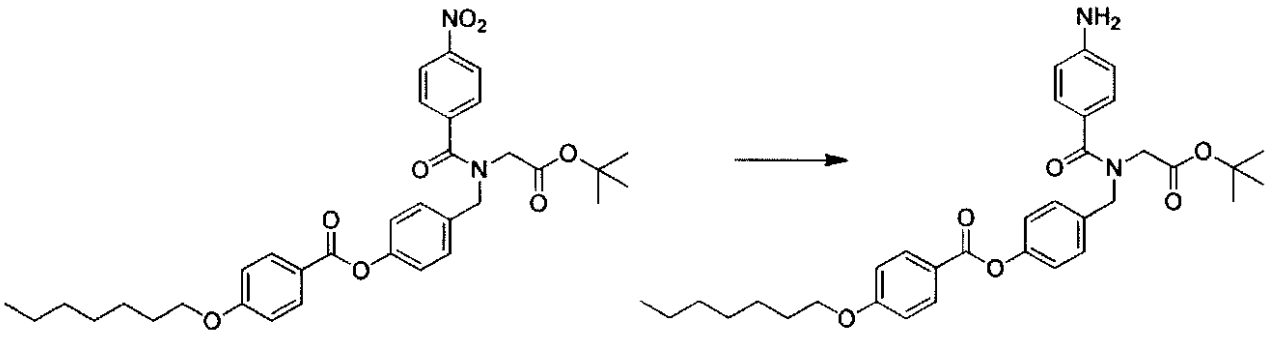
N_2をパージした、ＴＨＦ中のアリールニトロ（１当量）の撹拌溶液にパラジウム担持炭素を添加した。反応混合物を室温または４０℃で４時間までH_2雰囲気に供した。反応混合物はセライトパッドで濾過され得、溶媒は濃縮され得る。粗製物質は、さらに精製せずに持ち越してもよく、クロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣによって精製してもよい。あるいは、ＴＨＦおよび水（３：１）中のアリールニトロ（１当量）の撹拌溶液に亜ジチオン酸ナトリウム（３当量）を添加した。反応混合物を６５℃に３時間まで加熱した。粗反応混合物をＥＡで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮し、最終生成物をクロマトグラフィーによって単離した。

【０２１６】

４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（４－アミノ－Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ベンズアミド）メチル）フェニル（ＩＮＴ－４）

【０２１７】

【化３８】



【０２１８】

一般的な手順５を使用して調製：ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－ニトロベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－３（８８８ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）の溶液をＨ－Ｃｕｂｅ（５５ｍｍｏｌ　Ｐｄ／Ｃカートリッジ、１ｍＬ／分、１５ｍＬ容）内で水素化した。反応混合物を濃縮し、８９６ｍｇの粗製４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（４－アミノ－Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－４を得た。粗製物質をさらに精製せずに持ち越した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{34}H_{42}N_2O_6$についての計算値：５７４；実測値４７５［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^+$、t_R＝３．４８分（方法５）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　８．２０　－　８．０４　（ｍ，　２Ｈ），　７．４４　－　７．２６　（ｍ，　４Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０１　－　６．９０　（ｍ，　２Ｈ），　６．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．７３　（ｓ，　２Ｈ），　４．０４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８０　－　３．６７　（ｍ，　２Ｈ），　１．８９　－　１．７６　（ｍ，　２Ｈ），　１．４５　（ｓ，　９Ｈ），　１．４２　－　１．２３　（ｍ，　８Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０２１９】

一般的な手順６．ペプチドカップリングを介したアミドの調製

ＤＭＦ中の適切な酸（１～１．５当量）、アミン（１当量）およびＴＥＡ（１～３当量）の撹拌溶液にＨＡＴＵ（１～１．２当量）を添加した。反応混合物を１８時間まで撹拌した。または、ＤＭＦ中の適切な酸（１～１．５当量）の撹拌溶液にＨＯＢＴ（１．５当量）およびＥＤＣ（１．５当量）を添加した。２時間まで撹拌した後、ＤＭＦ中のアミン（１当量）およびＴＥＡまたはＤＩＥＡ（０～２当量）を添加し、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。

【０２２０】

粗反応混合物をＥＡまたはＤＣＭで希釈し、$NaHCO_3$または１Ｎ　ＨＣｌとブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。最終生成物をクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣのいずれかによって精製するか、またはさらに精製せずに次の工程において使用した。あるいは、最終生成物を粗反応混合物から直接精製してもよい。

【０２２１】

一般的な手順７．酸塩化物を介したアミドの調製

ＤＣＭ中のアミン（１当量）の撹拌溶液に、０℃または室温で、酸塩化物（１．０～２．８当量）およびＴＥＡまたはＤＩＰＥＡ（１．５～５．０当量）を添加した。反応混合物を室温で１８時間まで撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$で希釈した。水層をＤＣＭで抽出し、有機層を$MgSO_4$で乾燥させた。溶媒を濃縮し、最終生成物をクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣによって精製した。あるいは、最終生成物を粗反応混合物から直接精製してもよく、粗反応混合物を精製せずに次の工程において使用してもよい。

【０２２２】

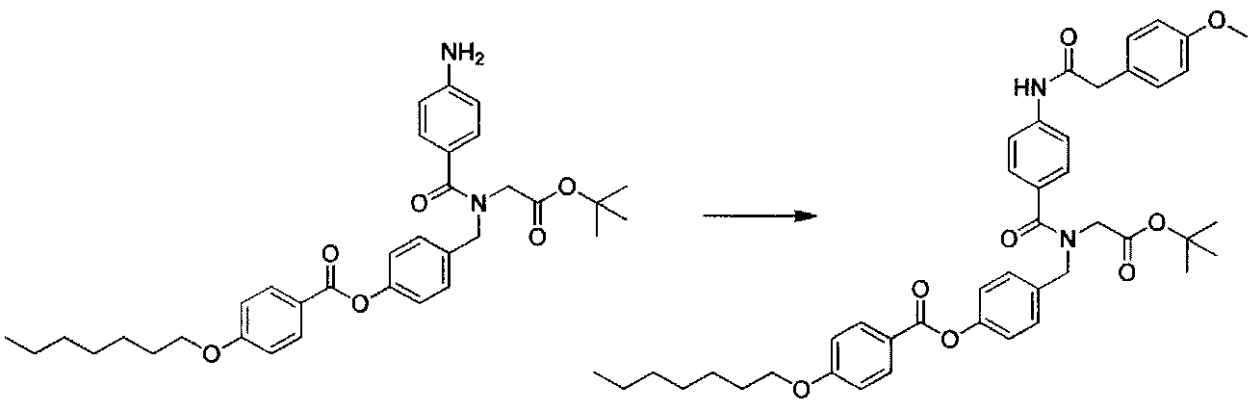
一般的な手順８．酸ｔ－ブチルまたはＢｏｃ保護アミンの脱保護

ＤＣＭ中のｔｅｒｔ－ブトキシアミン（１当量）の撹拌溶液に、過剰のＴＦＡ（５０～１１０当量）または過剰の塩酸（４Ｍ、５～１０当量）を添加した。反応混合物を室温または３０℃で１８時間まで撹拌した。最終生成物をクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣによって精製した。あるいは、反応混合物を濃縮し、さらに精製せずに持ち越してもよい。

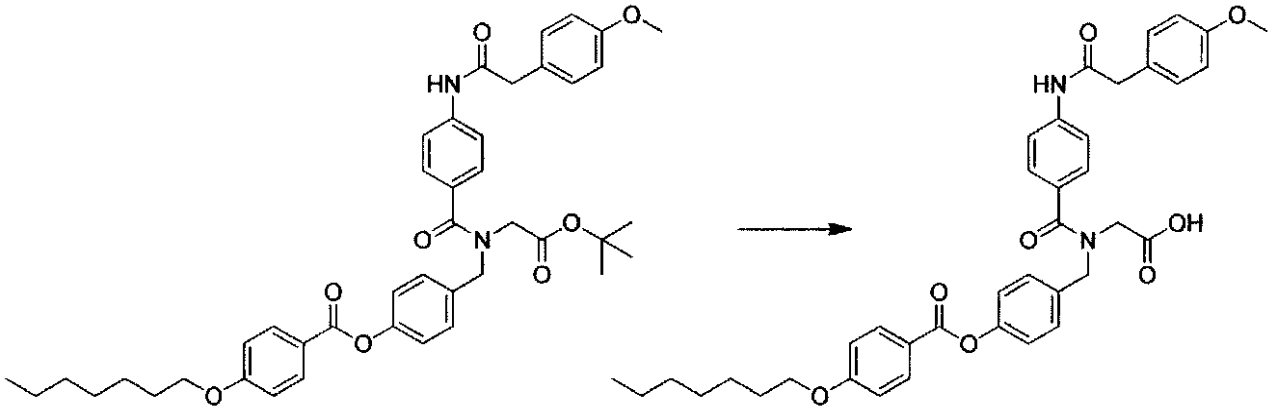
【０２２３】

化合物１～２はＩＮＴ－４から一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物３～１５、８９および９０は、一般的な手順２、３、７、５、６および８を連続して使用して調製した。化合物９１～１２７はＩＮＴ－４から一般的な手順６、次いで８を使用して調製した。化合物１３３～１６５はＩＮＴ－４から一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物１７６はＩＮＴ－４から一般的な手順８を使用して調製した。

【０２２４】
４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）－メチル）フェニル（ＩＮＴ－５）
【０２２５】
【化３９】



【０２２６】
一般的な手順７を使用して調製：ＤＣＭ（２ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（４－アミノ－Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－４（７０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．０４２ｍＬ、０．３１ｍｍｏｌ）および塩化２－（４－メトキシフェニル）アセチル（０．８５ｍＬ、０．１７１ｍｍｏｌ）を添加した。さらなるＴＥＡ（０．０４２ｍＬ、０．３１ｍｍｏｌ）および塩化２－（４－メトキシフェニル）アセチル（０．８５ｍＬ、０．１７１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間撹拌し、４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－５を得た。粗反応混合物を１．０ｍＬ容に濃縮し、さらに精製せずに次の工程に持ち越した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{43}H_{50}N_2O_8$についての計算値：７２２；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝３．２４分（方法３）。
【０２２７】
２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）－酢酸（化合物１）
【０２２８】
【化４０】



【０２２９】
一般的な手順８を使用して調製：粗製４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシフェニル

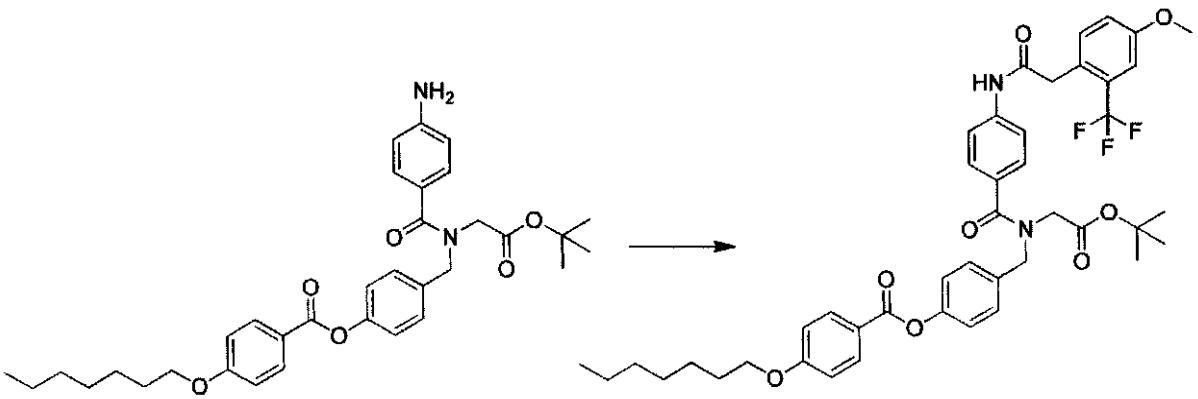
）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－５（７０ｍｇ）にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。１時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し、１９ｍｇ（２３％）の２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸１を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{39}H_{42}N_2O_8$についての計算値：６６７；実測値６６６［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝９．５１分（方法４）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１２．８０　（ｓ，　１Ｈ），　１０．３１　（ｓ，　１Ｈ），　８．１６　－　７．９７　（ｍ，　２Ｈ），　７．６９　－　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４８　－　７．２７　（ｍ，　４Ｈ），　７．２８　－　７．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　４Ｈ），　７．１５　－　７．０５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９３　－　６．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．７４　－　４．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　３５．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１５　－　３．８０　（ｍ，　４Ｈ），　３．７１　（ｓ，　３Ｈ），　３．６６　（ｓ，　２Ｈ），　１．８４　－　１．６６　（ｍ，　２Ｈ），　１．４８　－　１．１９　（ｍ，　８Ｈ），　０．９３　－　０．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０２３０】

４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）フェニル（ＩＮＴ－６）

【０２３１】

【化４１】



【０２３２】

一般的な手順７を使用して調製：ＤＣＭ（５ｍＬ）およびＤＭＦ（２０μＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（２９９ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）に塩化オキサリル（０．１１７ｍＬ、１．３４ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間撹拌した後、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（４－アミノ－Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－４（７００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．４２４ｍＬ、３．０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１時間撹拌し、次いでＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（１００ｍＬ）で洗浄した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製し、５５５ｍｇ（５８％）の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－６を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{44}H_{49}F_3N_2O_8$についての計算値：７９１；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝３．２８分（方法４）。

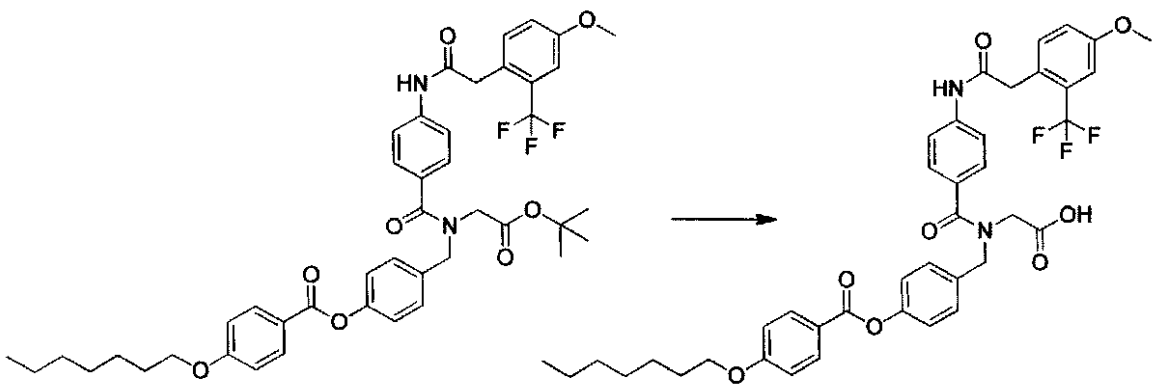
【０２３３】

２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－

（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－アセトアミド）ベンズアミド）酢酸（化合物３）

【０２３４】

【化４２】



【０２３５】

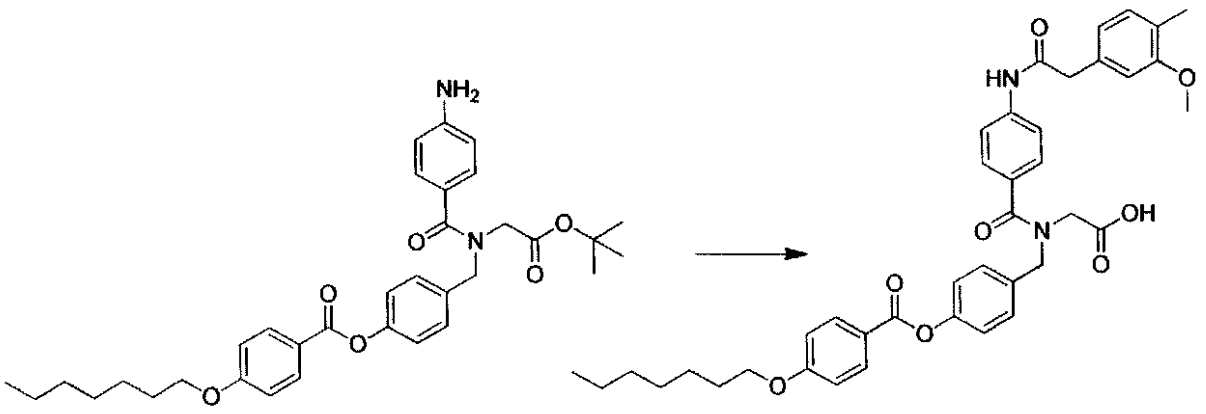
一般的な手順８を使用して調製：ＤＣＭ（３ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－６（５５５ｍｇ、０．７０２ｍｍｏｌ）にＴＦＡ（３ｍＬ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、次いで、クロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン＋１％酢酸）によって精製し、３８５ｍｇ（７４％）の２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸３を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{40}H_{41}F_3N_2O_8$についての計算値：７３４；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝１１．４２分（方法２）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１２．８３　（ｓ，　１Ｈ），　１０．３５　（ｓ，　１Ｈ），　８．１４　－　８．０１　（ｍ，　２Ｈ），　７．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５４　－　７．２９　（ｍ，　５Ｈ），　７．２９　－　７．１６　（ｍ，　４Ｈ），　７．１４　－　７．０１　（ｍ，　２Ｈ），　４．６９　（ｓ，　１Ｈ），　４．６１　（ｓ，　１Ｈ），　４．０８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．００　（ｓ，　１Ｈ），　３．９４　（ｓ，　１Ｈ），　３．８６　（ｓ，　２Ｈ），　３．８３　（ｓ，　３Ｈ），　１．８１　－　１．６８　（ｍ，　２Ｈ），　１．４８　－　１．２２　（ｍ，　８Ｈ），　０．９２　－　０．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０２３６】

２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（３－メトキシ－４－メチルフェニル）－アセトアミド）ベンズアミド）酢酸（化合物４）

【０２３７】

【化４３】



【０２３８】

一般的な手順６および８を使用して調製：２－（３－メトキシ－４－メチルフェニル）酢酸（１４．１ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）に、ＤＭＦ（０．１ｍＬ）中のＨＯＢＴ（１２．０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（０．１ｍＬ）中のＥＤＣ（１５．０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間撹拌した後、ＤＭＦ（０．３ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（４－アミノ－Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－４（３０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０１９ｍＬ、０．１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１８時間撹拌し、次いで分取ＨＰＬＣによって精製し、４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（３－メトキシ－４－メチルフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）フェニルを得た。ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（３－メトキシ－４－メチルフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）フェニルにＴＦＡ（０．２ｍＬ）を添加した。反応物を３０℃で６時間撹拌した。反応物を濃縮し、２２．３ｍｇ（６５％）の２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（３－メトキシ－４－メチルフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸４を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{40}H_{44}N_2O_8$についての計算値：６８０；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝１１．４５分（方法２）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１０．３２　（ｓ，　１Ｈ），　８．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　－　７．２８　（ｍ，　３Ｈ），　７．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１７　－　７．０２　（ｍ，　３Ｈ），　６．９１　（ｓ，　１Ｈ），　６．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　３６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　２８．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．６０　（ｓ，　２Ｈ），　２．１０　（ｓ，　３Ｈ），　１．７４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．８，　４．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４８　－　１．２４　（ｍ，　８Ｈ），　０．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０２３９】

一般的な手順９．エステルから酸またはフェノールへの加水分解

ＴＨＦまたはジオキサンおよびＭｅＯＨ中のエステル（１当量）の撹拌溶液に、ＮａＯＨまたはＬｉＯＨ（１．０～２．０当量）を添加した。反応混合物を室温または６０℃で１８時間まで撹拌した。反応混合物をＡｃＯＨまたはＨＣｌで中和し、水で希釈するか、または濃縮するかのいずれかをした。反応混合物を水で希釈した場合、ＨＣｌを添加し、反応混合物を酸性化してｐＨ約２にした。生じた析出物を濾過によって単離し、生成物を

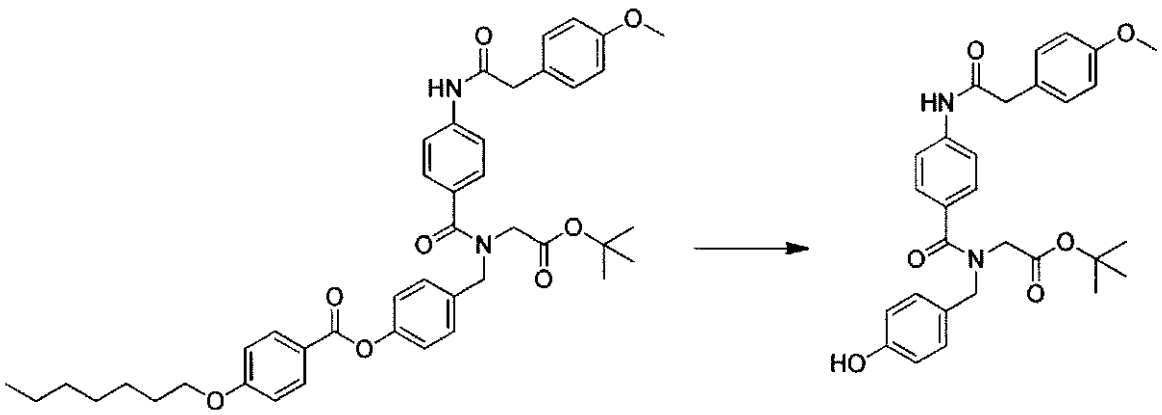
得た。これを、クロマトグラフィー、分取ＨＰＬＣによって精製してもよく、精製せずに持ち越してもよい。反応混合物を濃縮した場合、粗製物質をＤＣＭまたはＥＡで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を濃縮し、クロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣによって精製し、最終生成物を得た。あるいは、粗製物質を精製せずに持ち越してもよい。

【０２４０】

２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－７）

【０２４１】

【化４４】



【０２４２】

一般的な手順９を使用して調製：ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－５（６．３８ｇ、８．８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１Ｎ　ＮａＯＨ（１６ｍＬ）を添加した。反応物を１時間撹拌した。ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を添加すると、濁っていた反応混合物が清澄になった。反応物を３時間撹拌し、次いでＡｃＯＨで中和した。粗混合物を濃縮し、次いでＤＣＭ（６０ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を濃縮し、クロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、２．５ｇ（５６％）の２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－７を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{29}H_{32}N_2O_6$についての計算値：５０４；実測値５０３［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝２．０９分（方法３）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１０．２２　（ｓ，　１Ｈ），　９．４１　－　９．２９　（ｍ，　１Ｈ），　７．６９　－　７．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４２　－　７．２０　（ｍ，　４Ｈ），　７．１９　－　６．９６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９１　－　６．８４　（ｍ，　２Ｈ），　６．７６　－　６．６８　（ｍ，　２Ｈ），　４．５８　－　４．３５　（ｍ，　２Ｈ），　３．９０　－　３．７６　（ｍ，　２Ｈ），　３．７１　（ｓ，　３Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ），　１．４９　－　１．２１　（ｍ，　９Ｈ）。

【０２４３】

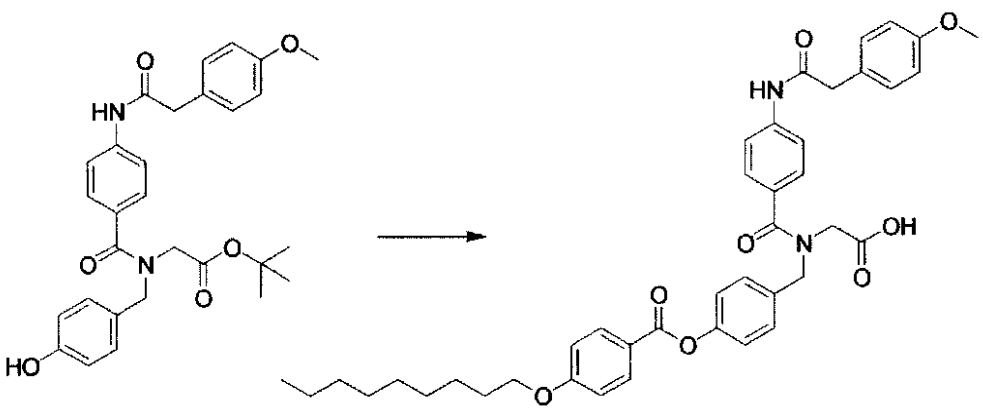
化合物１６～６２は、一般的な手順２、３、７、５、７、９、２および８を連続して使用して調製した。化合物６３および６４は、一般的な手順２、３、７、５、７、９、２、５、７および８を連続して使用して調製した。化合物１８５～１８７はＩＮＴ－７から一般的な手順２、次いで８を使用して調製した。

【０２４４】

２－（４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（（４－（ノニルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物１６）

【０２４５】

【化４５】



【０２４６】

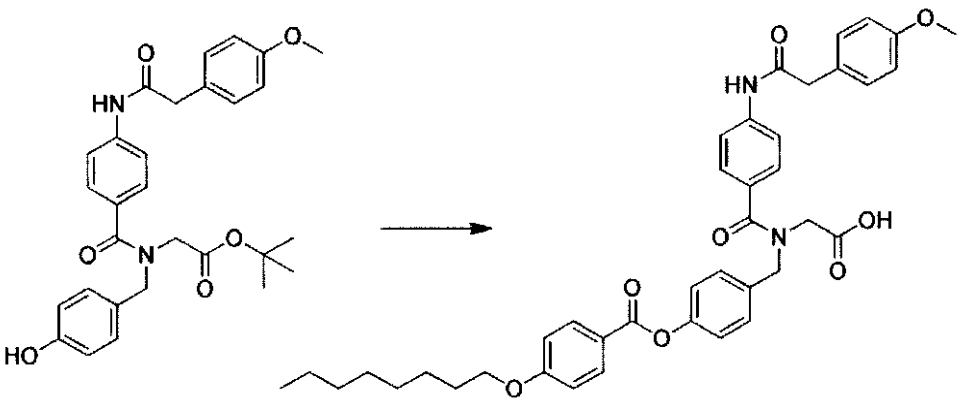
一般的な手順２および８を使用して調製：ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の４－（ノニルオキシ）安息香酸（３１ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ（１滴）および塩化オキサリル（０．０１１ｍＬ、０．１２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。この混合物に、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－７（４０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０２２ｍＬ、０．１５９ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。２時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し、６．６ｍｇ（１２％）の２－（４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（（４－（ノニルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）ベンズアミド）酢酸１６を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{41}H_{46}N_2O_8$についての計算値：６９５；実測値６９４［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝１０．４３分（方法４）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．３０（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．２７（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，４Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝３５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝４０．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），１．８５－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．１０（ｍ，１２Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２４７】

２－（４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（（４－（オクチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物１７）

【０２４８】

【化４６】



【０２４９】

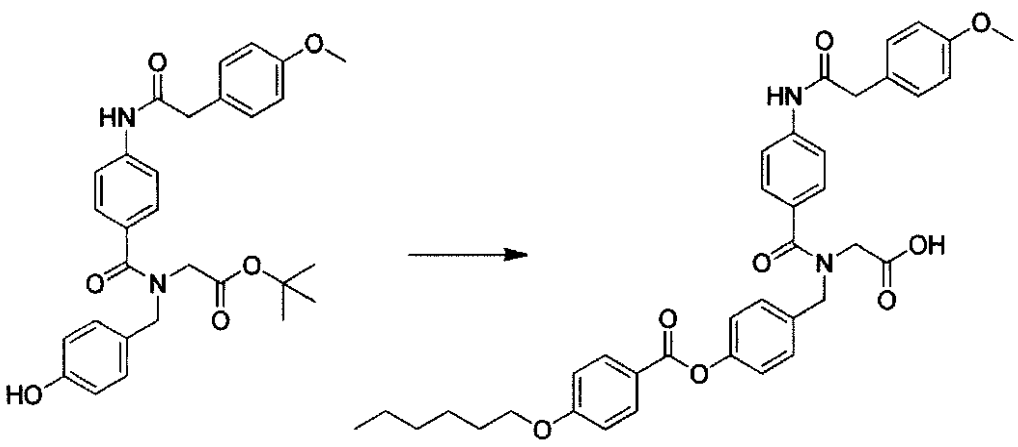
一般的な手順２および８を使用して調製：ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の４－（オクチルオキシ）安息香酸（３０ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ（１滴）および塩化オキサリル（０．０１１ｍＬ、０．１２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。この混合物に、２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－７（４０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０２２ｍＬ、０．１５９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液を添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。２時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し、７．６ｍｇ（１４％）の２－（４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（（４－（オクチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）ベンズアミド）酢酸１７を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{40}H_{44}N_2O_8$についての計算値：６８０；実測値６７９［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝９．９６分（方法４）。

【０２５０】

２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘキシルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（２　－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸（化合物１８）

【０２５１】

【化４７】



【０２５２】

一般的な手順２および８を使用して調製：ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の４－（ヘキシルオキシ）安息香酸（２６ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ（１滴）および塩化オキサリル（０．０１１ｍＬ、０．１２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。この混合物に、２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－７（４０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０２２ｍＬ、０．１５９ｍｍ

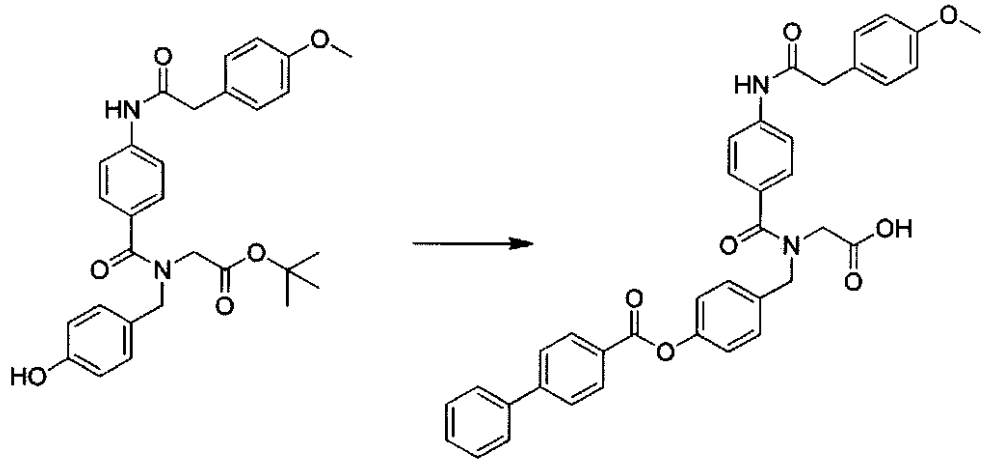
ｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液を添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。２時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し、１８．２ｍｇ（３５％）の２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘキシルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸１８を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{38}H_{40}N_2O_8$についての計算値：６５２；実測値６５１［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝９．０１分（方法４）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１２．８０（ｓ，１Ｈ），１０．２５（ｓ，１Ｈ），８．１０－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．１９（ｍ，８Ｈ），７．１７－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．８４（ｍ，２Ｈ），４．７０－４．５４（ｄ，Ｊ＝３５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１２－４．０４（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），４．００－３．８６（ｄ，Ｊ＝３４．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），１．７９－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝７．６，３．９，２．１Ｈｚ，４Ｈ），０．９１－０．８４（ｍ，３Ｈ）。

【０２５３】

２－（Ｎ－（４－（（［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）－ベンズアミド）酢酸（化合物３２）

【０２５４】

【化４８】



【０２５５】

一般的な手順２および８を使用して調製：ＤＣＭ（１ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－７（４０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０２２ｍＬ、０．１５９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニルクロリド（２６ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１８時間撹拌し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。２時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し、１２．５ｍｇ（２５％）の２－（Ｎ－（４－（（［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸３２を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{38}H_{32}N_2O_7$についての計算値：６２９；実測値６２８［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝７．８３分（方法４）。ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．３１（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５８－７．４１

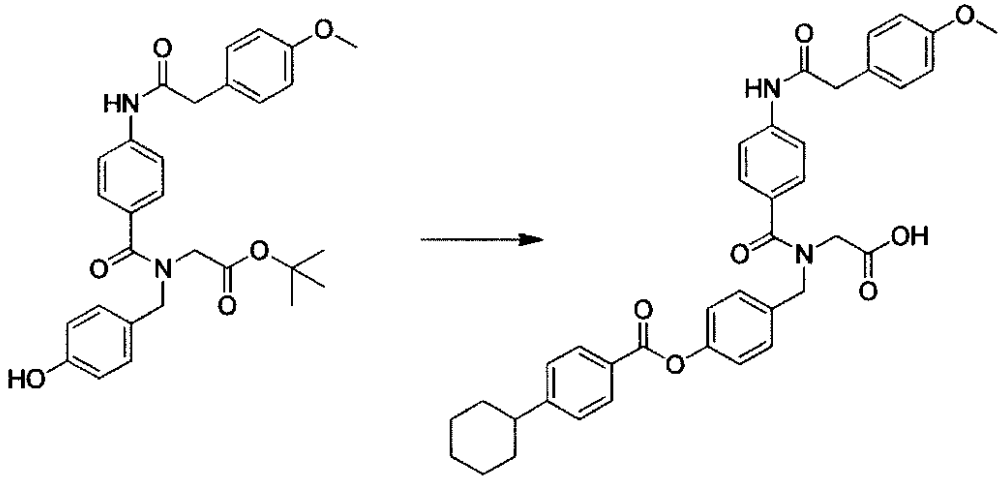
（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．１７（ｍ，６Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝３６．７Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝３３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ）。

【０２５６】

２－（Ｎ－（４－（（４－シクロヘキシルベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸（化合物３９）

【０２５７】

【化４９】



【０２５８】

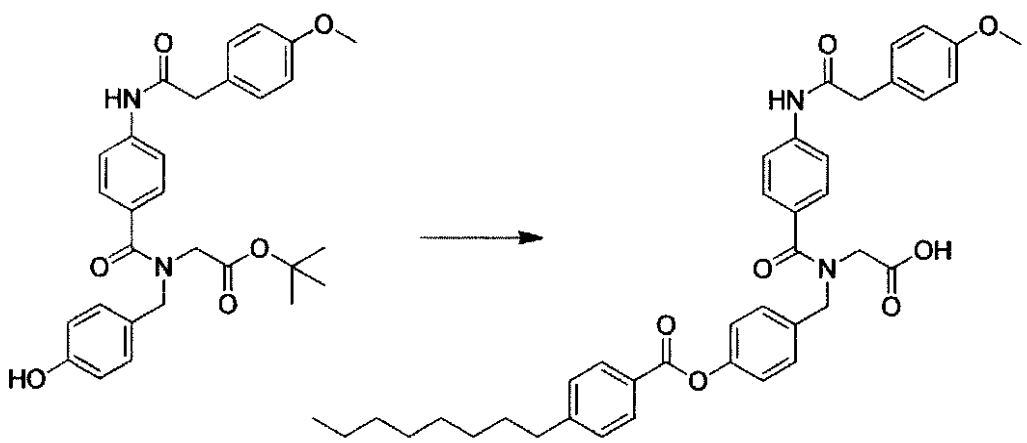
一般的な手順２および８を使用して調製：ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の４－シクロヘキシル安息香酸（２４ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ（１滴）および塩化オキサリル（０．０１１ｍＬ、０．１２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物に、２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－７（４０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０２２ｍＬ、０．１５９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液を添加した。反応物を室温で１８時間撹拌し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。２時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し、２２．２ｍｇ（４４％）の２－（Ｎ－（４－（（４－シクロヘキシルベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸３９を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{38}H_{38}N_2O_7$についての計算値：６３４；実測値６３３［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝８．９２分（方法４）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ １０．３０（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），７．３９－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝３６．７Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝３１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄｄ，Ｊ＝３６．３，１１．５Ｈｚ，５Ｈ），１．５３－１．１６（ｍ，５Ｈ）。

【０２５９】

２－（４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（（４－オクチルベンゾイル）オキシ）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物４０）

【０２６０】

【化５０】



【０２６１】

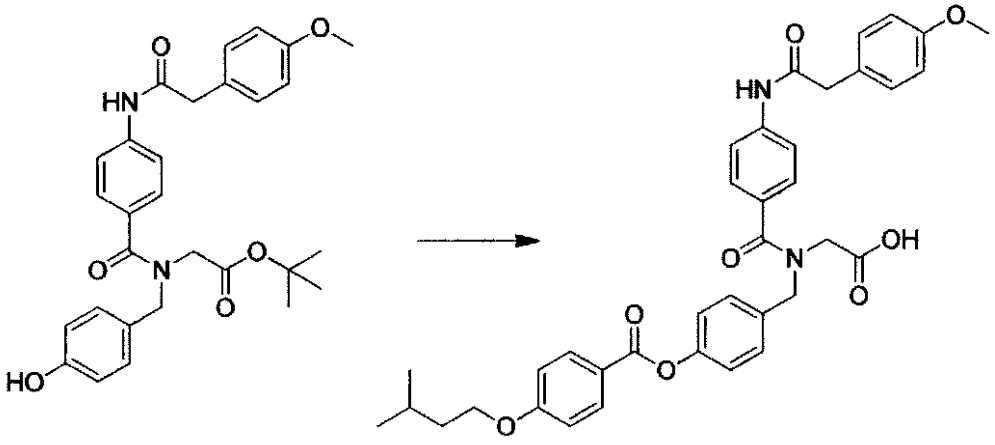
一般的な手順２および８を使用して調製：ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の４－オクチル安息香酸（４２ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ（１滴）および塩化オキサリル（０．０１６ｍＬ、０．１９０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物に、２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－７（６０ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０５０ｍＬ、０．３５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液を添加した。反応物を室温で１８時間撹拌し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。２時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し、１５．３ｍｇ（１９％）の２－（４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（（４－オクチルベンゾイル）オキシ）ベンジル）ベンズアミド）酢酸４０を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{40}H_{44}N_2O_7$についての計算値：６６４；実測値６６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１０．３３分（方法４）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１０．３１　（ｓ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５０　－　７．２１　（ｍ，　１０Ｈ），　６．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　３６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　３３．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７３　（ｓ，　３Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ），　２．７６　－　２．６４　（ｍ，　２Ｈ），　１．６１　（ｓ，　２Ｈ），　１．３６　－　１．１０　（ｍ，　１０Ｈ），　０．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０２６２】

２－（Ｎ－（４－（（４－（イソペンチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸（化合物４６）

【０２６３】

【化５１】



【０２６４】

一般的な手順２および８を使用して調製：ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の４－（イソペンチルオキシ）安息香酸（３７ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ（１滴）および塩化オキサリル（０．０１６ｍＬ、０．１９０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物に、２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－７（６０ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０５０ｍＬ、０．３５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液を添加した。反応物を室温で１８時間撹拌し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。２時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し、４１．２ｍｇ（５４％）の２－（Ｎ－（４－（（４－（イソペンチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸４６を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{37}H_{38}N_2O_8$についての計算値：６３８；実測値６３７［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝８．４４分（方法４）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ） δ １２．７５ （ｓ， １Ｈ），１０．２４ （ｓ， １Ｈ），８．１３ － ８．０２ （ｍ， ２Ｈ），７．６９ － ７．６２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， ２Ｈ），７．４８ － ７．２８ （ｍ， ４Ｈ），７．２６ － ７．１９ （ｄｔ， Ｊ ＝ ６．７， １．９ Ｈｚ， ４Ｈ），７．１６ － ７．０８ （ｍ， ２Ｈ），６．９３ － ６．８３ （ｍ， ２Ｈ），４．７２ － ４．５４ （ｄ， Ｊ ＝ ３１．５ Ｈｚ， ２Ｈ），４．１６ － ４．０８ （ｔ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ２Ｈ），４．０５ － ３．８６ （ｄ， Ｊ ＝ ２７．０ Ｈｚ， ２Ｈ），３．７１ （ｓ， ３Ｈ），３．５７ （ｓ， ２Ｈ），１．８８ － １．７５ （ｄｐ， Ｊ ＝ １３．３， ６．７ Ｈｚ， １Ｈ），１．７２ － １．６２ （ｑ， Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ， ２Ｈ），０．９７ － ０．８６ （ｄ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ６Ｈ）。

【０２６５】

一般的な手順１０．塩化スルホニルを介したスルホンアミドの調製

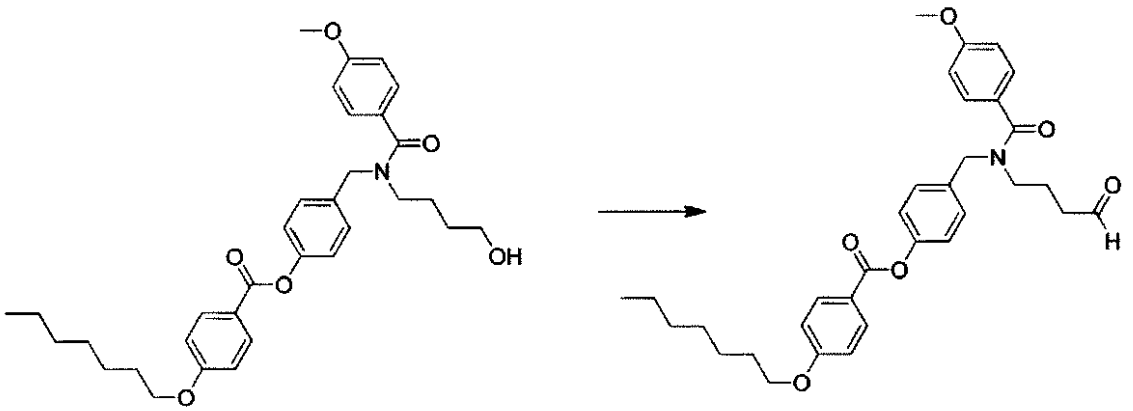
ＤＣＭまたはＴＨＦ中のアミン（１当量）の撹拌溶液に、ＴＥＡまたはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．５～３当量）および適切な塩化スルホニル（１．２～２．５当量）を添加した。反応混合物を室温または５０℃で１８時間まで撹拌し、次いで濃縮した。最終生成物をクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣによって精製した。あるいは、粗反応混合物をさらに精製せずに持ち越してもよい。

【０２６６】

化合物６５は、一般的な手順２、３、７、５、７、９、２、５、１０および８を連続して使用して調製した。化合物１７９～１８４はＩＮＴ－４から一般的な手順１０、次いで８を使用して調製した。

【０２６７】
一般的な手順１１．カルバメートからアミンへの加水分解
ＤＣＭ中のカルバメート（１当量）の撹拌溶液に過剰のＴＦＡ（６～５０当量）を添加した。反応混合物を室温で２時間まで撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をさらに精製せずに使用した。
【０２６８】
化合物６６は、一般的な手順７、１１、４、７および８を連続して使用して調製した。化合物６７は、一般的な手順２、３、７および８を連続して使用して調製した。化合物６８は、一般的な手順７、９、６および８を連続して使用して調製した。化合物６９～７２は、一般的な手順２、３、７、８および６を連続して使用して調製した。化合物７３～７４は、一般的な手順２、１１、７、５、７および８を連続して使用して調製した。化合物７５は、一般的な手順２、１１および７を連続して使用して調製した。化合物７６～７８はＩＮＴ－５から一般的な手順８、次いで６を使用して調製した。化合物７９は、一般的な手順７、９、４、６、１および８を連続して使用して調製した。化合物８０～８１は、一般的な手順２、１１、７、４、５、７および８を連続して使用して調製した。化合物８２～８３は、一般的な手順４、６、２および８を連続して使用して調製した。
【０２６９】
一般的な手順１２．還元的アミノ化を介した第二級アミンまたは第三級アミンの調製
ＤＣＭまたはＭＴＢＥまたはＴＨＦ中のアルデヒドまたはケトン（０．９～１当量）の撹拌溶液にアミン（０．９～１．１当量）を添加した。室温で１８時間まで撹拌した後、１滴の酢酸（任意）を添加し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウムまたはテトラメチルアンモニウムトリアセトキシヒドロボレート（１～２当量）を添加した。反応混合物を１８時間まで撹拌した。場合によっては、反応混合物を濾過し、適切な溶媒（ＤＣＭまたは１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨなど）に再度溶解させ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウムまたはテトラメチルアンモニウムトリアセトキシヒドロボレート（１～２当量）を添加し、次いで１８時間まで撹拌することが必要である。粗反応混合物を$NaHCO_3$でクエンチし、５分間撹拌した。水層をＤＣＭまたはＥＡで抽出し、有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。最終生成物をクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣによって単離した。
【０２７０】
化合物８４は、一般的な手順２、３、１２および８を連続して使用して調製した。化合物８５は、一般的な手順２、３、６および８を連続して使用して調製した。化合物８６は、一般的な手順２、３、７、５、１２および８を連続して使用して調製した。化合物８７は、一般的な手順２、１２および６を連続して使用して調製した。化合物１７５はＩＮＴ－４から一般的な手順１２、次いで８を使用して調製した。
【０２７１】
化合物１８８および１８９はＩＮＴ－７から一般的な手順２、５、１２、次いで８を使用して調製した。
【０２７２】
化合物１９１は、一般的な手順２、１２、１２、５、６および８を連続して使用して調製した。
【０２７３】
４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（４－メトキシ－Ｎ－（４－オキソブチル）ベンズアミド）メチル）フェニル（ＩＮＴ－８）
【０２７４】

【化５２】



【０２７５】

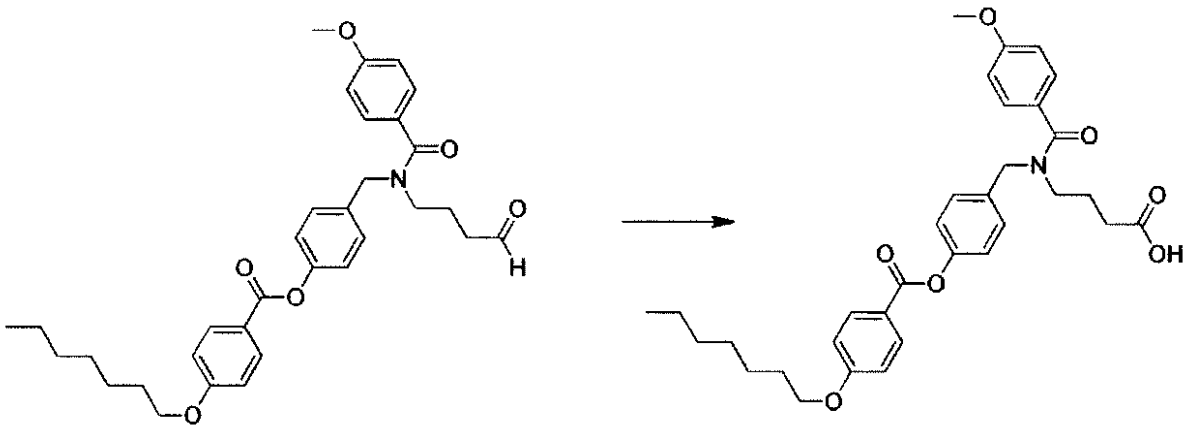
化合物８７から調製：ＤＣＭ中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（４－ヒドロキシブチル）－４－メトキシベンズアミド）メチル）フェニル８７（２５８ｍｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、重炭酸ナトリウム（８１ｍｇ、０．９６８ｍｍｏｌ）およびデス・マーチンペルヨージナン（３０８ｍｇ、０．７２６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。粗反応物をＥＡで希釈した後、$NaHCO_3$および水性$Na_2S_2O_3$で希釈した。二相混合物を室温で一晩撹拌した。有機相を分離し、$NaHCO_3$で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮し、２６４ｍｇの粗製４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（４－メトキシ－Ｎ－（４－オキソブチル）ベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－８を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{33}H_{39}NO_6$についての計算値：５４５；実測値５４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．１４分（方法３）。

【０２７６】

４－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－メトキシベンズアミド）ブタン酸（化合物８８）

【０２７７】

【化５３】



【０２７８】

ｔｅｒｔ－ブタノール（１２ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（４－メトキシ－Ｎ－（４－オキソブチル）ベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－８（２６４ｍｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－メチルブタ－２－エン（４．７ｍｌ、４４．４ｍｍｏｌ）を添加した。H_2O（２．５ｍＬ）中の亜塩素酸ナトリウム（４００ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ）およびリン酸二水素ナトリウム（４００ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を水性$Na_2S_2O_5$（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）でクエンチした。水相をＤＣＭで抽出し、合わせた有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキ

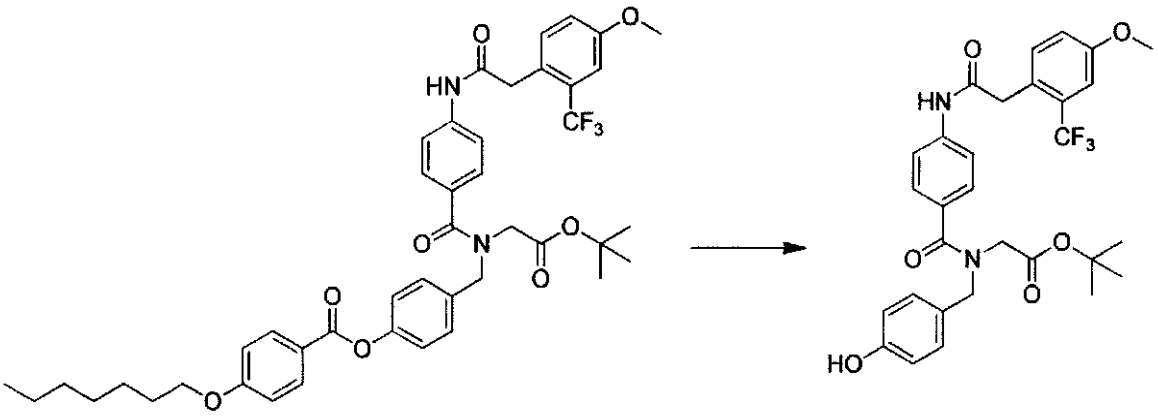
サン）によって精製し、１５０ｍｇ（５５％）の４－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－メトキシベンズアミド）ブタン酸８８を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{33}H_{39}NO_7$についての計算値：５６１；実測値５６０［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝９．５３分（方法４）。

【０２７９】

２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－９）

【０２８０】

【化５４】



【０２８１】

一般的な手順９を使用して調製：ＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－６（２．５３ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２Ｎ　ＮａＯＨ（３．２ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で１０分間撹拌した。反応混合物をＡｃＯＨで酸性にした。粗混合物を濃縮し、次いで、ＤＣＭ（１５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄した。有機層を濃縮し、クロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、１．６４ｇ（８８％）の２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－９を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{30}H_{31}F_3N_2O_6$についての計算値：５７２；実測値５７１［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝２．３０分（方法３）。

【０２８２】

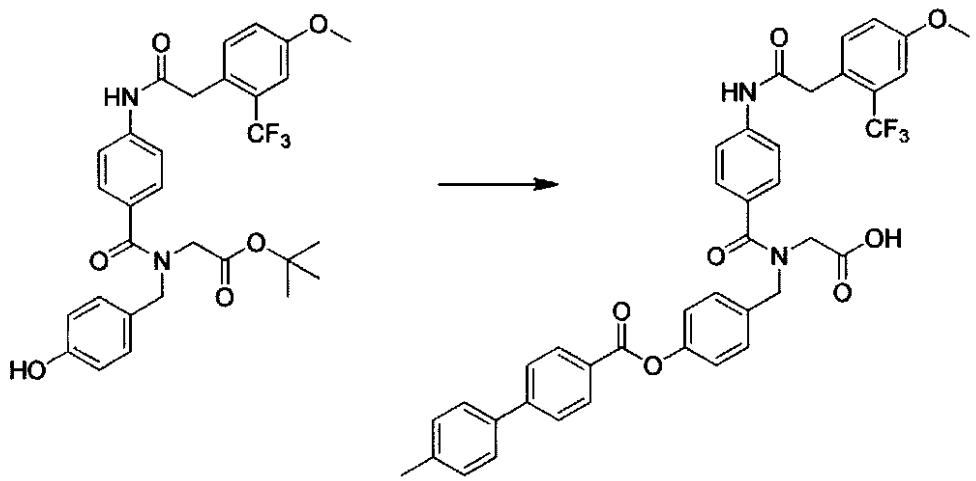
化合物１９２、２０７～２７１、２７３～２７６および３７１～３９０はＩＮＴ－９から一般的な手順２、次いで８を使用して調製した。化合物２７７および２７８はＩＮＴ－９から一般的な手順２、８、次いで５を使用して調製した。

【０２８３】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニル）オキシ）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物１９２）

【０２８４】

【化５５】



【０２８５】

一般的な手順２、次いで８を使用して調製：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（３３４ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ（５滴）および塩化オキサリル（０．１４ｍＬ、１．６８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。この混合物に、２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－９（７５０ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．３７ｍＬ、２．６２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いでＤＭＡＰ（３０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加した。室温でさらに２時間後、反応物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（５０ｍＬ）で洗浄した。有機物をシリカゲルに予備吸収させ、クロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製した。単離した物質をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かし、ＴＦＡ（５ｍＬ）を添加した。２時間後、溶媒を真空除去し、固形物をジエチルエーテル（５ｍＬ）およびイソヘキサン（２０ｍＬ）から蒸発させ、微細な粉末状固形物を得た。ＤＣＭ／イソヘキサンからの磨砕および濾過による単離により微粉末を得、これを水（２０ｍＬ）でスラリーにし、濾過によって単離した。固形物をＤＣＭとイソヘキサン（９：１、５０ｍＬ）で洗浄した後、イソヘキサン（５０ｍＬ）で洗浄し、１５．３ｍｇ（１９％）の２－（４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（（４－オクチルベンゾイル）オキシ）ベンジル）ベンズアミド）酢酸１９２を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{40}H_{33}F_3N_2O_7$についての計算値：７１０；実測値７１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝８．８１分（方法９）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ １２．９６－１２．６０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１０．３６（ｓ，１Ｈ），８．２５－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．９４－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．６２（ｍ，４Ｈ），７．５５－７．２７（ｍ，９Ｈ），７．２５－７．１５（ｍ，２Ｈ），４．７０（ｓ，１Ｈ），４．６１（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，１Ｈ），３．８－３．７８（ｍ，５Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ）。

【０２８６】

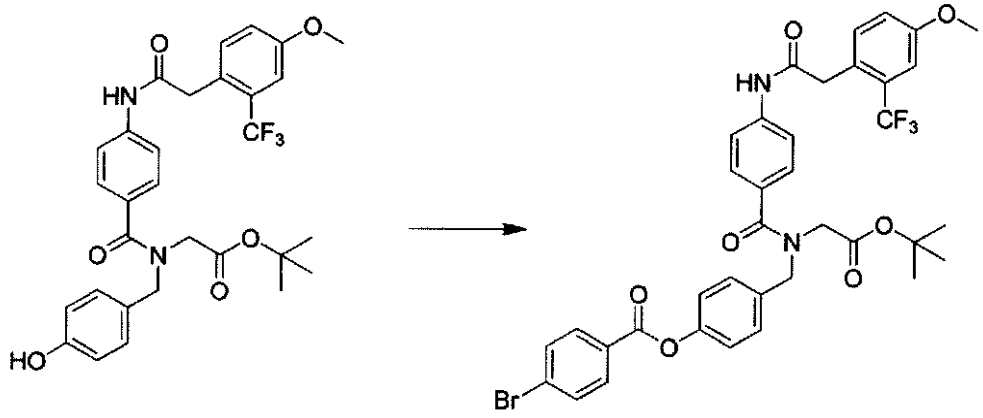
化合物１９３はＩＮＴ－１から一般的な手順２、４、次いで５を使用して調製した。化合物１９４～２０６はＩＮＴ－１から一般的な手順２、４、５、６、次いで８を使用して調製した。

【０２８７】

４－ブロモ安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）フェニル（ＩＮＴ－１０）

【０２８８】

【化５６】



【０２８９】

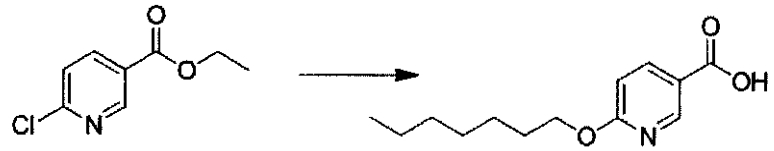
一般的な手順２を使用して調製：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－９（５００ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（３０４μＬ、２．１８ｍｍｏｌ）を添加した後、塩化４－ブロモベンゾイル（２０１ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（５０ｍＬ）で洗浄した。有機物をシリカゲルに予備吸収させ、クロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、４４０ｍｇ（６３％）の４－ブロモ安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－１０を白色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{37}H_{34}BrF_3N_2O_7$についての計算値：７５５；実測値７５４［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝２．９９分（方法１０）。

【０２９０】

６－（ヘプチルオキシ）ニコチン酸（ＩＮＴ－１１）

【０２９１】

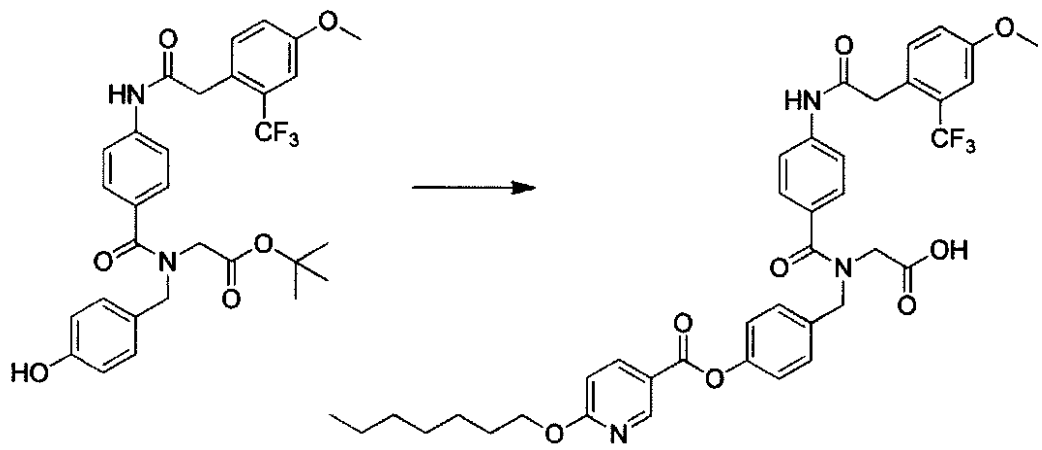
【化５７】



【０２９２】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のヘプタン－１－オール（０．８４ｍｌ、５．９３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で、水素化ナトリウム（０．２５ｇ、６．２０ｍｍｏｌ、鉱油中６０ｗｔ％の懸濁液）を添加した。反応混合物を室温まで昇温させた。１時間後、６－クロロニコチン酸エチル（１．００ｇ、５．３９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を添加し、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物をＥＡ（５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、蒸発により乾固させた。残渣をＴＨＦ（５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）で希釈し、次いで、１Ｎ水酸化リチウム（１．０８ｍＬ、１．０８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸の添加によって酸性にし（ｐＨ５まで）、溶媒を真空除去した。生成物をＥＡ（３０ｍＬ）中で抽出し、水（１００ｍＬ）で洗浄した。有機物をシリカゲルに予備吸収させ、クロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、１３１ｍｇ（１０％）の６－（ヘプチルオキシ）ニコチン酸ＩＮＴ－１１を白色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{13}H_{19}NO_3$についての計算値：２３７；実測値２３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．５２分（方法１０）。

【０２９３】
２－（Ｎ－（４－（（６－（ヘプチルオキシ）ニコチノイル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸（化合物２９３）
【０２９４】
【化５８】



【０２９５】
一般的な手順７、次いで８を使用して調製：ＤＣＭ（１ｍＬ）中の６－（ヘプチルオキシ）ニコチン酸　４－オクチル安息香酸ＩＮＴ－１１（２５ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ（１滴）および塩化オキサリル（０．０９ｍＬ、０．１０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。この混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル－２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）アセテートＩＮＴ－９（４０ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０２４ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。２時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し、２．７ｍｇ（５％）の２－（４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（（４－オクチルベンゾイル）オキシ）ベンジル）ベンズアミド）酢酸２９３を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{39}H_{40}F_3N_3O_8$についての計算値：７３５；実測値７３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝９．７５分（方法９）。
【０２９６】
一般的な手順１３．アルキル化を介した第二級アミンもしくは第三級アミン、第二級アルコールまたはエステルの調製
ＤＭＦまたはＴＨＦまたはアセトニトリル中のハロゲン化物またはメシレート（１．０～１．５当量）の撹拌溶液に、０℃または室温で、アミンまたはアルコールまたは酸（１当量）およびK_2CO_3またはＴＥＡまたはＤＩＥＡ（１～５当量）を添加した。反応混合物を室温または６０℃で１８時間まで撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$またはブラインでクエンチし、水層をＥＡまたはＤＣＭで抽出し、有機層を$MgSO_4$で乾燥させた。あるいは、反応混合物をＥＡまたはＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、有機層を$MgSO_4$で乾燥させた。溶媒を濃縮し、最終生成物をクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣによって精製した。あるいは、最終生成物を粗反応混合物から直接精製してもよく、粗反応混合物を精製せずに次の工程において使用してもよい。
【０２９７】
化合物１２８は、一般的な手順１３、６、２、次いで８を使用して調製した。化合物１２９～１３１は、一般的な手順１３、６、２、次いで８を使用して調製した。化合物１６６～１７４はＩＮＴ－４から一般的な手順１３、次いで８を使用して調製した。
【０２９８】
一般的な手順１４．カルバメートの調製

ＤＣＭまたはアセトニトリル中のクロロギ酸ニトロフェニル（１．１当量）の撹拌溶液に、０℃で、ＤＣＭまたはアセトニトリル中の適切なアルコールまたはフェノール（１当量）を添加した後、ピリジンまたはK_2CO_3（２当量）を添加した。９０分後、反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製し、該アルコールまたはフェノールの活性化されたニトロフェニルカルバメートを得た。あるいは、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、該アルコールまたはフェノールの活性化されたニトロフェニルカルバメートを得てもよい。得られたニトロフェニルカルバメート（１当量）をＤＣＭおよびピリジン（２．０当量）に溶解させ、次いで、アミン（１当量）のＤＣＭ溶液に滴下した。触媒量のＤＭＡＰを添加した。反応混合物を室温または５０℃で１８時間まで撹拌した。粗反応混合物をＤＣＭで希釈し、$NaHCO_3$で洗浄し、有機層を$MgSO_4$で乾燥させた。溶媒を濃縮し、最終生成物をクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣによって精製した。あるいは、粗反応混合物を濃縮し、精製せずに次の工程において使用してもよい。

【０２９９】

化合物２８１はＩＮＴ－９から一般的な手順１４、８次いで１２を使用して調製した。化合物２９４および２９５は、ＩＮＴ－４および一般的な手順１４、次いで８を使用して調製した。化合物２９６は、ＩＮＴ－９および一般的な手順１４、次いで８を使用して調製した。

【０３００】

一般的な手順１５．尿素の調製

ＤＣＭ中のクロロギ酸ニトロフェニル（１．１当量）の撹拌溶液に、０℃で、適切なアミン（１当量）およびＤＩＥＡ（２当量）のＴＨＦ溶液を添加（滴下）した。９０分後、別の適切なアミン（１当量）およびＤＩＥＡ（２当量）のＤＣＭ溶液を反応混合物に添加した。触媒量のＤＭＡＰを添加した。４０時間後、混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製した。

【０３０１】

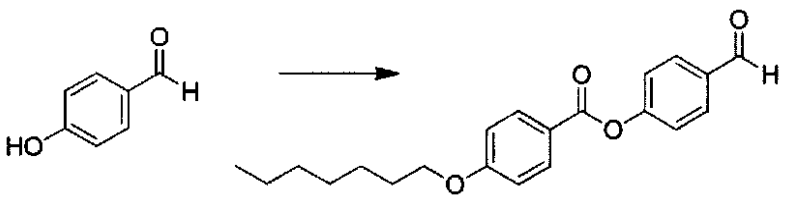
化合物２９７は、一般的な手順１５、次いで８を使用して調製した。

【０３０２】

４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－ホルミルフェニル（ＩＮＴ－１２）

【０３０３】

【化５９】



【０３０４】

一般的な手順２を使用して調製：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸（１．０ｇ、４．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ（１滴）および塩化オキサリル（０．４７ｍＬ、５．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。溶媒を高真空下で蒸発させた。ＤＣＭ（１０ｍＬ）を添加し、反応混合物を再度蒸発させて乾固させた。残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解させ、次いで、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－ヒドロキシベンズアルデヒド（０．５６ｇ、４．６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．７０６ｍＬ、５．０７ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に０℃で添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$（１０ｍＬ）でクエンチした。水相をＤＣＭで抽出し、合わせた有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮し、９７７ｍｇ（６２％）の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－ホルミルフェニルＩＮＴ－１２を得、これを精製せずに次の工程において使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{21}H_{24}O_4$についての計算値：３４０；実測値３４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１１．９１分（方法２）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１０．０３　（ｓ，　１Ｈ），　８．１９　－

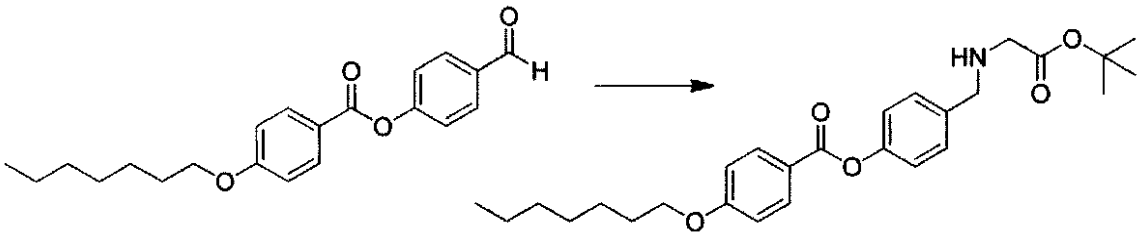
７．９１（ｍ，４Ｈ），７．６３－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．０１（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．０７（ｍ，８Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３０５】

４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）アミノ）メチル）フェニル（ＩＮＴ－１３）

【０３０６】

【化６０】



【０３０７】

一般的な手順１２を使用して調製：ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－ホルミルフェニルＩＮＴ－１２（６．０ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－アミノ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル塩酸塩（３．３ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）を添加した。２時間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（７．５ｇ、３２．３ｍｍｏｌ）を添加した。１２時間撹拌した後、反応混合物を$NaHCO_3$で希釈し、有機層を分離した。残った水層をＤＣＭで抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、１５５ｍｇ（１９％）の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）アミノ）メチル）フェニルＩＮＴ－１３を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{27}H_{37}NO_5$についての計算値：４５５；実測値４５６［Ｍ＋Ｈ］＋、t_R＝３．２７分（方法１）。１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．１８－８．０９（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１８－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．０１－６．８８（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｓ，２Ｈ），３．２３（ｓ，２Ｈ），１．８９－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４１（ｓ，９Ｈ），１．４５－１．２１（ｍ，６Ｈ），１．１５－１．０６（ｍ，２Ｈ），０．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３０８】

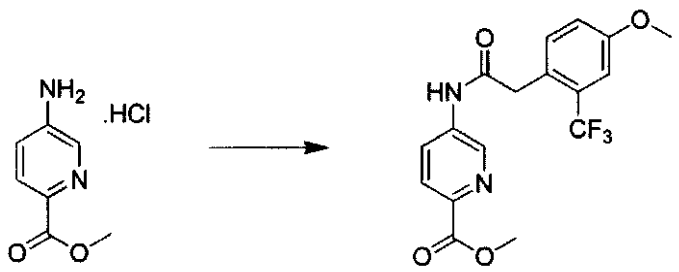
化合物１３２は、ＩＮＴ－１３および一般的な手順１３、次いで８を使用して調製した。化合物１７７はＩＮＴ－１３から一般的な手順７、次いで５を使用して調製した。化合物１７８は、ＩＮＴ－１３および４－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンズアミド）メチル）安息香酸から一般的な手順６、次いで８を使用して調製した。

【０３０９】

５－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ピコリン酸メチル（ＩＮＴ－１４）

【０３１０】

【化６１】



【０３１１】

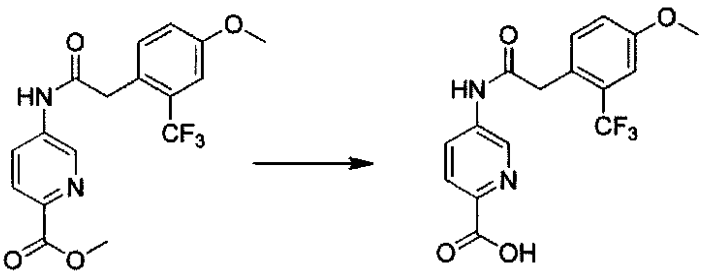
一般的な手順６を使用して調製：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（２００ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２１０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、５－アミノピコリン酸メチル塩酸塩（１５６ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を添加した後、トリエチルアミン（２２６ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応混合物をＥＡ（１０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（１０ｍＬ）、NH_4Cl（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮し、７８ｍｇ（２５％）の５－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ピコリン酸メチルＩＮＴ－１４を得、これを精製せずに次の工程において使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値$C_{17}H_{15}F_3N_2O_4$：３６８；実測値３６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．０６分（方法１）。

【０３１２】

５－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ピコリン酸（ＩＮＴ－１５）

【０３１３】

【化６２】



【０３１４】

一般的な手順９を使用して調製：ＭｅＯＨ（１ｍＬ）およびＴＨＦ（４ｍＬ）中の５－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ピコリン酸メチルＩＮＴ－１４（７４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２Ｎ　ＮａＯＨ（１ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで濃縮した。残渣を水（１ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌで酸性化してｐＨ２にした。生じた析出物を濾過によって単離し、濾過ケークを水で洗浄した。粗生成物を真空乾燥させ、４８ｍｇ（６７％）の５－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ピコリン酸ＩＮＴ－１５を得、これを精製せずに次の工程において使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値$C_{16}H_{13}F_3N_2O_4$：３５４；実測値３５５、t_R＝２．６６分（方法１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１０．７１　（ｓ，　１Ｈ），　８．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２９　－　７．１０　（ｍ，　２Ｈ），　３．９２　（ｓ，　２Ｈ），　３．８２　（ｄ，　Ｊ　＝

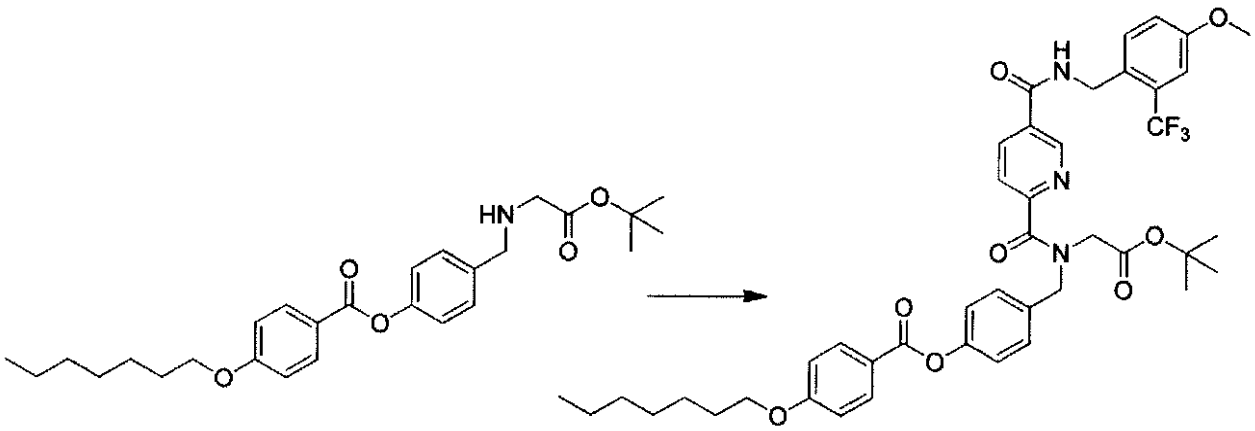
５．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　３．３５　（ｓ，　１Ｈ）。

【０３１５】

４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－５－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ピコリンアミド）メチル）フェニル（ＩＮＴ－１６）

【０３１６】

【化６３】



【０３１７】

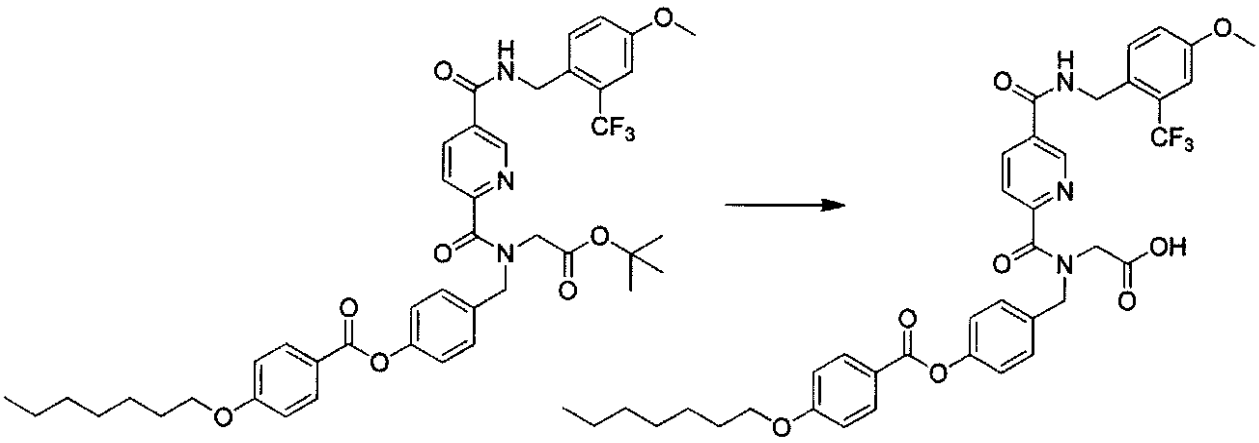
一般的な手順６を使用して調製：ＤＭＦ（１ｍＬ）中の５－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ピコリン酸ＩＮＴ－１５（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＨＡＴＵ（２２．５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）アミノ）メチル）フェニルＩＮＴ－１３（３０．８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加した後、トリエチルアミン（１１．４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。最終生成物をＨＰＬＣ精製によって単離し、４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－５－（２－（４－メトキシ－２（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ピコリンアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－１６を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{43}H_{48}F_3N_3O_8$についての計算値：７９２；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝４．１１分（方法７）。

【０３１８】

２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－５－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ピコリンアミド）酢酸（化合物２９８）

【０３１９】

【化６４】



【０３２０】

一般的な手順８を使用して調製：ＤＣＭ（１ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－５－（２－（４－メトキシ－２（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ピコリンアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－１６（１８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．１ｍＬ）およびＤＣＭ（０．２ｍＬ）の溶液を添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。溶媒を高真空下で蒸発させ、１２ｍｇ（７５％）の２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－５－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ピコリンアミド）酢酸２９８を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{39}H_{40}F_3N_3O_8$についての計算値：７３６；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝１１．３６分（方法２）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１２．６５　（ｓ，　１Ｈ），　１０．６０　（ｓ，　１Ｈ），　８．７２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．１，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１９　－　８．０９　（ｍ，　１Ｈ），　８．０９　－　７．９７　（ｍ，　２Ｈ），　７．７１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２８．２，　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．８，　８．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．２７　－　７．１５　（ｍ，　４Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　２３．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．３０　（ｓ，　１Ｈ），　４．０８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９７　（ｓ，　１Ｈ），　３．８９　（ｓ，　２Ｈ），　３．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．７３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．５，　６．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．５０　－　１．１５　（ｍ，　８Ｈ），　０．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０３２１】

化合物２９９は、ＩＮＴ－１３および６－アミノニコチン酸メチルを用い、一般的な手順６、１０、６、次いで８を使用することにより化合物２９８と同様にして調製した。化合物３００は、ＩＮＴ－１３および２－フルオロ－４－アミノ安息香酸メチルを用い、一般的な手順６、９、６、次いで８を使用することにより化合物２９８と同様にして調製した。化合物３０１は、ＩＮＴ－１３および２－ヒドロキシ－４－アミノ安息香酸メチルを用い、一般的な手順６、９、６、次いで８を使用することにより化合物２９８と同様にして調製した。化合物３０２は、ＩＮＴ－１３および３－メチル－４－アミノ安息香酸メチルを用い、一般的な手順７、９、６、次いで８を使用することにより化合物２９８と同様にして調製した。化合物３０３は、ＩＮＴ－１３および３－フルオロ－４－アミノ安息香酸メチルを用い、一般的な手順７、９、６、次いで８を使用することにより化合物２９８と同様にして調製した。化合物３０４は、ＩＮＴ－１３および３－ヒドロキシ－４－アミノ安息香酸メチルを用い、一般的な手順７、９、６、次いで８を使用することにより化合物２９８と同様にして調製した。化合物３０５は、ＩＮＴ－１３および４－アミノ－２－

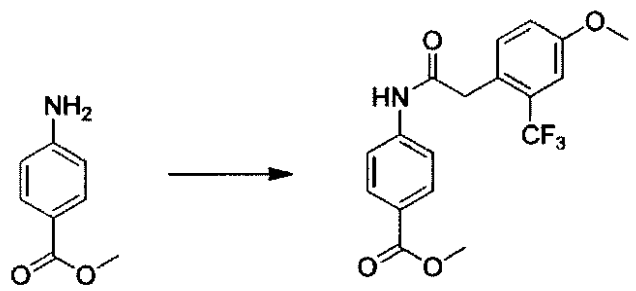
メチル安息香酸メチルを用い、一般的な手順７、９、６、次いで８を使用することにより化合物２９８と同様にして調製した。化合物３０６は、ＩＮＴ－１３および４－アミノ－３－イソプロポキシ安息香酸メチルを用い、一般的な手順７、９、６、次いで８を使用することにより化合物２９８と同様にして調製した。化合物３０７は、ＩＮＴ－１３および４－アミノ－３－クロロ安息香酸メチルを用い、一般的な手順７、９、６、次いで８を使用することにより化合物２９８と同様にして調製した。

【０３２２】

５－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ピコリン酸メチル（ＩＮＴ－１７）

【０３２３】

【化６５】



【０３２４】

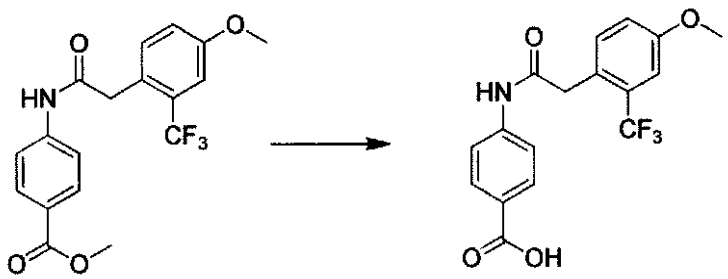
一般的な手順６を使用して調製：ＩＮＴ－１７を、４－アミノ安息香酸メチルの代わりに５－アミノピコリン酸メチル塩酸塩を使用してＩＮＴ－１４と同様の様式で調製し、２．１ｇ（６７％）の４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸メチルＩＮＴ－１７を得、これを精製せずに次の工程において使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{18}H_{16}F_3NO_4$についての計算値：３６７；実測値３６８、t_R＝３．４５分（方法１）。

【０３２５】

４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸（ＩＮＴ－１８）

【０３２６】

【化６６】



【０３２７】

一般的な手順９を使用して調製：ＩＮＴ－１８をＩＮＴ－１７からＩＮＴ－１５と同様の様式で調製し、１．７８ｇ（８８％）の４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸ＩＮＴ－１８を得、これを精製せずに次の工程において使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{17}H_{14}F_3NO_4$についての計算値：３５３；実測値３５４、t_R＝２．９３分（方法１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１２．６９　（ｓ，　１Ｈ），　１０．４６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９９　－　７．７７　（ｍ，　２Ｈ），　７．７５　－　７．５５　（ｍ，　２Ｈ），　７．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　－

７．１０（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ）。

【０３２８】

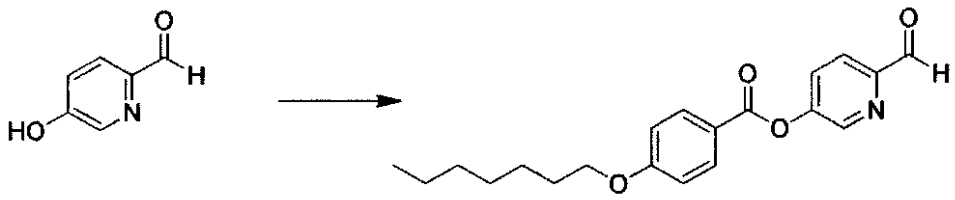
化合物３０８および３０９は、ＩＮＴ－１２およびＩＮＴ－１８を使用し、一般的な手順１２、７、次いで８を用いて調製した。

【０３２９】

４－（ヘプチルオキシ）安息香酸６－ホルミルピリジン－３－イル（ＩＮＴ－１９）

【０３３０】

【化６７】



【０３３１】

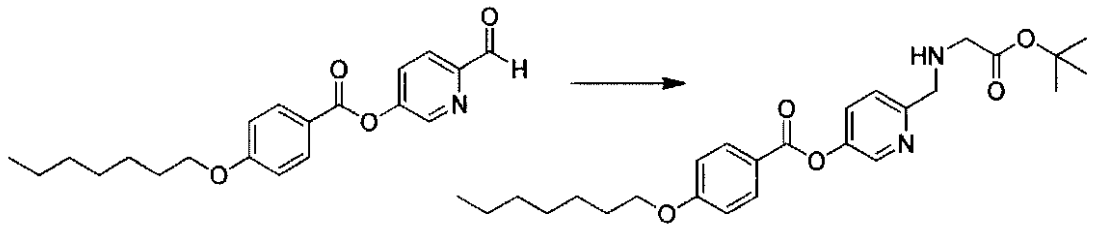
一般的な手順２を使用して調製：ＩＮＴ－１９を、４－ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに５－ヒドロキシピコリンアルデヒドを使用してＩＮＴ－１２と同様の様式で調製し、５０ｍｇ（３５％）の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸６－ホルミルピリジン－３－イルＩＮＴ－１９を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{20}H_{23}NO_4$についての計算値：３４１；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝４．６１分（方法１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １０．０９（ｄ，Ｊ＝０．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８－８．１１（ｍ，２Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄｄ，Ｊ＝８．５，２．５，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－６．８８（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，６．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．５３－１．２０（ｍ，７Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３３２】

４－（ヘプチルオキシ）安息香酸６－（（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）アミノ）メチル）ピリジン－３－イル（ＩＮＴ－２０）

【０３３３】

【化６８】



【０３３４】

一般的な手順１２を使用して調製：ＩＮＴ－２０をＩＮＴ－１９からＩＮＴ－１３と同様の様式で調製し、４０ｍｇ（６０％）の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸６－（（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）アミノ）メチル）ピリジン－３－イルＩＮＴ－２０をオフホワイト色の固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{26}H_{36}N_2O_5$についての計算値：４５６；実測値４５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．１２分（方法１）。

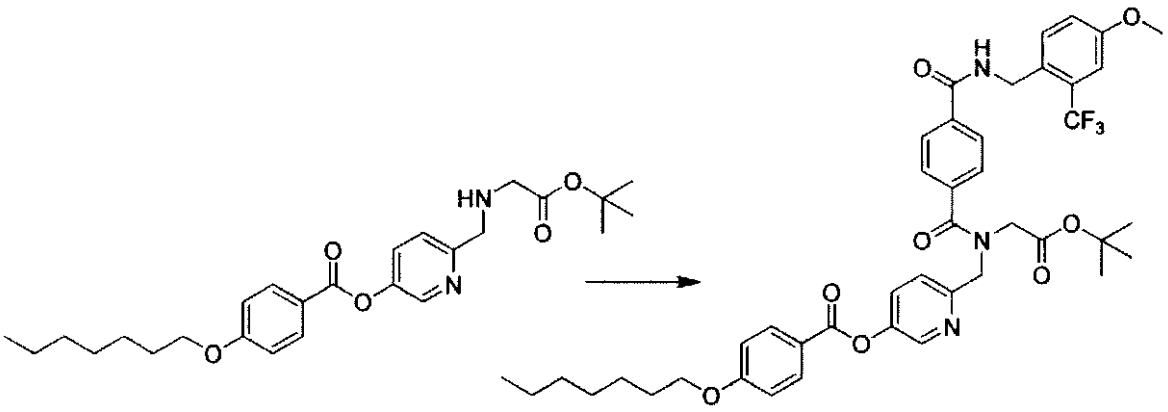
【０３３５】

４－（ヘプチルオキシ）安息香酸６－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オ

キソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）ピリジン－３－イル（ＩＮＴ－２１）

【０３３６】

【化６９】



【０３３７】

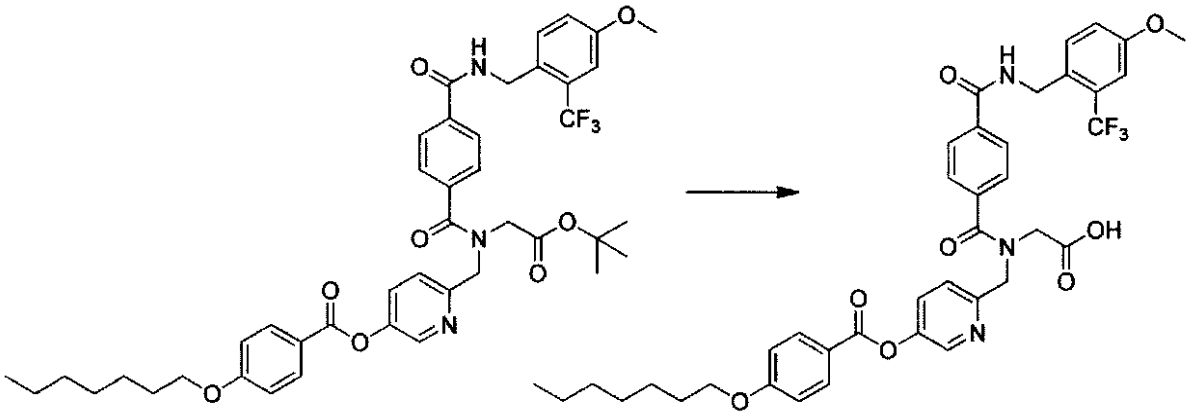
一般的な手順６を使用して調製：ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸ＩＮＴ－１８（４０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（４５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、４－（ヘプチルオキシ）安息香酸６－（（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）アミノ）メチル）ピリジン－３－イルＩＮＴ－２０（６１．７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した後、トリエチルアミン（２２．８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。最終生成物をＨＰＬＣ精製によって単離し、４－（ヘプチルオキシ）安息香酸６－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）ピリジン－３－イルＩＮＴ－２１を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{43}H_{48}F_3N_3O_8$についての計算値：７９２；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝４．８３分（方法１）。

【０３３８】

２－（Ｎ－（（５－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ピリジン－２－イル）メチル）－４－（２－（４－メトキシ－２（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸（化合物３１０）

【０３３９】

【化７０】



【０３４０】

一般的な手順８を使用して調製：ＤＣＭ（１ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸６－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）

ピリジン－３－イルＩＮＴ－２１（４０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．１ｍＬ）のＤＣＭ（０．２ｍＬ）溶液を添加し、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。溶媒を高真空下で蒸発させ、２３ｍｇ（７５％）の２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－５－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ピコリンアミド）酢酸３１０を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{39}H_{40}F_3N_3O_8$についての計算値：７３５；実測値７３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１１．０２分（方法２）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１３．０６　－　１２．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１０．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．８２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　３５．０，　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．５１　（ｍ，　２Ｈ），　７．４１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　２７．９，　８．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．２７　－　７．０７　（ｍ，　５Ｈ），　４．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　３５．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０９　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　３．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　３．６２　（ｓ，　３Ｈ），　１．７４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．６，　６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３６　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　２３．７，　１５．１，　５．１　Ｈｚ，　８Ｈ），　０．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０３４１】

化合物３１１は、ＩＮＴ－１８および一般的な手順１３、６、２、次いで８を使用して調製した。化合物３１２は、ＩＮＴ－１８および一般的な手順２、１２、６、次いで８を使用して調製した。

【０３４２】

一般的な手順１６．鈴木カップリングを介したビアリールの調製

アセトニトリルと水（１０：１）またはＴＨＦ、アセトニトリルおよび水（２：２：１）中の臭化アリールまたは塩化アリールまたはヨウ化アリール（１当量）の撹拌溶液に、Na_2CO_3（１～２当量）および適切なボロン酸（１．２～１．５当量）を添加した。反応混合物をN_2で１０分間脱気し、次いで、適当なパラジウム触媒（例えば、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）または$Pd(Ph_3)_4$など）（０．０５当量）を添加した。反応混合物をN_2で５分間脱気し、次いで、マイクロ波反応器内で１００～１１０℃にて１時間まで加熱した。粗反応混合物を$NaHCO_3$でクエンチした。水層をＤＣＭで抽出し、有機層を$MgSO_4$で乾燥させた。溶媒を濃縮し、最終生成物をクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣによって精製した。あるいは、粗反応混合物をＤＣＭで希釈し、相分離カートリッジに通し、次いで濃縮し、さらに精製せずに次の工程において使用してもよい。

【０３４３】

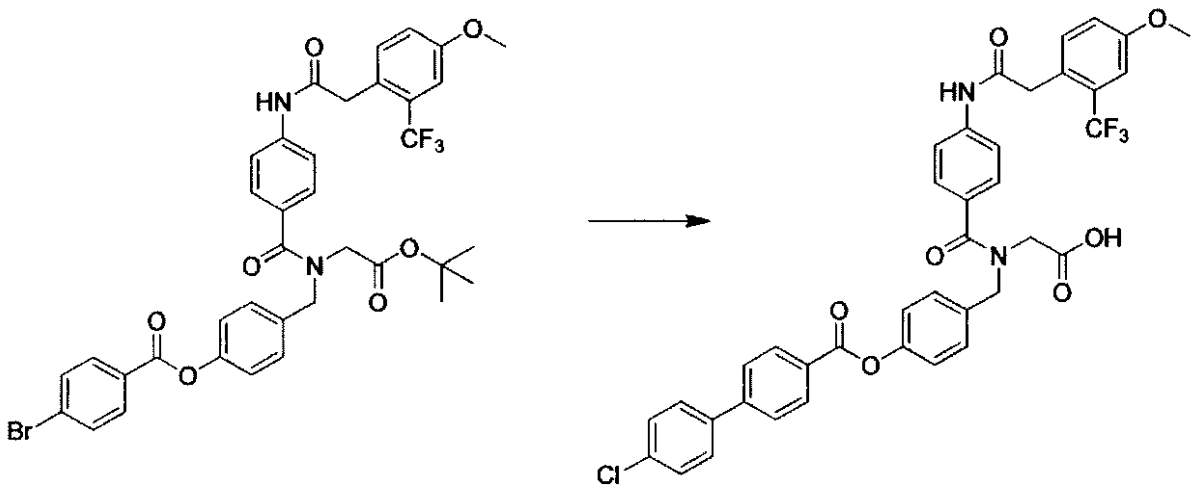
化合物１９０はＩＮＴ－７から一般的な手順２、１６、次いで８を使用して調製した。化合物２７９～２８０はＩＮＴ－９から一般的な手順２、１６、次いで８を使用して調製した。化合物２８２～２９２はＩＮＴ－１０から一般的な手順１６、次いで８を使用して調製した。

【０３４４】

２－（Ｎ－（４－（（４’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸（化合物２８２）

【０３４５】

【化７１】



【０３４６】

一般的な手順１６、次いで８を使用して調製：マイクロ波容器内の４－ブロモ安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）フェニルＩＮＴ－１０（５０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）に、Na_2CO_3（１５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、４－クロロベンゼンボロン酸（１７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（１ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）を添加した。この懸濁液をN_2で脱気し、次いで$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２．６ｍｇ、３．６４μｍｏｌ）で処理し、さらに脱気した。反応混合物をマイクロ波装置中で撹拌しながら１００℃で３０分間加熱した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、相分離器カートリッジに通した。有機層を単離し、３ｍＬまで濃縮し、次いでＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し、１７ｍｇ（３１％）の２－（Ｎ－（４－（（４’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸２８２を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{39}H_{30}ClF_3N_2O_7$についての計算値：７３１；実測値７３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝８．８９分（方法９）。

【０３４７】

２－（（４－ヒドロキシベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－２２）

【０３４８】

【化７２】



【０３４９】

一般的な手順１３を使用して調製：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－（アミノメチル）フェノール（２．０ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（４．５３ｍＬ、３２．５ｍｍｏｌ）を添加した後、２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．４０ｍＬ、１６．２ｍｍｏｌ）を３０分間にわたって滴下した。室温でさらに１時間撹拌した後、反応混合物をＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、水（２×１００ｍＬ）で洗浄した。有機物を単離し、シリカゲルに予備吸収させ、次いでシリカゲルクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、１．８６ｇ（４８％）の２－（（４－ヒドロキシベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－２２を白色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　C_1

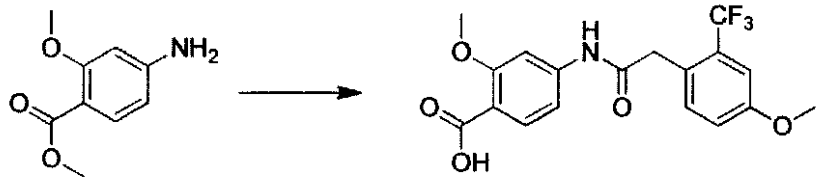
$_{3}H_{19}NO_{3}$についての計算値：２３７　実測値２３６［Ｍ－Ｈ］$^{-}$、t_{R}＝１．２０分（方法１０）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　９．２４　（ｓ，　１Ｈ），　７．１２　－　７．０５　（ｍ，　２Ｈ），　６．７３　－　６．６６　（ｍ，　２Ｈ），　３．５５　（ｓ，　２Ｈ），　３．１２　（ｓ，　２Ｈ），　２．１５　（ｓ，　１Ｈ）　１．４１　（ｓ，　９Ｈ）。

【０３５０】

２－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸（ＩＮＴ－２３）

【０３５１】

【化７３】



【０３５２】

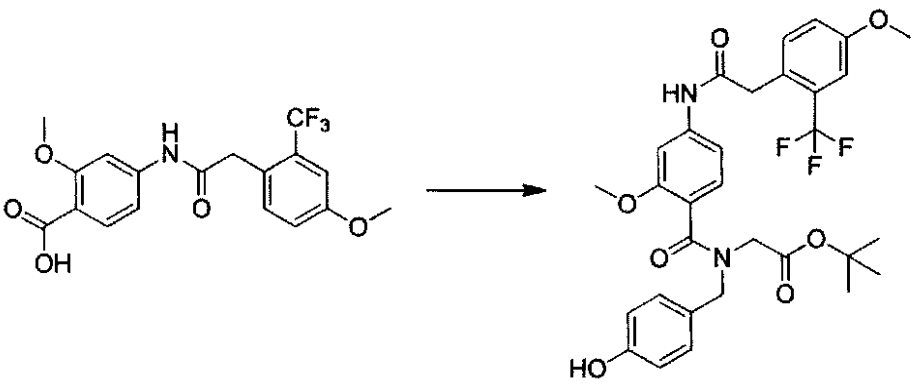
一般的な手順６および９を使用して調製：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（５００ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）、４－アミノ－２－メトキシ安息香酸メチル（３８７ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（７４４μＬ、５．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＨＡＴＵ（８５２ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、反応混合物をＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄した。有機層をシリカゲルに予備吸収させ、次いでクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、白色固形物を得た。この固形物をＴＨＦ（１５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で希釈し、次いで１Ｎ　ＬｉＯＨ（４２７μｌ、４．２７ｍｍｏｌ）を添加し、この溶液を室温で撹拌した。１８時間後、反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）の添加によって酸性にし、有機物を真空除去した。残渣をＥＡ（１００ｍＬ）で抽出し、有機物をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を濃縮し、４０４ｍｇ（４９％）の２－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸ＩＮＴ－２３を白色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{18}H_{16}F_{3}NO_{5}$についての計算値：２３７　実測値２３６［Ｍ－Ｈ］$^{-}$、t_{R}＝１．９０分（方法１０）。

【０３５３】

２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－２－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－２４）

【０３５４】

【化７４】



【０３５５】

一般的な手順６を使用して調製：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸ＩＮＴ－２３（４０４ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、２－（（４－ヒドロキシベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－２２（２５０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３６７μＬ、２．６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（４２１ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を添加した。２時間後、反応混合物をＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（２×１５０ｍＬ）で洗浄した。有機物をシリカゲルに予備吸収させ、次いでクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、６３３ｍｇ（９９％）の２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－２－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－２４をワックス状の固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{31}H_{33}F_3N_2O_7$についての計算値：６０２　実測値６０１［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝２．２９分（方法１０）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ　１００°Ｃ）　δ　１０．２５　（ｓ，　１Ｈ），　９．２８　（ｓ，　１Ｈ），　７．５２　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　－　７．０４　（ｍ，　５Ｈ），　６．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２０．５，　７．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．５２　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　４．２２　（ｓ，　１Ｈ），　３．８１　（ｍ，　９Ｈ），　３．６２　（ｓ，　１Ｈ），　１．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　４．５Ｈ），　１．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　４．５Ｈ）。

【０３５６】

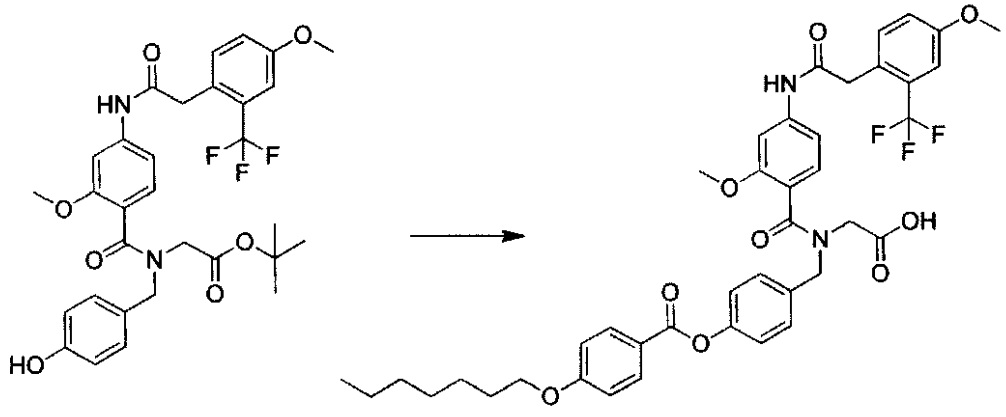
化合物３１３～３１４は、ＩＮＴ－２４および一般的な手順２、次いで８を使用して調製した。

【０３５７】

２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－２－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸（化合物３１３）

【０３５８】

【化７５】



【０３５９】

一般的な手順２、次いで８を使用して調製：ＤＣＭ（２ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸（４３ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ（１滴）および塩化オキサリル（０．０１６ｍＬ、０．１８３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物に、２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－２－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－２４（９２．０ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０４３ｍＬ、０．３０５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。２時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、生成物をクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン＋１％酢酸

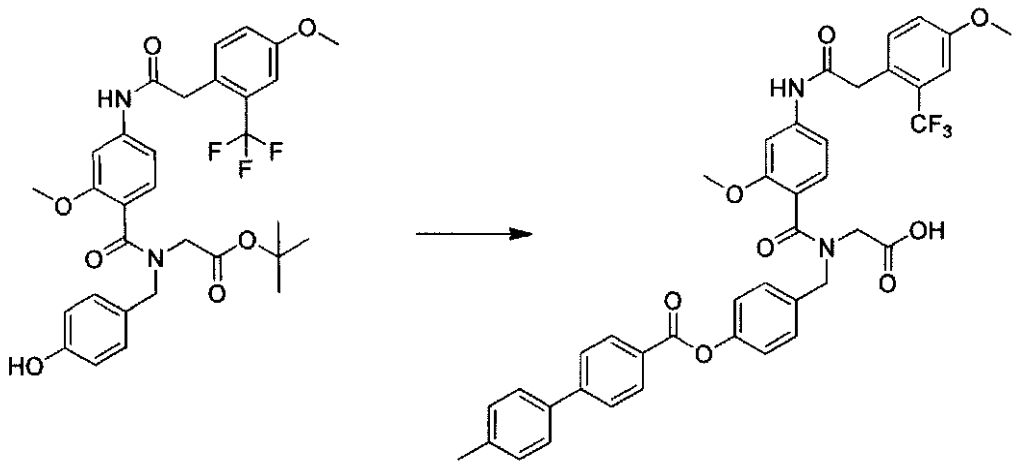
）によって精製し、１８．０ｍｇ（１５％）の２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－２－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸３１３を白色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{41}H_{43}F_3N_2O_9$についての計算値：７６４；実測値７６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝９．３９分（方法９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ　ａｔ　５０°Ｃ）　δ　１２．８８　－　１２．１９（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　１０．２５　－　１０．１２（ｓ，　１Ｈ），　８．１１　－　８．０２（ｍ，　２Ｈ），　７．５２　－　７．３９（ｍ，　３Ｈ），　７．２９　－　７．０７（ｍ，　９Ｈ），　４．９２　－　４．５４（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　４．４１（ｓ，　１Ｈ），　４．１６　－　４．０６（ｔｄ，Ｊ＝６．５，　１．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０６　－　３．９２（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　３．９０　－　３．８０（ｍ，　５Ｈ），　３．８０　－　３．７３（ｍ，　３Ｈ），　１．８１　－　１．７０（ｍ，　２Ｈ），　１．４９　－　１．２５（ｍ，　９Ｈ），　０．９３　－　０．８４（ｍ，　３Ｈ）。

【０３６０】

２－（２－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニル）オキシ）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物３１４）

【０３６１】

【化７６】



【０３６２】

一般的な手順２、次いで８を使用して調製：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（５７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ＤＭＦ（２滴）および塩化オキサリル（２５μＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物に、２－（Ｎ－（４－ヒドロキシベンジル）－２－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－２４（１０８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（６２μＬ、０．４５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いでＴＦＡ（３ｍＬ）を添加した。２時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し、２３．１ｍｇ（１７％）の２－（２－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニル）オキシ）ベンジル）ベンズアミド）酢酸３１４を白色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{41}H_{35}F_3N_2O_8$についての計算値：７４０；実測値７４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１０．３３分（方法９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１２．７７（ｓ，　１Ｈ），　１０．３４（ｓ，　０．５Ｈ），　１０．３２（ｓ，　０．５Ｈ），　８．２５　－　８．１５（ｍ，　２Ｈ），

７．９３　－　７．８５　（ｍ，　２Ｈ），　７．７４　－　７．６４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　６．３，　２．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５３　－　７．３９　（ｍ，　３Ｈ），　７．３９　－　７．０７　（ｍ，　９Ｈ），　５．０１　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　４．４２　（ｓ，　１Ｈ），　３．９０　－　３．６５　（ｍ，　１０Ｈ），　２．３８　（ｓ，　３Ｈ）。

【０３６３】

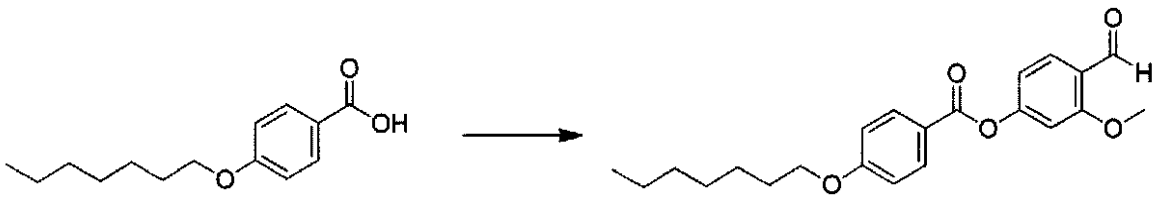
化合物３１５は、ＩＮＴ－２２および３－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸を用い、一般的な手順６、２、次いで８を使用することにより化合物３１４と同様にして調製した。

【０３６４】

４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－ホルミル－３－メトキシフェニル（ＩＮＴ－２５）

【０３６５】

【化７７】



【０３６６】

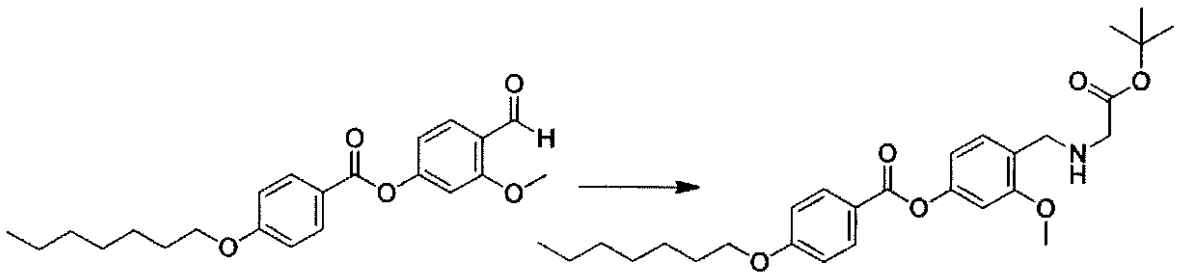
一般的な手順２を使用して調製：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸（１．４１ｇ、５．９８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ（３滴）および塩化オキサリル（０．５８９ｍＬ、６．８７ｍｍｏｌ）を添加した。２時間撹拌した後、反応混合物を、４－ヒドロキシ－２－メトキシベンズアルデヒド（１ｇ、６．５７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．２５ｍＬ、８．９６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に添加し、１８時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層をシリカゲルに予備吸収させ、クロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、３４０ｍｇ（１５％）の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－ホルミル－３－メトキシフェニルＩＮＴ－２５を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{22}H_{26}O_5$についての計算値：３７０；実測値３７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．１７分（方法１０）。

【０３６７】

４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）アミノ）メチル）－３－メトキシフェニル（ＩＮＴ－２６）

【０３６８】

【化７８】



【０３６９】

一般的な手順１２を使用して調製：ジエチルエーテル（２０ｍＬ）中の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－ホルミル－３－メトキシフェニル（３４０ｍｇ、０．９１８ｍｍｏｌ）ＩＮＴ－２５、２－アミノ酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＨＣｌ（１５４ｍｇ、０．９１８ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１２８μＬ、０．９１８ｍｍｏｌ）および硫酸マグネシウム（５００

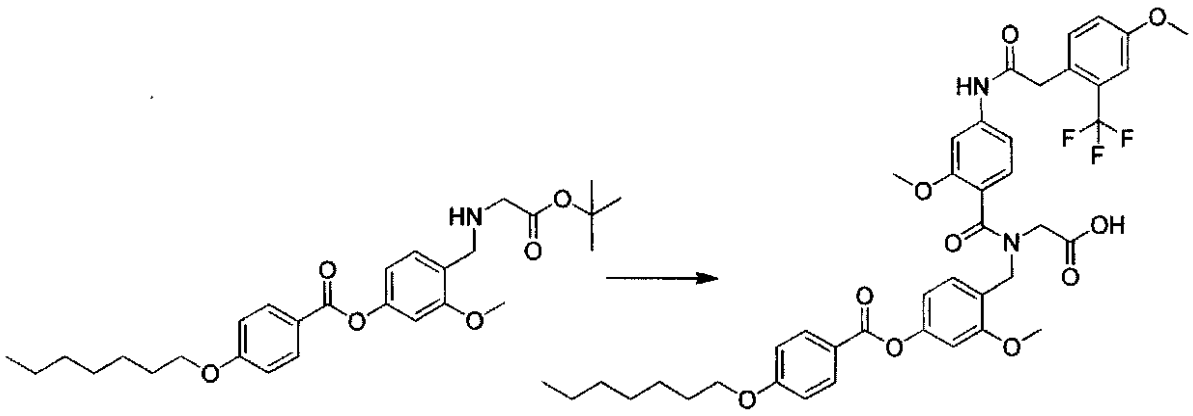
ｍｇ）の懸濁液を１８時間激しく撹拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を真空除去した。粗製物質をＴＨＦ／ＭｅＯＨ（１０ｍＬ、１０ｍＬ）に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム（３４．７ｍｇ、０．９１８ｍｍｏｌ）を０℃に冷却しながら添加した。室温で１時間撹拌した後、反応物を$NaHCO_3$（１０ｍＬ）でクエンチし、溶媒を真空除去した。残渣を$NaHCO_3$（５０ｍＬ）で希釈し、生成物をＥＡ（１００ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、シリカゲルに予備吸収させ、次いでクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、２７０ｍｇ（５８％）の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）アミノ）メチル）－３－メトキシフェニルＩＮＴ－２６を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{28}H_{39}NO_6$についての計算値：４８５；実測値４８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．２３分（方法１０）。

【０３７０】

２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）－２－メトキシベンジル）－２－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸（化合物３１６）

【０３７１】

【化７９】



【０３７２】

一般的な手順６、次いで８を使用して調製：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸ＩＮＴ－２３（１０７ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（７７μｌ、０．５５６ｍｍｏｌ）および４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）アミノ）メチル）－３－メトキシフェニルＩＮＴ－２６（１３５ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１１１ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間放置した。反応混合物をＥＡ（５０ｍＬ）で希釈した。有機相をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、次いでシリカゲルに予備吸収させ、クロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製した。単離した物質をＤＣＭ（３ｍＬ）およびＴＦＡ（２ｍＬ）に溶かし、室温で２時間撹拌した。２時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し、２１ｍｇ（９．４％）の２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）－２－メトキシベンジル）－２－メトキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸３１６を白色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{42}H_{45}F_3N_2O_{10}$についての計算値：７９４；実測値７９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１０．０２分（方法９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１２．７５　－　１２．５７　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　１０．３３　（ｓ，　０．５Ｈ），　１０．３０　（ｓ，　０．５Ｈ），　８．１２　－　８．００　（ｍ，　２Ｈ），　７．５２　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　７．２６　－　７．０３　（ｍ，　６．５Ｈ），　６．９７　（ｄ，　Ｊ　＝

２．２　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　６．９２　－　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　２．１　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　５．００－４．７０　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　４．３５　（ｓ，　１Ｈ），　４．０９　（ｔｄ，　Ｊ　＝　６．６，　２．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８８　－　３．８３　（ｍ，　５Ｈ），　３．８２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．７０　（ｓ，　１．５Ｈ），　３．６４　（ｓ，　１．５Ｈ），　１．８０　－　１．７０　（ｍ，　２Ｈ），　１．４８　－　１．２４　（ｍ，　８Ｈ），　０．９３　－　０．８４　（ｍ，　３Ｈ）。

【０３７３】

化合物２７２は、ＩＮＴ－１８およびＩＮＴ－２６を用い、一般的な手順６、次いで８を使用することにより化合物３１６と同様にして調製した。

【０３７４】

化合物３１７～３１９はＩＮＴ－１２から一般的な手順１２、７、次いで８を使用して調製した。

【０３７５】

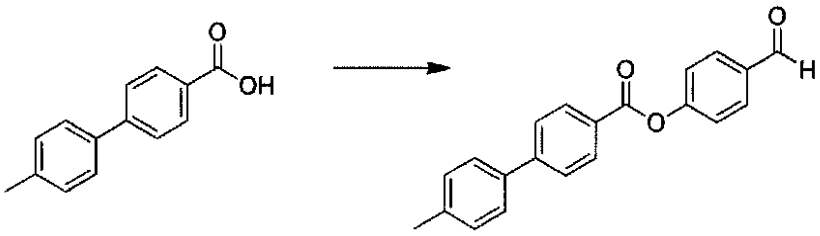
化合物３２０はＩＮＴ－１２およびＩＮＴ－１８から一般的な手順１２、７、次いで８を使用して調製した。化合物３２１はＩＮＴ－１２から一般的な手順１２、７、８、６、次いで８を使用して調製した。化合物３２２および３２３は、一般的な手順１３、６、２、次いで８を使用して調製した。

【０３７６】

４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸４－ホルミルフェニル（ＩＮＴ－２７）

【０３７７】

【化８０】



【０３７８】

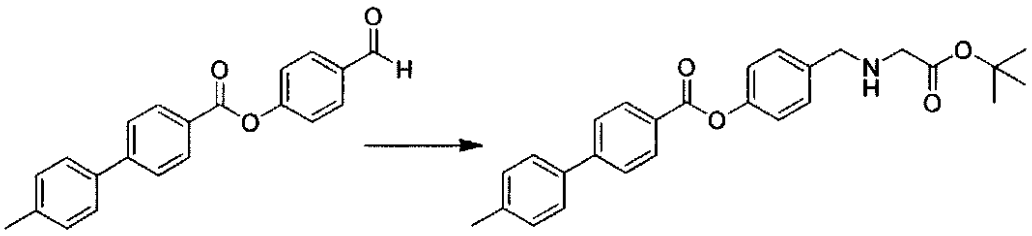
一般的な手順２を使用して調製：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（０．５ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ（３滴）、次いで塩化オキサリル（０．２６２ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ）を添加し、２時間放置した。反応混合物を、４－ヒドロキシベンズアルデヒド（０．３１ｇ、２．６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．４ｍＬ、２．８２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に添加し、１８時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層をシリカゲルに予備吸収させ、次いでクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、３００ｍｇ（４０％）の４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸４－ホルミルフェニルＩＮＴ－２７を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{21}H_{16}O_3$についての計算値：３１６；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝４．２５分（方法１）。

【０３７９】

４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸４－（（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）アミノ）メチル）フェニル（ＩＮＴ－２８）

【０３８０】

【化８１】



【０３８１】

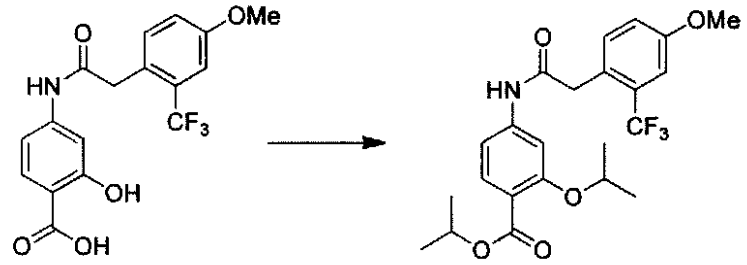
一般的な手順１２を使用して調製：ＩＮＴ－２８はＩＮＴ－２７からＩＮＴ－１３と同様の様式で調製し、５０％収率を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{27}H_{29}NO_4$についての計算値：４３１；実測値４３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．９９分（方法１）。

【０３８２】

２－イソプロポキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸イソプロピル（ＩＮＴ－２９）

【０３８３】

【化８２】



【０３８４】

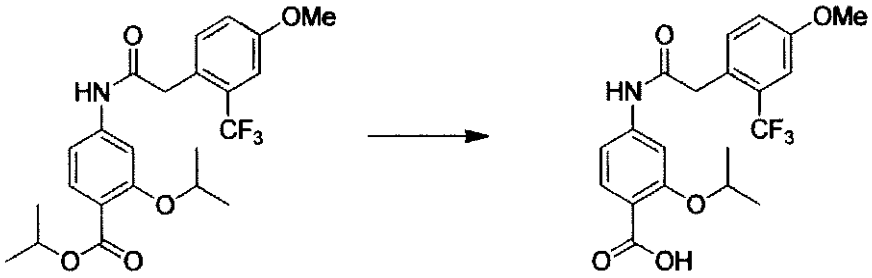
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－ヒドロキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸（４０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２３．６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－ブロモプロパン（５６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で２４時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３０ｍＬ）、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させた。シリカゲルカラム（ＥＡ／ヘキサン）による粗生成物の精製により、３５ｍｇ（７３％）の２－イソプロポキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸イソプロピルＩＮＴ－２９を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{23}H_{26}F_3NO_5$についての計算値：４５３；実測値４５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．８３分（方法１）。

【０３８５】

２－イソプロポキシ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸（ＩＮＴ－３０）

【０３８６】

【化８３】



【０３８７】

一般的な手順９を使用して調製：ＩＮＴ－３０をＩＮＴ－２９からＩＮＴ－１８と同様にして調製し、６５％収率を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{20}H_{20}F_3NO_5$についての計算値：４１１；実測値４１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．１７分（方法１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１２．１６　（ｓ，　１Ｈ），　１０．３８　（ｓ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　７．１０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４９　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１２．１，　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　１１．８　Ｈｚ，　５Ｈ），　１．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　６Ｈ）。

【０３８８】

化合物３２４は、ＩＮＴ－２８およびＩＮＴ－３０を用い、一般的な手順６、次いで８を使用することにより化合物２９８と同様にして調製した。化合物３２５は、ＩＮＴ－２８および４－アミノ－２－クロロ安息香酸メチルを用い、一般的な手順６、１０、６、次いで８を使用することにより化合物２９８と同様にして調製した。化合物３２６は、ＩＮＴ－２８および４－アミノ－２－メチル安息香酸メチルを用い、一般的な手順６、１０、６、次いで８を使用することにより化合物２９８と同様にして調製した。

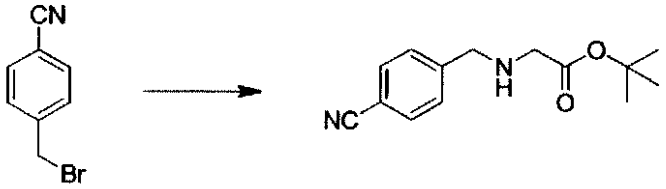
【０３８９】

化合物３２７は、ＩＮＴ－１８および４－ニトロベンズアルデヒドを使用し、一般的な手順１２、６、５、１０、次いで８を用いて調製した。化合物３２８は、ＩＮＴ－１８および４－ニトロベンズアルデヒドを使用し、一般的な手順１２、６、５、７、次いで８を用いて調製した。化合物３２９は、ＩＮＴ－１８および４－ニトロベンズアルデヒドを使用し、一般的な手順１２、６、５、１２、次いで８を用いて調製した。化合物３３０は、ＩＮＴ－１８および４－ニトロベンズアルデヒドを使用し、一般的な手順１２、６、５、６、次いで８を用いて調製した。化合物３３１は、ＩＮＴ－１８および４－ニトロベンズアルデヒドを使用し、一般的な手順１２、６、５、１３、１０、次いで８を用いて調製した。化合物３３２は、ＩＮＴ－１８および４－ニトロベンズアルデヒドを使用し、一般的な手順１２、６、５、１３、７、次いで８を用いて調製した。化合物３３３は、ＩＮＴ－１８および４－ホルミル安息香酸メチルを使用し、一般的な手順１２、６、９、６、次いで８を用いて調製した。化合物３３４は、ＩＮＴ－１８および４－（（（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）スルホニル）メチル）ベンズアルデヒドを使用し、一般的な手順１２、６、次いで８を使用して調製した。化合物３３５は、ＩＮＴ－１８および４－（（（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）オキシ）メチル）ベンズアルデヒドを使用し、一般的な手順１２、６、次いで９を使用して調製した。化合物３３６は、ＩＮＴ－１８および４－（（（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）アミノ）メチル）ベンズアルデヒドを使用し、一般的な手順１２、６、次いで９を使用して調製した。

【０３９０】

一般的な手順１７．チャン・ラムカップリングを介したアリールアミンまたはエーテル

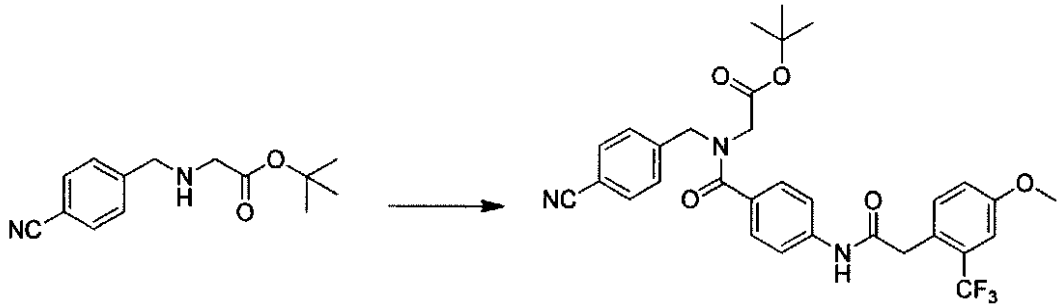
の調製
ＤＣＭ中のアニリンまたはフェノール（１当量）および酢酸銅（１当量）の撹拌溶液に、適切なボロン酸（１．３～２当量）を添加した後、ピリジン（３～５当量）および分子ふるいを添加した。反応バイアルを乾燥空気下で密封し、室温で１６時間まで撹拌した。粗反応混合物をＤＣＭで希釈し、次いでセライトパッドに通して濾過した。濾液を$NaHCO_3$で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、次いで濃縮し、粗生成物を得、これをさらに精製せずに次の工程において使用した。
【０３９１】
化合物３３７は、ＩＮＴ－１８および２－（（４－ニトロベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルを使用し、一般的な手順５、１７、次いで９を使用して調製した。
【０３９２】
化合物３３８は、ＩＮＴ－１８および一般的な手順１２、６、１６、次いで８を使用して調製した。化合物３３９は、ＩＮＴ－１８および一般的な手順１２、６、次いで８を使用して調製した。
【０３９３】
化合物３４０は、ＩＮＴ－９およびメタンスルホン酸（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチルを使用し、一般的な手順１３、次いで９を使用して調製した。化合物３４１～３４８は、ＩＮＴ－９および一般的な手順１７、次いで８を使用して調製した。化合物３４９は、ＩＮＴ－９および一般的な手順１、次いで８を使用して調製した。化合物３５０は、ＩＮＴ－９および２－ブロモ－１－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）エタノンを使用し、一般的な手順１３、次いで８を用いて調製した。化合物３５１は、ＩＮＴ－１８および４－（２－（４－ブロモフェノキシ）－１－ヒドロキシエチル）ベンズアルデヒドを使用し、一般的な手順１２、６、１６、次いで８を使用して調製した。
【０３９４】
一般的な手順１８．アルコールからのケトンへの酸化
ＤＣＭおよび任意選択により水の中のアルコール（１当量）にデス・マーチンペルヨージナン（１当量）を添加した。反応混合物を室温で１８時間まで撹拌した。粗反応混合物を$NaHCO_3$でクエンチした。水層をＤＣＭで抽出し、合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させた。溶媒を濃縮し、最終生成物をさらに精製せずに次の工程において使用した。あるいは、クロロホルムまたはＤＣＭ中のアルコール（１当量）に酸化マンガン（ＩＶ）（１０当量）を添加した。反応混合物を室温で５時間まで撹拌し、次いでセライトに通して濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製した。
【０３９５】
化合物３５２は、ＩＮＴ－１８および４－（２－（４－ブロモフェノキシ）－１－ヒドロキシエチル）ベンズアルデヒドを使用し、一般的な手順１２、６、１６、１８、次いで８を使用して調製した。化合物３５３は、２－（Ｎ－（４－（ヒドロキシ（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルおよび一般的な手順１８、次いで８を使用して調製した。
【０３９６】
２－（（４－シアノベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－３１）
【０３９７】
【化８４】



【０３９８】
塩化２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエタンアミニウム（３．００ｇ、１７．９ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（４．９５ｇ、３５．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液を室温で２分間撹拌した。反応混合物に４－（ブロモメチル）ベンゾニトリル（３．１９ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を１２時間継続した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、次いで濃縮した。シリカゲルカラム（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）による粗生成物の精製により、２．７７ｇ（６８％）の２－（（４－シアノベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－３１を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{14}H_{18}N_2O_2$についての計算値：２４６；実測値２４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝０．９２分（方法３）。

【０３９９】
２－（Ｎ－（４－シアノベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－３２）

【０４００】
【化８５】



【０４０１】
ＤＭＦ（３ｍＬ）およびＤＩＥＡ（０．８７ｍＬ、４．７３ｍｍｏｌ）中の２－（（４－シアノベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－３１（０．９７ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸ＩＮＴ－１８（１．３９ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．５０ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）を添加した。２時間後、反応混合物をＨＣｌ（５０ｍＬの１Ｎ水溶液）に注入し、ＥＡ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を$NaHCO_3$（３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、１．９５ｇ（８５％）の２－（Ｎ－（４－シアノベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－３２を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{31}H_{30}F_3N_3O_5$についての計算値：５８１；実測値６０４［Ｍ＋Ｎａ］$^+$、t_R＝２．５９分（方法１０）。

【０４０２】
一般的な手順１９．アミドキシムの調製
ＥｔＯＨ中のニトリル（１当量）の撹拌溶液に、ヒドロキシルアミン（H_2O中の５０％溶液、５当量）およびＴＥＡ（１．１当量）を添加した。混合物を８０℃で一晩加熱し、次いで濃縮した。得られた固形物をＥＡに溶解させ、水で洗浄し、次いで乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、さらに精製せずに使用した。あるいは、ＤＭＦまたはＥｔＯＨ中のニトリル（１当量）およびＴＥＡ（２～３当量）の撹拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（２～３当量）を添加した。混合物を室温から８０℃までの温度で２４時間まで撹拌し、次いで濃縮した。得られた固形物をＥＡに溶解させ、水またはブラインで洗浄し、次いで乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、さらに精製せずに使用した。

【０４０３】

一般的な手順２０．酸または酸塩化物を介したオキサジアゾールの調製

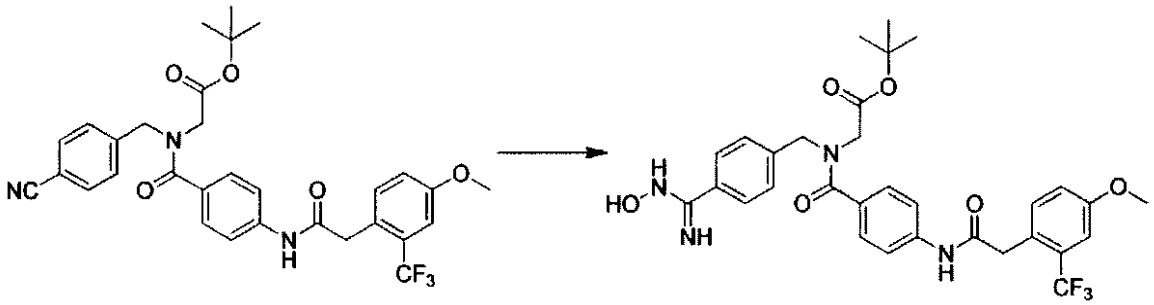
酸（１当量）のＤＭＦ溶液にＨＯＢｔ（２当量）およびＥＤＣ（２当量）を添加した。２時間撹拌した後、アミドキシム（２当量）を添加し、混合物を室温で１２時間まで撹拌した。次いで、反応混合物を１００℃に１２時間まで加熱した。あるいは、室温で撹拌した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、$NaHCO_3$で洗浄し、次いで乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＨに溶解させ、マイクロ波装置中で１１０℃にて３５分間加熱した。溶媒を除去し、最終生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。酸塩化物によってオキサジアゾールを合成するために、ジオキサンおよびＤＩＥＡ（１．５当量）を、アミドキシム（１当量）の撹拌溶液に添加した後、酸塩化物（１．１当量）を添加した。反応混合物を室温で３０分間、次いで１２０℃で６時間まで撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、ＥＡで希釈し、ブラインで洗浄した。有機物を濃縮し、残渣をクロマトグラフィーによって精製した。

【０４０４】

２－（Ｎ－（４－（Ｎ－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－３３）

【０４０５】

【化８６】



【０４０６】

一般的な手順１９を使用して調製：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－シアノベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－３２（２２９ｍｇ、０．３９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（１４２μｌ、０．９８４ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（６８．４ｍｇ、０．９８４ｍｍｏｌ）を添加した。室温で７２時間撹拌した後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製し、１０７ｍｇ（４４％）の２－（Ｎ－（４－（Ｎ－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－３３を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{31}H_{33}F_3N_4O_6$についての計算値：６１４；実測値６１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．７０分（方法１０）。

【０４０７】

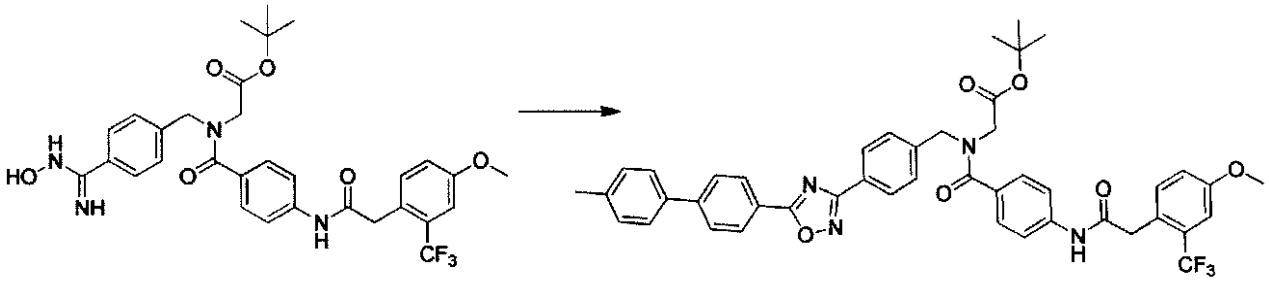
化合物３５４および３５５はともにＩＮＴ－３３から誘導される。

【０４０８】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－３４）

【０４０９】

【化８７】



【０４１０】

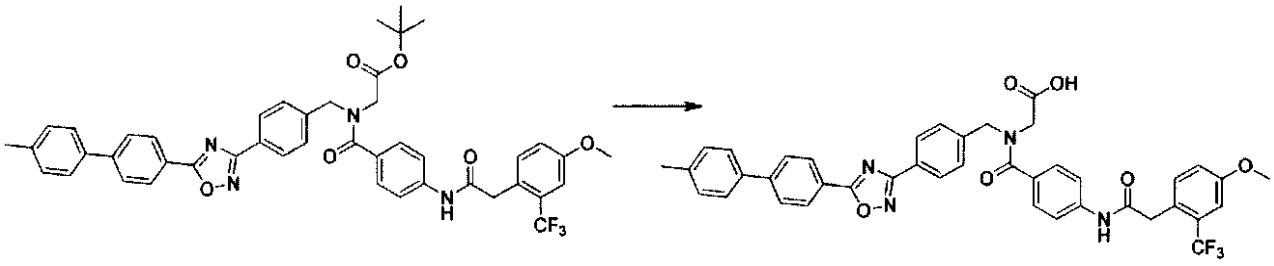
一般的な手順２０を使用して調製：ジオキサン（４ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－（Ｎ－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－３３（１０４ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４７．０μＬ、０．２５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン（１ｍＬ）中の４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニルクロリド（３９．０ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間撹拌した後、反応混合物を１２０℃に２時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、次いで、ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、５４ｍｇ（４０％）の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－３４を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　Ｃ$_{45}$Ｈ$_{41}$Ｆ$_3$Ｎ$_4$Ｏ$_6$についての計算値：７９１；；ｍ／ｚは観測せず、ｔ$_R$＝１．７０分（方法１０）。

【０４１１】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物３５４）

【０４１２】

【化８８】



【０４１３】

一般的な手順８を使用して調製：ＤＣＭ（２ｍＬ）中の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－３４（５４．０ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、反応混合物をアセトニトリル（２×３ｍＬ）からさらに濃縮した。固形物をＤＣＭ（４ｍＬ）で再度スラリーにし、ＤＣＭ（２ｍＬ）およびアセトニトリル（２ｍＬ）で洗浄し、４４ｍｇ（８７％）の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル

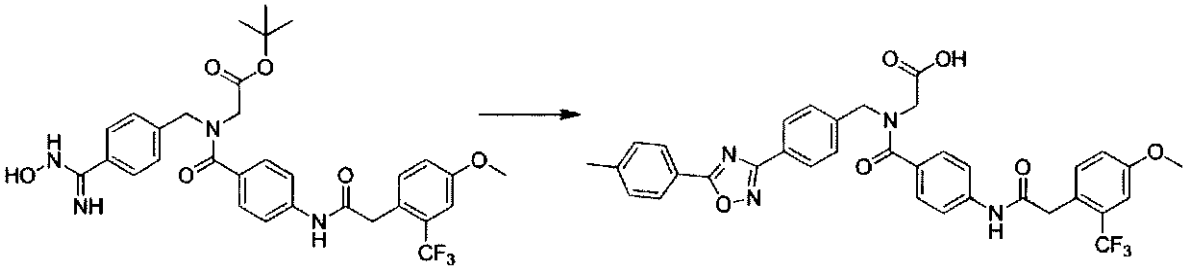
）ベンズアミド）酢酸３５４を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{41}H_{33}F_3N_4O_6$についての計算値：７３４；実測値７３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝９．４０分（方法９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１２．８０　（ｓ，　１Ｈ），　１０．３４　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　－　８．２２　（ｍ，　２Ｈ），　８．１５　－　８．０６　（ｍ，　２Ｈ），　８．０２　－　７．９１　（ｍ，　２Ｈ），　７．７６　－　７．６９　（ｍ，　２Ｈ），　７．６９　－　７．５６　（ｍ，　３Ｈ），　７．５３　－　７．３３　（ｍ，　６Ｈ），　７．２６　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　４．７７　（ｓ，　１Ｈ），　４．６９　（ｓ，　１Ｈ），　４．０４　（ｓ，　１Ｈ），　３．９８　（ｓ，　１Ｈ），　３．９０　－　３．７７　（ｍ，　５Ｈ），　２．３９　（ｓ，　３Ｈ）。

【０４１４】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（ｐ－トリル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物３５５）

【０４１５】

【化８９】



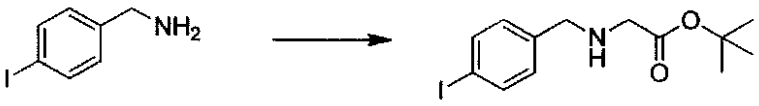
【０４１６】

一般的な手順２０および８を使用して調製：ジオキサン（４ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－（Ｎ－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－３３（１２８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０５８ｍＬ、０．３１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、塩化４－メチルベンゾイル（０．０２８ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）溶液を添加した。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を１２０℃に２時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、ＤＣＭ（４ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（１０ｍＬ）とともに振盪し、疎水性フリットに通して分離し、蒸発させた。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製した。単離した物質をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解させ、ＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで蒸発させ、アセトニトリル（６ｍＬ）で再度スラリーにし、７７ｍｇ（５６％）の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（ｐ－トリル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸３５５を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{35}H_{29}F_3N_4O_6$についての計算値：６５８；実測値６５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝７．９７分（方法９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１２．８１　（ｓ，　１Ｈ），　１０．３４　（ｓ，　１Ｈ），　８．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．０９　－　８．０５　（ｍ，　２Ｈ），　７．７０　－　７．５６　（ｍ，　３Ｈ），　７．５３　－　７．４１　（ｍ，　４Ｈ），　７．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２６　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　４．７６　（ｓ，　１Ｈ），　４．６８　（ｓ，　１Ｈ），　４．０４　（ｓ，　１Ｈ），　３．９７　（ｓ，　１Ｈ），　３．９１　－　３．７９　（ｍ，　５Ｈ），　２．４５　（ｓ，　３Ｈ）。

【０４１７】

２－（（４－ヨードベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－３５）

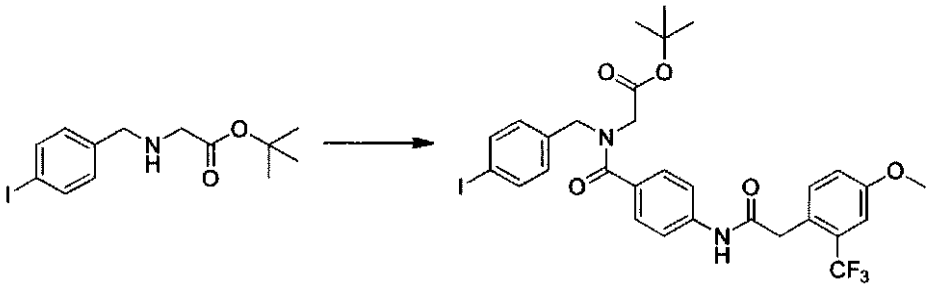
【０４１８】
【化９０】



【０４１９】
一般的な手順１３を使用して調製：ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の（４－ヨードフェニル）メタンアミン、ＨＣｌ（２．２７ｇ、８．４２ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液にＴＥＡ（３．５２ｍＬ、２５．３ｍｍｏｌ）を添加した後、２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２４ｍｌ、８．４２ｍｍｏｌ）を２０分間にわたって滴下した。室温で１時間撹拌した後、反応混合物をＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（１００ｍＬ）およびブライン（２×１００ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層をシリカゲルに予備吸収させ、クロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製し、２．００ｇ（６８％）の２－（（４－ヨードベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－３５を透明な油状物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{13}H_{18}INO_2$についての計算値：３４７；実測値３４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．４０分（方法１０）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．７０ － ７．６１（ｍ，２Ｈ），７．１７ － ７．０９（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），２．４６（ｓ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）。

【０４２０】
２－（Ｎ－（４－ヨードベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－３６）

【０４２１】
【化９１】



【０４２２】
一般的な手順８を使用して調製：ＤＭＦ（８ｍＬ）中の４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸ＩＮＴ－１８（１．３８ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）、２－（（４－ヨードベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－３５（１．３６ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．８２ｍｌ、５．８８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＨＡＴＵ（１．５６ｇ、４．１１ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、反応混合物をＥＡ（１５０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（１００ｍＬ）およびブライン（１００ｍＬ）で連続して洗浄した。有機物をシリカゲルに予備吸収させ、次いでクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、２．０５ｇ（７５％）の２－（Ｎ－（４－ヨードベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－３６を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{30}H_{30}F_3IN_2O_5$についての計算値：６８２；実測値６２７［Ｍ－^{t}Ｂｕ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．９０分（方法１０）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ １０．３３（ｓ，１Ｈ），７．７６ － ７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ ＝ ７．０，１．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３

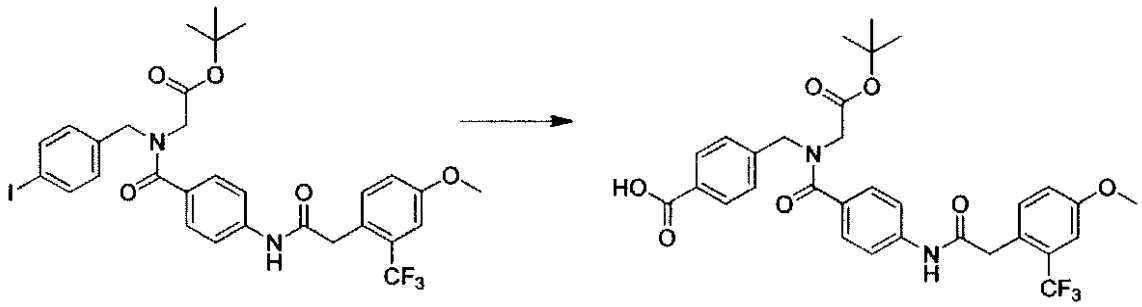
７－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．１３（ｍ，３Ｈ），７．１２－６．９７（ｓ，１Ｈ），４．５９（ｓ，１Ｈ），４．５０（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，４．５Ｈ），１．３１（ｓ，４．５Ｈ）。

【０４２３】

４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）安息香酸（ＩＮＴ－３７）

【０４２４】

【化９２】



【０４２５】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中のギ酸リチウム（０．３０ｇ、５．８５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．６８ｍＬ、３．９０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、無水酢酸（０．３７ｍＬ、３．９０ｍｍｏｌ）を添加した。３０分後、２－（Ｎ－（４－ヨードベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－３６（１．３３ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１４３ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の、N_2をパージしたＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を添加し、混合物を１１０℃に１時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、ＥＡ（１５０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（２００ｍＬ）およびブライン（２００ｍＬ）で連続して洗浄した。有機物をシリカゲルに予備吸収させ、次いでクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン＋１％ＡｃＯＨ）によって精製し、粗製物質を得、これをトルエン（２０ｍＬ）からさらに濃縮した。粗固形物をジエチルエーテル／イソヘキサン（１０ｍＬ：１００ｍＬ）から磨砕し、濾過によって単離し、７２１ｍｇ（６０％）の４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）安息香酸ＩＮＴ－３７を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{31}H_{31}F_3N_2O_7$についての計算値：６００；実測値５９９［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝２．２７分（方法１０）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１３．８６　（ｓ，　１Ｈ），　１０．３３（ｓ，１Ｈ），８．００－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５６－７．２９（ｍ，５Ｈ），７．２８－７．１１（ｍ，２Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．６２（ｓ，１Ｈ），４．０１－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，４．５Ｈ），１．３１（ｓ，４．５Ｈ）。

【０４２６】

化合物３５６は、ＩＮＴ－３６および一般的な手順１６、次いで８を使用して調製した。化合物３５７は、ＩＮＴ－３７およびＮ，４’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－４－アミンを使用し、一般的な手順６、次いで８を使用して調製した。化合物３５８は、ＩＮＴ－３７および（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）ボロン酸を使用し、一般的な手順１７、次いで８を使用して調製した。化合物３５９は、ＩＮＴ－３７および一般的な手順１３、次いで８を使用して調製した。化合物３６０～３６３はＩ

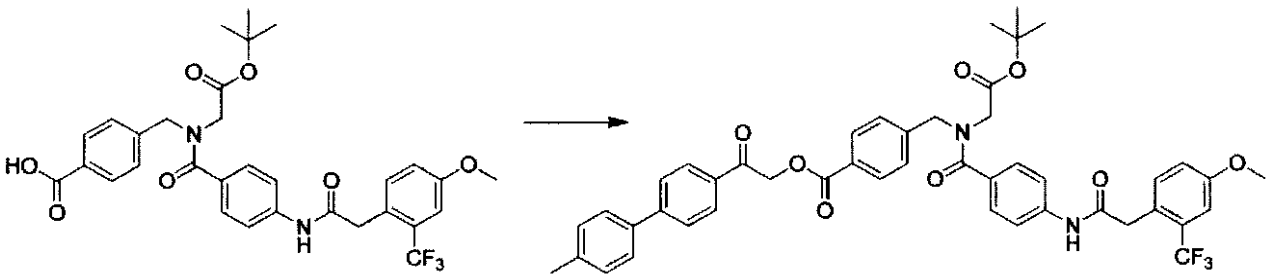
ＮＴ－３７から誘導される。

【０４２７】

４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）安息香酸２－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２－オキソエチル（ＩＮＴ－３８）

【０４２８】

【化９３】



【０４２９】

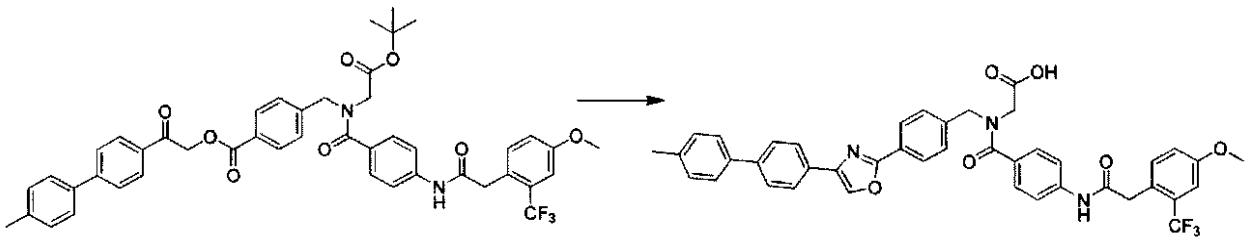
アセトニトリル（４ｍＬ）中の４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）安息香酸ＩＮＴ－３７（２０７ｍｇ、０．３４５ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－１－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）エタノン（１００ｍｇ、０．３４５ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、０℃で、ＤＩＥＡ（７０．０μｌ、０．３７９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温までゆっくり昇温させ、１６時間撹拌した。反応混合物をクエン酸（５０ｍＬ、０．１Ｎ水溶液）に注入し、ＥＡ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を$NaHCO_3$（２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で連続して洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、２５４ｍｇ（９１％）の４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）安息香酸２－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２－オキソエチルＩＮＴ－３８を白色泡状物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{46}H_{43}F_3N_2O_8$についての計算値：８０８；実測値８３１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$、t_R＝３．１０分（方法１０）。

【０４３０】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（４－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）オキサゾール－２－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物３６０）

【０４３１】

【化９４】



【０４３２】

１００℃のアセトアミド（２９２ｍｇ、４．９５ｍｍｏｌ）に、撹拌しながら、三フッ化ホウ素エーテラート（１６．０μｌ、０．１３０ｍｍｏｌ）を添加した。温度を１４０℃まで上げ、４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（

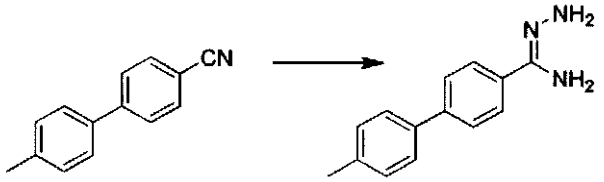
２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）安息香酸２－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２－オキソエチルＩＮＴ－３８（１００ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液をN_2流下で滴下した。１時間後、反応混合物を室温まで放冷し、アセトニトリル（２ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、析出物を濾過によって収集し、アセトニトリル（０．５ｍＬ）およびイソヘキサン（２ｍＬ）で洗浄した。単離した析出物をさらにＤＣＭ（２ｍＬ）で再度スラリーにし、３９ｍｇ（４３％）の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（４－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）オキサゾール－２－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸３６０を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{42}H_{34}F_3N_3O_6$についての計算値：７３３；実測値７３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝９．１８分（方法９）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ １２．８４（ｓ，１Ｈ），１０．３４（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．９８－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．５３（ｍ，５Ｈ），７．５０－７．３５（ｍ，４Ｈ），７．３３－７．２７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．１６（ｍ，２Ｈ），４．７５（ｓ，１Ｈ），４．６７（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，１Ｈ），３．８９－３．７９（ｍ，５Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ）。

【０４３３】

４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボヒドラゾンアミド（ＩＮＴ－３９）

【０４３４】

【化９５】



【０４３５】

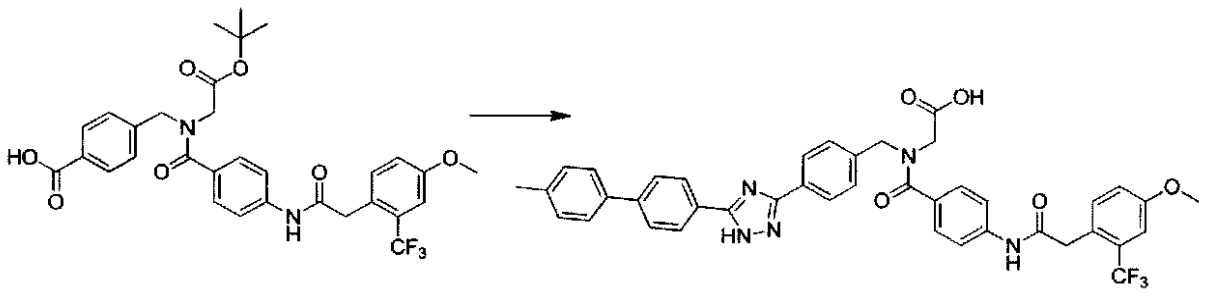
ＴＨＦ（５ｍＬ）中のヒドラジン（３．３２ｍＬ、３．３２ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）の撹拌溶液に、－７８℃で、ブチルリチウム（１．２８ｍＬ、３．０５ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．５Ｍ）を添加した。３０分後、４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニトリル（５３５ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温まで昇温させ、一晩撹拌した。反応混合物を水（１５０ｍＬ）に注入し、１時間激しく撹拌した。水（２×２０ｍＬ）およびイソヘキサン（３×２０ｍＬ）使用して析出物を濾過によって単離して濾過ケークを洗浄した。固形物を真空乾燥させ、５６０ｍｇ（９０％）の４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボヒドラゾンアミドＩＮＴ－３９を微細な黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{14}H_{15}N_3$についての計算値：２２５；実測値２２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．１５分（方法１０）。

【０４３６】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物３６１）

【０４３７】

【化９６】



【０４３８】

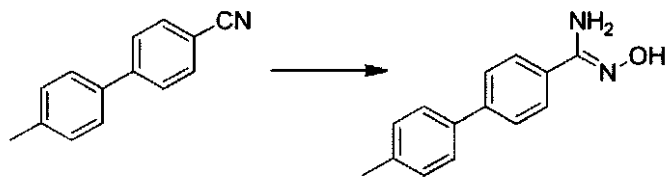
ジオキサン（４ｍＬ）中の４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）安息香酸ＩＮＴ－３７（２１６ｍｇ、０．３６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ－メチルモルホリン（７９．０μｌ、０．７１９ｍｍｏｌ）およびクロロギ酸イソブチル（４９．０μｌ、０．３７８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を、フリットを通してＤＭＦ（２ｍＬ）中の４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボヒドラゾンアミドＩＮＴ－３９（８９．０ｍｇ、０．３９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に滴下した。３０分後、反応混合物を１２０℃に１時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、次いで水（５０ｍＬ）に注入し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をクエン酸（１０ｍＬ、０．１Ｍ水溶液）および$NaHCO_3$（１０ｍＬ）で連続して洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥させ、蒸発させた。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製した。単離した物質をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解させ、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製し、２４ｍｇ（９％）のｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸３６１を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{41}H_{34}F_3N_5O_5$についての計算値：７３３；実測値７３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝７．７２分（方法９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１４．５４　（ｓ，　１Ｈ），　１２．８４　（ｓ，　１Ｈ），　１０．３４　（ｓ，　１Ｈ），　８．２５　－　８．１３　（ｍ，　２Ｈ），　８．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．９４　－　７．７３　（ｍ，　２Ｈ），　７．７０　－　７．５９　（ｍ，　４Ｈ），　７．５７　－　７．３５　（ｍ，　５Ｈ），　７．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２５　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　４．７３　（ｓ，　１Ｈ），　４．６５　（ｓ，　１Ｈ），　４．０３　（ｓ，　１Ｈ），　３．９３　（ｓ，　１Ｈ），　３．９０　－　３．７６　（ｍ，　５Ｈ），　２．３７　（ｓ，　３Ｈ）。

【０４３９】

Ｎ’－ヒドロキシ－４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシイミドアミド（ＩＮＴ－４０）

【０４４０】

【化９７】



【０４４１】

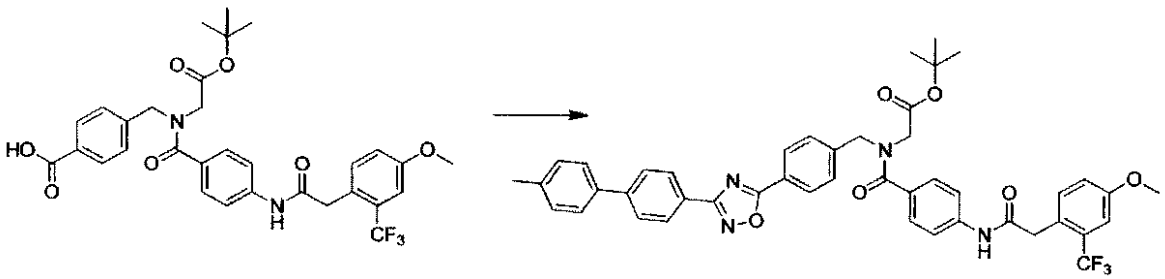
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニトリル（５２４ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（０．９８ｍＬ、６．７８ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（４７１ｍｇ、６．７８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２０時間撹拌した後、反応混合物を$NaHCO_3$（５０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）およびＤＣＭ（２０ｍＬ）に注入し、次いで２０分間撹拌した。水（２×１０ｍＬ）を使用して析出物を濾過によって単離して濾過ケークを洗浄した。次いで、濾過ケークをトルエン（２×５ｍＬ）とともに蒸発させ、真空乾燥させ、４３５ｍｇ（７０％）のＮ’－ヒドロキシ－４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシイミドアミドＩＮＴ－４０を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{14}H_{14}N_2O$についての計算値：２２６；実測値２２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．３４分（方法１０）。

【０４４２】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－４１）

【０４４３】

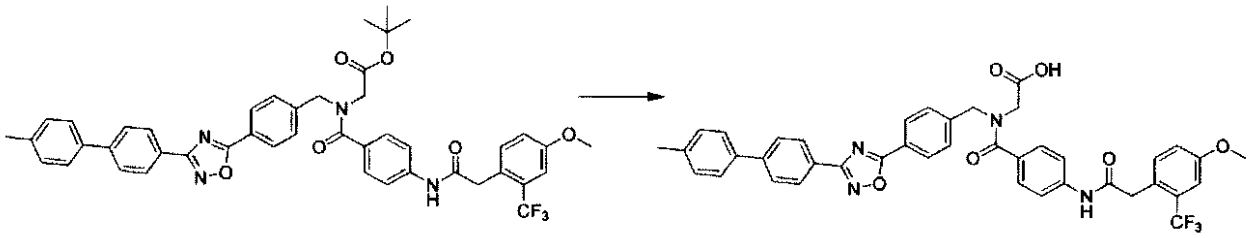
【化９８】



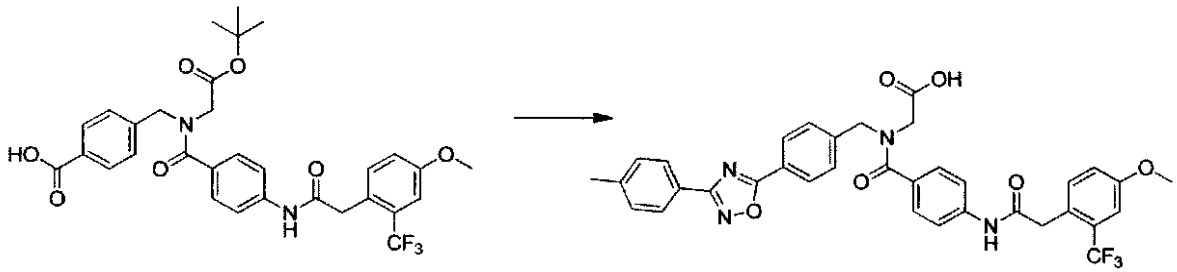
【０４４４】

ジオキサン（４ｍＬ）中の４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）安息香酸ＩＮＴ－３７（１５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ－メチルモルホリン（６０．０μｌ、０．５５ｍｍｏｌ）およびクロロギ酸イソブチル（３４．０μｌ、０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を、ジオキサン（２ｍＬ）およびＤＭＦ（２ｍＬ）中のＮ’－ヒドロキシ－４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシイミドアミドＩＮＴ－４０（６２．０ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、９０℃に２時間加熱し、次いで１２０℃に１６時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、次いで$NaHCO_3$（２０ｍＬ）に注入し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、７７ｍｇ（３５％）の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－４１を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{45}H_{41}F_3N_4O_6$についての計算値：７９１；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝３．２６分（方法１０）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１０．３４　（ｓ，　１Ｈ），　８．３５　－　８．０４　（ｍ，　４Ｈ），　８．０４　－　７．８０　（ｍ，　２Ｈ），　７．８０　－　７．２８　（ｍ，　１１Ｈ），　７．２８　－　７．０８　（ｍ，　２Ｈ），　４．８０　（ｓ，　１Ｈ），　４．７０　（ｓ，　１Ｈ），　４．００　（ｓ，　２Ｈ），　３．９２　－　３．７９　（ｍ，　５Ｈ），　２．４０　（ｓ，　３Ｈ），　１．４７　（ｓ，　４．５Ｈ），　１．３３　（ｓ，　４．５Ｈ）。

【０４４５】
２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物３６２）
【０４４６】
【化９９】



【０４４７】
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－４１（７７．０ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。溶媒を濃縮し、残渣をＤＣＭ（４ｍＬ）で再度スラリーにし、次いで、ＤＣＭ（２ｍＬ）およびイソヘキサン（２ｍＬ）で連続して洗浄し、５６ｍｇ（７８％）の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸３６２を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{41}H_{33}F_3N_4O_6$についての計算値：７３４；イオンは観察されず、t_R＝８．９１分（方法９）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ） δ １２．８２ （ｓ，１Ｈ），１０．３４ （ｓ，１Ｈ），８．３５ － ８．０４ （ｍ，４Ｈ），８．０４ － ７．８１ （ｍ，２Ｈ），７．７５ － ７．５２ （ｍ，６Ｈ），７．４９ － ７．３０ （ｍ，５Ｈ），７．２６ － ７．１５ （ｍ，２Ｈ），４．７９ （ｓ，１Ｈ），４．７２ （ｓ，１Ｈ），４．０６ （ｓ，１Ｈ），４．０１ （ｓ，１Ｈ），３．９０ － ３．７８ （ｍ，５Ｈ），２．３８ （ｓ，３Ｈ）。
【０４４８】
２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（ｐ－トリル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物３６３）
【０４４９】
【化１００】



【０４５０】
ジオキサン（４ｍＬ）中の４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）安息香酸ＩＮＴ－３７（１４１ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）

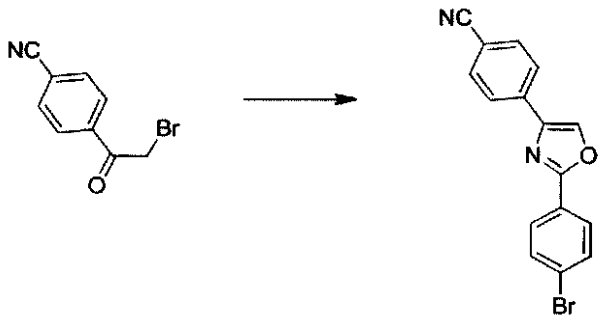
および４－メチルモルホリン（５７．０μｌ、０．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロギ酸イソブチル（３１．０μｌ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、反応混合物を、フリットを通してＤＭＦ（２ｍＬ）中のＮ’－ヒドロキシ－４－メチルベンズイミドアミド（３８．８ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に添加した。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を１２０℃に２時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、ＤＣＭ（４ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（１０ｍＬ）で洗浄し、疎水性フリットに通して分離し、蒸発させた。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製した。単離した物質をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かし、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理し、２時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、２２ｍｇ（１４％）の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（ｐ－トリル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸３６３を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{35}H_{29}F_3N_4O_6$についての計算値：６５８；実測値６５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝８．０１分（方法９）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ １２．８４（ｓ，１Ｈ），１０．３４（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．１１（ｍ，２Ｈ），８．１１－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．５２（ｍ，４Ｈ），７．５０－７．２９（ｍ，５Ｈ），７．２６－７．１６（ｍ，２Ｈ），４．７８（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．９２－３．７６（ｍ，５Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ）。

【０４５１】

４－（２－（４－ブロモフェニル）オキサゾール－４－イル）ベンゾニトリル（ＩＮＴ－４２）

【０４５２】

【化１０１】



【０４５３】

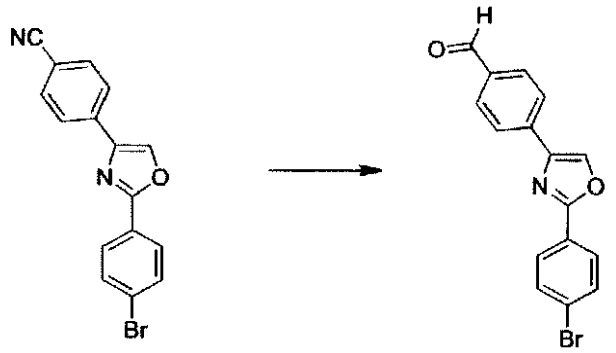
ＮＭＰ（１５ｍＬ）中の４－（２－ブロモアセチル）ベンゾニトリル（７．１３ｇ、３１．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に４－ブロモベンズアミド（５．３１ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１３５℃に１８時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、次いでアセトニトリル（２５ｍＬ）で処理し、３時間撹拌した。析出物を濾過によって収集し、アセトニトリル（２×５ｍＬ）で洗浄し、１．５１ｇ（１７％）の４－（２－（４－ブロモフェニル）オキサゾール－４－イル）ベンゾニトリルＩＮＴ－４２を淡褐色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{16}H_9BrN_2O$についての計算値：３２４；実測値３２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．８６分（方法１０）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．９４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．９８－７．９１（ｍ，４Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４５４】

４－（２－（４－ブロモフェニル）オキサゾール－４－イル）ベンズアルデヒド（ＩＮＴ－４３）

【０４５５】

【化１０２】



【０４５６】

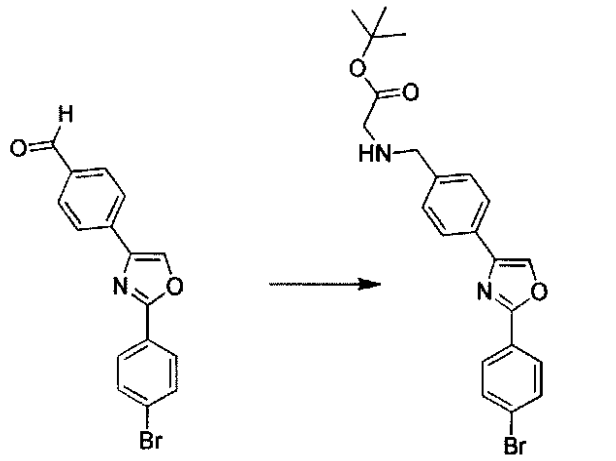
ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の４－（２－（４－ブロモフェニル）オキサゾール－４－イル）ベンゾニトリルＩＮＴ－４２（２０４ｍｇ、０．６２７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、－７８℃で、水素化ジイソブチルアルミニウム（１．２６ｍＬ、１．２６ｍｍｏｌ、トルエン中１Ｍの溶液）を添加した。１時間後、反応混合物をクエン酸（５０ｍＬ、０．１Ｍ水溶液）に注入し、ＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３０ｍＬ）およびＮａＨＣＯ$_3$（３０ｍＬ）で連続して洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、溶媒を濃縮し、１９８ｍｇ（９６％）の４－（２－（４－ブロモフェニル）オキサゾール－４－イル）ベンズアルデヒドＩＮＴ－４３をオフホワイト色の固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　Ｃ$_{16}$Ｈ$_{10}$ＢｒＮＯ$_2$についての計算値：３２７；実測値３２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ｔ$_R$＝３．０５分（方法５）。

【０４５７】

２－（（４－（２－（４－ブロモフェニル）オキサゾール－４－イル）ベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－４４）

【０４５８】

【化１０３】



【０４５９】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（２－（４－ブロモフェニル）オキサゾール－４－イル）ベンズアルデヒドＩＮＴ－４３（１９８ｍｇ、０．６０３ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液にグリシンｔｅｒｔ－ブチル塩酸塩（１１６ｍｇ、０．６９４ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、テトラメチルアンモニウムトリアセトキシヒドロボレート（３１７ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をさらに１時間撹拌した。反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$（１０ｍＬ）でクエンチし、１時間撹拌し、次いで疎水性フリットに通して分離し、有機物を蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製し、２３４ｍｇ（８８％）の２－（（４－（２－（４－ブロモフェニル）オキサゾール－４－イル）ベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－４４を

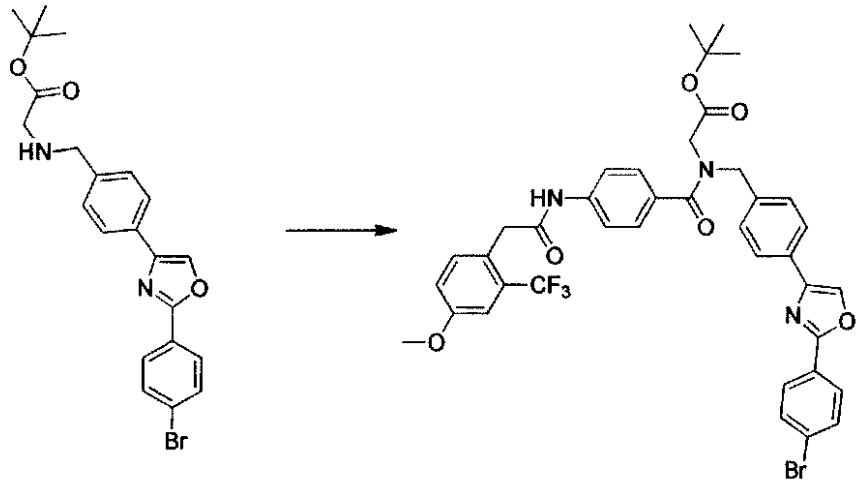
黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{22}H_{23}BrN_2O_3$についての計算値：４４２；実測値４４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．８５分（方法５）。

【０４６０】

２－（Ｎ－（４－（２－（４－ブロモフェニル）オキサゾール－４－イル）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－４５）

【０４６１】

【化１０４】



【０４６２】

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－（（４－（２－（４－ブロモフェニル）オキサゾール－４－イル）ベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－４４（２２０ｍｇ、０．４９６ｍｍｏｌ）、４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸（１７５ｍｇ、０．４９６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１３７μＬ、０．７４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＨＡＴＵ（１９８ｍｇ、０．５２１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、次いでＤＣＭ（４ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（１５ｍＬ）とともに１５分間撹拌し、疎水性フリットに通して分離し、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／ＤＣＭ）によって精製し、２６２ｍｇ（６８％）の２－（Ｎ－（４－（２－（４－ブロモフェニル）オキサゾール－４－イル）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－４５をオフホワイト色の固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{39}H_{35}BrF_3N_3O_6$についての計算値：７７７；実測値７７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．２０分（方法５）。

【０４６３】

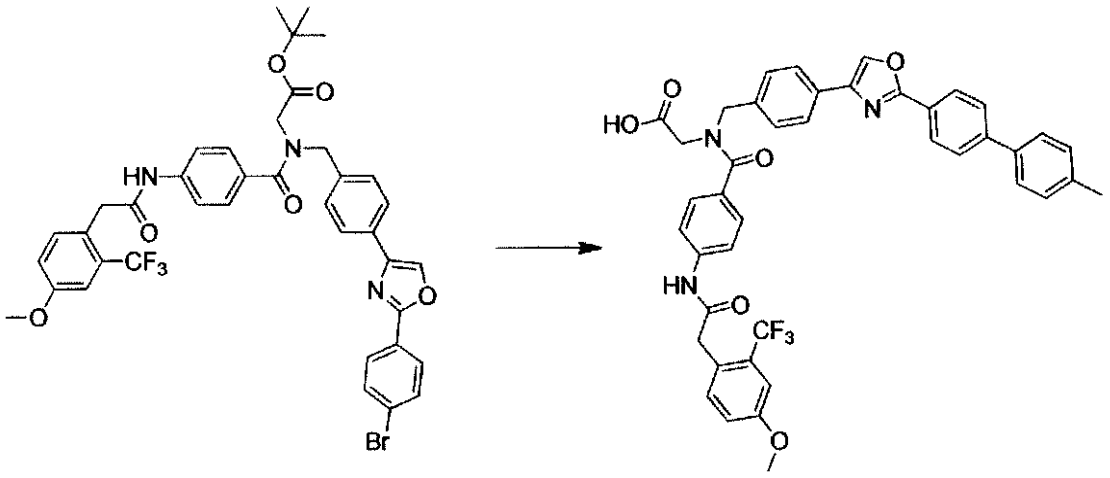
化合物３６４および３６５はＩＮＴ－４５を使用して調製した。

【０４６４】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（２－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）オキサゾール－４－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物３６４）

【０４６５】

【化１０５】



【０４６６】

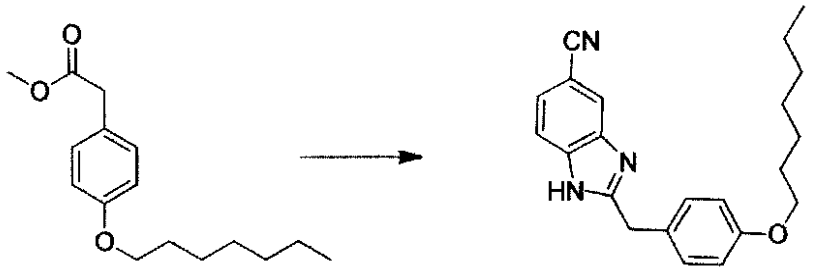
ＴＨＦ（１ｍＬ）およびアセトニトリル（１ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－（２－（４－ブロモフェニル）オキサゾール－４－イル）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－４５（１１８ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、炭酸ナトリウム（０．３０ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ、１Ｍ水溶液）およびｐ－トリルボロン酸（２５．０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を脱気し、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（５．５０ｍｇ、７．６０μｍｏｌ）を添加した。反応混合物をマイクロ波装置中で１３０℃にて３０分間加熱した。反応混合物をＤＣＭ（４ｍＬ）および$NaHCO_3$（１０ｍＬ）で希釈し、１５分間撹拌し、疎水性フリットに通して分離した。有機物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、２－（Ｎ－（４－（２－（４－ブロモフェニル）オキサゾール－４－イル）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＤＣＭ（２ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－（２－（４－ブロモフェニル）オキサゾール－４－イル）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルにＴＦＡ（２ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、アセトニトリル（４ｍＬ）で再度スラリーにし、５９ｍｇ（５３％）の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（２－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）オキサゾール－４－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸３６４を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{42}H_{34}F_3N_3O_6$についての計算値：７３３；実測値７３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝９．３６分（方法９）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ １２．７６（ｓ，１Ｈ），１０．３４（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），７．９０－７．８５（ｍ，４Ｈ），７．７０－７．５９（ｍ，４Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，５Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，２Ｈ），４．７０（ｓ，１Ｈ），４．６２（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ）。

【０４６７】

２－（４－（ヘプチルオキシ）ベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボニトリル（ＩＮＴ－４６）

【０４６８】

【化１０６】



【０４６９】

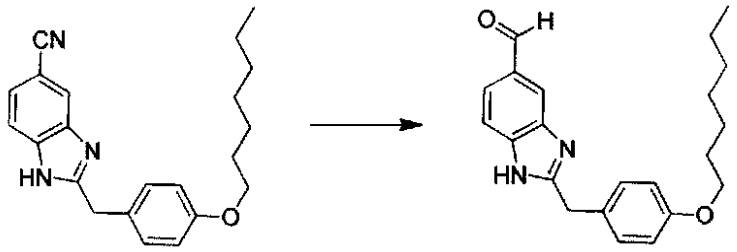
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の３，４－ジアミノベンゾニトリル（１．０８ｇ、８．１０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で、トリメチルアルミニウム（４．８６ｍＬ、９．７２ｍｍｏｌ、ヘキサン中２Ｍ）を添加した。１０分後、２－（４－（ヘプチルオキシ）フェニル）酢酸メチル（２．３６ｇ、８．９１ｍｍｏｌ）を添加し、冷却浴を除いた。６０℃で４８時間撹拌した後、反応混合物を室温まで放冷し、次いで、ＥＡ（１００ｍＬ）および水（１５０ｍＬ）中のロッシェル塩（６．８６ｇ、２４．３１ｍｍｏｌ）の混合物に注入し、２時間撹拌した。層を分離し、水層をＥＡ（５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機物を水（１００ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で連続して洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、蒸発させた。残渣をキシレン（５０ｍＬ）に溶かし、トシル酸（０．１５４ｇ、０．８１０ｍｍｏｌ）で処理し、１８時間還流加熱した。反応混合物を放冷し、ＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、蒸発させた。粗製物質をクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、次いでイソヘキサンで再度スラリーにし、２．１９ｇ、（７８％）の２－（４－（ヘプチルオキシ）ベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボニトリルを白色固形物ＩＮＴ－４６として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{22}H_{25}N_3O$についての計算値：３４７；実測値３４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．８２分（方法５）。

【０４７０】

２－（４－（ヘプチルオキシ）ベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルバルデヒド（ＩＮＴ－４７）

【０４７１】

【化１０７】



【０４７２】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２－（４－（ヘプチルオキシ）ベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボニトリルＩＮＴ－４６（１．２２ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で、水素化ジイソブチルアルミニウム（１２．３ｍＬ、１２．３ｍｍｏｌ、トルエン中１Ｍ）を添加した。２時間後、反応混合物をＥＡ（５０ｍＬ）および水（１００ｍＬ）中のロッシェル塩（７．９１ｇ、２８．０ｍｍｏｌ）に注入し、１時間撹拌した。層を分離し、水層をＥＡ（２×３０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、蒸発させた。粗製物質をクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、５７１ｍｇ（４６％）の２－（４－（ヘプチルオキシ）ベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルバルデヒドＩＮＴ－４７を褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{22}H_{26}N_2$

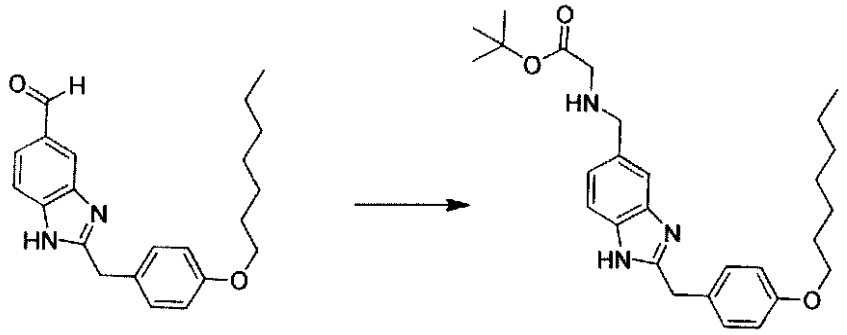
O_2についての計算値：３５０；実測値３５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．３４分（方法５）。

【０４７３】

２－（（（２－（４－（ヘプチルオキシ）ベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）メチル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－４８）

【０４７４】

【化１０８】



【０４７５】

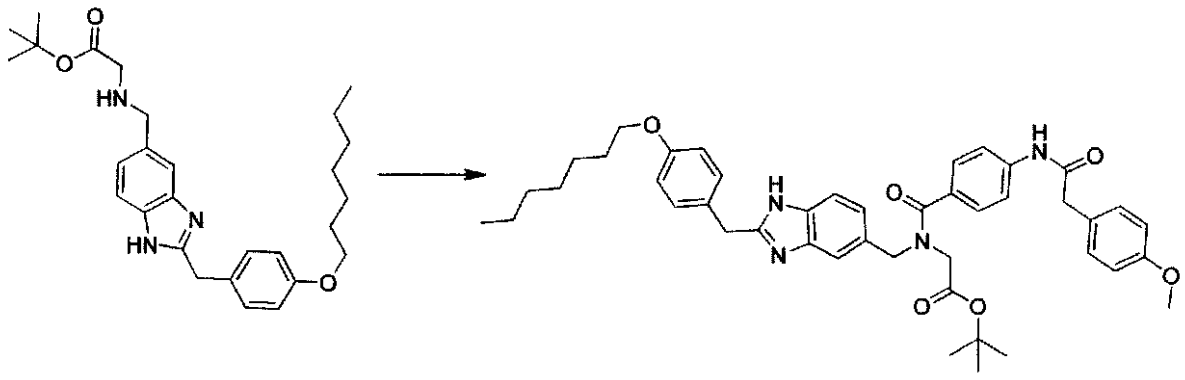
ＤＣＭ（６ｍＬ）中の２－（４－（ヘプチルオキシ）ベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルバルデヒドＩＮＴ－４７（５７１ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－アミノ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル塩酸塩（３２８ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、ナトリウムトリアセトキシヒドロボレート（ｔｒｉａｃｅｔｏｘｙｈｙｄｒｏｂｏｒａｔｅ）（６９１ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１８時間撹拌した後、反応混合物を$NaHCO_3$（１０ｍＬ）でクエンチし、１０分間撹拌し、疎水性フリットに通して分離し、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＥＡ）によって精製し、２２８ｍｇ（３０％）の２－（（（２－（４－（ヘプチルオキシ）ベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）メチル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－４８を薄黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{28}H_{39}N_3O_3$についての計算値：４６５；実測値４６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．１７分（方法３）。

【０４７６】

２－（Ｎ－（（２－（４－（ヘプチルオキシ）ベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－４９）

【０４７７】

【化１０９】



【０４７８】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）安息香酸（１４２ｍｇ、０．４９８ｍｍｏｌ）、２－（（（２－（４－（ヘプチルオキシ）ベンジル

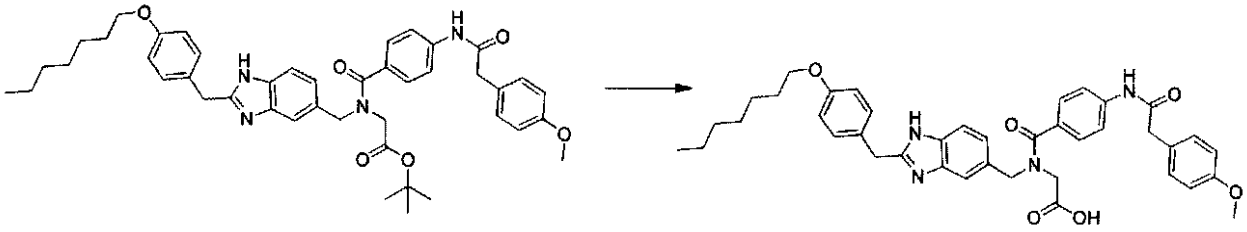
）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）メチル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－４８（２２１、０．４７５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２０６μＬ、１．４２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＨＡＴＵ（１８９ｍｇ、０．４８９ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、反応混合物をＤＣＭ（５ｍＬ）および$NaHCO_3$（１５ｍＬ）で希釈した。層を疎水性フリットに通して分離し、有機物を蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、３１３ｍｇ（８８％）の２－（Ｎ－（（２－（４－（ヘプチルオキシ）ベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－４９を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{44}H_{52}N_4O_6$についての計算値：７３２；実測値７３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．０９分（方法５）。

【０４７９】

２－（Ｎ－（（２－（４－（ヘプチルオキシ）ベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸（化合物３６６）

【０４８０】

【化１１０】



【０４８１】

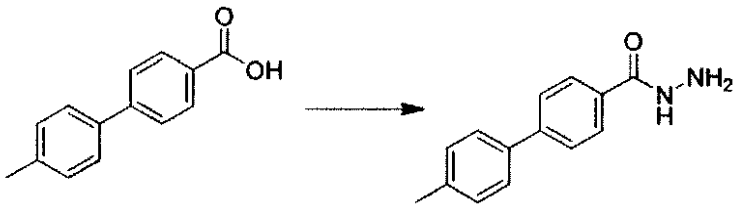
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の２－（Ｎ－（（２－（４－（ヘプチルオキシ）ベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－４９（４０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、１５ｍｇ（４０％）の２－（Ｎ－（（２－（４－（ヘプチルオキシ）ベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸３６６を白色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{40}H_{44}N_4O_6$についての計算値：６７６；実測値６７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝６．７７分（方法４）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）１２．８２（ｂｒｓ，１Ｈ），１２．２１（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．２９（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．５７（ｍ，４Ｈ），７．２７－７．１５（ｍ，４Ｈ），７．１５－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．７５（ｍ，４Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．６２（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｍ，３Ｈ），３．８１－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ），１．７３－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．２０（ｍ，８Ｈ），０．９０－０．８０（ｍ，３Ｈ）。

【０４８２】

４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボヒドラジド（ＩＮＴ－５０）

【０４８３】

【化１１１】



【０４８４】

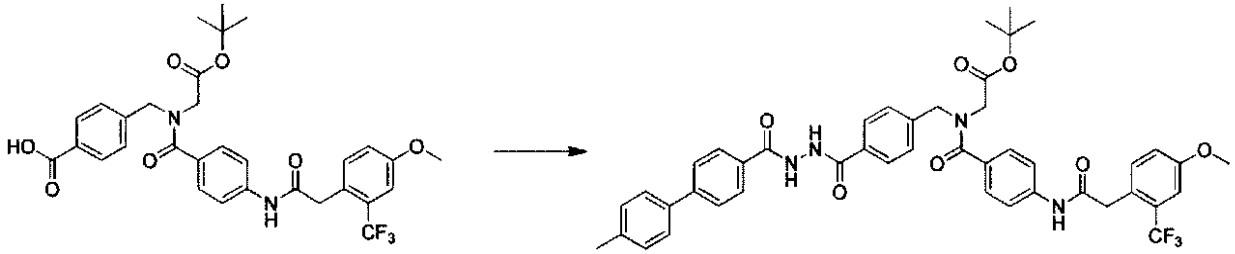
ＴＨＦ（３ｍＬ）中の４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（２４０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）および４－メチルモルホリン（１３１μＬ、１．１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、クロロギ酸イソブチル（１４７μＬ、１．１３ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、反応混合物をシリンジフィルターに通して、ＴＨＦ（１ｍＬ）中のヒドラジン（１．２４ｍＬ、１．２４ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）の撹拌溶液に添加した。室温でさらに３０分間撹拌した後、反応混合物を$NaHCO_3$（２０ｍＬ）に注入し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製し、１５２ｍｇ（５９％）の４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボヒドラジドＩＮＴ－５０を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{14}H_{14}N_2O$についての計算値：２２６；実測値２２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．６２分（方法１０）。

【０４８５】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（２－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニル）ヒドラジンカルボニル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－５１）

【０４８６】

【化１１２】



【０４８７】

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）安息香酸ＩＮＴ－３７（１５７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）および４－メチルモルホリン（６３．０μＬ、０．５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロギ酸イソブチル（３４．０μＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、反応混合物を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボヒドラジドＩＮＴ－５０（６５．０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に添加した。２時間後、さらに４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボヒドラジドＩＮＴ－５０（１２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１８時間撹拌した後、反応混合物をＤＣＭ（４ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（１０ｍＬ）で洗浄し、疎水性フリットに通して分離した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製し、１３８ｍｇ（６５％）の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（２－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニル）ヒドラジンカルボニル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－５１を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{45}H_{43}F_3N_4O_7$につい

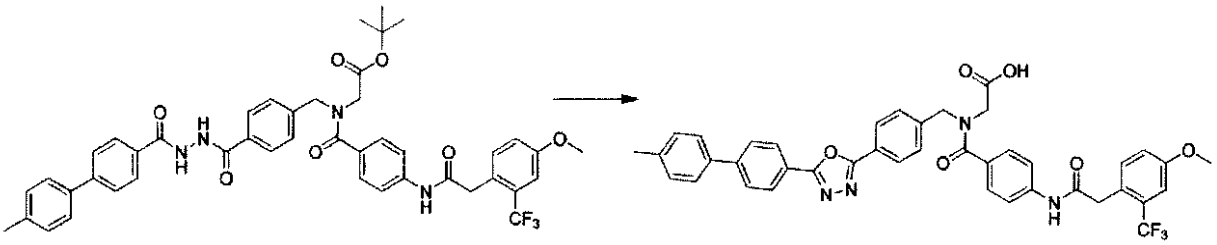
ての計算値：８０８；実測値８０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、t_R＝２．７５分（方法５）。

【０４８８】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物３６７）

【０４８９】

【化１１３】



【０４９０】

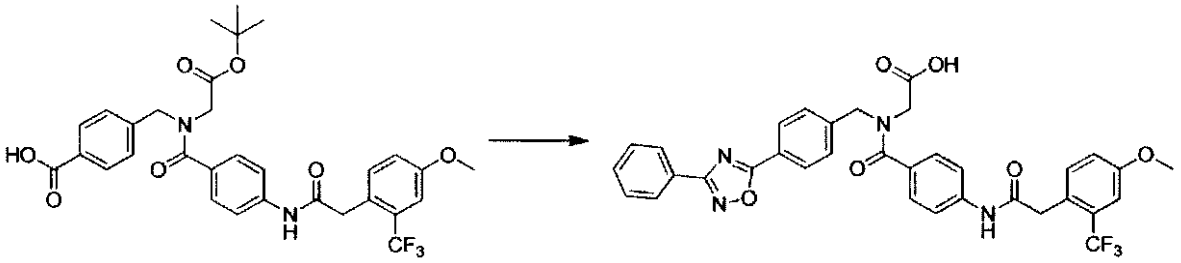
ＤＣＭ（４ｍＬ）中の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（２－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニル）ヒドラジンカルボニル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－５１（１３８ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３７μＬ、０．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリニウムクロリド（３２．０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１６時間撹拌した後、反応混合物を４０℃まで昇温させた。１時間後、さらにトリエチルアミン（３７．０μＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。さらに２時間後、反応混合物を室温まで放冷し、次いで$NaHCO_3$（１０ｍＬ）で洗浄し、疎水性フリットに通して分離し、蒸発させた。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製した。単離した物質をＤＣＭ（２ｍＬ）で希釈し、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理し、室温で１時間撹拌した。溶媒を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、１０ｍｇ（８％）の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸３６７を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{41}H_{33}F_3N_4O_6$についての計算値：７３４；実測値７３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、t_R＝８．４０分（方法９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）　δ　１２．９６　（ｓ，　１Ｈ），　１０．３６　（ｓ，　１Ｈ），　８．２６　－　８．０９　（ｍ，　４Ｈ），　７．９９　－　７．８７　（ｍ，　２Ｈ），　７．７７　－　７．５０　（ｍ，　６Ｈ），　７．４７　－　７．３１　（ｍ，　５Ｈ），　７．２６　－　７．１４　（ｍ，　２Ｈ），　４．７６　（ｓ，　１Ｈ），　４．６９　（ｓ，　１Ｈ），　４．０４　（ｓ，　１Ｈ），　３．９６　（ｍ，　１Ｈ），　３．８８　－　３．７７　（ｍ，　５Ｈ），　２．３８　（ｓ，　３Ｈ）。

【０４９１】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－フェニル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物３６８）

【０４９２】

【化１１４】



【０４９３】

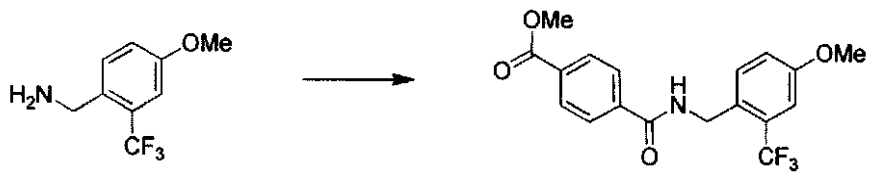
ジオキサン（２ｍＬ）中の４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）メチル）安息香酸ＩＮＴ－３７（１２９ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）および４－メチルモルホリン（５２．０μＬ、０．４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロギ酸イソブチル（２８．０μＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、反応混合物を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＮ’－ヒドロキシベンズイミドアミド（３２．０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に添加した。さらに１時間後、反応混合物を１２０℃に１時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、次いでクエン酸（５０ｍＬ、０．１Ｍ水溶液）に注入し、ＥＡ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を$NaHCO_3$（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／イソヘキサン）によって精製した。単離した物質をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解させ、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理した。２時間後、溶媒を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、１９ｍｇ（１４％）の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－フェニル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸３６８を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）$C_{34}H_{27}F_3N_4O_6$についての計算値：６４４；実測値６４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝７．５６分（方法９）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ） δ １２．８５ （ｓ， １Ｈ）， １０．３４ （ｓ， １Ｈ）， ８．２２ － ８．１６ （ｍ， ２Ｈ）， ８．１５ － ８．０８ （ｍ， ２Ｈ）， ７．８１ － ７．４９ （ｍ， ７Ｈ）， ７．４９ － ７．２９ （ｍ， ３Ｈ）， ７．２９ － ７．０５ （ｍ， ２Ｈ）， ４．７８ （ｓ， １Ｈ）， ４．７１ （ｓ， １Ｈ）， ４．０５ （ｓ， １Ｈ）， ３．９８ （ｓ， １Ｈ）， ３．９１ － ３．７７ （ｓ， ５Ｈ）。

【０４９４】

４－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）カルバモイル）安息香酸メチル（ＩＮＴ－５２）

【０４９５】

【化１１５】



【０４９６】

一般的な手順６を使用して調製：テレフタル酸モノメチル（３１５ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３９５ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（５６２ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５０９μＬ、２．９２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を室温で撹拌した。３０分後、４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンジルアミン（３００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）溶液として添加した。１８時間撹拌した後、反応混合物を$NaHCO_3$で希釈し、ＥＡで抽出した。合わせた有機層を乾燥

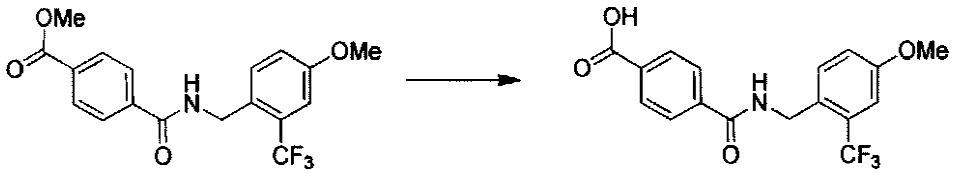
させ（Na_2SO_4）、クロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、４１８ｍｇ（７８％）の４－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）カルバモイル）安息香酸メチルＩＮＴ－５２を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{18}H_{16}F_3NO_4$についての計算値：３６７；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝３．４２分（方法１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．１３　－　８．０４　（ｍ，　２Ｈ），　７．８５　－　７．７５　（ｍ，　２Ｈ），　７．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４４　（ｓ，　１Ｈ），　４．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９４　（ｓ，　３Ｈ），　３．８４　（ｓ，　３Ｈ）。

【０４９７】

４－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）カルバモイル）安息香酸（ＩＮＴ－５３）

【０４９８】

【化１１６】



【０４９９】

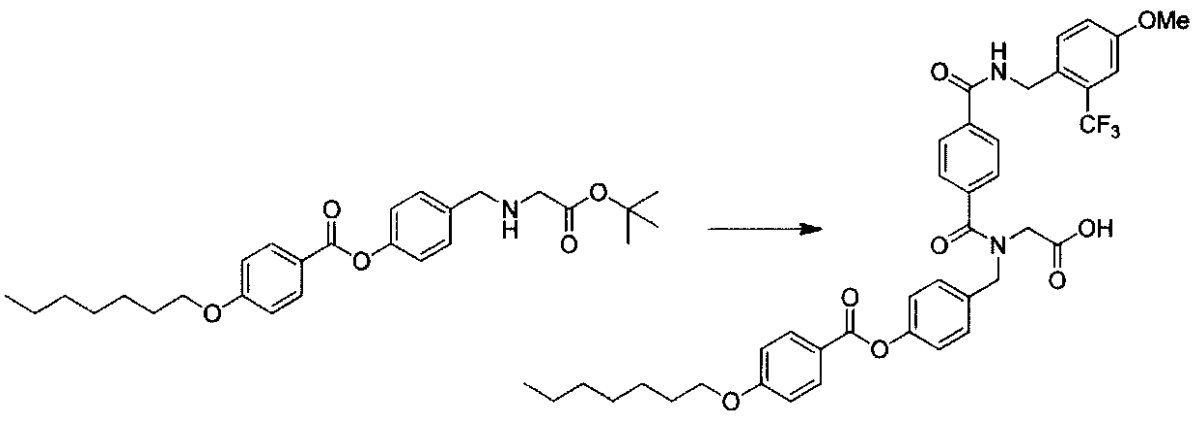
一般的な手順９を用いて調製：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のＩＮＴ－５２（２００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１Ｎ　ＮａＯＨ（１００μＬ）を添加した。反応混合物を５０℃に１８時間加熱し、この時点で、さらに１Ｎ　ＮａＯＨ（２００μＬ）を添加した。さらに２時間撹拌した後、反応混合物を水で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌで酸性にし、ＥＡおよびＤＣＭで抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、１９０ｍｇ（９９％）の４－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）カルバモイル）安息香酸ＩＮＴ－５３を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{17}H_{14}F_3NO_4$についての計算値：３５３；実測値３５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．０３分（方法１）。

【０５００】

２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）カルバモイル）ベンズアミド）酢酸（化合物３６９）

【０５０１】

【化１１７】



【０５０２】

一般的な手順６、次いで８を使用して調製：ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の４－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）カルバモイル）安息香酸ＩＮＴ－５３（３５．５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＯＢｔ（１９．１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２７．２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２４．７μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。４時間撹拌した後、ＩＮＴ－１３（２５．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加した。さらに１６時間撹拌した後、粗反応混合物を分取ＨＰＬＣによって精製し、２８．２ｍｇ（５１％）の４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）カルバモイル）ベンズアミド）メチル）フェニルを得、これをＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（０．２ｍＬ）に溶解させ、次いで室温で２．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、２３ｍｇ（８９％）の２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）カルバモイル）ベンズアミド）酢酸３６９を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{40}H_{41}F_3N_2O_8$についての計算値：７３５；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝５．０８分（方法８）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　８．１０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　７．２　Ｈｚ，２Ｈ），　７．７７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５４　－　７．４４　（ｍ，　２Ｈ），　７．４０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１９．９，　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２２　－　７．１１　（ｍ，　４Ｈ），　７．０１　－　６．８７　（ｍ，　３Ｈ），　５．７５　（ｓ，　２Ｈ），　４．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　１１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７０　（ｔ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　２９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１６　（ｓ，　１Ｈ），　４．０４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　３．７　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．９０　－　１．７２　（ｍ，　２Ｈ），　１．５４　－　１．４１　（ｍ，　２Ｈ），　１．４１　－　１．２６　（ｍ，　６Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０５０３】

４－（２－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）安息香酸メチル（ＩＮＴ－５４）

【０５０４】

【化１１８】



【０５０５】

一般的な手順６を使用して調製：２－（４－（メトキシカルボニル）フェニル）酢酸（３００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＨＯＢｔ（４１７ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（５９３ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５３９μＬ、３．０９ｍｍｏｌ）を添加した。１．５時間後、４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）アニリン（３２５ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）を添加した。１４時間撹拌した後、混合物を$NaHCO_3$で希釈し、ＥＡで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、クロマトグラフィー（ＥＡ／　ヘキサン）によって精製し、１１４ｍｇ（３１％）の４－（２－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）安息香酸メチルＩＮＴ－５４を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{18}H_{16}F_3NO_4$についての計算値：３６７；実測値３６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．２７分（方法１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　（ｔ，　Ｊ　＝　１４．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１３　（

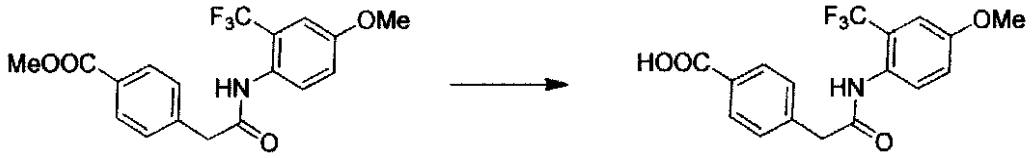
ｓ，　１Ｈ），　７．０９　－　６．９６　（ｍ，　２Ｈ），　３．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　３．８１　（ｍ，　５Ｈ）。

【０５０６】

４－（２－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）安息香酸（ＩＮＴ－５５）

【０５０７】

【化１１９】



【０５０８】

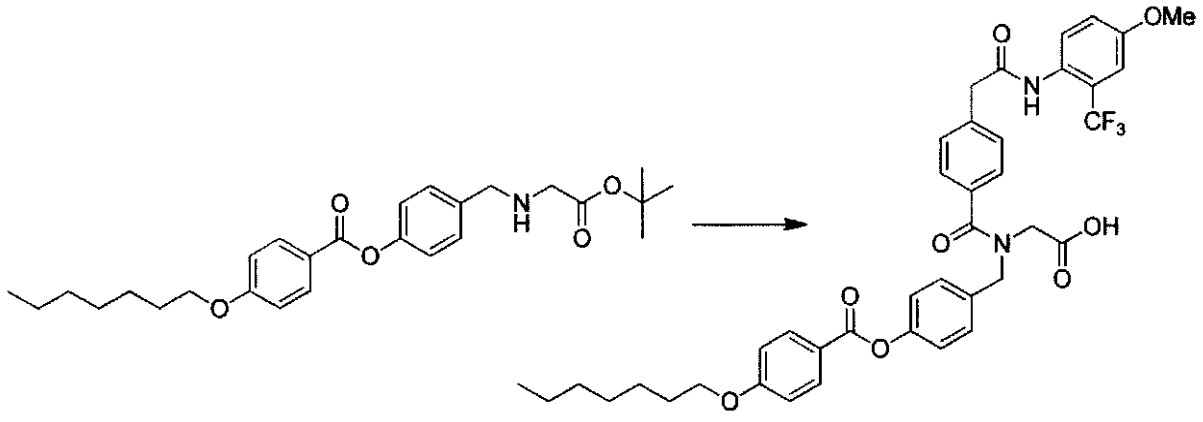
一般的な手順９を使用して調製：ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の４－（２－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）安息香酸メチルＩＮＴ－５４（１１３ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１Ｎ　ＮａＯＨ（１ｍＬ）を添加した。反応混合物を５０℃に３時間加熱し、濃縮し、水で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌで酸性にし、ＥＡおよびＤＣＭで抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、９７ｍｇ（８９％）の４－（２－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）安息香酸ＩＮＴ－５５を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{17}H_{14}F_3NO_4$についての計算値：３５３；実測値３５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．８４分（方法１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．０５　（ｍ，　２Ｈ），　３．８２　（ｍ，　５Ｈ）。

【０５０９】

２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）ベンズアミド）酢酸（化合物３７０）

【０５１０】

【化１２０】



【０５１１】

一般的な手順６、次いで８を使用して調製：ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中のＩＮＴ－５５（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＨＯＢｔ（３８．２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（５４．３ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４９．３μＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。１．５時間撹拌した後、ＩＮＴ－１３（７１．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。さらに１６時間撹拌した後、反応混合物をＥＡで希釈し、Ｎａ

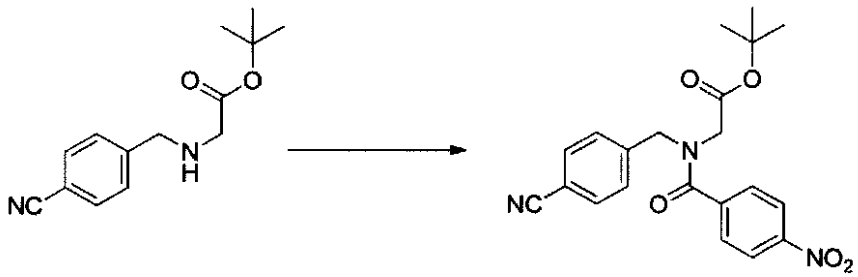
HCO_3およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、７２ｍｇの粗製４－（ヘプチルオキシ）安息香酸４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（２－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）ベンズアミド）メチル）フェニルを得、これをＤＣＭ（５ｍＬ）およびＴＦＡ（０．３ｍＬ）に溶解させ、室温で５時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製し、３３ｍｇ（３２％）の２－（Ｎ－（４－（（４－（ヘプチルオキシ）ベンゾイル）オキシ）ベンジル）－４－（２－（（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）ベンズアミド）酢酸３７０を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{40}H_{41}F_3N_2O_8$についての計算値：７３５；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝４．３１分（方法１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　９．７３　（ｓ，　１Ｈ），　８．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．８２　－　７．６１　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　（ｔ，　Ｊ　＝　１２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５５　－　７．３０　（ｍ，　４Ｈ），　７．２２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．２，　７．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．１０　－　６．８９　（ｍ，　４Ｈ），　４．８３　（ｓ，　１Ｈ），　４．６４　（ｓ，　１Ｈ），　４．２１　（ｓ，　１Ｈ），　４．０９　－　３．９７　（ｍ，　２Ｈ），　３．８９　－　３．７４　（ｍ，　４Ｈ），　３．００　（ｄ，　Ｊ　＝　３８．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９０　－　１．７５　（ｍ，　２Ｈ），　１．５６　－　１．４０　（ｍ，　２Ｈ），　１．４２　－　１．２１　（ｍ，　６Ｈ），　０．９１　（ｑ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０５１２】

２－（Ｎ－（４－シアノベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－５６）

【０５１３】

【化１２１】



【０５１４】

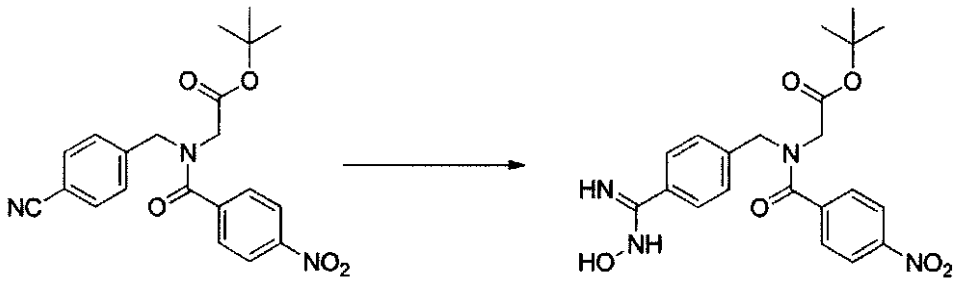
一般的な手順７を使用して調製：氷浴内で０℃にて撹拌しているＤＣＭ（１５０ｍＬ）中の２－（（４－シアノベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４．７ｇ、４７．７ｍｍｏｌ）ＩＮＴ－３１の撹拌溶液にＴＥＡ（９．９８ｍＬ、７１．６ｍｍｏｌ）を添加した後、塩化４－ニトロベンゾイルを添加した。反応混合物を室温まで１．５時間にわたって昇温させた。反応混合物をＤＣＭ（３００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（２×２００ｍＬ）で洗浄した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製した後、ヘキサンから蒸発させ、１１．５ｇ（６１％）の２－（Ｎ－（４－シアノベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－５６を白色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{21}H_{21}N_3O_5$についての計算値：３９５；実測値３９４［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝２．３３分　ブロード（方法１０）。

【０５１５】

２－（Ｎ－（４－（Ｎ－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－５７）

【０５１６】

【化１２２】



【０５１７】

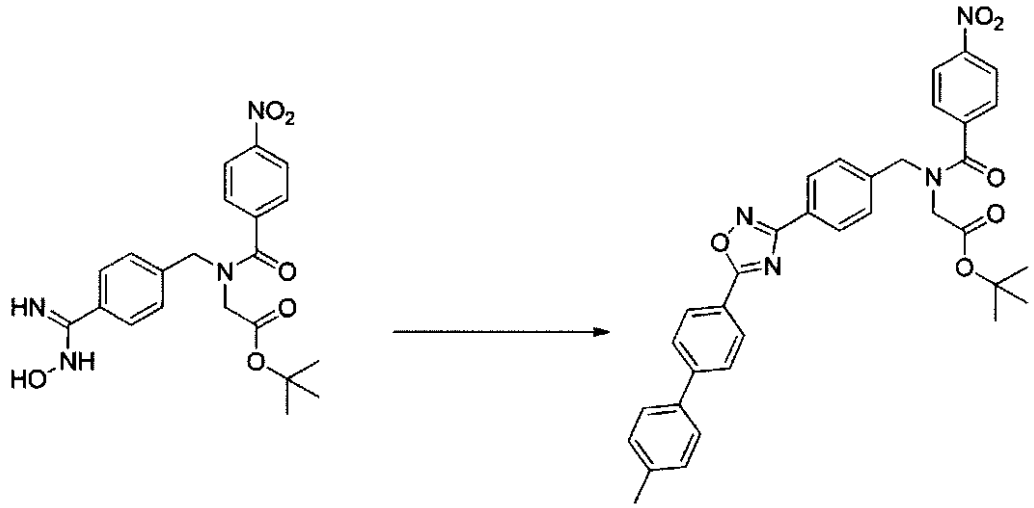
一般的な手順１９を使用して調製。ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－シアノベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－５６（１１．５ｇ、２９．２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１０．２ｍＬ、７３．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩（５．０７ｇ、７３．０ｍｍｏｌ）を添加した。２４時間後、反応混合物を水（２００ｍＬ）および$NaHCO_3$（２００ｍＬ）に注入し、ＥＡ（２×２５０ｍＬ）中へと抽出した。有機物をブライン（３×２００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空濃縮し、ヘキサンから蒸発させ、１２．１ｇ（９７％）の２－（Ｎ－（４－（Ｎ－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－５７をオフホワイト色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{21}H_{24}N_4O_6$についての計算値：４２８；実測値４２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．４２分（方法１０）。

【０５１８】

２－（Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－５８）

【０５１９】

【化１２３】



【０５２０】

一般的な手順２０を使用して調製。ジオキサン（２５ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－（Ｎ－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．２５ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）ＩＮＴ－５７の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（３．１９ｍＬ、１８．２４ｍｍｏｌ）を添加し、次いで４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニルクロリド（３．８３ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間、次いで１２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、ＥＡ（４００ｍＬ）で希釈し、ブライン（５００ｍＬ）で洗浄した。有機物をシリカゲルに予備吸収させ、クロマトグラフィー（ＭｅＣＮ／ＤＣＭ）によって精製し、７．３５ｇ（

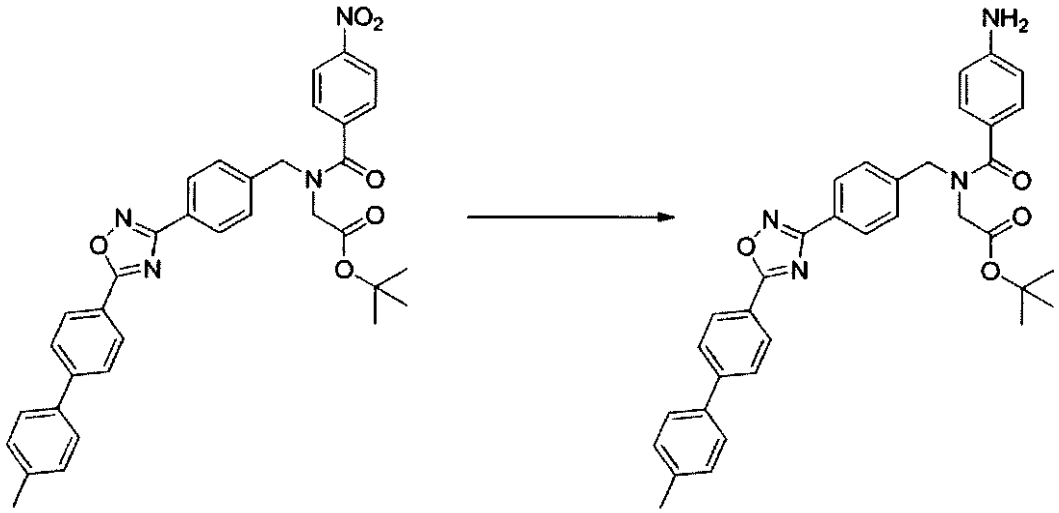
７３％）の２－（Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－５８を白色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{35}H_{32}N_4O_6$についての計算値：６０４；実測値５４９［Ｍ－ｔ－Ｂｕ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．２４分（方法１０）。

【０５２１】

２－（４－アミノ－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－５９）

【０５２２】

【化１２４】



【０５２３】

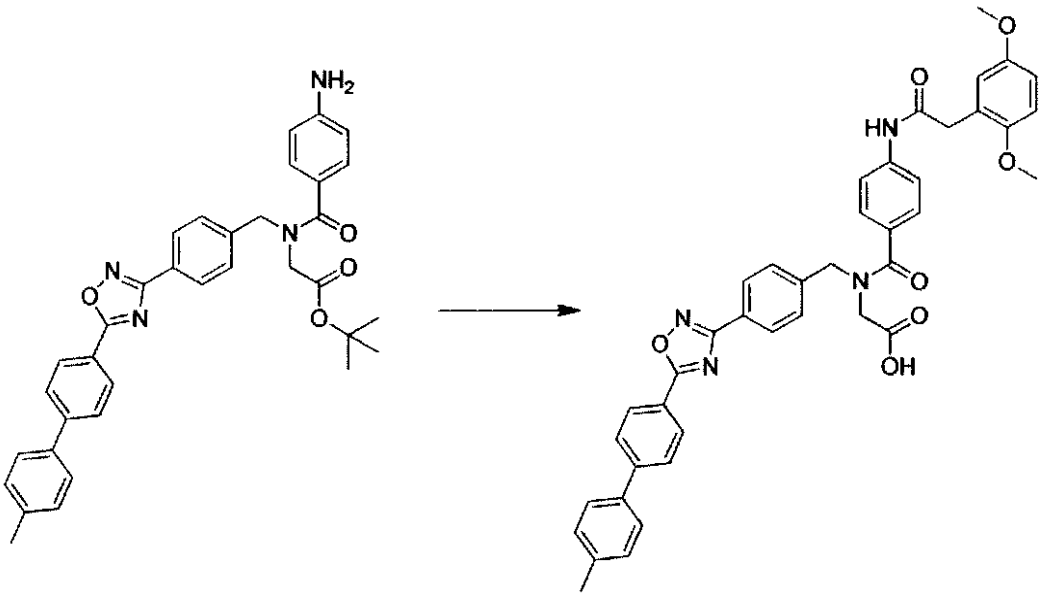
一般的な手順５を使用して調製。ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－５８（７．２５ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水（１０ｍＬ）および亜ジチオン酸ナトリウム（６．２６ｇ、３６．０ｍｍｏｌ）を添加し、次いで６５℃に３時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、次いでブライン（３００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３００ｍＬ）およびＴＨＦ（２５０ｍＬ）の中へと抽出した。合わせた有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、真空濃縮した。固形物を１８時間真空乾燥させ、７．１７ｇ（１００％．）の２－（４－アミノ－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－５９を薄黄色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{35}H_{34}N_4O_4$についての計算値：５７４；実測値５１９［Ｍ－ｔ－Ｂｕ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．１２分（方法１０）。

【０５２４】

２－（４－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物４０５）

【０５２５】

【化１２５】



【０５２６】

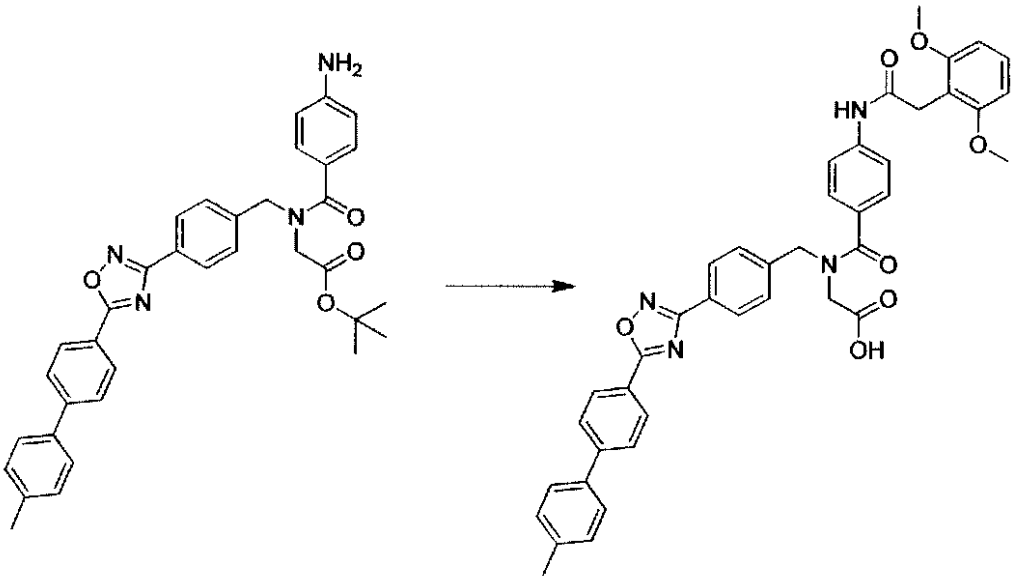
一般的な手順６および８を使用して調製：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－（４－アミノ－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－５９（２５０ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ）、２－（２，５－ジメトキシフェニル）酢酸（８５ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（９１μＬ、０．６５３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１８２ｍｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。２時間後、反応混合物をＥＡ（４０ｍＬ）で希釈し、ブライン（６０ｍＬ）で洗浄した。有機層をシリカゲルに予備吸収させ、クロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、中間体エステルを白色粉末として得、これをＤＣＭ（４ｍＬ）およびＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解させ、室温で３時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をＤＭＳＯ（１ｍＬ）に溶かした。水（３０ｍＬ）の添加により白色析出物を得、これを濾過によって単離した。湿った固形物をＤＣＭ（１ｍＬ）およびヘキサン（１５ｍＬ）中で超音波処理し、濾過によって単離し、７３．２ｍｇ（２３％）の２－（４－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸４０５を白色粉末状固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{41}H_{36}N_4O_7$についての計算値：６９６；実測値６９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝８．８０分（方法９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１２．７５　（ｓ，　１Ｈ），　１０．２５　（ｓ，　１Ｈ），　８．３２　－　８．２０　（ｍ，　２Ｈ），　８．１８　－　８．０５　（ｍ，　２Ｈ），　８．０２　－　７．９２　（ｍ，　２Ｈ），　７．７８　－　７．４５　（ｍ，　６Ｈ），　７．４４　－　７．２９　（ｍ，　４Ｈ），　６．９９　－　６．７４　（ｍ，　３Ｈ），　４．７６　（ｓ，　１Ｈ），　４．６９　（ｓ，　１Ｈ），　４．０４　（ｓ，　１Ｈ），　３．９８　（ｓ，　１Ｈ），　３．７５　－　３．６６　（ｍ，　６Ｈ），　３．６６　－　３．５７　（ｍ，　２Ｈ），　２．３８　（ｓ，　３Ｈ）。

【０５２７】

２－（４－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物４１１）

【０５２８】

【化１２６】



【０５２９】

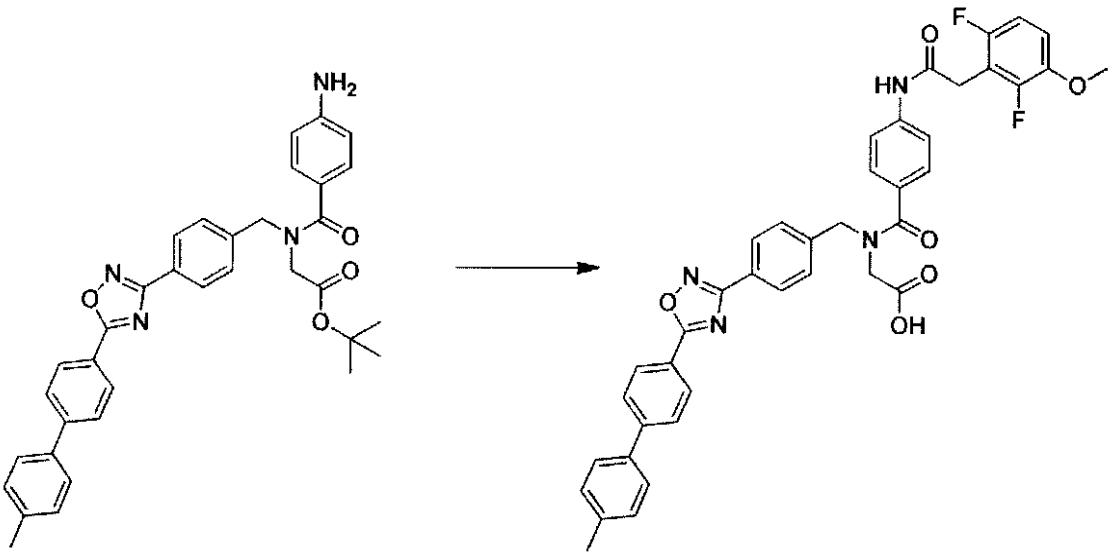
一般的な手順６および８を使用して調製：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－（４－アミノ－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－５９（１８５ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ）、２－（２，６－ジメトキシフェニル）酢酸（６３ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（６７．１μＬ、０．４８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＨＡＴＵ（１３４ｍｇ、０．３５３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。２時間後、反応混合物をＥＡ（３０ｍＬ）で希釈し、ブライン（６０ｍＬ）で洗浄した。有機層をシリカゲルに予備吸収させ、クロマトグラフィー（酢酸／ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、中間体エステルを白色粉末として得た。この中間体エステルをＤＣＭ（４ｍＬ）およびＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解させ、室温で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をＤＭＳＯ（１ｍＬ）に溶かした。水（３０ｍＬ）の添加により白色析出物を得、これを濾過によって単離した。湿った固形物をＤＣＭ（１ｍＬ）およびヘキサン（１５ｍＬ）中で超音波処理し、濾過によって単離し、５５ｍｇ（２４％）の２－（４－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸４１１を白色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{41}H_{36}N_4O_7$についての計算値：６９６；実測値６９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝９．０２分（方法９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１２．８０　（ｓ，　１Ｈ），　１０．１８　（ｓ，　１Ｈ），　８．３２　－　８．２３　（ｍ，　２Ｈ），　８．１６　－　８．０８　（ｍ，　２Ｈ），　８．０２　－　７．９４　（ｍ，　２Ｈ），　７．７７　－　７．６９　（ｍ，　２Ｈ），　７．６９　－　７．４５　（ｍ，　４Ｈ），　７．４２　－　７．３２　（ｍ，　４Ｈ），　７．２６　－　７．１７　（ｍ，　１Ｈ），　６．７０　－　６．６０　（ｓ，　２Ｈ），　４．７６　（ｓ，　１Ｈ），　４．６９　（ｓ，　１Ｈ），　４．０４　（ｓ，　１Ｈ），　３．９６　（ｓ，　１Ｈ），　３．８０　（ｓ，　３Ｈ），　３．６９　（ｓ，　３Ｈ），　３．６８　（ｓ，　１Ｈ），　３．５８　（ｓ，　１Ｈ），　２．３９　（ｓ，　３Ｈ）。

【０５３０】

２－（４－（２－（２，６－ジフルオロ－３－メトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物４４１）

【０５３１】

【化１２７】



【０５３２】

一般的な手順７および８を使用して調製：ＤＣＭ（１．５ｍＬ）およびＤＭＦ（１０μＬ）中の２－（２，６－ジフルオロ－３－メトキシフェニル）酢酸の撹拌懸濁液に塩化オキサリル（９．７１μＬ、０．１１１ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、２－（４－アミノ－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－５９（５０ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２５．８μＬ、０．１８５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液を添加した。１８時間後、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、反応物を２時間撹拌した。溶媒を反応混合物から除去し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、３０ｍｇ（５７％）の２－（４－（２－（２，６－ジフルオロ－３－メトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸４４１を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{46}H_{32}F_2N_4O_6$についての計算値：７０２；実測値７０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝８．７５分（方法９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１２．７９　（ｓ，　１Ｈ），　１０．２６（ｓ，　１Ｈ），　８．３１　－　８．２２　（ｍ，　２Ｈ），　８．１２　－　８．０６　（ｍ，　２Ｈ），　８．０２　－　７．９２　（ｍ，　２Ｈ），　７．７４　－　７．６９　（ｍ，　２Ｈ），　７．６９　－　７．５６　（ｍ，　２Ｈ），　７．５４　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．２９　（ｍ，　４Ｈ），　７．２３　－　７．０９　（ｍ，　２Ｈ），　６．８０　－　６．６６　（ｍ，　１Ｈ），　４．７６　（ｓ，　１Ｈ），　４．６７　（ｓ，　１Ｈ），　４．０４　（ｓ，　１Ｈ），　３．９７　（ｓ，　１Ｈ），　２．９２　－　２．８１　（ｍ，　５Ｈ），　２．３８（ｓ，　３Ｈ）。

【０５３３】

化合物３９５は、ＩＮＴ－５９および２－（２－メトキシフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物３９６は、ＩＮＴ－５９および２－（３，５－ジメトキシフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物３９８は、ＩＮＴ－５９および２－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物３９９は、ＩＮＴ－５９および２－（ｏ－トリル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４０１は、ＩＮＴ－５９および２－（２，３－ジメトキシフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４０２は、ＩＮＴ－５９および２－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４０３は、ＩＮＴ－５９および２－（４－フルオ

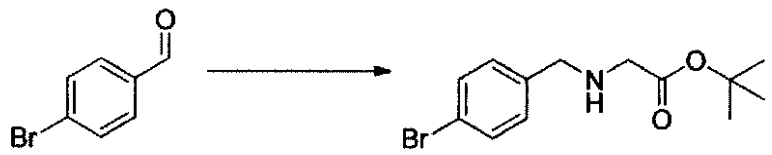
ロ－２－メトキシフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４０４は、ＩＮＴ－５９および２－（３，４－ジメトキシフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４０６は、ＩＮＴ－５９および２－（３－メトキシフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４０７は、ＩＮＴ－５９および２－（４－（ジメチルアミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４０８は、ＩＮＴ－５９および２－（４－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４０９は、ＩＮＴ－５９および２－（２－シアノ－４－メトキシフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４１０は、ＩＮＴ－５９および２－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４１５は、ＩＮＴ－５９および２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４１６は、ＩＮＴ－５９および２－（２，６－ジフルオロフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４１７は、ＩＮＴ－５９および２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４１８は、ＩＮＴ－５９および２－（２－フルオロフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４２０は、ＩＮＴ－５９および２－（３－フルオロフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４２１は、ＩＮＴ－５９および２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４２３は、ＩＮＴ－５９および２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４３１は、ＩＮＴ－５９および塩化イソブチリルを使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４３３は、ＩＮＴ－５９および５－メチルチアゾール－２－カルボン酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４３７は、ＩＮＴ－５９および２－（２，６－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４３９は、ＩＮＴ－５９および２－（ピロリジン－１－イル）酢酸を使用し、一般的な手順６、次いで８を使用して調製した。化合物４４７は、ＩＮＴ－５９および２－（２，５－ジメチルオキサゾール－４－イル）酢酸を使用し、一般的な手順６、次いで８を使用して調製した。化合物４５５は、ＩＮＴ－５９および２－（２－フルオロ－４，５－ジメトキシフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順７、次いで８を使用して調製した。化合物４５９は、ＩＮＴ－５９および２－（２－フルオロ－４，５－ジメトキシフェニル）酢酸を使用し、一般的な手順６、次いで８を使用して調製した。

【０５３４】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（（４－シアノベンジル）アミノ）（ＩＮＴ－６０）

【０５３５】

【化１２８】



【０５３６】

一般的な手順１２を使用して調製。メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（２００ｍＬ）中の４－ブロモベンズアルデヒド（９．８８ｇ、５３．４ｍｍｏｌ）および２－アミノ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル塩酸塩（８．９５ｇ、５３．４ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ＴＥＡ（８．１９ｍＬ、５８．７ｍｍｏｌ）および$MgSO_4$を添加した。室温で１８時間撹拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（２００ｍＬ）に溶解させ、氷浴中で０℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（４．０４ｇ、１０７ｍｍｏｌ）を

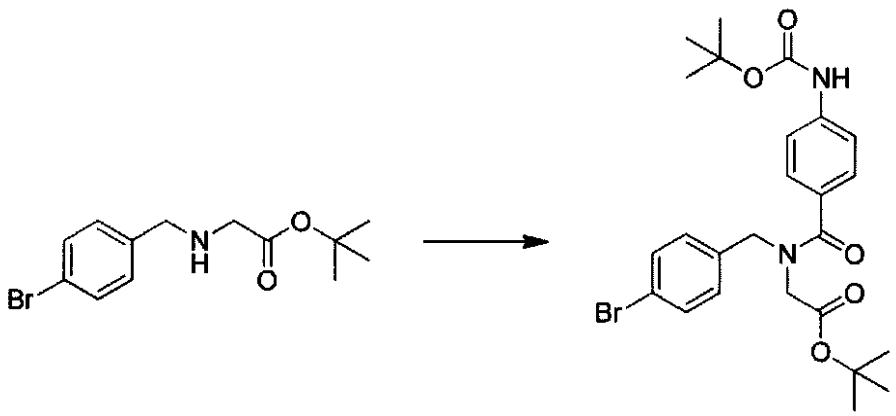
分割して添加した。反応混合物を室温まで昇温させ、１８時間撹拌した。反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$（２００ｍＬ）でクエンチし、３時間後、ＥＡ（３００ｍＬ）中で抽出した。有機層をブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、真空濃縮し、１１．９ｇ（７４％）の２－（（４－ブロモベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６０を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　Ｃ$_{13}$Ｈ$_{18}$ＢｒＮＯ$_2$についての計算値：３００；実測値３００／３０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ｔ$_R$＝２．８９分（方法１０）。

【０５３７】

２－（Ｎ－（４－ブロモベンジル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－６１）

【０５３８】

【化１２９】



【０５３９】

一般的な手順６を使用して調製：ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）安息香酸（２．０ｇ、８．４３ｍｍｏｌ）、２－（（４－ブロモベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６０（２．５３ｇ、８．４３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．７６ｍＬ、１２．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＨＡＴＵ（３．５３ｇ、９．２７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。室温で２時間撹拌した後、反応混合物をＥＡ（１５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄した。有機物を真空濃縮し、残渣をクロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、３．９７ｇ（９１％）の２－（Ｎ－（４－ブロモベンジル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６１を粘性油状物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{31}$ＢｒＮ$_2$Ｏ$_5$についての計算値：５１９；実測値：５１７／５１９［Ｍ－Ｈ］$^-$、ｔ$_R$＝２．６８分（方法１０）。

【０５４０】

一般的な手順２１．臭化アリールおよびヨウ化アリールを介したアリール酸の調製

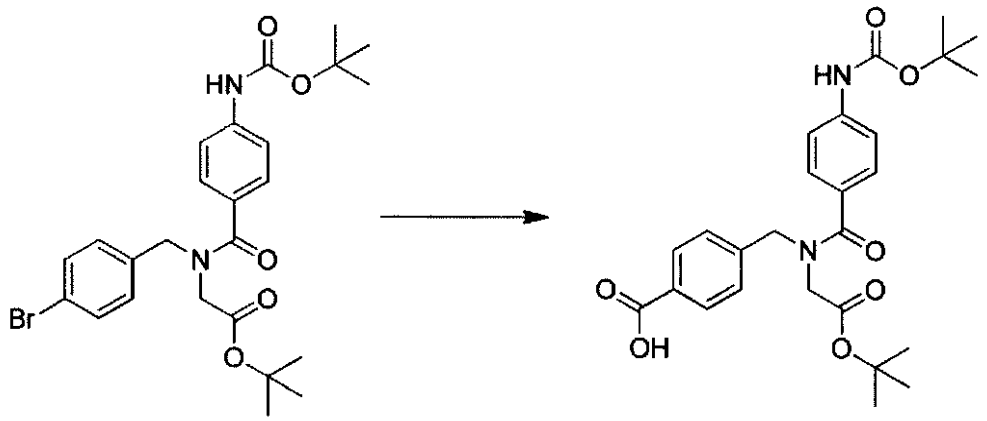
ＤＭＦ中のギ酸リチウム（３当量）の撹拌懸濁液にＤＩＥＡ（２当量）および無水酢酸（２当量）を室温で添加した。０．５～２時間後、反応混合物にＮ$_2$ガスをパージし、次いで、臭化アリールまたはヨウ化アリール（１当量）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（０．１当量）のＤＭＦ溶液を添加した。反応混合物を１２０℃で５時間まで加熱し、次いで１Ｍクエン酸に注入し、ＥＡで抽出した。有機物をブラインで洗浄し、次いで濃縮し、クロマトグラフィーによって精製した。

【０５４１】

４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ベンズアミド）メチル）安息香酸（ＩＮＴ－６２）

【０５４２】

【化１３０】



【０５４３】

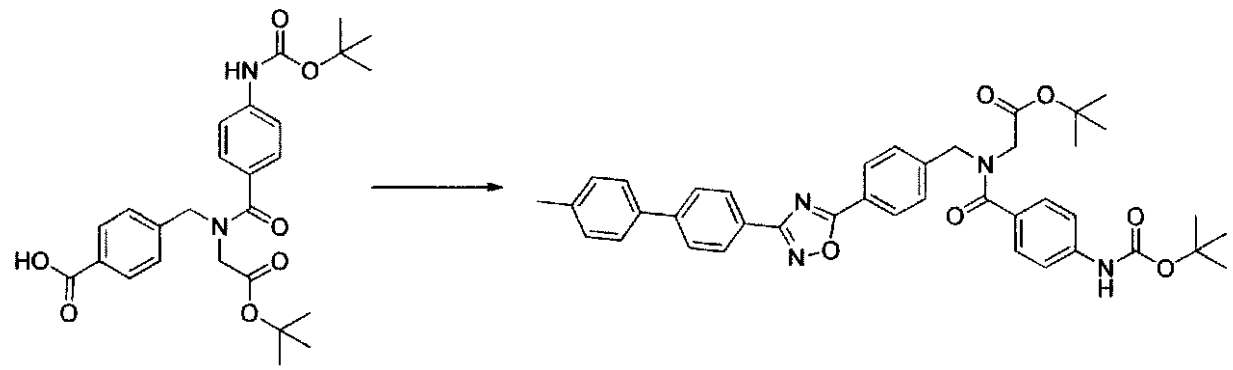
一般的な手順２１を使用して調製。ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のギ酸リチウム（１．１９ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ＤＩＥＡ（２．６７ｍＬ、１５．３ｍｍｏｌ）および無水酢酸（１．４４ｍＬ、１５．３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。３０分後、反応混合物にN_2をパージし、２－（Ｎ－（４－ブロモベンジル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６１（３．９７ｇ、７．６４ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（０．５５９ｇ、０．７６４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を１２０℃で１時間加熱した。反応混合物を１Ｍクエン酸（２００ｍＬ）に注入し、ＥＡ（２００ｍＬ）で抽出した。有機物をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー（ＥＡ中１％ＡｃＯＨ／ヘキサン）によって精製し、２．９２ｇ（７９％）の４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ベンズアミド）メチル）安息香酸ＩＮＴ－６２を赤みを帯びた泡状物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{26}H_{32}N_2O_7$についての計算値：４８４；実測値４３０［Ｍ－ｔ－Ｂｕ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．２３分（方法１０）。

【０５４４】

２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－６３）

【０５４５】

【化１３１】



【０５４６】

ＩＮＴ－６２およびＩＮＴ－４０から調製。ジオキサン（４０ｍＬ）および４－メチルモルホリン（０．７１２ｍＬ、６．４８ｍｍｏｌ）中の４－（（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ベ

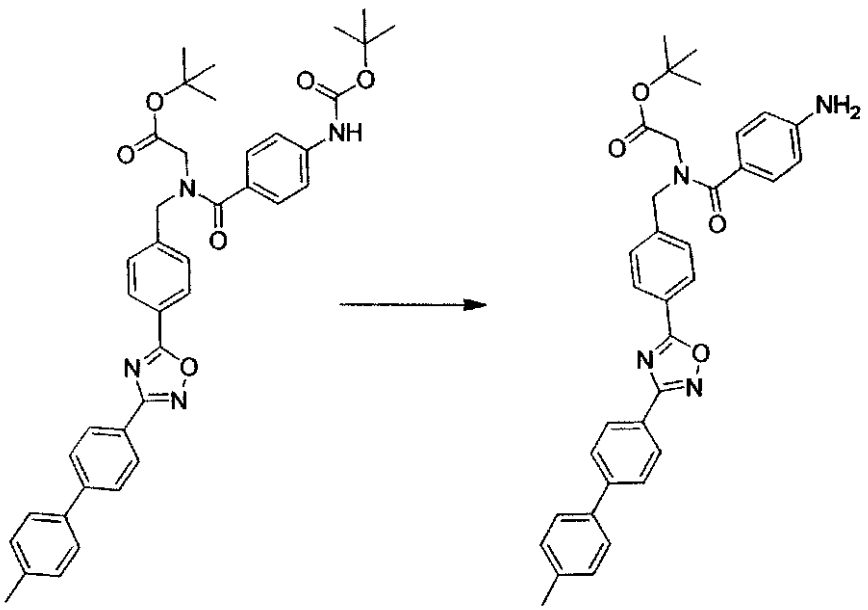
ンズアミド）メチル）安息香酸ＩＮＴ－６２（１．５７ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソブチルカルボノクロリダート（０．４２０ｍＬ、３．２４ｍｍｏｌ）を滴下した。３０分後、反応混合物を、（Ｚ）－Ｎ’－ヒドロキシ－４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシイミドアミドＩＮＴ－４０（０．７３３ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液に添加した。３０分間後、反応物を１１０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ＥＡ（１５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄した。有機物をシリカゲルに予備吸収させ、クロマトグラフィー（ＭｅＣＮ／ＤＣＭ）によって精製し、６５９ｍｇ（３０％）の２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６３を粘性油状物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{40}H_{42}N_4O_6$についての計算値：６７４；ｍ／ｚは観測せず、t_R＝３．２９分（方法１０）。

【０５４７】

２－（４－アミノ－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－６４）

【０５４８】

【化１３２】



【０５４９】

一般的な手順８を使用して調製。ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６３（６５９ｍｇ、０．９７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（７５２μＬ、９．７７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。２時間後、さらにＴＦＡ（７５２μＬ、９．７７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温でさらに３時間撹拌した。反応混合物をトルエン（２０ｍＬ）で希釈し、溶媒を真空除去した。残渣をＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（３０ｍＬ）で洗浄した。有機物を真空濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、２８４ｍｇ（５０％）の２－（４－アミノ－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６４をオフホワイト色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{35}H_{34}N_4O_4$についての計算値：５７４；実測値５１９［Ｍ－ｔ－Ｂｕ＋Ｈ］

$^{+}$、５７３［Ｍ－Ｈ］$^{-}$、t_R＝３．１２分（方法１０）。

【０５５０】

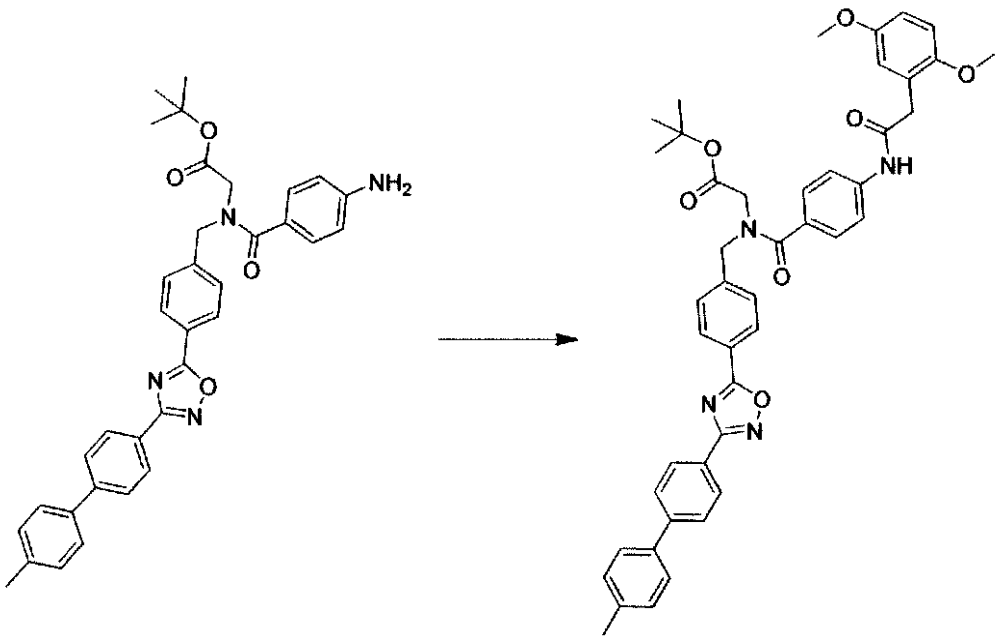
化合物４５４は、ＩＮＴ－６４および２－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）酢酸から一般的な手順６、次いで９を使用して調製した。化合物４５６は、ＩＮＴ－６４および２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸から一般的な手順６、次いで９を使用して調製した。

【０５５１】

２－（４－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－６５）

【０５５２】

【化１３３】



【０５５３】

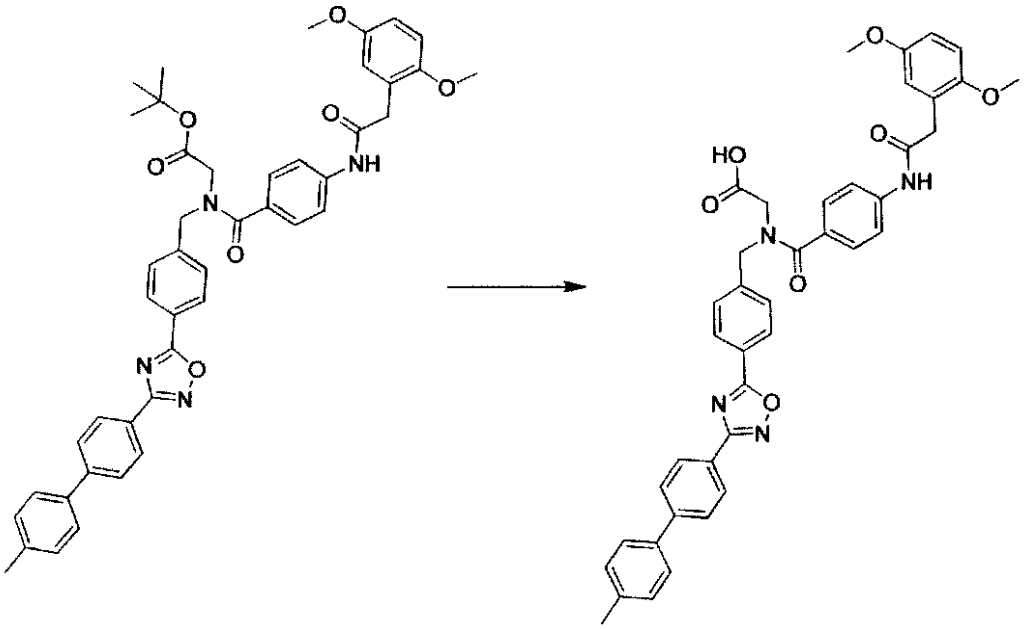
一般的な手順６を使用して調製。ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－（４－アミノ－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６４（６０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）および２－（２，５－ジメトキシフェニル）酢酸（２０．４８ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ＨＡＴＵ（４３．７ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３６．４μＬ、０．２６１ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、反応混合物をＥＡ（２５ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（２×２５ｍＬ）、１Ｍ　ＨＣｌ（２×２５ｍＬ）およびブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、５６ｍｇ（７１％）の２－（４－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６５を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{45}H_{44}N_4O_7$についての計算値：７５２；実測値７５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、t_R＝２．７６分（方法１０）。

【０５５４】

２－（４－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物４５７）

【０５５５】

【化１３４】



【０５５６】

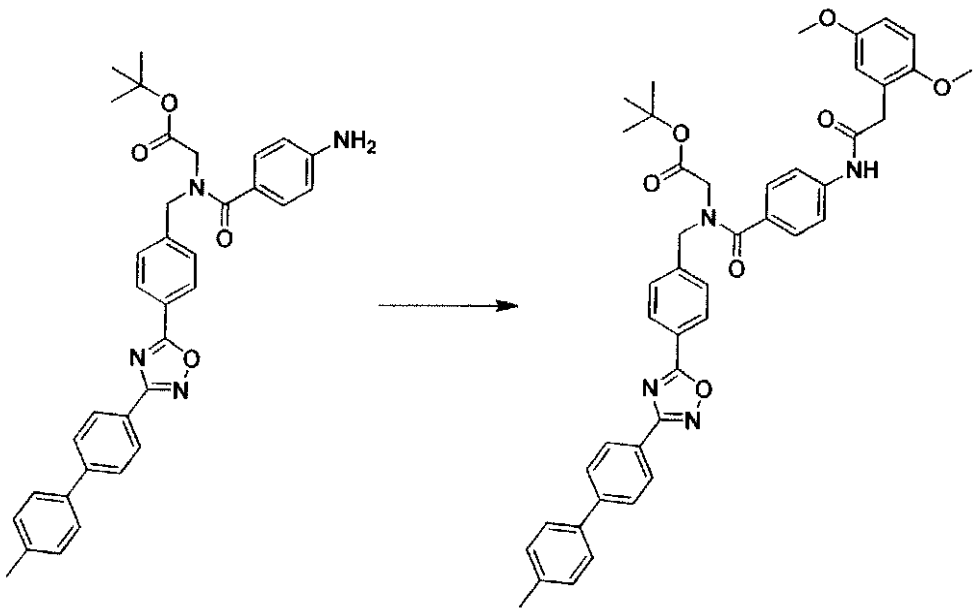
一般的な手順９を使用して調製。ＴＨＦ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．２５ｍＬ）中の２－（４－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６５（５５ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１Ｍ　ＬｉＯＨ（１４６μＬ、０．１４６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２０時間撹拌すると析出物が形成された。混合物を真空濾過し、捕捉された固形物をジエチルエーテル（５ｍＬ）で洗浄した。捕捉された固形物を真空下に置き、３６ｍｇ（７１％）の２－（４－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸４５７を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{41}H_{36}N_4O_7$についての計算値：６９６；実測値６９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝９．８４分（方法９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　９．８９　（ｓ，　１Ｈ），　８．２２　－　８．１１　（ｍ，　４Ｈ），　７．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　４Ｈ），　７．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９４　－　６．９０　（ｍ，　１Ｈ），　６．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　３．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　－　６．７８　（ｍ，　１Ｈ），　４．８１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．７２　（ｓ，　３Ｈ），　３．６４　（ｓ，　２Ｈ），　３．４８　（ｓ，　２Ｈ），　２．３９　（ｓ，　３Ｈ）。

【０５５７】

２－（４－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－６６）

【０５５８】

【化１３５】



【０５５９】

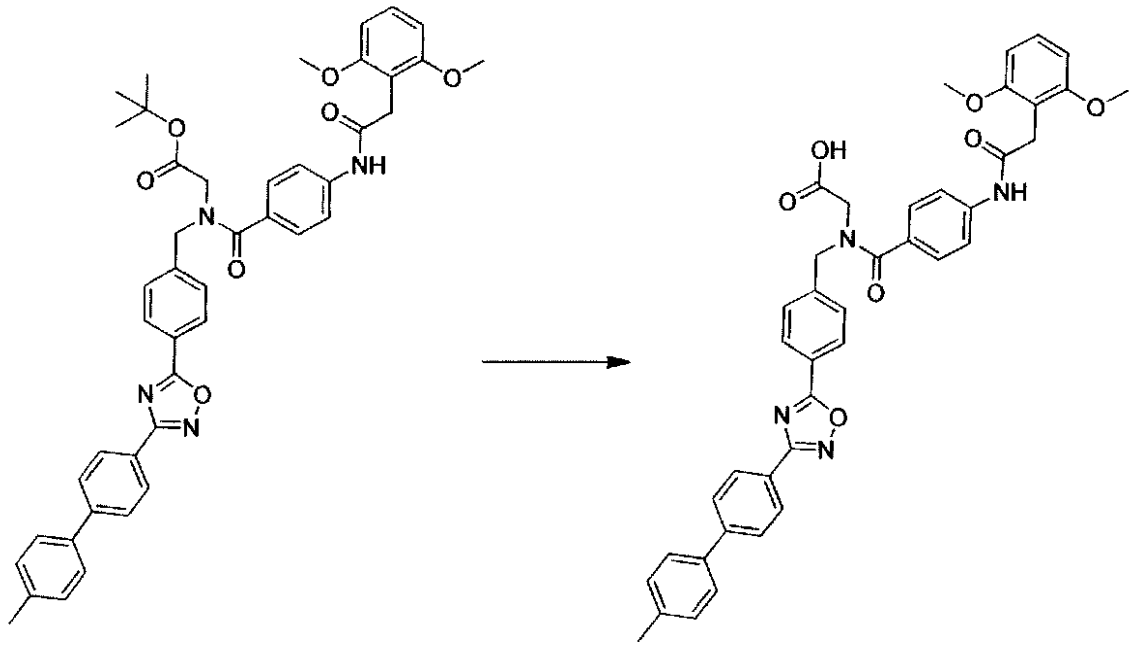
一般的な手順６を使用して調製。ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－（４－アミノ－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６４（９０ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）および２－（２，６－ジメトキシフェニル）酢酸（３０．７ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ＨＡＴＵ（６５．５ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１５ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５４．６μＬ、０．３９２ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１８時間撹拌した後、２－（２，６－ジメトキシフェニル）酢酸（３０．７ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６５．５ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２１．８３μｌ、０．１５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で７２時間、次いで、５０℃で２時間および６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、さらにＨＡＴＵ（６５．５ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）を添加した。１８時間後、反応混合物をＥＡ（２５ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（２×２５ｍＬ）、１Ｍ　ＨＣｌ（２×２５ｍＬ）およびブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、４７ｍｇ（４０％）の２－（４－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６６を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{45}H_{44}N_4O_7$についての計算値：７５２；実測値７５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．７９分（方法１０）。

【０５６０】

２－（４－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物４５８）

【０５６１】

【化１３６】



【０５６２】

一般的な手順９を使用して調製。ＴＨＦ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．２５ｍＬ）中の２－（４－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６６（４５ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１Ｍ　ＬｉＯＨ（１２０μＬ、０．１２０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２０時間撹拌すると析出物が形成された。混合物を真空濾過し、捕捉された固形物をジエチルエーテル（５ｍＬ）で洗浄した。捕捉された固形物を真空炉内で乾燥させ、２０ｍｇ（４８％）の２－（４－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（３－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸４５８を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{41}H_{36}N_4O_7$についての計算値：６９６；実測値６９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝９．０８分（方法９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　９．７０　（ｓ，　１Ｈ），　８．２２　－　８．１２　（ｍ，　４Ｈ），　７．９２　－　７．８３　（ｍ，　２Ｈ），　７．７０　－　７．６４　（ｍ，　２Ｈ），　７．６３　－　７．５４　（ｍ，　４Ｈ），　７．５３　－　７．４６　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．８０　（ｓ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　６Ｈ），　３．６７　（ｓ，　２Ｈ），　３．４７　（ｓ，　２Ｈ），　２．３９　（ｓ，　３Ｈ）。

【０５６３】

化合物４６２～４７０および４７３～４７７は、ＩＮＴ－３７および適切なニトリルを使用し、一般的な手順１９、２０、次いで８を用いて調製した。

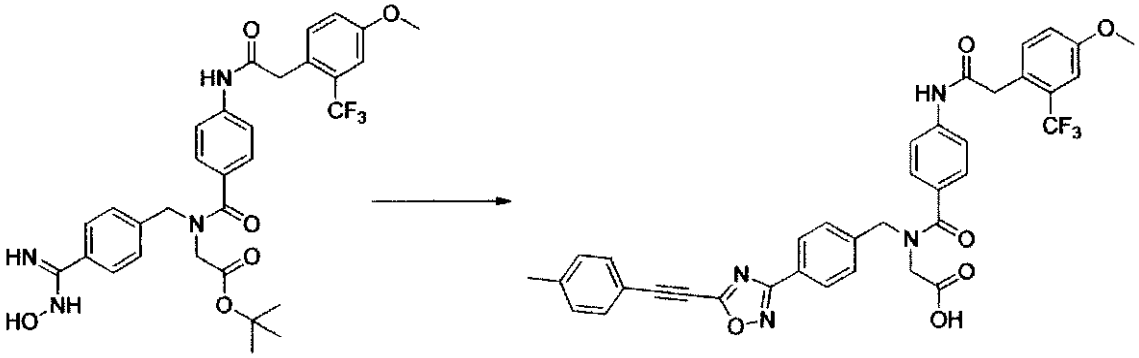
【０５６４】

化合物４８４～４８９は、ＩＮＴ－３３および適切なカルボン酸を使用し、一般的な手順２０、次いで８を使用して調製した。

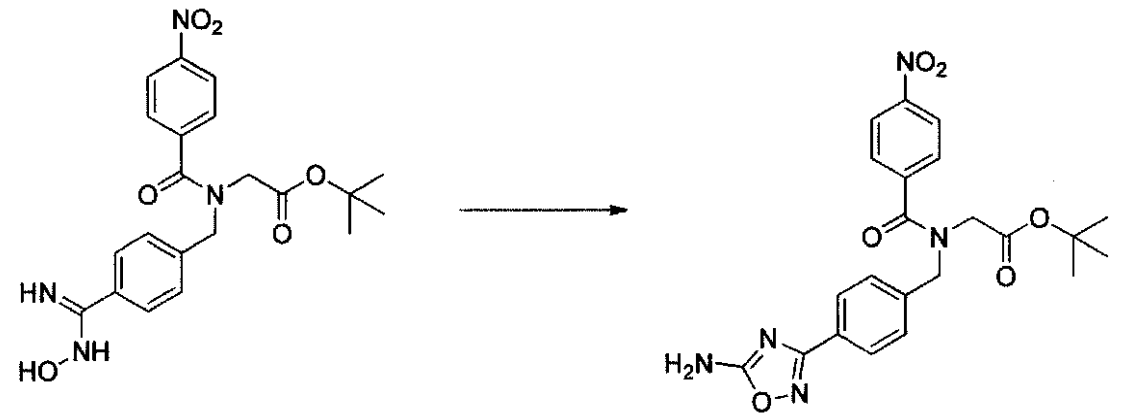
【０５６５】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（ｐ－トリルエチニル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物４７１）

【０５６６】
【化１３７】



【０５６７】
一般的な手順２０および８を使用して調製。ジオキサン（４ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－（Ｎ－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－３３（２００ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（８５μＬ、０．４８８ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、塩化３－（ｐ－トリル）プロピオロイル（６０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間、次いで１２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、ＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機物を濃縮し、残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈し、ＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製し、４４ｍｇ（１９％）の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（ｐ－トリルエチニル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸４７１をオフホワイト色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{37}H_{29}F_3N_4O_6$についての計算値：６８２；実測値６８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝８．４９分（方法９）。
【０５６８】
２－（Ｎ－（４－（５－アミノ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－６７）
【０５６９】
【化１３８】



【０５７０】
ＩＮＴ－５７から調製。ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－（Ｎ－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－５７（８２０ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、２，２，２－トリクロロ酢酸無水物（４２０μＬ、２．３０ｍｍｏｌ）を添加し、１２０℃に２時間加熱した。この

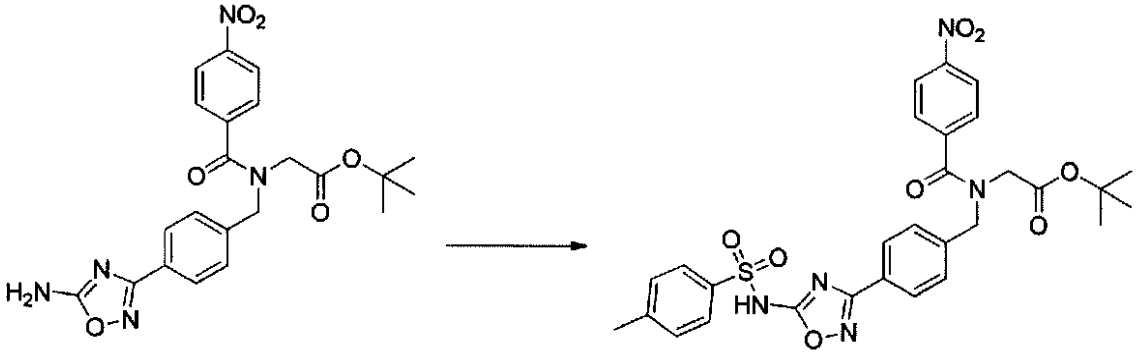
混合物に、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中７Ｍのアンモニアを添加し、室温で１８時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルに予備吸収させ、クロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、３４２ｍｇ（３９％）の２－（Ｎ－（４－（５－アミノ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６７を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{22}H_{23}N_5O_6$についての計算値：４５３；実測値４５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．３０分（方法１０）。

【０５７１】

２－（Ｎ－（４－（５－（４－メチルフェニルスルホンアミド）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－６８）

【０５７２】

【化１３９】



【０５７３】

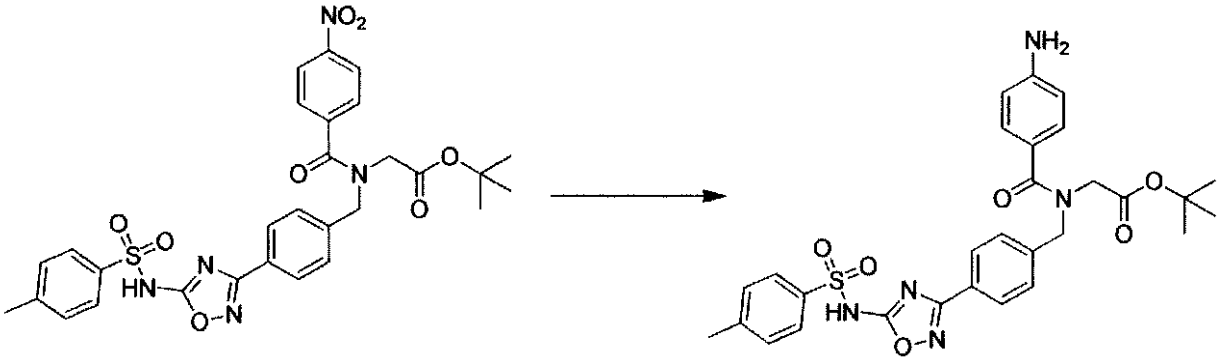
一般的な手順１０を使用して調製。ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－（５－アミノ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６７（１５０ｍｇ、０．３３１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５９９μＬ、０．９９２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。１５分後、４－メチルベンゼン－１－塩化スルホニル（６３．１ｍｇ、０．３３１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液を添加した。１時間後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（３０ｍＬ）でクエンチし、次いでＥＡ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を真空濃縮し、クロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、２０ｍｇ（１０％）の２－（Ｎ－（４－（５－（４－メチルフェニルスルホンアミド）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６８を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{29}H_{29}N_5O_8S$についての計算値：６０７；実測値６０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．５０分（方法１０）。

【０５７４】

２－（４－アミノ－Ｎ－（４－（５－（４－メチルフェニルスルホンアミド）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－６９）

【０５７５】

【化１４０】



【０５７６】

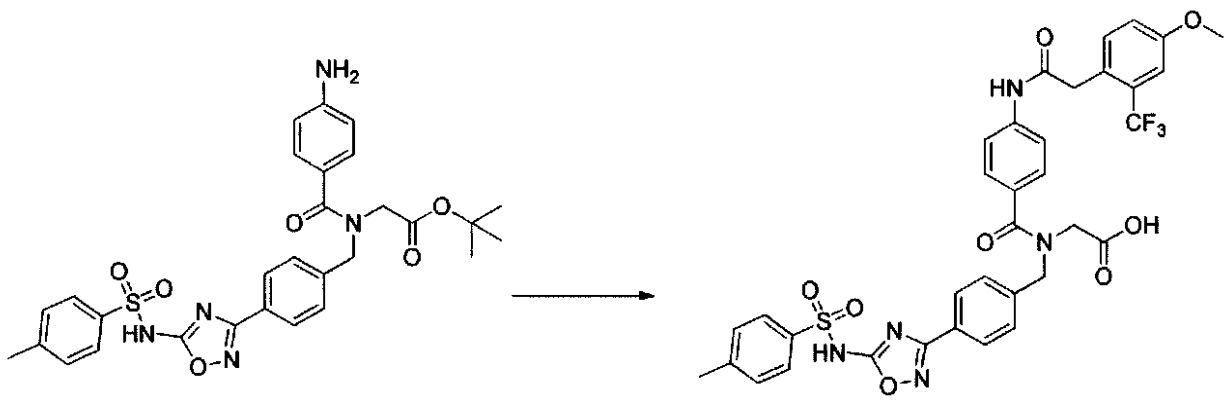
一般的な手順５を使用して調製。ＴＨＦ（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－（５－（４－メチルフェニルスルホンアミド）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）－４－ニトロベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６８（２０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、亜ジチオン酸ナトリウム（１７．２ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）を添加し、６５℃に２時間加熱した。反応混合物をＥＡ（１０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機物を真空濃縮し、１３ｍｇ（６５％）の２－（４－アミノ－Ｎ－（４－（５－（４－メチルフェニルスルホンアミド）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６９を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{29}H_{31}N_5O_6S$についての計算値：５７７；実測値５７６［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝２．４１分（方法５）。

【０５７７】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４－メチルフェニルスルホンアミド）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物４８０）

【０５７８】

【化１４１】



【０５７９】

一般的な手順７および８を使用して調製：ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＤＭＦ（１０μＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（２６．４ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、塩化オキサリル（９．８５μＬ、０．１１３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。１時間後、反応混合物を、ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の２－（４－アミノ－Ｎ－（４－（５－（４－メチルフェニルスルホンアミド）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６９（１３ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（６．２７μＬ、０．０４５ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。室温で２時間撹拌した後、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加した。反応混合物を真空濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製し、３．２ｍｇ（１８％）の２－（４－（

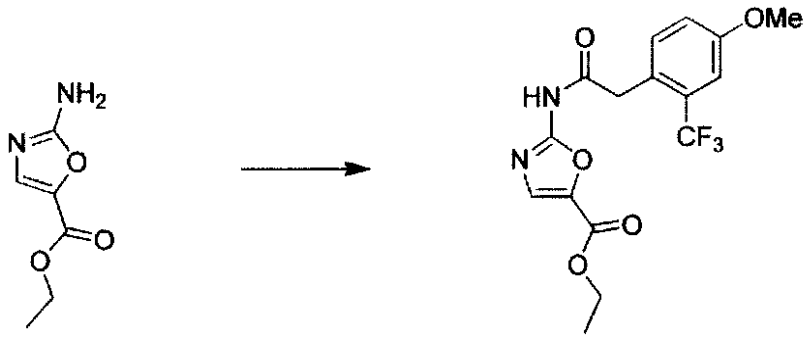
２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４－メチルフェニルスルホンアミド）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸４８０をオフホワイト色の固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{35}H_{30}F_3N_5O_8S$についての計算値：７３７；実測値７３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝５．７４分（方法９）。

【０５８０】

２－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）オキサゾール－５－カルボン酸エチル（ＩＮＴ－７０）

【０５８１】

【化１４２】



【０５８２】

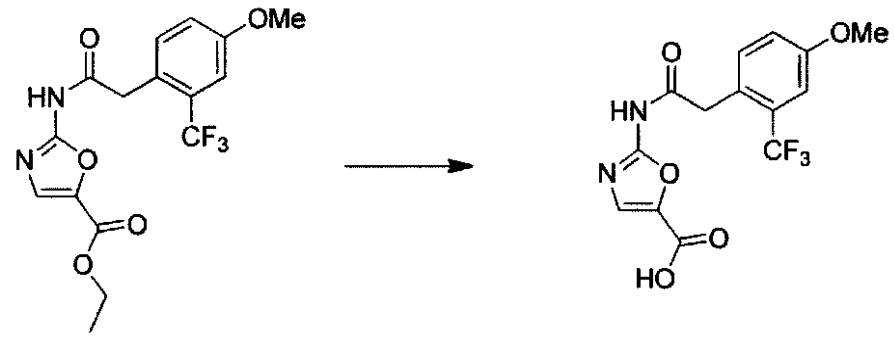
一般的な手順６を使用して調製：ＩＮＴ－７０を、４－アミノ安息香酸メチルの代わりに２－アミノオキサゾール－５－カルボン酸メチルエチルを使用してＩＮＴ－１４と同様の様式で調製し、２．１ｇ（６７％）の２－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）オキサゾール－５－カルボン酸エチルＩＮＴ－７０を得、これを精製せずに次の工程において使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{16}H_{15}F_3N_2O_5$についての計算値：３７２；実測値３７３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．２１分（方法１）。

【０５８３】

４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸（ＩＮＴ－７１）

【０５８４】

【化１４３】



【０５８５】

一般的な手順９を使用して調製：ＩＮＴ－７１はＩＮＴ－７０からＩＮＴ－１５と同様の様式で調製し、１．７８ｇ（８８％）の４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸ＩＮＴ－７１を得、これを精製せずに次の工程において使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{14}H_{11}F_3N_2O_5$についての計算値：３４４；実測値３４５、［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．７３分（方法１）。

【０５８６】

化合物４９１は、ＩＮＴ－２８およびＩＮＴ－７１を使用し、一般的な手順６、次いで

８と同様の方法を用いて調製した。

【０５８７】

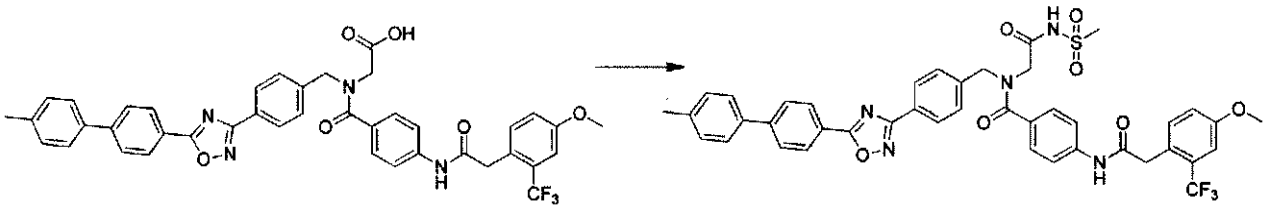
化合物４９２は、２－ブロモ－１－（４－メトキシフェニル）エタノン、ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルおよびＩＮＴ－３１を使用し、一般的な手順４、８、９、６、１９、２０、次いで８と同様の方法を用いて調製した。

【０５８８】

４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）－Ｎ－（２－（メチルスルホンアミド）－２－オキソエチル）ベンズアミド（化合物４９３）

【０５８９】

【化１４４】



【０５９０】

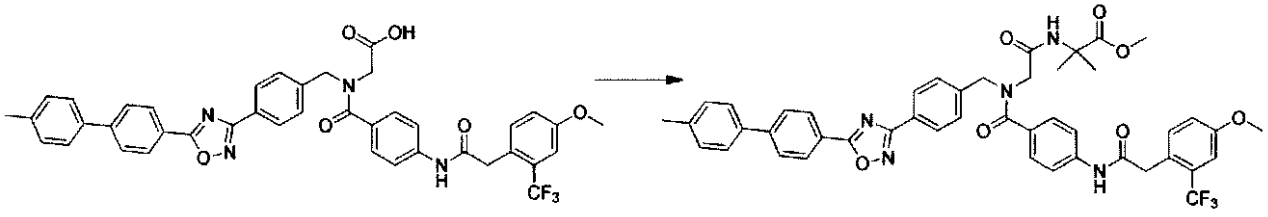
無水ＤＣＭ（１ｍＬ）中の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸３５４（１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、メタンスルホンアミド（２．９ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド（６．３ｍｇ）を添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応物をＤＣＭ（２ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液（５ｍＬ）、ブライン（５ｍＬ）で洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、次いで濃縮した。粗生成物をＨＰＬＣによって単離し、４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）－Ｎ－（２－（メチルスルホンアミド）－２－オキソエチル）ベンズアミド４９３を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{42}H_{36}F_3N_5O_7S$についての計算値：８１２；イオンは観察されず、t_R＝１１．０３分（方法２）。

【０５９１】

２－（２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）アセトアミド）－２－メチルプロパン酸メチル（ＩＮＴ－７２）

【０５９２】

【化１４５】



【０５９３】

無水ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロ

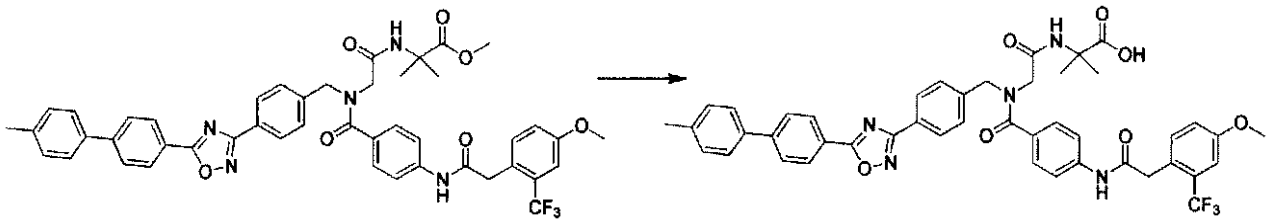
メチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸３５４（１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、２－アミノ－２－メチルプロパン酸メチル（３．６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（３．０３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）（４．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、室温で３６時間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（２ｍＬ）でクエンチし、次いでＥＡ（２×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮し、２－（２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）アセトアミド）－２－メチルプロパン酸メチルＩＮＴ－７２を得、これを精製せずに次の工程において使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{46}H_{42}F_3N_5O_7$についての計算値：８３４；イオンは観察されず、t_R＝４．４４分（方法３）。

【０５９４】

２－（２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）アセトアミド）－２－メチルプロパン酸（化合物４９４）

【０５９５】

【化１４６】



【０５９６】

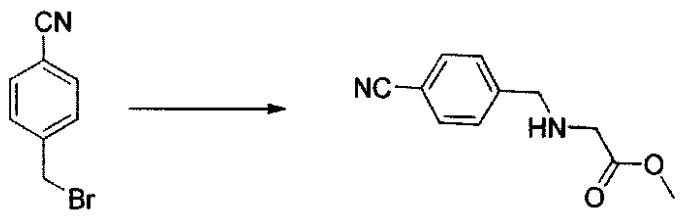
一般的な手順９を使用して調製：化合物４９４はＩＮＴ－７２から調製し、ＨＰＬＣによって精製し、５ｍｇ（３０％）の２－（２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）アセトアミド）－２－メチルプロパン酸を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{45}H_{40}F_3N_5O_7$についての計算値：８２０；実測値８２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１１．６７分（方法２）。

【０５９７】

２－（（４－シアノベンジル）アミノ）酢酸メチル（ＩＮＴ－７３）

【０５９８】

【化１４７】



【０５９９】

一般的な手順１３を使用して調製。ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の２－アミノ酢酸メチル塩酸塩（５．０７ｇ、４０．４ｍｍｏｌ）および４－（ブロモメチル）ベンゾニトリル（７．

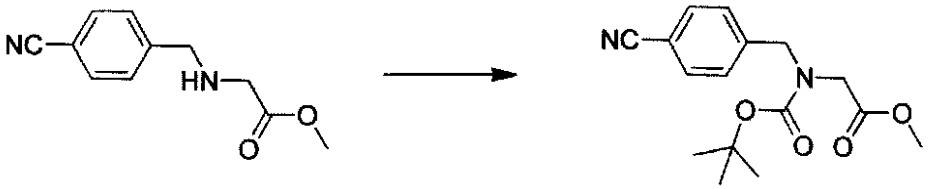
２０ｇ、３６．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に炭酸カリウム（１１．２ｇ、８１ｍｍｏｌ）を添加した。室温で3時間撹拌した後、反応混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、生成物をＥＡ（２００ｍＬ）中で抽出した。有機物を水（２００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製し、１．６ｇ（２１％）の２－（（４－シアノベンジル）アミノ）酢酸メチルＩＮＴ－７３を透明な油状物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{11}H_{12}N_2O_2$についての計算値：２０４；実測値２０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝０．４分（方法１０）。

【０６００】

２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（４－シアノベンジル）アミノ）酢酸メチル（ＩＮＴ－７４）

【０６０１】

【化１４８】



【０６０２】

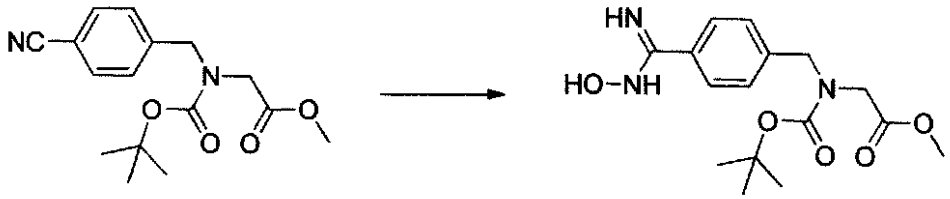
ＩＮＴ－７３から調製。ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２－（（４－シアノベンジル）アミノ）酢酸メチルＩＮＴ－７３（１．６ｇ、７．８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２．７０ｍＬ、１１．７５ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（５０ｍｇ）を添加した。室温で2時間撹拌した後、反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ヘキサン）によって精製し、１．３５ｇ（５６％）の２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（４－シアノベンジル）アミノ）酢酸メチルＩＮＴ－７４を粘性のオレンジ色の油状物として得た。

【０６０３】

２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（４－（Ｎ－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンジル）アミノ）酢酸メチル（ＩＮＴ－７５）

【０６０４】

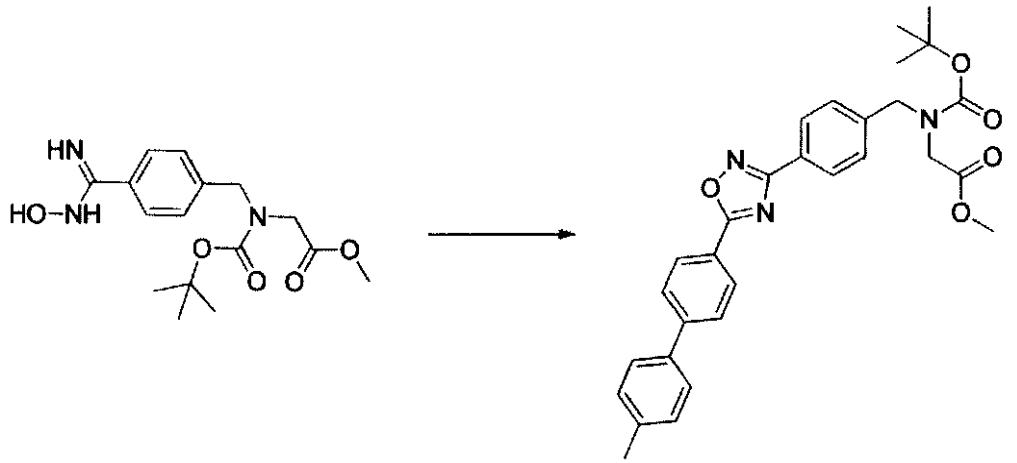
【化１４９】



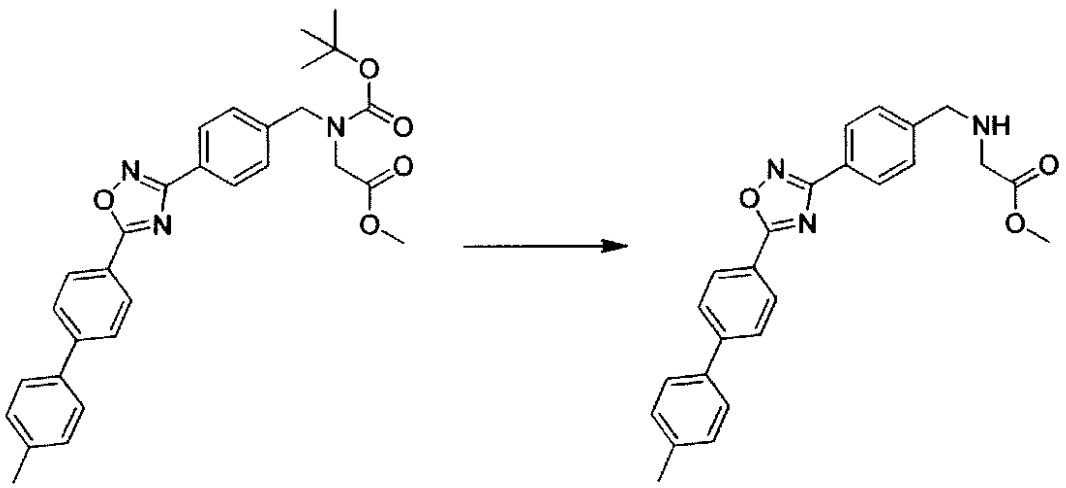
【０６０５】

一般的な手順１９を使用して調製。ＤＭＦ（８ｍＬ）中の２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（４－シアノベンジル）アミノ）酢酸メチルＩＮＴ－７４（１．３５ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（１．５４６ｍＬ、１１．０９ｍｍｏｌ）を添加した後、ヒドロキシルアミン塩酸塩（０．７７１ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）を添加した。室温で４８時間撹拌した後、反応混合物をＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（２×１５０ｍＬ）で洗浄した。粗生成物をクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製し、１．２８ｇ（８５％）の２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（４－（Ｎ－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンジル）アミノ）酢酸メチルＩＮＴ－７５を粘性油状物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{16}H_{23}N_3O_5$についての計算値：３３７；実測値３３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．１７分（方法１０）。

【０６０６】
２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）アミノ）酢酸メチル（ＩＮＴ－７６）
【０６０７】
【化１５０】



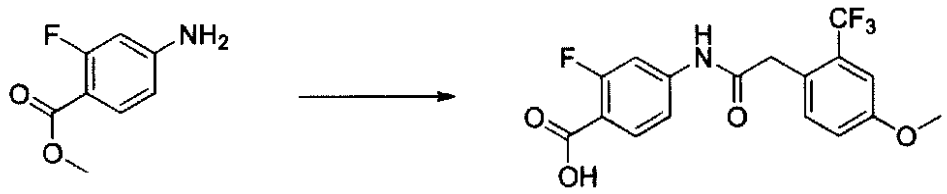
【０６０８】
一般的な手順２０を使用して調製。ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（４－（Ｎ－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンジル）アミノ）酢酸メチルＩＮＴ－７５（７８６ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４４８μＬ、２．５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニルクロリド（５９１ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。３０分後、反応混合物を１２０℃に3時間加熱した。反応混合物をＥＡ（１５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機物を真空濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィー（ＭｅＣＮ／ＤＣＭ）によって精製し、５１８ｍｇ（４３％）の２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）アミノ）酢酸メチルＩＮＴ－７６を白色固形物として得た。
【０６０９】
２－（（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）アミノ）酢酸メチル（ＩＮＴ－７７）
【０６１０】
【化１５１】



【０６１１】
一般的な手順８を使用して調製。ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）アミノ）酢酸メチルＩＮＴ－７６（５１８ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（１ｍＬ）を室温で添加した。２時間後、反応混合物を蒸発させて乾固させた。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製した（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中０．７Ｍのアンモニアで溶出）。混合物を真空濃縮し、２７２ｍｇ（６５％）の２－（（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）アミノ）酢酸メチルＩＮＴ－７７を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{25}H_{23}N_3O_3$についての計算値：４１３；実測値４１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．８９分（方法１０）。化合物４９５はＩＮＴ－７７およびＩＮＴ－２３から一般的な手順６、次いで９を使用して調製した。化合物４９８はＩＮＴ－７７およびＩＮＴ－１５から一般的な手順６、次いで９を使用して調製した。

【０６１２】
２－フルオロ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸（ＩＮＴ－７８）

【０６１３】
【化１５２】

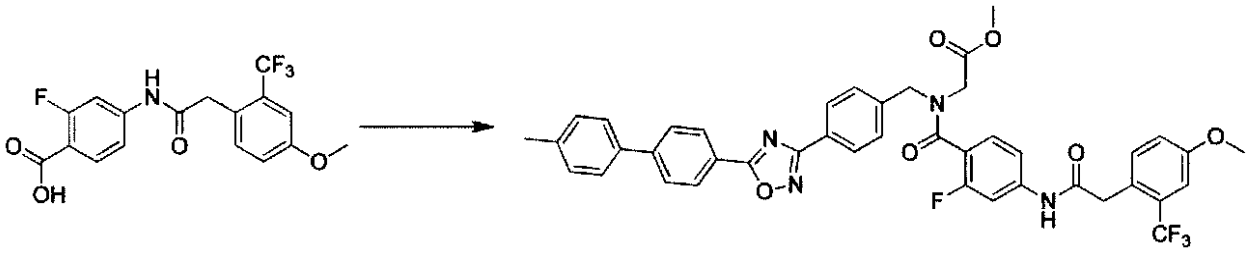


【０６１４】
一般的な手順６および９を使用して調製。ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（５００ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）および４－アミノ－２－フルオロ安息香酸メチル（３６１ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（８５２ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（７４４μｌ、５．３４ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１８時間撹拌した後、反応混合物をＥＡ（２０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（２×２０ｍＬ）および１Ｍ　ＨＣｌ（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を真空濃縮し、オレンジ色の固形物を得、これをＴＨＦ（５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解させ、１Ｍ　ＬｉＯＨ（４．３μＬ、４．２７ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、反応混合物を真空濃縮し、残渣を水（１０ｍＬ）に溶解させ、１Ｍ　ＨＣｌを使用して酸性化してｐＨ１にした。白色析出物が形成され、混合物を真空濾過した。捕捉された固形物をＭｅＯＨ（５ｍＬ）で洗浄し、薄褐色固形物を得た。この固形物をＭｅＯＨ（５ｍＬ）とともに磨砕し、１９８ｍｇ（２５％）の２－フルオロ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸ＩＮＴ－７８を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{17}H_{13}F_4NO_4$についての計算値：３７１；実測値３７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．９４分（方法１０）。

【０６１５】
２－（２－フルオロ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸メチル（ＩＮＴ－７９）

【０６１６】

【化１５３】



【０６１７】

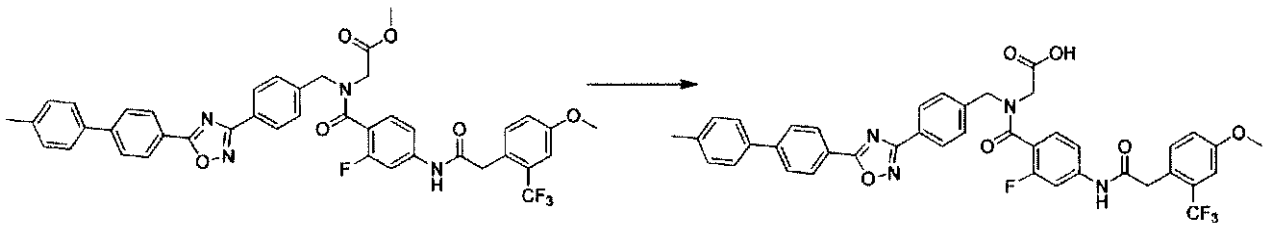
一般的な手順６を使用して調製。ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－（（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）アミノ）酢酸メチルＩＮＴ－７７（５０ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）および２－フルオロ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸ＩＮＴ－７８（４４．９ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＨＡＴＵ（５０．６ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（４２．１μＬ、０．３０２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で撹拌した。６０時間後、反応混合物をＥＡ（２０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（２×２０ｍＬ）および１Ｍ　ＨＣｌ（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、真空濃縮し、９１ｍｇ（９８％）の２－（２－フルオロ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸メチルＩＮＴ－７９を薄黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{42}H_{34}F_4N_4O_6$についての計算値：７６６；実測値７６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．２７分（方法１０）。

【０６１８】

２－（２－フルオロ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物４９６）

【０６１９】

【化１５４】



【０６２０】

一般的な手順９を使用して調製。ＴＨＦ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．２５ｍＬ）中の２－（２－フルオロ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸メチルＩＮＴ－７９（９１ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１Ｍ　ＬｉＯＨ（１４６μＬ、０．１４６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を水（５ｍＬ）に懸濁させた。１Ｍ　ＨＣｌを使用して混合物を酸性化してｐＨ１にし、真空濾過し、捕捉された固形物をＭｅＯＨ（１ｍＬ）で洗浄した。捕捉された固形物をジエチルエーテル（３ｍＬ）とともに磨砕し、２５ｍｇ（２８％）の２－（２－フルオロ－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセ

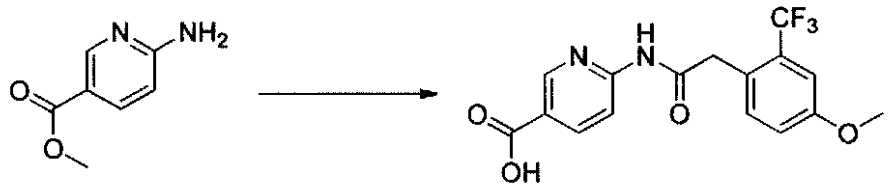
トアミド）－Ｎ－（４－（５－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸４９６を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{41}H_{32}F_4N_4O_6$についての計算値：７５２；実測値７５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝９．６４分（方法９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１０．１８　（ｓ，　１Ｈ），　８．３５　－　８．１８（ｍ，　２Ｈ），　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．９８　－　７．８６　（ｍ，　２Ｈ），　７．７３　－　７．６５　（ｍ，　２Ｈ），　７．６４　－　７．３９　（ｍ，　５Ｈ），　７．３９　－　７．３３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　４．８２　（ｂｒ，　２Ｈ），　３．９６　－　３．７８　（ｍ，　５Ｈ），　３．４２　（ｂｒ，　２Ｈ），　２．４０　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６２１】

６－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ニコチン酸（ＩＮＴ－８０）

【０６２２】

【化１５５】



【０６２３】

一般的な手順６および９を使用して調製。ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（５００ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）および６－アミノニコチン酸メチル（３２５ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（８５２ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（７４４μＬ、５．３４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で撹拌した。１時間後、反応混合物をＥＡ（３０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、真空濃縮し、オレンジ色の油状物を得、これをＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解させ、１Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ）で洗浄した。混合物を相分離カートリッジに通し、有機物を真空濃縮し、オレンジ色の油状物を得、これをＴＨＦ（５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解させた。反応混合物に、１Ｍ　ＬｉＯＨ（４．２７ｍＬ、４．２７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間撹拌し、次いで真空濃縮した。残渣を水（１５ｍＬ）に懸濁させ、１Ｍ　ＨＣｌを使用して酸性化してｐＨ１にし、混合物を真空濾過した。粗生成物をＭｅＯＨ（５ｍＬ）とともに磨砕し、真空下で乾燥させ、９７ｍｇ（１３％）の６－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ニコチン酸ＩＮＴ－８０を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{16}H_{13}F_3N_2O_4$についての計算値：３５４；実測値３５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．８４分（方法１０）。

【０６２４】

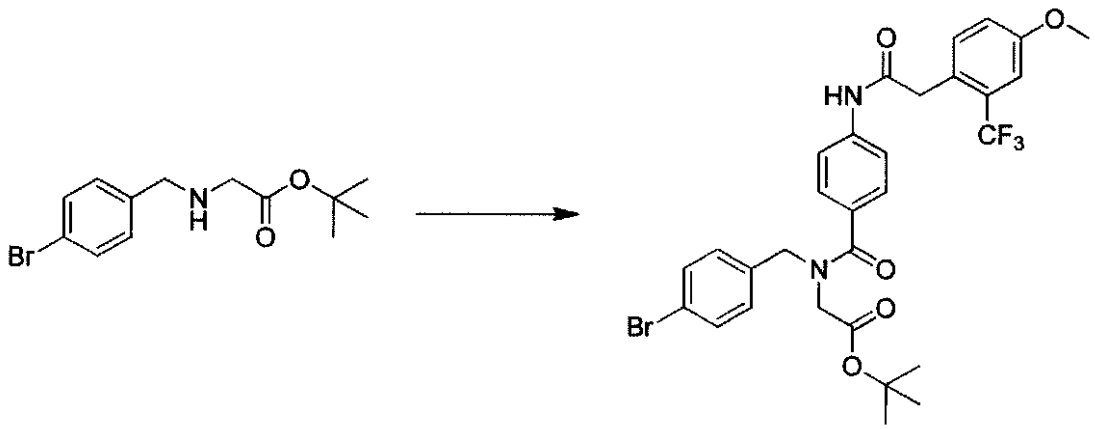
化合物５００はＩＮＴ－７７およびＩＮＴ－８０から一般的な手順６、次いで９を使用して調製した。

【０６２５】

２－（Ｎ－（４－ブロモベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－８１）

【０６２６】

【化１５６】



【０６２７】

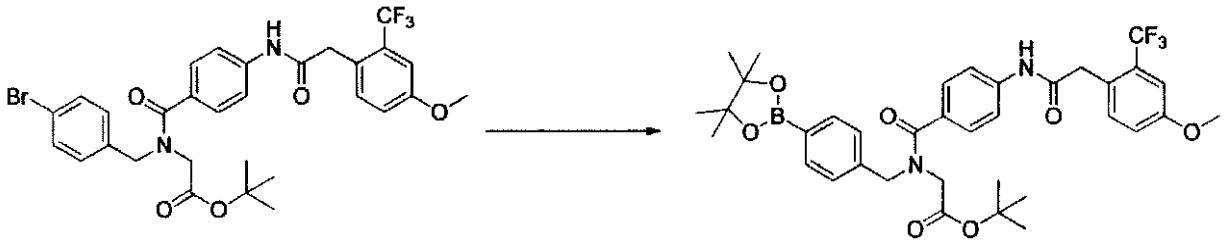
ＩＮＴ－６０およびＩＮＴ－１８から調製。ＤＭＦ中の２－（（４－ブロモベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－６０（２．７ｇ、８．９９ｍｍｏｌ）、４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）安息香酸ＩＮＴ－１８（３．１８ｇ、８．９９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２．５０７ｍＬ、１７．９９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＰｙＢＯＰ（４．９１ｇ、９．４４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。２時間後、反応混合物をＥＡ（２００ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ（１００ｍＬ）、$NaHCO_3$（２００ｍＬ）およびブライン（２００ｍＬ）で洗浄した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、シリカゲルに予備吸収させ、クロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、５．２ｇ（９１％）の２－（Ｎ－（４－ブロモベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－８１を白色の泡状固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{30}H_{30}BrF_3N_2O_5$についての計算値：６３５；実測値５７９／５８１［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$、t_R＝２．８３分（方法１０）。

【０６２８】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－８２）

【０６２９】

【化１５７】



【０６３０】

ＩＮＴ－８１から調製。２－（Ｎ－（４－ブロモベンジル）－４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－８１（４００ｍｇ、０．６２９ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（２２４ｍｇ、０．８８１ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１８５ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）およびＤＭＳＯ（５ｍＬ）の溶液をN_2ガスで脱気した。$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２３．０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をさらに脱気した。反応混合物を１００℃で１８時間加熱し、次いで室温まで冷却した。反応混合物をＥＡ（５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機物をシリカゲルに予備吸収させ、クロマトグ

ラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、３２５ｍｇ（７５％）の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－８２を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{36}H_{42}BF_3N_2O_7$についての計算値：６８２；実測値６２７［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$、t_R＝３．１２分（方法５）。

【０６３１】

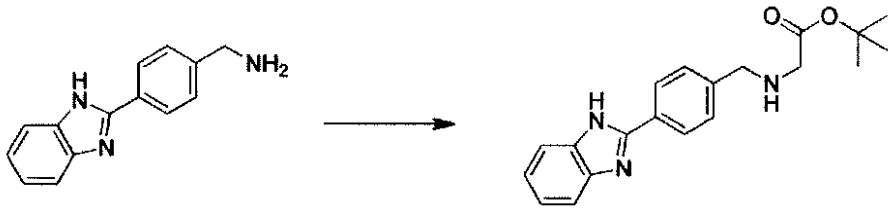
化合物５０５はＩＮＴ－８２および２－クロロキナゾリンから一般的な手順１６、次いで８を使用して調製した。化合物５０６はＩＮＴ－８２および２－クロロベンゾ［ｄ］オキサゾールから一般的な手順１６、次いで８を使用して調製した。化合物５０７はＩＮＴ－８２および２－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾールから一般的な手順１６、次いで８を使用して調製した。化合物５０８はＩＮＴ－８２および２－クロロキノキサリンから一般的な手順１６、次いで８を使用して調製した。

【０６３２】

２－（（４－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）ベンジル）アミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＮＴ－８３）

【０６３３】

【化１５８】



【０６３４】

一般的な手順１３を使用して調製：ＩＮＴ－８３は、（４－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）フェニル）メタンアミンからＩＮＴ－２２と同様の様式で調製した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{20}H_{23}N_3O_2$についての計算値：３３７；実測値３３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．９９分（方法１）。

【０６３５】

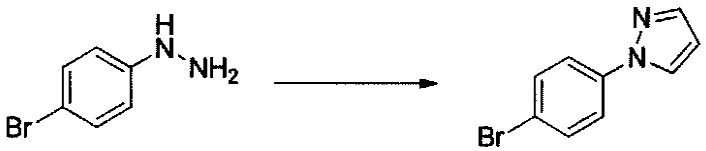
化合物５０９はＩＮＴ－８３およびＩＮＴ－１８から一般的な手順６、次いで８を使用して調製した。

【０６３６】

１－（４－ブロモフェニル）－１Ｈ－ピラゾール（ＩＮＴ－８４）

【０６３７】

【化１５９】



【０６３８】

ＥｔＯＨ（２５ｍＬ）中の（４－ブロモフェニル）ヒドラジン塩酸塩（３．２８ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、濃ＨＣｌ（０．１４７ｍＬ、１．４７ｍｍｏｌ）および１，１，３，３－テトラエトキシプロパン（３．８７ｍＬ、１６．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２時間還流加熱し、次いで室温まで冷却した。反応混合物を水（１５０ｍＬ）およびヘキサン（２０ｍＬ）に注入し、１時間撹拌した。褐色析出物を濾過によって収集し、水（２×１０ｍＬ）およびヘキサン（１０ｍＬ）で洗浄した。得られた固形物を風乾させ、次いでトルエン（１０ｍＬ）で洗浄し、２ｇ（６１％）の１－（４－ブロモフェニル）－１Ｈ－ピラゾールＩＮＴ－８４を淡褐色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳ

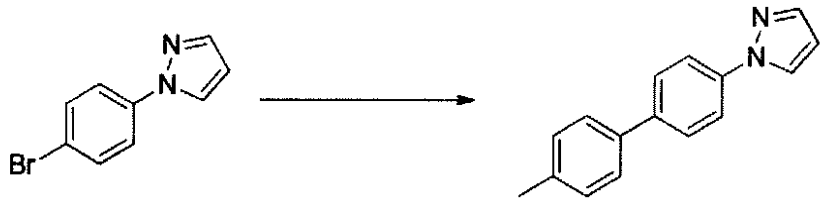
Ｉ（ｍ／ｚ）　Ｃ$_{9}$Ｈ$_{7}$ＢｒＮ$_{2}$についての計算値：２２３；実測値２２３／２２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ｔ$_{R}$＝２．１４分（方法１０）。

【０６３９】

１－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール（ＩＮＴ－８５）

【０６４０】

【化１６０】



【０６４１】

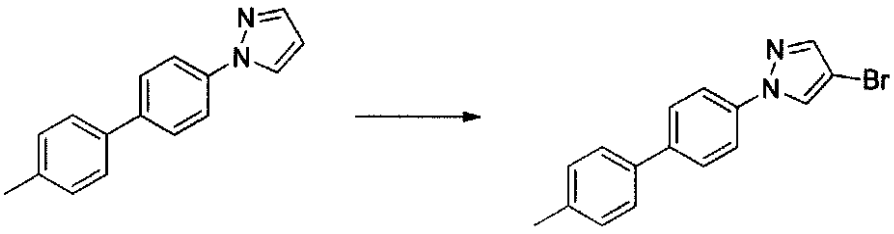
一般的な手順１６を使用して調製。ＴＨＦ（４ｍＬ）、ＭｅＣＮ（４ｍＬ）および炭酸ナトリウム（１Ｍ水溶液）（４．８ｍＬ、４．８０ｍｍｏｌ）中のｐ－トリルボロン酸（３９１ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）および１－（４－ブロモフェニル）－１Ｈ－ピラゾール（５３５ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）ＩＮＴ－８４の撹拌混合物を、Ｎ$_{2}$ガスを通して起泡させることにより脱気した。ＰｄＣｌ$_{2}$ｄｐｐｆ（８８ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をさらに脱気した。反応物をマイクロ波装置中で１３０℃にて３０分間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）に注入し、ＥＡ／ＴＨＦ（２×５０／１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、３１５ｍｇ（５６％）の１－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１Ｈ－ピラゾールＩＮＴ－８５を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　Ｃ$_{16}$Ｈ$_{14}$Ｎ$_{2}$についての計算値：２３４；実測値２３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ｔ$_{R}$＝２．６０分（方法１０）。

【０６４２】

４－ブロモ－１－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール（ＩＮＴ－８６）

【０６４３】

【化１６１】



【０６４４】

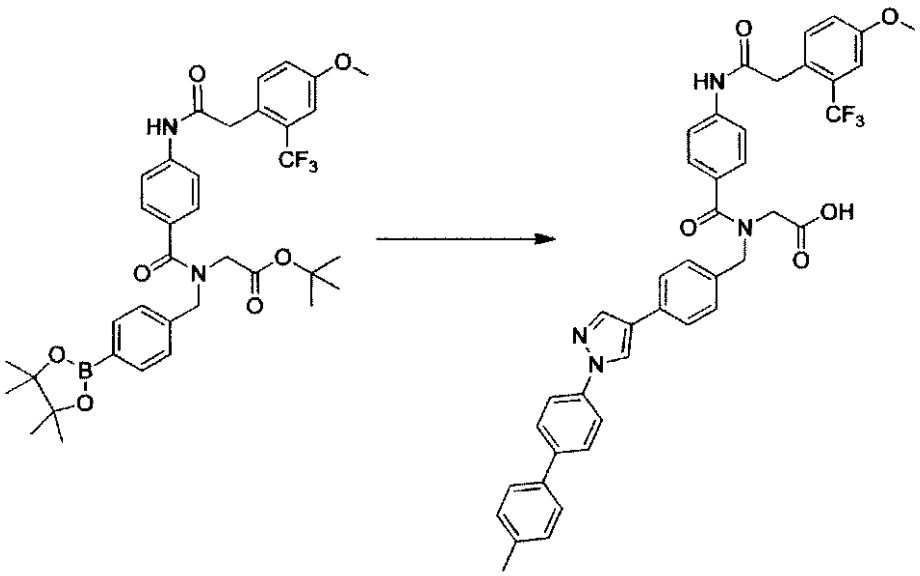
ＩＮＴ－８５から調製：ＤＣＭ（４ｍＬ）中の１－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３０９ｍｇ、１．３１９ｍｍｏｌ）ＩＮＴ－８５の撹拌溶液にＮＢＳ（２５８ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、さらにＴＨＦ（４ｍＬ）を添加し、撹拌を継続した。１８時間後、反応混合物を真空濃縮し、ＭｅＣＮ（４ｍＬ）中でスラリーにした。固形物を濾過によって収集し、ＭｅＣＮ（２×２ｍＬ）で洗浄し、３６０ｍｇ（８７％）の４－ブロモ－１－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１Ｈ－ピラゾールＩＮＴ－８６を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　Ｃ$_{16}$Ｈ$_{13}$ＢｒＮ$_{2}$についての計算値：３１２；実測値３１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ｔ$_{R}$＝３．０７分（方法５）。

【０６４５】

２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（１－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸（化合物５１１）

【０６４６】

【化１６２】



【０６４７】

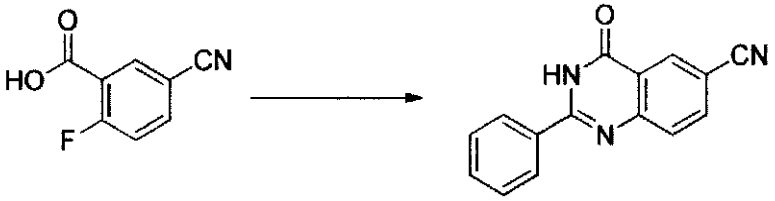
一般的な手順１６、次いで８を使用して調製。ＴＨＦ（１．５ｍＬ）、ＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）および炭酸ナトリウム（１３０ｍｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）中の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸ｔｅｒｔ－ブチルＩＮＴ－８２（１５５ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）および４－ブロモ－１－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１Ｈ－ピラゾールＩＮＴ－８６（８５ｍｇ、０．２７３ｍｍｏｌ）の撹拌混合物を、N_2を通して起泡させることにより脱気した。$PdCl_2dppf$（１６ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をさらに脱気した。反応混合物をマイクロ波装置中で１１０℃にて５０分間加熱し、室温まで冷却し、真空濃縮した。残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）中で希釈し、$NaHCO_3$（５ｍＬ）で洗浄した。有機物を真空濃縮し、クロマトグラフィー（ＥＡ／ヘキサン）によって精製し、中間体エステルを得、これをＤＣＭ（２ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解させた。室温で４時間撹拌した後、反応混合物を真空濃縮し、水（５ｍＬ）とともに磨砕した。固形物を濾過によって収集し、ヘキサン（５ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥させ、５５ｍｇ（３３％）の２－（４－（２－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）－Ｎ－（４－（１－（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）ベンズアミド）酢酸５１１を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{42}H_{35}F_3N_4O_5$についての計算値：７３２；実測値７３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝８．８０分（方法９）。

【０６４８】

４－オキソ－２－フェニル－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリル（ＩＮＴ－８７）

【０６４９】

【化１６３】



【０６５０】

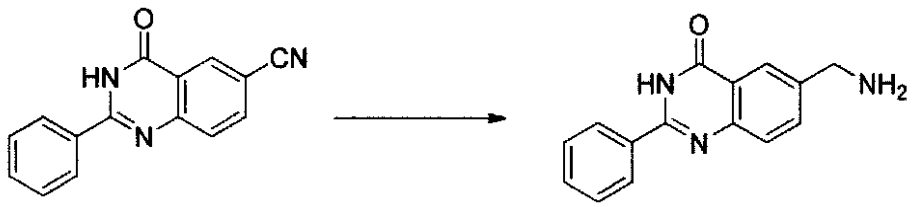
ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の５－シアノ－２－フルオロ安息香酸（２．０２ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）およびベンズイミドアミド塩酸塩一水和物（２．１４ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液をＤＩＥＡ（５．３４ｍＬ、３０．６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４．６５ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで１００℃で１８時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水（２００ｍＬ）を添加した。析出物が形成され、これを濾過によって単離し、真空乾燥させ、１．６６ｇ（５４％）の４－オキソ－２－フェニル－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリルＩＮＴ－８７を淡い粉末状の白色固形物として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{15}H_9N3O$についての計算値：２４７；実測値２４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、t_R＝１．７０分（方法１０）。

【０６５１】

６－（アミノメチル）－２－フェニルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（ＩＮＴ－８８）

【０６５２】

【化１６４】



【０６５３】

ＩＮＴ－８７から調製。ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）およびＴＨＦ（１０ｍＬ）中の４－オキソ－２－フェニル－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－カルボニトリルＩＮＴ－８７（５４０ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、塩化コバルト（ＩＩ）水和物（６４６ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ）および水素化ホウ素ナトリウム（８２６ｍｇ、２１．８ｍｍｏｌ）を分割して添加した。室温で３０分間撹拌した後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ）でクエンチし、セライトプラグに通して濾過し、ＴＨＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。混合物をＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（１２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、真空濃縮し、３０６ｍｇ（５６％）の６－（アミノメチル）－２－フェニルキナゾリン－４（３Ｈ）－オンＩＮＴ－８８を白色粉末として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）　$C_{15}H_{13}N3O$についての計算値：２５１；実測値２５０［Ｍ－Ｈ］$^-$、t_R＝０．８０分（方法１０）。

【０６５４】

化合物５１２は、ＩＮＴ－８８およびＩＮＴ－１８を使用し、一般的な手順４、６、次いで８を使用して調製した。

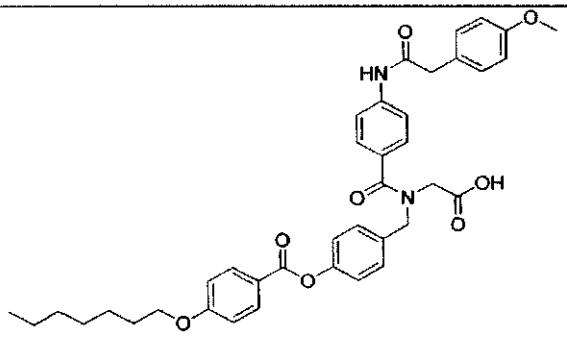
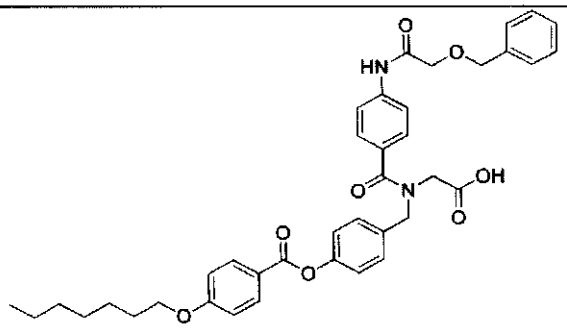
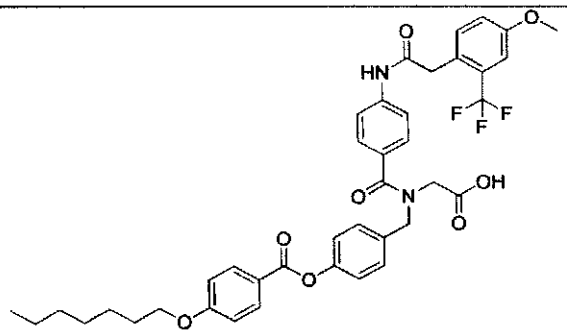
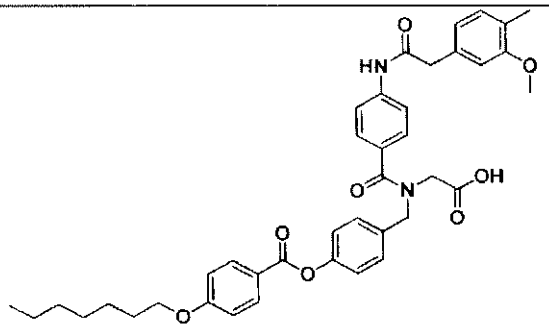
【０６５５】

選択された化合物およびそれらの対応する分析データを表１に示す。表中、ＬＣＭＳデータは、方法２、３、４、６、８および９（一般的な方法を参照のこと）を使用して収集した。

【０６５６】

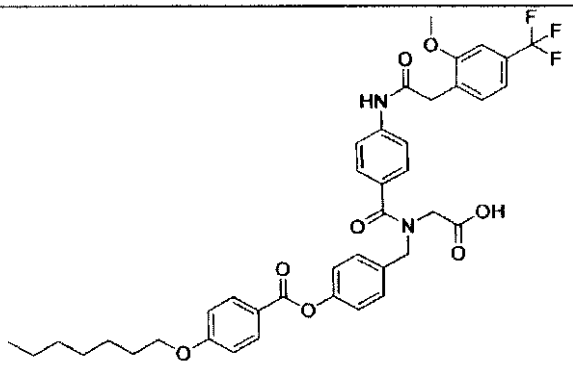
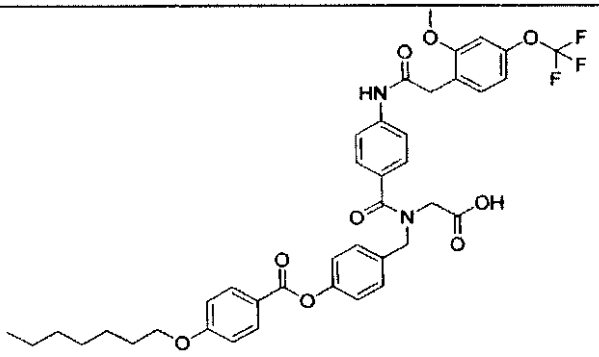
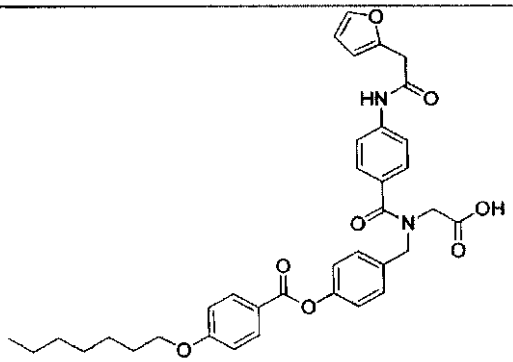
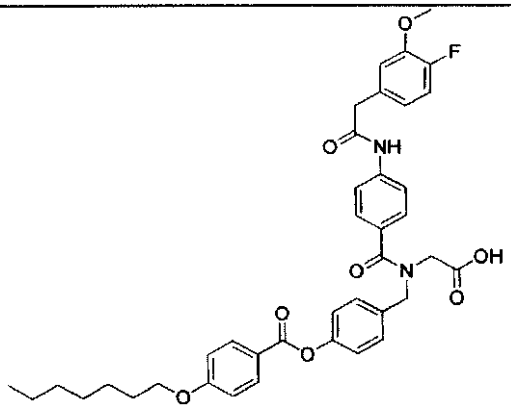
【表１－１】

表1

構造	化合物番号	LCMS 保持時間（分）
	1	9.51
	2	9.90
	3	11.42
	4	11.45

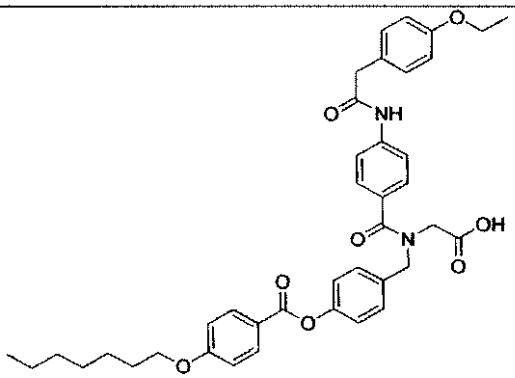
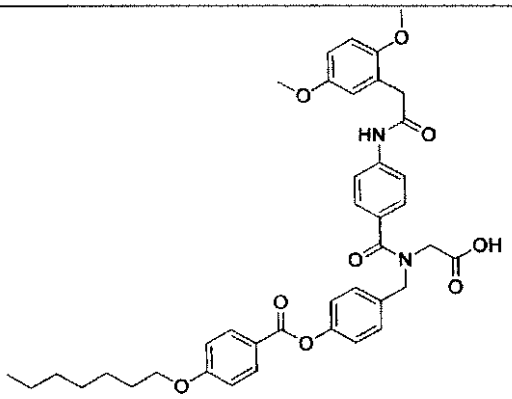
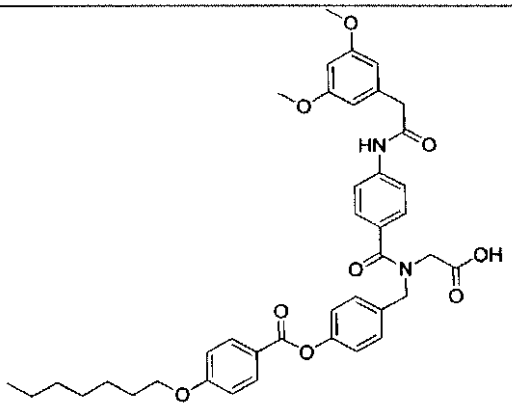
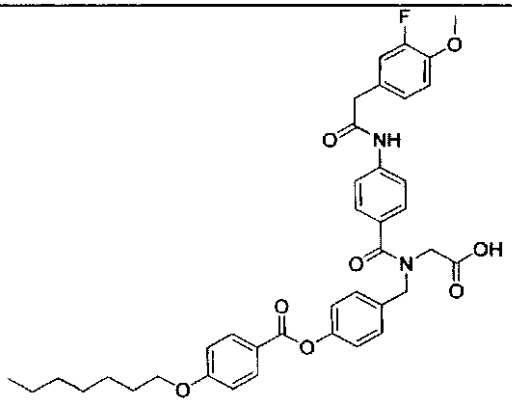
【０６５７】

【表１－２】

	**5**	11.51
	**6**	11.60
	**7**	10.87
	**8**	11.08

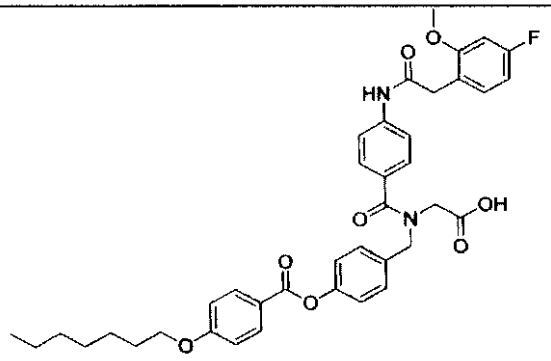
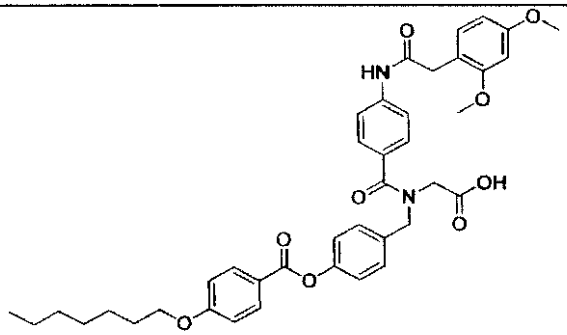
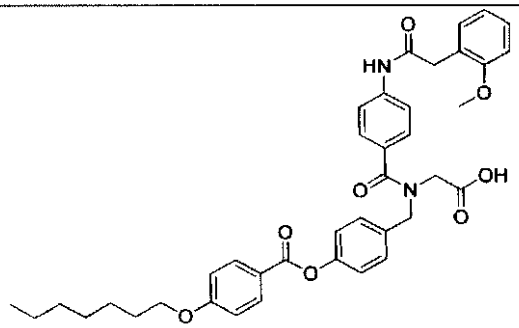
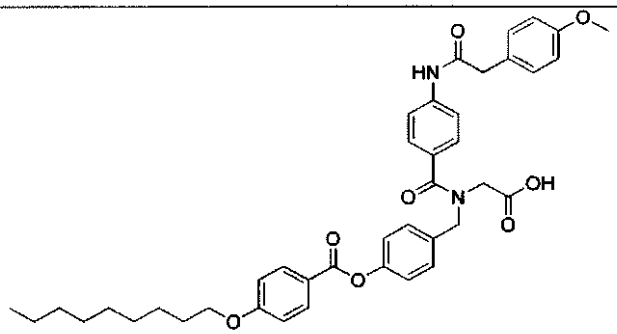
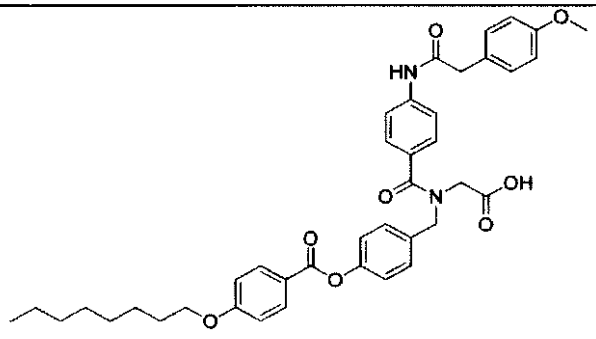
【０６５８】

【表１－３】

	**9**	**11.33**
	**10**	**11.15**
	**11**	**11.10**
	**12**	**11.06**

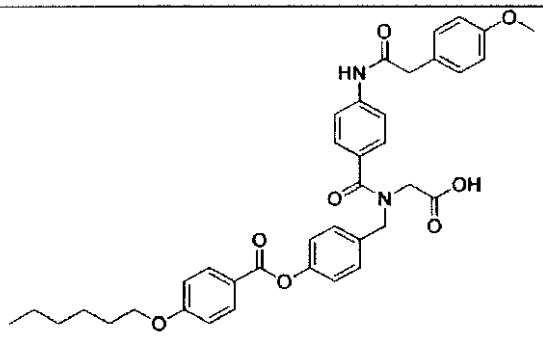
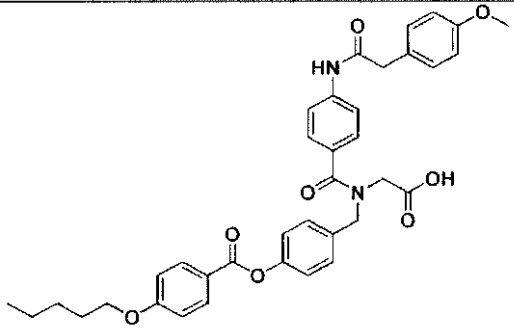
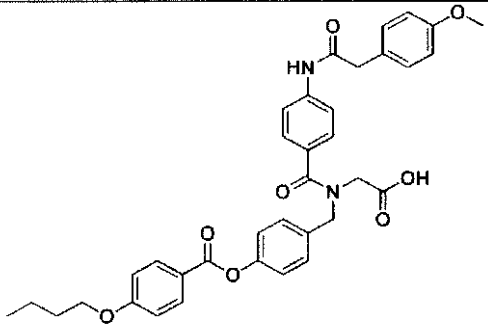
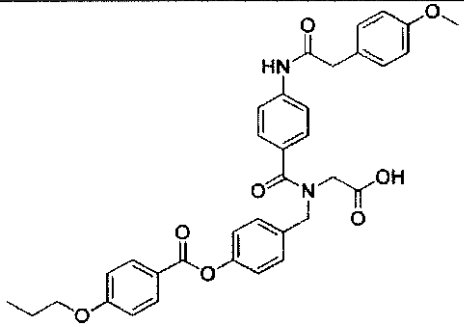
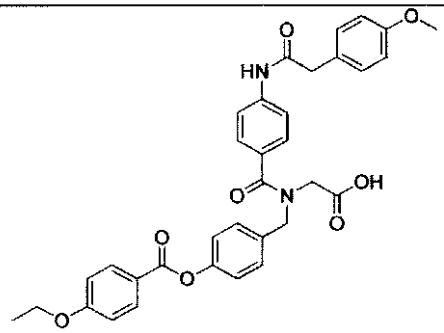
【０６５９】

【表１－４】

	**13**	11.21
	**14**	11.15
	**15**	11.21
	**16**	10.43
	**17**	9.96

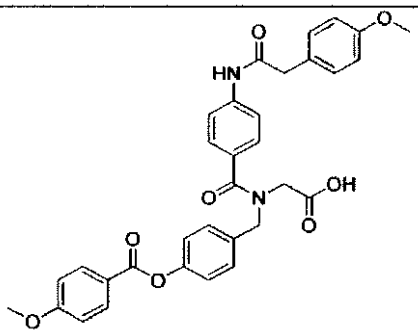
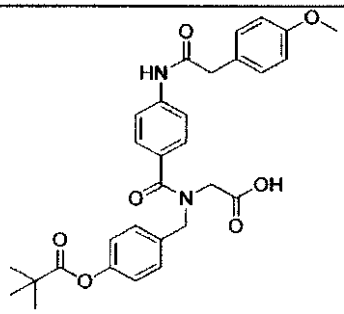
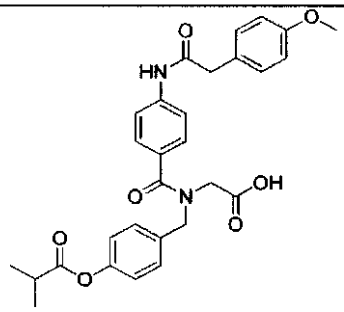
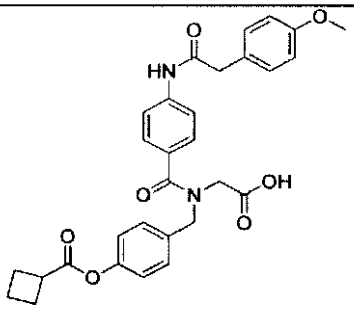
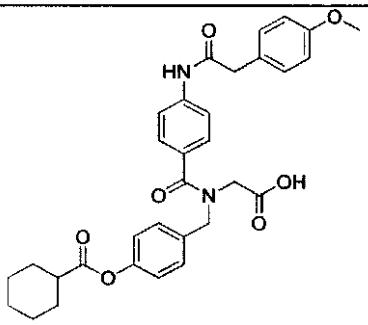
【０６６０】

【表１－５】

	**18**	9.01
	**19**	8.52
	**20**	8.02
	**21**	7.49
	**22**	6.90

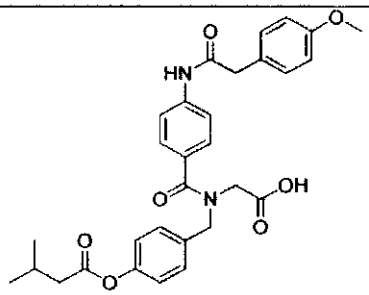
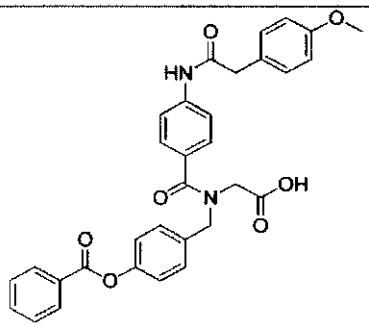
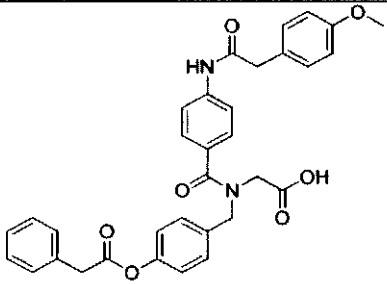
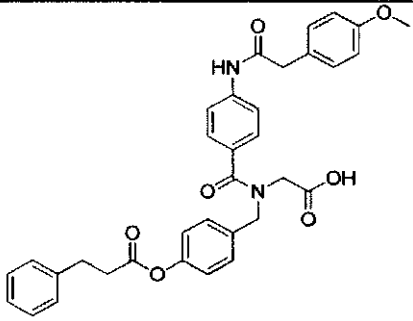
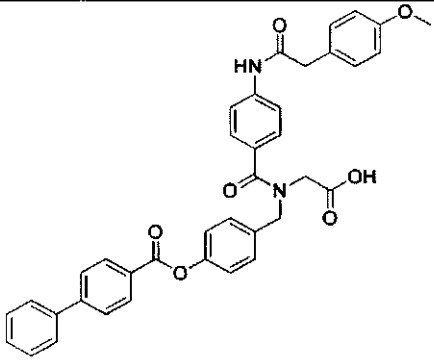
【０６６１】

【表１－６】

	**23**	6.36
	**24**	6.41
	**25**	5.91
	**26**	6.09
	**27**	7.06

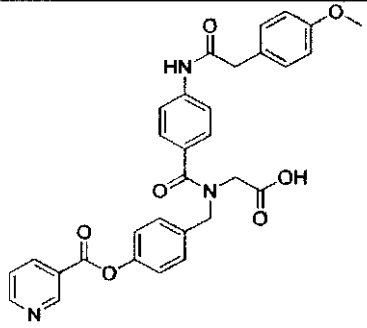
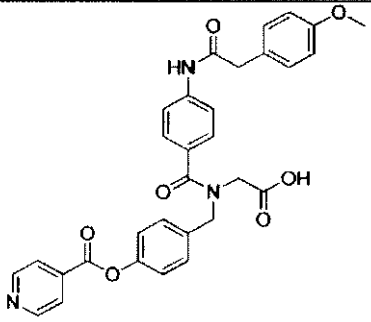
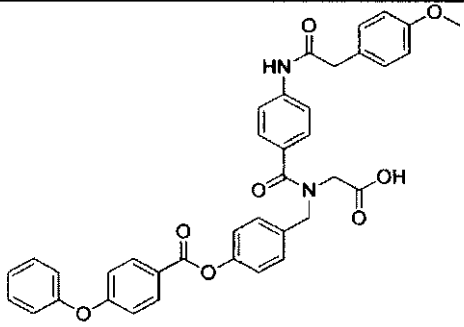
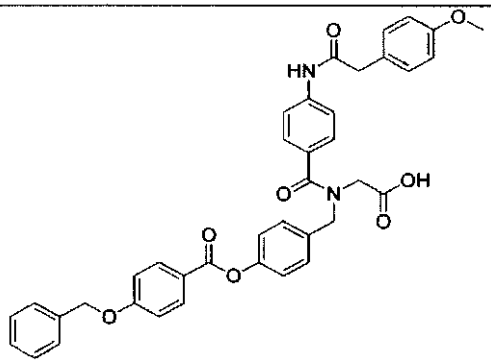
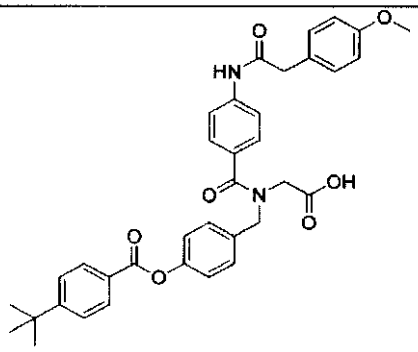
【０６６２】

【表１－７】

	**28**	6.42
	**29**	6.36
	**30**	6.37
	**31**	6.74
	**32**	7.83

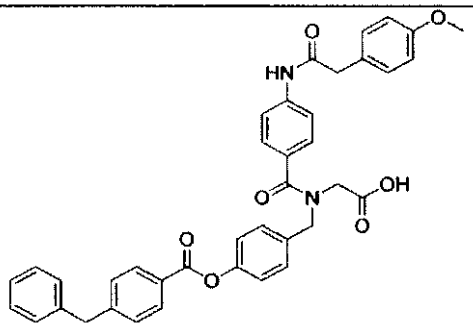
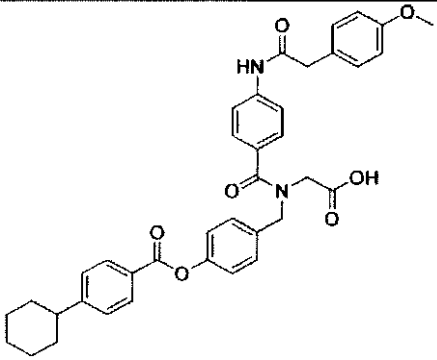
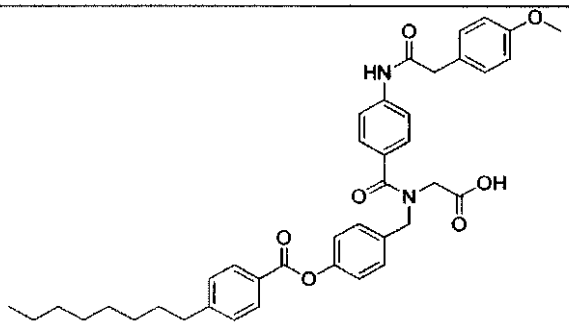
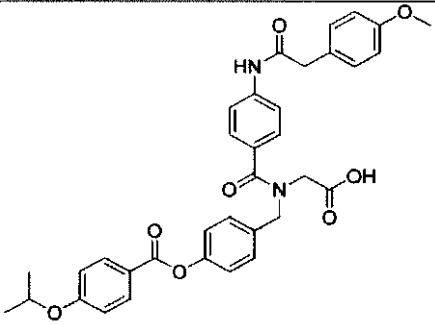
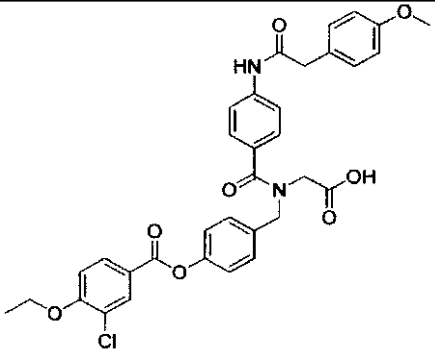
【０６６３】

【表１－８】

	**33**	4.78
	**34**	4.76
	**35**	7.81
	**36**	7.75
	**37**	8.06

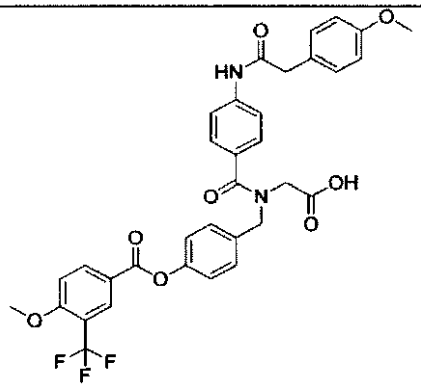
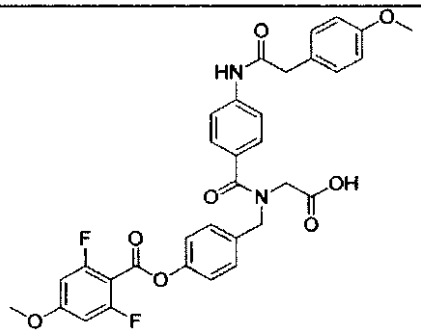
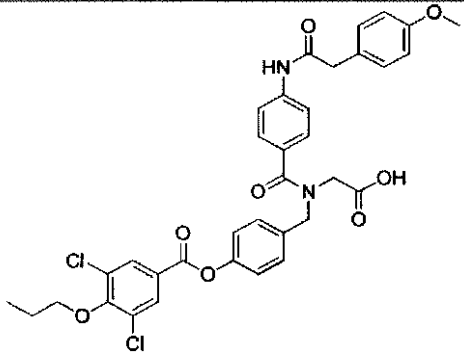
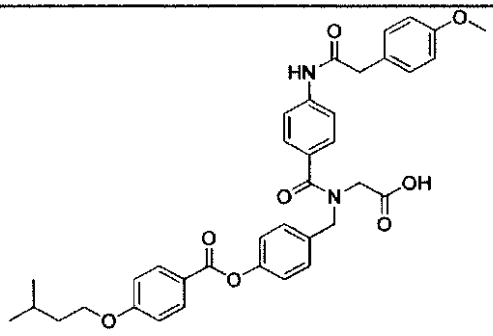
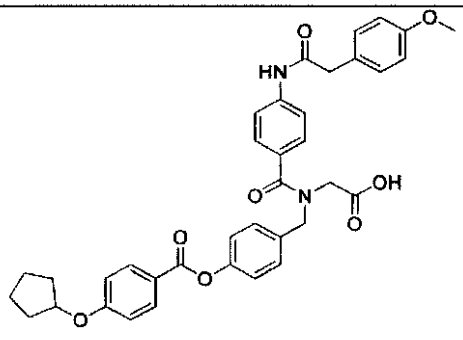
【０６６４】

【表１－９】

	**38**	7.91
	**39**	8.92
	**40**	10.33
	**41**	7.29
	**42**	7.38

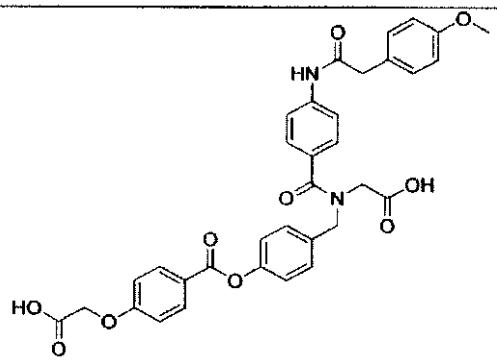
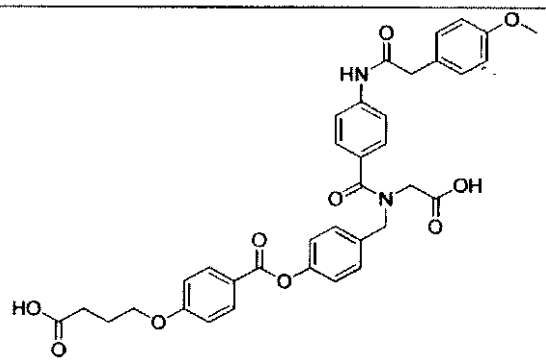
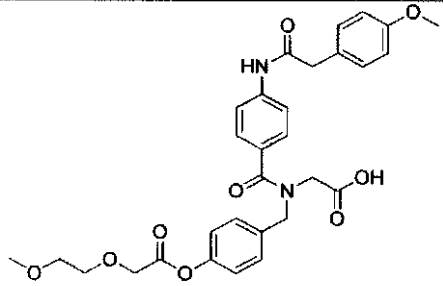
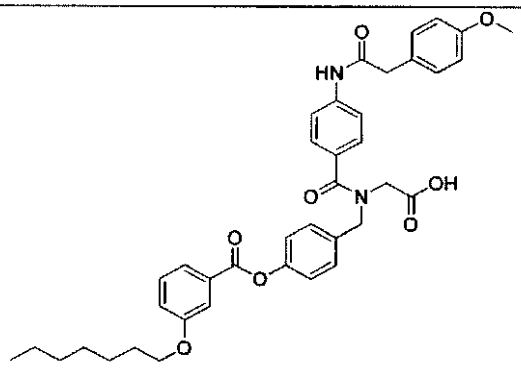
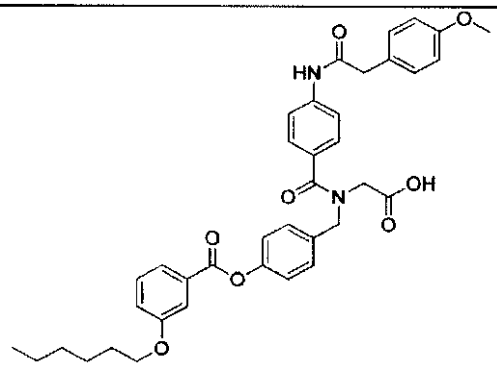
【０６６５】

【表１－１０】

	**43**	7.05
	**44**	6.45
	**45**	8.73
	**46**	8.44
	**47**	8.08

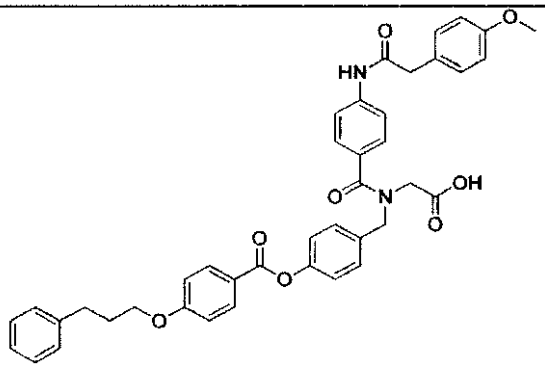
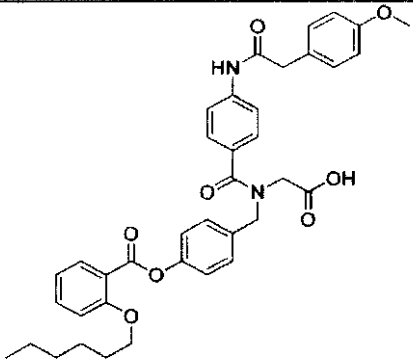
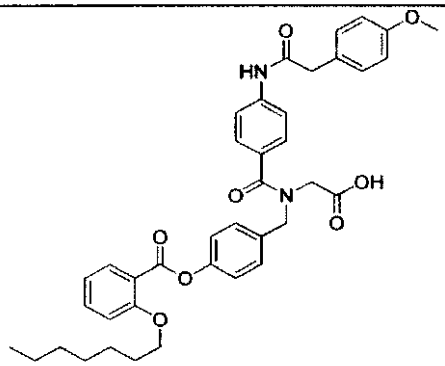
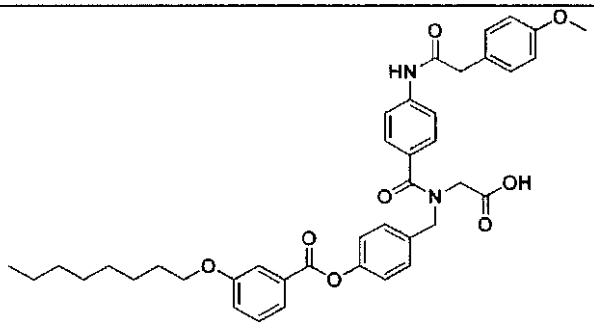
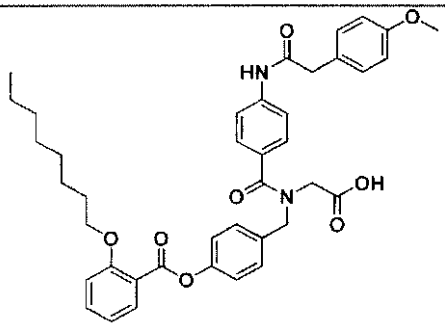
【０６６６】

【表１－１１】

	**48**	5.05
	**49**	5.57
	**50**	4.71
	**51**	9.49
	**52**	9.02

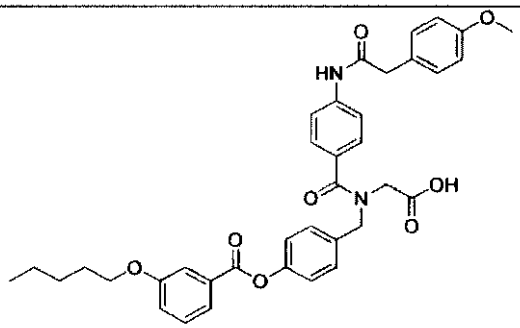
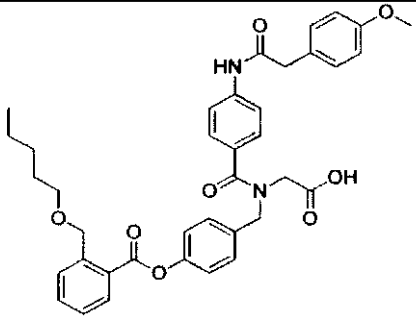
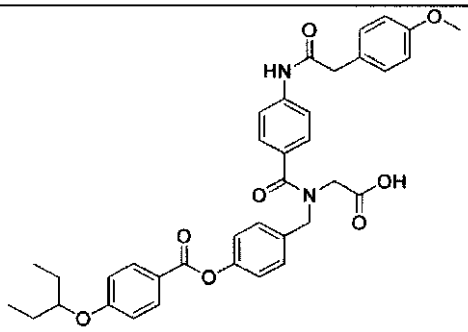
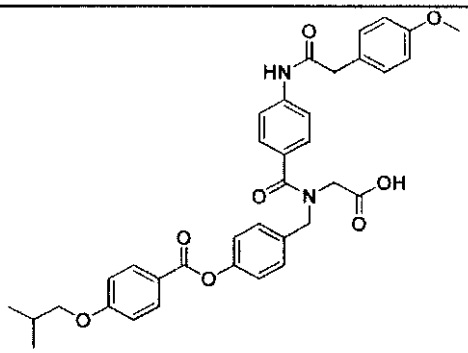
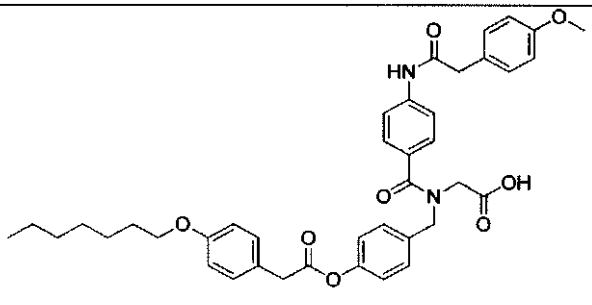
【０６６７】

【表１－１２】

	**53**	8.49
	**54**	8.30
	**55**	8.72
	**56**	9.98
	**57**	9.46

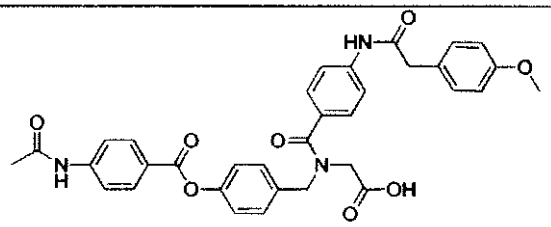
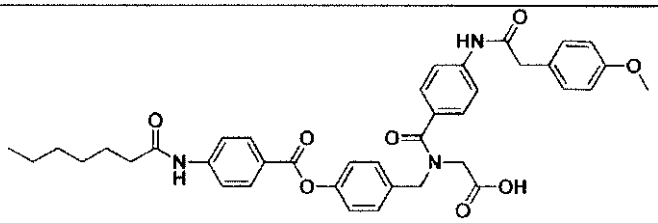
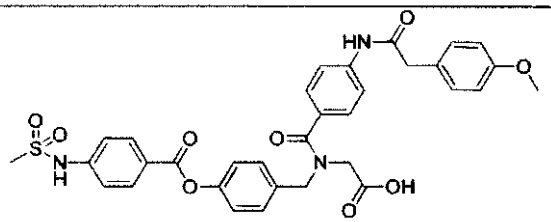
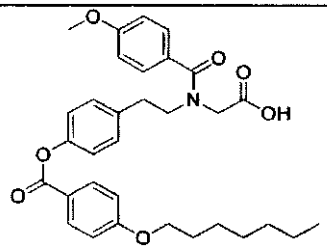
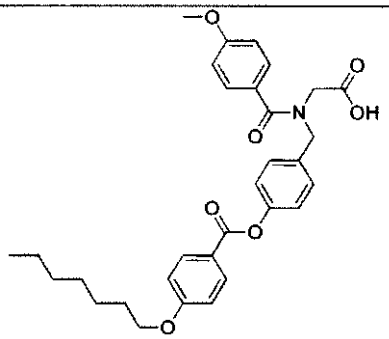
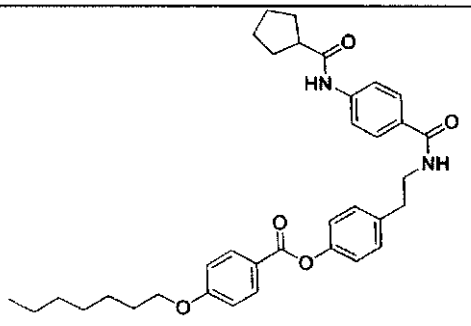
【０６６８】

【表１－１３】

	**58**	8.53
	**59**	7.88
	**60**	8.30
	**61**	8.03
	**62**	9.28

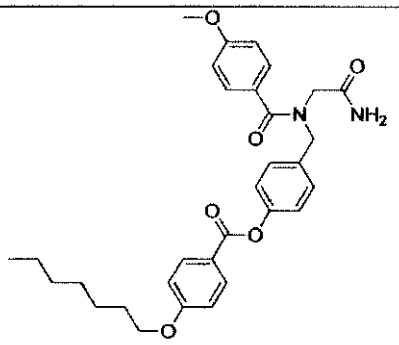
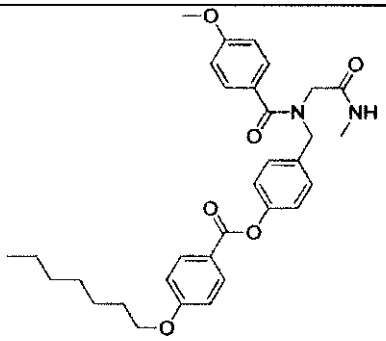
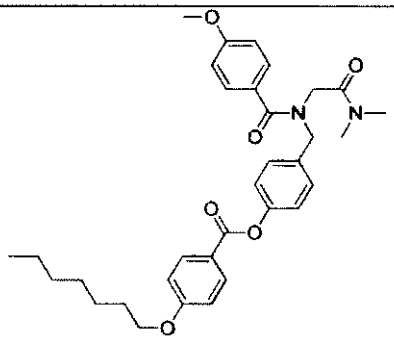
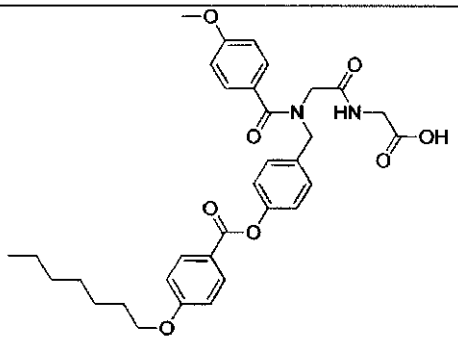
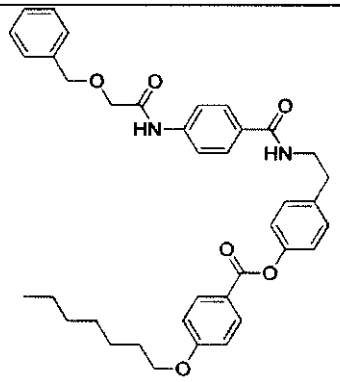
【０６６９】

【表１－１４】

	**63**	5.07
	**64**	7.49
	**65**	5.77
	**66**	9.66
	**67**	9.54
	**68**	10.28

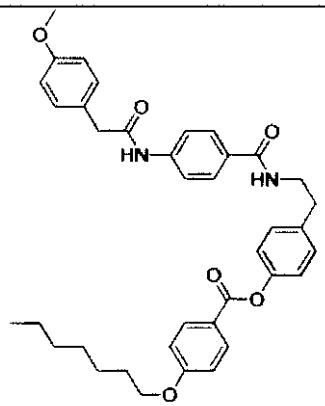
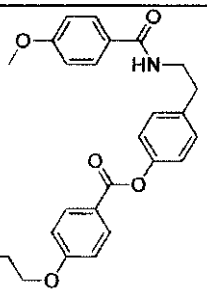
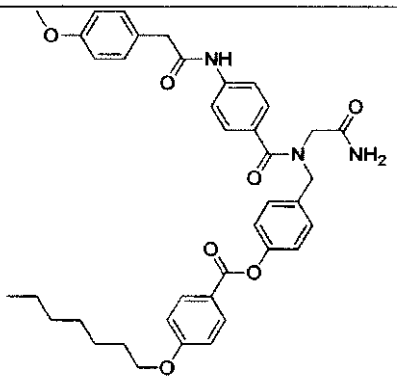
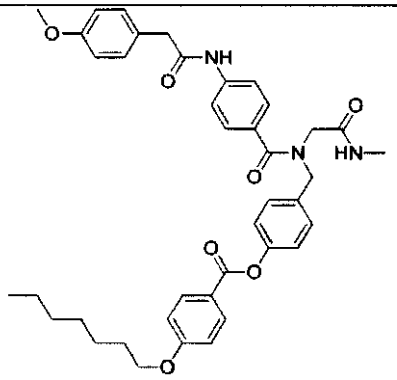
【０６７０】

【表１－１５】

	**69**	9.00
	**70**	9.30
	**71**	9.71
	**72**	8.86
	**73**	10.90

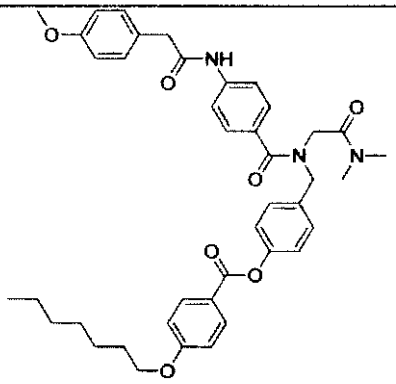
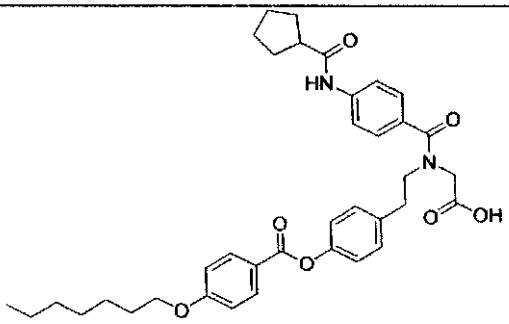
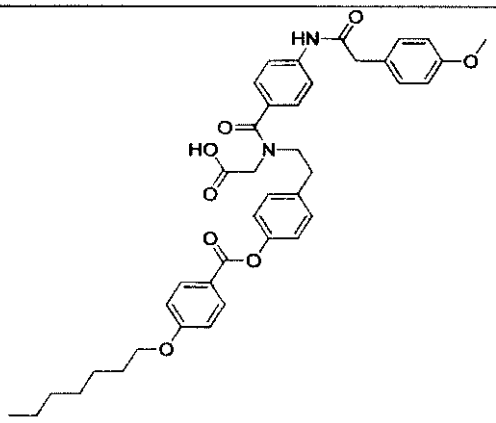
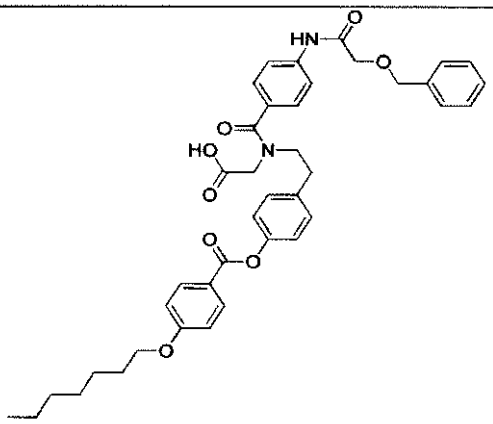
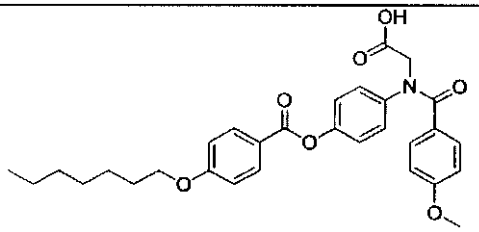
【０６７１】

【表１－１６】

	74	10.49
	75	10.14
	76	9.07
	77	9.34

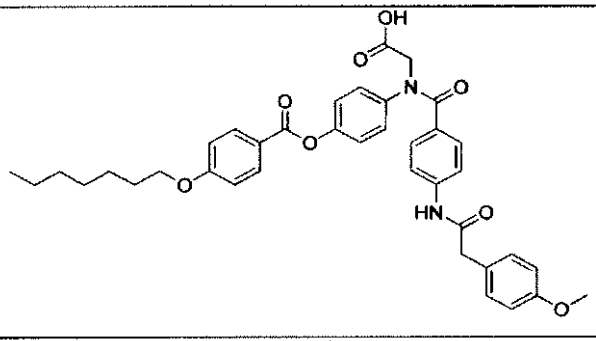
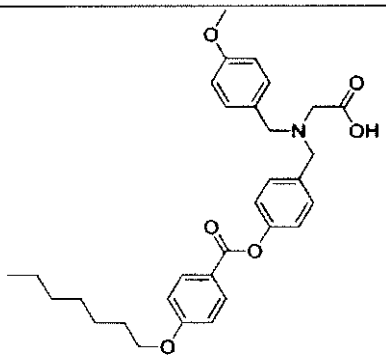
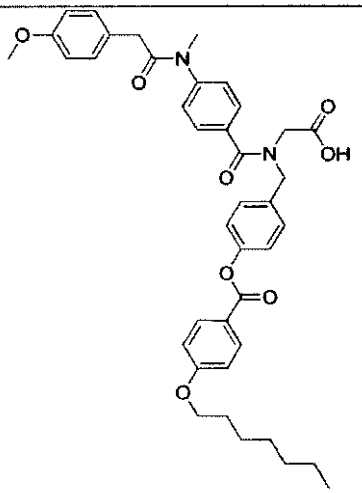
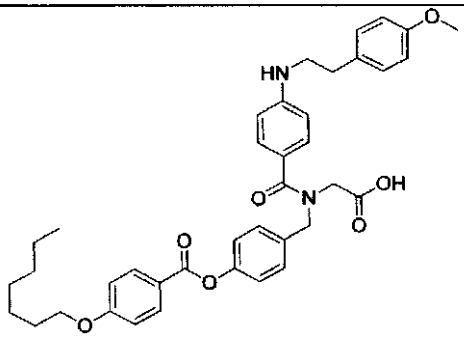
【０６７２】

【表１－１７】

	**78**	9.71
	**79**	9.93
	**80**	9.64
	**81**	10.02
	**82**	9.08

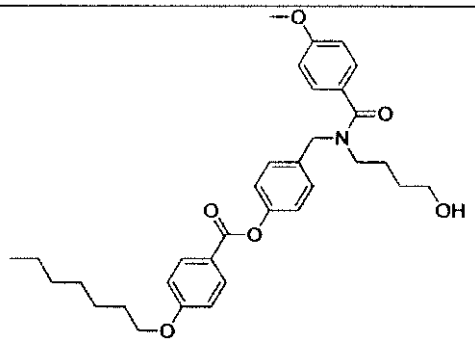
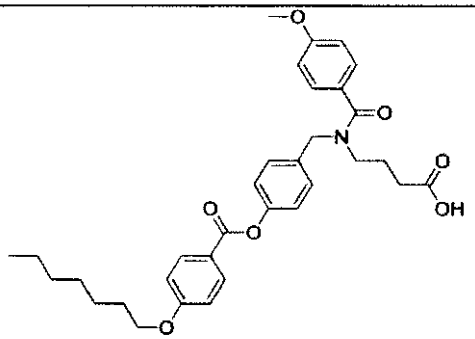
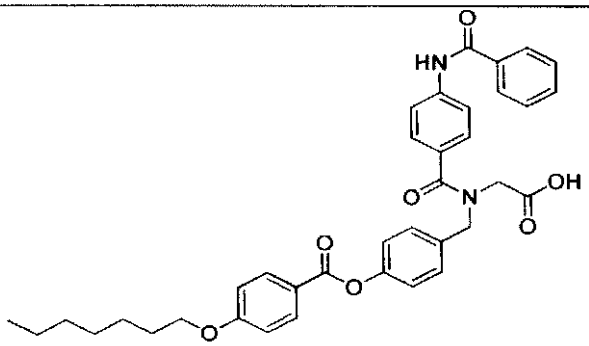
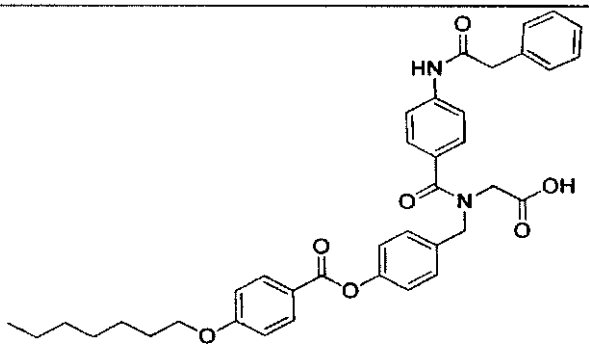
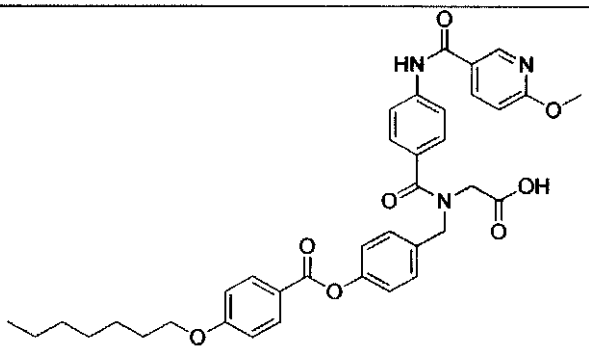
【０６７３】

【表１－１８】

	**83**	8.77
	**84**	7.85
	**85**	9.43
	**86**	3.14

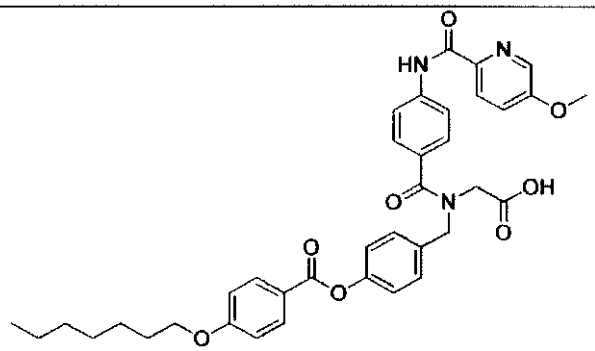
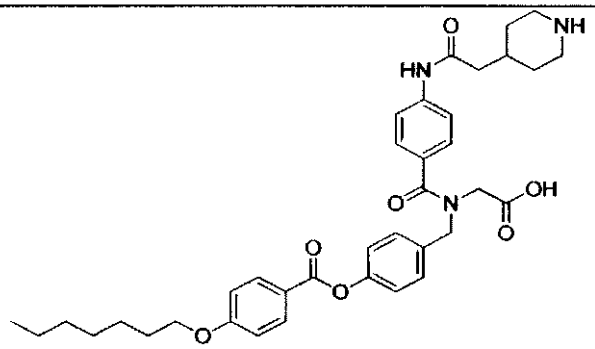
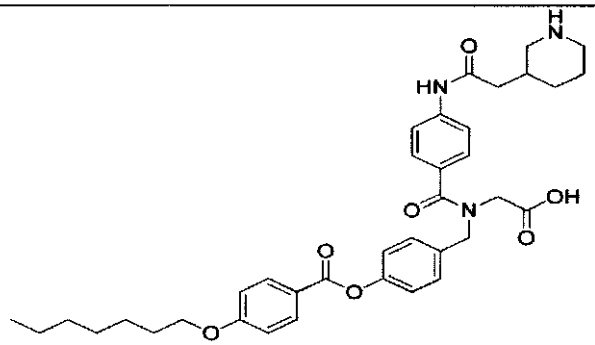
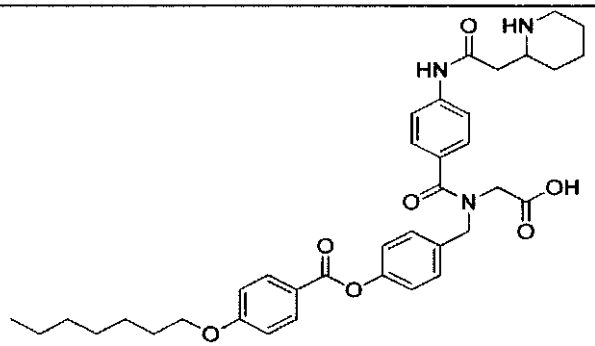
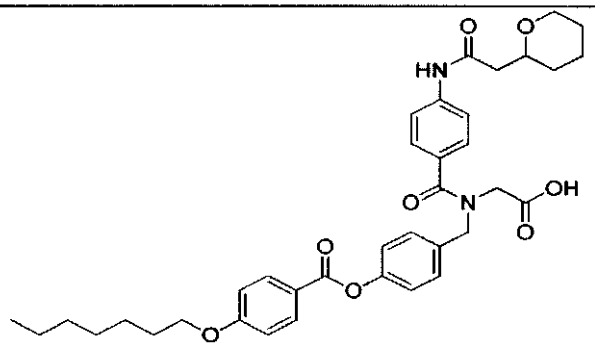
【０６７４】

【表１－１９】

	**87**	3.07
	**88**	9.53
	**89**	10.94
	**90**	10.92
	**91**	11.08

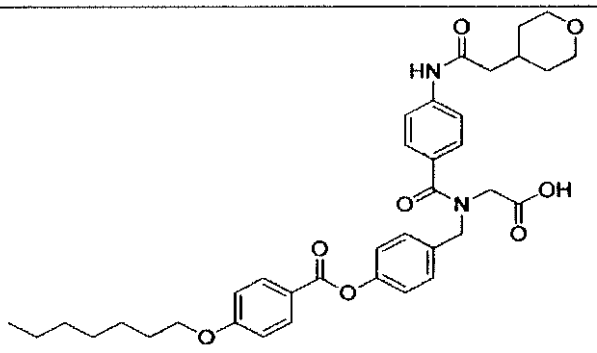
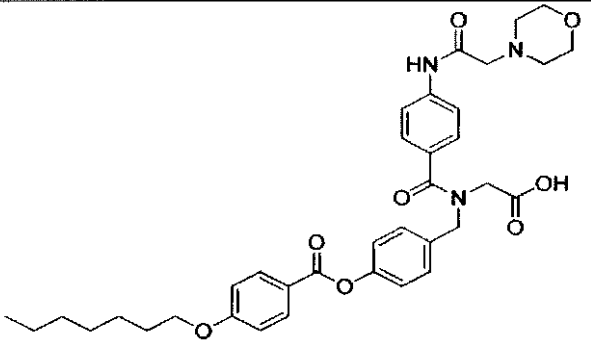
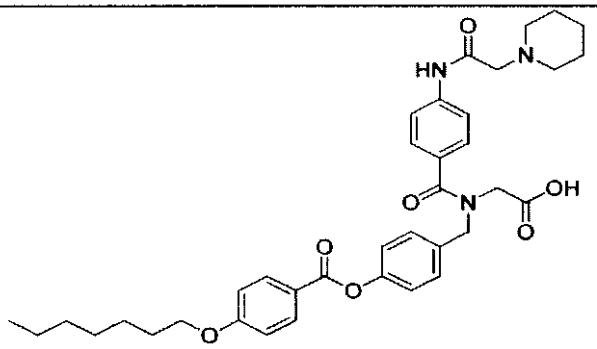
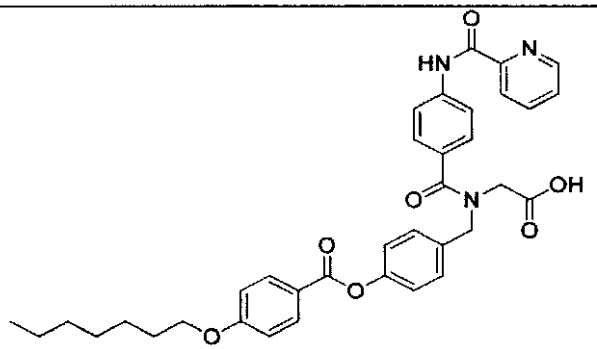
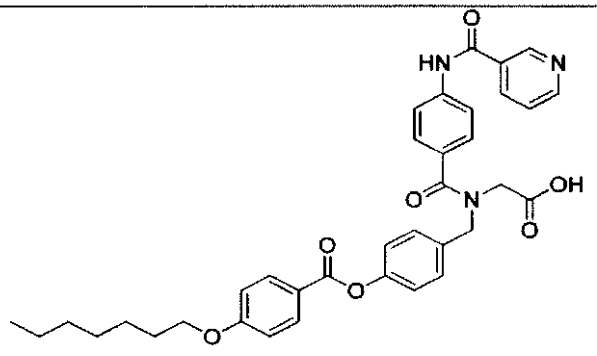
【０６７５】

【表１－２０】

	**92**	11.27
	**93**	7.95
	**94**	7.90
	**95**	8.19
	**96**	11.03

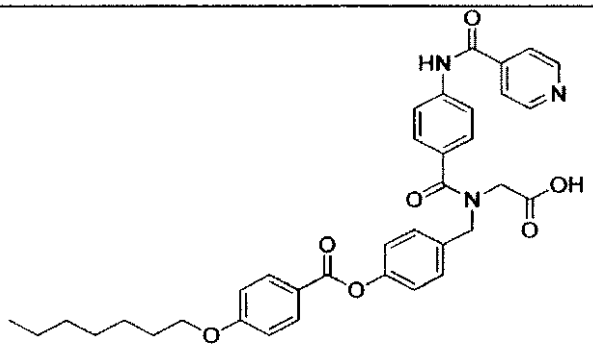
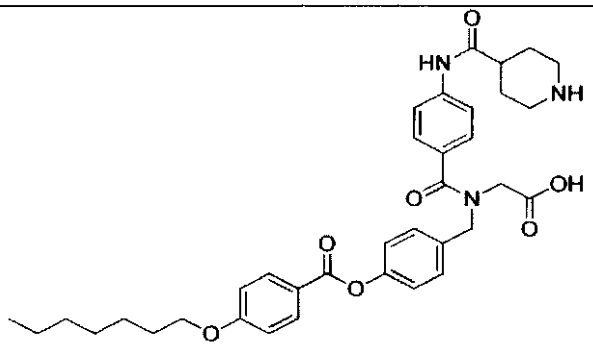
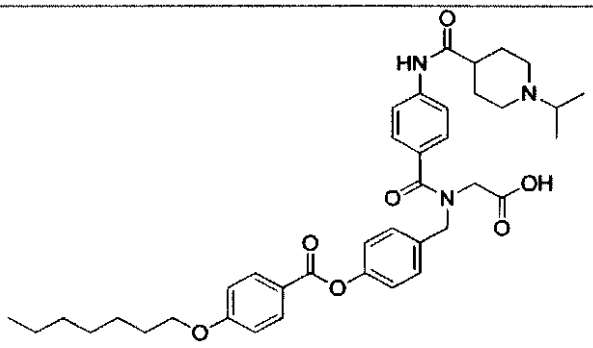
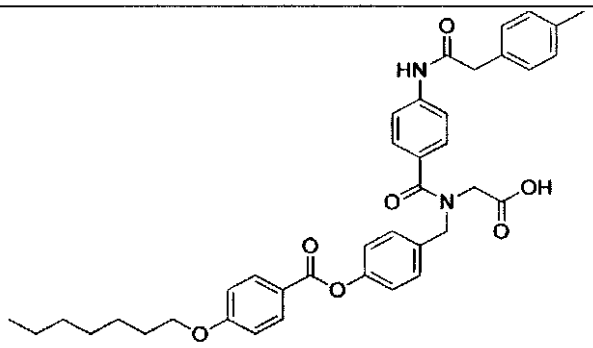
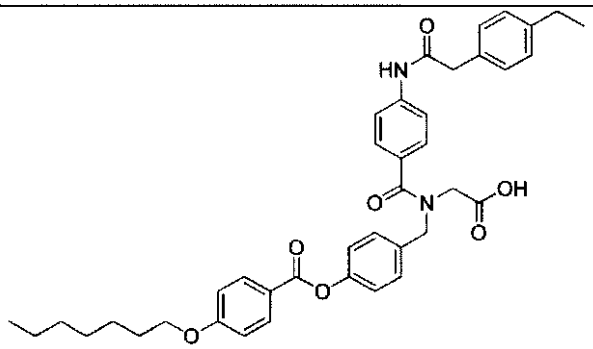
【０６７６】

【表１－２１】

	**97**	10.55
	**98**	8.05
	**99**	7.94
	**100**	11.20
	**101**	10.28

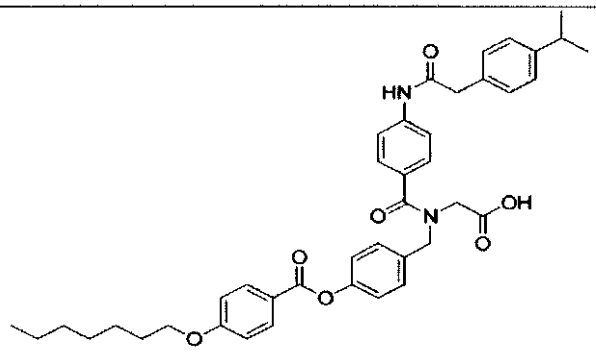
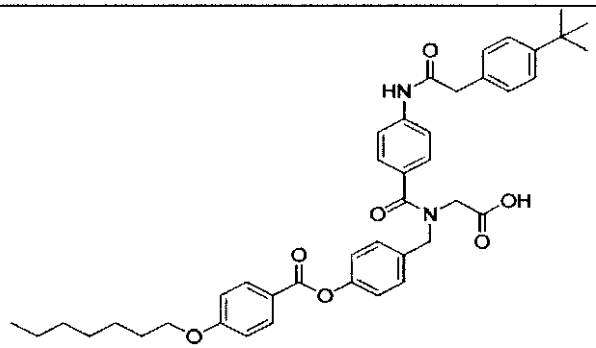
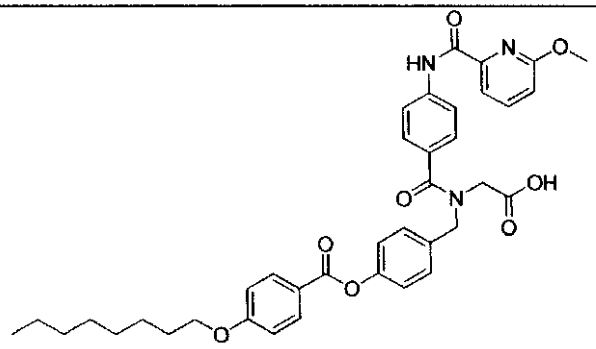
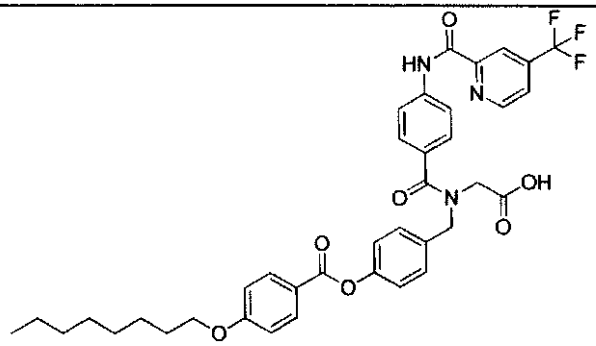
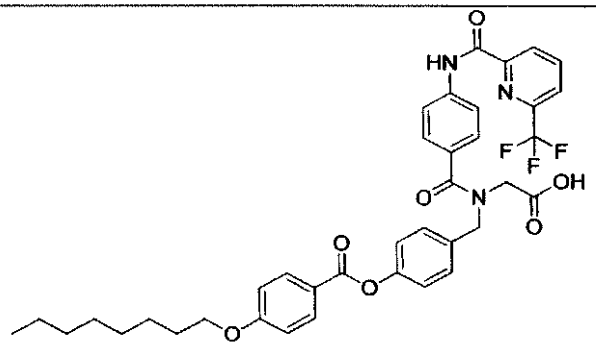
【０６７７】

【表１－２２】

	**102**	10.21
	**103**	7.91
	**104**	8.24
	**105**	11.39
	**106**	11.63

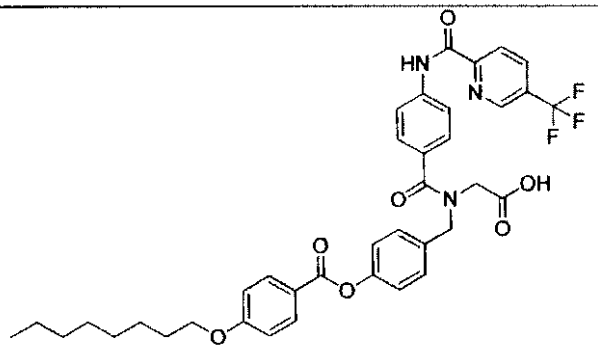
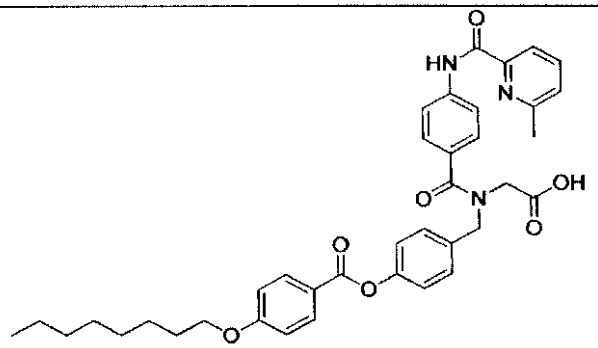
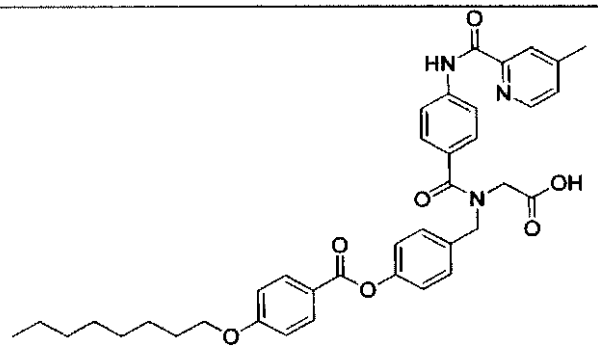
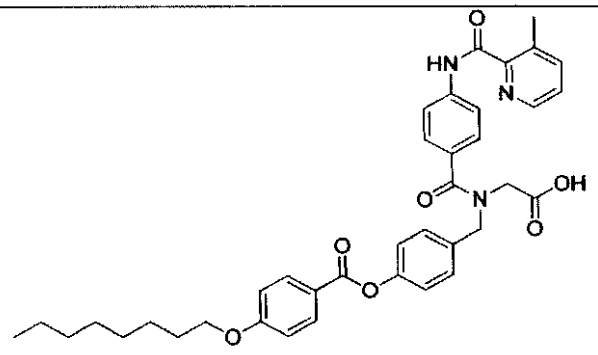
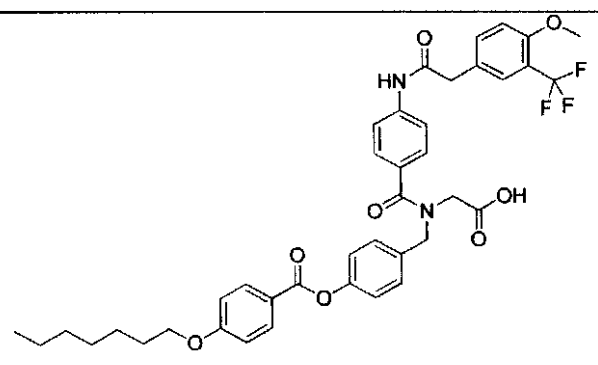
【０６７８】

【表１－２３】

	**107**	11.82
	**108**	12.00
	**109**	11.57
	**110**	11.66
	**111**	11.54

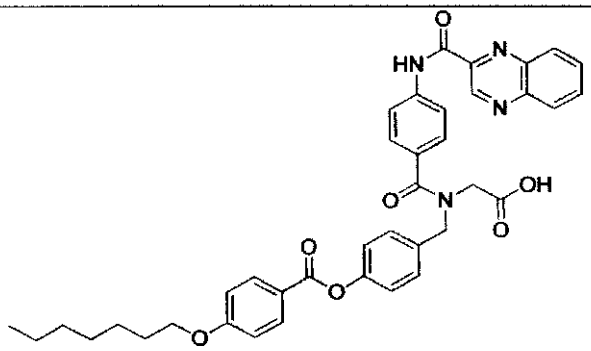
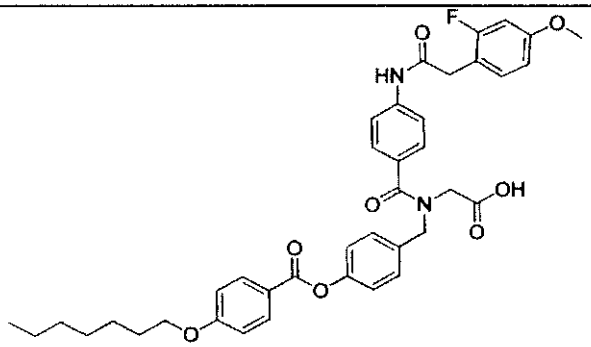
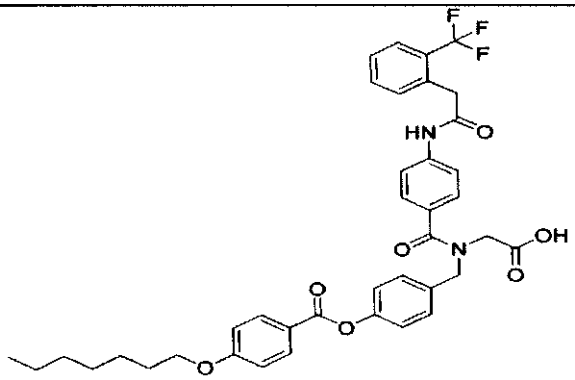
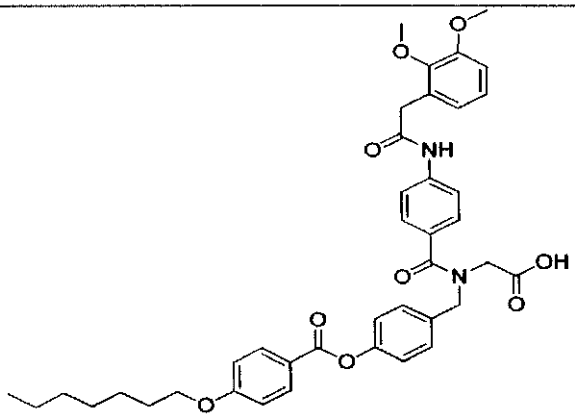
【０６７９】

【表１－２４】

	**112**	11.63
	**113**	11.51
	**114**	11.50
	**115**	11.53
	**116**	11.31

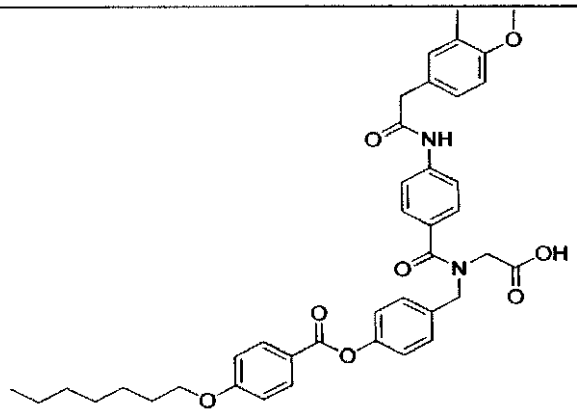
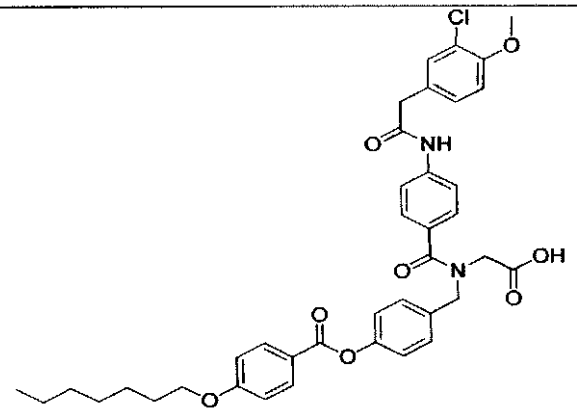
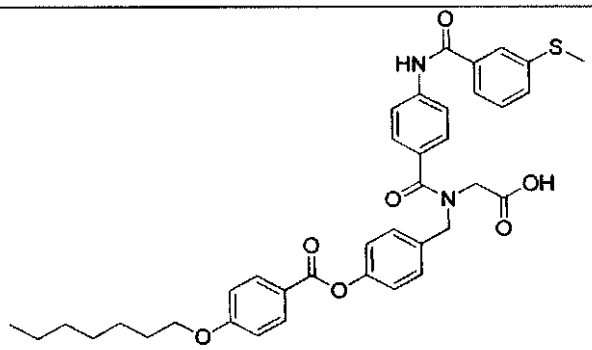
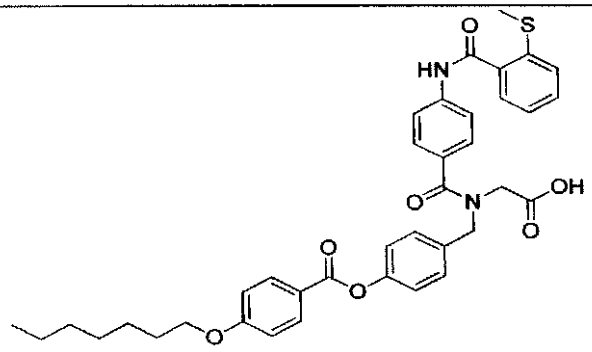
【０６８０】

【表１－２５】

	**117**	11.36
	**118**	11.12
	**119**	11.39
	**120**	11.13

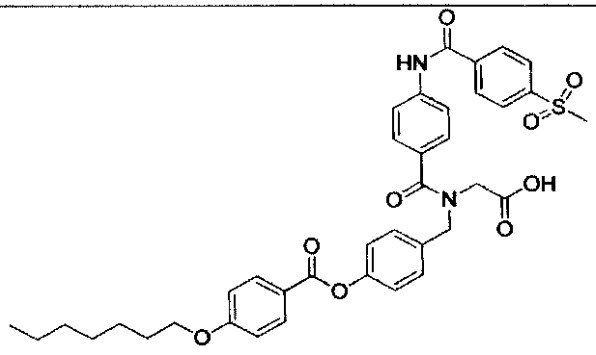
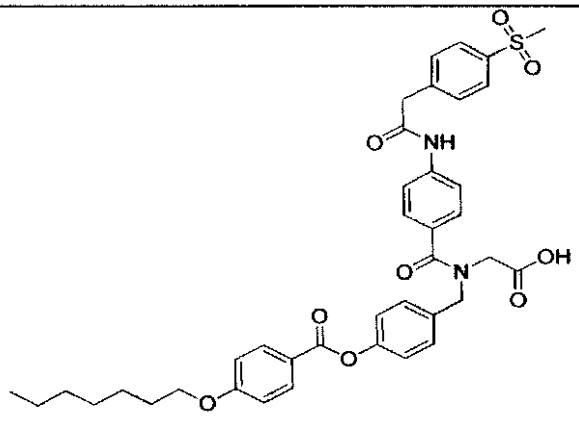
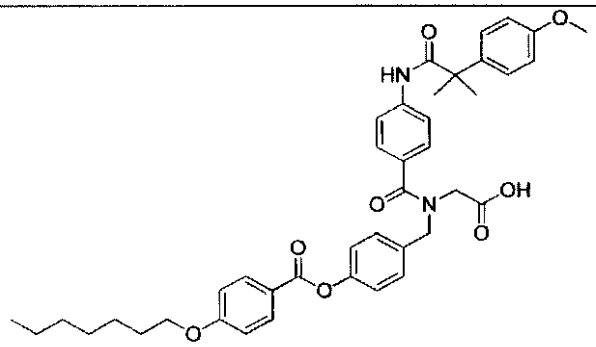
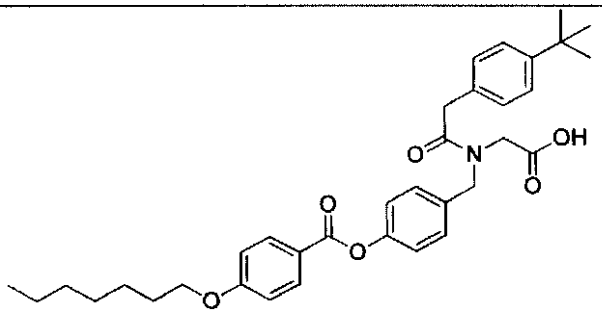
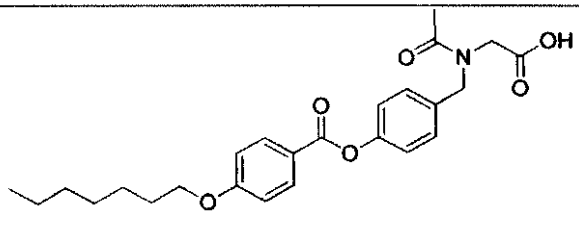
【０６８１】

【表１－２６】

	**121**	11.35
	**122**	11.22
	**123**	11.44
	**124**	11.18

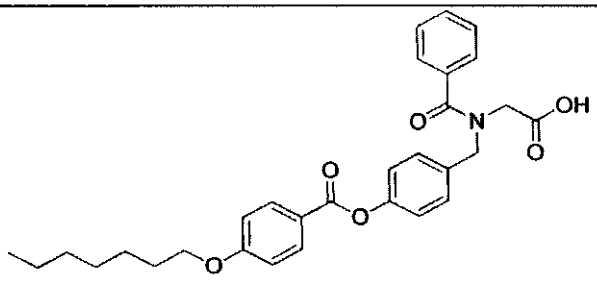
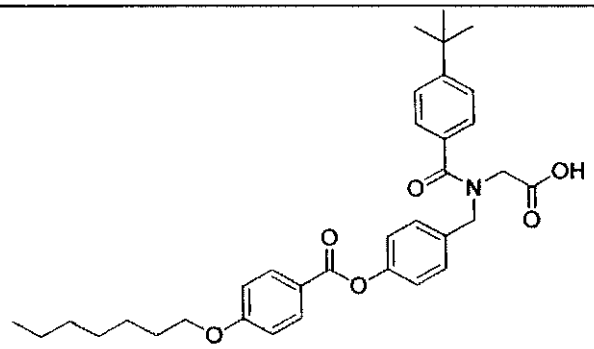
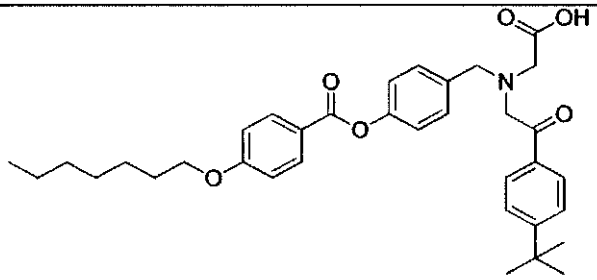
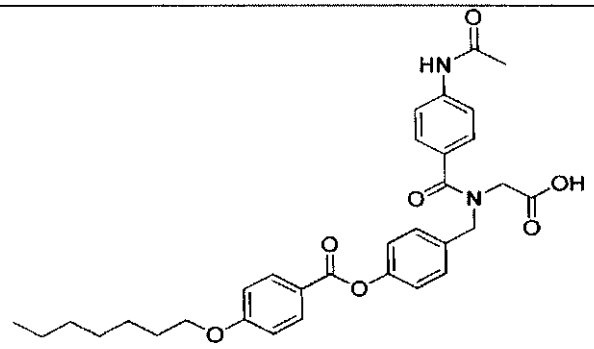
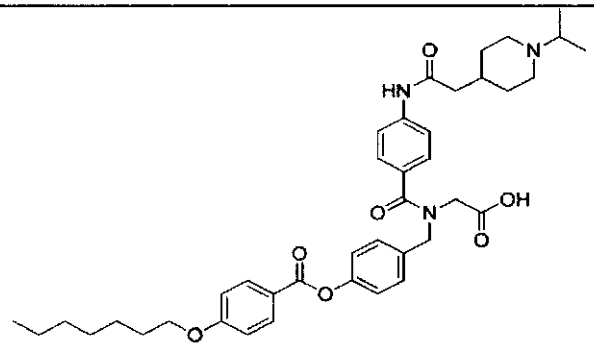
【０６８２】

【表１－２７】

	**125**	10.54
	**126**	10.38
	**127**	11.57
	**128**	10.91
	**129**	8.26

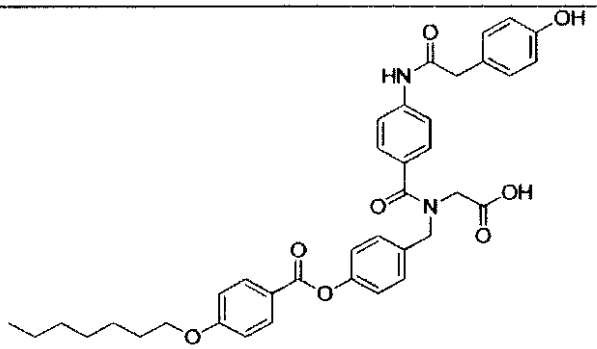
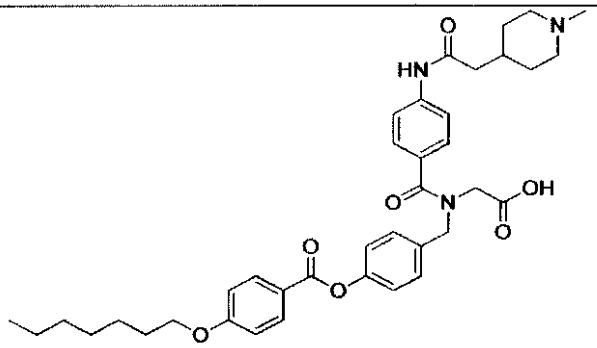
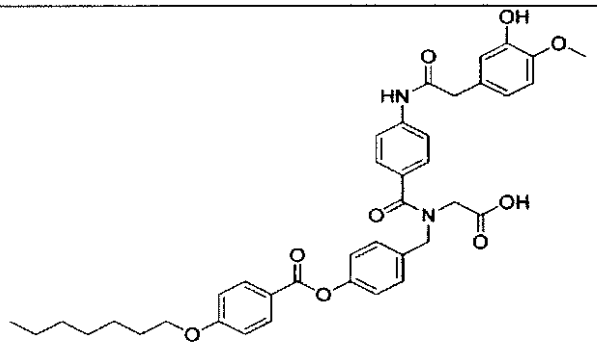
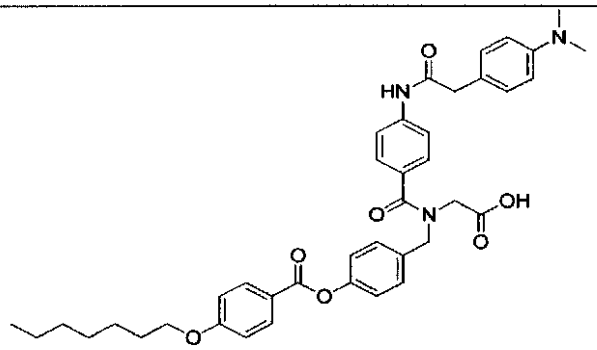
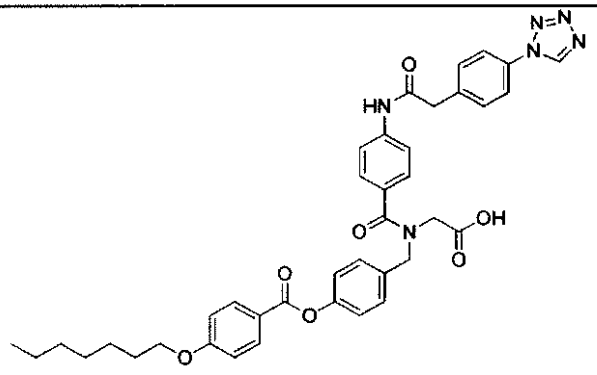
【０６８３】

【表１－２８】

	**130**	9.39
	**131**	10.80
	**132**	10.01
	**133**	10.37
	**134**	7.80

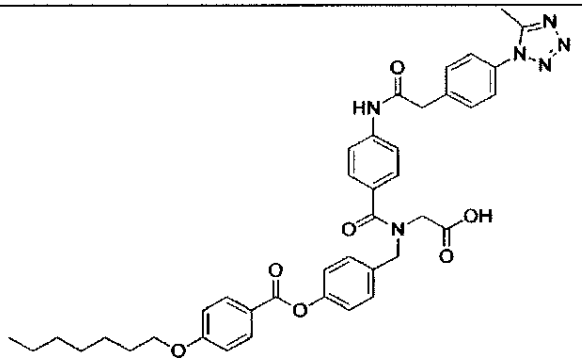
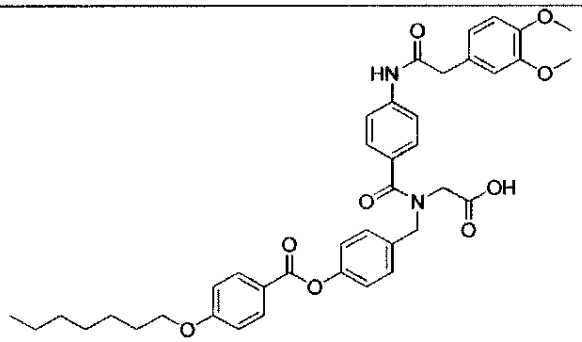
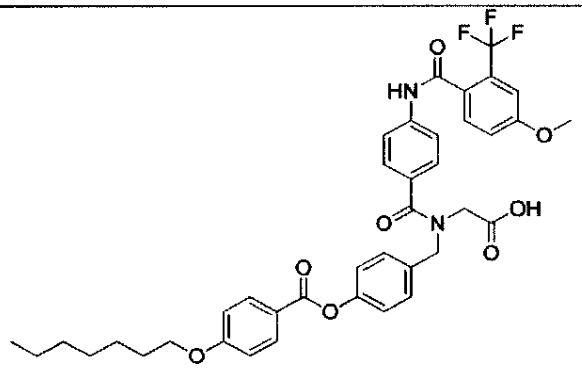
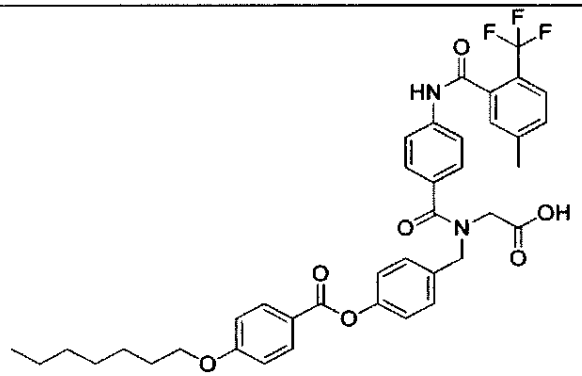
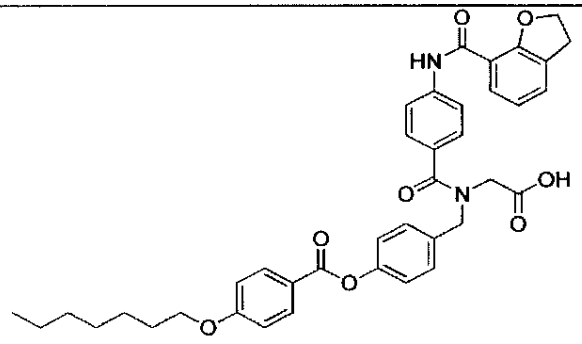
【０６８４】

【表１－２９】

	**135**	10.36
	**136**	7.93
	**137**	10.47
	**138**	10.03
	**139**	10.46

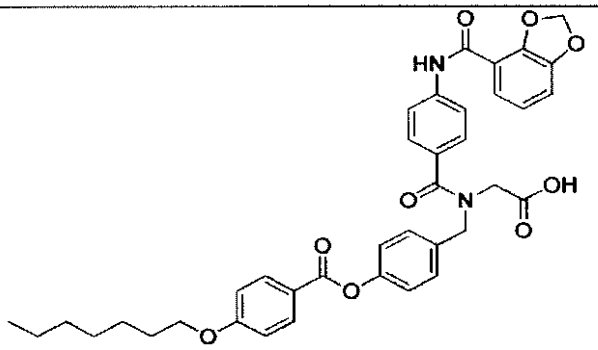
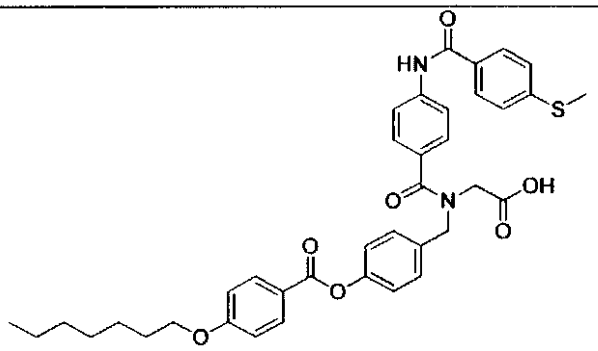
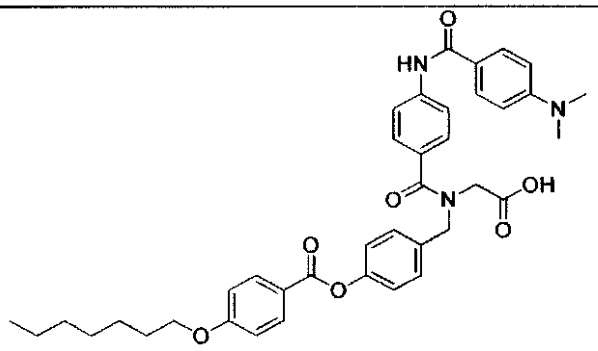
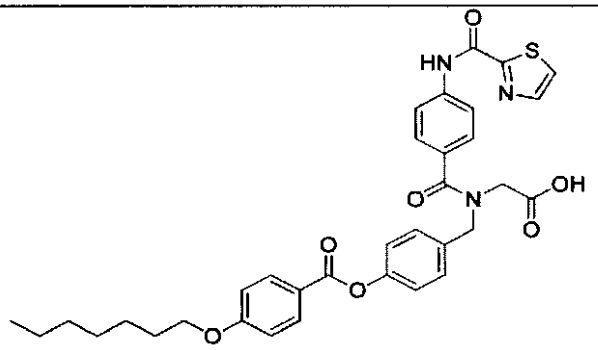
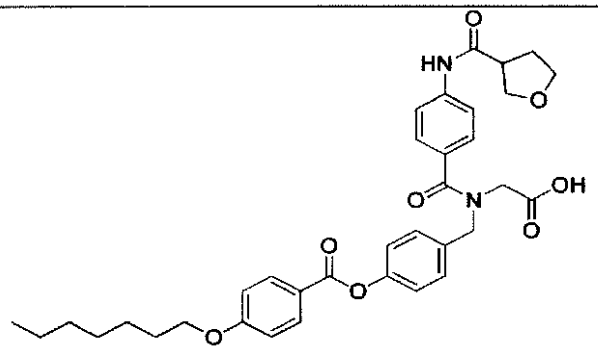
【０６８５】

【表１－３０】

	**140**	10.41
	**141**	10.74
	**142**	11.24
	**143**	11.14
	**144**	11.10

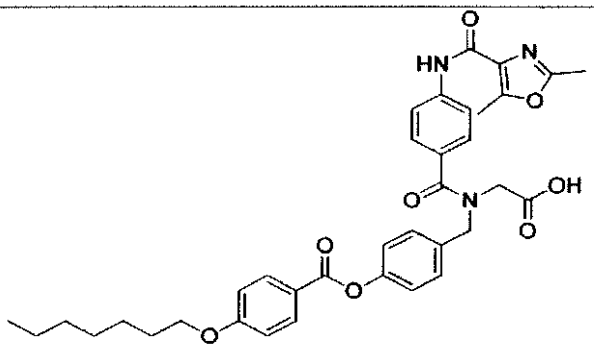
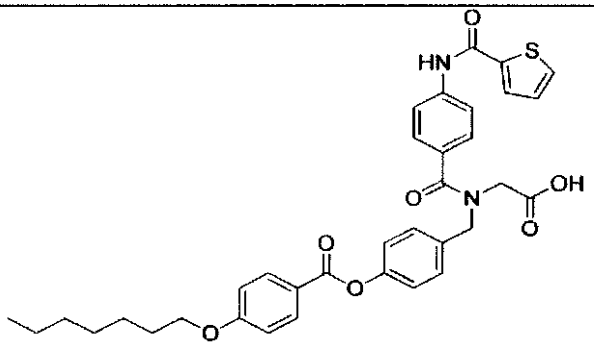
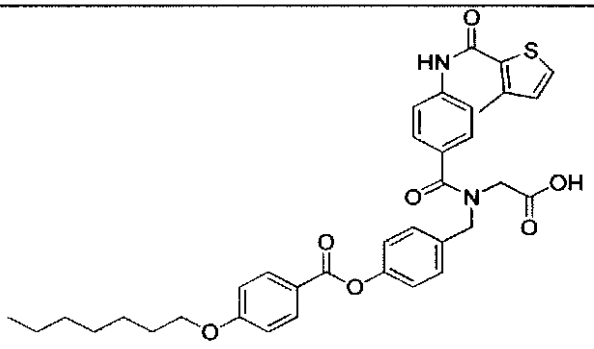
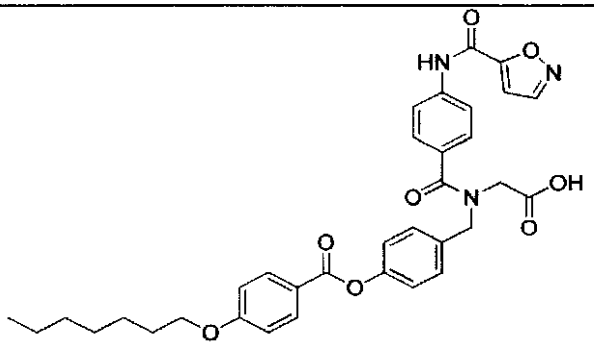
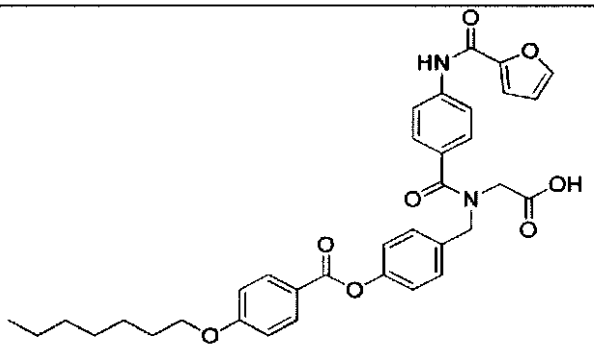
【０６８６】

【表１－３１】

	**145**	11.02
	**146**	11.41
	**147**	11.27
	**148**	11.08
	**149**	10.44

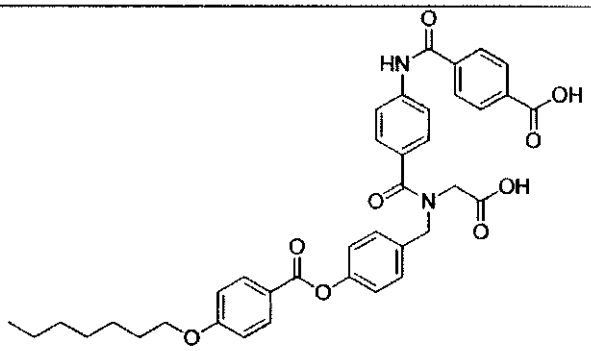
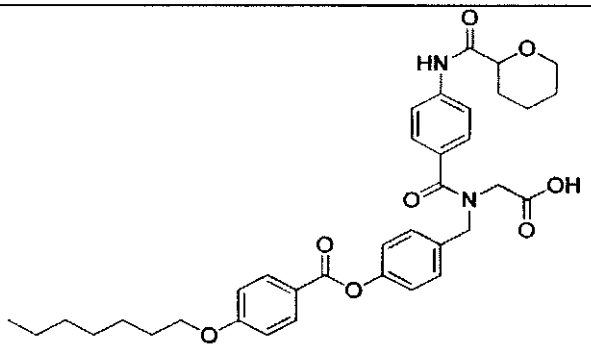
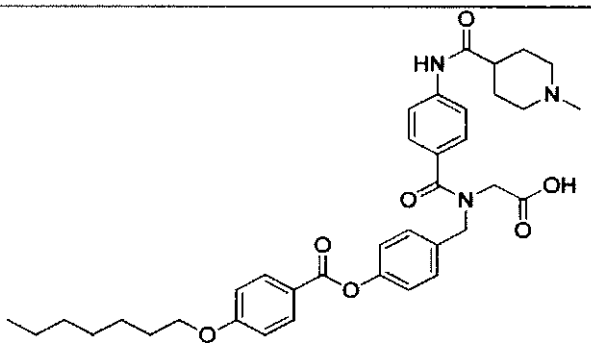
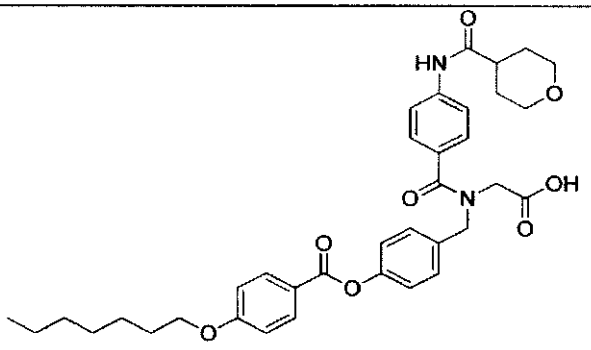
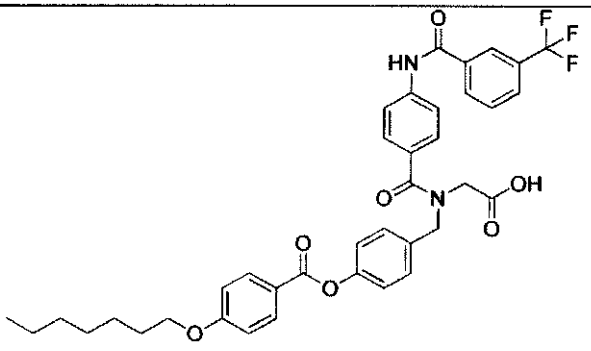
【０６８７】

【表１－３２】

	**150**	11.29
	**151**	11.09
	**152**	10.80
	**153**	10.67
	**154**	10.81

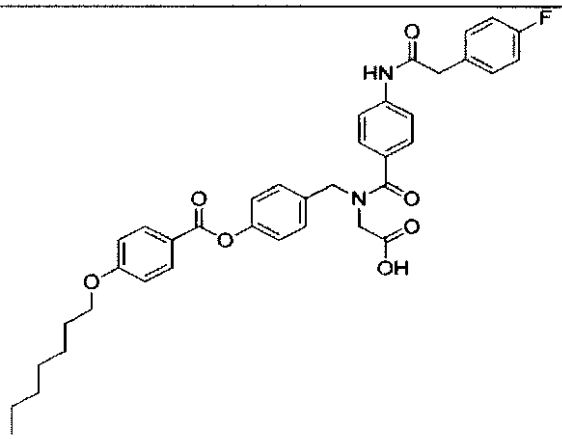
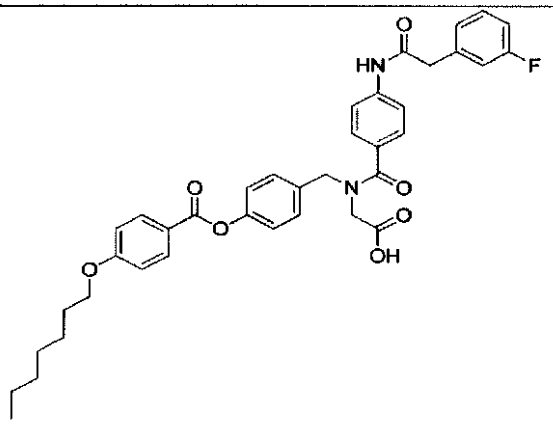
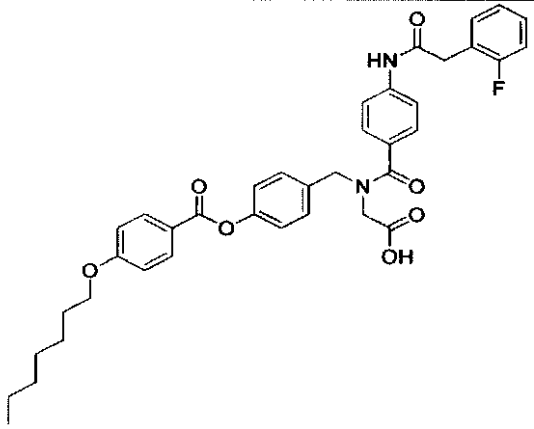
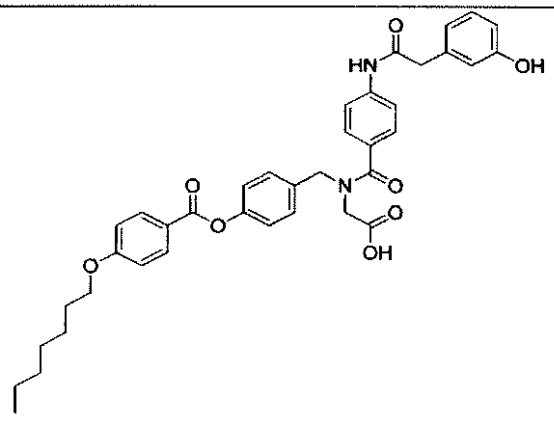
【０６８８】

【表１－３３】

	**155**	11.00
	**156**	11.04
	**157**	10.49
	**158**	10.46
	**159**	10.52

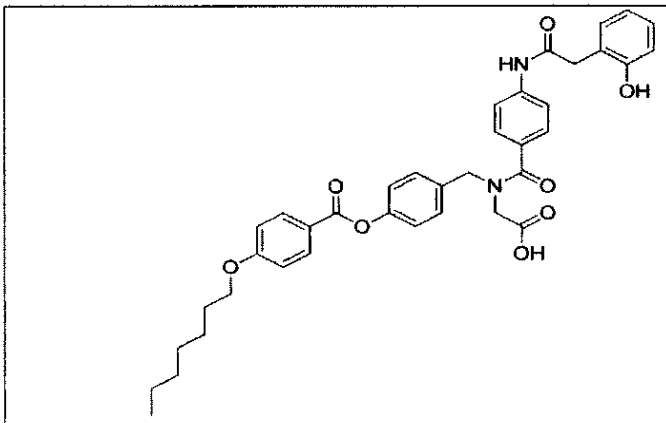
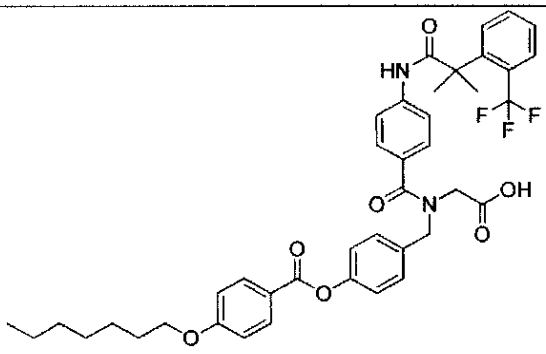
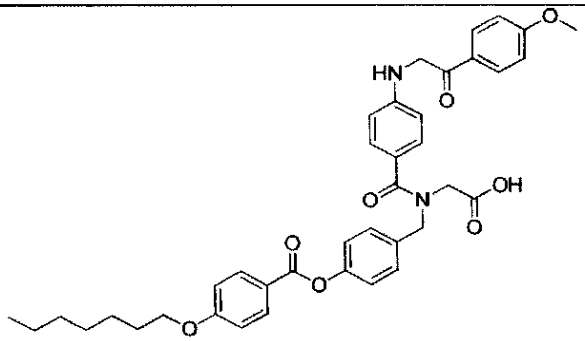
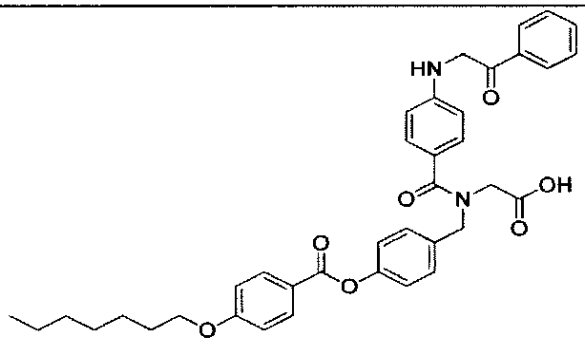
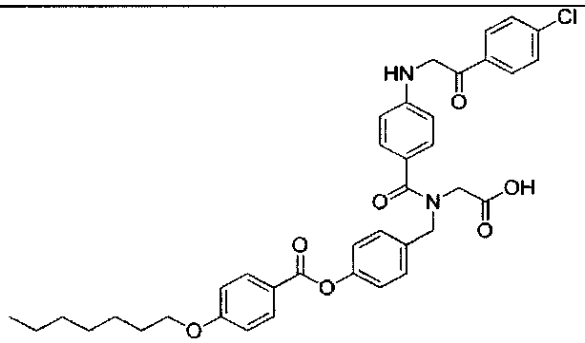
【０６８９】

【表１－３４】

	**160**	11.07
	**161**	11.10
	**162**	11.08
	**163**	10.44

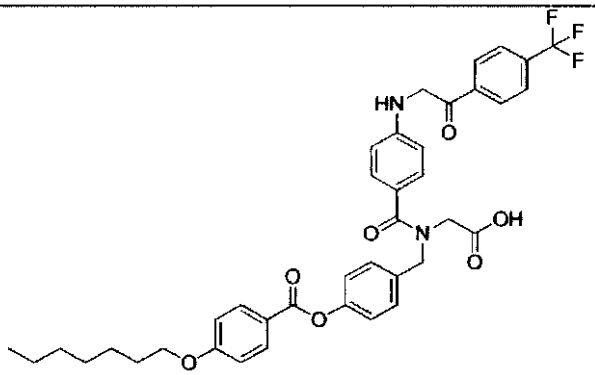
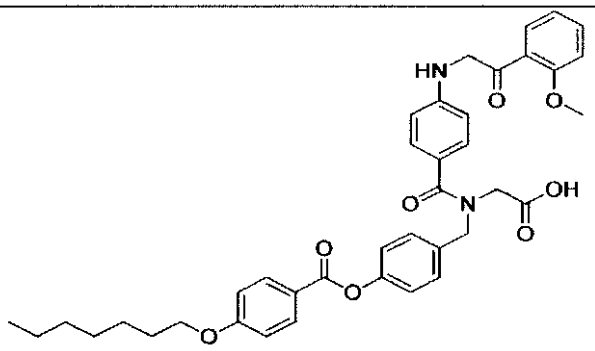
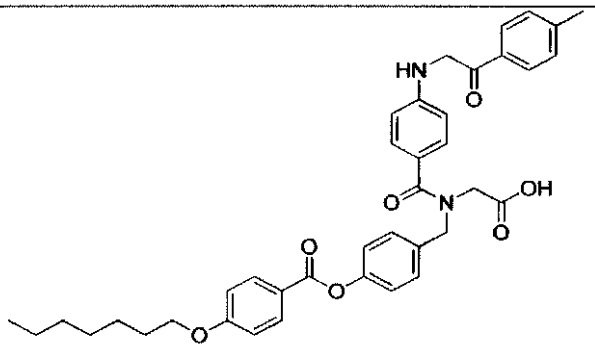
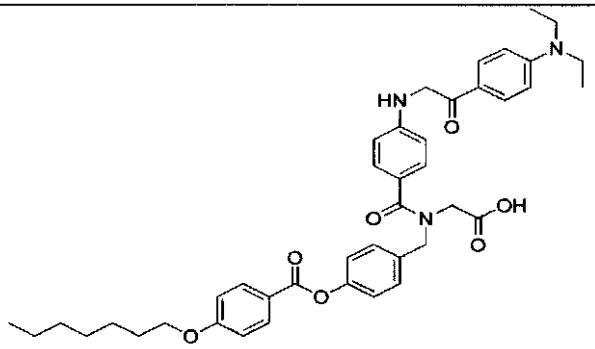
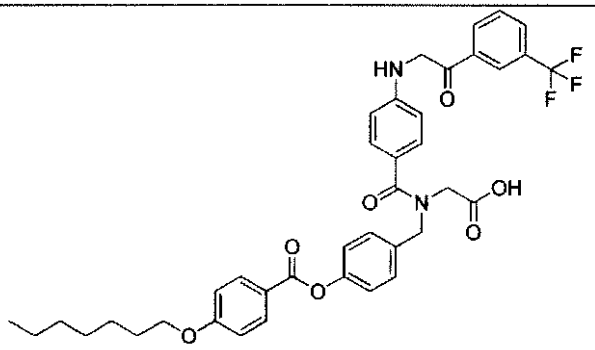
【０６９０】

【表１－３５】

	**164**	10.35
	**165**	11.55
	**166**	11.43
	**167**	11.44
	**168**	11.79

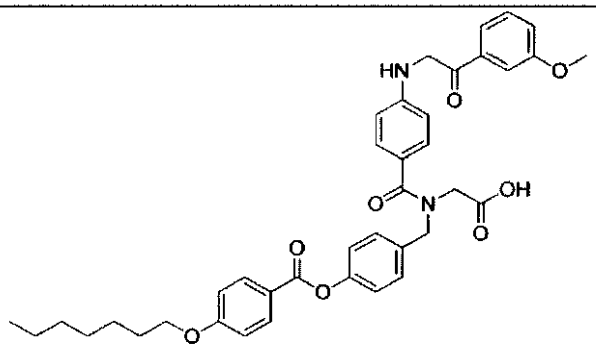
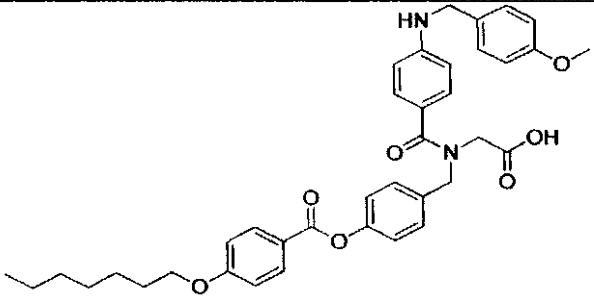
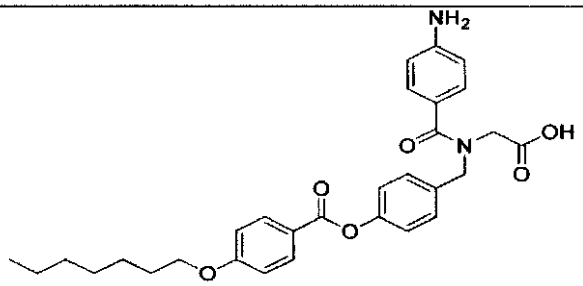
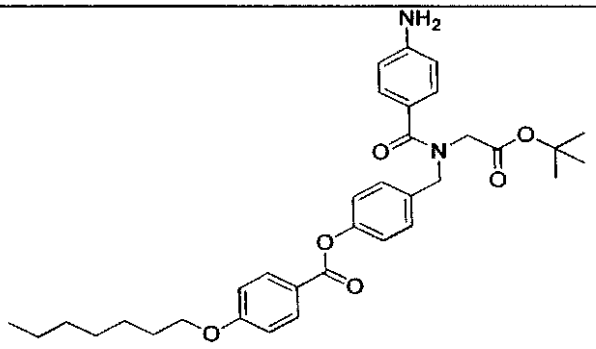
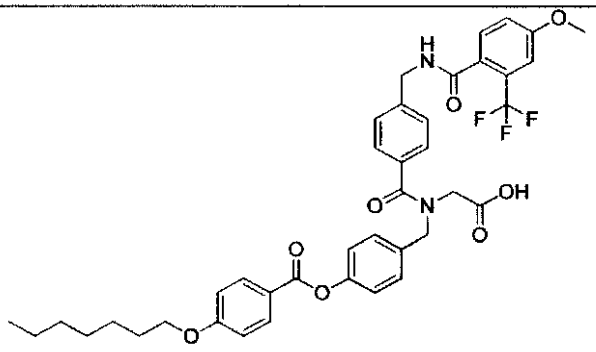
【０６９１】

【表１－３６】

	**169**	11.26
	**170**	11.53
	**171**	11.69
	**172**	11.99
	**173**	11.08

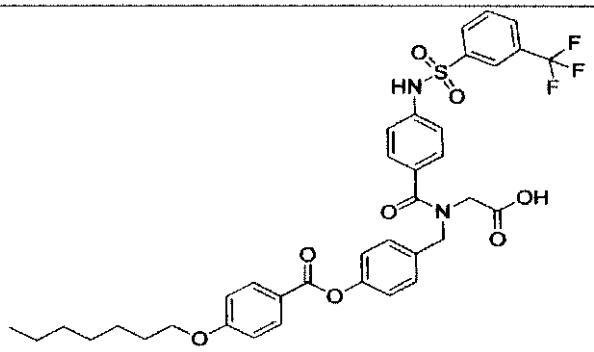
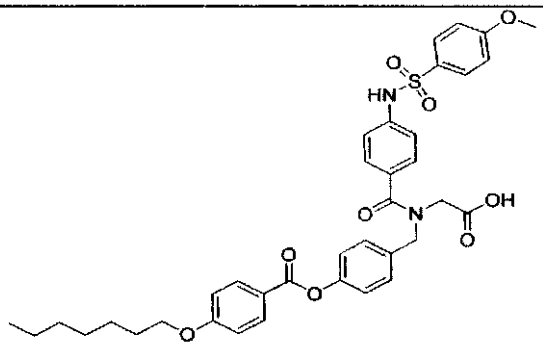
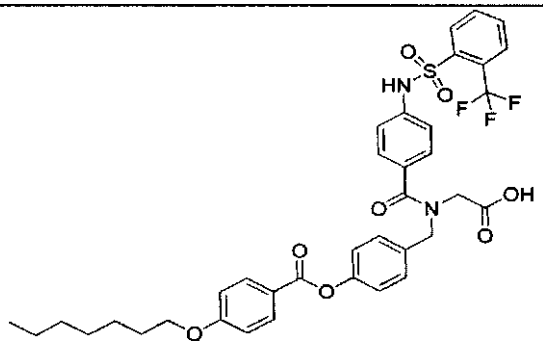
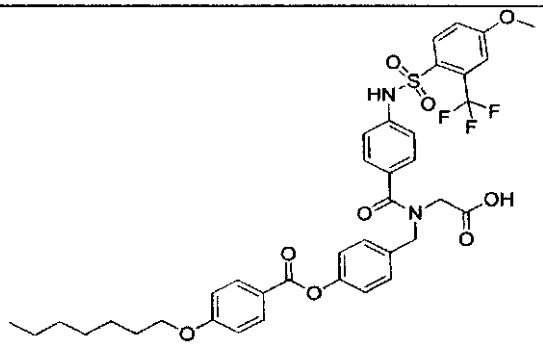
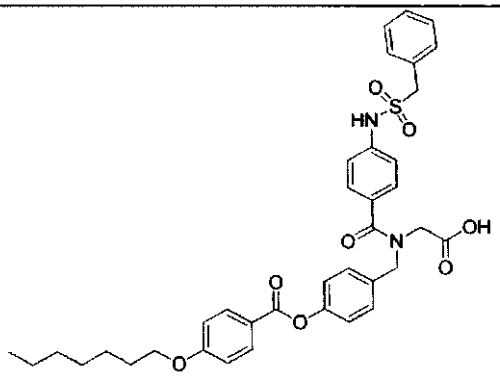
【０６９２】

【表１－３７】

	**174**	11.47
	**175**	11.46
	**176**	10.46
	**177**	10.48
	**178**	11.09

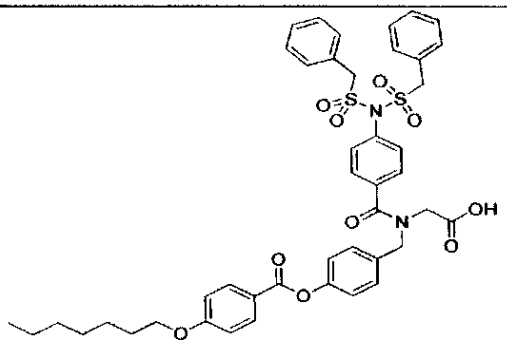
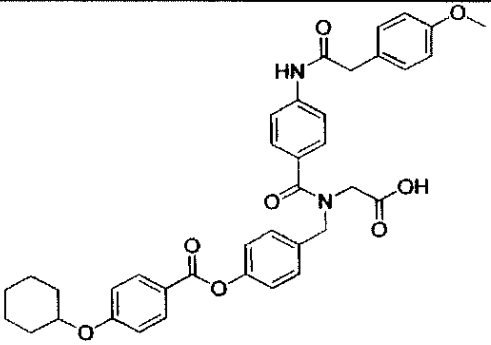
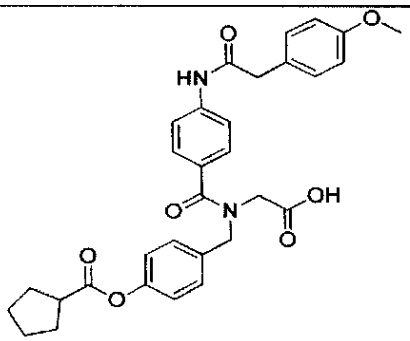
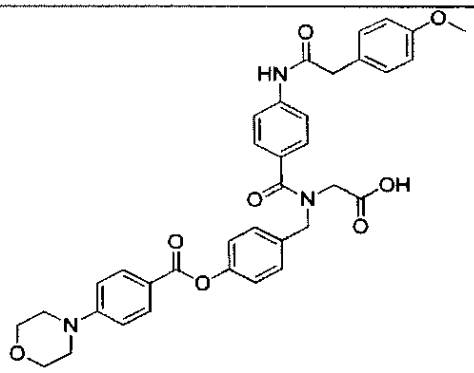
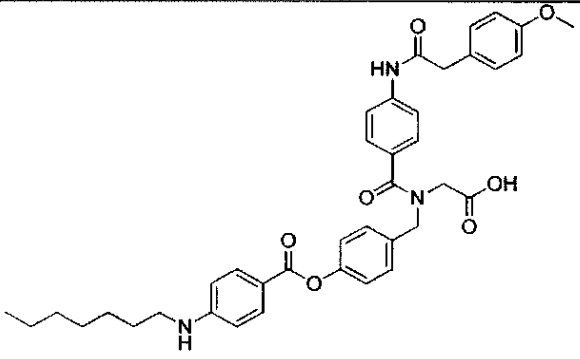
【０６９３】

【表１－３８】

	**179**	11.31
	**180**	11.71
	**181**	11.21
	**182**	11.27
	**183**	10.92

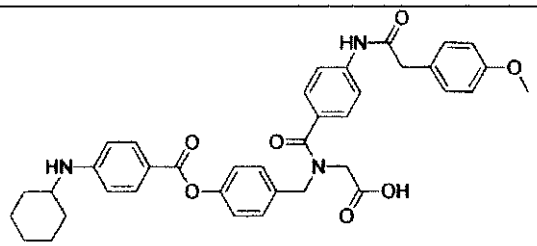
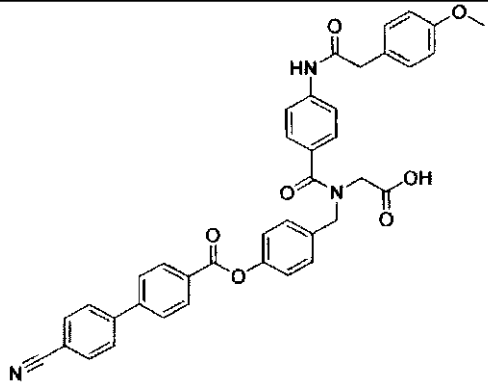
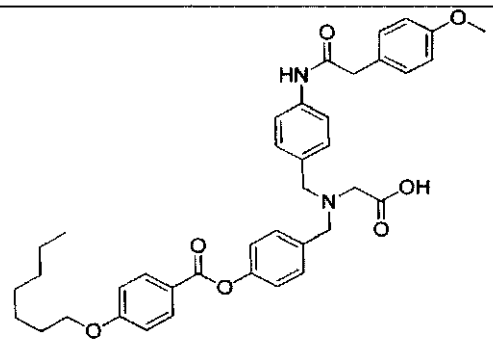
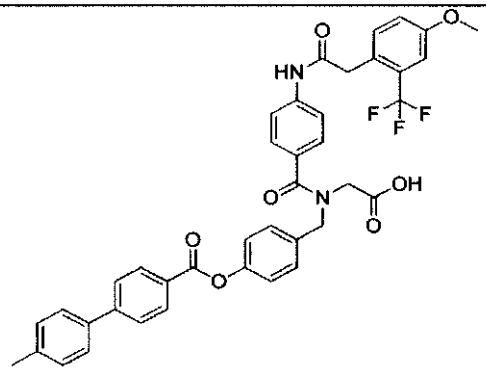
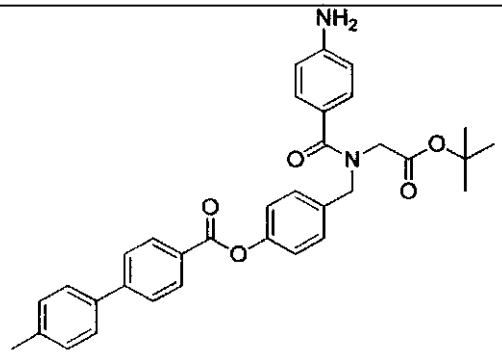
【０６９４】

【表１－３９】

	**184**	11.53
	**185**	8.07
	**186**	6.05
	**187**	5.58
	**188**	8.90

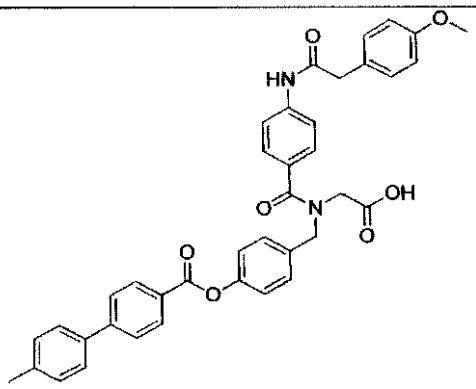
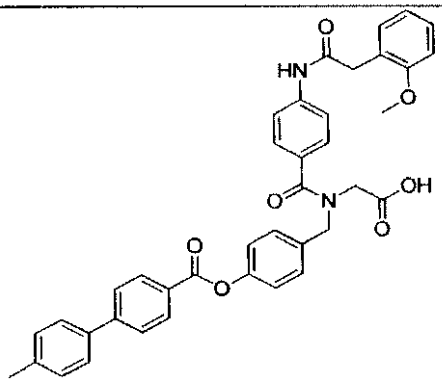
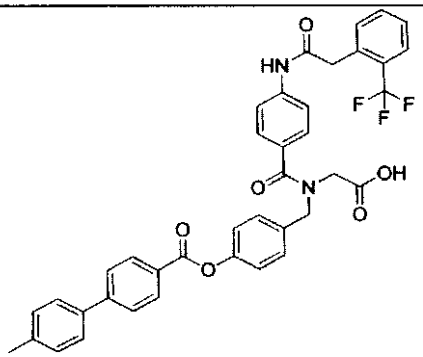
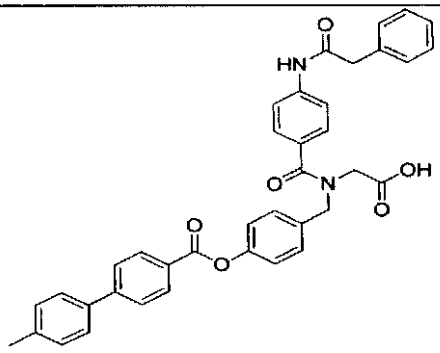
【０６９５】

【表１－４０】

	**189**	7.73
	**190**	8.90
	**191**	7.61
	**192**	8.81
	**193**	2.98

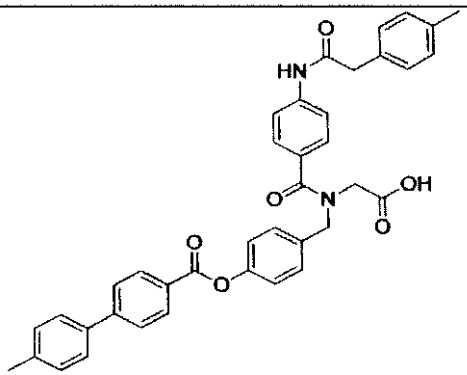
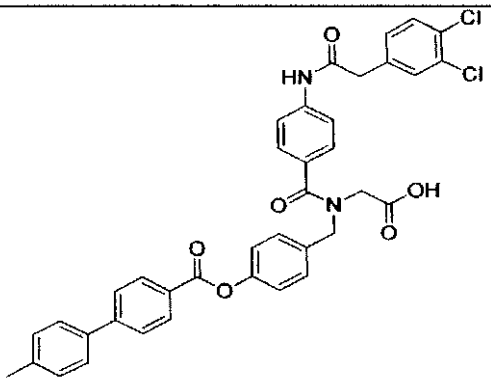
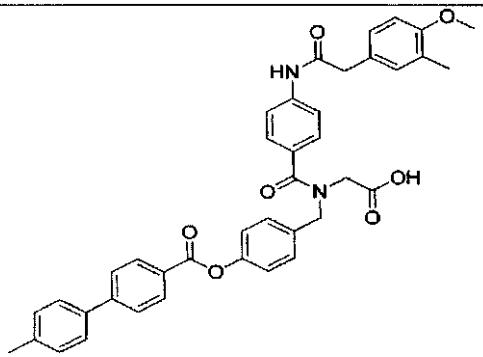
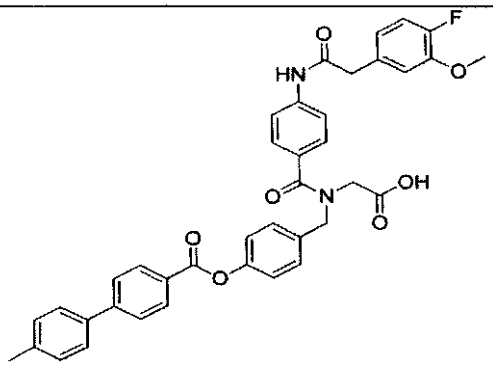
【０６９６】

【表１－４１】

	**194**	9.96
	**195**	10.10
	**196**	10.36
	**197**	10.09

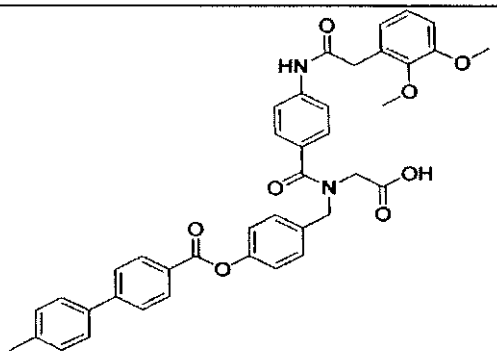
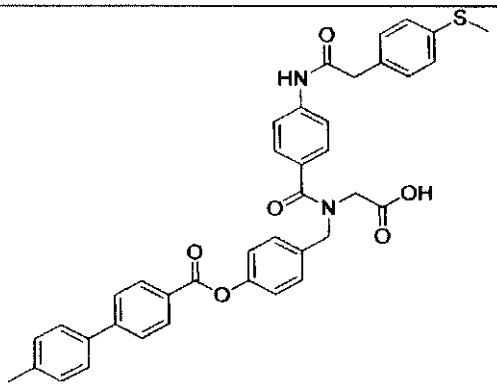
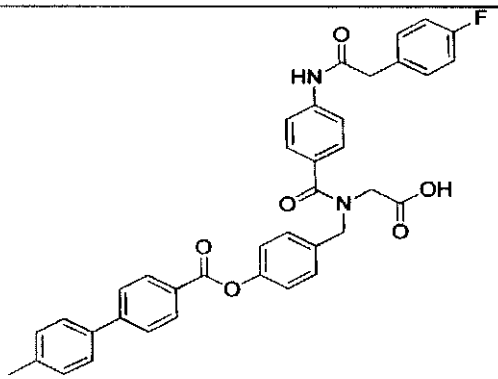
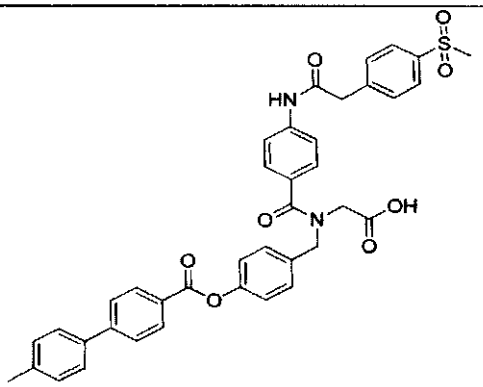
【０６９７】

【表１－４２】

	**198**	10.33
	**199**	10.75
	**200**	10.33
	**201**	10.01

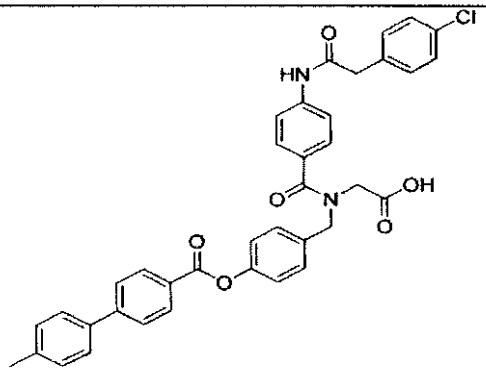
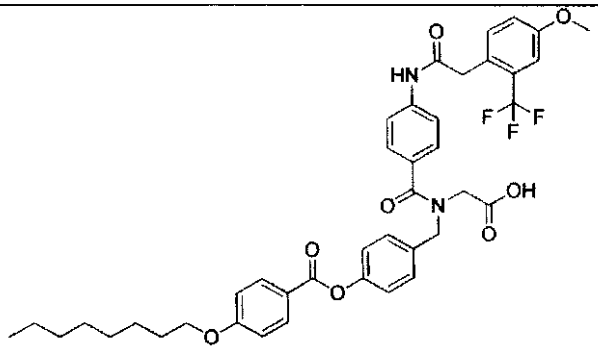
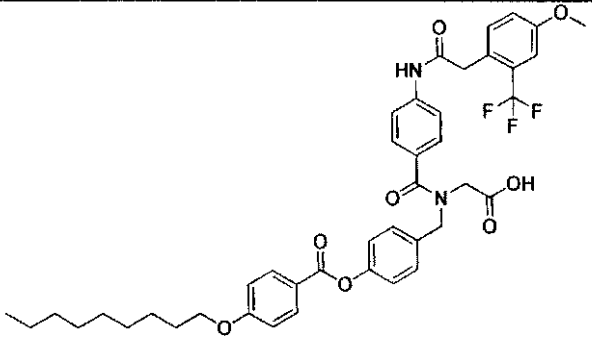
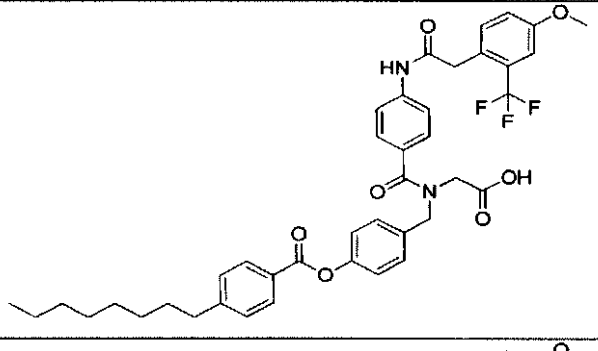
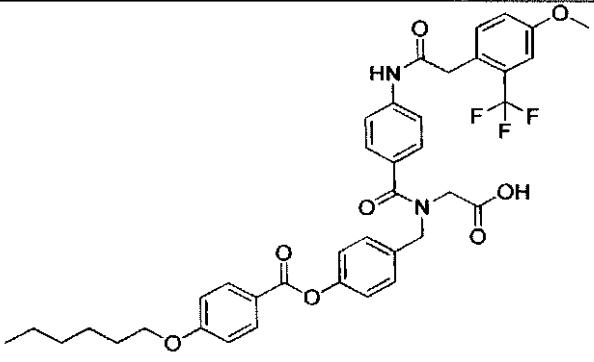
【０６９８】

【表１－４３】

	**202**	10.03
	**203**	10.32
	**204**	10.13
	**205**	9.27

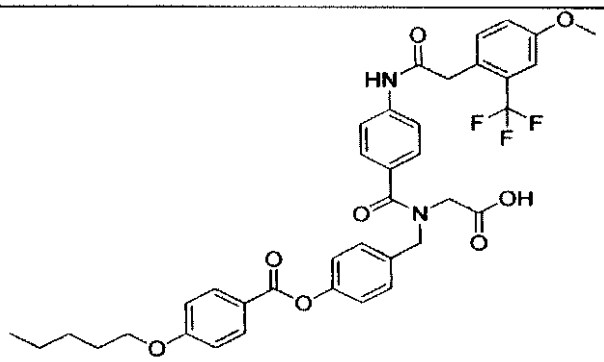
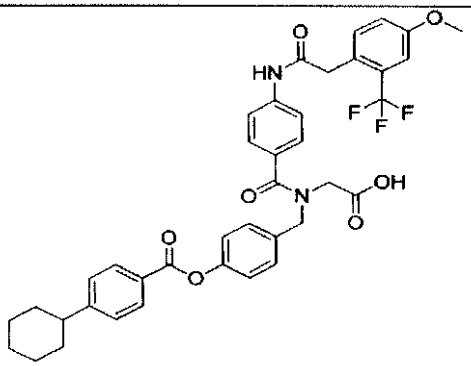
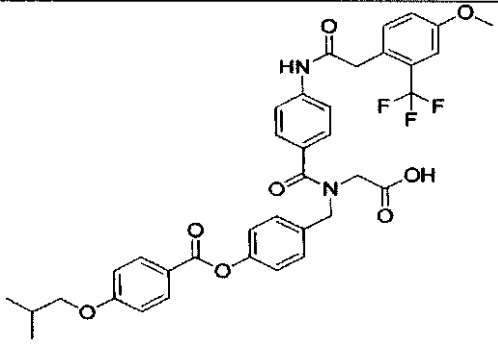
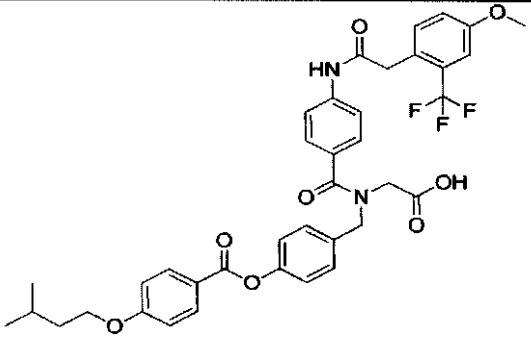
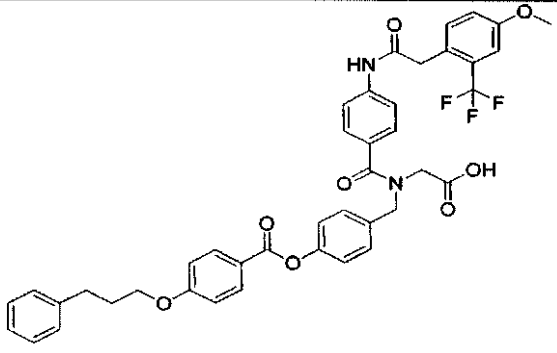
【０６９９】

【表１－４４】

	**206**	10.33
	**207**	10.48
	**208**	10.83
	**209**	10.73
	**210**	9.51

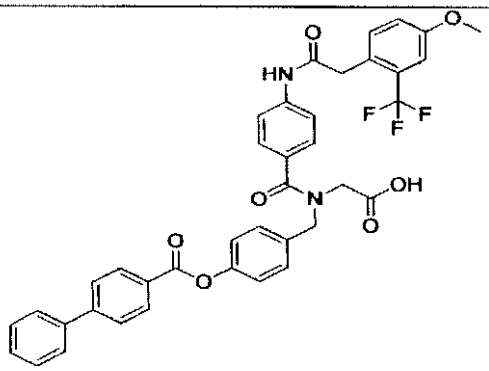
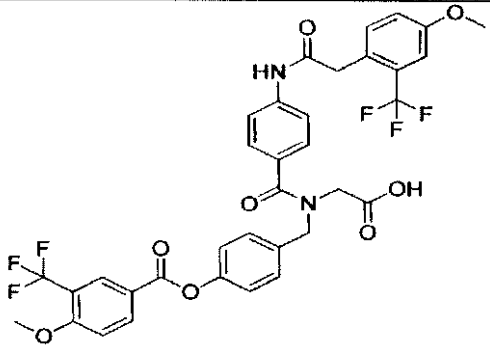
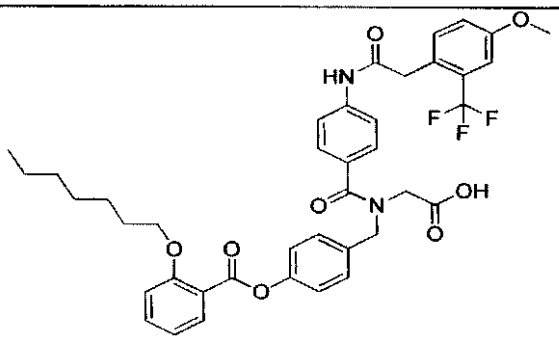
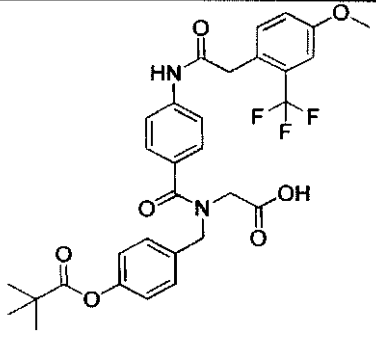
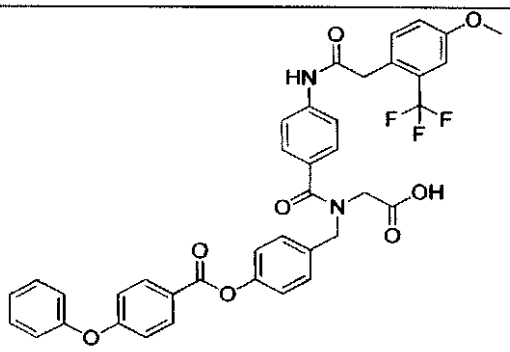
【０７００】

【表１－４５】

	**211**	9.04
	**212**	9.44
	**213**	8.57
	**214**	8.96
	**215**	8.97

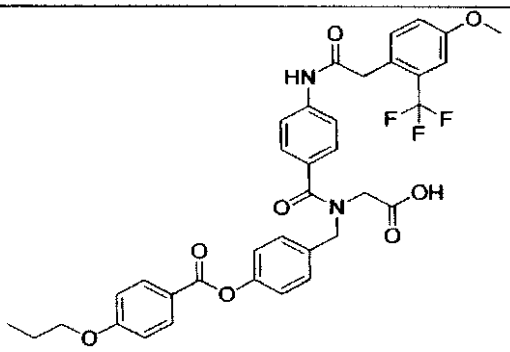
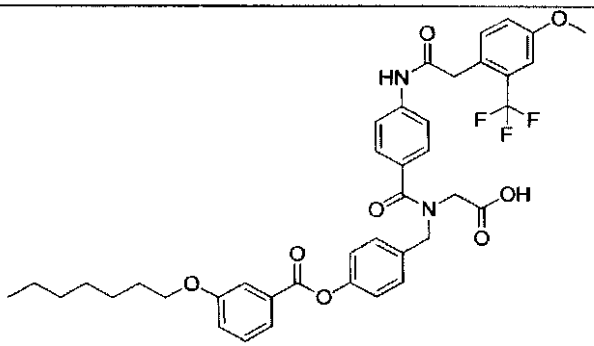
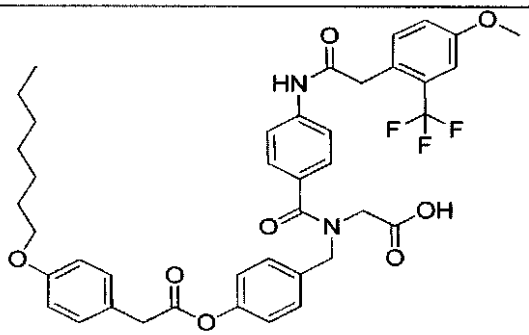
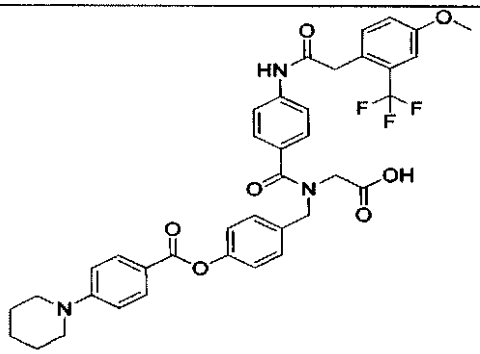
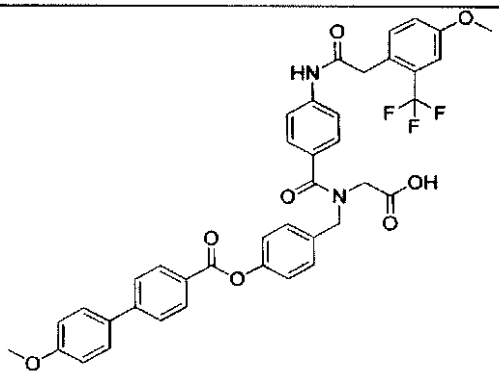
【０７０１】

【表１－４６】

	**216**	8.37
	**217**	7.62
	**218**	9.22
	**219**	7.11
	**220**	8.34

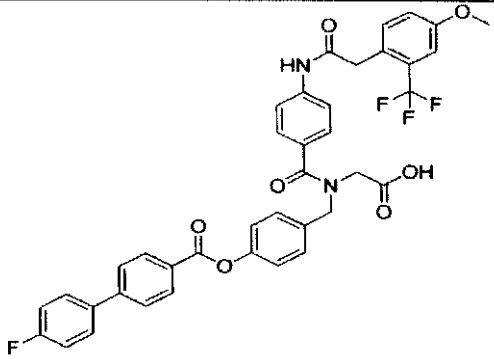
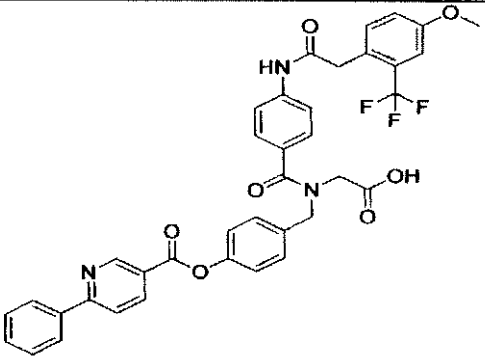
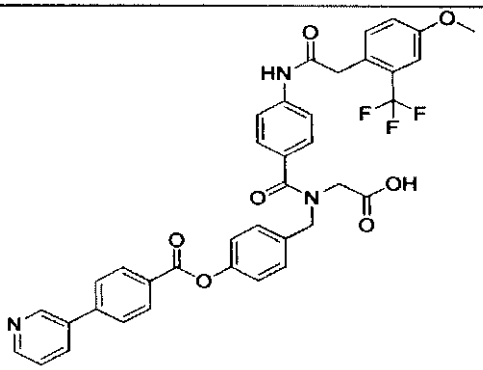
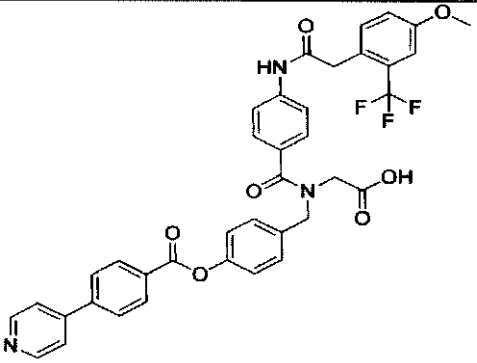
【０７０２】

【表１－４７】

	**221**	8.07
	**222**	9.96
	**223**	9.74
	**224**	7.67
	**225**	8.19

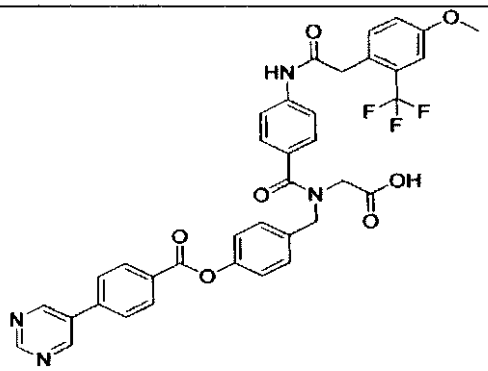
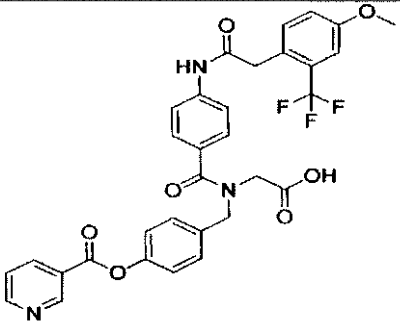
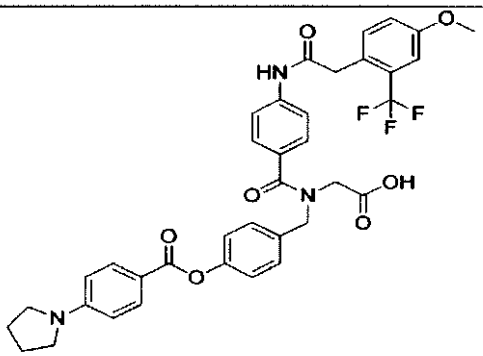
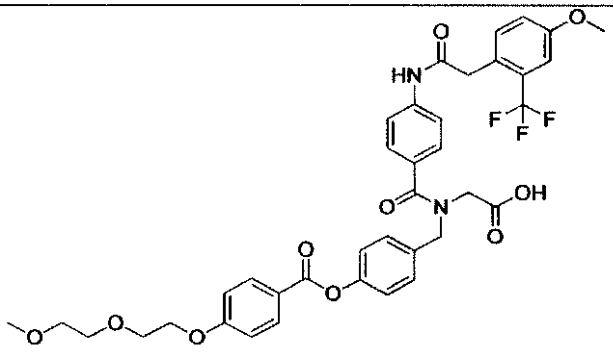
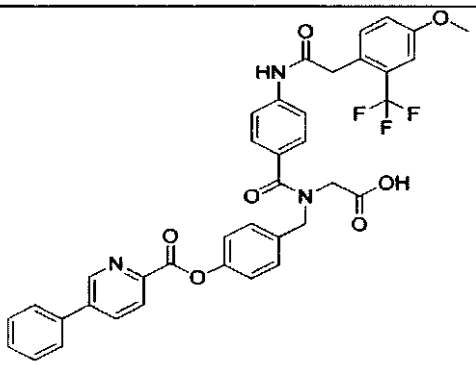
【０７０３】

【表１－４８】

	**226**	8.36
	**227**	7.62
	**228**	5.85
	**229**	5.35

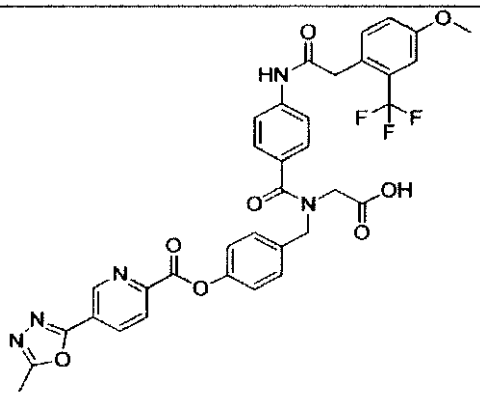
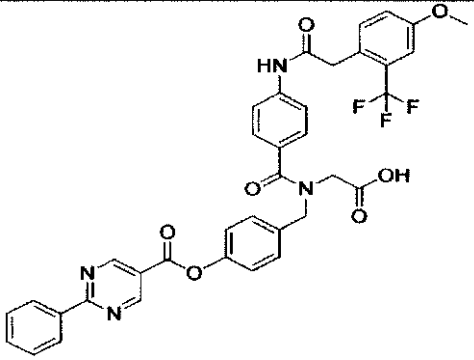
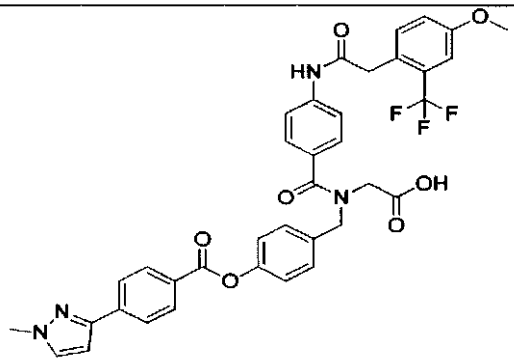
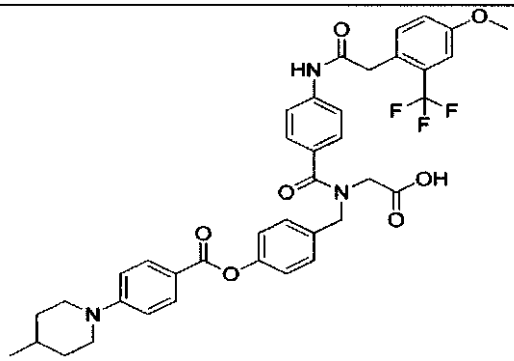
【０７０４】

【表１－４９】

	**230**	6.11
	**231**	5.54
	**232**	7.98
	**233**	6.65
	**234**	7.09

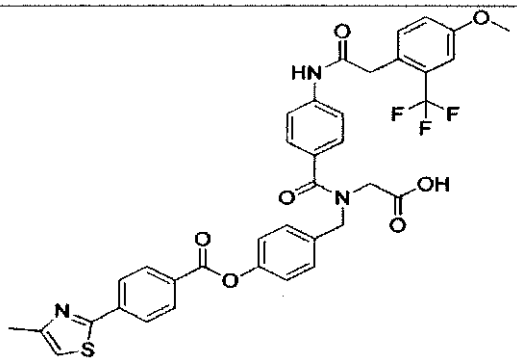
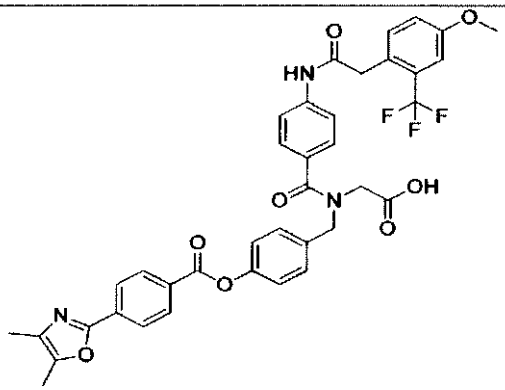
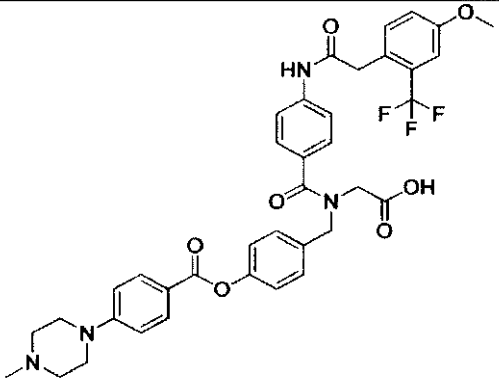
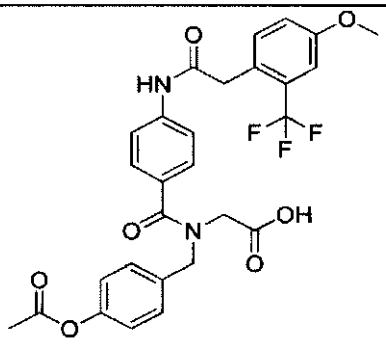
【０７０５】

【表１－５０】

	**235**	6.17
	**236**	7.74
	**237**	6.67
	**238**	8.71

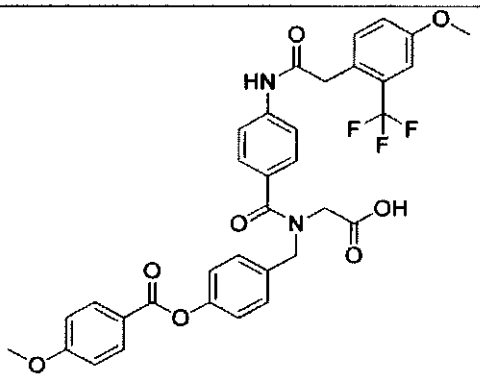
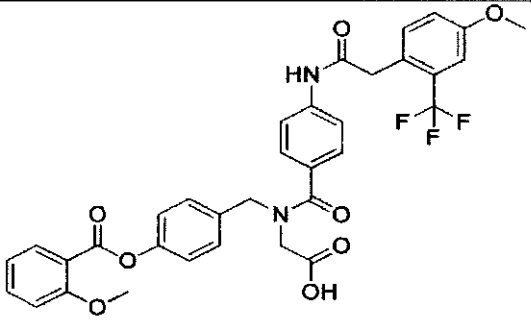
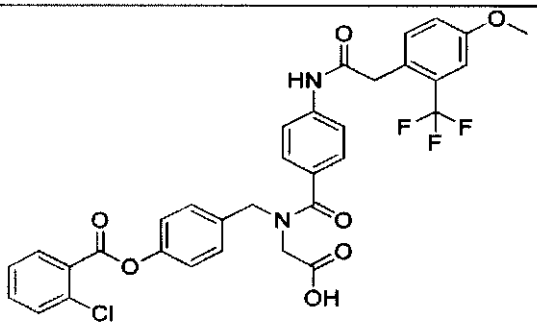
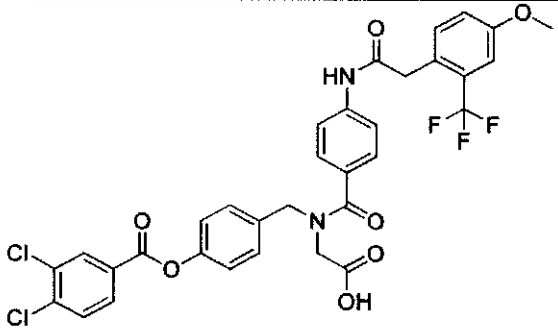
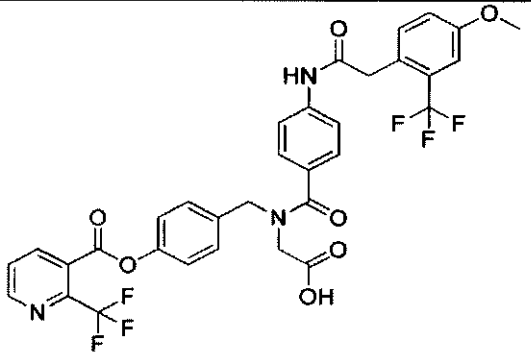
【０７０６】

【表１－５１】

	**239**	7.71
	**240**	7.59
	**241**	4.31
	**242**	5.61

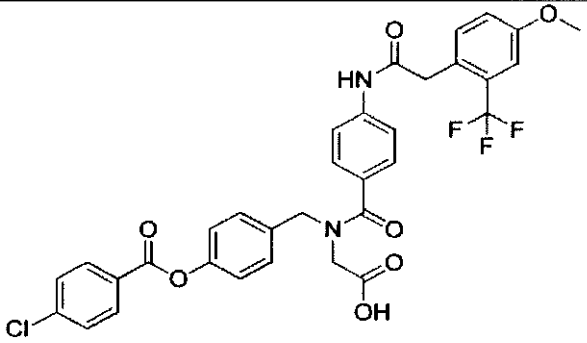
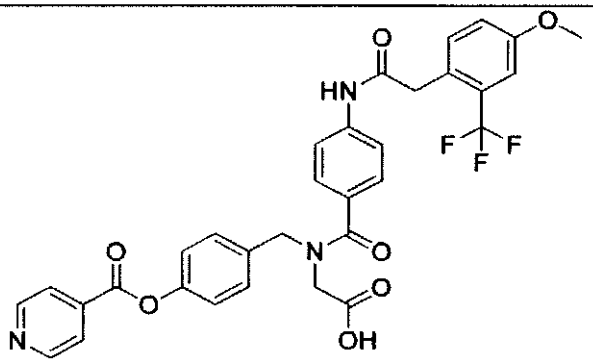
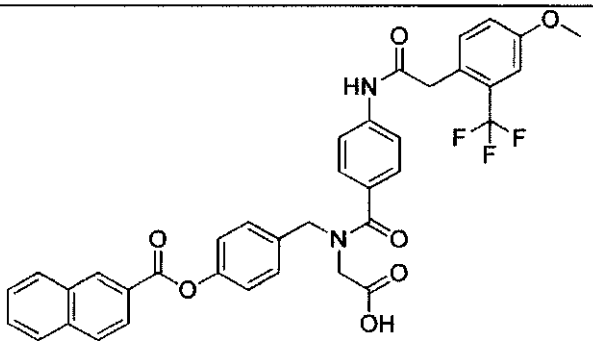
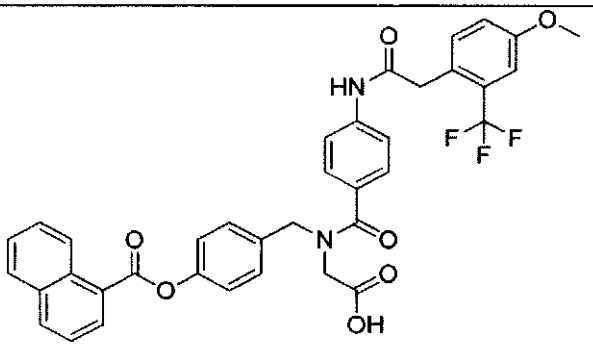
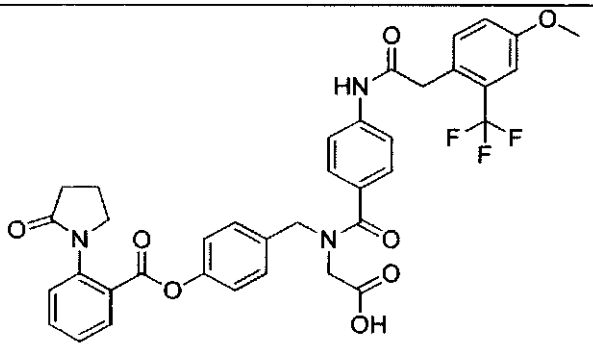
【０７０７】

【表１－５２】

	**243**	7.47
	**244**	6.66
	**245**	7.19
	**246**	8.20
	**247**	6.58

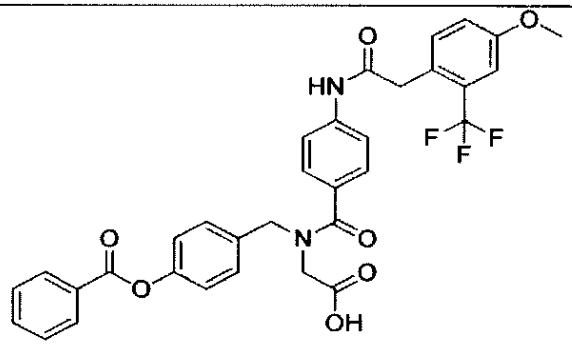
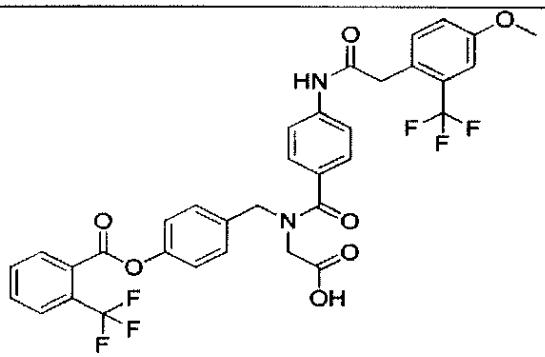
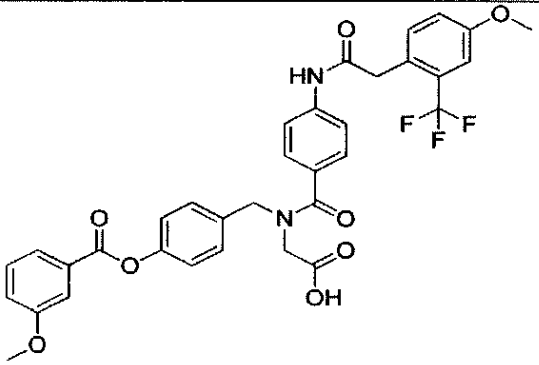
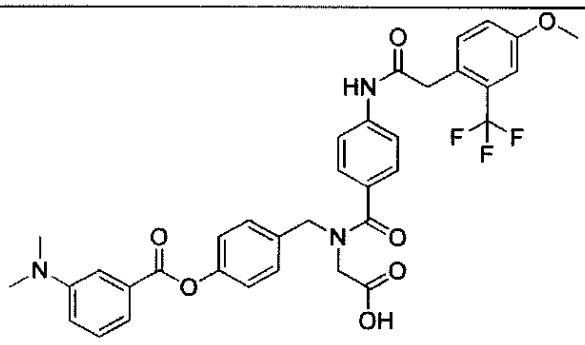
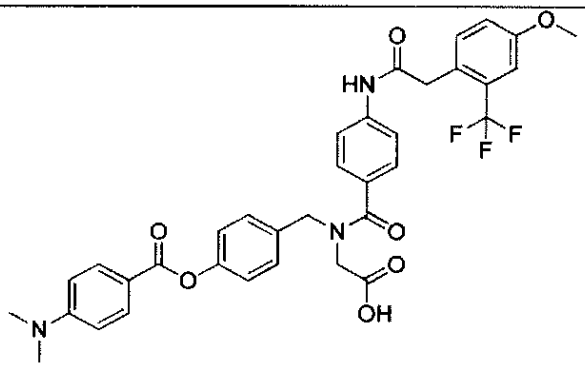
【０７０８】

【表１－５３】

	**248**	7.67
	**249**	5.52
	**250**	7.88
	**251**	7.79
	**252**	5.98

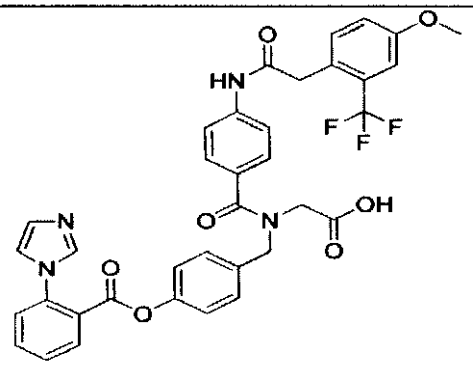
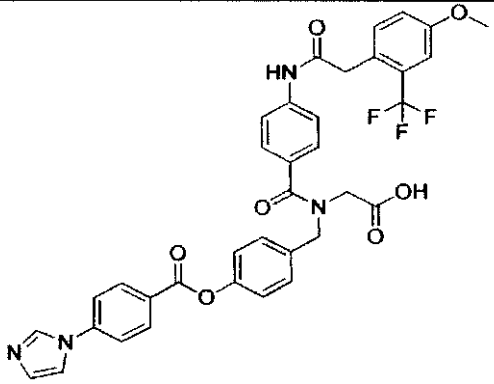
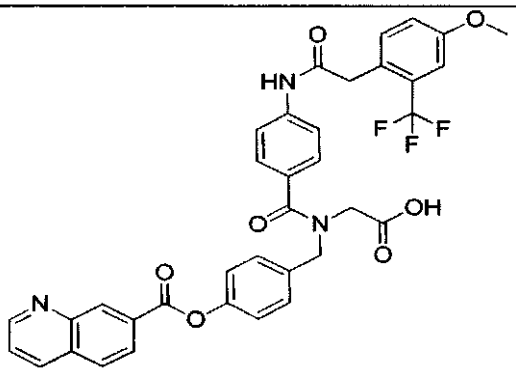
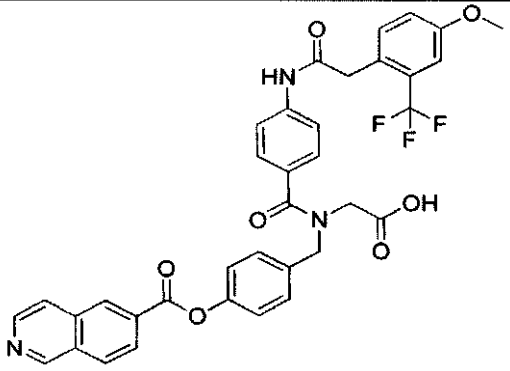
【０７０９】

【表１－５４】

	**253**	7.06
	**254**	7.38
	**255**	7.07
	**256**	7.26
	**257**	7.23

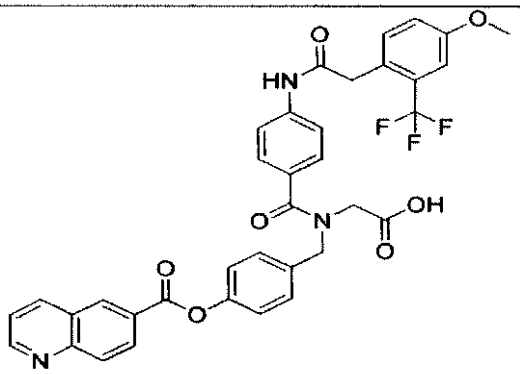
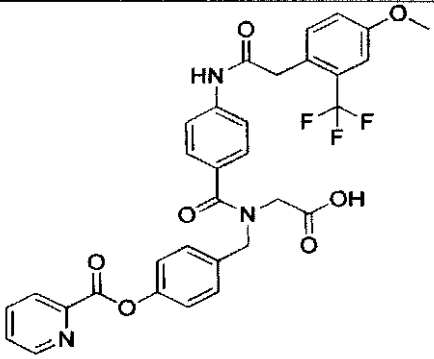
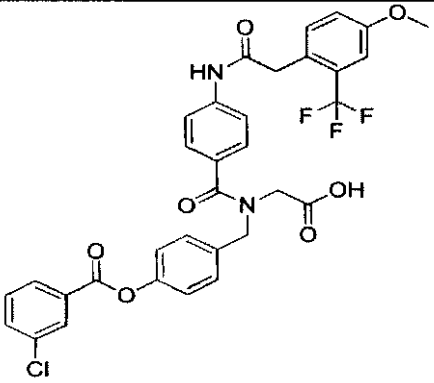
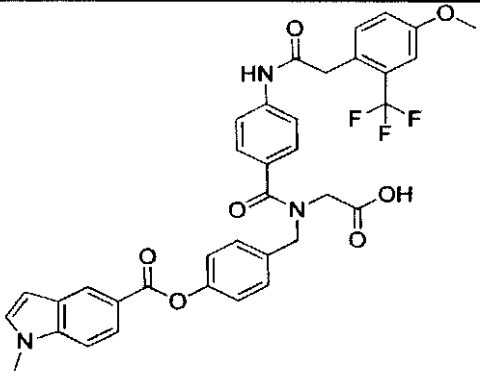
【０７１０】

【表１－５５】

	**258**	4.46
	**259**	4.44
	**260**	6.23
	**261**	5.64

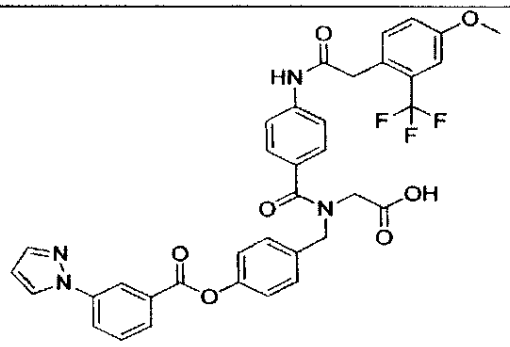
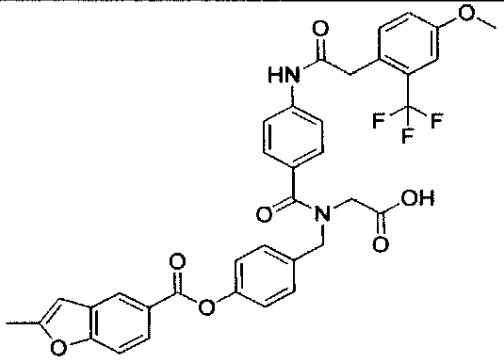
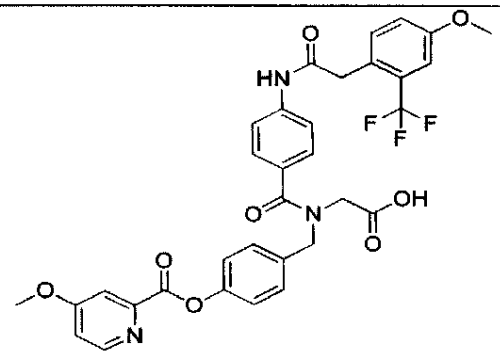
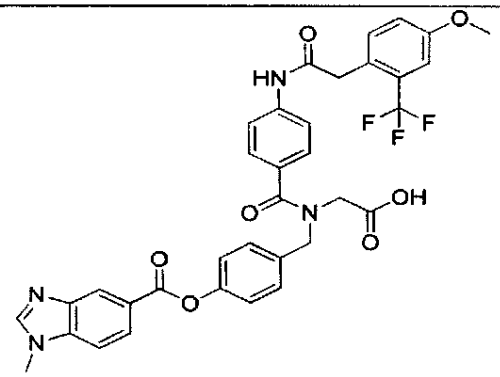
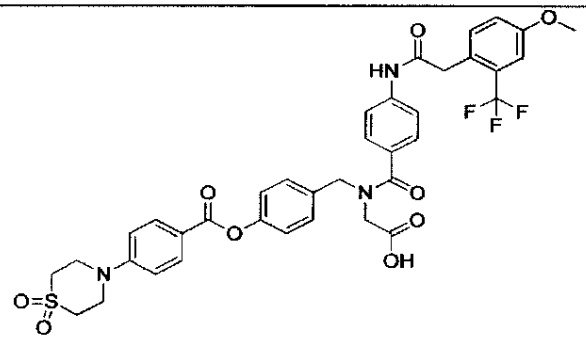
【０７１１】

【表１－５６】

	**262**	6.08
	**263**	5.50
	**264**	7.60
	**265**	7.10

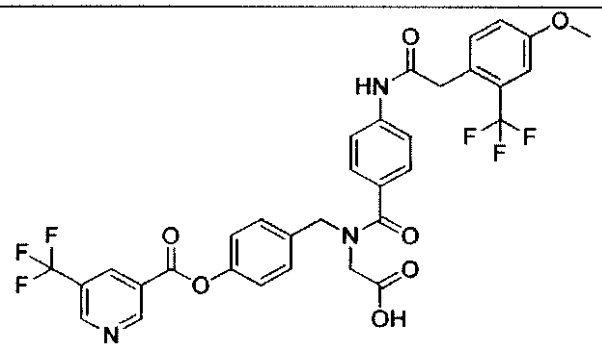
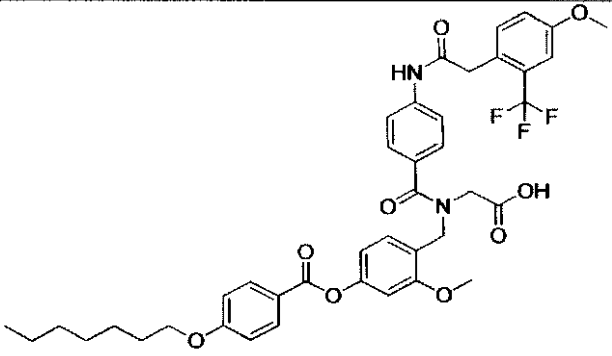
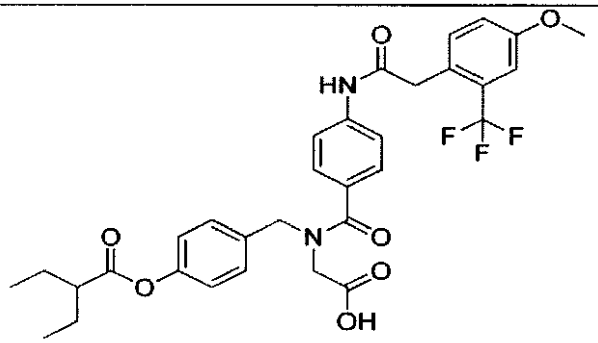
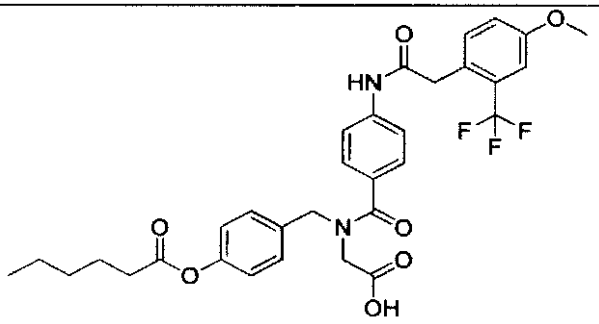
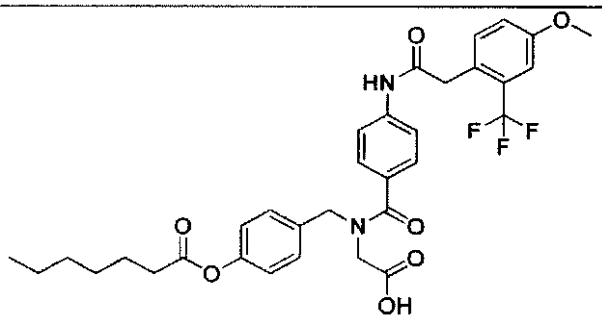
【０７１２】

【表１－５７】

	**266**	6.92
	**267**	7.77
	**268**	5.58
	**269**	5.04
	**270**	5.91

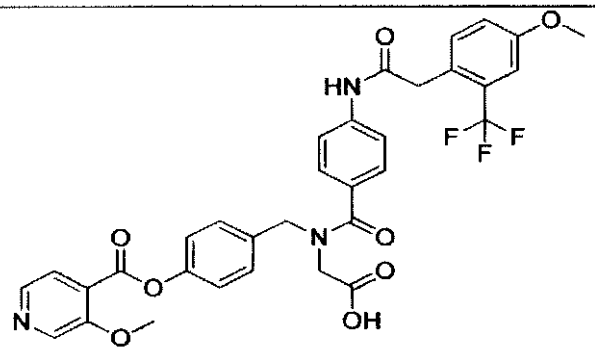
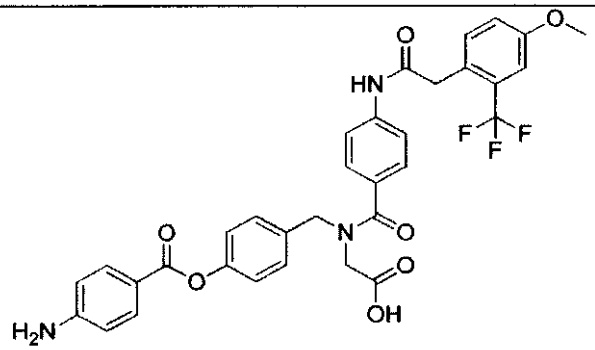
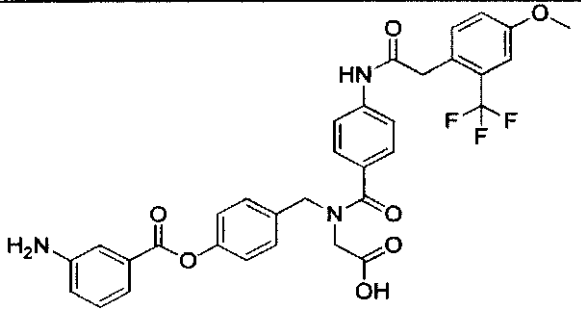
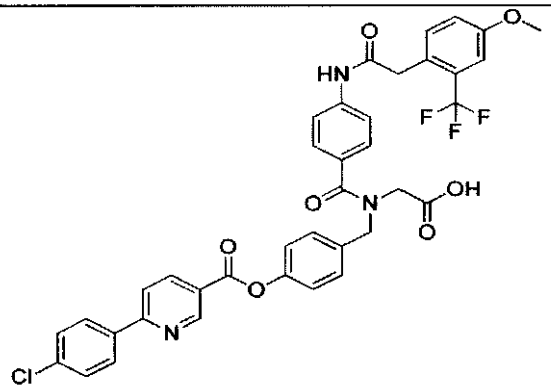
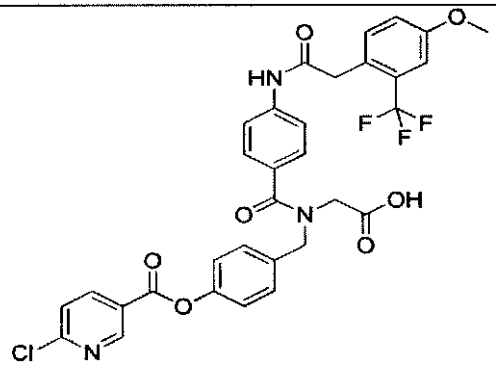
【０７１３】

【表１－５８】

	**271**	6.84
	**272**	10.02
	**273**	7.48
	**274**	7.63
	**275**	8.12

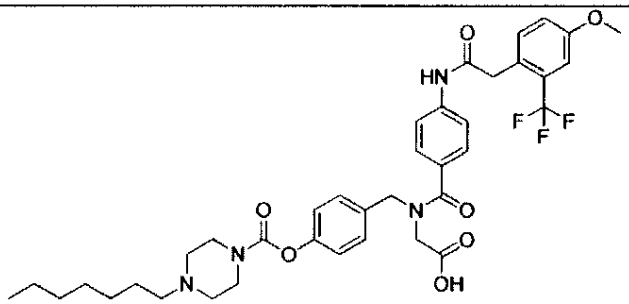
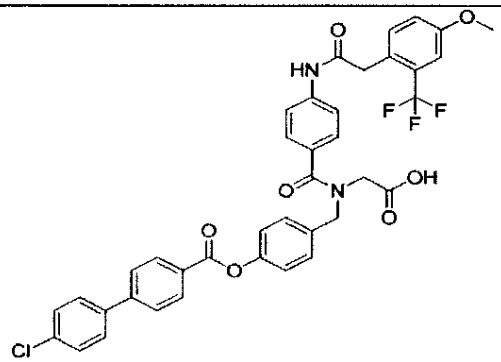
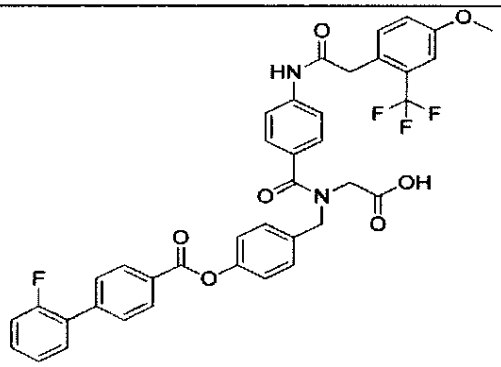
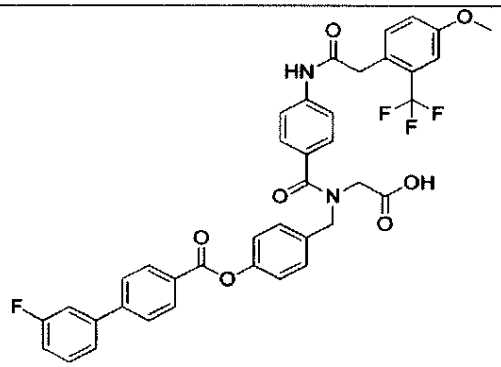
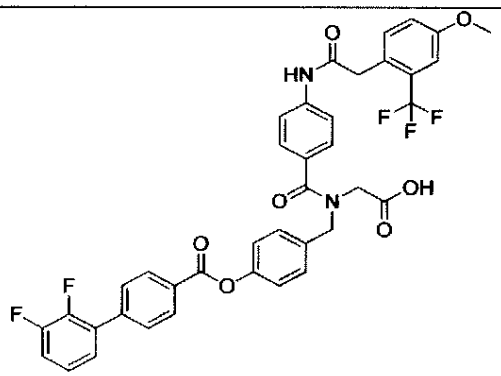
【０７１４】

【表１－５９】

	**276**	5.49
	**277**	5.85
	**278**	5.81
	**279**	8.16
	**280**	6.46

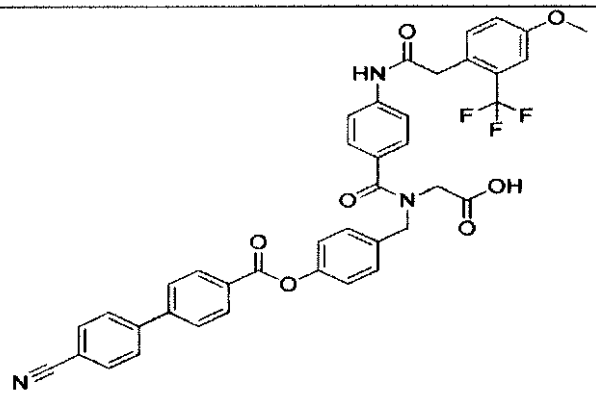
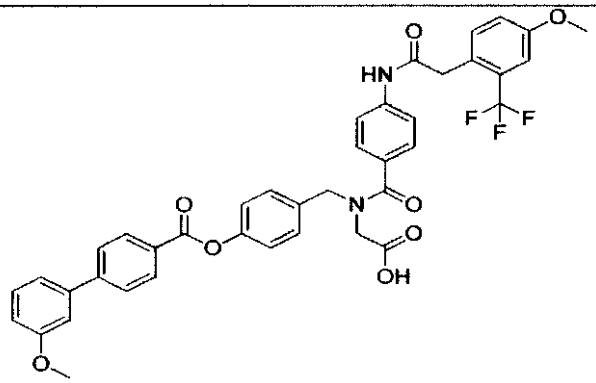
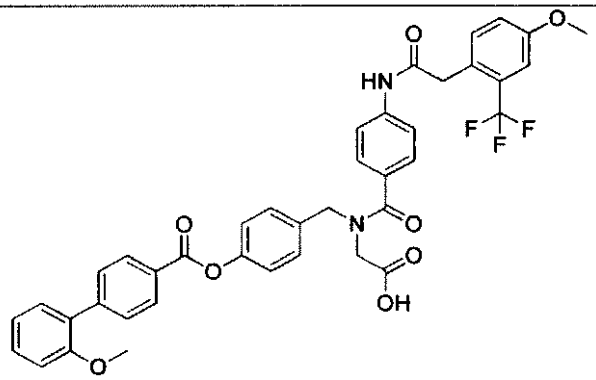
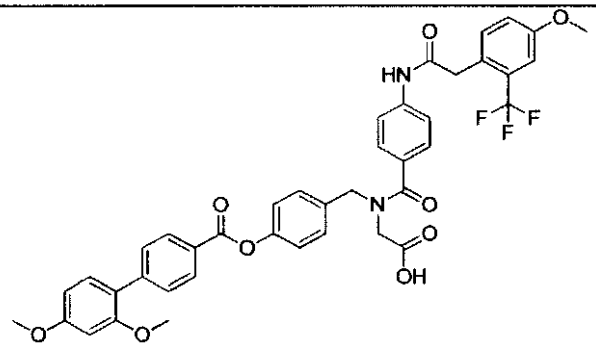
【０７１５】

【表１－６０】

	**281**	5.67
	**282**	8.89
	**283**	8.27
	**284**	8.34
	**285**	8.32

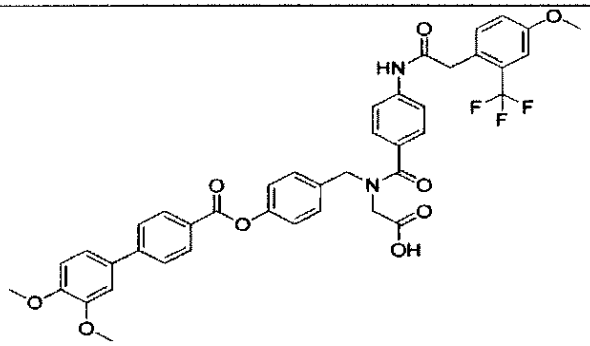
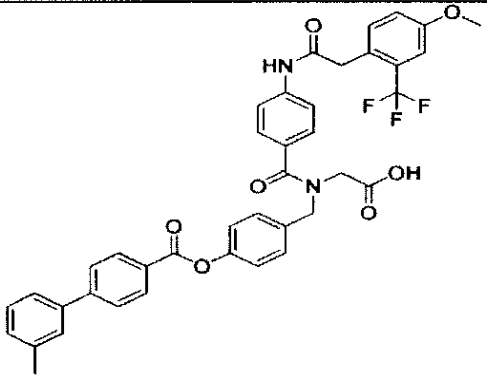
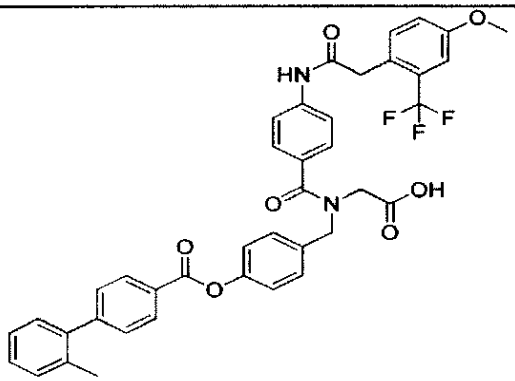
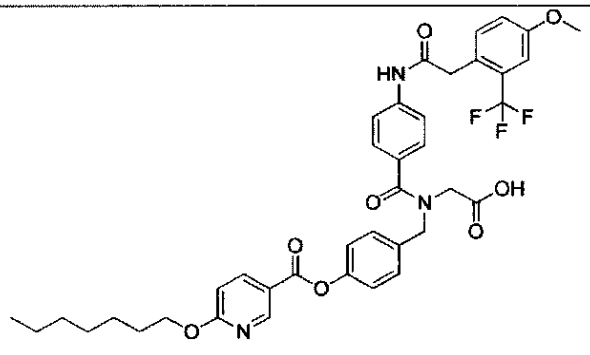
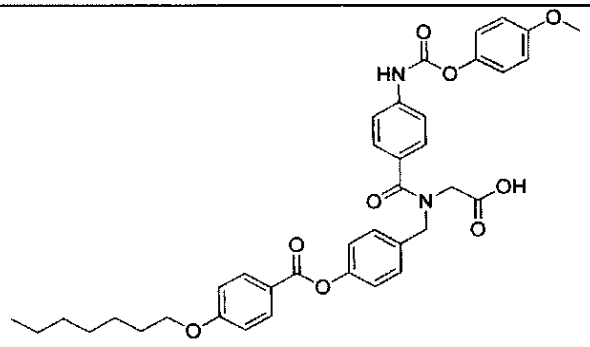
【０７１６】

【表１－６１】

	**286**	7.58
	**287**	8.22
	**288**	8.25
	**289**	8.12

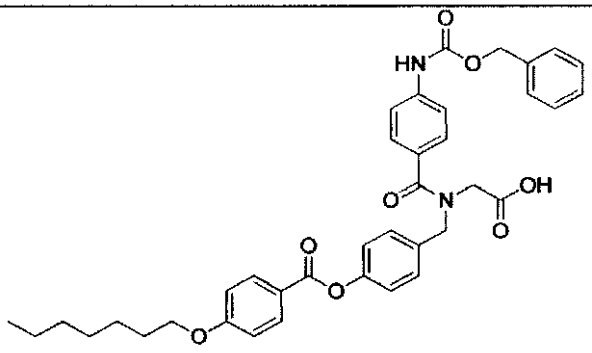
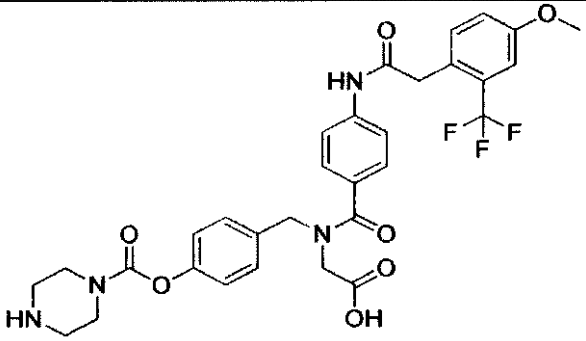
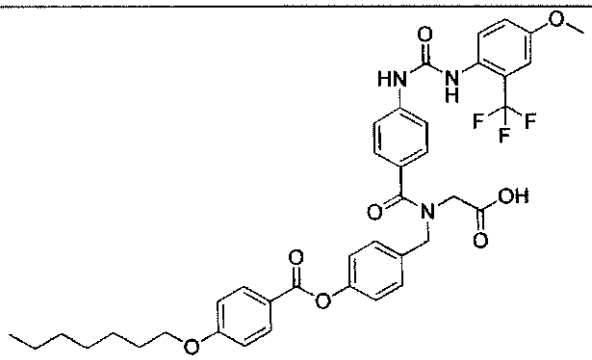
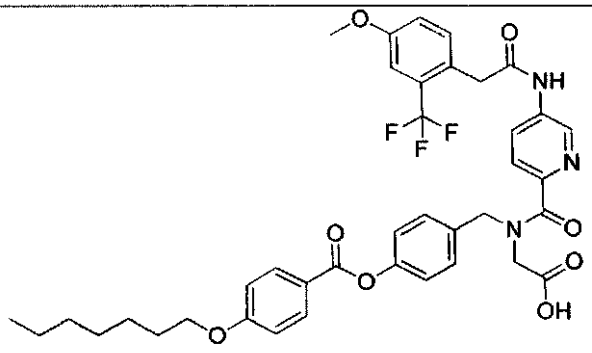
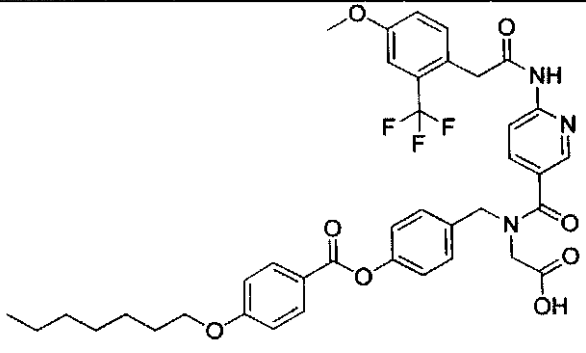
【０７１７】

【表１－６２】

	**290**	7.53
	**291**	8.79
	**292**	8.70
	**293**	9.75
	**294**	11.19

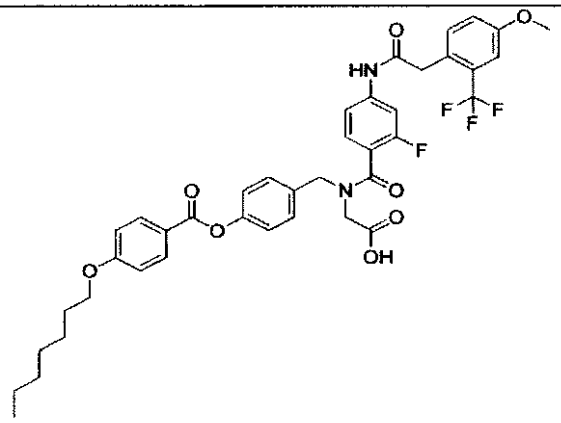
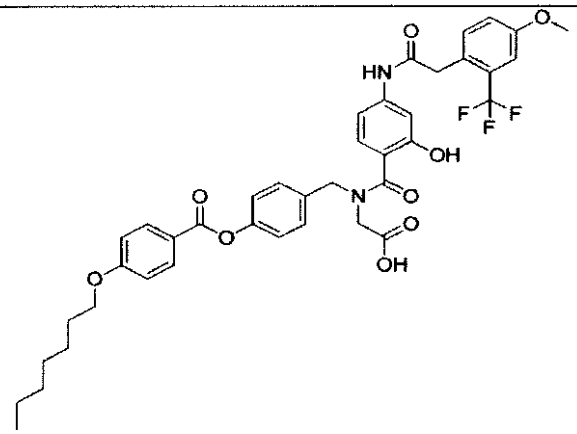
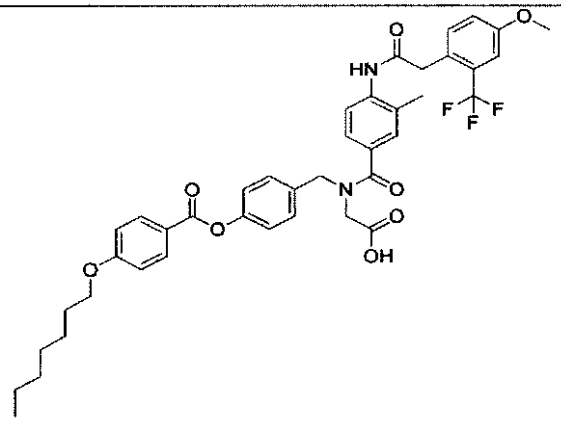
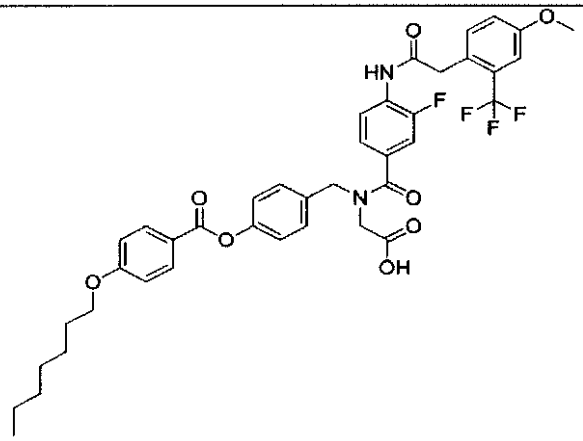
【０７１８】

【表１－６３】

	**295**	11.45
	**296**	3.51
	**297**	11.20
	**298**	11.36
	**299**	11.41

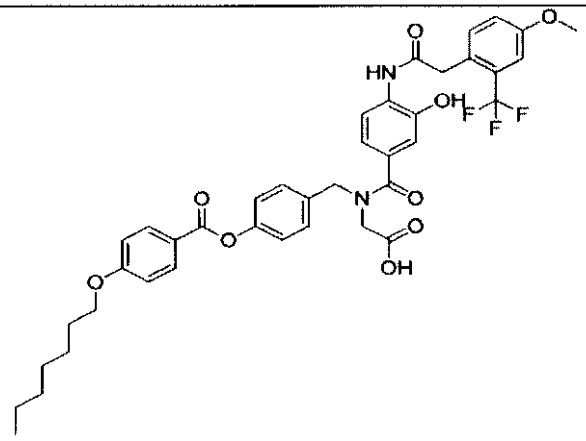
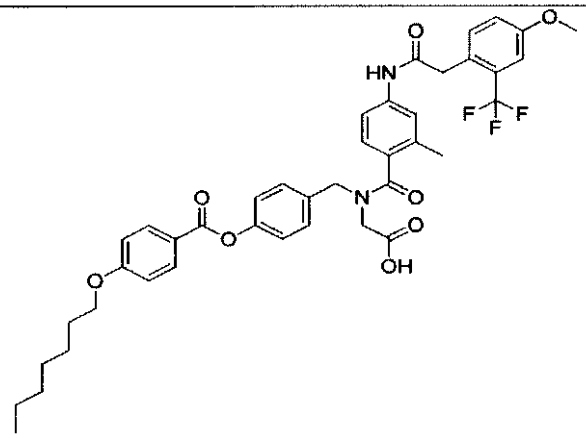
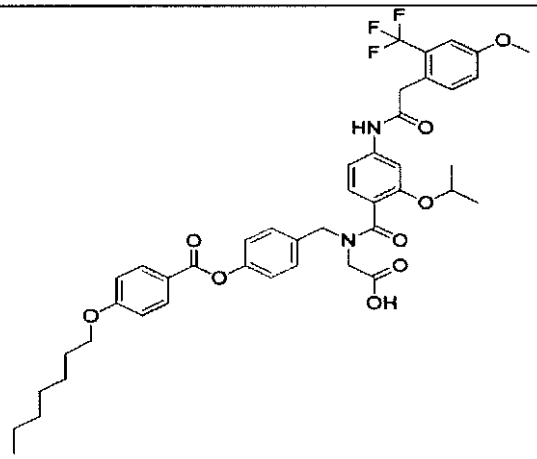
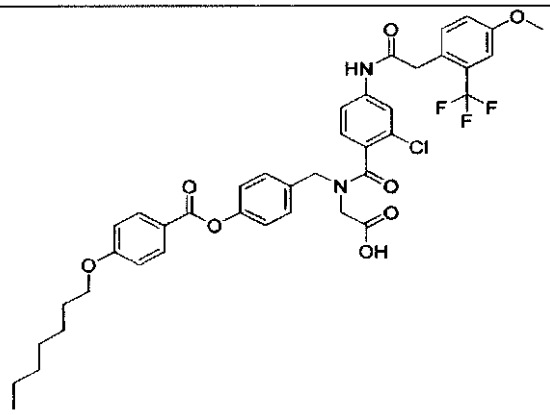
【０７１９】

【表１－６４】

	**300**	11.43
	**301**	11.69
	**302**	11.71
	**303**	11.96

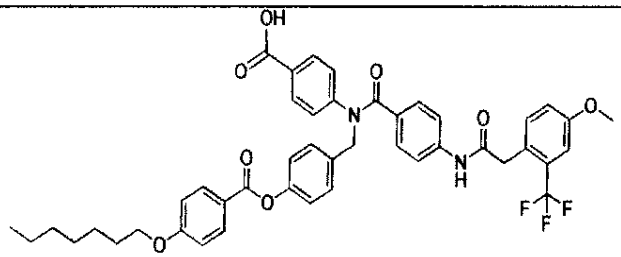
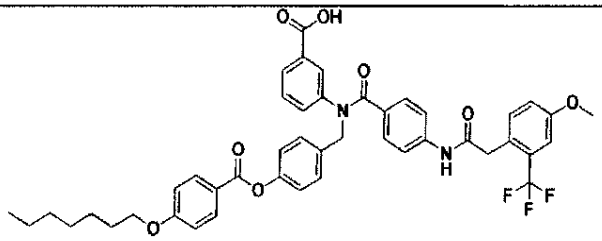
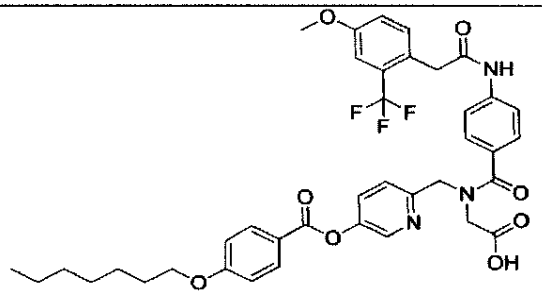
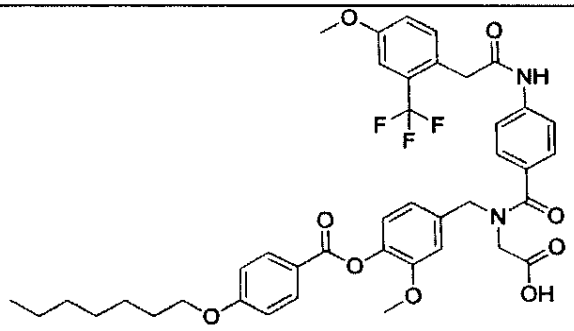
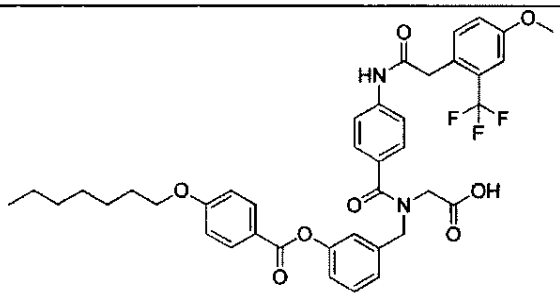
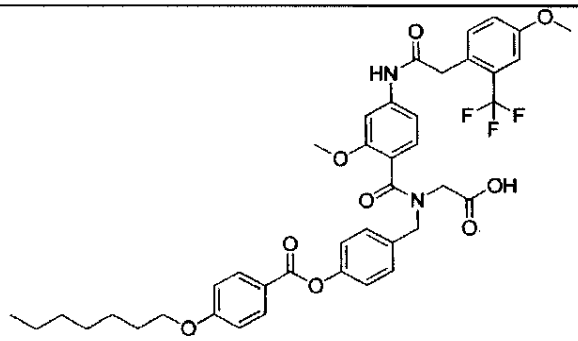
【０７２０】

【表１－６５】

	**304**	**11.49**
	**305**	**11.13**
	**306**	**11.34**
	**307**	**11.34**

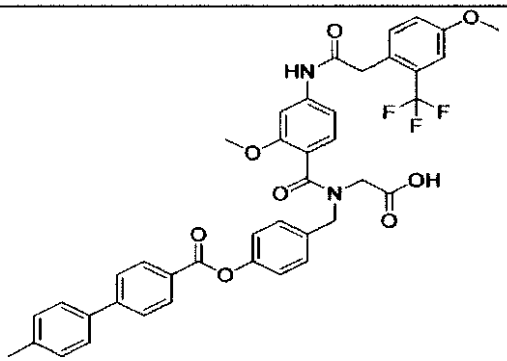
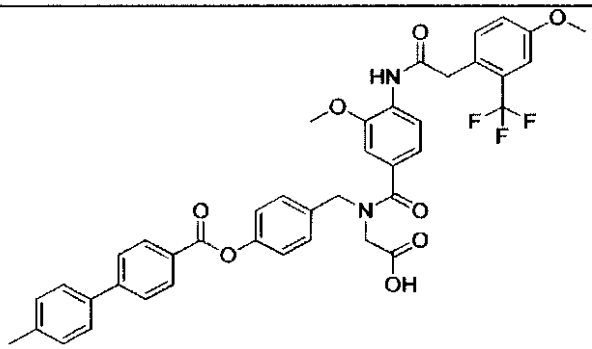
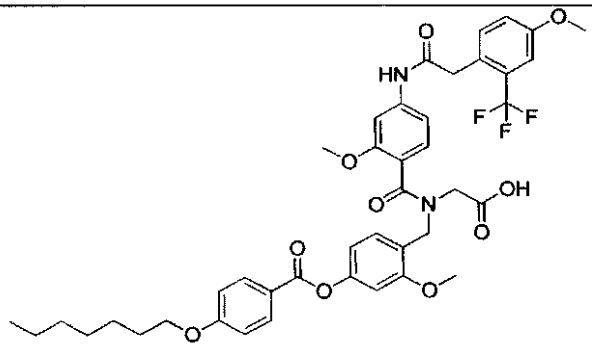
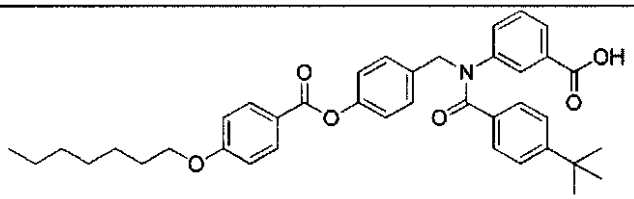
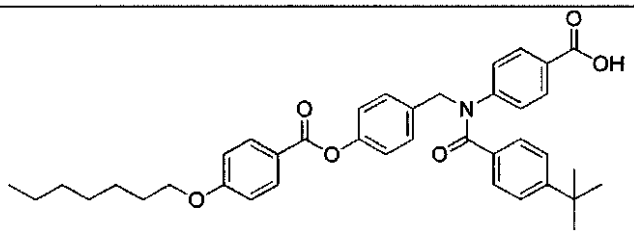
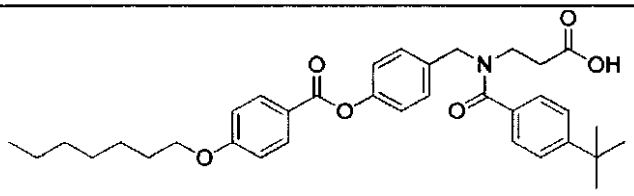
【０７２１】

【表１－６６】

	**308**	11.02
	**309**	11.03
	**310**	11.01
	**311**	9.89
	**312**	9.93
	**313**	9.93

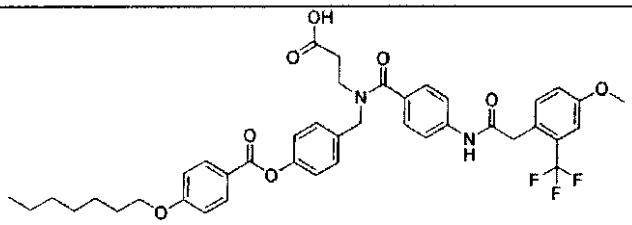
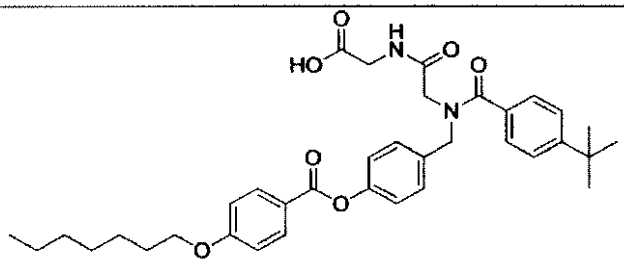
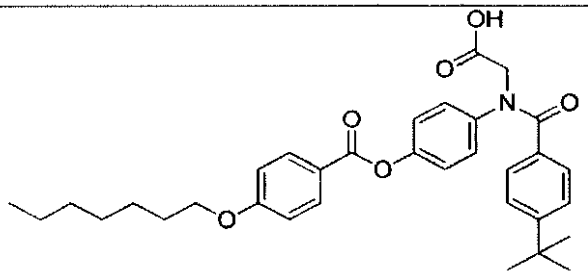
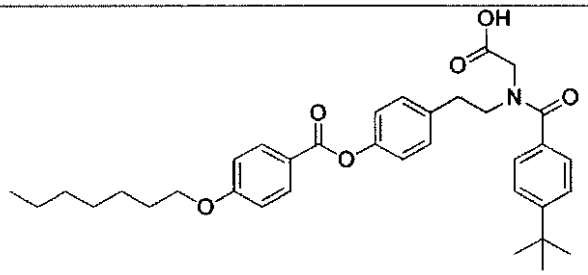
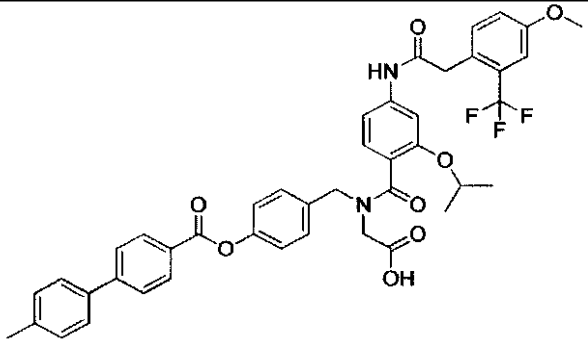
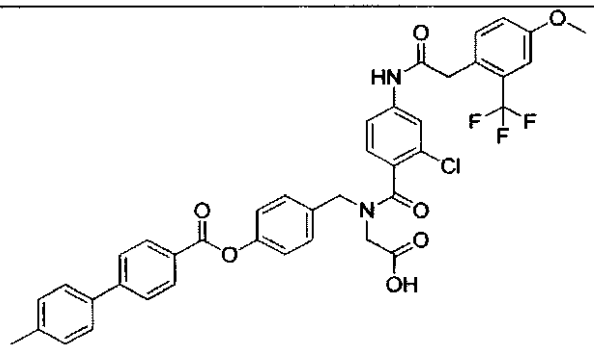
【０７２２】

【表１－６７】

	**314**	8.78
	**315**	9.14
	**316**	10.02
	**317**	11.06
	**318**	11.03
	**319**	10.80

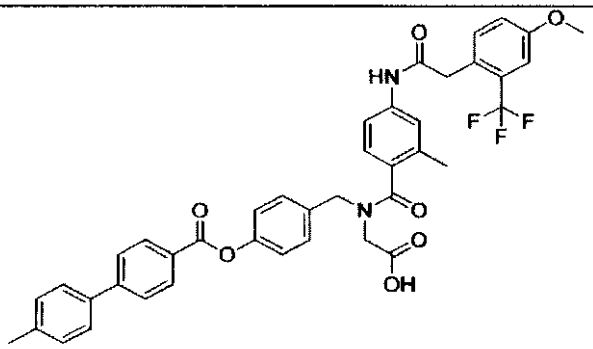
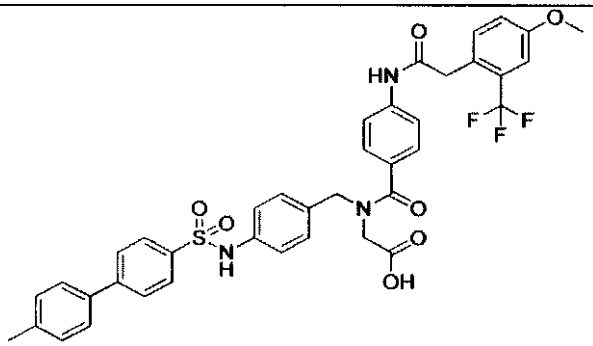
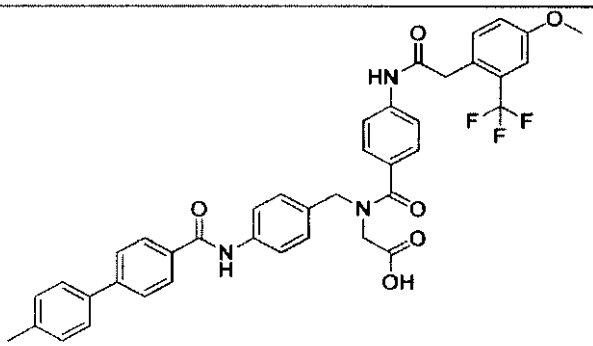
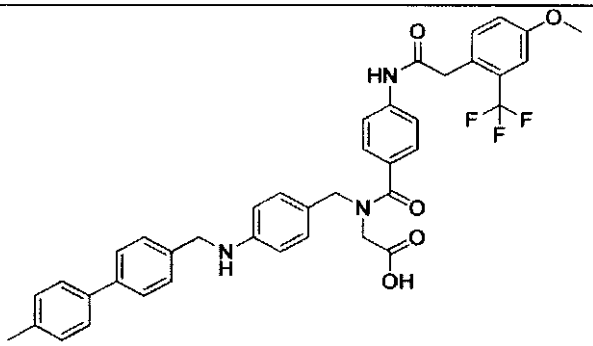
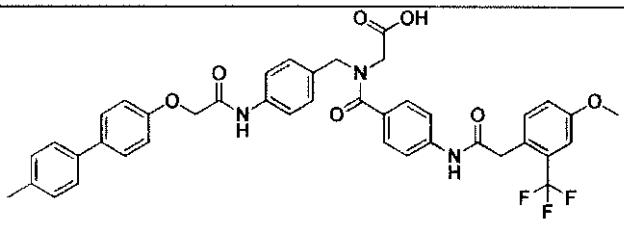
【０７２３】

【表１－６８】

	**320**	11.14
	**321**	10.14
	**322**	10.74
	**323**	10.91
	**324**	10.82
	**325**	10.71

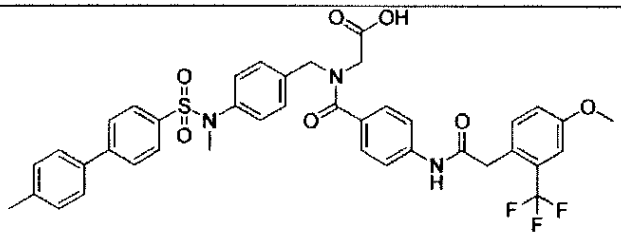
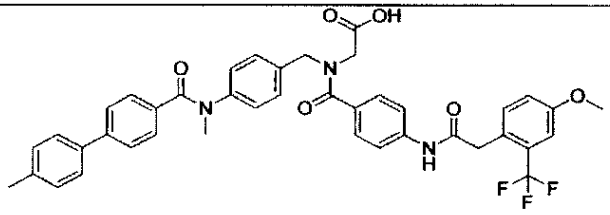
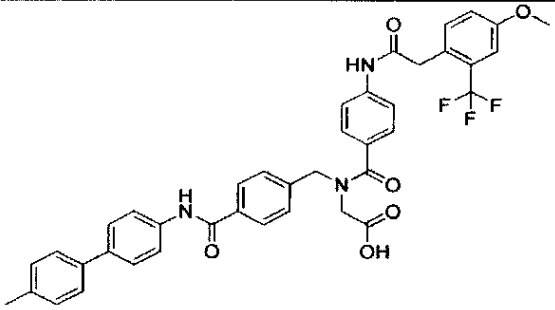
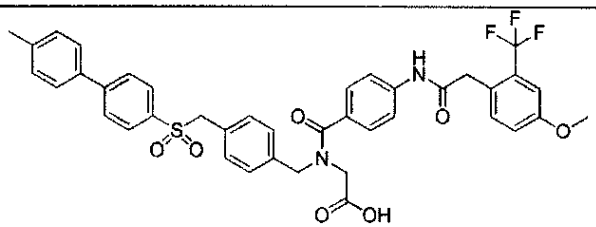
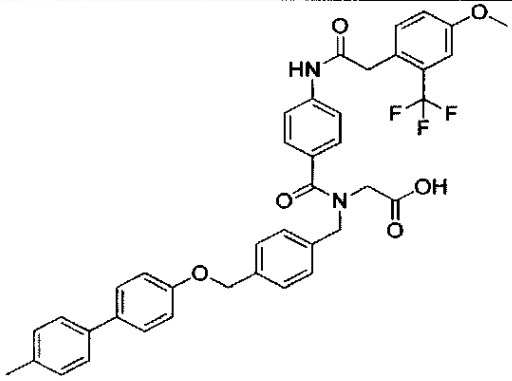
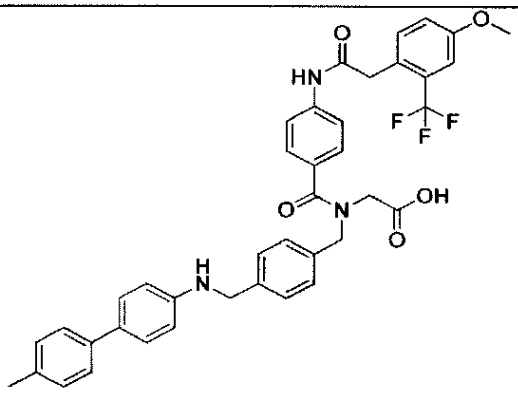
【０７２４】

【表１－６９】

	**326**	10.42
	**327**	7.34
	**328**	7.76
	**329**	8.25
	**330**	7.96

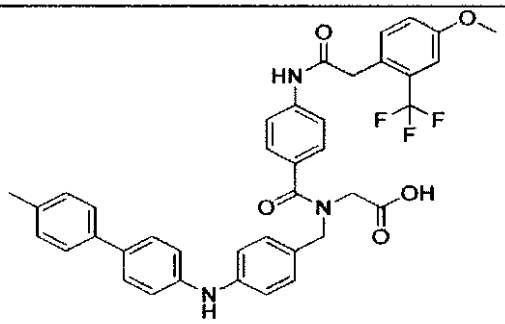
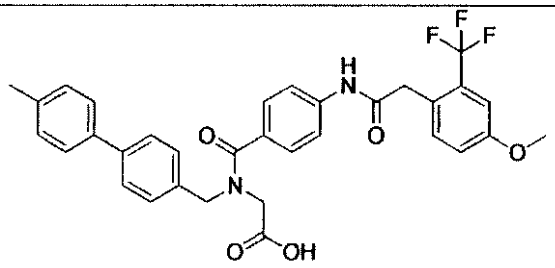
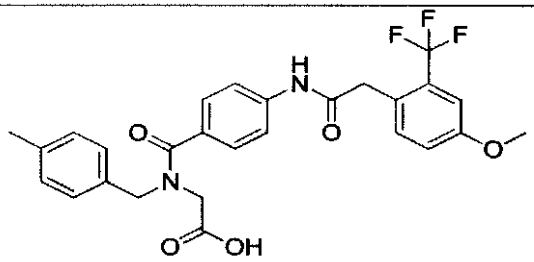
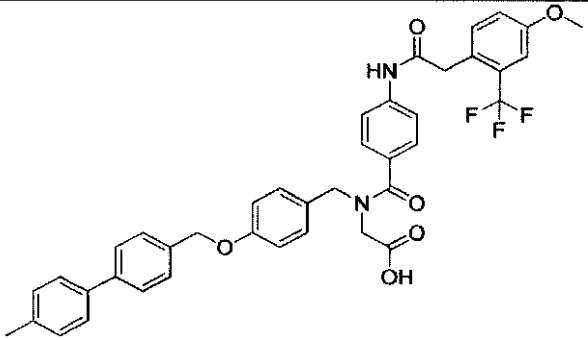
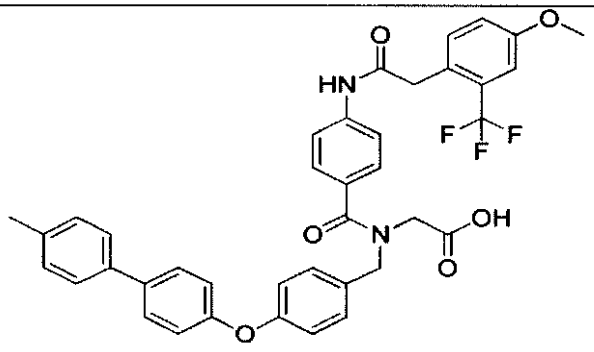
【０７２５】

【表１－７０】

	**331**	8.11
	**332**	7.19
	**333**	7.83
	**334**	7.57
	**335**	8.83
	**336**	8.31

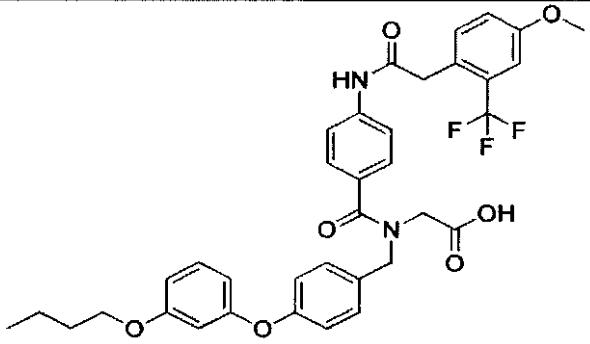
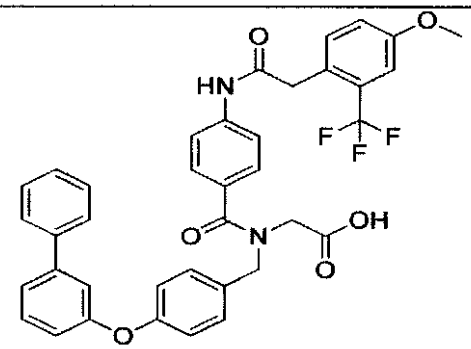
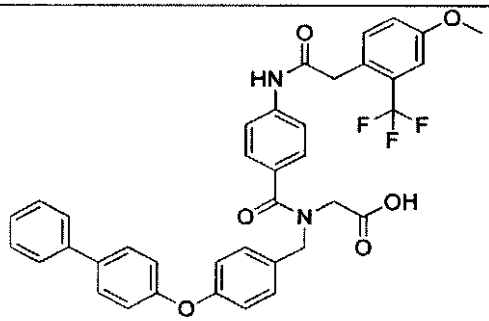
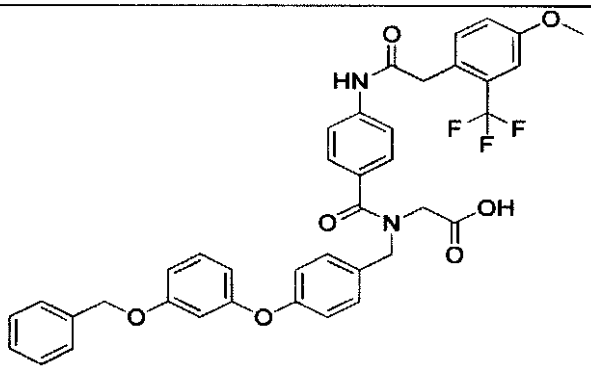
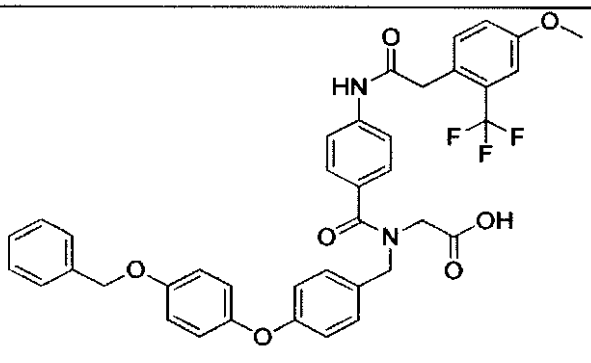
【０７２６】

【表１－７１】

	**337**	8.38
	**338**	7.62
	**339**	6.26
	**340**	8.84
	**341**	8.86

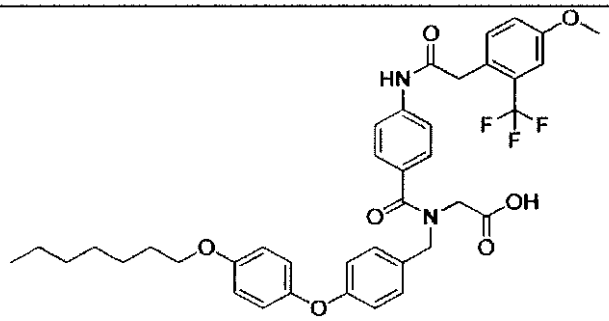
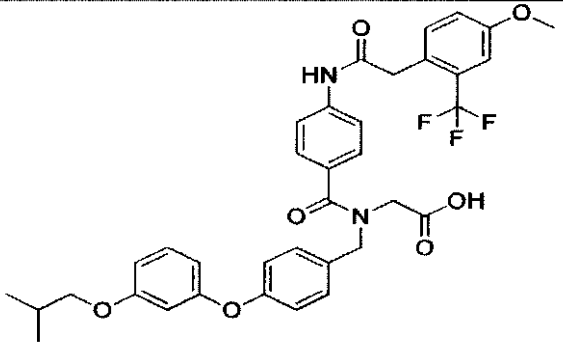
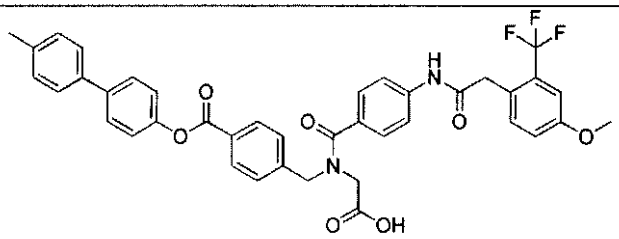
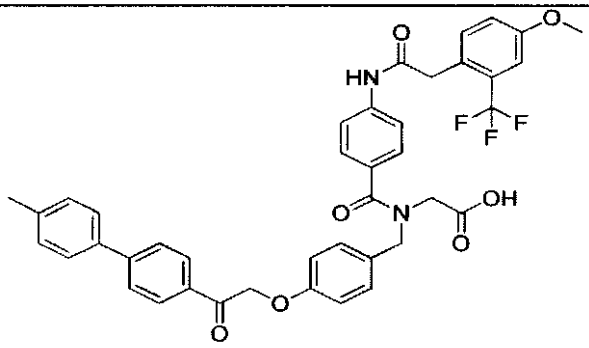
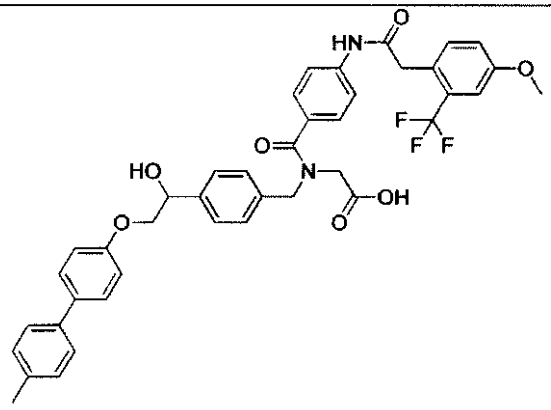
【０７２７】

【表１－７２】

	**342**	8.52
	**343**	8.31
	**344**	8.35
	**345**	8.24
	**346**	8.26

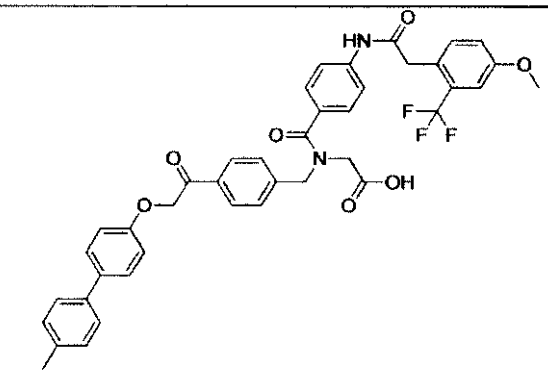
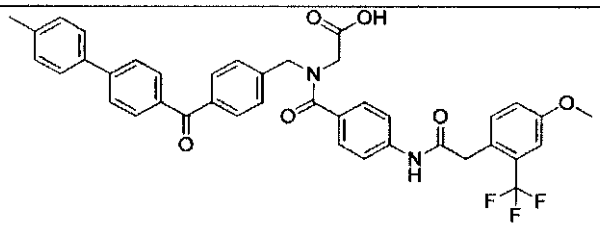
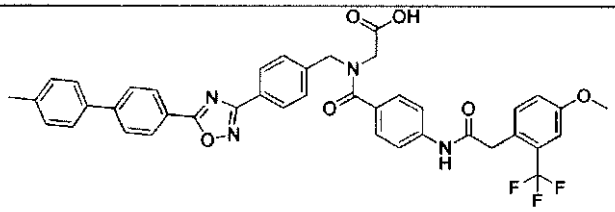
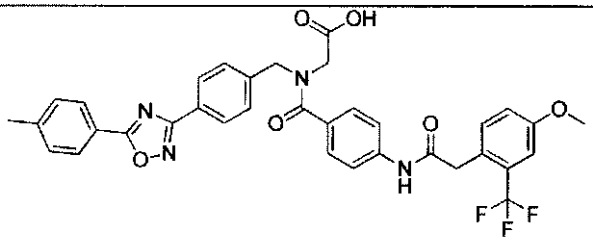
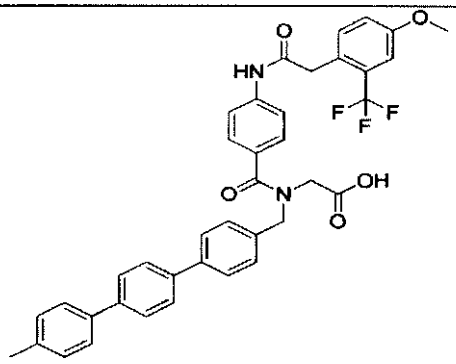
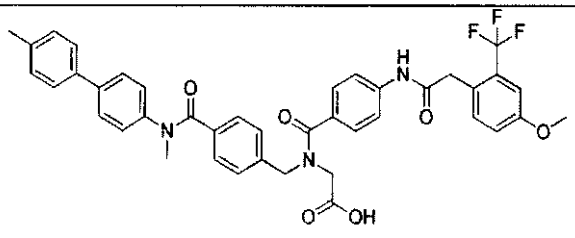
【０７２８】

【表１－７３】

	**347**	9.96
	**348**	8.54
	**349**	8.68
	**350**	8.25
	**351**	7.88

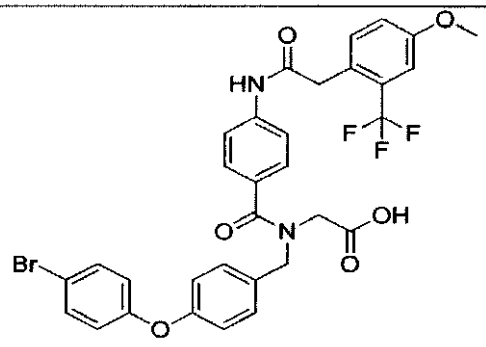
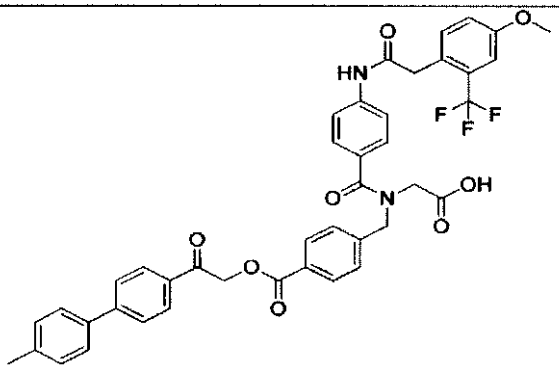
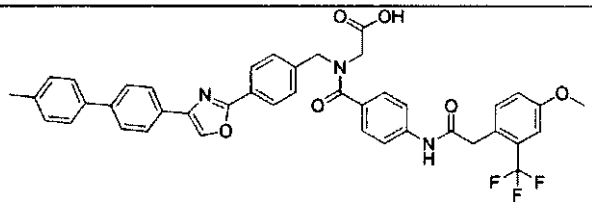
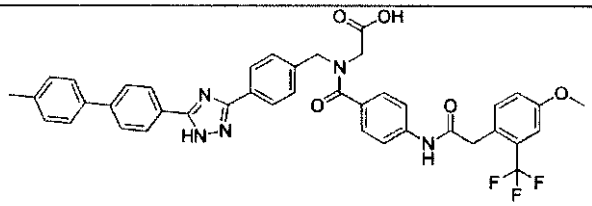
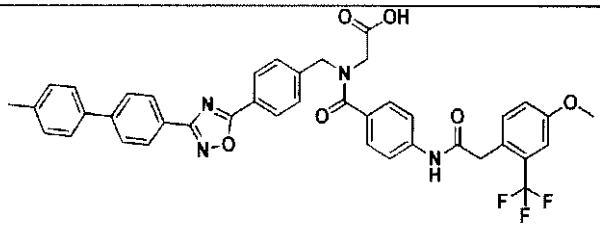
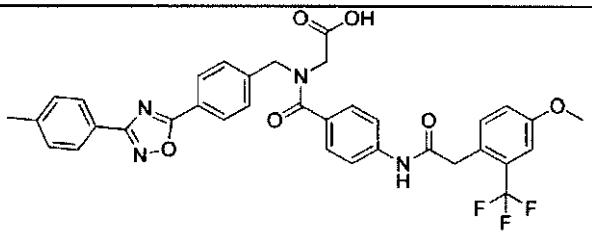
【０７２９】

【表１－７４】

	**352**	8.27
	**353**	8.26
	**354**	9.40
	**355**	7.97
	**356**	8.88
	**357**	7.51

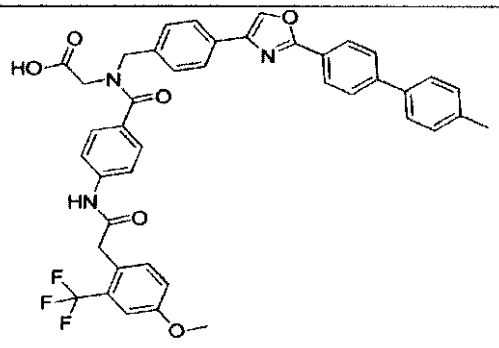
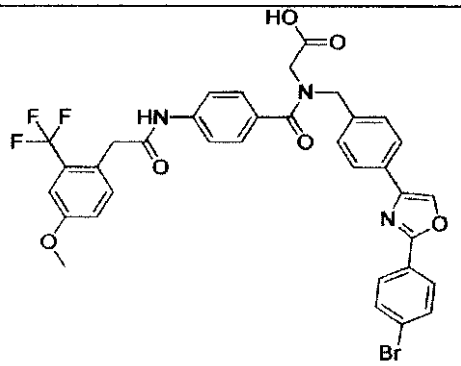
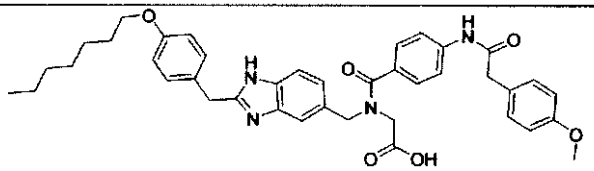
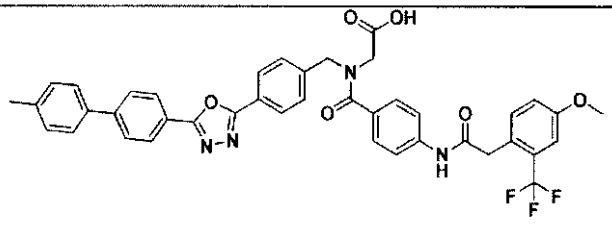
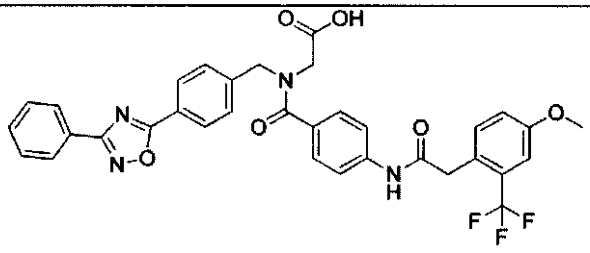
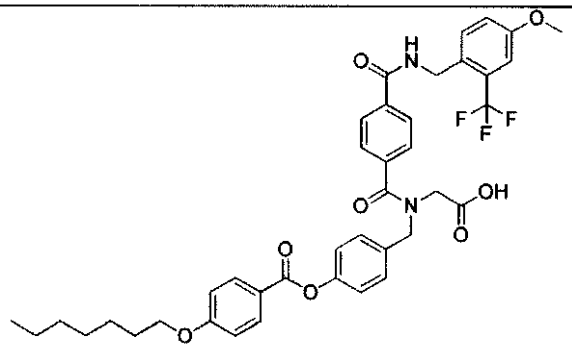
【０７３０】

【表１－７５】

	**358**	7.90
	**359**	8.48
	**360**	9.18
	**361**	7.72
	**362**	8.91
	**363**	8.01

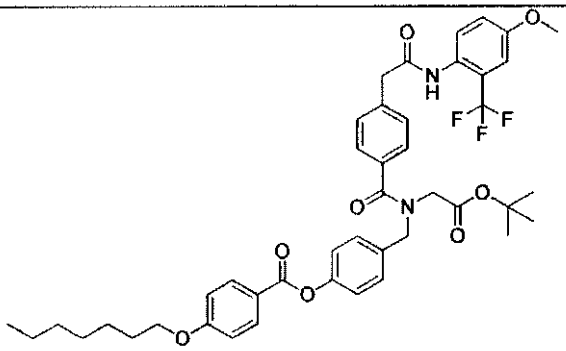
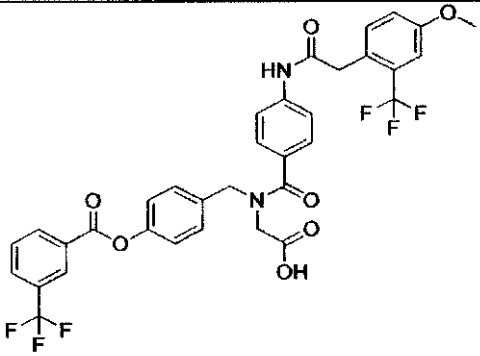
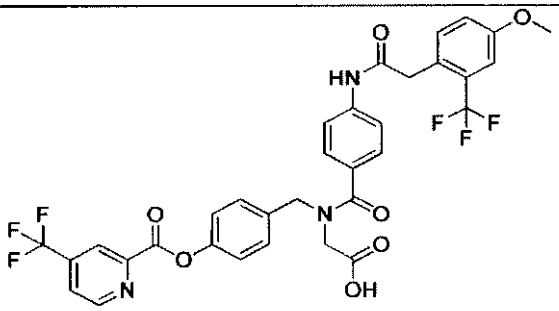
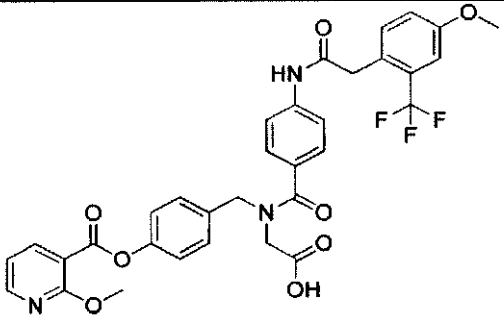
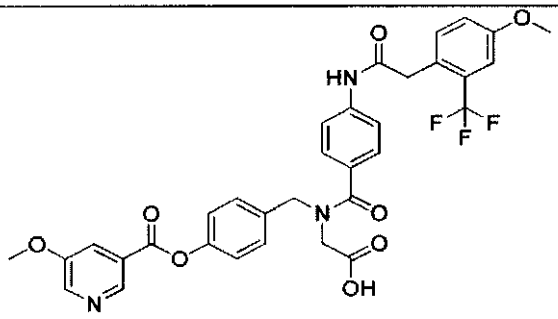
【０７３１】

【表１－７６】

	**364**	9.38
	**365**	8.42
	**366**	6.77
	**367**	8.40
	**368**	7.56
	**369**	11.42

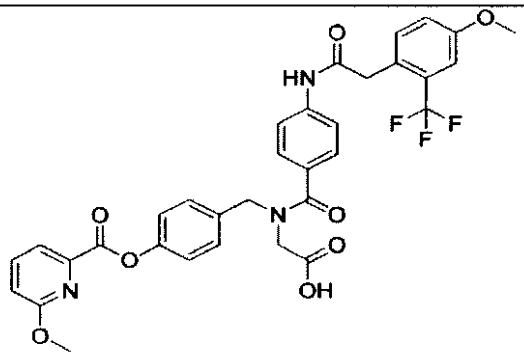
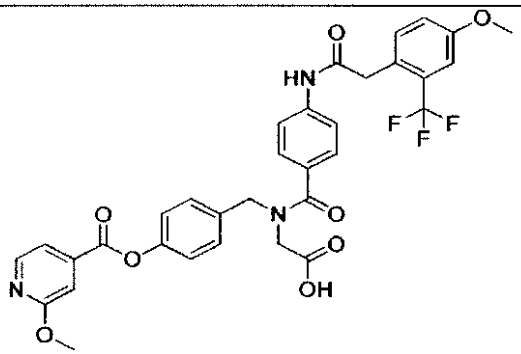
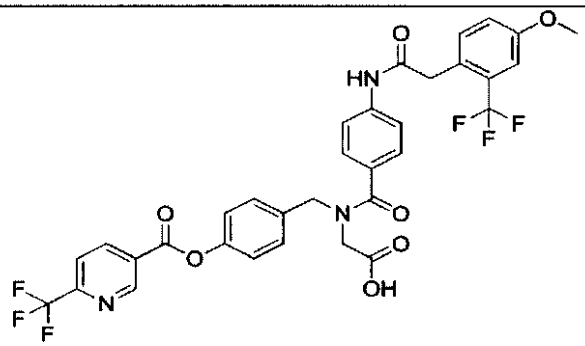
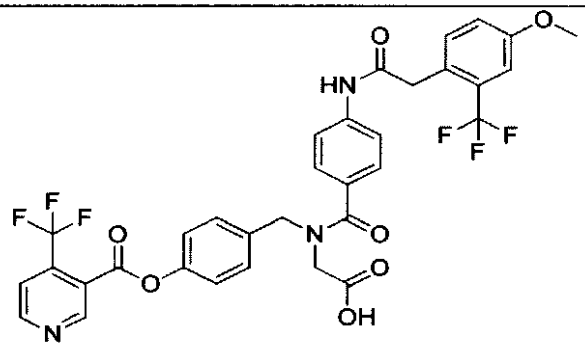
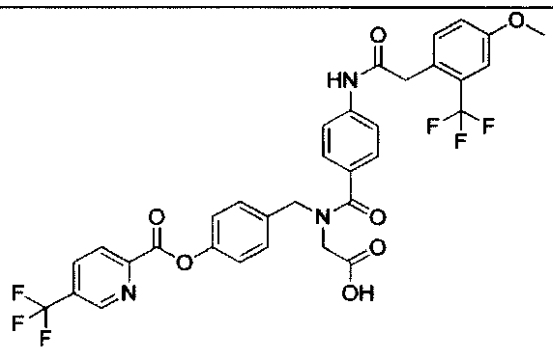
【０７３２】

【表１－７７】

	**370**	11.08
	**371**	7.69
	**372**	6.62
	**373**	6.31
	**374**	5.97

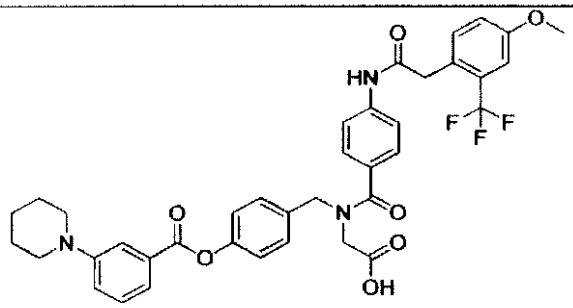
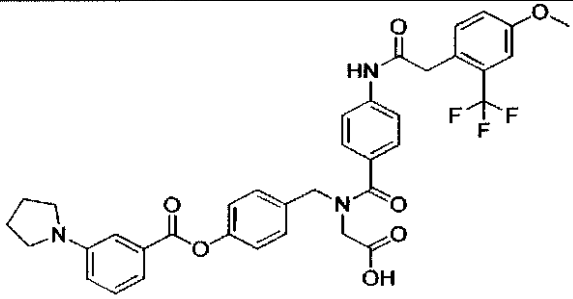
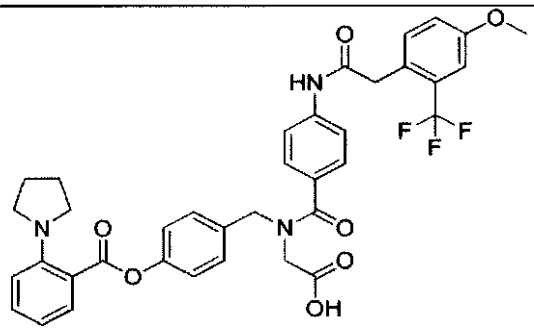
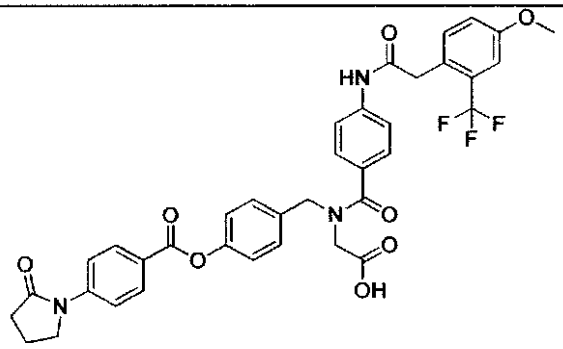
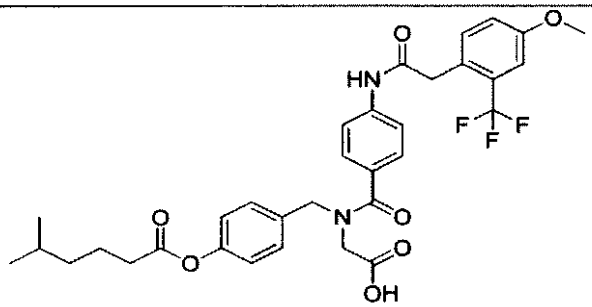
【０７３３】

【表１－７８】

	375	6.53
	376	6.70
	377	7.08
	378	6.49
	379	6.73

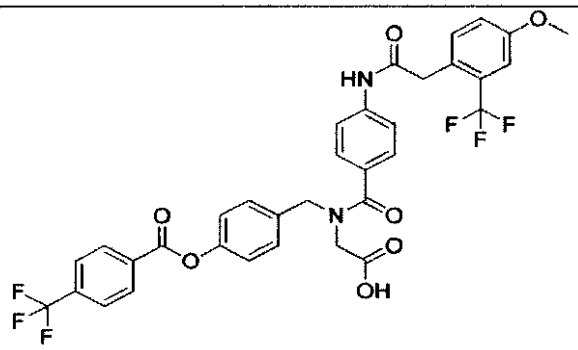
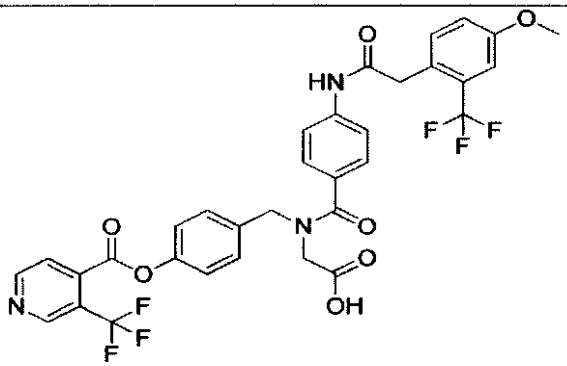
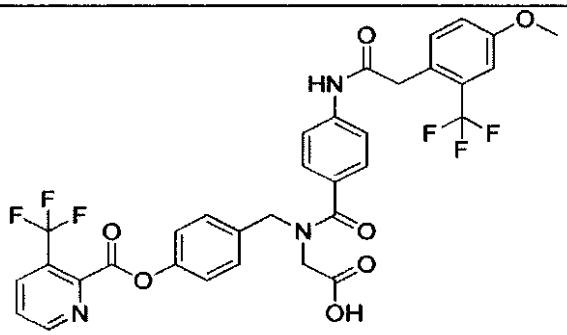
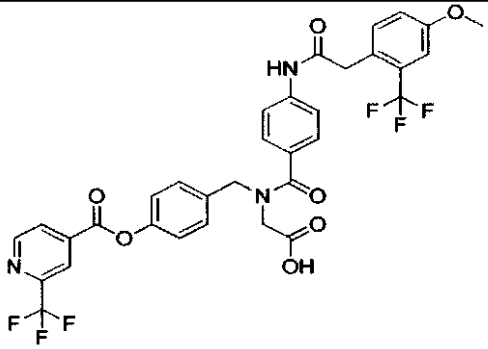
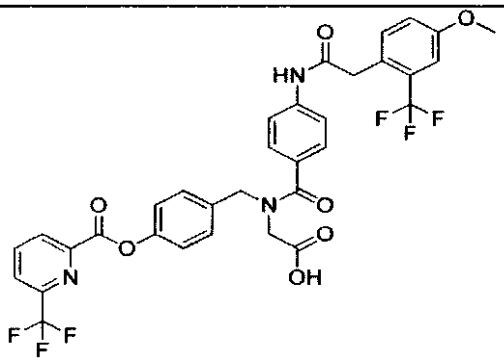
【０７３４】

【表１－７９】

	**380**	7.38
	**381**	8.18
	**382**	7.59
	**383**	6.26
	**384**	8.02

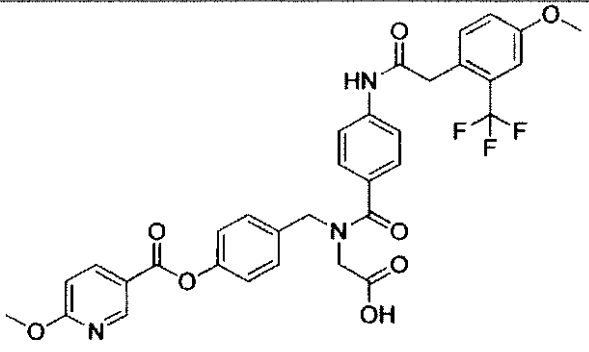
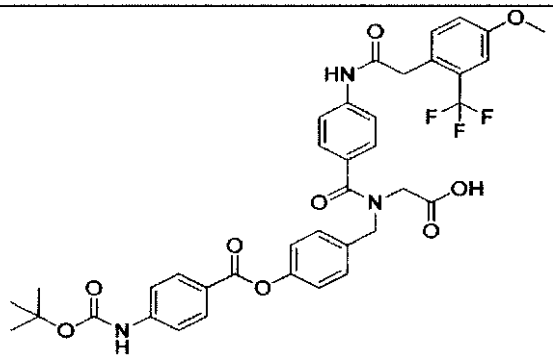
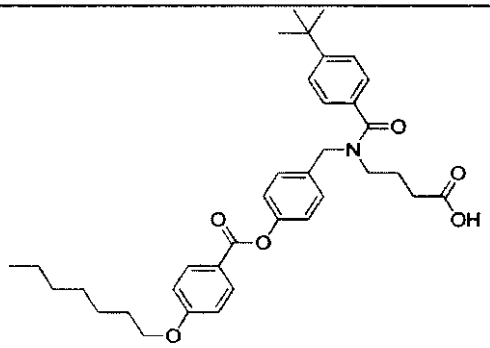
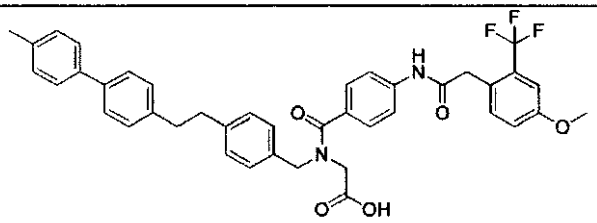
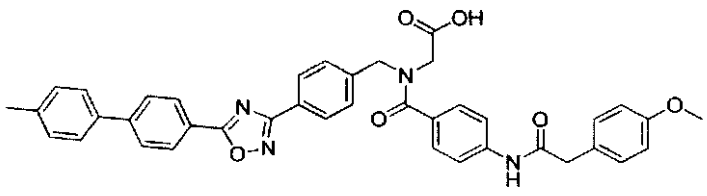
【０７３５】

【表１－８０】

	**385**	7.81
	**386**	6.53
	**387**	6.45
	**388**	7.01
	**389**	6.76

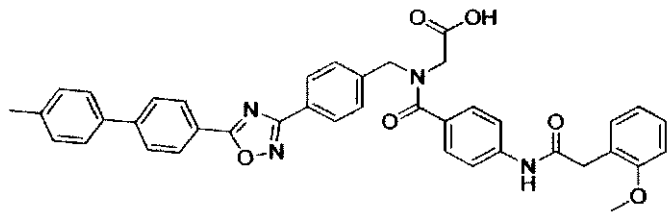
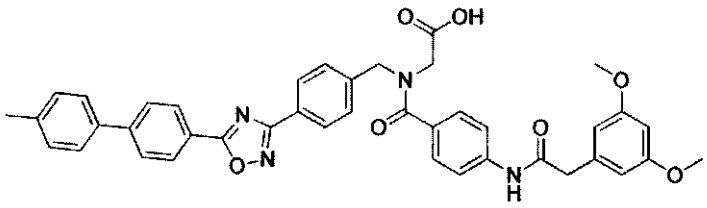
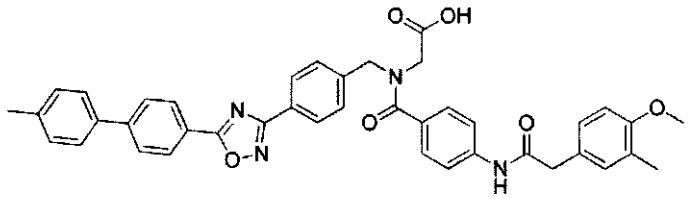
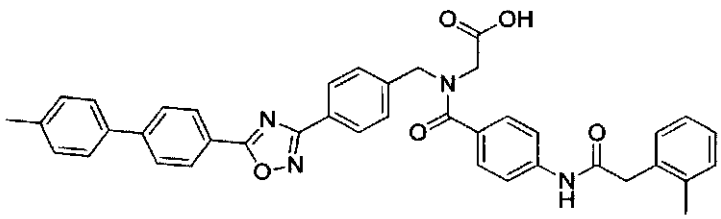
【０７３６】

【表１－８１】

	**390**	6.69
	**391**	7.58
	**392**	10.73
	**393**	9.32
	**394**	8.66

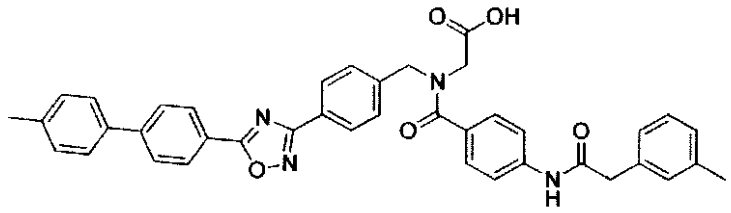
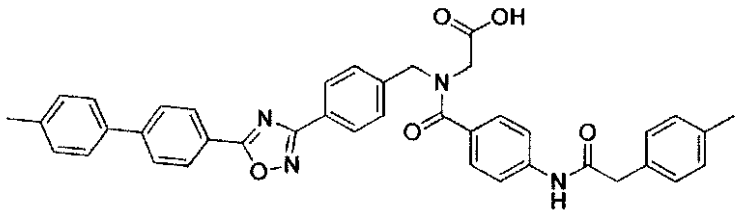
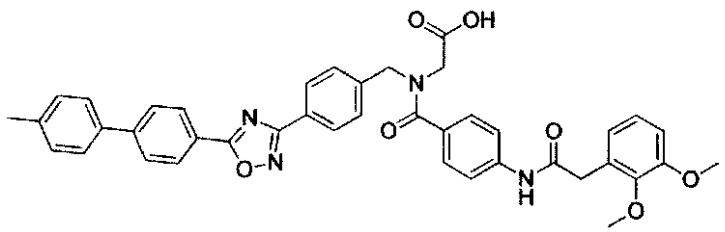
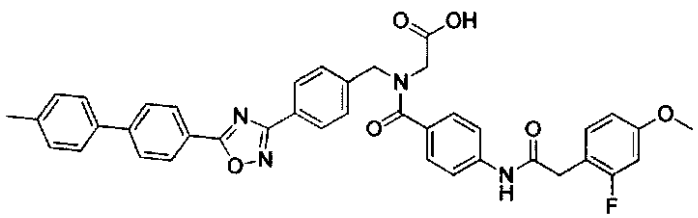
【０７３７】

【表１－８２】

	**395**	8.85
	**396**	8.74
	**397**	9.11
	**398**	9.07

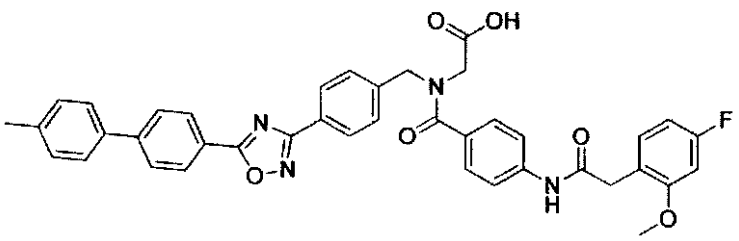
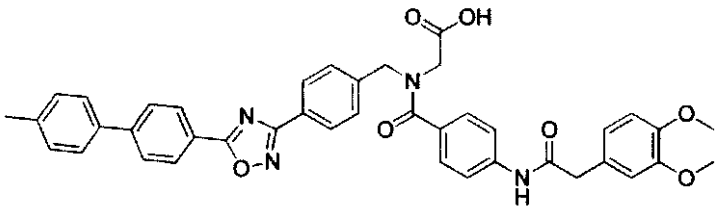
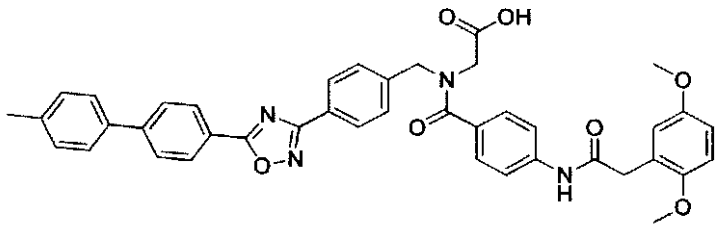
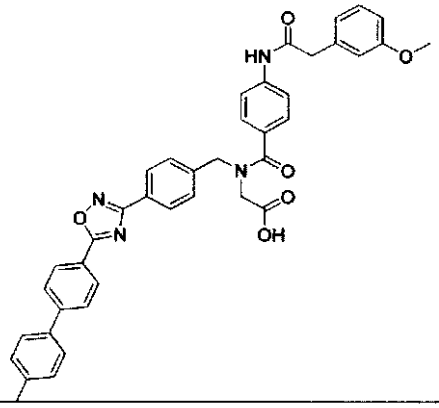
【０７３８】

【表１－８３】

	**399**	9.15
	**400**	9.13
	**401**	8.76
	**402**	8.82

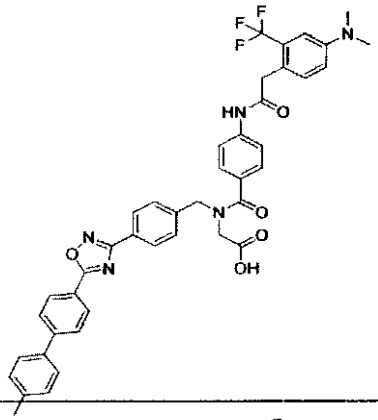
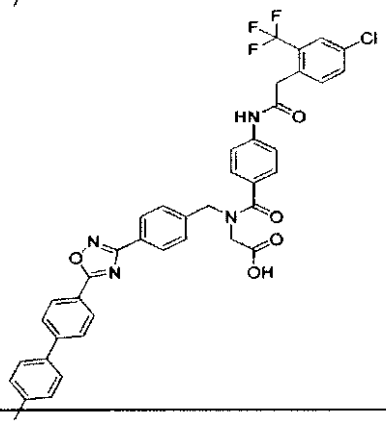
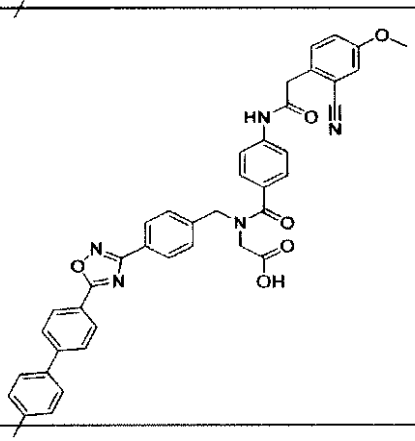
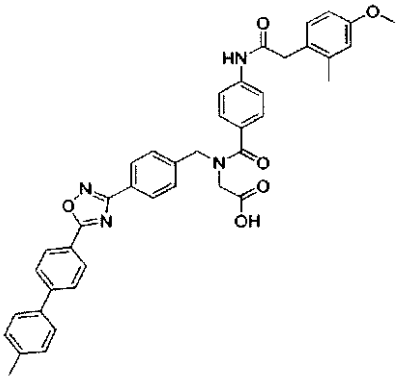
【０７３９】

【表１－８４】

	**403**	8.74
	**404**	8.29
	**405**	8.80
	**406**	8.71

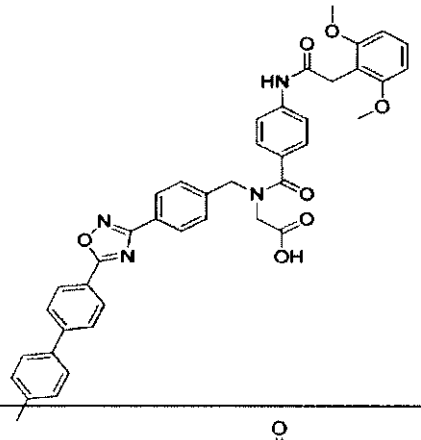
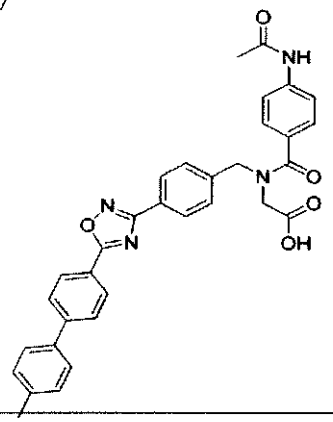
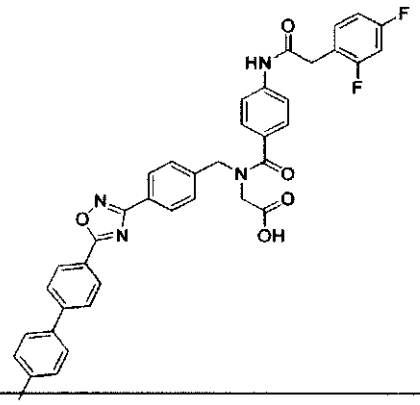
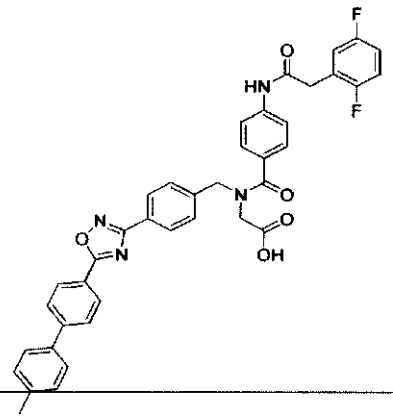
【０７４０】

【表１－８５】

	**407**	9.60
	**408**	9.84
	**409**	8.63
	**410**	8.95

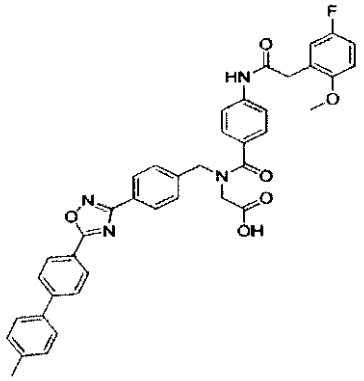
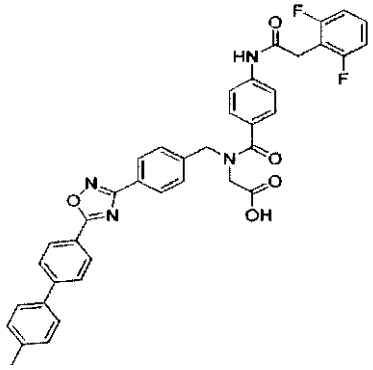
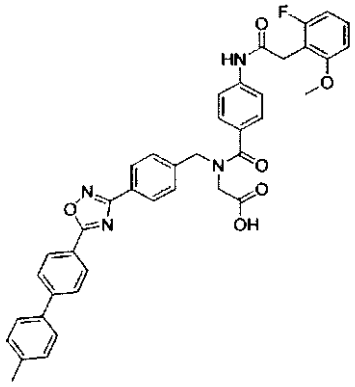
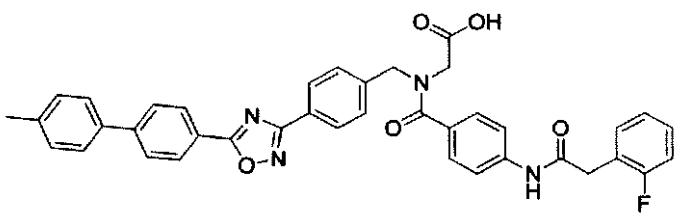
【０７４１】

【表１－８６】

	**411**	9.02
	**412**	7.46
	**413**	8.91
	**414**	8.88

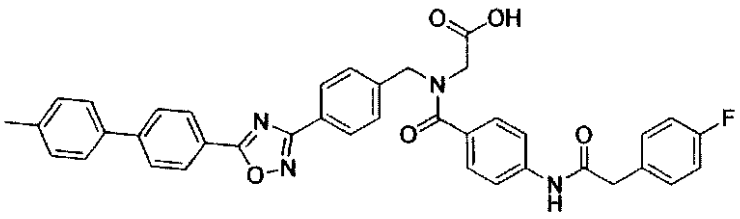
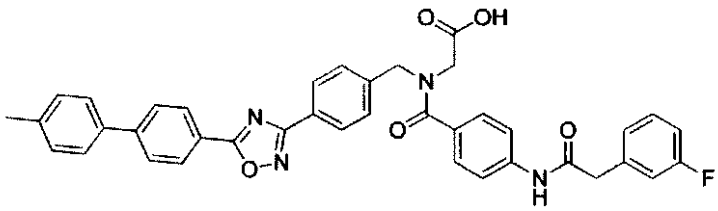
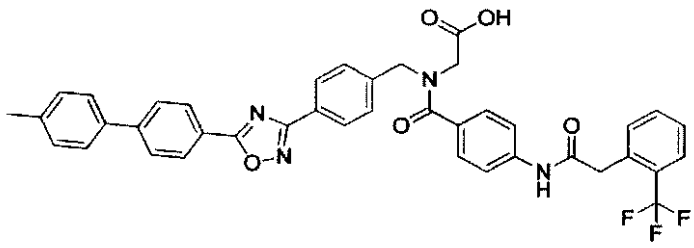
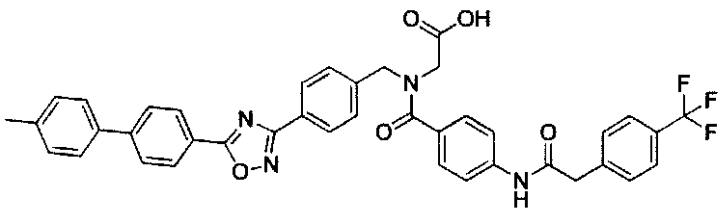
【０７４２】

【表１－８７】

	**415**	8.90
	**416**	8.84
	**417**	8.91
	**418**	8.81

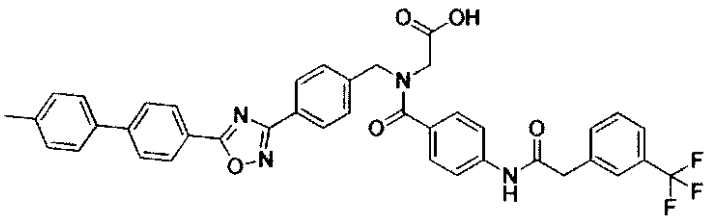
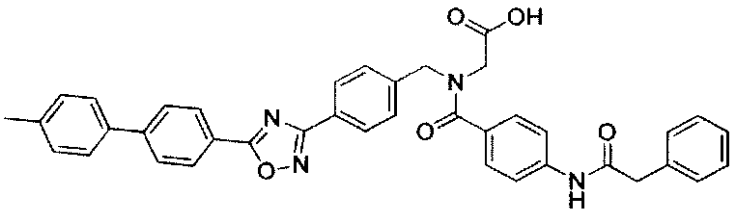
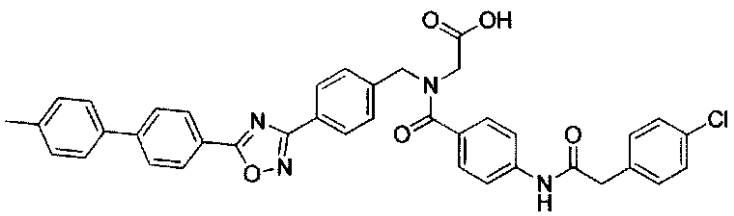
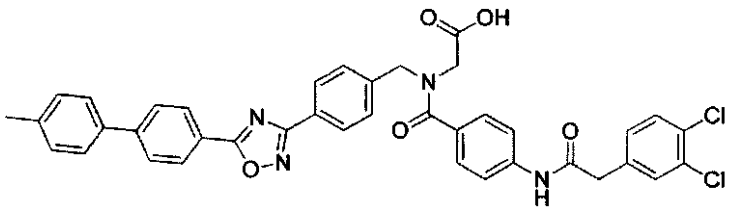
【０７４３】

【表１－８８】

	**419**	8.85
	**420**	8.88
	**421**	9.29
	**422**	9.43

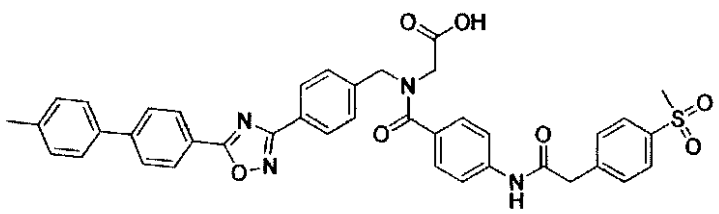
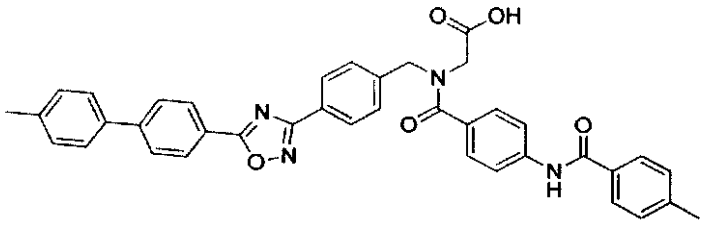
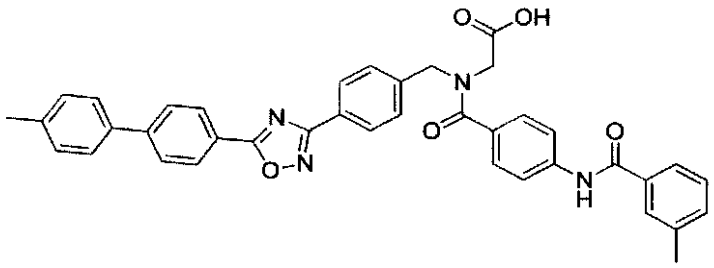
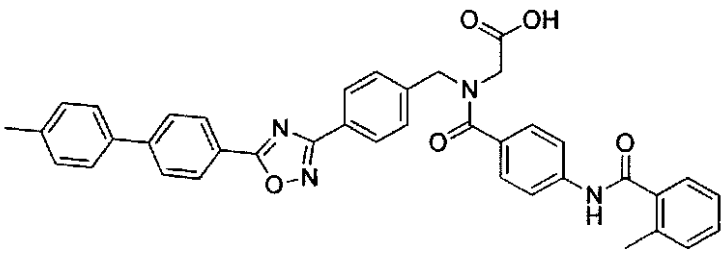
【０７４４】

【表１－８９】

	**423**	9.44
	**424**	9.46
	**425**	9.26
	**426**	9.71

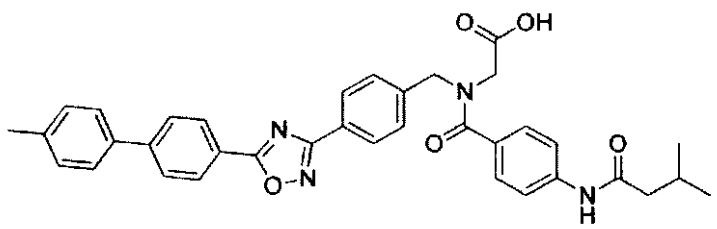
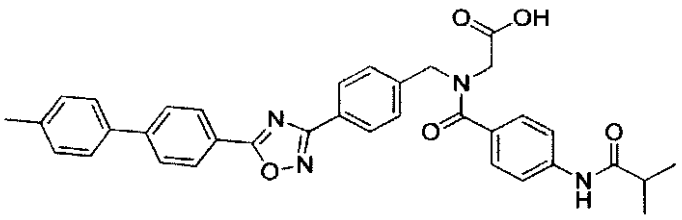
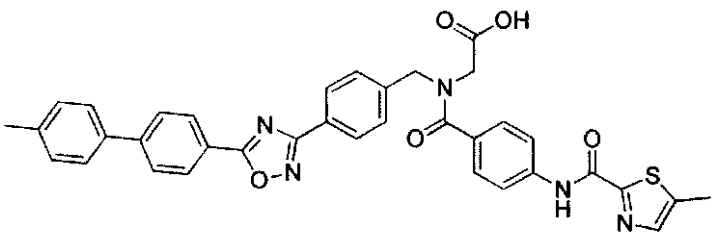
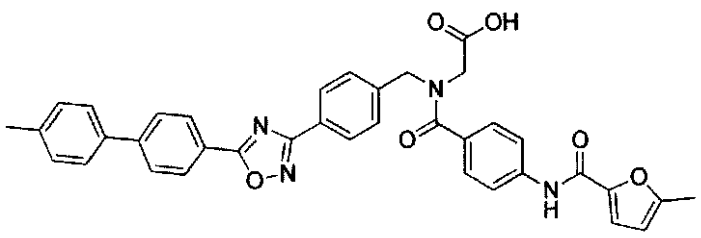
【０７４５】

【表１－９０】

	**427**	7.84
	**428**	9.11
	**429**	9.15
	**430**	8.94

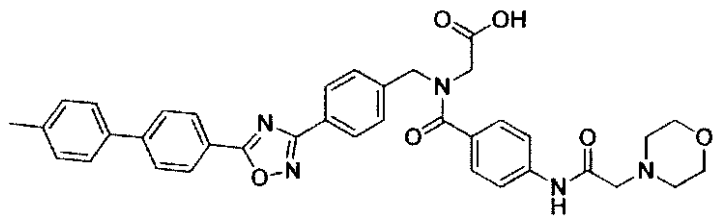
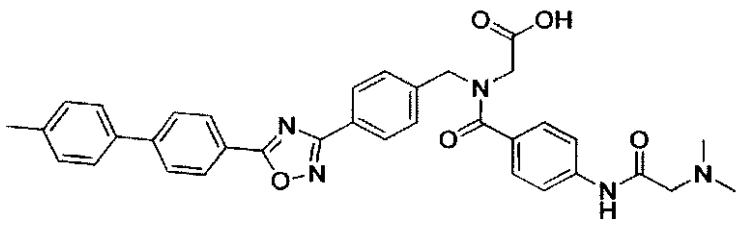
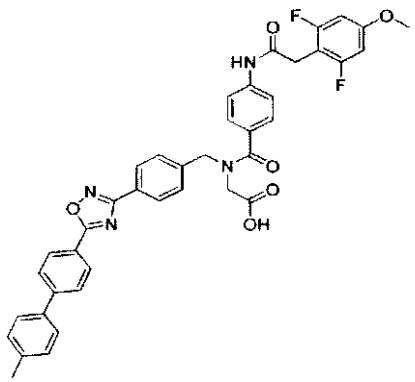
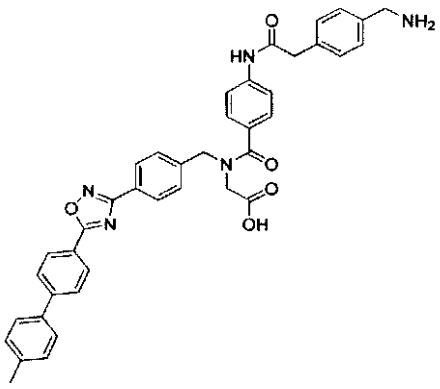
【０７４６】

【表１－９１】

	**431**	8.70
	**432**	8.34
	**433**	8.95
	**434**	8.52

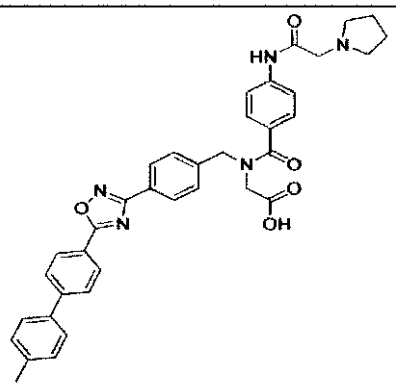
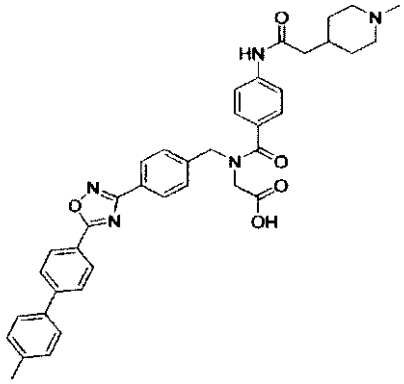
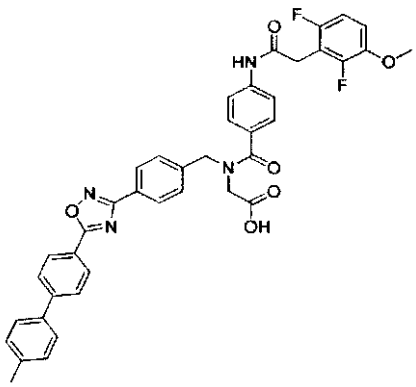
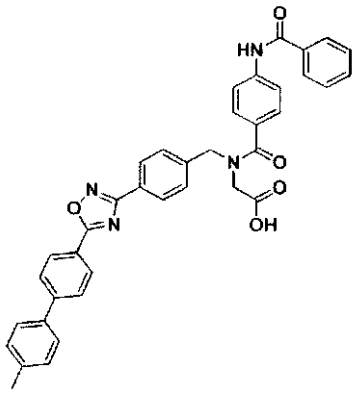
【０７４７】

【表１－９２】

	**435**	5.98
	**436**	5.91
	**437**	9.03
	**438**	5.74

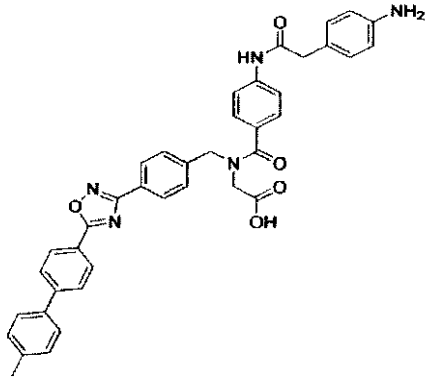
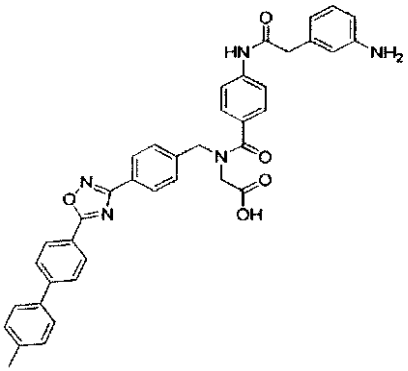
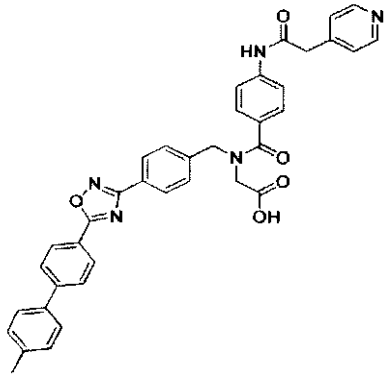
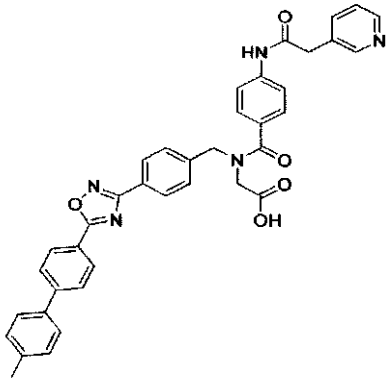
【０７４８】

【表１－９３】

	**439**	5.99
	**440**	5.27
	**441**	8.75
	**442**	8.68

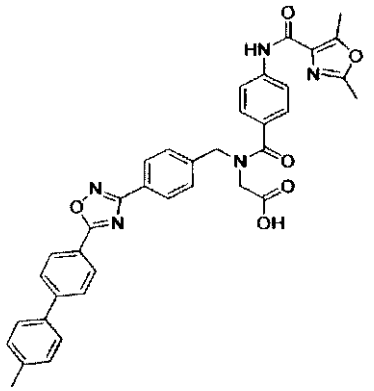
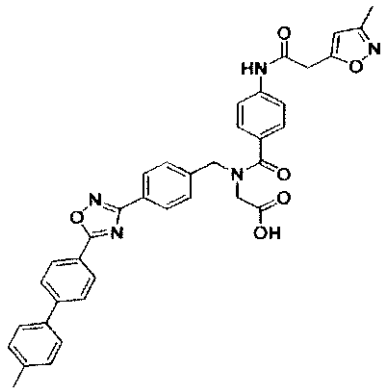
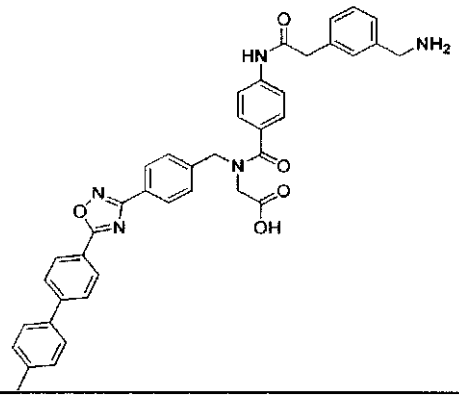
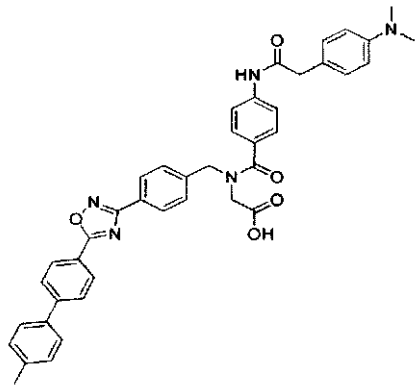
【０７４９】

【表１－９４】

	**443**	6.46
	**444**	6.82
	**445**	5.58
	**446**	5.91

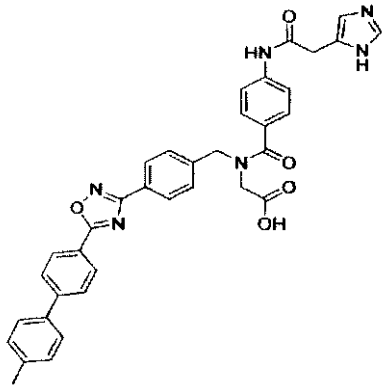
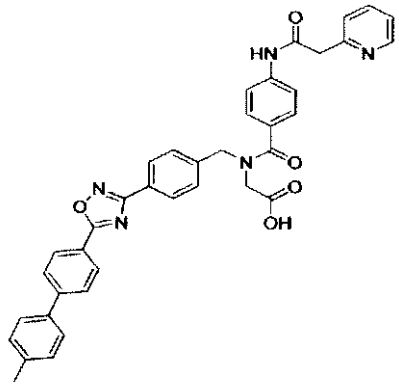
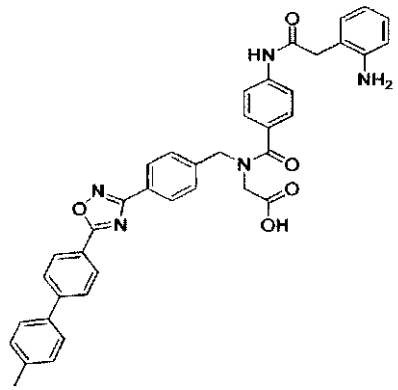
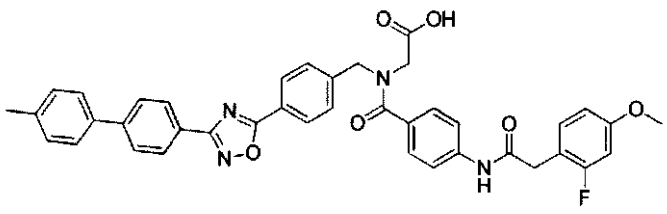
【０７５０】

【表１－９５】

	**447**	8.85
	**448**	7.92
	**449**	5.46
	**450**	7.33

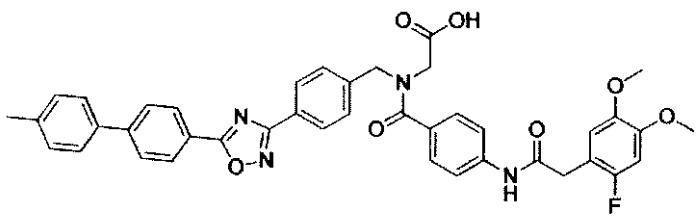
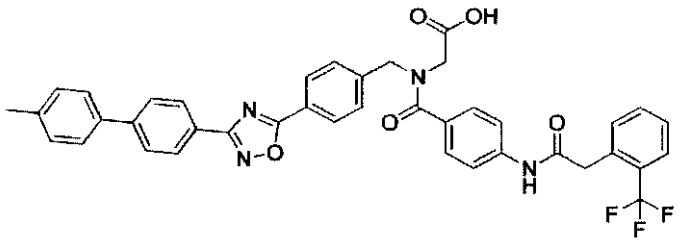
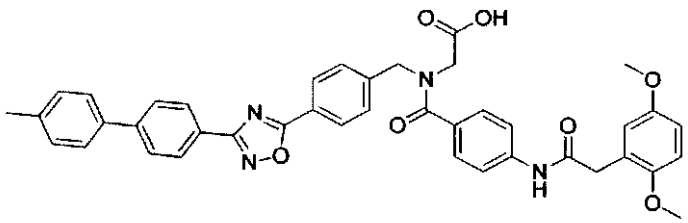
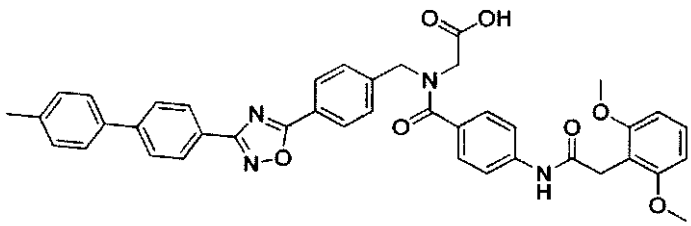
【０７５１】

【表１－９６】

	**451**	4.89
	**452**	6.63
	**453**	6.50
	**454**	8.92

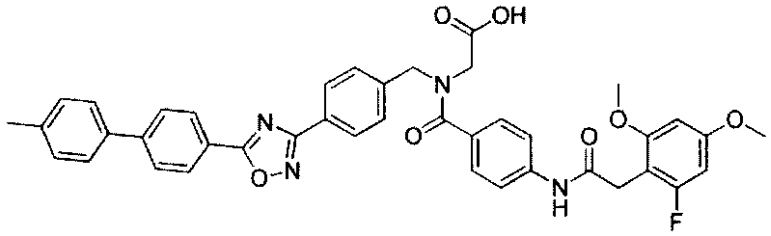
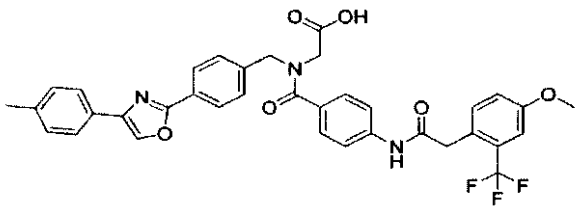
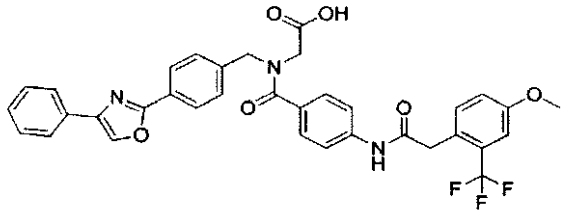
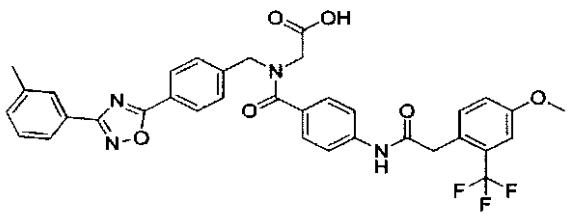
【０７５２】

【表１－９７】

	**455**	8.49
	**456**	9.37
	**457**	8.94
	**458**	9.08

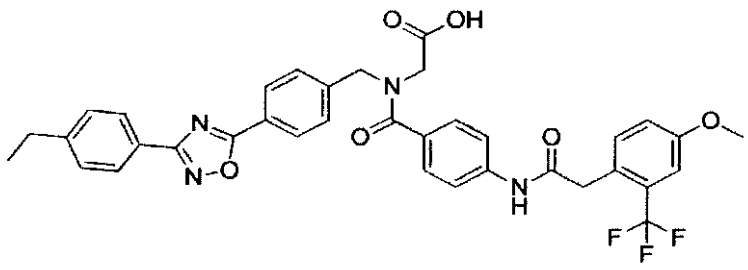
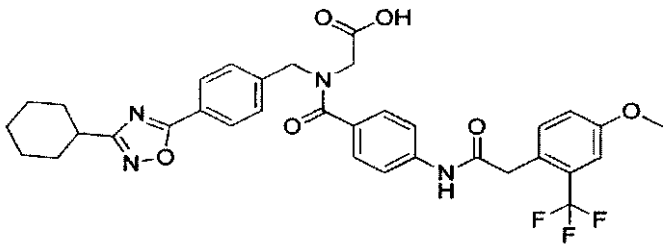
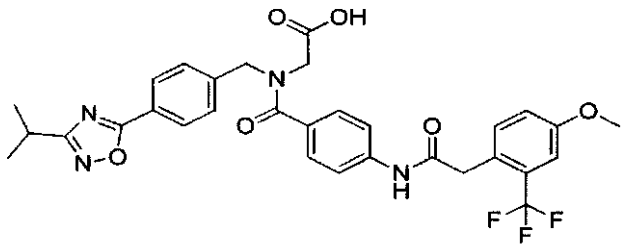
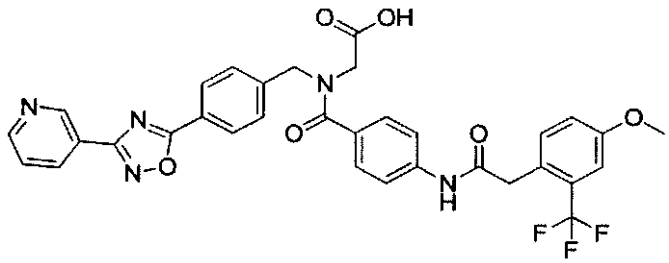
【０７５３】

【表１－９８】

	**459**	9.01
	**460**	7.83
	**461**	7.38
	**462**	9.72

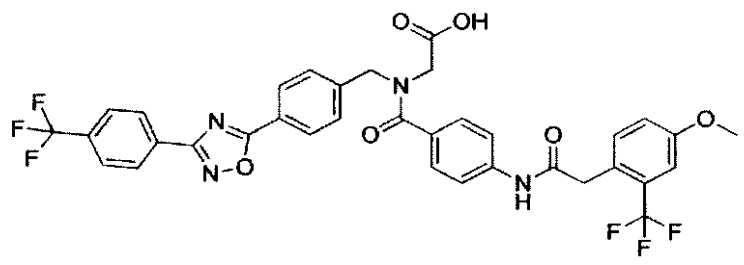
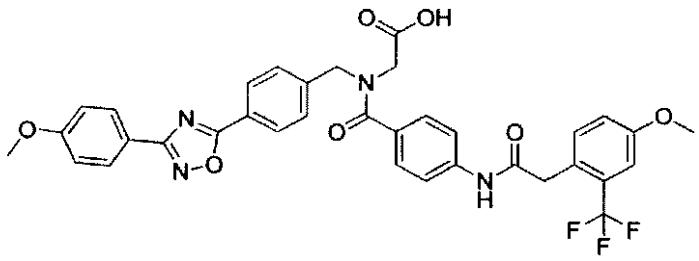
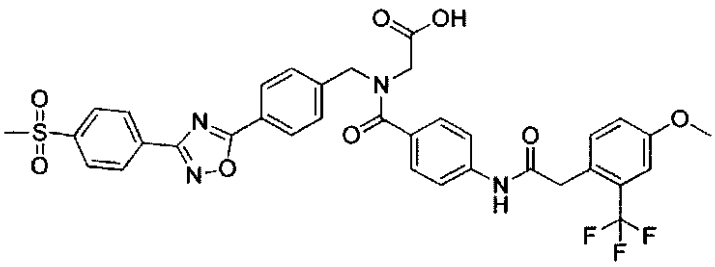
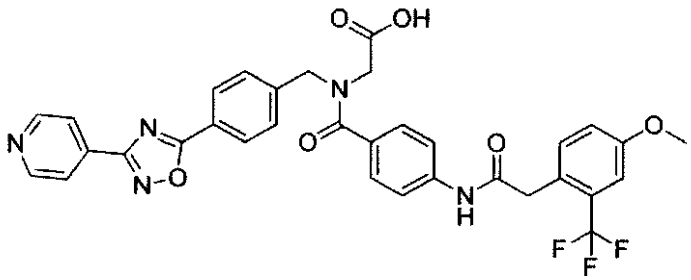
【０７５４】

【表１－９９】

	**463**	9.66
	**464**	9.66
	**465**	8.44
	**466**	7.72

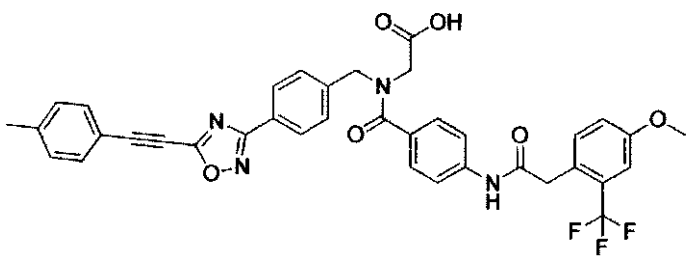
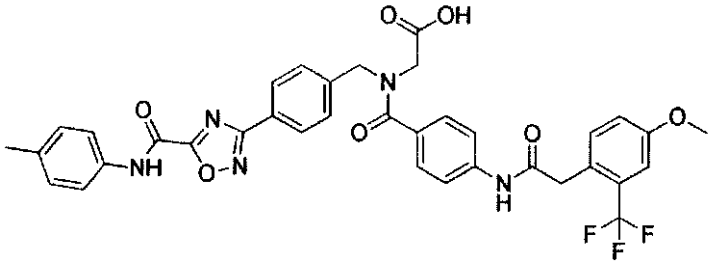
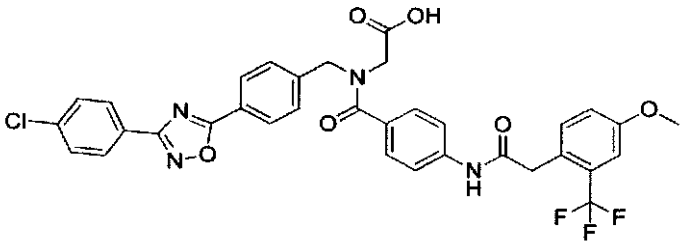
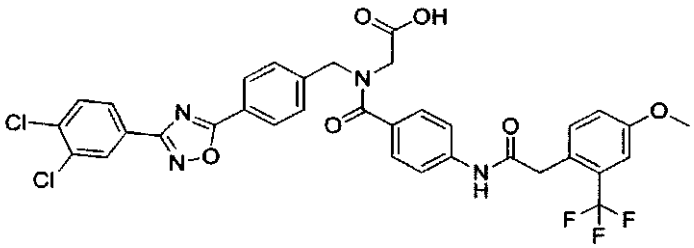
【０７５５】

【表１－１００】

	**467**	10.04
	**468**	9.13
	**469**	8.46
	**470**	7.88

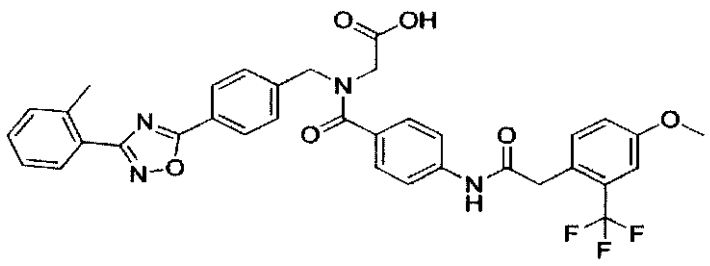
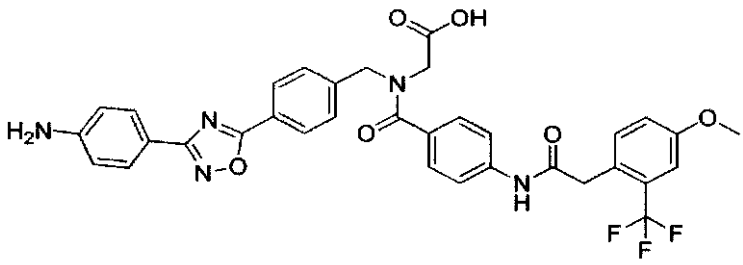
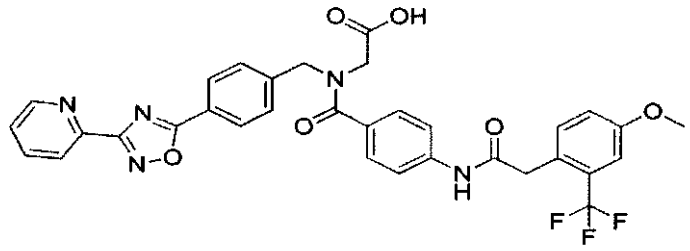
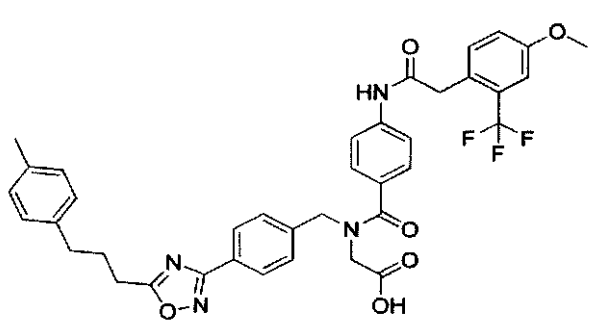
【０７５６】

【表１－１０１】

	**471**	8.49
	**472**	7.29
	**473**	9.59
	**474**	10.09

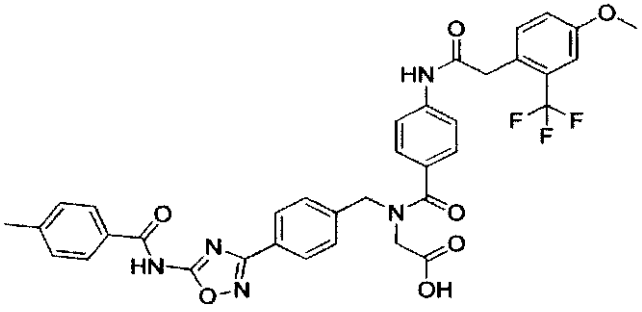
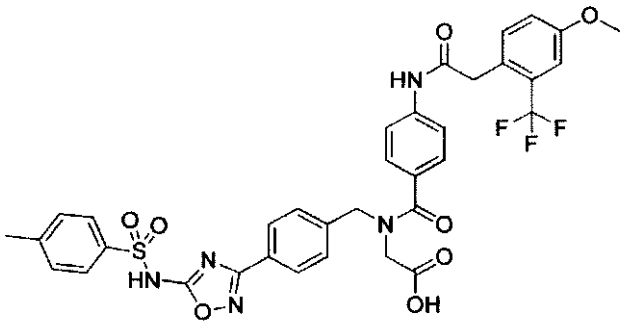
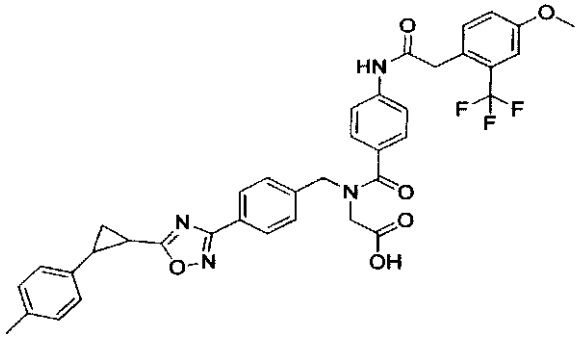
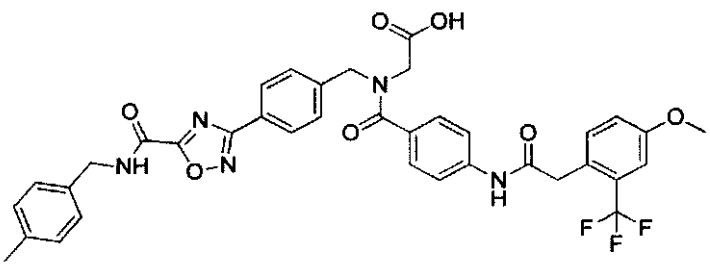
【０７５７】

【表１－１０２】

	**475**	9.37
	**476**	7.78
	**477**	8.00
	**478**	8.30

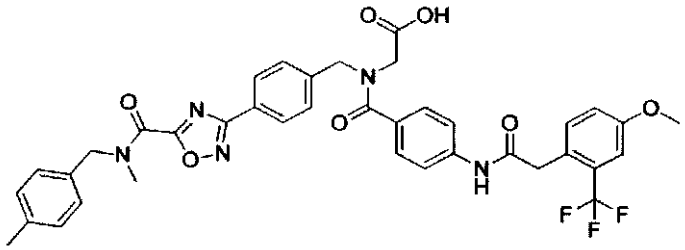
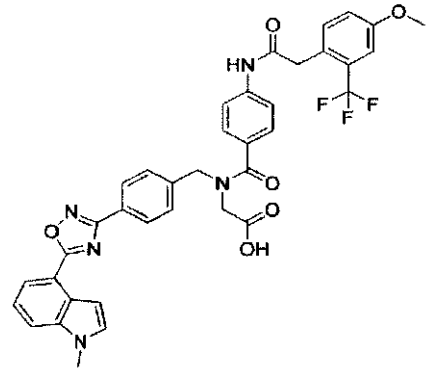
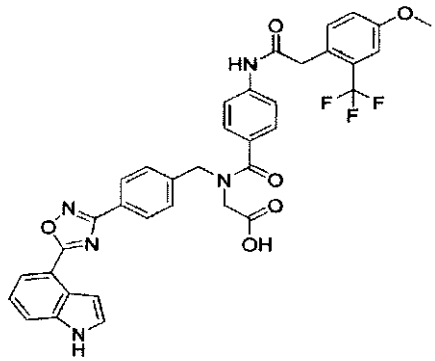
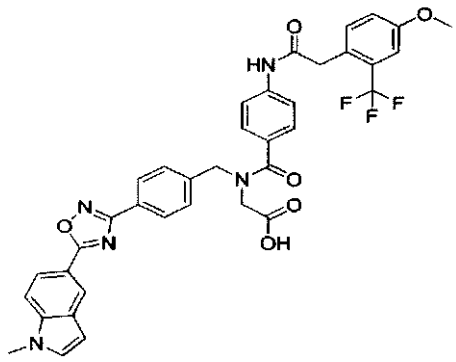
【０７５８】

【表１－１０３】

	**479**	6.54
	**480**	5.74
	**481**	8.26
	**482**	7.11

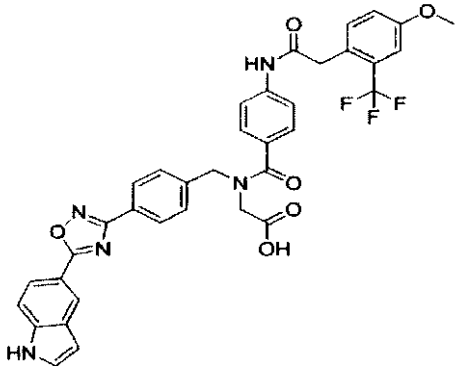
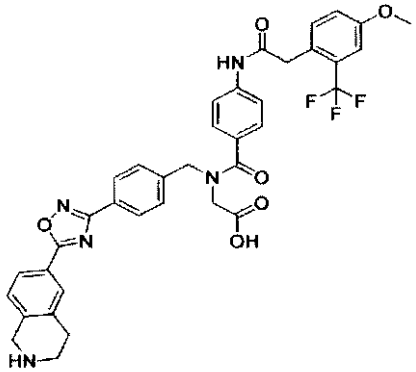
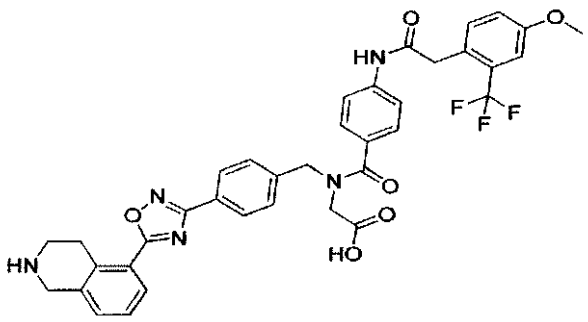
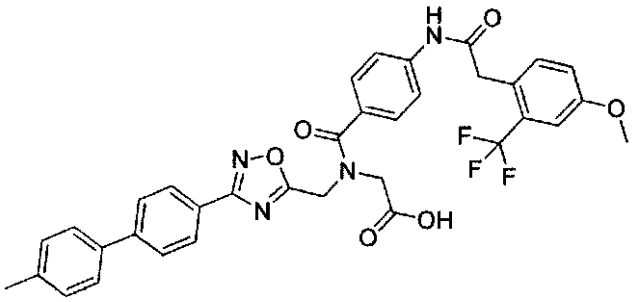
【０７５９】

【表１－１０４】

	**483**	7.41
	**484**	9.39
	**485**	8.60
	**486**	9.37

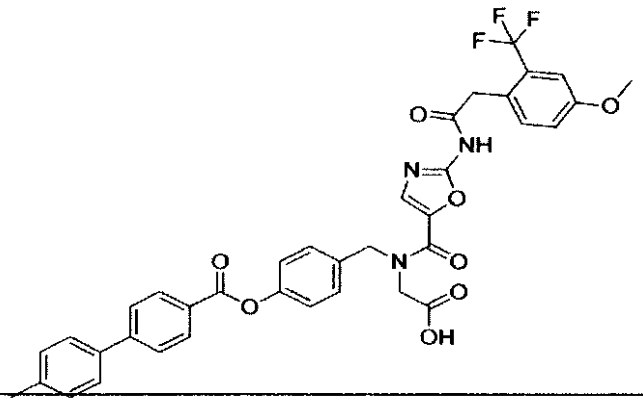
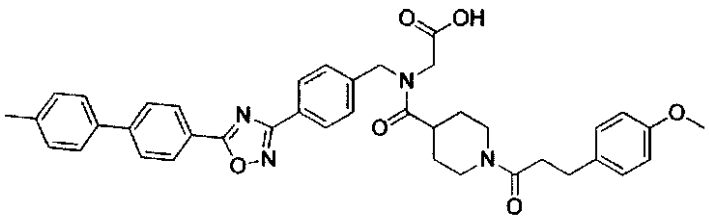
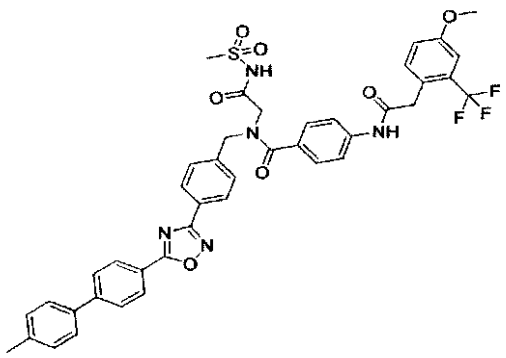
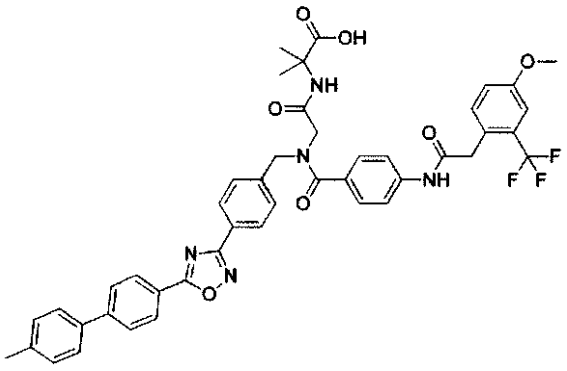
【０７６０】

【表１－１０５】

	**487**	8.70
	**488**	6.55
	**489**	6.66
	**490**	8.04

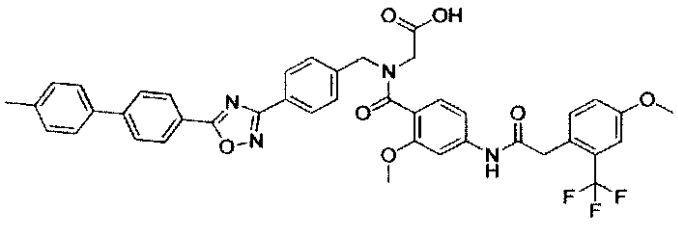
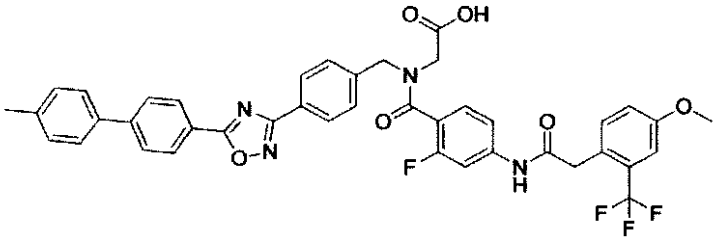
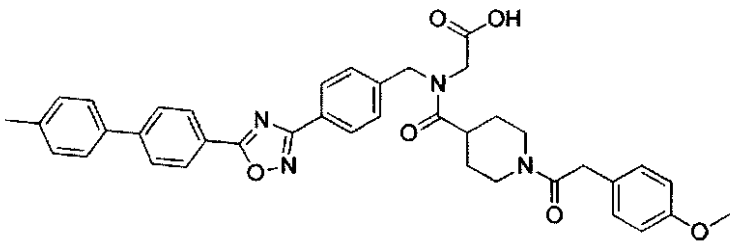
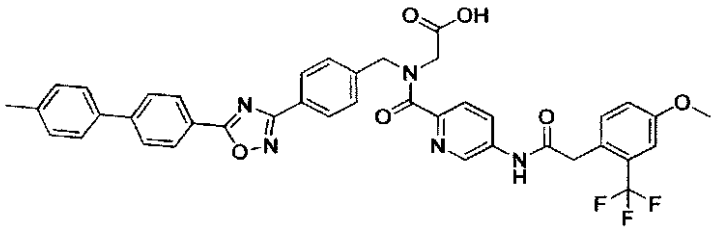
【０７６１】

【表１－１０６】

	**491**	9.82
	**492**	10.05
	**493**	11.03
	**494**	11.67

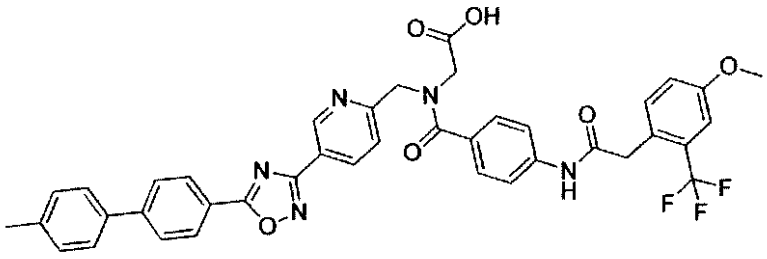
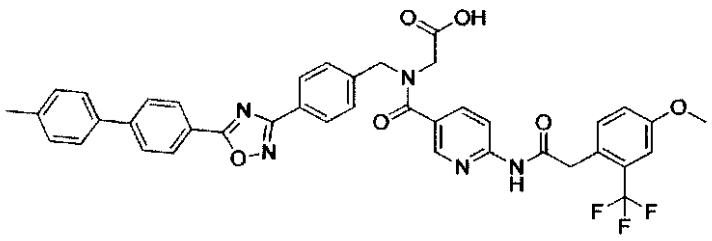
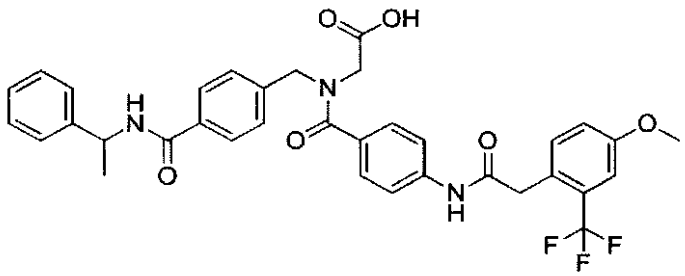
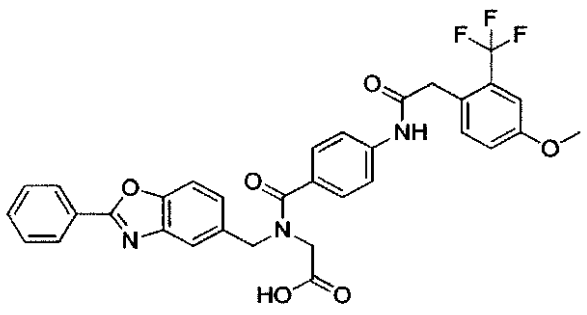
【０７６２】

【表１－１０７】

	**495**	9.49
	**496**	9.64
	**497**	10.02
	**498**	9.27

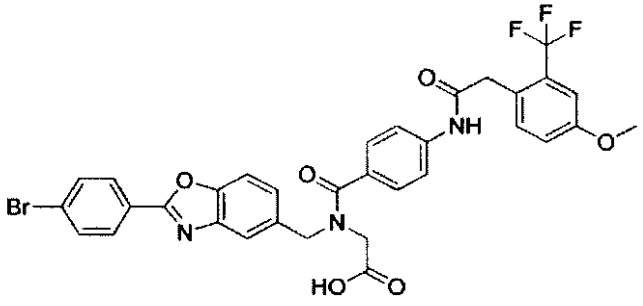
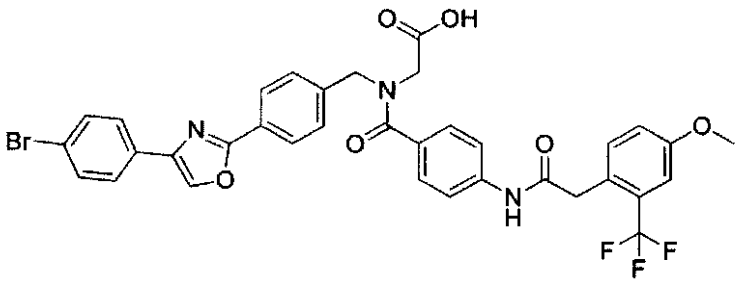
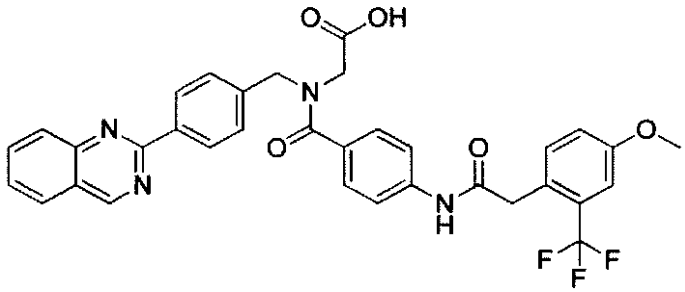
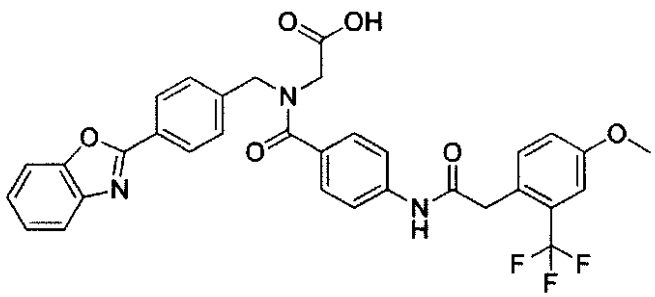
【０７６３】

【表１－１０８】

	**499**	8.82
	**500**	9.35
	**501**	6.22
	**502**	6.88

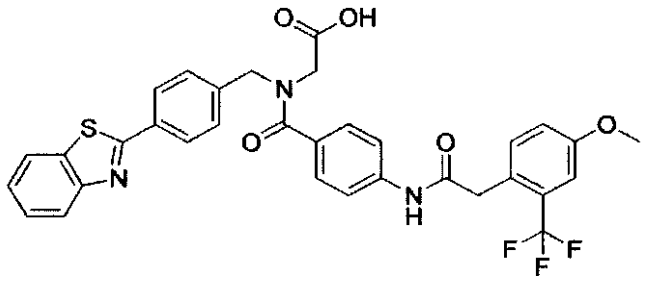
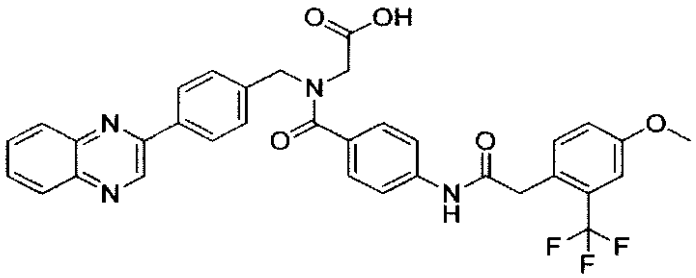
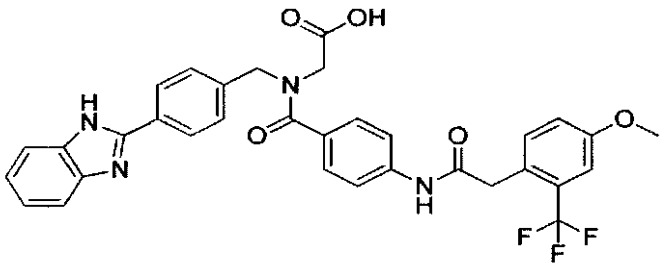
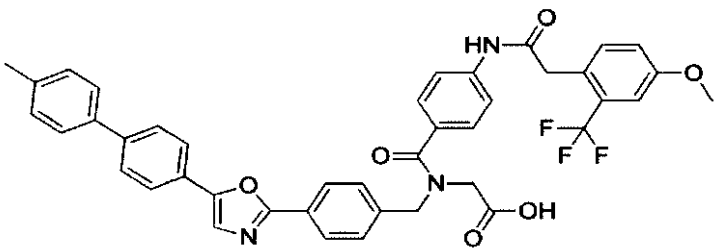
【０７６４】

【表１－１０９】

	**503**	7.76
	**504**	8.23
	**505**	8.59
	**506**	8.63

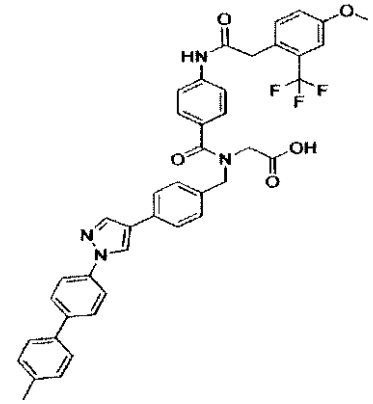
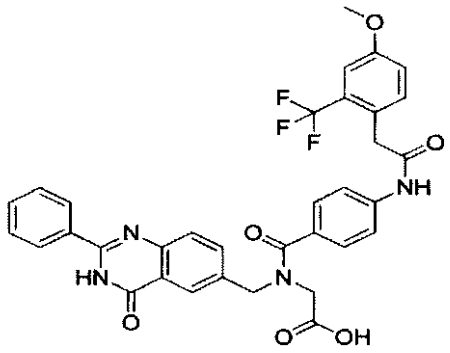
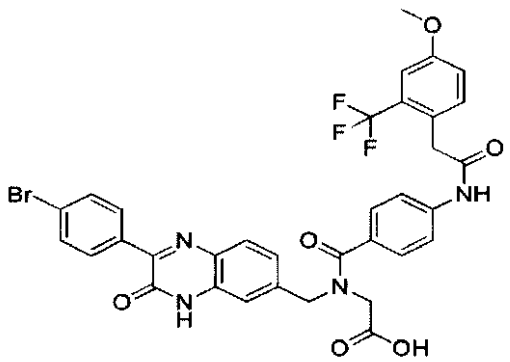
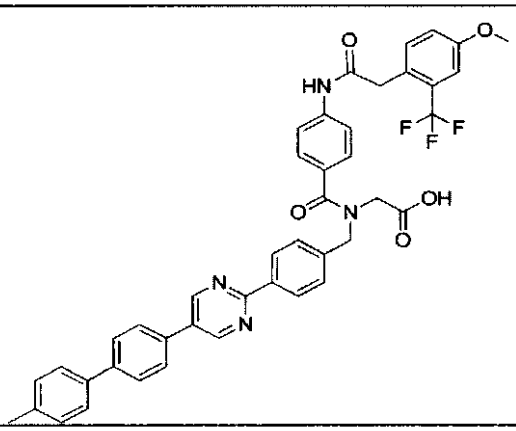
【０７６５】

【表１－１１０】

	**507**	9.01
	**508**	8.30
	**509**	6.52
	**510**	8.91

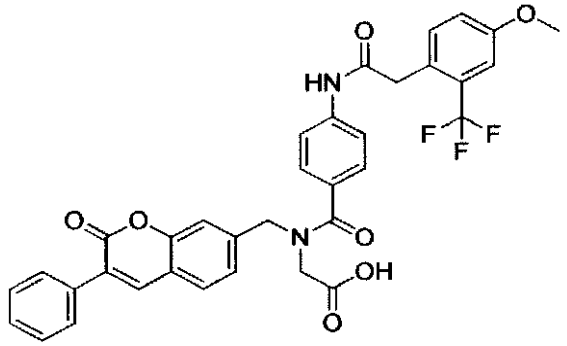
【０７６６】

【表１－１１１】

	**511**	8.80
	**512**	5.65
	**513**	7.03
	**514**	9.08

【０７６７】

【表１－１１２】

	515	6.79

【０７６８】
生物学的アッセイ。
【０７６９】
アッセイ手順
ＧＬＰ－１　ＰＡＭシフトｃＡＭＰアッセイ：固定された化合物濃度の存在下でのペプチドリガンドの用量応答
ＧＬＰ－１Ｒを発現するＣＲＥ－ｂｌａ　ＣＨＯ－Ｋ１細胞系をＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎから購入した。細胞を３８４ウェル白色平底プレートへと５０００細胞／ウェル／２０μＬ増殖培地（ＤＭＥＭ－高濃度グルコース、１０％透析済みＦＢＳ、０．１ｍＭ　ＮＥＡＡ、２５ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ、１００Ｕ／ｍＬペニシリン／１００μｇ／ｍＬストレプトマイシン、５μｇ／ｍＬブラスチシジン、６００μｇ／ｍＬハイグロマイシン）で播種し、５％CO_2において３７℃で１８時間インキュベートした。増殖培地を１２μＬのアッセイ緩衝液（ハンクス平衡塩溶液、１０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ、０．１％ＢＳＡ、ｐＨ７．４）と交換した。５×ペプチド用量応答曲線（１２点）を、１．５ｍＭ　ＩＢＭＸ、１２．５％ＤＭＳＯ、および５０μＭ化合物を含むアッセイ緩衝液で作成した。ペプチドリガンドはＧＬＰ－１（９－３６）またはＲＰ－１０１８６８のいずれかとした。５×ペプチド用量応答＋化合物ミックスを添加し（３μＬ）、細胞を３７℃で３０分間インキュベートした。ｃＡＭＰの直接的な検出を、製造元の説明書に従ってＤｉｓｃｏｖｅＲｘ　ＨｉｔＨｕｎｔｅｒ　ｃＡＭＰキットを使用して実施し、発光をＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｍ５プレート読み取り装置を使用して読み取った。発光を非線形回帰によって分析し、EC_{50}およびＥｍａｘを求めた。ＧＬＰ－１（７－３６）用量応答を含めて最大有効性を求めた。
【０７７０】
EC_{20}　ＧＬＰ－１（９－３６）ＰＡＭ　ｃＡＭＰアッセイ：固定されたＧＬＰ－１（９－３６）濃度の存在下での化合物の用量応答
ＧＬＰ－１Ｒ　ＣＲＥ－ｂｌａ　ＣＨＯ－Ｋ１細胞を３８４ウェル白色平底プレートに、１０，０００細胞／ウェル／２０μＬ増殖培地（ＤＭＥＭ－高濃度グルコース、１０％透析済みＦＢＳ、０．１ｍＭ　ＮＥＡＡ、２５ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ、１００Ｕ／ｍＬペニシリン／１００μｇ／ｍＬストレプトマイシン、５μｇ／ｍＬブラスチシジン、６００μｇ／ｍＬハイグロマイシン）で播種し、５％CO_2において３７℃で１８時間インキュベートした。増殖培地を１２μＬのアッセイ緩衝液（ハンクス平衡塩溶液、１０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ、０．１％ＢＳＡ、ｐＨ７．４）と交換した。５×化合物用量応答曲線（１２点）を、１．５ｍＭ　ＩＢＭＸ、１２．５％ＤＭＳＯを含むアッセイ緩衝液で、作成した。ＧＬＰ－１（９－３６）を、１．５ｍＭ　ＩＢＭＸおよび１２．５％ＤＭＳＯを含むアッセイ緩衝液中で４．２μＭに希釈した。５×化合物用量応答を添加した（３μＬ）後、０．５μＬのＧＬＰ－１（９－３６）を添加し、細胞を３７℃で３０分間インキュベートした。ｃＡＭＰの直接的な検出を、製造元の説明書に従ってＤｉｓｃｏｖｅＲｘ　ＨｉｔＨｕｎｔｅｒ　ｃＡＭＰキットを使用して実施し、発光をＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｍ５プレート

読み取り装置を使用して読み取った。発光を、ｃＡＭＰ標準曲線を使用して総ｃＡＭＰへと変換し、データを非線形回帰によって分析し、$ＥＣ_{50}$およびＥｍａｘを求めた。

【０７７１】

ペプチド配列：

ＧＬＰ－１（７－３６）：ＨＡＥＧＴＦＴＳＤＶＳＳＹＬＥＧＱＡＡＫＥＦＩＡＷＬＶＫＧＲ－$ＮＨ_2$（配列番号１）

ＧＬＰ－１（９－３６）：ＥＧＴＦＴＳＤＶＳＳＹＬＥＧＱＡＡＫＥＦＩＡＷＬＶＫＧＲ－$ＮＨ_2$（配列番号２）

ＲＰ－１０１８６８：ＧＥＧＴＦＴＳ－Ｎｌｅ－ＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＲ－$ＮＨ_2$（配列番号３）

ＧＬＰ－１（７－３６）をＧｅｎＳｃｒｉｐｔから購入した。

【０７７２】

ＧＬＰ－１（９－３６）およびＲＰ－１０１８６８（Ｅｘ＿ＲＰＧ－１４）をＢｉｏｐｅｐｔｉｄｅ社から購入した。

【０７７３】

報告されたＧＬＰ－１活性

選択されたＧＬＰ－１調節剤についての活性データを表２に表示する。ＧＬＰ－１（９－３６）ＰＡＭ活性範囲を以下の通り示す。＋は１０ｎＭ未満の活性を示し、＋＋は１０～１００ｎＭの間の活性を示し、＋＋＋は１００～１０００ｎＭの間の活性を示し、＋＋＋＋は１０００ｎＭ超の活性を示す。Ｎ／Ａは入手不可を示す。$ＥＣ_{20}$ＧＬＰ－１（９－３６）ＰＡＭ活性範囲を以下の通り示す。＋は１μＭ未満の活性を示し、＋＋は１～５μＭの間の活性を示し、＋＋＋は５～１０μＭの間の活性を示し、＋＋＋＋は１０μＭ超の活性を示す。Ｎ／Ａは入手不可を示す。

【０７７４】

【表２－１】

表2

化合物番号	GLP-1 (9-36) PAM活性	EC_{20} GLP-1 (9-36) PAM活性
1	++	++
2	++	N/A

【０７７５】

【表２－２】

3	+	++
4	++	++
5	++	++
6	++	++
7	+++	N/A
8	++	+++
9	++	+++
10	++	++
11	++	++
12	++	+++
13	++	++
14	++	+++
15	++	+++
16	++	++
17	++	++
18	++	++
19	++	++++
20	+++	++++
21	+++	++++
22	+++	++++
23	++++	++++
24	++++	N/A
25	++++	N/A

【０７７６】

【表２－３】

26	++++	N/A
27	++++	N/A
28	++++	N/A
29	++++	N/A
30	++++	N/A
31	+++	N/A
32	++	++++
33	++++	N/A
34	++++	N/A
35	+++	N/A
36	+++	N/A
37	+++	N/A
38	+++	N/A
39	++	++
40	++	++
41	+++	N/A
42	+++	N/A
43	++++	N/A
44	++++	N/A
45	+++	N/A
46	++	+++
47	+++	N/A
48	++++	N/A

【０７７７】

【表２－４】

49	++++	N/A
50	++++	N/A
51	+++	N/A
52	+++	N/A
53	++	++++
54	++++	N/A
55	++++	N/A
56	+++	N/A
57	+++	N/A
58	+++	N/A
59	+++	N/A
60	+++	N/A
61	++	++++
62	+++	N/A
63	++++	N/A
64	+++	N/A
65	+++	N/A
66	+++	++++
67	+++	++++
68	N/A	N/A
69	++++	N/A
70	+++	N/A
71	+++	N/A

【０７７８】

【表２－５】

72	+++	N/A
73	+++	++++
74	++++	++++
75	++++	++++
76	+++	++++
77	+++	N/A
78	+++	N/A
79	N/A	N/A
80	+++	++++
81	++	N/A
82	++++	++++
83	++++	++++
84	++++	N/A
85	+++	++++
86	++	++
87	+++	N/A
88	+++	++++
89	+++	++++
90	+++	++++
91	++++	N/A
92	+++	++++
93	+++	++++
94	+++	N/A

【０７７９】

【表２－６】

95	+++	N/A
96	+++	N/A
97	+++	N/A
98	+++	N/A
99	+++	N/A
100	+++	N/A
101	+++	N/A
102	+++	N/A
103	+++	N/A
104	+++	N/A
105	+++	+++
106	++	++
107	++	++
108	++	++
109	++++	N/A
110	++++	N/A
111	+++	N/A
112	++++	N/A
113	+++	N/A
114	+++	N/A
115	++++	N/A
116	++	+++
117	+++	N/A

【０７８０】

【表２－７】

118	++	++++
119	++	++
120	++	+++
121	++	++
122	++	++
123	++	N/A
124	++	++++
125	+++	N/A
126	+++	N/A
127	++	++
128	+++	++++
129	+++	N/A
130	+++	N/A
131	+++	++++
132	+++	N/A
133	+++	++++
134	+++	N/A
135	+++	N/A
136	+++	N/A
137	+++	N/A
138	+++	N/A
139	++++	N/A
140	++++	N/A

【０７８１】

【表２－８】

141	+++	N/A
142	+++	N/A
143	+++	N/A
144	+++	N/A
145	+++	N/A
146	+++	N/A
147	+++	N/A
148	+++	N/A
149	+++	N/A
150	+++	+++
151	+++	N/A
152	+++	N/A
153	+++	N/A
154	+++	N/A
155	+++	N/A
156	+++	N/A
157	+++	N/A
158	+++	N/A
159	+++	N/A
160	+++	++++
161	+++	++++
162	+++	+++
163	+++	N/A

【０７８２】

【表２－９】

164	+++	N/A
165	+++	++++
166	+++	+++
167	+++	N/A
168	++++	N/A
169	++++	N/A
170	+++	N/A
171	+++	N/A
172	+++	N/A
173	++++	N/A
174	+++	N/A
175	+++	++++
176	+++	N/A
177	+++	++++
178	+++	++++
179	+++	N/A
180	+++	N/A
181	+++	++++
182	+++	++++
183	+++	N/A
184	+++	N/A
185	+++	N/A
186	+++	N/A

【０７８３】

【表２－１０】

187	+++	N/A
188	++	+++
189	++++	N/A
190	+++	N/A
191	+++	N/A
192	++	++
193	++++	N/A
194	++	+++
195	++	++
196	++	++
197	+++	+++
198	++	++
199	++	++
200	++	++
201	++	++
202	++	++
203	++	++
204	+++	++
205	+++	N/A
206	++	++
207	++	N/A
208	++	N/A
209	++	++

【０７８４】

【表２－１１】

210	++	N/A
211	++	N/A
212	++	++
213	++	N/A
214	++	+++
215	++	+++
216	++	++
217	+++	N/A
218	+++	N/A
219	++++	N/A
220	+++	N/A
221	+++	N/A
222	+++	N/A
223	+++	N/A
224	++++	++++
225	++	++
226	++	+++
227	+++	N/A
228	+++	N/A
229	+++	++++
230	+++	N/A
231	+++	N/A
232	+++	++++

【０７８５】

【表２－１２】

233	+++	N/A
234	+++	N/A
235	+++	++++
236	+++	N/A
237	+++	N/A
238	++	+++
239	+++	N/A
240	+++	N/A
241	+++	N/A
242	++++	++++
243	+++	++++
244	+++	N/A
245	+++	N/A
246	+++	++++
247	++++	N/A
248	+++	++++
249	+++	N/A
250	+++	N/A
251	+++	N/A
252	++++	N/A
253	+++	N/A
254	+++	N/A
255	+++	N/A

【０７８６】

【表２－１３】

256	+++	N/A
257	+++	N/A
258	+++	N/A
259	+++	N/A
260	+++	N/A
261	+++	N/A
262	+++	N/A
263	+++	N/A
264	+++	N/A
265	+++	N/A
266	+++	N/A
267	+++	+++
268	+++	N/A
269	+++	N/A
270	++++	N/A
271	+++	N/A
272	++	++
273	+++	N/A
274	+++	N/A
275	+++	N/A
276	++++	N/A
277	++++	N/A
278	+++	N/A

【０７８７】

【表２－１４】

279	++	++
280	+++	N/A
281	+++	++++
282	++	++
283	++	++
284	++	++
285	++	++
286	+++	N/A
287	++	++++
288	+++	++
289	+++	++++
290	+++	++
291	++	++
292	+++	++
293	++	++
294	+++	+++
295	+++	N/A
296	++++	N/A
297	++	++
298	++	++
299	++	++
300	++	+
301	+++	++++

【０７８８】

【表２－１５】

302	++	++
303	++	++
304	+++	+++
305	++	++
306	++	++
307	++	++
308	+++	++
309	+++	+
310	++	++
311	++	++
312	++	N/A
313	++	+
314	++	+
315	++	++
316	++	++
317	+++	N/A
318	++++	N/A
319	++	++++
320	++	++
321	++	++
322	+++	N/A
323	+++	++
324	++	+

【０７８９】

【表２－１６】

325	++	+
326	++	+
327	+++	N/A
328	+++	++++
329	+++	++++
330	+++	++++
331	++++	N/A
332	+++	N/A
333	++	+++
334	+++	++++
335	++	++++
336	++	++++
337	+++	N/A
338	+++	++++
339	++++	N/A
340	++	++++
341	+++	++++
342	+++	N/A
343	+++	N/A
344	+++	N/A
345	+++	N/A
346	+++	N/A
347	+++	++++

【０７９０】

【表２－１７】

348	+++	N/A
349	++	+
350	+++	++++
351	+++	++++
352	+++	++++
353	+++	N/A
354	++	+
355	++	++
356	++	++
357	+++	N/A
358	+++	N/A
359	++	++
360	++	+
361	++	++
362	++	+
363	++	++
364	++	+
365	++	++
366	+++	N/A
367	++	++
368	++	+++
369	++	++
370	+++	++++

【０７９１】

【表２－１８】

371	+++	N/A
372	+++	N/A
373	+++	N/A
374	++++	N/A
375	+++	N/A
376	+++	N/A
377	++++	N/A
378	+++	N/A
379	+++	N/A
380	+++	N/A
381	+++	N/A
382	+++	N/A
383	+++	N/A
384	+++	N/A
385	+++	++++
386	+++	N/A
387	++++	N/A
388	+++	N/A
389	++++	N/A
390	+++	N/A
391	+++	++++
392	+++	N/A
393	++	++

【０７９２】

【表２－１９】

394	N/A	++
395	N/A	+
396	N/A	+
397	N/A	++
398	N/A	+
399	N/A	+
400	N/A	++
401	N/A	+
402	N/A	+
403	N/A	+
404	N/A	+
405	N/A	+
406	N/A	+
407	N/A	+
408	N/A	+
409	N/A	+
410	N/A	+
411	N/A	+
412	N/A	++++
413	N/A	++
414	N/A	++
415	N/A	+
416	N/A	+

【０７９３】

【表２－２０】

417	N/A	+
418	N/A	+
419	N/A	++++
420	N/A	+
421	N/A	+
422	N/A	++++
423	N/A	+
424	N/A	++
425	N/A	++++
426	N/A	++
427	N/A	++++
428	N/A	++++
429	N/A	++
430	N/A	++
431	N/A	+
432	N/A	++++
433	N/A	++++
434	N/A	++++
435	N/A	++++
436	N/A	++++
437	N/A	+
438	N/A	++++
439	N/A	++++

【０７９４】

【表２－２１】

440	N/A	++++
441	N/A	+
442	N/A	+
443	N/A	++++
444	N/A	++++
445	N/A	++++
446	N/A	++++
447	N/A	+
448	N/A	++++
449	N/A	+++
450	N/A	++
451	N/A	++++
452	N/A	+
453	N/A	++
454	N/A	+
455	N/A	+
456	N/A	+
457	N/A	+
458	N/A	+
459	N/A	+
460	N/A	++++
461	N/A	++++
462	N/A	+++

【０７９５】

【表２－２２】

463	N/A	++
464	N/A	++++
465	N/A	++++
466	N/A	++++
467	N/A	++
468	N/A	+++
469	N/A	++++
470	N/A	++++
471	N/A	++
472	N/A	++++
473	N/A	+++
474	N/A	++
475	N/A	++
476	N/A	++++
477	N/A	++++
478	N/A	++++
479	N/A	++++
480	N/A	++++
481	N/A	++++
482	N/A	++++
483	N/A	++++
484	N/A	++++
485	N/A	++++

【０７９６】

【表２－２３】

486	N/A	+++
487	N/A	++++
488	N/A	++++
489	N/A	++++
490	N/A	++++
491	N/A	++
492	N/A	+
493	N/A	+
494	N/A	+
495	N/A	+
496	N/A	+
497	N/A	++
498	N/A	+
499	N/A	++
500	N/A	+
501	N/A	++++
502	N/A	++++
503	N/A	++++
504	N/A	++
505	N/A	++++
506	N/A	++++
507	N/A	++++
508	N/A	++++

【０７９７】

【表２－２４】

509	N/A	++++
510	N/A	++
511	N/A	+
512	N/A	++++
513	N/A	++++
514	N/A	++
515	N/A	++++

【０７９８】
報告されたＧＬＰ－１活性
選択されたＧＬＰ－１調節剤についての活性データを表３に表示する。ＧＬＰ－１（ＲＰ－１０１８６８）ＰＡＭ活性範囲を以下の通り示す。＋は１０ｎＭ未満の活性を示し、＋＋は１０～１００ｎＭの間の活性を示し、＋＋＋は１００～１０００ｎＭの間の活性を示し、＋＋＋＋は１０００ｎＭ超の活性を示す。Ｎ／Ａは入手不可を示す。
【０７９９】
【表３】

表３

化合物番号	GLP-1 (RP-101868) PAM活性
1	+
2	++
73	+++
74	++++
79	+++
80	++
81	+++

【０８００】
薬物動態アッセイ。
【０８０１】
ラットにおける絶対経口生物学的利用能の測定
薬物動態試験はすべて、空腹状態の雌Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｅｌｙラット（Ｓｉｍｏ

ｎｓｅｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓまたは Ｈａｒｌａｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）で行った。ラットはＡＬＡＡＣ認定施設内に収容し、本研究は、施設内動物実験委員会（Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ）（ＩＡＣＵＣ）によって承認されたものであった。動物は、実験開始前に少なくとも４８時間、実験室に馴化させた。

【０８０２】

化合物を、２０％のヒドロキシβシクロデキストリンもしくは２０％のＣａｐｔｉｓｏｌと８０％の２５ｍＭ $NaPO_4$ 緩衝液（ｐＨ８）（静脈内輸注）、または５％ＤＭＳＯ／５％Ｔｗｅｅｎ２０と９０％水（経口強制投与もしくは腹腔内注射）で製剤化した。投薬液の濃度はＨＰＬＣ－ＵＶによって確認した。静脈内投薬では、化合物を、動物を手で押さえて尾静脈内に投与した（ｎ＝３ラット／化合物）。静脈内用量は１ｍｇ／ｋｇとした。経口投薬は強制投与によるものとし、標準的なステンレス鋼強制投与針を使用した（ｎ＝２～４ラット／化合物）。経口液用量は５ｍｇ／ｋｇとした。化合物１および３では、経口液用量を３０ｍｇ／ｋｇとした。どちらの投与経路の場合も、血液を、抗凝固剤としてＥＤＴＡ二カリウムを入れたＢＤ Ｍｉｃｒｏｔａｉｎｅｒチューブ内に、投薬後８つの時点で収集し、最終試料は投与の２４時間後に採取した。血漿を遠心分離によって分離し、ポリプロピレン製９６ウェルプレートに移し、分析まで４℃で維持した。

【０８０３】

１５０μＬのアセトニトリルを５０μＬの血漿に添加することによりタンパク質を析出させた。プレートをプレート振盪機で１分間混合してタンパク質の析出を助長させ、次いで、３，０００ｒｐｍで１０分間遠心分離してタンパク質をペレット化した。上清をきれいなプレートに移し、３，０００ｒｐｍで１０分間遠心分離して残留固形物質をペレット化した後、ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ分析を行った。較正曲線用の標準を、５μＬの化合物ストック（ＤＭＳＯ中）を未処置動物由来のラット血漿に入れることにより調製した。０．１４ｎＭ～３００ｎＭの範囲に及ぶ８点標準曲線を、各バイオ解析操作に含めた。標準は、ラット薬物動態試料と同一の加工処理をした。

【０８０４】

ラット薬物動態試料の濃度は、標準化されたＨＰＬＣ－ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ法を使用し、８点標準曲線と比較して測定した。システムは、Ｌｅａｐ ＣＴＣ Ｐａｌインジェクタ、Ａｇｉｌｅｎｔ １２００ ＨＰＬＣ（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ ４０００ ＱＴｒａｐと連結されたバイナリーポンプを有する）からなるものとした。化合物は、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ８（２）２０×２ｍｍ ２μｍ Ｍｅｒｃｕｒｙ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ（Ｓｅｃｕｒｉｔｙ Ｇｕａｒｄを備えている）でクロマトグラフィー処理した。０．１％ギ酸を含む水からなる移動相Ａと０．１％ギ酸を含むアセトニトリルからなる移動相Ｂを０．７から０．８ｍＬ／分まで変化する流速で用いる勾配法を使用した。イオンは、ポジティブイオン化モードでエレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）インターフェースを使用して発生させた。各化合物に特異的な多重反応モニタリング（ＭＲＭ）法を開発した。加熱ネブライザは５００℃に設定し、ネブライザ電流は５．１μＡとした。娘イオンの発生に使用した衝突エネルギーは２９～８０Ｖの範囲であった。各化合物に特異的な物質移動のＭＲＭから得たピーク面積を定量に使用した。方法の定量限界は典型的には１．２ｎＭであった。データを収集し、Ａｎａｌｙｓｔソフトウェアバージョン１．５．１を使用して解析した。時間に対する血中濃度のデータを、ノンコンパートメント法（ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ Ｐｈｏｅｎｉｘバージョン６．２；経口または腹腔内投薬ではモデル２００および静脈内輸注ではモデル２０２）を使用して解析した。絶対経口生物学的利用能（％）は以下の式を使用して算出した：

（経口ＡＵＣ×ＩＶ用量）／（ＩＶ ＡＵＣ×経口用量）×１００。

【０８０５】

選択されたＧＬＰ－１調節剤についての活性データおよびＰＫデータを表４に表示する。Ｎ／Ａは入手不可を示す。

【０８０６】

【表４－１】

表4

化合物番号	EC_{20} GLP-1 (9-36) PAM活性 EC_{50} (μM)	EC_{20} GLP-1 (9-36) PAM活性 最大 cAMP (nM)	ラット－経口 生物学的利用能 (%)
1	3.6	240	< 1.0
3	1.3	284	< 1.0
4	2.4	371	N/A
16	1.2	293	N/A
17	1.5	281	N/A
18	3.1	182	N/A
39	2.5	273	N/A

【０８０７】

【表４－２】

40	2.1	397	N/A
46	7.0	252	N/A
192	1.3	248	N/A
314	0.5	307	N/A
354	0.3	297	2.0
355	2.9	266	2.0
360	0.5	290	2.0
361	2.7	234	N/A
362	0.3	281	8.0
363	3.2	237	3.0
364	0.4	278	10.0
405	0.3	206	8.0
411	0.2	258	10.0
441	0.5	167	5.0
457	0.2	266	19.4
458	0.2	302	14.8
496	0.5	310	7.0

【配列表】
2016128509000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
A61K 31/351	*(2006.01)*	A61K	31/351		4C054
A61K 31/36	*(2006.01)*	A61K	31/36		4C055
A61K 31/37	*(2006.01)*	A61K	31/37		4C056
A61K 31/381	*(2006.01)*	A61K	31/381		4C062
A61K 31/404	*(2006.01)*	A61K	31/404		4C063
A61K 31/41	*(2006.01)*	A61K	31/41		4C086
A61K 31/415	*(2006.01)*	A61K	31/415		4C204
A61K 31/4196	*(2006.01)*	A61K	31/4196		4C206
A61K 31/42	*(2006.01)*	A61K	31/42		4H006
A61K 31/421	*(2006.01)*	A61K	31/421		
A61K 31/423	*(2006.01)*	A61K	31/423		
A61K 31/4245	*(2006.01)*	A61K	31/4245		
A61K 31/426	*(2006.01)*	A61K	31/426		
A61K 31/428	*(2006.01)*	A61K	31/428		
A61K 31/44	*(2006.01)*	A61K	31/44		
A61K 31/4406	*(2006.01)*	A61K	31/4406		
A61K 31/4409	*(2006.01)*	A61K	31/4409		
A61K 31/4439	*(2006.01)*	A61K	31/4439		
A61K 31/4458	*(2006.01)*	A61K	31/4458		
A61K 31/4462	*(2006.01)*	A61K	31/4462		
A61K 31/4465	*(2006.01)*	A61K	31/4465		
A61K 31/454	*(2006.01)*	A61K	31/454		
A61K 31/47	*(2006.01)*	A61K	31/47		
A61K 31/472	*(2006.01)*	A61K	31/472		
A61K 31/4725	*(2006.01)*	A61K	31/4725		
A61K 31/495	*(2006.01)*	A61K	31/495		
A61K 31/498	*(2006.01)*	A61K	31/498		
A61K 31/505	*(2006.01)*	A61K	31/505		
A61K 31/517	*(2006.01)*	A61K	31/517		
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/5377		
A61K 31/54	*(2006.01)*	A61K	31/54		
C07D 209/08	*(2006.01)*	C07D	209/08		
C07D 211/34	*(2006.01)*	C07D	211/34		
C07D 213/79	*(2006.01)*	C07D	213/79		
C07D 213/80	*(2006.01)*	C07D	213/80		
C07D 213/81	*(2006.01)*	C07D	213/81		
C07D 213/82	*(2006.01)*	C07D	213/82		
C07D 215/48	*(2006.01)*	C07D	215/48		
C07D 217/04	*(2006.01)*	C07D	217/04		
C07D 231/12	*(2006.01)*	C07D	231/12	B	
C07D 239/26	*(2006.01)*	C07D	239/26		
C07D 239/74	*(2006.01)*	C07D	239/74		
C07D 241/42	*(2006.01)*	C07D	241/42		
C07D 241/44	*(2006.01)*	C07D	241/44		
C07D 249/08	*(2006.01)*	C07D	249/08	535	
C07D 257/04	*(2006.01)*	C07D	257/04	D	
C07D 261/18	*(2006.01)*	C07D	261/18		

Ｃ０７Ｄ 263/32	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 263/32	
Ｃ０７Ｄ 263/34	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 263/34	
Ｃ０７Ｄ 263/56	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 263/56	
Ｃ０７Ｄ 263/57	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 263/57	
Ｃ０７Ｄ 271/06	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 271/06	
Ｃ０７Ｄ 271/10	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 271/10	
Ｃ０７Ｄ 277/56	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 277/56	
Ｃ０７Ｄ 277/64	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 277/64	
Ｃ０７Ｄ 295/20	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 295/20	
Ｃ０７Ｄ 295/155	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 295/155	
Ｃ０７Ｄ 295/15	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 295/15	
Ｃ０７Ｄ 307/24	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 307/24	
Ｃ０７Ｄ 307/54	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 307/54	
Ｃ０７Ｄ 307/56	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 307/56	
Ｃ０７Ｄ 307/78	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 307/78	
Ｃ０７Ｄ 309/06	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 309/06	
Ｃ０７Ｄ 309/08	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 309/08	
Ｃ０７Ｄ 311/16	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 311/16	
Ｃ０７Ｄ 317/68	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 317/68	
Ｃ０７Ｄ 333/38	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 333/38	
Ｃ０７Ｄ 413/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 413/04	
Ｃ０７Ｄ 413/12	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 413/12	
Ａ６１Ｐ 3/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 3/00	
Ａ６１Ｐ 3/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 3/04	
Ａ６１Ｐ 3/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 3/10	
Ａ６１Ｐ 25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 25/00	１０１
Ａ６１Ｐ 43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 43/00	１１１
Ｃ０７Ｃ 271/28	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 271/28	
Ｃ０７Ｃ 311/08	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 311/08	
Ｃ０７Ｃ 235/56	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 235/56	
Ｃ０７Ｃ 229/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 229/14	
Ｃ０７Ｃ 237/36	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 237/36	
Ｃ０７Ｃ 323/62	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 323/62	
Ｃ０７Ｃ 317/44	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 317/44	
Ｃ０７Ｃ 233/51	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 233/51	
Ｃ０７Ｃ 255/57	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 255/57	
Ｃ０７Ｃ 237/22	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 237/22	
Ｃ０７Ｃ 233/83	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 233/83	
Ｃ０７Ｃ 317/40	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 317/40	ＺＮＡ

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 マーカス エフ. ボーム
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１０４, サンディエゴ, メープル ストリート ２８１１
(72)発明者 エスタ マーティンボロー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２４, サンディエゴ, ポートベロ ドライブ １１１２８
(72)発明者 マニーシャ ムージャニ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２７, サンディエゴ, レーガン グレン ８３８９

(72)発明者 田宮 淳子
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２０５７, オーシャンサイド, アーガス ウェイ ２５８
(72)発明者 リーミン ファン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２９, サンディエゴ, アドルフィア コート １２７８８
(72)発明者 トーマス ファウラー
イギリス国 エルイー１４ ４イーゼット メルトン モーブレー, スタザン, ブラックスミス エンド １５
(72)発明者 アンドリュー ノヴァック
イギリス国 エヌジー１０ ４エヌエイチ ノッティンガム, ロング イートン, アッパー ウェリントン ストリート ３５
(72)発明者 プレムジ メガーニ
イギリス国 エルイー１１ ３エスディー レスターシャー, ラフバラ, ニコルソン ロード ２３
(72)発明者 エネガーシ ブラマカリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１３１, サンディエゴ, スプルース ラン ドライブ １１７９５ ナンバー シー
(72)発明者 アダム リチャード イエーガー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１９４１, ラ メサ, ノーマル アベニュー ７９５８

Ｆターム(参考) 4C023 HA02
4C031 MA10
4C033 AD03 AD17 AD20
4C034 AB20
4C037 DA12 HA30
4C054 AA02 CC01 CC02 CC03 DD01 DD04 DD18 EE01 EE04 EE18
FF01 FF04 FF18 FF38
4C055 AA01 BA01 BA02 BA03 BA06 BA08 BA13 BA42 BA58 BB02
BB04 BB11 CA01 CA02 CA03 CA06 CA08 CA13 CA33 CA42
CA57 CA58 CB02 CB04 CB10 CB11 DA01 DA06 DA08 DA13
DA33 DB04 DB10
4C056 AA01 AB01 AB02 AC01 AC02 AC05 AC07 AD01 AD03 AE03
BA03 BA13 BB14 BC01 CA03 CA09 CC01 CC03 CD01
4C062 AA12 EE23
4C063 AA01 BB01 BB09 CC58 DD06 DD10 DD11 DD15 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BA07 BA13 BA19 BB02 BC13 BC17
BC21 BC28 BC30 BC36 BC42 BC46 BC50 BC52 BC60 BC62
BC67 BC69 BC70 BC71 BC73 BC82 BC84 BC88 GA07 GA08
GA09 GA12 NA14 ZA03 ZA70 ZC21 ZC35 ZC42
4C204 BB01 CB03 DB01 EB01 FB03 GB21
4C206 AA01 AA02 AA03 GA31 GA37 JA11 JA19 JA44 MA01 MA04
NA14 ZA03 ZA70 ZC21 ZC35 ZC42
4H006 AA01 AB20 AB27 BJ50 BM10 BM30 BM71 BM72 BP30 BS10
BT36 BU46 BV72 BV74 RA42 TA02 TA04

【外国語明細書】
2016128509000001.pdf