

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-518888

(P2013-518888A)

(43) 公表日 平成25年5月23日 (2013.5.23)

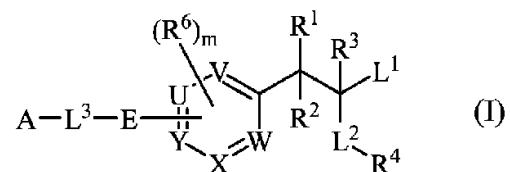
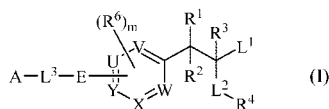
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 217/26 (2006.01)	C O 7 D 217/26	4 C O 3 3
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 3 4
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C O 5 6
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	4 C O 6 3
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 154 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2012-552055 (P2012-552055)	(71) 出願人	512201616
(86) (22) 出願日	平成23年2月2日 (2011.2.2)		アーガシナ インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成24年9月25日 (2012.9.25)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/023482		ディエゴ ジェネラル アトミクス 3 5
(87) 国際公開番号	W02011/097300		5 O ビルディング 2 スイート 5 6
(87) 国際公開日	平成23年8月11日 (2011.8.11)		5
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2010/000141	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成22年2月2日 (2010.2.2)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(74) 代理人	100102118
			弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 非ペプチド G L P - 1 受容体調節因子としてのフェニルアラニン誘導体およびその使用

(57) 【要約】

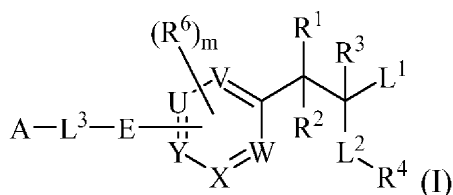
式 I などの非ペプチド G L P - 1 受容体調節因子化合物、そのような化合物を含む薬学的組成物、およびその調製プロセスを、本明細書に提供する。代謝障害を治療するためのそれらの使用の方法も提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ： 10
式中、

Aは、C₃ - 8 カルボシクリル、C₆ - 14 アリール、C₇ - 15 アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

Eは、結合、C₂ - 6 アルケニレン、C₂ - 6 アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、カルボシクリレン、ヘテロシクリレンであり、但し、Eは、4-オキソイミダゾリジニレンではなく、

L³は、結合、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NR^{1a}-、-NR^{1a}C(O)-、-O-、-OC(O)O-、-OC(O)NR^{1a}-、-NR^{1a}C(O)O-、-OS(O)-、-S(O)O-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-OS(O)NR^{1a}-、-NR^{1a}S(O)O-、-OS(O)₂NR^{1a}-、-NR^{1a}S(O)₂O-、-NR^{1a}-、-NR^{1a}C(O)NR^{1d}-、-NR^{1a}S(O)NR^{1d}-、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1d}-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)NR^{1a}-、-NR^{1a}S(O)-、-S(O)₂NR^{1a}-、または-NR^{1a}S(O)₂-であり、但し、(a) EおよびL³は、同時に両方とも結合であることはなく、かつ (b) L³-Eと一緒に-O-であるとき、R⁶は、ヨードまたはベンゾキシではなく、 20

mは、0、1、2、3、または4の整数であり、

L¹は、-CH₂OH、-CONH₂、-CO₂H、-P(O)(OH)₂、-P(OH)₂、テトラゾリル、または3-ヒドロキシイソオキサゾリルからなる群から選択されるカルボキシレートバイオアイソスターであり、 30

L²は、-CH₂N(R⁵)-、-N(R⁵)CH₂-、-N(R⁵)-、-O-、-S-、-C(O)NR⁵-、-NR⁵C(O)-、-CH₂C(O)NR⁵-、-NR⁵C(O)CH₂-、-CH=CH-C(O)NR⁵-、-NR⁵C(O)-CH=CH-、-C≡C-C(O)NR⁵-、-NR⁵C(O)-C≡C-、-S(O)NR⁵-、-NR⁵S(O)-、-S(O)₂NR⁵-、-NR⁵S(O)₂-、-NR⁵C(O)NR^{5a}-、-NR⁵S(O)₂NR^{5a}-、-CH₂NR⁵S(O)₂NR^{5a}-、-NR⁵S(O)₂NR^{5a}CH₂-、-NR⁵C(O)-アルキレン、-NR⁵S(O)-アルキレン、-NR⁵S(O)₂-アルキレン、-NR⁵C(O)-アルケニレン、-NR⁵S(O)-アルケニレン、または-NR⁵S(O)₂-アルケニレンであるか、もしくは代替的に、または代替的に、L²およびVもしくはWは、それらが結合する他の原子と一緒に5~8員の置換されていてもよいカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成するか、または代替的に、VもしくはWならびにR³、L¹、およびL²に結合する炭素原子が、それらが結合する他の原子と一緒に5~8員の置換されていてもよいカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、 40

U、V、W、X、およびYは、それぞれ独立して、C、CH、またはNであり、U、V、W、X、およびYは、VおよびWが結合する炭素原子と一緒に芳香族6員環を形成し、但し、U、V、W、X、およびYのうちの最大で3つが、NまたはNHであり、

R¹、R²、およびR³は、(i)、(ii)、(iii)、および(iv)：

(i) R¹、R²、およびR³は、それぞれ独立して、(a) 水素、ハロ、もしくはシアノ、(b) C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 8 カ 50

ルボシクリル、 $C_6 - 1_4$ アリール、 $C_7 - 1_5$ アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル、または $(c) - C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、もしくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ である、

(ii) R^1 または R^2 は、 R^3 とともに二重結合を形成し、 R^1 および R^2 のうちのもう一方は、(i) のように選択される、

(iii) R^1 、 R^2 、および R^3 のうちの2つは、一緒に連結されて、 $C_3 - 8$ カルボシクリルまたは3～8員のヘテロシクリルを形成し、3番目は、(i) のように選択される、ならびに

(iv) R^3 および V もしくは W は、それらが結合する他の原子と一緒に、 $C_5 - 8$ カルボシクリルまたは5～8員のヘテロシクリルを形成し、 R^1 および R^2 は、(i) のように選択される

から選択され、

R^4 は、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、 $C_6 - 1_4$ アリール、 $C_7 - 1_5$ アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または代替的に、 R^4 および R^5 は、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成し、

R^5 および R^{5a} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-C(O) - C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、 $C_6 - 1_4$ アリール、 $C_7 - 1_5$ アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または代替的に、 R^4 および R^5 は、一緒に連結されて、ヘテロシクリルを形成し、

R^6 は、シアノ、ハロ、アジド、ニトロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、 $C_6 - 1_4$ アリール、 $C_7 - 1_5$ アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、もしくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、

U、V、W、X、およびYが、それぞれ、独立して、CまたはCHであり、 R^1 、 R^2 、および R^3 が、水素であり、 L^1 が、 $-CONH_2$ または $-CO_2H$ であり、 L^2 が、 $-NR^5C(O)-$ であり、かつ R^4 が、ヘテロアリールーアリールであるとき、 $A - L^3 - E -$ は、シアノ基であり、

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は、独立して、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、 $C_6 - 1_4$ アリール、 $C_7 - 1_5$ アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または R^{1a} および R^{1c} は、それらが結合するCおよびN原子と一緒にヘテロシクリルを形成するか、または R^{1b} および R^{1c} は、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを

10

20

30

40

50

形成し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、A、およびE中の各アルキル、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、カルボシクリル、カルボシクリレン、アリール、アリーレン、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリレンは、1つ以上の置換基Qで置換されていてもよく、ここで、各Qは、独立して、

(a) シアノ、ハロ、アジド、およびニトロ、

(b) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基 Q^a でそれぞれがさらに置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル、ならびに

10

(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、および $-S(O)_2NR^bR^c$

から選択され、式中、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は、独立して、(i) 水素であるか、(ii) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基 Q^a でそれぞれが置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または(iii) R^b および R^c が、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成し、1つ以上の、一実施形態では、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基 Q^a で置換されていてもよく、

20

各 Q^a は、独立して、(a) シアノ、ハロ、およびニトロ、(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル、ならびに(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、および $-S(O)_2NR^fR^g$

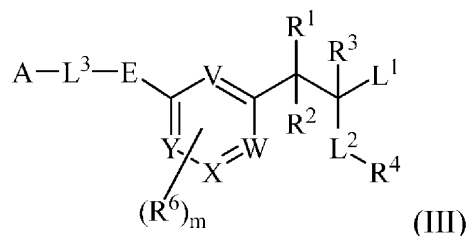
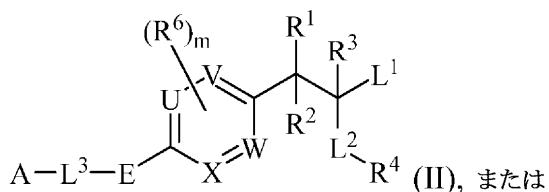
30

からなる群から選択され、各 R^e 、 R^f 、 R^g 、および R^h は、独立して、(i) 水素であるか、(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または(iii) R^f および R^g は、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成する。

40

【請求項2】

式(II)または(III)：

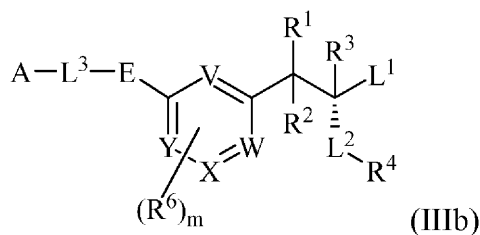
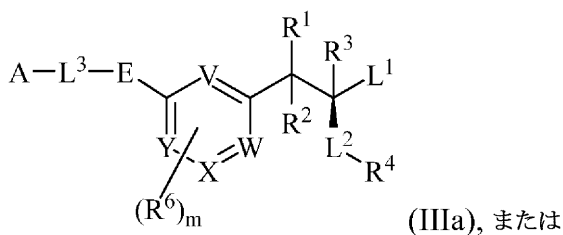
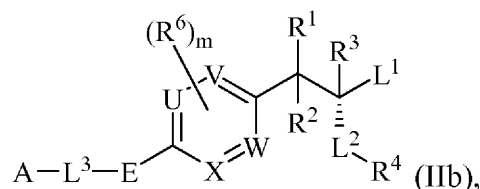
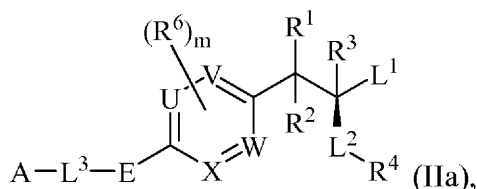


の構造を有し、式中、 A 、 L^3 、 R^6 、 E 、 m 、 Y 、 U 、 V 、 W 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、請求項1で定義されるものと同じである、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、または(IIIb)：

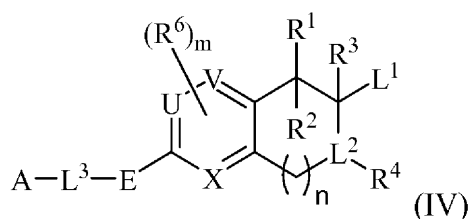


20

の構造を有し、式中、 A 、 L^3 、 R^6 、 E 、 m 、 Y 、 U 、 V 、 W 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、請求項2で定義されるものと同じである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

式(IV)：



30

の構造を有し、式中、

A 、 L^3 、 R^6 、 E 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、請求項1で定義されるものと同じであり、

m は、0、1、2、または3であり、

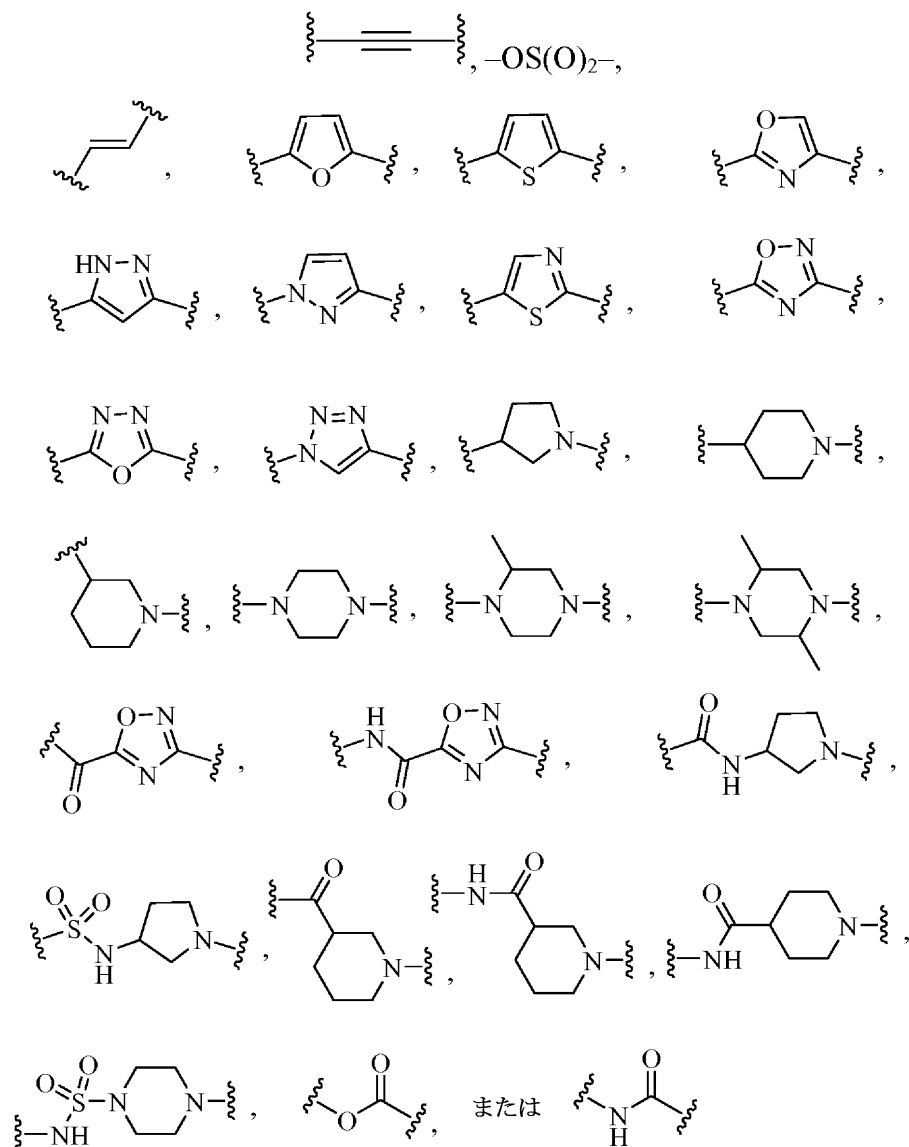
n は、0、1、2、または3であり、 n が0のとき、 L^2 は、 X に隣接する炭素原子に直接結合して、5員環を形成し、

40

(IIc)中の U 、 V 、および X は、独立して、 CH または N である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

$-L^3-E-$ は、



10

20

30

の構造を有する、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

E は、5 員ヘテロアリーレンまたは 6 員ヘテロシクリレンであり、

L³ は、結合であるか、または $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1d}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}-$ 、もしくは $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2-$ である、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

A は、1 つ以上の置換基 Q で置換されていてもよい、C₃₋₈ カルボシクリルまたは C₆₋₁₄ アリールであり、ここで、各 Q は、独立して、

(a) シアノ、ハロ、アジド、およびニトロ、ならびに

(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、および $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$

40

50

から選択され、式中、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は、独立して、(i) 水素であるか、(ii) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基 Q^a でそれぞれが置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または (iii) R^b および R^c が、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成し、1つ以上の、一実施形態では、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基 Q^a で置換されていてもよい、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R^1 および R^2 は、両方とも水素である、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物

10

【請求項9】

R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

$-L^2-R^4$ は、 $-NR^5S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR^5C(O)CH_2-C_{3-7}$ カルボシクリル、 $-NR^5C(O)CH_2-C_{6-14}$ アリール、 $-NR^5C(O)CH_2$ -ヘテロアリール、 $-NR^5C(O)CH_2$ -ヘテロシクリル、 $-N(R^5)-C_{3-7}$ カルボシクリル、 $-N(R^5)-C_{6-14}$ アリール、 $-N(R^5)$ -ヘテロアリール、 $-N(R^5)$ -ヘテロシクリル、 $-NR^5C(O)-CH=CH-C_{3-7}$ カルボシクリル、 $-NR^5C(O)-CH=CH-C_{6-14}$ アリール、 $-NR^5C(O)-CH=CH$ -ヘテロアリール、 $-NR^5C(O)-CH=CH$ -ヘテロシクリル、 $NR^5C(O)-C\equiv C-C_{3-7}$ カルボシクリル、 $NR^5C(O)-C\equiv C-C_{6-14}$ アリール、 $-NR^5C(O)-C\equiv C$ -ヘテロアリール、 $-NR^5C(O)-C\equiv C$ -ヘテロシクリル、 $-CH_2N(R^5)-C_{3-8}$ カルボシクリル、 $-CH_2N(R^5)-C_{6-14}$ アリール、 $-CH_2N(R^5)$ -ヘテロアリール、 $-CH_2N(R^5)$ -ヘテロシクリル、 $-NR^5C(O)-C_{3-7}$ カルボシクリル、 $-NR^5S(O)_2-C_{3-7}$ カルボシクリル、 $-NR^5C(O)NR^5a-C_{3-7}$ カルボシクリル、 $-NR^5S(O)_2NR^5a-C_{3-7}$ カルボシクリル、 $-NR^5C(O)-C_{6-14}$ アリール、 $-NR^5S(O)_2-C_{6-14}$ アリール、 $-NR^5C(O)NR^5a-C_{6-14}$ アリール、 $-NR^5S(O)_2NR^5a-C_{6-14}$ アリール、 $-NR^5C(O)$ -ヘテロアリール、 $-NR^5S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NR^5C(O)NR^5a$ -ヘテロアリール、 $-NR^5S(O)_2NR^5a$ -ヘテロアリール、 $-NR^5C(O)$ -ヘテロシクリル、 $-NR^5S(O)_2$ -ヘテロシクリル、 $-NR^5C(O)NR^5a$ -ヘテロシクリル、および $-NR^5S(O)_2NR^5a$ -ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルのそれぞれは、1つ以上の置換基 Q で置換されていてもよい、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

20

30

【請求項11】

R^5 および R^{5a} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、または $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、各 C_{1-6} アルキルは、1つ以上の置換基 Q で置換されていてもよい、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項12】

U、V、W、X、およびYによって形成される6員環は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、またはピペリジンである、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

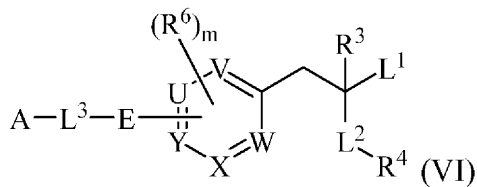
【請求項13】

mは、1または2であり、 R^6 は、(i) シアノもしくはハロであるか、または (ii) 1つ以上の置換基 Q で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルである、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

50

式 (VI) :



の構造を有し、式中、

R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

A は、 C_{3-8} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

$-L^3-E-$ は、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、アリーレン、カルボシクリレン、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリレン、 $-NR^{1a}C(O)-$ アリーレンー、 $-NR^{1a}C(O)-$ ヘテロアリーレンー、 $-NR^{1a}C(O)-$ ヘテロシクリレンー、 $-NR^{1a}S(O)_2-$ アリーレンー、 $-NR^{1a}S(O)_2-$ ヘテロアリーレンー、 $-NR^{1a}S(O)_2-$ ヘテロシクリレンー、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、または $-NR^{1a}C(O)-$ であり、

U、V、W、X、およびYは、VおよびWが結合する炭素原子と一緒に完全飽和または不飽和の6員環を形成し、

L^1 は、 $-CH_2OH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(OH)_2$ 、テトラゾリル、または3-ヒドロキシイソオキサゾリルであり、

L^2 は、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-NR^5S(O)-$ 、 $-NR^5S(O)_2-$ 、もしくは $-NR^5S(O)_2NR^{5a}-$ 、 $-NR^5C(O)-$ アルキレン、 $-NR^5S(O)-$ アルキレン、 $-NR^5S(O)_2-$ アルキレン、 $-NR^5C(O)-$ アルケニレン、 $-NR^5S(O)-$ アルケニレン、もしくは $-NR^5S(O)_2-$ アルケニレンであるか、または代替的に、 L^2 およびVもしくはWは、それらが結合する他の原子と一緒に5～8員の置換されていてよいカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、

R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

R^6 およびmは、請求項1で定義されるものと同じであり、

U、V、W、X、およびYが、それぞれ、独立して、CまたはCHであり、 R^1 、 R^2 、および R^3 が、水素であり、 L^1 が、 $-CONH_2$ または $-CO_2H$ であり、 L^2 が、 $-NR^5C(O)-$ であり、かつ R^4 が、 $-$ ヘテロアリールーアリールであるとき、 $A-L^3-E-$ は、シアノ基であり、

Aが、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、 $-L^3-E-$ が、ヘテロアリール、 $-NR^5C(O)-$ ヘテロアリール、または $-NR^5C(O)-$ ヘテロシクリルであり、かつ $-L^2-$ が、 $-NR^5C(O)-$ または $-NR^5S(O)_2-$ であるとき、 R^4 は、置換されたアリールまたは置換されたヘテロアリールであり、前記置換基は、置換されていてよいアリールまたは置換されていてよいヘテロアリールであり、

R^3 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、A、およびE中の各アルキル、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、カルボシクリル、アリール、アリーレン、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリレンは、請求項1で定義される1つ以上の置換基Qで置換されていてよく、

R^4 中の各アルキル、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、カルボシクリル、アリール、アリーレン、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリレンは、1つ以上の置換基Qで置換されていてよく、ここで、各Qは、独立して、以下の(a)、(b)、および(c)：

(a) シアノ、ハロ、アジド、およびニトロ、

(b) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基Q

^aでそれぞれが置換されていてもよい、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、および C₂ - 6 アルキニル、ならびに

(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c、および-S(O)₂NR^bR^c

10

から選択され、式中、各R^a、R^b、R^c、およびR^dは、独立して、(i) 水素であるか、(ii) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基Q^aでそれぞれが置換されていてもよい、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 7 カルボシクリル、C₆ - 1₄ アリール、C₇ - 1₅ アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または(iii) R^bおよびR^cが、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成し、1つ以上の置換基Q^aで置換されていてもよく、

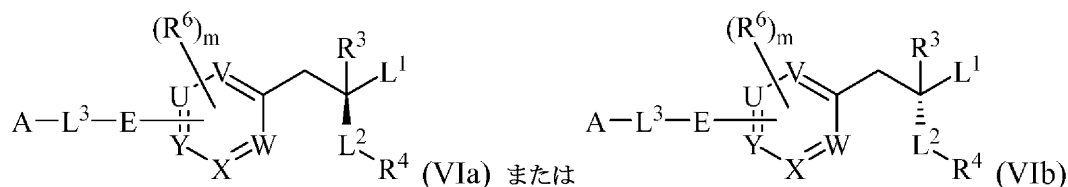
-L³-E-が-C(O)-のとき、Aは、1つ以上の置換基Q^aで置換されていてもよいC₆ - 1₄ アリールで置換されたC₆ - 1₄ アリールであり、

-L³-E-が-NR^{1a}C(O)-ヘテロアリーレン-または-NR^{1a}C(O)-ヘテロシクリレン-であるとき、Aは、1つ以上の置換基Q^aで置換されていてもよいC₆ - 1₄ アリールで置換されたC₆ - 1₄ アリールまたはヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項15】

式(VIa)または(VIb)：

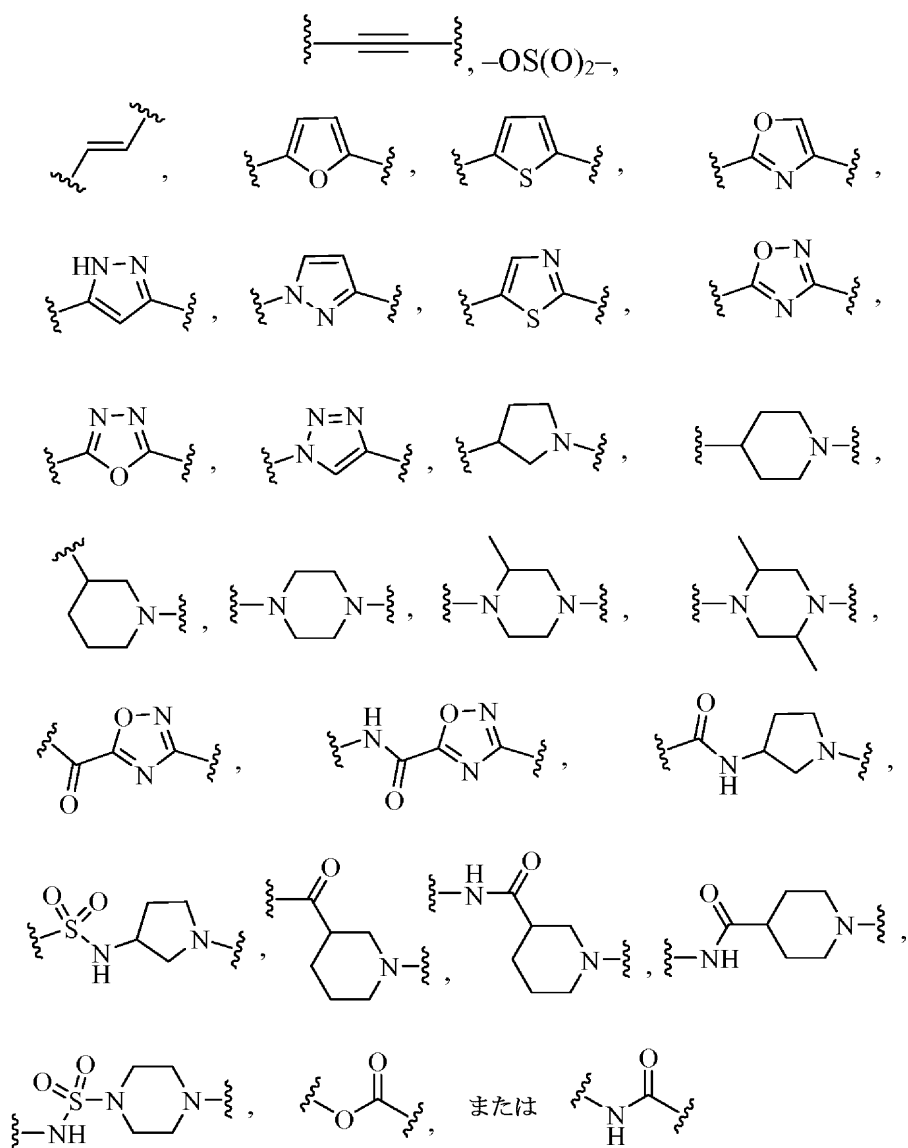


30

の構造を有し、式中、A、L³、R⁶、E、m、Y、U、V、W、X、R³、L¹、L²、およびR⁴は、請求項14で定義されるものと同じである、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

-L³-E-は、



10

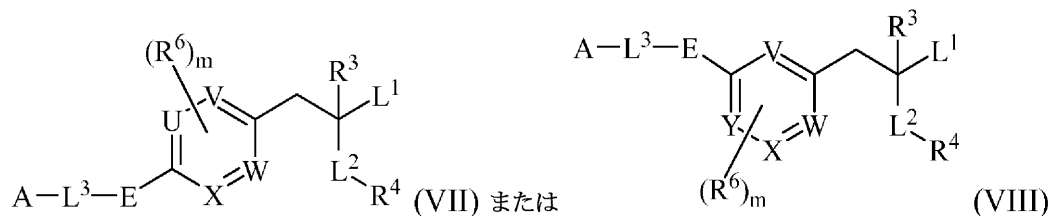
20

30

の構造を有する、請求項 1 4 または 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

式 (V I I) または (V I I I) :

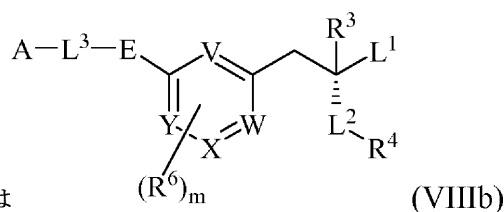
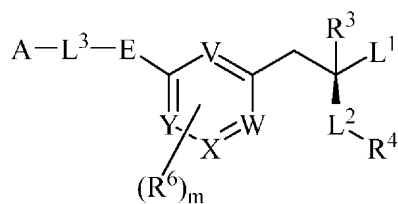
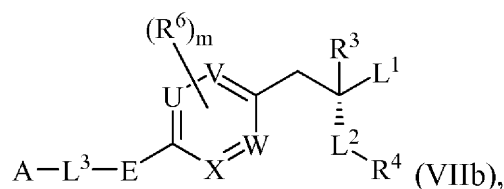
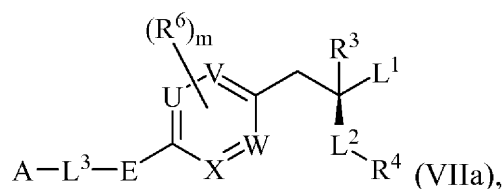


の構造を有し、式中、A、L³、R⁶、E、m、Y、U、V、W、X、R³、L¹、L²、および R⁴ は、請求項 1 4 で定義されるものと同じである、請求項 1 4 に記載の化合物。

40

【請求項 1 8】

式 (V I I a)、(V I I b)、(V I I I a)、または (V I I I b) :



10

の構造を有し、式中、A、L³、R⁶、E、m、Y、U、V、W、X、R³、L¹、L²、およびR⁴は、請求項17で定義されるものと同じである、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

Y、U、V、W、およびXは、独立して、CHまたはCH₂である、請求項14～18のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項20】

A-L³-E-は、カルボシクリル-C≡C-、アリール-C≡C-、ヘテロアリール-C≡C-、ヘテロシクリル-C≡C-、カルボシクリル-ヘテロアリーレン-、アリール-ヘテロアリーレン-、ヘテロアリール-ヘテロアリーレン-、ヘテロシクリル-ヘテロアリーレン-、アリール-C(O)O-、ヘテロアリール-C(O)O-、アリール-S(O)₂O-、ヘテロアリール-S(O)₂O-、アリール-C(O)-、アリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロアリーレン-、ヘテロアリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロシクリレン-、アリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロアリーレン-、またはヘテロアリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロシクリレン-からなる群から選択される、請求項14、15、および17～19のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項21】

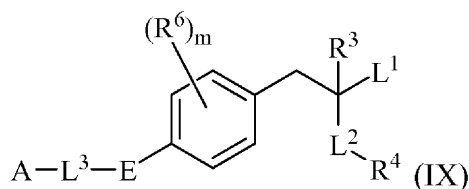
L²は、-NR⁵C(O)-、-NR⁵S(O)-、-NR⁵S(O)₂-、または-NR⁵S(O)₂NR^{5a}-であり、

30

R⁴は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇カルボシクリル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである、請求項14～20のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項22】

式(IX)：



40

の構造を有し、式中、

A-L³-E-は、カルボシクリル-C≡C-、アリール-C≡C-、ヘテロアリール-C≡C-、ヘテロシクリル-C≡C-、カルボシクリル-ヘテロアリーレン-、アリール-ヘテロアリーレン-、ヘテロアリール-ヘテロアリーレン-、ヘテロシクリル-ヘテロアリーレン-、アリール-C(O)O-、ヘテロアリール-C(O)O-、アリール-S(O)₂O-、ヘテロアリール-S(O)₂O-、アリール-C(O)-、アリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロアリーレン-、ヘテロアリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロシクリレン-、アリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロアリーレン-、またはヘテロアリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロシクリレン-からなる群から選択され、

L²は、-NR⁵C(O)-、-NR⁵C(O)CH₂-、-NR⁵S(O)-、-N

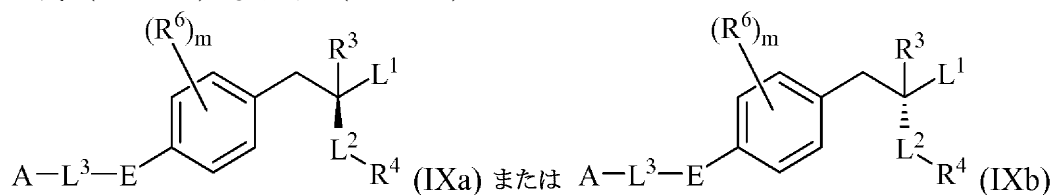
50

$R^5 S(O)_2-$ 、または $-NR^5 S(O)_2 NR^{5a}-$ であり、

R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである、請求項 14 または 17 に記載の化合物。

【請求項 23】

式 (IXa) または (IXb) :

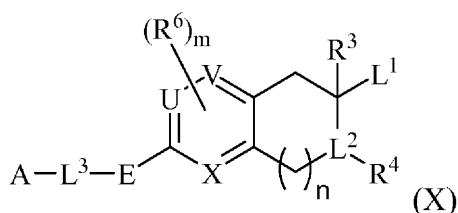


10

の構造を有し、式中、A、 L^3 、 R^6 、E、m、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、請求項 22 で定義されるものと同じである、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

式 (X) :



20

の構造を有し、式中、

A、 L^3 、 R^6 、E、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、請求項 14 で定義されるものと同じであり、

m は、0、1、2、または 3 であり、

n は、0、1、2、または 3 であり、

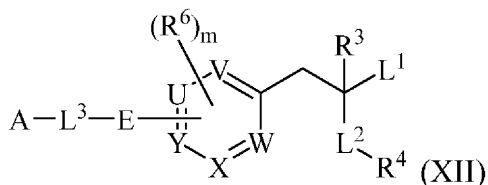
U、V、および X は、独立して、CH または N である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 25】

作動活性を有さない、請求項 14 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

式 (XII) :



30

の構造を有し、式中、

R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

A は、 C_{3-8} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

40

$-L^3-E-$ は、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、アリーレン、カルボシクリレン、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリレン、 $-C(O)-$ ヘテロアリーレン、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、または $-NR^{1a}C(O)-$ であり、

U、V、W、X、および Y は、独立して、CH、 CH_2 、または N であり、

L^1 は、 $-CH_2OH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(OH)_2$ 、テトラゾリル、または 3-ヒドロキシイソオキサゾリルであり、

L^2 は、 $-N(R^5)CH_2-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-CH_2NR^5C(O)-$ 、 $-NR^5C(O)CH_2-$ 、 $-NR^5C(O)-CH=CH-$ 、 $-NR^5C(O)-C\equiv C-$ 、 $-NR^5S(O)-$ 、 $-NR^5S(O)_2-$ 、も

50

しくは $-NR^5C(O)NR^{5a}-$ であるか、または代替的に、 L^2 および V もしくは W は、それらが結合する他の原子と一緒に5～8員の置換されていてよいカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成するか、または代替的に、 V もしくは W ならびに R^3 、 L^1 、および L^2 に結合する炭素原子が、それらが結合する他の原子と一緒に5～8員の置換されていてよいカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、

R^6 および m は、請求項1で定義されるものと同じであり、

R^4 は、 $-R^{4a}-R^q$ または $-R^{4b}$ であり、

R^{4a} は、 C_{3-7} カルボシクリレン、 C_{6-14} アリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンであり、

R^q は、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロシクリルであり、

R^{4b} は、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

R^3 、 R^6 、 R^q 、 A 、および $-L^3-E-$ 中の各アルキル、アルケニレン、アルキニレン、カルボシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリーレン、カルボシクリレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンは、請求項1に定義される1つ以上の置換基 Q で置換されていてもよく、

R^{4a} 中の各カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレン、ならびに R^{4b} 中の各カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、1つ以上の置換基 Q で置換されていてもよく、ここで、各 Q は、独立して、

(a) シアノ、ハロ、アジド、およびニトロ、

(b) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基 Q^a でそれぞれが置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニル、ならびに

(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、および $-S(O)_2NR^bR^c$

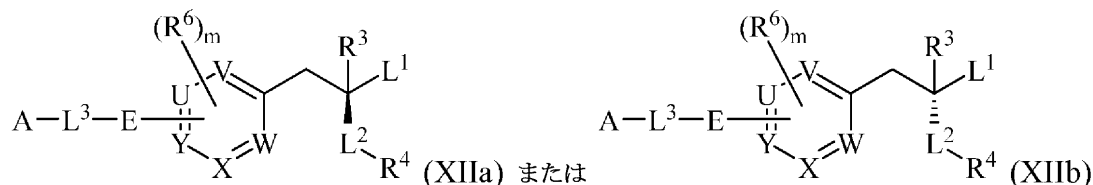
から選択され、式中、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は、独立して、(i) 水素であるか、(ii) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基 Q^a でそれぞれが置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または(iii) R^b および R^c が、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成し、1つ以上の置換基 Q^a で置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項27】

$-L^3-E-$ が、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、または $-NR^{1a}C(O)-$ であるとき、 R^4 は、 $-R^{4a}-R^q$ である、請求項26に記載の化合物。

【請求項28】

式(XIIa)または(XIIb)：



10

20

30

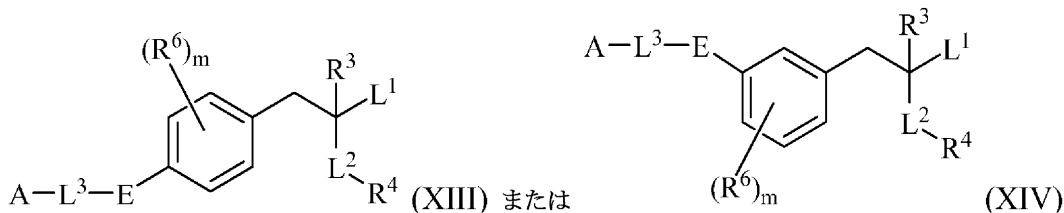
40

50

の構造を有し、式中、 A 、 L^3 、 R^6 、 E 、 m 、 Y 、 U 、 V 、 W 、 X 、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、請求項26で定義されるものと同じである、請求項26に記載の化合物。

【請求項29】

式(XIII)または(XIV)：

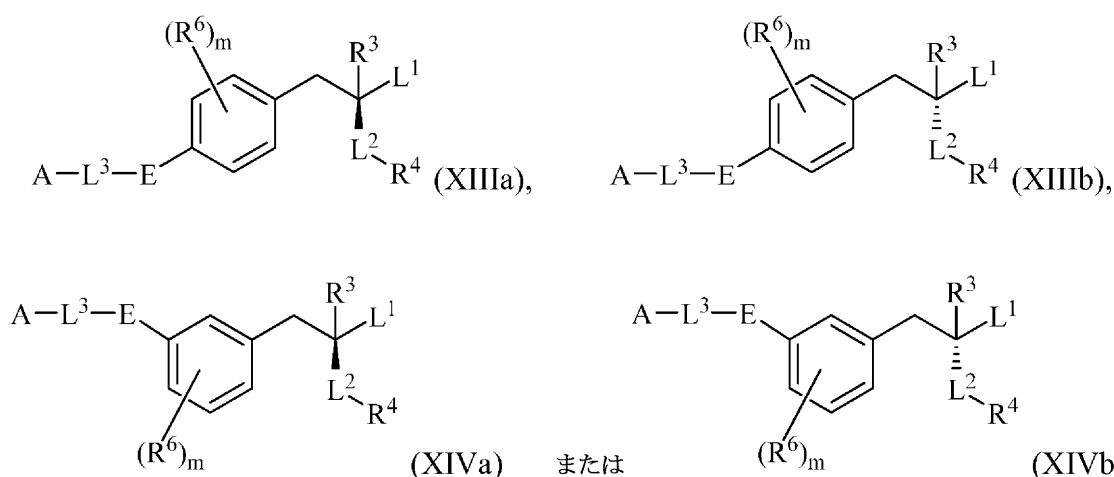


10

の構造を有し、式中、 A 、 L^3 、 R^6 、 E 、 m 、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、請求項26で定義されるものと同じである、請求項26に記載の化合物。

【請求項30】

式(XIIIa)、(XIIIb)、(XIVa)、または(XIVb)：



20

の構造を有し、式中、 A 、 L^3 、 R^6 、 E 、 m 、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、請求項29で定義されるものと同じである、請求項29に記載の化合物。

30

【請求項31】

$A-L^3-E$ は、アリーール- C_{2-6} アルケニレン、アリーール- C_{2-6} アルキニレン、アリーール-ヘテロアリーレン-、アリーール- $C(O)O$ -、アリーール- $OC(O)$ -、アリーール- $C(O)NR^{1a}$ -、アリーール- $NR^{1a}C(O)$ -、またはヘテロシクリレン- $C(O)$ -ヘテロアリーレン-である、請求項26～30のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項32】

m は、1または2であり、 R^6 は、(i)シアノもしくはハロであるか、または(ii)1つ以上の置換基 Q で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項26～31のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項33】

$A-L^3-E$ は、アリーール- C_{2-6} アルケニレン、アリーール- C_{2-6} アルキニレン、アリーール-ヘテロアリーレン-、アリーール- $C(O)O$ -、アリーール- $OC(O)$ -、アリーール- $C(O)NR^{1a}$ -、アリーール- $NR^{1a}C(O)$ -、またはヘテロシクリレン- $C(O)$ -ヘテロアリーレン-であり、

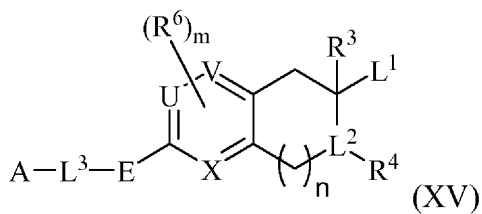
L^2 は、 $-N(R^5)CH_2-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-CH_2NR^5C(O)-$ 、 $-NR^5C(O)CH_2-$ 、 $-NR^5C(O)-CH=CH-$ 、 $-NR^5C(O)-C\equiv C-$ 、 $-NR^5S(O)-$ 、 $-NR^5S(O)_2-$ 、または $-NR^5C(O)NR^{5a}-$ であり、

R^4 は、 $-R^{4a}-R^q$ である、請求項26～32のいずれか1項に記載の化合物。

50

【請求項 34】

式 (XV) :



の構造を有し、式中、

—L³—E—は、アリーレン、ヘテロアリーレン、—C(O)O—、—OC(O)—、10
—C(O)NR^{1a}—、または—NR^{1a}C(O)—であり、

Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、

U、V、およびXは、独立して、CまたはCHであり、

nは、0、1、または2であり、

L²は、—NR⁵C(O)—または—NR⁵S(O)₂—である、請求項26に記載の化合物。

【請求項 35】

感作活性を有さない、請求項26～34のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 36】

2、5、または10 μMの濃度で、A、B、またはCの作動活性レベルと、A、B、20
またはCの感作活性レベルを有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 37】

AまたはBの作動活性レベルおよびAまたはBの感作活性レベルを有する、請求項36
に記載の化合物。

【請求項 38】

表3Aの化合物163～227からなる群から選択される、請求項36に記載の化合物
。

【請求項 39】

表2Aの化合物228～327からなる群から選択される、請求項14に記載の化合物
。

30

【請求項 40】

表1Aの化合物1～162からなる群から選択される、請求項26に記載の化合物。

【請求項 41】

請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物と、1つ以上の薬学的に許容される担体
とを含む、薬学的組成物。

【請求項 42】

さらなる治療剤をさらに含む、請求項41に記載の薬学的組成物。

【請求項 43】

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体の活性を調節する方法であって、請求
項1～40のいずれか1項に記載の化合物の有効量をGLP-1受容体を含有する細胞と40
接触させる工程を含む、方法。

【請求項 44】

対象におけるGLP-1に関連する状態もしくは疾患、またはその1つ以上の症状を治
療する方法であって、請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物の有効量を該対象に
投与する工程を含む、方法。

【請求項 45】

前記状態または疾患が、代謝障害、糖尿病、肥満、高脂血症、心血管疾患、およびそれ
らの組み合わせからなる群から選択される、請求項44に記載の方法。

【請求項 46】

対象におけるインスリン分泌を増加させるための方法であって、請求項1～40のいづ50

れか 1 項に記載の化合物の有効量を該対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 47】

対象における胃運動を減少させるための方法であって、請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を該対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 48】

対象における胃排出を遅延させるための方法であって、請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を該対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 49】

対象における血漿グルカゴンレベルを低下させるための方法であって、請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を該対象に投与する工程を含む、方法。

10

【請求項 50】

対象における食事グルカゴン分泌を抑制するための方法であって、請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を該対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 51】

対象の食物摂取を減少させるための方法であって、請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を該対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 52】

対象の食欲を減少させるための方法であって、請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を該対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 53】

請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の化合物が、さらなる治療剤と同時に投与される、請求項 44～52 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2010年2月2に出願された、「PHENYLALANINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS NON-PEPTIDE GLP-1 RECEPTOR MODULATORS」という表題の国際公開出願第 PCT/CN2010/000141 号の利益を主張し、その内容は、全ての目的について、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

発明の分野

本発明は、GLP-1 受容体の活性を調節する化合物、これらの化合物を含む組成物、これらの化合物を調製するプロセス、およびこれらの化合物の治療的使用に関する。

【背景技術】

【0003】

糖尿病は、2025年までに3億人を超える人々に影響を及ぼすと推定される増加しつつある流行病であり、有効な薬学的治療が待たれている。2型糖尿病は、全例症の90～95%の割合を占める。持続性高血漿グルコースレベルによる合併症は、心血管疾患、腎障害、神経障害、および網膜症を含む。糖尿病に対する現在の治療は、低血糖および体重増加を含む、種々の有害な副作用と関係する。加えて、2型糖尿病に対する現在の治療は、疾患を治療することはなく、患者がインスリン療法を必要とするまでの時間を延長するのみである。

40

【0004】

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、栄養摂取に応じて、腸管内分泌細胞から分泌される30アミノ酸ホルモンである。GLP-1 は、循環を通して移動し、膵臓でGLP-1 受容体に結合し、インスリン分泌の増加をもたらす。加えて、GLP-1 は、循環中に放出されるグルコースの量を低下させる胃排出を減少させることが示されている。これらの作用が組み合わせられて、血中グルコースレベルを低下させる。よって、GLP-

50

S-、-C(O)NR⁵-、-NR⁵C(O)-、-CH₂C(O)NR⁵-、-NR⁵C(O)CH₂-、-CH=CH-C(O)NR⁵-、-NR⁵C(O)-CH=CH-、-C≡C-C(O)NR⁵-、-NR⁵C(O)-C≡C-、-S(O)NR⁵-、-NR⁵S(O)-、-S(O)₂NR⁵-、-NR⁵S(O)₂-、-NR⁵C(O)NR^{5a}-、-NR⁵S(O)₂NR^{5a}-、-CH₂NR⁵S(O)₂NR^{5a}-、-NR⁵S(O)₂NR^{5a}CH₂-、-NR⁵C(O)-アルキレン、-NR⁵S(O)-アルキレン、-NR⁵S(O)₂-アルキレン、-NR⁵C(O)-アルケニレン、-NR⁵S(O)-アルケニレン、または-NR⁵S(O)₂-アルケニレンであるか、もしくはは代替的に、または代替的に、L²およびVもしくははWは、それらが結合する他の原子と一緒に5～8員の置換されていてもよいカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成するか、または代替的に、VもしくははWならびにR³、L¹、およびL²に結合する炭素原子が、それらが結合する他の原子と一緒に5～8員の置換されていてもよいカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、

U、V、W、X、およびYは、それぞれ独立して、C、CH、またはNであり、U、V、W、X、およびYは、VおよびWが結合する炭素原子と一緒に芳香族6員環を形成し、但し、U、V、W、X、およびYのうちの最大で3つが、NまたはNHであり、

R¹、R²、およびR³は、(i)、(ii)、(iii)、および(iv)：

(i) R¹、R²、およびR³は、それぞれ独立して、(a) 水素、ハロ、もしくはシアノ、(b) C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₈ カルボシクリル、C₆₋₁₄ アリール、C₇₋₁₅ アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル、または(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、もしくはは-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}である、

(ii) R¹またはR²は、R³とともに二重結合を形成し、R¹およびR²のうちのもう一方は、(i)のように選択される、

(iii) R¹、R²、およびR³のうちの2つは、一緒に連結されて、C₃₋₈ カルボシクリルまたは3～8員のヘテロシクリルを形成し、3番目は、(i)のように選択される、ならびに

(iv) R³およびVもしくははWは、それらが結合する他の原子と一緒に、C₅₋₈ カルボシクリルまたは5～8員のヘテロシクリルを形成し、R¹およびR²は、(i)のように選択される

から選択され、

R⁴は、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ カルボシクリル、C₆₋₁₄ アリール、C₇₋₁₅ アラルキル、ヘテロアリール、もしくははヘテロシクリルであるか、または代替的に、R⁴およびR⁵は、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成し、

R⁵およびR^{5a}は、それぞれ独立して、水素、C₁₋₆ アルキル、-C(O)-C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ カルボシクリル、C₆₋₁₄ アリール、C₇₋₁₅ アラルキル、ヘテロアリール、もしくははヘテロシクリルであるか、または代替的に、R⁴およびR⁵は、一緒に連結されて、ヘテロシクリルを形成し、

R⁶は、シアノ、ハロ、アジド、ニトロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ カルボシクリル、C₆₋₁₄ アリール、C₇₋₁₅ アラルキ

10

20

30

40

50

ル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、もしくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、

U、V、W、X、およびYが、それぞれ、独立して、CまたはCHであり、 R^1 、 R^2 、および R^3 が、水素であり、 L^1 が、 $-CONH_2$ または $-CO_2H$ であり、 L^2 が、 $-NR^5C(O)-$ であり、かつ R^4 が、ヘテロアリール-アリールであるとき、 $A-L^3-E-$ は、シアノ基であり、

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または R^{1a} および R^{1c} は、それらが結合するCおよびN原子と一緒にヘテロシクリルを形成するか、または R^{1b} および R^{1c} は、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、A、およびE中の各アルキル、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、カルボシクリル、カルボシクリレン、アリール、アリーレン、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリレンは、1つ以上の置換基Qで置換されていてもよく、ここで、各Qは、独立して、

(a) シアノ、ハロ、アジド、およびニトロ、

(b) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基 Q^a でそれぞれがさらに置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル、ならびに

(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、および $-S(O)_2NR^bR^c$

から選択され、式中、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は、独立して、(i) 水素であるか、(ii) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基 Q^a でそれぞれが置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または(iii) R^b および R^c は、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成し、1つ以上の、一実施形態では、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基 Q^a で置換されていてもよく、

各 Q^a は、独立して、(a) シアノ、ハロ、およびニトロ、(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル、ならびに(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC($

10

20

30

40

50

$=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、および $-S(O)_2NR^fR^g$

からなる群から選択され、各 R^e 、 R^f 、 R^g 、および R^h は、独立して、(i) 水素であるか、(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または (iii) R^f および R^g は、それらが結合する N 原子と一緒にヘテロシクリルを形成する。

【0008】

別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物を含む薬学的組成物および1つ以上の薬学的に許容される担体を提供する。

【0009】

別の実施形態では、本発明は、本発明の有効量の化合物をGLP-1受容体を含む細胞と接触させる工程を含む、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体の活性を調節する方法を提供する。

【0010】

別の実施形態では、本発明は、本発明の有効量の化合物を対象に投与する工程を含む、対象におけるGLP-1に関連する状態、疾患、および／もしくは障害、またはそれらの1つ以上の症状を治療する方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0011】

詳細な説明

本発明の化合物は、本明細書においてデータによって示されるように、GLP-1受容体の活性を調節することを含むがこれに限定されない、生物学的活性を有する。したがって、そのような化合物は、当業者により複数の用途に利用され得る。例えば、本明細書に記載する化合物は、例えば、GLP-1受容体の活性に関するいずれかの状態または疾患を治療するために使用され得る。

【0012】

定義：

本明細書に記述される開示の理解を容易にするため、いくつかの用語を以下に定義する。一般に、本明細書に使用される専門用語ならびに有機化学、薬化学、および薬理における検査手順は、周知のものであり、当該技術分野で通常利用されるものである。特に定義されない限り、本明細書に使用される全ての技術的および科学的用語は、この開示が属する当業者に通常理解される同様の意味を有する。

【0013】

「a」および「an」という用語は、量の制限を示すのではなく、むしろ参照される品目の少なくとも1つが存在することを示す。「a」および「an」という用語は、「1つ以上」または「少なくとも1つ」と交換可能に使用される。「または」または「および／または」という用語は、2つの単語もしくは表現が一緒にまたは個別に解釈されることを示すように機能的単語として使用される。「備える」、「有する」、「含む」、および「含有する」という用語は、制限のない用語（すなわち、「含むがこれに制限されない」という意味）と解釈されるものとする。同じ構成要素または特性を対象とする全ての範囲の終点は、包括的であり、独立して組み合わせることができる。

【0014】

「約」または「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値について許容される誤差を意味し、これは、一部、値がどのように測定されたか、または決定されたかに依存する。ある実施形態では、「約」または「およそ」という用語は、1、2、3、

10

20

30

40

50

または4の標準偏差内を意味する。ある実施形態では、「約」または「およそ」という用語は、所与の値または範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、または0.05%内を意味する。

【0015】

「本発明の化合物（複数可）」、「これらの化合物」、「そのような化合物（複数可）」「化合物（複数可）」、および「本化合物（複数可）」という用語は、本明細書に開示される構造式、例えば、式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XV)、またはそれらのあらゆる亜属によって包含される化合物を指し、あらゆる特定の化合物、すなわち、構造が本明細書に開示されるこれらの式、もしくはそのあらゆる亜属内の種を含む。化合物は、それらの化学構造および／または化学名によって識別され得る。化学構造および化学名が一致しない場合、化学構造が化合物の同一性の決定要因である。さらに、本化合物は、GLP-1受容体の生物学的活性を調節、すなわち、阻害または強化でき、それによって、本明細書において、「調節因子（複数可）」または「GLP-1受容体調節因子（複数可）」とも称される。これらの式、もしくはそれらのあらゆる亜属内の種を含む、式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XV)、またはあらゆる亜属の化合物は、代表的な「調節因子」である。

【0016】

本明細書に記載される化合物は、1つ以上のキラル中心および／または二重結合を含有することができ、したがって、二重結合異性体（すなわち、EおよびZ等の幾何異性体）等の立体異性体、鏡像異性体、またはジアステレオマーとして存在することができる。本発明は、単離された立体異性形態（鏡像異性体的に純粋な異性体、EおよびZ異性体等）のそれぞれ、ならびにラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、およびEとZの異性体の混合物を含む、種々の程度のキラル純度またはEおよびZ異性体の割合の立体異性体の混合物を含む。したがって、本明細書に図示される化学構造は、立体異性体的に純粋な形態（例えば、幾何学的に純粋、鏡像異性体的に純粋、またはジアステレオマー的に純粋）および鏡像異性体と立体異性体の混合物を含む、図示される化合物の全ての可能な鏡像異性体および立体異性体を包含する。鏡像異性体と立体異性体の混合物は、当業者に周知の分離技法またはキラル合成を使用して、それらの構成要素である鏡像異性体または立体異性体に分割することができる。本発明は、単離された立体異性形態のそれぞれ、ならびにラセミ混合物を含む、種々の程度のキラル純度の立体異性体の混合物を含む。種々のジアステレオマーも包含される。他の構造は、特定の異性体を図示するように見えるが、それは単に便宜上のためであり、本発明を図示されるオレフィン異性体に制限することを意図するものではない。化学名が化合物の異性形態を特定しない場合、化合物の可能な異性形態またはそれらの異性形態の混合物のうちのいずれか1つを表す。

【0017】

ある実施形態では、「光学的に活性」および「鏡像異性的に活性」とは、約50%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、約99.5%以上、または約99.8%以上の鏡像体過剰率を有する、分子の集合を指す。ある実施形態では、化合物は、問題のラセミ体の総重量に基づき、約95%以上の鏡像異性体および約5%以下の他の鏡像異性体を含む。

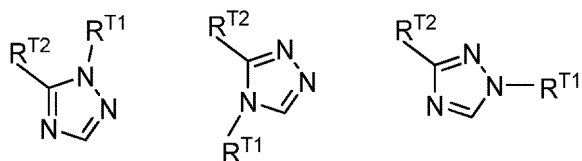
【0018】

光学的に活性な可能物の記載において、接頭辞RおよびSは、そのキラル中心（複数可）について分子の絶対配置を表すために使用される。（+）および（-）は、化合物の旋光、つまり、偏光の平面が光学的に活性な化合物によって回転された方向を表すために使用される。（-）の接頭辞は、化合物が左旋性である、つまり化合物が偏光の平面を左または逆時計回りに回転することを示す。（+）の接頭辞は、化合物が右旋性である、つまり化合物が偏光の平面を右または時計回りに回転することを示す。しかしながら、旋光の

符号である（＋）および（－）は、分子の絶対配置である R および S に関係しない。「単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはそれらの同位体の変異形、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ」という表現は、「単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくは本明細書に参照される化合物の同位体の変異形、または薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは本明細書に参照される化合物のプロドラッグ、あるいは単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくは本明細書に参照される化合物の同位体の変異形」という表現と同じ意味を有する。

【0019】

化合物は、いくつかの互変異性形態で存在することもでき、本明細書における互変異性体の 1 つの図示は、単に便宜上のためであり、示される形態の他の互変異性体も包含することを理解する。したがって、本明細書に図示される化学構造は、示される化合物の全ての可能な互変異性形態を包含する。本明細書に使用される「互変異性体」という用語は、それらが一緒に平衡状態で存在できるように、非常に容易に相互に変化する異性体を指す。例えば、ケトンおよびエノールは、1 つの化合物の 2 つの互変異性形態である。別の例として、置換された 1, 2, 4-トリアゾール誘導体は、以下に示す少なくとも 3 つの互変異性形態で存在することができる。



R^{T1} は、Hまたは置換されていてもよいアルキルであり、
 R^{T2} は、置換されていてもよいアリールである。

【0020】

「同位体の変異形」という用語は、そのような化合物を構成する原子の 1 つ以上で、非天然比率の同位体を含有する化合物を指す。ある実施形態では、化合物の「同位体の変異形」は、水素（ ^1H ）、重水素（ ^2H ）、トリチウム（ ^3H ）、炭素-11（ ^{11}C ）、炭素-12（ ^{12}C ）、炭素-13（ ^{13}C ）、炭素-14（ ^{14}C ）、窒素-13（ ^{13}N ）、窒素-14（ ^{14}N ）、窒素-15（ ^{15}N ）、酸素-14（ ^{14}O ）、酸素-15（ ^{15}O ）、酸素-16（ ^{16}O ）、酸素-17（ ^{17}O ）、酸素-18（ ^{18}O ）、フッ素-17（ ^{17}F ）、フッ素-18（ ^{18}F ）、リン-31（ ^{31}P ）、リン-32（ ^{32}P ）、リン-33（ ^{33}P ）、硫黄-32（ ^{32}S ）、硫黄-33（ ^{33}S ）、硫黄-34（ ^{34}S ）、硫黄-35（ ^{35}S ）、硫黄-36（ ^{36}S ）、クロリン-35（ ^{35}Cl ）、クロリン-36（ ^{36}Cl ）、クロリン-37（ ^{37}Cl ）、臭素-79（ ^{79}Br ）、臭素-81（ ^{81}Br ）、ヨウ素-123（ ^{123}I ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）、ヨウ素-127（ ^{127}I ）、ヨウ素-129（ ^{129}I ）、およびヨウ素-131（ ^{131}I ）を含むがこれらに限定されない、非天然比率の 1 つ以上の同位体を含有する。ある実施形態では、化合物の「同位体の変異形」は、安定した形態、つまり、非放射性である。ある実施形態では、化合物の「同位体の変異形」は、水素（ ^1H ）、重水素（ ^2H ）、炭素-12（ ^{12}C ）、炭素-13（ ^{13}C ）、窒素-14（ ^{14}N ）、窒素-15（ ^{15}N ）、酸素-16（ ^{16}O ）、酸素-17（ ^{17}O ）、酸素-18（ ^{18}O ）、フッ素-17（ ^{17}F ）、リン-31（ ^{31}P ）、硫黄-32（ ^{32}S ）、硫黄-33（ ^{33}S ）、硫黄-34（ ^{34}S ）、硫黄-36（ ^{36}S ）、クロリン-35（ ^{35}Cl ）、クロリン-37（ ^{37}Cl ）、臭素-79（ ^{79}Br ）、臭素-81（ ^{81}Br ）、およびヨウ素-127（ ^{127}I ）を含むがこれらに限定されない、非天然比率の 1 つ以上の同位体を含有する。ある実施形態では、化合物の「同位体の変異形」は、不安定な形態、つまり、放射性である。ある実施形態では、化合物の「同位体の変異形」は、トリチウム（ ^3H ）、炭素-11（ ^{11}C ）、炭素-14（ ^{14}C ）、窒素-13（ ^{13}N ）、酸素-14（ ^{14}O ）、酸素-15（ ^{15}O ）、フッ素-18（ ^{18}F ）、リン-32（ ^{32}P ）、リン-33（ ^{33}P ）、硫黄-35（ ^{35}S ）、クロリン-36（ ^{36}Cl ）、ヨウ素-123（ ^{123}I ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）、ヨウ素-129（ ^{129}I ）、およびヨウ素-131（ ^{131}I ）を含むがこれらに限定されない、非天然比率の 1 つ以上の同位体を含有する。

(^{129}I)、およびヨウ素-131 (^{131}I) を含むがこれらに限定されない、非天然比率の1つ以上の同位体を含有する。本明細書に提供される化合物において、当業者の判断に従い、実行可能であれば、あらゆる水素は、例えば、 ^2H であり得る、またはあらゆる炭素は、例として、 ^{13}C であり得る、またはあらゆる窒素は、例として、 ^{15}N であり得る、およびあらゆる酸素は、 ^{18}O であり得ることを理解する。ある実施形態では、化合物の「同位体の変異形」は、非天然比率の重水素を含有する。

【0021】

本発明の化合物の記載は、当業者に公知の化学結合の原理によって制限される。したがって、基がいくつかの置換基の1つ以上によって置換されてもよい場合、そのような置換は、化学結合の原理に従って、水性、中性、およびいくつかの公知の生理学的条件等の環境条件下で本質的に不安定ではない、および／または不安定である可能性が高いとして当業者に公知であろう化合物を得るように選択される。例えば、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、当業者に公知の化学結合の原理に従う環ヘテロ原子を介して分子の残部に結合し、それによって本質的に不安定な化合物を避ける。

【0022】

本発明の化合物は、塩として調製することが可能であるようにイオン化基を有することが多い。その場合、参照が化合物に対してなされる場合には、当該技術分野において、薬学的に許容される塩も使用され得ることを理解する。これらの塩は、無機酸または有機酸を伴う酸添加塩であってもよいが、または塩は、本発明の化合物の酸性形態である場合、無機塩基または有機塩基から調製されてもよい。しばしば、化合物は、薬学的に許容される酸または塩基のさらなる生成物として調製される、薬学的に許容される塩として調製または使用される。適切な薬学的に許容される酸および塩基は、酸添加塩を形成するための塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸、乳酸、クエン酸、または酒石酸、ならびに塩基塩を形成するための水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、カフェイン、種々のアミン類等、当該技術分野において周知である。適切な塩を調製するための方法は、当該技術分野において十分に確立されている。いくつかの場合において、化合物は、酸性および塩基性の両方の官能基を含有することができ、その場合、それらは、2つのイオン化基を有することができるが、正味電荷を有さない。薬学的に許容される塩およびそれらの製剤を調製するための標準方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、"Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PAを含む、種々の参考文献に開示されている。

【0023】

本明細書に使用される「溶媒和物」とは、溶媒化（溶媒分子を溶質分子もしくはイオンと組み合わせる）によって形成された化合物、または1つ以上の溶媒分子を有する溶質イオンもしくは分子からなる凝集物、すなわち、本発明の化合物を意味する。水が溶媒である場合、対応する溶媒和物は、「水和物」である。水和物の例としては、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、六水和物等が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩および／または本化合物のプロドラッグも、溶媒和物の形態で存在することができることを、当業者は理解するべきである。溶媒和物は、典型的には、本化合物の調製の一部であるか、または本発明の無水化合物による水分の自然吸収を通してのいずれかである水和を介して形成される。

【0024】

「エステル」という用語は、分子の $-\text{COOH}$ 機能のいずれかが $-\text{COOR}$ 機能により置換される、本化合物のあらゆるエステルを指し、これは、エステルのR部分が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびそれらの置換された誘導体を含むがこれらに限定されない、安定したエステル部分を形成するあらゆる炭素含有基である。本化合物の加水分解可能なエステルは、カルボキシルが加水分解性エステル

基の形態で存在する化合物である。つまり、これらのエステルは、薬学的に許容され、生体内で対応するカルボキシル酸に加水分解され得る。これらのエステルは、低級アルカノイルオキシアルキルエステル（例えば、ピバロイルオキシメチルおよび1-ピバロイルオキシエチルエステル）、低級アルコキシカルボニルアルキルエステル（例えば、メトキシカルボニルオキシメチル、1-エトキシカルボニルオキシエチル、および1-イソプロピルカルボニルオキシエチルエステル）、低級アルコキシメチルエステル（例えば、メトキシメチルエステル、ラクトニルエステル、ベンゾフランケトエステル、チオベンゾフランケトエステル）、低級アルカノイルアミノメチルエステル（例えば、アセチルアミノメチルエステル）を含む、従来のものであってもよい。ベンジルエステルおよびシアノメチルエステル等の、他のエステルも使用され得る。これらのエステルの他の例としては、（2, 2-ジメチル-1-オキシプロピルオキシ）メチルエステル、（1RS）-1-アセトキシエチルエステル、2-〔（2-メチルプロピルオキシ）カルボニル〕-2-ペンテニルエステル、1-〔〔（1-メチルエトキシ）カルボニル〕-オキシ〕エチルエステル、イソプロピルオキシカルボニルオキシエチルエステル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）メチルエステル、1-〔〔（シクロヘキシルオキシ）カルボニル〕オキシ〕エチルエステル、3, 3-ジメチル-2-オキソブチルエステルが挙げられる。本発明の化合物の加水分解性エステルが、従来の方法を使用して、前記化合物の遊離カルボキシルで形成され得ることは、当業者には明らかである。代表的なエステルとしては、ピバロイルオキシメチルエステル、イソプロピルオキシカルボニルオキシエチルエステル、および（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）メチルエステルが挙げられる。

10

20

【0025】

「プロドラッグ」という用語は、前駆体自体が薬学的に活性であっても、そうでなくてもよいが、投与したときに、代謝的に、または別の方法のいずれかで、関心の薬学的に活性な化合物または薬物に変換される、薬学的に活性な化合物の前駆体を指す。例えば、プロドラッグは、薬学的に活性な化合物のエステル、エーテル、またはアミドの形態であり得る。様々な種類のプロドラッグが調製され、種々の医薬品について開示されている。例えば、Bundgaard, H. and Moss, J., J. Pharm. Sci. 78: 122-126 (1989)を参照のこと。よって、通常に利用される有機合成の技法を用いて、これらのプロドラッグをどのように調製するかは、当業者には公知である。

30

【0026】

「保護基」とは、分子マスク中の反応性官能基に結合するとき、官能基の反応性を低下させる、または防止する原子の群を指す。保護基の例は、Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2nd ed. 1991)およびHarrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)に見出すことができる。代表的なアミノ保護基としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル（「CBZ」）、tert-ブトキシカルボニル（「Boc」）、トリメチルシリル（「TMS」）、2-トリメチルシリルエタンスルホニル（「SES」）、トリチルおよび置換されたトリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（「FMOC」）、ニトロベラトリルオキシカルボニル（「NVOC」）等が挙げられるが、これらに限定されない。代表的なヒドロキシ保護基としては、ヒドロキシ基がベンジルおよびトリチルエーテルならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル、およびアリルエーテル等の、アシル化またはアルキル化されるいずれかのものが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0027】

本明細書に使用される「薬学的に許容される」とは、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等なく、ヒトおよび動物の組織と接触する使用に適し、適度の利益／リスク比に見合い

50

、かつ妥当な医学的判断の範囲内でのそれらの意図される使用に効果的であることを意味する。

【0028】

「賦形剤」または「担体」とは、それとともに化合物が投与される希釈剤、アジュバント、またはビヒクルを指す。「薬学的に許容される担体」、「薬学的に許容される賦形剤」、「生理学的に許容される担体」、または「生理学的に許容される賦形剤」という用語は、液体または固体の充填剤、希釈剤、溶媒、もしくは封入材料等の、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを指す。一実施形態では、各構成要素は、薬学的製剤の他の成分と適合し、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または他の問題もしくは合併症等なく、ヒトおよび動物の組織もしくは臓器と接触する使用に適し、適度の利益／リスク比に見合うという意味で、「薬学的に許容される」。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005、Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009、Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007、Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照のこと。

【0029】

「有効量」または「治療有効量」とは、化合物が患者に投与されたときに、有益な成果が達成される本化合物の量、または代替的に、生体内または生体外で所望の活性を保有する化合物の量である。増殖性障害の場合において、有益な臨床成果は、疾患もしくは障害に関連する症状の程度または重症度の低下、ならびに／または治療の不在と比較した患者の寿命および／もしくは生活の質の増加を含む。例えば、癌患者において、「有益な臨床成果」は、腫瘍塊の減少、腫瘍増殖速度の低下、転移の減少、癌に関連する症状の重症度の低下、および／または治療の不在と比較した対象の寿命の増加を含む。対象に投与される化合物の正確な量は、疾患または状態の種類および重症度、ならびに一般健康状態、年齢、性別、体重および薬物に対する寛容性等の患者の特徴に依存する。また、増殖性障害の程度、重症度、および種類にも依存する。当業者は、これらおよび他の要因により適切な投与量を決定することができる。

【0030】

本明細書に使用される「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」という用語は、それらが非置換されるとき、CおよびHのみを含有する、直鎖、分枝鎖、および環式の一価のヒドロカルビルラジカル、ならびにそれらの組み合わせを含み、「アルキル」とは、そのような飽和一価炭化水素ラジカルを指し、「アルケニル」とは、1つ以上の炭素-炭素二重結合、一実施形態では、1～5の炭素-炭素二重結合、別の実施形態では、1つの炭素-炭素二重結合を含有する、そのような一価の炭化水素ラジカルを指し、「アルキニル」とは、1つ以上の炭素-炭素三重結合、一実施形態では、1～5の炭素-炭素三重結合、別の実施形態では、1つの炭素-炭素三重結合を含有する、直鎖状または分枝状の一価の炭化水素ラジカルを指す。それぞれのそのような基中の炭素原子の総数が、時折、本明細書に記載され、例えば、基が最大10個の炭素原子を含有する場合、 C_{1-10} または C_{1-10} もしくは C_{1-10} （または C_{1-10} もしくは C_{1-10} ）として表され得る。ヘテロ原子（典型的には、N、O、およびS）が、例えば、ヘテロアルキル基にあるように、炭素原子の置換を可能にする場合、基を説明する数は、例えば、 C_{1-6} と書かれるが、基中の炭素原子の数と、説明される環もしくは鎖のバックボーン中の炭素原子の置換として含まれるそのようなヘテロ原子の数を加えた合計を表す。環

が含まれる場合、3員環が環の最小の大きさであるため、基は少なくとも3個の炭素原子を含有することを理解する。アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基は、そのような置換が化学的に理にかなう範囲で、置換されていてもよいことが多い。

【0031】

アルキルは、本明細書に記載するように、1つ以上の置換基Qで置換されていてもよい。例えば、 C_{1-6} アルキルは、1~6個の炭素原子の直鎖状の飽和の一価の炭化水素ラジカル、または3~6個の炭素原子の分枝状の飽和の一価の炭化水素ラジカルを指す。ある実施形態では、アルキルは、1~20個 (C_{1-20})、1~15個 (C_{1-15})、1~10個 (C_{1-10})、もしくは1~6個 (C_{1-6}) の炭素原子を有する直鎖状の飽和の一価の炭化水素ラジカルであるか、または3~20個 (C_{3-20})、3~15個 (C_{3-15})、3~10個 (C_{3-10})、もしくは3~6個 (C_{3-6}) の炭素原子の分枝状の飽和の一価の炭化水素ラジカルである。本明細書に使用される直鎖状 C_{1-6} および分枝状 C_{3-6} アルキル基は、「低級アルキル」とも称される。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル（全ての異性形態を含む）、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル（全ての異性形態を含む）、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（全ての異性形態を含む）、およびヘキシル（全ての異性形態を含む）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0032】

アルケニルは、本明細書に記載するように、1つ以上の置換基Qで置換されていてもよい。「アルケニル」という用語は、当業者に理解されるように、「*cis*」もしくは「*trans*」配置、またはそれらの混合物、あるいは代替的に、「*Z*」もしくは「*E*」配置、またはそれらの混合物を有するラジカルを包含する。例えば、 C_{2-6} アルケニルは、2~6個の炭素原子の直鎖状の不飽和の一価の炭化水素ラジカル、または3~6個の炭素原子の分枝状の不飽和の一価の炭化水素ラジカルを指す。ある実施形態では、アルケニルは、2~20個 (C_{2-20})、2~15個 (C_{2-15})、2~10個 (C_{2-10})、もしくは2~6個 (C_{2-6}) の炭素原子を有する直鎖状の一価の炭化水素ラジカルであるか、または3~20個 (C_{3-20})、3~15個 (C_{3-15})、3~10個 (C_{3-10})、もしくは3~6個 (C_{3-6}) の炭素原子の分枝状の一価の炭化水素ラジカルである。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、アリル、ブテニル、および4-メチルブテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0033】

アルキニルは、本明細書に記載するように、1つ以上の置換基Qで置換されていてもよい。例えば、 C_{2-6} アルキニルは、2~6個の炭素原子の直鎖状の不飽和の一価の炭化水素ラジカル、または3~6個の炭素原子の分枝状の不飽和の一価の炭化水素ラジカルを指す。ある実施形態では、アルキニルは、2~20個 (C_{2-20})、2~15個 (C_{2-15})、2~10個 (C_{2-10})、もしくは2~6個 (C_{2-6}) の炭素原子を有する直鎖状の一価の炭化水素ラジカルであるか、または3~20個 (C_{3-20})、3~15個 (C_{3-15})、3~10個 (C_{3-10})、もしくは3~6個 (C_{3-6}) の炭素原子の分枝状の一価の炭化水素ラジカルである。アルキニル基の例としては、エチニル ($-C \equiv CH$)、プロピニル（全ての異性形態、例えば、1-プロピニル ($-C \equiv CCH_3$)）およびプロパルギル ($-CH_2C \equiv CH$) を含む）、ブチニル（全ての異性形態、例えば、1-ブチン-1-イルおよび2-ブチン-1-イル）、ペンチニル（全ての異性形態、例えば、1-ペンチン-1-イルおよび1-メチル-2-ブチン-1-イル）、およびヘキシニル（全ての異性形態、例えば、1-ヘキシン-1-イル）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0034】

「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、および「シクロアルキニル」という用語は、「アルキル」「アルケニル」、および「アルキニル」の一価のヒドロカルビルラジカルが環式であるときに言及する際、「アルキル」「アルケニル」、および「アルキニル」

50

に含まれる。「シクロアルキル」という用語は、本明細書に記載されるように、1つ以上の置換基Qで置換されていてもよい、環式の一価の炭化水素ラジカルを指す。一実施形態では、シクロアルキル基は、飽和もしくは不飽和であってもよいが、非芳香族であり、かつ／または架橋および／もしくは非架橋であり、かつ／または縮合二環式基であってもよい。ある実施形態では、シクロアルキルは、3～20個 (C_{3-20})、3～15個 (C_{3-15})、3～10個 (C_{3-10})、3～7個 (C_{3-7})の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、デカリニル、およびアダマンチルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0035】

「置換されていてもよい」という用語は、アルキル、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、テトラゾリル、ヘテロアリーレン、ヘテロアリール-アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリレン、およびヘテロシクリル-アルキル基等の基または置換基が、それぞれが独立して、例えば、

(a) 1つ以上の、一実施形態では、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基 Q^a でそれぞれがさらに置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル、および (b) ハロ、シアノ ($-CN$)、ニトロ ($-NO_2$)、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、および $-S(O)_2NR^bR^c$

20

から選択される、1つ以上の置換基Qで置換され得ることを意味することが意図され、ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は、独立して、(i) 水素であるか、(ii) 1つ以上の、一実施形態では、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基 Q^a でそれぞれが置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または (iii) R^b および R^c は、それらが結合するN原子と一緒にヘテロアリールもしくはヘテロシクリルを形成し、1つ以上の、一実施形態では、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基 Q^a で置換されていてもよい。本明細書に使用されるように、置換され得る全ての基は、特に特定されない限り、「置換されていてもよい」。

30

【0036】

一実施形態では、各 Q^a は、独立して、(a) シアノ、ハロ、およびニトロ、ならびに (b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル、ならびに (c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、および $-S(O)_2NR^fR^g$

40

50

からなる群から選択され、ここで、各 R^e 、 R^f 、 R^g 、および R^h は、独立して、(i) 水素であるか、(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または (iii) R^f および R^g は、それらが結合するN原子と一緒にヘテロアリールもしくはヘテロシクリルを形成する。

【0037】

「アセチレン」置換基は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有し、アルキル基に適するとして本明細書に記載される基で置換されていてもよい $2-10$ Cアルキニル基であり、いくつかの実施形態では、アルキニル基は、式 $-C\equiv C-R^a$ のものであり、式中、 R^a は、Hであるか、または C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} ヘテロアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} ヘテロアルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{2-8} ヘテロアルキニル、 C_{1-8} アシル、 C_{2-8} ヘテロアシル、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{7-12} アリールアルキル、もしくは C_{6-12} ヘテロアリールアルキルである。

【0038】

各 R^a 基は、ハロ、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 OR' 、 NR'_2 、 SR' 、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'CSNR'_2$ 、 $NR'C(=NR')NR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 CN 、 $COOR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $OOOR'$ 、 COR' 、および NO_2 から選択される、1つ以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、各 R' は、独立して、それぞれが、ハロ、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} ヘテロアシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル) アミノ、ヒドロキシ、アミノ、および $=O$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-6} ヘテロアシル、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{7-12} アリールアルキル、または C_{6-12} ヘテロアリールアルキルであり、2つの R' は、連結されて、 N 、 O 、および S から選択される最大3個のヘテロ原子を含んでもよい3~7員環を形成することができる。いくつかの実施形態では、 $-C\equiv C-R^a$ の R^a は、 H または Me である。

【0039】

「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、および「ヘテロアルキニル」等は、対応するヒドロカルビル(アルキル、アルケニル、およびアルキニル)基と同様に定義されるが、「ヘテロ」という用語は、バックボーン残基内に1~3個の O 、 S 、もしくは N ヘテロ原子、またはそれらの組み合わせを含有する基を指し、よって、対応するアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基の少なくとも1個の炭素原子は、特定のヘテロ原子のうちの1つによって置換され、それぞれ、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、またはヘテロアルキニル基を形成する。アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基のヘテロ形態の典型的かつ好ましい大きさは、一般に、対応するヒドロカルビル基と同じであり、ヘテロ形態上に存在し得る置換基は、ヒドロカルビル基について上述するものと同じである。化学的安定性の理由において、特に特定されない限り、そのような基は、ニトロ基またはスルホニル基のように、オキシ基が N または S 上に存在する場合を除き、3つ以上の近接するヘテロ原子を含まないことも理解する。

【0040】

同様に、「ヘテロシクリル」は、環員として少なくとも1個のヘテロ原子(典型的には、 N 、 O 、および S から選択される)を含有し、 C (炭素連結)または N (窒素連結)であり得る、環原子を介して分枝に結合する、非芳香族環式基を説明するために使用され、「ヘテロシクリルアルキル」は、リンカーを通して別の分子に結合するそのような基を説明するために使用され得る。ヘテロシクリルは、完全飽和または部分飽和であり得るが、非芳香族である。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、およびヘテロシクリルアルキル基に適した大きさおよび置換基は、アルキル基について上述

するものと同じである。ヘテロシクリル基は、典型的には、1個、2個、または3個のヘテロ原子を含有し、環員としてN、O、およびSから選択され、NまたはSは、通常、複素環式系のこれらの原子上に見られる基で置換され得る。本明細書に使用されるこれらの用語は、結合する環が芳香族でない限り、1つまたは2つの二重結合を含有する環も含む。置換されたシクロアルキル基およびヘテロシクリル基は、芳香族環または芳香族複素環に縮合されたシクロアルキルまたは複素環式環も含み、但し、基の結合点は、芳香族／芳香族複素環ではなく、シクロアルキルまたは複素環式環である。

【0041】

アルキル基同様、本明細書に記載されるシクロアルキル基およびヘテロシクリル基は、当業者に十分に理解される、それらの原子価および安定性の問題によって認められる範囲で置換され得る。シクロアルキルおよびヘテロシクリルの環または環系の置換基は、アルキル基上の配置に適する、本明細書に記載されるものを含む。

10

【0042】

本明細書に使用される「アシル」とは、カルボニル炭素原子の2つの利用可能な原子価位置のうちの1つで結合するアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアリールアルキルラジカルを含む基を包含し、ヘテロアシルは、カルボニル炭素以外の少なくとも1つの炭素がN、O、およびSから選択されたヘテロ原子によって置換された、対応する基を指す。よって、ヘテロアシルは、例えば、 $-C(=O)OR$ および $-C(=O)NR_2$ ならびに $-C(=O)-$ ヘテロアリールを含む。

【0043】

20

アシル基およびヘテロアシル基は、それらがカルボニル炭素原子の開放原子価(open valence)を通して結合する、あらゆる基または分子に結合する。典型的には、それらは、ホルミル、アセチル、ピバロイル、およびベンゾイルを含むC1-C8アシル基、ならびにメトキシアセチル、エトキシカルボニル、および4-ピリジノイルを含むC2-C8ヘテロアシル基である。アシル基またはヘテロアシル基を含むヒドロカルビル基、アリール基、およびそのような基のヘテロ形態は、一般に、アシル基またはヘテロアシル基の対応する構成要素のそれぞれの適切な置換基として本明細書に記載される置換基で置換され得る。

【0044】

「アリール」という用語は、少なくとも1つの芳香族炭素環を含有する一価の単環式芳香族基および／または一価の多環式芳香族基を指す。ある実施形態では、アリールは、6~20個(C₆-₂₀)、6~15個(C₆-₁₅)、または6~10個(C₆-₁₀)の環原子を有する。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、ピレニル、ピフェニル、およびテルフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。環のうちの1つが芳香族であり、その他が飽和、部分不飽和、または芳香族、例えば、ジヒドロナフチル、インデニル、インダニル、またはテトラヒドロナフチル(テトラリニル)であってもよい場合、アリールは、二環式または三環式炭素環を指す。ある実施形態では、アリールは、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qで置換されていてもよい。

30

【0045】

40

同様に、「ヘテロ芳香族」および「ヘテロアリール」とは、O、S、およびNから選択される1つ以上のヘテロ原子を環員として含有する、単環式または縮合二環式系を指す。ヘテロ原子を含むことにより、5員環ならびに6員環の芳香族性を可能にする。典型的な芳香族系は、単環式C5-C6芳香族基(ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、テトラジニル、およびイミダゾリル等)、ならびにこれらの単環式基のうちの1つをフェニル環もしくはヘテロ芳香族単環式基のいずれかと縮合して、C8-C10二環式基(インドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イソキノリル、キノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ピラゾロピリジル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル等)を形成することにより形成される縮

50

合二環式部分を含む。環系にわたる電子分布に関して、芳香族性の特徴を有するあらゆる単環式系または縮合二環式系は、この定義に含まれる。少なくとも分子の残部に直接結合する環が芳香族性の特徴を有する場合も二環式基を含む。典型的には、環系は、5～12環員原子、ならびにN、O、およびSから選択される最大4個のヘテロ原子を含有する。しばしば、単環式ヘテロアリールは、5～6環員および最大3個のそのようなヘテロ原子を含有し、二環式ヘテロアリールは、8～10環員および最大4個のそのようなヘテロ原子を含有する。そのような環におけるヘテロ原子の数および配置は、安定性がヘテロ芳香族基が迅速に分解することなく、水に曝されるのに十分に安定していることを必要とする、芳香族性および安定性の周知の制限に従う。

【0046】

アリールおよびヘテロアリール部分は、それぞれがそれ自体さらに置換され得る、C1-C8アルキル、C2-C8アルケニル、C2-C8アルキニル、C5-C12アリール、C1-C8アシル、およびこれらのヘテロ形態を含む種々の置換基で置換されてもよく、アリールおよびヘテロアリール部分の他の置換基は、ハロ、OR、NR₂、SR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCO₂NR₂、NRC₂SNR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、C≡CR、COOR、CONR₂、OOCR、COR、およびNO₂を含み、各Rは、独立して、H、C1-C8アルキル、C2-C8ヘテロアルキル、C2-C8アルケニル、C2-C8ヘテロアルケニル、C2-C8アルキニル、C2-C8ヘテロアルキニル、C3-C8ヘテロシクリル、C4-C10ヘテロシクリルアルキル、C6-C10アリール、C5-C10ヘテロアリール、C7-C12アリールアルキル、またはC6-C12ヘテロアリールアルキルであり、各Rは、アルキル基について上述するように置換されていてもよい。アリール基またはヘテロアリール基上の置換基は、当然のことながら、そのような置換基のそれぞれの種類、または置換基のそれぞれの構成要素に適していると本明細書に記載される基でさらに置換され得る。よって、例えば、アリールアルキル置換基は、アリール基に典型的であると本明細書に記載される置換基とアリール部分上で置換され、アルキル基に典型的または適していると本明細書に記載される置換基とアルキル部分上でさらに置換されてもよい。置換基が同じ原子または隣接する原子（例えば、-NR₂または-NR-C(O)R）上に2つのR基を含有する場合、2つのR基は、それらが結合する置換基の原子（複数可）と一緒に、R自体を考慮して置換され得、環員としてさらなるヘテロ原子（N、O、またはS）を含有することができる、5～8環員を有する環を形成してもよい。

【0047】

同様に、「アリールアルキル」および「ヘテロアリールアルキル」とは、置換されたもしくは非置換された、飽和もしくは不飽和の環式もしくは非環式リンカーを含む、アルキレン等の連結基を通してそれらの結合点に結合する芳香族および芳香族複素環系を指す。典型的には、リンカーは、C1-C8アルキルまたはそのヘテロ形態である。これらのリンカーは、カルボニル基も含むことができ、よって、それらが、アシルまたはヘテロアシル部分として置換基を提供することができるようにする。アリールアルキル基またはヘテロアリールアルキル基のアリール環またはヘテロアリール環は、アリール基について上述される同じ置換基で置換され得る。好ましくは、アルキル基またはヘテロアルキル基が環化されてもよく、シクロプロパン、ジオキソラン、またはオキサシクロペンタン等の環を形成することができる場合、アリールアルキル基は、アリール基について上記に定義される基で置換されていてもよいフェニル環、および1つまたは2つのC1-C4アルキル基もしくはヘテロアルキル基で非置換されるか、または置換されるC1-C4アルキレンを含む。同様に、ヘテロアリールアルキル基は、好ましくは、アリール基上に典型的な置換基として上述される基で置換されていてもよいC5-C6単環式ヘテロアリール基、および1つまたは2つのC1-C4アルキル基もしくはヘテロアルキル基で非置換されるか、または置換されるC1-C4アルキレンを含むか、あるいは置換されていてもよいフェニル環もしくはC5-C6単環式ヘテロアリール、および1つもしくは2つのC1-C4アルキル基またはヘテロアルキル基で非置換されるか、または置換されるC1-C4ヘテロ

アルキレンを含み、この場合、アルキル基またはヘテロアルキル基は、環化されてもよく、シクロプロパン、ジオキソラン、またはオキサシクロペンタン等の環を形成することができる。

【0048】

アリールアルキル基またはヘテロアリールアルキル基が置換されていてもよいと記載される場合、置換基は、アルキル部分もしくはヘテロアルキル部分のいずれか上にあるか、または基のアリール部分もしくはヘテロアリール部分上にあってもよい。アルキル部分またはヘテロアルキル部分上に存在してもよい置換基は、一般に、アルキル基について上述されるものと同じであり、アリール部分またはヘテロアリール部分上に存在してもよい置換基は、一般に、アリール基について上述されるものと同じである。

10

【0049】

本明細書に使用される「アリールアルキル」基は、それらが非置換される場合、ヒドロカルビル基であり、環中の炭素原子およびアルキレンまたは同様のリンカーの総数によって説明される。よって、ベンジル基は、C7-アリールアルキル基であり、フェニルエチルは、C8-アリールアルキルである。

【0050】

上述の「ヘテロアリールアルキル」は、連結基を通して結合するアリール基を含む部分を指し、アリール部分の少なくとも1つの環原子または連結基中の1個の原子が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子であるという点で、「アリールアルキル」と異なる。ヘテロアリールアルキル基は、本明細書において、環およびリンカーを合わせた原子の総数により説明され、それらは、ヘテロアルキルリンカーを通して連結されるアリール基、アルキレン等のヒドロカルビルリンカーを通して連結されるヘテロアリール基、およびヘテロアルキルリンカーを通して連結されるヘテロアリール基を含む。よって、例えば、C7-ヘテロアリールアルキルは、ピリジルメチル、フェノキシ、およびN-ピロリルメトキシを含むであろう。

20

【0051】

本明細書に使用される「アルキレン」、「アルケニレン」、または「アルキニレン」は、それぞれ、アルキル、アルケニル、またはアルキニルの二価のヒドロカルビル基を指し、二価のため、2つの他の基と一緒に連結することができる。例えば、「アルキレン」は、 $-(CH_2)_n-$ を指し、「アルケニレン」は、 $-(CH=CH)_n-$ を指し、「アルキニレン」は、 $-(C\equiv C)_n-$ を指し、この場合、nは整数であり、好ましくは、nは1~8であるが、特定される場合、アルキレンまたはアルケニレンは、他の基によって置換されてもよく、かつ他の長さのものであってもよく、開放原子価は、鎖の対向する端である必要はない。よって、 $-CH(Me)-$ および $-C(Me)_2-$ は、シクロプロパン-1, 1-ジイル等の環式基であり得るため、アルキレンとも称され得る。アルキレン基またはアルケニレン基が置換される場合、置換基は、本明細書に記載されるアルキル基またはアルケニル基上に典型的に存在するものを含む。同様に、「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」、「カルボシクリレン」、または「ヘテロシクリレン」は、対応する二価の「アリール」、「ヘテロアリール」、「カルボシクリル」、または「ヘテロシクリル」を指す。

30

40

【0052】

一般に、あらゆるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、もしくはアリール基、またはアリールアルキル基、あるいは置換基に含有されるこれらの基のうちの1つのあらゆるヘテロ形態は、それ自体、さらなる置換によって置換されていてもよい。これらの置換基の性質は、置換基が説明されない場合、主要な置換基自体に関して記述されるものと同様である。よって、例えば、 R^x がアルキルである実施形態の場合、このアルキルは、これが化学的に意味をなし、かつこれがアルキル自体について規定される大きさの制限を損なわない R^x についての実施形態として列挙される残りの置換基によって置換されていてもよく、例えば、アルキルまたはアルケニルによって置換されるアルキルは、単にこれらの実施形態の炭素原子の上限を引き上げ、含まれない。しかしながら、アリー

50

ル、アミノ、アルコキシ、=O等によって置換されるアルキルは、本発明の範囲内に含まれ、これらの置換基の原子は、説明されるアルキル基、アルケニル基等を説明するために使用される数に数えられない。置換基の数が特定されない場合、それぞれのそのようなアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、またはアリール基は、その利用可能な原子価に従う置換基の数で置換されてもよく、特に、これらの基のいずれも、例えば、その利用可能な原子価のいずれか、または全てでフッ素原子で置換され得る。

【0053】

本明細書に使用される「ヘテロ形態」とは、アルキル、アリール、またはアシル等の基の誘導体を指し、指定の炭素環式基の少なくとも1つの炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子によって置換されている。よって、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、およびアリールアルキルのヘテロ形態は、それぞれ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアシル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルである。オキシ基がNまたはSに結合して、ニトロ基またはスルホニル基を形成する場合を除き、2個以下のN、O、またはS原子は、通常、連続して結合することを理解する。

【0054】

本明細書に使用される「ハロ」、「ハロゲン」、「または「ハロゲン化物」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを含む。フルオロおよびクロロが好まれることが多い。

【0055】

本明細書に使用される「アミノ」とは、NH₂を指すが、アミノが「置換される」または「置換されていてもよい」と記載される場合、用語は、NR'R''を含み、各R'およびR''は、独立して、Hであるか、またはアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、アリール基、もしくはアリールアルキル基、またはこれらの基のうちの1つのヘテロ形態であり、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、アリール基、もしくはアリールアルキル基のそれぞれ、またはそれらの基のうちの1つのヘテロ形態は、対応する基に適すると本明細書に記載される置換基で置換されていてもよい。用語は、R'およびR''がそれらが結合するNと一緒に、飽和、不飽和、または芳香族であり得、かつ独立して、環員として、N、O、およびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含有し、かつ、アルキル基に適すると記載される置換基で置換されていてもよい、3~8員環を形成するか、またはNR'R''が芳香族基である場合、ヘテロアリール基に典型的であると記載される置換基で置換されていてもよい形態も含む。

【0056】

本明細書に使用される「炭素環」、「カルボシクリル」、または「炭素環式」という用語は、環に炭素原子のみを含有する環式環を指し、一方、「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」という用語は、ヘテロ原子を含む環を指す。カルボシクリルまたはヘテロシクリルは、完全飽和または部分飽和であり得るが、非芳香族である。例えば、カルボシクリルは、シクロアルキルを包含する。炭素環式構造および複素環式構造は、単環式、二環式、または多環式環系を有する化合物を包含し、そのような系は、芳香族環、複素環式環、および炭素環式環を混合させることができる。混合環系は、記載される化合物の残りに結合する環に従い記載され、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-1-イルは、置換されていてもよいシクロアルキル基または炭素環式基によって包含され、一方、基1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-6-イルは、置換されていてもよい芳香族基内に含まれる。

【0057】

本明細書に使用される「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、または硫黄等の、炭素または水素ではないあらゆる原子を指す。鎖または環のバックボーンまたは骨格の一部である場合、ヘテロ原子は、少なくとも二価でなければならず、典型的には、N、O、P、およびSから選択される。

【0058】

複素環およびヘテロアリールの具体的な例としては、テトラヒドロフラン、1, 3-ジ

オキサラン、2, 3-ジヒドロフラン、ピラン、テトラヒドロピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、1, 3-ジヒドロ-イソベンゾフラン、イソオキサゾール、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール、ペペリジン、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、オクタヒドロ-ピロロ [3, 4 b] ピリジン、ペペラジン、ピラジン、モルホリン、チオモルホリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2, 4-ジオン、1, 3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン、インドール、チアゾール、ベンゾチアゾール、チアジアゾール、チオフエン、テトラヒドロチオフエン 1, 1-ジオキシド、ジアゼピン、トリアゾール、グアニジン、ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、2, 3, 4, 4 a, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H- β -カルボリン、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ラクトン、アジリジン、アゼチジン、ペペリジン、ラクタムが挙げられるが、これらに限定されず、ヘテロアリアルも包含することができる。ヘテロアリアルその他の具体的な例としては、フラン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、およびトリアゾールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0059】

「ヘテロアリアル」という用語は、少なくとも1つの芳香族環を含有する一価の単環式芳香族基または一価の多環式芳香族基を指し、少なくとも1つの芳香族環は、独立して、環に、O、S、およびNから選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する。ヘテロアリアル基は、芳香族環を通して分子の残りに結合する。ヘテロアリアル基の各環は、1個もしくは2個のO原子、1個もしくは2個のS原子、および/または1~4個のN原子を含有することができ、但し、各環のヘテロ原子の総数は、4つ以下であり、各環は、少なくとも1個の炭素原子を含有する。ある実施形態では、ヘテロアリアルは、5~20個、5~15個、または5~10個の環原子を有する。単環式ヘテロアリアル基の例としては、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリアル基の例としては、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾキサゾリル、フロピリジル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インドリジニル、インドリル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチエニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリドピリジル、ピロロピリジル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、チアジアゾロピリミジル、およびチエノピリジルが挙げられるが、これらに限定されない。三環式ヘテロアリアル基の例としては、アクリジニル、ベンズインドリル、カルバゾリル、ジベンゾフラニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナントリジニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、およびキサンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、ヘテロアリアルも、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qで置換されていてもよい。

【0060】

「ヘテロアリーレン」という用語は、少なくとも1つの芳香族環を含有する二価の単環式芳香族基または二価の多環式芳香族基を指し、少なくとも1つの芳香族環は、独立して、環に、O、S、およびNから選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する。ヘテロアリーレン基の各環は、1個もしくは2個のO原子、1個もしくは2個のS原子、および/または1~4個のN原子を含有することができ、但し、各環のヘテロ原子の総数は、4つ以下であり、各環は、少なくとも1個の炭素原子を含有する。ある実施形態では、ヘテロアリーレンは、5~20個、5~15個、または5~10個の環原子を有する。単環式ヘテロアリーレン基の例としては、フラニレン、イミダゾリレン、イソチアゾリレン、イソオキサゾリレン、オキサジアゾリレン、オキサジアゾリレン、オキサゾリレン、ピラジニレ

10

20

30

40

50

ン、ピラゾリレン、ピリダジニレン、ピリジレン、ピリミジニレン、ピロリレン、チアジ
アゾリレン、チアゾリレン、チエニレン、テトラゾリレン、トリアジニレン、およびトリ
アゾリレンが挙げられるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリーレン基の例とし
ては、ベンゾフラニレン、ベンズイミダゾリレン、ベンズイソオキサゾリレン、ベンゾピ
ラニレン、ベンゾチアジアゾリレン、ベンゾチアゾリレン、ベンゾチエニレン、ベンゾト
リアゾリレン、ベンゾキサゾリレン、フロピリジレン、イミダゾピリジニレン、イミダゾ
チアゾリレン、インドリジニレン、インドリレン、インダゾリレン、イソベンゾフラニレ
ン、イソベンゾチエニレン、イソインドリレン、イソキノリニレン、イソチアゾリレン、
ナフチリジニレン、オキサゾロピリジニレン、フタラジニレン、ペリジニレン (p t e r
i d i n y l e n e)、プリニレン、ピリドピリジレン、ピロロピリジレン、キノリニレン
ン、キノキサリニレン、キナゾリニレン、チアジアゾロピリミジレン、およびチエノピリ
ジレンが挙げられるが、これらに限定されない。三環式ヘテロアリーレン基の例としては
、アクリジニレン、ベンズインドリレン、カルバゾリレン、ジベンゾフラニレン、ペリミ
ジニレン、フェナントロリニレン、フェナントリジニレン、フェナルサジニレン、フェナ
ジニレン、フェノチアジニレン、フェノキサジニレン、およびキサンテニレンが挙げられ
るが、これらに限定されない。ある実施形態では、ヘテロアリーレンも、本明細書に記載
される1つ以上の置換基Qで置換されていてもよい。

10

【0061】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」という用語は、少なくとも1つの非芳香族環を
含有する一価の単環式非芳香族環系または一価の多環式環系を指し、非芳香族環原子の1
個以上は、独立して、O、S、およびNから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子
は、炭素原子である。ある実施形態では、ヘテロシクリル基または複素環式基は、3～2
0個、3～15個、3～10個、3～8個、4～7個、または5～6個の環原子を有する
。ヘテロシクリル基は、非芳香族環を通して分子の残りに結合する。ある実施形態では、
ヘテロシクリルは、縮合または架橋されてもよく、窒素原子または硫黄原子が酸化されて
もよく、窒素原子が四級化されてもよく、かついくつもの環が部分的もしくは完全に飽和
、または芳香族であってもよい、単環式、二環式、三環式、または四環式環系である。ヘ
テロシクリルは、安定した化合物の生成をもたらすいずれかのヘテロ原子または炭素原子
で、主構造に結合し得る。そのような複素環式基の例としては、アゼピニル、ベンゾジオ
キサニル、ベンゾジオキサソニル、ベンゾフラノニル、ベンゾピラノニル、ベンゾピラニル
、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチオピラニル、ベ
ンズオキサジニル、β-カルボリニル、クロマニル、クロモニル、シンノリニル、クマリ
ニル、デカヒドロイソキノリニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ジヒドロベンズイソ
オキサジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロ
ピラゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒド
ロピロリル、ジオキサラニル、1,4-ジチアニル、フラノニル、イミダゾリジニル、イ
ミダゾリニル、インドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒド
ロチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリニル、イソチアゾリジニル
、イソオキサゾリジニル、モルフォリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソ
インドリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピ
ペリジニル、4-ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリ
ニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒド
ロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアモルフォリニル、チアゾリジニル、テトラヒド
ロキノリニル、および1,3,5-トリチアニルが挙げられるが、これらに限定されない
。ある実施形態では、複素環式も、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qで置換され
ていてもよい。

20

30

40

【0062】

「ヘテロシクリレン」という用語は、少なくとも1つの非芳香族環を含有する二価の単
環式非芳香族環系または二価の多環式環系を指し、非芳香族環原子の1個以上は、独立し
て、O、S、およびNから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、炭素原子であ

50

る。ある実施形態では、ヘテロシクリレン基は、3～20個、3～15個、3～10個、3～8個、4～7個、または5～6個の環原子を有する。ある実施形態では、ヘテロシクリレンは、縮合または架橋されてもよく、窒素原子または硫黄原子が酸化されてもよく、窒素原子が四級化されてもよく、かついくつかの環が部分的もしくは完全に飽和、または芳香族であってもよい、単環式、二環式、三環式、または四環式環系である。ヘテロシクリレンは、安定した化合物の生成をもたらすいずれかのヘテロ原子または炭素原子で、主構造に結合し得る。そのようなヘテロシクリレン基の例としては、アゼピニレン、ベンゾジオキサニレン、ベンゾジオキサソリレン、ベンゾフラノニレン、ベンゾピラノニレン、ベンゾピラニレン、ベンゾテトラヒドロフラニレン、ベンゾテトラヒドロチエニレン、ベンゾチオピラニレン、ベンゾキサジニレン、 β -カルボリニレン、クロマニレン、クロモニレン、シノリニレン、クマリニレン、デカヒドロイソキノリニレン、ジヒドロベンズイソチアジニレン、ジヒドロベンズイソオキサジニレン、ジヒドロフリレン、ジヒドロイソインドリレン、ジヒドロピラニレン、ジヒドロピラゾリレン、ジヒドロピラジニレン、ジヒドロピリジニレン、ジヒドロピリミジニレン、ジヒドロピロリレン、ジオキサラニレン、1,4-ジチアニレン、フラノニレン、イミダゾリジニレン、イミダゾリニレン、インドリニレン、イソベンゾテトラヒドロフラニレン、イソベンゾテトラヒドロチエニレン、イソクロマニレン、イソクマリニレン、イソインドリニレン、イソチアゾリジニレン、イソオキサゾリジニレン、モルホリニレン、オクタヒドロインドリレン、オクタヒドロイソインドリレン、オキサゾリジノリレン、オキサゾリジニレン、オキシラニレン、ピペラジニレン、ピペリジニレン、4-ピペリドニレン、ペラゾリジニレン、ピラゾリニレン、ピロリジニレン、ピロリニレン、クヌクリジニレン、テトラヒドロフリレン、テトラヒドロイソキノリニレン、テトラヒドロピラニレン、テトラヒドロチエニレン、チアモルホリニレン、チアゾリジニレン、テトラヒドロキノリニレン、および1,3,5-トリチアニレンが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、複素環式も、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qで置換されていてもよい。

10

20

30

40

【0063】

「対象」または「患者」という用語は、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、またはマウスを含むが、これらに限定されない動物を指す。「対象」および「患者」という用語は、本明細書において、例えば、一実施形態ではヒトである、ヒト対象等の哺乳類対象に関して、交換可能に使用される。

【0064】

「治療する」、「治療（treating）」、および「治療（treatment）」という用語は、障害、疾患、もしくは状態、および／または障害、疾患、もしくは状態に関連する症状の1つ以上を緩和する、抑止する、防止する、あるいは障害、疾患、または状態自体の原因（複数可）を緩和する、根絶する、または防止することを含むことを意味する。「防止する」、「防止（preventing）」、および「防止（prevention）」という用語は、障害、疾患、もしくは状態、および／またはその付随する症状の開始を遅延する、かつ／または排除する、対象が障害、疾患、もしくは状態を被るのを妨げる、あるいは障害、疾患、もしくは状態を被る対象のリスクを低減する方法を含むことを意味する。

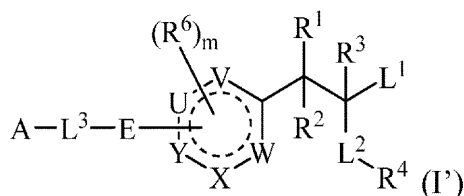
【0065】

化合物の実施形態

本発明の化合物は、GLP-1受容体の活性を調節することができ、例えば、本化合物は、GLP-1受容体の作動物質もしくは感作物質として作用するか、または二重活性、すなわち、GLP-1受容体の作動物質および感作物質の両方を有することができる。

【0066】

一実施形態において、本発明は、式（I'）：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供し、
 式中、

Aは、C₃ - 8 カルボシクリル、C₆ - 1₄ アリール、C₇ - 1₅ アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、 10

Eは、結合、C₂ - 6 アルケニレン、C₂ - 6 アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、カルボシクリレン、ヘテロシクリレンであり、但し、Eは、4-オキソイミダゾリジニレンではなく、

L³は、結合、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NR^{1a}-、-NR^{1a}C(O)-、-O-、-OC(O)O-、-OC(O)NR^{1a}-、-NR^{1a}C(O)O-、-OS(O)-、-S(O)O-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-OS(O)NR^{1a}-、-NR^{1a}S(O)O-、-OS(O)₂NR^{1a}-、-NR^{1a}S(O)₂O-、-NR^{1a}-、-NR^{1a}C(O)NR^{1d}-、-NR^{1a}S(O)NR^{1d}-、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1d}-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)NR^{1a}-、-NR^{1a}S(O)-、-S(O)₂NR^{1a}-、または-NR^{1a}S(O)₂-であり、但し、(a) EおよびL³は、同時に両方とも結合であることはなく、かつ (b) L³-Eが一緒に-O-であるとき、R⁶は、ヨードまたはベンゾキシではなく、 20

mは、0、1、2、3、または4の整数であり、

L¹は、カルボキシレートバイオイソスターであり、

L²は、-CH₂N(R⁵)-、-N(R⁵)CH₂-、-N(R⁵)-、-O-、-S-、-C(O)NR⁵-、-NR⁵C(O)-、-CH₂C(O)NR⁵-、-NR⁵C(O)CH₂-、-CH=CH-C(O)NR⁵-、-NR⁵C(O)-CH=CH-、-C≡C-C(O)NR⁵-、-NR⁵C(O)-C≡C-、-S(O)NR⁵-、-NR⁵S(O)-、-S(O)₂NR⁵-、-NR⁵S(O)₂-、-NR⁵C(O)NR^{5a}-、-NR⁵S(O)₂NR^{5a}-、-CH₂NR⁵S(O)₂NR^{5a}-、-NR⁵S(O)₂NR^{5a}CH₂-、-NR⁵C(O)-アルキレン、-NR⁵S(O)-アルキレン、-NR⁵S(O)₂-アルキレン、-NR⁵C(O)-アルケニレン、-NR⁵S(O)-アルケニレン、または-NR⁵S(O)₂-アルケニレンであるか、もしくはは代替的に、または代替的に、L²およびVもしくはWは、それらが結合する他の原子と一緒に5~8員の置換されていてもよいカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成するか、または代替的に、VもしくはWならびにR³、L¹、およびL²に結合する炭素原子が、それらが結合する他の原子と一緒に5~8員の置換されていてもよいカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、 30 40

U、V、W、X、およびYは、それぞれ独立して、C、CH、CH₂、N、またはNHであり、U、V、W、X、およびYは、VおよびWが結合する炭素原子と一緒に完全に飽和、部分的に飽和、または不飽和である6員環を形成し、但し、U、V、W、X、およびYのうちの最大で3つが、NまたはNHであり、

R¹、R²、およびR³は、(i)、(ii)、(iii)、および(iv)：

(i) R¹、R²、およびR³は、それぞれ独立して、(a) 水素、ハロ、もしくはシアノ、(b) C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 8 カルボシクリル、C₆ - 1₄ アリール、C₇ - 1₅ アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル、または (c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-O 50

$C(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、もしくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ である、

(ii) R^1 または R^2 は、 R^3 とともに二重結合を形成し、 R^1 および R^2 のうちのもう一方は、(i) のように選択される、

(iii) R^1 、 R^2 、および R^3 のうちの2つは、一緒に連結されて、 C_{3-8} カルボシクリルまたは3～8員のヘテロシクリルを形成し、3番目は、(i) のように選択される、ならびに

(iv) R^3 および V もしくは W は、それらが結合する他の原子と一緒に、 C_{5-8} カルボシクリルまたは5～8員のヘテロシクリルを形成し、 R^1 および R^2 は、(i) のように選択される

から選択され、

R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または代替的に、 R^4 および R^5 は、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成し、

R^5 および R^{5a} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または代替的に、 R^4 および R^5 は、一緒に連結されて、ヘテロシクリルを形成し、

R^6 は、シアノ、ハロ、アジド、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、もしくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または R^{1a} および R^{1c} は、それらが結合するCおよびN原子と一緒にヘテロシクリルを形成するか、または R^{1b} および R^{1c} は、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、A、およびE中の各アルキル、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、カルボシクリル、カルボシクリレン、アリール、アリーレン、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリレンは、1つ以上の置換基Qで置換されていてもよく、ここで、各Qは、独立して、

(a) シアノ、ハロ、アジド、およびニトロ、

10

20

30

40

50

(b) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基 Q^a でそれぞれがさらに置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル、ならびに

(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、および $-S(O)_2NR^bR^c$

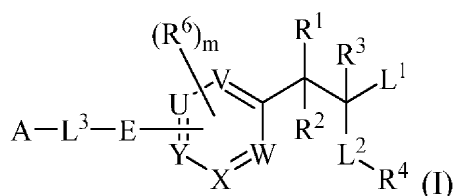
から選択され、式中、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は、独立して、(i) 水素であるか、(ii) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基 Q^a でそれぞれが置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または (iii) R^b および R^c は、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成し、1つ以上の、一実施形態では、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基 Q^a で置換されていてもよく、

各 Q^a は、独立して、(a) シアノ、ハロ、およびニトロ、(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル、ならびに (c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、および $-S(O)_2NR^fR^g$

からなる群から選択され、各 R^e 、 R^f 、 R^g 、および R^h は、独立して、(i) 水素であるか、(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または (iii) R^f および R^g は、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成する。

【0067】

式 (I') の一実施形態では、化合物は、構造式 (I) :



を有し、式中、U、V、W、X、およびYは、それぞれ独立して、C、CH、またはNであり、U、V、W、X、およびYは、VおよびWが結合する炭素原子と一緒に芳香族6員環を形成する。A、 L^3 、 R^6 、E、m、Y、U、V、W、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、式 (I') に定義されるものと同じである。

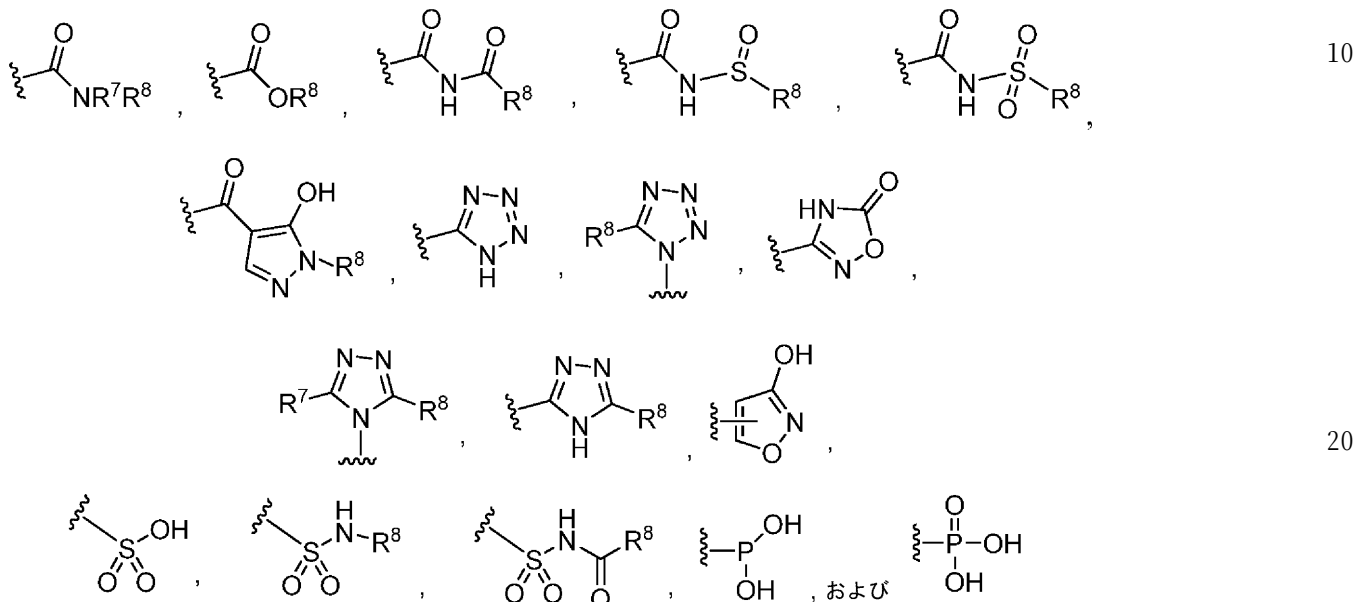
【0068】

式 (I) もしくは (I') の化合物またはその亜属のいずれかは、作動物質、感作物質、および二相作用化合物 (作動物質および感作物質の両方) を含む。一実施形態では、二

相作用化合物は、2、5、または10 μMの濃度で、A、B、またはCの作動活性レベルおよびA、B、またはCの感作活性レベルを有する。別の実施形態では、二相作用化合物は、2、5、または10 μMの濃度で、AまたはBの作動活性レベルおよびAまたはBの感作活性レベルを有する。作動活性または感作活性を決定するためのプロトコルは、本明細書中の以下の実施例において、本明細書に記載される。二相作用化合物のある特定の実施形態は、表3A中の代表的な化合物228～327を含む。

【0069】

式(I)の一実施形態では、カルボキシレートバイオアイソスターは、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、



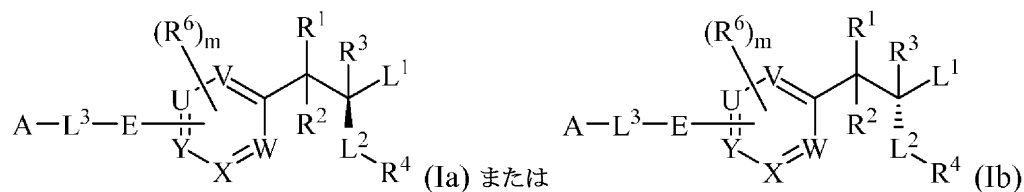
からなる群から選択され、式中、各 R^7 および R^8 は、独立して、水素であるか、またはアルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される、置換されていてもよい員である。

【0070】

式(I)の別の実施形態では、カルボキシレートバイオアイソスターは、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{P(=O)(OH)}_2$ 、 $-\text{P(OH)}_2$ 、テトラゾリル、または3-ヒドロキシイソオキサゾリルである。

【0071】

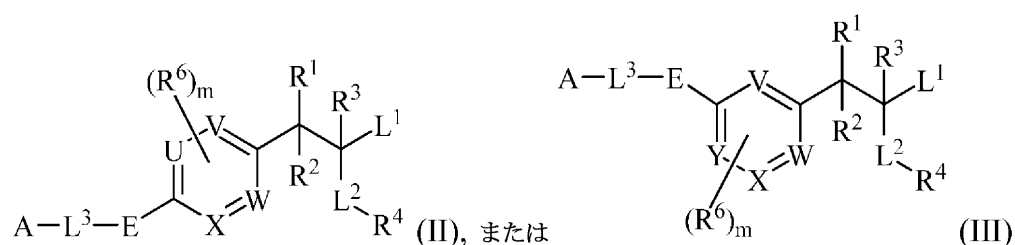
本発明の一実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ia)または(Ib)：



の構造を有し、式中、A、 L^3 、 R^6 、E、m、Y、U、V、W、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、式(I)に定義されるものと同じである。

【0072】

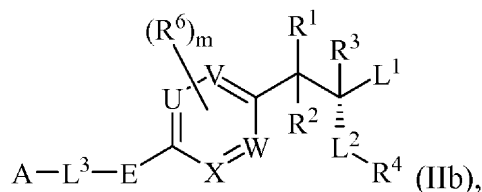
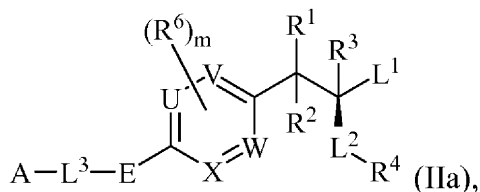
本発明の一実施形態では、式(I)の化合物は、式(II)または(III)：



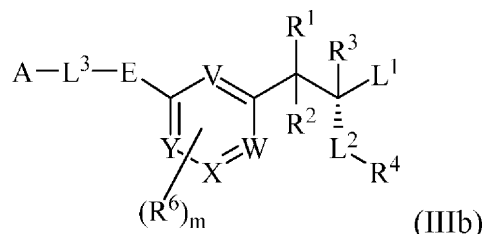
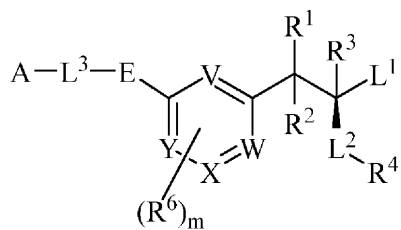
の構造を有し、式中、 A 、 L^3 、 R^6 、 E 、 m 、 Y 、 U 、 V 、 W 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、式(Ⅰ)に定義されるものと同じである。

【0073】

本発明の一実施形態では、式(ⅠⅠ)または(ⅠⅠⅠ)の化合物は、(ⅠⅠa)、(ⅠⅠb)、(ⅠⅠⅠa)、または(ⅠⅠⅠb)：



10

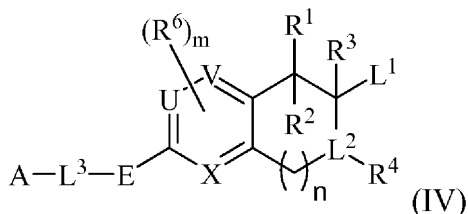


の構造を有し、式中、 A 、 L^3 、 R^6 、 E 、 m 、 Y 、 U 、 V 、 W 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、式(Ⅰ)に定義されるものと同じである。

【0074】

20

本発明の一実施形態では、式(Ⅰ)の化合物は、式(ⅠⅤ)：

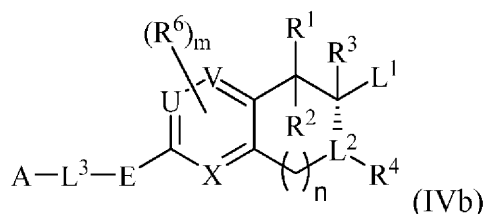
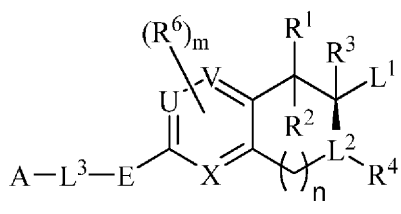


の構造を有し、式中、 A 、 L^3 、 R^6 、 E 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、式(Ⅰ)に定義されるものと同じであり、 m は、0、1、2、または3であり、 n は、0、1、2、または3であり、 n が0とのか、 L^2 は、 X に隣接する炭素原子に直接結合し、5員環を形成し、(ⅠⅠc)中の U 、 V 、および X は、独立して、 CH または N である。

30

【0075】

本発明の一実施形態では、式(ⅠⅤ)の化合物は、式(ⅠⅤa)または(ⅠⅤb)：

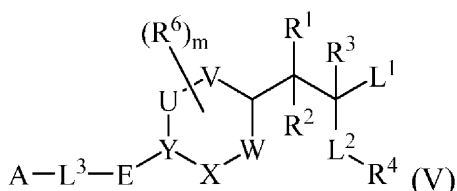


40

の構造を有し、式中、 A 、 L^3 、 R^6 、 E 、 m 、 Y 、 U 、 V 、 W 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、式(ⅠⅤ)に定義されるものと同じである。

【0076】

本発明の一実施形態では、式(Ⅰ)の化合物は、式(Ⅴ)：



50

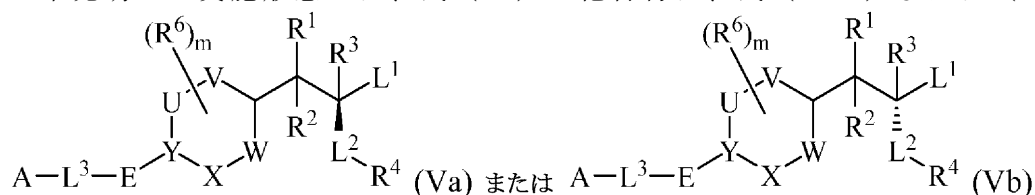
の構造を有し、式中、

A、 L^3 、 R^6 、E、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^1 、および R^4 は、式(I)に定義されるものと同じであり、mは、0、1、2、または3であり、(IId)中のU、V、W、X、Yは、独立して、N、NH、CH、または CH_2 であり、(IId)中の L^2 は、 $-CH_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)CH_2-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(O)CH_2-$ 、 $-CH=CH-C(O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(O)-CH=CH-$ 、 $-S(O)NR^5-$ 、 $-NR^5S(O)-$ 、 $-S(O)_2NR^5-$ 、 $-NR^5S(O)_2-$ 、 $-NR^5C(O)NR^{5a}-$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^{5a}-$ 、 $-CH_2NR^5S(O)_2NR^{5a}-$ 、または $-NR^5S(O)_2NR^{5a}CH_2-$ であり、 R^5 および R^{5a} は、式(I)に定義されるものと同じである。

10

【0077】

本発明の一実施形態では、式(V)の化合物は、式(Va)または(Vb)：



の構造を有し、式中、A、 L^3 、 R^6 、E、m、Y、U、V、W、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、式(V)に定義されるものと同じである。

20

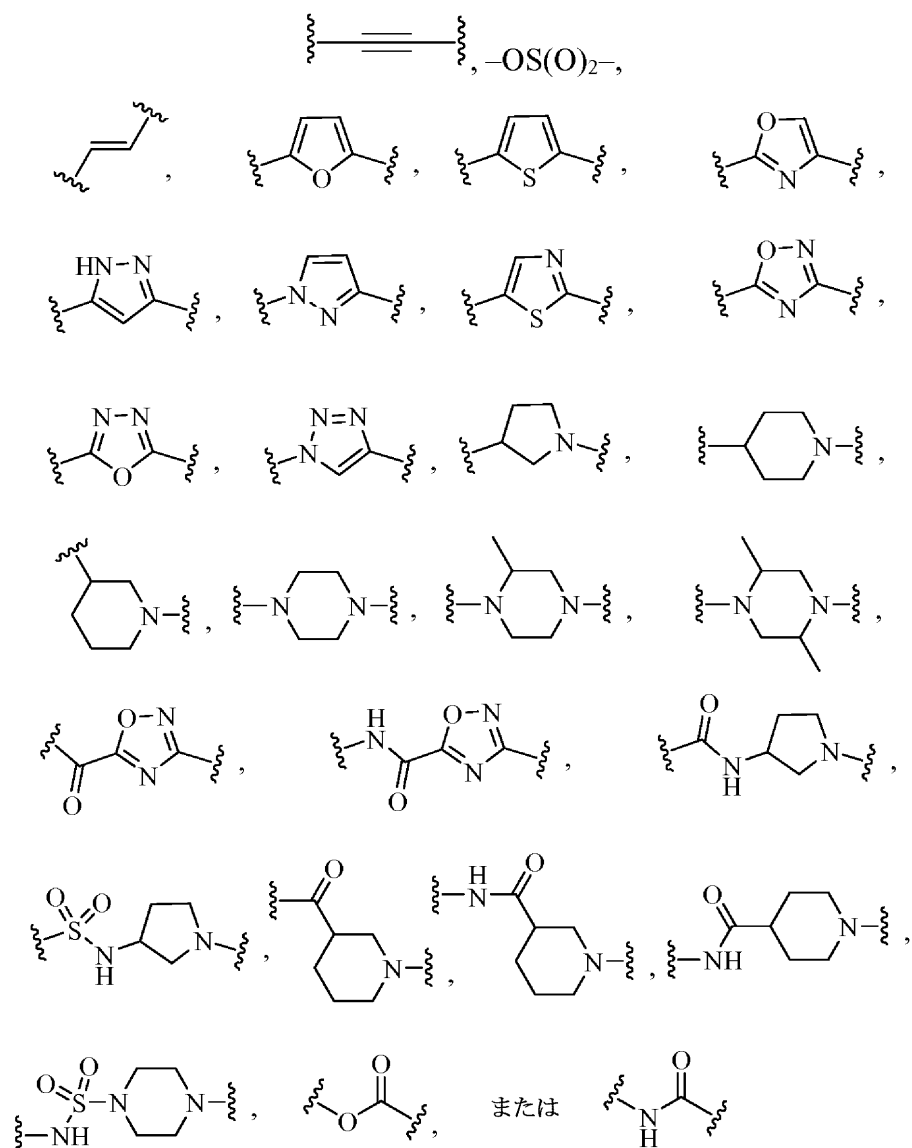
【0078】

式(I')、(I)、またはそのいずれかの亜属の一実施形態では、 $-L^3-E-$ は、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、アリーレンカルボシクリレン、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリレン、 $-NR^{1a}C(O)-$ アリーレン、 $-NR^{1a}C(O)-$ ヘテロアリーレン、 $-NR^{1a}C(O)-$ ヘテロシクリレン、 $-C(O)-$ アリーレン、 $-C(O)-$ ヘテロアリーレン、 $-C(O)-$ ヘテロシクリレン、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}C(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)NR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}S(O)O-$ 、 $-OS(O)_2NR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2O-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1d}-$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1d}-$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1d}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)NR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}S(O)-$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}-$ 、または $-NR^{1a}S(O)_2-$ である。

30

【0079】

式(I')、(I)、またはそのいずれかの亜属の別の実施形態では、 $-L^3-E-$ は、



10

20

30

の構造を有する。

【0080】

式 (I')、(I)、またはそのいずれかの亜属の一実施形態では、Eは、5員ヘテロアリーレンまたは6員ヘテロシクリレンであり、L³は、結合であるか、または-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NR^{1a}-、-NR^{1a}C(O)-、-OC(O)O-、-NR^{1a}C(O)NR^{1d}-、-OC(O)NR^{1a}-、-NR^{1a}C(O)O-、-OS(O)-、-S(O)O-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-S(O)₂NR^{1a}-、もしくは-NR^{1a}S(O)₂-である。

【0081】

式 (I')、(I)、またはそのいずれかの亜属の一実施形態では、Aは、1つ以上の置換基Qで置換されていてもよい、C₃-₈カルボシクリルまたはC₆-₁₄アリアルであり、ここで、各Qは、独立して、

(a) シアノ、ハロ、アジド、およびニトロ、ならびに

(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)

40

50

NR^bR^c 、および $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$

から選択され、式中、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は、独立して、(i) 水素であるか、(ii) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基 Q^a でそれぞれが置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または(iii) R^b および R^c が、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成し、1つ以上の、一実施形態では、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基 Q^a で置換されていてもよい。

【0082】

式(I')、(I)、またはそのいずれかの亜属の一実施形態では、 R^1 および R^2 は、両方とも水素である。

10

【0083】

式(I')、(I)、またはそのいずれかの亜属の一実施形態では、 R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルである。

【0084】

式(I')、(I)、またはそのいずれかの亜属の一実施形態では、 $-\text{L}^2-\text{R}^4$ は、
 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{C}_{3-7}$ カルボシクリル、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{C}_{6-14}$ アリール、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ ヘテロシクリル、 $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}_{3-7}$ カルボシクリル、 $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}_{6-14}$ アリール、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ ヘテロシクリル、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_{3-7}$ カルボシクリル、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_{6-14}$ アリール、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$ ヘテロシクリル、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_{3-7}$ カルボシクリル、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_{6-14}$ アリール、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-$ ヘテロシクリル、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}_{3-8}$ カルボシクリル、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}_{6-14}$ アリール、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^5)-$ ヘテロアリール、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^5)-$ ヘテロシクリル、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-7}$ カルボシクリル、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{3-7}$ カルボシクリル、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-\text{C}_{3-7}$ カルボシクリル、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5-\text{C}_{3-7}$ カルボシクリル、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-\text{C}_{6-14}$ アリール、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{6-14}$ アリール、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-\text{C}_{6-14}$ アリール、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5-\text{C}_{6-14}$ アリール、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2-$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5-$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$ ヘテロシクリル、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2-$ ヘテロシクリル、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$ ヘテロシクリル、および $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5-$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルのそれぞれは、1つ以上の置換基 Q で置換されていてもよい。

20

30

【0085】

式(I')、(I)、またはそのいずれかの亜属の一実施形態では、 R^5 および R^{5a} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、または $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルであり、ここで、各 C_{1-6} アルキルは、1つ以上の置換基 Q で置換されていてもよい。

40

【0086】

式(I')、(I)、またはそのいずれかの亜属の一実施形態では、U、V、W、X、およびYによって形成される6員環は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、またはピペリジンである。

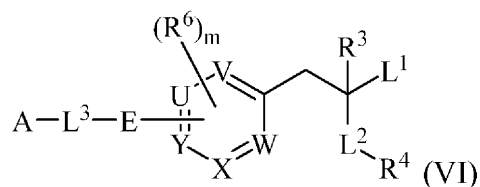
【0087】

式(I')、(I)、またはそのいずれかの亜属の一実施形態では、mは、1または2であり、 R^6 は、(i) シアノもしくはハロであるか、または(ii) 1つ以上の置換基 Q で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルである。

50

【0088】

式（I）の一実施形態では、本化合物は、式（VI）：



の構造を有し、式中、

R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

A は、 C_{3-8} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

$-L^3-E-$ は、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、アリーレン、カルボシクリレン、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリレン、 $-NR^{1a}C(O)-$ アリーレン、 $-NR^{1a}C(O)-$ ヘテロアリーレン、 $-NR^{1a}C(O)-$ ヘテロシクリレン、 $-NR^{1a}S(O)_2-$ アリーレン、 $-NR^{1a}S(O)_2-$ ヘテロアリーレン、 $-NR^{1a}S(O)_2-$ ヘテロシクリレン、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、または $-NR^{1a}C(O)-$ であり、

U、V、W、X、およびYは、VおよびWが結合する炭素原子と一緒に完全に飽和または不飽和の6員環を形成し、

L^1 は、 $-CH_2OH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(OH)_2$ 、テトラゾリル、または3-ヒドロキシイソオキサゾリルであり、

L^2 は、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-NR^5S(O)-$ 、 $-NR^5S(O)_2-$ 、もしくは $-NR^5S(O)_2NR^{5a}-$ 、 $-NR^5C(O)-$ アルキレン、 $-NR^5S(O)-$ アルキレン、 $-NR^5S(O)_2-$ アルキレン、 $-NR^5C(O)-$ アルケニレン、 $-NR^5S(O)-$ アルケニレン、もしくは $-NR^5S(O)_2-$ アルケニレンであるか、または代替的に、 L^2 およびVもしくはWは、それらが結合する他の原子と一緒に5～8員の置換されていてもよいカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、

R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

R^6 およびmは、請求項1で定義されるものと同じであり、

U、V、W、X、およびYが、それぞれ、独立して、CまたはCHであり、 R^1 、 R^2 、および R^3 が、水素であり、 L^1 が、 $-CONH_2$ または $-CO_2H$ であり、 L^2 が、 $-NR^5C(O)-$ であり、かつ R^4 が、 $-$ ヘテロアリール-アリールであるとき、 $A-L^3-E-$ は、シアノ基であり、

Aが、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、 $-L^3-E-$ が、ヘテロアリール、 $-NR^5C(O)-$ ヘテロアリール、または $-NR^5C(O)-$ ヘテロシクリルであり、かつ $-L^2-$ が、 $-NR^5C(O)-$ または $-NR^5S(O)_2-$ であるとき、 R^4 は、置換されたアリールまたは置換されたヘテロアリールであり、ここで、置換基は、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

R^3 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、A、およびE中の各アルキル、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、カルボシクリル、アリール、アリーレン、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリレンは、請求項1で定義される1つ以上の置換基Qで置換されていてもよく、

R^4 中の各アルキル、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、カルボシクリル、アリール、アリーレン、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリレンは、1つ以上の置換基Qで置換されていてもよく、ここで、各Qは、独立して、以下の(a)、(b)、および(c)：

(a) シアノ、ハロ、アジド、およびニトロ、

10

20

30

40

50

(b) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基 Q^a でそれぞれが置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニル、ならびに

(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、および $-S(O)_2NR^bR^c$

10

から選択され、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は、独立して、(i) 水素であるか、(ii) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基 Q^a でそれぞれが置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または (iii) R^b および R^c が、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成し、1つ以上の置換基 Q^a で置換されていてもよく、

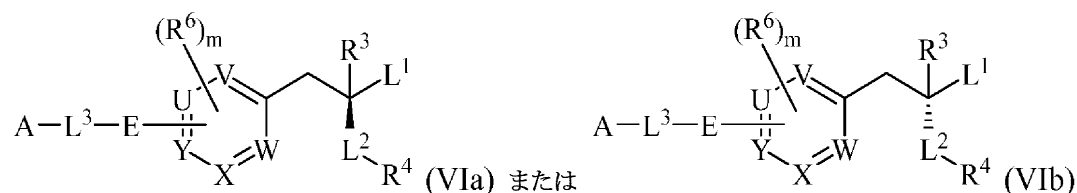
$-L^3-E-$ が $-C(O)-$ のとき、Aは、1つ以上の置換基 Q^a で置換されていてもよい C_{6-14} アリールで置換された C_{6-14} アリールであり、

20

$-L^3-E-$ が $-NR^{1a}C(O)-$ ヘテロアリーレンまたは $-NR^{1a}C(O)-$ ヘテロシクリレンであるとき、Aは、1つ以上の置換基 Q^a で置換されていてもよい C_{6-14} アリールで置換された C_{6-14} アリールまたはヘテロアリールである。

【0089】

式(VI)の一実施形態では、化合物は、式(VIa)または(VIb)：

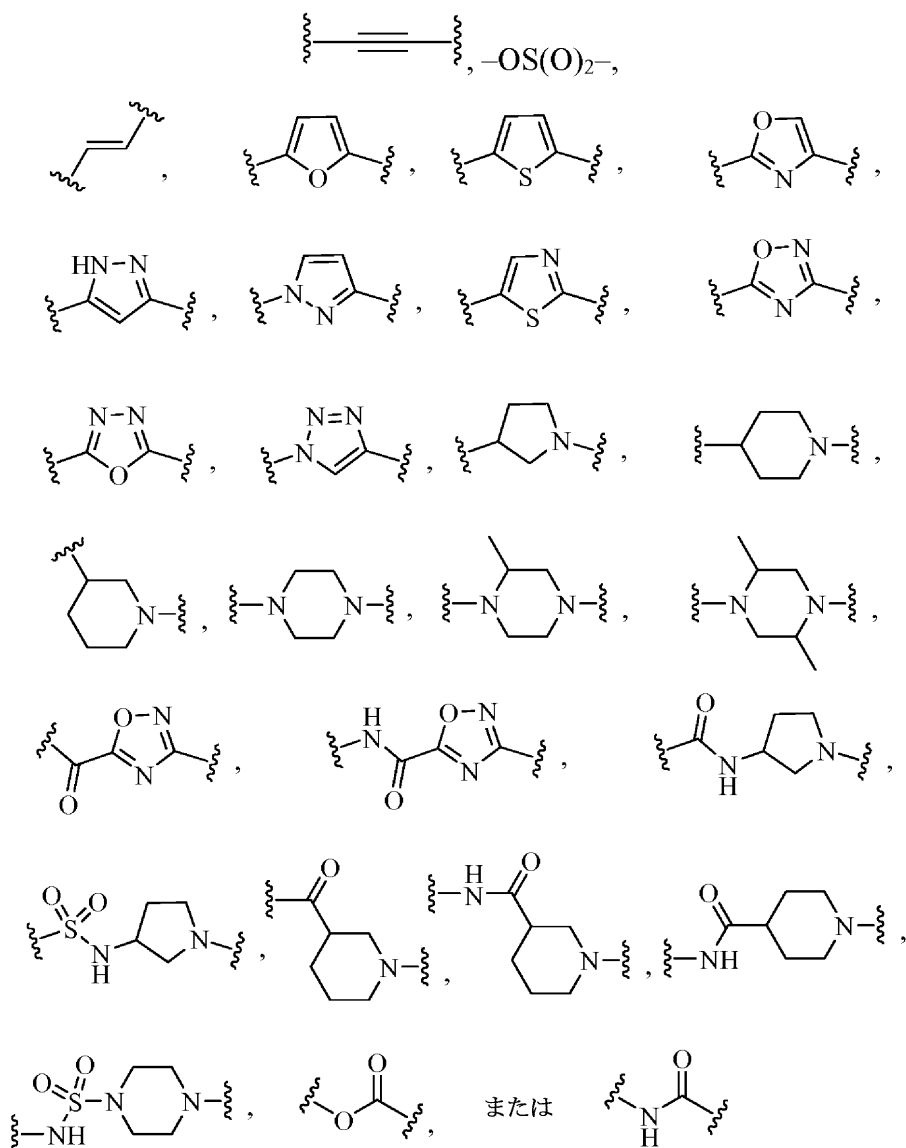


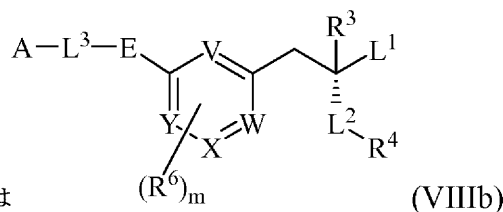
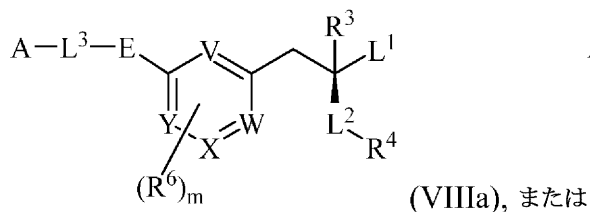
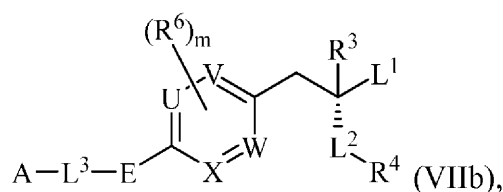
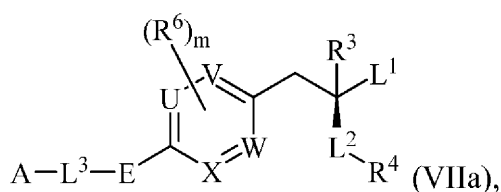
30

の構造を有し、式中、A、 L^3 、 R^6 、E、m、Y、U、V、W、X、 R^3 、 L^1 、 L^2 、および R^4 は、式(VI)に定義されるものと同じである。

【0090】

式(VI)またはそのいずれかの亜属の一実施形態では、 $-L^3-E-$ は、





10

の構造を有し、式中、A、L³、R⁶、E、m、Y、U、V、W、X、R³、L¹、L²、およびR⁴は、式(VI)に定義されるものと同じである。

【0093】

式(VI)またはそのいずれかの亜属の一実施形態では、Y、U、V、W、およびXは、独立して、CHまたはCH₂である。

【0094】

式(VI)またはそのいずれかの亜属の一実施形態では、A-L³-E-は、カルボシクリル-C≡C-、アリール-C≡C-、ヘテロアリール-C≡C-、ヘテロシクリル-C≡C-、カルボシクリル-ヘテロアリーレン-、アリール-ヘテロアリーレン-、ヘテロアリール-ヘテロアリーレン-、ヘテロシクリル-ヘテロアリーレン-、アリール-C(O)O-、ヘテロアリール-C(O)O-、アリール-S(O)₂O-、ヘテロアリール-S(O)₂O-、アリール-C(O)-、アリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロアリーレン-、ヘテロアリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロシクリレン-、アリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロアリーレン-、またはヘテロアリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロシクリレン-からなる群から選択される。

20

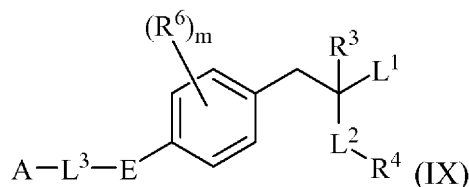
【0095】

式(VI)またはそのいずれかの亜属の一実施形態では、L²は、-NR⁵C(O)-、-NR⁵S(O)-、-NR⁵S(O)₂-、または-NR⁵S(O)₂NR^{5a}-であり、R⁴は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇カルボシクリル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである。

30

【0096】

式(VI)またはそのいずれかの亜属の一実施形態では、化合物は、式(IX)：



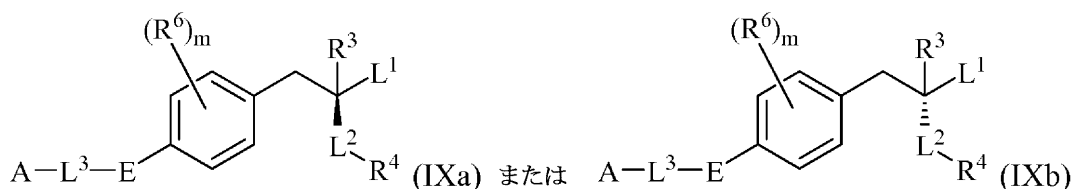
の構造を有し、式中、A-L³-E-は、カルボシクリル-C≡C-、アリール-C≡C-、ヘテロアリール-C≡C-、ヘテロシクリル-C≡C-、カルボシクリル-ヘテロアリーレン-、アリール-ヘテロアリーレン-、ヘテロアリール-ヘテロアリーレン-、ヘテロシクリル-ヘテロアリーレン-、アリール-C(O)O-、ヘテロアリール-C(O)O-、アリール-S(O)₂O-、ヘテロアリール-S(O)₂O-、アリール-C(O)-、アリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロアリーレン-、ヘテロアリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロシクリレン-、アリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロアリーレン-、またはヘテロアリール-NR^{1a}C(O)-ヘテロシクリレン-からなる群から選択され、L²は、-NR⁵C(O)-、-NR⁵C(O)CH₂-、-NR⁵S(O)-、-NR⁵S(O)₂-、または-NR⁵S(O)₂NR^{5a}-であり、R⁴は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇カルボシクリル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである。

40

50

【0097】

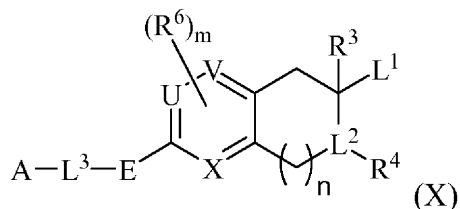
式 (IX) の一実施形態では、化合物は、式 (IXa) または (IXb) :



の構造を有し、式中、A、L³、R⁶、E、m、R³、L¹、L²、およびR⁴は、式 (IX) に定義されるものと同じである。

【0098】

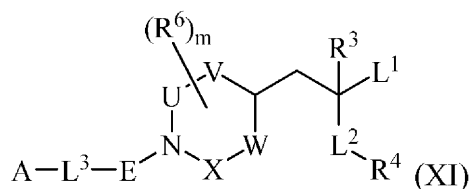
式 (VI) の一実施形態では、化合物は、式 (X) :



の構造を有し、式中、A、L³、R⁶、E、R³、L¹、L²、およびR⁴は、式 (VI) に定義されるものと同じであり、mは、0、1、2、または3であり、nは、0、1、2、または3であり、U、V、およびXは、独立して、CHまたはNである。

【0099】

式 (VI) の一実施形態では、化合物は、式 (XI) :



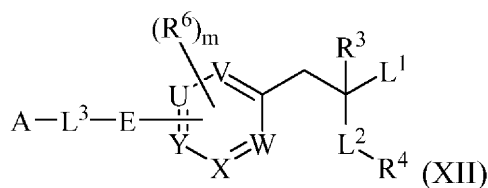
の構造を有し、式中、A、L³、R⁶、E、R³、L¹、L²、およびR⁴は、式 (VI) に定義されるものと同じであり、mは、0、1、2、または3であり、U、V、W、Xは、独立して、CHまたはCH₂である。

【0100】

式 (VI) の化合物は、本明細書において、以下に本明細書に記載される代表的なデータに示される感作活性を有する。式 (VI) およびそのいずれかの亜属の一実施形態では、化合物は、作動活性を有さない。「作動活性がない」とは、本明細書において、以下の実施例で本明細書に記載される生物検定プロトコルを使用して、5、10、または20 μMの濃度で検査したとき、作動活性レベルがD未満であることを意味する。ある特定の実施形態では、感作化合物は、以下の表2A中の代表的な化合物163~227を含む。

【0101】

式 (I) の一実施形態では、化合物は、式 (XII) :



の構造を有し、式中、

R³ は、水素またはC₁ - 6 アルキルであり、

Aは、C₃ - 8 カルボシクリル、C₆ - 14 アリール、C₇ - 15 アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

-L³-E-は、C₂ - 6 アルケニレン、C₂ - 6 アルキニレン、アリーレン、カルボシクリレン、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリレン、-C(O)-ヘテロアリーレン、-

10

20

30

40

50

C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NR^{1a}-、または-NR^{1a}C(O)-であり、

U、V、W、X、およびYは、独立して、CH、CH₂、またはNであり、

L¹は、-CH₂OH、-CONH₂、-CO₂H、-P(O)(OH)₂、-P(O)H)₂、テトラゾリル、または3-ヒドロキシイソオキサゾリルであり、

L²は、-N(R⁵)CH₂-、-N(R⁵)-、-O-、-S-、-NR⁵C(O)-、-CH₂NR⁵C(O)-、-NR⁵C(O)CH₂-、-NR⁵C(O)-CH=CH-、-NR⁵C(O)-C≡C-、-NR⁵S(O)-、-NR⁵S(O)₂-、もしくは-NR⁵C(O)NR^{5a}-であるか、または代替的に、L²およびVもしくはWは、それらが結合する他の原子と一緒に5～8員の置換されていてよいカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成するか、または代替的に、VもしくはWならびにR³、L¹およびL²に結合する炭素原子は、それらが結合する他の原子と一緒に5～8員の置換されていてよいカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、

R⁶およびmは、請求項1で定義されるものと同じであり、

R⁴は、-R^{4a}-R^qまたは-R^{4b}であり、

R^{4a}は、C₃₋₇カルボシクリレン、C₆₋₁₄アリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンであり、

R^qは、C₃₋₇カルボシクリル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロシクリルであり、

R^{4b}は、C₃₋₇カルボシクリル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

R³、R⁶、R^q、A、および-L³-E-中の各アルキル、アルケニレン、アルキニレン、カルボシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリーレン、カルボシクリレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンは、請求項1に定義される1つ以上の置換基Qで置換されていてよい、

R^{4a}中の各カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレン、ならびにR^{4b}中の各カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、1つ以上の置換基Qで置換されていてよく、ここで、各Qは、独立して、

(a) シアノ、ハロ、アジド、およびニトロ、

(b) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、または4つの置換基Q^aでそれぞれが置換されていてよい、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、およびC₂₋₆アルキニル、ならびに

(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c、および-S(O)₂NR^bR^c

から選択され、各R^a、R^b、R^c、およびR^dは、独立して、(i) 水素であるか、(ii) 1つ以上の、一実施形態においては、1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基Q^aでそれぞれが置換されていてよい、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇カルボシクリル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または(iii) R^bおよびR^cが、それらが結合するN原子と一緒にヘテロシクリルを形成し、1つ以上の置換基Q^aで置換されていてよい。

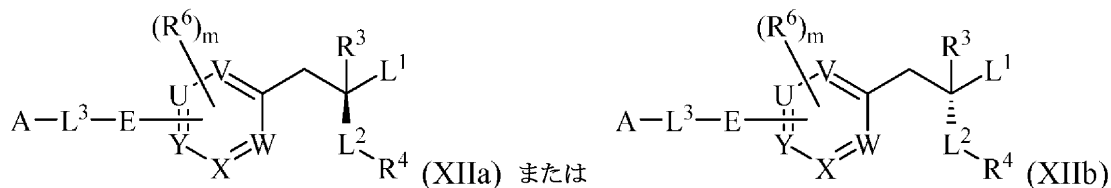
【0102】

式(XII)の一実施形態では、-L³-E-が、C₂₋₆アルケニレン、C₂₋₆アルキニレン、-C(O)NR^{1a}-、または-NR^{1a}C(O)-であるとき、R⁴は、

—R^{4a}—R^qである。

【0103】

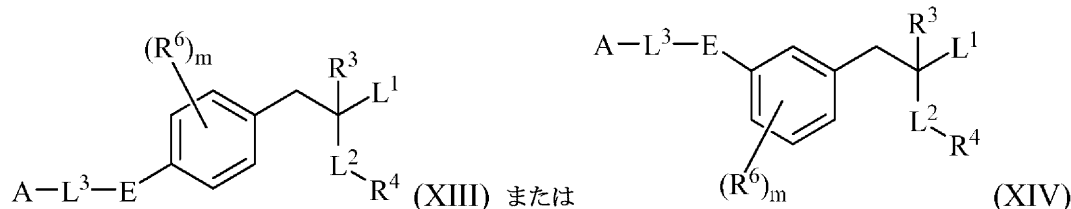
式(XII)の一実施形態では、化合物は、式(XIIa)または(XIIb)：



の構造を有し、式中、A、L³、R⁶、E、m、Y、U、V、W、X、R³、L¹、L²、およびR⁴は、式(XII)に定義されるものと同じである。

【0104】

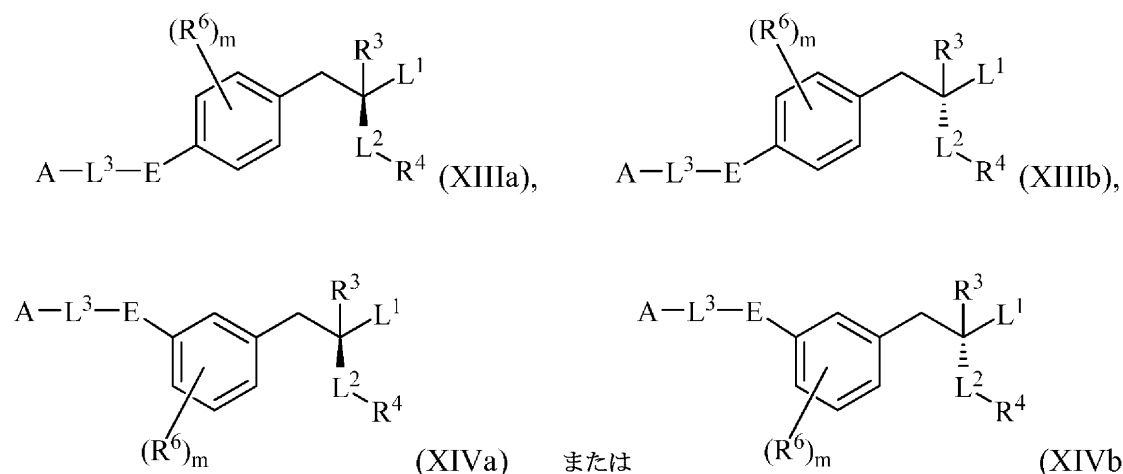
式(XII)の一実施形態では、化合物は、式(XIIa)または(XIV)：



の構造を有し、式中、A、L³、R⁶、E、m、R³、L¹、L²、およびR⁴は、式(XII)に定義されるものと同じである。

【0105】

式(XIIa)または(XIV)の一実施形態では、化合物は、式(XIIa)、(XIIb)、(XIVa)、または(XIVb)：



の構造を有し、式中、A、L³、R⁶、E、m、R³、L¹、L²、およびR⁴は、式(XII)に定義されるものと同じである。

【0106】

式(XII)およびそのいずれかの亜属の一実施形態では、A—L³—E—は、アリーール—C₂₋₆アルケニレン、アリーール—C₂₋₆アルキニレン、アリーール—ヘテロアリーレン—、アリーール—C(O)O—、アリーール—OC(O)—、アリーール—C(O)NR^{1a}—、アリーール—NR^{1a}C(O)—、またはヘテロシクリレン—C(O)—ヘテロアリーレン—である。

【0107】

式(XII)およびそのいずれかの亜属の一実施形態では、mは、1または2であり、R⁶は、(i)シアノもしくはハロであるか、または(ii)1つ以上の置換基Qで置換されていてもよい、C₁₋₆アルキルである。

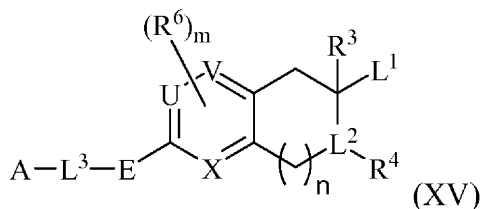
【0108】

式 (X I I) およびそのいずれかの垂属の一実施形態では、 $A-L^3-E-$ は、アリール- C_{2-6} アルケニレン、アリール- C_{2-6} アルキニレン、アリール-ヘテロアリーレン、アリール- $C(O)O-$ 、アリール- $OC(O)-$ 、アリール- $C(O)NR^{1a}-$ 、アリール- $NR^{1a}C(O)-$ 、またはヘテロシクリレン- $C(O)-$ ヘテロアリーレンであり、 L^2 は、 $-N(R^5)CH_2-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-CH_2NR^5C(O)-$ 、 $-NR^5C(O)CH_2-$ 、 $-NR^5C(O)-CH=CH-$ 、 $-NR^5C(O)-C\equiv C-$ 、 $-NR^5S(O)-$ 、 $-NR^5S(O)_2-$ 、または $-NR^5C(O)NR^{5a}-$ であり、 R^4 は、 $-R^{4a}-R^q$ である。

【0109】

10

式 (X I I) の一実施形態では、化合物は、式 (X V) :



の構造を有し、式中、 $-L^3-E-$ は、アリーレン、ヘテロアリーレン、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、または $-NR^{1a}C(O)-$ であり、 A は、アリールまたはヘテロアリールであり、 U 、 V 、および X は、独立して、 C または CH であり、 n は、0、1、または2であり、 L^2 は、 $-NR^5C(O)-$ または $-NR^5S(O)_2-$ である。

20

【0110】

式 (X I I) およびそのいずれかの垂属の一実施形態では、化合物は、感作活性を有さない。

【0111】

式 (X I I) の化合物は、本明細書において、以下に本明細書に記載される代表的なデータに示される作動活性を有する。式 (X I I) およびそのいずれかの垂属の一実施形態では、化合物は、感作活性を有さない。「感作活性がない」とは、本明細書において、以下に本明細書に記載される生物検定プロトコルを使用して、5、10、または20 μM の濃度で検査したとき、感作活性レベルがD未満であることを意味する。ある特定の実施形態では、作動化合物は、以下の表1A中に記載される代表的な化合物1~162を含む。

30

【0112】

本明細書に提供される化合物は、例えば、式 I の化合物の機能的誘導体であり、生体内で親化合物に容易に転換できるプロドラッグとしても提供され得る。プロドラッグは、いくつかの状況において、親化合物より投与が容易であり得るため、有用であることが多い。これらは、例えば、経口投与により生物利用性であり得、一方、親化合物は、そうではない。プロドラッグは、薬学的組成物において、親化合物に対して高い溶解性も有し得る。プロドラッグは、酵素プロセスおよび代謝加水分解を含む、種々のメカニズムにより親薬物に転換され得る。Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294; Morozowich et al. in Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs; Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci.: 1977; Gangwar et al., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421; Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39; Farquhar et al., J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325; Wernuth in Drug Design: Fact or Fantasy, Jolles et al. Eds.; Academic Press: London, 1984; pp47-72; Design of Prodrugs,

40

50

- Bundgaard et al. Eds. ; Elsevier : 1985, Fleisher et al., *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360–381, Stella et al., *Drugs* 1985, 29, 455–473 ; *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Theory and Application ; Roche Ed. ; APHA Acad. Pharm. Sci. : 1987, Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, 17, 179–96, Waller et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989, 28, 497–507, Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990, 15, 143–53, Freeman et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 875–877, Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, 8, 1–38, Nathwani and Wood, *Drugs* 1993, 45, 866–94, Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, 4, 49–59, Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115–130, Sinhababu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 241–273, Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 131–148, Gaignault et al., *Pract. Med. Chem.* 1996, 671–696, Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20, 1–12, Valentino and Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 148–155, Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235–256, Mizen et al., *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345–365, Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63–80, Tan et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 117–151, Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183–209, Wang et al., *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265–287, Han et al., *AAPS Pharmsci.* 2000, 2, 1–11, Asgharnejad in *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*, Amidon et al., Eds. ; Marcel Dekker : 2000 ; pp 185–218, Sinha et al., *Pharm. Res.* 2001, 18, 557–564, Anand et al., *Expert Opin. Biol. Ther.* 2002, 2, 607–620, Rao, *Resonance* 2003, 19–27, Sloan et al., *Med. Res. Rev.* 2003, 23, 763–793, Patterson et al., *Curr. Pharm. Des.* 2003, 9, 2131–2154, Hu, *Drugs* 2004, 7, 736–742, Robinson et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004, 101, 14527–14532, Erion et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 312, 554–560, Fang et al., *Curr. Drug Discov. Technol.* 2006, 3, 211–224, Stanczak et al., *Pharmacol. Rep.* 2006, 58, 599–613, Sloan et al., *Pharm. Res.* 2006, 23, 2729–2747, Stella et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007, 59, 677–694, Gomes et al., *Molecules* 2007, 12, 2484–2506, Krafz et al., *ChemMedChem* 2008, 3, 20–53, Rautio et al., *AAPS J.* 2008, 10, 92–102, Rautio et al., *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2008, 7, 255–

270、Pavan et al., Molecules, 2008, 13, 1035-1065、Sandros et al., Molecules 2008, 13, 1156-1178、Singh et al., Curr. Med. Chem. 2008, 15, 1802-1826、Onishi et al., Molecules, 2008, 13, 2136-2155、Huttunen et al., Curr. Med. Chem. 2008, 15, 2346-2365、および Serafin et al., Mini Rev. Med. Chem. 2009, 9, 481-497を参照のこと。

【0113】

化合物の利用

別の態様では、本発明はグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体の活性を調節する方法を提供する。本方法は、本発明の有効量の化合物をGLP-1受容体を含む細胞と接触させる工程を含む。本方法は、生体外または生体内で実施され得る。

10

【0114】

一実施形態では、本明細書において、GLP-1受容体に関連する状態または疾患を治療するための方法を提供する。本方法は、そのような治療を必要とする対象に、本発明の有効量の化合物を投与する工程を含む。

【0115】

一実施形態では、本明細書において、本明細書に開示される治療有効量の化合物、例えば、単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む、対象の代謝障害を治療する、または防止するための方法を提供する。

20

【0116】

別の実施形態では、本明細書において、本明細書に開示される治療有効量の化合物、例えば、単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む、対象の代謝障害の1つ以上の症状を治療する、防止する、または軽減するための方法を提供する。

【0117】

ある実施形態では、代謝障害は、1型糖尿病または肥満である。

30

【0118】

また別の実施形態では、本明細書において、本明細書に開示される治療有効量の化合物、例えば、単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む、対象の糖尿病を治療する、または防止するための方法を提供する。

【0119】

また別の実施形態では、本明細書において、本明細書に開示される治療有効量の化合物、例えば、単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む、対象の糖尿病の1つ以上の症状を治療する、防止する、または軽減するための方法を提供する。

40

【0120】

また別の実施形態では、本明細書において、本明細書に開示される治療有効量の化合物、例えば、単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む、対象におけるインスリン分泌を増加させるための方法を提供する。

【0121】

また別の実施形態では、本明細書において、本明細書に開示される治療有効量の化合物

50

、例えば、単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む、対象における胃運動を減少させるための方法を提供する。

【0122】

また別の実施形態では、本明細書において、本明細書に開示される治療有効量の化合物、例えば、単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む、対象における胃排出を遅延させるための方法を提供する。

10

【0123】

また別の実施形態では、本明細書において、本明細書に開示される治療有効量の化合物、例えば、単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む、対象における血漿グルカゴンレベルを低下させるための方法を提供する。

【0124】

また別の実施形態では、本明細書において、本明細書に開示される治療有効量の化合物、例えば、単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む、対象における食事グルカゴン分泌を抑制するための方法を提供する。

20

【0125】

また別の実施形態では、本明細書において、本明細書に開示される治療有効量の化合物、例えば、単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む、対象の食物摂取を減少させるための方法を提供する。

【0126】

また別の実施形態では、本明細書において、本明細書に開示される治療有効量の化合物、例えば、単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む、対象の食欲を減少させるための方法を提供する。

30

【0127】

また別の実施形態では、本明細書において、本明細書に開示される治療有効量の化合物、例えば、単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む、対象の肥満を治療する、または防止するための方法を提供する。

40

【0128】

また別の実施形態では、本明細書において、本明細書に開示される治療有効量の化合物、例えば、単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む、対象の高脂血症を治療する、または防止するための方法を提供する。

【0129】

さらに別の実施形態では、本明細書において、本明細書に開示される治療有効量の化合物、例えば、単一鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物

50

、もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む、対象の心血管疾患を治療する、または防止するための方法を提供する。

【0130】

一実施形態では、対象は哺乳類である。別の実施形態では、対象はヒトである。治療される疾患および対象の状態により、本明細書に提供される化合物または組成物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、大槽内注射もしくは注入、皮下注射、または移植片）、吸入、経鼻、腔、直腸、舌下、または局所（例えば、経皮もしくは局部）の投与経路により投与され得、各投与経路に適切な薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルを用いて、適切な投与単位で、単独でまたは一緒に製剤化され得る。活性成分が規定の時間期間にわたって放出されるデポ剤で、本明細書に提供される化合物または組成物の投与も提供する。

10

【0131】

本明細書に記載される状態、障害、もしくは疾患のうちの1つ以上の症状の治療、防止、または軽減において、適切な投与量レベルは、一般に、1日に患者の体重当たり約0.001~100mg（1日当たりmg/kg）、1日当たり約0.01~約75mg/kg、1日当たり約0.1~約50mg/kg、1日当たり約0.5~約25mg/kg、または1日当たり約1~約20mg/kgであり、これは単回用量または多回用量で投与され得る。この範囲内で、投与量は、1日当たり0.005~0.05、0.05~0.5もしくは0.5~5.0、1~15、1~20、または1~50mg/kgであり得る。ある実施形態では、投与量レベルは、1日当たり約0.001~100mg/kgである。ある実施形態では、投与量レベルは、1日当たり約0.01~約75mg/kgである。ある実施形態では、投与量レベルは、1日当たり約0.1~約50mg/kgである。ある実施形態では、投与量レベルは、1日当たり約0.5~約25mg/kgである。ある実施形態では、投与量レベルは、1日当たり約1~約20mg/kgである。

20

【0132】

経口投与において、治療される患者への投与量を症状によって調節するために、薬学的組成物は、1.0~1,000mgの活性成分、特に約1、約5、約10、約15、約20、約25、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約300、約400、約500、約600、約750、約800、約900、および約1,000mgの活性成分を含有する錠剤の形態で提供され得る。組成物は、1日当たり1回、2回、3回、および4回を含む、1日当たり1~4回のレジメンで投与され得る。ある実施形態では、組成物は、治療当たり1~3錠のレジメンで投与され得る。

30

【0133】

しかしながら、あらゆる特定の患者についての特定の用量レベルおよび投与頻度は変更されてもよく、利用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与様式および時間、排出速度、薬物の組み合わせ、特定の状態の重症度、および治療を受ける宿主を含む種々の要因に依存することを理解する。

【0134】

ある実施形態では、本明細書に提供される化合物は、非ペプチドGLP-1作動物質である。ある実施形態では、本明細書に提供される化合物は、非ペプチドGLP-1部分作動物質である。ある実施形態では、本明細書に提供される化合物は、非ペプチドGLP-1感作物質である。ある実施形態では、本明細書に提供される化合物は、GLP-2またはグルカゴン受容体に対するGLP-1受容体の選択的作動物質である。

40

【0135】

ある実施形態では、本明細書に提供される化合物は、GLP-1受容体を活性化する。ある実施形態では、本明細書に提供される化合物は、GLP-1と競合することなく、GLP-1受容体を活性化する。ある実施形態では、本明細書に提供される化合物は、未変性GLP-1と競合することなく、GLP-1受容体を活性化する。ある実施形態では、本明細書に提供される化合物は、競合結合アッセイにおいて、GLP-1と競合すること

50

なく、G L P-1 受容体を活性化する。ある実施形態では、本明細書に提供される化合物は、競合結合アッセイにおいて、未変性 G L P-1 と競合することなく、G L P-1 受容体を活性化する。

【0136】

ある実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ヒト G L P-1 受容体を活性化する。ある実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ヒト G L P-1 と競合することなく、ヒト G L P-1 受容体を活性化する。ある実施形態では、本明細書に提供される化合物は、未変性ヒト G L P-1 と競合することなく、ヒト G L P-1 受容体を活性化する。ある実施形態では、本明細書に提供される化合物は、競合結合アッセイにおいて、ヒト G L P-1 と競合することなく、ヒト G L P-1 受容体を活性化する。ある実施形態では、本明細書に提供される化合物は、競合結合アッセイにおいて、未変性ヒト G L P-1 と競合することなく、ヒト G L P-1 受容体を活性化する。

10

【0137】

組成物および投与経路

別の態様では、本発明は、薬学的組成物（すなわち、製剤）を提供する。薬学的組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤または担体と混合されるこれらの式またはそのいずれかの亜属内のいずれかの種を含む、式 (I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XV) のいずれかの化合物、またはそのいずれかの亜属を含むことができる。しばしば、組成物は、少なくとも2つの薬学的に許容される賦形剤または担体を含む。

20

【0138】

本発明の組成物および方法は、典型的には、ヒト患者の療法に使用されるが、それらは、類似するまたは同一の疾患を治療するために、獣医医療でも使用され得る。組成物は、例えば、霊長類および家畜化哺乳類を含むが、これらに限定されない哺乳類を治療するために使用され得る。本発明の組成物は、化合物の1つ以上の幾何学および光学異性体を含み、各化合物は、異性体または1つ以上の精製された異性体のラセミ混合物である。

【0139】

本発明に使用するのに適した薬学的組成物は、活性成分が意図される目的を達成する有効量で含有される組成物を含む。有効量の決定は、特に、本明細書に開示される詳細を考慮して、十分に当業者の能力の範囲内である。

30

【0140】

適切な賦形剤は、当業者に周知であり、適切な賦形剤の非限定的な例を本明細書に提供する。特定の賦形剤が薬学的組成物または投与形態への組み込みに適するかどうかは、投与方法を含むが、これに限定されない当該技術分野に周知の種々の要因に依存する。例えば、錠剤等の経口投与形態は、非経口投与形態での使用に適さない賦形剤を含有する場合がある。特定の賦形剤の適切性は、投与形態中の特定の活性成分に依存する場合もある。例えば、ある活性成分の分解が、ラクトース等のある賦形剤により、または水に曝されるときに加速される場合がある。一級または二級アミンを含む活性成分は、そのような加速された分解を特に受けやすい。したがって、ラクトース、他の単糖類もしくは二糖類が存在する場合、それらをほとんど含有しない薬学的組成物および投与形態を本明細書において提供する。本明細書に使用される「ラクトースを含まない」という用語は、ラクトースが存在する場合、その量が活性成分の分解速度を実質的に増加するのに不十分であることを意味する。一実施形態では、ラクトースを含まない組成物は、本明細書に提供される、活性成分、結合剤／充填剤、および潤滑剤を含む。別の実施形態では、ラクトースを含まない投与形態は、活性成分、微結晶質セルロース、アルファ化澱粉、およびステアリン酸マグネシウムを含む。

40

【0141】

本明細書に提供される化合物は、単独で、または本明細書に提供される1つ以上の他の化合物と組み合わせて投与され得る。本明細書に提供される化合物、例えば、単一鏡像異

50

性体、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む薬学的組成物は、経口、非経口、および局所投与用の種々の投与形態に製剤化され得る。薬学的組成物は、遅延放出、延長放出、持続性放出、拍動放出、制御放出、加速放出、急速放出、標的放出、プログラム放出、および胃滞留投与形態を含む、徐放性投与形態としても製剤化され得る。これらの投与形態は、当業者に公知の従来の方法および技法に従い調製され得る (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 上記、Modified-Release Drug Delivery Technology, 2nd ed., Rathbone et al., Eds.; Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008 を参照)。

10

【0142】

一実施形態では、経口投与用の投与形態で、本明細書に提供される化合物、例えば、単一鏡像異性体、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、および 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤もしくは担体を含む薬学的組成物を提供する。

【0143】

別の実施形態では、非経口投与用の投与形態で、本明細書に提供される化合物、例えば、単一鏡像異性体、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、および 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤もしくは担体を含む薬学的組成物を提供する。

20

【0144】

また別の実施形態では、局所投与用の投与形態で、本明細書に提供される化合物、例えば、単一鏡像異性体、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、および 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤もしくは担体を含む薬学的組成物を提供する。

【0145】

本明細書に提供される薬学的組成物は、単位投与形態または多回投与形態で提供され得る。本明細書に使用される単位投与形態とは、ヒトおよび動物の対象に投与するのに適した物理的に分離した単位を指し、当該技術分野に公知のように個別にパッケージ化される。各单位用量は、必要な薬学的担体または賦形剤に関連して、所望の治療効果を生成するのに十分な所定量の活性成分（複数可）を含有する。単位投与形態の例としては、アンプル、シリンジ、および個別にパッケージ化された錠剤およびカプセルが挙げられる。例えば、100mg の単位用量は、パッケージ化された錠剤またはカプセル中に約 100mg の活性成分を含有する。単位投与形態は、画分またはその倍数単位で投与され得る。多回投与形態は、分離された単位投与形態で投与される単一容器にパッケージ化された複数個の同一の単位投与形態である。多回投与形態の例としては、バイアル、錠剤もしくはカプセルの瓶、またはポイントもしくはガロンの瓶が挙げられる。

30

40

【0146】

本明細書に提供される薬学的組成物は、1 回、または時間をあけて複数回で投与され得る。正確な投与量および治療期間は、治療される患者の年齢、体重、および状態により変動し、既知の検査プロトコルを使用して、または生体内もしくは生体外検査または診断データからの推論により経験的に決定され得ることを理解する。あらゆる特定の個人についての特定の投与レジメンは、個人の要求、および製剤を投与する、またはその投与を管理する者の専門的な判断により、時間とともに調節されるべきであることをさらに理解する。

【0147】

50

ある実施形態では、本明細書に提供される薬学的組成物は、カプセルとして製剤化され、それぞれ、100mgの本明細書に提供される化合物（活性成分）、例えば、単一鏡像異性体、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む活性成分としての式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、150mgのラクトース、50mgのセルロース、および6mgステアリン酸マグネシウムを含む。ある実施形態では、カプセルは、それぞれ、粉末活性成分（100mg）、ラクトース（150mg）、セルロース（50mg）、およびステアリン酸マグネシウム（6mg）を含む標準的な2個の硬ゼラチンカプセルを充填することにより調製される。

【0148】

ある実施形態では、本明細書に提供される薬学的組成物は、軟ゼラチンカプセルとして製剤化され、それぞれ、100mgの本明細書に提供される化合物（活性成分）、例えば、単一鏡像異性体、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む活性成分としての式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、および分散性油、一実施形態では、大豆油、綿実油、もしくはオリーブ油を含む。ある実施形態では、軟ゼラチンカプセルは、分散性油中の活性成分の混合物をゼラチンの中に注入して、それぞれ、100ミリグラムの活性成分を含有する軟ゼラチンカプセルを形成することにより調製される。

【0149】

ある実施形態では、本明細書に提供される薬学的組成物は、錠剤として製剤化され、それぞれ、100mgの本明細書に提供される化合物（活性成分）、例えば、単一鏡像異性体、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む活性成分としての式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、0.2mgのコロイド状二酸化ケイ素、5mgのステアリン酸マグネシウム、275mgの微結晶質セルロース、11mgの澱粉、および98.8mgのラクトースを含む。錠剤は、当業者に公知のあらゆる方法により調製され得る。

【0150】

ある実施形態では、本明細書に提供される薬学的組成物は、注射剤として製剤化され、これは、10容量%のプロピレングリコール中に11.5重量%の本明細書に提供される化合物（活性成分）、例えば、単一鏡像異性体、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む活性成分としての式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む。ある実施形態では、注射剤は、1.5重量%の活性成分を10容量%のプロピレングリコール中に攪拌することにより調製される。

【0151】

ある実施形態では、本明細書に提供される薬学的組成物は、経口投与用の懸濁液として製剤化され、各5mL中、100mgの本明細書に提供される微細分割された化合物（活性成分）、例えば、単一鏡像異性体、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、もしくはその同位体の変異形を含む活性成分としての式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、100mgのカルボキシメチルセルロースナトリウム、5mgの安息香酸ナトリウム、1.0gのソルビトール溶液USP、および0.025mLのバニリンを含む。

【0152】

A. 経口投与

経口投与用に本明細書に提供される薬学的組成物は、経口投与用に固体、半固体、または液体投与形態で提供され得る。本明細書に使用される経口投与は、口腔内、舌、および舌下投与も含む。適切な経口投与形態は、錠剤、溶融錠剤（fast melt）、咀嚼錠、カプセル、糖衣錠剤、ピル、ストリップ、トローチ剤、ロゼンジ剤、香錠剤、カシェ剤、ペレット、薬用チューイングガム、バルク粉末、発泡性もしくは非発泡性の粉末または顆粒、経口用ミスト、溶液、エマルジョン、懸濁液、ウエハ、スプリンクル（sprin

10

20

30

40

50

k l e)、エリキシル剤、およびシロップを含むが、これらに限定されない。活性成分（複数可）に加え、薬学的組成物は、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、潤滑剤、流動促進剤、着色剤、色素移行防止剤（*dye-migration inhibitor*）、甘味剤、風味剤、乳化剤、懸濁剤および分散剤、防腐剤、溶媒、非水性液体、有機酸、ならびに二酸化炭素の供給源を含むがこれらに限定されない、1つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤を含有することができる。

【0153】

結合剤または顆粒剤（*granulator*）は、錠剤が圧縮後に原形を保つことを確実にするために、凝集性を付与する。適切な結合剤または顆粒剤は、澱粉類（コーンスターチ、ジャガイモ澱粉、およびアルファ化澱粉（例えば、*STARCH1500*）等）、ゼラチン、糖類（スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜、およびラクトース等）、天然および合成ゴム（アカシア、アルギン酸、アルギン酸塩、アイルランドモスの抽出物、パンワースガム、ガッチガム、イサゴール殻の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（*PVP*）、ビーガム（*Veegum*）、カラマツアラボガラクトタン、粉末トラガント、およびグアーガム等）、セルロース（エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（*HEC*）、ヒドロキシプロピルセルロース（*HPC*）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（*HPMC*）等）、微結晶質セルロース（*AVICEL-PH-101*、*AVICEL-PH-103*、*AVICEL-RC-581*、*AVICEL-PH-105*（*FMC Corp.*、*Marcus Hook, PA*）等）、ならびにそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。適切な充填剤は、タルク、炭酸カルシウム、微結晶質セルロース、粉末セルロース、デキストレート（*dextrate*）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、澱粉、アルファ化澱粉、およびそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。本明細書に提供される薬学的組成物中の結合剤または充填剤の量は、製剤の種類により変動し、当業者に容易に識別可能である。結合剤または充填剤は、本明細書に提供される薬学的組成物中に約50～約99重量%で存在し得る。

【0154】

適切な希釈剤は、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、スクロース、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥澱粉、および粉砂糖を含むが、これらに限定されない。マンニトール、ラクトース、ソルビトール、スクロース、およびイノシトール等の特定の希釈剤は、十分な量で存在するとき、いくつかの圧縮錠剤に、咀嚼により口の中で崩壊を可能にする特性を付与することができる。そのような圧縮錠剤は、咀嚼錠剤として使用され得る。本明細書に提供される薬学的組成物中の希釈剤の量は、製剤の種類により変動し、当業者に容易に識別可能である。

【0155】

適切な崩壊剤は、寒天、ベントナイト、セルロース（メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースなど）、木材産物、海綿、カチオン交換樹脂、アルギン酸、ガム類（グアーガムおよびビーガムHVなど）、柑橘類の果肉、架橋セルロース（クロスカルメロースなど）、架橋ポリマー（クロスボビドンなど）、架橋澱粉、炭酸カルシウム、微結晶質セルロース（グリコール酸ナトリウム澱粉など）、ポラクリリンカリウム、澱粉類（コーンスターチ、ジャガイモ澱粉、およびアルファ化澱粉など）、粘度、整列、およびそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。本明細書に提供される薬学的組成物中の崩壊剤の量は、製剤の種類により変動し、当業者に容易に識別可能である。本明細書に提供される薬学的組成物は、約0.5～約15重量%または約1～約5重量%の崩壊剤を含有することができる。

【0156】

適切な潤滑剤は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、軽油

10

20

30

40

50

、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、グリコール類（ベヘン酸グリコールおよびポリエチレングリコール（PEG）など）、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油（ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油を含む）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、澱粉、リコポディウム、シリカもしくはシリカゲル（AEROSIL（登録商標）200（W. R. Grace Co., Baltimore, MD）およびCAB-O-SIL（登録商標）（Cabot Co. of Boston, MA）など）、ならびにそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。本明細書に提供される薬学的組成物は、約0.1～約5重量%の潤滑剤を含有することができる。

【0157】

適切な流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素CAB-O-SIL（登録商標）（Cabot Co. of Boston, MA）および石綿を含まないタルクを含むが、これらに限定されない。適切な着色剤は、承認済みの認証された水溶性FD&C色素およびアルミナ水和物に懸濁された水不溶性FD&C色素、ならびに染色レーキのいずれか、およびそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。染色レーキは、水溶性色素を重金属の水和酸化物に吸収させ、色素の不溶性形態を得ることによる組合物である。適切な風味剤は、果物等の植物から抽出した天然香料、ならびにペパーミントおよびサリチル酸メチル等の心地よい風味感覚を生成する化合物の合成混合物を含むが、これらに限定されない。適切な甘味剤は、スクロース、ラクトース、マンニトール、シロップ、グリセリン、および人工甘味剤（サッカリンおよびアスパルテムなど）を含むが、これらに限定されない。適切な乳化剤は、ゼラチン、アカシア、トラガント、ベントナイトおよび界面活性剤（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（TWEEN（登録商標）20）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート80（TWEEN（登録商標）80）、およびオレイン酸トリエタノールアミンなど）を含むが、これらに限定されない。適切な懸濁剤および分散剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ペクチン、トラガント、ビーガム、アカシア、ナトリウムカルボメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンを含むが、これらに限定されない。適切な防腐剤は、グリセリン、メチルおよびプロピルパラベン、安息香添加、安息香酸ナトリウム、ならびにアルコールを含むが、これらに限定されない。適切な湿潤剤は、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート、およびポリオキシエチレンラウリルエーテルを含むが、これらに限定されない。適切な溶媒は、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、およびシロップを含むが、これらに限定されない。エマルジョンに利用される適切な不溶性液体は、鉱物油および綿実油を含むがこれらに限定されない。適切な有機酸は、クエン酸および酒石酸を含むが、これらに限定されない。二酸化炭素の適切な供給源は、重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムを含むが、これらに限定されない。

【0158】

多くの担体および賦形剤が、同じ製剤中でも複数の機能を果たすことを理解するべきである。

【0159】

経口投与用に本明細書に提供される薬学的組成物は、圧縮錠剤、擦り込み錠剤、咀嚼ロゼンジ剤、速溶性錠剤、多重圧縮錠剤、もしくは腸溶コーティング錠剤、糖コート、またはフィルムコート錠剤として提供され得る。腸溶コーティング錠剤は、胃酸の作用に耐えるが、腸で溶解または崩壊し、よって胃の酸性環境から活性成分を保護する物質でコーティングされた圧縮錠剤である。腸溶コーティングは、脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、ワックス、セラック、アンモニアと化合したセラック、および酢酸フタル酸セルロースを含むが、これらに限定されない。糖コート錠剤は、不快な味または臭いを覆い、錠剤を酸化から保護するのに有益であり得る糖コーティングにより包囲された圧縮錠剤である。フィルムコートされた錠剤は、水溶性材料の薄い層またはフィルムで覆われた圧縮錠剤である。フィルムコーティング剤は、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシ

10

20

30

40

50

メチルセルロース、ポリエチレングリコール4000、および酢酸フタル酸セルロースを含むが、これらに限定されない。フィルムコーティングは、糖コーティングと同じ一般的な特徴を付与する。多重圧縮錠剤は、層状錠剤およびプレスコートもしくはドライコートされた錠剤を含む、2つ以上の圧縮サイクルにより作製された圧縮錠剤である。

【0160】

錠剤投与形態は、粉末、結晶、もしくは顆粒の形態の活性成分から、単独で、または結合剤、崩壊剤、制御放出ポリマー、潤滑剤、希釈剤、および／もしくは着色剤を含む、本明細書に記載される1つ以上の担体もしくは賦形剤と組み合わせて調製され得る。風味剤および甘味剤は、咀嚼錠剤およびロゼンジ剤の形成に特に有用である。

【0161】

経口投与用に本明細書に提供される薬学的組成物は、ゼラチン、メチルセルロース、澱粉、またはアルギン酸カルシウムから作製され得る、軟カプセルまたは硬カプセルとして提供され得る。乾燥充填カプセル(DFC)としても知られる硬ゼラチンカプセルは、2つの部分からなり、一方がもう一方の上にかぶさり、よって活性成分を完全に密封する。軟弾性カプセル(SEC)は、グリセリン、ソルビトール、または類似するポリオールを添加することにより可塑化される、ゼラチンシェル等の柔らかい球形のシェルである。軟ゼラチンシェルは、微生物の増殖を防止するために、防腐剤を含有することができる。適切な防腐剤は、メチルーおよびプロピルーパラベン、ならびにソルビン酸を含む、本明細書に記載されるものである。本明細書に提供される液体、半固体、および固体投与形態は、カプセルの中に封入され得る。適切な液体および半固体投与形態は、炭酸プロピレン、植物油、またはトリグリセリドに溶液および懸濁液を含む。そのような溶液を含有するカプセルは、米国特許第4,328,245号、第4,409,239号、および第4,410,545号に記載されるように調製され得る。カプセルは、活性成分の溶解を変更または維持するために、当業者に公知のようにコーティングもされ得る。

【0162】

経口投与用に本明細書に提供される薬学的組成物は、エマルジョン、溶液、懸濁液、エリキシル剤、およびシロップを含む、液体および半固体投与形態で提供され得る。エマルジョンは、水中油型または油中水型であり得る、1つの液体が別の液体中に小さい球体の形態で分散される、二相系である。エマルジョンは、薬学的に許容される非水性液体または溶媒、乳化剤、および防腐剤を含んでもよい。懸濁液は、薬学的に許容される懸濁剤および防腐剤を含んでもよい。水性アルコール溶液は、低級アルキルアルデヒドのジ(低級アルキル)アセタール(例えば、アセトアルデヒドジエチルアセタール)等の薬学的に許容されるアセタール、およびプロピレングリコールおよびエタノール等の1つ以上のヒドロキシル基を有する水混和性溶媒を含んでもよい。エリキシル剤は、透明で加糖の水性アルコール溶液である。シロップは、糖、例えば、スクロースの濃縮された水性溶液であり、これも防腐剤を含有してもよい。液体投与形態において、例えば、ポリエチレングリコールの溶液は、投与のために便宜上測定される十分な量の薬学的に許容される液体担体、例えば、水で希釈され得る。

【0163】

他の有用な液体および半固体投与形態は、本明細書に提供される活性成分(複数可)、および1,2-ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテルを含む(ここで、350、550、および750は、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量を指す)ジアルキル化モノーまたはポリーアルキレングリコールを含有するものを含むが、これらに限定されない。これらの製剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、二亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸、およびジチオカルバメート糖の1つ以上の抗酸化剤をさらに含むことができる。

【0164】

経口投与用に本明細書に提供される薬学的組成物は、リポソーム、ミセル、微粒子、またはナノ系の形態でも提供され得る。ミセル形態は、米国特許第6,350,458号に記載されるように調製され得る。

【0165】

経口投与用に本明細書に提供される薬学的組成物は、液体投与形態に再構成される非発泡性または発泡性の顆粒および粉末として提供され得る。非発泡性顆粒または粉末に使用される薬学的に許容される担体および賦形剤は、希釈剤、甘味剤、および湿潤剤を含んでもよい。発泡性顆粒または粉末に使用される薬学的に許容される担体および賦形剤は、有機酸および二酸化炭素の供給源を含んでもよい。

10

【0166】

着色剤および風味剤は、上記の投与形態の全てにおいて使用され得る。

【0167】

経口投与用に本明細書に提供される薬学的組成物は、遅延放出、持続性放出、拍動放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出の形態を含む、即時放出または徐放投与形態として製剤化され得る。

【0168】

B. 非経口投与

本明細書に提供される薬学的組成物は、局所投与もしくは全身投与用に、注射、注入、または移植により非経口的に投与され得る。本明細書に使用される非経口投与は、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑膜内、膀胱内、および皮下投与を含む。

20

【0169】

非経口投与用に本明細書に提供される薬学的組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、ミセル、リポソーム、微粒子、ナノ系、および注射前に液体の溶液もしくは懸濁液に適した固体形態を含む、非経口投与に適するあらゆる投与形態に製剤化され得る。そのような投与形態は、薬学の当業者に公知の従来の方法に従い調製され得る（Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記を参照）。

【0170】

非経口投与用に意図される薬学的組成物は、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗菌剤もしくは防腐剤、安定剤、溶解増強剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁剤および分散剤、湿潤剤もしくは乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤もしくはキレート剤、抗凍結剤、凍結保護剤、増粘剤、pH調節剤、および不活性ガスを含むがこれらに限定されない、1つ以上の薬学的に許容される担体および賦形剤を含むことができる。

30

【0171】

適切な水性ビヒクルは、水、食塩水、生理食塩水、もしくはリン酸塩緩衝食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射剤、リンゲル注射剤、等張デキストロース注射剤、無菌水注射剤、テキストロースおよび乳酸リンゲル注射剤を含むがこれらに限定されない。適切な非水性ビヒクルは、植物由来の固定油、ひまし油、コーン油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ペパーミント油、紅花油、ゴマ油、大豆油、水素化植物油、水素化大豆油、およびココナッツ油の中間鎖トリグリセリド、ならびにパームシード油を含むが、これらに限定されない。適切な水混和性ビヒクルは、エタノール、1,3-ブタンジオール、液体ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール300およびポリエチレングリコール400）、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド、およびジメチルスルホキシドを含むが、これらに限定されない。

40

【0172】

適切な抗菌剤または防腐剤は、フェノール、クレゾール、水銀、ベンジルアルコール、

50

クロロブタノール、メチルおよびプロピル p-ヒドロキシベンゾエート、チメロサル、塩化ベンザルコニウム（例えば、塩化ベンゼトニウム）、メチルーおよびプロピルーパラベン、ならびにソルビン酸を含むが、これらに限定されない。適切な等張剤は、塩化ナトリウム、グリセリン、およびデキストロースを含むが、これらに限定されない。適切な緩衝剤は、リン酸塩およびクエン酸塩を含むが、これらに限定されない。適切な抗酸化剤は、亜硫酸水素塩および二亜硫酸ナトリウムを含む、本明細書に記載されるものである。適切な局所麻酔剤は、塩酸プロカインを含むが、これに限定されない。適切な懸濁剤および分散剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンを含む、本明細書に記載されるものである。適切な乳化剤は、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート 80、およびオレイン酸トリエタノールアミンを含む、本明細書に記載されるものである。適切な金属イオン封鎖剤またはキレート剤は、EDTAを含むが、これに限定されない。適切な pH 調節剤は、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、および乳酸を含むが、これらに限定されない。適切な錯化剤は、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、およびスルホブチルエーテル 7- β -シクロデキストリン（CAPTISOL（登録商標）、CyDex、Lenexa, KS）を含むシクロデキストリン類を含むが、これらに限定されない。

【0173】

本明細書に提供される薬学的組成物が複数投与形態用に製剤化されるとき、複数投与非経口製剤は、静菌性または静真菌性の濃度で、抗菌剤を含有しなければならない。全ての非経口製剤は、当該技術分野に公知であり、実践されているように無菌でなければならない。

【0174】

一実施形態では、非経口投与用の薬学的組成物は、すぐに使用できる無菌溶液として提供される。別の実施形態では、薬学的組成物は、使用前にビヒクルで再構成される、凍結乾燥粉末および皮下用錠剤を含む無菌の乾燥可溶性製品として提供される。また別の実施形態では、薬学的組成物は、すぐに使用できる無菌懸濁液として提供される。また別の実施形態では、薬学的組成物は、使用前にビヒクルで再構成される、無菌の乾燥不溶性製品として提供される。さらに別の実施形態では、薬学的組成物は、すぐに使用できる無菌エマルジョンとして提供される。

【0175】

非経口投与用に本明細書に提供される薬学的組成物は、遅延放出、持続性放出、拍動放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出の形態を含む、即時放出または徐放投与形態として製剤化され得る。

【0176】

非経口投与用に本明細書に提供される薬学的組成物は、移植されたデポ剤として投与するために、懸濁液、固体、半固体、または揺変性液体として製剤化され得る。一実施形態では、本明細書に提供される薬学的組成物は、体液には不溶性であるが、薬学的組成物中の活性成分が拡散することができる外側ポリマー膜により包囲される、固体内側マトリクスに分散される。

【0177】

適切な内側マトリクスは、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルーメタクリレート、可塑化または未可塑化塩化ポリビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、シリコンゴム、ポリジメチルシロキサン、炭酸シリコンコポリマー、親水性ポリマー（アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなど）、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、および架橋部分加水分解酢酸ポリビニルを含むが、これらに限定されない。

【0178】

適切な外側ポリマー膜は、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／アクリル酸エチルコポリマー、エチレン／酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、塩化ポリビニル、酢酸ビニルとの塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／酢酸ビニル／ビニルアルコールターポリマー、およびエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーを含むが、これらに限定されない。

【0179】

C. 局所投与

本明細書に提供される薬学的組成物は、皮膚、開口部、または粘膜に局所的に投与され得る。本明細書で使用される局所投与は、真皮（内）、結膜、角膜内、眼球内、眼部、耳介、経皮、経鼻、膣、尿道、呼吸器、および直腸投与を含む。

【0180】

本明細書に提供される薬学的組成物は、エマルジョン、溶液、懸濁液、クリーム、ゲル、ヒドロゲル、軟膏、粉剤、ドレッシング、エリキシル剤、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、発泡体、フィルム、エアロゾル、灌注剤、スプレー、坐剤、包帯、および皮膚用パッチを含む、局所または全身作用のための局所投与に適するあらゆる投与形態に製剤化され得る。本明細書に提供される薬学的組成物の局所製剤は、リボソーム、ミセル、微粒子、ナノ系、およびそれらの組み合わせも含むことができる。

【0181】

本明細書に提供される局所製剤に使用するのに適した薬学的に許容される担体および賦形剤は、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗菌剤もしくは防腐剤、安定剤、溶解増強剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁剤および分散剤、湿潤剤もしくは乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤もしくはキレート剤、浸透増強剤、抗凍結剤、凍結保護剤、増粘剤、および不活性ガスを含むがこれらに限定されない。

【0182】

薬学的組成物は電気穿孔、イオン導入、音波導入、超音波導入、またはPOWDER JECT（商標）（Chiron Corp., Emeryville, CA）およびBIOJECT（商標）（Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR）等の顕微針もしくは針なし注射により局所的にも投与され得る。

【0183】

本明細書に提供される薬学的組成物は、軟膏、クリーム、およびゲルの形態で提供され得る。適切な軟膏ビヒクルは、油性または炭化水素のビヒクル（豚脂、安息香豚脂、オリーブ油、綿実油、および他の油、白色ワセリンを含む）、乳化性もしくは吸収ビヒクル（親水性ワセリン、硫酸ヒドロキシステアリン、および無水ラノリン等）、水除去ビヒクル（親水性軟膏）、水溶性軟膏ビヒクル（種々の分子量のポリエチレングリコール）、油中水型（W/O）エマルジョンもしくは水中油型（O/W）エマルジョンのいずれかのエマルジョンビヒクル（セチルアルコール、グリセリルモノステアレート、ラノリン、およびステアリン酸を含む）を含む（Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記を参照）。これらのビヒクルは、軟化剤であるが、一般に、抗酸化剤および防腐剤の添加を必要とする。

【0184】

適切なクリーム基材は、水中油型または油中水型であり得る。適切なクリームビヒクルは、水洗性であってもよく、油相、乳化剤、および水性相を含有する。油相は、「内相」とも呼ばれ、一般に、ワセリンおよびセチルもしくはステアリルアルコール等の脂肪アルコールから構成される。水性相は、必ずしもそうではないが、通常、体積が油相を上回り、一般に、保湿剤を含有する。クリーム製剤での乳化剤は、非イオン性、アニオン性、カ

10

20

30

40

50

チオン性、または両性の界面活性剤であり得る。

【0185】

ゲルは、半固体の懸濁型の系である。単相ゲルは、液状担体に実質的に均一に分散された有機巨大分子を含有する。適切はゲル化剤は、架橋されたアクリル酸ポリマー（カルボマー、カルボキシポリアルキレン、およびCARBOPOL（登録商標）等）、親水性ポリマー（ポリ酸化エチレン、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンコポリマー、およびポリビニルアルコール等）、セルロースポリマー（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、およびメチルセルロース等）、ガム（トラガントおよびキサンガム）、アルギン酸ナトリウム、ならびにゼラチンを含むが、これらに限定されない。均一のゲルを調製するために、アルコールまたはグリセリン等の分散剤が添加されるか、またはゲル化剤が研和、機械混合、および／または攪拌により分散され得る。

10

【0186】

本明細書に提供される薬学的組成物は、坐剤、膣坐剤、ブジー剤、湿布剤もしくはパップ剤、ペースト、粉末、ドレッシング、クリーム、硬膏剤、避妊薬、軟膏、溶液、エマルジョン、懸濁液、タンポン、ゲル、発泡体、スプレー、または浣腸剤の形態で、直腸的に、尿道的に、膣的に、または膣周囲的に（perivaginally）投与され得る。これらの投与形態は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記に記載される従来のプロセスを使用して製造され得る。

20

【0187】

直腸坐剤、尿道坐剤、および膣坐剤は、身体開口部の中への挿入のために固形体であり、これは、常温では固体であるが、体温で溶ける、または軟化し、開口部の内側で活性成分（複数可）を放出する。直腸坐剤および膣坐剤に利用される薬学的に許容される担体は、本明細書に提供される薬学的組成物とともに製剤化されるとき、体温付近で融点を引き起こす硬化剤等の基材またはビヒクル、および亜硫酸水素塩および二亜硫酸ナトリウムを含む、本明細書に記載される抗酸化剤を含む。適切なビヒクルは、ココアバター（カカオ油）、グリセリンーゼラチン、カーボワックス（ポリオキシエチレングリコール）、鯨ろう、パラフィン、白ろうおよび黄ろう、ならびに脂肪酸のモノー、ジー、およびトリグリセリドの適切な混合物、ならびにヒドロゲル（ポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルメタクリレート、およびポリアクリル酸）を含むが、これらに限定されない。種々のビヒクルの組み合わせも使用され得る。直腸坐剤および膣坐剤は、圧縮または成形により調製され得る。直腸坐剤および膣坐剤の典型的な重量は、約2～約3gである。

30

【0188】

本明細書に提供される薬学的組成物は、溶液、懸濁液、軟膏、エマルジョン、ゲル形成溶液、溶液用の粉末、ゲル、眼球挿入剤、および移植片の形態で、眼科的に投与され得る。

【0189】

本明細書に提供される薬学的組成物は鼻腔内的に、または吸入により呼吸気管に投与され得る。薬学的組成物は、単独で、または1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンもしくは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン等の適切な推進剤と組み合わせて、加圧容器、ポンプ、スプレー、微小ミストを生成するために電気推力学を使用するアトマイザー等のアトマイザー、またはネブライザーを使用して送達するために、エアロゾルまたは溶液の形態で提供され得る。薬学的組成物は、単独で、またはラクトースもしくはリン脂質等の不活性担体と組み合わせて、吹送用の乾燥粉末、および点鼻薬としても提供され得る。吹送使用において、粉末は、キトサンまたはシクロデキストリンを含む生体付着剤を含むことができる。

40

【0190】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、もしくはネブライザーに使用するための溶液または懸濁液は、本明細書に提供される活性成分の放出を分散、可溶化、または拡張

50

するために、エタノール、水性エタノール、もしくは適切な代替剤、溶媒としての推進剤、および／またはトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸、もしくはオリゴ乳酸等の界面活性剤を含有するように製剤化され得る。

【0191】

本明細書に提供される薬学的組成物は、約50マイクロメートル以下、または約10マイクロメートル以下等の吸入によって送達するの適した大きさに微細化され得る。そのような大きさの粒子は、スパイラルジェット粉碎、流動層ジェット粉碎、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧均質化、またはスプレー乾燥等の当業者に公知の粉碎方法を使用して調製され得る。

【0192】

吸入器または吹送器に使用するためのカプセル、プリスター、およびカートリッジは、本明細書に提供される薬学的組成物の粉末ミックス、ラクトースもしくは澱粉等の適切な粉末基材、および1-ロイシン、マンニトール、もしくはステアリン酸マグネシウム等の性能修飾剤を含有するように製剤化され得る。ラクトースは、無水物、または一水和物の形態であり得る。他の適切な賦形剤または担体は、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、およびトレハロースを含むが、これらに限定されない。吸入および鼻腔内投与用に本明細書に提供される薬学的組成物は、メントールおよびレボメントール等の適切な風味、ならびに／またはサッカリンおよびサッカリンナトリウム等の甘味料をさらに含むことができる。

【0193】

局所投与用に本明細書に提供される薬学的組成物は、遅延放出、持続性放出、拍動放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出の形態を含む、即時放出または徐放であるように製剤化され得る。

【0194】

D. 徐放

本明細書に提供される薬学的組成物は、徐放投与形態として製剤化され得る。本明細書に使用される「徐放」という用語は、同じ経路で投与されたときに、活性成分（複数可）の放出の速度または場所が即時投与形態と異なる投与形態を指す。徐放投与形態は、遅延放出、延長放出、持効性放出、持続性放出、拍動放出、制御放出、加速および急速放出、標的放出、プログラム放出、ならびに胃滞留投与形態を含むが、これらに限定されない。徐放投与形態での薬学的組成物は、マトリクス制御放出デバイス、浸透制御放出デバイス、多粒子制御放出デバイス、イオン交換樹脂、腸溶コーティング、多層コーティング、微粒子、リポソーム、およびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない当業者に公知の種々の徐放デバイスおよび方法を使用して調製され得る。活性成分（複数可）の放出速度は、活性成分（複数可）の粒径および多形性を変化させることによって修飾され得る。

【0195】

徐放の例としては、米国特許第3,845,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123号、第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号、第5,639,480号、第5,733,566号、第5,739,108号、第5,891,474号、第5,922,356号、第5,958,458号、第5,972,891号、第5,980,945号、第5,993,855号、第6,045,830号、第6,087,324号、第6,113,943号、第6,197,350号、第6,248,363号、第6,264,970号、第6,267,981号、第6,270,798号、第6,375,987号、第6,376,461号、第6,419,961号、第6,589,548号、第6,613,358号、第6,623,756号、第6,699,500号、第6,793,936号、第6,827,947号、第6,902,742号、第6,958,161号、第7,255,876号、第7,416,738号、第7

, 427, 414号、第7, 485, 322号、Bussemer et al., Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 2001, 18, 433-458; Modified-Release Drug Delivery Technology, 2nd ed., Rathbone et al., Eds.; Marcel Dekker AG: 2005、Maroni et al., Expert. Opin. Drug Deliv. 2005, 2, 855-871、Shi et al., Expert Opin. Drug Deliv. 2005, 2, 1039-1058; Polymers in Drug Delivery、Ijeoma et al., Eds.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2006、Badawy et al., J. Pharm. Sci. 2007, 9, 948-959; Modified-Release Drug Delivery Technology, 上記、Conway, Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 2008, 2, 1-8、Gazzaniga et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 2008, 68, 11-18、Nagarwal et al., Curr. Drug Deliv. 2008, 5, 282-289、Gallardo et al., Pharm. Dev. Technol. 2008, 13, 413-423、Chrzanowski, AAPS PharmSciTech. 2008, 9, 635-638、Chrzanowski, AAPS PharmSciTech. 2008, 9, 639-645、Kalantz et al., Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 2009, 3, 49-63、Saigal et al., Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 2009, 3, 64-70、およびRoy et al., J. Control Release 2009, 134, 74-80に記載されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0196】

1. マトリクス制御放出デバイス

徐放投与形態で本明細書に提供される薬学的組成物は、当業者に公知のマトリクス制御放出デバイスを使用して製作され得る。Encyclopedia of Controlled Drug Delivery; Mathiowitz Ed.; Wiley: 1999; Vol 2. のTakada et al. を参照のこと。

【0197】

ある実施形態では、徐放投与形態で本明細書に提供される薬学的組成物は、多糖およびタンパク質等の、合成ポリマーならびに天然に生じるポリマーおよび誘導体を含むが、これらに限定されない水膨潤性、浸食性、または可溶性ポリマーである浸食性マトリクスデバイスを使用して製剤化される。

【0198】

浸食性マトリクスを形成するのに有用な材料は、キチン、キトサン、デキストラン、およびプルラン、寒天ガム、アラビアガム、カラヤガム、イナゴマメガム、トラガントガム、カラゲナン、ガッチガム、グアーガム、キサンガム、およびスクレログルカン、澱粉類（デキストリンおよびマルトデキストリン等）、親水性コロイド（ペクチン等）、リン脂質（レシチン等）、アルギン酸塩、アルギン酸プロピレングリコール、ゼラチン、コラーゲン、セルロース（エチルセルロース（EC）、メチルエチルセルロース（MEC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、CMEC、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、酢酸セルロース（CA）、プロピオン酸セルロース（CP）、酪酸セルロース（CB）、酢酸酪酸セルロース（CAB）、CAP、CAT、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、HPMCP、HPMCAS、酢酸トリメリット酸セルロースヒドロキシプロピルメチル（HPMCAT）、およびエチルヒドロキシエチルセルロース（EHEC）等）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ポリビニル、脂肪酸グリセロールエステル、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、エタクリル酸またはメタクリル酸のコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）、Rohm America, Inc., Piscataway, NJ）、ポリ（

2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリアクチド、L-グルタミン酸およびエチル-L-グルタミン酸塩のコポリマー、分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、ポリ-D-(+)-3-ヒドロキシ酪酸、および他のアクリル酸誘導体(ブチルメタクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、エチルアクリレート、(2-ジメチルアミノエチル)メタクリレート、および塩化(トリメチルアミノエチル)メタクリレート)のホモポリマーおよびコポリマーを含むが、これらに限定されない。

【0199】

ある実施形態では、本明細書に提供される薬学的組成物は、非浸食性マトリクスデバイスを用いて製剤化される。活性成分(複数可)は不活性マトリクス中に溶解または分散され、投与されると、本質的に、不活性マトリクスを通して拡散により放出される。非浸食性マトリクスデバイスとして使用するのに適した材料は、不溶性プラスチック類(ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、塩素化ポリエチレン、塩化ポリビニル、アクリル酸メチルメチルアクリレートコポリマー、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/エチルアクリレートコポリマー、酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレンとの塩化ビニルコポリマー、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、エチレン/ビニルオキシエタノールコポリマー、塩化ポリビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、シリコンゴム、ポリジメチルシロキサン、および炭酸シリコンコポリマー等)、親水性ポリマー(エチルセルロース、酢酸セルロース、クロスポビドン、および架橋された部分的に加水分解された酢酸ポリビニル等)、ならびに脂肪化合物(カルナウバワックス、微結晶質ワックス、およびトリグリセリド等)を含むが、これらに限定されない。

【0200】

マトリクス制御放出系において、所望の放出動態は、例えば、利用されるポリマーの種類、ポリマーの粘度、ポリマーおよび/もしくは活性成分(複数可)の粒径、活性成分(複数可)対ポリマーの比率、ならびに組成物中の他の賦形剤もしくは担体を介して制御され得る。

【0201】

徐放投与形態で本明細書に提供される薬学的組成物は、直接的な圧縮、乾式造粒もしくは湿式造粒、その後、圧縮および溶融造粒、その後圧縮を含む、当業者に公知の方法により調製され得る。

【0202】

2. 浸透制御放出デバイス

徐放投与形態で本明細書に提供される薬学的組成物は、1チャンバ系、2チャンバ系、非対称膜技術(AMT)、および押出コア系(ECS)を含むが、これらに限定されない浸透制御放出デバイスを使用して製作され得る。一般に、そのようなデバイスは、(a)活性成分を含有するコア、および(b)コアを封入する少なくとも1つの送達ポートを有する半透過性膜の少なくとも2つの構成要素を有する。半透過性膜は、送達ポート(複数可)を通じた押出により薬物を放出させるように、使用の水性環境から水のコアへの流入を制御する。

【0203】

活性成分(複数可)に加え、浸透デバイスのコアは、任意に、使用の環境から水をデバイスのコアの中に移送するための推進力を作り出す浸透剤を含む。浸透剤のクラスの1つは、「オスモポリマー」および「ヒドロゲル」とも呼ばれる、水膨潤性親水性ポリマーである。浸透剤として適切な水膨潤性親水性ポリマーは、親水性ビニルおよびアクリル系ポリマー、多糖類(アルギン酸カルシウム、ポリ酸化エチレン(PEO)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール(PPG)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(アクリル)酸、ポリ(メタクリル)酸、ポリビニルピロリド

ン（PVP）、架橋PVP、ポリビニルアルコール（PVA）、PVA／PVPコポリマー、疎水性モノマー（メチルメタクリレートおよび酢酸ビニル等）とのPVA／PVPコポリマー、大きいPEOブロック、ナトリウムクロスカルメロース、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、およびカルボキシエチルセルロース（CEC）を含有する親水性ポリウレタン、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル、ゼラチン、キサンガム、ならびにグリコール酸ナトリウム澱粉を含むが、これらに限定されない。

【0204】

浸透剤の他のクラスは、周囲のコーティングのバリアにわたって浸透圧の勾配に影響を及ぼすように、水を吸収することができるオスモゲンである。適切なオスモゲンは、無機塩（硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、および硫酸ナトリウム等）、糖類（デキストロース、フルクトース、グルコース、イノシトール、ラクトース、マルトース、マンニトール、ラフィノース、ソルビトール、スクロース、トレハロース、およびキシリトール等）、有機酸類（アスコルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、および酒石酸等）、尿素、ならびにそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【0205】

異なる溶解速度の浸透剤は、どのくらい急速に活性成分（複数可）が最初に投与形態から送達されるかに影響を及ぼすように利用され得る。例えば、MANNOGEM（登録商標）EZ（SPI Pharma, Lewes, DE）等の非結晶糖類は、所望の治療作用を直ちに生成するために、最初の数時間の間に即時送達を提供し、長時間にわたり所望のレベルの治療または予防的作用を維持するために、漸進的かつ継続的に残量を放出するように使用され得る。この場合、活性成分（複数可）は、代謝および排出される活性成分の量を置換するような速度で放出される。

【0206】

投与形態の性能を強化する、または安定性もしくは処理を促進するために、コアは、本明細書に記載される広範な他の賦形剤および担体も含む。

【0207】

半透過性膜を形成するのに有用な材料は、生理的に適切なpHで透水性かつ水不溶性であるか、または架橋等の化学変成により水不溶性が付与されやすい、種々のグレードのアクリル類、ビニル類、エーテル類、ポリアミド類、ポリエステル類、およびセルロース誘導体を含む。コーティングを形成するのに有用な適切なポリマーの例としては、可塑化、未可塑化、および強化性酢酸セルロース（CA）、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、プロピオン酸CA、硝酸セルロース、酢酸酪酸セルロース（CAB）、CAエチルカルバメート、CAP、CAメチルカルバメート、コハク酸CA、酢酸トリメリット酸セルロース（CAT）、ジメチルアミノ酢酸CA、CA炭酸エチル、クロロ酢酸CA、CAシュウ酸エチル、CAスルホン酸メチル、CAスルホン酸ブチル、CA p-スルホン酸トルエン、酢酸寒天、三酢酸アミロース、β酢酸グルカン、β三酢酸グルカン、アセトアルデヒド酢酸ジメチル、イナゴマメガムの三酢酸塩、ヒドロキシル化エチレン-酢酸ビニル、EC、PEG、PPG、PEG／PPGコポリマー、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、ポリ（アクリル）酸およびエステルならびにポリ（メタクリル）酸およびエステル、ならびにそのコポリマー、澱粉、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ハロゲン化ポリビニル、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然ワックスおよび合成ワックスを含む。

【0208】

半透過性膜は、また疎水性の微細孔膜であってもよく、米国特許第5,798,119

10

20

30

40

50

号に開示されるように、孔は、実質的にガスで充填され、水性培地で湿潤されないが、水蒸気に透過性である。そのような疎水性だが、水蒸気透過性の膜は、典型的には、ポリアルケンポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ハロゲン化ポリビニル、フッ化ポリビニリデン、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然ワックスおよび合成ワックス等の、疎水性ポリマーから構成される。

【0209】

半透過性膜上の送達ポート（複数可）は、機械ドリルまたはレーザードリルでコーティング後に形成され得る。送達ポート（複数可）は、水溶性材料の栓の浸食により、またはコアの凹部上の膜の薄い部分の断裂により原位置でも形成され得る。加えて、送達ポートは、米国特許第5,612,059号および第5,698,220号に開示される種類の非対称膜コーティングの場合のように、コーティングプロセス中に形成され得る。

10

【0210】

放出される活性成分（複数可）の総量および放出速度は、実質的に、半透過性膜の厚さおよび多孔度、コアの組成、ならびに送達ポートの数、大きさ、および位置を介して調節され得る。

【0211】

浸透制御放出投与形態の薬学的組成物は、製剤の性能または処理を促進するために、本明細書に記載されるさらなる従来の賦形剤または担体をさらに含むことができる。

【0212】

浸透制御放出投与形態は、当業者に公知の従来の方法および技法に従い調製され得る。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 上記; Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21、Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708、およびVerma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27を参照のこと。

20

【0213】

ある実施形態では、本明細書に提供される薬学的組成物は、活性成分（複数可）および他の薬学的に許容される賦形剤または担体を含む、コアをコーティングする非対称浸透膜を含むAMT制御放出投与形態として製剤化される。米国特許第5,612,059号および国際特許出願公開第WO2002/17918号を参照のこと。AMT制御放出投与形態は、直接的な圧縮法、乾式造粒法、湿式造粒法、浸漬コーティング法を含む、当業者に公知の従来の方法および技法に従い調製され得る。

30

【0214】

ある実施形態では、本明細書に提供される薬学的組成物は、活性成分（複数可）、ヒドロキシエチルセルロース、および他の薬学的に許容される賦形剤または担体を含む、コアをコーティングする浸透膜を含むESC制御放出投与形態として製剤化される。

【0215】

3. 多粒子制御放出デバイス

徐放投与形態で本明細書に提供される薬学的組成物は、直径が約10 μm ～約3 mm、約50 μm ～約2.5 mm、または約100 μm ～約1 mmの範囲の多様な粒子、顆粒、またはペレットを含む、多粒子制御放出デバイスとして製作され得る。そのような多粒子は、乾式および湿式造粒、押出／球状化、ローラ圧縮、溶融凝固、およびスプレーコーティングシードコアを含む、当業者に公知のプロセスにより作製され得る。例えば、Multiparticulate Oral Drug Delivery; Ghebre-Sellassie Ed.; Marcel Dekker: 1994、およびPharmaceutical Pelletization Technology; Ghebre-Sellassie Ed.; Marcel Dekker: 1989を参照のこと。

40

50

【0216】

本明細書に記載される他の賦形剤または担体は、多粒子の処理および形成を補助するために、薬学的組成物と混合され得る。得られた粒子は、それ自体が多粒子デバイスを構成することができるか、または腸溶ポリマー、水膨潤性ポリマー、および水溶性ポリマー等の、種々のフィルム形成材料でコーティングされ得る。多粒子は、カプセルまたは錠剤としてさらに処理され得る。

【0217】

4. 標的送達

本明細書に提供される薬学的組成物は、治療される対象の特定の組織、受容体、または身体他の領域を標的とするようにも製剤化され得、リボソームベース、再封赤血球ベース、および抗体ベースの送達系を含む。例としては、米国特許第5,709,874号、第5,759,542号、第5,840,674号、第5,900,252号、第5,972,366号、第5,985,307号、第6,004,534号、第6,039,975号、第6,048,736号、第6,060,082号、第6,071,495号、第6,120,751号、第6,131,570号、第6,139,865号、第6,253,872号、第6,271,359号、第6,274,552号、第6,316,652号、および第7,169,410号に開示されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0218】

治療剤の併用

本発明の化合物は、単独で、または別の治療剤、すなわち、さらなる治療剤と併用して使用され得る。本発明は、そのような治療を必要とする対象に、前記障害を治療するのに有用な治療有効量の治療剤を投与し、かつ同じ対象に治療有効量の本発明の調節因子、すなわち本発明の化合物を投与することにより、関連する状態または疾患を治療するための方法を提供する。治療剤および調節因子は、「同時投与」、すなわち、個別の薬学的組成物として、または単一薬学的組成物に混合されるいずれかで、一緒に投与され得る。「一緒に投与される」とは、治療剤および調節因子は、異なる時間および異なる頻度を含む、個別にも投与され得るということである。調節因子は、経口的、静脈内、筋肉内、経鼻等の、あらゆる公知の経路で投与され得、治療剤も、あらゆる従来の経路で投与され得る。多くの実施形態では、調節因子および治療剤のうちの少なくとも1つ、任意にその両方が経口的に投与され得る。

【0219】

本明細書に使用される「併用して」という用語は、2つ以上の療法（例えば、1つ以上の予防剤および／または治療剤）の使用を含む。しかしながら、「併用して」という用語の使用は、療法（例えば、予防剤および／または治療剤）が疾患または障害を有する対象に投与される順序を限定しない。第1の療法（例えば、本明細書に提供される化合物等の予防剤または治療剤）は、対象に第2の療法（例えば、予防剤または治療剤）の投与前（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、12週間前）、それと同時に、またはその投与後（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、または12週間後）に投与され得る。3剤療法も本明細書において想定される。

【0220】

本明細書に使用される「相乗」という用語は、状態、障害、または疾患を防止する、治療する、または管理するために使用されてきた、または現在使用されている、本明細書に提供される化合物と別の療法（例えば、予防剤または治療剤）との併用を含み、これは療法の付加効果より効果的である。療法の併用（例えば、予防剤または治療剤の併用）の相乗作用は、状態、障害、または疾患を有する対象への、療法のうちの1つ以上のより低い投与量の使用および／または前記療法のより少ない投与頻度を可能にする。療法（例えば

、予防剤または治療剤)のより低い投与量を利用する、かつ／またはより少ない頻度で前記療法を投与する能力は、状態、障害、または疾患の防止、治療、または管理における前記療法の有効性を低下させることなく、対象に前記療法の投与に関連する毒性を低減する。加えて、相乗作用は、状態、障害、または疾患の防止、治療、または管理における薬剤の有効性の向上をもたらすことができる。最後に、療法の併用(例えば、予防剤または治療剤の併用)の相乗作用は、いずれかの療法単独の使用に関連する有害もしくは望ましくない副作用を回避するまたは低減させることができる。

【0221】

本明細書に提供される化合物は、抗糖尿病剤、抗肥満もしくは食欲調節剤、降圧剤、増HDL剤、コレステロール吸収調節因子、トロロニン阻害剤、アルドステロン阻害剤、血小板凝集の阻害剤、エストロゲン、テストステロン、選択的エストロゲン受容体調節因子、選択的アンドロゲン受容体調節因子、化学療法剤、および／または5-HT₃もしくは5-HT₄受容体調節因子等の、別の治療剤と併用して、またはそれらと交互に投与され得る。併用療法において、2つ以上の薬剤の有効投与量が一緒に投与され、一方で、交互もしくは経時ステップ療法では、有効投与量の各薬剤は、逐次的に、または経時的に投与される。与えられる投与量は、薬物の吸収率、不活性化率、および排泄率、ならびに当業者に公知の他の要因に依存する。投与量の値は、緩和される状態の重症度によっても変動することに留意する。あらゆる特定の対象についての特定の投与レジメンおよびスケジュールは、個人の要求、および組成物を投与する、またはその投与を管理する者の専門的な判断により、時間とともに調節されるべきであることをさらに理解する。

【0222】

抗糖尿病剤の適切な例としては、インスリン(インスリン誘導体および模倣物を含む)、インスリン分泌促進物質(スルホニル尿素(例えばグリピジド、グリブリド、またはアマリール)を含む)、インスリン分泌性スルホニル尿素受容体リガンド(メグリチニド(例えば、ナテグリニドまたはレパグリニド)を含む)、インスリン感受性増強薬(タンパク質チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害剤(例えば、PTP-112)を含む)、GSK3(グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3)阻害剤(SB-517955、SB-4195052、SB-216763、N, N-57-05441、またはN, N-57-05445を含む)、RXRリガンド(GW-0791またはAGN-194204を含む)、ナトリウム依存グルコース共輸送体阻害剤(T-1095を含む)、グリコーゲンホスホリラーゼA阻害剤(BAY R3401を含む)、ビグアニド(メトホルミンを含む)、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボースを含む)、GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)(GLP-1類似体および模倣物(例えば、エキセンディン-4、エクセナチド(BYTTA(商標))、またはリラグルチド)を含む)、DPP-IV(ジペプチジルペプチダーゼIV)阻害剤(DPP728、LAF237(ビルダグリプチン)、MK-0431、サクサグリプチン、またはGSK23Aを含む)、AGE解裂剤、およびチアゾリドン誘導体(グリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、または(R)-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニルオキサゾール-4-イルメトキシ)]-ベンゼン-スルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸、もしくは非グリタゾン型PPAR-作動薬(例えば、GI-262570)を含む)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0223】

抗肥満／食欲調節剤の適切な例としては、フェンテルミン、レプチン、プロモクリプチン、デクスアンフェタミン、アンフェタミン、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、シブトラミン、デクスフェンフルラミン、マジンドール、フェンテルミン、フェンジメトラジン、ジエチルプロピオン、フルオキセチン、ブプロピオン、トピラメート、ジエチルプロピオン、ベンズフェタミン、フェニルプロパノールアミン、エコピバム、エフェドリン、ならびにプソイドエフェドリンおよびカンナビノイド受容体拮抗薬が挙げられるが、これらに限定されない。

【0224】

10

20

30

40

50

調製および実施例

本発明の化合物は、例えば、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992)、Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 3rd Ed., Vols. A and B (Plenum 1992)、およびGreen and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 2nd Ed. (Wiley 1991)等に記載される、当業者に公知の方法、技法、および材料を使用して合成され得る。本発明の化合物およびその中間体の調製に有用な開始材料は、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.), Maybridge (Cornwall, England)、Asinex (Winston-Salem, NC)、ChemBridge (San Diego, CA)、ChemDiv (San Diego, CA)、SPECS (Delft, The Netherlands)、Timtec (Newark, DE)、等の供給元から商業的に入手可能であるか、または代替的に、周知の合成方法により調製され得る（例えば、Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)、"Beilstein Handbook of Organic Chemistry", Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Germany、Feiser et al., "Reagents for Organic Synthesis", Volumes 1-21, Wiley Interscience、Trost et al., "Comprehensive Organic Synthesis", Pergamon Press, 1991; "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry", Volumes 1-45, Karger, 1991、March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley Interscience, 1991、Larock "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989、Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", 3d Edition, John Wiley & Sons, 1995を参照）。本化合物および／または開始材料を合成するための他の方法は、当該技術分野において説明されるか、または当業者に容易に明らかであるかのいずれかである。試薬および／または保護基の代替物は、上記に提供される参考文献および当業者に周知の他の概論に見出すことができる。

10

20

30

【0225】

本化合物の調製は、保護および脱保護（例えば、アセタール基の形成および除去）の1つ以上のステップを含む場合がある。適切な保護基を選択するための指針は、例えば、Greene & Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 1999に見出すことができる。加えて、調製は、カラムクロマトグラフィー、フラッシュクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー（TLC）、再結晶化、蒸留、高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）等の種々の精製を含む場合がある。また、プロトンおよび炭素-13核磁気共鳴（¹Hおよび¹³C NMR）、赤外および紫外スペクトル分析（IRおよびUV）、X線結晶解析法、元素分析（EA）、HPLCならびに質分析法（MS）等の化学反応生成物の識別および定量化についての化学分野において周知の種々の技法も使用され得る。調製は、化学分野において周知である保護および脱保護、精製、ならびに識別および定量化のあらゆる他の方法も伴うことができる。

40

【0226】

本明細書に提供される化合物は、当業者に公知のあらゆる方法により、または本明細書

50

に記載される実施例に従い、調製、単離、または得ることができる。例として、式 I の化合物は、スキーム I に示されるように調製され得る。

【0227】

化合物 I-1 を、臭素化試薬（例えば、NBS）を用いて、任意に、ラジカル開始剤（例えば、AIBN または BPO）の存在下で、臭素化し、臭化化合物 I-2 を得る。化合物 I-2 は、N-ベンジリデン I-3 と結合し、ここで、任意に塩基（例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム）および／または相移動触媒（例えば、臭化テトラブチルアンモニウム）の存在下、基 L1 を適切な保護基 PG で保護し、化合物 I-4 を形成する。L1 が -COOH であるとき、適切な PG 基は、これらに限定されないが、メチル、エチル、*t*-ブチル、またはベンジルを含み、よって、L1-PG は、それぞれ、-COOCH₃、-COOEt、-COO-*t*Bu、または -COOBn である。HCl / THF 等の酸性条件下での脱保護は、化合物 I-5 をもたらす。次いで、基 R4 および／または R5 を導入し、アミノアルキル化、還元アミノ化、アシル化、スルホン化、尿素形成、またはカルバメート形成を含むが、これらに限定されない適切な化学作用を介して、化合物 I-6 を形成する。

10

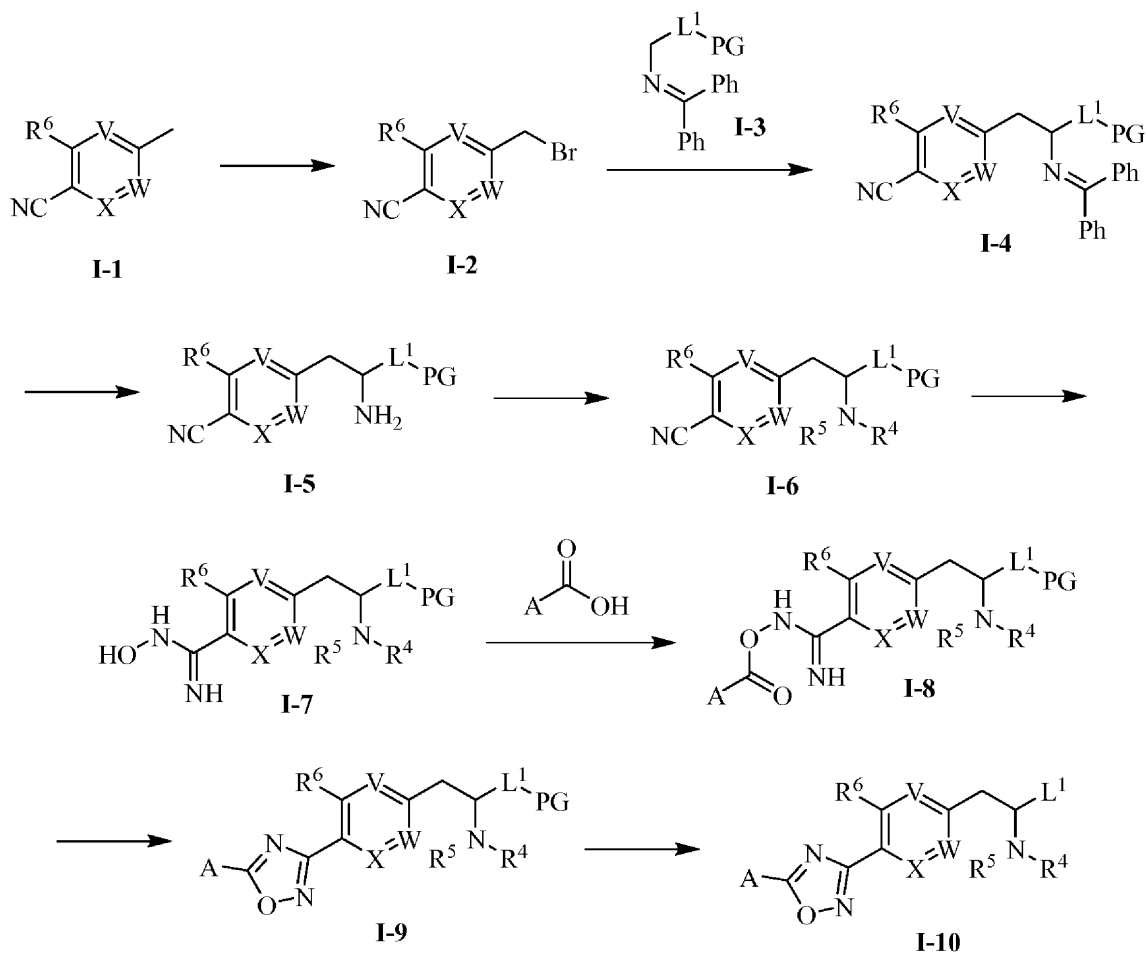
【0228】

1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体を形成するために、化合物 I-6 を NH₂OH で処理し、N-アシルオキシアミジン I-7 を形成する。次いで、任意に、適切な塩基の存在下で、化合物 I-7 をカルボン酸 A-COOH の活性化誘導体で処理し、N-アイルオキシアミジン (ayloxyamide) I-8 を得る。この反応におけるカルボン酸 A-COOH は、任意に、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、または重炭酸ナトリウム等の適切な塩基の存在下で、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、またはビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸塩化物等の試薬で活性化され得る。代替的に、酸塩化物、酸無水物、またはアシルイミダゾールも利用され得る。N-アイルオキシアミジン I-8 を脱水素を介して環化し、任意に、ピリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンまたはフッ化テトラブチルアンモニウム等の塩基の存在下で、1, 2, 4-オキサジアゾール I-9 を形成する。しかしながら、N-アイルオキシアミジン I-8 は、いくつかの実施形態では、精製または分離される必要がない。ある実施形態では、アシル化および環化は、単一の連続ステップで実施される、つまり 1, 2, 4-オキサジアゾール I-9 は、単一ステップで、化合物 I-7 から形成される。オキサジアゾール I-9 は、Clapp, "1, 2, 3- and 1, 2, 4-Oxadiazoles" in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 6, Potts Ed.; Pergamon Press: 1984; pp. 366-391 に記載される方法によっても作製される。次いで、化合物 I-9 の保護基 PG を除去し、化合物 I-10 を形成し、これは、L1 および PG の化学構造により、塩基性、酸性、または還元条件下で達成され得る。例えば、L1 が -COOH であるとき、脱保護は、水性の水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムを使用して達成される。

20

30

スキームI



10

20

【0229】

本明細書に提供される化合物は、標準的な化学操作によって、別の類似化合物に変換され得る。これらの化学操作は、当業者に公知であり、(a) 保護基の除去 (Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1991)、(b) それぞれ、二級もしくは三級アミン、チオエーテル、またはエーテルを形成するための、脱離基 (例えば、ハロゲン化物、メシレート、またはトシレート) の一級もしくは二級アミン、チオール、またはアルコールとの置換、(c) 対応する尿素、アミド、カルバメート、もしくはスルホンアミドを提供するための、一級および二級アミンのイソシアネート、酸塩化物 (もしくは他の活性化カルボン酸誘導体)、クロロギ酸アルキルアリアル、または塩化スルホンルとの処理、ならびに (d) アルデヒドを使用した、一級または二級アミンの還元アミノ化を含むが、これらに限定されない。

30

【0230】

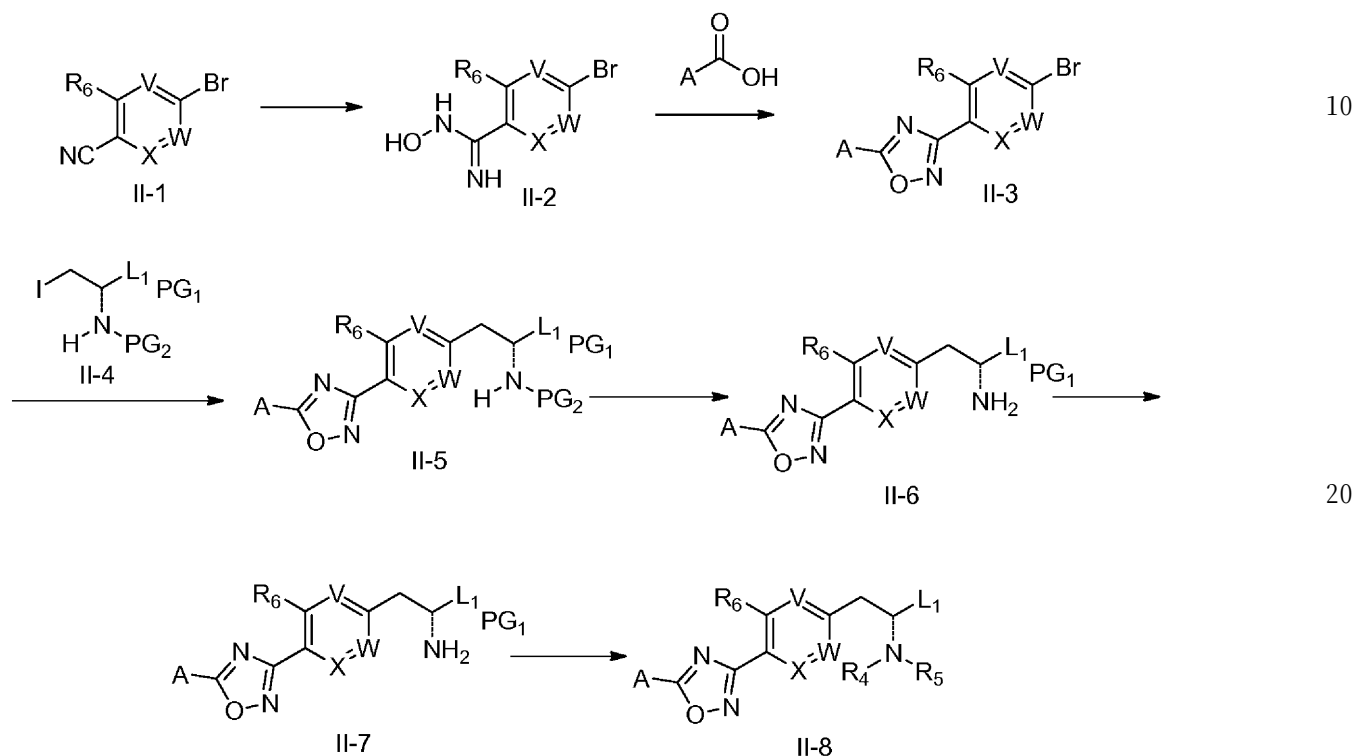
標記化合物の鏡像異性体は、分取キラルHPLCにより、または不斉合成を通して調製され得る。立体選択的合成の例として、式II-8の化合物は、スキームIIに示されるように調製され得る。化合物II-1をNH₂OHを用いて処理し、N-アシルオキシアミジンII-2を形成する。次いで、化合物II-2を、任意に適切な塩基の存在下で、カルボン酸A-COOHの活性化誘導体を用いて処理し、脱水素を介して環化し、スキーム1に記載される1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体II-3を形成する。次いで、化合物II-3を、当業者に公知の標準的なネグシカップリング条件下で、3-ヨード-α-アミノ酸誘導体II-4と結合させ、フェニルアラニン誘導体II-5を形成する。反応は、通常、触媒量 (5%) のパラジウム触媒 (酢酸パラジウム) およびホスフィンリガンド (10%、P(Ot_{ol})₃等) の存在下、周囲温度 (60℃) で、適切な溶媒 (DMF等) 中で実行される。モルホリン/DMF等の酸性もしくは塩基性条件下でPG2を

40

50

脱保護し、化合物 I I - 6 を得る。次いで、基 R 4 および / または R 5 を導入し、アミノアルキル化、還元アミノ化、アシル化、スルホン化、尿素形成、またはカルバメート形成を含むが、これらに限定されない適切な化学作用を介して、化合物 I I - 7 を形成する。最後に、スキーム 1 に記載するものに類似する塩基性条件下で、保護基 P G 1 の除去を実行した。

スキーム II



【 0 2 3 1 】

本開示は、以下の非限定的な実施例によってさらに理解されるだろう。

【 0 2 3 2 】

本明細書に使用される、これらのプロセス、スキーム、および実施例に使用される符号および慣習は、特定の略記が具体的に定義されるかどうかに関わらず、現代の科学文献、例えば、American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry のジャーナルに使用されるものと一致する。具体的には、以下の略記が実施例および本明細書にわたり使用されるが、これらに限定されない：g (グラム)、mg (ミリグラム)、mL (ミリリットル)、 μ L (マイクロリットル)、L (リットル)、mM (ミリモル)、 μ M (マイクロモル)、Hz (ヘルツ)、MHz (メガヘルツ)、mmol (ミリモル)、eq. (等量)、h r または h r s (時間)、min (分)、MS (質量分析法)、NMR (核磁気共鳴)、ESI (エレクトロスプレーイオン化)、HPLC (高速液体クロマトグラフィーまたは高圧液体クロマトグラフィー)、TLC (薄層クロマトグラフィー)、Ac (アセチル)、および AcO (アセテート)、Bn (ベンジル)、nBu (ブチル)、tBu (tert-ブチル)、Boc (tert-ブトキシカルボニル)、Et (エチル)、Fmoc (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)、Me (メチル)、Ph (フェニル)、Pr (プロピル)、iPr (イソプロピル)、ACN (アセトニトリル)、CDCl₃ (重水素化クロロホルム)、DCM (ジクロロメタン)、DMF (N, N-ジメチルホルムアミド)、DME (ジメチルエーテル)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DMSO-d₆ (重水素化ジメチルスルホキシド)、EtOAc (酢酸エチル)、Et₂O (ジエチルエーテル)、EtOH (エタノール)、MeOH (メタノール)、PE (石油エーテル)、THF (テトラヒドロフラン)、DIPEA (N, N-ジイソプロピルエチルア

ミン)、TEAまたはEt₃N(トリエチルアミン)、AcOH(酢酸)、TFA(トリフルオロ酢酸)、BOP(ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウム)、HATU(ヘキサフルオロリン酸2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム)、TBTU(テトラフルオロホウ酸O-(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)、DIPC(1,3-ジイソプロピルカルボジイミド)、BINAP(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)、BPO(過酸化ベンゾイル)、EDCI(3-エチル-1(N,N-ジメチル)アミノプロピルカルボジイミド)、HOBT(ヒドロキシベンゾトリアゾール)、Pd2(dba)₃(トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))、NBS(N-ブロモスクシンイミド)、およびTBAB(臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム)。

10

【0233】

以下の実施例の全てにおいて、当業者に公知の標準の後処理および精製法が利用され得る。特に指示がない限り、全ての温度は、℃(摂氏)で表される。特に記載のない限り、全ての反応は室温で実施される。本明細書における合成方法論は、具体的な実施例の使用を通して適切な化学作用を示すものとし、本開示の範囲を示すものではない。

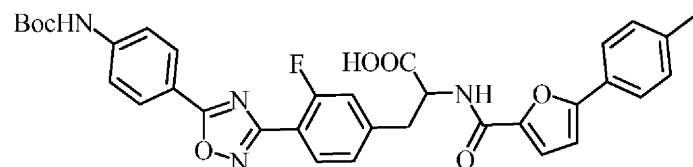
【実施例】

【0234】

方法A

実施例1: 3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロ-フェニル}-2-[(5-p-トリル-フラン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸6

20



【0235】

ステップA. 4-ブロモメチル-2-フルオロ-ベンゾニトリル。CHCl₃(800 mL)中の2-フルオロ-4-メチルベンゾニトリル(135.0 g、1.0 mol)およびBPO(13.5 g、0.06 mol)の溶液に、3回に分けてNBS(178.0 g、1 mol)を添加した。還流で4時間、混合物を攪拌した。室温に冷却した後、溶液を飽和した水性NaHCO₃に注ぎ、CH₂Cl₂(3×300 mL)で抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色の粘稠液として標記化合物(232 g)得、これは、さらに精製されずに、次のステップに直接使用された。

30

【0236】

ステップB. 2-アミノ-3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル。1.0 Lのフラスコ中で、CH₃CN(1000 mL)中のエチル2-(ジフェニルメチレンアミノ)アセテート(267 g、1.0 mol)と触媒Bu₄NBr(32 g、0.1 mol)の混合物を、4-(ブロモメチル-2-フルオロベンゾニトリル(232 g)およびK₂CO₃(276 g、2 mol)を用いて順次処理した。次いで、室温で24時間、混合物を攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、黄色の油状物として、エチル3-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-2-(ジフェニルメチレンアミノ)プロパン酸(400 g、100%収率)を得た。未精製物を、終夜、THF(400 mL)中の2 MのHCl(600 mL)で処理し、次いで、EtOAc(3×200 mL)で抽出した。水相を飽和したNa₂CO₃でpH 10で塩基性化し、EtOAc(3×200 mL)で抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標記化合物(153 g、最後の3ステップにおいて、収率65%)。未精製物は、さらに精製されずに、直接、次にステップに使用された。

40

50

【0237】

ステップC. 3-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル。1, 4-ジオキサン(300 mL)中のFmoc-Cl(185 g、0.72 mol)を、30分間、0℃で、1, 4-ジオキサン(300 mL)中のエチル2-アミノ-3-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)プロピオン酸(153 g、0.65 mol)および10%のNaHCO₃水性溶液(600 mL)の溶液に滴下してゆっくり添加した。室温で終夜、得られた溶液を攪拌した。次いで、溶液を濃縮し、EtOAc(3×300 mL)で抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色の粘稠液として標記化合物(304 g、100%収率)を得た。未精製物は、さらに精製されずに、直接、次のステップに使用された。

10

【0238】

ステップD. 2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-[3-フルオロ-4-(N-ヒドロキシカルバミドイル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル。乾燥エタノール(4000 mL)中の(9H-フルオレン-9-イル)メチル1-(エトキシカルボニル)-2-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)エチルカルバメート(304 g)およびNaHCO₃(214 g、2.56 mol)の懸濁液に、塩酸ヒドロキシアミン(180 g、2.56 mol)を添加した。還流で8時間、混合物を攪拌した。次いで、混合物を78℃で濾過し、固体を取り除いた。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc、3/1)により未精製物を精製し、淡黄色固体として標記化合物を得た。

20

【0239】

ステップE. 3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル。0℃で、塩化オキサリル(4.27 mL、48.8 mol)を、30分間、tert-ブチル4-カルボン酸フェニルカルバメート(11.6 g、48.8 mol)およびDMF(10.2 mL)の溶液に滴下してゆっくり添加した。得られた溶液を2時間攪拌した後、濃縮して塩化アシルを得た。残留物をトルエン(50 mL)に溶解し、溶液を、THF-トルエン(125 mL、1:4 (v/v))中の(9H-フルオレン-9-イル)メチル1-(エトキシカルボニル)-2-((Z)-4-アミジノ-3-フルオロフェニル)-エチルカルバメート(15 g、30.4 mol)およびピリジン(15 mL)の溶液に滴下して添加した。還流で終夜、混合物を攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。混合有機層を2NのHCl(1×100 mL)およびブラインで順次洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc、6/1~2/1)により未精製物を精製し、淡黄色固体として標記化合物(8.25 g、39%収率)を得た。

30

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆): δ 9.91 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.28-7.41 (m, 6H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.09-4.27 (m, 3H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85-3.17 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.14 (t, J = 6.8 Hz, 3H); EI-MS (m/z): 693 (M+H)⁺

40

【0240】

ステップF. 2-アミノ-3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}プロピオン酸エチルエステル。DMF(10 mL)中の3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イ

50

1H-

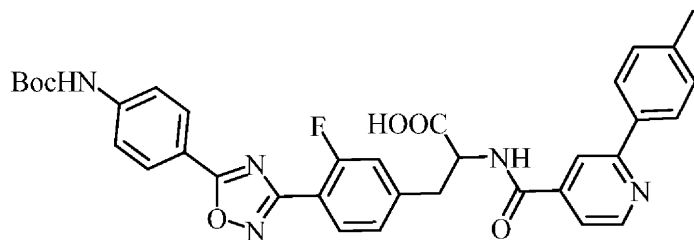
10

20

30

方法 A 1

40



50

ステップA. 6-p-トリル-ピリジン-2-カルボン酸。飽和した水性NaHCO₃溶液(3 mL)およびDME(3 mL)中の6-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸(202 mg、1 mmol)、4-メチルフェニルボロン酸(163 mg、1.2 mmol)、およびPd(PPh₃)₄(25 mg)の混合物を、100℃で2時間、Biota g e S m i t h合成機のマイクロ波で照射した。TLCは、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、水(2×50 mL)およびエーテル(2×50 mL)で洗浄した。有機層および水層を分離した。水性部分のpHを、1 Nの水性HCl溶液で約1に調節した。次いで、酢酸エチル(3×60 mL)で水層を抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、標記化合物(191 mg、90%収率)を得た。

10

【0245】

ステップB. 3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2-[(6-p-トリル-ピリジン-2-カルボニル)-アミノ]プロピオン酸エチルエステル。ジクロロメタン(5 mL)中の6-p-トリル-ピリジン-2-カルボン酸(47 mg、0.1 mmol)、2-アミノ-3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}プロピオン酸エチルエステル(30 mg)、HATU(46 mg、0.12 mmol)、およびEt₃N(15 mg、0.15 mmol)の混合物を、室温で終夜、攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。飽和した水性NaHCO₃(20 mL)を混合物に添加し、有機層および水層を分離した。ジクロロメタン(2×50 mL)で水性部分を抽出した。混合有機層を水性HCl(1 N、2×50 mL)およびブライン(50 mL)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、標記化合物(53 mg、80%収率)を得た。

20

【0246】

ステップC. 3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2-[(6-p-トリル-ピリジン-2-カルボニル)-アミノ]プロピオン酸A437。THF(3 mL)中の3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2-[(6-p-トリル-ピリジン-2-カルボニル)-アミノ]プロピオン酸エチルエステル(53 mg)および水性LiOH溶液(2 N、1 mL)の溶液を、室温で3時間、攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。溶液を濃縮し、混合物のpHを、1 Nの水性HCl溶液で約2に調節した。酢酸エチル(3×20 mL)で水層を抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製し、白色固体として標記化合物(27.7 mg、43%収率)を得た。

30

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆): δ 1.49 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 2H), 4.83-4.88 (m, 1H), 7.32 (d, 2H),

40

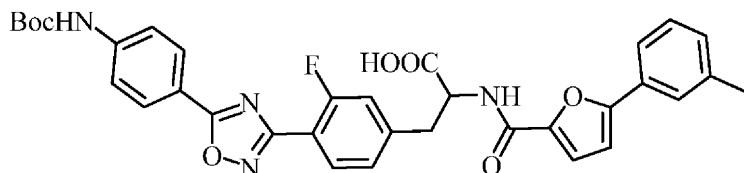
7.38 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.89-8.14 (m, 7H), 8.86 (d, 1H), 9.89

(s, 1H); (ESI) m/z: 636 (M-H)-

【0247】

方法A2

実施例3: 3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2-[(5-m-トリル-フラン-2-カルボニル)-アミノ]プロピオン酸



【0248】

ステップA. 5-*m*-トリルフラン-2-カルボン酸。窒素下で、プロパン-2-オール（5 mL）中の3-メチルフェニルボロン酸（0.136 g、2 mmol）、メチル5-*p*-ブロモフラン-2-カルボキシレート（0.408 g、2 mmol）、およびNa₂CO₃（0.424 g、4 mmol）の溶液に、Pd（PPh₃）₂Cl₂（0.07 g）を添加した。還流で5時間、反応混合物を攪拌した後、減圧下で濃縮した。EtOAc（2×5 mL）で残留物を抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc、20/1）により未精製物を精製し、無色の油状物を得た。室温で0.5～1時間、メタノール（2 mL）中の1 NのNaOH（0.5 mL）で油状物を処理した。次いで、溶液を濃縮し、5 NのHClでpH 2～3に酸性化し、濾過し、灰色固体として5-*m*-トリルフラン-2-カルボン酸（0.279 g、最後の2ステップにおいて69.1%収率）を得た。

10

【0249】

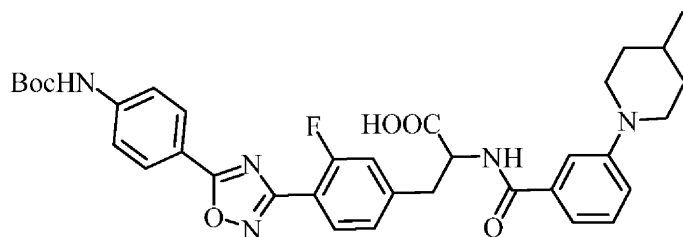
ステップB. 3-〔4-〔5-（4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノフェニル）-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル〕-3-フルオロフェニル〕-2-〔（5-*m*-トリルフラン-2-カルボニル）-アミノ〕-プロピオン酸A442。標記化合物は、5-*p*-トリルフラン-2-カルボン酸の代わりに5-*m*-トリルフラン-2-カルボン酸を使用し、化合物A441について記載される手順を使用して調製された。

20

【0250】

方法A3

実施例4：3-〔4-〔5-（4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノフェニル）-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル〕-3-フルオロフェニル〕-2-〔3-（4-メチル-ピペリジン-1-イル）-ベンゾイルアミノ〕-プロピオン酸



30

【0251】

ステップA. 3-（4-メチル-ピペリジン-1-イル）-安息香酸エチルエステル。トルエン（6 mL）中の3-*p*-ブロモ安息香酸エチルエステル（229 mg、1 mmol）、4-メチルピペリジン（120 mg、1.2 mmol）、Pd₂（dba）₃（25 mg）、BINAP（25 mg）、およびtBuONa（130 mg）の混合物を、90℃で終夜、加熱した。TLCが、反応が完了したことを示した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。次いで、酢酸エチル（50 mL）および水性HCl（1 N、20 mL）を添加した。酢酸エチル（2×50 mL）で水性部分を抽出した。混合有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーにより精製し、標記化合物（76 mg、31%）を得た。

40

【0252】

ステップB. 3-（4-メチル-ピペリジン-1-イル）-安息香酸。THF（3 mL）中の3-（4-メチル-ピペリジン-1-イル）-安息香酸メチルエステル（76 mg）、水性LiOH溶液（2 N、1 mL）の溶液を、室温で3時間、攪拌した。TLCが、反応が完了したことを示した後、溶液を濃縮し、1 Nの水性HCl溶液で約pH 2に調節

50

した。酢酸エチル（3×20 mL）で水層を抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、標記化合物（57 mg、85%）を得た。

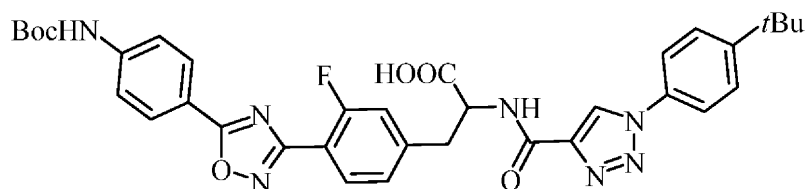
【0253】

ステップC. 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2- [3- (4-メチルピペリジン-1-イル)-ベンゾイルアミノ]-プロピオン酸。標記化合物は、5-p-トリルフラン-2-カルボン酸の代わりに4-ジエチルアミノ安息香酸を使用し、実施例1に記載される手順に従い調製された。

【0254】

方法A4

実施例5: 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2- { [1- (4-tert-ブチルフェニル)-1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸 183



【0255】

ステップA. 1- (4-tert-ブチルフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸。THF (10 mL) 中の1-tert-ブチル-4-アジドベンゼン (2.0 g、11.4 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (2.2 g、17.1 mmol) 中のメチルbut-3-イノエート (1.44 g、17.1 mmol) の攪拌溶液に、室温で、CuI (0.1 g) を添加した。得られた混合物を2時間攪拌した。LC-MSが、反応が完了したことを示した後、混合物を濃縮し、EtOAc (100 mL) で抽出した。減圧下で、混合有機層を濃縮した。残留物をTHF (20 mL) 中のLiOH (2N、3 mL) で1時間処理し、1NのHClで酸性化し、EtOAc (100 mL) で抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水Na2SO4上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、灰色固体として標記化合物 (2.1 g、最後の2ステップにおいて75%収率) を得、これは、さらに精製されずに、次のステップに直接使用された。

【0256】

ステップB. 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2- { [1- (4-tert-ブチルフェニル)-1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸。標記化合物は、5-p-トリルフラン-2-カルボン酸の代わりに1- (4-tert-ブチルフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸を使用し、実施例1に記載される手順を使用して調製された。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.81 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.8

Hz, 2H), 8.03 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60-7.75 (m, 4H), 7.26 (t, J = 9.6

Hz, 2H), 4.96-4.98 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.36 (s, 9H).

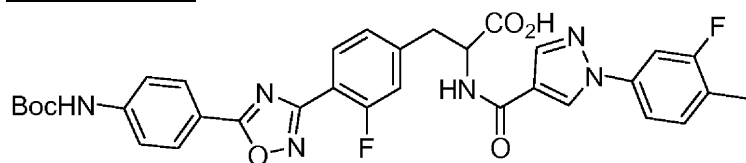
EI-MS (m/z): 668 (M-H)-

【0257】

方法A5

実施例6: 3- (4- (5- (4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロフェニル)-2- (1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) プ

ロパン酸 40



【0258】

ステップA. エチル 3- (4- (5- (4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-フルオロフェニル) -2- (1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) プロパノエート。標記化合物は、ステップGの5-p-トリル-フラン-2-カルボン酸の代わりに1H-ピラゾール-4-カルボン酸を使用し、実施例6に記載される手順を使用して調製された。

10

【0259】

ステップB. 3- (4- (5- (4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-フルオロフェニル) -2- (1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) プロパン酸。THF中のエチル 3- (4- (5- (4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-フルオロフェニル) -2- (1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) プロパノエート (65 mg、0.1 mmol)、酢酸銅 (18 mg)、および分子ふるい (500 mg) の攪拌溶液に、ピリジン (0.1 ml) および (3-フルオロ-4-メチルフェニル) ボロン酸 (30 mg) を添加した。12時間後、混合物を濃縮し、シリカゲル上でクロマトグラフィーを行い、エチルエステル (14 mg) を得、これを、実施例1のステップHに記載されるようにLiOHで加水分解し、標記化合物を得た。EI-MS (m/z): 674 (M+H) +。

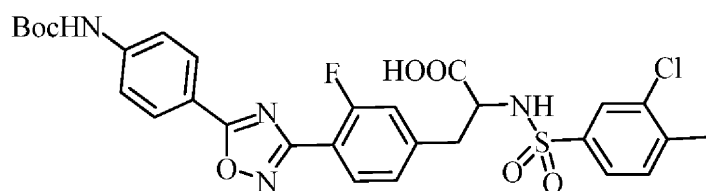
20

【0260】

方法A6

実施例7: 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] -3-フルオロフェニル} -2- (3-クロロ-4-メチル-ベンゼンスルホニルアミノ) -プロピオン酸 65

30



【0261】

ステップA. 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] -3-フルオロフェニル} -2- (3-クロロ-4-メチル-ベンゼンスルホニルアミノ) -プロピオン酸エチルエステル。3-クロロ-4-メチル-塩化ベンゼンスルホニル (50 mg) を、0℃で、10%のNa₂CO₃水性溶液 (3 mL) に溶解した。次いで、アセトン (1.5 mL) 中の一等量の2-アミノ-3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] -3-フルオロフェニル} -プロピオン酸エチルエステルを、5分にわたって滴下して添加した。その後、室温で4時間、攪拌した。EtOAcで混合物を抽出した。有機層を濃縮し、標記化合物 (150 mg) を得、これは、さらに精製されずに、次にステップに直接使用された。

40

【0262】

ステップB. 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] -3-フルオロフェニル} -2- (3-クロロ-4-メチル-ベンゼンスルホニルアミノ) -プロピオン酸。0℃で、アセト

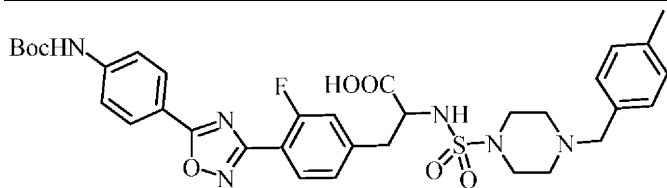
50

ン (3 mL) 中の 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 3-フルオロフェニル} - 2- (3-クロロ-4-メチルベンゼンスルホニルアミノ) - プロピオン酸エチルエステルの混合物に、水性 NaOH 溶液 (10%, 2 mL) を 5 分で滴下して添加した。1. 5 時間攪拌した後、反応混合物を、希釈した水性 HCl 溶液で pH 5 に酸性化し、その後、EtOAc で抽出した。有機層を濃縮し、粗化合物 (約 70 mg) を得、HPLC によりこれをさらに精製し、標記化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

【0263】

方法 A 7

実施例 8 : 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 3-フルオロフェニル} - 2- [4- (4-メチルベンジル) - ピペラジン-1-スルホニルアミノ] - プロピオン酸 73



【0264】

ステップ A. 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 3-フルオロフェニル} - 2- (2-オキソ-2-オキサゾリジン-3-スルホニルアミノ) - プロピオン酸エチルエステル。0℃に冷却したジクロロメタン (10 mL) 中のクロロスルホニルイソシアネート (338 mg, 2.4 mmol) の溶液を充填した 100 mL の丸底フラスコに、窒素雰囲気下で、ジクロロメタン (10 mL) 中の 2-プロモエタノール (273 mg, 2.2 mmol) の溶液をゆっくり添加し、反応混合物を形成した。40 分間、反応混合物を攪拌した後、ジクロロメタン (20 mL) 中の tert-ブチル 4- (3- (4- (2- (エトキシカルボニル) - 2-アミノエチル) - 2-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニルカルバメート (940 mg, 2 mmol) およびトリエチルアミン (505 mg, 5 mmol) の混合物を、0℃で、反応混合物にゆっくり添加した。得られた混合物を、室温で 30 分間、攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。ジクロロメタン (50 mL) および 1 N の水性 HCl 溶液 (30 mL) を溶液に添加し、層を分離し、ジクロロメタン (30 mL) で水性部分を抽出した。混合有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄色固体として、オキサゾリジノン (1.1 g, 89% 収率) を得た。

【0265】

ステップ B. 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 3-フルオロフェニル} - 2- [4- (4-メチルベンジル) - ピペラジン-1-スルホニルアミノ] - プロピオン酸エチルエステル。アセトニトリル (3 mL) 中のステップ A からのオキサゾリジノン (40 mg, 0.065 mmol)、1- (4-メチルベンジル) ピペラジン (24.7 mg, 0.13 mmol)、およびトリエチルアミン (20 mg, 0.2 mmol) の混合物を、85℃で 2.5 時間、加熱した。TLC は、反応が完了したことを示した。溶液を濃縮した。酢酸エチル (20 mL) および 1 N の水性 HCl 溶液 (10 mL) をその溶液に添加した。層を分離し、酢酸エチル (20 mL) で水性部分を抽出した。混合有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄色固体として標記化合物 (32 mg, 69% 収率) を得た。

【0266】

ステップC. 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 3-フルオロフェニル} - 2- [4- (4-メチルベンジル) - ピペラジン-1-スルホニルアミノ] - プロピオン酸A 289. THF (3 mL) 中の 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 3-フルオロフェニル} - 2- [4- (4-メチルベンジル) - ピペラジン-1-スルホニルアミノ] - プロピオン酸エチルエステル (32 mg, 0.044 mmol) および 2 N の水性 LiOH 溶液 (0.5 mL) の溶液を、室温で終夜、攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。溶液を濃縮し、1 N の水性 HCl 溶液で約 pH 2 に調節した。酢酸エチル (3 × 20 mL) で水層を抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を得、分取 HPLC によりこれをさらに精製し、白色固体として標記化合物 (5.18 mg, 17% 収率) を得た。

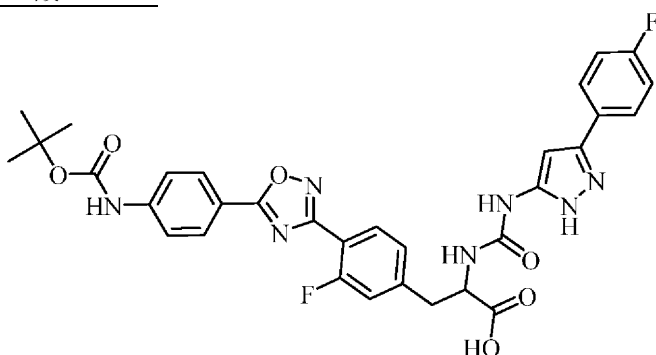
10

【0267】

方法 A 8

実施例 9: 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 3-フルオロフェニル} - 2- {3- [5- (4-フルオロフェニル) - 2H-ピラゾール-3-イル] - ウレイド} - プロピオン酸 193

20



【0268】

ステップA. 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 3-フルオロフェニル} - 2- {3- [5- (4-フルオロフェニル) - 2H-ピラゾール-3-イル] - ウレイド} - プロピオン酸エチルエステル。ジクロロメタン (12 mL) 中の炭酸ビス(トリクロロメチル) (189 mg, 0.66 mmol) および飽和した水性 NaHCO₃ (0.8 mL) の溶液に、0 °C で、ジクロロメタン (12 mL) 中の tert-ブチル 4- (3- (4- (2- (エトキシカルボニル) - 2-アミノエチル) - 2-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニルカルバメート (300 mg, 0.66 mmol) の溶液をゆっくり添加した。次いで、反応混合物を、室温で 1 時間、攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。飽和した水性 NaHCO₃ (18 mL)、ピリジン (0.3 mL)、および 3- (4-フルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-5-アミン (177 mg, 1 mmol) を、反応混合物に添加した。次いで、得られた混合物を終夜攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。層を分離し、ジクロロメタン (2 × 50 mL) で水性部分を抽出した。混合有機層を水性 HCl 溶液 (1 N, 2 × 50 mL) およびブライン (50 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄色固体として標記化合物 (343 mg, 51% 収率) を得た。

30

40

【0269】

ステップB. 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 3-フルオロフェニル} - 2- {3- [5- (4-フルオロフェニル) - 2H-ピラゾール-3-イル] - ウレイド} -

50

プロピオン酸 A 4 9 7。THF (12 mL) 中の 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2- {3- [5- (4-フルオロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-ウレイド}-プロピオン酸エチルエステル (343 mg、0.51 mmol) および水性 LiOH 溶液 (2 N、2 mL) の溶液を、室温で 1 時間、攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。溶液を濃縮し、1 N の水性 HCl 溶液で約 pH 2 に調節した。酢酸エチル (3 × 50 mL) で水層を抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 HPLC で精製し、白色固体として標記化合物 (93.5 mg、28% 収率) を得た。

¹H NMR (400 MHz,

10

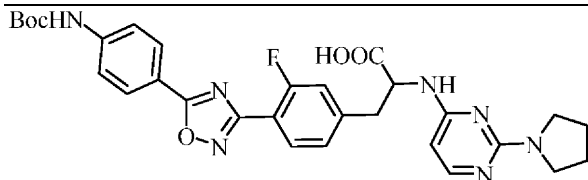
DMSO-d₆) δ 1.51 (s, 9H), 3.0-3.2 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 7.24-7.44 (m, 4H), 7.7 (m, 3H), 7.88 (q, 2H), 8.01 (t, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 9.91 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 646.1 (M+H)⁺

【0270】

方法 A 9

実施例 10 : 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2- (2-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-プロピオン酸 6 2

20



【0271】

ステップ A. 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2- (2-クロロピリミジン-4-イルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル。DMF (20 mL) 中の 2-アミノ-3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-プロピオン酸エチルエステルの溶液に、炭酸ナトリウム (360 mg、3.4 mmol)、ヨウ化カリウム (10 mg)、TBAB (10 mg)、および 2, 4-ジクロロピリミジン (503 mg、3.4 mmol) を添加した。50 °C で 4 時間、混合物を加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルと水との間で分配した。混合有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーにより精製し、標記化合物 (96 mg) を得た。

30

【0272】

ステップ B. 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2- (2-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-プロピオン酸 A 4 9 8。DMF (2 mL) 中の 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2- (2-クロロピリミジン-4-イルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル (50 mg、0.086 mmol) およびピペリジン (22 mg、0.26 mmol) の混合物を、110 °C で 1 時間、加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルと水との間で分配した。混合有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残留物を得、これを CH₃OH (2 mL) に溶解した。0 °C で水性 NaOH 溶液 (1 N) を添加し、室温で 5 時間、混合物を攪拌した。AcOH で混合物を酸性化し、減圧下で濃縮した。残留物を HPLC により精製し、白色固体として標記化合物 (10 mg) を得た。

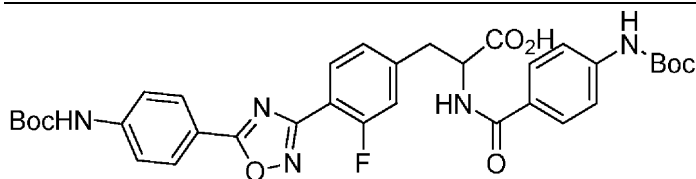
40

50

【0273】

方法A10

実施例11：2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ)-3-[4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-フルオロフェニル]-プロピオン酸3



10

【0274】

ステップA. 2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ)-3-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-プロピオン酸エチルエステル。EDCI (560 mg、2.92 mmol)を、乾燥CH₂Cl₂ (5 mL)中の4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-安息香酸 (661 mg、2.7 mmol)の溶液に添加した。混合物を0.5時間攪拌した後、2-アミノ-3-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-プロピオン酸エチルエステル (627 mg、2.66 mmol)を添加し、室温でさらに5時間、混合物を攪拌した。EtOAcと水との間で混合物を分配した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標記化合物 (906 mg、75%収率)を得た。

20

【0275】

ステップB. 2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ)-3-[3-フルオロ-4-(N-ヒドロキシカルバミドイル)-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル。EtOH (10 mL)中の2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ)-3-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-プロピオン酸エチルエステル (214 mg、0.47 mmol)、NH₂OH·HCl (49 mg、0.71 mmol)、およびNaHCO₃ (79 mg、0.94 mmol)の混合物を、120℃で20分間、マイクロ波下で加熱した後、室温に冷却した。混合物を濾過し、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標記化合物 (170 mg)を得た。

30

【0276】

ステップC. 2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ)-3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸エチルエステル。EDCI (10 mg、0.05 mmol)を、乾燥CH₂Cl₂ (5 mL)中の4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-安息香酸 (12 mg、0.05 mmol)の溶液に添加した。混合物を0.5時間攪拌した後、2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ)-3-[3-フルオロ-4-(N-ヒドロキシカルバミドイル)-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル (25 mg)を添加し、密封管中で、120℃でさらに1時間、混合物を加熱した。EtOAcと水との間で混合物を分配した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標記化合物 (3 mg)を得た。

40

【0277】

ステップD. 2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ)-3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-フルオロフェニル}-プロピオン酸。2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゾイルアミノ)-3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール

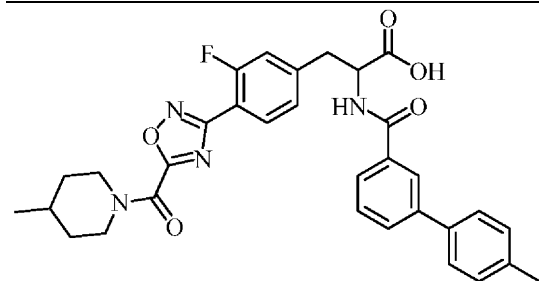
50

－3－イル〕－2－フルオロ－フェニル}－プロピオン酸エチルエステル（3 mg）を、THF／MeOH（1 mL、1／1）に溶解した。水中のLiOH（2 M、0.1 mL）を添加した。30分間攪拌した後、混合物を1 NのHClで急冷し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標記化合物（3 mg）を得た。ESI－MS m/z：662.1（M+H）⁺。

【0278】

方法A11

実施例12 3－{3－フルオロ－4－[5－（4－メチル－ピペリジン－1－カルボニル）－[1, 2, 4]オキサジアゾール－3－イル]－フェニル}－2－[(4'－メチル－ピフェニル－3－カルボニル)－アミノ]－プロピオン酸



【0279】

ステップA. 2－（ベンズヒドリリデン－アミノ）－3－（4－シアノ－3－フルオロ－フェニル）－プロピオン酸tert－ブチルエステル。CH₃CN（300 mL）中の4－ブロモメチル－2－フルオロ－ベンズニトリル（20 g、0.0935 mol）、（ベンズヒドリリデン－アミノ）酢酸tert－ブチルエステル（30 g、0.103 mol）、およびK₂CO₃（28 g、0.2 mol）の混合物を、3日間、攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、水性NaCl溶液（200 mL）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィーにより精製し、標記化合物（30 g、75%収率）を得た。

【0280】

ステップB. 2－アミノ－3－（4－シアノ－3－フルオロ－フェニル）－プロピオン酸tert－ブチルエステル。THF（400 mL）中の2－（ベンズヒドリリデン－アミノ）－3－（4－シアノ－3－フルオロ－フェニル）－プロピオン酸tert－ブチルエステル（42.8 g、0.1 mol）の溶液に、水性の1 NのHCl（400 mL、0.4 mol）を添加した。混合物を1時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、NaHCO₃でpH10に調節し、酢酸エチル（3×300 mL）で抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮し、標記化合物（26 g、98%収率）を得た。

【0281】

ステップC. 3－（4－シアノ－3－フルオロ－フェニル）－2－[(4'－メチル－ピフェニル－3－カルボニル)－アミノ]－プロピオン酸tert－ブチルエステル。CH₂Cl₂（100 mL）中の2－アミノ－3－（4－シアノ－3－フルオロ－フェニル）－プロピオン酸tert－ブチルエステル（10.4 g、0.04 mol）およびEt₃N（6.1 g、0.06 mol）の溶液に、CH₂Cl₂（30 mL）中の4'－メチル－ピフェニル－3－塩化カルボニル（8.5 g、0.04 mol）の溶液を滴下して添加した。混合物を2時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。混合物を1 Nの水性HCl溶液で洗浄し、濃縮し、標記化合物（10 g、56%収率）を得た。

【0282】

ステップD. 3－[3－フルオロ－4－（ヒドロキシ－ヒドロキシイミノ－メチル）－フェニル]－2－[(4'－メチル－ピフェニル－3－カルボニル)－アミノ]－プロピオン酸tert－ブチルエステル。エタノール（150 mL）中の3－（4－シアノ－3

ーフルオロフェニル)ー2ー[(4'ーメチルーピフェニルー3ーカルボニル)ーアミノ]ープロピオン酸tertーブチルエステル(10g、0.02mol)、ヒドロキシアミン塩酸塩(7g、0.1mol)、およびNaHCO₃(10g、0.12mol)の混合物を、終夜還流した。TLCは、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濃縮し、標記化合物(10g、93%収率)を得た。

【0283】

ステップE. 3ー(4ー{2ーtertーブトキシカルボニルー2ー[(4'ーメチルーピフェニルー3ーカルボニル)ーアミノ]ーエチル}ー2ーフルオロフェニル)ー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーカルボン酸メチルエステル。3ー[3ーフルオロー4ー(ヒドロキシーヒドロキシイミノーメチル)ーフェニル]ー2ー[(4'ーメチルーピフェニルー3ーカルボニル)ーアミノ]ープロピオン酸tertーブチルエステル(10g、0.02mol)およびギ酸メチル(クロロカルボニル)(5g、0.04mol)の混合物ならびにトルエン(150mL)中のピリジン(1mL)を、終夜還流した。TLCは、反応が完了したことを示した。水性NaHCO₃溶液(80mL)を反応混合物に添加し、層を分離し、酢酸エチル(2×100mL)で水性部分を抽出した。混合有機層をブライン(2×30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーおよび再結晶化により精製し、白色固体として標記化合物(7g、64%収率)を得た。

10

【0284】

ステップF. 3ー{3ーフルオロー4ー[5ー(4ーメチルーピペリジンー1ーカルボニル)ー[1, 2, 4]オキサジアゾールー3ーイル]ーフェニル}ー2ー[(4'ーメチルーピフェニルー3ーカルボニル)ーアミノ]ープロピオン酸tertーブチルエステル。MeOH(3mL)中の3ー(4ー{2ーtertーブトキシカルボニルー2ー[(4'ーメチルーピフェニルー3ーカルボニル)ーアミノ]ーエチル}ー2ーフルオロフェニル)ー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーカルボン酸メチルエステル(50mg)および4ーメチルーピペリジン(13.5mg)の混合物を、55℃で25分間、マイクロ波反応器中で加熱した。TLCは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、10mLの1Nの水性HCl溶液および20mLの酢酸エチルを添加した。層を分離し、酢酸エチル(2×10mL)で水性部分を抽出した。混合有機層をブライン(2×30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標記化合物(40mg、71.4%収率)を得た。

20

30

【0285】

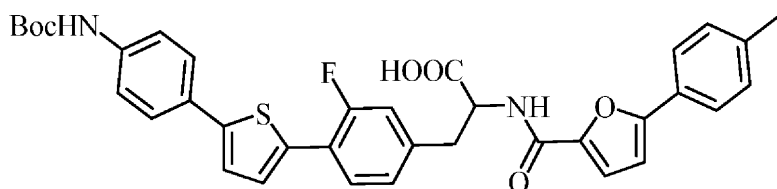
ステップG. 3ー{3ーフルオロー4ー[5ー(4ーメチルーピペリジンー1ーカルボニル)ー[1, 2, 4]オキサジアゾールー3ーイル]ーフェニル}ー2ー[(4'ーメチルーピフェニルー3ーカルボニル)ーアミノ]ープロピオン酸。CH₂Cl₂(3mL)中の3ー{3ーフルオロー4ー[5ー(4ーメチルーピペリジンー1ーカルボニル)ー[1, 2, 4]オキサジアゾールー3ーイル]ーフェニル}ー2ー[(4'ーメチルーピフェニルー3ーカルボニル)ーアミノ]ープロピオン酸tertーブチルエステル(50mg)の溶液に、TFA(1mL)を添加した。次いで、室温で終夜、混合物を攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製し、白色固体として標記化合物(33.8mg、74%収率)を得た。

40

【0286】

方法A12

実施例13: 3ー{4ー[5ー(4ーtertーブトキシカルボニルアミノーフェニル)ーチオフェンー2ーイル]ー3ーフルオロフェニル}ー2ー[(5ーpートリルーフランー2ーカルボニル)ーアミノ]ープロピオン酸



【0287】

ステップA. 3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-2-{[5-(4-フルオロ-フェニル)-フラン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸メチルエステル。標記化合物は、2-フルオロ-1-シアノ-4-メチル-ベンゼンをステップAの2-フルオロ-1-ヨード-4-メチル-ベンゼンと置き換えることにより、実施例1に記載される手順を使用して調製された。

10

【0288】

ステップB. DMF (2 mL) 中の3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-2-{[5-(4-フルオロ-フェニル)-フラン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸メチルエステル (28 mg, 0.054 mmol) および2-チオフェンボロン酸 (15 mg) の溶液に、K₂CO₃ (0.2 mL, 10%) およびPdCl₂(PPh₃)₂ (9 mg) を添加した。110℃で30分間、混合物を加熱した。次いで、混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色固体 (28 mg) としてエステルを得た。

20

【0289】

ステップC. 0℃で、HOAc (2 mL) 中のステップBで調製したエステル (176 mg, 0.37 mmol) の溶液に、NaOAc (95 mg)、次いで、Br₂ (0.5 mL, HOAc中に2.0 M) を添加した。混合物を30分間攪拌した。混合物をEtOAcと飽和した重炭酸ナトリウムとの間で分配した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物は、さらに精製されずに、次の反応に使用された。

【0290】

ステップD. DMF (4 mL) 中のステップCで調製した化合物および4-N-Boc-Ph-ボロン酸 (88 mg, 0.37 mmol) の溶液に、Pd(OAc)₂、P(tBu)₃-BF₄ (3 mg)、およびK₂CO₃ (0.67 mL, H₂O中に2 M) を添加した。120℃で1時間、混合物を加熱した。次いで、混合物をEtOAcと水との間で分配した。有機層を乾燥させ、濃縮し、黄色固体として粗生成物を得た。粗生成物をTHF/MeOH (1/1, 5 mL) に溶解し、LiOH (0.5 mL, 2.0 M) を滴下して添加した。30分後、混合物を1 NのHClで急冷し、EtOAc/水との間で分配した。有機層を乾燥させ、濃縮し、分取HPLCにより精製し、白色固体として化合物A465を得た。ESI-MS (m/z): 641.0 (M+H)⁺。

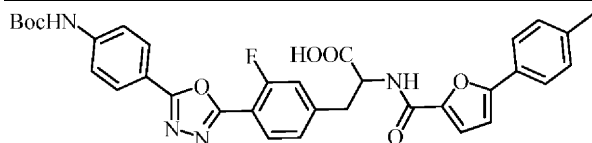
30

【0291】

方法A13

実施例14: 3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-フルオロフェニル}-2-[(5-p-トリル-フラン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸

40



【0292】

ステップA. 3-[3-フルオロ-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-2-[(5-p-トリル-フラン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸エチルエステル。DMF (20 mL) 中の3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-2-[(5-p-トリル-フラン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸エチルエステル (900 mg, 2.14 mmol) の溶液に、NaN₃ (410 mg, 6.43 mm

50

o 1) および NH_4Cl (410 mg、6.43 mmol) を添加した。次いで、100℃で約24時間、混合物を攪拌した。混合物を50 mLの H_2O 中に注ぎ、 EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (0.62 g、62% 収率) を得た。

【0293】

ステップB. 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - 3-フルオロフェニル} - 2- [(5-ポートリルフラン-2-カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸A441. THFおよびトルエン (20 mL、1:4) 中の3- [3-フルオロ-4- (2H-テトラゾール-5-イル) - フェニル] - 2- [(5-ポートリルフラン-2-カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸エチルエステル (0.37 g、0.8 mmol) の溶液に、ピリジン (1 mL) および (4-クロロカルボニルフェニル) - カルバミン酸tert-ブチルエステル (1.2 mmol) を添加した。次いで、混合物を終夜還流した。混合物を濃縮し、 H_2O (30 mL) および EtOAc (50 mL) を添加した。有機層を2Nの HCl 、2Nの NaOH 、およびブラインで順次洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体 (110 mg) を得た。中間体をTHF (2 mL) 中の2Nの LiOH (2 mL) の混合物で処理した。得られた混合物を約3時間攪拌した。次いで、混合物を2Nの HCl でpH7に酸性化し、 DCM で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、HPLCにより精製し、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.55 (s, 9 H),

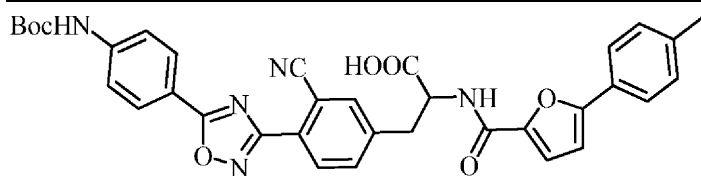
2.34 (s, 3 H), 3.29 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 4.97 (m, 1 H), 6.82 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.22

(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.36 (m, 2 H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.98 (m, 3 H)

【0294】

方法A14

実施例15: 3- {4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 3-シアノフェニル} - 2- [(5-ポートリルフラン-2-カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸



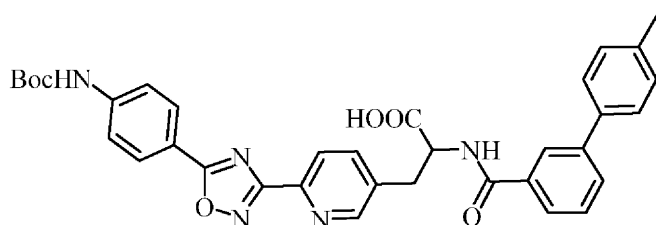
【0295】

DMF (3 mL) 中の3- {3-ブromo-4- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - フェニル} - 2- [(5-ポートリルフラン-2-カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸 (34 mg) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mg) の溶液に、アルゴン下で、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (20 mg) を添加した。120℃で2時間、混合物を加熱した。次いで、混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、固体としてエチルエステル化合物を得、これを実施例1に記載されるように LiOH で加水分解し、黄色固体として標記化合物を得た。 EI-MS (m/z): 634.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0296】

方法A15

実施例16: 3- {6- [5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - ピリジン-3-イル} - 2- [(4'-メチル-ビフェニル-3-カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸



【0297】

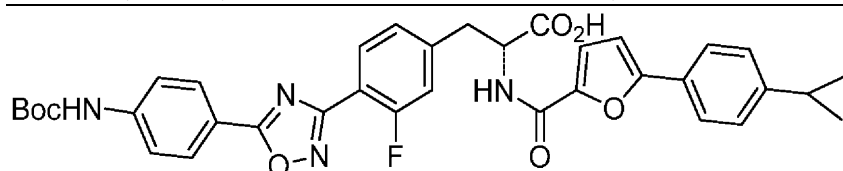
標記化合物は、2-フルオロ-4-メチルベンゾニトリルをステップAの5-メチル-ピリジン-2-カルボニトリルと置き換えることにより、実施例1に記載される手順を使用して調製された。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.53(s, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 4.86-5.01 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.59-7.73 (m, 6H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.06-8.14 (m, 3H), 8.62-8.63 (m, 1H)

【0298】

方法B

実施例18：(R)-3-(4-(5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロフェニル)-2-(5-(4-イソプロピルフェニル)フラン-2-カルボキサミド)プロパン酸



【0299】

ステップA. 4-ブロモ-2-フルオロ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド。エタノール(100 mL)および水(20 mL)中の4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル(21.82 g、104 mmol)および NaHCO_3 (13.1 g、156 mmol)の溶液に、塩酸ヒドロキシアミン(8.68 g、125 mmol)を添加した。密封管中で、2時間、混合物を還流で攪拌した。次いで、混合物を冷却し、水に貯えた。混合物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、白色固体として標記化合物(24 g、100%)を得た。

【0300】

ステップB. tert-ブチル-(3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)カルバメート。ジオキサン(100 mL)中の4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ安息香酸(8.2 g、35.2 mmol)の溶液に、数回に分けてEDCI(6.7 g、35.2 mmol)を添加した。室温で20分間、溶液を攪拌し、続いて、4-ブロモ-2-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドアミド(8.2 g、35.2 mmol)を添加した。室温で2時間、得られた溶液を攪拌した後、油浴で4時間、130℃に加熱した。EtOAc(3回)で溶液を抽出した。混合有機層を水(2回)で洗浄し、乾燥させ、減圧下で、蒸発により濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(0~15%のEtOAc/ヘキサン)によりクロマトグラフィーを行い、白色固体として7.1 gの3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾールを得た。

【0301】

ステップC. (R)-メチル2-アミノ-3-(4-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロフェニル)プロパノエート。亜鉛末(6 g、6等量)、クロロトリメチルシラン(1 mL、0.5等量)、および無水DMF(4 mL)を、アルゴンパージされ、火炎乾燥された、磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに

入れた。室温で30分間、懸濁液を激しく攪拌した。攪拌を停止し、1時間、Zn*をデカントした。次いで、クロロトリメチルシランを真空下で除去した。無水DMF (10 mL) 中の(R)-メチル2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-ヨードプロパノエート (7.34 g、16.5 mmol、1.0 等量) の溶液を、活性化無水Zn*に滴下して添加した。TLCが、反応が終わったことを判断するまで、室温で30分間、得られた懸濁液を攪拌した。臭化物 (7.15 g、1.0 mmol 等量)、触媒Pd(OAc)₂ (185 mg、0.05 等量)、およびトリ-*o*-トリルホスフィン (500 mg、0.1 等量) を、速やかにZn懸濁液に添加した。65 °Cで3時間、混合物を攪拌した。Zn*が酢酸エチルで洗浄されたセライトパッドを通して反応混合物を濾過した。濾過物を反応混合物と混合し、水およびブラインで有機層を洗浄した。酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をDMF中のピロリジンと反応させ、未精製アミンを得、これを、溶出剤として酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲル上で精製し、淡黄色固体としてアミンを得た。収率：53% (4.0 g)。

10

【0302】

ステップD. (R)-メチル3-(4-(5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロフェニル)-2-(5-(4-イソプロピルフェニル)フラン-2-カルボキサミド)プロパノエート。塩化チオニル (5 mL) をp-イソプロピルフェニル-フラン-2-カルボン酸 (1.7 g、7.23 mmol) に添加し、還流下で10分間、混合物を加熱した。真空下で過剰の塩化チオニルを除去した後、得られた塩化アセチルを2-アミノ-3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-プロピオン酸エチルエステル (3 g、6.58 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.3 g、9.87 mmol) の混合物に添加し、室温で30分間、混合物を攪拌した。EtOAcと水との間で混合物を分配した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得、これをシリカゲル上でクロマトグラフィーを行い、黄色固体として標記化合物 (2.94 g) を得た。

20

【0303】

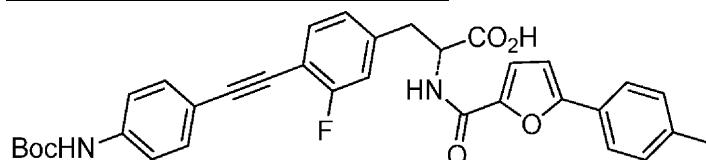
ステップE. (R)-3-(4-(5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロフェニル)-2-(5-(4-イソプロピルフェニル)フラン-2-カルボキサミド)プロパン酸。CH₃OH (10 mL) 中の3-{4-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2-[(5-4-イソプロピルフェニル-フラン-2-カルボニル)アミノ]-プロピオン酸メチルエステル (2 g) の溶液に、0 °Cで、1 NのNaOH水性溶液を添加した。室温で5時間、混合物を攪拌した。混合物を1 NのHClで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層を減圧下で濃縮し、白色固体として標記化合物 (1.8 g) を得た。

30

【0304】

方法 B 1

実施例 19: (R)-3-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)エチニル)-3-フルオロフェニル)-2-(5-(p-トリル)フラン-2-カルボキサミド)プロパン酸



【0305】

40

50

ステップA. *tert*-ブチル (4-((4-ブromo-2-フルオロフェニル)エチニル)フェニル)カルバメート。DMF (50 mL) 中の4-ブromo-2-フルオロ-1-ヨードベンゼン (13.35 g, 44.4 mmol)、PdCl₂(PPh)₃ (779 mg, 1.11 mmol)、CuI (211 mg, 1.11 mmol)の懸濁液に、Et₃N (8.3 mL, 60 mmol)、続いて、*tert*-ブチル (4-エチニルフェニル)カルバメート (8.22 g, 37 mmol)を添加した。60℃で1時間、混合物を加熱した。次いで、混合物を冷却し、水に貯め、EtOAcで抽出した。混合有機層を水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (0~15%のEtOAc/ヘキサン)によりクロマトグラフィーを行い、茶色固体として6.1 gの標記化合物を得た。

10

【0306】

ステップB. (R)-3-(4-((4-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)エチニル)-3-フルオロフェニル)-2-(5-(*p*-トリル)フラン-2-カルボキサミド)プロパン酸。標記化合物は、実施例1に記載される手順に従い調製された。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.72-0.75 (m, 2H)

0.96-1.01 (m, 2H) 1.50 (s, 9H) 1.93-1.97 (m, 1H) 3.17-3.26 (m, 2H) 4.68-4.75 (m, 1H) 7.00 (d,

1H) 7.15-7.19 (m, 3H) 7.36-7.45 (m, 2H) 7.70 (d, 2H) 7.77 (d, 2H) 7.99 (t, 1H) 8.06 (d, 2H)

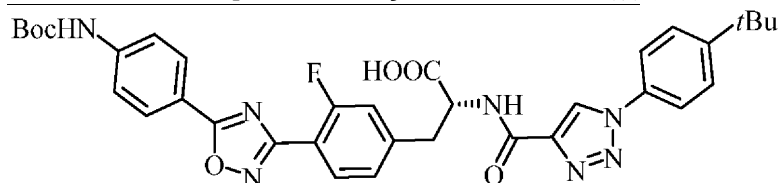
8.75 (d, 1H) 9.93 (s, 1H). EI-MS (m/z): 583 (M+H)⁺

20

【0307】

方法 B 2

実施例 20: (R)-3-{4-[5-(4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2-{[1-(4-*tert*-ブチルフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸



30

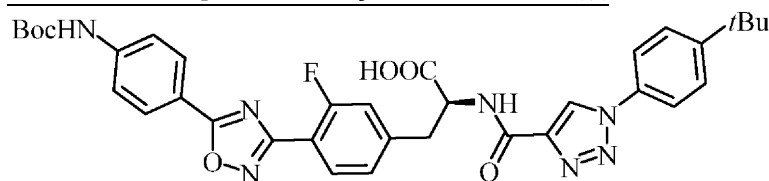
【0308】

標記化合物 (1.2 g) は、EtOH/THF 中 0.1% の TFA で溶出する Chiralapac カラムを用いて、ラセミ化合物 A283 (2.5 g) のキラル分割によって得られた。

【0309】

方法 B 3

実施例 21: (S)-3-{4-[5-(4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2-{[1-(4-*tert*-ブチルフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸



40

【0310】

標記化合物 (1.6 g) は、EtOH/THF 中 0.1% の TFA で溶出する Chiralapac カラムを用いて、ラセミ化合物 A283 (2.5 g) のキラル分割によって得ら

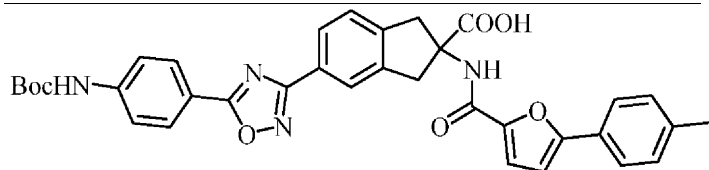
50

れた。

【0311】

方法C

実施例22：5-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-[(5-ポートリルフラン-2-カルボニル)-アミノ]-インダン-2-カルボン酸



10

【0312】

ステップA. 5-ブロモ-2-[(5-ポートリルフラン-2-カルボニル)-アミノ]-インダン-2-カルボン酸エチルエステル。DCM(20mL)中の5-ポートリルフラン-2-カルボン酸(0.66g、3.26mmol)の溶液に、EDC(0.70g、3.64mmol)、HOBT(10mg)、Et3N(1.0mL、0.72mmol)、および2-アミノ-5-ブロモインダン-2-カルボキシレート(1.0g、3.12mmol)を添加した(EP1849465を参照)。次いで、混合物を終夜攪拌した。混合物を2NのHCl、2NのNaOH、およびブラインで順次洗浄し、Na2SO4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標記化合物(0.68g、46%収率)を得、これは、さらに精製されずに、次にステップに直接使用された。

20

【0313】

ステップB. 5-シアノ-2-[(5-ポートリルフラン-2-カルボニル)-アミノ]-インダン-2-カルボン酸エチルエステル。DMF(10mL)中の5-ブロモ-2-[(5-ポートリルフラン-2-カルボニル)-アミノ]-インダン-2-カルボン酸エチルエステル(0.60g、1.20mmol)の溶液に、CuCN(0.40g、4.5mmol)およびPd(PPh3)4(50mg)を添加した。マイクロ波照射下で、混合物を3時間攪拌した。混合物をH2O(50mL)の中に注ぎ、EtOAcで抽出し、Na2SO4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物(0.45g、85%収率)を得た。

30

【0314】

ステップC. 5-(N-ヒドロキシカルバミイミドイル)-2-[(5-ポートリルフラン-2-カルボニル)-アミノ]-インダン-2-カルボン酸エチルエステル。EtOH(30mL)中の5-シアノ-2-[(5-ポートリルフラン-2-カルボニル)-アミノ]-インダン-2-カルボン酸エチルエステル(0.40g、1.00mmol)の溶液に、NH2OH·HCl(0.33g、5.0mmol)およびNaHCO3(0.30g、5mmol)を添加した。還流で5時間、混合物を攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物(0.33g、77%収率)を得た。

【0315】

ステップD. 5-[5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-[(5-ポートリルフラン-2-カルボニル)-アミノ]-インダン-2-カルボン酸D4。THFおよびトルエン(20mL、1:4)中の5-(N-ヒドロキシカルバミイミドイル)-2-[(5-ポートリルフラン-2-カルボニル)-アミノ]-インダン-2-カルボン酸エチルエステル(0.33g、0.8mmol)の溶液に、ピリジン(1mL)および(4-クロロカルボニルフェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.2mmol)を添加した。還流で終夜、混合物を攪拌した。次いで、混合物を濃縮した。H2O(30mL)およびEtOAc(50mL)を添加した。有機層を2NのHCl、2NのNaOH、およびブラインで順序洗浄し、Na2SO4上で乾燥させ、濾過し、カラムクロマトグラフィー

40

50

により精製し、中間体（110 mg）を得た。中間体をTHF（2 mL）中の2 NのLiOH（2 mL）で処理した。得られた溶液を約3時間攪拌した。次いで、溶液を2 NのHClでpH7に酸性化し、DCMで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLCにより精製し、標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.56 (s, 9 H),

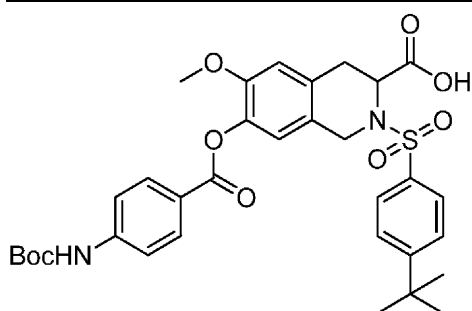
2.36 (s, 3 H), 3.62-3.65 (m, 2 H), 3.79-3.81 (m, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 7.23 (m, 3 H), 7.41 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.96-8.00 (m, 2 H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)

10

【0316】

方法D

実施例23. 7-((4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンゾイル)オキシ)-2-((4-(tert-ブチル)フェニル)スルホニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸



20

【0317】

ステップA. メチル7-((ベンゾイルオキシ)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート。標記化合物は、2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロパン酸から開始する、Journal of Medicinal Chemistry (1984), 27 (5), p564からのGuzman, Filadelf et alによる手順に類似して調製された。

【0318】

ステップB. 7-((4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンゾイル)オキシ)-2-((4-(tert-ブチル)フェニル)スルホニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸。

標記化合物は、3-クロロ-2-塩化メチルスルホニルをステップAの塩化4-tert-ブチルベンゼンスルホニルと置き換えることにより、実施例6に記載される手順を使用して調製された。EI-MS (m/z): 637 (M-H) -

30

【0319】

実施例24: ヒトGLP-1受容体形質移入細胞アッセイ

グルカゴン様ペプチド1受容体 (GLP1R) は、クラスBのG共役膜受容体であり、アデニル酸シクラーゼ (AC) を活性化し、細胞内cAMPレベルを上昇させる作動物質である。同様に、高二次メッセンジャー含量は、遺伝子の転写を活性化するために核の中に転位することができcAMP応答配列結合タンパク質 (CREB) を活性化することができる。

40

【0320】

GLP1Rに対する化合物の作用を測定するために、レポーター遺伝子ベースのスクリーニングアッセイが確立された。このアッセイにおいて、化合物は、ヒトGLP1Rプラスミドおよび複数の応答配列 (MRE) / cAMP応答配列 (CRE) 促進ルシフェラーゼレポータープラスミドを過渡的に形質移入されたCHO細胞とインキュベートされた。ルシフェラーゼが化合物によって誘発されると、測定のために光信号を生成するように、その特異的な基質が活性化され得る。

50

【0321】

このアッセイに使用された材料は、(i)細胞系：チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞（ATCC）、(ii)ウシ胎仔血清（FBS）（Biochrom Co.）、(iii)培養培地：10%のFBSで補充されたRPMI1640（Invitrogen Co.）、(iv)LIPOFECTAMINE（商標）2000試薬（Invitrogen Co.）、(v)プラスミド：pCMV-ヒトGLP1RおよびpGL3-1905レポータープラスミド、(vi)GLP1（7-36アミド）ペプチド（Sigma Co.）、ならびに(vii)BRIGHT-GLO（商標）ルシフェラーゼアッセイ系（Promega Co.）を含んだ。

【0322】

このアッセイに使用された機器は、(i)Forma二酸化炭素インキュベーター（Thermo Forma Co.）および(ii)Flexstation3（Molecular Device Co.）を含んだ。

【0323】

形質移入前に、CHO細胞を800,000/2mL/ウェルで、6ウェル培養プレートに設置し、37℃で、5%のCO₂で終夜培養した。形質移入日に、細胞は、LIPOFECTAMINE（商標）2000試薬を使用して、受容体プラスミドおよびレポータープラスミドを形質移入された。形質移入6時間後、細胞は消化され、20,000/100μL/ウェルで、96ウェルプレートの中に播種された。14~16時間のインキュベーション後、最初に形質移入細胞を100μLの無血清RPMI1640培地で洗浄した後、50μLの培養培地を添加した。GLP-1標準化合物および検査化合物を、それぞれ、一連の濃度に希釈し、次いで、それらを50μL/ウェルで上記の96ウェル培養プレートの中に添加した。37℃で、5%のCO₂で6時間、細胞をインキュベートした。ルシフェラーゼの活性は、BRIGHT-GLO（商標）ルシフェラーゼ分析システムを使用して検出され、読み取りは、Flexstation3プレート読み取り機械で実施された。

【0324】

実施例25：感作物質生物検定

GPCRは30年にわたり研究されてきたが、感作物質／調節因子の概念および最近のGPCR二量体は、単に生化学人工物ではなく、生理学的実体としてやっと認識され、認められた。グルカゴン様ペプチド1（GLP1）受容体は、B型GPCRファミリーに属し、その天然作動ペプチドであるGLP1ペプチドによって活性化される。我々は、レポーター遺伝子アッセイにおいてGLP1受容体活性を、およびGLP1が化合物の存在下でβ細胞を処理するときにGLP1インスリン親和性活性を増加することができるいくつかの小分子を発見した。さらに、細胞系モデルにおいて、これらの化合物は、GLP1の親和性および有効性を増加することにより、GLP1の作用を感作することができる。これらの発見は、GLP1感作物質が2型糖尿病および／または肥満の治療のための潜在的な候補となり得ることを示唆する。

【0325】

GLP1Rに対する化合物の作用を測定するために、レポーター遺伝子ベースのスクリーニングアッセイが確立された。このアッセイにおいて、化合物は、ヒトGLP1Rプラスミドおよび複数の応答配列（MRE）／cAMP応答配列（CRE）促進ルシフェラーゼレポータープラスミドを過渡的に形質移入されたCHO細胞とインキュベートされた。ルシフェラーゼが化合物によって誘発されると、測定のために光信号を生成するように、その特異的な基質が活性化され得る。

【0326】

このアッセイに使用された材料は、このアッセイに使用された材料は、(i)細胞系：チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞（ATCC）、(ii)ウシ胎仔血清（FBS）（Biochrom Co.）、(iii)培養培地：10%のFBSで補充されたRPMI1640（Invitrogen Co.）、(iv)LIPOFECTAMI

NE (商標) 2000 試薬 (Invitrogen Co.)、(v) プラスミド: pCMV-ヒトGLP1R および pGL3-1905 レポータープラスミド、(vi) GLP1 (7-36 アミド) ペプチド (Sigma Co.)、ならびに (vii) BRIGHT-GL0 (商標) ルシフェラーゼアッセイ系 (Promega Co.) を含んだ。

【0327】

このアッセイに使用された機器は、(i) Forma 二酸化炭素インキュベーター (Thermo Forma Co.) および (ii) Flexstation 3 (Molecular Device Co.) を含んだ。

【0328】

アッセイ前に、CHO 細胞を 96 ウェルプレート上に播種する。最初に、大きい細胞培養フラスコ中の培養培地を取り除き、廃棄する。細胞層が分散されるまで (2~3 分)、0.7 ml のトリプシン-EDTA 溶液をフラスコに添加し、次いで、6 ml の培養培地を添加し、静かに混合する。細胞数を数え、約 $2.5 \times 10^5 / \text{ml}$ に希釈した。96 ウェルプレートの各ウェルに、100 μl の細胞懸濁液を添加した。培養プレートを、5% の CO_2 の 37℃ のインキュベーターで、終夜インキュベートした。2 日目に、3 nM の GLP1 を含有する培地とともに、化合物を 25 μM および 5 μM からの濃度に希釈し、混合した。

【0329】

次いで、化合物の溶液をウェル当り 40 μl のウェルの中に移した。各試料の 3 つの複製物について、各データ点が検査された。最終濃度は、25 μM および 5 μM である。100 nM の GLP1 ペプチドで処理された細胞は、正の対照であり、培地を含む細胞は、負の対照として使用され、それぞれについて複製物は 6 つである。次いで、5% の CO_2 インキュベーターで、プレートを 37℃ で 5~6 時間インキュベートした。100 μl の Bright-Glo (商標) ルシフェラーゼ基質を各ウェルに添加し、旋回振盪機上でプレートを 2 分間振盪した。溶解物を白い検出プレートの中に形質移入し、ルミノメーターで測定した。

【0330】

我々のデータ分析において、我々は、 $\text{信号} / \text{基礎比} = \text{RLU GLP1 (3 nM)} / \text{RLU 基礎}$ と定義した。化合物の活性は、 $\text{信号} / \text{基礎比} = \text{RLU 化合物} / \text{RLU 基礎}$ と定義した。感作物質の活性は、 $\text{RLU 化合物} / \text{RLU GLP1 (3 nM)}$ と定義される C. S. E により決定される。CV は、0.15 未満のはずである。

【0331】

実施例 26: インスリン分泌アッセイ

GLP-1 は、 β 細胞上のその受容体を介してグルコース依存様式でインスリン分泌を刺激する。未変性 GLP-1 受容体上での化合物の有効性を検査するために、ラットインスリノーマ細胞系 (INS-1) を利用した。この細胞系は、生理的な範囲のグルコース濃度に応答してインスリンを分泌する。

【0332】

このアッセイに使用された材料は、(i) 細胞系: INS-1 インスリノーマ細胞 (ATCC)、(ii) ウシ胎仔血清 (FBS) (Biochrom Co.)、(iii) 培養培地: 10% の FBS で補充された RPMI 1640 (Invitrogen Co.)、(iv) 10 mM の HEPES (Invitrogen Co.)、(v) 4 mM の L-グルタミン (Invitrogen Co.)、(vi) 1 mM のピルビン酸ナトリウム (Invitrogen Co.)、(vii) 0.1 mM の 2-メルカプトエタノール (Invitrogen Co.)、(viii) アッセイ緩衝液: 114 mM の NaCl、4.7 mM の KCl、1.2 mM の KH_2PO_4 、1.16 mM の MgSO_4 、20 mM の HEPES、2.5 mM の CaCl_2 、および pH 7.4 の 25.5 mM の NaHCO_3 (NaOH で調節) を含有する HEPES 平衡化塩溶液 (HBSS)、(ix) グルコース (Sigma Co.)、(x) ツル血清アルブミン (Sigma Co.)、(xi) ポリ-リジン (Sigma Co.)、(xii) GLP-1 (7~36

アミド) (Sigma Co.)、および (x i i i) インスリン E L I S A 検査キット (X i a m e n B o s o n B i o t e c h n o l o g y C o. , C h i n a) を含んだ。

【0333】

このアッセイに使用された機器は、(i) Forma二酸化炭素インキュベーター (T h e r m o F o r m a C o.) および (i i) F l e x s t a t i o n 3 (M o l e c u l a r D e v i c e C o.) を含んだ。

【0334】

1日目に、ポリリジンコーティングした96ウェルプレートにおいて、200 μ Lの培地に0.7~0.8 $\times$ 10⁵/ウェルの密度で、INS-1細胞を播種した。3日目に培養培地を交換した。4日目にアッセイを実施した。3mMのグルコースを含有するHBSSで、INS-1細胞を2回洗浄した。最初の洗浄は、ただすばやくすすいだけであった。2回目の洗浄では、HBSSを細胞上に2時間放置した。次いで、検査化合物は、15mMのグルコースを含有するHBSSで一連の濃度に希釈された。標準対照としてGLP-1ペプチド(100nM)が使用された。96ウェルプレートにおいて、検査量は、100 μ L/ウェルである。細胞を検査化合物とともに1時間インキュベートした。ELISA検査のために、氷上の等容量の2%のBSA溶液の中に上清を吸引した。ELISAキットを使用して、インスリンを検出した。読み取りは、463nMでFlexstat上で行われた。

【0335】

実施例27：競合結合アッセイ

検査化合物の受容体親和性(Kd)および密度(Bmax)を決定するために、相同競合結合アッセイを使用した。高レベルのhGLP1受容体表面発現を確実にするために、GLP-1受容体膜調製物は、ヒトGLP1受容体を安定して発現したHEK-293C3細胞系からの未精製膜調製物であった。膜調製物は、[125I]-GLP-1について、0.23nMのKdを示した。正の対照としてGLP1受容体の完全作用物質であるエキセンディン-4を使用した。

【0336】

このアッセイに使用された材料は、(i)放射性リガンド：[125I]GLP-1(7-36)(Perkin Elmer Co.)、(i i)エキセンディン-4(Sigma Co.)、(i i i)シンチレーション液体：Betaplate scint(Perkin Elmer Co.)、(i v)フィルターマットB(Perkin Elmer Co.)、(v i)試料袋(Perkin Elmer Co.)、(v)カセット：Microbeta 1450-104(Perkin Elmer Co.)、(v i)結合緩衝液：濾過され、4℃で保管された、50mMのHEPES、pH7.4、5mMのMgCl₂、1mMのCaCl₂、2mMのEDTA、0.02%のTween20；アッセイの日に5 μ g/mLのアプロチニンを含む作業アッセイ緩衝液を調製するためにアプロチニンを添加、(v i i)洗浄緩衝液：濾過され、4℃で保管された、50mMのHEPES、pH7.4、500mMのNaCl、0.1%のBSA、および0.05%のTween20、(v i i i)フィルターマットブロッキング緩衝液：0.33%のポリエチレンイミン、ならびに(i x)フィルターマット洗浄緩衝液：濾過され、4℃で保管された、50mMのHEPES、pH7.4および0.5%のBSAを含んだ。

【0337】

このアッセイに使用された機器は、(i)Microbeta Plus 1450-011(Wallac Co.)、(i i)熱封機1295-012(WALLAC Co.)、および(i i i)セルハーベスター96Mach III M(Tomtec Co.)を含んだ。

【0338】

ウェル当たり50 μ Lの結合緩衝液で、滴定した非標識競合物を調製した。NSB対照と

して非標識エキセンディン4 (100 nM) を使用した。2 ~ 3 μ g / ウェルの濃度で膜溶液を調製し、次いで、競合物および50 pMの[125I] GLP-1 (7-36) を混合した。100 rpmで10分間、混合物を振盪機上に置き、次いで、室温で60分間インキュベートした。濾過前に、印刷フィルターマットを20 mLの0.33%ポリエチレンイミンで40 ~ 60分間コーティングし、次いで、30 mLのフィルターマット洗浄緩衝液で洗浄した。セルハーベスターを使用して、結合反応混合物をブロックフィルターマット上に回収した。次いで、フィルターマットを乾燥させ、試料袋にシンチレーション液体とともに密封した。熱封後、計数のために試料袋をMicrobetaフィルターカセットの中に設置した。

【0339】

10

表1 A、2 A、および3 Aに列举される代表的な化合物である1 ~ 327は、上記の実施例およびスキームに記載される方法を使用して調製された。これらの化合物は、また、上記の実施例に記載される生物検定プロトコルを使用して検査され、表1 B、2 B、および3 Bに要約される生物学的活性も示され、ここで、Aは60%超の値を表し、Bは40 ~ 60%の値を表し、Cは20 ~ 40%の値を示し、Dは10 ~ 20%の値を表し、Eは10%未満の値を表す。表中の各化合物の活性は、指定される濃度での対照の活性の割合として表される。表1 A、表2 A、および表3 A中の化合物は、それぞれ、表1 B、表2 B、および表3 B中の検査化合物に対応することも留意する。例えば、表1 A中の化合物1は、表1 B中の化合物1 Aに対応し、表2 A中の化合物228は、表2 B中の検査化合物7 Aに対応し、表3 A中の化合物162は、表3 B中の検査化合物11 Aに対応する。さらに、表1 B、2 B、および3 Bに使用される濃度 (conc.) 単位は、マイクロモル、すなわち、 μ Mである。

20

【0340】

(表1 A) 作動活性のみを示す代表的な化合物

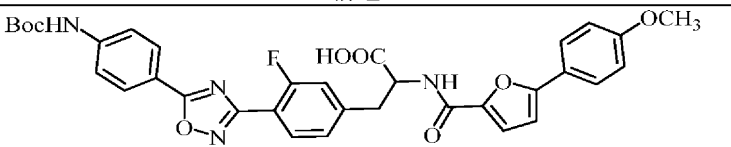
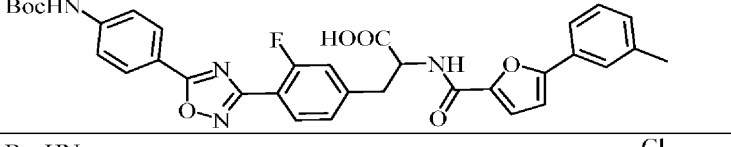
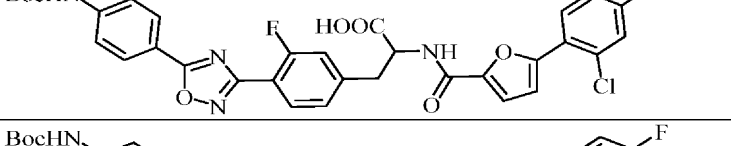
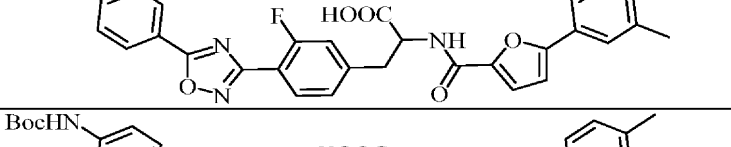
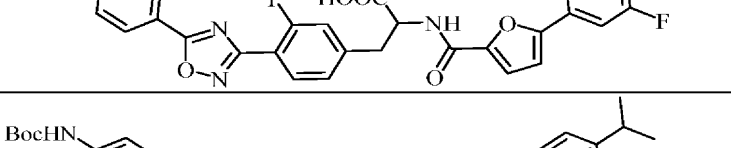
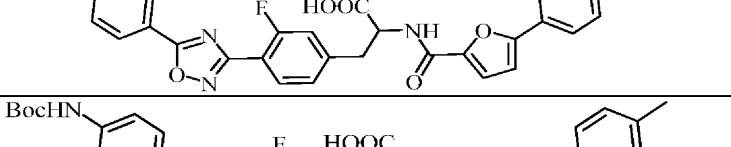
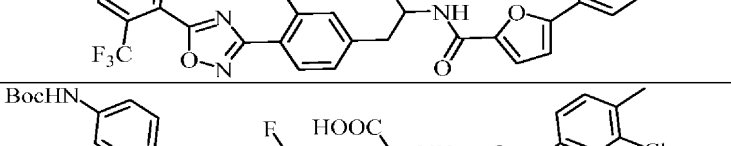
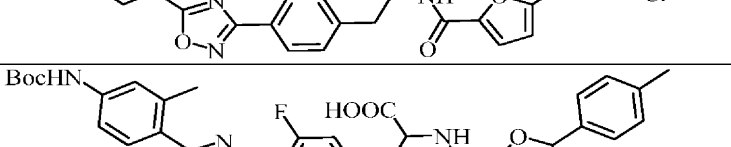
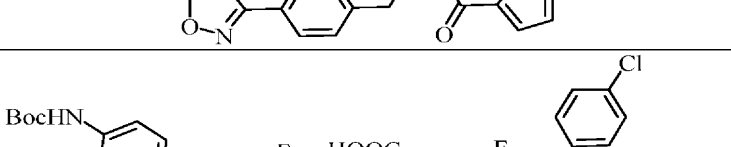
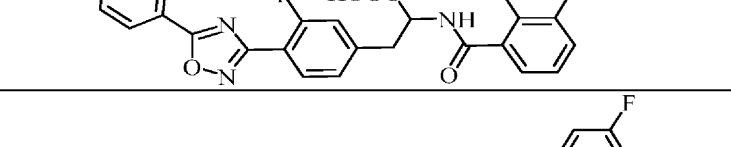
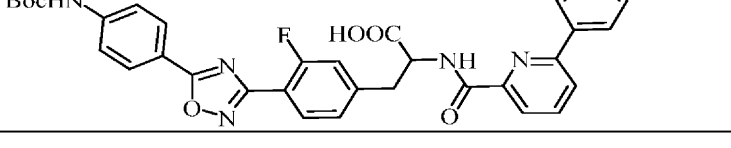
番号	構造	方法	MS / HNMR
1		A	601(M-H)-
2		A	650(M-H)-
3		A	673(M+H)+
4		A	585(M-H)-
5		A	580(M-H)-
6		A	625(M-H)- 9.89 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.0 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.71-4.77 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)
7		A	649(M-H)-
8		A2	654(M-H)-

10

20

30

40

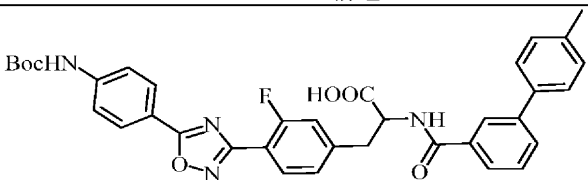
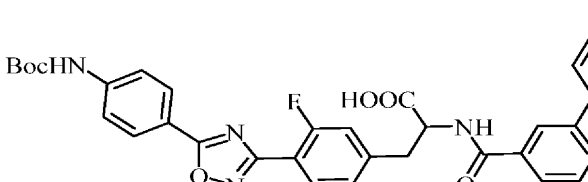
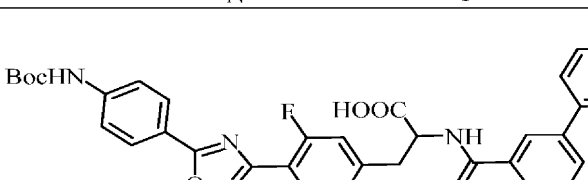
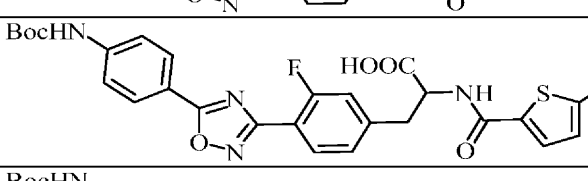
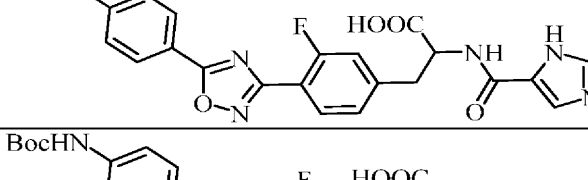
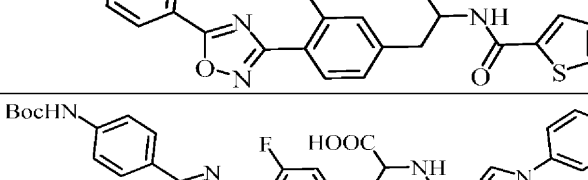
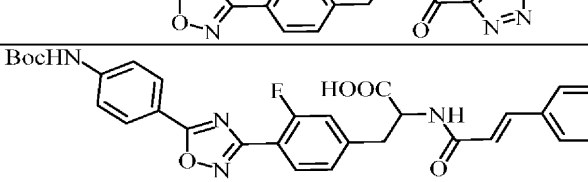
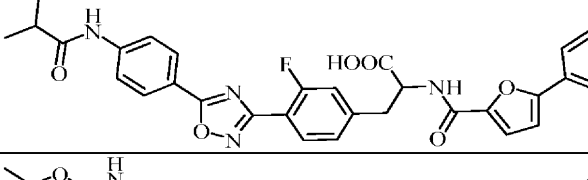
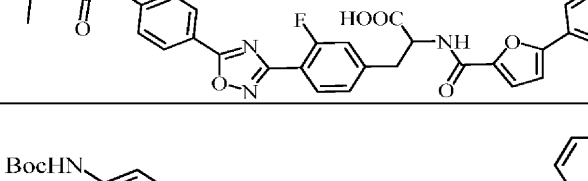
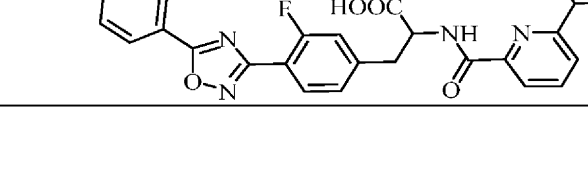
番号	構造	方法	MS / HNMR
9		A2	641(M-H)-
10		A2	625(M-H)-
11		A2	679(M-H)-
12		A2	643(M-H)-
13		A2	643(M-H)-
14		A2	653(M-H)-
15		A2	693(M-H)-
16		A2	659(M-H)-
17		A2	639(M-H)-
18		A3	634(M+H)+
19		A3	639(M-H)-

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
20		A3	635(M-H)-
21		A3	639(M-H)-
22		A3	689(M-H)-
23		A2	628(M-H)-
24		A2	627(M-H)-
25		A2	627(M-H)-
26		A5	680(M-H)-
27		A	674(M-H)-
28		A	595(M-H)-
29		A	611(M-H)-
30		A3	636(M-H)-

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
31		A1	657(M-H)-
32		A1	636(M-H)-
33		A1	649(M-H) 9.91(s, 1H), 8.89 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8Hz, 2H), 8.01(t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.71-7.76 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.54(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.46(d, J = 12.0Hz, 1H), 7.41 (d, J = 12.0Hz, 1H), 7.31(d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.74-4.80(m, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.16-3.20 (m, 1H), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
34		A1	664(M-H) 9.92(s, 1H), 8.81(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.07(d, J = 8.8Hz, 2H), 8.01 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.96(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.65-7.77(m, 5H), 7.36-7.54 (m, 4H), 4.71-4.77(m, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.08-3.14(m, 1H), 1.50(s, 9H)
35		A1	663(M-H) 9.92(s, 1H), 8.89 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.99-8.02 (m, 2H), 7.79(d, J = 7.6Hz, 2H), 7.70-7.75(m, 3H),

10

20

30

40

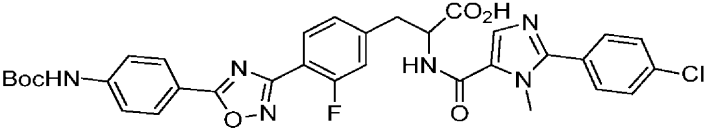
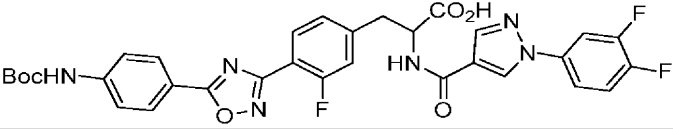
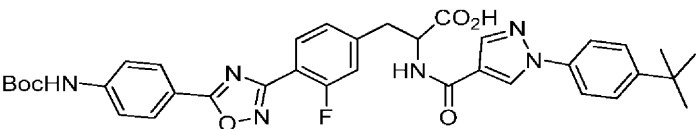
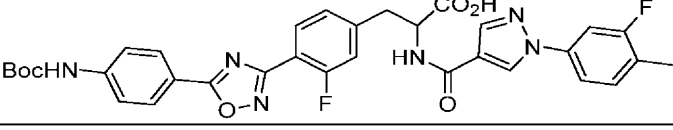
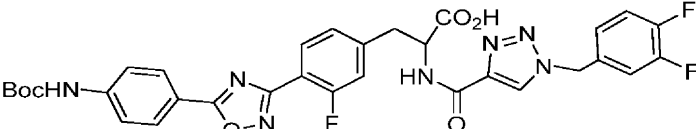
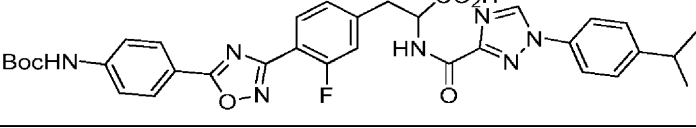
番号	構造	方法	MS / HNMR
			1.49(s, 9H).
42		A2	625(M-H) 12.9(brs, 1H), 9.91(s, 1H), 8.06(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.99 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.88(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.70-7.74 (m, 3H), 7.37(d, J = 12.0Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.0Hz, 1H), 4.77-4.82(m, 1H), 3.16-3.26 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.50(s, 9H)
43		A2	645(M-H)
44		A5	629(M-H)
45		A5	632(M+H)
46		A2	690(M-H) 9.93(s, 1H), 8.76(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 2.4Hz, 2.4Hz, 1H), 8.05-8.07 (m, 3H), 7.98(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.69-7.73(m, 3H), 7.38 (d, J = 12.4Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75-4.81(m, 1H), 3.16-3.26 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).
47		A5	655(M-H)
48		A2	626(M-H)

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
49		A2	659(M-H) 9.93(s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.95 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.70-7.79(m, 6H), 7.56(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.27-7.33(m, 2H), 4.63-4.72(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.16-3.26 (m, 2H), 1.50(s, 9H)
50		A5	647(M-H)
51		A5	667(M-H) 9.94(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.57(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.07(d, J = 8.8Hz, 2H), 8.00 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.71-7.76(m, 4H), 7.53(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.42(d, J = 11.6Hz, 1H), 7.37(d, J = 7.6Hz, 1H), 4.75-4.77(m, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.10-3.16(m, 1H), 1.51(s, 9H), 1.31(s, 9H)
52		A5	643(M-H)
53		A5	662(M-H) 8.37(s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8Hz, 2H), 8.03(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.23-7.34 (m, 4H), 7.13-7.16 (m, 1H), 5.62(s, 2H), 4.91-4.98 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 1.55 (s, 9H)
54		A5	654(M-H) 9.94(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.84(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.07(d,

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
			J = 8.8Hz, 2H), 7.99(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.80(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.71(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.35-7.43(m,2H), 4.75-4.83(m, 1H), 3.19-3.26 (m, 2H), 2.93-3.10(m, 1H), 1.50(s, 9H),1.23(d, J = 7.2Hz, 6H).
55		A5	657(M-H)
56		A5	643(M-H)
57		A5	647(M-H)
58		A5	669(M-H)
59		A5	679(M-H) 9.94(s, 1H), 8.71(s, 1H) , 8.49(s, 1H), 8.04-8.10 (m, 5H), 7.88-7.90 (m, 3H), 7.70(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 6.93(s,1H), 4.19-4.21(m, 1H), 3.21-3.27 (m, 2H), 1.49(s, 9H)
60		A5	644(M-H) 9.91(s, 1H), 8.80(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.04(d, J = 8.8Hz, 2H),7.98 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.68-7.73(m, 4H), 7.46(d, J = 12Hz, 1H), 7.36-7.40(m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.2Hz, 1H), 7.08(d, J = 3.6Hz, 1H), 4.69-4.75(m, 1H), 3.33(s, 2H),

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
			3.19-3.26 (m, 2H), 2.91-2.97(m, 1H), 1.48(s, 9H)
61		A5	663(M-H)
62		A9	663(M-H) 1.55 (s, 9H), 1.63 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 3.04-3.10 (m, 1H), 3.44-3.48 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 4.57 (m, 1H), 6.11 (d, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 8.00 (t, 1H), 8.10 (d, 2H).
63		A6	609(M-H)-
64		A6	677(M-H)-
65		A6	630(M-H)-
66		A6	657(M-H)-
67		A1	629(M-H)-
68		A4	642(M-H)-
69		A4	636(M-H)-

10

20

30

40

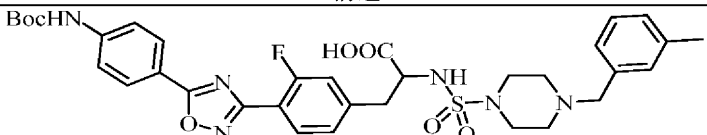
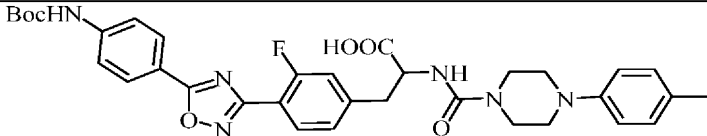
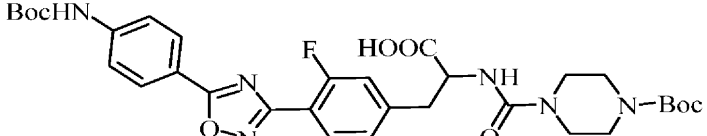
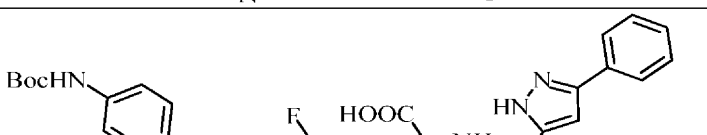
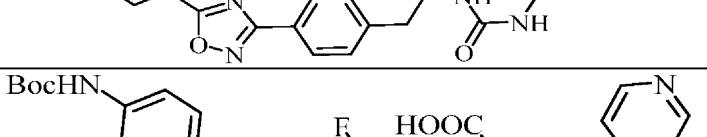
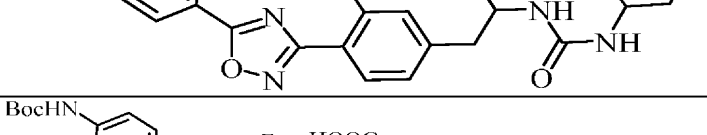
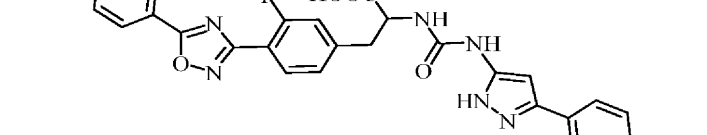
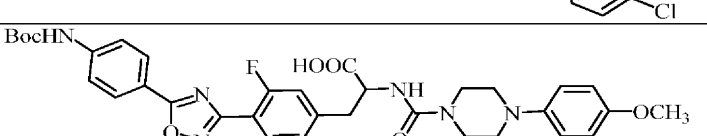
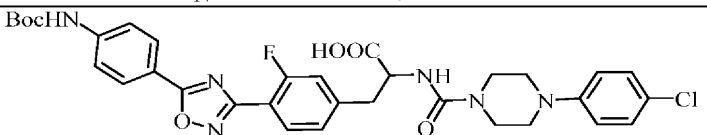
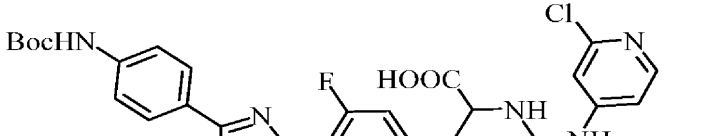
番号	構造	方法	MS / HNMR
70		A4	650(M-H)-
71		A4	630(M-H)-
72		A7	604(M+H)+
73		A7	695(M+H)+. 1.51 (s, 9H), 2.51 (s, 3H), 2.91-3.13 (m, 10H), 3.97-4.19 (m, 3H), 7.15-7.25 (d, 4H), 7.38 (dd, J = 6.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.12 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)
74		A7	735(M+H)+
75		A7	681(M+H)+ 1.51 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 2.82-2.85 (m, 8H), 3.18-3.19 (m, 2H), 3.47 (s, 4H), 3.92 (m, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.90-8.06 (m, 4H), 9.94 (s, 1H)
76		A7	700(M+H)+
77		A7	685(M+H)+ 1.51 (s, 9H), 2.88-2.90 (m, 9H), 3.14-3.15 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 6.87-6.99 (m, 4H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.75-7.80 (m, 1H), 8.04-8.06 (m, 3H), 9.94 (s, 1H).

10

20

30

40

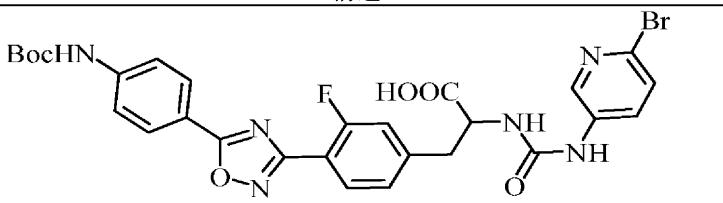
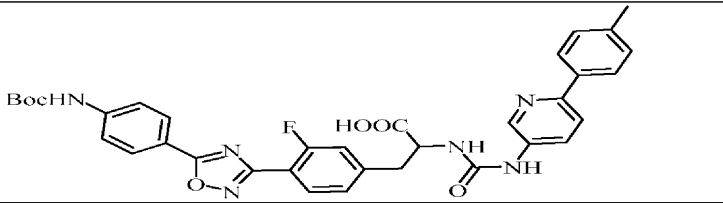
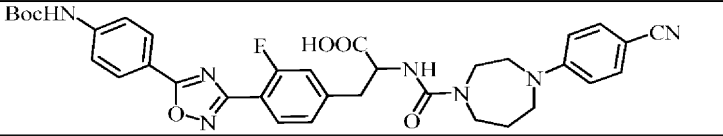
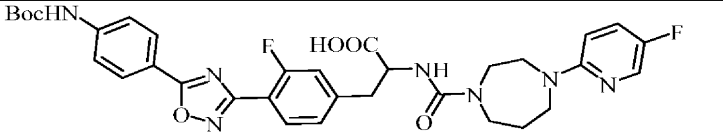
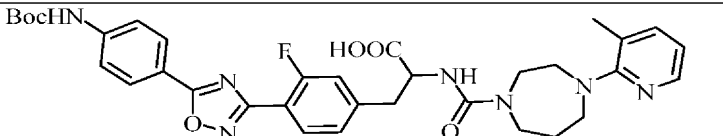
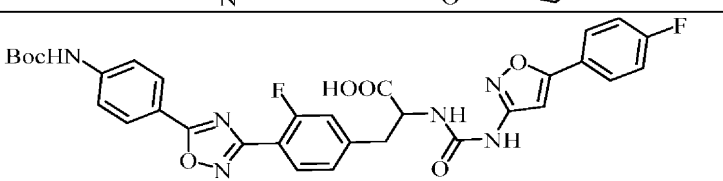
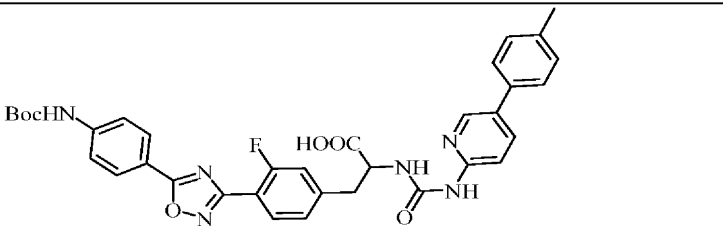
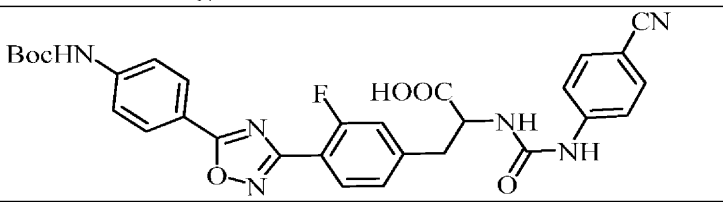
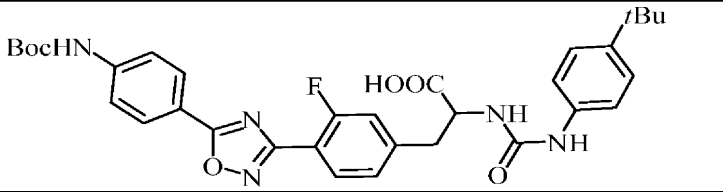
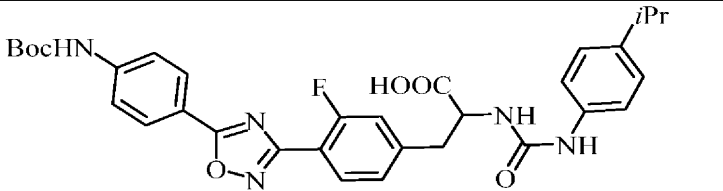
番号	構造	方法	MS / HNMR
78		A7	595(M+H)+
79		A8	643(M-H)-
80		A8	653(M-H)-
81		A8	628(M+H)+
82		A8	561(M-H)-
83		A8	662(M+H)+
84		A8	675(M+H)+
85		A8	663(M-H)-
86		A8	595(M-H)-
87		A8	574(M-H)-

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
88		A8	639(M-H)-
89		A8	651(M-H)-
90		A8	668(M-H)-
91		A8	662(M-H)-
92		A8	657(M-H)-
93		A8	645(M-H)-
94		A8	651(M-H)-
95		A8	585(M-H)-
96		A8	616(M-H)-
97		A8	602(M-H)-

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
98		A8	655(M-H)-
99		A8	643(M-H)-
100		A8	685(M-H)-
101		A8	650(M-H)-
102		A8	622(M-H)-
103		A8	655(M-H)-
104		A8	614(M-H)-
105		A8	670(M-H)-
106		A8	653(M-H)+

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
107		A8	673(M+H)+
108		A	703(M-H) 9.93(s, 1H), 8.51(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.03(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.93 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.72(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.67(d, J = 8.0Hz, 2H) 7.53(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.47(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.31(d, J = 12Hz, 1H), 7.25(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.11(d, J = 8.0Hz, 2H), 4.58-4.64(m, 1H), 3.47-3.51(m, 2H), 3.21-3.26 (m, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 1.51(s, 9H)
109		A15	677(M-H)-
110		A15	1.53(s, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 4.86-5.01 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.59-7.73 (m, 6H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.06-8.14 (m, 3H), 8.62-8.63 (m, 1H).
111		A15	
112		A15	661(M-H) 9.92(s, 1H), 8.84(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.04(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.75-7.81 (m, 3H),

10

20

30

40

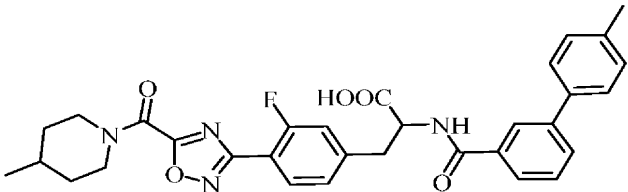
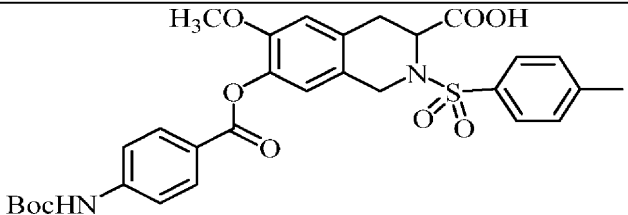
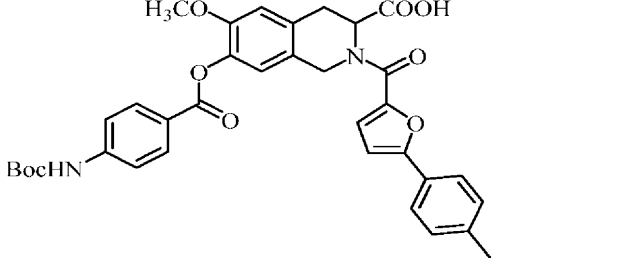
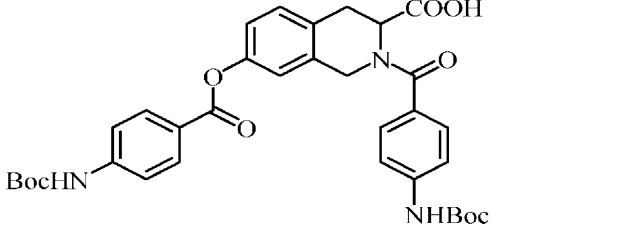
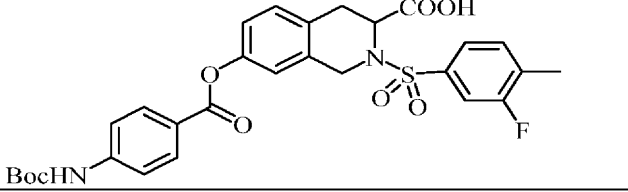
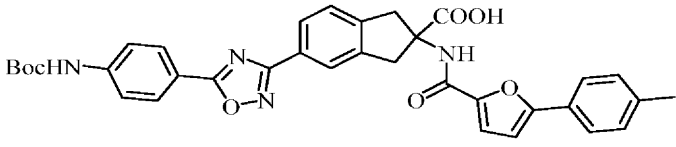
番号	構造	方法	MS / HNMR
			7.70(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.40(t, J = 7.2Hz, 1H), 7.25(t, J = 8.8Hz, 1H), 7.16(d, J = 3.6Hz, 1H), 7.02(d, J = 3.6Hz, 1H), 4.73-4.79(m, 1H), 3.16-3.26 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.49(s, 9H)
113		A12	641(M+H)+
114		A12	641(M+H)+
115		A11	609(M-H)
116		A11	610(M-H) 9.88(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.58-8.60(m, 1H), 8.01(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.87(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.65 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.25-7.33(m, 4H), 7.15(d, J = 3.6Hz, 1H), 7.02(d, J = 3.6Hz, 1H), 4.90-4.93(m, 1H), 4.60-4.62(m, 1H), 3.11-3.25 (m, 2H), 2.33(s, 3H), 1.27(d, J = 7.0Hz, 6H).
117		A11	620(M+H)+
118		A11	563(M-H)-
119		A11	583(M-H)

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
120		A11	571.2(M+H) ⁺ 0.92 (d, 3H), 1.05-1.18 (m, 2H), 1.62-1.82 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.36-3.39 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 7.29-7.55 (m, 5H), 7.61 (d, 2H), 7.78 (dd, 2H), 7.95 (t, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 13.01 (brs, 1H)
121		D	595 (M-H) ⁻
122		D	625 (M-H) ⁻
123		D	631(M+H) ⁺
124		D	609(M+H) ⁺
125		C	621(M+H) ⁺ 1.56 (s, 9 H), 2.36 (s, 3 H), 3.62-3.65 (m, 2 H), 3.79-3.81 (m, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 7.23 (m, 3 H), 7.41 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.96-8.00 (m,

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
			2 H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).
126		B	657(M,M-2)- 1.50(s, 9H) 3.20-3.35 (m, 2H) 4.80 (m, 1H) 7.40-7.62 (m, 5H) 7.65-7.89(m, 6H) 7.95-8.09 (m, 4H) 8.94 (d, 1H) 9.92 (s, 1H).
127		B	653(M-H)- 1.22(d,6H) 1.50(s,9H) 2.89-2.95 (m,1H) 3.18-3.29 (m,2H) 4.70-4.76 (m, 1H) 7.02 (d, 1H) 7.17 (d, 1H) 7.33-7.38 (m, 3H) 7.45 (d, 1H) 7.70 (d, 2H) 7.82 (d, 2H) 7.99 (t, 1H) 8.06 (d, 2H) 8.76 (d, 1H) 9.91 (s, 1H).
128		B	675(M,M-2)- 1.50(s, 9H) 3.19-3.29 (m, 2H) 4.72-4.82 (m, 1H) 7.37-7.45 (m, 3H) 7.55-7.73(m, 6H) 7.84-8.09 (m, 5H) 8.92 (d, 1H) 9.92 (s, 1H).
129		B	663(M-H)- 1.20(d,6H) 1.49 (s, 9H) 2.86-2.89 (m, 1H) 3.25- 3.41 (m, 2H) 4.88-4.96 (m, 1H) 7.18-7.25 (m, 4H) 7.39-7.51 (m, 3H) 7.64-7.71 (m, 4H) 7.85-8.03 (m, 5H) 9.02-9.06 (m, 1H).
130		B	675(M,M-2)- 1.50(s, 9H) 3.20-3.35 (m, 2H) 4.80 (m, 1H) 7.35-7.47 (m, 2H) 7.58-7.73(m, 5H) 7.82-7.91 (m, 3H) 8.00-8.07 (m, 4H) 8.96 (d, 1H) 9.94 (s,

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
			1H).
131		B	610(M+H)+ 0.72-0.75 (m, 2H) 0.96-1.01 (m, 2H) 1.50 (s, 9H) 1.93-1.97 (m, 1H) 3.17-3.26(m, 2H) 4.68-4.75 (m, 1H) 7.00 (d, 1H) 7.15-7.19 (m, 3H) 7.36-7.45 (m, 2H) 7.70 (d, 2H) 7.77 (d, 2H) 7.99 (t, 1H) 8.06 (d, 2H) 8.75 (d, 1H) 9.93 (s, 1H).
132		B	725(M,M-2)-
133		B	649(M-H)-
134		B	625(M-H)-
135		B	677(M-H)-
136		B	679(M-H)-
137		B	653(M-H)-
138		B	585(M+H)+
139		B	683(M-H)-
140		B	667(M-H)- 1.51(s, 9H) 3.19-3.29 (m, 2H) 4.72-4.82 (m, 1H) 7.32-7.45 (m, 5H) 7.56-7.60(m, 2H) 7.70-7.74(m, 3H) 7.83-

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
			8.08(m, 5H) 8.90 (d, 1H) 9.92 (s, 1H).
141		B	639(M-H)-
142		B	621(M-H)-
143		B	663(M-H)-
144		B	609(M-H)- 0.73-0.77 (m, 2H) 0.88-0.93 (m, 2H) 1.51 (s, 9H) 1.51-1.55 (m, 1H) 3.10-3.26(m, 2H) 4.73 (m, 1H) 7.36-7.44 (m, 3H) 7.51 (d, 1H) 7.72-7.80 (m, 4H) 8.01 (t, 1H) 8.08 (d, 2H) 8.85 (d, 1H) 9.92 (s, 1H)
145		B	641(M-H)-
146		B	653(M-H)-
147		B	637(M-H)-
148		B	625(M-H)-
149		B	687(M,M-2)-
150		B	623(M+H)+
151		B	627(M+H)+

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
152		B	621(M-H)-
153		B1	598(M-H)-
154		B1	611(M-H)-
155		B1	581(M-H)-
156		B1	581(M-H)
157		B1	583(M+H)+
158		B2	635(M-1)
159		B1	644(M-1)
160		B2	644(M-1)
161		B1	625(M-1)
162		B2	626(M-1)

10

20

30

40

【 0 3 4 1 】

(表 1 B) 作動活性のみを有する化合物の生物学的活性

化合物	濃度	活性	化合物	濃度	活性
1A	5	A	4A	10	B
1B	3.16	A	4B	3.16	B
1C	10	A	4C	1	A
1D	3.16	C	4D	1	A
1F	5	A	4F	3.16	B
1G	10	A	4G	3.16	A
1H	3.16	A	4H	3.16	A
1I	3.16	A	4I	3.16	A
1J	3.16	A	4J	3.16	B
1K	10	A	4K	1	A
1L	3.16	A	4L	3.16	B
1M	10	A	4M	3.16	A
1N	1	A	4N	3.16	C
1O	3.16	C	4O	10	A
1P	3.16	A	4P	10	A
1Q	3.16	A	4Q	3.16	A
1R	3	C	4R	3	C
1S	10	B	4S	1	B
1T	10	B	4T	1	B
1U	1	A	4U	3	B
1V	1	B	4V	3	B
1W	3	A	4W	10	B
1X	3	B	4X	10	A
1Y	10	A	4Y	3	C
1Z	10	B	4Z	10	B
2A	10	A	5A	3	B
2B	3	B	5B	3	B
2C	3	B	5C	3	A
2D	1	B	5D	3	A
2F	10	D	5F	10	A
2G	10	B	5G	10	A

10

20

30

40

化合物	濃度	活性	化合物	濃度	活性
2H	10	C	5H	5	A
2I	10	B	5I	1	A
2J	3.16	A	5J	3.16	A
2K	3.16	A	5K	1	A
2L	1	A	5L	10	A
2M	3.16	A	5M	1	A
2N	3.16	A	5N	1	A
2O	10	A	5O	3.16	A
2P	10	A	5P	10	A
2Q	3.16	A	5Q	10	A
2R	3.16	A	5R	3.16	B
2S	3.16	A	5S	10	A
2T	10	A	5T	10	A
2U	10	A	5U	10	A
2V	3.16	B	5V	10	A
2W	10	A	5W	10	A
2X	10	A	5X	10	A
2Y	3.16	A	5Y	10	A
2Z	3.16	A	5Z	10	A
3A	3.16	A	6A	10	A
3B	3.16	A	6B	3.16	B
3C	10	A	6C	10	A
3D	10	A	6D	3	C
3F	3.16	C	6F	10	A
3G	3	B	6G	1	B
3H	10	C	6H	3.16	A
3I	10	B	6I	3	C
3J	10	B	6J	10	A
3K	3	C	6K	10	A
3L	1	C	6L	1	C
3M	10	C	6M	10	C
3N	3.16	C	6N	3	B
3O	1	C	6O	1	C

10

20

30

40

化合物	濃度	活性	化合物	濃度	活性
3P	1	B	6P	1	B
3Q	1	C	6Q	1	B
3R	3	A	6R	1	A
3S	1	A	6S	1	C
3T	10	B	6T	1	C
3U	1	C	6U	3	B
3V	3	C	6V	1	C
3W	1	B	6W	3	C
3X	3	A	6X	3	B
3Y	10	A	6Y	1	A
3Z	3	A	6Z	1	B
1E	3	B	7E	1	A
2E	3	B	8E	3	A
3E	1	B	9E	1	A
4E	3	C	10E	1	A
5E	10	A	11E	3.16	A
6E	3.16	A	12E	3.16	A

【 0 3 4 2 】

(表 2 A) 感作活性のみを示す代表的な化合物

番号	構造	方法	MS / HNMR
228		A	601 (M+H)
229		A	639 (M+H)

番号	構造	方法	MS / HNMR
230		A	516 (M+H) 1.06 (m 6H) 1.28 (m 1H) 1.43 (m 2H) 1.62 (m 3H) 1.75 (m 2H) 2.07 (m 2H) 2.75 (m 2H) 3.06 (m 1H) 3.13 (m 1H) 3.90 (m 1H) 7.09 (t 2H) 7.14 (d 2H) 7.35 (d 2H) 7.73 (t 1H) 8.30 (d 1H)
231		A	561 (M+H)
232		A4	547 (M+H)
233		A4	651 (M+H)
234		A6	639 (M+H)
235		A4	633 (M+H)
236		A4	633 (M+H)
237		A	563 (M+H)
238		A	658 (M+H)

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
239		A	644 (M+H)
240		A8	649 (M+H)
241		A	604 (M+H)
242		A10	605 (M+H)
243		A	538 (M+H)
244		A	609 (M+H)
245		A	633 (M+H)

10

20

30

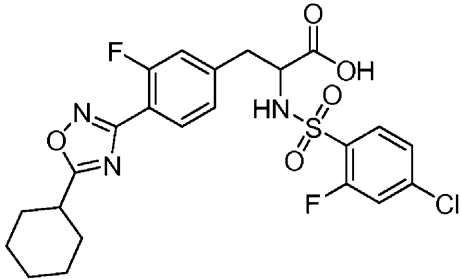
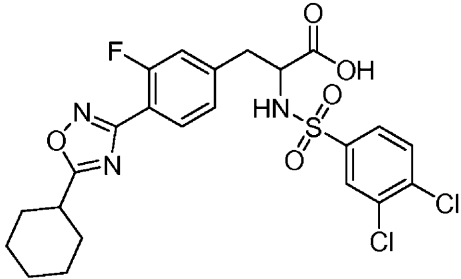
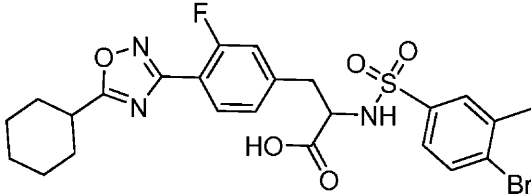
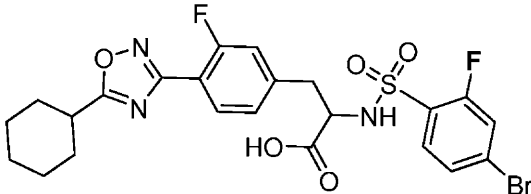
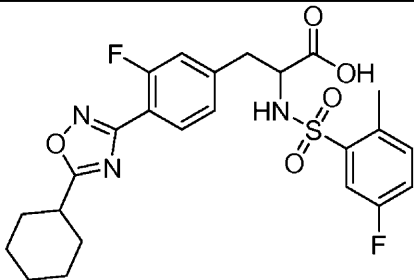
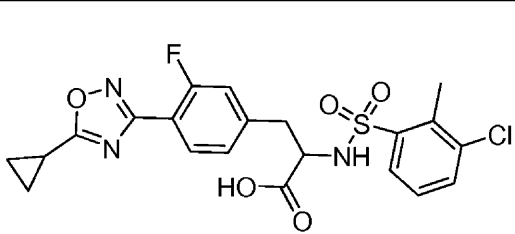
番号	構造	方法	MS / HNMR
246		A2	669 (M+H)
247		A	585 (M+H)
248		A	434 (M-H)-
249		A	550 (M-H)-
250		A	472 (M-H)- 1.18 (d 6H) 1.23 (m 2H) 1.28 (m 2H) 2.00 (m 1H) 2.42 (m 1H) 3.05 (m 3H) 7.10 (t 2H) 7.36 (d 2H) 7.60 (d 2H) 7.75 (t 1H)
251		A	514 (M-H)- 1.19 (m 2H) 1.31 (m 2H) 2.27 (s 3H) 2.44 (m 1H) 2.75 (m 1H) 3.07 (m 1H) 3.89 (m 1H) 7.04 (q 2H) 7.23 (t 1H) 7.43 (d 1H) 7.64 (m 2H) 8.62 (m 1H)

10

20

30

40

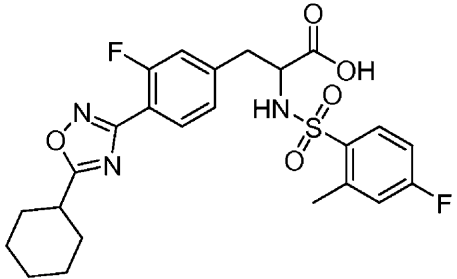
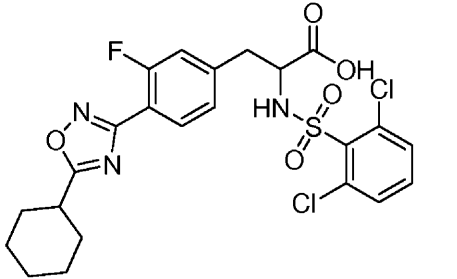
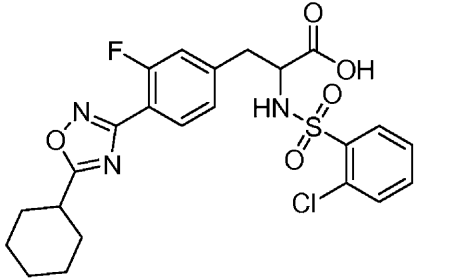
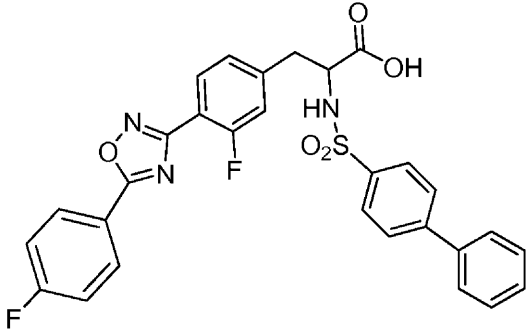
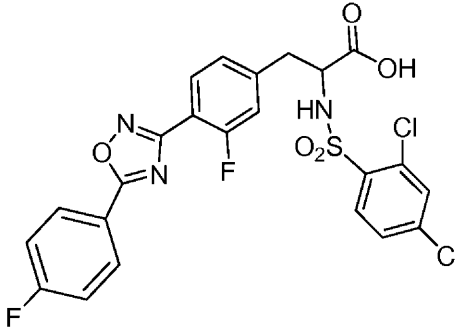
番号	構造	方法	MS / HNMR
252		A	524 (M-H)-
253		A	540 (M-H)-
254		A	564 (M-H)-
255		A	568 (M-H)-
256		A	504 (M-H)-
257		A	478 (M-H)- 1.20 (m 2H) 1.31 (m 2H) 2.27 (s 3H) 2.44 (m 1H) 2.77 (t 1H) 3.07(m 1H) 3.90 (m 1H) 7.04 (m 2H) 7.24 (m 1H) 7.43 (m 1H) 7.64 (m 2H) 8.64 (m 1H)

10

20

30

40

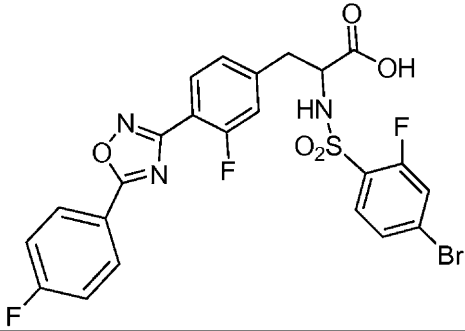
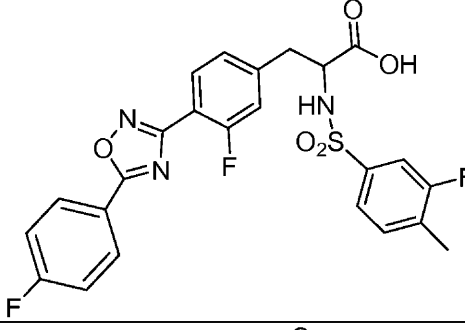
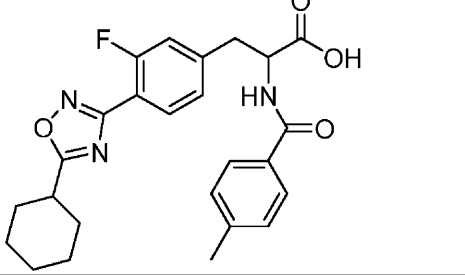
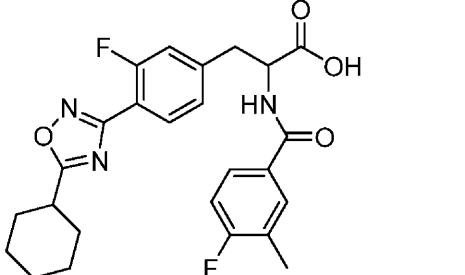
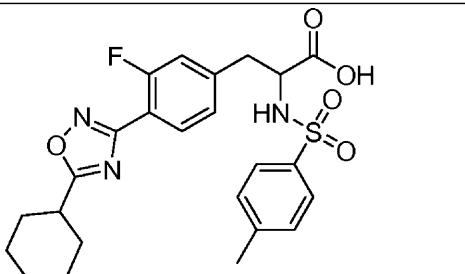
番号	構造	方法	MS / HNMR
258		A	506 (M-H)-
259		A	540 (M-H)-
260		A	506 (M-H)-
261		A	560 (M-H)-
262		A	5454 (M-H)-

10

20

30

40

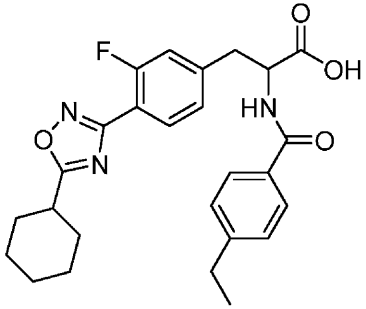
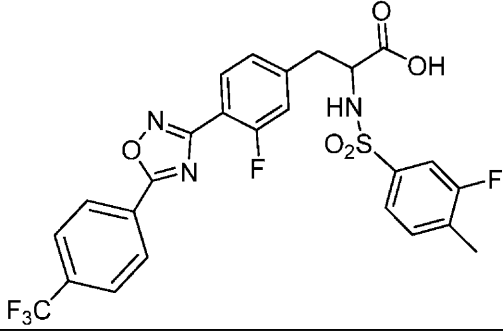
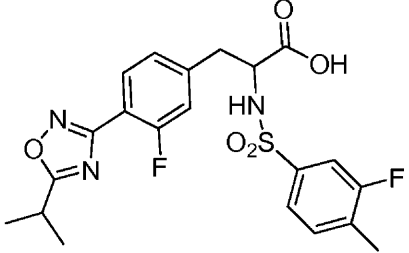
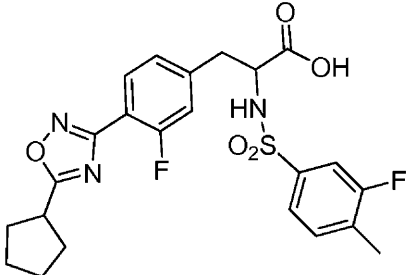
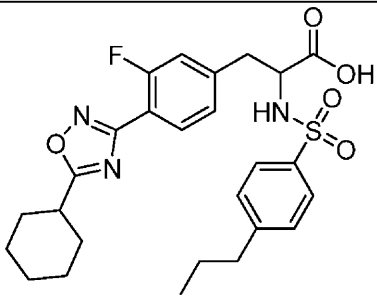
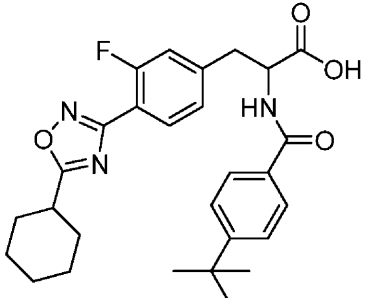
番号	構造	方法	MS / HNMR
263		A	580 (M-H)-
264		A	516 (M-H)-
265		A	450 (M-H)-
266		A	468 (M-H)-
267		A	486 (M-H)-

10

20

30

40

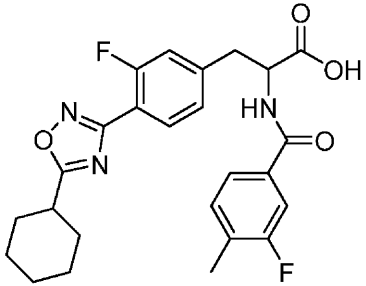
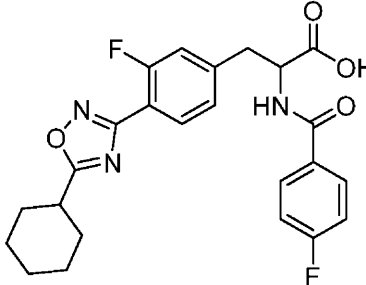
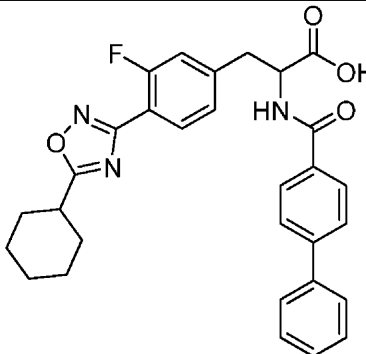
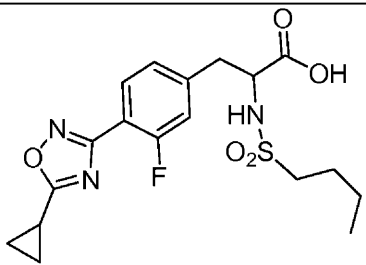
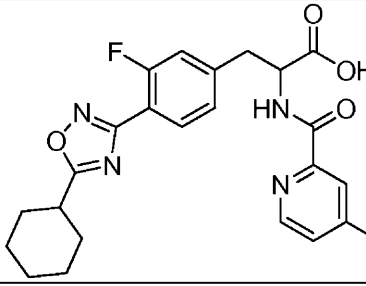
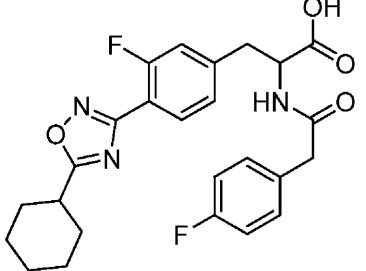
番号	構造	方法	MS / HNMR
268		A	464 (M-H)-
269		A	566 (M-H)-
270		A	464 (M-H)-
271		A	490 (M-H)-
272		A	514 (M-H)-
273		A	492 (M-H)-

10

20

30

40

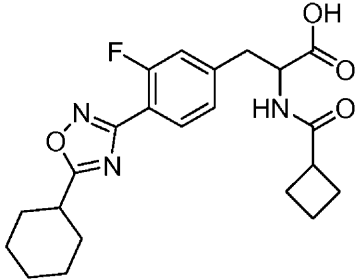
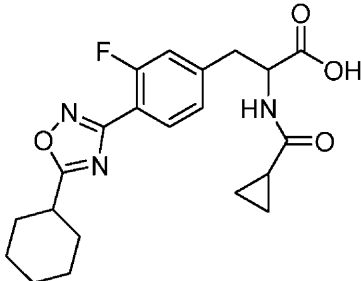
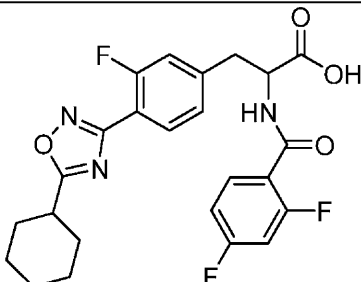
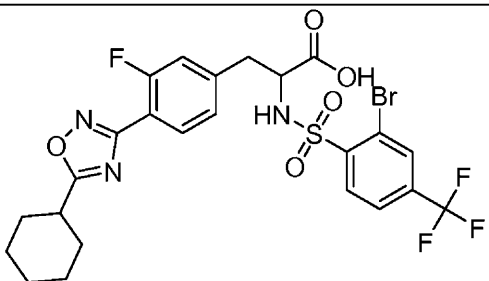
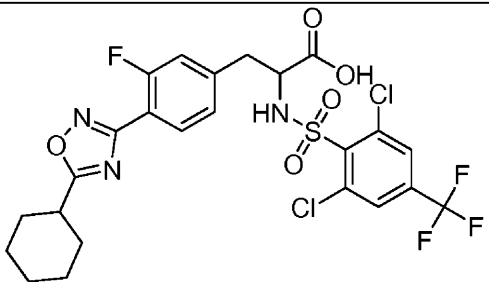
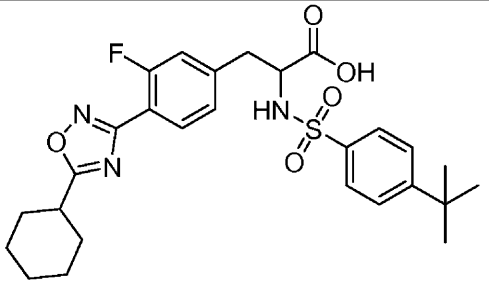
番号	構造	方法	MS / HNMR
274		A	468 (M-H)-
275		A	454 (M-H)-
276		A	512 (M-H)-
277		A6	410 (M-H)-
278		A	471 (M-H)-
279		A	468 (M-H)-

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
280		A	414 (M-H)-
281		A	400 (M-H)-
282		A	472 (M-H)-
283		A6	618 (M-H)-
284		A6	608 (M-H)-
285		A6	528 (M-H)-

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
286		A6	568 (M-H)-
287		A6	574 (M-H)-
288		A6	540 (M-H)-
289		A6	506 (M-H)-
290		A6	478 (M-H)- 1.20 (m 2H) 1.31 (m 2H) 2.27 (s 3H) 2.44 (m 1H) 2.76 (t 1H) 3.07 (dd 1H) 3.90 (dd 1H) 7.03 (q 2H) 7.23 (t 1H) 7.43 (d 1H) 7.65 (m 2H) 8.60 (m 1H)
291		A6	478 (M-H)-

10

20

30

40

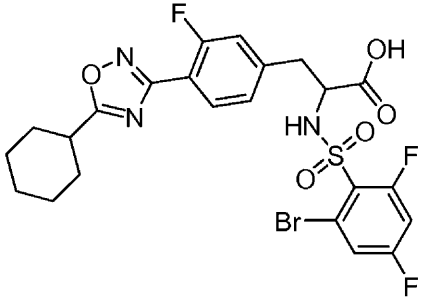
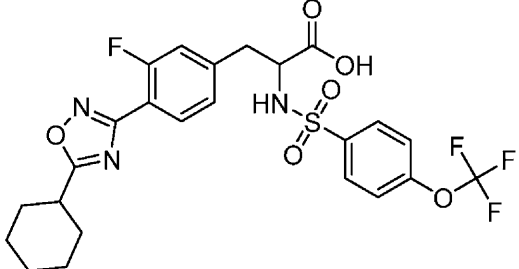
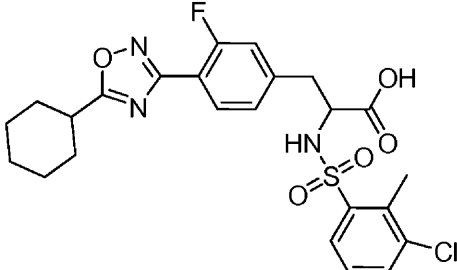
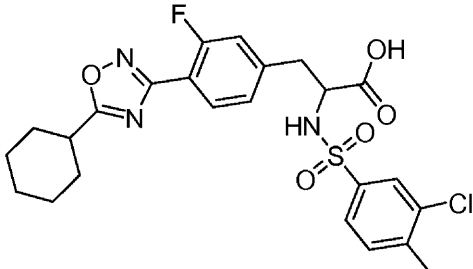
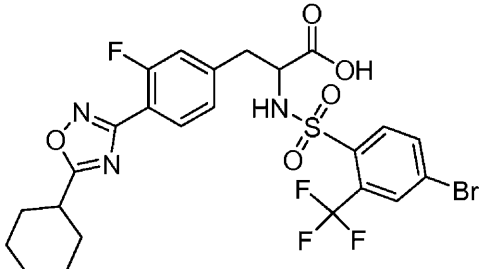
番号	構造	方法	MS / HNMR
292		A6	492 (M-H)-
293		A6	480 (M-H)-
294		B2	472 (M-H)- 1.08 (q 6H) 1.18 (m 2H) 1.31 (m 2H) 2.42 (m 1H) 2.76 (m 2H) 3.05 (dd 1H) 3.91 (m 1H) 7.10 (t 2H) 7.16 (d 2H) 7.36 (d 2H) 7.70 (t 1H) 8.27 (d 1H)
295		B1	472 (M-H)- 1.08 (q 6H) 1.18 (m 2H) 1.31 (m 2H) 2.42 (m 1H) 2.76 (m 2H) 3.05 (dd 1H) 3.91 (m 1H) 7.10 (t 2H) 7.16 (d 2H) 7.36 (d 2H) 7.70 (t 1H) 8.27 (d 1H)
296		A6	532 (M-H)-
297		A6	524 (M-H)-

10

20

30

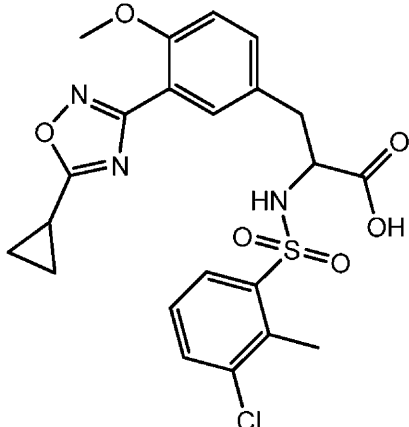
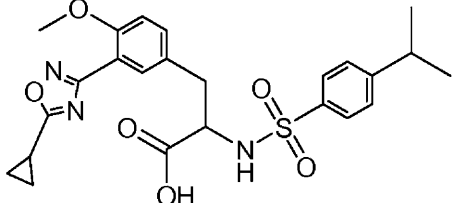
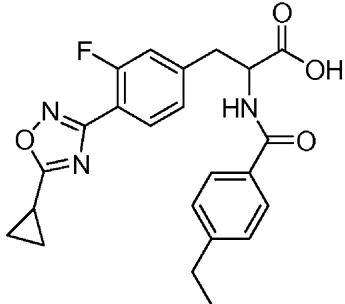
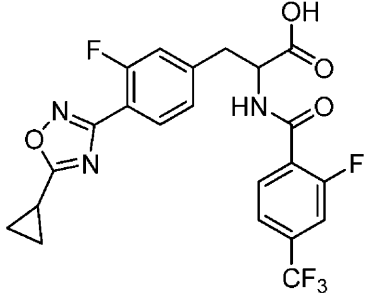
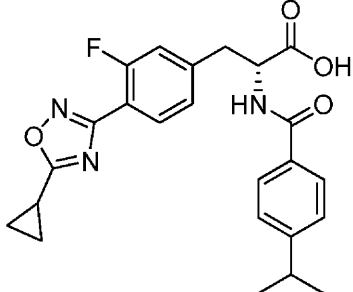
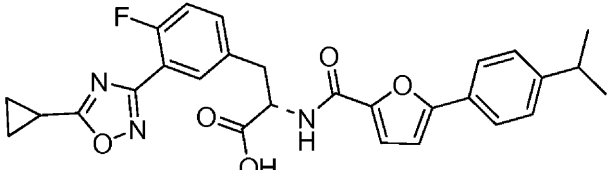
40

番号	構造	方法	MS / HNMR
298		A6	586 (M-H)-
299		A6	556 (M-H)-
300		A6	520 (M-H)-
301		A6	618 (M-H)-
302		A6	502 (M-H)-

10

20

30

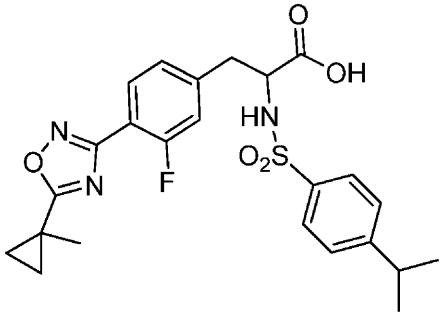
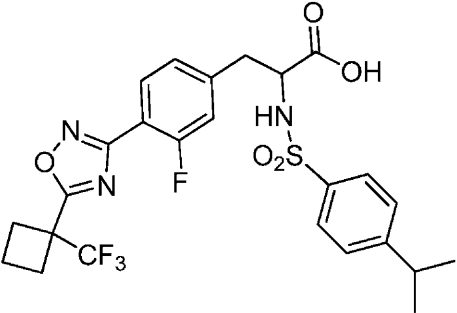
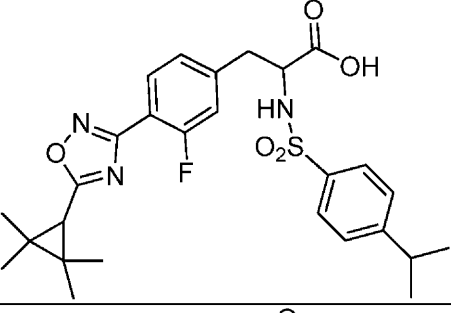
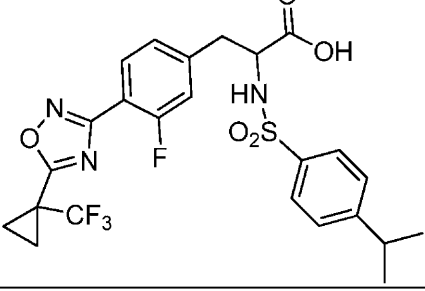
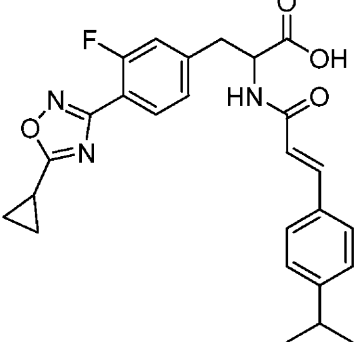
番号	構造	方法	MS / HNMR
303		B	492 (M+H)+
304		A	486 (M+H)+
305		A	422 (M-H)-
306		A	480 (M-H)-
307		B	436 (M-H)-
308		B	502 (M-H)-

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
309		A4	486 (M-H)-
310		A4	554 (M-H)-
311		A4	528 (M-H)-
312		A4	540 (M-H)-
313		A	462 (M-H)-

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
314		B	428 (M-H)-
315		A	402 (M-H)-
316		A	418 (M-H)-
317		A	486 (M-H)-
318		A	521 (M-H)-
319		B	474 (M-H)-
320		B1	436 (M-H)-
321		A10	596 (M-H)-

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS / HNMR
322		B1	382 (M-H)-
323		B1	418 (M-H)-
324		B1	462 (M-H)-
325		B1	402 (M-H)-
326		B1	382 (M-H)-
番号	構造	方法	MS / HNMR
327		B1	392 (M-H)-

10

20

30

40

(表 2 B) 感作化合物の生物学的活性

化合物	濃度	活性	化合物	濃度	活性
7A	10	A	9A	20	A
7B	10	A	9B	20	A
7C	10	A	9C	20	A
7D	10	B	9D	20	A
7F	10	A	9F	20	A
7G	10	A	9G	20	A
7H	10	A	9H	20	A
7I	10	A	9I	20	A
7J	10	A	9J	20	A
7K	10	A	9K	20	A
7L	10	A	9L	20	A
7M	10	A	9M	20	A
7N	10	A	9N	20	A
7O	10	A	9O	20	A
7P	10	B	9P	20	A
7Q	10	B	9Q	20	A
7R	10	A	9R	20	A
7S	10	A	9S	20	A
7T	10	B	9T	20	B
7U	10	A	9U	20	A
7V	5	B	9V	20	A
7W	20	A	9W	20	A
7X	5	B	9X	20	A
7Y	20	B	9Y	20	A

10

20

30

化合物	濃度	活性	化合物	濃度	活性
7Z	20	A	9Z	20	A
8A	20	A	10A	20	B
8B	20	A	10B	20	B
8C	20	A	10C	20	B
8D	20	A	10D	20	B
8F	20	A	10F	20	B
8G	20	A	10G	20	A
8H	20	B	10H	20	B
8I	20	B	10I	20	A
8J	20	A	10J	20	A
8K	20	B	10K	20	B
8L	20	B	10L	20	B
8M	20	B	10M	20	A
8N	20	A	10N	20	A
8O	20	A	10O	20	B
8P	20	A	10P	20	B
8Q	20	A	10Q	20	A
8R	20	A	10R	20	B
8S	20	A	10S	20	A
8T	20	A	10T	20	A
8U	20	A	10U	20	A
8V	20	B	10V	20	B
8W	20	A	10W	20	B
8X	20	A	10X	20	B
8Y	5	A	10Y	20	A
8Z	20	A	10Z	20	A

10

20

30

【 0 3 4 4 】

(表 3 A) 作動活性および感作活性の両方を示す代表的な化合物

番号	構造	方法	MS
163		A	655 (M+H)
164		A	572 (M+H)
165		A	625 (M+H)
166		A	575 (M+H)
167		A6	632 (M+H)
168		A2	658 (M+H)
169		A6	628 (M+H)
170		A6	625 (M+H)
171		A6	634 (M+H)

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS
172		A6	659 (M+H)
173		A6	667 (M+H)
174		A6	696 (M+H)
175		A1	637 (M+H)
176		A2	681 (M+H)
177		A2	647 (M+H)
178		A8	659 (M+H)
179		A8	654 (M+H)
180		A8	628 (M+H)
181		A	669 (M+H)
182		A1	635 (M+H)

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS
183		A4	670 (M+H)
184		A7	691 (M+H)
185		A7	667 (M+H)
186		A3	630 (M+H)
187		A7	612 (M+H)
188		A8	699 (M+H)
189		A8	681 (M+H)
190		A8	665 (M+H)
191		A8	656 (M+H)
192		A8	699 (M+H)
193		A8	642 (M+H)

10

20

30

40

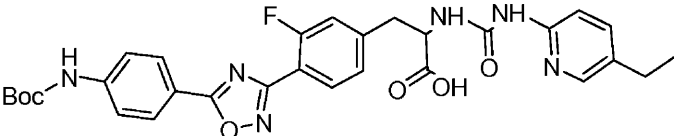
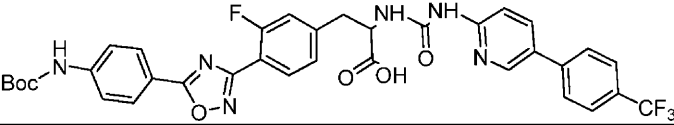
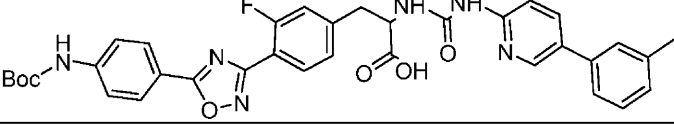
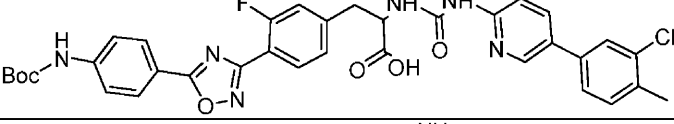
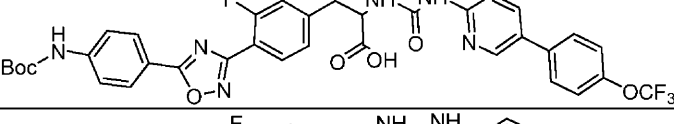
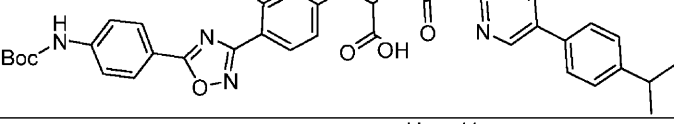
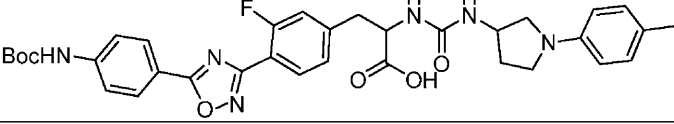
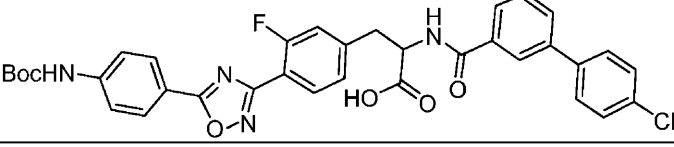
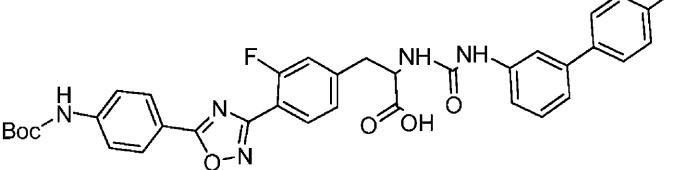
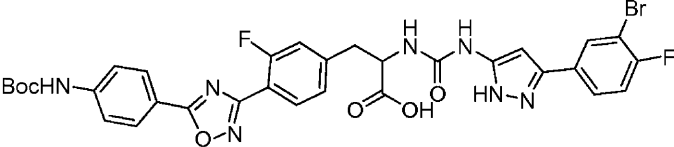
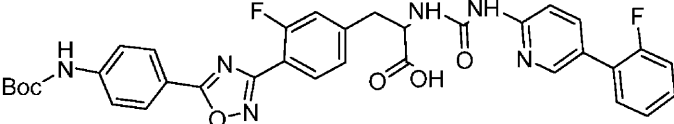
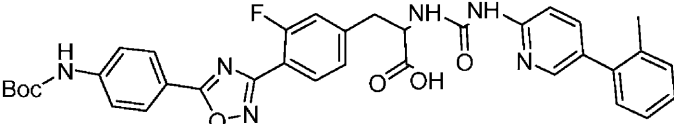
番号	構造	方法	MS
194		A8	658 (M+H)
195		A8	646 (M+H)
196		A8	665 (M+H)
197		A8	630 (M+H)
198		A8	673 (M+H)
199		A8	562 (M+H)
200		A15	645 (M+H)
201		A15	685 (M-H)
202		A8	630 (M+H)
203		A14	634 (M+H)

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS
204		A8	590 (M+H)
205		A8	707 (M+H)
206		A8	653 (M+H)
207		A8	689 (M+H)
208		A8	723 (M+H)
209		A8	681 (M+H)
210		A8	645 (M+H)
211		A8	658 (M+H)
212		A8	650 (M-H)
213		A8	725 (M+H)
214		A8	657 (M+H)
215		A8	653 (M+H)

10

20

30

40

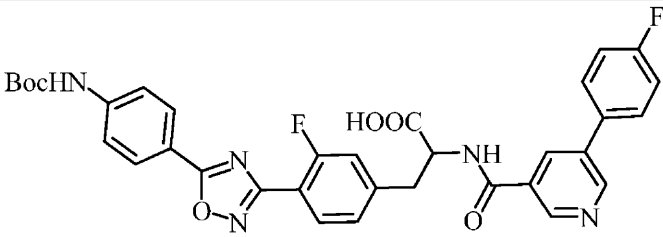
番号	構造	方法	MS
216		A8	673 (M+H)
217		A8	657 (M+H)
218		A8	639 (M+H)
219		A8	669 (M+H)
220		A8	645 (M+H)
221		A	645 (M+H)
222		A1	638 (M+H)
223		A1	638 (M+H)
224		A	641 (M+H)
225		A13	627 (M+H)
226		A1	654 (M+H)

10

20

30

40

番号	構造	方法	MS
227		A1	640 (M-H)-

【 0 3 4 5 】

(表 3 B) 作動活性および感作活性の両方を有する化合物の生物学的活性

#	感作		作動		#	感作		作動	
	濃度	活性	濃度	活性		濃度	活性	濃度	活性
11A	10	B	10	A	13A	10	A	10	A
11B	10	A	10	B	13B	10	A	10	A
11C	10	A	10	C	13C	10	A	10	A
11D	10	A	10	C	13D	10	A	10	B
11F	10	A	10	B	13F	10	A	10	A
11G	10	A	10	A	13G	10	A	3.16	A
11H	10	A	10	B	13H	10	A	10	A
11I	10	A	10	B	13I	10	A	10	B
11J	10	A	10	A	13J	10	A	10	A
11K	10	A	10	A	13K	10	A	10	A
11L	10	A	10	C	13L	10	B	10	A
11M	10	A	10	A	13M	10	A	10	A
11N	10	A	10	A	13N	10	A	10	A
11O	10	A	10	A	13O	10	A	10	B
11P	10	A	10	C	13P	10	A	10	A
11Q	10	A	10	A	13Q	10	A	10	A
11R	10	A	10	A	13R	10	C	10	A
11S	10	A	10	A	13S	10	A	10	A
11T	10	A	10	B	13T	10	A	10	A
11U	10	A	10	C	13U	10	A	10	A
11V	10	A	10	A	13V	10	A	10	A
11W	10	A	10	B	13W	10	A	10	A
11X	10	A	10	A	13X	10	A	10	A
11Y	10	A	10	C	13Y	10	B	10	A

#	感作		作動		#	感作		作動	
	濃度	活性	濃度	活性		濃度	活性	濃度	活性
11Z	10	A	10	B	13Z	10	A	10	A
12A	10	A	10	A	14A	10	A	10	A
12B	10	A	10	A	14B	10	A	10	A
12C	10	A	10	A	14C	10	B	10	A
12D	10	A	10	A	14D	10	A	10	B
12F	10	A	10	A	14F	10	A	3.16	B
12G	10	A	10	A	14G	10	A	10	A
12H	10	A	10	A	14H	10	A	3.16	A
12I	10	A	10	A					

10

【 0 3 4 6 】

上に記載される実施例は、特許請求される実施形態をどのように作製し、使用するかの完全な開示および説明を当業者に提示するために提供するものであり、本明細書に開示されるものの範囲を制限することを意図しない。当業者に明らかである修正は、添付の特許請求の範囲内であるものとする。本明細書に引用される全ての刊行物、特許、および特許出願は、それぞれのそのような刊行物、特許、または特許出願が、参照により本明細書に具体的かつ個別に示されるかのように、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/23482

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/54 (2011.01)

USPC - 514/227.8

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC - 514/227.8 (see search terms below)Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 514/234.2; 514/266.22; 514/266.31; 544/60; 544/114; 544/264 (see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

USPTO-WEST - PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB keywords: aminomethylaryl carboxamide derivatives, diabetes, phenylalanine, tyrosine, (aminomethyl)benzoyl, 1-pyrrolidinyl, GLP-1 receptor, small-molecule agonists, identification, screening assay, type 2 diabetes, treatment, extracellular domain, crystal structure, endogenous agonist, complex, binding cavity.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,191,171 B1 (DELASZLO et al.) 20 February 2001 (20.02.2001), col 4, ln 7-13, 39; col 12, ln 22 - col 13, ln 20; col 43, ln 54-65, "Example 66".	1-3, 14-15, 17-18, 26 and 28-30
Y		4-6, 16, 22-24, 27, 31, 34 and 36-40
Y	KNUDSEN et al., Small-molecule agonists for the glucagon-like peptide 1 receptor, PNAS 104(3), pp 937-942, 2007, pg 937 - pg 939; pg 941 - pg 942. http://www.jbc.org/content/285/1/723.full.pdf	4-6, 16, 22-24, 27, 31, 34 and 36-40
Y	UNDERWOOD et al., Crystal Structure of Glucagon-like Peptide-1 in Complex with the Extracellular Domain of the Glucagon-like Peptide-1 Receptor, The Journal of Biological Chemistry, 285(1), pp 723-730, 01 Jan 2010, pg 723; pg 725 - pg 730. Published, JBC Papers in Press, October 27, 2009 http://www.jbc.org/content/early/2009/10/27/jbc.M109.033829.full.pdf	4-6, 16, 22-24, 27, 31, 34 and 36-40

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 May 2011 (23.05.2011)

Date of mailing of the international search report

15 JUN 2011

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/23482

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7-13, 19-21, 25, 32-33, 35 and 41-53
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
SEE SUPPLEMENTAL 210

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Group I:- claims 1-6, 14-18, 22-24, 26-31, 34 and 36-40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/23482

BOX III: Lack of unity

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+: claims 1-6, 14-18, 22-24, 26-31, 34 and 36-40, drawn to compound I and its derivatives. The first invention (claims 1-2) is restricted to a compound of Formula II. Should an additional fee(s) be paid, Applicant is invited to elect an additional compound(s) of a specific Formula to be searched. The exact claims searched will depend on Applicant's election.

The inventions listed as Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound having the formula I. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art as being anticipated by US 6,191,171 B1 to DeLaszlo et al. , 20 February, 2001 (hereinafter 'DeLaszlo') which teaches a compound having the claimed formula II (which reads on formula I) such that U, V, W, X and Y are each CH; m is 0; E is a bond and L3 is selected from -C(O)-O-; A is heterocyclyl; R1, R2 and R3 are each H; L1 is a carboxylate biostere selected from CO2H; L2 is -NR5C(O)-, wherein R5 is H; and R4 is C6 aryl substituted with C1-alkyl, which is substituted with Qa, wherein Qa is -NReS(O)2Rh, wherein Re is hydrogen and Rh is C6 aryl (col 43, ln 55-65, 'Example 66'). As said compound was known at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

The inventions of Group I+ therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature providing a contribution over the prior art.

NOTE re Item 4:

Claims 7-13, 19-21, 25, 32-33, 35, 41-53 are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4 (a). These claims are improper multiple dependent claims.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	4 C 2 0 6	
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	C S P	
A 6 1 K	31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245		
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439		
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454		
C 0 7 D	271/06	(2006.01)	C 0 7 D 271/06		
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496		
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506		
C 0 7 D	409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12		
A 6 1 K	31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381		
C 0 7 D	307/56	(2006.01)	C 0 7 D 307/56		
A 6 1 K	31/341	(2006.01)	A 6 1 K 31/341		
A 6 1 K	31/472	(2006.01)	A 6 1 K 31/472		
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14		
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12		
A 6 1 K	31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/415		
A 6 1 K	31/4192	(2006.01)	A 6 1 K 31/4192		
A 6 1 K	31/192	(2006.01)	A 6 1 K 31/192		
C 0 7 D	277/20	(2006.01)	C 0 7 D 277/20		
C 0 7 D	277/56	(2006.01)	A 6 1 K 31/426		
A 6 1 K	31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/198		
A 6 1 K	31/198	(2006.01)	C 0 7 D 257/04	D	
C 0 7 D	257/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/41		
A 6 1 K	31/41	(2006.01)			

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, I D, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO , NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一
 (74)代理人 100148699
 弁理士 佐藤 利光
 (74)代理人 100128048
 弁理士 新見 浩一
 (74)代理人 100129506
 弁理士 小林 智彦
 (74)代理人 100130845
 弁理士 渡邊 伸一
 (74)代理人 100114340
 弁理士 大関 雅人
 (74)代理人 100114889
 弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 リヤオ チアユ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 カールズバッド アッシュベリー ロード 5032

(72)発明者 ホン ユフェン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンディエゴ アシュレー プレイス 11980

(72)発明者 ワン ヤング
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンディエゴ メドウラーク リッジ ロード 16971-3

(72)発明者 フォン ゲルデルン トマス ダブリュー.
アメリカ合衆国 イリノイ州 リッチモンド ウェスト ソロン ロード 4209

(72)発明者 チャン カンイン イー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンディエゴ ショアポイント ウェー 4221

F ターム(参考) 4C033 AD03 AD09 AD17 AD20
4C034 AN01
4C056 AA01 AB02 AC05 AD01 AE03 FA14 FA17 FB01 FC01
4C063 AA01 AA03 BB09 CC75 CC92 DD10 DD12 DD22 DD25 DD29
DD42 DD52 DD58 DD75 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02 BC30 BC36 BC60 BC62 BC71
BC82 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14
ZA36 ZA70 ZC33 ZC35 ZC42
4C206 AA01 AA02 AA03 FA53 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA70 ZC33
ZC35 ZC42