

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6653573号  
(P6653573)

(45) 発行日 令和2年2月26日(2020.2.26)

(24) 登録日 令和2年1月30日(2020.1.30)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C07D</b>	<b>209/94</b>	(2006.01)	C O 7 D 209/94
<b>A61K</b>	<b>31/407</b>	(2006.01)	A 6 1 K 31/407
<b>A61P</b>	<b>3/04</b>	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
<b>A61P</b>	<b>3/10</b>	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
<b>A61P</b>	<b>5/50</b>	(2006.01)	A 6 1 P 5/50

請求項の数 7 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-514140 (P2015-514140)  
 (86) (22) 出願日 平成25年5月22日 (2013.5.22)  
 (65) 公表番号 特表2015-517577 (P2015-517577A)  
 (43) 公表日 平成27年6月22日 (2015.6.22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/042148  
 (87) 国際公開番号 W02013/177241  
 (87) 国際公開日 平成25年11月28日 (2013.11.28)  
 審査請求日 平成28年5月19日 (2016.5.19)  
 審判番号 不服2018-1947 (P2018-1947/J1)  
 審判請求日 平成30年2月13日 (2018.2.13)  
 (31) 優先権主張番号 61/650,039  
 (32) 優先日 平成24年5月22日 (2012.5.22)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 500375198  
 トラスティーズ・オブ・ダートマウス・カ  
 レッジ  
 アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州  
 03755-1404、ハノーバー、ロー  
 プ フェリー ロード 11、テクノロジ  
 ー トランスファー オフィス  
 (74) 代理人 100102842  
 弁理士 葛和 清司  
 (72) 発明者 ウー, ジミー  
 アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州  
 03755、ハノーバー、キャリエッジ  
 レーン 17

最終頁に続く

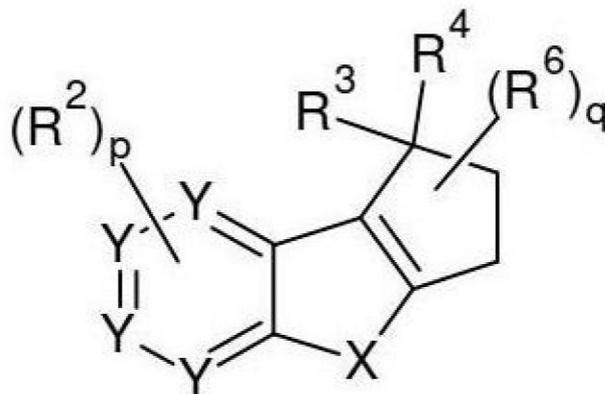
(54) 【発明の名称】 シクロアルカニル [b] インドール、シクロアルカニル [b] ベンゾフラン、シクロアルカニル [b] ベンゾチオフェンを合成するための方法、化合物および使用の方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 V c

【化1】



式 Vc

式中、

X が、NR<sup>1</sup> であり、ここで R<sup>1</sup> は、水素またはアルキルであり；

各 Y が、C であり；

各 R<sup>2</sup> が、同じであるか、または異なり、独立して、水素、アルキルおよびアルコキシの基の群から選択され、ここで、全ての R<sup>2</sup> が水素であるか、または、7 位の R<sup>2</sup> がアルキルまたはアルコキシ基であって残りの R<sup>2</sup> が水素であり；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、独立して、アルキル基であるか、または、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、それらが付いている炭素原子とともに C<sub>5</sub> - 6 シクロアルキルを形成し；

R<sup>6</sup> が、3 位に結合しており、任意に置換され得るベンゼンもしくはナフタレン環であり、ここで当該任意の置換基は、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、またはハロゲンであり；

p が、4 であり；

q が、1である、で表される化合物。

【請求項 2】

R<sup>6</sup> が、4 - メチル - フェニル、フェニル、4 - アセチルオキシ - フェニル、4 - フルオロ - フェニル、ナフト - 2 - イルまたは 4 - メトキシ - フェニル基である、請求項 1 に記載の化合物。

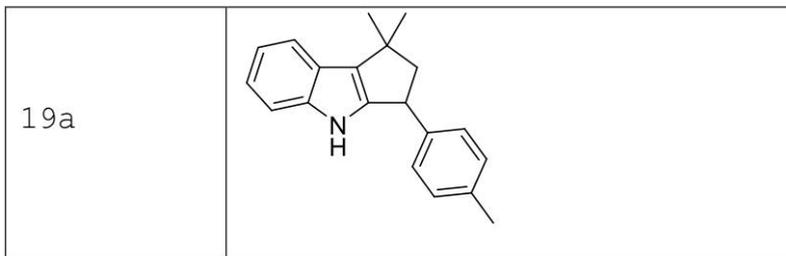
【請求項 3】

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、独立して、アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

以下：

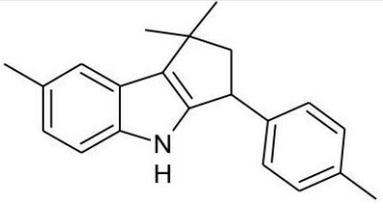
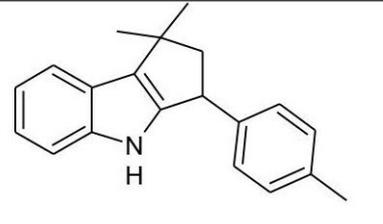
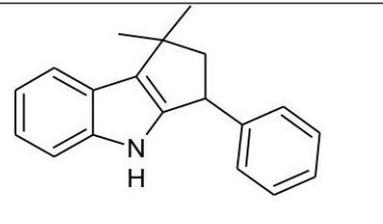
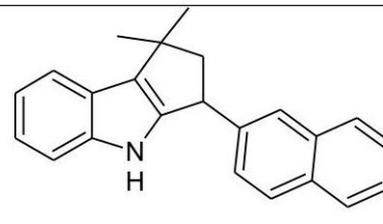
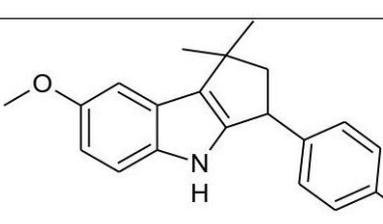
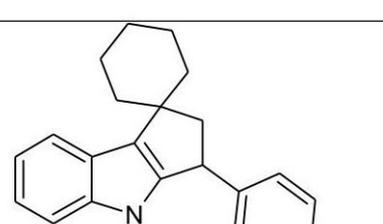
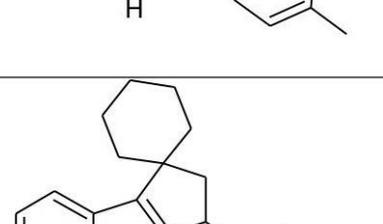
【表 1 - 1】



10

20

【表 1 - 2】

19d	
19h	
19o	
19p	
19s	
19c	
19e	

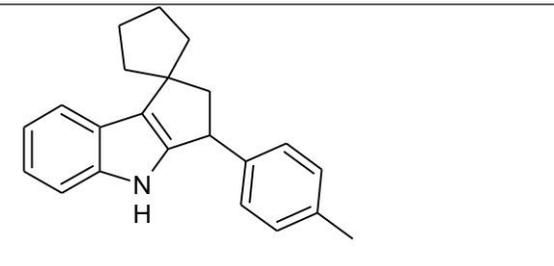
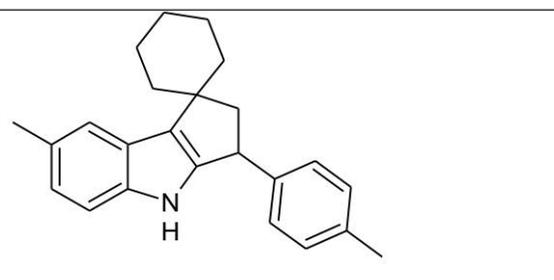
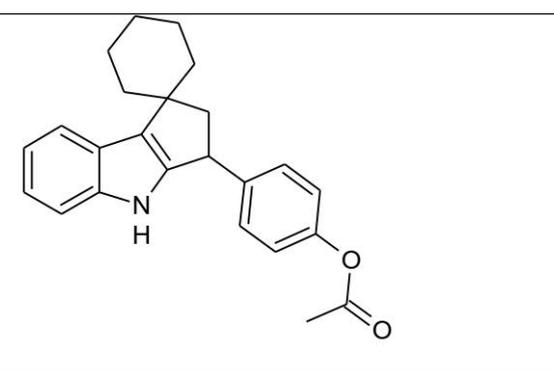
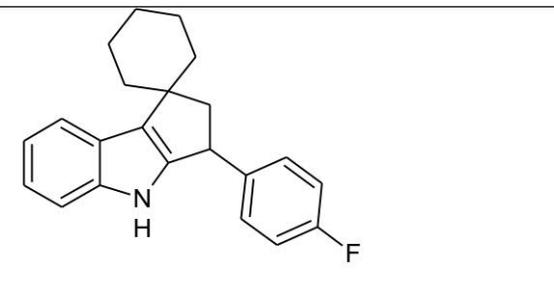
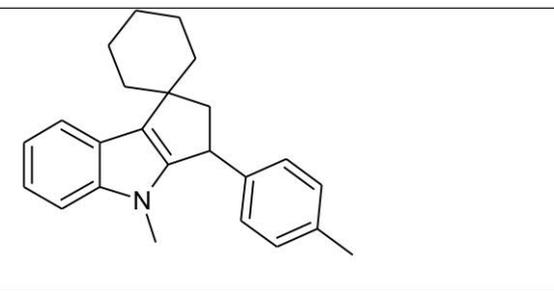
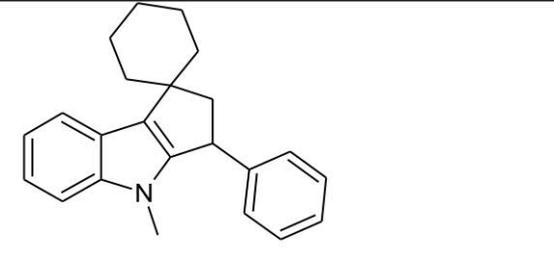
10

20

30

40

【表 1 - 3】

19f	
19g	
19i	
19j	
19l	
19m	

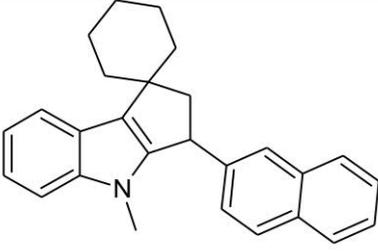
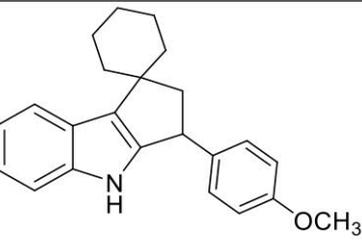
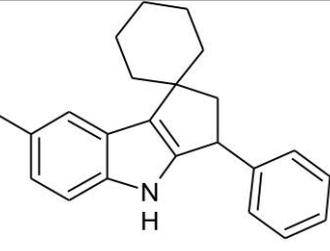
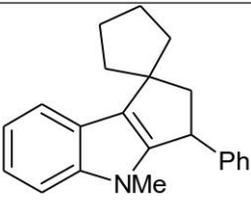
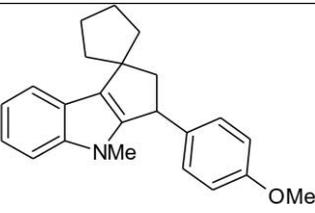
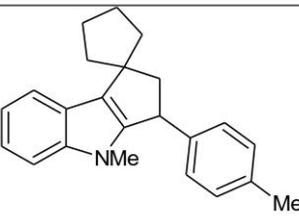
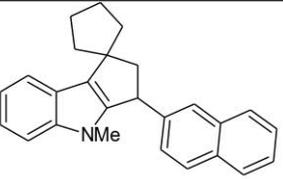
10

20

30

40

【表 1 - 4】

19n	
19r	
19t	
19u	
19v	
19w	
19x	

10

20

30

40

の化合物およびその薬学的に許容し得る塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

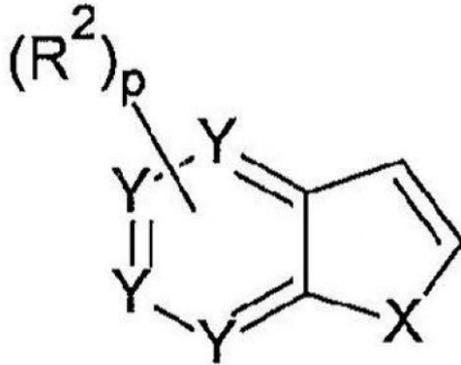
50

シクロアルカニル [ b ] インドールを合成するための方法であって、

( a ) 単一反応において、

( i ) 式 I で表される化合物、

【化 2】

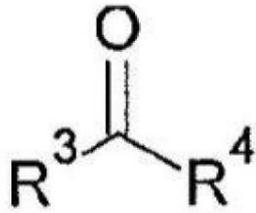


10

式 I

( i i ) 式 I I で表される化合物、

【化 3】



20

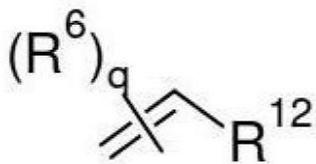
式 II

30

および

( i i i ) 式 I V b の構造を有するカップリングパートナー、

【化 4】

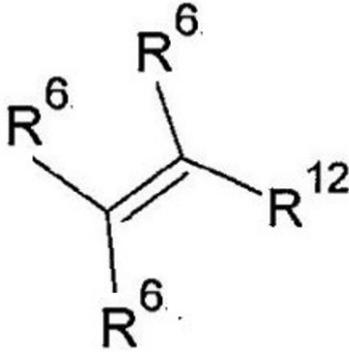


式 IVb

40

ここで式 I V b は以下：

【化5】

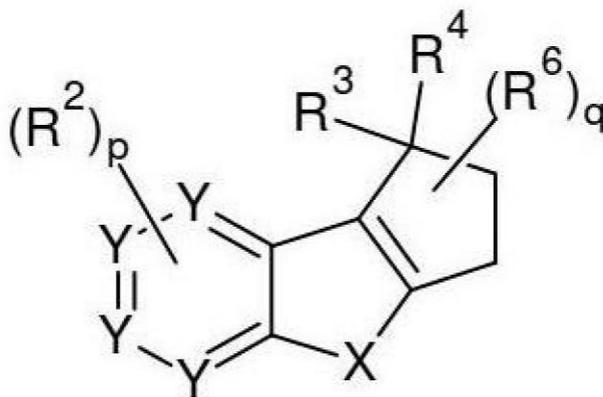


10

としても表すことができるものである、  
を組み合わせること；ならびに

(b) ルイス酸、プレンステッド酸またはキラルリン酸を含む酸触媒を加えること、それによって式 V c :

【化6】



20

式 Vc

30

式中、

X が、 $\text{NR}^1$  であり、ここで  $\text{R}^1$  は、水素またはアルキルであり；

各 Y が、C であり；

各  $\text{R}^2$  が、同じであるか、または異なり、独立して、水素、アルキルおよびアルコキシの基の群から選択され、ここで、全ての  $\text{R}^2$  が水素であるか、または、7 位の  $\text{R}^2$  がアルキルまたはアルコキシ基であって残りの  $\text{R}^2$  が水素であり；

$\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  が、独立して、アルキル基であるか、または、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  が、それらが付いている炭素原子とともに  $\text{C}_{5-6}$  シクロアルキルを形成し；

各  $\text{R}^6$  が、同じであるか、または異なり、独立して、水素または任意に置換され得るベンゼンもしくはナフタレン環の基の群から選択され、ここで、式 I V b における 1 つの  $\text{R}^6$  が、任意に置換され得るベンゼンもしくはナフタレン環であり、ここで当該任意の置換基は、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、またはハロゲンであり、式 I V b における残りの  $\text{R}^6$  が水素であり、式 V c における 1 つの  $\text{R}^6$  が、3 位に結合しており、任意に置換され得るベンゼンもしくはナフタレン環であり、ここで当該任意の置換基は、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、またはハロゲンであり、式 V c における残りの  $\text{R}^6$  が水素であり；

40

p が、4 であり；

$\text{R}^{12}$  が、水素であり；

式 I V b における q が、3 であり、式 V c における q が、4 である；  
で表される化合物を生成すること、

50

を含む、前記方法。

【請求項 6】

酸触媒が、ルイス酸である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

式 V c における 3 位に結合した R<sup>6</sup> が、4 - メチル - フェニル、フェニル、4 - アセチルオキシ - フェニル、4 - フルオロ - フェニル、ナフト - 2 - イルまたは 4 - メトキシ - フェニル基である、請求項 5 または 6 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

序論

本発明は、契約番号CHE-1052824の下、全米科学財団により授与された政府支援によりなされた。政府は、本発明において一定の権利を有する。

【背景技術】

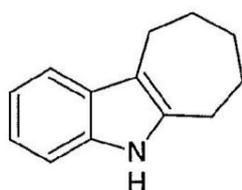
【0002】

本発明の背景

シクロヘプタ [ b ] インドール ( 1 ) は、広範囲の生物学的活性を呈する。例として、化合物 2 は、クラス I I I ヒストンデアセチラーゼ ( H D A C ; Napper, et al. (2005) J. Med. Chem. 48:8045 ) のメンバーである S I R T 1 の強力なインヒビター ( I C<sub>50</sub> = 63 nM ) である。S I R T 1 は、p 5 3 を効率的に脱アセチル化し得、またアポトーシスのレギュレーションにも関係している。化合物 3 は、100 nM の I C<sub>50</sub> により、様々な炎症反応に関わるロイコトリエン B<sub>4</sub> ( L T B<sub>4</sub> ) の生成を阻害する ( Kuehm-Caubere, et al. (1999) Eur. J. Med. Chem. 34:51 ) 。第 3 の分子である化合物 4 は、450 nM の I C<sub>50</sub> により、脂肪細胞脂肪酸結合タンパク質 ( A - F A B P ) を阻害する ( Barf, et al. (2009) Bioorg. Med. Chem. Lett. 19:1745 ) 。

20

【化 1】

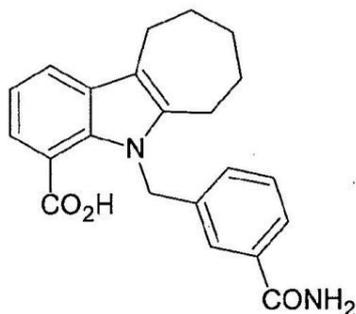


1, シクロヘプタ [ b ] インドール

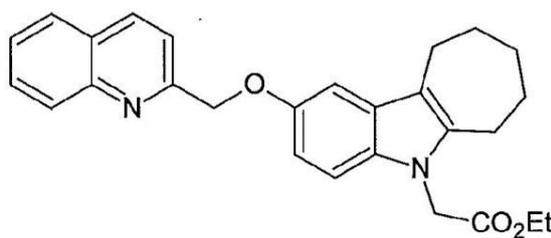


2, SIRT1 インヒビター

30



3, A-FABP インヒビター



4, LTB<sub>4</sub> 生成インヒビター

40

【0003】

シクロヘプタ [ b ] インドールならびにシクロペンタ - およびシクロヘキサ [ b ] インドールのバイオロジーは、潜在的な治療法として製薬業界から大きな関心を引き付けている。この点において、この構造的モチーフを有する様々な化合物が記載されている。例えば、WO 2010/036998、US 2011/0152306、US 2009/0170923、US 2009/0156621、WO 2004/063156、WO 2010/054382、WO 2006/047017、WO 2006/034090、WO 2004/069831、EP 118437

50

3、WO 2009/120720、WO 2005/023245、WO 2004/110999、WO 2005/094833、WO 03/091257、US 2008/0027090、WO 2011/044134、US 2011/0003737、WO 2010/111483、US 2007/003791、EP 1505061、WO 2006/055760およびWO 2008/021364を参照。

【 0 0 0 4 】

シクロアルカ [ b ] インドールの調製は、大抵フィッシャーのインドール合成を含むものであり、これは大変有用であるが、一定の制限を持つ (Ambekar (1983) *Curr. Sci.* 52:578; Robinson (1969) *Chem. Rev.* 69:227; Inman & Moody (2011) *Chem. Commun.* 47:788)。これらは、必須の出発材料であるヒドラジンおよびケトンを製造する必要性を含む。非対称ケトンによる位置選択性もまた問題となり得る。最後に、芳香族ヒドラジン上の電子吸引基は、反応性を実質的に減弱させ得る。シクロアルカ [ b ] インドールを調製するための他の方法も知られているが、広範に調査されていない (Willis, et al. (2005) *Angew. Chem. Int. Ed.* 44:403; Barluenga, et al. (2007) *Angew. Chem. Int. Ed.* 46:1529; Sun, et al. (2011) *Angew. Chem. Int. Ed.* 50:1702; Liu & Widenhoefer (2004) *J. Am. Chem. Soc.* 126:10250; Ragains & Winkler (2006) *Org. Lett.* 8:4437; Silvanus, et al. (2009) *Org. Lett.* 11:1175; Ishikura & Kato (2002) *Tetrahedron* 58:9827)。

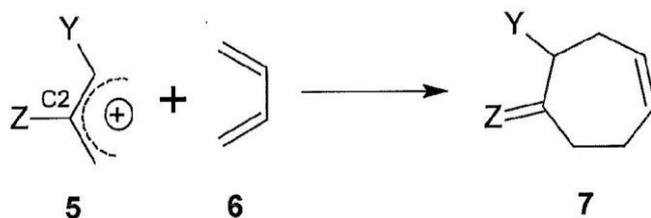
10

【 0 0 0 5 】

( 4 + 3 ) 環化付加反応は、いくらか詳細に調査されている (Harmata (2010) *Chem. Commun.* 46:8886; Harmata (2001) *Acc. Chem. Res.* 34:595; Harmata (2006) *Adv. Synth. Catal.* 348:2297; Battiste, et al. (2006) *Chem. Eur. J.* 12:3438; Hartung & Hoffmann (2004) *Angew. Chem., Int. Ed.* 43:1934; Harmata (1997) *Tetrahedron* 53:6235; Chung, et al. (2009) *J. Am. Chem. Soc.* 131:4556; Harmata, et al. (1996) *J. Am. Chem. Soc.* 118:2860; Nilson & Funk (2011) *J. Am. Chem. Soc.* 133:12451; Yu, et al. (2010) *Org. Lett.* 12:5135; Liu & Chiu (2011) *Chem. Commun.* 47:3416; Lee, et al. (1998) *J. Org. Chem.* 63:2804; Lee & Cha (2000) *Tetrahedron* 56:10175; Davies & Dai (2004) *J. Am. Chem. Soc.* 126:2692)。安定化させる基は、通常、2 成分の C 2 に存在する (スキーム 1)。

20

【 化 2 】



30

Z = O<sup>-</sup>、OSiMe<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>TMS  
Y = OR、SR、NH<sub>2</sub>またはハロゲン化物

スキーム 1

【 0 0 0 6 】

硫黄、酸素によるヘテロ原子置換およびアリル型カチオンの末端のハロゲン化物は知られている (Xiong, et al. (2003) *J. Am. Chem. Soc.* 125:12694; Lohse & Hsung (2011) *Chem. Eur. J.* 17:3812; Lohse, et al. (2011) *J. Org. Chem.* 76:3246; Harmata (2010) *Chem. Commun.* 46:8904; Jeffrey, et al. (2011) *J. Am. Chem. Soc.* 133:7688; Lee & Cha (2001) *J. Am. Chem. Soc.* 123:3243; Aungst, Jr. & Funk (2001) *Org. Lett.* 3:3553; Harmata & Wacharasindhu (2005) *Org. Lett.* 7:2563; Lee & Cha (1999) *Org. Lett.* 1:523; Blackburn, et al. (1983) *Can. J. Chem.* 61:1981; Harmata, et al. (2004) *Heterocycles* 62:583; Harmata & Gamlath (1988) *J. Org. Chem.* 53:6154; Hardinger, et al. (1995) *J. Org. Chem.* 60:1104; Sasaki, et al. (1982) *Tetrahedron Lett.* 23:1693)。しかしながら、窒素をベースとする置換分を有する基質を利用する環化付加

40

50

反応は稀である (Xiong, et al. (2003) J. Am. Chem. Soc. 125:12694 ; Lohse & Hsung (2011) Chem. Eur. 17:3812 ; Lohse, et al. (2011) J. Org. Chem. 76:3246)。

【発明の概要】

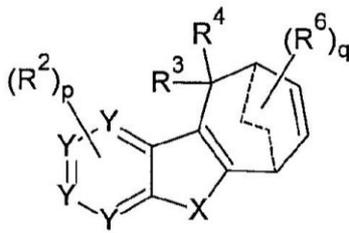
【0007】

本発明の概要

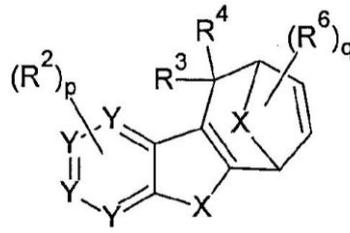
本発明は、単一反応において、(a) インドール、ベンゾフランまたはベンゾチオフェン；(b) ケトン、アルデヒドまたはケタール；および(c) カップリングパートナーを組み合わせること、ならびに、酸触媒を加えること、それによって、式Va、Vb、VcまたはVdのシクロアルカニル化合物を生成することによって、シクロアルカニル[b]インドール、シクロアルカニル[b]ベンゾフランまたはシクロアルカニル[b]ベンゾチオフェンを合成する方法である。

10

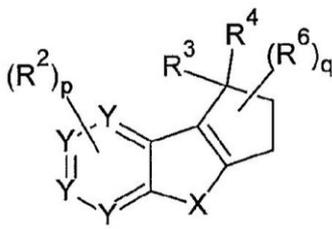
【化3】



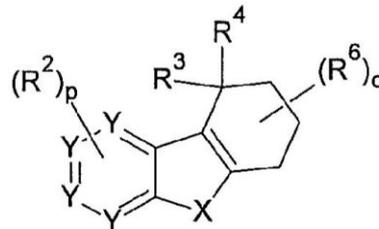
式Va



式Vb



式Vc



式Vd

20

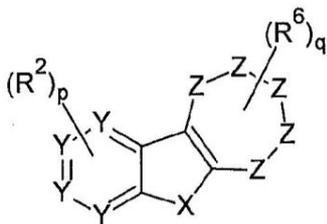
ある態様において、酸触媒は、例えばGa(III)もしくはIn(III)のハロゲン化金属またはトリフラート塩等のルイス酸；キラルルイス酸複合体；プレンステッド酸；キラルリン酸；あるいは他のキラルプレンステッド酸である。

30

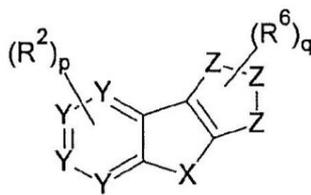
【0008】

式Ve、VfまたはVgで表される化合物もまた提供され、

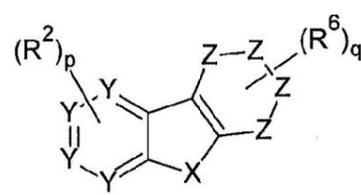
【化4】



式Ve



式Vf



式Vg

40

それは、グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) の分泌および/または生成を刺激するために、および/または、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 受容体の活性を阻害するために、ならびに、疾患を処置するために、かかる化合物を使用する方法が提供されるからである。

【発明を実施するための形態】

【0009】

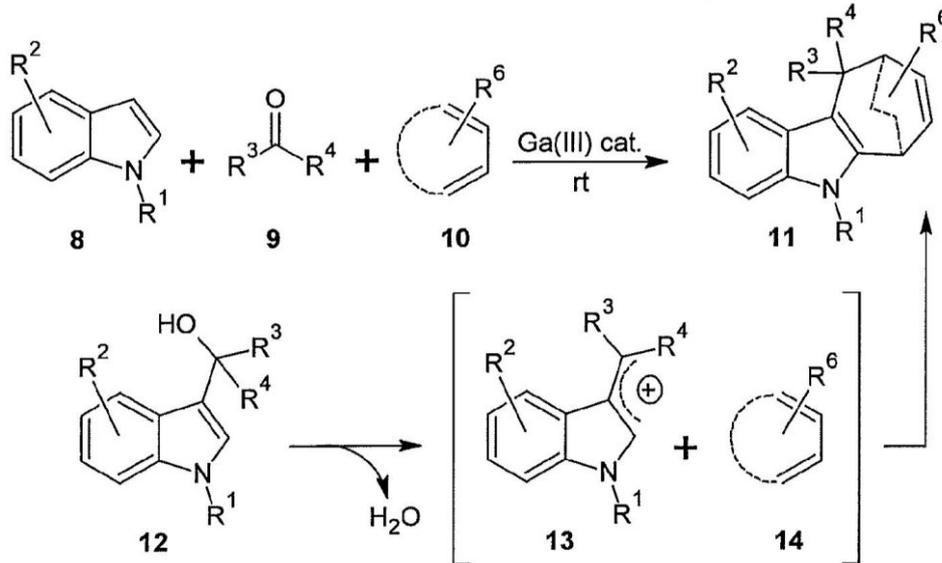
本発明の詳細な説明

特定の金属塩およびプレンステッド酸が、位置選択的およびジアステロ選択的な3成

50

分系(4+3)環化付加反応を効率的に仲介し、シクロヘプタン[b]インドールが高収率で供給されることを今見出した(スキーム2)。これらの反応は、Schlenk技術、グローブ・ボックスまたは不活性雰囲気が必要とせず、室温で、単一ステップで生じる。3つのカップリング成分(すなわち、インドール/フラン/チオフェン、アルデヒド/ケトン、カップリングパートナー)の各々が独立して変動するため、この方法論は、多様なシクロアルカニル[b]インドール/ベンゾフラン/ベンゾチオフェン誘導体のライブラリへの高速アクセスを提供する。

【化5】

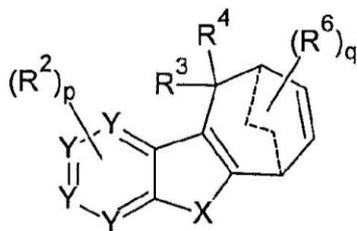


スキーム2

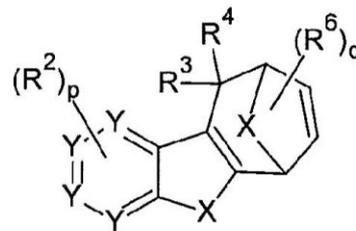
【0010】

本明細書中に提示されているデータを考えると、本発明は、酸で触媒される3成分(4+3)、(3+3)および(3+2)環化付加反応において、シクロアルカニル[b]インドールならびに関連するシクロアルカニル[b]ベンゾフランおよびシクロアルカニル[b]ベンゾチオフェンを合成するための方法である。本発明の方法は、単一の多成分系反応において、式Va、Vb、VcまたはVdの化合物を生成するため、酸触媒の存在下で(1)インドール/フラン/チオフェン；(2)ケトンまたはアルデヒドまたはケタール；および(3)適切なカップリングパートナーを組み合わせることを含む。

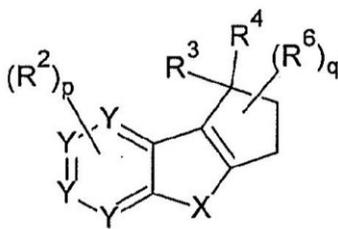
【化6】



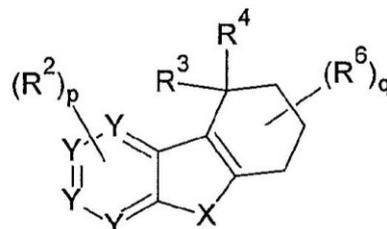
式Va



式Vb



式Vc



式Vd

10

20

30

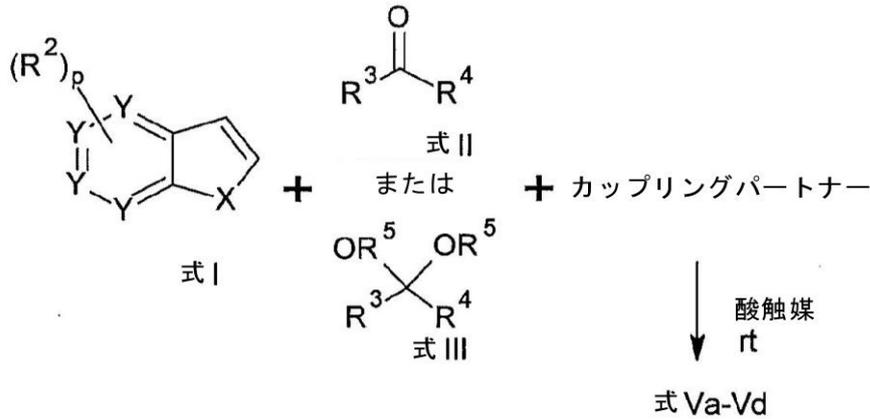
40

50

## 【0011】

より具体的には、本発明の方法は、式Va、Vb、VcまたはVdで表される化合物を生成するため、酸触媒の存在下で、単一反応において(1)式Iで表される化合物；(2)式IIで表されるケトンまたは式IIIで表されるアルデヒドもしくはケタール；および(3)カップリングパートナーを組み合わせるステップを含む。

## 【化7】

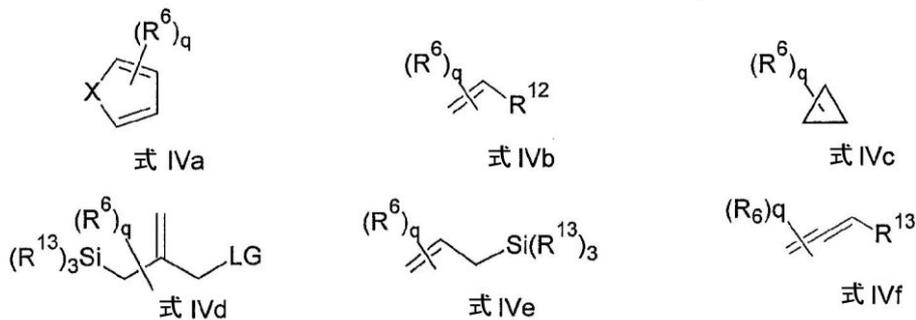


10

## 【0012】

本発明において使用されるカップリングパートナーは、これらに限定されないが、式I Va ~ IV f によって表されるものを含む。

## 【化8】



30

## 【0013】

式I ~ V に関して、各Xは、同じであるか、または異なり、独立して、C - (R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>、OR<sup>1</sup>、SまたはNR<sup>1</sup>であり、ここで各R<sup>1</sup>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり；

各Yは、同じであるか、または異なり、独立して、NまたはCであり；

各Zは、同じであるか、または異なり、独立して、NまたはCであり、ここでZは、任意に、置換もしくは非置換のC、N、O、Sまたはそれらの組み合わせから独立して選択される1個または2個以上の原子の鎖によって他のいずれかのZと接続され得、それによって追加の環(単数または複数)を形成し得；

40

破線の結合は、本発明がシクロペンタ -、シクロヘキサ - およびシクロヘプタ - 化合物を含むように、独立して存在するか、または存在せず；

各R<sup>2</sup>は、同じであるか、または異なり、独立して、水素、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-R<sup>7</sup>-シクロアルキル、アリール、-NHR<sup>7</sup>、Het、-NHHet、-NHR<sup>7</sup>Het、-OR<sup>8</sup>、-O-アリール、-OHet、-R<sup>7</sup>OR<sup>8</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>-アリール、-R<sup>7</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-R<sup>7</sup>NR<sup>8</sup>-アリール、-R<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>、-C(O)R<sup>8</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-R<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(O)アリール、-C(O)NR<sup>8</sup>アリール、-C(O)Het、-C(O)NHR<sup>7</sup>Het、-R<sup>7</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(S)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-R<sup>7</sup>C(S)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-R<sup>7</sup>(NH

50

)  $\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8$  アリール、 $-\text{R}^7\text{SO}_2\text{NHCOR}^8$ 、 $-\text{R}^7\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$ 、シアノ、ニトロまたはアジドの基の群から選択され；

$\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は、独立して、水素、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Het、アリール、 $-\text{NHR}^7$ 、 $-\text{NHHet}$ 、 $-\text{NHR}^7\text{Het}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}$ -アリール、 $-\text{OHet}$ 、 $-\text{R}^7\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8$ -アリール、 $-\text{R}^7\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7\text{NR}^8$ -アリール、 $-\text{R}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{R}^7\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7\text{Het}$ 、 $-\text{R}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8$ アリール、 $-\text{R}^7\text{SO}_2\text{NHCOR}^8$ 、 $-\text{R}^7\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$ 、シアノ、ニトロもしくはアジドの基であるか、または、

$\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は、ともに、 $\text{C}_{4-6}$ シクロアルキルを形成し；

$\text{R}^5$  は、水素、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Het またはアリールの基であり；

各  $\text{R}^6$  は、同じであるか、または異なり、独立して、水素、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Het アリール、 $-\text{NHR}^7$ 、 $-\text{NHHet}$ 、 $-\text{NHR}^7\text{Het}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}$ -アリール、 $-\text{OHet}$ 、 $-\text{R}^7\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8$ -アリール、 $-\text{R}^7\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7\text{NR}^8$ -アリール、 $-\text{R}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{R}^7\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7\text{Het}$ 、 $-\text{R}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8$ アリール、 $-\text{R}^7\text{SO}_2\text{NHCOR}^8$ 、 $-\text{R}^7\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$ 、シアノ、ニトロまたはアジドの基の群から選択され；

各  $\text{R}^7$  は、同じであるか、または異なり、独立して、アルキレン、シクロアルキレン、アルケニレン、シクロアルケニレンまたはアルキニレンの基から選択され；

$\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  の各々は、同じであるか、または異なり、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-\text{R}^7$ シクロアルキル、 $-\text{R}^7\text{OH}$ 、 $-\text{R}^7(\text{OR}^7)_w$  または  $-\text{R}^7\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$  の基の群から選択され；

$\text{R}^{10}$  および  $\text{R}^{11}$  の各々は、同じであるか、または異なり、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルまたはアルキニルの基の群から選択され；

各  $\text{R}^{12}$  は、独立して、同じであるか、または異なり、独立して、水素、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Het、アリール、 $-\text{NHR}^7$ 、 $-\text{NHHet}$ 、 $-\text{NHR}^7\text{Het}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}$ -アリール、 $-\text{OHet}$ 、 $-\text{R}^7\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8$ -アリール、 $-\text{R}^7\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7\text{NR}^8$ -アリール、 $-\text{R}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{R}^7\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7\text{Het}$ 、 $-\text{R}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8$ アリール、 $-\text{R}^7\text{SO}_2\text{NHCOR}^8$ 、 $-\text{R}^7\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$ 、シアノ、ニトロまたはアジドの基の群から選択され、各  $\text{R}^{13}$  は、独立して、 $\text{C}-(\text{R}^1)_n$  または  $\text{OR}^1$  であり；

$p$  は、0、1、2、3 または 4 から選択され；

10

20

30

40

50

q は、0、1、2、3 または 4 から選択され；  
各 n は、独立して、0、1 または 2 であり；  
各 m は、独立して、0、1 または 2 であり；  
w は、1 ~ 10 であり；ならびに  
L G は、脱離基である。

**【0014】**

いくつかの態様において、式 V a 中の 3 つの破線の結合のうち少なくとも 2 つは存在する。他の態様において、式 V a 中の 3 つの破線の結合が全て存在する。

**【0015】**

H e t は、任意に置換され得る 5 員もしくは 6 員のヘテロ環基またはヘテロアリアル基を表す。

10

**【0016】**

本明細書で使用される用語「アルキル」は、直鎖または分岐鎖の炭化水素、好ましくは 1 個から 12 個までの炭素原子を有するものを指す。本明細書で使用される「アルキル」の例は、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、n - ブチル、t e r t - ブチル、イソペンチル、n - ペンチルなどを含む。

**【0017】**

用語「アルケニル」は、1 個もしくは 2 個以上の炭素炭素二重結合を含む、直鎖または分岐鎖の脂肪族炭化水素を指す。例は、これらに限定されないが、ビニル、アリルなどを含む。

20

**【0018】**

本明細書で使用される用語「アルキニル」は、1 個もしくは 2 個以上の炭素炭素三重結合を含む、直鎖または分岐鎖の脂肪族炭化水素を指す。例は、これらに限定されないが、エチニルなどを含む。

**【0019】**

用語「アルキレン」は、直鎖または分岐鎖の 2 価の炭化水素ラジカル、好ましくは 1 個から 10 個までの炭素原子を有するものを指す。本明細書で定義されるアルキレン基は、任意に置換されてもよい。本明細書で使用される「アルキレン」の例は、これらに限定されないが、メチレン、エチレン、n - プロピレン、n - ブチレンを含む。

**【0020】**

本明細書で使用される用語「アルケニレン」は、任意に置換されてもよい 1 個もしくは 2 個以上の炭素炭素二重結合を含む直鎖または分岐鎖の 2 価の炭化水素ラジカル、好ましくは 1 個から 10 個までの炭素原子を有するものを指す。例は、これらに限定されないが、ビニレン、アリレンまたは 2 - プロペニレンなどを含む。

30

**【0021】**

用語「アルキニレン」は、任意に置換されてもよい 1 個もしくは 2 個以上の炭素炭素三重結合を含む直鎖または分岐鎖の 2 価の炭化水素ラジカル、好ましくは 1 個から 10 個までの炭素原子を有するものを指す。例は、これらに限定されないが、エチニレンなどを含む。

**【0022】**

本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は、任意に置換され得る非芳香族環状炭化水素環を指し、該環はアルキレンリンカーを任意に含み、該リンカーを介してシクロアルキルが付着されていてもよい。例となる「シクロアルキル」基は、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびそれらの置換され得る異形を含む。本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は、任意に置換され得る融合多環状炭化水素飽和環および芳香環系、すなわち、非累積二重結合を最大数未満で有する多環状炭化水素、例えば、飽和炭化水素環（シクロペンチル環等）は、例えばインダン等の基を形成するため芳香環（本明細書中、ベンゼン環等の「アリアル」）と融合される。

40

**【0023】**

50

本明細書で使用される用語「シクロアルケニル」は、1個もしくは2個以上の炭素炭素二重結合を含む任意に置換され得る非芳香族環状炭化水素環を指し、該環は任意にアルキレンリンカーを含み、該リンカーを介してシクロアルケニルが付着されていてもよい。例となる「シクロアルケニル」基は、これらに限定されないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびそれらの置換された異形を含む。

【0024】

用語「シクロアルキレン」は、2価の、任意に置換され得る非芳香族環状炭化水素環を指す。例となる「シクロアルキレン」基は、これらに限定されないが、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレンなどを含む。

10

【0025】

本明細書で使用される用語「シクロアルケニレン」は、1個または2個以上の炭素炭素二重結合を含む、2価の任意に置換され得る非芳香族環状炭化水素環を指す。例となる「シクロアルケニレン」基は、これらに限定されないが、シクロプロペニレン、シクロブテニレン、シクロペンテニレン、シクロヘキセニレン、シクロヘプテニレンなどを含む。

【0026】

本明細書で使用される用語「ヘテロ環」または「ヘテロ環式」は、1もしくは2以上の不飽和度を含み、かつ1個もしくは2個以上のヘテロ原子もまた含む、任意に置換され得る単環状または多環状の環系を指す。好ましいヘテロ原子は、N酸化物、硫黄酸化物および二酸化物を含む、N、Oおよび/またはSを含む。好ましくは、環は、3員～12員であり、完全に飽和されているか、または、1もしくは2以上の不飽和度を有するかのいずれかである。かかる環は、1個または2個以上の他の「ヘテロ環状」環（単数もしくは複数）あるいはシクロアルキル環（単数もしくは複数）と任意に融合されていてもよい。「ヘテロ環状」基の例は、これらに限定されないが、テトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロチオピランおよびテトラヒドロチオフエンを含む。

20

【0027】

本明細書で使用される用語「アリール」は、任意に置換され得るベンゼン環または任意に置換され得る融合ベンゼン環系を指し、例えば、アントラセン、フェナントレンまたはナフタレンの環系である。「アリール」基の例は、これらに限定されないが、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチルなどを含む。

30

【0028】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、任意に置換され得る単環状の5員～7員の芳香族環、または、かかる芳香環を2つ含む、任意に置換され得る融合二環式の芳香環系を指す。これらのヘテロアリール環は、1個もしくは2個以上の窒素原子、硫黄原子および/または酸素原子を含み、ここでN酸化物、硫黄酸化物および二酸化物は許容されるヘテロ原子置換である。本明細書で使用される「ヘテロアリール」基の例は、これらに限定されないが、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インドール、インダゾール、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニルなどを含む。

40

【0029】

本明細書で使用される「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。この点において、用語「ハロアルキル」は、本明細書で定義されるアルキル基を指し、少なくとも1個のハロゲンで置換されている。本発明において有用な、分岐鎖または直鎖の「ハロアルキル」基の例は、これらに限定されないが、1個または2個以上のハロゲン、例えばフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードで独立して置換された、メチル、エチル、プロ

50

ピル、イソプロピル、n - ブチルおよび t - ブチルを含む。用語「ハロアルキル」は、パーフルオロアルキル基などとしてのかかる置換基を含むものと解釈されるべきである。

【0030】

本明細書中に使用される用語「アルコキシ」は、基 - O - アルキルを指す。用語「ニトロ」は、基 - NO<sub>2</sub> を指す。用語「シアノ」は、基 - CN を指す。用語「アジド」は、基 - N<sub>3</sub> を指す。用語「アシル」は、基 R<sup>a</sup> C (O) - を指し、ここで R<sup>a</sup> は、各々が本明細書で定義されているアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロ環式である。

【0031】

本明細書全体にわたって本明細書で使用される表現「任意に置換され得る」またはそれらの異形は、多置換度を含む、1個または2個以上の置換基による任意の置換を意味する。表現は、本明細書で具体的に記載または描写される置換のパターンが不明確であるかまたは重複するように解釈されるべきではない。むしろ、当業者は、添付のクレームの範囲内に包含される自明な修飾を提供するための表現が含まれることを理解する。

【0032】

例となる任意の置換基は、アシル；アルキル；アルケニル；アルキニル；アルキルスルホニル；アルコキシ；アルコキシカルボニル；シアノ；ハロゲン；ハロアルキル；ヒドロキシ；ニトロ；アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシもしくはニトロでさらに置換されていてもよいアリール；アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシもしくはニトロでさらに置換されていてもよいヘテロアリール；アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシもしくはニトロでさらに置換されていてもよいアリールスルホニル；アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシもしくはニトロでさらに置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル；アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシもしくはニトロでさらに置換されていてもよいアリーロキシ；アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシもしくはニトロでさらに置換されていてもよいヘテロアリーロキシ；または、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシもしくはニトロでさらに置換されていてもよいアリーロキシカルボニルを含む。

【0033】

本方法に従い、多成分系の反応が、酸触媒の存在下で行われる。いくつかの態様において、該酸は、ルイス酸、例えばキラルルイス酸複合体である。いくつかの態様において、該反応は、室温で行われる。他の態様において、該反応は、0 ~ 100 °Cで行われる。さらなる他の態様において、該酸は、ブレンステッド酸である。式Vで表される化合物のエナンチオ選択性のバリエーションを提供するため、本発明の他の態様は、キラルリン酸または他のキラルブレンステッド酸の使用を含む。

【0034】

ルイス酸は、これらに限定されないが、アルミニウム (III)、ガリウム (III)、鉄 (III)、インジウム (III)、アンチモン (V)、スズ (IV)、チタン (IV)、亜鉛 (II)、ホウ素 (III) および銅 (II) の金属カチオン；ならびに、三フッ化ホウ素および三塩化アルミニウム等の電子不足分子を含む。いくつかの態様において、ルイス酸はハロゲン化金属である。ハロゲン化金属の例は、これらに限定されないが、AlBr<sub>3</sub>、AlCl<sub>3</sub>、GaBr<sub>3</sub>、GaCl<sub>3</sub>、FeCl<sub>3</sub>、InI<sub>3</sub>、InBr<sub>3</sub>、InCl<sub>3</sub>、SbCl<sub>5</sub>、SnCl<sub>4</sub>、TiCl<sub>4</sub>、ZnCl<sub>2</sub>、BF<sub>3</sub>、BCl<sub>3</sub> およびハロゲン化ランタニドを含む。他の態様において、ルイス酸は、金属塩である。金属塩の例は、これらに限定されないが、Ga(OTf)<sub>3</sub>、In(OTf)<sub>3</sub>、Sc(OTf)<sub>3</sub>、Ln(OTf)<sub>3</sub> または Cu(OTf)<sub>2</sub> 等のトリフラートを含む。特定の態

10

20

30

40

50

様において、ルイス酸は、Ga(III)もしくはIn(III)のハロゲン化金属またはトリフラート塩である。

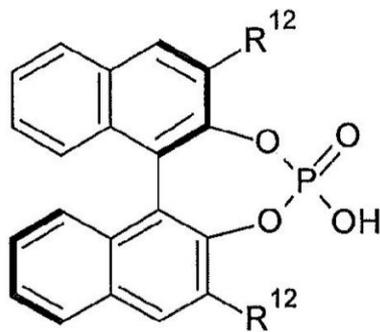
【0035】

本発明の方法において使用されるブレンステッド酸は、これらに限定されないが、TFA、TfOH、AcOH、TsOH、Tf<sub>2</sub>NH、MsOHなどを含む。

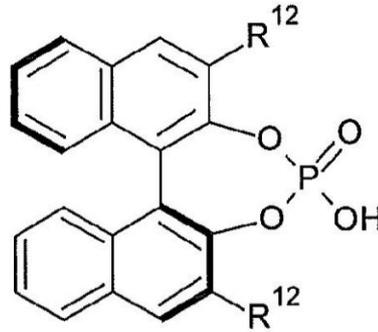
【0036】

本発明のキラルリン酸は、式VIaもしくはVIbで表される構造物、または、それらのラセミ混合物を有する。

【化9】



式VIa



式VIb

式中、

R<sup>12</sup>は、これらに限定されないが、水素、p-ピフェニル、アントリル、SiPh<sub>3</sub>、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2,4,6-トリイソプロピルフェニルおよびNO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>を含む群から選択される。かかるキラルリン酸触媒は知られており、Sigma-Aldrich(St. Louis, MO)等の商業的供給源から入手可能であり、これらに限定されないが、(R)-( )-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジイルリン酸水素、(S)-( )-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジイルリン酸水素、(R)-( )-3,3'-ビス(トリフェニルシリル)-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジイルリン酸水素、(S)-( )-3,3'-ビス(トリフェニルシリル)-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジイルリン酸水素、(R)-3,3'-ビス[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジイルリン酸水素、(S)-3,3'-ビス[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジイルリン酸水素、(R)-3,3'-ビス(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジイルリン酸水素、(S)-3,3'-ビス(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジイルリン酸水素および(R)-3,3'-ビス(9-アントラセニル)-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジイルリン酸水素を含む。Cheon & Yamamoto (2008) J. Am. Chem. Soc. 130:9246-7もまた参照。

【0037】

本発明の化合物は、立体異性体の混合物、ならびに、精製された鏡像異性体または鏡像異性的/ジアステレオ的に濃縮された混合物として提供されてもよい。式Va、Vb、VcおよびVdで表される化合物の個々の異性体、ならびに、全体的または部分的に平衡化されたそれらの混合物のいずれかもまた、本発明の範囲内に含まれる。さらに、本化合物は、薬学的に許容し得る塩またはそれらの溶媒和物として提供されてもよい。

【0038】

本発明の方法によって生成される化合物は、GLP-1の分泌および/または生成を刺激するか、および/または、CGRP受容体の活性を阻害することが示されている。したがって、本発明の化合物は、医薬組成物中に提供され得、GLP-1の分泌および/また

10

20

30

40

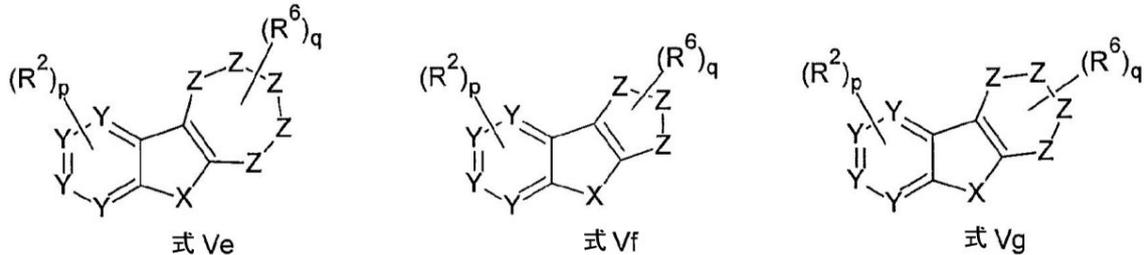
50

は生成を刺激するか、および/または、CGRP受容体の活性を阻害するための方法において使用され得る。

【0039】

特定の態様において、本発明の組成物および方法において使用される化合物は、式Ve、VfまたはVgで表される構造を有する：

【化10】



10

式中、

Xは、C - (R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>、OR<sup>1</sup>、SまたはNR<sup>1</sup>であり、ここで各R<sup>1</sup>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり；

各Yは、同じであるか、または異なり、独立して、NまたはCであり；

各Zは、同じであるか、または異なり、独立して、NまたはCであり、ここでZは、任意に、置換もしくは非置換のC、N、O、Sまたはそれらの組み合わせから独立して選択される1個または2個以上の原子の鎖によって他のいずれかのZと接続され得、それによって追加の環（単数または複数）を形成し得；

20

各R<sup>2</sup>は、同じであるか、または異なり、独立して、水素、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-R<sup>7</sup>-シクロアルキル、アリール、-NHR<sup>7</sup>、Het、-NHHet、-NHR<sup>7</sup>Het、-OR<sup>8</sup>、-O-アリール、-OHet、-R<sup>7</sup>OR<sup>8</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>-アリール、-R<sup>7</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-R<sup>7</sup>NR<sup>8</sup>-アリール、-R<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>、-C(O)R<sup>8</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-R<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(O)アリール、-C(O)NR<sup>8</sup>アリール、-C(O)Het、-C(O)NHR<sup>7</sup>Het、-R<sup>7</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(S)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-R<sup>7</sup>C(S)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-R<sup>7</sup>(NH)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(NH)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-R<sup>7</sup>C(NH)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>アリール、-R<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>8</sup>、-R<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-R<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>8</sup>、シアノ、ニトロまたはアジドの基の群から選択され；

30

各R<sup>6</sup>は、同じであるか、または異なり、独立して、水素、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Het、アリール、-NHR<sup>7</sup>、Het、-NHHet、-NHR<sup>7</sup>Het、-OR<sup>8</sup>、-O-アリール、-OHet、-R<sup>7</sup>OR<sup>8</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>-アリール、-R<sup>7</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-R<sup>7</sup>NR<sup>8</sup>-アリール、-R<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>、-C(O)R<sup>8</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-R<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(O)アリール、-C(O)NR<sup>8</sup>アリール、-C(O)Het、-C(O)NHR<sup>7</sup>Het、-R<sup>7</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(S)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-R<sup>7</sup>C(S)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-R<sup>7</sup>(NH)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(NH)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-R<sup>7</sup>C(NH)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>アリール、-R<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>8</sup>、-R<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-R<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>8</sup>、シアノ、ニトロまたはアジドの基の群から選択され；

40

各R<sup>7</sup>は、同じであるか、または異なり、独立して、アルキレン、シクロアルキレン、アルケニレン、シクロアルケニレンまたはアルキニレンの基から選択され；

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>の各々は、同じであるか、または異なり、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-R<sup>7</sup>シクロアルキル、-R<sup>7</sup>OH、-R<sup>7</sup>(OR<sup>7</sup>)<sub>w</sub>、or -R<sup>7</sup>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>の基の群から

50

ら選択され；

$R^{10}$  および  $R^{11}$  の各々は、同じであるか、または異なり、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルまたはアルキニルの基の群から選択され；

p は、0、1、2、3 または 4 から選択され；

q は、0、1、2、3 または 4 から選択され；

各 n は、独立して、0、1 または 2 であり；

各 m は、独立して、0、1 または 2 であり；ならびに

w は、1 ~ 10 である。

#### 【0040】

本発明の化合物のいずれか1つは、塩、溶媒和物または生理的に機能的な誘導体として調製され得る。典型的には、絶対にはではないが、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容し得る塩である。用語「薬学的に許容し得る塩」内に包含される塩は、本発明の化合物の非毒性の塩を指す。本発明の化合物の塩は、酸付加塩を含んでいてもよい。代表的な塩は、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、エドト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラミン、水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、硫酸メチル、一カリウムマレイン酸塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-

10

20

#### 【0041】

本明細書で使用される用語「溶媒和物」は、溶質（本発明において、式 Va ~ Vg で表される化合物またはそれらの塩もしくは生理的に機能的な誘導体）および溶媒によって形成される様々な化学量論比の複合体を指す。かかる溶媒は、本発明の目的において、溶質の生物学的活性を妨げるべきではない。好適な溶媒の非限定例は、これらに限定されないが、水、メタノール、エタノールおよび酢酸を含む。好ましくは、使用される溶媒は、薬理的に許容し得る溶媒である。好適な薬理的に許容し得る溶媒の非限定例は、水、エタノールおよび酢酸を含む。最も好ましくは、使用される溶媒が水である。

30

#### 【0042】

本明細書で使用される用語「生理的に機能的な誘導体」は、哺乳動物へ投与すると本発明の化合物またはその活性代謝物を（直接的または間接的に）提供することが可能な本発明の化合物の薬理的に許容し得る誘導体のいずれをも指す。かかる誘導体、例えばエステルおよびアミドは、過度の実験をすることなく、当業者に明快である。Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5<sup>th</sup> Edition, Vol 1: Principles and Practice の教示から言及してもよい。

40

#### 【0043】

医薬組成物は、当該技術分野において周知の方法によって調製され得、当該技術分野において周知の担体を含み得る。かかる方法および構成要素の一般に認識されている抄録は Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Gennaro, editor, 20<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000 である。液体もしくは固体のフィラー、希釈剤、賦形剤等の薬学的に許容し得る担体または媒体あるいは溶媒封入材料は、ある器官もしくは身体のある部分から、別の器官もしくは身体の別の部分へ、対象薬剤を運送または輸送するのに関与する。各担体は、製剤の他の構成要素と混合可能

50

であって、患者にとって有害ではないという意味で許容し得るものでなければならない。

【0044】

薬学的に許容し得る担体として働き得る材料の例は、ラクトース、グルコースおよびスクロース等の糖類；コーンスターチおよびジャガイモでんぷん等のデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース等のセルロースおよびその誘導体；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバターおよび坐剤ワックス(suppository wax)等の賦形剤；落花生油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油等の油；プロピレングリコール等のグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール等のポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル等のエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム等の緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張性の生理食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；pHが緩衝された溶液；ポリエステル、ポリカーボネートおよび/またはポリ無水物；ならびに、医薬製剤に採用される他の非毒性の混合可能な物質を含む。ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム等の湿潤剤、乳化剤および潤滑油、ならびに、着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味料、香味剤および芳香剤、防腐剤ならびに抗酸化剤もまた、組成物中に存在し得る。

10

【0045】

in vivoで使用される、すなわち、対象へ直接投与される場合、本発明の化合物は、標準的な医療行為に従い、様々な方法によって、例えば経口的に、注入（例えば、皮下、静脈内、腹腔内など）によって、吸入を介することを含む局所的に、経皮的に、鼻腔内に、

20

腔内に、または直腸内に投与され得る。

【0046】

活性化化合物は、酸の作用および化合物を不活性化し得る他の自然条件から化合物を保護するため、投与経路に応じて、材料で被覆され得る。それらはまた、対象中への連続かん流/点滴によっても投与され得るか、またはプロドラッグとしても提供され得る。

【0047】

非経口投与以外によって治療化合物を投与するために、その不活性化を防止するための材料で該化合物を被覆するか、または該材料とともに該化合物を共投与する必要がある。例えば、治療化合物は、例えばリポソーム等の適切な担体または希釈剤中で、患者に投与され得る。薬学的に許容し得る希釈剤は、生理食塩水および水性緩衝溶液を含む。リポソームは、水中-油中-水型(water-in-oil-in-water) C F G エマルジョン、ならびに、従来のリポソームを含む (Strejan, et al. (1984) J. Neuroimmunol. 7:27)。

30

【0048】

治療化合物はまた、非経口的にも、腹腔内にも、脊髄内にも、脳内にも、投与されてもよい。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびそれらの混合物の中、ならびに、油中で、調製され得る。保管および使用の通常条件下、これらの調製物は、微生物の成長を防止するため、防腐剤を含んでもよい。

【0049】

無菌の注射可能な溶液は、先に列挙した構成要素の1種またはそれらの組み合わせとともに、本発明の化合物を必要な量で適切な溶媒中に組み込み、必要に応じて、その後ろ過滅菌することによって調製され得る。一般に、分散液は、基本的な分散媒および先に列挙したものからの必要とされる他の構成要素を含む無菌の薬学的に許容し得る担体中へ本発明の化合物を組み込むことによって調製される。無菌の注射可能な溶液を調製するための無菌の粉末のケースでは、好ましい調製方法は、予め無菌的にろ過されたその溶液から、所望の追加構成要素のいずれかを加えた活性構成要素の粉末を産生する真空乾燥および凍結乾燥である。

40

【0050】

本発明の化合物は、例えば不活性な希釈剤または吸収可能な食用担体とともに、経口的に投与され得る。活性剤および他の構成要素はまた、ハードシェルもしくはソフトシェルのゼラチンカプセル中に入れられても、錠剤へと圧縮されても、患者食中へ直接取り込ま

50

れてもよい。経口的な治療的投与のため、活性剤は、賦形剤に組み込まれてもよく、摂取可能な錠剤、パッカル錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウェハなどの形態で使用されてもよい。組成物および調製物中の活性構成要素のパーセンテージは、もちろん変動してもよい。かかる治療的に有用な組成物中の活性構成要素の量は、好適な投薬量が得られるようにしたものである。

【0051】

投薬単位形態の非経口組成物を処方することは、投与の容易性および投薬量の均一性から、特に有利である。本明細書で使用される投薬単位形態は、単一的な投薬量として、処置されるべき患者に適した物理的に個別の単位を指す；各単位は、必要とされる薬理学的な担体と関連して所望の治療効果を生じさせるために計算された、活性構成要素の所定量を含む。本発明の投薬単位形態のための特定化は、(a)化合物に特有の特徴および達成されるべき特定の治療効果、ならびに、(b)患者の選択された状態の処置のための活性構成要素を調合するという当該技術分野に固有の限定によって規定され、かつそれらによって直接決まる。

10

【0052】

活性化合物は、所与の患者に関連した状態を処置するのに十分な、治療上有効な投薬量で投与される。例えば、本発明の化合物の有効性は、ヒトの疾患の処置における有効性を予測し得る動物モデル系で評価され得る。

【0053】

患者に投与される本開示の化合物または本開示の化合物を含む組成物の実際の投薬量は、患者の年齢、性別、体重、状態の重症度、処置される疾患のタイプ、先のもしくは並行した治療的介入、特発性疾患および投与経路等の物理的要因または生理的要因によって決定されてもよい。これらの要因は当業者によって決定されてもよい。投与の責任を負う施術者は、典型的には、組成物中の活性構成要素（単数または複数）の濃度および個々の患者に適切な用量（単数または複数）を決定する。投薬量は、いずれかの合併症が生じた場合、個々の医師によって調整されてもよい。

20

【0054】

有効量は、典型的には、1日または数日間（もちろん、投与の様式および先に論じた要因に応じる）、1日1回または2回以上の用量投与において、約0.001mg/kgから約1000mg/kgまで、約0.01mg/kgから約750mg/kgまで、約100mg/kgから約500mg/kgまで、約1.0mg/kgから約250mg/kgまで、約10.0mg/kgから約150mg/kgまで、変動する。他の好適な用量範囲は、1日あたり1mg~10000mg、1日あたり100mg~10000mg、1日あたり500mg~10000mg、および、1日あたり500mg~10000mgを含む。いくつかの特定の態様において、該量は、1日あたり750mg~9000mgの範囲を有する、1日あたり10,000mg未満である。

30

【0055】

有効量は、1mg/kg/日未満、500mg/kg/日未満、250mg/kg/日未満、100mg/kg/日未満、50mg/kg/日未満、25mg/kg/日未満または10mg/kg/日未満であってもよい。それは、代わりに、1mg/kg/日~200mg/kg/日の範囲にあってもよい。他の非限定例において、用量はまた、投与ごとに、約1マイクログラム/kg/体重、約5マイクログラム/kg/体重、約10マイクログラム/kg/体重、約50マイクログラム/kg/体重、約100マイクログラム/kg/体重、約200マイクログラム/kg/体重、約350マイクログラム/kg/体重、約500マイクログラム/kg/体重、約1ミリグラム/kg/体重、約5ミリグラム/kg/体重、約10ミリグラム/kg/体重、約50ミリグラム/kg/体重、約100ミリグラム/kg/体重、約200ミリグラム/kg/体重、約350ミリグラム/kg/体重、約500ミリグラム/kg/体重から、約1000mg/kg体重まで、またはそれ以上、およびそれらから推論できるいずれかの範囲も含んでもよい。本明細書中にリスト化された数字から推論される範囲の非限定例において、約5mg/kg/体重

40

50

～約100mg/kg/体重、約5マイクログラム/kg/体重～約500ミリグラム/kg/体重などが、先に記載の数字に基づき、投与され得る。

【0056】

本明細書中に記載の化合物の単回または複数回用量が、考慮される。複数回用量の送達のための所望の時間間隔は、単に型にはまった実験を用いて当業者によって決定され得る。例として、患者は、おおよそ12時間の間隔で1日2回の用量で投与されてもよい。いくつかの態様において、化合物は、1日に1回投与される。

【0057】

化合物は、型にはまったスケジュールで投与されてもよい。本明細書で使用される型にはまったスケジュールは、指定された所定の期間を指す。型にはまったスケジュールは、スケジュールが予め定められている限り、その長さが同じであるか、または異なる期間も包含してもよい。例として、型にはまったスケジュールは、1日に2回、毎日、2日ごと、3日ごと、4日ごと、5日ごと、6日ごと、1週間単位で、1カ月単位で、または、あらゆる定められた日数もしくは週数の間での投与を含んでもよい。代わりに、所定の型にはまったスケジュールは、最初の週に毎日2回、その後、数カ月間は毎日などでの投与を含んでもよい。他の態様において、本発明は、経口的に服用されてもよい化合物、および、食物摂取に依存的または非依存的なタイミングを提供する。

【0058】

グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) は、消化器L細胞(intestinal L-cell)によって分泌され、強力な抗高血糖のホルモンである。GLP-1は、インスリン分泌のグルコース依存性刺激を誘導するのと同時に、グルカゴン分泌を抑制することによって機能する。GLP-1はまた、膵細胞のグルコース感受性をも回復させ得ることが報告されている。その結果として、GLP-1分泌促進物質は、2型糖尿病に対する潜在的な治療剤である。GLP-1はまた、胃液分泌と胃内容排出との両方を阻害し、それによって、満腹感に寄与することも知られている。GLP-1分泌および/または生成の刺激を実証したことによって、本発明の化合物はまた、下記の栄養補助食品、食品製品もしくは飼料製品または飲料製品を含む食事もしくは給餌の間中および/またはその合間に、対象において、エネルギーを持続させるのに役立つための、食欲を抑えるのに役立つための、血糖値を抑えるのに役立つための、メタボリック症候群に関連するリスクを低減するための、肥満および糖尿病に関連するリスクを低減するための、糖尿病に関連するリスクを低減するための、グルコースと脂肪との健全な代謝を維持するのに役立つための、あるいは、グルコースと脂肪との健全な代謝に必要なGLP-1の生成および放出を正常化するのに役立つための、栄養補助食品、食品製品もしくは飼料製品または飲料製品の調製においても使用され得る。

【0059】

この点において、本発明はまた、エネルギーを持続させるのに役立つための、食欲を抑えるのに役立つための、血糖値を抑えるのに役立つための、メタボリック症候群に関連するリスクを低減するための、肥満および糖尿病に関連するリスクを低減するための、糖尿病に関連するリスクを低減するための、グルコースと脂肪との健全な代謝を維持するのに役立つための、あるいは、グルコースと脂肪との健全な代謝に必要なGLP-1の生成および放出を正常化するのに役立つための、GLP-1分泌および/または生成を刺激するための方法も提供し、該方法は、食事もしくは給餌の間中および/またはその合間に、本発明の化合物の有効量を対象へ投与することを含む。いくつかの態様において、本発明の化合物は、ヒトの健康に対する全般的な改善を提供し得、メタボリック症候群に関連する健康への悪影響を予防し得る。本発明の化合物が、2型糖尿病に関連する健康への悪影響、および、肥満に関連する健康への悪影響を予防し得ることもまた考慮される。GLP-1分泌および/または生成に対する効果は、例5および6の記載等のin vivoの実験において確認され得る。

【0060】

さらに、CGRP受容体の阻害活性を実証したことによって、本発明はまた、CGRP

10

20

30

40

50

受容体の活性化が過剰に生じた病態生理学的状態の処置における、および、CGRP受容体活性を阻害するための方法も提供する。これらのうちいくつかは、神経性の血管拡張、神経性炎症、偏頭痛(migraine)、群発性頭痛および他の頭痛、熱損傷、循環性ショック、閉経期の潮紅、ならびに、喘息を含む。CGRP受容体の活性化は、片頭痛(migraine headache)の病因に関わる(Edvinsson (2001) CNS Drugs 15(10):745-53; Williamson (2001) Microsc. Res. Tech. 53:167-178; Grant (2002) Brit. J. Pharmacol. 135:356-362)。CGRPの血清値は、偏頭痛の間中評価され(Goadsby, et al. (1990) Ann. Neurol. 28:183-7)、抗偏頭痛薬による処置は、CGRP値を頭痛の緩和と一致する正常値へ戻す(Gallai, et al. (1995) Cephalalgia 15:384-90)。偏頭痛患者は、対照と比較してCGRPの基底値が上昇していることを呈する(Ashina, et al. (2000) Pain 86(1-2):133-8)。CGRPの静脈内点滴は、偏頭痛患者において頭痛を長引かせる(Lassen, et al. (2002) Cephalalgia 22(1):54-61)。イヌおよびラットの前臨床研究は、ペプチドアンタゴニストCGRP(8~37)による全身的なCGRP遮断が、安静時の全身的な血行動態も局部血流量も変えないことを報告する(Shen, et al. (2001) J. Pharmacol. Exp. Ther. 298:551-8)。よって、CGRP受容体アンタゴニストは、非選択性の5-HT<sub>1B</sub>/1Dアゴニストに関連する能動的血管収縮の心血管易罹病性を回避する、偏頭痛のための新規処置を提示し得る。

10

**【0061】**

本発明を、以下の非限定例によって、より詳細に説明する。

例1：ルイス酸およびブレンステッド酸により触媒された、シクロヘプタ[b]インドールの合成

20

**【0062】**

化学量論的TICL<sub>4</sub>による2-フルフリルアルコールの処置が、(4+3)環化付加反応のためのフルフリルカチオンの形成を促進することが示されている(WINNE, ET AL. (2011) ANGEW. CHEM. INT. ED. 50:11900; PATTENDEN & WINNE (2009) TETRAHEDRON LETT. 50:7310)。したがって、アルデヒドまたはケトンのいずれかへのインドールのC3での求核付加がアルコール12を供給することが推測された(スキーム2)。適切なルイス酸の存在下、水を、(4+3)環化付加反応に必要なアリル型カチオン13を発生させるために、取り除く。Ga(III)で触媒されたプロセスは記載されており(Lauer, et al. (2011) J. Am. Chem. Soc. 133:9119; Han & Wu (2010) Org. Lett. 12:5780; Robertson & Wu (2010) Org. Lett. 12:2668)、したがって、これらのルイス酸を表題の反応に使用した。Ga(III)塩、および特にはGa(OTf)<sub>3</sub>(Olah, et al. (1988) J. Am. Chem. Soc. 110:2560; Prakash, et al. (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104:3703; Prakash, et al. (2007) Org. Lett. 9:179; Prakash, et al. (2003) Catal. Lett. 85:1; Yan, et al. (2005) Catal. Lett. 103:165)は、空気および湿気に対して安定であり、したがって、等量の水が反応中に形成されるため、本ケースにおいて最良である。

30

【表 1】

表 1

エントリー <sup>a</sup>	触媒	注釈 <sup>d</sup>
1	Ga(OTf) <sub>3</sub>	完全な転化、不純物は分離が困難
2	GaBr <sub>3</sub>	完全な転化、純粋な反応 (収率 85%)
3 <sup>b</sup>	GaBr <sub>3</sub>	遅い反応
4 <sup>c</sup>	GaBr <sub>3</sub>	12 しか観察されなかった
5	GaCl <sub>3</sub>	大部分は 12 が観察された
6	In(OTf) <sub>3</sub>	実質的に分解
7	InI <sub>3</sub>	完全な転化、純粋な反応
8	InBr <sub>3</sub>	遅い反応
9	InCl <sub>3</sub>	大部分は 12 が観察された
10	Sc(OTf) <sub>3</sub>	遅い反応
11	Cu(OTf) <sub>2</sub>	12 しか観察されなかった
12	TFA	12 しか観察されなかった
13	TfOH	完全な転化、不純物は分離が困難

<sup>a</sup>10 mol%の触媒、2 当量の 9a、5 当量の 10a、rt、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。

<sup>b</sup>溶媒として EtOAc の代わりにトルエン。

<sup>c</sup>溶媒として THF または Et<sub>2</sub>O。

<sup>d</sup>ジアステレオ選択性は、生成物が (<sup>1</sup>H NMR 分光法によって決定されたように) 観察された全反応において 3:1~5:1 であった。

## 【 0 0 6 3 】

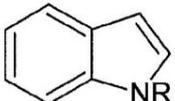
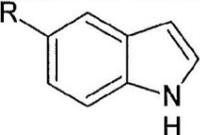
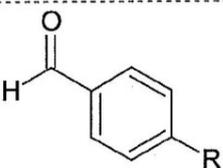
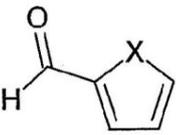
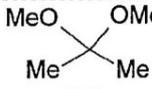
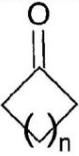
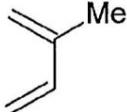
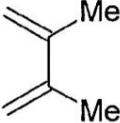
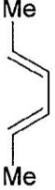
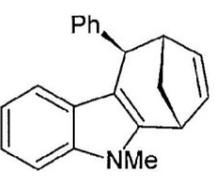
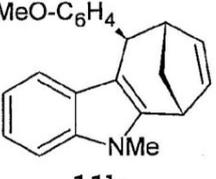
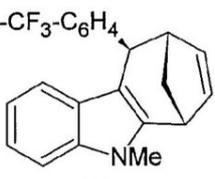
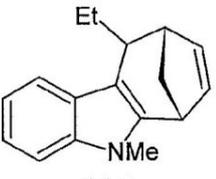
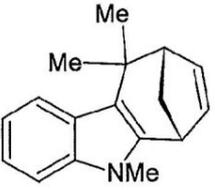
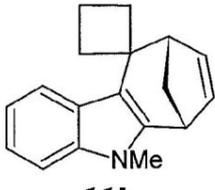
表 1 からはっきりとわかるように、Ga(OTf)<sub>3</sub> と GaBr<sub>3</sub> との両方とも、所望の反応を促進するのに有効であった。Ga(OTf)<sub>3</sub> は、定性的に、より反応性の高い触媒であった。しかし、それはまた、11a からの分離が難しい副生成物 (GaBr<sub>3</sub> の使用では形成されなかった) も生じさせたので、転換物の範囲を、GaBr<sub>3</sub> を使用して分析した。InI<sub>3</sub> もまた有効であったが、いくつかの他のルイス酸 (エントリー 6 ~ 11) は、遅い反応速度またはアルコール 12 の量を変動させるといいうずれかの結果であった。

## 【 0 0 6 4 】

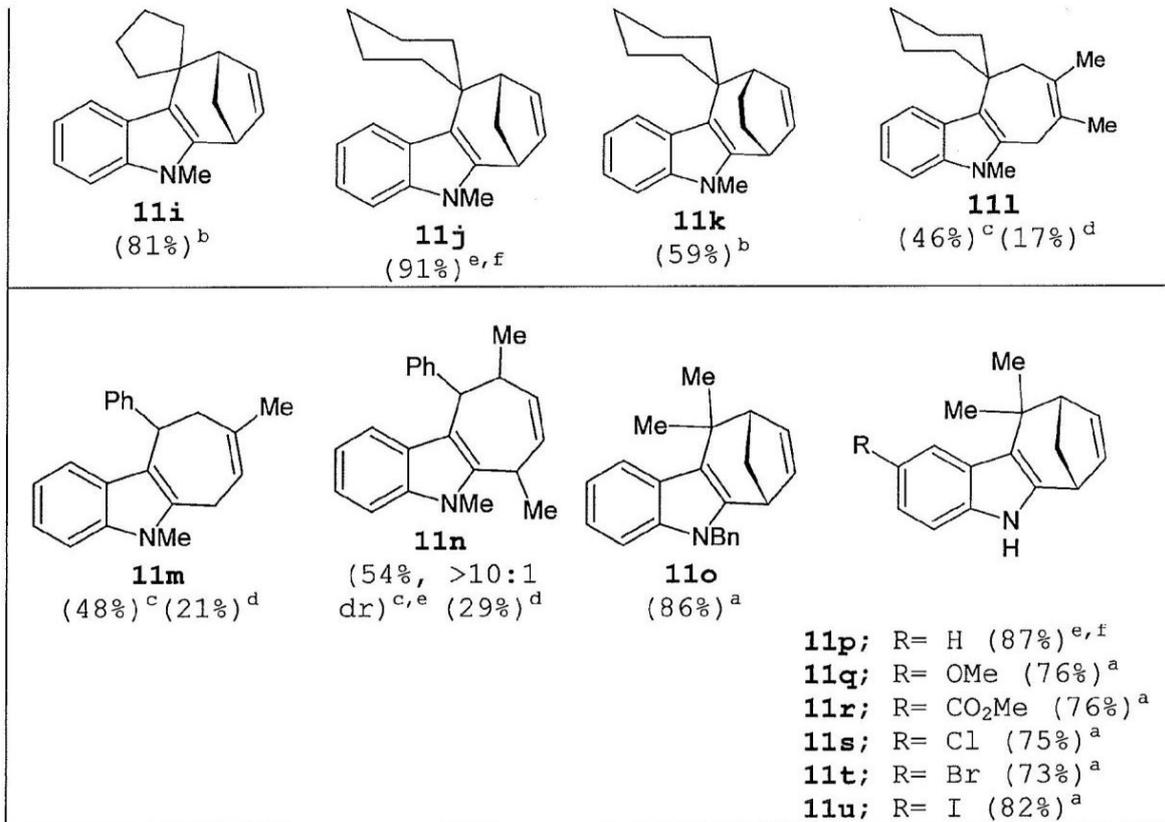
3 成分系 (4 + 3) 環化付加反応の範囲は極めて広がった (表 2)。インドール 8a ~ e、アルデヒド 9a ~ e および 16、アセタール 15、ケトン 17a ~ c、ならびに、ジエン 10a ~ e を含む多様な組み合わせを査定した。反応は、N-H インドール、ならびに、窒素でのアルキル化に対して耐性であった。アルデヒド、ケトンおよびアセタールは、適切な求電子性の成分であった。インドール成分もしくはカルボニル成分のいずれかの電子求引基または電子供与基は、混合可能であった。8d、9b および 9d ~ e 等の電子が豊富な基質は、反応速度を加速するよう見えた。より少ない反応性基質 (11i、11k ~ 11n) により、Ga(OTf)<sub>3</sub> の使用は、より高い収率およびより短い反応時間を達成するために有益であった。11s ~ u におけるハロゲン化物の存在によって、遷移金属で触媒されるクロスカップリング反応を通したインドール中核部の付加的同化 (additional elaboration) のための従来の処理が提案される。

【表 2 - 1】

表 2

 <p><b>8a</b>; R = Me <b>8b</b>; R = Bn <b>8c</b>; R = H</p>		 <p><b>8d</b>; R = MeO <b>8e</b>; R = MeO<sub>2</sub>C <b>8f-h</b>; R = Cl, Br, I</p>			
 <p><b>9a</b>; R = H <b>9b</b>; R = MeO <b>9c</b>; R = CF<sub>3</sub></p>	 <p><b>9d</b>; X = O <b>9e</b>; X = S</p>	 <p><b>15</b></p>	 <p><b>17a</b>; n = 1 <b>17b</b>; n = 2 <b>17c</b>; n = 3</p>	10	
 <p><b>10a</b></p>	 <p><b>10b</b></p>	 <p><b>10c</b></p>	 <p><b>10d</b></p>	 <p><b>10e</b></p>	20
 <p><b>11a</b> (94%, 4:1 dr)<sup>a</sup></p>	 <p><b>11b</b> (75%, 10:1 dr)<sup>a</sup></p>	 <p><b>11c</b> (85%, 2:1 dr)<sup>a</sup></p>	 <p><b>11d</b> (83%, &gt;10:1 dr)<sup>a</sup></p>	30	
 <p><b>11e</b> (83%, 10:1 dr)<sup>a</sup></p>	 <p><b>11f</b> (82%, 1:1 dr)<sup>a</sup></p>	 <p><b>11g</b> (94%)<sup>a</sup></p>	 <p><b>11h</b> (84%)<sup>a</sup></p>	40	

【表 2 - 2】



<sup>a</sup>インドール(1当量)、求電子試薬(2当量)、ジエン(5当量)、GaBr<sub>3</sub>(10 mol%)、RT。

<sup>b</sup>インドール(1当量)、求電子試薬(2当量)、ジエン(5当量)、Ga(OTf)<sub>3</sub>(10 mole%)、RT。

<sup>c</sup>インドール(1当量)、求電子試薬(1.1当量)、ジエン(5当量)、Ga(OTf)<sub>3</sub>(20 mole%)、RT。

<sup>d</sup>20% TfOHを用いた収率。

<sup>e</sup>単結晶X線分析によって確認された構造。

<sup>f</sup>2 mmolのスケール、5 mol%のGaBr<sub>3</sub>、他は全て同じ。

## 【0065】

生成物 11a ~ f において、ジアステレオ選択性が、> 10 : 1 ~ 1 : 1 の範囲で観察された。電子不足かつ直鎖のアルキル基質が、より低い選択性で生成物を供給したのに対して、電子が豊富なアルデヒドは、最も高い選択性でカップリングしたように見えた。非対称性ジエンであるイソプレン(10c)の使用を試験したとき、所望の生成物 11m が、単一の位置異性体として単離された。11j、11n および 11p の構造を、単結晶 X 線結晶構造解析により確認した。

## 【0066】

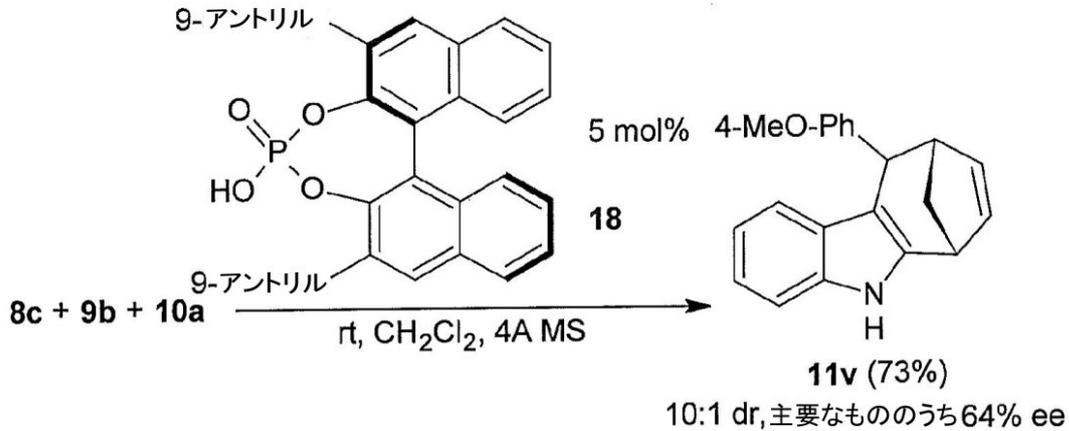
この反応のメカニズムを洞察するため、密度汎関数理論(DFT)計算を、Jaguar プログラム中で実行される M06 汎関数(Zhao & Truhlar (2008) Acc. Chem. Res. 41:157; Zhao & Truhlar (2003) Theor. Chem. Acc. 120:215) and the 6-311G\*\*++ basis set (Krishnan, et al. (1980) J. Chem. Phys. 72:650; McLean & Chandler (1980) J. Chem. Phys. 72:5639; Clark, et al. (1983) J. Comput. Chem. 4:294; Frisch, et al. (1984) J. Chem. Phys. 80:3265) を使用して実施した。シクロペンタジエン(10a)とインドール(8c)由来のインドリルカチオンおよびケタール 15 との反応において、最も低いエネルギー経路を、2ステッププロセスとして同定した。協奏ペリ環状反応よりむしろ、最初にインドリルカチオンの末端炭素と末端ジエン炭素との間に C - C 結合が形成され、その後、7員環が閉じたことによって、中間体が形成された。両段階の遷移状態を決め、全体の反応自由エネルギーのプロフィールを描いた。関連する(4+3)反応が提案されたとおりに、メカニズムが、段階を追って観察された(Winne, et al. (2011) supra)。

例 2 : キラルリン酸で触媒された、シクロヘプタ[b]インドールの合成

## 【0067】

この転換物のエナンチオ選択的バリエーションを発展させるための研究もまた始めた。この分析によって、キラルリン酸18が、インドール(8c)とアニスアルデヒド(9b)および(10)との反応を触媒し、所望の生成物11vが64% ee (eq 1)で供給されたことが示された(スキーム4)。

## 【化11】



## 【0068】

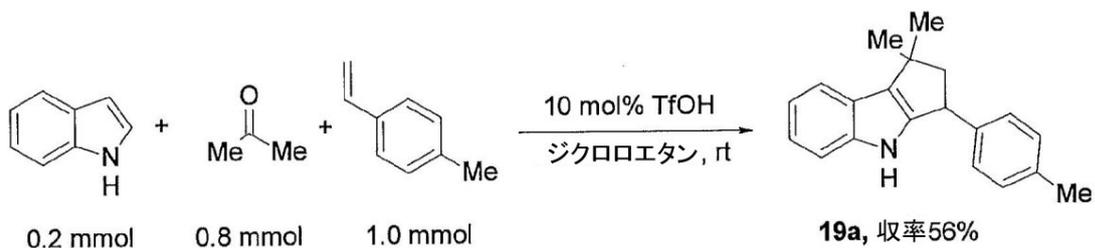
いくつかのキラルGa(III)複合体およびキラルIn(III)複合体は知られており(Li, et al. (2005) Adv. Synth. Catal. 347:1247; Li, et al. (2002) Chem Commun. 2994; Lv, et al. (2011) Angew. Chem. Int. Ed. 50:6612; Teo, et al. (2005) Org. Lett. 7:2743; Gutierrez, et al. (2011) Org. Lett. 13:5754)、高いeeで転換を促進するのに利用されている。したがって、これらの触媒は、標題の反応の合成において使用してもよい。

例3: ルイス酸およびブレンステッド酸で触媒された、シクロペンタ[b]インドールの合成

## 【0069】

シクロペンタ[b]インドールもまた、本発明の方法を使用して合成した。スキーム5および6は、TfOHを用いて調製した、例となる2種のシクロペンタ[b]インドールの合成を解説するものである。

## 【化12】



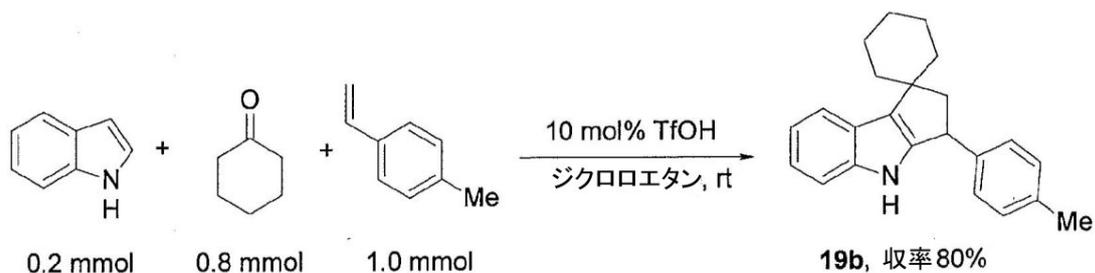
10

20

30

40

## 【化13】



スキーム6

10

## 【0070】

表3は、追加した化合物の例と、TfOHを使用したそれら夫々の収率とを提供するものである。

## 【表3-1】

表3

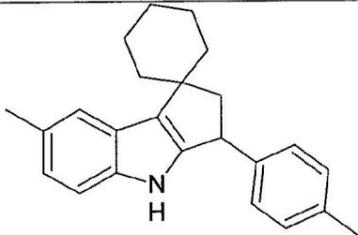
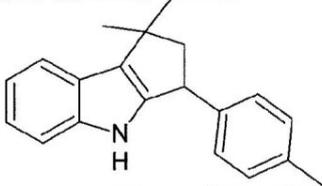
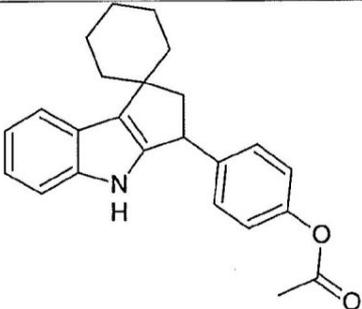
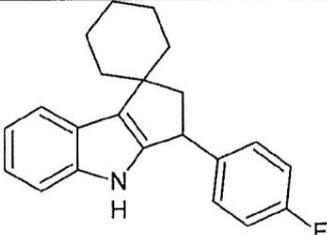
化合物	生成物	TfOHを用いた収率	反応時間
<b>19c</b>		80%	40 min.
<b>19d</b>		62%	1時間
<b>19e</b>		64%	3時間
<b>19f</b>		64%	3時間

20

30

40

【表 3 - 2】

19g		83%	15 min.
19h		52%	1時間
19i		58%	40 min.
19j		50%	2時間

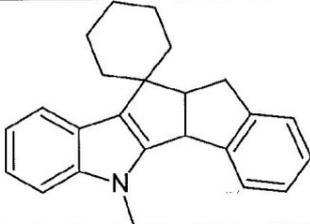
反応条件：溶媒としてのジクロロエタン中、室温で、1当量のインドール、4当量のケトン、5当量のアルケン、0.5当量のTfOH。

【0071】

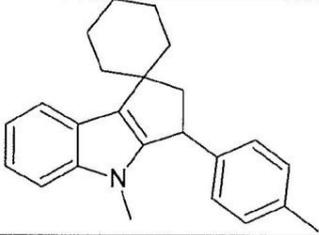
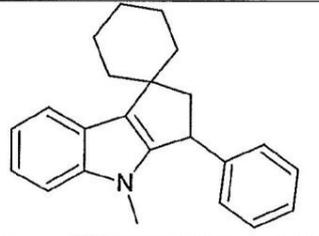
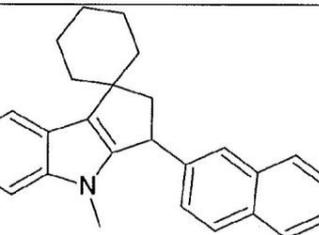
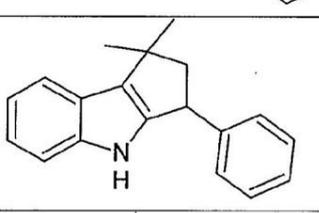
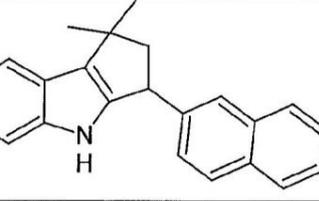
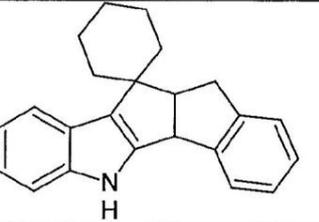
Bi(OTf)<sub>3</sub>を使用した類似の反応において、追加してシクロペンタ[b]インドールを合成した(表4)。

【表4-1】

表4

化合物	化合物	Bi(OTf) <sub>3</sub> を用いた収率
19k <sup>a</sup>		51%

【表 4 - 2】

19l <sup>d</sup>		46%
19m <sup>c</sup>		51%
19n <sup>b</sup>		13%
19o <sup>c</sup>		41%
19p <sup>c</sup>		25%
19q <sup>c</sup>		32%

<sup>a</sup>10%の触媒を使用；<sup>b</sup>15%の触媒を使用；<sup>c</sup>20%の触媒を使用、40°C。

## 【0072】

スキーム7は、Ga(OTf)<sub>3</sub>を用いて調製された、他の例となるシクロペンタ[b]インドールの合成を解説したものである。

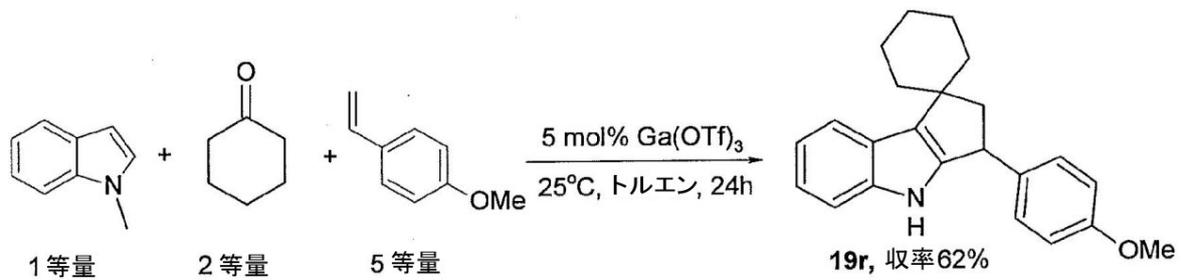
10

20

30

40

## 【化14】



スキーム7

10

## 【0073】

シクロペンタ[*b*]インドールの調製における In(OTf)<sub>3</sub> の使用もまた実証した(表5)。

## 【表5】

表5

化合物	生成物	In(OTf) <sub>3</sub> を用いた収率
19s		64%
19t <sup>a</sup>		65%

20

<sup>a</sup>10%の触媒、40°C。

例4: in vitro活性

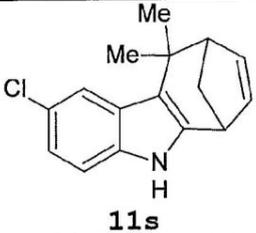
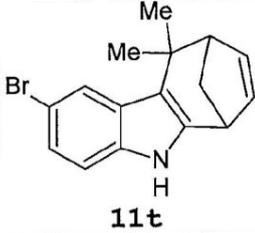
## 【0074】

本発明の選択化合物を、PD<sup>2</sup> and TD<sup>2</sup> Screening Panel (Eli Lilly & Company) を使用して、K-Ras Wnt 合成致死、抗血管新生活性、Wnt 経路調節活性、インスリンおよびGLP-1の分泌調節活性、GPR119受容体アゴニスト活性、mGlu2Rアンタゴニスト活性、CGRP受容体アンタゴニスト活性、アペリン受容体アゴニスト活性、および、ヘキソキナーゼ2阻害活性について、スクリーニングした。Lee, et al. (2011) J. Biomol. Screen. 16:588-602を参照。この分析の結果を、表6に提示する。

30

【表 6 - 1】

表 6

活性	アッセイ	化合物	
		 11s	 11t
K-Ras Wnt	HCT116 KrasSL 阻害% @0.2 μM @2 μM @20 μM	2.3% -38% 96.4%	5.3% -11.5% 103.9%
	RKO KrasSL 阻害% @0.2 μM @2 μM @20 μM	-2.8%* 14.4%* 101.7%*	-5.8%* 17.6%* 102.2%*
	Colo320 KrasSL 阻害% @0.2 μM @2 μM @20 μM	33.3% 15.8 150.3%	-6.6% 23.1% 151.5%
	SNU-C1 KrasSL 阻害% @0.2 μM @2 μM @20 μM	15.7% 5.5% 106.4%	-1% -19.1% 107.2%
抗血管新生	血管 (Angio Tube) 領域 阻害% @2 μM @10 μM	21.7% 21.8%	8% 38%
Wnt 経路	Osteo bCat 刺激% @2 μM @10 μM	1.3% 9.3%	1.8% 5.5%
インスリン分泌	分泌 Hi Gluc 刺激% @2 μM @10 μM	-1.2% 15.8%	0.1% 19.1%
GLP-1 分泌	hNCI GLP-1 分泌 刺激% @2 μM @20 μM EC <sub>50</sub> (μM)	-1.7% 108% 34.828	0% 35.2% 29.052
GPR 119 受容体 アゴニスト	hGPR119 アゴニズム 刺激%	-5.1%	-2.3%

10

20

30

40

【表 6 - 2】

	@10 $\mu$ M		
mGlu2R アンタゴニスト	hMGLUR2 阻害% @50 $\mu$ M	-20.4%	-19.7%
CGRP アンタゴニスト	hCGRP1 アンタゴニズム 阻害% @30 $\mu$ M IC <sub>50</sub> (nM)	77.1% 0	67.7% 0
アペリン受容体 アゴニスト	hアペリン アゴニズム 刺激% @30 $\mu$ M	-46.2%	-52.8%
ヘキソナーゼ 2 インヒビター	hHK2 ADP-FP 阻害% @20 $\mu$ M	5.5%	3.2%

\*3回の独立した実験の平均。 ^ 3回の独立した実験の平均。

## 【 0 0 7 5 】

この分析によって、化合物 11 s および 11 t が、夫々 35  $\mu$ M および 29  $\mu$ M の EC<sub>50</sub> 値で、GLP-1 の分泌および / または生成への刺激活性と、CGRP 受容体への阻害活性との両方を呈したことが、示された。

## 【 0 0 7 6 】

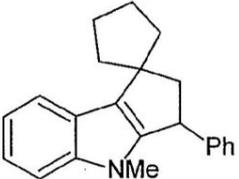
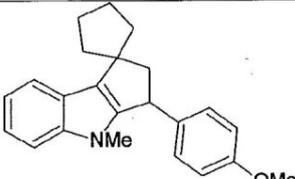
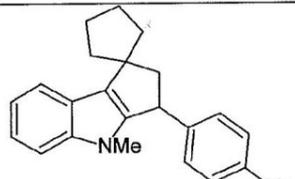
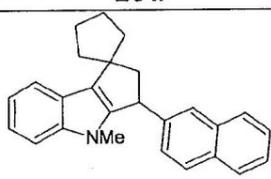
先の結果を踏まえると、GLP-1 分泌 (単点 (SP) および濃度反応曲線 (CRC) ) をモニタするために hNCI-H716 および mSTC-1 の細胞株を使用する追加の表現型アッセイならびに下垂体細胞を用いた二次アッセイを実行した。これらのアッセイの結果を表 7 に提示する。

## 【表 7 - 1】

表 7

化合物	一次 SP hNCI-H716 (% Stim.)		一次 CRC		下垂体細胞 (成長ホルモン分泌、 刺激%)	
			hNCI- H716	mSTC- 1		
	@ 2 $\mu$ M	@ 20 $\mu$ M	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	@ 3.3 $\mu$ M	@ 11 $\mu$ M
<b>11a</b>	-2.8	-0.5				
<b>11b</b>	-0.5	-2.4				
<b>11c</b>	1	0.7				
<b>11d</b>	-2.5	-1				
<b>11e</b>	-0.5	-2.4				
<b>11f</b>	-1.1	-2.4				

【表 7 - 2】

11g	-0.8	-2.7				
11h	-2.2	-3.3				
11i	0	-6				
11j	-0.3	-3.3				
11k	3.1	-1.9				
11l	-2	-3.3				
11m	-2.2	-1				
11n	10.3	-3.5				
11o	-0.3	-2.1				
11p	-0.5	23.3				
11q	1.3	5.9				
11r	-1.1	13.4				
11u	0	57	>40.0 14.7 24.5	2.0 3.2	9.3 14.5	6.5 -15.2
11t	0	35.2	29.1 17.6 16.4	2.4 4.1 2.2	-12.6 -7.1	2.4 -8.1
11s	-1.7	108	34.8 33.5 23.2	1.9 3.6 5.0	-10.0 -17.7	-22.6 -37.6
 19u	-0.8	-3.8				
 19v	-2	-2.4				
 19w	-0.8	-1.9				
 19x	-3.1	-3.3				

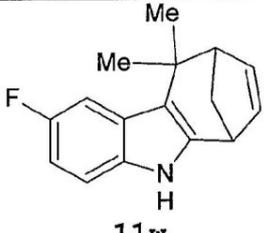
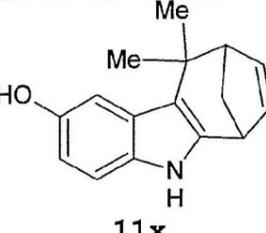
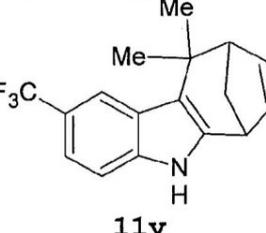
10

20

30

40

【表 7 - 3】

 <p>11w</p>	1.4	41.3				
 <p>11x</p>	3.4	-0.8				
 <p>11y</p>	-0.4	55.9				

10

20

## 例 5 : 動物モデルにおける in vitro 活性

## 【 0 0 7 7 】

マウスを、食物のないクリーンケージ中に置くことによって、終夜（16時間）絶食させた。翌日、全てのマウスの重さを量り、類似の体重の群に割り当てた。化合物を、時間依存的様式で投薬し、心筋棒(cardiac stick)を、投薬後0.25、0.50および3.00時間（オプション1）で、または投薬後0.5、1.5、3および6時間（オプション2）で、CO<sub>2</sub> 安楽死させられたマウスに対し行った。心筋棒からの血液（600 + μL）を、インヒビター（DPP4インヒビターおよびアプロチニン）とともにEDTA-血漿管中に置き、氷上で保管した。血漿を遠心分離により分離し、化合物暴露および3つまでのアナライトのために分取し、これには全長GIP、GLP-1（7~36）アミドおよび/または全長PYYが含まれる。GLP-1、GIPおよび/またはPYYのためのプレートを、従来のキットを使用して分析しつつ、化合物暴露のためのプレートを、吸収、分布、代謝および排出のために分析する。その結果得られた生データを、濃度曲線下面積分析（AUC）を描くために使用する。

30

## 例 6 : ヒト対象における in vitro 活性

## 【 0 0 7 8 】

10時間絶食した健全なボランティアに、十二指腸管による経腸栄養法を施す。各ボランティアに、異なる4日（A~D）に、2つの異なる流動食（食物塊(bolus)、55~65ml）を与える。

40

A日：50mlグリセロール+5mlエタノール中のテスト化合物

B日：50mlグリセロール+5mlエタノール中のオレイン酸（1.54g）（=A日の対照）

C日：50mlグリセロール+5mlエタノール中のテスト化合物（2g）+グルコース（水10ml中10~20g）

D日：50mlグリセロール+5mlエタノール中のオレイン酸（1.54g）+グルコース（水10ml中10~20g）（=C日の対照）

## 【 0 0 7 9 】

血液試料を、-15分、-10分、0分、10分、20分、30分、40分、50分、

50

60分、75分、90分、120分、150分、180および240分で回収する。加えて、1 mLの試料を、15分および30分で、十二指腸内腔から回収する。インスリン値およびC-ペプチド値を、血清で測定し；グルコース、GLP-1、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）、グルカゴン、ペプチド-YYおよびコレシストキニンを、血漿で測定し；ならびに、十二指腸試料中のビリルビン値を測定する。これらのアッセイのための方法は、当該技術分野において知られている。例えば、Hojberg, et al. (2008) Diabet. Med. 25:1268-1275を参照。GLP-1分泌および/または生成は、本明細書中に記載の化合物を与えられた対象において刺激するものと期待される。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D 209/96	(2006.01)	C 0 7 D	209/96	C S P

(31)優先権主張番号 61/757,876

(32)優先日 平成25年1月29日(2013.1.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

合議体

審判長 佐藤 健史

審判官 富永 保

審判官 関 美祝

(56)参考文献 国際公開第2004/069831(WO, A1)  
 特開2010-135689(JP, A)  
 国際公開第02/42304(WO, A2)  
 米国特許第4755505(US, A)  
 国際公開第2012/041953(WO, A1)  
 国際公開第2012/054526(WO, A2)  
 米国特許第3931288(US, A)  
 国際公開第2004/063156(WO, A1)  
 米国特許第3696118(US, A)  
 J. Am. Chem. Soc., (2003), 125(32), pp. 9578 - 9579  
 J. Org. Chem., (1971), 36(13), pp. 1759 - 1764  
 J. Org. Chem., (1990), 55(19), pp. 5368 - 5374  
 Bioorg. Med. Chem. Lett., (2010), 20, pp. 7516 - 7520  
 Tetrahedron, (1989), 45(17), pp. 5549 - 5564  
 Tetrahedron, (1992), 48(4), pp. 759 - 768  
 J. Org. Chem., (1996), 61(21), pp. 7558 - 7563  
 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1995), pp. 1127 - 1130  
 Tetrahedron, (2005), 61, pp. 1715 - 1722  
 Bioorg. Med. Chem. Lett., (2011), 21, pp. 5992 - 5994  
 Journal of Molecular Catalysis, (1989), 57, pp. 91 - 103  
 Angew. Chem. Int. Ed., (2011), 50, pp. 11990 - 11993  
 Angew. Chem. Int. Ed., (2012), 51, pp. 10390 - 10393  
 Acc. Chem. Res., (2001), 34(7), pp. 595 - 605  
 Adv. Synth. Catal., (2011), 353, pp. 1125 - 1134  
 Org. Lett., (2008), 10(4), pp. 573 - 576

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAplus/REGISTRY(STN)