

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7099672号

(P7099672)

(45)発行日 令和4年7月12日(2022.7.12)

(24)登録日 令和4年7月4日(2022.7.4)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 223/16 (2006.01)

C 0 7 D 223/16

Z C S P

A 6 1 K 31/472 (2006.01)

A 6 1 K 31/472

A 6 1 K 31/4725(2006.01)

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/506(2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/55

請求項の数 50 (全137頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-501850(P2020-501850)

(86)(22)出願日 平成30年3月26日(2018.3.26)

(65)公表番号 特表2020-515636(P2020-515636
A)

(43)公表日 令和2年5月28日(2020.5.28)

(86)国際出願番号 PCT/GB2018/000047

(87)国際公開番号 WO2018/172727

(87)国際公開日 平成30年9月27日(2018.9.27)

審査請求日 令和3年3月3日(2021.3.3)

(31)優先権主張番号 1704714.3

(32)優先日 平成29年3月24日(2017.3.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

(73)特許権者 515345012

カルダン セラピューティクス リミテッド
Caldan Therapeutics
Limitedイギリス国 EH3 7PE エディンバラ
メルビル ストリート 7-11

(74)代理人 100079049

弁理士 中島 淳

(74)代理人 100084995

弁理士 加藤 和詳

(72)発明者 ブラウン、ジェーン

イギリス国 エヌジー1 1ジーエフ ノ
ッティンガム ペニーフット ストリート
バイオシティ シグネチャー ディスカバ
リー リミテッド内

最終頁に続く

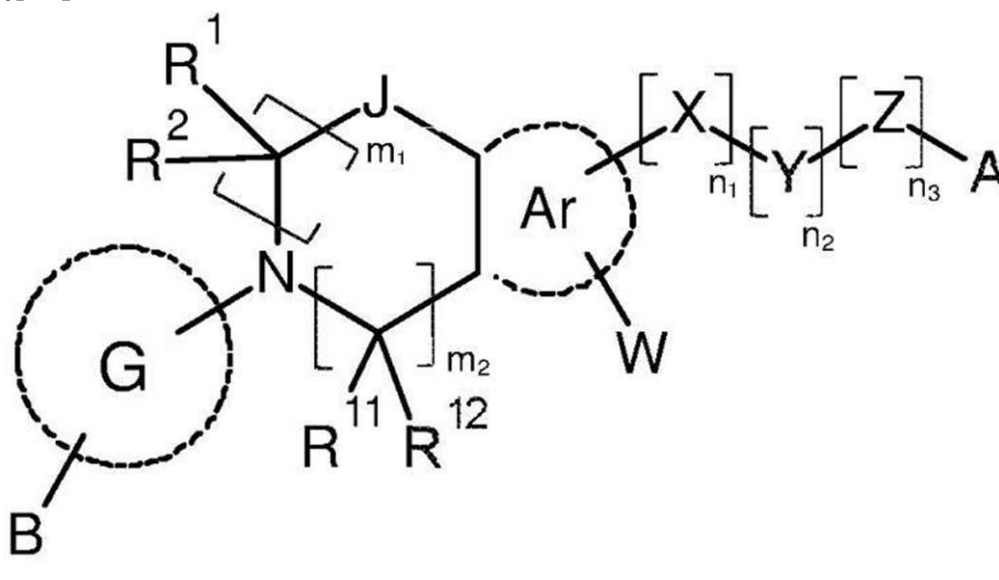
(54)【発明の名称】 医薬化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(Ⅰ)の化合物、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物、又は、対応するN-オキシド:

【化1】



式中、Arはフェニル基であり；

m_1 は1であり且つ m_2 は2であるか、又は、 m_1 は2であり且つ m_2 は1であり；

Jは、 $-C(R^{21}R^{22})-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{21})-$ 又は $-S-$ であり、ただし、Jが $-O-$ 、 $-N(R^{21})-$ 又は $-S-$ であるとき、 m_1 は2であり；

Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-C(R^{31}R^{32})-$ であり、Yは、 $-O-$ 又は $-C(R^{41}R^{42})-$ であり、Zは、 $-C(R^{51}R^{52})-$ であり、 n_1 、 n_2 及び n_3 は、独立に、0及び1から選択され、ただし、 n_1 、 n_2 及び n_3 のうちの少なくとも1つが、1であり、且つ、Xが $-C(R^{31}R^{32})-$ であること、Yが $-C(R^{41}R^{42})-$ であること、及びZが $-C(R^{51}R^{52})-$ であることのうち少なくとも1つを満たし；Xが $-C(R^{31}R^{32})-$ でありYが $-C(R^{41}R^{42})-$ であるとき、 R^{31} 及び R^{41} は、組み合わせられて、X及びYと一緒に、 (C_1-C_3) アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい (C_3-C_5) シクロアルキル環を形成してもよく；Yが $-C(R^{41}R^{42})-$ でありZが $-C(R^{51}R^{52})-$ であるとき、 R^{41} 及び R^{51} は、組み合わせられて、Y及びZと一緒に、 (C_1-C_3) アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい (C_3-C_5) シクロアルキル環を形成してもよく；Xが $-C(R^{31}R^{32})-$ であり、Yが $-C(R^{41}R^{42})-$ であり、Zが $-C(R^{51}R^{52})-$ であるとき、 R^{31} 及び R^{51} は、X、Y及びZと一緒に、 (C_1-C_3) アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい (C_4-C_7) シクロアルキル環を形成してもよく；

R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{51} 、及び R^{52} は独立に、水素、重水素、ハロ、及びハロによって所望により置換されている (C_1-C_3) アルキルから選択され；

Aは、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CH_2OH$ 、テトラゾリル、又は3-ヒドロキシイソキサゾール-5-イルであり；

R^3 は、 (C_1-C_6) アルキル、又は (C_1-C_6) シクロアルキルであり；

Arは、1つ、2つ、又は3つのWによって、所望により置換されており、ここで、Wは、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_2-C_{10}) アルキニル、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、 (C_2-C_{10}) ジアルキルアミノ、 (C_1-C_{10}) アルキルチオ、 (C_2-C_{10}) ヘテロアルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル、ハロ、 (C_1-C_{10}) ハロアルキル、 (C_1-C_{10}) パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、又は所望により置換されているアリールアルキルであり、Arが複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

Gは、所望により置換されているフェニル基であり；

Gは、1つ又は複数のBによって、所望により置換されており、ここで、Bは、(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₂ - C₁₀) アルケニル、(C₂ - C₁₀) アルキニル、(C₁ - C₁₀) アルコキシ、(C₂ - C₁₀) ジアルキルアミノ、(C₁ - C₁₀) アルキルチオ、(C₂ - C₁₀) ヘテロアルキル、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル、(C₃ - C₁₀) ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁ - C₁₀) ハロアルキル、(C₁ - C₁₀) パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE - Mであり、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、フルオロ(C₁ - C₃) アルキル、5員～10員の複素環式基、又は所望により置換されている6員～10員のアリール基であり、Gが複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

R⁴は、水素、重水素、又は、ハロによって所望により置換されている(C₁ - C₃) アルキルである。

【請求項2】

Jは、-C(R²¹R²²)-である、請求項1に記載の化合物。

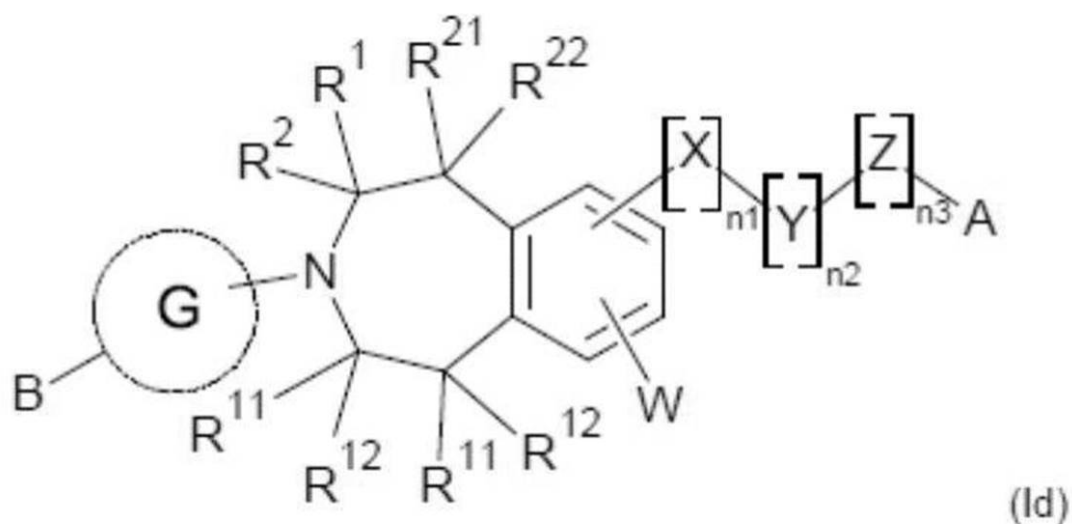
【請求項3】

R¹、R²、R¹¹、R¹²、R²¹、及びR²²は、水素である、請求項1又は請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

式(I d)の化合物、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物、又は、対応するN - オキシドである、請求項1～請求項3のいずれか一項に記載の化合物：

【化2】



R¹、R²、R¹¹、R¹²、R²¹及びR²²は独立に、水素及び(C₁ - C₃) アルキルから選択され；

Xは、-O-、-S-又は-C(R³¹R³²)-であり、Yは、-O-又は-C(R⁴¹R⁴²)-であり、Zは、-C(R⁵¹R⁵²)-であり、n₁、n₂及びn₃は、独立に、0及び1から選択され、ただし、n₁、n₂及びn₃のうちの少なくとも1つが、1であり、且つ、Xが-C(R³¹R³²)-であること、Yが-C(R⁴¹R⁴²)-であること、及びZが-C(R⁵¹R⁵²)-であることのうち少なくとも1つを満たし；Xが-C(R³¹R³²)-でありYが-C(R⁴¹R⁴²)-であるとき、R³¹及びR⁴¹は、組み合わされて、X及びYと一緒に、(C₁ - C₃) アルキル又はハロによって所望により置換されてよい(C₃ - C₆) シクロアルキル環を形成してもよく；

Yが $-C(R^{41}R^{42})-$ でありZが $-C(R^{51}R^{52})-$ であるとき、 R^{41} 及び R^{51} は、組み合わせられて、Y及びZと一緒に、 (C_1-C_3) アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい (C_3-C_6) シクロアルキル環を形成してもよく；
Xが $-C(R^{31}R^{32})-$ であり、Yが $-C(R^{41}R^{42})-$ であり、Zが $-C(R^{51}R^{52})-$ であるとき、 R^{31} 及び R^{51} は、X、Y及びZと一緒に、 (C_1-C_3) アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい (C_4-C_7) シクロアルキル環を形成してもよく；

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{51} 、及び R^{52} は独立に、水素、重水素、ハ口、及び、ハ口によって所望により置換されている (C_1-C_3) アルキルから選択され；
Aは、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CH_2OH$ 、テトラゾリル、又は3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イルであり；

R^3 は、 (C_1-C_6) アルキル、又は (C_3-C_6) シクロアルキルであり；
フェニル環は、1つ、2つ、又は3つのWによって、所望により置換されており、ここで、Wは、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_2-C_{10}) アルキニル、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、 (C_2-C_{10}) ジアルキルアミノ、 (C_1-C_{10}) アルキルチオ、 (C_2-C_{10}) ヘテロアルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル、ハ口、 (C_1-C_{10}) ハ口アルキル、 (C_1-C_{10}) パーハ口アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、又は所望により置換されているアリールアルキルであり、前記フェニル環が複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

Gは、所望により置換されているフェニル基であり；

Gは、1つ又は複数のBによって、所望により置換されており、ここで、Bは、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_2-C_{10}) アルキニル、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、 (C_2-C_{10}) ジアルキルアミノ、 (C_1-C_{10}) アルキルチオ、 (C_2-C_{10}) ヘテロアルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル、ハ口、 (C_1-C_{10}) ハ口アルキル、 (C_1-C_{10}) パーハ口アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE-Mであり、ここで、Eは、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^4)-$ であり、Mは、所望により置換されている (C_1-C_7) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、フルオロ (C_1-C_3) アルキル、5員～10員の複素環式基、又は所望により置換されている6員～10員のアリール基であり、Gが複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

R^4 は、水素、重水素、又は、ハ口によって所望により置換されている (C_1-C_3) アルキルである。

【請求項5】

R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、及び R^{22} は、水素である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

n_1 は0であり、Yは $-C(R^{41}R^{42})-$ であり、Zは $-C(R^{51}R^{52})-$ である、請求項4又は請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

Xは $-C(R^{31}R^{32})-$ であり、Yは $-C(R^{41}R^{42})-$ であり、 R^{31} 及び R^{41} は、組み合わせられて、X及びYと一緒に、シクロプロピル環を形成している、請求項4又は請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

R^{31} 及び R^{41} は、組み合わせられて、X及びYと一緒に

10

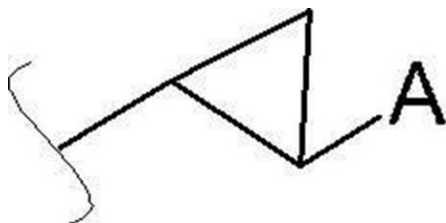
20

30

40

50

【化 3】



を形成している、請求項 7 に記載の化合物。

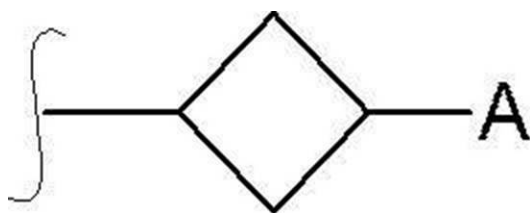
【請求項 9】

X は $-C(R^{31}R^{32})-$ であり、Y は $-C(R^{41}R^{42})-$ であり、Z は $-C(R^{51}R^{52})-$ であり、 R^{31} 及び R^{51} は、X、Y 及び Z と一緒に、シクロブチル環を形成している、請求項 4 又は請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{31} 及び R^{51} は、X、Y 及び Z と一緒に、

【化 4】



を形成している、請求項 9 に記載の化合物。

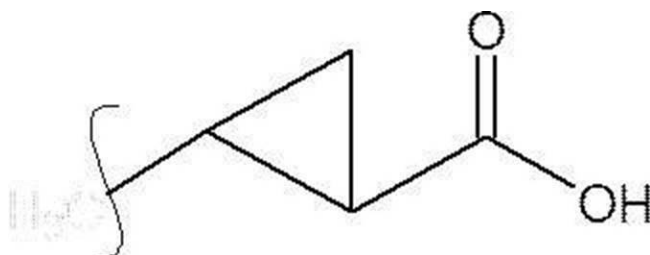
【請求項 11】

A は $-CO_2H$ である、請求項 4 ～ 請求項 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

$X-Y-Z-A$ は、 $-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)COOH$ 、又は

【化 5】



である、請求項 4 ～ 請求項 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

$X-Y-Z-A$ は、フェニル環の 2 位又は 3 位に接続されている、請求項 4 ～ 請求項 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

W は、所望により置換されている (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ、又は所望により置換されている (C_1-C_6) アルコキシである、請求項 4 ～ 請求項 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

フェニル環は、W によって置換されていない、請求項 4 ～ 請求項 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

G は、1 つ、2 つ、又は 3 つの B によって置換されている、請求項 4 ～ 請求項 15 のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

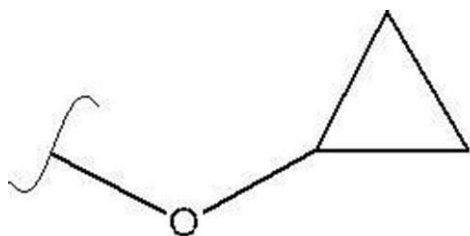
【請求項 17】

B は、ハロ及び E-M からなる群より選択され、ここで、E は -O- であり、M は、所望により置換されている (C₁-C₇) アルキル、(C₃-C₇) シクロアルキル、フルオロ (C₁-C₃) アルキル、又は、所望により置換されている 6 員～10 員のアリール基である、請求項 16 に記載の化合物。

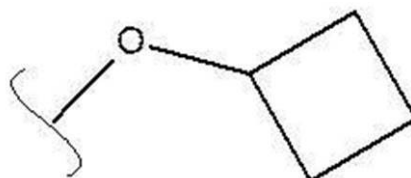
【請求項 18】

B は、フルオロ、フェノキシ、-OCF₃、-O-CH(CH₃)₂、

【化 6】



及び



10

から選択される、請求項 17 に記載の化合物。

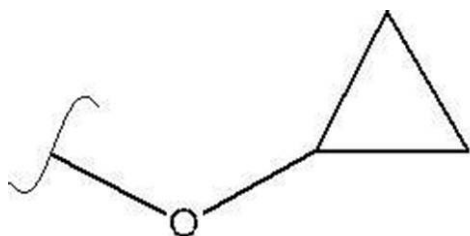
【請求項 19】

G は、2 位又は 3 位がフルオロによって置換されているフェニル基である、請求項 4～請求項 18 のいずれか一項に記載の化合物。

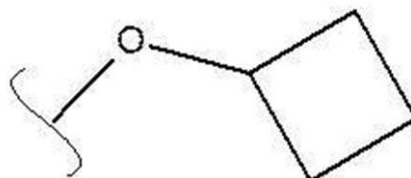
【請求項 20】

G は、5 位が B によって置換されているフェニル基であり、ここで、B は、フェノキシ、-OCF₃、-O-CH(CH₃)₂、

【化 7】



及び



20

からなる群より選択される、請求項 4～請求項 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

B はフェノキシである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

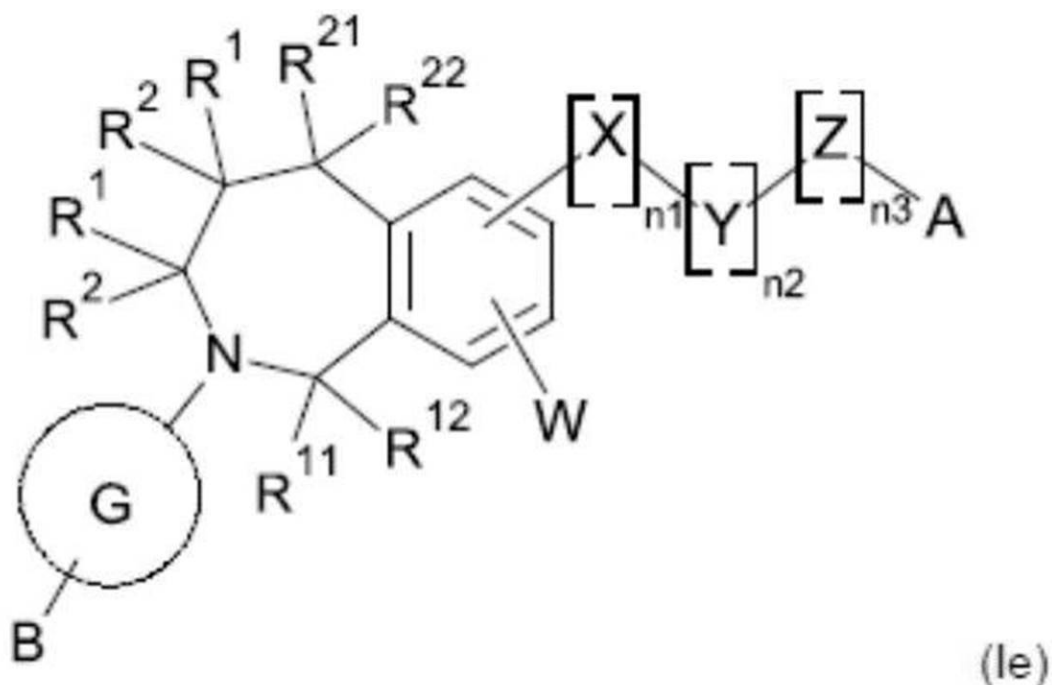
式 (I e) の化合物、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物、又は、対応する N-オキシドである、請求項 1～請求項 3 のいずれか一項に記載の化合物：

30

40

50

【化 8】



R¹、R²、R¹¹、R¹²、R²¹及びR²²は独立に、水素及び(C₁－C₃)アルキルから選択され；

Xは、－O－、－S－又は－C(R³¹R³²)－であり、Yは、－O－又は－C(R⁴¹R⁴²)－であり、Zは、－C(R⁵¹R⁵²)－であり、n₁、n₂及びn₃は、独立に、0及び1から選択され、ただし、n₁、n₂及びn₃のうちの少なくとも1つが1であり、且つ、Xが－C(R³¹R³²)－であること、Yが－C(R⁴¹R⁴²)－であること、及びZが－C(R⁵¹R⁵²)－であることのうち少なくとも1つを満たし；Xが－C(R³¹R³²)－でありYが－C(R⁴¹R⁴²)－であるとき、R³¹及びR⁴¹は、組み合わせられて、X及びYと一緒に、(C₁－C₃)アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい(C₃－C₆)シクロアルキル環を形成してもよく；Yが－C(R⁴¹R⁴²)－でありZが－C(R⁵¹R⁵²)－であるとき、R⁴¹及びR⁵¹は、組み合わせられて、Y及びZと一緒に、(C₁－C₃)アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい(C₃－C₆)シクロアルキル環を形成してもよく；Xが－C(R³¹R³²)－であり、Yが－C(R⁴¹R⁴²)－であり、Zが－C(R⁵¹R⁵²)－であるとき、R³¹及びR⁵¹は、X、Y及びZと一緒に、(C₁－C₃)アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい(C₄－C₇)シクロアルキル環を形成してもよく；

R³¹、R³²、R⁴¹、R⁴²、R⁵¹、及びR⁵²は独立に、水素、重水素、ハ口、及びハ口によって所望により置換されている(C₁－C₃)アルキルから選択され；

Aは、－CO₂H、－CO₂R³、－CH₂OH、テトラゾリル、又は3-ヒドロキシイソキサゾール-5-イルであり；

R³は、(C₁－C₆)アルキル、又は(C₃－C₆)シクロアルキルであり；

フェニル環は、1つ、2つ、又は3つのWによって、所望により置換されており、ここで、Wは、(C₁－C₁₀)アルキル、(C₂－C₁₀)アルケニル、(C₂－C₁₀)アルキニル、(C₁－C₁₀)アルコキシ、(C₂－C₁₀)ジアルキルアミノ、(C₁－C₁₀)アルキルチオ、(C₂－C₁₀)ヘテロアルキル、(C₃－C₁₀)シクロアルキル、(C₃－C₁₀)ヘテロシクロアルキル、ハ口、(C₁－C₁₀)ハ口アルキル、(C₁－C₁₀)パーハ口アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、又は所望により置換されているアリールアルキルであり、前記フェニル環が複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択さ

れ；

Gは、所望により置換されているフェニル基であり；

Gは、1つ又は複数のBによって、所望により置換されており、ここで、Bは、(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₂ - C₁₀) アルケニル、(C₂ - C₁₀) アルキニル、(C₁ - C₁₀) アルコキシ、(C₂ - C₁₀) ジアルキルアミノ、(C₁ - C₁₀) アルキルチオ、(C₂ - C₁₀) ヘテロアルキル、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル、(C₃ - C₁₀) ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁ - C₁₀) ハロアルキル、(C₁ - C₁₀) パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE - Mであり、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、フルオロ(C₁ - C₃) アルキル、5員～10員の複素環式基、又は所望により置換されている6員～10員のアリール基であり、Gが複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

R⁴は、水素、重水素、又は、ハロによって所望により置換されている(C₁ - C₃) アルキルである。

【請求項23】

R¹、R²、R¹¹、R¹²、R²¹、及びR²²は、水素である、請求項22に記載の化合物。

【請求項24】

n₁は0であり、Yは-C(R⁴¹R⁴²)-であり、Zは-C(R⁵¹R⁵²)-である、請求項22又は請求項23に記載の化合物。

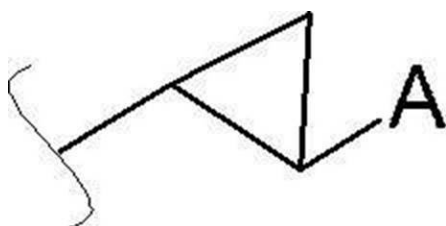
【請求項25】

Xは-C(R³¹R³²)-であり、Yは-C(R⁴¹R⁴²)-であり、R³¹及びR⁴¹は、組み合わされて、X及びYと一緒に、シクロプロピル環を形成している、請求項22又は請求項23に記載の化合物。

【請求項26】

R³¹及びR⁴¹は、組み合わされて、X及びYと一緒に

【化9】



を形成している、請求項25に記載の化合物。

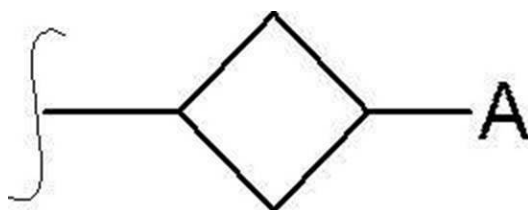
【請求項27】

Xは-C(R³¹R³²)-であり、Yは-C(R⁴¹R⁴²)-であり、Zは-C(R⁵¹R⁵²)-であり、R³¹及びR⁵¹は、X、Y及びZと一緒に、シクロブチル環を形成している、請求項22又は請求項23に記載の化合物。

【請求項28】

R³¹及びR⁵¹は、X、Y及びZと一緒に

【化10】



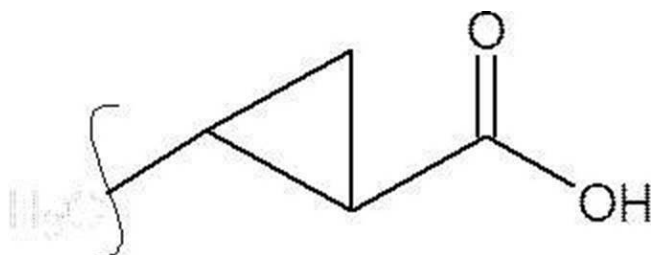
を形成している、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

A は $-CO_2H$ である、請求項 2 2 ～ 請求項 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

X-Y-Z-A は、 $-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)COOH$ 、又は
【化 1 1】



10

である、請求項 2 2 ～ 請求項 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 1】

X-Y-Z-A は、フェニル環の 2 位又は 3 位に接続されている、請求項 2 2 ～ 請求項 3 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 2】

W は、所望により置換されている (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ、又は所望により置換されている (C_1-C_6) アルコキシである、請求項 2 2 ～ 請求項 3 1 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 3 3】

フェニル環は、W によって置換されていない、請求項 2 2 ～ 請求項 3 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 4】

G は、1 つ、2 つ、又は 3 つの B によって置換されている、請求項 2 2 ～ 請求項 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

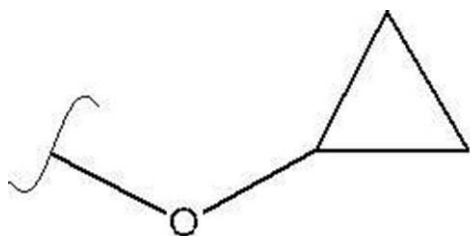
【請求項 3 5】

B は、ハロ及び E-M からなる群より選択され、ここで、E は $-O-$ であり、M は、所望により置換されている (C_1-C_7) アルキル、(C_3-C_7) シクロアルキル、フルオロ (C_1-C_3) アルキル、又は、所望により置換されている 6 員～10 員のアリール基である、請求項 3 4 に記載の化合物。

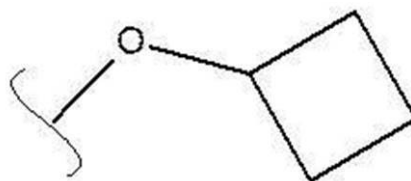
30

【請求項 3 6】

B は、フルオロ、フェノキシ、 $-OCF_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、
【化 1 2】



及び



40

から選択される、請求項 3 5 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

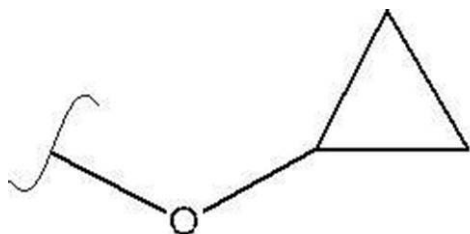
G は、2 位又は 3 位がフルオロによって置換されているフェニル基である、請求項 2 2 ～ 請求項 3 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 8】

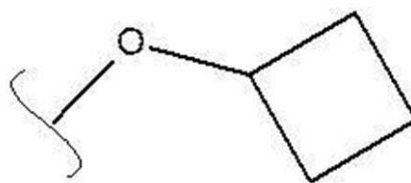
G は、5 位が B によって置換されているフェニル基であり、ここで、B は、フェノキシ、 $-OCF_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、

50

【化 13】



及び



から選択される、請求項 22～請求項 36 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

B は $-\text{OCF}_3$ である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

前記溶媒和物は水和物である、請求項 1～請求項 39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

3- (3- (2-フルオロ-5- (トリフルオロメトキシ) フェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-イル) プロパン酸、

3- (3- (5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-イル) プロパン酸、

3- (3- (5-シクロプロポキシ-2-フルオロフェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-イル) プロパン酸、

3- (3- (3-フルオロ-5-イソプロポキシフェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-イル) プロパン酸、

3- (3- (2-フルオロ-5-イソプロポキシフェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-イル) プロパン酸、

3- (3- (2-フルオロ-5-フェノキシフェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-イル) プロパン酸、

(R) -3- (3- (2-フルオロ-5- (トリフルオロメトキシ) フェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-イル) -2-メチルプロパン酸、

2- (3- (2-フルオロ-5- (トリフルオロメトキシ) フェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-イル) シクロプロパンカルボン酸、

3- (3- (5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-イル) プロパン酸、及び

3- (2- (2-フルオロ-5- (トリフルオロメトキシ) フェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [c] アゼピン-7-イル) プロパン酸

からなる群より選択される化合物、又はその医薬的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 42】

請求項 1～請求項 41 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬。

【請求項 43】

GPR120 活性に関連する疾患又は状態を処置するための、請求項 1～請求項 41 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬。

【請求項 44】

GPR120 活性に関連する前記疾患又は前記状態が、I 型糖尿病、II 型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、シンドローム X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓性障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、及び浮腫からなる群より選択される、請求項 43 に記載の医薬。

【請求項 45】

GPR120 活性に関連する疾患又は状態に罹患しているか又は罹患しやすい対象を処置するための、治療的有效量又は予防的有效量の請求項 1～請求項 4 1 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬。

【請求項 4 6】

GPR120 活性に関連する前記疾患又は前記状態が、I 型糖尿病、II 型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、シンドローム X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓性障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚障害、消化不良、低血糖、高血圧、がん、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、及び浮腫からなる群より選択される、請求項 4 5 に記載の医薬。

10

【請求項 4 7】

対象における血中インスリン濃度を調節するための、治療的有效量又は予防的有效量の請求項 1～請求項 4 1 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬。

【請求項 4 8】

請求項 1～請求項 4 1 のいずれか一項に記載の化合物と、1 種以上の医薬的に許容可能な添加剤と、を含む医薬組成物。

【請求項 4 9】

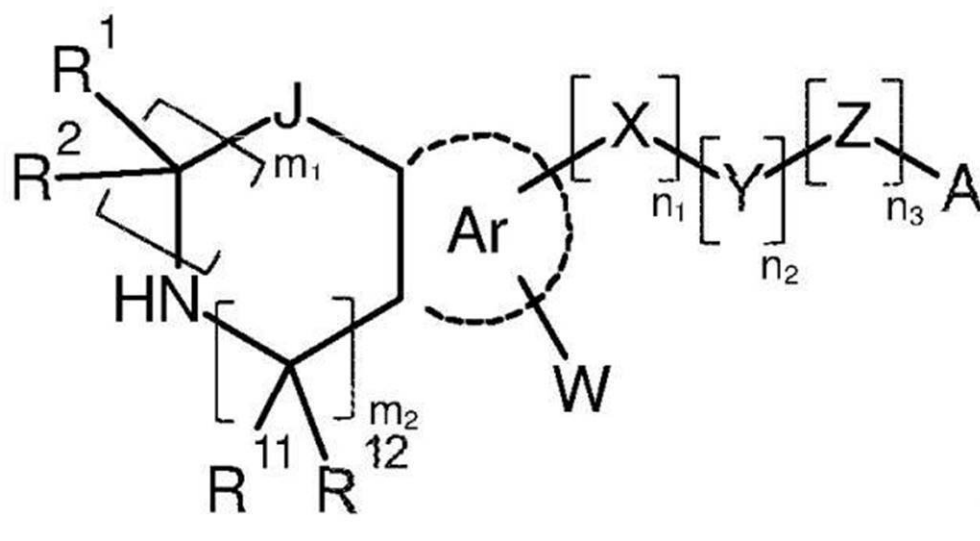
II 型糖尿病の処置、肥満、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、シンドローム X、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓性障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚障害、消化不良、低血糖、がん、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、及び浮腫の処置において有用な、治療的に活性である 1 種又は複数種の追加的化合物をさらに含む、請求項 4 8 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 5 0】

式（II）の化合物を式（III）の化合物と反応させることを含む、請求項 1～請求項 4 1 のいずれか一項に記載の化合物を調製するプロセス。

【化 1 4】

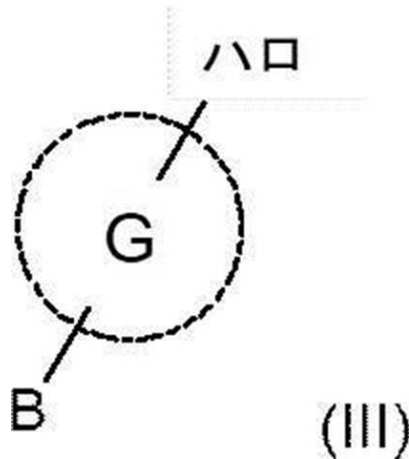


30

40

50

【化 15】



10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、G-タンパク質共役受容体GPR120を調節することが可能な新規の化合物、前記化合物を含む組成物、*in vivo*におけるインスリン値を制御するためのこれらの使用方法、並びに糖尿病、炎症、肥満及び代謝性疾患などの状態の処置のためのこれらの使用方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

世界中には糖尿病患者が350百万人おり、その数は1980年以降に2倍以上になっていて、糖尿病は、死因の第4位であり、非常に大きな社会的且つ経済的負担である。II型糖尿病は、糖尿病事象全体の90～95%を構成している。II型糖尿病は、肥満と密接に関連しており、その患者数は、少なくとも現在の比率で増加し続けていることが予期される。健康的な食事及び運動のようなライフスタイル介入が糖尿病を予防及び管理するのに最も効率的な手段であるとされているが、薬剤介入が頻繁に必要とされる。しかし、II型糖尿病の治療法は存在せず、現在の治療学は、かなりの欠点を有している。

30

【0003】

GPR120の活性化は、グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) 分泌 (Hirasawa, et al, Nat. Med. 2005, 11, 90-94)、脂肪組織におけるインスリン感受性の増加、脂肪分解の減少及び炎症の減少 (Oh, et al, Cell 2010, 142, 687-698) を結果として生じさせることが報告されている。GPR120の機能不全は、肥満に至ることが報告されており、受容体のアゴニストが、抗肥満治療法としての可能性を有し得ることを示唆している (Ichimura, et al, 2012, doi: 10.1038/nature10798)。GPR120は、ゆえに、II型糖尿病の処置に関して興味深い標的である。WO2008/066131、WO2008/103500、WO2008/103501、WO2009/038204、WO2009/147990、WO2010/008831、WO2010/048207、WO2010/080537、WO2010/104195、及びWO2011/072132、WO2014/069963、WO2014/149987、WO2014/151247、WO2014/159054、WO2014/159061、WO2014/159794、WO2014/159802、WO2014/209034、WO2015/125085、WO2015/134038、WO2015/134039、WO2016/012965、WO2016/038540、WO2016/040222、WO2016/040223、WO2016/040225、WO2016/105112並びにWO2016/125182を含めたいくつかの特許出願において、G

40

50

PR120調節剤が特許請求されている。

【0004】

現在のところ、II型糖尿病の治療法は存在しないが、この状態を処置するために多くの異なるタイプの薬物が利用可能である。メトホルミンは、最も一般的に処方されている薬物であるが、市場で最も古いもののうちの1つであり、消化管副作用を頻繁に生じる。スルホニル尿素（SU）は、II型糖尿病の処置において一般的に使用されるインスリン分泌促進剤であるが、低血糖の危険性を増加させるという深刻な問題を生じさせ、多くの場合、体重の増加を引き起こす。インスリン処置もまた一般的であり、同様の副作用をもたらす。チアゾリジンジオン薬（TZD）もまた広く使用されているが、心疾患の危険の高まりに関する懸念が、結果として、その使用に厳しい制限を課しており、市場から撤去することが提唱されている。そのため、GLP-1のいずれかのより長い持続時間の類似体に基づいた新しいクラスの抗糖尿病薬が規制当局により最近承認されているにもかかわらず、DPP-4阻害剤若しくはナトリウム-グルコース共輸送体-2（SGLT-2）阻害剤によるこのインクレチンの分解の阻害である、新しい処置が至急に必要とされている。GPR120アゴニストは、単独で、又は上記で言及した確立されている治療法のいずれかを含む他の治療法と併せて、改良されたII型糖尿病治療法を提供し得る。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、GPR120アゴニストであるとされている化合物の新規なグループを提供する。GPR120アゴニストは、糖尿病、並びに、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、メタボリックシンドローム、脂質異常症、インスリン抵抗性、及び、糖尿病の合併症を含めた他の関連疾患の処置に有用である。非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）は、脂肪が肝臓に蓄積している状態である。非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）は、対象が、炎症及び肝細胞傷害、並びに肝臓において脂肪を有している、NAFLDのタイプである。

20

【課題を解決するための手段】

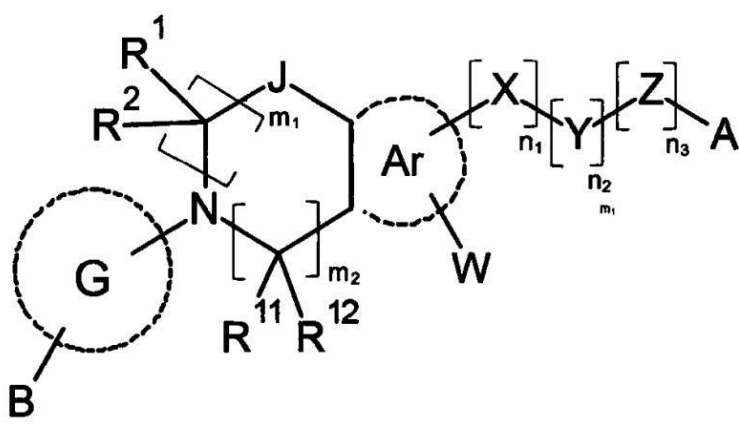
【0006】

本発明の第1態様によると、式（I）の化合物、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物（例えば水和物）、又は、対応するN-オキッド若しくはプロドラッグ（例えばエステルプロドラッグ）が提供される。

30

【0007】

【化1】



40

【0008】

式中、Arは、6員のアリール、5員若しくは6員のヘテロアリール、又は5員若しくは6員のシクロアルキルであり；

50

m_1 及び m_2 は、独立に、0、1 及び 2 から選択され、ただし、
 m_1 若しくは m_2 が 0 であるか又は m_1 若しくは m_2 が 2 であるとき、 m_1 と m_2 とは等しくないことを条件とし；
 J は、 $-C(R^{21}R^{22})-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{21})-$ 又は $-S-$ であり、ただし、
 J が $-O-$ 、 $-N(R^{21})-$ 又は $-S-$ であるとき、 m_1 が 2 であることを条件とし；
 X は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-C(R^{31}R^{32})-$ であり、 Y は、 $-O-$ 又は $-C(R^{41}R^{42})-$ であり、 Z は、 $-C(R^{51}R^{52})-$ であり、 n_1 、 n_2 及び n_3 は、独立に、0 及び 1 から選択され、ただし、 n_1 、 n_2 及び n_3 のうちの少なくとも 1 つが、1 であり、且つ、 X が $-C(R^{31}R^{32})-$ であること、 Y が $-C(R^{41}R^{42})-$ であること、及び Z が $-C(R^{51}R^{52})-$ であることのうち少なくとも 1 つを満たし；
 X が $-C(R^{31}R^{32})-$ であり Y が $-C(R^{41}R^{42})-$ であるとき、 R^{31} 及び R^{41} は、組み合わせられて、 X 及び Y と一緒に、 (C_1-C_3) アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい (C_3-C_6) シクロアルキル環を形成してもよく；
 Y が $-C(R^{41}R^{42})-$ であり Z が $-C(R^{51}R^{52})-$ であるとき、 R^{41} 及び R^{51} は、組み合わせられて、 Y 及び Z と一緒に、 (C_1-C_3) アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい (C_3-C_6) シクロアルキル環を形成してもよく；
 X が $-C(R^{31}R^{32})-$ であり、 Y が $-C(R^{41}R^{42})-$ であり、 Z が $-C(R^{51}R^{52})-$ であるとき、 R^{31} 及び R^{51} は、 X 、 Y 及び Z と一緒に、 (C_1-C_3) アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい (C_4-C_7) シクロアルキル環を形成してもよく；
 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{51} 、及び R^{52} は独立に、水素、重水素、ハ口、及びハ口によって所望により置換されている (C_1-C_3) アルキルから選択され；
 A は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CH_2OH$ 、テトラゾリル、3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル又は酸バイオアイソスター (acid bioisostere) であり；
 R^3 は、 (C_1-C_6) アルキル、又は (C_1-C_6) シクロアルキルであり；
 Ar は、1 つ、2 つ、又は 3 つの W によって、所望により置換されており、ここで、 W は、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_2-C_{10}) アルキニル、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、 (C_2-C_{10}) ジアルキルアミノ、 (C_1-C_{10}) アルキルチオ、 (C_2-C_{10}) ヘテロアルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル、ハ口、 (C_1-C_{10}) ハ口アルキル、 (C_1-C_{10}) パーハ口アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、又は所望により置換されているアリールアルキルであり、 Ar が、複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；
 G は、所望により置換されている 6 員～10 員のアリール、所望により置換されている 5 員～10 員のヘテロアリール、所望により置換されている縮合アリール環系、又は所望により置換されているヘテロアリール環系であり；
 G は、1 つ又は複数の B によって、所望により置換されており、ここで、 B は、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_2-C_{10}) アルキニル、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、 (C_2-C_{10}) ジアルキルアミノ、 (C_1-C_{10}) アルキルチオ、 (C_2-C_{10}) ヘテロアルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル、ハ口、 (C_1-C_{10}) ハ口アルキル、 (C_1-C_{10}) パーハ口アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又は $E-M$ であり、ここで、 E は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^4)-$ であり、 M は、所望により置換されている (C_1-C_7) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、フルオロ (C_1-C_3) アルキル、5 員～10 員の複素環式基、又は所望により置換されている 6 員～10 員のアリール基であり、 G が複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；
 R^4 は、水素、重水素、又は、ハ口によって所望により置換されている (C_1-C_3) ア

10

20

30

40

50

ルキルである。

【発明を実施するための形態】

【0009】

定義

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されているとき、反対のことが特定されていない限り、以下の用語は、示されている意味を有する。

「アルキル」という用語は、それ自体が、又は別の置換基の部分として、別途記述されていない限り、1～12個の炭素原子又は表記されている炭素原子数（例えば、C₁－C₁₀は、1～10個の炭素を意味する）を有し、完全飽和であり、また、単結合によって分子の残りに結合している、直鎖又は分岐鎖である炭化水素ラジカルを意味する。アルキル基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、並びにこれらの同族体及び異性体、例えば、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどが挙げられる。「アルキル」は、(C₁－C₁₀)、(C₁－C₉)、(C₁－C₈)、(C₁－C₇)、(C₁－C₆)、(C₁－C₅)、(C₁－C₄)又は(C₁－C₃)アルキルを意味し得る。好ましいアルキル基は、典型的には、1～6個の炭素原子又は1～4個の炭素原子を有する。

【0010】

「アルケニル」という用語は、それ自体が、又は別の置換基の部分として、2～12個の炭素原子又は表記されている炭素原子数（すなわち、C₂－C₈は、2～8個の炭素を意味する）及び1つ又は複数の二重結合を有し、一価又は多価の不飽和であり、直鎖若しくは分岐鎖である炭化水素ラジカル、又はこれらの組み合わせを意味する。アルケニル基の例として、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、並びにこれらの高次同族体及び異性体が挙げられる。「アルケニル」は、(C₂－C₈)、(C₂－C₇)、(C₂－C₆)、(C₂－C₅)、(C₂－C₄)アルケニルを意味し得る。

【0011】

「アルキニル」という用語は、それ自体が、又は別の置換基の部分として、2～12個の炭素原子又は表記されている炭素原子数（すなわち、C₂－C₈は、2～8個の炭素を意味する）及び1つ又は複数の三重結合を有し、一価又は多価不飽和であってよい、直鎖若しくは分岐鎖である炭化水素ラジカル、又はこれらの組み合わせを意味する。アルキニル基の例として、エチニル、1-及び2-プロペニル、3-ブチニル、並びにこれらの高次同族体及び異性体が挙げられる。「アルキニル」は、(C₂－C₈)、(C₂－C₇)、(C₂－C₆)、(C₂－C₅)、(C₂－C₄)アルキニルを意味し得る。

【0012】

「アルコキシ」、「アルキルアミノ」及び「アルキルチオ」（又はチオアルコキシ）という用語は、これらの慣習的な意味で使用されており、それぞれ、酸素原子、アミノ基、又は硫黄原子を介して分子の残りに結合しているこれらのアルキル基を指す。「アルキル」は、上記に定義されている。同様に、ジアルキルアミノという用語は、アルキル基が2個結合しているアミノ基を指す。ジアルキルアミノのアルキル基は、同じであっても異なってもよい。

【0013】

「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体が、又は別の用語と組み合わせて、別途記述されていない限り、炭素原子、並びに、O、N、及びSからなる群より選択される1～3個のヘテロ原子からなる、安定な直鎖若しくは分岐鎖である炭化水素ラジカル、又はこれらの組み合わせを意味し、ここで、前記窒素原子及び硫黄原子は、所望により酸化されていてよく、前記窒素ヘテロ原子は、所望により4級化されていてよい。前記ヘテロ原子（複数可）であるO、N、及びSは、前記ヘテロアルキル基の任意の位置に配置されていてよい。例として、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)CH₃、-CH₂SCH₂CH₃、-CH₂CH₂S(O)CH₃、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、及び-CH₂CH=N-OCH₃が挙げられる。置換位置に

おける原子は、常に炭素である。例えば、 $-\text{OCH}_3$ 又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ は、ヘテロアルキルではない。最大 2 個のヘテロ原子が連続していてもよく、例えば、 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{OCH}_3$ である。接頭辞、例えば (C₂ - C₈) がヘテロアルキル基を指すのに使用されるとき、炭素数（この例においては 2 ~ 8）は、なおヘテロ原子も含むことが意図される。例えば、C₂ - ヘテロアルキル基は、例えば、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ （1 個の炭素原子、及び、炭素原子に置き換わる 1 個のヘテロ原子）並びに $-\text{CH}_2\text{SH}$ を含むことが意図される。

【0014】

ヘテロアルキル基の定義をさらに説明すれば、ヘテロ原子が酸素である場合、ヘテロアルキル基はオキシアルキル基である。例えば、(C₂ - C₈) オキシアルキルは、例えば $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_3$ （2 個の炭素原子、及び、炭素原子に置き換わる 1 個の酸素を有する、C₃ - オキシアルキル基）、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ などを含むが、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ は含まないことが意図される。

【0015】

「シクロアルキル」という用語は、3 ~ 10 個の炭素原子又は表記されている炭素原子数を有し、完全飽和であり、また、単結合によって分子の残りに結合している、環式炭化水素ラジカルを意味する。シクロアルキルの例として、シクロペンチル、シクロヘキシル、1 - シクロヘキセニル、3 - シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられる。

【0016】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、1 ~ 9 個の炭素原子、並びに、O、N 及び S からなる群より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子からなる、3 員 ~ 10 員の環式炭化水素ラジカルを意味し、ここで、前記窒素原子及び硫黄原子は、所望により酸化されていてよく、前記窒素原子は、所望により 4 級化されていてよい。前記ヘテロ原子（複数可）である O、N 及び S は、前記ヘテロシクロアルキル基の任意の位置に配置されていてよいが、この置換位置における原子は、常に炭素である。ヘテロシクロアルキルの例として、1 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジル)、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - モルホリニル、3 - モルホリニル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロチエン - 2 - イル、テトラヒドロチエン - 3 - イル、1 - ピペラジニル、2 - ピペラジニル、4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イルなどが挙げられる。「ヘテロシクロアルキル」という用語には、完全飽和化合物、例えばピペリジン、及び芳香族ではない部分飽和を有する化合物が含まれる。かかる基の例として、イミダゾリン、オキサゾリン、又はイソオキサゾリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0017】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、これら自体が、又は別の置換基の部分として、別途記述されていない限り、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素ラジカルを意味する。加えて、例えば「ハロアルキル」という用語は、1 ~ (2m + 1) の範囲内の数で、同じであっても異なってもよいハロゲン原子によって置換されているアルキルを含むことが意図され、ここで、m は、当該アルキル基における合計炭素原子数である。例えば、「ハロ (C₁ - C₄) アルキル」という用語は、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、4 - クロロブチル、3 - ブロモプロピルなどを含むことが意図される。

【0018】

そのため、「ハロアルキル」という用語は、モノハロアルキル（1 個のハロゲン原子によって置換されているアルキル）及びポリハロアルキル（2 ~ (2m + 1) 個のハロゲン原子の範囲内の数でハロゲン原子によって置換されているアルキル）を含む。「パーハロアルキル」という用語は、別途記述されていない限り、(2m + 1) 個のハロゲン原子によって置換されているアルキルを意味し、ここで、m は、当該アルキル基における合計炭素原子数である。例えば、「パーハロ (C₁ - C₄) アルキル」という用語は、トリフルオロメチル、ペンタクロロエチル、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ブロモ - 2 - クロロエチルなどを含むことが意図される。

【0019】

同様に、「フルオロアルキル」という用語は、モノフルオロアルキル（1個のフルオロ原子によって置換されているアルキル）及びポリフルオロアルキル（2～（2m+1）個のフッ素原子の範囲内の数でフッ素原子によって置換されているアルキル）を含む。例えば、「フルオロ（C₁）アルキル」という用語は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 及び $-CH_2F$ を含むことが意図される。

【0020】

「アリール」という用語は、別途記述されていない限り、多価不飽和であり、典型的には芳香族である、炭化水素基環ラジカルを意味する。「ヘテロアリール」という用語は、N、O及びSからなる群より選択される1～4個のヘテロ原子を含有するアリール基（又は環）を指し、ここで、前記窒素原子及び硫黄原子は、所望により酸化されており、前記窒素原子（複数可）は、所望により4級化されている。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を通して分子の残りに結合してよい。アリール及びヘテロアリール基の非限定例として、フェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、3-ピリダジニル及び4-ピリダジニルが挙げられる。

【0021】

「縮合アリール」という用語は、別途記述されていない限り、別の環式芳香族又は非芳香族環と縮合しているアリールを意味する。「縮合ヘテロアリール」という用語は、別途記述されていない限り、別の環式芳香族又は非芳香族環と縮合しているヘテロアリールを意味する。縮合アリール及び縮合ヘテロアリール基の例として、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、ジベンゾフリル、5-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、プリニル、2-ベンズイミダゾリル、5-インドリル、1H-インダゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、及び8-キノリルが挙げられる。

【0022】

好ましくは、「アリール」という用語は、非置換又は置換されているフェニル基を指す。好ましくは、「ヘテロアリール」という用語は、置換されている又は非置換の、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル（チオフェニル）、ピリジル、又はピリミジルを指す。好ましくは、「縮合アリール」という用語は、ナフチル、インダニル、インデニル、又はキノリルを指す。好ましくは、「縮合ヘテロアリール」という用語は、置換されていないか又は非置換の、キノリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソキノリル、トリアゾリル、テトラゾリル、又はキノキサリニル基を指す。

【0023】

前記の用語（例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「アリール」及び「ヘテロアリール」）のそれぞれは、別途示さない限り、示されているラジカルの置換体及び非置換体の両方の形態を含むことが意図される。各タイプのラジカルについての好ましい置換基は、以下に提供される。

【0024】

「所望による」又は「所望により」は、続いて記載されている状態が起こっても起こらなくてもよいことを意味する。例えば、「所望により置換されているアリール」は、かかるアリールラジカルが、1つ若しくは複数の置換基を持っていても、置換されていなくてもよいことを意味している。別途示さない限り、「所望により置換されている」は、1つ又

10

20

30

40

50

は複数の置換基が存在していてよいことを意味しており、1を超える置換基が存在する場合、これらの置換基は、同じであっても異なってもよい。

【0025】

アルキル若しくはヘテロアルキルラジカル、並びに、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル及びヘテロシクロアルケニルと称されるこれらの基、又は「所望により置換されている」として示されている他の基に存在していてよい「置換基」という用語は、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $R'CO$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'_2NR''C(O)NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR'_2SR'-CN$ 、 (C_1-C_6) アルキル、 $-(C_2-C_5)$ アルキニル、 $-(C_2-C_5)$ アルケニル、及び $-NO_2$ から選択される、1～3の範囲内の数の、種々の基であってよく、1個又は2個の置換基を有するこれらの基が特に好ましい。他の好適な置換基として、アリール及びヘテロアリール基が挙げられる。 R' 、 R'' 及び R''' は、それぞれ独立して、水素、重水素、非置換 (C_1-C_6) アルキル及び (C_2-C_6) ヘテロアルキル、非置換アリール、1～3個のハロゲンによって置換されているアリール、非置換 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシ若しくは (C_1-C_4) -チオアルコキシ基、ハロ (C_1-C_4) アルキル、又はアリール- (C_1-C_4) アルキル基を指す。 R' 及び R'' は、同じ窒素原子に結合しているとき、当該窒素原子と合わされて、5員環、6員環又は7員環を形成していてよい。例えば、 $-NR'R''$ は、1-ピロリジニル及び4-モルホリニルを含むことが意図される。

【0026】

典型的には、アルキル又はヘテロアルキル基は、0～3個の置換基を有し、2個以下の置換基を有するこれらの基が本発明において好ましい。アルキル又はヘテロアルキルラジカルは、非置換又は一置換であってよい。アルキル又はヘテロアルキルラジカルは、非置換であってよい。

【0027】

アルキル及びヘテロアルキルラジカルの好ましい置換基は、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-R'CO$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'_2NR''C(O)NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR'_2SR'-CN$ 、 $-(C_2-C_5)$ アルキニル、 $-(C_2-C_5)$ アルケニル及び $-NO_2$ から選択され、ここで、 R' 及び R'' は、上記で定義されている通りである。さらに好ましい置換基は、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、ハロゲン、 $-OC(O)R'$ 、 $-R'CO$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'_2NR''C(O)NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR'_2SR'-CN$ 、 $-(C_2-C_5)$ アルキニル、 $-(C_2-C_5)$ アルケニル、及び $-NO_2$ から選択される。

【0028】

同様に、アリール及びヘテロアリール基の置換基は多様であり、これらは、ゼロから芳香族環系における合計開放原子価数までの範囲内の数で、 $-$ ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NOO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'_2NR''C(O)NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR'_2SR'-CN$ 、 $-(C_2-C_5)$ アルキニル、 $-(C_2-C_5)$ アルケニル、及び $-NO_2$ から選択され、ここで、 R' 、 R'' 及び R''' は独立に、水素、重水素、 (C_1-C_4) アルキル及びヘテロアルキル、非置換アリール及びヘテロアリール、(非置換アリール)- (C_1-C_4) アルキル、(非置換アリール)オキシ- $(C_1-C$

40

50

4) アルキル、 $-C_2-C_5$ アルキニル、及び $-(C_2-C_5)$ アルケニルから選択される。

【0029】

重水素が置換基として選択されるとき、得られる化合物は、1つ又は複数の水素原子が1つ又は複数の重水素原子によって意図的に置き換えられている「重水素化」化合物である。微量レベルの重水素をその天然存在度の理由で (by virtue of) 含有する化合物は「重水素化」化合物ではない。薬物の重水素化は、その生物学的特性、例えば、その代謝速度に影響し得る。

【0030】

「医薬的に許容可能な塩」という用語は、本明細書に記載されている化合物において見られる具体的な置換基に応じて、相対的に非毒性の酸又は塩基によって調製される活性化化合物の塩を含むことが意図される。本発明の化合物が、相対的に酸性の官能基を含有するとき、塩基付加塩は、中性形態のかかる化合物を、原液であるか又は好適な不活性溶媒中にある、十分量の所望の塩基と、接触させることによって得られ得る。医薬的に許容可能な塩基付加塩の例として、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、若しくはマグネシウム塩、又は同様の塩が挙げられる。本発明の化合物が、相対的に塩基性の官能基を含有するとき、酸付加塩は、中性形態のかかる化合物を、原液であるか又は好適な不活性溶媒中にある、十分量の所望の酸と、接触させることによって得られ得る。医薬的に許容可能な酸付加塩の例として、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、又は亜リン酸などのような無機酸に由来するもの、並びに、酢酸、プロパン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような比較的に非毒性である有機酸に由来する塩が挙げられる。アルギニンなどのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクトン酸などのような有機酸の塩も含まれる (例えば、Berge et al (1977) J. Pharm. Sci. 66: 1-19を参照されたい)。本発明のある特定の化合物は、かかる化合物を塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかに変換させる、塩基性及び酸性の両方の官能基を含有している。

【0031】

中性形態の前記化合物は、前記塩を塩基又は酸と接触させ、親化合物を従来の手法で単離することによって再生され得る。かかる親形態の化合物は、ある特定の物性、例えば、極性溶媒への溶解度において、種々の塩形態とは異なるが、それ以外の物性においては、前記塩は、本発明の目的で前記親形態の化合物と等価である。

【0032】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載されている化合物のプロドラッグは、本発明の化合物を付与する生理学的条件下で化学変化を容易に経るこれらの化合物である。加えて、プロドラッグは、ex vivo環境において化学又は生化学的方法によって本発明の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、好適な酵素又は化学試薬と共に経皮パッチリザーバーに配置されると本発明の化合物にゆっくりと変換され得る。プロドラッグは、いくつかの状況において、親薬物よりも投与が容易であり得るため、多くの場合において有用である。例えば、プロドラッグは経口投与による生体利用が可能であっても親薬物はそうではない、ということがある。

【0033】

前記プロドラッグはまた、医薬組成物において前記親薬物よりも改良された溶解性を有し得る。プロドラッグの加水分解的切断又は酸化の活性化に依るものなどの広範なプロドラッグ誘導体が、当該分野において知られている。限定するものではないがプロドラッグとしては例えば、エステル (前記「プロドラッグ」) として投与されるが、次いで代謝的に加水分解されて活性実体であるカルボン酸となる本発明の化合物があろう。さらなる例として、化合物のペプチジル誘導体が挙げられる。

【0034】

本明細書において使用されているとき、また、別途示さない限り、「立体異性体」又は「立体異性体的に純粋な」という用語は、化合物の1つの立体異性体であって、当該化合物の他の立体異性体を実質的に含まないものを意味する。例えば、1つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、当該化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まない。2つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、当該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、当該化合物の1つの立体異性体の含量が約80重量%超であり且つ当該化合物の他の立体異性体の含量が約20重量%未満であり、より好ましくは、当該化合物の1つの立体異性体の含量が約90重量%超であり且つ当該化合物の他の立体異性体の含量が約10重量%未満であり、さらに好ましくは当該化合物の1つの立体異性体の含量が約95重量%超であり且つ当該化合物の他の立体異性体の含量が約5重量%未満であり、最も好ましくは当該化合物の1つの立体異性体の含量が約97重量%超であり且つ当該化合物の他の立体異性体の含量が約3重量%未満である。構造又は構造の部分の立体化学が、例えば、太線又は破線によって示されていないとき、当該構造又は構造の部分は、その全ての立体異性体を包含すると解釈されるべきである。波線が引かれている結合は、両方の立体異性体が包含されることを示唆している。

【0035】

本発明の種々の化合物は、1つ又は複数のキラル中心を含有し、エナンチオマーのラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、又はエナンチオマー的若しくは光学的に純粋な化合物として存在し得る。この発明は、かかる化合物の立体異性体的に純粋な形態の使用、並びにかかる形態の混合物の使用を包含する。例えば、本発明の特定の化合物のエナンチオマーを等量又は非等量で含む混合物は、本発明の方法及び組成物において使用され得る。これらの異性体は、キラルカラム又はキラル分割剤などの標準的な技術を使用して非対称に合成又は分割され得る。例えば、Jacques, J., et al, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al (1997) *Tetrahedron* 33:2725; Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 及び Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (EX. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972) を参照されたい。

【0036】

本発明の第1態様に記載されている前記式(I)の化合物の具体的な実施形態を以下に記載する。この発明が、本明細書において言及している置換基の全ての適切な組み合わせをカバーすること、並びに、代替案がいずれか1つの置換基について付与されているときには、本発明が、これらの代替案の組み合わせによって形成され得る全てのリストをカバーすることが理解されるべきである。

【0037】

ある特定の実施形態において、Arは、6員のアリール又は5員若しくは6員のヘテロアリールである。Arは、フェニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、ピロール、フラン又はチオフェンであってよい。Arは、フェニル、シクロヘキシル又はピロールであってよい。Arは、フェニルであってよい。

【0038】

ある特定の実施形態において、 m_1 及び m_2 は、 $m_1 + m_2 = 2$ 、すなわち、 $m_1 = m_2 = 1$ 、又は $m_1 = 2$ 及び $m_2 = 0$ 、又は $m_1 = 0$ 及び $m_2 = 2$ であるように選択される。

【0039】

ある特定の実施形態において、 m_1 及び m_2 は、1である。

【0040】

ある特定の実施形態において、 m_1 及び m_2 は、1であり、Jは、 $-C(R^{21}R^{22})$

ーである。

【0041】

ある特定の実施形態において、 n_1 は0であり、Yは $-C(R^4_1 R^4_2)-$ であり、Zは $-C(R^5_1 R^5_2)-$ である。

【0042】

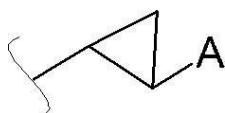
ある特定の実施形態において、Aは $-CO_2H$ である。

【0043】

ある特定の実施形態において、Xは $-C(R^3_1 R^3_2)-$ であり、Yは $-C(R^4_1 R^4_2)-$ であり、 R^3_1 及び R^4_1 は、組み合わせられて、X及びYと一緒に、シクロプロピル環、例えば、

【0044】

【化2】



【0045】

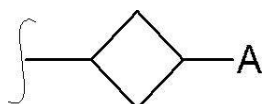
を形成し；

【0046】

ある特定の実施形態において、Xは $-C(R^3_1 R^3_2)-$ であり、Yは $-C(R^4_1 R^4_2)-$ であり、Zは $-C(R^5_1 R^5_2)-$ であり、 R^3_1 及び R^5_1 は、X、Y及びZと一緒に、シクロブチル環、例えば、

【0047】

【化3】



【0048】

を形成する。

【0049】

ある特定の実施形態において、 A_r は、6員のアリールであり、 m_1 及び m_2 は、 $m_1 + m_2 = 2$ であるように選択される。X-Y-Z-Aは、次いで、 A_r の6位又は7位に接続されていてよい。 A_r は、5位、6位、7位又は8位がWによって置換されていてよい。

【0050】

ある特定の実施形態において、Wは、所望により置換されている(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_6)シクロアルキル、ハロ、又は所望により置換されている(C_1-C_6)アルコキシである。Wは、ハロであってよい。Wは、フルオロであってよい。

【0051】

ある特定の実施形態において、 A_r は、1つ、2つ又は3つのWによって置換されている。 A_r は、1つ又は2つのWによって置換されていてよい。

【0052】

ある特定の実施形態において、Gは、所望により置換されている6員のアリール又は所望により置換されている6員のヘテロアリールである。Gは、所望により置換されているフェニル又は所望により置換されているピリジンであってよい。

【0053】

ある特定の実施形態において、Bは、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_{10})アルケニル、(C_2-C_{10})アルキニル、(C_1-C_{10})アルコキシ、(C_2-C_{10})ジアルキルアミノ、(C_1-C_{10})アルキルチオ、(C_2-C_{10})ヘテロアルキル、(C_3-C_{10})シクロアルキル、(C_3-C_{10})ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C_1

10

20

30

40

50

—C₁₀) ハロアルキル、(C₁—C₁₀) パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE—Mであり、ここで、Eは、—O—、—S—又は—N(R⁴)—であり、Mは、所望により置換されている(C₁—C₇) アルキル、(C₃—C₇) シクロアルキル、フルオロ(C₁—C₃) アルキル、5員～10員の複素環式基又は所望により置換されている6員～10員のアリール基である。

【0054】

Mは、1つ又は複数のKによって置換されていてよく、ここで、Kは、(C₁—C₆) アルコキシ、ハロ又は—NR⁵であり、R⁵は、水素、重水素、又は、ハロによって所望により置換されている(C₁—C₃) アルキルである。

10

【0055】

Eが—O—であるとき、Mは、(C₃—C₇) シクロアルキル、フルオロ(C₁—C₃) アルキル又は所望により置換されている6員～10員のアリール基であってよく、好ましくは、Mがシクロブチル、—CF₃、又は、ハロ及び／若しくは(C₁—C₃) アルキルによって所望により置換されているフェニルである。

【0056】

Bは、ハロ、ハロによって所望により置換されている(C₁—C₆) アルキル、ハロによって所望により置換されている(C₁—C₆) シクロアルキル、ハロによって所望により置換されている(C₁—C₆) アルコキシ、及びE—Mから選択されてよく、ここで、Eは、—O—、—S—又は—N(R⁴)—であり、Mは、所望により置換されている(C₁—C₇) アルキル、(C₃—C₇) シクロアルキル、5員～10員の複素環式基又は6員～10員のアリール基である。Bは、ハロ又はE—Mであってよく、ここで、Eは、—O—、—S—又は—N(R⁴)—であり、Mは、所望により置換されている(C₁—C₇) アルキル、(C₃—C₇) シクロアルキル、フルオロ(C₁—C₃) アルキル、5員～10員の複素環式基又は所望により置換されている6員～10員のアリール基である。

20

【0057】

Gは、1つ、2つ、3つ、4つ又は5つのBによって置換されていてよい。Gは、2つ又は3つのBによって置換されていてよい。

【0058】

Gが、1つを超える数のBによって置換されているとき、Bは、E—M及び／又はハロを含んでいてよい。

30

【0059】

Gが6員のアリール又は6員のヘテロアリールであるとき、Gは、2，5—若しくは3，5—置換パターンで2つのBによって、又は2，3，5—置換パターンで3つのBによって、置換されていてよい。Gは、2位及び／若しくは3位においてハロによって、並びに／又は5位においてE—Mによって置換されていてよい。

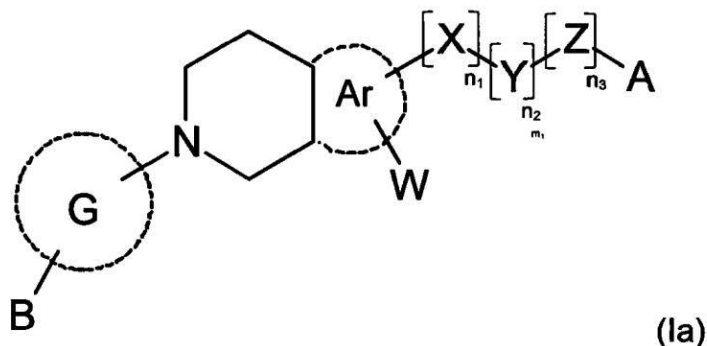
【0060】

上記されている、式(I)の化合物のいくつかの好ましい実施形態は、式(Ia)の化合物、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物(例えば水和物)、又は、対応するN—オキシド若しくはプロドラッグ(例えばエステルプロドラッグ)である。

40

【0061】

【化 4】



10

【0062】

式中、Arは、6員のアリール、5員若しくは6員のヘテロアリール、又は5員若しくは6員のシクロアルキルであり；

Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-C(R^{31}R^{32})-$ であり、Yは、 $-O-$ 又は $-C(R^{41}R^{42})-$ であり、Zは、 $-C(R^{51}R^{52})-$ であり、 n_1 、 n_2 及び n_3 は、独立に、0及び1から選択され、ただし、 n_1 、 n_2 及び n_3 のうちの少なくとも1つが、1であり、且つ、Xが $-C(R^{31}R^{32})-$ であること、Yが $-C(R^{41}R^{42})-$ であること、及びZが $-C(R^{51}R^{52})-$ であることのうち少なくとも1つを満たす。

20

【0063】

Xが $-C(R^{31}R^{32})-$ でありYが $-C(R^{41}R^{42})-$ であるとき、 R^{31} 及び R^{41} は、組み合わせられて、X及びYと一緒に、 (C_1-C_3) アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい (C_3-C_6) シクロアルキル環を形成してもよく；

Yが $-C(R^{41}R^{42})-$ でありZが $-C(R^{51}R^{52})-$ であるとき、 R^{41} 及び R^{51} は、組み合わせられて、Y及びZと一緒に、 (C_1-C_3) アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい (C_3-C_6) シクロアルキル環を形成してもよく；

Xが $-C(R^{31}R^{32})-$ であり、Yが $-C(R^{41}R^{42})-$ であり、Zが $-C(R^{51}R^{52})-$ であるとき、 R^{31} 及び R^{51} は、X、Y及びZと一緒に、 (C_1-C_3) アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい (C_4-C_7) シクロアルキル環を形成してもよく；

30

Aは、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CH_2OH$ 、テトラゾリル、3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル又は酸バイオアイソスターであり；

R^3 は、 (C_1-C_6) アルキル、又は (C_3-C_6) シクロアルキルであり；

Arは、1つ、2つ、又は3つのWによって、所望により置換されており、ここで、Wは、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_2-C_{10}) アルキニル、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、 (C_2-C_{10}) ジアルキルアミノ、 (C_1-C_{10}) アルキルチオ、 (C_2-C_{10}) ヘテロアルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル、ハロ、 (C_1-C_{10}) ハロアルキル、 (C_1-C_{10}) パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、又は所望により置換されているアリールアルキルであり、Arが、複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

40

Gは、所望により置換されている6員～10員のアリール、所望により置換されている5員～10員のヘテロアリール、所望により置換されている縮合アリール環系、又は所望により置換されているヘテロアリール環系であり；

Gは、1つ又は複数のBによって、所望により置換されており、ここで、Bは、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_2-C_{10}) アルキニル、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、 (C_2-C_{10}) ジアルキルアミノ、 (C_1-C_{10}) アルキルチオ、 (C_2-C_{10}) ヘテロアルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル、ハロ、 (C_1-C_{10}) ハロアルキル、 (C_1-C_{10})

50

パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE-Mであり、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル、5員～10員の複素環式基、又は所望により置換されている6員～10員のアリール基であり、Gが複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

R¹、R³¹、R³²、R⁴¹、R⁴²、R⁵¹、及びR⁵²は独立に、水素、重水素、ハロ、及びハロによって所望により置換されている(C₁-C₃)アルキルから選択され；R⁴及びR⁵は独立に、水素、重水素、又はハロによって所望により置換されている(C₁-C₃)アルキルから選択される。

【0064】

上記されている式(Ia)の化合物の具体的な実施形態を以下に記載する。この発明が、本明細書において言及している置換基の全ての適切な組み合わせをカバーすること、並びに、代替案がいずれか1つの置換基について付与されているときには、本発明が、これらの代替案の組み合わせによって形成され得る全てのリストをカバーすることが理解されるべきである。

【0065】

ある特定の実施形態において、Arは、6員のアリール又は5員若しくは6員のヘテロアリールである。Arは、フェニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、ピロール、フラン又はチオフエンであってよい。Arは、フェニル、シクロヘキシル又はピロールであってよい。Arは、フェニルであってよい。

【0066】

ある特定の実施形態において、n₁は0であり、Yは-C(R⁴¹R⁴²)-であり、Zは-C(R⁵¹R⁵²)-である。

【0067】

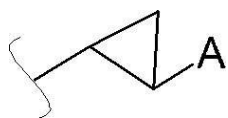
ある特定の実施形態において、Aは-CO₂Hである。

【0068】

ある特定の実施形態において、Xは-C(R³¹R³²)-であり、Yは-C(R⁴¹R⁴²)-であり、R³¹及びR⁴¹は、組み合わせられて、X及びYと一緒に、シクロプロピル環、例えば、

【0069】

【化5】



【0070】

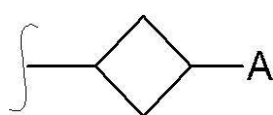
を形成し；

【0071】

ある特定の実施形態において、Xは-C(R³¹R³²)-であり、Yは-C(R⁴¹R⁴²)-であり、Zは-C(R⁵¹R⁵²)-であり、R³¹及びR⁵¹は、X、Y及びZと一緒に、シクロブチル環、例えば、

【0072】

【化6】



【0073】

を形成する。

【0074】

ある特定の実施形態において、Arは、6員のアリールである。X-Y-Z-Aは、次いで、Arの6位又は7位に接続されていてよい。Arは、5位、6位、7位又は8位がWによって置換されていてよい。

【0075】

ある特定の実施形態において、Wは、所望により置換されている(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、ハロ、又は所望により置換されている(C₁-C₆)アルコキシである。Wは、ハロであってよい。Wは、フルオロであってよい。

【0076】

ある特定の実施形態において、Arは、1つ、2つ又は3つのWによって、置換されている。Arは、1つ又は2つのWによって、置換されていてよい。

【0077】

ある特定の実施形態において、Gは、所望により置換されている6員のアリール又は所望により置換されている6員のヘテロアリールである。Gは、所望により置換されているフェニル又は所望により置換されているピリジンであってよい。

【0078】

ある特定の実施形態において、Bは、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₂-C₁₀)アルキニル、(C₁-C₁₀)アルコキシ、(C₂-C₁₀)ジアルキルアミノ、(C₁-C₁₀)アルキルチオ、(C₂-C₁₀)ヘテロアルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、(C₃-C₁₀)ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁-C₁₀)ハロアルキル、(C₁-C₁₀)パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE-Mであり、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₁-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル、5員~10員の複素環式基、又は所望により置換されている6員~10員のアリール基である。

【0079】

Mは、1つ又は複数のKによって置換されていてよく、ここで、Kは、(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ又はN(R⁵)であり、R⁵は、水素、重水素、又は、ハロによって所望により置換されている(C₁-C₃)アルキルである。

【0080】

Eが-O-であるとき、Mは、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル又は所望により置換されている6員~10員のアリール基であってよく、好ましくは、Mがシクロブチル、-CF₃、又は、フェニルである。

【0081】

Bは、ハロ、ハロによって所望により置換されている(C₁-C₆)アルキル、ハロによって所望により置換されている(C₃-C₆)シクロアルキル、ハロによって所望により置換されている(C₁-C₆)アルコキシ、及びE-Mから選択されてよく、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル、5員~10員の複素環式基又は所望により置換されている6員~10員のアリール基である。Bは、ハロ又はE-Mであってよく、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル、5員~10員の複素環式基又は所望により置換されている6員~10員のアリール基である。

【0082】

Gは、1つ、2つ、3つ、4つ又は5つのBによって置換されていてよい。Gは、2つ又は3つのBによって置換されていてよい。

【0083】

【 0 0 8 4 】

【 0 0 8 5 】

10

【 0 0 8 6 】

【化 7】



20

【 0 0 8 7 】

30

【 0 0 8 8 】

40

50

キサゾール-5-イル又は酸バイオアイソスターであり；

R³は、(C₁-C₆)アルキル、又は(C₃-C₆)シクロアルキルであり；

フェニル環は、1つ～3つのWによって、所望により置換されており、ここで、Wは、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₂-C₁₀)アルキニル、(C₁-C₁₀)アルコキシ、(C₂-C₁₀)ジアルキルアミノ、(C₁-C₁₀)アルキルチオ、(C₂-C₁₀)ヘテロアルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、(C₃-C₁₀)ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁-C₁₀)ハロアルキル、(C₁-C₁₀)パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、又は所望により置換されているアリールアルキルであり、前記フェニル環が、複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

Gは、所望により置換されている6員～10員のアリール、所望により置換されている5員～10員のヘテロアリール、所望により置換されている縮合アリール環系、又は所望により置換されているヘテロアリール環系であり；

Gは、1つ又は複数のBによって、所望により置換されており、ここで、Bは、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₂-C₁₀)アルキニル、(C₁-C₁₀)アルコキシ、(C₂-C₁₀)ジアルキルアミノ、(C₁-C₁₀)アルキルチオ、(C₂-C₁₀)ヘテロアルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、(C₃-C₁₀)ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁-C₁₀)ハロアルキル、(C₁-C₁₀)パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE-Mであり、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル、5員～10員の複素環式基、又は所望により置換されている6員～10員のアリール基であり、Gが複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

R⁴は、水素、重水素、又は、ハロによって所望により置換されている(C₁-C₃)アルキルである。

【0089】

上記されている式(Ib)の化合物の具体的な実施形態を以下に記載する。この発明が、本明細書において言及している置換基の全ての適切な組み合わせをカバーすること、並びに、代替案がいずれか1つの置換基について付与されているときには、本発明が、これらの代替案の組み合わせによって形成され得る全てのリストをカバーすることが理解されるべきである。

【0090】

ある特定の実施形態において、m₁及びm₂は、m₁+m₂=2、すなわち、m₁=m₂=1、又はm₁=2及びm₂=0、又はm₁=0及びm₂=2であるように選択される。

【0091】

ある特定の実施形態において、m₁及びm₂は、1である。

【0092】

ある特定の実施形態において、m₁及びm₂は、1であり、Jは、-C(R²₁R²₂)-である。

【0093】

ある特定の実施形態において、n₁は0であり、Yは-C(R⁴₁R⁴₂)-であり、Zは-C(R⁵₁R⁵₂)-である。

【0094】

ある特定の実施形態において、Aは-CO₂Hである。

【0095】

ある特定の実施形態において、Xは-C(R³₁R³₂)-であり、Yは-C(R⁴₁R⁴₂)-であり、R³₁及びR⁴₁は、組み合わせられて、X及びYと一緒に、シクロプロピル環、例えば、

10

20

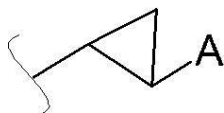
30

40

50

【0096】

【化8】



【0097】

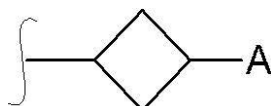
を形成し；

【0098】

ある特定の実施形態において、Xは $-C(R^{31}R^{32})-$ であり、Yは $-C(R^{41}R^{42})-$ であり、Zは $-C(R^{51}R^{52})-$ であり、 R^{31} 及び R^{51} は、X、Y及びZと一緒に、シクロブチル環、例えば、

【0099】

【化9】



【0100】

を形成する。

【0101】

ある特定の実施形態において、 m_1 及び m_2 は、 $m_1 + m_2 = 2$ であるように選択される。X-Y-Z-Aは、次いで、フェニル環の6位又は7位に接続されていてよい。フェニル環は、5位、6位、7位又は8位がWによって置換されていてよい。

【0102】

ある特定の実施形態において、Wは、所望により置換されている(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_6)シクロアルキル、ハロ、又は所望により置換されている(C_1-C_6)アルコキシである。Wは、ハロであってよい。Wは、フルオロであってよい。

【0103】

ある特定の実施形態において、フェニル環は、1つ、2つ又は3つのWによって、置換されている。フェニル環は、1つ又は2つのWによって、置換されていてよい。

【0104】

ある特定の実施形態において、Gは、所望により置換されている6員のアリール又は所望により置換されている6員のヘテロアリールである。Gは、所望により置換されているフェニル又は所望により置換されているピリジンであってよい。

【0105】

ある特定の実施形態において、Bは、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_{10})アルケニル、(C_2-C_{10})アルキニル、(C_1-C_{10})アルコキシ、(C_2-C_{10})ジアルキルアミノ、(C_1-C_{10})アルキルチオ、(C_2-C_{10})ヘテロアルキル、(C_3-C_{10})シクロアルキル、(C_3-C_{10})ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C_1-C_{10})ハロアルキル、(C_1-C_{10})パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE-Mであり、ここで、Eは、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^4)-$ であり、Mは、所望により置換されている(C_1-C_7)アルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、フルオロ(C_1-C_3)アルキル、5員～10員の複素環式基又は所望により置換されている6員～10員のアリール基である。

【0106】

Mは、1つ又は複数のKによって置換されていてよく、ここで、Kは、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ又は $-N(R^5)-$ であり、 R^5 は、水素、重水素、又は、ハロによって所望により置換されている(C_1-C_3)アルキルである。

10

20

30

40

50

【0107】

Eが-O-であるとき、Mは、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル又は所望により置換されている6員～10員のアリール基であってよく、好ましくは、Mがシクロブチル、-CF₃、又はフェニルである。

【0108】

Bは、ハロ、ハロによって所望により置換されている(C₁-C₆)アルキル、ハロによって所望により置換されている(C₃-C₆)シクロアルキル、ハロによって所望により置換されている(C₁-C₆)アルコキシ、及びE-Mから選択されてよく、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、5員～10員の複素環式基又は6員～10員のアリール基である。Bは、ハロ又はE-Mであってよく、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル、5員～10員の複素環式基又は所望により置換されている6員～10員のアリール基である。

【0109】

Gは、1つ、2つ、3つ、4つ又は5つのBによって置換されていてよい。Gは、2つ又は3つのBによって置換されていてよい。

【0110】

Gが、1つを超える数のBによって置換されているとき、Bは、E-M及びハロを含んでいてよい。

【0111】

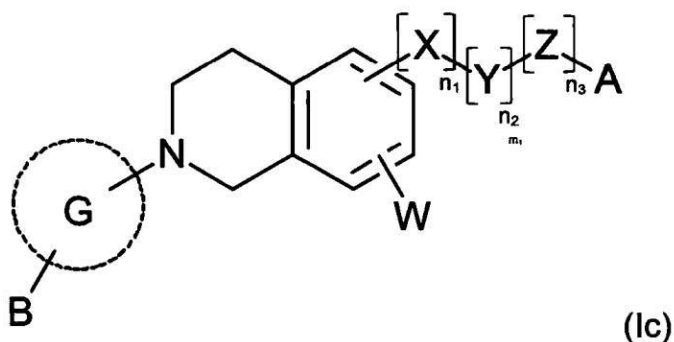
Gが6員のアリール又は6員のヘテロアリールであるとき、Gは、2，5-若しくは3，5-置換パターンで2つのBによって、又は2，3，5-置換パターンで3つのBによって置換されていてよい。Gは、2位及び／若しくは3位においてハロによって、並びに／又は5位においてE-Mによって置換されていてよい。

【0112】

前記式(I)の化合物のいくつかのさらに好ましい実施形態は、上記されているように、式(Ic)の化合物、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物(例えば水和物)、又は、対応するN-オキシド若しくはプロドラッグ(例えばエステルプロドラッグ)である。

【0113】

【化10】



【0114】

Xは、-O-、-S-又は-C(R³¹R³²)-であり、Yは、-O-又は-C(R⁴¹R⁴²)-であり、Zは、-C(R⁵¹R⁵²)-であり、n₁、n₂及びn₃は、独立に、0及び1から選択され、ただし、n₁、n₂及びn₃のうちの少なくとも1つが、1であり、且つ、Xが-C(R³¹R³²)-であること、Yが-C(R⁴¹R⁴²)-であること、及びZが-C(R⁵¹R⁵²)-であることのうち少なくとも1つを満たし；Xが-C(R³¹R³²)-でありYが-C(R⁴¹R⁴²)-であるとき、R³¹及び

R⁴1は、組み合わせられて、X及びYと一緒に、(C₁ - C₃) アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい(C₃ - C₆) シクロアルキル環を形成してもよく；
Yが-C(R⁴1 R⁴2)-でありZが-C(R⁵1 R⁵2)-であるとき、R⁴1及びR⁵1は、組み合わせられて、Y及びZと一緒に、(C₁ - C₃) アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい(C₃ - C₆) シクロアルキル環を形成してもよく；
Xが-C(R³1 R³2)-であり、Yが-C(R⁴1 R⁴2)-であり、Zが-C(R⁵1 R⁵2)-であるとき、R³1及びR⁵1は、X、Y及びZと一緒に、(C₁ - C₃) アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい(C₄ - C₇) シクロアルキル環を形成してもよく；

R³1、R³2、R⁴1、R⁴2、R⁵1、及びR⁵2は独立に、水素、重水素、ハロ、及びハロによって所望により置換されている(C₁ - C₃) アルキルから選択され；

Aは、-CO₂H、-CO₂R³、-CH₂OH、テトラゾリル、3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル又は酸バイオアイソスターであり；

R³は、(C₁ - C₆) アルキル、又は(C₃ - C₆) シクロアルキルであり；

フェニル環は、1つ、2つ、又は3つのWによって、所望により置換されており、ここで、Wは、(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₂ - C₁₀) アルケニル、(C₂ - C₁₀) アルキニル、(C₁ - C₁₀) アルコキシ、(C₂ - C₁₀) ジアルキルアミノ、(C₁ - C₁₀) アルキルチオ、(C₂ - C₁₀) ヘテロアルキル、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル、(C₃ - C₁₀) ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁ - C₁₀) ハロアルキル、(C₁ - C₁₀) パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、又は所望により置換されているアリールアルキルであり、前記フェニル環が、複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

Gは、所望により置換されている6員～10員のアリール、所望により置換されている5員～10員のヘテロアリール、所望により置換されている縮合アリール環系、又は所望により置換されているヘテロアリール環系であり；

Gは、1つ又は複数のBによって、所望により置換されており、ここで、Bは、(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₂ - C₁₀) アルケニル、(C₂ - C₁₀) アルキニル、(C₁ - C₁₀) アルコキシ、(C₂ - C₁₀) ジアルキルアミノ、(C₁ - C₁₀) アルキルチオ、(C₂ - C₁₀) ヘテロアルキル、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル、(C₃ - C₁₀) ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁ - C₁₀) ハロアルキル、(C₁ - C₁₀) パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE - Mであり、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、フルオロ(C₁ - C₃) アルキル、5員～10員の複素環式基、又は所望により置換されている6員～10員のアリール基であり、Gが複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

R⁴は、水素、重水素、又は、ハロによって所望により置換されている(C₁ - C₃) アルキルである。

【0115】

上記されている式(Ic)の化合物の具体的な実施形態を以下に記載する。この発明が、本明細書において言及している置換基の全ての適切な組み合わせをカバーすること、並びに、代替案がいずれか1つの置換基について付与されているときには、本発明が、これらの代替案の組み合わせによって形成され得る全てのリストをカバーすることが理解されるべきである。

【0116】

ある特定の実施形態において、n₁は0であり、Yは-C(R⁴1 R⁴2)-であり、Zは-C(R⁵1 R⁵2)-である。

【0117】

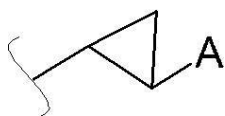
ある特定の実施形態において、Aは $-CO_2H$ である。

【0118】

ある特定の実施形態において、Xは $-C(R^3R^4)-$ であり、Yは $-C(R^4R^5)-$ であり、 R^3 及び R^4 は、組み合わされて、X及びYと一緒に、シクロプロピル環、例えば、

【0119】

【化11】



10

【0120】

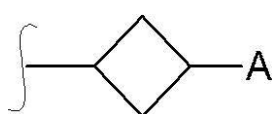
を形成し；

【0121】

ある特定の実施形態において、Xは $-C(R^3R^4)-$ であり、Yは $-C(R^4R^5)-$ であり、Zは $-C(R^5R^6)-$ であり、 R^3 及び R^5 は、X、Y及びZと一緒に、シクロブチル環、例えば、

【0122】

【化12】



20

【0123】

を形成する。

【0124】

X-Y-Z-Aは、フェニル環の6位又は7位に接続されていてよい。フェニル環は、5位、6位、7位又は8位がWによって置換されていてよい。

【0125】

ある特定の実施形態において、Wは、所望により置換されている (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ、又は所望により置換されている (C_1-C_6) アルコキシである。Wは、ハロであってよい。Wは、フルオロであってよい。

30

【0126】

ある特定の実施形態において、フェニル環は、1つ、2つ又は3つのWによって、置換されている。フェニル環は、1つ又は2つのWによって、置換されていてよい。

【0127】

ある特定の実施形態において、フェニル環は、Wによって置換されていない。

【0128】

ある特定の実施形態において、Gは、所望により置換されている6員のアリール又は所望により置換されている6員のヘテロアリールである。Gは、所望により置換されているフェニル又は所望により置換されているピリジンであってよい。

40

【0129】

ある特定の実施形態において、Bは、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_2-C_{10}) アルキニル、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、 (C_2-C_{10}) ジアルキルアミノ、 (C_1-C_{10}) アルキルチオ、 (C_2-C_{10}) ヘテロアルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル、ハロ、 (C_1-C_{10}) ハロアルキル、 (C_1-C_{10}) パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE-Mであり、ここで、Eは、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^4)-$ であり、Mは、所望により置換されている (C_1-C_7) アルキル、 (C_3-C_7)

50

) シクロアルキル、フルオロ ($C_1 - C_3$) アルキル、5員～10員の複素環式基又は所望により置換されている6員～10員のアリール基である。

【0130】

Mは、1つ又は複数のKによって置換されていてよく、ここで、Kは、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ又は $-N(R^5)$ であり、ここで、 R^5 は、水素、重水素、又は、ハロによって所望により置換されている ($C_1 - C_3$) アルキルである。

【0131】

Eが $-O-$ であるとき、Mは、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、フルオロ ($C_1 - C_3$) アルキル又は所望により置換されている6員～10員のアリール基であってよく、好ましくは、Mがシクロブチル、 $-CF_3$ 、又は、ハロ及び／若しくは ($C_1 - C_3$) アルキルによって所望により置換されているフェニルである。

10

【0132】

Bは、ハロ、ハロによって所望により置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、ハロによって所望により置換されている ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ハロによって所望により置換されている $O - (C_1 - C_6)$ アルキル、及び E-M から選択されてよく、ここで、Eは、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^4)-$ であり、Mは、所望により置換されている ($C_1 - C_7$) アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、フルオロ ($C_1 - C_3$) アルキル、5員～10員の複素環式基又は所望により置換されている6員～10員のアリール基である。Bは、ハロ又は E-M であってよく、ここで、Eは、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^4)-$ であり、Mは、所望により置換されている ($C_1 - C_7$) アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、フルオロ ($C_1 - C_3$) アルキル、5員～10員の複素環式基又は所望により置換されている6員～10員のアリール基である。

20

【0133】

Gは、1つ、2つ、3つ、4つ又は5つのBによって置換されていてよい。Gは、1つ、2つ、3つのBによって置換されていてよい。

【0134】

Gが、1つを超える数のBによって置換されているとき、Bは、E-M 及び／又はハロを含んでいてよい。

【0135】

Gが6員のアリール又は6員のヘテロアリールであるとき、Gは、2，5-若しくは3，5-置換パターンで2つのBによって、又は2，3，5-置換パターンで3つのBによって置換されていてよい。Gは、2位及び／若しくは3位においてハロによって、並びに／又は5位において E-M- によって置換されていてよい。

30

【0136】

本発明者らは、本発明による多くの GPR120 アゴニストが、これらのヒト GPR120 効能と比較してマウス GPR120 において低い効能を有することを見出した。しかし、Gがフェノキシによって置換されているアリールである本発明の化合物は、マウス及びヒト両方の GPR120 に対してほぼ等しい効能を有する。この交差は、前記化合物をヒトにおいて予期される濃度と同様の濃度でマウス疾患モデルにおいて試験することを可能にし、ゆえに、過剰用量となることなく、マウス疾患モデルにおいて GPR120 アゴニストの効果をより正確に実証する。重要なことに、マウス GPR120 受容体に対して高い効能を保持することはまた、マウスにおける安全性毒性試験が、ヒト試験に進む前に、マウス GPR120 効能が低減した化合物においてさもなければ除外されてしまう、任意の標的関連毒性を評価することも可能にする。

40

【0137】

そのため、いくつかの好ましい式 (Ic) 化合物において、Gは、1つ又は2つのBによって置換されているフェニルであり、ここで、Bは、ハロ及び／又は E-M であり、ここで、Eは、 $-O-$ であり、Mは、所望により置換されている6員～10員のアリール基である。

【0138】

50

Mが、置換されている6員～10員のアリール基であるとき、ハロ及び／又は(C₁～C₃)アルキルによって置換されていてよい。

【0139】

Gが1つのBによって置換されているとき、Bは、E-Mであってよく、ここで、Eは、-O-であり、Mは、所望により置換されている6員～10員のアリール基である。Bは、フェノキシ（ハロ及び／又は(C₁～C₃)アルキルによって所望により置換されている）であってよい。

【0140】

Gが2つのBによって置換されているとき、Bは、E-Mであってよく、ここで、Eは、-O-であり、Mは、所望により置換されている6員～10員のアリール基、及びハロである。Gが2つのBによって置換されているとき、Bは、フェノキシ（ハロ及び／又は(C₁～C₃)アルキルによって所望により置換されている）及びハロであってよい。Bは、フェノキシ（ハロ及び／又は(C₁～C₃)アルキルによって所望により置換されている）及びフルオロであってよい。

10

【0141】

Bは、2位におけるフルオロ及び5位におけるフェノキシによって置換されているフェニルであってよい。

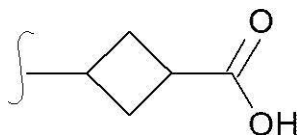
【0142】

特定の実施形態において、X-Y-Z-Aは、-CH₂-CH₂-COOH又は

【0143】

20

【化13】



【0144】

であってよい。

【0145】

特定の実施形態において、前記フェニル環は、Wによって置換されていないか、又は1つのWによって置換されており、ここで、Wはハロである。Wは、フルオロであってよい。

30

【0146】

前記の式(Ic)のテトラヒドロイソキノリン化合物を調査する過程において、前記テトラヒドロイソキノリン化合物が、不純物として、少量の酸化されたジヒドロキノリンイミニウム塩を含有し得ることが分かった。イミニウム塩は、軽金属又は微量金属によって触媒される空気酸化によって生成されやすく、隣接する両芳香族環への共役によって安定化され得る。文献の調査により、N-アリールテトラヒドロイソキノリン酸化及び得られるイミニウム塩の固有の反応性に起因した合成中間体としての使用のいくつかの報告が示された(Liu Y, et al, Chemistry 2017, 2; 23(13): 3062-3066; Guo-Qiang Xu, et al, Chem Commun (Camb) 2016, 21; 52(6): 1190-1193; Junjie Cai, et al, Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2017, 192(9), 1068-1073; 及び Yong Zhang, et al, RSC Adv. 2017, 7, 1229-123)。反応性イミニウム塩に存在する反応性は特異体質性毒性を引き起こすことが知られているため、空気酸化又は酸化的代謝のいずれかによる反応性イミニウム塩の生成は非常に不都合である(Antonia F. Stepan, et al, Res. Toxicol. 2011, 24, 1345-1410)。テトラヒドロ-3H-ベンズアゼピンは、テトラヒドロイソキノリンと比較すると、N原子と芳香族環との間に挿入された余分のCH₂基を有しており、当該基はイミニウム塩を安定化させる芳香族環への任意の共役を不可能にする。テトラヒドロ-3H-ベンズアゼピンは、空気酸化に対してかなり安定であること、及び、驚くべきことに、GP

40

50

R 1 2 0 に対する優れたアゴニズムを保持することにより、毒性を生じ得る関連する反応性の危険なしに G P R 1 2 0 アゴニストを付与することが分かった。

【 0 1 4 7 】

そのため、前記式 (I) の化合物のいくつかの好ましい実施形態は、上記されているように、 m_1 が 1 であり m_2 が 2 であるもの、及び m_1 が 2 であり m_2 が 1 である式 (I) の化合物である。

【 0 1 4 8 】

いくつかの好ましい実施形態において、J は、 $-C(R^{21}R^{22})-$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 及び R^{22} は、水素である。

【 0 1 4 9 】

いくつかの好ましい実施形態において、Ar は、6 員のアリアルである。

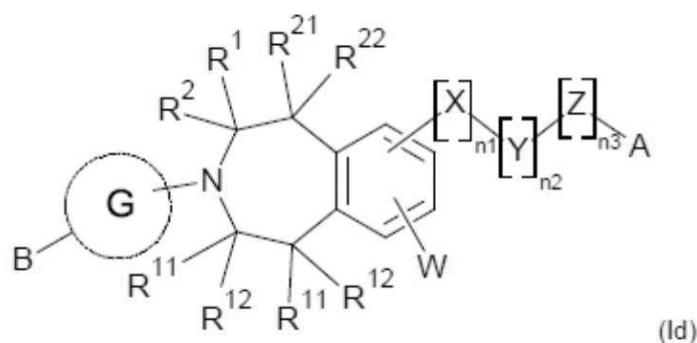
【 0 1 5 0 】

そのため、前記の式 (I) の化合物のいくつかのさらに好ましい実施形態は、上記されているように、式 (I d) のテトラヒドロベンズアゼピン化合物、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物 (例えば水和物)、又は、対応する N-オキシド若しくはプロドラッグ (例えばエステルプロドラッグ) である。

である：

【 0 1 5 1 】

【化 1 4】



【 0 1 5 2 】

R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 及び R^{22} は独立に、水素及び ($C_1 - C_3$) アルキルから選択され；

X は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-C(R^{31}R^{32})-$ であり、Y は、 $-O-$ 又は $-C(R^{41}R^{42})-$ であり、Z は、 $-C(R^{51}R^{52})-$ であり、 n_1 、 n_2 及び n_3 は、独立に、0 及び 1 から選択され、ただし、 n_1 、 n_2 及び n_3 のうちの少なくとも 1 つが、1 であり、且つ、X が $-C(R^{31}R^{32})-$ であること、Y が $-C(R^{41}R^{42})-$ であること、及び Z が $-C(R^{51}R^{52})-$ であることのうち少なくとも 1 つを満たし；X が $-C(R^{31}R^{32})-$ であり Y が $-C(R^{41}R^{42})-$ であるとき、 R^{31} 及び R^{41} は、組み合わせられて、X 及び Y と一緒に、($C_1 - C_3$) アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい ($C_3 - C_6$) シクロアルキル環を形成してもよく；Y が $-C(R^{41}R^{42})-$ であり Z が $-C(R^{51}R^{52})-$ であるとき、 R^{41} 及び R^{51} は、組み合わせられて、Y 及び Z と一緒に、($C_1 - C_3$) アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい ($C_3 - C_6$) シクロアルキル環を形成してもよく；X が $-C(R^{31}R^{32})-$ であり、Y が $-C(R^{41}R^{42})-$ であり、Z が $-C(R^{51}R^{52})-$ であるとき、 R^{31} 及び R^{51} は、X、Y 及び Z と一緒に、($C_1 - C_3$) アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい ($C_4 - C_7$) シクロアルキル環を形成してもよく；

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{51} 、及び R^{52} は独立に、水素、重水素、ハロ、及びハロによって所望により置換されている ($C_1 - C_3$) アルキルから選択され；

A は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CH_2OH$ 、テトラゾリル、3-ヒドロキシイソオ

キサゾール-5-イル又は酸バイオアイソスターであり；

R³は、(C₁-C₆)アルキル、又は(C₃-C₆)シクロアルキルであり；

フェニル環は、1つ、2つ、又は3つのWによって、所望により置換されており、ここで、Wは、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₂-C₁₀)アルキニル、(C₁-C₁₀)アルコキシ、(C₂-C₁₀)ジアルキルアミノ、(C₁-C₁₀)アルキルチオ、(C₂-C₁₀)ヘテロアルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、(C₃-C₁₀)ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁-C₁₀)ハロアルキル、(C₁-C₁₀)パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、又は所望により置換されているアリールアルキルであり、前記フェニル環が、複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

10

Gは、所望により置換されている6員～10員のアリール、所望により置換されている5員～10員のヘテロアリール、所望により置換されている縮合アリール環系、又は所望により置換されているヘテロアリール環系であり；

Gは、1つ又は複数のBによって、所望により置換されており、ここで、Bは、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₂-C₁₀)アルキニル、(C₁-C₁₀)アルコキシ、(C₂-C₁₀)ジアルキルアミノ、(C₁-C₁₀)アルキルチオ、(C₂-C₁₀)ヘテロアルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、(C₃-C₁₀)ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁-C₁₀)ハロアルキル、(C₁-C₁₀)パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE-Mであり、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル、5員～10員の複素環式基、又は所望により置換されている6員～10員のアリール基であり、Gが複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

20

R⁴は、水素、重水素、又は、ハロによって所望により置換されている(C₁-C₃)アルキルである。

【0153】

上記されている式(I d)の化合物の具体的な実施形態を以下に記載する。この発明が、本明細書において言及している置換基の全ての適切な組み合わせをカバーすること、並びに、代替案がいずれか1つの置換基について付与されているときには、本発明が、これらの代替案の組み合わせによって形成され得る全てのリストをカバーすることが理解されるべきである。

30

【0154】

ある特定の実施形態において、R¹、R²、R¹¹、R¹²、R²¹及びR²²は、水素である。

【0155】

ある特定の実施形態において、n₁は0であり、Yは-C(R⁴¹R⁴²)-であり、Zは-C(R⁵¹R⁵²)-である。

40

【0156】

ある特定の実施形態において、Aは-CO₂Hである。

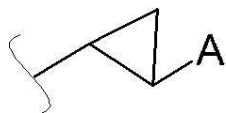
【0157】

ある特定の実施形態において、Xは-C(R³¹R³²)-であり、Yは-C(R⁴¹R⁴²)-であり、R³¹及びR⁴¹は、組み合わせられて、X及びYと一緒に、シクロプロピル環、例えば、

【0158】

50

【化 1 5】



【0 1 5 9】

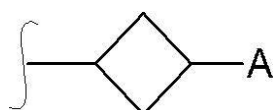
を形成し；

【0 1 6 0】

ある特定の実施形態において、Xは $-C(R^3_1 R^3_2)-$ であり、Yは $-C(R^4_1 R^4_2)-$ であり、Zは $-C(R^5_1 R^5_2)-$ であり、 R^3_1 及び R^5_1 は、X、Y及びZと一緒に、シクロブチル環、例えば、

【0 1 6 1】

【化 1 6】



【0 1 6 2】

を形成する。

【0 1 6 3】

X-Y-Z-Aは、フェニル環の2位又は3位に接続されていてよい。前記フェニル環は、1位、2位、3位又は4位においてWによって置換されていてよい。

【0 1 6 4】

ある特定の実施形態において、Wは、所望により置換されている (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ、又は所望により置換されている (C_1-C_6) アルコキシである。Wは、ハロであってよい。Wは、フルオロであってよい。

【0 1 6 5】

ある特定の実施形態において、フェニル環は、1つ、2つ又は3つのWによって、置換されている。フェニル環は、1つ又は2つのWによって、置換されていてよい。

【0 1 6 6】

ある特定の実施形態において、フェニル環は、Wによって置換されていない。

【0 1 6 7】

ある特定の実施形態において、Gは、所望により置換されている6員のアリール又は所望により置換されている6員のヘテロアリールである。Gは、所望により置換されているフェニル又は所望により置換されているピリジンであってよい。

【0 1 6 8】

ある特定の実施形態において、Bは、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_2-C_{10}) アルキニル、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、 (C_2-C_{10}) ジアルキルアミノ、 (C_1-C_{10}) アルキルチオ、 (C_2-C_{10}) ヘテロアルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル、ハロ、 (C_1-C_{10}) ハロアルキル、 (C_1-C_{10}) パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE-Mであり、ここで、Eは、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^4)-$ であり、Mは、所望により置換されている (C_1-C_7) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、フルオロ (C_1-C_3) アルキル、5員～10員の複素環式基又は所望により置換されている6員～10員のアリール基である。

【0 1 6 9】

Mは、1つ又は複数のKによって置換されていてよく、ここで、Kは、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ又は $-N(R^5)-$ であり、ここで、 R^5 は、水素、重水素、又は、ハロによって所望により置換されている (C_1-C_3) アルキルである。

10

20

30

40

50

【0170】

Eが-O-であるとき、Mは、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル又は所望により置換されている6員～10員のアリール基であってよく、好ましくは、Mがシクロブチル、-CF₃、又は、ハ口及び／若しくは(C₁-C₃)アルキルによって所望により置換されているフェニルである。

【0171】

Bは、ハ口、ハ口によって所望により置換されているC₁-C₆アルキル、ハ口によって所望により置換されている(C₃-C₆)シクロアルキル、ハ口によって所望により置換されているO-(C₁-C₆)アルキル、及びE-Mから選択されてよく、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、5員～10員の複素環式基又は6員～10員のアリール基である。Bは、ハ口又はE-Mであってよく、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル、5員～10員の複素環式基又は所望により置換されている6員～10員のアリール基である。

10

【0172】

Gは、1つ、2つ、3つ、4つ又は5つのBによって置換されていてよい。Gは、1つ、2つ、3つのBによって置換されていてよい。

【0173】

Gが、1つを超える数のBによって置換されているとき、Bは、E-M及び／又はハ口を含んでいてよい。

20

【0174】

Gが6員のアリール又は6員のヘテロアリールであるとき、Gは、2, 5-若しくは3, 5-置換パターンで2つのBによって、又は2, 3, 5-置換パターンで3つのBによって置換されていてよい。Gは、2位及び／若しくは3位においてハ口によって、並びに／又は5位においてE-Mによって置換されていてよい。

【0175】

ある特定の好ましい実施形態において、Gは、1つ又は2つのBによって置換されているフェニルであり、ここで、Bは、ハ口及びE-Mから選択され、ここで、Eは、-O-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル又は所望により置換されている6員～10員のアリール基である。

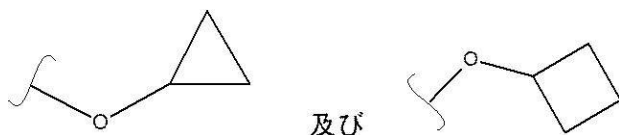
30

【0176】

Bは、フルオロ、フェノキシ、-OCF₃、-O-CH(CH₃)₂、

【0177】

【化17】



40

【0178】

から選択されてよい。

【0179】

Gが、2つのBによって置換されているとき、Bは、ハ口及びE-Mであってよい。

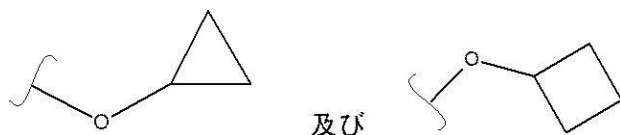
【0180】

ある特定の実施形態において、Gは、2位又は3位におけるハ口及び5位におけるE-Mによって置換されているフェニルである。ある特定の実施形態において、Gは、2位又は3位におけるフルオロ及び5位におけるE-Mによって置換されているフェニルであり、ここで、E-Mは、フェノキシ、-OCF₃、-O-CH(CH₃)₂、

【0181】

50

【化18】



【0182】

からなる群より選択される。

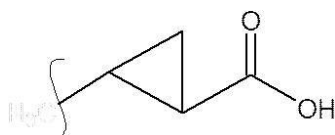
【0183】

式(I d)のいくつかの好ましい化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 及び R^{22} は水素であり； $X-Y-Z-A$ は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ 又は

10

【0184】

【化19】



【0185】

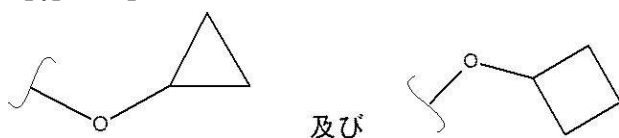
であり、

G は、1つ又は2つの B によって置換されているフェニルであり、ここで、 B は、ハロ、例えばフルオロ、及び／又は $E-M$ であり、ここで、 $E-M$ は、フェノキシ、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、

20

【0186】

【化20】



【0187】

からなる群より選択される。

30

【0188】

上記で考察されているように、フェノキシアリール置換基を含有する化合物は、マウス $GPR120$ 及びヒト $GPR120$ においてほぼ等しい効能を有する。そのため、式(I d)のある特定の好ましい化合物において、 G は、少なくとも1つの所望により置換されている6員～10員のアリール基によって置換されているフェニルである。 G は、少なくとも1つのフェノキシによって置換されているフェニルであってよい。 G はまた、ハロによって置換されていてもよい。ある特定の実施形態において、 G は、フェノキシである1つの B によって置換されているフェニル、又は、ハロ及びフェノキシである2つの B によって置換されているフェニルである。 B は、フルオロ及びフェノキシであってよい。

【0189】

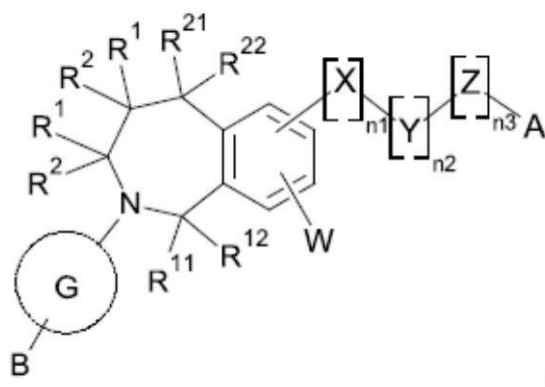
40

前記式(I)の化合物のいくつかのさらに好ましい実施形態は、上記されているように、式(I e)の化合物、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物(例えば水和物)、又は、対応する N -オキシド若しくはプロドラッグ(例えばエステルプロドラッグ)である。

【0190】

50

【化 2 1】



10

【0191】

R¹、R²、R¹¹、R¹²、R²¹及びR²²は独立に、水素及び(C₁－C₃)アルキルから選択され；

Xは、－O－、－S－又は－C(R³¹R³²)－であり、Yは、－O－又は－C(R⁴¹R⁴²)－であり、Zは、－C(R⁵¹R⁵²)－であり、n₁、n₂及びn₃は、独立に、0及び1から選択され、ただし、n₁、n₂及びn₃のうちの少なくとも1つが、1であり、且つ、Xが－C(R³¹R³²)－であること、Yが－C(R⁴¹R⁴²)－であること、及びZが－C(R⁵¹R⁵²)－であることのうち少なくとも1つを満たし；Xが－C(R³¹R³²)－でありYが－C(R⁴¹R⁴²)－であるとき、R³¹及びR⁴¹は、組み合わせられて、X及びYと一緒に、(C₁－C₃)アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい(C₃－C₆)シクロアルキル環を形成してもよく；

20

【0192】

Yが－C(R⁴¹R⁴²)－でありZが－C(R⁵¹R⁵²)－であるとき、R⁴¹及びR⁵¹は、組み合わせられて、Y及びZと一緒に、(C₁－C₃)アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい(C₃－C₆)シクロアルキル環を形成してもよく；

Xが－C(R³¹R³²)－であり、Yが－C(R⁴¹R⁴²)－であり、Zが－C(R⁵¹R⁵²)－であるとき、R³¹及びR⁵¹は、X、Y及びZと一緒に、(C₁－C₃)アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい(C₄－C₇)シクロアルキル環を形成してもよく；

30

R³¹、R³²、R⁴¹、R⁴²、R⁵¹、及びR⁵²は独立に、水素、重水素、ハロ、及びハロによって所望により置換されている(C₁－C₃)アルキルから選択され；

Aは、－CO₂H、－CO₂R³、－CH₂OH、テトラゾリル、3－ヒドロキシイソオキサゾール－5－イル又は酸バイオアイソスターであり；

R³は、(C₁－C₆)アルキル、又は(C₃－C₆)シクロアルキルであり；

フェニル環は、1つ、2つ、又は3つのWによって、所望により置換されており、ここで、Wは、(C₁－C₁₀)アルキル、(C₂－C₁₀)アルケニル、(C₂－C₁₀)アルキニル、(C₁－C₁₀)アルコキシ、(C₂－C₁₀)ジアルキルアミノ、(C₁－C₁₀)アルキルチオ、(C₂－C₁₀)ヘテロアルキル、(C₃－C₁₀)シクロアルキル、(C₃－C₁₀)ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁－C₁₀)ハロアルキル、(C₁－C₁₀)パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、又は所望により置換されているアリールアルキルであり、前記フェニル環が、複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

40

Gは、所望により置換されている6員～10員のアリール、所望により置換されている5員～10員のヘテロアリール、所望により置換されている縮合アリール環系、又は所望により置換されているヘテロアリール環系であり；

Gは、1つ又は複数のBによって、所望により置換されており、ここで、Bは、(C₁－C₁₀)アルキル、(C₂－C₁₀)アルケニル、(C₂－C₁₀)アルキニル、(C₁

50

—C₁₀) アルコキシ、(C₂—C₁₀) ジアルキルアミノ、(C₁—C₁₀) アルキルチオ、(C₂—C₁₀) ヘテロアルキル、(C₃—C₁₀) シクロアルキル、(C₃—C₁₀) ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁—C₁₀) ハロアルキル、(C₁—C₁₀) パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE—Mであり、ここで、Eは、—O—、—S—又は—N(R⁴)—であり、Mは、所望により置換されている(C₁—C₇) アルキル、(C₃—C₇) シクロアルキル、フルオロ(C₁—C₃) アルキル、5員～10員の複素環式基、又は所望により置換されている6員～10員のアリール基であり、Gが複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

10

R⁴は、水素、重水素、又は、ハロによって所望により置換されている(C₁—C₃) アルキルである。

【0193】

上記されている式(Ie)の化合物の具体的な実施形態を以下に記載する。この発明が、本明細書において言及している置換基の全ての適切な組み合わせをカバーすること、並びに、代替案がいずれか1つの置換基について付与されているときには、本発明が、これらの代替案の組み合わせによって形成され得る全てのリストをカバーすることが理解されるべきである。

【0194】

ある特定の実施形態において、R¹、R²、R¹¹、R¹²、R²¹及びR²²は、水素である。

20

【0195】

ある特定の実施形態において、n₁は0であり、Yは—C(R⁴¹R⁴²)—であり、Zは—C(R⁵¹R⁵²)—である。

【0196】

ある特定の実施形態において、Aは—CO₂Hである。

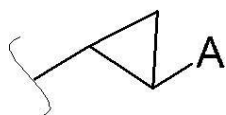
【0197】

ある特定の実施形態において、Xは—C(R³¹R³²)—であり、Yは—C(R⁴¹R⁴²)—であり、R³¹及びR⁴¹は、組み合わせられて、X及びYと一緒に、シクロプロピル環、例えば、

30

【0198】

【化22】



【0199】

を形成し；

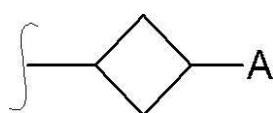
【0200】

ある特定の実施形態において、Xは—C(R³¹R³²)—であり、Yは—C(R⁴¹R⁴²)—であり、Zは—C(R⁵¹R⁵²)—であり、R³¹及びR⁵¹は、X、Y及びZと一緒に、シクロブチル環、例えば、

40

【0201】

【化23】



【0202】

を形成する。

50

【0203】

X-Y-Z-Aは、フェニル環の2位又は3位に接続されていてよい。前記フェニル環は、1位、2位、3位又は4位においてWによって置換されていてよい。

【0204】

ある特定の実施形態において、Wは、所望により置換されている(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、ハロ、又は所望により置換されている(C₁-C₆)アルコキシである。Wは、ハロであってよい。Wは、フルオロであってよい。

【0205】

ある特定の実施形態において、フェニル環は、1つ、2つ又は3つのWによって、置換されている。フェニル環は、1つ又は2つのWによって、置換されていてよい。

10

【0206】

ある特定の実施形態において、フェニル環は、Wによって置換されていない。

【0207】

ある特定の実施形態において、Gは、所望により置換されている6員のアリール又は所望により置換されている6員のヘテロアリールである。Gは、所望により置換されているフェニル又は所望により置換されているピリジンであってよい。

【0208】

ある特定の実施形態において、Bは、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₂-C₁₀)アルキニル、(C₁-C₁₀)アルコキシ、(C₂-C₁₀)ジアルキルアミノ、(C₁-C₁₀)アルキルチオ、(C₂-C₁₀)ヘテロアルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、(C₃-C₁₀)ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁-C₁₀)ハロアルキル、(C₁-C₁₀)パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE-Mであり、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル、5員~10員の複素環式基又は所望により置換されている6員~10員のアリール基である。

20

【0209】

Mは、1つ又は複数のKによって置換されていてよく、ここで、Kは、C₁-C₆アルコキシ、ハロ又は-N(R⁵)であり、ここで、R⁵は、水素、重水素、又は、ハロによって所望により置換されている(C₁-C₃)アルキルである。

30

【0210】

Eが-O-であるとき、Mは、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル又は所望により置換されている6員~10員のアリール基であってよく、好ましくは、Mがシクロブチル、-CF₃、又は、ハロ及び／若しくは(C₁-C₃)アルキルによって所望により置換されているフェニルである。

【0211】

Bは、ハロ、ハロによって所望により置換されているC₁-C₆アルキル、ハロによって所望により置換されている(C₃-C₆)シクロアルキル、ハロによって所望により置換されているO-(C₁-C₆)アルキル、及びE-Mから選択されてよく、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、5員~10員の複素環式基又は6員~10員のアリール基である。Bは、ハロ又はE-Mであってよく、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル、5員~10員の複素環式基又は所望により置換されている6員~10員のアリール基である。

40

【0212】

Gは、1つ、2つ、3つ、4つ又は5つのBによって置換されていてよい。Gは、1つ、2つ、3つのBによって置換されていてよい。

【0213】

50

Gが、1つを超える数のBによって置換されているとき、Bは、E-M及び／又はハ口を含んでよい。

【0214】

Gが6員のアリール又は6員のヘテロアリールであるとき、Gは、2, 5-若しくは3, 5-置換パターンで2つのBによって、又は2, 3, 5-置換パターンで3つのBによって置換されていてよい。Gは、2位及び／若しくは3位においてハ口によって、並びに／又は5位においてE-Mによって置換されていてよい。

【0215】

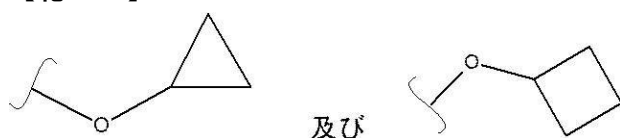
ある特定の好ましい実施形態において、Gは、1つ又は2つのBによって置換されているフェニルであり、ここで、Bは、ハ口及びE-Mから選択され、ここで、Eは、-O-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル又は所望により置換されている6員～10員のアリール基である。

【0216】

Bは、フルオロ、フェノキシ、-OCF₃、-O-CH(CH₃)₂、

【0217】

【化24】



【0218】

から選択されてよい。

【0219】

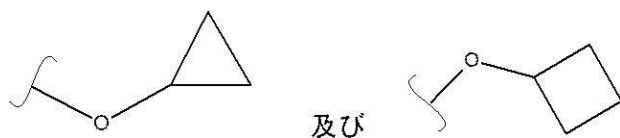
Gが、2つのBによって置換されているとき、Bは、ハ口及びE-Mであってよい。

【0220】

ある特定の実施形態において、Gは、2位又は3位におけるハ口及び5位におけるE-Mによって置換されているフェニルである。ある特定の実施形態において、Gは、2位又は3位におけるフルオロ及び5位におけるE-Mによって置換されているフェニルであり、ここで、E-Mは、フェノキシ、-OCF₃、-O-CH(CH₃)₂、

【0221】

【化25】



【0222】

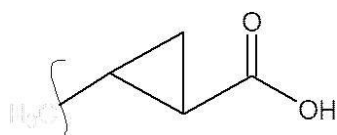
からなる群より選択される。

【0223】

式(Ie)のいくつかの好ましい化合物において、R¹、R²、R¹¹、R¹²、R²¹及びR²²は水素であり；X-Y-Z-Aは、-CH₂-CH₂-COOH、-CH₂CH(CH₃)COOH又は

【0224】

【化26】



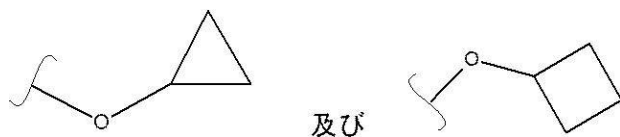
【0225】

であり、

Gは、1つ又は2つのBによって置換されているフェニルであり、ここで、Bは、ハロ、例えばフルオロ、及び／又はE-Mであり、ここで、E-Mは、フェノキシ、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、

【0226】

【化27】



【0227】

からなる群より選択される。

【0228】

ある特定の実施形態において、Gは、2位におけるフルオロ及び5位における $-OCF_3$ によって置換されているフェニルである。

【0229】

本発明の具体的な化合物は、下記化合物、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物（例えば水和物）、又は、対応するN-オキシド若しくはプロドラッグ（例えばエステルプロドラッグ）である。

【0230】

10

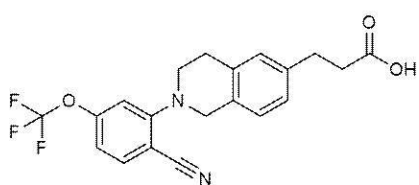
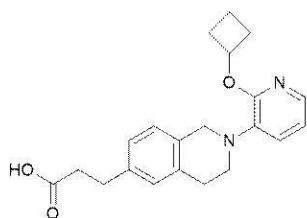
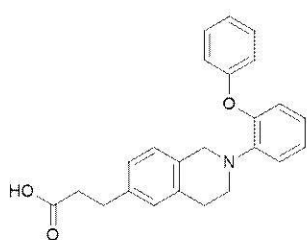
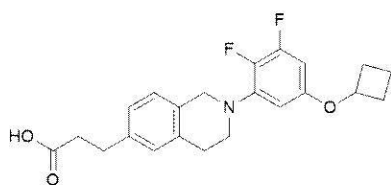
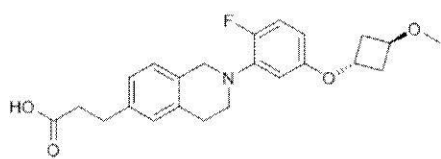
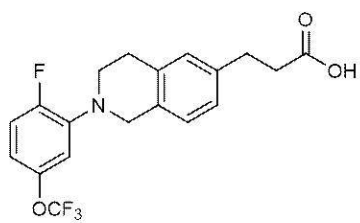
20

30

40

50

【化 2 8】



【 0 2 3 1】

10

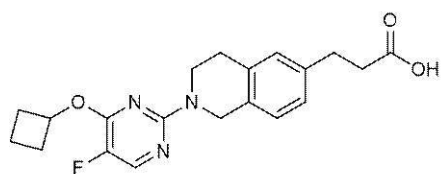
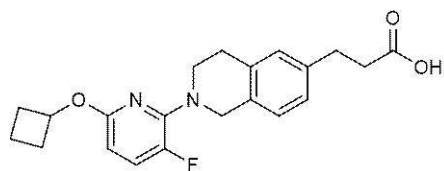
20

30

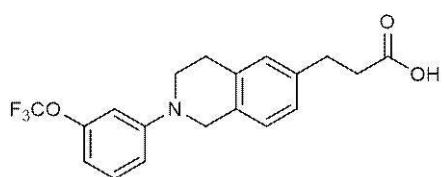
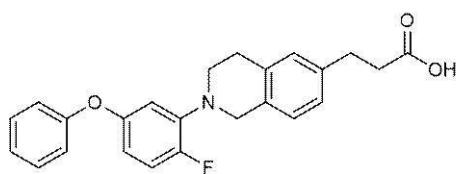
40

50

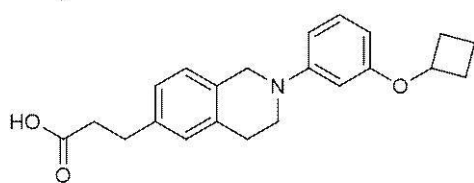
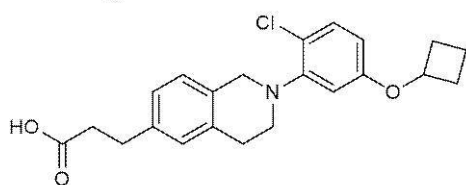
【化 2 9】



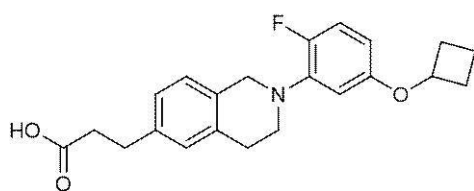
10



20



30

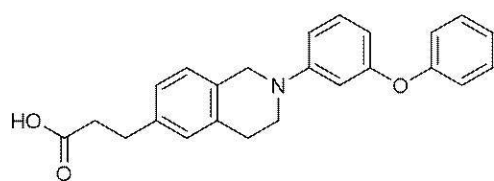
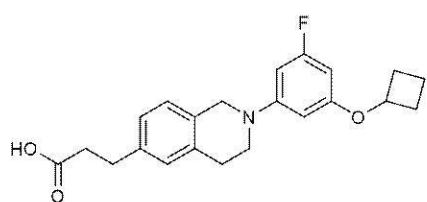
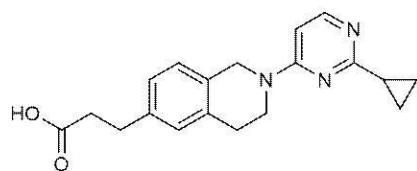
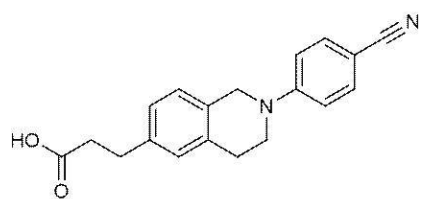
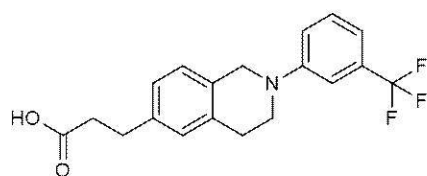
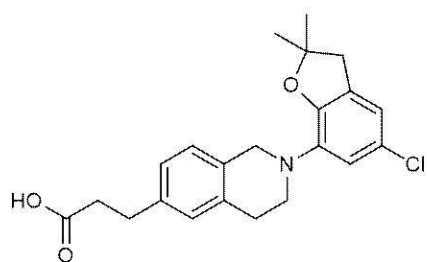
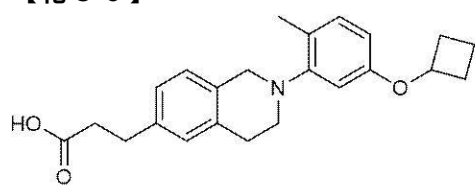


【 0 2 3 2】

40

50

【化 3 0】



【 0 2 3 3】

10

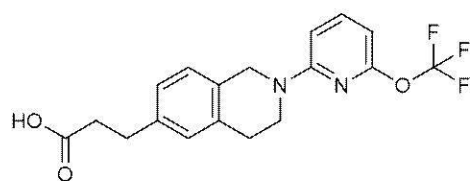
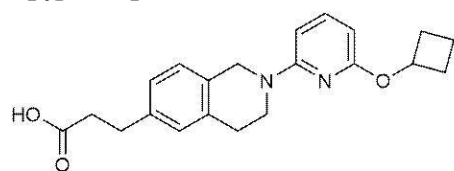
20

30

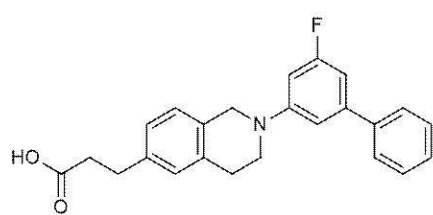
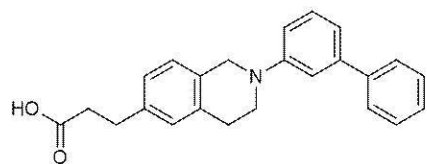
40

50

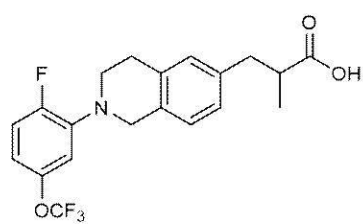
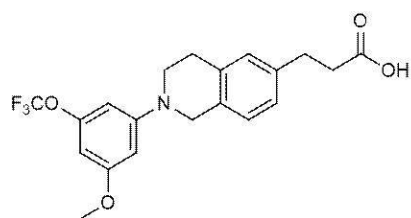
【化 3 1】



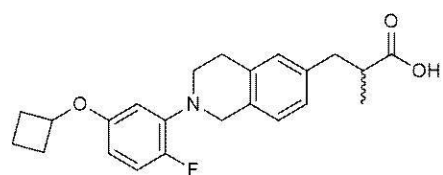
10



20



30

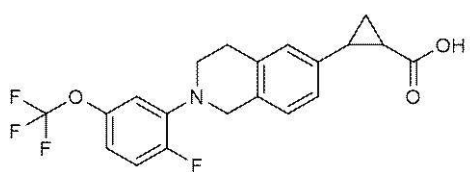
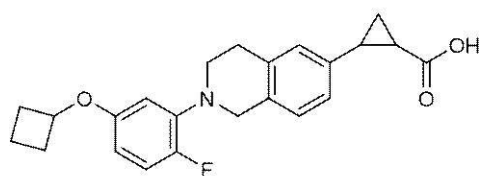
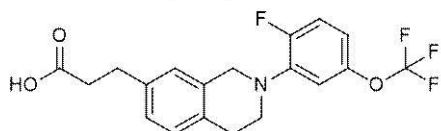
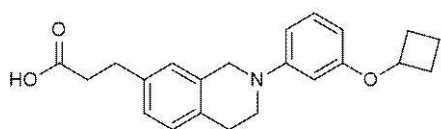
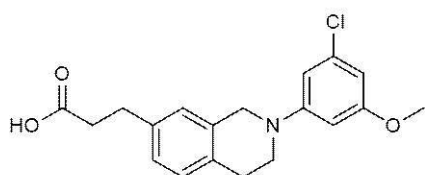
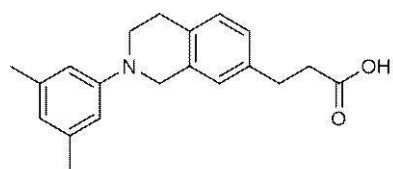
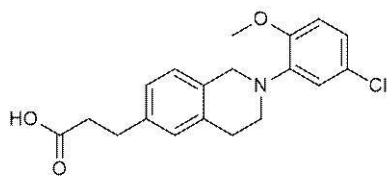
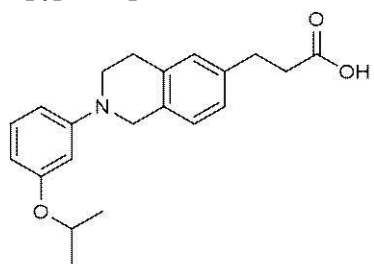


40

【 0 2 3 4】

50

【化 3 2】



【 0 2 3 5】

10

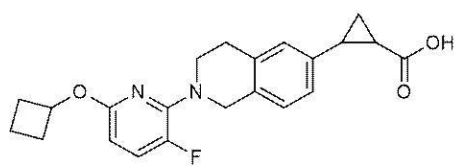
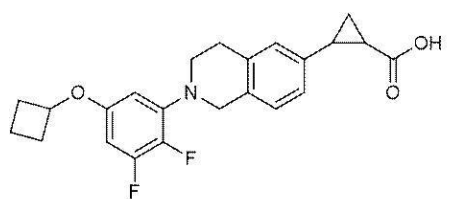
20

30

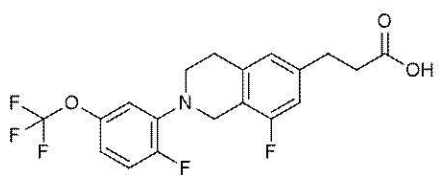
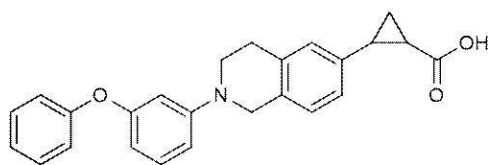
40

50

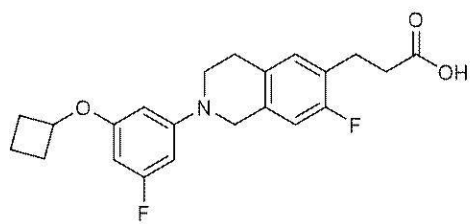
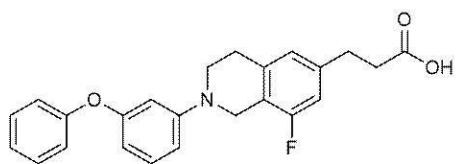
【化 3 3】



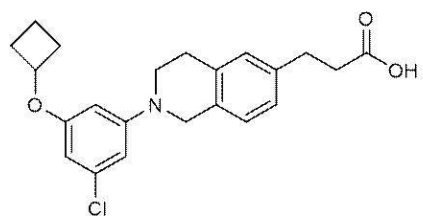
10



20



30

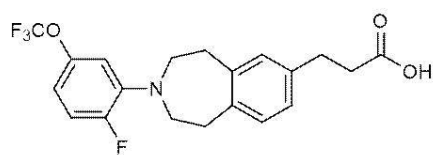
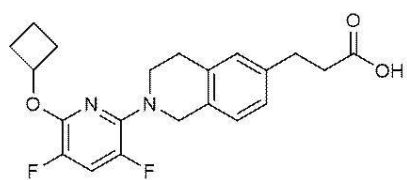


40

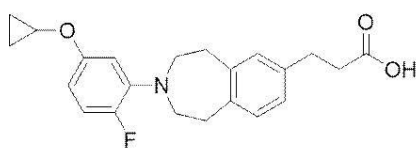
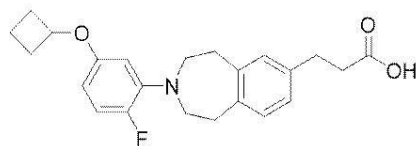
【 0 2 3 6】

50

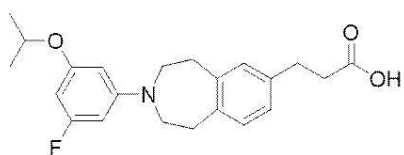
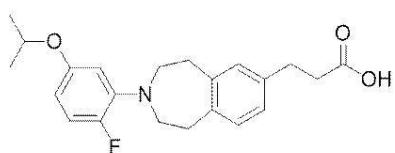
【化 3 4】



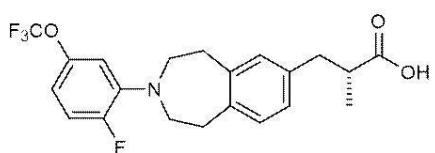
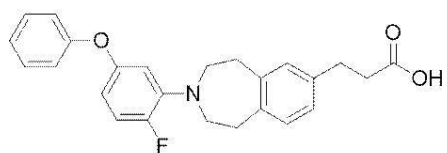
10



20



30

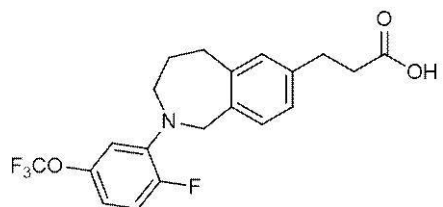
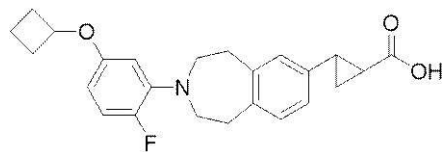
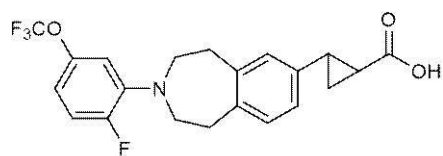


40

【 0 2 3 7 】

50

【化 3 5】



【 0 2 3 8】

本発明のいくつかの好ましい化合物は、下記化合物、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物（例えば水和物）、又は、対応するN-オキシド若しくはプロドラッグ（例えばエステルプロドラッグ）である。

【 0 2 3 9】

10

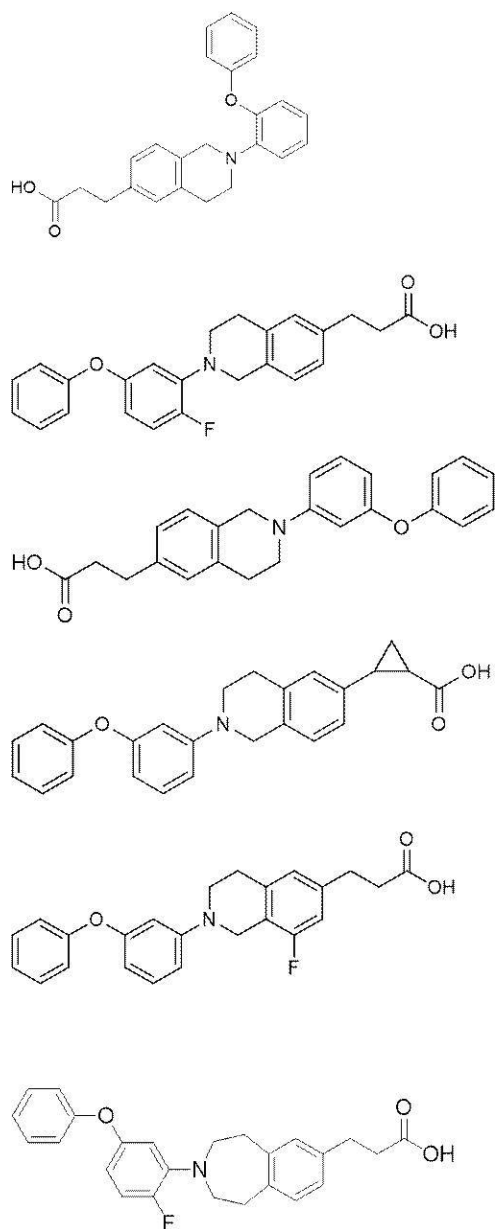
20

30

40

50

【化 3 6】



10

20

30

【 0 2 4 0】

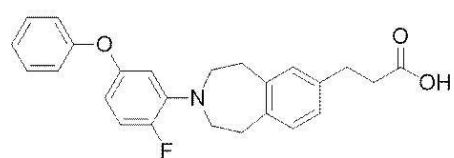
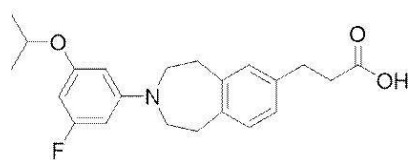
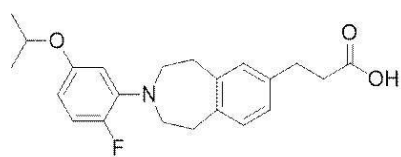
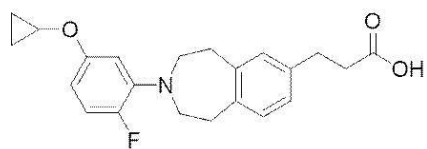
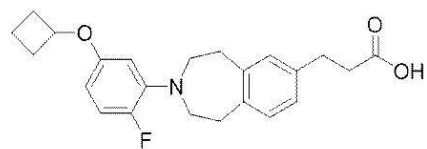
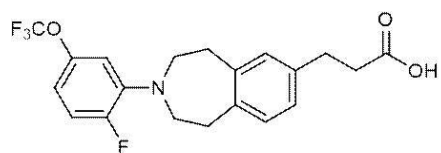
本発明のいくつかの好ましい化合物は、下記化合物、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物（例えば水和物）、又は、対応するN-オキシド若しくはプロドラッグ（例えばエステルプロドラッグ）である。

【 0 2 4 1】

40

50

【化 3 7】



【 0 2 4 2】

10

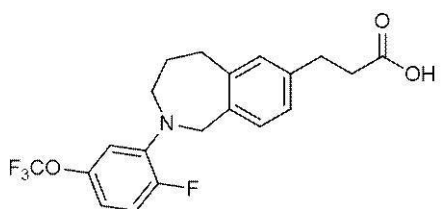
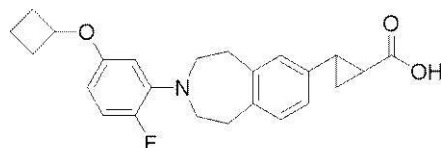
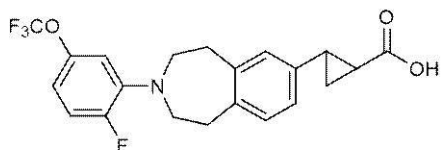
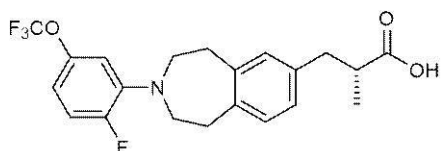
20

30

40

50

【化 3 8】



10

20

【 0 2 4 3】

本発明の化合物は、以下の群、及び、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物（例えば水和物）、又は、対応するN-オキシド若しくはプロドラッグ（例えばエステルプロドラッグ）から選択され得る。

3-（2-（2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸、

3-（2-（2-フルオロ-5-（（1r,3r）-3-メトキシシクロブトキシ）フェニル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸、

3-（2-（5-シクロブトキシ-2,3-ジフルオロフェニル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸、

30

3-（2-（2-フェノキシフェニル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸、

3-（2-（2-シクロブトキシピリジン-3-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸、

3-（2-（2-シアノ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸、

3-（2-（6-シクロブトキシ-3-フルオロピリジン-2-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸、

3-（2-（4-シクロブトキシ-5-フルオロピリミジン-2-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸、

40

3-（2-（2-フルオロ-5-フェノキシフェニル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸、

3-（2-（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸、

3-（2-（2-クロロ-5-シクロブトキシフェニル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸、

3-（2-（3-シクロブトキシフェニル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸、

3-（2-（5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル）-1,2,3,4-テトラヒ

50

- ドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(5-シクロブトキシ-2-メチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(5-クロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(4-シアノフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(2-シクロプロピルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(3-シクロブトキシ-5-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(3-フェノキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(6-シクロブトキシピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(5-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸
 3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルプロパン酸、
 3-(2-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルプロパン酸
 3-(2-(3-イソプロポキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(3,5-ジメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)プロパン酸、
 3-(2-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)プロパン酸、
 3-(2-(3-シクロブトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)プロパン酸、
 3-(2-(3,5-ジメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)プロパン酸、
 2-(2-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸、
 2-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸、
 2-(2-(5-シクロブトキシ-2,3-ジフルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸、
 2-(2-(6-シクロブトキシ-3-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸、
 2-(2-(3-フェノキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-

6-イル)シクロプロパンカルボン酸、
 3-(2-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(8-フルオロ-2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(8-フルオロ-2-(3-フェノキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(3-Cyclobutoxy-5-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(3-クロロ-5-シクロブトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(6-Cyclobutoxy-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(3-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸、
 3-(3-(5-シクロプロボキシ-2-フルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸、
 3-(3-(2-フルオロ-5-イソプロボキシフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸、
 3-(3-(3-フルオロ-5-イソプロボキシフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸、
 3-(3-(2-フルオロ-5-フェノキシフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸、
 (R)-3-(3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)-2-メチルプロパン酸、
 2-(3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)シクロプロパンカルボン酸、
 3-(3-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸、及び
 3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イル)プロパン酸。

【0244】

本発明の具体的な化合物は、以下の群、及び、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物(例えば水和物)、又は、対応するN-オキシド若しくはプロドラッグ(例えばエステルプロドラッグ)から選択され得る。

3-(2-(2-フェノキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(2-フルオロ-5-フェノキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 3-(2-(3-フェノキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、
 2-(2-(3-フェノキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸、
 3-(8-フルオロ-2-(3-フェノキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸、及び
 3-(3-(2-フルオロ-5-フェノキシフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸。

【0245】

本発明の具体的な化合物は、以下の群、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物（例えば水和物）、又は、対応するN-オキシド若しくはプロドラッグ（例えばエステルプロドラッグ）から選択され得る。

3-（3-（2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル）プロパン酸、

3-（3-（5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル）プロパン酸、

3-（3-（5-シクロプロポキシ-2-フルオロフェニル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル）プロパン酸、

3-（3-（3-フルオロ-5-イソプロポキシフェニル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル）プロパン酸、

3-（3-（2-フルオロ-5-イソプロポキシフェニル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル）プロパン酸、

3-（3-（2-フルオロ-5-フェノキシフェニル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル）プロパン酸、

（R）-3-（3-（2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル）-2-メチルプロパン酸、

2-（3-（2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル）シクロプロパンカルボン酸、

3-（3-（5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル）プロパン酸、及び

3-（2-（2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イル）プロパン酸。

【0246】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、立体異性体的に純粋なS-エナンチオマーを含む。他の実施形態において、前記化合物は、立体異性体的に純粋なR-エナンチオマーを含む。さらに他の実施形態において、前記化合物は、S-及びR-エナンチオマーの混合物を含む。

【0247】

本発明の化合物は、GPR120を調節する（すなわち、活性化又は阻害する）とされている。特に、本発明の化合物は、GPR120アゴニストであると考えられている。

【0248】

したがって、本発明の化合物は、GPR120活性に関連する疾患及び状態を調節する治療剤としての用途を見出すものである。GPR120の調節に応答するか、GPR120によって媒介されるか、及び／又は膵臓β細胞によって媒介される、疾患又は状態は、GPR120に関連し得る疾患又は状態である。

【0249】

GPR120アゴニストは、インスリン、グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）、及びグルコース依存性インスリン分泌促進ポリペプチド（GIP）の分泌を刺激することにより、哺乳動物における血中グルコース値を低下させると考えられている。インスリンは、膵臓β細胞によって分泌される。そのため、GPR120を調節することによって、本発明の化合物は、対象におけるインスリン値、GLP-1値、血中グルコース値及び／又はインスリン感受性を調節し得る。

【0250】

GPR120活性に関連する疾患及び状態の例は、I型糖尿病、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、腎疾患、ケトアシ

ドーシス、血栓性障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚障害、消化不良、低血糖、高血圧、がん、NASH及び浮腫である。

【0251】

そのため、GPR120活性に関連する疾患又は状態の処置において使用するための式(I)の化合物が提供される。また、GPR120活性に関連する疾患又は状態の処置のための薬剤の製造における式(I)の化合物の使用も提供される。

【0252】

さらに、I型糖尿病、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓性障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚障害、消化不良、低血糖、高血圧、がん、NASH、及び浮腫からなる群より選択される疾患又は状態の処置における使用のための上記式(I)の化合物を提供する。同様に、上記リストから選択される疾患又は状態の処置のための薬剤の製造における使用のための上記式(I)の化合物を提供する。

【0253】

本発明はまた、GPR120活性に関連する疾患又は状態に罹患している又は罹患しやすい対象を処置する方法であって、前記対象に、治療的有效量又は予防的有效量の式(I)の化合物を投与することを含む、前記方法も提供する。

【0254】

本発明は、I型糖尿病、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓性障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚障害、消化不良、低血糖、高血圧、がん、NASH、及び浮腫からなる群より選択される疾患又は状態を処置するための方法を提供する。かかる方法は、前記対象に、治療的有效量又は予防的有效量の式(I)の化合物を投与することを含む。前記疾患又は状態は、II型糖尿病であり得る。

【0255】

別の態様において、本発明は、対象における血中インスリン濃度を調節するための方法であって、前記対象に、治療的有效量又は予防的有效量の式(I)の化合物を投与することを含む、前記方法を提供する。

【0256】

加えて、前記化合物は、これらの疾患及び状態（例えば、II型糖尿病、性機能障害、消化不良など）の合併症の処置及び／又は予防に有用であり得る。

【0257】

GPRアゴニストは、Ichimura et al (Nature; 2012年2月19日にオンライン刊行)によって実証されているように、肥満を処置、抑制又は予防するのに使用され得る。また、CNS及び自己免疫疾患も、GPRアゴニストによって処置され得る。そのため、本発明の化合物によって処置され得る他の疾患として、肥満並びにCNS及び自己免疫疾患が挙げられる。

【0258】

Cartoni et al (The Journal of Neuroscience, June 23, 2010・30(25):8376-8382)、Matsumura et al (Neuroscience Letters 450(2009)186-190)、及びGalindo et al (Chem. Senses 37: 123-139, 2012)は、GPR120アゴニストが脂肪の味覚の認知を増加させるようなことを実証している。そのため、本発明の化合物はまた、食品における味覚添加剤としても有用であり得る。

【0259】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、G P R 1 2 0 と相互作用することによってその効果を発揮するとされているが、化合物が作用する作用メカニズムは、本発明の限定的な実施形態ではない。

【0260】

別の態様において、本発明は、上記に定義されている式 (I) の化合物及び 1 種以上の医薬的に許容可能な添加剤を含む医薬組成物を提供する。前記組成物はまた、医薬的に許容可能なキャリア及び／又は希釈剤を含んでもよい。

【0261】

「組成物」という用語は、本明細書において使用されているとき、特定の成分（及び、示されているときには、特定の量で）を含む生成物、並びに特定の成分の、特定の量での組み合わせから直接又は間接的に得られる任意の生成物を包含することが意図される。

【0262】

「医薬的に許容可能な」によって、キャリア、添加剤、又は希釈剤が、製剤の他の成分と適合すること及びその受容者に有害でないことを意味する。

【0263】

組成物製剤は、本発明の化合物（本明細書において、活性成分と称する）の 1 つ又は複数の薬物動態特性（例えば経口バイオアベイラビリティ、膜透過性）を改良し得る。

【0264】

この発明の化合物の投与のための医薬組成物は、単位剤形で簡便に与えられてよく、また、当該分野において周知されている方法のいずれかによって調製されてよい。全ての方法は、前記活性成分を、1 種又は複数種の副成分を構成するキャリアと接触させる工程を含む。概して、前記医薬組成物は、前記活性成分を液体キャリア若しくは微細分割された固体キャリア又は両方と均一かつ密に接触させ、次いで、必要に応じて、生成物を所望の製剤に成型することによって調製される。前記医薬組成物において、活性な目的化合物は、疾患の過程又は状態下で所望の効果を生ずるのに十分な量で含まれる。

【0265】

前記活性成分を含有する前記医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ (troches)、ドロップ (lozenges)、水性懸濁液、油性懸濁液、分散性粉末、分散性顆粒、エマルション、硬質カプセル、軟質カプセル、シロップ又はエリキシルなど、経口使用に好適な形態であってよい。経口使用が意図される組成物は、医薬組成物の製造に関して当該分野において公知の任意の方法にしたがって調製され得る。かかる組成物は、医薬的に上品かつ口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤から選択される 1 種又は複数種の剤を含有し得る。

【0266】

錠剤は、錠剤の製造に好適である他の非毒性の医薬的に許容可能な添加剤と混合して前記活性成分を含有し得る。これらの添加剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアカシア、及び潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクであってよい。前記錠剤は、コーティングされていなくてよく、又は、消化管における分解及び吸収を遅延させることにより、より長期間にわたって持続作用を付与する公知の技術によってコーティングされていてよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの遅延剤が用いられてよい。前記錠剤はまた、制御放出用浸透性治療錠剤を形成するために米国特許第 4, 256, 108 号、同第 4, 160, 452 号、及び同第 4, 265, 874 号に記載されている技術によってコーティングされてもよい。

【0267】

経口使用のための製剤はまた、前記活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、若しくはカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセルとして、又は前記活性成分が水若しくは油媒体、例えば、落花生油、液体パラフィン、若しくはオリーブ油と混合されている軟質ゼラチンカプセルとして与えられてもよい。

10

20

30

40

50

【0268】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に好適な添加剤と混合して活性材料を含有する。かかる添加剤は、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、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、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴム等の懸濁剤；分散又は湿潤剤は、例えば、レシチン等の天然に存在するリン脂質；ポリオキシエチレンステアレート等の、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物；ヘプタデカエチレンオキシセタノール等の、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物；ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート等の、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物；又はポリエチレンソルビタンモノオレエート等の、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物であってよい。前記水性懸濁液はまた、1種又は複数種の保存料、例えば、エチル、又はn-プロピル、p-ヒドロキシベンゾエート、1種又は複数種の着色剤、1種又は複数種の香味剤、及び1種又は複数種の甘味剤、例えばスクロース若しくはサッカリンを含有していてもよい。

10

【0269】

油性懸濁液は、前記活性成分を、植物油、例えば、ピーナッツ油、オリーブ油、ゴマ油、若しくはヤシ油、又は鉱物油、例えば、液体パラフィンに懸濁することによって製剤化され得る。前記油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜蝋、硬質パラフィン、又はセチルアルコールを含有し得る。

【0270】

甘味剤、例えば、上記されているもの、及び香味剤は、口当たりの良い経口調製物を付与するために添加されてよい。これらの組成物は、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸の添加によって保存され得る。

20

【0271】

水の添加による水性懸濁液の調製に好適な分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤と、懸濁剤と1種又は複数種の保存料とを混合して前記活性成分を付与する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、上記で既に言及されているものによって例示されている。さらなる添加剤、例えば、甘味剤、香味剤及び着色剤もまた存在していてもよい。

【0272】

本発明の医薬組成物はまた、水中油エマルションの形態であってもよい。油相は、植物油、例えば、オリーブ油若しくはピーナッツ油、又は鉱物油、例えば、液体パラフィン、或いはこれらの混合物であってよい。好適な乳化剤は、天然に存在するガム、例えば、アカシアゴム又はトラガカントゴム、天然に存在するリン脂質、例えば、大豆、レシチン、並びに脂肪酸及びヘキシトール無水物、例えば、ソルビタンモノオレエートから誘導されるエステル又は部分エステル、並びに、前記部分エステルとエチレンオキシド、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートとの縮合生成物であってよい。前記エマルションはまた、甘味剤及び香味剤を含有していてもよい。

30

【0273】

シロップ及びエリキシルは、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースを用いて製剤化されてよい。かかる製剤はまた、鎮痛薬、保存料、並びに香味剤及び着色剤を含有していてもよい。

40

【0274】

前記医薬組成物は、無菌注射可能な水性又は油性懸濁液の形態であってよい。この懸濁液は、上記に言及されている好適な分散又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して公知の技術にしたがって製剤化されてよい。無菌注射可能な調製物は、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液としての、非毒性の非経口で許容可能な希釈剤又は溶媒中の無菌注射可能な溶液又は懸濁液であってもよい。用いられ得る許容可能なビヒクル及び溶媒の中でも、水、リンガー溶液、及び等張塩化ナトリウム溶液が挙げられる。また、無菌の不揮発性油(fixed oil)は、溶媒又は懸濁媒体として従来用いられている。

【0275】

50

この目的のために、合成モノ又はジグリセリドを含めた任意の無刺激性不揮発性油 (bland fixed oil) が用いられ得る。また、脂肪酸、例えば、オレイン酸は、注射物質の調製において利用されている。

【0276】

前記医薬組成物はまた、薬物の直腸投与のために坐剤の形態で投与されてもよい。これらの組成物は、薬物を、常温では固体であるが直腸温度では液体であり、ゆえに、直腸において溶解して薬物を放出する好適な非刺激性添加剤と混合することによって調製され得る。かかる材料として、ココアバター及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【0277】

局所使用のために、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、液剤又は懸濁液などが用いられる。本明細書において使用されているとき、局所適用もまた、洗口及びうがいの使用を含むことが意図される。

【0278】

本発明の医薬組成物は、ⅠⅠ型糖尿病の処置、肥満、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓性障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚障害、消化不良、低血糖、がん、NASH、及び浮腫において有用な、本明細書において記述されているように治療的に活性である、他の化合物をさらに含んでよい。

【0279】

ⅠⅠ型糖尿病の処置における使用のための医薬組成物は、他の抗糖尿病薬をさらに含んでいてよい。

【0280】

処置される疾患及び対象の状態に応じて、本発明の化合物及び組成物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、嚢内注射若しくは注入、皮下注射若しくはインプラント）、吸入、経鼻、腔内、直腸内、舌下、又は局所（例えば経皮、局部）投与経路によって投与されてよく、各投与経路に適切な従来の非毒性の医薬的に許容可能なキャリア、アジュバント及びビヒクルを含有する好適な投薬単位製剤において、単独又は一緒に製剤化されてよい。

【0281】

本発明はまた、活性成分を所定の期間にわたって放出するデポ製剤 (depot formulation) での本発明の化合物及び組成物の投与も企図している。

【0282】

ⅠⅠ型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓性障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚障害、消化不良、低血糖、がん、NASH、及び浮腫、又はGPR120に関連する他の状態若しくは疾患の処置又は予防において、単回又は複数回用量で投与され得る、適切な投薬レベルは、概して、約0.001~100mg/患者の体重(kg)/日である。好ましくは、前記投薬レベルは、約0.01~約25mg/kg/日；より好ましくは約0.05~約10mg/kg/日である。好適な投薬レベルは、約0.01~25mg/kg/日、約0.05~10mg/kg/日、又は約0.1~5mg/kg/日であってよい。この範囲内で、前記投薬は、0.005~0.05mg/kg/日、0.05~0.5mg/kg/日、又は0.5~5.0mg/kg/日であってよい。

【0283】

しかし、任意の特定の患者についての具体的な用量レベル及び投薬頻度は、変動されてよく、また、用いられる具体的な化合物の活性、当該化合物の代謝安定性及び作用の長さ、

10

20

30

40

50

年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投薬の態様及び時間、排泄速度、複合薬、特定の状態の重症度、並びに治療を受けているホストを含めた種々の因子に依ることが理解されよう。

【0284】

本発明の化合物は、ⅠⅠ型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓性障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚障害、消化不良、低血糖、がん、NASH、及び浮腫を含めた、本発明の化合物が有用である疾患又は状態の処置、予防、抑制又は改善において有用な他の剤と組み合わせられても、これらと併用されてもよい。かかる他の剤、又は薬物は、一般的に使用されている経路及び量で、本発明の化合物と同時に又は逐次的に投与されてよい。本発明の化合物が、1種又は複数種の他の薬物と同時に使用されるとき、かかる他の薬物を本発明の化合物に加えて含有する医薬組成物が好ましい。したがって、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物に加えて、1種又は複数種の他の活性成分又は治療剤も含有するものが含まれる。

10

【0285】

本発明の化合物は、第2の治療剤、例えば、本明細書に記載されているものと併用されてよい。そのため、いくつかの実施形態において、GPR120によって媒介される疾患又は状態を有する対象の処置における同時の、別々の、又は逐次使用のために組み合わせられた調製物として本発明の化合物及び第2の治療剤を含む治療組成物が提供される。いくつかの実施形態において、GPR120活性に関連する疾患又は状態の危険がある対象の予防的処置における同時の、別々の、又は逐次使用のために組み合わせられた調製物として本発明の化合物及び第2の治療剤を含む治療組成物が提供される。いくつかのかかる実施形態において、前記成分が、単独組成物として提供される。他の実施形態において、前記化合物及び第2の治療剤が、キットの部分として別個に提供される。

20

【0286】

別個に投与されるか、同じ医薬組成物中にあるかのいずれかで、本発明の化合物と組み合わせられてよい他の治療剤の例として、限定されないが：(a) コレステロール低下剤、例えば、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤（例えばロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及び他のスタチン）、胆汁酸抑制剤（例えばコレスチラミン及びコレスチポール）、ビタミンB₃（ニコチン酸又はナイアシンとしても知られている）、ビタミンB₆（ピリドキシン）、ビタミンB₁₂（シアノコバラミン）、フィブリン酸誘導体（例えばゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレート及びベンザフィブレート）、プロブコール、ニトログリセリン、並びにコレステロール吸収の阻害剤（例えばβ-シトステロール及びアシルCoA-コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤、例えば、メリナミド）、HMG-CoAシクターゼ阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤及びスクアレンシンテターゼ阻害剤；(b) 抗血栓剤、例えば、血栓溶解剤（例えばストレプトキナーゼ、アルテプラザーゼ、アニストレプラザーゼ及びレテプラザーゼ）、ヘパリン、ヒルジン及びワルファリン誘導体、β-遮断薬（例えばアテノロール）、β-アドレナリンアゴニスト（例えば、イソプロテレノール）、ACE阻害剤並びに血管拡張剤（例えば、ニトロプルシドナトリウム、塩酸ニカルジピン、ニトログリセリン及びエナラプリラト）；並びに(c) 抗糖尿病剤が挙げられる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、DPP-IV阻害剤、SGLT-2阻害剤又はGLP-1アゴニストと併せて投与されてよい。

30

40

【0287】

第2の治療成分に対する本発明の化合物の重量比は、変動してよく、各成分の有効用量に依る。概して、各々の有効用量が使用される。本発明の化合物と他の治療成分との組み合わせもまた上記の範囲内にあるが、各場合において、有効用量の各治療成分が使用されるべきである。

50

【0288】

現在好ましい実施形態において、本発明の化合物は、ⅠⅠ型糖尿病の処置において1種又は複数種の抗糖尿病剤と併用される。

【0289】

本発明の化合物において併用される抗糖尿病剤又は剤は、当該分野において公知の任意の好適な抗糖尿病剤であってよい。特に、好適な抗糖尿病薬として、以下が挙げられるが、限定されない。

インスリン及びインスリン模倣体、スルホニル尿素（例えば、グリブリド、メグリナチド、グリメピリド及びグリピジド）、ビッグアニド、例えば、メトホルミン（GLUCOPHAGE（登録商標））、グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース、ミグリトール及びボグリボース）、インスリン増感剤、例えば、チアゾリジンジオン化合物、ロシグリタゾン（Avandia）、トログリタゾン（Rezulin）、ピオグリタゾン（ACTOS（登録商標））、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤、例えば、ビルダグリプチン（Galvus（登録商標））、シタグリプチン（Januvia）、サクサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、シタグリプチン及びテネリグリプチン、SGLT-2阻害剤、例えば、カナグリフロジン（Invokana（登録商標））、エンパグリフロジン（Jardiance（登録商標））及びダパグリフロジン（Forxiga（登録商標））、GLP-1類似体、例えば、エキセナチド（Byetta）、リラグルチド、タスポグルチド及びリキシセナチド、メグリチニド、例えば、ナテグリニド、並びに胃抑制ペプチド類似体。

【0290】

ⅠⅠ型糖尿病の処置における使用のための式（Ⅰ）の化合物であって、前記処置が、1種又は複数種の抗糖尿病剤をさらに含む、前記化合物が提供される。同様に、ⅠⅠ型糖尿病の処置のための薬剤の製造における式（Ⅰ）の化合物であって、前記処置が、1種又は複数種の抗糖尿病剤をさらに含む、前記化合物が提供される。

【0291】

ⅠⅠ型糖尿病の処置における使用のための式（Ⅰ）の化合物、又は糖尿病の処置のための薬剤の製造におけるかかる化合物の使用であって、前記処置が、メトホルミン、並びにチアゾリジンジオン薬物、例えば、ピオグリタゾン及びロシグリタゾンから選択される1種又は複数種の抗糖尿病剤をさらに含む、前記化合物又は使用が提供される。

【0292】

本発明の化合物は、1種又は複数種のさらなる治療剤の前に、当該1種又は複数種の治療剤と同時に、又は当該1種又は複数種の治療剤の後に投与され得る。本発明の化合物又は組成物は、キットにおいて1種又は複数種の他の治療剤を備えていてよい。

【0293】

ⅠⅠ型糖尿病を有する対象を処置する方法であって、前記対象への治療的有効量又は予防的有効量の式（Ⅰ）の化合物の投与を含む前記方法も提供する。

【0294】

ⅠⅠ型糖尿病を有する対象を処置する方法であって、前記対象への、1種又は複数種の抗糖尿病剤と組み合わせた、治療的有効量又は予防的有効量の式（Ⅰ）の化合物の投与を含む前記方法も提供する。

【0295】

ⅠⅠ型糖尿病を有する対象を処置する方法であって、前記対象への、メトホルミン、DPP-IV阻害剤、例えば、シタグリプチンリン、SGLT-2阻害剤、例えば、ダパグリフロジン、並びに、チアゾリジンジオン薬物、例えば、ピオグリタゾン及びロシグリタゾンから選択される1つ又は複数の抗糖尿病剤と組み合わせた、治療的有効量又は予防的有効量の式（Ⅰ）の化合物の投与を含む前記方法も提供する。

【0296】

本発明の方法に関して、以下の用語を、記述している意味で使用する：

疾患を「処置すること」又はその「処置」は、当該疾患を阻害すること、すなわち、当該

10

20

30

40

50

疾患若しくはその臨床症状の発症を停止若しくは低減すること、又は当該疾患を軽減すること、すなわち、当該疾患若しくはその臨床症状の退行を引き起こすことを含む。

【0297】

「治療的有効量」という用語は、研究者、獣医師、医師又は他の臨床医によってなされている組織、系、動物又はヒトの生物又は医療応答を生じさせる対象化合物の量を意味する。「治療的有効量」には、疾患を処置するために哺乳動物投与されるとき、かかる処置を当該疾患のために行うのに効果的である化合物の量も含まれる。「治療的有効量」は、化合物、疾患及びその重症度、並びに処置される哺乳動物の年齢、体重などに応じて変動する。

【0298】

「哺乳動物」という用語には、限定することなく、ヒト、家庭動物（例えばイヌ又はネコ）、家畜（ウシ、ウマ又はブタ）、及び実験動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ブタ、イヌ、又はサル）が含まれる。

【0299】

「インスリン抵抗性」という用語は、グルコース代謝の障害として概して定義され得る。より詳細には、インスリン抵抗性は、インスリンの、予期される生物学的効果未達の広い産生濃度範囲にわたるその生物学的作用を発揮する能力の減少として（例えば、Reaven GM、J. Basic & Clin. Phys. & Pharm. (1998) 9:387-406及びFlie J、Ann. Rev. Med. (1983) 34:145-60を参照されたい）。インスリン抵抗性の人、グルコースを適切に代謝する能力が減少しており、また、仮に当該能力があっても、インスリン治療にあまり応答しない。インスリン抵抗性の兆候には、筋肉におけるグルコース取り込み、酸化及び貯蔵においてインスリン活性化が不十分であること、並びに、脂肪組織における脂肪分解での不適切なインスリン減少並びに肝臓における不適切なグルコース産生及び分泌が含まれる。インスリン抵抗性は、多嚢胞性卵巣症候群、耐糖能異常、妊娠糖尿病、メタボリックシンドローム、高血圧、肥満、アテローム性動脈硬化及び種々の他の障害を引き起こし得、又はこれらに寄与し得る。最終的に、インスリン抵抗性の個体は、糖尿病状態に達する点まで進行し得る。

【0300】

「真性糖尿病」又は「糖尿病」という用語は、結果として体内で適切な血糖値を維持できなくなる、グルコースの産生及び利用における代謝障害によって概して特徴付けられる疾患又は状態を意味する。これらの障害の結果が、「高血糖」と称される高い血糖である。糖尿病の2つの主な形態はⅠ型糖尿病及びⅡ型糖尿病である。上記のように、Ⅰ型糖尿病は、概して、グルコース利用を調節するホルモンであるインスリンの絶対的な不足の結果である。Ⅱ型糖尿病は、多くの場合、正常な、又はより高いインスリンレベルに直面して起こり、組織がインスリンに適切に応答できないことから生じ得る。大部分のⅡ型糖尿病患者がインスリン抵抗性であり、インスリン分泌が、インスリンに応答する周辺組織の抵抗を補うことができないという点において、インスリンが相対的に不足している。また、多くのⅡ型糖尿病患者が肥満である。他のタイプのグルコース恒常性障害には、正常なグルコース恒常性と糖尿病との間の中間の代謝段階である耐糖能異常、及びⅠ型又はⅡ型糖尿病の既往歴のない女性における妊娠での耐糖能異常である妊娠真性糖尿病が含まれる。

【0301】

「メタボリックシンドローム」という用語は、腹部肥満、インスリン抵抗性、耐糖能異常、糖尿病、高血圧及び脂質異常症を含めた代謝異常の集合を指す。これらの異常は、血管事象のリスクの増加と関連することが知られている。

【0302】

Ⅱ型糖尿病、耐糖能異常、及び妊娠糖尿病の診断のガイドラインは、米国糖尿病学会によって概説されている（例えば、The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes

10

20

30

40

50

Mellitus, Diabetes Care, (1999) Vol. 2 (Suppl 1) : S5-19を参照されたい)。

【0303】

「分泌促進剤」という用語は、分泌を刺激する物質又は化合物を意味する。例えば、インスリン分泌促進剤は、インスリンの分泌を刺激する物質又は化合物である。

【0304】

糖尿病の「症状」への言及には、限定されないが、多尿症、多渴症、及び多食症が含まれ、本明細書において使用されているとき、これらの一般的な使用が組み込まれる。例えば、「多尿症」は、所与の期間での大量の排尿を意味し；「多渴症」は、慢性の過度の口渴を意味し；「多食症」は過食を意味する。糖尿病の他の症状には、例えば、ある特定の感染症（特に真菌感染症及びブドウ球菌感染症）への易感染性、悪心、並びにケトアシドーシス（血中のケトン体の産生の増大）が含まれる。

10

【0305】

糖尿病の「合併症」への言及には、微小血管合併症及び大血管合併症が含まれるが、これらに限定されない。微小血管合併症は、概して、小血管損傷を結果として生じさせるこれらの合併症である。これらの合併症には、例えば、網膜症（眼における血管損傷に起因する視力障害又は失明）；神経障害（神経系への血管損傷に起因する神経損傷及び足の問題）；並びに腎症（腎臓における血管損傷に起因する腎疾患）が含まれる。大血管合併症は、概して、大血管損傷を結果として生じさせるこれらの合併症である。これらの合併症には、例えば、心血管疾患及び周辺血管疾患が含まれる。心血管疾患は、心臓の血管の疾患を指す。例えば、Kaplan RM, et al, 「Cardiovascular diseases」 in Health and Human Behavior, pp. 206-242 (McGraw-Hill, New York 1993)を参照されたい。心血管疾患は、概して、例えば、高血圧（高血圧症とも称される）、冠動脈心疾患、発作、及びリウマチ心疾患を含めたいくつかの形態のうちの1つである。周辺血管疾患は、心臓の外側の血管のいずれかの疾患を指す。当該疾患は、多くの場合、脚及び腕の筋肉に血液を運ぶ血管の狭窄である。

20

【0306】

「アテローム性動脈硬化」という用語は、医療関連分野で業務を行う医師によって認識及び理解される血管疾患及び状態を包含する。アテローム性心血管疾患、冠動脈心疾患（冠動脈疾患又は虚血性心疾患としても知られている）、大脳血管疾患及び周辺血管疾患は、全てアテローム性動脈硬化の臨床兆候であり、そのため、「アテローム性動脈硬化」及び「アテローム性動脈硬化症」という用語に包含される。

30

【0307】

「調節する」又は「調節すること」という用語は、機能又は状態を処置、予防、抑制、向上又は誘発することを指す。例えば、化合物は、ヒトにおいてインスリンを増加させることによって高血糖を抑制することにより、I型糖尿病を調節することができる。化合物はまた、GPR120アゴニストとして作用することによってGPR120を調節することもできる。「トリグリセリド（複数可）（「TG」）」という用語には、本明細書において使用される場合、その一般的な使用が組み込まれる。TGは、グリセロール分子にエステル化された3つの脂肪酸分子からなる。TGは、エネルギー産生のための筋肉細胞によって使用され又は脂肪組織に取り込まれ且つ貯蔵される脂肪酸を貯蔵する働きをする。

40

【0308】

コレステロール及びTGは、水不溶性であるため、血漿に輸送されるためには、「リポタンパク質」として知られている特定の分子複合体にパッケージングされなければならない。リポタンパク質は、過剰産生及び／又は不完全な除去に起因して血漿に蓄積し得る。サイズ、組成物、密度、及び機能が異なる少なくとも5つのリポタンパク質が存在する。小腸の細胞において、食物中の脂肪は、高TG及び低コレステロール含量を有する、「カイロミクロン」と呼ばれる大きなリポタンパク質複合体内にパッケージングされる。肝臓において、TG及びコレステロールエステルは、主な機能が肝臓において作られる又は脂肪

50

組織によって放出されるTGの内因性輸送である、超低密度リポタンパク質（「VLDL」）と呼ばれるTGーリッチなリポタンパク質として血漿内にパッケージング及び放出される。VLDLは、酵素作用を通して、肝臓にて低減されて取り込まれ得るか、又は中密度リポタンパク質（「IDL」）に変換され得るかのいずれかである。IDLは、次いで、肝臓に取り込まれるか、又はさらに変性されて低密度リポタンパク質（「LDL」）を形成するかのいずれかである。LDLは、肝臓にて取り込まれて破壊されるか、又は肝外組織によって取り込まれるかのいずれかである。高密度リポタンパク質（「HDL」）は、コレステロール逆輸送と呼ばれるプロセスにおいて周辺組織からコレステロールを除去することを助ける。

【0309】

「脂質異常症」という用語は、減少した及び／又は上昇したリポタンパク質レベル（例えば上昇したLDL及び／又はVLDLレベル、並びに減少したHDLレベル）の両方を含めた、血漿中の異常なリポタンパク質レベルを指す。

【0310】

「高脂血症」という用語は、限定されないが、以下が挙げられる：

（１）家族性高カイロミクロン血症：脂肪分子を分解する酵素LPLリパーゼの不足を引き起こす、稀な遺伝的障害。LPLリパーゼの不足は、血中における大量の脂肪又はリポタンパク質の蓄積を引き起こし得る；

（２）家族性高コレステロール血症：原因となる欠陥が、LDL受容体の機能不全及び／又はLDL受容体の非存在を結果として生じさせるLDL受容体遺伝子の一連の変異である、比較的一般的な遺伝的障害。これは、LDL受容体によるLDLのクリアランスの無効をもたらす、結果として、血漿中のLDL及び総コレステロールレベルの上昇を生じさせる；

【0311】

（３）家族性複合型高脂血症は、多種リポタンパク質型高脂血症としても知られおり、これは、患者及びその罹患している一等親血縁者が種々の時に高コレステロール及び高トリグリセリドを示し得る遺伝性障害である。HDLコレステロールのレベルは、多くの場合、中程度に低減される；

【0312】

（４）家族性アポリポタンパク質B-100欠損は、比較的一般的な常染色体性顕性遺伝異常である。この欠損は、アルギニンに代わるグルタミンの使用を生じる単一のヌクレオチド変異によって引き起こされ、LDL受容体へのLDL粒子の親和性の低減を引き起こし得る。結果として、高血漿LDL及び総コレステロールレベルを引き起こし得る；

（５）家族性異常βリポタンパク質血症は、3型高リポタンパク血症とも称され、異常なアポリポタンパク質E機能と共に血清TG及びコレステロールレベルの中程度から重度の上昇を結果として生じさせる、一般的でない遺伝性障害である。HDLレベルは通常は正常である；並びに

（６）家族性高トリグリセリド血症は、血漿VLDLの濃度が上昇する、一般的な遺伝性障害である。これは、軽度から中程度のTGレベルの上昇（通常はコレステロールレベルでは上昇しない）を引き起こし得、多くの場合、低い血漿HDLレベルと関連し得る。

【0313】

高脂血症の危険因子として、（１）疾患危険因子、例えば、I型糖尿病、II型糖尿病、クッシング症候群、甲状腺機能低下症及びある特定のタイプの腎不全の病歴；（２）経口避妊薬；ホルモン、例えば、エストロゲン及びコルチコステロイド；ある特定の利尿薬；並びに種々の[β]-遮断薬を含めた薬物危険因子；（３）食事性危険因子、例として、総カロリー当たり40%を超える食物脂肪摂取量；総カロリー当たり10%を超える飽和脂肪摂取量；1日当たり300mgを超えるコレステロール摂取量；習慣的及び過度のアルコール使用；並びに肥満が挙げられるが、これらに限定されない。

【0314】

「肥満の」及び「肥満」という用語は、世界保健機関によると、男性では27.8kg／

10

20

30

40

50

m^2 を超える、女性では 27.3 kg/m^2 を超える肥満度指数（「BMI」）（BMIは、体重（kg）／身長（ m^2 ）に等しい）を指す。肥満は、糖尿病及び高脂血症を含めた種々の医学的状態に関係している。肥満はまた、II型糖尿病の発症の公知の危険因子でもある（例えば、Barrett-Conner E, Epidemiol. Rev. (1989) 11:172-181; and Knowler, et al, Am. J. Clin. Nutr. (1991) 53:1543-1551を参照されたい）。

【0315】

「インスリン」という用語は、グルコース代謝を調節するポリペプチドホルモンを指す。インスリンは、インスリン感受性細胞においてインスリン受容体に結合し、グルコース取り込みを媒介する。インスリンは、I型糖尿病を処置するのに使用され、また、II型糖尿病を処置するのに使用され得る。

10

【0316】

「GLP-1」又は「グルカゴン様ペプチド」という用語は、消化管においてL細胞によって主に産生されるペプチドホルモンである。GLP-1は、インスリン分泌を増加させ、グルカゴン分泌を減少させ、 β 細胞集団及びインスリン遺伝子発現を増加させ、胃における酸分泌及び胃内容排出を阻害し、満腹を増加させることによって食品摂取量を減少させる。

【0317】

「GIP」又は「胃抑制ペプチド」又は「グルコース依存性インスリン分泌促進ポリペプチド」という用語は、消化管においてK細胞によって主に産生されるペプチドホルモンを指す。GIPは、インスリン分泌を刺激する。GIPはまた、脂質代謝にも大きく影響する。

20

【0318】

「アゴニスト」という用語は、受容体に結合して、細胞における応答を誘発する化合物を指す。アゴニストは、内因性リガンド、例えばホルモンの効果を模倣し、内因性リガンドによって生じるものと同様の生理学的応答を生じる。

【0319】

式(I)の化合物は、当業者によく知られている又は容易に明らかである種々の方法によって調製され得る。

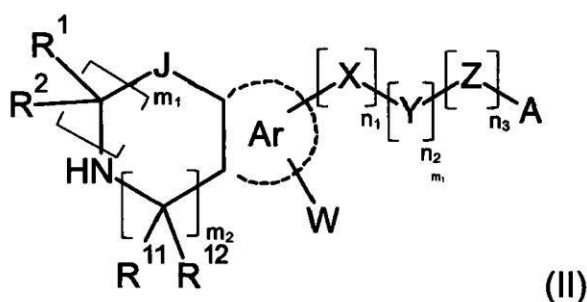
【0320】

本発明の別の態様によれば、式(II)の化合物を式(III)の化合物と反応させることを含む、式Iの化合物の調製のためのプロセスが提供される。

30

【0321】

【化39】

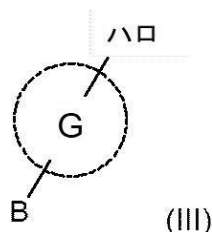


40

【0322】

50

【化 40】



【0323】

式中、R¹、R²、R¹¹、R¹²、J、Ar、W、X、Y、Z、A、m₁、m₂、n₁、n₂、n₃、G及びBは、式(I)に関して上記されている通りである。

【0324】

生成物が脱保護されて前記の式(I)の化合物を生成するさらなる工程を前記プロセスがさらに含み得る場合、式(II)又は式(III)の化合物は、適切な保護基を所望により備えていてよい。

【0325】

略称

AcOH：酢酸；APCI：大気圧化学イオン化；BINAP：(2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル)；CDCl₃：重水素化クロロホルム；Cs₂CO₃：炭酸セシウム；dba：ジベンジリデンアセトン；DCM：ジクロロメタン；DIAD：アゾジカルボン酸ジイソプロピル；DIPEA：N, N-ジイソプロピルエチルアミン；DMAP：4-ジメチルアミノピリジン；DMF：N, N-ジメチルホルムアミド；DMSO：ジメチルスルホキシド；(ES⁺)：エレクトロスプレーイオン化ポジティブモード；EtOAc：酢酸エチル；EtOH：エタノール；h：時間；HCl：塩酸；HPLC：高速液体クロマトグラフィ；K₂CO₃：炭酸カリウム；KI：ヨウ化カリウム；LCMS：液体クロマトグラフィ-質量分析；LiOH：水酸化リチウム；M：モル；[M+H]⁺：プロトン化分子イオン；MeCN：アセトニトリル；MeI：ヨウ化メチル；MeOH：メタノール；min：分；MgSO₄：硫酸マグネシウム；MS：質量分析；MTBE：メチルtert-ブチルエーテル；m/z：質量対電荷比；NaCl：塩化ナトリウム；Na₂CO₃：炭酸ナトリウム；NaH：水素化ナトリウム；NaHCO₃：重炭酸ナトリウム；NaOH：水酸化ナトリウム；Na₂SO₄：硫酸ナトリウム；Na₂S₂O₃：チオ硫酸ナトリウム；NH₄Cl：塩化アンモニウム；NMR：核磁気共鳴；Pd/C：パラジウム/炭素；Pd-162：(クロロ(クロチル)(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(II))；Pd-176：塩化アリル[(2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフタレン)パラジウム(II)]；pet.：石油；Ph₃P：トリフェニルホスフィン；Pt/C：白金/炭素；RT：室温(およそ20℃)；R_t：保持時間；RuPhos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル；sat：飽和；SCX：強カチオン交換；TBACl：塩化テトラブチルアンモニウム；TBAI：テトラブチルアンモニウムヨード；THF：テトラヒドロフラン；TFA：トリフルオロ酢酸；UPLC：超高性能液体クロマトグラフィ；UV：紫外線。

【実施例】

【0326】

一般実験条件

全ての出発物質及び溶媒は、商業的供給源から、又は文献の方法にしたがって調製するか、のいずれかで取得した。

【0327】

シリカゲルクロマトグラフィは、自動フラッシュクロマトグラフィシステム、例えば、CombiFlash Companion、CombiFlash Rfシステム、又はRediSep(登録商標)Rfを使用したReveleris X2フラッシュシステム

若しくはReveleris（登録商標）、又はGraceResolv（商標）プレパックシリカ（230～400メッシュ、40～63 μm）カートリッジで実施した。

【0328】

保持時間及び関連する質量イオンを決定するための分析LCMS実験は、QDa質量検出器を備えたWaters Acquity H-クラスUPLCシステム；Agilent 6110若しくは6120シリーズシングル四重極質量分析計に接続されたAgilent 1200シリーズHPLCシステム；又はAPCIイオン化を使用したAdvion expression CMSに接続されたDionex Ultimate 3000シリーズHPLCシステムのいずれかを使用して実施した。

10

【0329】

分取HPLC精製は、MeCN中0.1%ギ酸及び0.1%水性ギ酸の勾配を使用してWaters X-Select CSH C18、5 μm、19×50 mmカラムを使用して実施した。フラクションは、Gilson 215若しくはVarian PrepStar分取HPLCにおける可視波長検出器によって測定される単一波長でのUVによる検出、又は、正イオンエレクトロスプレー及び負イオンエレクトロスプレーを用いた、ZQシングル四重極質量分析計によって測定される単一波長での、及びWaters FractionLynx LCMSにおける二波長での、質量イオン及びUV検出のいずれかにしたがって回収した。

【0330】

NMRスペクトルは、残存する非重水素化溶媒又はテトラメチルシランのいずれかを参照として使用して、Bruker Avance III 400 MHz 機器又はBruker Avance III HD 500 MHz 機器を使用して記録した。

20

【0331】

高分解能質量スペクトル（HRMS）はBruker micrOTOF-Q II（ESI）において得た。

【0332】

pEC50データは以下の手順によって得た。

【0333】

ヒトGPR120-βアレスチン2生物発光共鳴エネルギー転移（BRET）のアッセイ手順

30

10%（v：v）ウシ胎仔血清（FBS）及び1%（v：v）10,000単位ペニシリン／10 mg ml⁻¹ストレプトマイシンを補充したDMEM L-グルタミン培地から構成される成長培地において、HEK293T細胞を37℃、5%CO₂で培養した。ポリエチレンイミン（PEI）をトランスフェクション試薬として使用して、hGPR120（FFA1）縮合の構築物をそのC末端において増強黄色蛍光タンパク質（eYFP）によってコードするプラスミド、及びウミシイタケルシフェラーゼ（RLuc）へのβ-アレスチン2縮合をコードする別のプラスミドによるトランスフェクションによって、ヒトGPR120（FFA1）及びβ-アレスチン2を一時的に共発現するHEK293T細胞を生成させた。

40

【0334】

トランスフェクト細胞を、複製アッセイ間の一貫性（consistency）のために数回に分けて冷凍保存した。トランスフェクションの24時間後に、細胞を非酵素細胞解離緩衝液によって採取し、10% DMSO及び10% FBSを補充したDMEM培地に再懸濁させた後、まず-80℃に移して一晩、次いで、液体窒素に移して長期間保存した。アッセイの前日に（on the day prior to the assay）、細胞を37℃で解凍し、成長培地に再懸濁させた。96ウェルの白色不透明底のマイクロタイタープレートに次いでウェル当たり100 μlの成長培地の体積で40,000細胞を播種し、次いで播種プレートを37℃、5%CO₂で一晩インキュベートした。BRET実験の日に、細胞をBRETアッセイ緩衝液（10 mM HEPES（pH 7.4）を補充したハanks平衡塩溶液（HBSS

50

)) で2回洗浄し、次いでウェル当たり80 μ LのBRETアッセイ緩衝液を添加した後に、前記プレートを37℃、5%CO₂で30分間インキュベートした。次いで、ウミシイタケルシフェラーゼ基質セレンテラジンh (5 μ M)を前記細胞に添加し、37℃で10分間インキュベートした後、GPR120アゴニスト(TUG-891)又は試験化合物を添加し、37℃でさらに5分間インキュベートした。

【0335】

次いで、Pherastar Fsx機器によって λ 535 nm及び λ 475 nmでの生物発光を測定し、 λ 535/ λ 475生物発光比を使用してBRET値を算出した。hGPR120アゴニスト効能値(pEC₅₀)を、BRET値をDMSOビヒクル(0%対照)及びTUG-891(100%対照)に正規化し、次いで、正規化したデータを3-パラメータ濃度応答曲線に適合させることによって算出した。

10

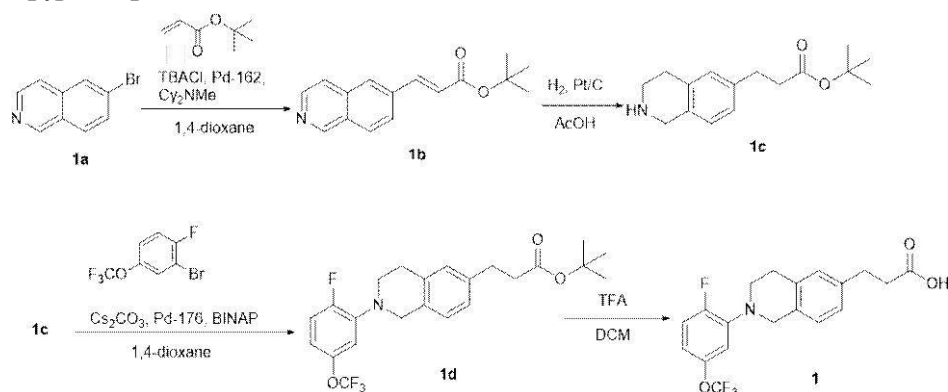
【0336】

実験スキーム1

化合物1: 3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸

【0337】

【化41】



20

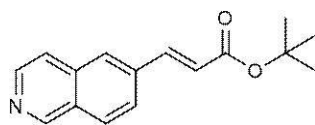
【0338】

a) 1bの調製のための手順

30

【0339】

【化42】



【0340】

6-ブロモイソキノリン1a (5.0 g、24 mmol)、塩化テトラブチルアンモニウム水和物 (0.71 g、2.4 mmol)、Pd-162 (0.48 g、1.2 mmol)、アクリル酸tert-ブチル (3.9 mL、26 mmol) 及びN-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサンアミン (7.7 mL、36 mmol) の1,4-ジオキサン (100 mL) 中の混合物を80℃で20時間攪拌した。混合物をRTまで冷却し、次いで真空濃縮した。残渣を水 (100 mL) とDCM (100 mL) との間で分配し、得られた白色沈殿物を濾過によって回収した。固体をメタノール性アンモニア (1 M、100 mL) とDCM (100 mL) との混合物に溶解し、溶液を水 (100 mL) で洗浄した。残存する生成物を、DCM (300 mL) を使用して水溶液から抽出し、合わせた有機相を、疎水性膜を通過させ、真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し (イソヘキサン中0~50% EtOAc)、3-(イソキノリン-6-イル) 酢酸 (E)-tert-ブチル1bを薄褐色固体として得た。m/z 256 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (s, J = 1.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7

40

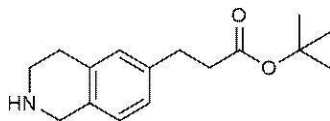
50

.97 (dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 5.8, 1.0$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.56 (s, 9H).

【0341】

b) 1cの調製のための手順

【化43】



10

【0342】

3-(イソキノリン-6-イル)酢酸(E)-tert-ブチル1b (1.1g、4.2 mmol) 及び白金/炭素 (0.82g、0.21 mmol) のAcOH (50 mL) 中の混合物を水素下 (5バル) 50℃で2時間加熱した。混合物をRTまで冷却し、濾過し、溶媒を真空濃縮した。NaOH溶液 (2M) をpHが>10となるまで添加し、次いで生成物をEtOAc (600 mL) で抽出した。有機溶液をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し (DCM中0~10% (0.7Mアンモニア/MeOH))、3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸tert-ブチル1cを無色固体として得た。m/z 262 [M+H]⁺(ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 – 6.86 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.96 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

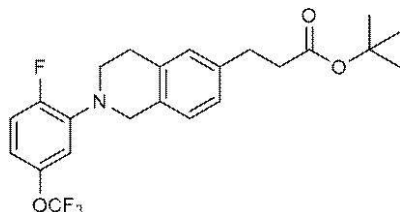
20

【0343】

c) 1dの調製のための手順

【0344】

【化44】



30

【0345】

3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸tert-ブチル1c (3.0g、11 mmol)、Cs₂CO₃ (6.0g、18 mmol)、Pd-176 (1.7g、2.2 mmol) 及びBINAP (1.5g、2.4 mmol) を密閉バイアルに入れ、これを次いで排気し、窒素で3回再充填した。2-ブromo-1-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (2 mL、12 mmol) の1,4-ジオキサン (50 mL) 溶液を添加し、混合物を窒素下105℃で攪拌した。16時間後、Cs₂CO₃ (6.0g、18 mmol) 及びDMF (6 mL) を添加し、混合物を115℃で3時間攪拌し、次いでRTに冷却し、濾過した。濾液をEtOAc (200 mL) で抽出し、次いで20% NaCl溶液 (200 mL) で洗浄した。有機溶液をMgSO₄上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し (イソヘキサン中0~20% EtOAc)、3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸tert-ブチル1dを得た。m/z 440 [M+H]⁺(ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 - 6.97 (m, 4H), 6.84 (dd, $J = 7.2, 2.7$ Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.46 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

40

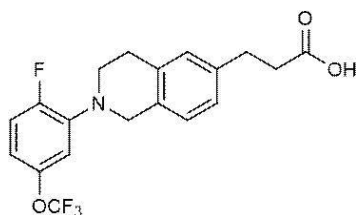
50

【0346】

d) 化合物1：3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸の調製

【0347】

【化45】



10

【0348】

3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸 tert-ブチル 1d (3.0 g、6.8 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を TFA (6.0 mL、78 mmol) で処理し、混合物を RT で 2 時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残存する溶媒をトルエン (10 mL) との同時蒸発によって除去し、次いで、生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製し (水中 15~75% MeCN、0.1% 酢酸、C18)、3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸 1 をクリーム色固体として得た。m/z 384 [M+H]⁺ (ES⁺), 382 [M-H]⁻ (ES⁻). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 12.5, 8.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 4H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 2H).

20

ヒト GPR120 pEC₅₀: 7.4

【0349】

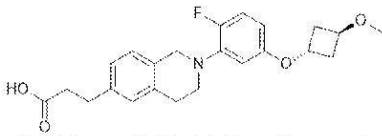
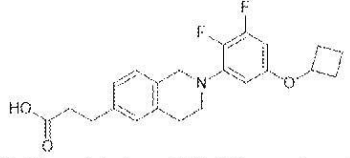
以下の化合物を、実験スキーム 1 に記載されているものと同様の手順で、適切な出発物質を使用して調製した。出発物質が文献に記載されていない場合には、その合成を以下に記載する。

30

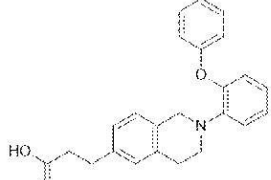
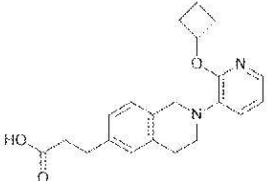
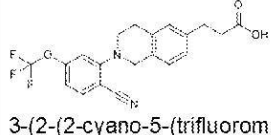
【0350】

40

50

化合物	構造	[M+H] ⁺	NMR	hGPR 120 pEC50
2	 3-(2-(2-fluoro-5-((1r,3r)-3-methoxycyclobutoxy)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	400	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 3H), 6.48 (dd, J = 7.5, 2.9 Hz, 1H), 6.34 (dt, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.76 (tt, J = 6.9, 4.4 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.04 (tt, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H).	6.8
3	 3-(2-(5-cyclobutoxy-2,3-difluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	388	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.50 - 6.42 (m, 1H), 6.30 (dt, J = 6.5, 2.5 Hz, 1H), 4.64 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.76 (q, J = 10.2 Hz, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 1H).	8

【 0 3 5 1 】

4	 3-(2-(2-phenoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	374	(Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.06 - 6.98 (m, 4H), 6.97 - 6.88 (m, 4H), 4.23 (s, 2H), 3.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H).	6.8
5	 3-(2-(2-cyclobutoxypyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	353	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.72 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.9 - 5.88 (m, 1H), 5.21 - 5.06 (m, 2H), 4.36 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.34 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 2H).	5.1
6	 3-(2-(2-cyano-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	391	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 4H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.63 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 2H).	7.1

【 0 3 5 2 】

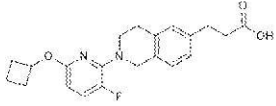
10

20

30

40

50

7	 3-(2-(6-cyclobutoxy-3-fluoropyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	371	(DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.08 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (quint, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.51 - 2.46 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.73 - 1.57 (m, 1H).	7.8
---	--	-----	--	-----

10

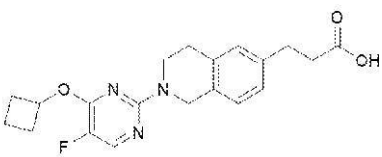
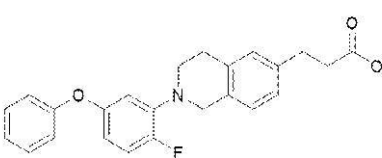
20

【 0 3 5 3 】

30

40

50

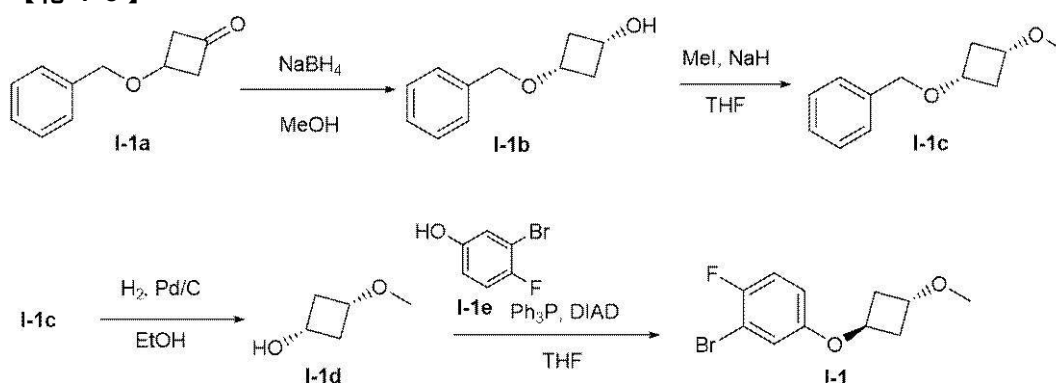
8	 3-(2-(4-cyclobutoxy-5-fluoropyrimidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	372	(DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.12 (s, 1H), 8.19 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.23 (quint, J = 7.7 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.88 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.48 (m, 2H, overlapping with DMSO peak), 2.52 - 2.40 (m, 2H, overlapping with DMSO peak), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 1H).	7.2
9	 3-(2-(2-fluoro-5-phenoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	392	(CDCl₃) δ 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 6H), 6.72 (dd, J = 7.4, 2.9 Hz, 1H), 6.55 - 6.49 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.43 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.01 - 2.88 (m, 4H), 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H)	7.7

【 0 3 5 4 】

中間体 1 (I - 1)

【 0 3 5 5 】

【化 4 6 】



10

20

30

40

50

【0356】

工程1：テトラヒドロホウ酸ナトリウム（0.6 g、16 mmol）を3-（ベンジルオキシ）シクロブタノンI-1a（2.8 g、16 mmol）のMeOH（50 mL）溶液に0℃で少しずつ添加し、混合物を0℃で3時間攪拌した。飽和NaHCO₃溶液（70 mL）を添加し、生成物をEtOAc（300 mL）で抽出した。有機溶液をMgSO₄上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し（イソヘキサン中0～50% EtOAc）、（1s, 3s）-3-（ベンジルオキシ）シクロブタノールI-1bを無色油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.32 – 7.16 (m, 5H), 4.34 (s, 2H), 3.84 (dtd, J = 7.9, 7.2, 6.5 Hz, 1H), 3.56 (tt, J = 7.0, 6.2 Hz, 1H), 2.65 (dtd, J = 9.4, 6.6, 3.0 Hz, 2H), 1.86 (dtd, J = 9.4, 7.6, 2.9 Hz, 2H).

10

【0357】

工程2：NaH（油中60% w/w、0.6 g、14 mmol）を（1s, 3s）-3-（ベンジルオキシ）シクロブタノールI-1b（1.7 g、9.4 mmol）のTHF（30 mL）溶液に0℃で添加した。混合物を15分間攪拌した後、MeI（0.7 mL、11 mmol）を添加した。混合物を0℃でさらに15分間攪拌し、次いでRTに加温し、16時間攪拌した。飽和NaHCO₃溶液（100 mL）を添加し、生成物をDCM（300 mL）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し（イソヘキサン中0～50% EtOAc）、（（1s, 3s）-3-メトキシシクロブトキシ）メチル）ベンゼンI-1cを無色油として得た。m/z 193 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.31 – 7.16 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.61 – 2.51 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 2H).

20

【0358】

工程3：（（1s, 3s）-3-メトキシシクロブトキシ）メチル）ベンゼンI-1c（1.4 g、7.3 mmol）及びPd/C（JM Type 39、10%、50% w/w）（0.155 g、0.073 mmol）のEtOH（50 mL）中の混合物を、RTで水素雰囲気下（5バル）16時間攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し（イソヘキサン中0～60% EtOAc）、（1s, 3s）-3-メトキシシクロブタノールI-1dを黄色油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 3.92 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 3.46 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.79 – 2.64 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.91 – 1.79 (m, 2H).

30

【0359】

工程4：（1s, 3s）-3-メトキシシクロブタノールI-1d（0.15 g、1.5 mmol）、3-ブロモ-4-フルオロフェノールI-1e（0.28 g、1.5 mmol）、Ph₃P（0.39 g、1.5 mmol）及びDIAD（0.286 mL、1.469 mmol）のTHF（20 mL）中の混合物を80℃で2日間加熱した。反応混合物をRTに冷却し、真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し（イソヘキサン中0～20% EtOAc）、2-ブロモ-1-フルオロ-4-（（1r, 3r）-3-メトキシシクロブトキシ）ベンゼンI-1を無色油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 6.95 (dd, J = 9.0, 8.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 1H), 6.62 (ddd, J = 9.0, 3.8, 3.0 Hz, 1H), 4.69 (tt, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.05 (tt, J = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.45 – 2.25 (m, 4H).

40

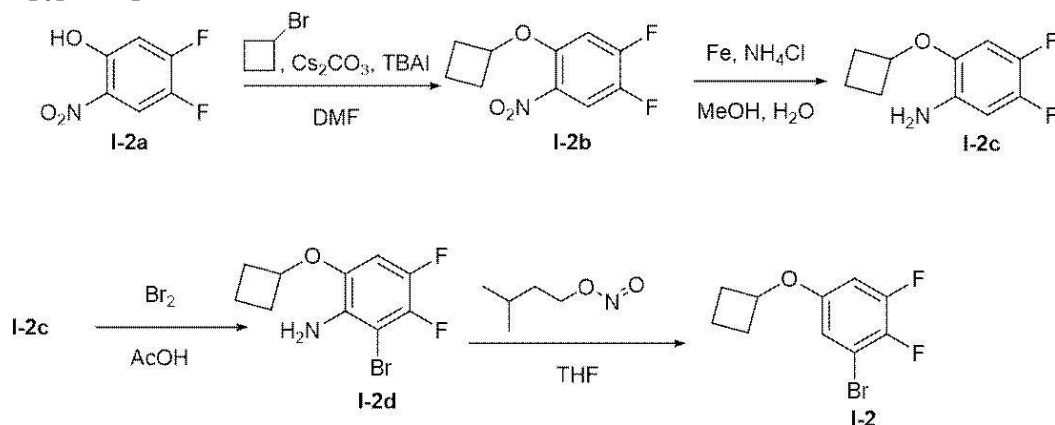
【0360】

中間体2（I-2）

【0361】

50

【化 4 7】



10

【0362】

工程 1：4, 5-ジフルオロ-2-ニトロフェノール I-2a (2.2 g、13 mmol)、ブロモシクロブタン (2.4 mL、25 mmol)、TBAI (4.7 g、13 mmol) 及び Cs_2CO_3 (4.1 g、13 mmol) の DMF (10 mL) 中の混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。混合物を RT まで冷却し、水 (100 mL) で希釈し、生成物を TBME (300 mL) で抽出した。有機溶液を塩水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し (イソヘキサン中 0~10% EtOAc)、1-シクロブトキシ-4, 5-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン I-2b を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (dd, $J = 9.6, 8.1$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 11.5, 6.5$ Hz, 1H), 4.69 (quint, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.56 – 2.42 (m, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 2H), 2.01 – 1.86 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 1H).

20

【0363】

工程 2：1-シクロブトキシ-4, 5-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン I-2b (1.3 g、5.6 mmol)、 NH_4Cl (3.0 g、56 mmol) 及び鉄 (1.6 g、28 mmol) の MeOH (30 mL) 中の混合物を 90℃ で 1 時間攪拌し、次いで RT に冷却し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を真空濃縮し、残渣を EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。残存する生成物を、EtOAc (100 mL) を使用して水溶液から抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し (イソヘキサン中 0~100% EtOAc)、2-シクロブトキシ-4, 5-ジフルオロアニリン I-2c を赤色油として得た。 m/z 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.53 – 6.42 (m, 2H), 4.61 – 4.49 (m, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 2H), 2.50 – 2.37 (m, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 1H).

30

【0364】

工程 3： Br_2 (0.3 mL、6 mmol) を 2-シクロブトキシ-4, 5-ジフルオロアニリン I-2c (1.0 g、5 mmol) の AcOH (35 mL) 溶液に滴加した。反応物を RT で 16 時間攪拌し、次いで、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (50 mL) を添加した。生成物を EtOAc (125 mL) で抽出し、有機溶液を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し (イソヘキサン中 0~10% EtOAc)、2-ブromo-6-シクロブトキシ-3, 4-ジフルオロアニリン I-2d を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.49 (dd, $J = 11.4, 7.1$ Hz, 1H), 4.57 (quint, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.52 – 2.39 (m, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 1H).

40

【0365】

工程 4：亜硝酸アミル (0.73 mL、5.4 mmol) を 2-ブromo-6-シクロブトキシ-3, 4-ジフルオロアニリン I-2d (0.75 g、2.7 mmol) の THF (

50

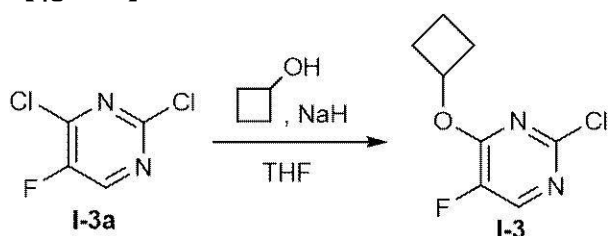
10 mL) 溶液に添加し、混合物を 70℃で 16 時間攪拌し、次いで RT に冷却した。水 (50 mL) を添加し、生成物を DCM (150 mL) で抽出した。有機溶液を、疎水性膜を通過させ、次いで真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し (イソヘキサン中 0~10% EtOAc)、1-ブromo-5-シクロブトキシ-2,3-ジフルオロベンゼン I-2 を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (ddd, J = 4.9, 3.0, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 11.5, 6.1, 3.0 Hz, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 1H), 2.50 – 2.37 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 1H).

【0366】

中間体 3 (I-3)

【0367】

【化48】



【0368】

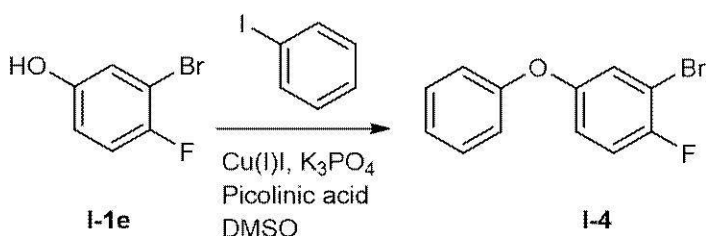
シクロブタノール (125 μL、1.60 mmol) の乾燥 THF (1 mL) 溶液を NaH (油中 60% w/w、65 mg、1.6 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 懸濁液に窒素下で滴加した。混合物を RT で 10 分間攪拌した後、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン I-3a (250 mg、1.5 mmol) の THF (1 mL) 溶液を滴加した。反応混合物を RT で 16 時間攪拌し、次いで、飽和水性 NH₄Cl (50 mL) と EtOAc (100 mL) との間で分配した。有機溶液を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して (イソヘキサン中 0~10% EtOAc)、2-クロロ-4-シクロブトキシ-5-フルオロピリミジン I-3 を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.41 – 5.28 (m, 1H), 2.60 – 2.44 (m, 2H), 2.35 – 2.16 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.82 – 1.65 (m, 1H).

【0369】

中間体 4 (I-4)

【0370】

【化49】



【0371】

バイアルに 3-ブromo-4-フルオロフェノール I-1e (300 mg、1.57 mmol)、ヨウ化銅 (I) (30 mg、0.157 mmol)、2-ピコリン酸 (39 mg、0.314 mmol)、無水リン酸三カリウム (0.67 g、3.14 mmol) 及び無水 DMSO (3.1 mL) を投入した。前記バイアルを排気し、アルゴン (4 x) で再充填した。ヨードベンゼン (641 mg、3.14 mmol) を添加し、混合物を 90℃で 36 時間加熱した。反応混合物を RT に冷却し、2 mL の水で希釈し、生成物を EtOAc (4 x) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し

10

20

30

40

50

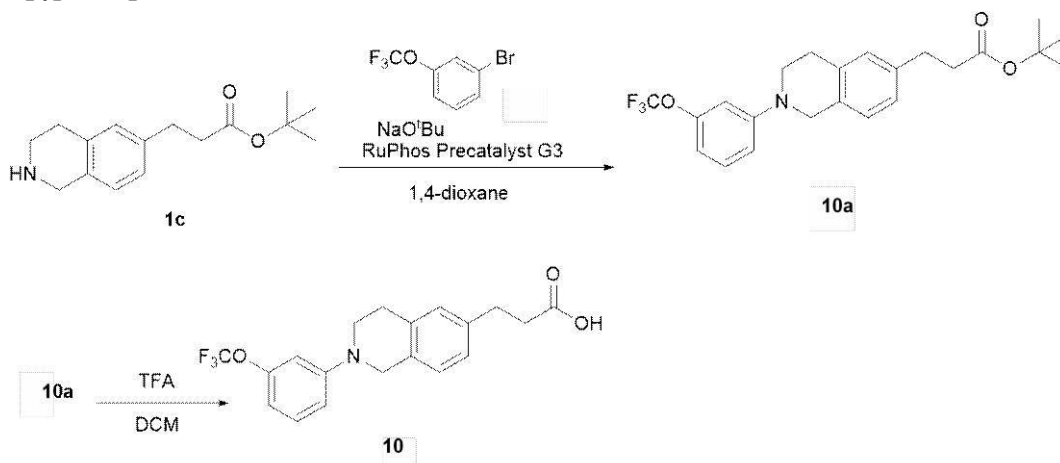
、真空下で濃縮した。残渣をシリカ上のクロマトグラフィによって精製して（石油エーテル）、2-ブロモ-1-フルオロ-4-フェノキシベンゼンを無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 5.7, 2.9 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 2H), 6.96 – 6.90 (m, 1H).
【0372】

実験スキーム2

化合物10: 3-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸

【0373】

【化50】

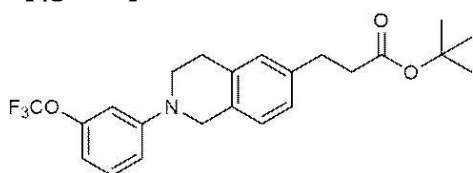


【0374】

a) 10aの調製のための手順

【0375】

【化51】



【0376】

3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸tert-ブチル1c (100mg、0.4mmol)、NaOtBu (60mg、0.62mmol)、1-ブロモ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (100mg、0.4mmol) 及びRuPhosPrecatalystG3 (10mg、12μmol) を密閉バイアルに入れ、これを次いで排気し、窒素で3回再充填した。1,4-ジオキサン (2mL) を添加し、前記バイアルを再び排気し、窒素で3回再充填した。混合物を窒素下85℃で30分間攪拌し、次いでRTに冷却し、AcOH (50μL、0.9mmol) を添加した。混合物を飽和水性NH₄Cl (5mL) で抽出し、生成物をEtOAc (5mL) で抽出した。有機溶液をMgSO₄上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し（イソヘキサン中0~50%EtOAc）、3-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸tert-ブチル10aを得た。m/z 422 [M+H]⁺ (ES⁺).¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.56 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).
【0377】

10

20

30

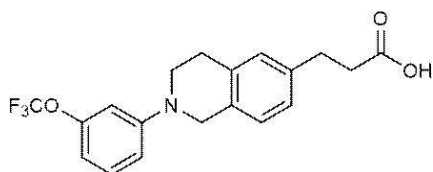
40

50

b) 化合物 10 : 3-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸の調製のための手順

【0378】

【化52】



【0379】

3-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸 *tert*-ブチル 10a (60 mg、0.14 mmol) の DCM (200 μ L) 溶液を TFA (100 μ L、0.14 mmol) で処理し、混合物を RT で 2 時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残存する溶媒を DCM 中 10% (MeOH 中 7N NH₃) によって共蒸発により除去し、次いで、生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して (イソヘキサン中 0~50% EtOAc)、3-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸 10 を白色固体として得た。m/z 366 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.55 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 2H).

ヒト GPR120 pEC₅₀ : 6.8

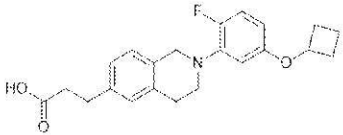
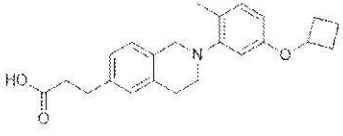
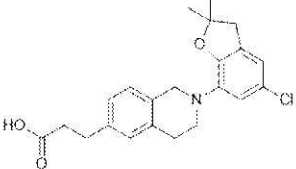
【0380】

以下の化合物を、実験スキーム 2 に記載の手順と同様の手順で、適切な出発物質を使用して調製した。出発物質が文献に記載されていない場合には、その合成を以下に記載する。

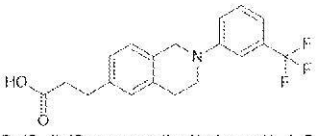
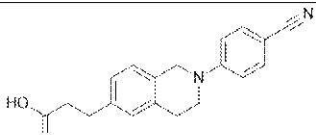
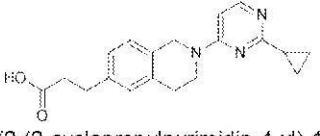
【0381】

実施例	構造	[M+H] ⁺	NMR	hGPR120 pEC ₅₀
11	3-(2-(2-chloro-5-cyclobutoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	386	(CDCl ₃) δ 7.17 (d, J = 8.7, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 3H), 6.53 (d, J 2.8, 1H), 6.35 (dd, J 8.7, 2.8, 1H), 4.59 - 4.44 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.30 (t, J 5.8, 2H), 2.92 (t, J 5.8, 2H), 2.86 (t, J 7.8, 2H), 2.61 (dd, J 8.4, 7.2, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.07 (dtd, J 12.6, 10.0, 7.9, 2H).	7.3
12	3-(2-(3-cyclobutoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	352	(CDCl ₃) δ 7.08 (t, J 8.2, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 3H), 6.49 (ddd, J 8.3, 2.4, 0.8, 1H), 6.37 (t, J 2.4, 1H), 6.20 (ddd, J 8.1, 2.3, 0.8, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.45 (t, J 5.9, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 4H), 2.60 (dd, J 8.4, 7.2, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 2.10 (dtd, J 12.6, 10.0, 7.9, 2H).	6.8

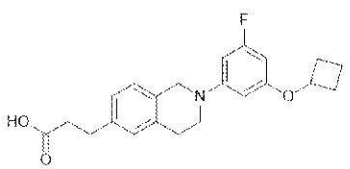
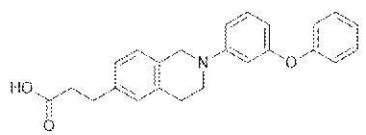
【0382】

13	 3-(2-(5-cyclobutoxy-2-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	370	(CDCl ₃) δ 6.97 - 6.90 (m, 3 H), 6.85 (dd, J 12.2, 8.8, 1 H), 6.42 (dd, J 7.4, 2.9, 1 H), 6.23 (dt, J 8.8, 3.1, 1 H), 4.54 - 4.40 (m, 1 H), 4.18 (s, 2 H), 3.35 (t, J 5.8, 2 H), 2.92 - 2.78 (m, 4 H), 2.61 (dd, J 8.4, 7.2, 2 H), 2.33 (dddt, J 9.5, 8.1, 6.8, 2.7, 2 H), 2.15 - 1.99 (m, 2 H), 1.83 - 1.69 (m, 1 H), 1.66 - 1.51 (m, 1 H).	7.7
14	 3-(2-(5-cyclobutoxy-2-methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	366	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 4H), 6.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 4.62 (quint, J = 7.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.11 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 1H).	7.3
15	 3-(2-(5-chloro-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	386	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.44 (s, 6H).	6.2

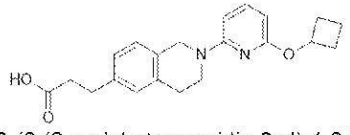
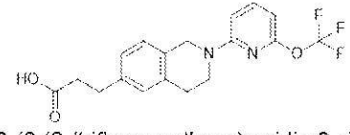
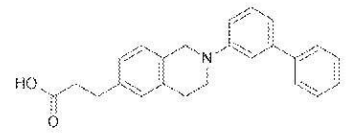
【 0 3 8 3 】

16	 3-(2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	350	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.43 (td, J = 8.0, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.10 - 6.96 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.59 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 - 2.50 (m, 2H).	6.3
17	 3-(2-(4-cyanophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	307	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 3.63 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H).	5.1
18	 3-(2-(2-cyclopropylpyrimidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	324	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 4H), 2.06 (tt, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 1.10 - 0.95 (m, 4H).	4.6

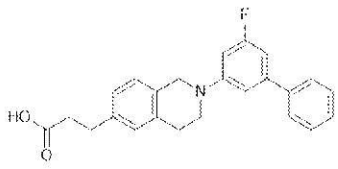
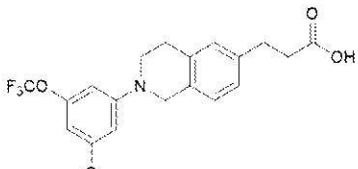
【 0 3 8 4 】

19	 3-(2-(3-cyclobutoxy-5-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	370	(CDCl ₃) δ 7.10 – 7.00 (m, 3H), 6.23 (dt, J = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 6.17 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.97 (dt, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 4.65 – 4.56 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.96 – 2.90 (m, 4H), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 2H), 2.22 – 2.10 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 1H)	7.6
20	 3-(2-(3-phenoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	374	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.21 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 7.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 6.81 – 6.75 (m, 1H), 6.66 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.30 (ddd, J = 8.0, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.51 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H)	7.6

【 0 3 8 5 】

21	 3-(2-(6-cyclobutoxypyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	353	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.33 (dd, J = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 – 5.00 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.41 (dddt, J = 9.5, 7.9, 6.9, 2.6 Hz, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 1H)	7.4
22	 3-(2-(6-(trifluoromethoxy)pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	367	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H)	6.5
23	 3-(2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	358	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.07 – 6.97 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 3.60 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H)	6.4

【 0 3 8 6 】

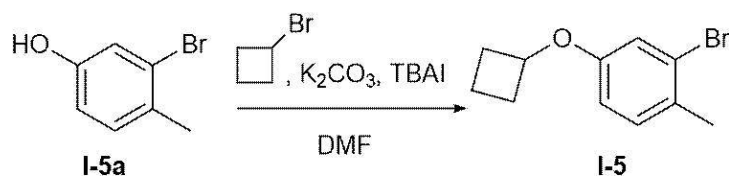
24	 3-(2-(5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	376	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 7.02 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.62 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H).	6.4
25	 3-(2-(3-methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	396	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57-2.52 (m, 2H, overlapping with DMSO peak)	7.2

【0387】

中間体5 (I-5)

【0388】

【化53】



【0389】

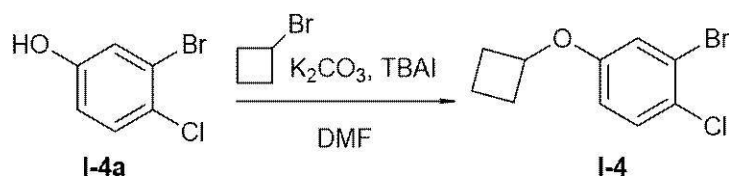
3-ブromo-4-メチルフェノール I-5a (250mg、1.3mmol)、K₂CO₃ (380mg、2.8mmol)、KI (10mg、60μmol) 及びブromocyclobutan (0.2mL、2mmol) のDMF (3mL) 中の混合物を95℃で16時間攪拌し、次いでRTに冷却し、20%w/w NaCl溶液 (50mL) を添加した。生成物をEtOAc (20mL) で抽出し、有機溶液をMgSO₄上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し (イソヘキサン中0~10% EtOAc)、2-ブromo-4-シクロブトキシー-1-メチルベンゼン I-5 を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 2.52 - 2.39 (m, 2H), 2.33 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.61 (m, 1H).

【0390】

中間体6 (I-6)

【0391】

【化54】



【0392】

3-ブromo-4-クロロフェノール I-4a (0.3 g、1.446 mmol)、K₂CO₃ (0.50 g、3.6 mmol) 及びブromシクロブタン (0.16 mL、1.7 mmol) のDMF (5 mL) 溶液の混合物を100℃で16時間攪拌し、次いでRTに冷却し、飽和NaHCO₃ 溶液 (15 mL) を添加した。生成物をMTBE (90 mL) で抽出し、有機溶液をNa₂SO₄ 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し (イソヘキサン中0~10% EtOAc)、2-ブromo-1-クロロ-4-シクロブトキシベンゼン I-4 を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H).

10

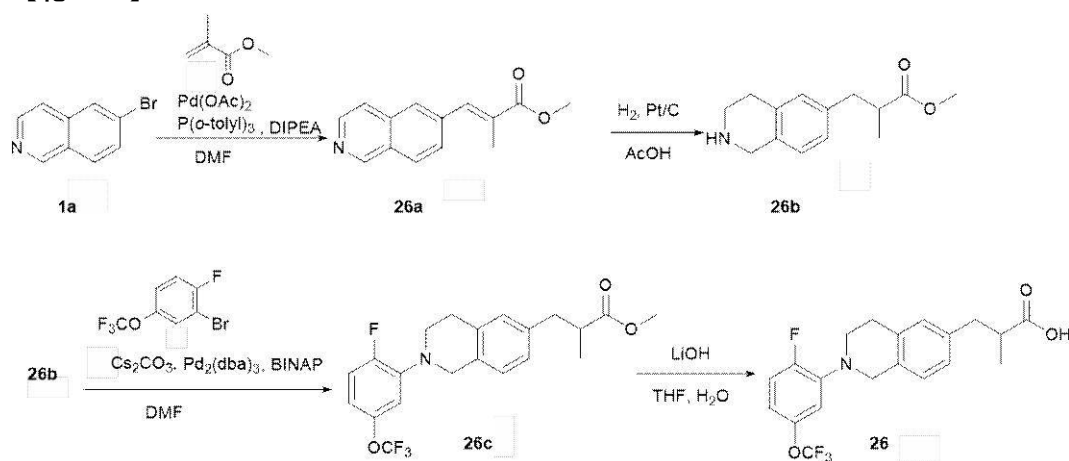
【0393】

実験スキーム3

化合物26: 3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルプロパン酸

【0394】

【化55】



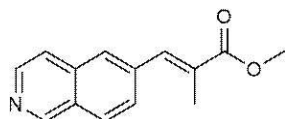
20

【0395】

a) 26aの調製のための手順

【0396】

【化56】



【0397】

フラスコに6-ブromoイソキノリン1a (500 mg、2.4 mmol)、Pd(OAc)₂ (22 mg、0.10 mmol)、トリ(オートリル)ホスフィン (52 mg、0.17 mmol)、DIPEA (0.84 mL、4.8 mmol) 及びDMF (4.8 mL) を投入した。前記フラスコを排気し、アルゴンで3回再充填した後、メタクリル酸メチル (0.5 mL、0.2 mmol) を添加した。混合物を80℃で2.5時間攪拌し、次いでRTに冷却し、EtOAcで希釈し、濾過した。濾液を水で抽出し、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、セライト上で真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィによる精製により (石油エーテル中25~50% EtOAc)、3-(イソキノリン-6-イル)-2-メチルアクリル酸メチル26a (上記の間で汚染、又は異性体2-(イソキノリン-6-イルメチル)アクリル酸メチル) の混合物を黄色油として得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H),

40

50

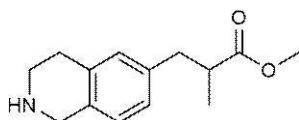
7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.18 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H); ESI-HRMS calculated for $C_{14}H_{14}NO_2$ ($M+H^+$) 228.1019, found 228.1024.

【0398】

b) 26bの調製のための手順

【0399】

【化57】



10

【0400】

3-(イソキノリン-6-イル)-2-メチルアクリル酸メチル及び2-(イソキノリン-6-イルメチル)アクリル酸メチル26a(278mg、1.22mmol)並びに5% Pt/C(239.2mg、61 μ mol Pt)のAcOH(12mL)中の混合物を H_2 下50℃で加熱した。22時間後、混合物をRTに冷却し、セライトのプラグを通して濾過し、EtOAcを通して洗浄した。濾液を真空濃縮し、前記油をEtOAcと飽和 Na_2CO_3 (30mL)との間で分配した。有機溶液を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をDCMに溶解し、真空濃縮して、2-メチル-3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸メチル26bを黄色油として得、これをさらに精製することなく使用した。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 – 6.91 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.01 – 2.93 (m, 1H), 2.76 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 13.3, 7.8$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ESI-HRMS calculated for $C_{14}H_{20}NO_2$ ($M+H^+$) 234.1489, found 234.1494.

20

【0401】

c) 26cの調製のための手順

【0402】

【化58】



30

【0403】

2-メチル-3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸メチル26b(110mg、0.48mmol)、 Cs_2CO_3 (310mg、0.96mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (45mg、49 μ mol)、BINAP(60.9mg、98 μ mol)、2-ブromo-1-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(140mg、0.54mmol)及びDMF(3.7mL)を密閉バイアルに入れ、これを次いで排気し、アルゴンで3回再充填した。混合物を90℃で24時間加熱し、次いで、室温に冷却し、シリカプラグ(溶離液としてEtOAc)を通して濾過した。濾液を水で抽出し、生成物をEtOAcで抽出した。有機溶液を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し(石油エーテル中1~5% EtOAc)、3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルプロパン酸メチル26cを無色油として得た。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 – 6.94 (m, 4H), 6.85 – 6.80 (m, 1H), 6.79 – 6.73 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 3H), 2.78 – 2.68 (

40

50

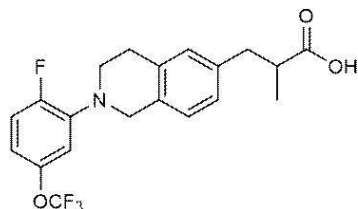
m, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ESI-HRMS calculated for $C_{21}H_{22}F_4NO_3$ ($M+H^+$) 412.1530, found 412.1519.

【0404】

d) 化合物26: 3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルプロパン酸の調製のための手順

【0405】

【化59】



【0406】

3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルプロパン酸メチル26c (81mg、0.20mmol) 及びLiOH・H₂O (35mg、0.84mmol) のTHF (1.5mL) 及び水 (1.5mL) 中の混合物を、45℃で5時間攪拌した。反応混合物をRTに冷却し、1M HCl (水性) の添加により酸性化した (pH1)。生成物をEtOAcで抽出し、有機溶液を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し (石油エーテル中0.01% AcOHによる38% EtOAc)、3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルプロパン酸26を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 – 6.97 (m, 4H), 6.83 (dd, $J = 7.2, 2.7$ Hz, 1H), 6.79 – 6.74 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.45 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ESI-HRMS calculated for $C_{20}H_{20}F_4NO_3$ ($M+H^+$) 398.1374, found 398.1383.

ヒトGPR120pEC50: 7.1

【0407】

以下の化合物を、実験スキーム3に記載の手順と同様の手順で、適切な出発物質を使用して調製した。

【0408】

実施例	構造	[M+H] ⁺	NMR	hGPR120 pEC50
27	3-(2-(5-cyclobutoxy-2-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-2-methylpropanoic acid	384	(CDCl ₃) δ 7.05-6.88 (m, 4H), 6.52-6.47 (m, 1H), 6.33-6.27 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.41 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.94 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	7.0

【0409】

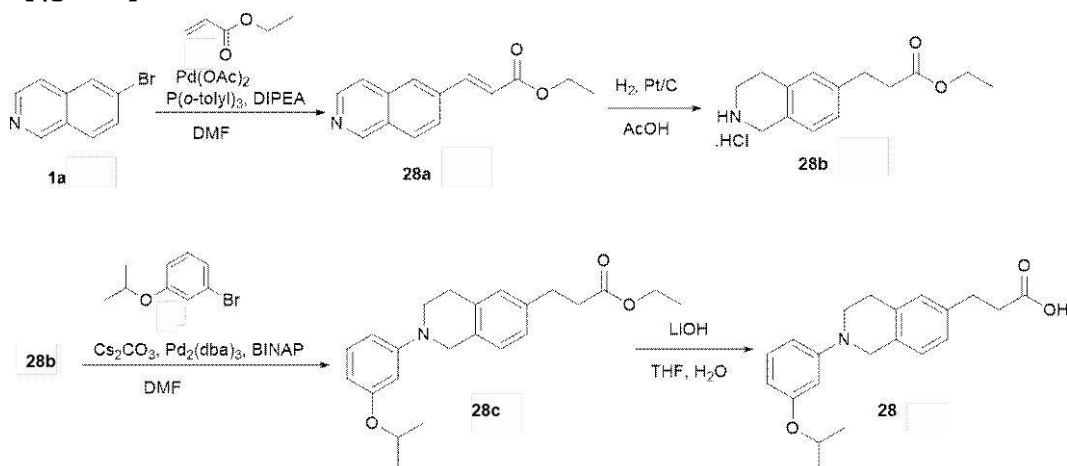
実験スキーム4

化合物28: 3-(2-(3-イソプロポキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒド

ロイソキノリン-6-イル) プロパン酸

【0410】

【化60】



10

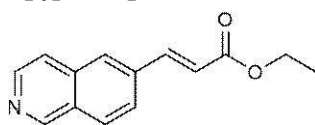
【0411】

a) 28aの調製のための手順

【0412】

【化61】

20



【0413】

フラスコに6-ブロモイソキノリン1a (5.1 g、24 mmol)、Pd(OAc)₂ (58 mg、0.26 mmol)、トリ(オートリル)ホスフィン (156 mg、0.513 mmol)、DMF (33 mL) 及びDIPEA (8.4 mL、48 mmol) を投入した。前記フラスコを排気し、アルゴンで3回再充填した後、酢酸エチル (3.9 mL、37 mmol) を添加し、90℃で18時間加熱した。反応物をRTに冷却し、EtOAcで希釈し、ショートシリカプラグを通して濾過した。濾液を水で抽出し、生成物をEtOAcで抽出した。有機溶液を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をEtOAcからの再結晶によって精製して、エチル(E)-3-(イソキノリン-6-イル)アクリル酸エチル28aを淡黄色結晶として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ESI-HRMS calculated for C₁₄H₁₄NO₂ (M+H⁺) 228.1019, found 228.1024.

30

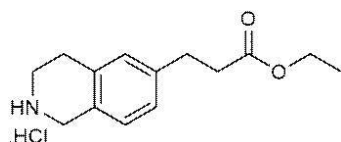
【0414】

b) 28bの調製のための手順

【0415】

【化62】

40



【0416】

(E)-3-(イソキノリン-6-イル)アクリル酸エチル28a (3.1 g、14 mmol)

50

o l) をアルゴンのブランケット下で氷 A c O H (1 3 0 m L) に溶解し、5 % P t / C (2 . 3 g 、 0 . 5 8 m m o l) を添加した。前記フラスコを排気し、H₂で3回再充填し、混合物をH₂下50℃で撹拌した。18時間後、混合物をRTに冷却し、セライトのプラグを通して濾過し、E t O A cを通して洗浄した。濾液を真空濃縮し、次いで、残渣をD C Mに溶解し、真空濃縮した。得られた油を0℃に冷却し、ジオキサン (1 2 m L) 中4 M H C l を添加した。混合物を5分間撹拌した後に白色沈殿物が形成された。固体をD C Mに再懸濁し、真空濃縮して、3 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) プロパン酸エチル塩酸塩 2 8 b を白色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 8.68 (br s, 2H), 7.13 - 6.96 (m, 3H), 4.27 (br s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.09 (br s, 2H), 2.90 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ESI-HRMS calculated for C₁₄H₂₀NO₂ (M + H ⁺) 234.1489, found 234.1493.

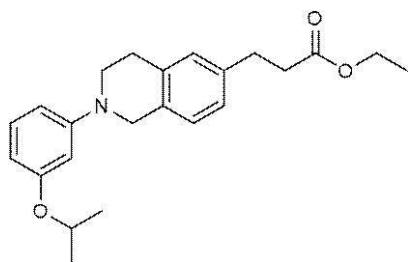
10

【 0 4 1 7 】

c) 2 8 c の調製のための手順

【 0 4 1 8 】

【 化 6 3 】



20

【 0 4 1 9 】

3 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) プロパン酸エチル塩酸塩 2 8 b (1 3 6 . 2 m g 、 0 . 5 0 m m o l) 、 C s ₂ C O ₃ (5 8 6 m g 、 1 . 8 m m o l) 、 X P h o s P d G 4 P r e c a t a l y s t (1 2 . 4 m g 、 1 4 . 5 μ m o l) 、 1 - ブロモ - 3 - イソプロポキシベンゼン (1 1 9 . 5 m g 、 0 . 5 5 m m o l) 及びジオキサン (2 m L) を密閉バイアルに入れ、これを次いで排気し、アルゴンで3回再充填した。混合物を90℃で18時間撹拌し、次いでRTに冷却した。混合物を、シリカプラグを通して濾過し、E t O A cで洗浄し、濾液を真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し (石油エーテル中 0 ~ 8 % E t O A c) 、 3 - (2 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) プロパン酸エチル 2 8 c を無色油として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 7.16 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 6.55 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 4H), 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ESI-HRMS calculated for C₂₃H₃₀NO₃ (M + H ⁺) 368.2220, found 368.2233.

30

【 0 4 2 0 】

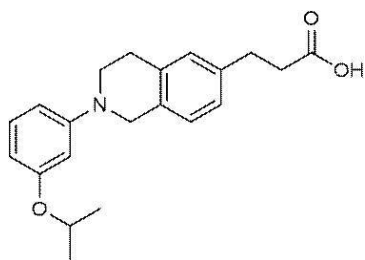
d) 化合物 2 8 : 3 - (2 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) プロパン酸の調製のための手順

【 0 4 2 1 】

40

50

【化 6 4】



【0 4 2 2】

3-(2-(3-イソプロポキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸エチル 28c (120mg、0.32mmol) 及び LiOH・H₂O (54mg、1.3mmol) の THF (5mL) 及び水 (5mL) 中の混合物を RT で 18 時間攪拌した。混合物を 1M HCl (水性) の添加により酸性化し (pH 4)、生成物を EtOAc で抽出した。有機溶液を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し (石油エーテル中 0~22% (EtOAc 中 0.01% AcOH))、3-(2-(3-イソプロポキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸 28 を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 3H), 6.56 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 11.9, 6.7 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 6H); ESI-HRMS calculated for C₂₁H₂₆NO₃ (M+H⁺) 340.1907, found 340.1917.

ヒト GPR120 pEC₅₀: 6.3

【0 4 2 3】

以下の化合物を、実験スキーム 4 に記載されているものと同様の手順で、適切な出発物質を使用して調製した。

【0 4 2 4】

【化 6 5】

化合物	構造	[M+H] ⁺	NMR	hGPR120 pEC ₅₀
29	3-(2-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	346/348	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.22 – 6.75 (m, 6H), 4.13 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H).	6.0

【0 4 2 5】

実験スキーム 5

化合物 30: 3-(2-(3,5-ジメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)プロパン酸

【0 4 2 6】

10

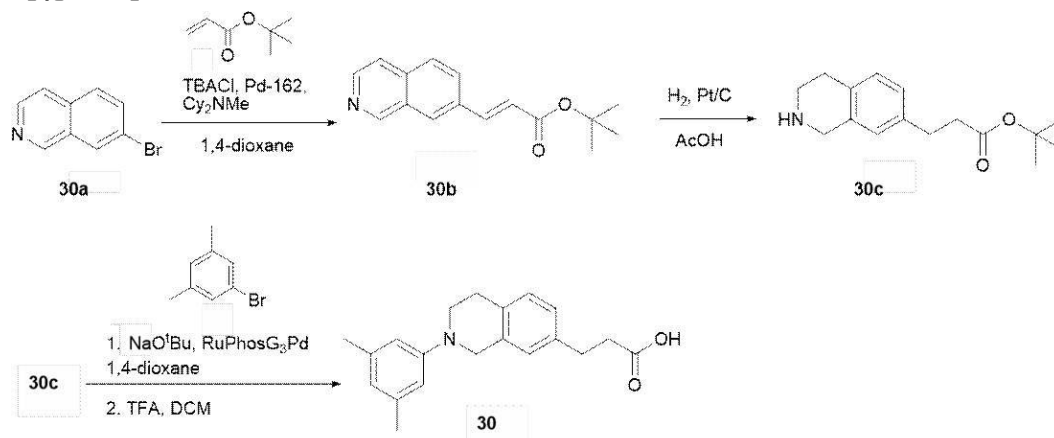
20

30

40

50

【化 6 6】



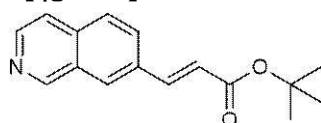
10

【 0 4 2 7 】

a) 24bの調製のための手順

【 0 4 2 8 】

【化 6 7】



20

【 0 4 2 9 】

(E) - 3 - (イソキノリン - 7 - イル) アクリル酸 *tert* - ブチル 30b) を、化合物 1a と本質的に同じ手順を使用して 7 - プロモイソキノリン (5 g、24 mmol) 30a から調製した。m/z 256 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 5.8, 1.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.58 (s, 9H).

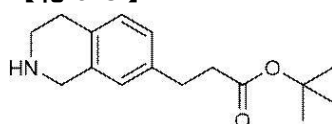
【 0 4 3 0 】

b) 30cの調製のための手順

30

【 0 4 3 1 】

【化 6 8】



【 0 4 3 2 】

3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) プロパン酸 *tert* - ブチル 30c を、化合物 1c と本質的に同じ手順を使用して (E) - 3 - (イソキノリン - 7 - イル) 酢酸 *tert* - ブチル 30b (5 g、19.6 mmol) から調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 - 6.86 (m, 2H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 3.91 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

40

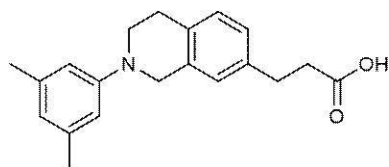
【 0 4 3 3 】

c) 化合物 30 : 3 - (2 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) プロパン酸の調製のための手順

【 0 4 3 4 】

50

【化 6 9】



【0 4 3 5】

RuPhos G3 Precatalyst (10 mg、12 μ mol) 及び NaOtBu (75 mg、0.78 mmol) を密閉バイアルに入れ、これを次いで排気し、窒素で3回再充填した。3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)プロパン酸 tert-ブチル 30c (100 mg、0.4 mmol) 及び 1-ブromo-3,5-ジメチルベンゼン (55 μ L、0.41 mmol) の 1,4-ジオキサン (2 mL) 溶液を添加し、混合物を窒素下で撹拌した 90°C で。混合物を RT まで冷却し、AcOH (55 μ L、0.96 mmol) を添加した。混合物を EtOAc (5 mL) と飽和 NH₄Cl 溶液 (5 mL) との間で分配し、有機溶液を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し (イソヘキサン中 0~20% EtOAc)、表題の化合物及びその tert-ブチルエステルの混合物を得た。この混合物を DCM (2 mL) に溶解し、TFA (1 mL、13 mmol) で 16 時間処理し、次いで真空濃縮した。複素環の部分酸化が観察されたため、残渣を DCM (5 mL) に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (50 mg、0.24 mmol) を添加し、混合物を RT で 10 分間撹拌し、次いで真空濃縮した。生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製し (0.1% ギ酸により水中 15~75% MeCN)、3-(2-(3,5-ジメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)プロパン酸 30 を黄色ゴムとして得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 6.60 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.46 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.21 (s, 6H).

ヒト GPR120 pEC₅₀: 5.8

【0 4 3 6】

以下の化合物を、実験スキーム 5 に記載されているものと同様の手順で、適切な出発物質を使用して調製した。

【0 4 3 7】

10

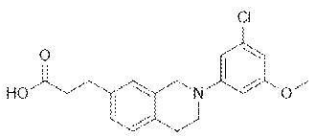
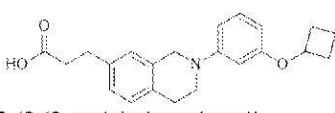
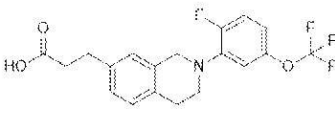
20

30

40

50

【化 7 0】

化合物	構造	[M+H] ⁺	NMR	hGPR120 pEC50
31	 3-(2-(3-chloro-5-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propanoic acid	349/348	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 3H), 6.59 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 2H).	5.6
32	 3-(2-(3-cyclobutoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propanoic acid	366	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 6.94 (ddd, J = 7.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 8.3, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 7.0, 6.1 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 2.14 (dtdd, J = 12.5, 9.8, 6.7, 2.7 Hz, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H)- COOH not observed, 1 CH ₂ under DMSO peak	5.2
33	 3-(2-(2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propanoic acid	384	(Chloroform- <i>d</i>) δ 7.12 - 6.94 (m, 4H), 6.86 - 6.72 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.45 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.02 - 2.87 (m, 4H), 2.68 (t, J = 7.7 Hz, 2H).	5.9

【 0 4 3 8】

実験スキーム 6

化合物 34 : 2 - (2 - (5 - シクロブトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸

【 0 4 3 9】

10

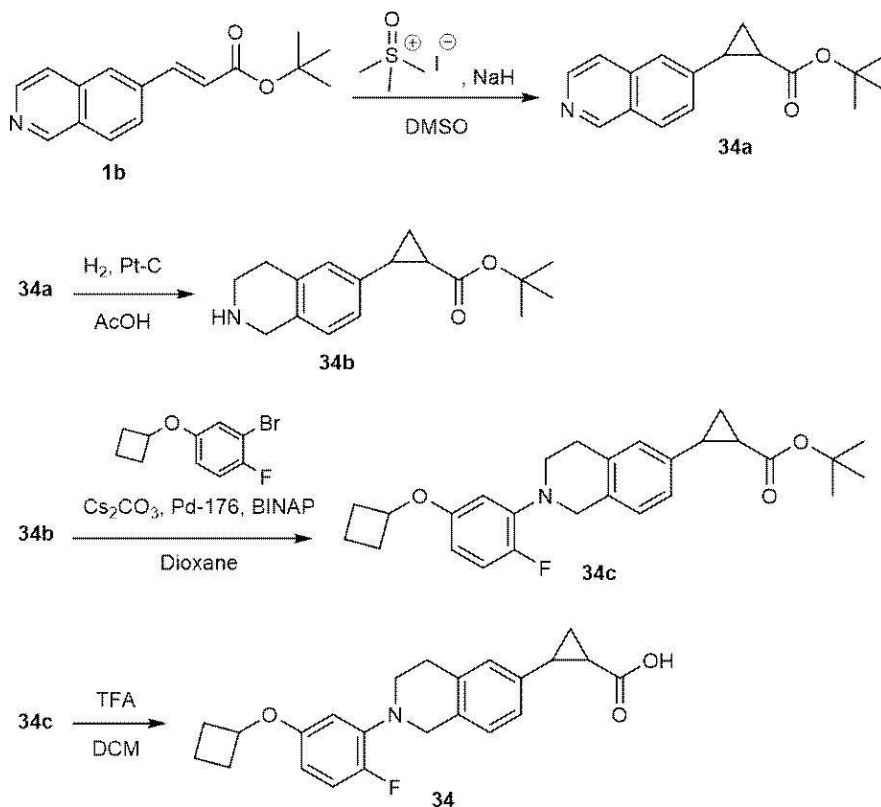
20

30

40

50

【化 7 1】



10

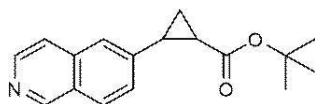
20

【0 4 4 0】

a) 3 4 a の調製のための手順

【0 4 4 1】

【化 7 2】



30

【0 4 4 2】

ヨウ化トリメチルスルホキソニウム (13 g、59 mmol) の DMSO (75 mL) 溶液を NaH (油中 60% w/w、2.1 g、53 mmol) の DMSO (40 mL) 懸濁液に窒素下で滴加した。混合物を RT で 1 時間攪拌した後、3-(イソキノリン-6-イル) 酢酸 (E)-tert-ブチル 1b (10 g、36 mmol) の DMSO (50 mL) 溶液を滴加した。混合物を RT で 16 時間攪拌し、次いで、20% w/w NaCl 溶液 (1 L) と TBME (1 L) との間で分配した。有機溶液を 20% w/w NaCl 溶液 (1 L) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。得られた油をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して (イソヘキサン中 10~30% EtOAc)、2-(イソキノリン-6-イル) シクロプロパンカルボン酸 tert-ブチル 34a を無色固体として得た。m/z 270 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.51 - 1.46 (m, 9H), 1.43 - 1.31 (m, 1H).

40

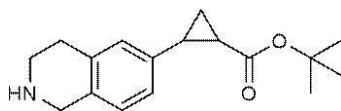
【0 4 4 3】

b) 3 4 b の調製のための手順

【0 4 4 4】

50

【化 7 3】



【0 4 4 5】

2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸tert-ブチル34a (2 g、7.4 mmol) 及びPt-C 5% (Water J&Mタイプ117により50% w/w) (500 mg、0.06 mmol) のAcOH (20 mL) 中の混合物を水素雰囲気下 (5 バール) RTで18時間攪拌し、次いで、濾過した。濾液を真空濃縮し、残渣を1N NaOH (50 mL) とEtOAc (100 mL) との間で分配した。有機溶液をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸tert-ブチル34bを無色油として得、これをそのまま結晶化した。m/z 274 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.12 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.54 – 1.46 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.23 – 1.14 (m, 1H), -NH not observed.

10

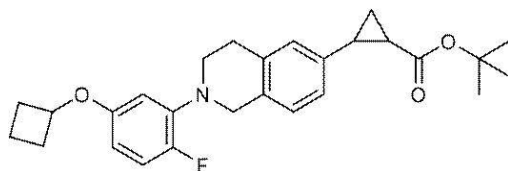
【0 4 4 6】

c) 34cの調製のための手順

【0 4 4 7】

20

【化 7 4】



【0 4 4 8】

Cs₂CO₃ (3.7 g、11 mmol)、BINAP (0.2 g、0.4 mmol) 及びPd-176 [BINAP Pd (アリル)] Cl·0.5C₇H₈ (0.2 g、0.3 mmol) を含有するフラスコを排気し、窒素 (3回) で再充填した。2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸tert-ブチル34b (2.1 g、7.5 mmol) 及び2-ブロモ-4-シクロブトキシ-1-フルオロベンゼン (2.0 g、8.3 mmol) の1,4-ジオキサン (25 mL) 溶液を添加し、前記フラスコを一旦再び排気し、窒素 (4回) で再充填した。得られた混合物を95℃で (内部温度) 16時間加熱し、次いでRTに冷却し、20% w/w NaCl 溶液 (100 mL) とEtOAc (200 mL) と間で分配した。有機溶液を20% w/w NaCl 溶液 (10 mL) で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して (イソヘキサン中0~20% EtOAc)、2-(2-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸tert-ブチル34cを濃い無色油として得た。m/z 438 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 – 6.78 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.47 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.36 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 3H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.50 (m, 1H), 1.48 – 1.38 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.16 – 1.09 (m, 1H).

30

40

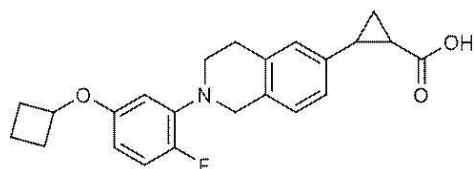
【0 4 4 9】

c) 34: 2-(2-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸の調製のための手順

【0 4 5 0】

50

【化 7 5】



【0 4 5 1】

2-(2-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸 *tert*-ブチル 3 4 c (2.5 g、5.8 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に TFA (5 mL、65 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.25 g、1.2 mmol) を添加した。得られた混合物を RT で 3 時間攪拌し、次いで、DCM (25 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。残存する生成物を水相からさらなる DCM (150 mL) で抽出した。合わせた有機物を塩水 (50 mL) で洗浄し、疎水性フリットを通過させ、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して (イソヘキサン中 30~100% (1:1 DCM/EtOAc))、2-(2-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸 3 4 を、オフホワイト色固体、及びトランスエナンチオマーのラセミ混合物として得た。m/z 382 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 12.6, 8.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.47 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.61 (quint, J = 7.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.34 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 3H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.49 (m, 1H), 1.46 – 1.36 (m, 1H), 1.36 – 1.26 (m, 1H), -COOH not observed.

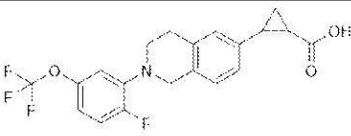
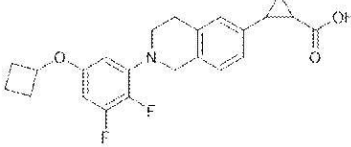
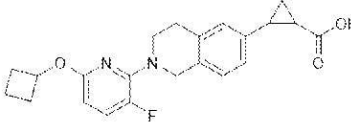
ヒト GPR120 pEC₅₀: 6.8

【0 4 5 2】

以下の化合物を、実験スキーム 6 に記載されているものと同様の手順で、適切な出発物質を使用して調製した。

【0 4 5 3】

【化 7 6】

化合物	構造	[M+H] ⁺	NMR	hGPR120 pEC50
35	 2-(2-(2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)cyclopropane-1-carboxylic acid	396	(CDCl ₃) δ 7.08 – 7.00 (m, 2H), 6.97 – 6.85 (m, 3H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 2.99 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.65 (dt, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), -COOH not observed.	7.0
36	 2-(2-(5-cyclobutoxy-2,3-difluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)cyclopropane-1-carboxylic acid	400	(DMSO-d ₆) δ 12.27 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 6.50 – 6.40 (m, 1H), 6.28 (dt, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 4.63 (quint, J = 7.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.39 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 – 2.29 (m, 3H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.54 (m, 1H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 1.36 – 1.26 (m, 1H).	7.0
37	 2-(2-(6-cyclobutoxy-3-fluoropyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)cyclopropane-1-carboxylic acid	383	(DMSO-d ₆) δ 12.27 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 6.07 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.96 (quint, J = 7.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.71 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 3H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 1H), 1.45 – 1.35 (m, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 1H).	7.4

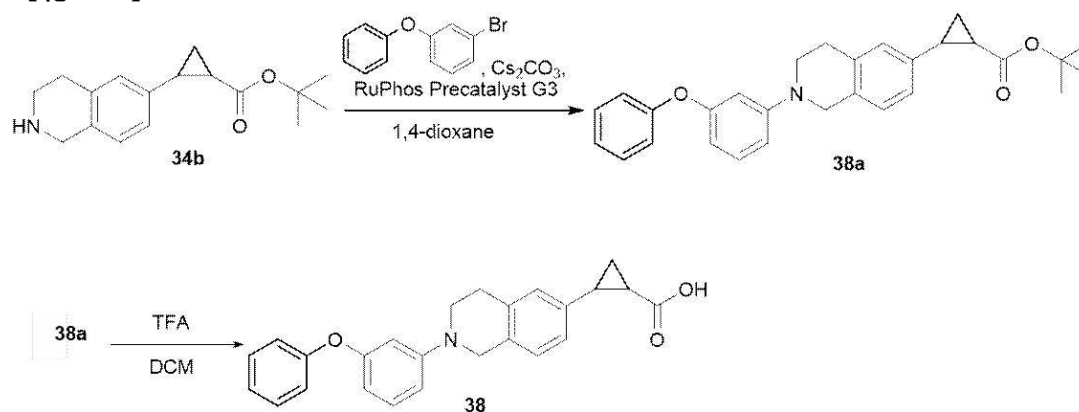
【0 4 5 4】

実験スキーム 7

化合物 38 : 2 - (2 - (3 - フェノキシフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸

【0 4 5 5】

【化 7 7】



【0 4 5 6】

a) 38 a の調製のための手順

【0 4 5 7】

10

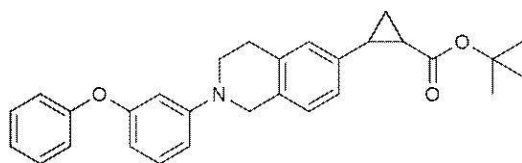
20

30

40

50

【化 7 8】



【0 4 5 8】

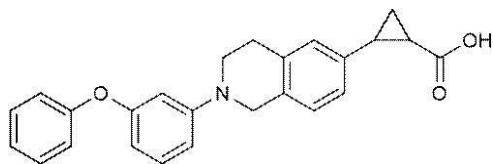
Cs₂CO₃ (0.21 g、0.64 mmol)、2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸 tert-ブチル 34b (0.12 g、0.42 mmol) 及び RuPhos Pd G3 (11 mg、0.013 mmol) を含有するバイアルを真空下で排気し、窒素で3回再充填した。1-ブロモ-3-フェノキシベンゼン (0.12 g、0.47 mmol) の1,4-ジオキサン (2 mL) 溶液を添加し、前記バイアルを真空下で一旦再び排気し、窒素で3回再充填した。得られた混合物を90℃で16時間加熱し、次いでRTに冷却し、水 (5 mL) を添加した。生成物をDCM (15 mL) で抽出し、有機溶液を、疎水性膜を通過させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して (イソヘキサン中0~20% EtOAc)、2-(2-(3-フェノキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸 tert-ブチル 38a を濃い無色油として得た。m/z 422 [M+H]⁺ (ES⁺)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 – 7.00 (m, 4H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 1H), 1.52 (dt, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.26 – 1.18 (m, 1H).

【0 4 5 9】

b) 化合物 38: 2-(2-(3-フェノキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸の調製のための手順

【0 4 6 0】

【化 7 9】



【0 4 6 1】

2-(2-(3-フェノキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸 tert-ブチル 38a (125 mg、0.28 mmol) のDCM (2 mL) 溶液をトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (60 mg、0.28 mmol) 及び TFA (1 mL、13 mmol) で処理し、混合物をRTで1時間攪拌した。水 (2 mL) を添加し、生成物をDCM (15 mL) で抽出した。有機溶液を、疎水性膜を通過させ、次いで真空濃縮した。生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製し (0.1%ギ酸により水中25~100% MeCN)、2-(2-(3-フェノキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸 38 を無色固体として得た。m/z 386 [M+H]⁺ (ES⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 7.01 – 6.94 (m, 4H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.39 (dt, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 1.35 – 1.26 (m, 1H).

ヒトGPR120 pEC₅₀: 7.2

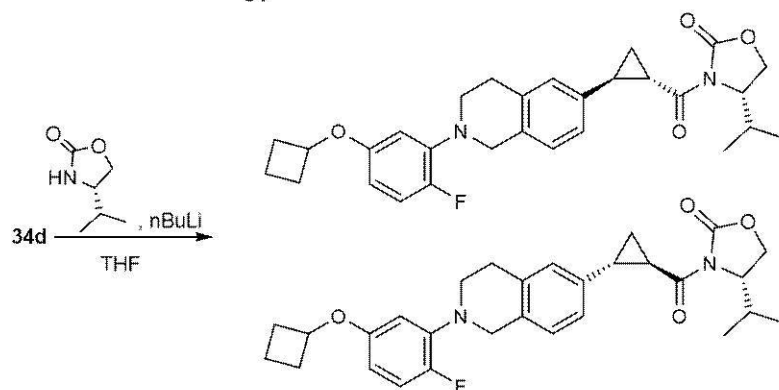
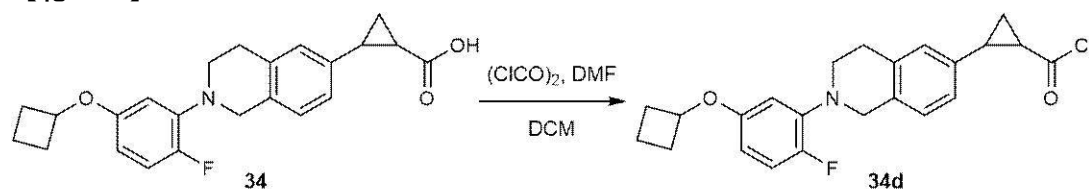
【0 4 6 2】

実験スキーム 8

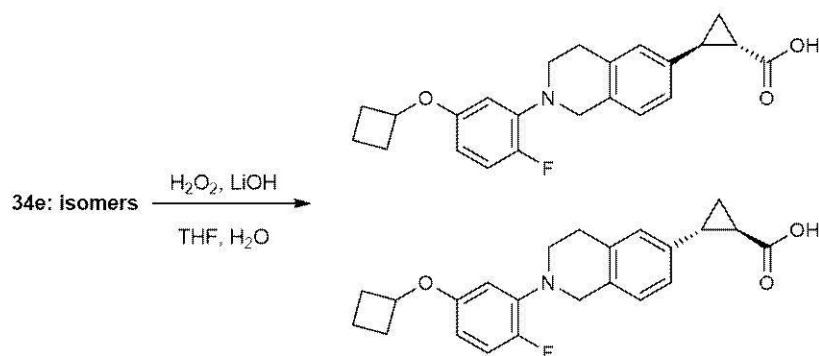
化合物 34-異性体 1 及び化合物 34-異性体 2 : 2-(2-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸

【0463】

【化80】



34e: isomer 1 and isomer 2



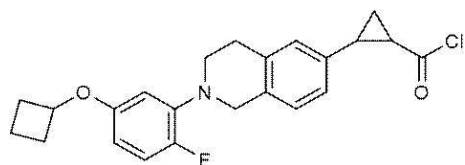
34: isomer 1 and isomer 2

【0464】

a) 34dの調製のための手順

【0465】

【化81】



【0466】

塩化オキサリル (0.5 mL、6 mmol) 及び DMF (1 滴) を 2-(2-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)シクロプロパンカルボン酸 34 (1.9 g、4.7 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に 0℃ で順次添加した。混合物を 0℃ で 15 分間攪拌し、次いで RT に加温し、さらに 2 時間攪拌した。混合物を真空濃縮して 2-(2-(5-シクロブトキシ-2-フ

50

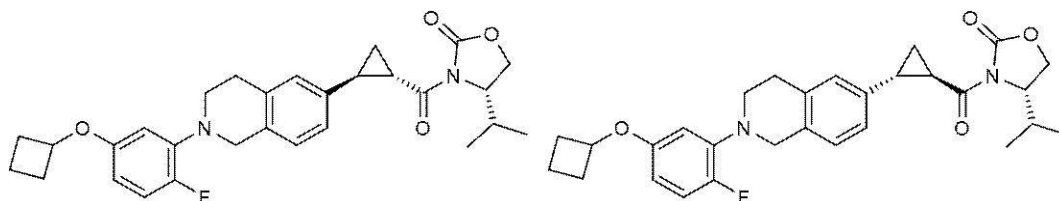
ルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) シクロプロパンカルボニルクロリド 34d を黄色泡状物として得、これを精製又は分析することなく次の工程において直接使用した。

【0467】

b) 34e: 異性体 1 及び異性体 2 の調製のための手順

【0468】

【化82】



10

【0469】

(S) - 4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン (1.3 g、9.9 mmol) の THF (20 mL) 溶液を -78 °C に冷却し、n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M、3.8 mL、9.5 mmol) を滴加して内部温度を -40 °C 未満に保った。混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、0 °C に加温し、次いで、冷却して -78 °C に戻した。2-(2-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) シクロプロパンカルボニルクロリド 34d (1.9 g、4.7 mmol) の THF (20 mL) 溶液を滴加して内部温度を -55 °C 未満に保った。得られた混合物を -78 °C で 30 分間、次いで、-40 °C で 60 分間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl (25 mL) の添加によりクエンチし、生成物を EtOAc (100 mL) で抽出した。有機溶液を塩水 (25 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して (イソヘキサン中 0~35% EtOAc)、(S) - 3-(2-(2-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) シクロプロパンカルボニル) - 4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン 34e 異性体 1 及び異性体 2 を濃い無色油として得た。

20

異性体 1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 - 6.87 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.36 - 6.27 (m, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 4H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 1H), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

30

異性体 2: m/z 493 [M+H]⁺(ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.12 - 6.87 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 4H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.45 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 2H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 1.84 (q, J = 10.5 Hz, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 0.91 (dd, J = 11.9, 7.0 Hz, 6H).

40

【0470】

c) 34: 異性体 1 及び異性体 2 の調製のための手順

異性体 1: 過酸化水素 27% (w/w) (90 µL、0.793 mmol) を LiOH (14 mg、0.585 mmol) の水 (0.1 mL) 溶液に室温で滴加した。得られた溶液を 30 分間攪拌し、次いで、0 °C に冷却した。この冷却溶液を、(S) - 3-(2-(2-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) シクロプロパンカルボニル) - 4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン 34e 異性体 1 (95 mg、0.193 mmol) の THF (0.3 mL) 冷却溶液に滴加した。反応混合物を 60 分間 0 °C で、次いで室温でさらに 60 分間攪拌した

50

。水（0.3 mL）中の亜硫酸ナトリウム（100 mg、0.793 mmol）を添加し、反応混合物をさらに10分間攪拌した。混合物を1 M HClでpH5に酸性化し、生成物をEtOAc（2×5 mL）で抽出した。合わせた有機相を塩水（5 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカ上でのクロマトグラフィによって精製して（イソヘキサン中0～50% EtOAc）、34異性体1を無色固体として得た。m/z 382 [M+H]⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.28 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 12.6, 8.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 6.37 (dt, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.35 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.74 - 1.53 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 1H)

10

ヒトGPR120 pEC₅₀: 6.8

【0471】

異性体2：34異性体2を、34異性体1と本質的に同じ手順を使用して（S）-3-（2-（2-（5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）シクロプロパンカルボニル）-4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン34e異性体2から調製して、34異性体2を無色固体として得た。m/z 382 [M+H]⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 12.6, 8.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 7.5, 2.9 Hz, 1H), 6.37 (dt, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.35 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 3H), 2.00 (dtd, J = 12.6, 10.0, 7.9 Hz, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.70 - 1.53 (m, 1H), 1.45 - 1.36 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H).

20

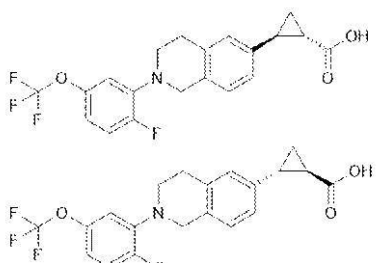
ヒトGPR120 pEC₅₀: 7.1

【0472】

以下の化合物を、実験スキーム8に記載されているものと同様の手順で、適切な出発物質を使用して調製した。

【0473】

【化83】

化合物	構造	[M+H] ⁺	NMR	hGPR120 pEC ₅₀
35 Isomers	 2-(2-(2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)cyclopropane-1-carboxylic acid -	Isomer 1: 396 Isomer 2: 396	Isomer 1: (Methanol-d ₄) δ 7.20 - 7.02 (m, 2H), 6.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.44 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 1.82 (dt, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 1.51 (dt, J = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), -COOH not observed. Isomer 2: (Methanol-d ₄) δ 7.20 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.44 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), -COOH not observed.	Isomer 1: 6.6 Isomer 1: 6.8

30

40

【0474】

50

2H), 7.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.01 - 6.99 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 3H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 6.65 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.33 - 6.27 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.32 (ddd, J = 4.1, 6.4, 9.1 Hz, 1H), 1.77 (ddd, J = 4.1, 5.3, 8.3 Hz, 1H), 1.39 (ddd, J = 4.2, 5.3, 9.2 Hz, 1H), 1.29 (ddd, J = 4.2, 6.4, 8.3 Hz, 1H) -COOH not observed.
ヒトGPR120 pEC50 : 7.3

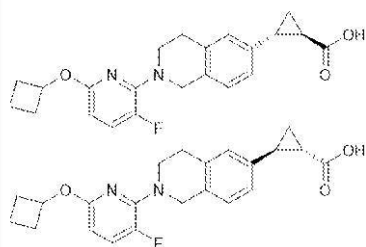
【0479】

異性体2 : m/z 386 [M+H]⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 3H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 6.65 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.32 - 6.28 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.33 (ddd, J = 4.0, 6.4, 9.2 Hz, 1H), 1.77 (ddd, J = 4.1, 5.2, 8.3 Hz, 1H), 1.39 (ddd, J = 4.2, 5.3, 9.2 Hz, 1H), 1.30 (ddd, J = 4.2, 6.4, 8.3 Hz, 1H) -COOH not observed.
ヒトGPR120 pEC50 : 7.4

【0480】

以下の化合物を、実験スキーム9に記載されているものと同様の手順で、適切な出発物質を使用して調製した。

【0481】

化合物	構造	[M+H] ⁺	NMR	hGPR120 pEC50
37 Isomers	 2-(2-(6-cyclobutoxy-3-fluoropyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)cyclopropane-1-carboxylic acid	Isomer 1: 383 Isomer 2: 383	Isomer 1: (DMSO-d₆) δ 7.42 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.08 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.96 (quint, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.45 - 2.27 (m, 3H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 1H), -COOH not observed. Isomer 2: (DMSO-d₆) δ 7.41 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.07 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.95 (quint, J = 7.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.71 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.43 - 2.21 (m, 3H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.72 - 1.55 (m, 1H), 1.36 (dt, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 1H), -COOH not observed.	Isomer 1: 7.2 Isomer 1: 7.2

【0482】

実験スキーム10

化合物39 : 3-(2-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸

【0483】

10

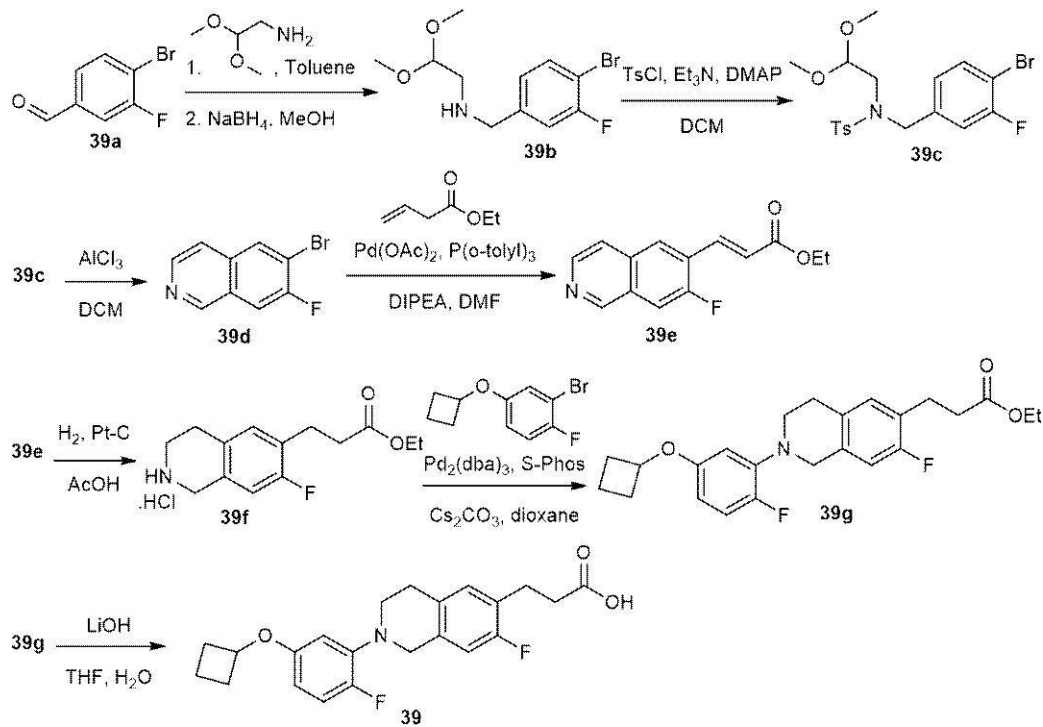
20

30

40

50

【化 8 5】



10

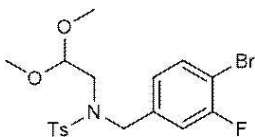
20

【 0 4 8 4】

a) 39bの調製のための手順

【 0 4 8 5】

【化 8 6】



【 0 4 8 6】

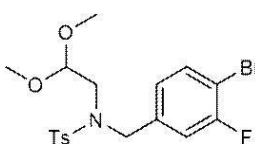
4-ブromo-3-フルオロベンズアルデヒド 39a (5.0 g、25 mmol)、2,2-ジメトキシエタンアミン (2.7 mL、25 mmol) の無水トルエン (60 mL) 溶液を、ディーンスターク装置を使用して2日間135℃で加熱した。反応混合物をRTに冷却し、真空濃縮し、MeOHで希釈し、アルゴン下0℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (2.8 g、74 mmol) を少しずつ添加し、混合物を0℃で30分間攪拌し、次いでRTに加熱し、一晩攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、水で希釈し、生成物をEtOAcで抽出した。有機溶液を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、N-(4-ブromo-3-フルオロベンジル)-2,2-ジメトキシエタン-1-アミン 39b を橙色油として得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【 0 4 8 7】

b) 39cの調製のための手順

【 0 4 8 8】

【化 8 7】



【 0 4 8 9】

トリエチルアミン (6.7 mL、48 mmol) 及び DMAP (150 mg、1.2 mmol)

30

40

50

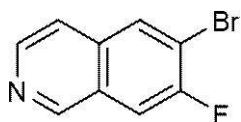
ol) を、N-(4-ブロモ-3-フルオロベンジル)-2,2-ジメトキシエタン-1-アミン 39b (7.0 g、24 mmol) の無水 DCM (70 mL) 溶液に、アルゴン下 0℃ で添加した。10 分後、塩化トシル (4.8 g、25 mmol) を添加し、混合物を RT に加温し、一晩攪拌した。混合物を DCM で抽出し、水及び塩水で洗浄した。有機溶液を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して (石油エーテル中 0~30% EtOAc)、N-(4-ブロモ-3-フルオロベンジル)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド 39c を黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.35 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.25 (s, 6H), 3.22 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H); ESI-HRMS calculated for C₁₈H₂₁BrFNO₄SNa (M+Na⁺) 468.0251, found 468.0268.

【0490】

c) 39d の調製のための手順

【0491】

【化88】



【0492】

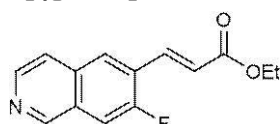
無水塩化アルミニウム (10.4 g、78.0 mmol) の無水 DCM (100 mL) 懸濁液をアルゴン下、-20℃ に冷却した後、N-(4-ブロモ-3-フルオロベンジル)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド 39c (7.0 g、16 mmol) の無水ジクロロメタン (100 mL) 溶液を添加した。混合物を RT に加温し、2 日間攪拌し、次いで、真空濃縮した。残渣を 0℃ に冷却し、水、続いて 2 M 水酸化カリウム溶液 (pH > 10) をゆっくり添加した。混合物を EtOAc で抽出し、セライトのパッドを通して濾過した。層を分離し、残存する生成物を水相から EtOAc (3x) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して (石油エーテル中 0~35% EtOAc)、6-ブロモ-7-フルオロイソキノリン 39d を薄褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H); ESI-HRMS calculated for C₉H₆BrFN (M+H⁺) 225.9668, found 225.9664.

【0493】

d) 39e の調製のための手順

【0494】

【化89】



【0495】

バイアルに、6-ブロモ-7-フルオロイソキノリン 39d (1.2 g、5.3 mmol)、Pd(OAc)₂ (30 mg、0.1 mmol)、トリス(オートリル)ホスフィン (8 mg、0.3 mmol)、無水 DMF (6 mL) 及び DIPEA (6 mL) を投入した。前記バイアルを排気し、窒素で 3 回再充填した後、酢酸エチル (0.69 mL、6.4 mL) を添加し、混合物をアルゴン下 100℃ で一晩加熱した。混合物を RT まで冷却し、水を添加した。生成物を EtOAc で抽出し、合わせた有機溶液を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによ

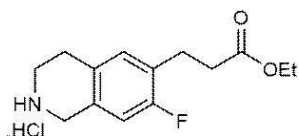
って精製して（石油エーテル中0～50% EtOAc）、（E）-3-（7-フルオロイソキノリン-6-イル）酢酸エチル39eを黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ESI-HRMS calculated for C₁₄H₁₃FNO₂ (M+H⁺) 246.0925, found 246.0931.

【0496】

e) 39fの調製のための手順

【0497】

【化90】



【0498】

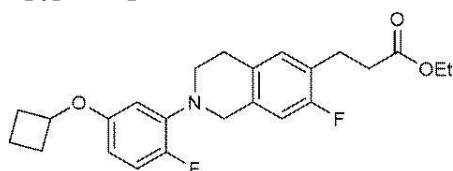
（E）-3-（7-フルオロイソキノリン-6-イル）酢酸エチル39e（1.9g、7.8mmol）、酢酸（38mL）及びPt-C（0.7g、0.2mmol、5%w/w）の混合物を水素雰囲気下（バルーン）、70℃で一晩加熱した。混合物をRTまで冷却し、セライトを通して濾過し、真空濃縮した。残渣をEtOAcと添加した飽和NaHCO₃溶液（100mL）との間で分配した。有機溶液を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をDCMに溶解し、ジオキサン溶液（4.5mL）中4M HClによって0℃で処理し、次いで、真空濃縮して、3-（7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸エチル塩酸塩39fを白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.18 (s, 2H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.10 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), NH₂⁺ not observed; ESI-HRMS calculated for C₁₄H₁₉FNO₂ (M+H⁺) 252.1394, found 252.1400.

【0499】

f) 39gの調製のための手順

【0500】

【化91】



【0501】

アルゴン下、バイアルに、3-（7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸エチル塩酸塩39f（100mg、0.4mmol）、Cs₂CO₃（450mg、1.4mmol）、Pd₂(dba)₃（16mg、0.017mmol）、SPhos（20mg、0.05mmol）、2-ブロモ-4-シクロブトキシ-1-フルオロベンゼン（115mg、0.470mmol）及び無水ジオキサン（1.4mL）を投入した。前記バイアルを密閉し、排気し、アルゴンで3回再充填し、次いで、100℃で48時間加熱した。混合物をRTまで冷却し、セライトを通して濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して（石油エーテル中1～5% EtOAc）、3-（2-（5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル）-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）プロパン酸エチル39gを無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 12.2, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 7.4,

10

20

30

40

50

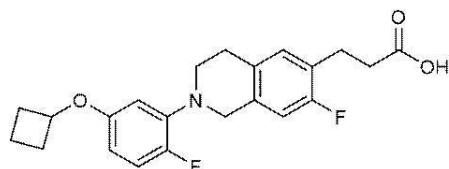
2.9 Hz, 1H), 6.31 (dt, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.55 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.91 (dt, $J = 11.5, 6.7$ Hz, 4H), 2.63 – 2.56 (m, 2H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ESI-HRMS calculated for $C_{24}H_{27}F_2NO_3Na$ ($M+Na^+$) 438.1851, found 438.1854.

【0502】

g) 39 : 3 – (2 – (5 – シクロブトキシ – 2 – フルオロフェニル) – 7 – フルオロ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロイソキノリン – 6 – イル) プロパン酸の調製のための手順

【0503】

【化92】



【0504】

3 – (2 – (5 – シクロブトキシ – 2 – フルオロフェニル) – 7 – フルオロ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロイソキノリン – 6 – イル) プロパン酸エチル 39 g (36 mg, 0.087 mmol) 及び LiOH · H₂O (11 mg, 0.26 mmol) の THF (0.6 mL) 及び水 (0.3 mL) 中の混合物を RT で一晩攪拌した。混合物を 0 °C に冷却し、1 M HCl (水性) を、混合物が pH 1 に酸性化するまで添加した。混合物を RT に加温し、生成物を EtOAc で抽出した。有機溶液を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して (石油エーテル中 0 ~ 30 % EtOAc (1 % AcOH により))、3 – (2 – (5 – シクロブトキシ – 2 – フルオロフェニル) – 7 – フルオロ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロイソキノリン – 6 – イル) プロパン酸 39 を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 12.2, 8.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 7.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.31 (dt, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.55 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.40 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.92 (dt, $J = 11.4, 6.7$ Hz, 4H), 2.68 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H), -COOH not observed; ESI-HRMS calculated for $C_{22}H_{24}F_2NO_3$ ($M+H^+$) 388.1719, found 388.1715.

ヒト GPR120 pEC₅₀ : 7.2

【0505】

以下の化合物を、実験スキーム 13 に記載されているものと同様の手順で、適切な出発物質を使用して調製した。出発物質が文献に記載されていない場合には、その合成を以下に記載する。

【0506】

10

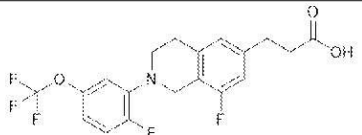
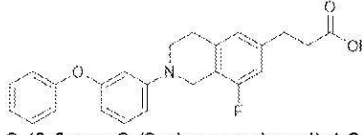
20

30

40

50

【化 9 3】

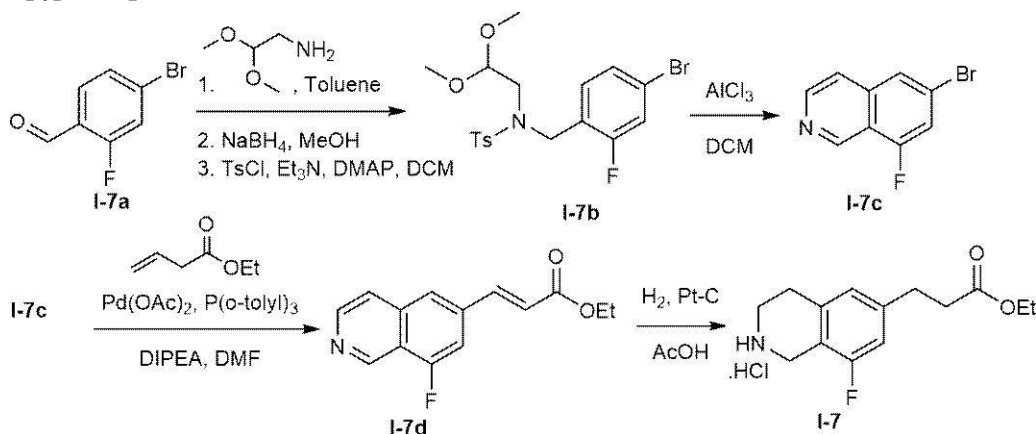
化合物	構造	[M+H] ⁺	NMR	hGPR 120 pEC50
40	 3-(8-fluoro-2-(2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	402	(CDCl ₃) δ 7.04 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.80 – 6.74 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.7 Hz, 2H)- COOH not observed	7.5
41	 3-(8-fluoro-2-(3-phenoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	392	(CDCl ₃) δ 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 7.04 – 7.00 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.78 – 6.72 (m, 2H), 6.69 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.97 – 2.87 (m, 4H), 2.66 (t, J = 7.7 Hz, 2H)- COOH not observed	7.5

【0507】

中間体 7 (I-7)

【0508】

【化 9 4】



【0509】

工程 1：N-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド I-7b を、39c (スキーム 10) と本質的に同じ手順を使用して 4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド I-7a から調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 4H), 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.38 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.25 (s, 8H), 2.43 (s, 3H); ESI-HRMS calculated for C₁₈H₂₁BrFNO₄Na (M+Na⁺) 468.0251 found 468.0262.

【0510】

工程 2：6-ブロモ-8-フルオロイソキノリン I-7c を、39d (スキーム 10) と本質的に同じ手順を使用して N-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド I-7b から調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.48 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 5.8, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.5, 1.6 Hz, 1H); ESI-HRMS calculated for C₉H₆BrFN (M+H⁺) 225.9662 found 225.9672.

【0511】

工程3：(E)-3-(8-フルオロイソキノリン-6-イル)アクリル酸エチルエ-7dを、39e(スキーム10)と本質的に同じ手順を使用して6-ブロモ-8-フルオロイソキノリンエ-7cから調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 16.0, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 5.8, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 11.1, 1.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ESI-HRMS calculated for C₁₄H₁₃FN₂O₂(M+H⁺) 246.0925 found 246.0919.

【0512】

工程4：3-(8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸エチル塩酸塩エ-7を、39f(スキーム10)と本質的に同じ手順を使用して(E)-3-(8-フルオロイソキノリン-6-イル)アクリル酸エチルエ-7dから調製した。m/z 252 [M+H]⁺ (APCI⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.27 (br s, 2H), 6.85 – 6.79 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

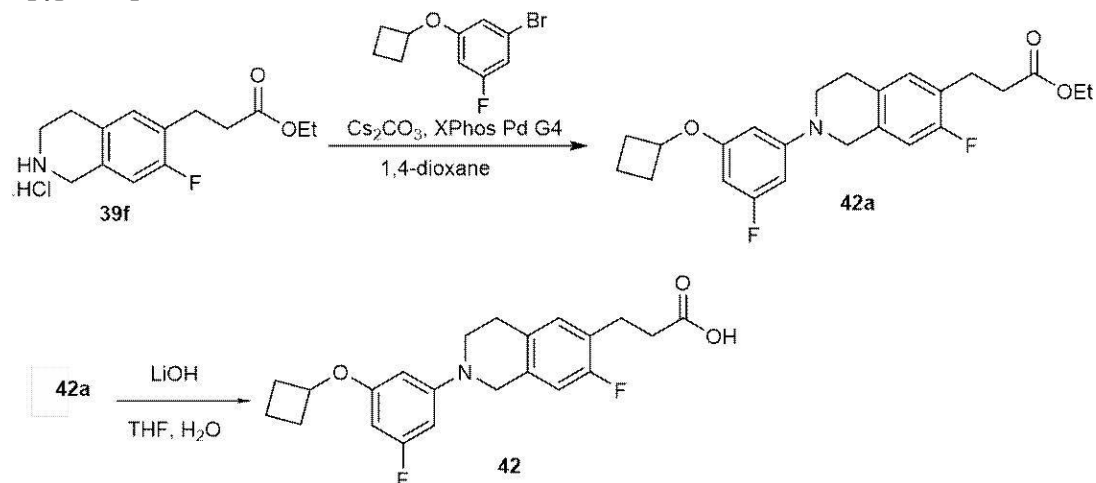
【0513】

実験スキーム11

化合物42：3-(2-(3-シクロブトキシ-5-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸

【0514】

【化95】

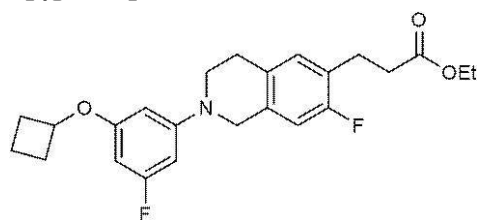


【0515】

a) 42aの調製のための手順

【0516】

【化96】



【0517】

アルゴン下、バイアルに、3-(7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸エチル塩酸塩39f (125mg、0.43mmol)、Cs₂CO₃ (425mg、1.3mmol)、Xphos Pd G4 (10mg、0.0

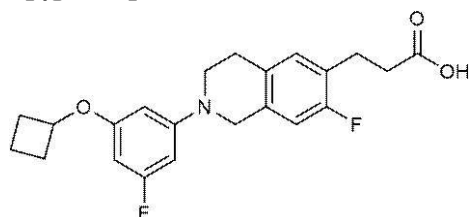
3 mmol)、1-ブromo-3-シクロブトキシ-5-フルオロベンゼン (120 mg、0.50 mmol) 及び無水ジオキサン (2.2 mL) を投入した。前記バイアルを密閉し、排気し、アルゴンで3回再充填し、100℃で加熱した。22時間後、混合物をRTに冷却し、セライトを通して濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して(石油エーテル中0~10% EtOAc (1% AcOHにより))、3-(2-(3-シクロブトキシ-5-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸エチル 42a を無定形固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (dd, J = 12.4, 5.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.22 (dt, J = 12.1, 2.2 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.98 (dt, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 4.64 – 4.55 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.90 (dt, J = 11.5, 6.7 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ESI-HRMS calculated for C₂₄H₂₈F₂NO₃(M+H⁺) 416.2032 found 416.2037.

【0518】

b) 42 3-(2-(3-シクロブトキシ-5-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸の調製のための手順

【0519】

【化97】



【0520】

3-(2-(3-シクロブトキシ-5-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸 42 を、化合物 39 と本質的に同じ手順を使用して3-(2-(3-シクロブトキシ-5-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸エチル 42a から調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.02 – 5.95 (m, 1H), 4.60 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 1H), -COOH not observed; ESI-HRMS calculated for C₂₂H₂₄F₂NO₃ (M+H⁺) 388.1719 found 388.1715.

ヒトGPR120pEC₅₀: 6.5

【0521】

以下の化合物を、実験スキーム11に記載されているものと同様の手順で、適切な出発物質を使用して調製した。出発物質が文献に記載されていない場合には、その合成を以下に記載する。

【0522】

10

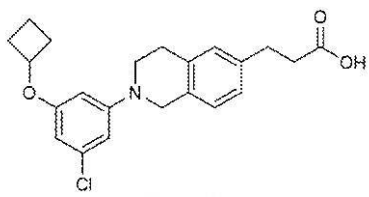
20

30

40

50

【化 9 8】

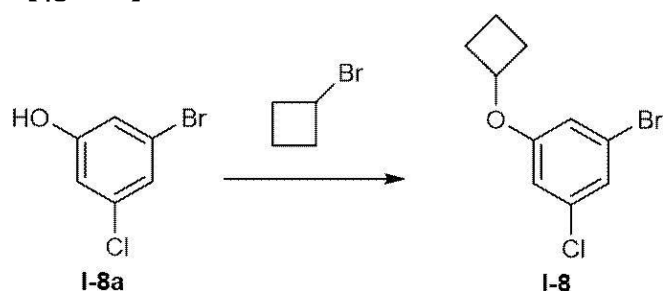
化合物	構造	[M+H] ⁺	NMR	hGPR 120 pEC50
43	 3-(2-(3-chloro-5-cyclobutoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic acid	386	{CDCl ₃ } δ 7.10 – 6.99 (m, 3H), 6.51 (app t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.27 (app t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.23 (app t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.65 – 4.56 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.96 – 2.90 (m, 4H), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 1H), -COOH not observed.	7.7

10

【 0 5 2 3】

中間体 8 (I – 8)

【化 9 9】



20

【 0 5 2 4】

バイアルに K₂CO₃ (2.07 g、15 mmol)、DMF (5 mL)、3-ブロモ-5-クロロフェノール I-8a (1.57 g、7.5 mmol) 及び KI (620 mg、3.75 mmol) を投入し、混合物を RT で 10 分間攪拌した。プロモシクロブタン (1.06 mL、11.3 mmol) を添加し、混合物を 90 °C で 20 時間加熱した。反応物を RT に冷却し、シリカプラグ (EtOAc) を通して濾過し、水で希釈、生成物を EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカ上のクロマトグラフィによって精製して (石油エーテル)、1-ブロモ-3-クロロ-5-シクロブトキシベンゼン I-8 を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 – 7.06 (m, 1H), 6.86 – 6.84 (m, 1H), 6.74 – 6.73 (m, 1H), 4.63 – 4.54 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 1H)

30

【 0 5 2 5】

実験スキーム 12

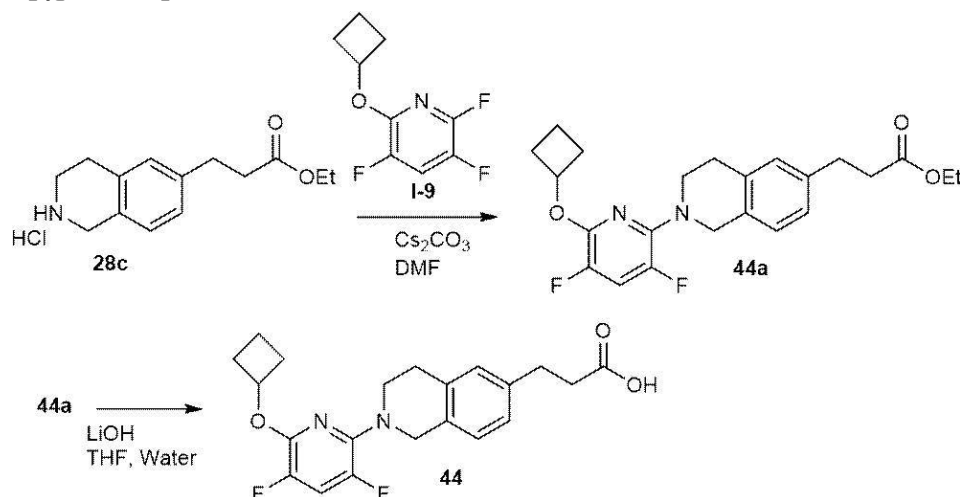
化合物 44 : 3-(2-(6-シクロブトキシ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸

40

【 0 5 2 6】

50

【化100】



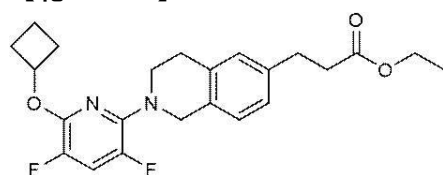
10

【0527】

a) 44aの調製のための手順

【0528】

【化101】



20

【0529】

バイアルに、3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸エチル塩酸塩 28c (103mg、0.38mmol)、Cs₂CO₃ (259mg、0.79mmol)、2-シクロブトキシ-3,5,6-トリフルオロピリジン-1-イル (116mg、0.57mmol) 及びDMF (1mL) を投入した。混合物を100℃で20時間加熱した。反応物をRTに冷却し、シリカプラグ (溶離液 EtOAc) を通して濾過した。濾液を水で抽出し、生成物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカ上のクロマトグラフィによって精製して (石油エーテル中0~5% EtOAc)、3-(2-(6-シクロブトキシ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸エチル 44a を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (dd, J = 11.0, 8.9 Hz, 1H), 7.08 – 6.96 (m, 3H), 5.16 – 5.05 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 4H), 2.63 – 2.58 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.25 – 2.13 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

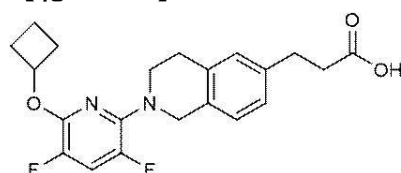
30

【0530】

b) 44: 3-(2-(6-シクロブトキシ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸の調製のための手順

【0531】

【化102】



【0532】

50

3-(2-(6-シクロブトキシ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸44を、化合物29と本質的に同じ手順を使用して3-(2-(6-シクロブトキシ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸エチル44aから調製した。生成物をカラムクロマトグラフィによって精製して(石油エーテル中0~25%(EtOAc中0.01%AcOH))、3-(2-(6-シクロブトキシ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸44を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (dd, J = 11.0, 8.9 Hz, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 3H), 5.16 – 5.05 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.70 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.95 – 2.89 (m, 4H), 2.71 – 2.64 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.25 – 2.13 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 1H)- COOH not observed; ESI-HRMS calcd for C₂₁H₂₃F₂N₂O₃(M+H⁺) 389.1671, found 389.1671

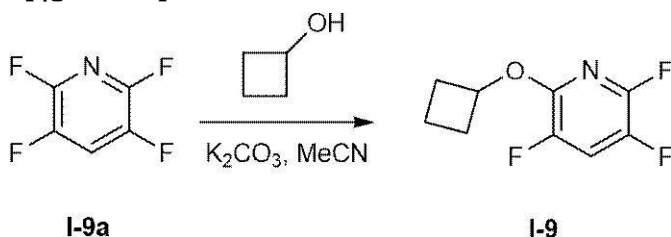
ヒトGPR120pEC50: 7.6

【0533】

中間体9 (I-9)

【0534】

【化103】



【0535】

バイアルに、K₂CO₃ (1.10 g、7.94 mmol)、MeCN (10 mL)、2,3,5,6-テトラフルオロピリジンI-9a (0.66 mL、6.6 mmol)、シクロブタノール (0.52 mL、6.6 mmol) を投入し、混合物をRTで18時間攪拌した。さらなるシクロブタノール部分 (0.4 mL、5.1 mmol) を添加し、混合物を120℃で3日間加熱した。反応物をRTに冷却し、シリカプラグ(溶離液EtOAc)を通して濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカ上でのクロマトグラフィによって精製して(石油エーテル)、2-シクロブトキシ-3,5,6-トリフルオロピリジンI-9を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (td, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 2.53 – 2.43 (m, 2H), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 1H)

【0536】

実験スキーム13

化合物45: 3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸

【0537】

10

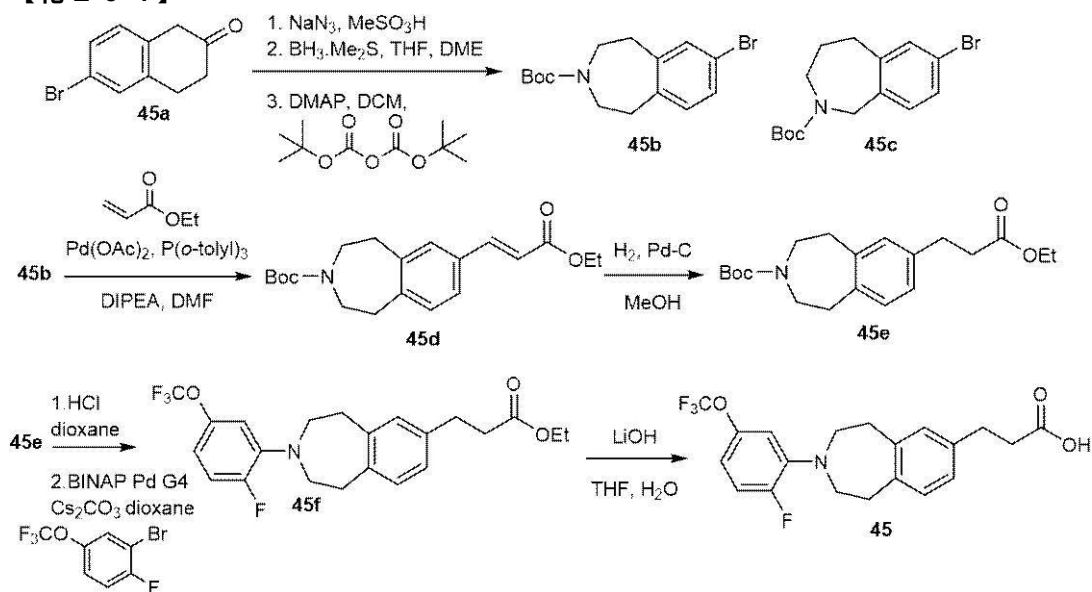
20

30

40

50

【化104】



10

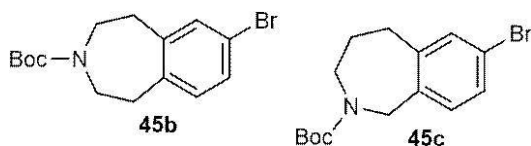
【0538】

a) 45b及び45cの調製のための手順

【0539】

20

【化105】



【0540】

工程1a: NaN_3 (0.36 g、5.6 mmol) を 6-ブロモ-3,4-ジヒドロナフタレン-2(1H)-オン 45a (1.0 g、4.4 mmol) のメタンスルホン酸 (5 mL) 溶液に 0℃ で注意深く添加した。反応混合物を RT に一晩加温した。混合物を 1 M KOH 及び氷の混合物上に注ぎ、生成物を EtOAc で抽出した。有機溶液を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過した。溶液を真空濃縮して 7-ブロモ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[d]アゼピン-2-オン及び 7-ブロモ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[c]アゼピン-3-オンの 1:1 混合物を精製することなく得た。

30

【0541】

工程1b: ボラン・ジメチルスルフィド複合体 (1 M、8.9 mL、8.9 mmol) を、工程1aで得られた混合物の DME (5 mL) 溶液に 0℃ で滴加した。混合物を還流加熱し、アルゴン下で一晩、次いで、0℃ に冷却した。反応物を MeOH の添加によりクエンチし、溶液を真空濃縮して、7-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン及び 7-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピンの混合物を得、これを精製することなく次の工程に供した。

40

【0542】

工程1c: 工程1bからの混合物を無水 DCM (10 mL) に溶解し、溶液を 0℃ に冷却した後、 Et_3N (1.2 g、12 mmol)、DMAP (57 mg、0.47 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (1.3 g、6.1 mmol) を順次添加した。混合物を RT で一晩攪拌し、次いで生成物を DCM で抽出した。有機溶液を 1 M HCl 及び塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して (石油エーテル中 0~10% EtOAc)、7-ブロモ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[d]アゼピン-3-カルボン酸 tert

50

ーブチル 45b 及び 7-ブromo-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-カルボン酸 tert-ブチル 45c を透明油として得た。

45b: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 - 7.23 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.53 (q, $J = 5.4$ Hz, 4H), 2.88 - 2.79 (m, 4H), 1.47 (s, 9H); ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrNNaO}_2(\text{M}+\text{Na}^+)$ 348.0570 found 348.0572.

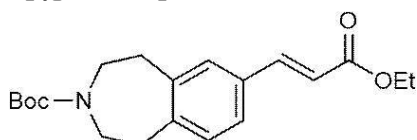
45c: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (br s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 3.73-3.61 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrNNaO}_2(\text{M}+\text{Na}^+)$ 348.0570, found 348.0558.

【0543】

d) 45d の調製のための手順

【0544】

【化106】



【0545】

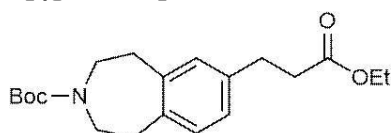
7-ブromo-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [d] アゼピン-3-カルボン酸 tert-ブチル 45b (170 mg、0.52 mmol)、酢酸パラジウム (II) (2.9 mg、2.5 mol%) 及びトリ-*o*-トリルホスフィン (7.9 mg、5.0 mol%) を密閉バイアルに入れ、これを次いで排気し、アルゴンで3回再充填した。酢酸エチル (63 mg、0.63 mmol)、及び DMF : DIPEA (1 : 1、2 ml) の溶液を添加し、混合物をマイクロ波反応器において 120 °C で 30 分間加熱した。反応物を RT に冷却し、水を添加した。生成物をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を 1M HCl、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して (石油エーテル中 0 ~ 20 % EtOAc)、(E)-7-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [d] アゼピン-3-カルボン酸 tert-ブチル 45d を透明油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 2.98 - 2.84 (m, 4H), 1.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 9H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4(\text{M}+\text{Na}^+)$ 368.1832, found 368.1846.

【0546】

e) 45e の調製のための手順

【0547】

【化107】



【0548】

Pd/C (110 mg、10 mol%) を (E)-7-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [d] アゼピン-3-カルボン酸 tert-ブチル 45d (712 mg、2.06 mmol) の MeOH (5 ml) 溶液に添加した。混合物をアルゴンで 15 分間フラッシングし、水素雰囲気下で 16 時間攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣をシリカ上のクロマトグラフィによって精製して (0 ~ 20 % EtOAc / 石油エ

10

20

30

40

50

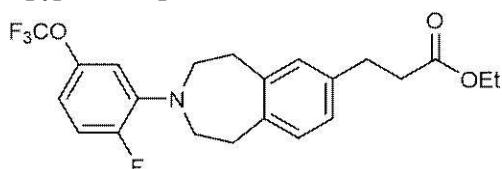
ーテル)、7-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[d]アゼピン-3-カルボン酸 tert-ブチル 45 e を透明油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04-6.99 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (broad s, 4H), 2.91-2.80 (m, 6H), 2.61-2.56 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI-HRMS calcd for C₂₀H₂₉NNaO₄ (M+Na⁺) 370.1989, found 370.1999

【0549】

f) 45 f の調製のための手順

【0550】

【化108】



【0551】

工程1. 7-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[d]アゼピン-3-カルボン酸 tert-ブチル 45 e (570 mg、1.6 mmol) を HCl の 1,4-ジオキサン (4 M、10 ml) 溶液に添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、真空濃縮して、3-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸エチル塩酸塩を得、これを精製することなく次の工程に用いた。

【0552】

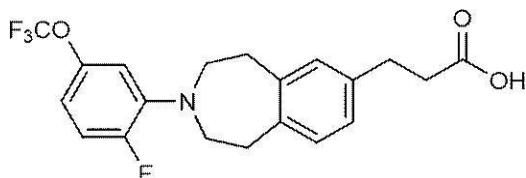
工程2. アルゴン下、バイアルに、3-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸エチル塩酸塩 (30 mg、0.11 mmol)、2-ブロモ-1-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (41 mg、0.16 mmol)、炭酸セシウム (121 mg、0.37 mmol)、Pd-BINAP G4 Precatalyst (5 mg、4 mol%) 及び無水ジオキサン (2 ml) を投入した。前記バイアルを密閉し、排気し、アルゴンで 3 回再充填し、次いで、100℃で 48 時間加熱した。反応物を冷却し、水を添加した。生成物を EtOAc (3 x) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して (石油エーテル中 5% EtOAc)、3-(3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸エチル 45 f を透明油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08-7.02 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 3H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35-3.29 (m, 4H), 3.06-3.00 (m, 4H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ESI-HRMS calcd for C₂₂H₂₄F₄NO₃ (M+H⁺) 426.1687, found 426.1678.

【0553】

f) 45 : 3-(3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸の調製のための手順

【0554】

【化109】



【0555】

水酸化リチウム水溶液 (0.6 M、0.5 mL) を 3- (3- (2-フルオロ-5- (トリフルオロメトキシ) フェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-イル) プロパン酸エチル 45f (8 mg、0.02 mmol) の THF (1 mL) 溶液に添加し、混合物を RT で 16 時間撹拌した。1 M HCl を、混合物が pH 3 に酸性化するまで添加した。生成物を EtOAc (3 x) で抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、3- (3- (2-フルオロ-5- (トリフルオロメトキシ) フェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-イル) プロパン酸を無定形固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 3H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 4H), 3.07-3.00 (m, 4H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), COOH not observed; ESI-HRMS calcd for C₂₀H₂₀F₄NO₃(M+H⁺) 398.1374, found 398.1383

10

ヒト GPR120 pEC₅₀: 7.6

【0556】

以下の化合物を、実験スキーム 13 に記載されているものと同様の手順で、適切な出発物質を使用して調製した。出発物質が文献に記載されていない場合には、その合成を以下に記載する。

【0557】

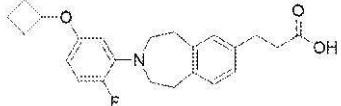
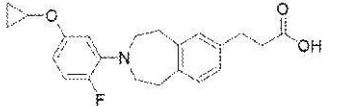
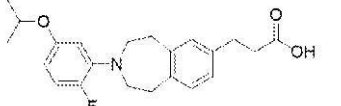
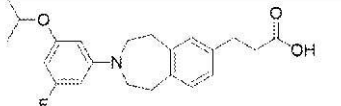
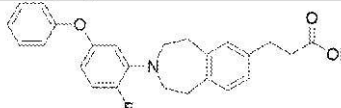
20

30

40

50

【化 1 1 0】

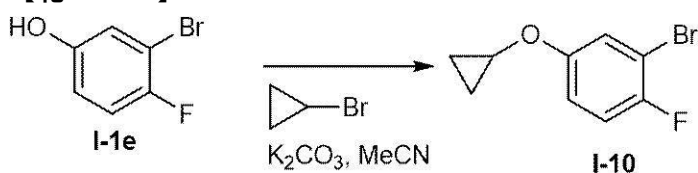
化合物	構造	[M+H] ⁺	NMR	hGPR 120 pEC50
46	 3-(3-(5-cyclobutoxy-2-fluorophenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)propanoic acid	384	(CDCl ₃) δ 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.46-6.41 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 4H), 3.06-3.00 (m, 4H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), COOH not observed	7.1
47	 3-(3-(5-cyclopropoxy-2-fluorophenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)propanoic acid	370	(CDCl ₃) δ 7.08-7.03 (m, 1H), 7.03-6.89 (m, 3H), 6.62-6.56 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 4H), 3.06-2.99 (m, 4H), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.71-2.63 (m, 2H), 0.74 (d, J = 4.5 Hz, 4H) COOH not observed	6.8
48	 3-(3-(2-fluoro-5-isopropoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)propanoic acid	372	(CDCl ₃) δ 7.09-7.04 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.52-6.46 (m, 1H), 6.41-6.35 (m, 1H), 4.48-4.37 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 4H), 3.07-2.99 (m, 4H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 1.31 (d, J = 5.8 Hz, 6H), COOH not observed	6.7
49	 3-(3-(3-fluoro-5-isopropoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)propanoic acid	372	(CDCl ₃) δ 7.05-7.00 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.20-6.13 (m, 2H), 6.05-5.99 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 4H), 2.97-2.87 (m, 6H), 2.71-2.63 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 6H), COOH not observed.	6.4
50	 3-(3-(2-fluoro-5-phenoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)propanoic acid	406	(CDCl ₃) δ 7.35-7.27 (m, 2H), 7.11-6.92 (m, 7H), 6.68-6.61 (m, 1H), 6.53-6.45 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 4H), 3.08-2.97 (m, 4H), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), COOH not observed	7.6

【 0 5 5 8】

中間体 1 0 (I - 1 0)

【 0 5 5 9】

【化 1 1 1】



【 0 5 6 0】

ブロモシクロプロパン (0.94 g、7.8 mmol) を、3-ブロモ-4-フルオロフェノール I-1e (1 g、5.2 mmol) 及び炭酸カリウム (904 mg、6.54 mmol) の無水 MeCN (5 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を 16 時間還流加熱した。混合物を真空濃縮し、水を添加した。生成物を EtOAc (3 x) で抽出した。合

わせた有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して（石油エーテル中0～20% EtOAc）、2-ブロモ-4-シクロプロポキシ-1-フルオロベンゼン-10を透明油として得た。 m/z 229.9 [M^{79}Br] and 231.9 [M^{81}Br] (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.21 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 0.82-0.71 (m, 4H);

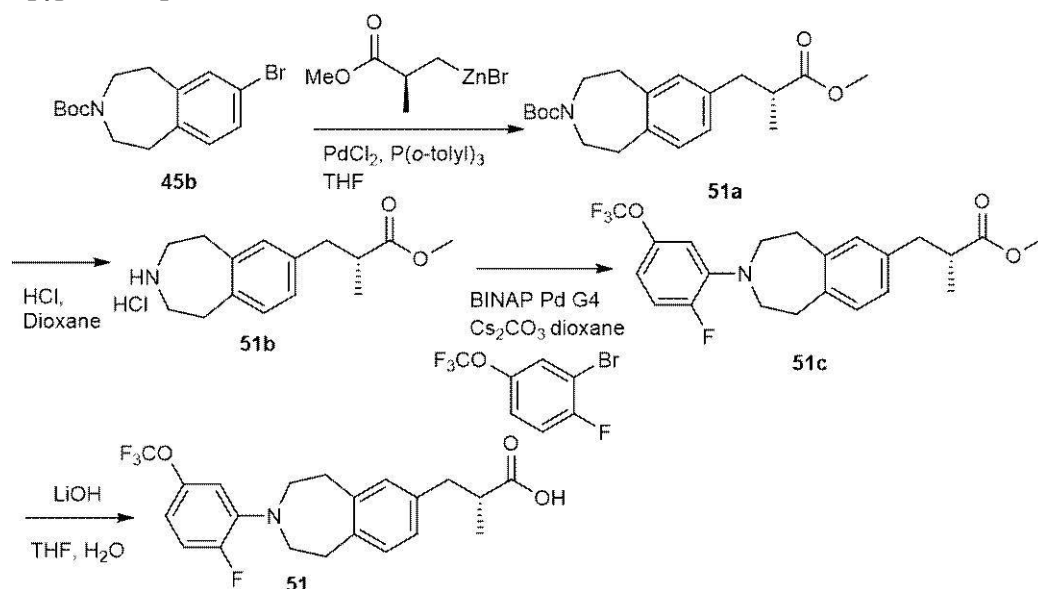
【0561】

実験スキーム14

化合物51: (R)-3-(3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)-2-メチルプロパン酸

【0562】

【化112】

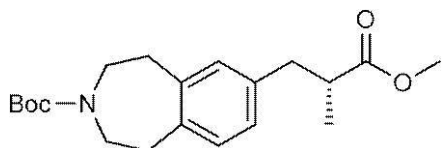


【0563】

a) 51aの調製のための手順

【0564】

【化113】



【0565】

7-ブロモ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[d]アゼピン-3-カルボン酸 tert-ブチル 45b (130mg、0.4mmol)、 PdCl_2 (3.5mg、0.020mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (12mg、0.040mmol) 及び無水 THF (2.0mL) を密閉バイアルに添加した。前記バイアルを排気し、アルゴンで3回再充填した。臭化 (S)- (3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル) 亜鉛 (II) の THF (0.5M、1.6mL、0.8mmol) 溶液を添加し、混合物を還流加熱した。3時間後、反応混合物を RT に冷却し、セライトを通して濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して（石油エーテル中1～15% EtOAc）、(R)-7-(3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[d]アゼピン-3-カルボン酸 tert-ブチル 51a を淡黄色油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (d, J

10

20

30

40

50

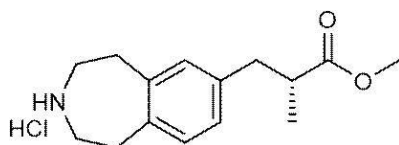
= 7.5 Hz, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.58 – 3.48 (m, 4H), 2.98 (dd, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 4H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 2.60 (dd, J = 13.4, 7.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ESI-HRMS calcd for C₂₀H₂₉NO₄Na (M+Na⁺) 370.1994, found 370.1991.

【0566】

b) 51bの調製のための手順

【0567】

【化114】



10

【0568】

HClのジオキサン(4M、0.51mL、2.04mmol)溶液を(R)-7-(3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[d]アゼピン-3-カルボン酸tert-ブチル51a(71mg、0.20mmol)の無水ジオキサン(0.5mL)溶液に0℃で添加した。反応混合物をRTに加温し、16時間。反応混合物を真空濃縮して、(R)-2-メチル-3-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸メチル塩酸塩51bを白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (s, 2H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 1H), 6.96 – 6.92 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.43 – 3.29 (m, 4H), 3.28 – 3.14 (m, 4H), 2.98 (dd, J = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ESI-HRMS calcd for C₁₅H₂₂NO₂ (M+H⁺) 248.1645, found 248.1656.

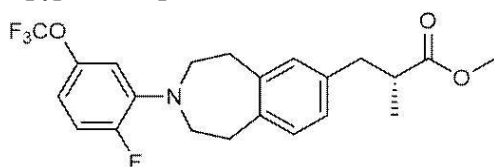
20

【0569】

c) 51cの調製のための手順

【0570】

【化115】



30

【0571】

アルゴン下、バイアルに、(R)-2-メチル-3-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸メチル塩酸塩51b(53mg、0.19mmol)、2-ブromo-1-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(68mg、0.26mmol)、炭酸セシウム(186mg、0.57mmol)、Pd-BINAP G4 Precatalyst(7mg、4mol%)及び無水ジオキサン(2mL)を投入した。前記バイアルを密閉し、排気し、アルゴンで3回再充填し、次いで、100℃で48時間加熱した。反応物を冷却し、水を添加した。生成物をEtOAc(3x)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して(石油エーテル中0~10% EtOAc)、(R)-3-(3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)-2-メチルプロパン酸メチル51cを無色油として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 12.2, 8.8 Hz, 1H), 6.96 – 6.92 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 7.3, 2.6 Hz, 1H), 6.74 – 6.69 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 4H), 3.06 – 2.96 (m, 5H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.6

40

50

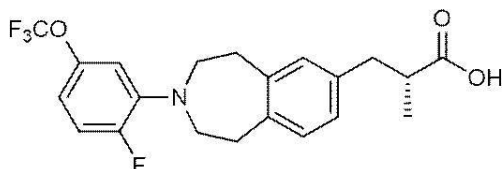
1 (dd, $J = 13.4, 7.8$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ESI-HRMS calcd for $C_{22}H_{23}F_4NO_3Na(M+Na^+)$ 448.1506, found 448.1510.

【0572】

d) 51: (R)-3-(3-(2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)-2-methylpropanoic acidの調製のための手順

【0573】

【化116】



10

【0574】

(R)-3-(3-(2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)-2-methylpropanoic acid 51を、化合物45と本質的に同じ手順を使用して(R)-3-(3-(2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)-2-methylpropanoic acid methyl 51cから調製した。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 3H), 6.76 (dd, $J = 7.2, 2.6$ Hz, 1H), 6.74 – 6.68 (m, 1H), 3.36 – 3.27 (m, 4H), 3.08 – 2.99 (m, 5H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), COOH not observed; ESI-HRMS calcd for $C_{21}H_{22}F_4NO_3 (M+Na^+)$ 412.1530, found 412.1535

20

ヒトGPR120pEC50: 6.3

【0575】

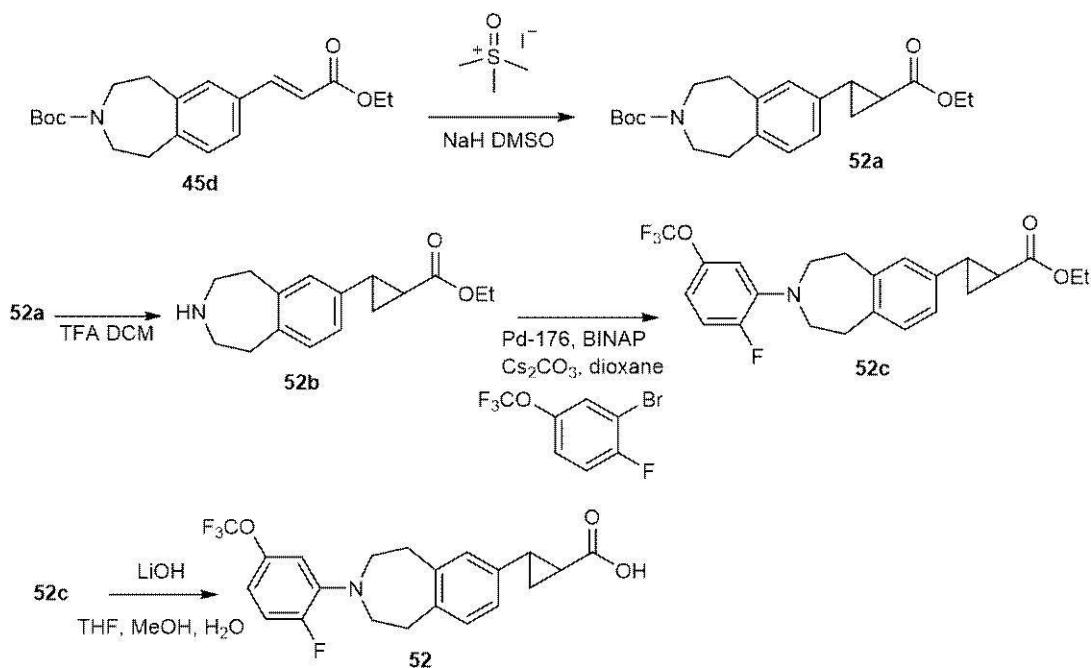
実験スキーム15

化合物52: 2-(3-(2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)cyclopropanecarboxylic acid

30

【0576】

【化117】



40

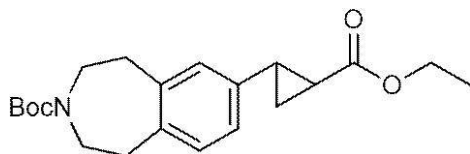
50

【0577】

a) 52aの調製のための手順

【0578】

【化118】



【0579】

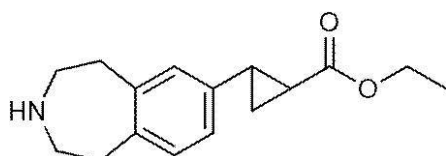
ヨウ化トリメチルスルホキシニウム (0.22 g、1.0 mmol) の DMSO (5 ml) 溶液に水素化ナトリウム (0.04 g、0.89 mmol) を少しずつ添加した。反応物を RT で 1 時間攪拌した。(E)-7-(3-エトキシ-3-オキソプロパン-1-イル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[d]アゼピン-3-カルボン酸 tert-ブチル 45d (0.22 g、0.64 mmol) の DMSO (5 ml) 溶液を滴加し、反応物を RT で 20 時間攪拌した。別個のフラスコにおいて、水素化ナトリウム (0.05 g、1.3 mmol) をヨウ化トリメチルスルホキシニウム (0.31 g、1.4 mmol) の DMSO (5 ml) 溶液に少しずつ添加した。この混合物を 1 時間攪拌した後、元の反応混合物に滴加した。得られた混合物を RT で 20 時間攪拌した。塩水 (20% w/w、100 ml) を添加し、生成物を TBME (4 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を塩水 (20% w/w、70 ml) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して (0~20% EtOAc / イソヘキサン)、7-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-3(2H)-カルボン酸 tert-ブチル 52a を無色油として得た。m/z 260 [M-CO₂^tBu] (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 4H), 2.87 (s, 4H), 2.49 (ddd, J = 9.2, 6.5, 4.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.62 - 1.56 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.31 - 1.28 (m, 4H).

【0580】

b) 52bの調製のための手順

【0581】

【化119】



【0582】

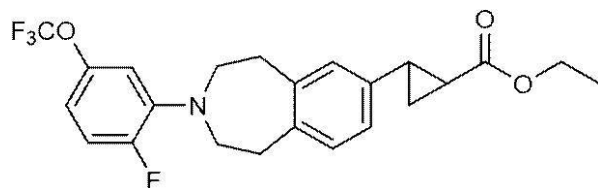
7-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-3(2H)-カルボン酸 tert-ブチル 52a (0.124 g、0.345 mmol) の DCM (5 ml) 溶液に TFA (0.266 ml、3.45 mmol) を添加した。得られた混合物を RT で 1 時間攪拌した。反応混合物を MeOH (20 ml) で抽出し、MP-カーボネート樹脂 (4.1 g、2.98 mmol/g) を添加し、混合物を 15 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)シクロプロパンカルボン酸エチル 52b を無色油として得た。m/z 260 [M+H⁺] (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 4H), 3.10 - 3.03 (m, 4H), 2.49 (ddd, J = 9.1, 6.5, 4.1 Hz, 1H), 1.90 (ddd, J = 8.4, 5.3, 4.1 Hz, 1H), 1.60 (ddd, J = 9.2, 5.3, 4.6 Hz, 1H), 1.34 - 1.26 (m, 4H).

【0583】

c) 52cの調製のための手順

【0584】

【化120】



【0585】

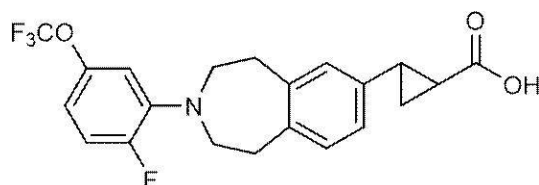
バイアルに炭酸セシウム (85 mg、0.26 mmol)、BINAP (3 mg、5 μ mol) 及び Pd-176 (4.35 mg、5.21 μ mol) を投入し、前記バイアルを密閉し、排気し、窒素で3回再充填した。2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)シクロプロパンカルボン酸エチル 52b (0.045 g、0.174 mmol) 及び 2-ブromo-1-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (49.4 mg、0.191 mmol) のジオキサン (2 mL) 溶液を添加し、前記バイアルを排気し、窒素で3回再充填した。反応物を 90 °C で 16 時間加熱した。さらなる Pd-176 部分 (4 mg、5 μ mol) 及び炭酸セシウム (85 mg、0.26 mmol) を添加し、混合物を 100 °C で 20 時間加熱した。反応物を冷却し、水 (2 mL) を添加した。生成物を DCM (3 $\times$ 5 mL) で抽出した。合わせた有機相を、疎水性膜を通過させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィによって精製して (0~10% EtOAc / イソヘキサン)、2-(3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)シクロプロパンカルボン酸エチル 52c を無色油として得た。m/z 438 [M+H]⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.11 - 7.06 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 6.80 - 6.77 (m, 1H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 4H), 3.09 - 3.00 (m, 4H), 2.51 (ddd, J = 9.2, 6.5, 4.2 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J = 8.4, 5.3, 4.2 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 9.2, 5.3, 4.5 Hz, 1H), 1.34 - 1.31 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0586】

d) 52: 2-(3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)シクロプロパンカルボン酸の調製のための手順

【0587】

【化121】



【0588】

2-(3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)シクロプロパンカルボン酸エチル 52c (0.03 g、0.069 mmol) の THF (2 mL) 及び MeOH (1 mL) 溶液に水酸化リチウム (4.93 mg、0.206 mmol) の水 (1 mL) 溶液を添加した。得られた混合物を 40 °C で 2 時間攪拌した。反応物を冷却し、真空濃縮した。水 (5 mL) を添加し、pH を 1 M HCl (0.5 mL) によって 1 に調整した。粗生成物を DCM (2 $\times$ 5 mL) で抽出した。合わせた有機相を、疎水性フリットを通過させ

、真空濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製し（C18、水中15～75% MeCN、0.1%ギ酸）、2-（3-（2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル）シクロプロパンカルボン酸52を無色固体として得た。m/z 410.3 [M+H]⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.28 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 12.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 2.0, 7.7 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 4H), 2.99 - 2.94 (m, 4H), 2.33 (ddd, J = 4.0, 6.5, 9.2 Hz, 1H), 1.77 (ddd, J = 4.0, 5.3, 8.3 Hz, 1H), 1.39 (ddd, J = 4.2, 5.3, 9.2 Hz, 1H), 1.31 (ddd, J = 4.2, 6.5, 8.3 Hz, 1H);

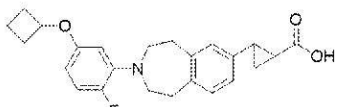
ヒトGPR120 pEC₅₀: 6.9

【0589】

以下の化合物を、実験スキーム15に記載されているものと同様の手順で、適切な出発物質を使用して調製した。

【0590】

【化122】

化合物	構造	[M+H] ⁺	NMR	hGPR 120 pEC ₅₀
53	 3-(3-(5-cyclobutoxy-2-fluorophenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)propanoic acid	396	(DMSO-d ₆) δ 12.30 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 2.0, 7.7 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 3.0, 7.6 Hz, 1H), 6.32 (dt, J = 3.1, 8.8 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 4H), 3.02 - 2.88 (m, 4H), 2.43 - 2.29 (m, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.76 (ddd, J = 4.1, 5.3, 8.4 Hz, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.39 (ddd, J = 4.2, 5.3, 9.3 Hz, 1H), 1.31 (ddd, J = 4.2, 6.4, 8.3 Hz, 1H).	7.0

【0591】

実験スキーム16

化合物54: 3-（2-（2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イル）プロパン酸

【0592】

10

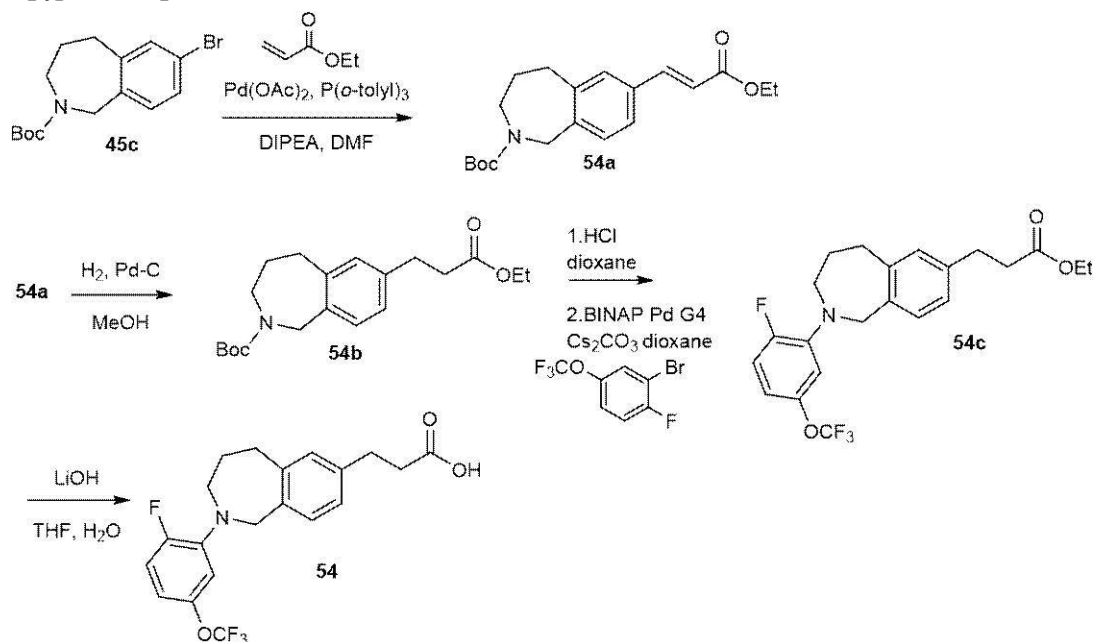
20

30

40

50

【化 1 2 3】



10

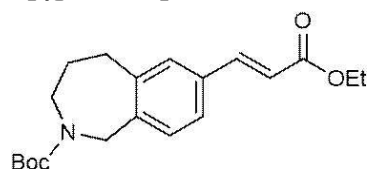
【 0 5 9 3】

a) 54aの調製のための手順

20

【 0 5 9 4】

【化 1 2 4】



【 0 5 9 5】

(E)-7-(3-ethoxycarbony-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzocycloheptene (54a) was prepared using the same procedure as compound 45d and compound 45c. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.61 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.45-6.38 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4$ ($M + \text{Na}^+$) 368.1832, found 368.1846.

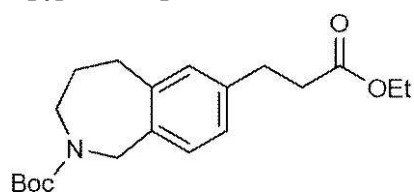
30

【 0 5 9 6】

b) 54bの調製のための手順

【 0 5 9 7】

【化 1 2 5】



40

【 0 5 9 8】

Pd/C (14.6 mg, 10 mol%) was used for the preparation of (E)-7-(3-ethoxycarbony-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzocycloheptene (54a).

50

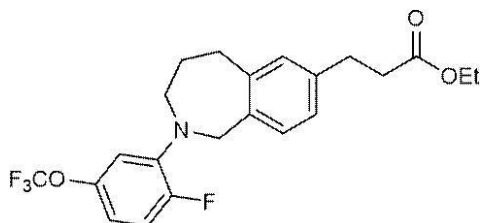
ン-2-カルボン酸tert-ブチル54a (112mg、0.32mmol)のEtOAc (5ml)溶液に添加した。混合物をアルゴンで15分間フラッシングし、水素雰囲気下で16時間撹拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣をシリカ上のクロマトグラフィによって精製して(石油エーテル中0~20% EtOAc)、7-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[d]アゼピン-3-カルボン酸tert-ブチル54bを無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04-6.99 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 4H), 2.91-2.80 (m, 6H), 2.61-2.56 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI-HRMS calcd for C₂₀H₂₉NNaO₄ (M+Na⁺) 370.1989 found 370.1999

【0599】

c) 54cの調製のための手順

【0600】

【化126】



【0601】

工程1。7-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボン酸tert-ブチル54b (60mg、0.17mmol)をHClのジオキサン(4M、2ml)溶液に添加した。混合物をRTで16時間撹拌し、次いで、真空濃縮して3-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イル)プロパン酸エチル塩酸塩を得、これを精製することなく次の工程に用いた。

【0602】

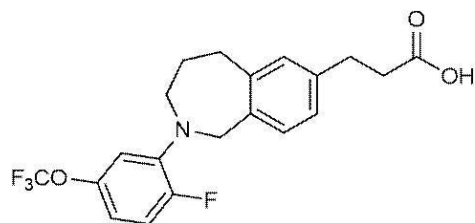
工程2。アルゴン下、バイアルに、3-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イル)プロパン酸エチル塩酸塩(20mg、0.07mmol)、2-ブロモ-1-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(27mg、0.11mmol)、炭酸セシウム(68mg、0.21mmol)、Pd-BINAP G4 Precatalyst (3mg、4mol%)及び無水ジオキサン(2ml)を投入した。前記バイアルを密閉し、排気し、アルゴンで3回再充填し、次いで、100℃で48時間加熱した。反応物を冷却し、水を添加した。生成物をEtOAc(3x)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過及び真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して(石油エーテル中0~10% EtOAc)、3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イル)プロパン酸エチル54cを無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.11 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6.57-6.52 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ESI-HRMS calcd for C₂₂H₂₄F₄NO₃ (M+H⁺) 426.1687, found 426.1676

【0603】

d) 54: 3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イル)プロパン酸の調製のための手順

【0604】

【化 1 2 7】



【0 6 0 5】

3 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イル) プロパン酸 5 4 を、化合物 4 5 と本質的に同じ手順を使用して 3 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イル) プロパン酸エチル 5 4 c から調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.96-2.61 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H); ESI-HRMS calcd for C₂₀H₂₀F₄NO₃(M+H⁺) 398.1374 found 398.1391

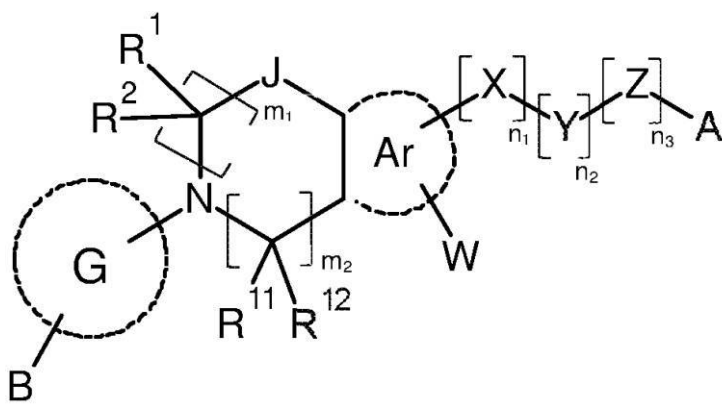
ヒト G P R 1 2 0 p E C 5 0 : 6 . 7

本発明の例示的な態様を以下に記載する。

< 1 >

一般式 (I) の化合物、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物 (例えば水和物)、又は、対応する N - オキシド若しくはプロドラッグ (例えばエステルプロドラッグ) :

【化 1 2 8】



(I)

式中、Ar は、6 員のアリール、5 員若しくは 6 員のヘテロアリール、又は 5 員若しくは 6 員のシクロアルキルであり；

m₁ は 1 であり且つ m₂ は 2 であるか、又は、m₁ は 2 であり且つ m₂ は 1 であり；

J は、-C(R₂₁R₂₂)-、-O-、-N(R₂₁)- 又は -S- であり、ただし、J が -O-、-N(R₂₁)- 又は -S- であるとき、m₁ は 2 であり；

X は、-O-、-S- 又は -C(R₃₁R₃₂)- であり、Y は、-O- 又は -C(R₄₁R₄₂)- であり、Z は、-C(R₅₁R₅₂)- であり、n₁、n₂ 及び n₃ は、独立に、0 及び 1 から選択され、ただし、n₁、n₂ 及び n₃ のうちの少なくとも 1 つが、1 であり、且つ、X が -C(R₃₁R₃₂)- であること、Y が -C(R₄₁R₄₂)- であること、及び Z が -C(R₅₁R₅₂)- であることのうち少なくとも 1 つを満たし；

X が -C(R₃₁R₃₂)- であり Y が -C(R₄₁R₄₂)- であるとき、R₃₁ 及び R₄₁ は、組み合わせられて、X 及び Y と一緒に、(C₁-C₃) アルキル又はハロによって所望により置換されていてよい (C₃-C₅) シクロアルキル環を形成してもよく；

Yが-C(R⁴₁R⁴₂)-でありZが-C(R⁵₁R⁵₂)-であるとき、R⁴₁及びR⁵₁は、組み合わせられて、Y及びZと一緒に、(C₁-C₃)アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい(C₃-C₅)シクロアルキル環を形成してもよく；
Xが-C(R³₁R³₂)-であり、Yが-C(R⁴₁R⁴₂)-であり、Zが-C(R⁵₁R⁵₂)-であるとき、R³₁及びR⁵₁は、X、Y及びZと一緒に、(C₁-C₃)アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい(C₄-C₇)シクロアルキル環を形成してもよく；

R₁、R₂、R₁₁、R₁₂、R₂₁、R₂₂、R₃₁、R₃₂、R₄₁、R₄₂、R₅₁、及びR₅₂は独立に、水素、重水素、ハ口、及びハ口によって所望により置換されている(C₁-C₃)アルキルから選択され；

Aは、-CO₂H、-CO₂R³、-CH₂OH、テトラゾリル、3-ヒドロキシソオキサゾール-5-イル又は酸バイオアイソスター(acid bioisostere)であり；

R³は、(C₁-C₆)アルキル、又は(C₁-C₆)シクロアルキルであり；

Arは、1つ、2つ、又は3つのWによって、所望により置換されており、ここで、Wは、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₂-C₁₀)アルキニル、(C₁-C₁₀)アルコキシ、(C₂-C₁₀)ジアルキルアミノ、(C₁-C₁₀)アルキルチオ、(C₂-C₁₀)ヘテロアルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、(C₃-C₁₀)ヘテロシクロアルキル、ハ口、(C₁-C₁₀)ハ口アルキル、(C₁-C₁₀)パーハ口アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、又は所望により置換されているアリールアルキルであり、Arが複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

Gは、所望により置換されている6員～10員のアリール、所望により置換されている5員～10員のヘテロアリール、所望により置換されている縮合アリール環系、又は所望により置換されているヘテロアリール環系であり；

Gは、1つ又は複数のBによって、所望により置換されており、ここで、Bは、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₂-C₁₀)アルキニル、(C₁-C₁₀)アルコキシ、(C₂-C₁₀)ジアルキルアミノ、(C₁-C₁₀)アルキルチオ、(C₂-C₁₀)ヘテロアルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、(C₃-C₁₀)ヘテロシクロアルキル、ハ口、(C₁-C₁₀)ハ口アルキル、(C₁-C₁₀)パーハ口アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又はE-Mであり、ここで、Eは、-O-、-S-又は-N(R⁴)-であり、Mは、所望により置換されている(C₁-C₇)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁-C₃)アルキル、5員～10員の複素環式基、又は所望により置換されている6員～10員のアリール基であり、Gが複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

R⁴は、水素、重水素、又は、ハ口によって所望により置換されている(C₁-C₃)アルキルである。

<2>

Jは、-C(R²₁R²₂)-である、<1>に記載の化合物。

<3>

R₁、R₂、R₁₁、R₁₂、R₂₁、及びR₂₂は、水素である、<1>又は<2>に記載の化合物。

<4>

Arは、6員のアリールである、<1>～<3>のいずれか一項に記載の化合物。

<5>

式(I d)の化合物、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物(例えば水和物)、又は、対応するN-オキシド若しくはプロドラッグ(例えばエステルプロドラッグ)である、<1>～<4>のいずれか一項に記載の化合物；

10

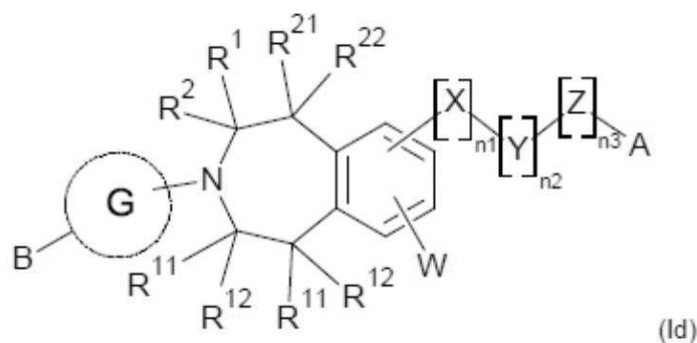
20

30

40

50

【化 1 2 9】



10

R₁、R₂、R₁₁、R₁₂、R₂₁及びR₂₂は独立に、水素及び(C₁－C₃)アルキルから選択され；

Xは、－O－、－S－又は－C(R₃₁R₃₂)－であり、Yは、－O－又は－C(R₄₁R₄₂)－であり、Zは、－C(R₅₁R₅₂)－であり、n₁、n₂及びn₃は、独立に、0及び1から選択され、ただし、n₁、n₂及びn₃のうちの少なくとも1つが、1であり、且つ、Xが－C(R₃₁R₃₂)－であること、Yが－C(R₄₁R₄₂)－であること、及びZが－C(R₅₁R₅₂)－であることのうち少なくとも1つを満たし；

Xが－C(R₃₁R₃₂)－でありYが－C(R₄₁R₄₂)－であるとき、R₃₁及びR₄₁は、組み合わせられて、X及びYと一緒に、(C₁－C₃)アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい(C₃－C₆)シクロアルキル環を形成してもよく；

20

Yが－C(R₄₁R₄₂)－でありZが－C(R₅₁R₅₂)－であるとき、R₄₁及びR₅₁は、組み合わせられて、Y及びZと一緒に、(C₁－C₃)アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい(C₃－C₆)シクロアルキル環を形成してもよく；

Xが－C(R₃₁R₃₂)－であり、Yが－C(R₄₁R₄₂)－であり、Zが－C(R₅₁R₅₂)－であるとき、R₃₁及びR₅₁は、X、Y及びZと一緒に、(C₁－C₃)アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい(C₄－C₇)シクロアルキル環を形成してもよく；

R₃₁、R₃₂、R₄₁、R₄₂、R₅₁、及びR₅₂は独立に、水素、重水素、ハ口、及び、ハ口によって所望により置換されている(C₁－C₃)アルキルから選択され；

30

Aは、－CO₂H、－CO₂R³、－CH₂OH、テトラゾリル、3－ヒドロキシイソオキサゾール－5－イル又は酸バイオアイソスターであり；

R³は、(C₁－C₆)アルキル、又は(C₃－C₆)シクロアルキルであり；

フェニル環は、1つ、2つ、又は3つのWによって、所望により置換されており、ここで、Wは、(C₁－C₁₀)アルキル、(C₂－C₁₀)アルケニル、(C₂－C₁₀)アルキニル、(C₁－C₁₀)アルコキシ、(C₂－C₁₀)ジアルキルアミノ、(C₁－C₁₀)アルキルチオ、(C₂－C₁₀)ヘテロアルキル、(C₃－C₁₀)シクロアルキル、(C₃－C₁₀)ヘテロシクロアルキル、ハ口、(C₁－C₁₀)ハ口アルキル、(C₁－C₁₀)パーハ口アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、又は所望により置換されているアリールアルキルであり、前記フェニル環が複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

40

Gは、所望により置換されている6員～10員のアリール、所望により置換されている5員～10員のヘテロアリール、所望により置換されている縮合アリール環系、又は所望により置換されているヘテロアリール環系であり；

Gは、1つ又は複数のBによって、所望により置換されており、ここで、Bは、(C₁－C₁₀)アルキル、(C₂－C₁₀)アルケニル、(C₂－C₁₀)アルキニル、(C₁－C₁₀)アルコキシ、(C₂－C₁₀)ジアルキルアミノ、(C₁－C₁₀)アルキルチオ、(C₂－C₁₀)ヘテロアルキル、(C₃－C₁₀)シクロアルキル、(C₃－

50

C₁₀) ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁ - C₁₀) ハロアルキル、(C₁ - C₁₀)
パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘ
テロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又は E - M であり
、ここで、E は、-O-、-S- 又は -N(R⁴)- であり、M は、所望により置換され
ている (C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、フルオロ (C₁ - C₃)
アルキル、5 員～10 員の複素環式基、又は所望により置換されている 6 員～10 員の
アリール基であり、G が複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して
選択され；

R⁴ は、水素、重水素、又は、ハロによって所望により置換されている (C₁ - C₃)
アルキルである。

< 6 >

R¹、R²、R¹¹、R¹²、R²¹、及び R²² は、水素である、< 5 > に記載の化
合物。

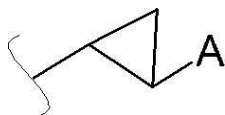
< 7 >

n₁ は 0 であり、Y は -C(R⁴¹R⁴²)- であり、Z は -C(R⁵¹R⁵²)- で
ある、< 5 > 又は < 6 > に記載の化合物。

< 8 >

X は -C(R³¹R³²)- であり、Y は -C(R⁴¹R⁴²)- であり、R³¹ 及び R
4¹ は、組み合わされて、X 及び Y と一緒に、シクロプロピル環、例えば、

【化 1 3 0】

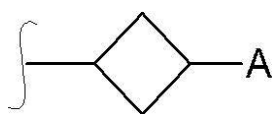


を形成している、< 5 > 又は < 6 > に記載の化合物。

< 9 >

X は -C(R³¹R³²)- であり、Y は -C(R⁴¹R⁴²)- であり、Z は -C(R
5¹R⁵²)- であり、R³¹ 及び R⁵¹ は、X、Y 及び Z と一緒に、シクロブチル環、
例えば、

【化 1 3 1】



を形成している、< 5 > 又は < 6 > に記載の化合物。

< 10 >

A は -CO₂H である、< 5 > ～< 9 > のいずれか一項に記載の化合物。

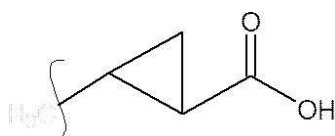
< 11 >

X - Y - Z - A は、フェニル環の 2 位又は 3 位に接続されている、< 5 > ～< 10 > の
いずれか一項に記載の化合物。

< 12 >

X - Y - Z - A は、-CH₂-CH₂-COOH、-CH₂CH(CH₃)COOH、
又は

【化 1 3 2】



である、< 5 > ～< 8 及び < 10 > ～< 11 > のいずれか一項に記載の化合物。

< 13 >

10

20

30

40

50

Wは、所望により置換されている(C₁–C₆)アルキル、(C₃–C₆)シクロアルキル、ハロ、又は所望により置換されている(C₁–C₆)アルコキシである、<5>～<12>のいずれか一項に記載の化合物。

<14>

フェニル環は、Wによって置換されていない、<5>～<12>のいずれか一項に記載の化合物。

<15>

Gは、所望により置換されている6員のアリール、又は所望により置換されている6員のヘテロアリールである、<5>～<14>のいずれか一項に記載の化合物。

<16>

Gは、所望により置換されているフェニルである、<15>に記載の化合物。

<17>

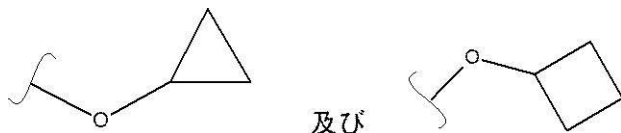
Gは、1つ、2つ、又は3つのBによって置換されている、<5>～<16>のいずれか一項に記載の化合物。

<18>

Bは、ハロ及びE–Mからなる群より選択され、ここで、Eは–O–であり、Mは、所望により置換されている(C₁–C₇)アルキル、(C₃–C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁–C₃)アルキル、又は、所望により置換されている6員～10員のアリール基である、<17>に記載の化合物。

<19>

Bは、フルオロ、フェノキシ、–OCF₃、–O–CH(CH₃)₂、
【化133】



から選択される、<18>に記載の化合物。

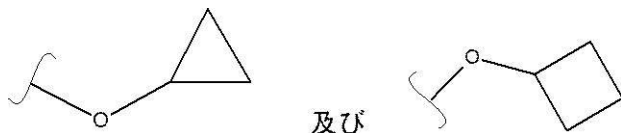
<20>

Gは、2位又は3位がフルオロによって置換されているフェニルである、<5>～<19>のいずれか一項に記載の化合物。

<21>

Gは、5位がBによって置換されているフェニルであり、ここで、Bは、フェノキシ、–OCF₃、–O–CH(CH₃)₂、

【化134】



からなる群より選択される、<5>～<19>のいずれか一項に記載の化合物。

<22>

Bはフェノキシである、<21>に記載の化合物。

<23>

式(Ie)の化合物、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物(例えば水和物)、又は、対応するN–オキシド若しくはプロドラッグ(例えばエステルプロドラッグ)である、<1>～<4>のいずれか一項に記載の化合物：

10

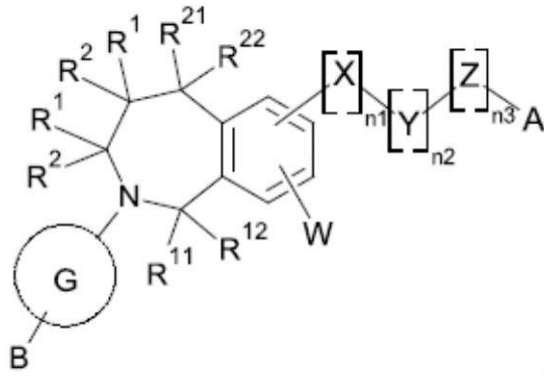
20

30

40

50

【化 1 3 5】



10

R₁、R₂、R₁₁、R₁₂、R₂₁及びR₂₂は独立に、水素及び(C₁－C₃)アルキルから選択され；

Xは、－O－、－S－又は－C(R₃₁R₃₂)－であり、Yは、－O－又は－C(R₄₁R₄₂)－であり、Zは、－C(R₅₁R₅₂)－であり、n₁、n₂及びn₃は、独立に、0及び1から選択され、ただし、n₁、n₂及びn₃のうちの少なくとも1つが1であり、且つ、Xが－C(R₃₁R₃₂)－であること、Yが－C(R₄₁R₄₂)－であること、及びZが－C(R₅₁R₅₂)－であることのうち少なくとも1つを満たし；

20

Xが－C(R₃₁R₃₂)－でありYが－C(R₄₁R₄₂)－であるとき、R₃₁及びR₄₁は、組み合わせられて、X及びYと一緒に、(C₁－C₃)アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい(C₃－C₆)シクロアルキル環を形成してもよく；

Yが－C(R₄₁R₄₂)－でありZが－C(R₅₁R₅₂)－であるとき、R₄₁及びR₅₁は、組み合わせられて、Y及びZと一緒に、(C₁－C₃)アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい(C₃－C₆)シクロアルキル環を形成してもよく；

Xが－C(R₃₁R₃₂)－であり、Yが－C(R₄₁R₄₂)－であり、Zが－C(R₅₁R₅₂)－であるとき、R₃₁及びR₅₁は、X、Y及びZと一緒に、(C₁－C₃)アルキル又はハ口によって所望により置換されていてよい(C₄－C₇)シクロアルキル環を形成してもよく；

30

R₃₁、R₃₂、R₄₁、R₄₂、R₅₁、及びR₅₂は独立に、水素、重水素、ハ口、及びハ口によって所望により置換されている(C₁－C₃)アルキルから選択され；

Aは、－CO₂H、－CO₂R³、－CH₂OH、テトラゾリル、3－ヒドロキシイソオキサゾール－5－イル又は酸バイオアイソスターであり；

R³は、(C₁－C₆)アルキル、又は(C₃－C₆)シクロアルキルであり；

フェニル環は、1つ、2つ、又は3つのWによって、所望により置換されており、ここで、Wは、(C₁－C₁₀)アルキル、(C₂－C₁₀)アルケニル、(C₂－C₁₀)アルキニル、(C₁－C₁₀)アルコキシ、(C₂－C₁₀)ジアルキルアミノ、(C₁－C₁₀)アルキルチオ、(C₂－C₁₀)ヘテロアルキル、(C₃－C₁₀)シクロアルキル、(C₃－C₁₀)ヘテロシクロアルキル、ハ口、(C₁－C₁₀)ハ口アルキル、(C₁－C₁₀)パーハ口アルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘテロアリール、又は所望により置換されているアリールアルキルであり、前記フェニル環が複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して選択され；

40

Gは、所望により置換されている6員～10員のアリール、所望により置換されている5員～10員のヘテロアリール、所望により置換されている縮合アリール環系、又は所望により置換されているヘテロアリール環系であり；

Gは、1つ又は複数のBによって、所望により置換されており、ここで、Bは、(C₁－C₁₀)アルキル、(C₂－C₁₀)アルケニル、(C₂－C₁₀)アルキニル、(C₁－C₁₀)アルコキシ、(C₂－C₁₀)ジアルキルアミノ、(C₁－C₁₀)アルキルチオ、(C₂－C₁₀)ヘテロアルキル、(C₃－C₁₀)シクロアルキル、(C₃－

50

C₁₀) ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁ - C₁₀) ハロアルキル、(C₁ - C₁₀)
パーハロアルキル、所望により置換されているアリール、所望により置換されているヘ
テロアリール、所望により置換されているアリールアルキル、シアノ、又は E - M であり
、ここで、E は、-O-、-S- 又は -N(R₄)- であり、M は、所望により置換され
ている (C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、フルオロ (C₁ - C₃)
アルキル、5 員～10 員の複素環式基、又は所望により置換されている 6 員～10 員の
アリール基であり、G が複数の置換基によって置換されているとき、各置換基は独立して
選択され；

R₄ は、水素、重水素、又は、ハロによって所望により置換されている (C₁ - C₃)
アルキルである。

<24>

R₁、R₂、R₁₁、R₁₂、R₂₁、及び R₂₂ は、水素である、<23> に記載の
化合物。

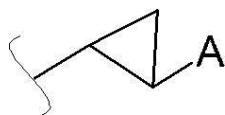
<25>

n₁ は 0 であり、Y は -C(R₄₁R₄₂)- であり、Z は -C(R₅₁R₅₂)- で
ある、<23> 又は <24> に記載の化合物。

<26>

X は -C(R₃₁R₃₂)- であり、Y は -C(R₄₁R₄₂)- であり、R₃₁ 及び R
41 は、組み合わされて、X 及び Y と一緒に、シクロプロピル環、例えば、

【化 136】

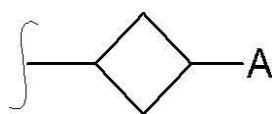


を形成している、<23> 又は <24> に記載の化合物。

<27>

X は -C(R₃₁R₃₂)- であり、Y は -C(R₄₁R₄₂)- であり、Z は -C(R
51R₅₂)- であり、R₃₁ 及び R₅₁ は、X、Y 及び Z と一緒に、シクロブチル環、
例えば、

【化 137】



を形成している、<23> 又は <24> に記載の化合物。

<28>

A は -CO₂H である、<23> ～ <27> のいずれか一項に記載の化合物。

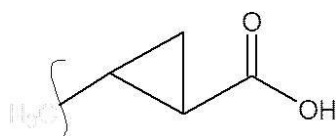
<29>

X - Y - Z - A は、フェニル環の 2 位又は 3 位に接続されている、<23> ～ <28>
のいずれか一項に記載の化合物。

<30>

X - Y - Z - A は、-CH₂-CH₂-COOH、-CH₂CH(CH₃)COOH、
又は

【化 138】



である、<23> ～ <26> 及び <28> ～ <29> のいずれか一項に記載の化合物。

<31>

10

20

30

40

50

Wは、所望により置換されている(C₁－C₆)アルキル、(C₃－C₆)シクロアルキル、ハロ、又は所望により置換されている(C₁－C₆)アルコキシである、<23>～<30>のいずれか一項に記載の化合物。

<32>

フェニル環は、Wによって置換されていない、<23>～<30>のいずれか一項に記載の化合物。

<33>

Gは、所望により置換されている6員のアリール、又は所望により置換されている6員のヘテロアリールである、<23>～<32>のいずれか一項に記載の化合物。

<34>

Gは、所望により置換されているフェニルである、<33>に記載の化合物。

<35>

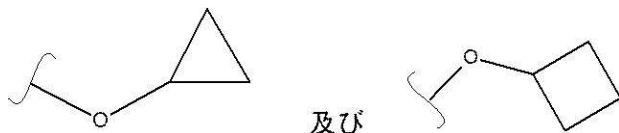
Gは、1つ、2つ、又は3つのBによって置換されている、<23>～<34>のいずれか一項に記載の化合物。

<36>

Bは、ハロ及びE－Mからなる群より選択され、ここで、Eは－O－であり、Mは、所望により置換されている(C₁－C₇)アルキル、(C₃－C₇)シクロアルキル、フルオロ(C₁－C₃)アルキル、又は、所望により置換されている6員～10員のアリール基である、<35>に記載の化合物。

<37>

Bは、フルオロ、フェノキシ、－OCF₃、－O－CH(CH₃)₂、
【化139】



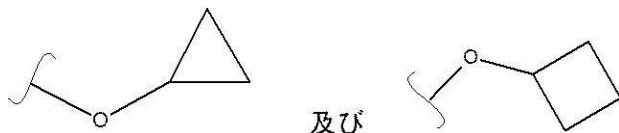
から選択される、<36>に記載の化合物。

<38>

Gは、2位又は3位がフルオロによって置換されているフェニルである、<23>～<37>のいずれか一項に記載の化合物。

<39>

Gは、5位がBによって置換されているフェニルであり、ここで、Bは、フェノキシ、－OCF₃、－O－CH(CH₃)₂、
【化140】



から選択される、<23>～<37>のいずれか一項に記載の化合物。

<40>

Bは－OCF₃である、<39>に記載の化合物。

<41>

3－(3－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)－2,3,4,5－テトラヒドロ－1H－ベンゾ[d]アゼピン－7－イル)プロパン酸、

3－(3－(5－シクロブトキシ－2－フルオロフェニル)－2,3,4,5－テトラヒドロ－1H－ベンゾ[d]アゼピン－7－イル)プロパン酸、

3－(3－(5－シクロプロポキシ－2－フルオロフェニル)－2,3,4,5－テトラヒドロ－1H－ベンゾ[d]アゼピン－7－イル)プロパン酸、

3－(3－(3－フルオロ－5－イソプロポキシフェニル)－2,3,4,5－テトラヒドロ－1H－ベンゾ[d]アゼピン－7－イル)プロパン酸、

10

20

30

40

50

3-(3-(2-フルオロ-5-イソプロポキシフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸、

3-(3-(2-フルオロ-5-フェノキシフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸、

(R)-3-(3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)-2-メチルプロパン酸、

2-(3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)シクロプロパンカルボン酸、

3-(3-(5-シクロブトキシ-2-フルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)プロパン酸、及び

3-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イル)プロパン酸

からなる群より選択される化合物、又はその医薬的に許容可能な塩である、<1>に記載の化合物。

<42>

医薬として使用するための、<1>~<41>のいずれか一項に記載の化合物。

<43>

GPR120活性に関連する疾患又は状態の処置において使用するための、<1>~<41>のいずれか一項に記載の化合物。

<44>

GPR120活性に関連する前記疾患又は前記状態が、I型糖尿病、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓性障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、及び浮腫からなる群より選択される、<43>に記載の化合物。

<45>

GPR120活性に関連する疾患又は状態に罹患しているか又は罹患しやすい対象を処置する方法であって、治療的有効量又は予防的有効量の<1>~<41>のいずれか一項に記載の化合物を前記対象に投与することを含む、方法。

<46>

GPR120活性に関連する前記疾患又は前記状態が、I型糖尿病、II型糖尿病、肥満、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓性障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚障害、消化不良、低血糖、高血圧、がん、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、及び浮腫からなる群より選択される、<45>に記載の方法。

<47>

対象における血中インスリン濃度を調節する方法であって、治療的有効量又は予防的有効量の<1>~<41>のいずれか一項に記載の化合物を前記対象に投与することを含む、方法。

<48>

<1>~<41>のいずれか一項に記載の化合物と、1種以上の医薬的に許容可能な添加剤と、を含む医薬組成物。

<49>

II型糖尿病の処置、肥満、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、心血管疾患、アテロ-

10

20

30

40

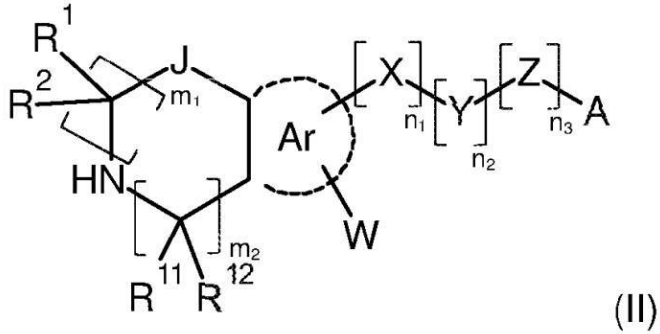
50

△性動脈硬化、腎疾患、ケトアシドーシス、血栓性障害、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能障害、皮膚障害、消化不良、低血糖、がん、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、及び浮腫の処置において有用な、治療的に活性である１種又は複数種の追加的化合物をさらに含む、＜４８＞に記載の医薬組成物。

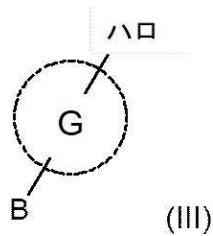
＜５０＞

式（ⅠⅠ）の化合物を式（ⅠⅠⅠ）の化合物と反応させることを含む、＜１＞～＜４１＞のいずれか一項に記載の化合物を調製するプロセス。

【化１４１】



【化１４２】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	217/04 (2006.01)	C 0 7 D	217/04	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	405/04 (2006.01)	C 0 7 D	405/04	
C 0 7 D	413/06 (2006.01)	C 0 7 D	413/06	

(72)発明者 コノリー、スティーブン

イギリス国 イーエイチ3 7ピーイー エディンバラ メルビル ストリート 7-11 カルダン
セラピューティクス リミテッド 内

(72)発明者 ハンセン、ステフェン、バイ、、エフ、

イギリス国 イーエイチ3 7ピーイー エディンバラ メルビル ストリート 7-11 カルダン
セラピューティクス リミテッド 内

(72)発明者 ミルン、ギャビン

イギリス国 エヌジー1 1ジーエフ ノッティンガム ペニーフット ストリート バイオシティ シ
グネチャー ディスカバリー リミテッド内

(72)発明者 シムブカデ、バーラト

イギリス国 イーエイチ3 7ピーイー エディンバラ メルビル ストリート 7-11 カルダン
セラピューティクス リミテッド 内

(72)発明者 スマイル、ドン

イギリス国 エヌジー1 1ジーエフ ノッティンガム ペニーフット ストリート バイオシティ シ
グネチャー ディスカバリー リミテッド内

(72)発明者 トーマス、ジェラルド

イギリス国 イーエイチ3 7ピーイー エディンバラ メルビル ストリート 7-11 カルダン
セラピューティクス リミテッド 内

(72)発明者 ウルベン、トロンド

イギリス国 イーエイチ3 7ピーイー エディンバラ メルビル ストリート 7-11 カルダン
セラピューティクス リミテッド 内

(72)発明者 ブルバー、マティヤシュ

イギリス国 イーエイチ3 7ピーイー エディンバラ メルビル ストリート 7-11 カルダン
セラピューティクス リミテッド 内

(72)発明者 リグビー、アーロン

イギリス国 エヌジー1 1ジーエフ ノッティンガム ペニーフット ストリート バイオシティ シ
グネチャー ディスカバリー リミテッド内

審査官 二星 陽帥

(56)参考文献 国際公開第2016/105118 (WO, A2)

国際公開第2008/053446 (WO, A2)

国際公開第2009/147990 (WO, A1)
特表2009-525275 (JP, A)
特表2008-512375 (JP, A)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D 217/04 - 413/06
A61K 31/472 - 31/55
A61P 1/14 - 43/00
CAplus/REGISTRY (STN)