

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7049349号

(P7049349)

(45)発行日 令和4年4月6日(2022.4.6)

(24)登録日 令和4年3月29日(2022.3.29)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 241/20 (2006.01)

C 0 7 D 241/20

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/04

請求項の数 11 (全53頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-540030(P2019-540030)

(86)(22)出願日 平成30年1月22日(2018.1.22)

(65)公表番号 特表2020-505393(P2020-505393
A)

(43)公表日 令和2年2月20日(2020.2.20)

(86)国際出願番号 PCT/EP2018/051385

(87)国際公開番号 WO2018/138028

(87)国際公開日 平成30年8月2日(2018.8.2)

審査請求日 令和2年11月24日(2020.11.24)

(31)優先権主張番号 17153386.2

(32)優先日 平成29年1月26日(2017.1.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 503385923

ベーリンガー インゲルハイム インター
ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
シュレンクテル ハフツングドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
ハイム アム ライン ピンガー シュトラ
ーセ 1 7 3

(74)代理人 100094569

弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100103610

弁理士 吉 田 和彦

(74)代理人 100109070

弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

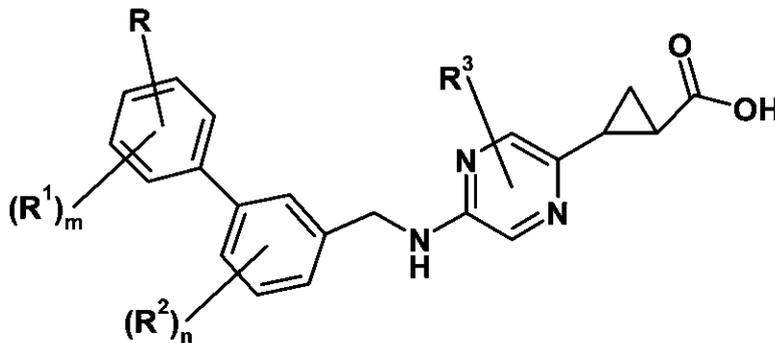
(54)【発明の名称】 ベンジルアミノピラジニルシクロプロパンカルボン酸、その医薬組成物及び使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)

【化1】



I

(式中、

Rは、

H、F、Cl、Br、I、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロ
アルキル、NC-、HNRN-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-NRN-C(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-N
RN-C(=O)-、ヘテロシクリル-NRN-C(=O)-、ヘテロアリール-NRN-C(=O)-、HOOC-、C₁

-4-アルキル-O-C(=O)-、O₂N-、HR^N-、C₁₋₄-アルキル-R^N-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)NR^N-、C₃₋₆-シクロアルキル-C(=O)NR^N-、ヘテロシクリル-C(=O)NR^N-、ヘテロアリール-C(=O)NR^N-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂NR^N-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)₂NR^N-、ヘテロシクリル-S(=O)₂NR^N-、ヘテロアリール-S(=O)₂NR^N-、HO-、C₁₋₆-アルキル-O-、HOOC-C₁₋₃-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル-O-、ヘテロシクリル-C₁₋₃-アルキル-O-、フェニル-C₁₋₃-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリール-O-、C₁₋₄-アルキル-S-、C₃₋₆-シクロアルキル-S-、ヘテロシクリル-S-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)-、ヘテロシクリル-S(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル-S(=O)₂-、フェニル-S(=O)₂-、ヘテロアリール-S(=O)₂-、HNR^N-S(=O)₂-、C₁₋₄-アルキル-NR^N-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリールから成る群より選択され、
ここで、Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、かつ任意に、Cl、C₁₋₃-アルキル、NC-、(R^N)₂N-、HO-、C₁₋₃-アルキル-O-、及びC₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよく；並びに

10

Rを形成する基内の各フェニル及びヘテロアリール基又は下位基は、任意に、F、Cl、C₁₋₃-アルキル、HF₂C-、F₃C-、NC-、(R^N)₂N-、HO-、C₁₋₃-アルキル-O-、F₃C-O-、及びC₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-から独立に選択される1~5個の置換基で置換されていてもよく；
Rを形成する基内の各ヘテロシクリル基又は下位基は、

1個のCH₂基が-NR^N-又は-O-に置き換えられているシクロブチル基；

20

1個のCH₂が-C(=O)-、-NR^N-、-O-、-S-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基；

1個のCH₂基が-NR^N-若しくは-O-に置き換えられ、第2のCH₂基が-NR^N-、-C(=O)-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基；及び

2個のCH₂基が-NR^N-に置き換えられているか又は1個のCH₂基が-NR^N-に置き換えられ、もう一方のCH₂基が-O-に置き換えられ、かつ第3のCH₂基が-C(=O)-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基から選択され；

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基又は下位基は、

30

テトラゾリルと、=N-、-NR^N-、-O-、及び-S-から互いに独立に選択される1、2、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5又は6員ヘテロ芳香環とから選択され、

ここで、-HC=N-単位を含有するヘテロ芳香族基では、この基は任意に-NR^N-C(=O)-に置き換えられていてもよく；

1個以上のNH基を有するヘテロアリール及びヘテロシクリル環では、前記NH基のそれぞれがNR^Nに置き換えられており；

R¹は、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-、HO-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル、NC-、HO-、C₁₋₄-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、C₁₋₄-アルキル-S-、C₁₋₄-アルキル-S(O)-、及びC₁₋₄-アルキル-S(O)₂-から成る群より選択され、

40

ここで、R¹を形成する基内のいずれのアルキル及びシクロアルキル基又は下位基も任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、かつmが2、3又は4の場合、複数のR¹は同一又は異なっていてよく；

mは、1、2、3、及び4から選択される整数であり；

R²は、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、NC-、及びC₁₋₄-アルキルオキシから成る群より選択され、

ここで、R²を形成する基内のいずれのアルキル基又は下位基も任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、かつnが2又は3の場合、複数のR²は同一又は異なっていてよく；

R³は、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、NC-、及びC₁₋₄-アルキル-O-から成る群より選択され、

50

ここで、R³を形成する基内の各アルキル基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく；

nは、1、2、及び3から選択される整数であり；

R^Nは、H、C₁₋₄-アルキル、HO-C₁₋₄-アルキル-(H₂C)-、C₁₋₃-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-NH-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-N(C₁₋₄-アルキル)-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-O-C(=O)-、及びC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-から成る群より互いに独立に選択され、

ここで、R^Nを形成する基内の各アルキル基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく；

前記いずれの定義においても、特に断りのない限り、いずれのアルキル基又は下位基も直鎖であるか又は分岐してよい)

10

の化合物又はその塩。

【請求項2】

Rが、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、NC-、H₂N-C(=O)-、C₁₋₃-アルキル-NR^N-C(=O)-、H OOC-、H₂N-、C₁₋₃-アルキル-C(=O)NR^N-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂NR^N-、HO-、C₁₋₅-アルキル-O-、HOOC-CH₂-O-、C₃-シクロアルキル-H₂C-O-、ヘテロシクリル-CH₂-O-、フェニル-CH₂-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリール-O-、ヘテロシクリル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから成る群より選択され、

ここで、Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、かつ任意に、Cl、H₃C-、NC-、R^NHN-、HO-、H₃C-O-、及びH₃C-S(=O)₂-から選択される1個の基で置換されていてもよく；

20

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基又は下位基は、任意に、F、Cl、H₃C-、F₃C-、NC-、(R^N)₂N-、HO-、H₃C-O-、F₃C-O-、及びH₃C-S(=O)₂-から独立に選択される1~2個の置換基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロシクリル又は下位基は、

1個のCH₂基が-NR^N-又は-O-に置き換えられているシクロブチル基；

1個のCH₂基が-C(=O)-、-NR^N-、-O-、-S-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基

30

から選択され；

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基又は下位基は、テトラゾリルと、=N-、-NH-、O及びSから互いに独立に選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香環と、1又は2個の=N-原子を含有する6員ヘテロ芳香環とから選択され、

ここで、-HC=N-単位は、任意に-NH-C(=O)-に置き換えられていてもよく；

かつRについて言及し、1個以上のNHを含有するヘテロアリール及びヘテロシクリル基又は下位基のそれぞれにおいて、前記NH基はNR^Nに置き換えられている、

請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項3】

Rが、H、F、Cl、NC-、H₂NC(=O)-、H₃CNH-C(=O)-、(H₃C)₂N-C(=O)-、HOOC-、H₂N-、HO-；

40

任意に1個以上のFで置換されていてもよく、又は任意にHO-で一置換されていてもよいC₁₋₃-アルキル；

任意にNC-で一置換されていてもよいシクロプロピル；

任意にC₁₋₄-アルキル、HOOC-、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル、又はフェニルで一置換されていてもよいH₃C-O-

(任意にH₃C-O-に付着されたC₁₋₄-アルキル基は、任意にNC-、HO-又はH₃C-S(=O)₂-で一置換されていてもよく、かつ

前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピ

50

ラニル、及び1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル基は、任意にH₃C-又はHO-で一置換されていてもよい)；

シクロプロピル-H₂C-O-、シクロプロピル-O-、テトラヒドロフラニル-O-及びテトラヒドロピラニル-O-；並びに

ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジン-2-オニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジン-2-オニル、及びピリミジン-4-オニルから選択されるヘテロアリアル基

(前記ヘテロアリアル基は、それぞれ任意にH₃C-又はH₃C-O-で一置換されていてもよく、かつ

前記ヘテロアリアル基中の各H-N基は、任意にH₃C-N又は(H₃C)₂C(OH)-H₂C-Nに置き換えられていてもよい)

から成る群より選択される、

請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項4】

R¹がH、F、Cl、H₃C-、H₃C-H₂C-、(H₃C)₂HC-、F₃C-、NC-、及びH₃C-O-であり；
mが2であり；

R²がH、F、又はF₃C-であり；

nが2であり；かつ

R³がHである、

請求項1、2又は3に記載の化合物又はその塩。

【請求項5】

R¹がH又はH₃C-である、

請求項1、2、3又は4に記載の化合物又はその塩。

【請求項6】

Rが、H、F、Cl、NC-、H₂NC(=O)-、H₃CNH-C(=O)-、(H₃C)₂N-C(=O)-、HOOC-、H₂N-、HO-；

任意に1個以上のFで置換されていてもよく、又は任意にHO-で一置換されていてもよいC₁-3-アルキル；

任意にNC-で一置換されていてもよいシクロプロピル；

任意にC₁-4-アルキル、HOOC-、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル、又はフェニルで一置換されていてもよいH₃C-O-

(任意にH₃C-O-に付着されたC₁-4-アルキル基は、任意にNC-、HO-又はH₃C-S(=O)₂-で一置換されていてもよく、かつ

前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、及び1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル基は、任意にH₃C-又はHO-で一置換されていてもよい)；

シクロプロピル-H₂C-O-、シクロプロピル-O-、テトラヒドロフラニル-O-及びテトラヒドロピラニル-O-；並びに

ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジン-2-オニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジン-2-オニル、及びピリミジン-4-オニルから選択されるヘテロアリアル基

(前記ヘテロアリアル基は、それぞれ任意にH₃C-又はH₃C-O-で一置換されていてもよく、かつ

前記ヘテロアリアル基中の各H-N基は、任意にH₃C-N又は(H₃C)₂C(OH)-H₂C-Nに置き換えられていてもよい)

から成る群より選択され；

R¹が、H、F、Cl、H₃C-、H₃C-H₂C-、(H₃C)₂HC-、F₃C-、NC-、及びH₃C-O-から成る群より選択され；

mが2であり；

10

20

30

40

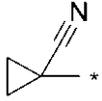
50

R²がH、F、又はF₃C-であり；
 nが2であり；かつ
 R³がHである、
 請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項7】

Rが、
 H、F、Cl、H₃C-、H₃C-H₂C-、(H₃C)₂CH-、

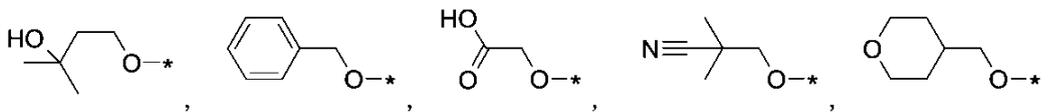
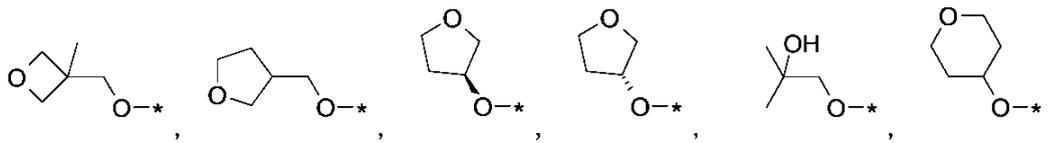
【化2】



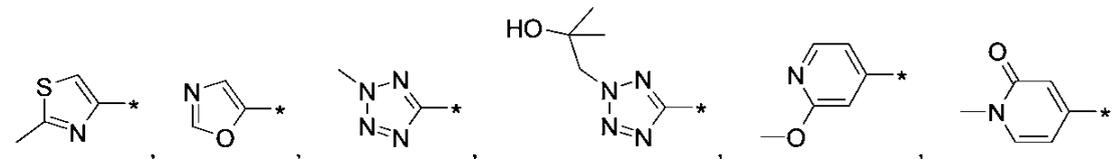
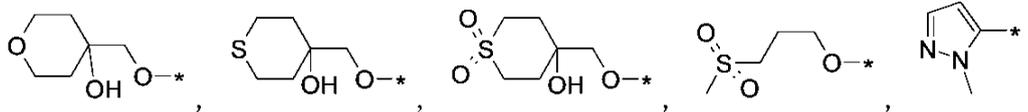
10

、F₃C-、HOCH₂-、NC-、H₂N-C(=O)-、H₃C-NH-C(=O)-、(H₃C)₂N-C(=O)-、HOOC-、
 H₂N-、HO-、H₃C-O-、シクロプロピル-H₂C-O-、F₃C-O-、シクロプロピル-O-

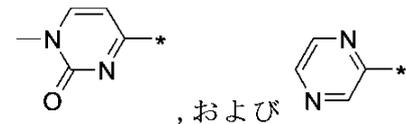
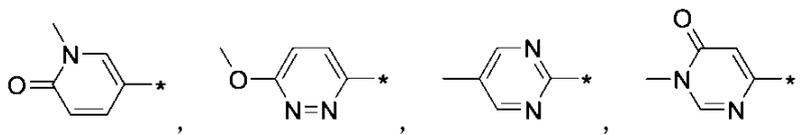
【化3】



20



30



40

(式中、アスタリスク(-*)は、付着部位ノ点を示す)

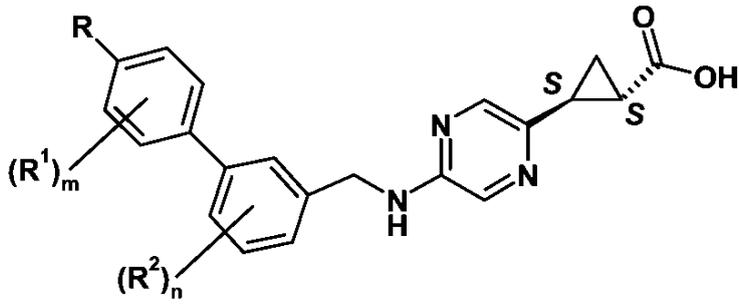
から成る群より選択され；
 R¹が、H又はH₃C-であり；
 mが2であり；
 R²が、H、F、又はF₃C-であり；
 nが2であり；かつ
 R³がHである、
 請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項8】

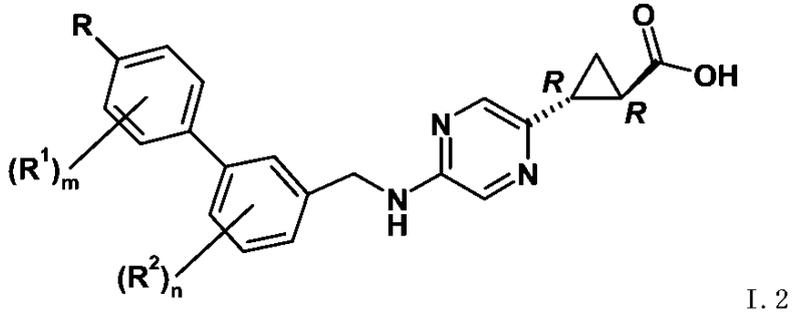
下記式I.1、I.2、I.3、I.4、I.5、又はI.6

50

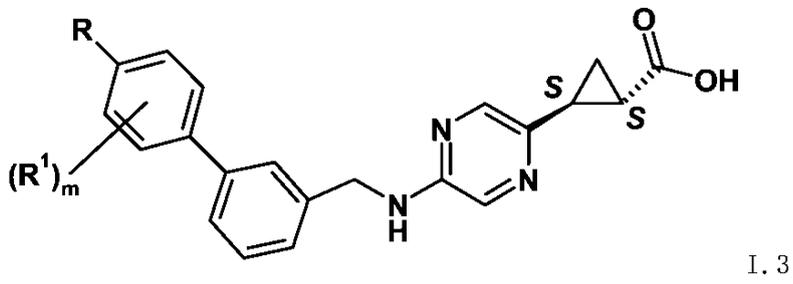
【化 4】



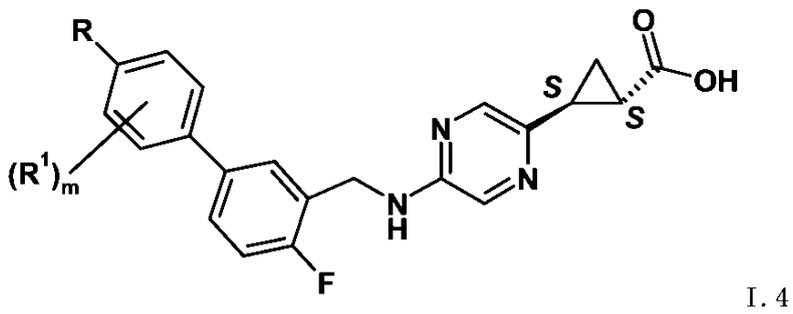
10



20



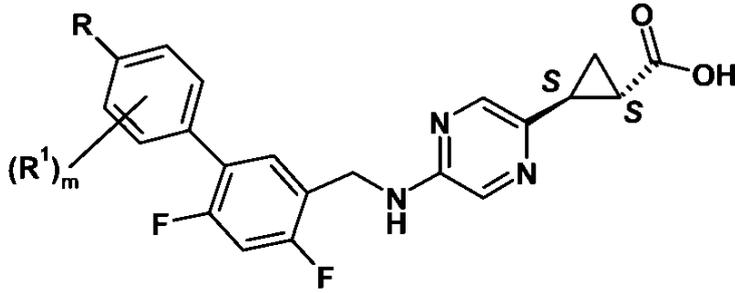
30



40

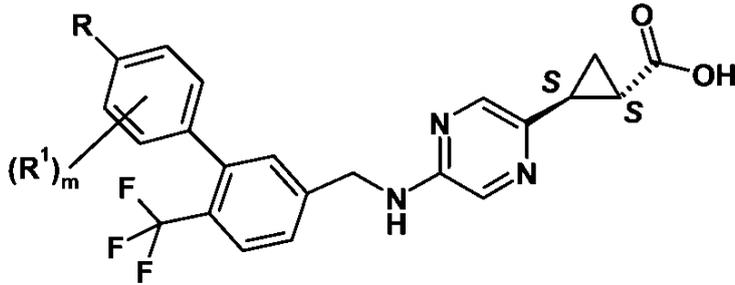
50

【化5】



I. 5

10



I. 6

20

に示す構造及び立体化学を有する、
請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項9】

請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項10】

請求項1～8のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又はその1種以上の医薬的に許容される塩を含み、任意に1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と共に含んでいてもよい、医薬組成物。

【請求項11】

2型糖尿病、インスリン抵抗性、肥満症、心血管疾患又は脂質異常症等の予防及び/又は治療に使用するための、請求項10に記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、Gタンパク質共役受容体40(GPR40、遊離脂肪酸受容体FFAR1としても知られる)のアゴニストである新規ベンジルアミノピラジニルシクロプロパンカルボン酸、それらの調製方法、これらの化合物を含有する医薬組成物並びにGPR40の機能の調節によって影響され得る疾患の予防及び/又は治療のためのそれらの医学的使用に関する。特に、本発明の医薬組成物は、代謝疾患、例えば糖尿病、より詳細には2型糖尿病、並びに該疾患と関連する状態、例えばインスリン抵抗性、肥満症、心血管疾患及び脂質異常症等の予防及び/又は治療に適している。

40

【背景技術】

【0002】

発明の背景

代謝疾患は、異常な代謝プロセスに起因する疾患であり、遺伝性酵素異常が原因の先天性であるか或いは内分泌器官の疾患又は代謝的に重要な臓器、例えば肝臓若しくは膵臓の不全症が原因の後天性のどちらかであり得る。

糖尿病は、複数の原因因子に由来する疾患状態又はプロセスであり、結果として臓器への

50

損傷及び代謝プロセスの機能障害を伴う慢性高血糖症と定義される。その病因論に応じて、絶対的(インスリン分泌の欠如又は低下)が原因であるか又はインスリンの相対的欠如が原因である数形態の糖尿病に区別される。1型糖尿病I(IDDM、インスリン依存性糖尿病)は、一般的に20歳未満の青年に発症する。それは自己免疫が病因と想定され、インスリン合成に関与しているランゲルハンス島のその後の細胞の破壊を伴う膵島炎につながる。さらに、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA; Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001)では自己免疫発作が原因で細胞が破壊される。残存膵島細胞によって産生されるインスリンの量は少な過ぎ、結果として血糖値上昇(高血糖症)となる。2型糖尿病は、一般的により高齢で発症する。2型糖尿病は、とりわけ肝臓及び骨格筋内におけるインスリンへの抵抗性に関連するが、ランゲルハンス島の欠陥とも関連する。高い血糖値(及び高い血中脂質値も)は次に細胞機能障害及び細胞アポトーシス増加をもたらす。

10

【0003】

持続的又は十分にコントロールされない高血糖は広範な病理を伴う。今日の一般的な抗糖尿病薬は高血糖値及び低血糖値の発生を完全に予防するのに十分に血糖値をコントロールしないので、糖尿病は非常に身体障害性の疾患である。範囲外の血糖値は有毒であり、長期合併症、例えば網膜症、腎症、神経障害及び末梢血管疾患を引き起こす。糖尿病の人は実質的にそのリスクがある肥満症、高血圧症、脳卒中、心疾患及び高脂血症等の関連状態の宿主もいる。

肥満症は、心血管疾患、高血圧症、糖尿病、高脂血症及び死亡率上昇等のフォローアップ疾患のリスク増加を伴う。糖尿病(インスリン抵抗性)及び肥満症は、いくつかの疾患間の連鎖と定義される「代謝症候群」(症候群X、インスリン抵抗性症候群、又は死の四重奏とも呼ばれる)の一部である。これらは同一患者に起こることが多く、2型糖尿病及び心血管疾患の発症の主なリスク因子である。2型糖尿病、心臓病、及び代謝症候群の他の出来事を治療するためには脂質レベル及びグルコースレベルのコントロールが必要であると示唆されている(例えば、Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002参照)。

20

【0004】

遊離脂肪酸受容体GPR40(FFAR、FFAR1、又はFFA1のいずれかとも呼ばれる)は、細胞表面受容体であり、初めていわゆるオーファン受容体、すなわち対応タンパク質における7つの推定膜貫通領域の存在予測に基づいたリガンド不明の受容体であると同定されたGタンパク質共役受容体の遺伝子スーパーファミリーのメンバーである(Sawzdargo et al. (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239: 543-547)。GPR40は、いくつかの特定の細胞型：膵細胞及びインスリン分泌細胞系、並びに腸内分泌細胞、味覚細胞で高度に発現されることが分かっており、免疫細胞、脾細胞、並びにヒト及びサルで高度に発現されると報告されている。一方、各種鎖長の脂肪酸は、GPR40の内因性リガンドとなると考えられ、その活性化は主に細胞内シグナル伝達Gタンパク質のGqファミリーの調節及びカルシウムレベル上昇の同時誘導に関連するが、cAMPの細胞内レベルを調節するためのGsタンパク質及びGiタンパク質の活性化も報告されている。GPR40は、特に長鎖FFA、特にオレアート、並びにPPAR アゴニストロシグリタゾンによって活性化される。

30

【0005】

GPR40のアクチベーターとして働く脂肪酸は、インスリン分泌細胞内で発現するGPR40受容体を介したインスリンの血漿グルコース誘導分泌上昇を増大させると認識されている(Itoh et al. (2003) Nature 422: 173-176; Briscoe et al. (2003) J. Biol. Chem. 278: 11303-11311; Kotarsky et al. (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun. 301: 406-410)。初期議論にもかかわらず、GPR40アゴニストの使用は、糖尿病の治療のためにインスリン放出を増やすのに適しているようである(例えばDiabetes 2008, 57, 2211; J. Med. Chem. 2007, 50, 2807参照)。典型的に、長期糖尿病治療は膵島活性の漸減につながり、その結果、長期間の治療後に2型糖尿病患者は、代わりに毎日のインスリン注射による治療を必要とする。GPR40アゴニストは、膵島機能を回復させるか又は保存する潜在力を有し得るので、GPR40アゴニストは、2型糖尿病患者の膵島機能の低下

40

50

及び損失を遅らせるか又は予防し得るという点でも有益であり得る。

【0006】

インクレチンGLP-1(グルカゴン様ペプチド1)及びGIP(グルコース依存性インスリン分泌刺激ペプチド；胃抑制ペプチドとしても知られる)はインスリン分泌を刺激し、DPP-4によってインピボで迅速に不活性化されることが確立されている。これらのペプチジルホルモンは、小腸の上皮にある内分泌細胞によって分泌される。これらの内分泌細胞が消化管内腔中のグルコース濃度の上昇を感知すると、それらはインクレチン放出のトリガーとして作用する。インクレチンは、血行路を経て膵臓内の細胞に運ばれ、食事を消化することから生じる血中グルコースの増加を予想して細胞にさらなるインスリンを分泌させる。CCK、GLP-1、GIP、PYY、及びもしかすると他のものを含め、腸内分泌細胞からのインクレチンの放出に対するGPR40の調節役割を指摘するさらなる研究は、GPR40モジュレーターが例えばインスリン放出へのGLP-1及びもしかするとGIPの相乗作用によって間接的にも膵細胞からのインスリン放出増加に寄与し得ること、並びに他の遊離インクレチンは代謝疾患へのGPR40調節の全体的に有益な貢献にも寄与し得ることを示唆する。インクレチンの血漿レベルの上昇によるインスリン放出へのGPR40調節の間接的寄与は、インクレチン分解の原因である酵素の阻害薬、例えばDPP-4の阻害薬の同時投与によってさらに増大され得る。

10

インスリン不均衡は、2型糖尿病、重症代謝疾患等の状態をもたらす。インスリン分泌を調節する際のGPR40機能の調節は、GPR40機能を調節できる治療薬が糖尿病等の障害並びに該疾患と関連する状態、例えばインスリン抵抗性、肥満症、心血管疾患及び脂質異常症等の治療に役立ち得ることを指し示す。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的

本発明の目的は、以下に式Iの化合物として記載する新規化合物、特に、Gタンパク質共役受容体GPR40に対して活性であり、とりわけGタンパク質共役受容体GPR40のアゴニストである新規ベンジルアミノピラジニルシクロプロパンカルボン酸を提供することである。本発明のさらなる目的は、インピトロ及び/又はインピボでGタンパク質共役受容体GPR40への活性化作用を有し、かつ薬物としてそれらを使用するのに適した薬理的及び薬物動態学的特性を持つ新規化合物、特に新規ベンジルアミノピラジニルシクロプロパンカルボン酸を提供することである。

30

本発明のさらなる目的は、特に代謝障害、例えば糖尿病、脂質異常症及び/又は肥満症の治療に有効なGPR40アゴニストを提供することである。

本発明のさらなる目的は、患者のGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、本発明の少なくとも1種の化合物を含む医薬組成物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、本発明の少なくとも1種の化合物と1種以上の追加治療薬の組み合わせを提供することである。

40

当業者には、前述及び下記の説明並びに実施例によって本発明のさらなる目的が明らかになる。

GPR40モジュレーターは技術上周知であり、例えば、WO 2004/041266(EP 1 559 422)、WO 2007/033002、WO 2009/157418、及びWO 2013/178575に開示された化合物である。本発明のベンジルアミノピラジニルシクロプロパンカルボン酸は、いくつかの利点、例えば効力増強、高い代謝安定性及び/又は化学的安定性、高い選択性及び耐容性、溶解度向上、並びに安定塩を形成する可能性等を提供することができる。

【課題を解決するための手段】

【0008】

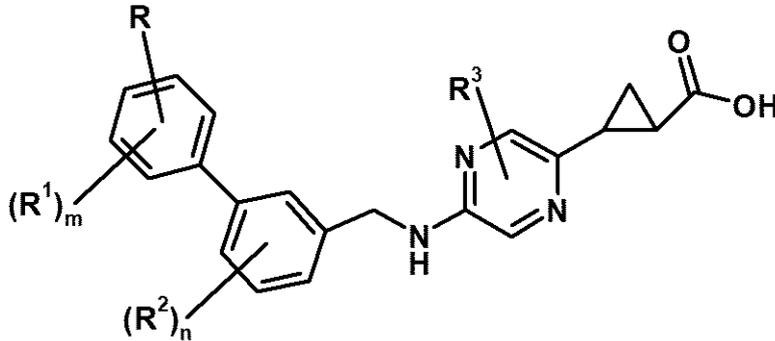
発明の概要

50

第一態様では、本発明は、下記式

【0009】

【化1】



10

I

【0010】

(式中、

Rは、

H、F、Cl、Br、I、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、NC-、HNR^N-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-NR^N-C(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-NR^N-C(=O)-、ヘテロシクリル-NR^N-C(=O)-、ヘテロアリール-NR^N-C(=O)-、HOOC-、C₁₋₄-アルキル-O-C(=O)-、O₂N-、HR^N、C₁₋₄-アルキル-R^N-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)NR^N-、C₃₋₆-シクロアルキル-C(=O)NR^N-、ヘテロシクリル-C(=O)-NR^N-、ヘテロアリール-C(=O)NR^N-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂NR^N-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)₂NR^N-、ヘテロシクリル-S(=O)₂NR^N-、ヘテロアリール-S(=O)₂NR^N-、HO-、C₁₋₆-アルキル-O-、HOOC-C₁₋₃-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル-O-、ヘテロシクリル-C₁₋₃-アルキル-O-、フェニル-C₁₋₃-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリール-O-、C₁₋₄-アルキル-S-、C₃₋₆-シクロアルキル-S-、ヘテロシクリル-S-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)-、ヘテロシクリル-S(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル-S(=O)₂-、フェニル-S(=O)₂-、ヘテロアリール-S(=O)₂-、HNR^N-S(=O)₂-、C₁₋₄-アルキル-NR^N-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリールから成る群R-G1より選択され、

20

30

ここで、Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、かつ任意に、Cl、C₁₋₃-アルキル、NC-、(R^N)₂N-、HO-、C₁₋₃-アルキル-O-、及びC₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよく；並びに

Rを形成する基内の各フェニル及びヘテロアリール基又は下位基は、任意に、F、Cl、C₁₋₃-アルキル、HF₂C-、F₃C-、NC-、(R^N)₂N-、HO-、C₁₋₃-アルキル-O-、F₃C-O-、及びC₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-から独立に選択される1~5個の置換基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロシクリル基又は下位基は、

1個のCH₂基が-NR^N-又は-O-に置き換えられているシクロブチル基；

1個のCH₂が-C(=O)-、-NR^N-、-O-、-S-、若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基；

1個のCH₂基が-NR^N-若しくは-O-に置き換えられ、第2のCH₂基が-NR^N-、-C(=O)-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基；及び

2個のCH₂基が-NR^N-に置き換えられているか又は1個のCH₂基が-NR^N-に置き換えられ、もう一方のCH₂基が-O-に置き換えられ、かつ第3のCH₂基が-C(=O)-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基から選択され；

40

50

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基又は下位基は、

テトラゾリルと、=N-、-NRN-、-O-、及び-S-から互いに独立に選択される1、2、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5又は6員ヘテロ芳香環とから選択され、

ここで、-HC=N-単位を含有するヘテロ芳香族基では、この基は任意に-NRN-C(=O)-に置き換えられていてもよく；

1個以上のNH基を有するヘテロアリール及びヘテロシクリル環では、前記NH基のそれぞれがNRNに置き換えられており；

R¹は、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-、HO-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル、NC-、HO-、C₁₋₄-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、C₁₋₄-アルキル-S-、C₁₋₄-アルキル-S(O)-、及びC₁₋₄-アルキル-S(O)₂-から成る群R¹-G₁より選択され、

10

ここで、R¹を形成する基内のいずれのアルキル及びシクロアルキル基又は下位基も任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、かつmが2、3又は4の場合、複数のR¹は同一又は異なっていてよく；

mは、1、2、3、及び4から選択される整数であり；

R²は、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、NC-、及びC₁₋₄-アルキルオキシから成る群R²-G₁より選択され、

ここで、R²を形成する基内のいずれのアルキル基又は下位基も任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、かつnが2又は3の場合、複数のR²は同一又は異なっていてよく；

R³は、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、NC-、及びC₁₋₄-アルキル-O-から成る群R³-G₁より選択され、

20

ここで、R³を形成する基内の各アルキル基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく；

nは、1、2、及び3から選択される整数であり；

R^Nは、H、C₁₋₄-アルキル、HO-C₁₋₄-アルキル-(H₂C)-、C₁₋₃-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-NH-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-N(C₁₋₄-アルキル)-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-O-C(=O)-、及びC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-から成る群R^N-G₁より互いに独立に選択され、

ここで、R^Nを形成する基内の各アルキル基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく；

30

前述のいずれの定義においても、特に断りのない限り、いずれのアルキル基又は下位基も直鎖であるか又は分岐していてもよい)

の化合物、

そのイソ型、互変異性体、立体異性体、代謝物、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、及び塩、特に無機酸若しくは有機酸又は無機塩基若しくは有機塩基とのその生理学的に許容される塩、或いはその組み合わせに関する。

【0011】

定義内で使用する拡張子-G_nは、それぞれの置換基の種数nを特定するつもりである。例えば、R-G₁は種数1の置換基Rを規定する。

「任意に1個以上のF原子で置換されていてもよい」という表現は、それぞれの基又は下位部分の炭素原子に結合しているH原子がF原子に置き換えられていないか又は1個から連続的に全てのH原子、好ましくは1~5個のH原子、さらに好ましくは1~3個のH原子がF原子に置き換えられていてもよいことを意味する。

40

さらなる態様では本発明は、本発明の一般式Iの1種以上の化合物又はその1種以上の医薬的に許容される塩を、場合により1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。

さらなる態様では本発明は、治療を必要とする患者のGタンパク質共役受容体GPR40を活性化することによって媒介される疾患又は状態の治療方法において、一般式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩を患者に投与することを特徴とする方法に関する。

本発明の別の態様によれば、治療を必要とする患者の糖尿病、脂質異常症及び/又は肥満

50

症等の代謝疾患又は障害の治療方法において、治療的に有効な量の一般式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩を患者に投与することを特徴とする方法が提供される。

本発明の別の態様によれば、前述及び後述の治療方法用薬物の製造のための一般式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩の使用が提供される。

本発明の別の態様によれば、前述及び後述の治療方法に使用するための一般式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。

【0012】

さらなる態様では本発明は、患者のGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法であって、該治療を必要とする患者に治療的に有効な量の一般式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩を、治療的に有効な量の1種以上の追加治療薬と組み合わせて投与する工程を含む方法を提供する。

10

さらなる態様では本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療のための一般式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩の、1種以上の追加治療薬と組み合わせた使用に関する。

さらなる態様では本発明は、一般式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩及び1種以上の追加治療薬を、場合により1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。

当業者には前述及び後述の明細及び実験パートから本発明の他の態様が明らかになる。

【発明を実施するための形態】

【0013】

20

詳細な説明

特に断りのない限り、基、残基及び置換基、特にR、R¹、R²、R³、m及びnは、上記及び後記定義どおりである。化合物中に残基、置換基、又は基が数回現れる場合、それらは同一又は異なる意味を有し得る。本発明の化合物の個々の基及び置換基のいくつかの好ましい意味を以下に与える。これらの定義のいずれもそれぞれ互いに組み合わせてよい。

【0014】

R :

R-G1 :

基Rは、好ましくは前述の定義どおりの群R-G1から選択される。

R-G2 :

30

別の実施形態では基Rは、

H、F、Cl、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、NC-、HNR^N-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-NR^N-C(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-NR^N-C(=O)-、ヘテロシクリル-NR^N-C(=O)-、HOOC-、HR^{NN}-、C₁₋₄-アルキル-R^{NN}-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)NR^N-、C₃₋₆-シクロアルキル-C(=O)NR^N-、ヘテロシクリル-C(=O)NR^N-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂NR^N-、HO-、C₁₋₆-アルキル-O-、HOOC-(C₁₋₂-アルキル)-O-、C₃-シクロアルキル-H₂C-O-、ヘテロシクリル-C₁₋₂-アルキル-O-、フェニル-C₁₋₂-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリール-O-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-、C₃₋₆-シクロアルキル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル-S(=O)₂-、HNR^N-S(=O)₂-、C₁₋₄-アルキル-NR^N-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから成る群R-G2より選択され、

40

ここで、Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、かつ任意に、Cl、H₃C-、NC-、R^NHN-、HO-、H₃C-O-、及びH₃C-S(=O)₂-から独立に選択される1~2個の基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基又は下位基は、任意に、F、Cl、H₃C-、F₃C-、NC-、(R^N)₂N-、HO-、H₃C-O-、F₃C-O-、及びH₃C-S(=O)₂-から独立に選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロシクリル基又は下位基は、

1個のCH₂基が-NR^N-又は-O-に置き換えられているシクロブチル基；

1個のCH₂基が-C(=O)-、-NR^N-、-O-、-S-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1

50

個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基；
 1個のCH₂基が-NR^N-若しくは-O-に置き換えられ、第2のCH₂基が-NR^N-、-C(=O)-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基
 から選択され；

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基又は下位基は、
 テトラゾリルと、=N-、-NH-、O及びSから互いに独立に選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香環と、1又は2個の=N-原子を含有する6員ヘテロ芳香環とから選択され、ここで、-HC=N-単位は、任意に-NH-C(=O)-に置き換えられていてもよく；
 かつ1個以上のNHを含有する上記ヘテロアリール及びヘテロシクリル基又は下位基のそれぞれにおいて、前記NH基はNR^Nに置き換えられている。

10

【0015】

R-G3：

別の実施形態では基Rは、H、F、Cl、C₁₋₄-アルキル、NC-、H₂N-C(=O)-、C₁₋₃-アルキル-NR^N-C(=O)-、HOOC-、H₂N-、C₁₋₃-アルキル-C(=O)NR^N-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂NR^N-、HO-、C₁₋₅-アルキル-O-、HOOC-CH₂-O-、C₃-シクロアルキル-H₂C-O-、ヘテロシクリル-CH₂-O-、フェニル-CH₂-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、ヘテロシクリル-O-、ヘテロアリール-O-、ヘテロシクリル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから成る群R-G3より選択され、

ここで、Rを形成する基内の各アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル基又は下位基は、任意に1個以上のF原子で置換されていてもよく、かつ任意に、Cl、H₃C-、NC-、RNHN-、HO-、H₃C-O-、及びH₃C-S(=O)₂-から選択される1個の基で置換されていてもよく；

20

Rを形成する基内の各ヘテロアリール基又は下位基は、任意に、F、Cl、H₃C-、F₃C-、NC-、(R^N)₂N-、HO-、H₃C-O-、F₃C-O-、及びH₃C-S(=O)₂-から独立に選択される1~2個の置換基で置換されていてもよく；

Rを形成する基内の各ヘテロシクリル又は下位基は、

1個CH₂基が-NR^N-又は-O-に置き換えられているシクロブチル基；

1個のCH₂基が-C(=O)-、-NR^N-、-O-、-S-若しくは-S(=O)₂-に置き換えられ及び/又は1個のCH基がNに置き換えられているC₅₋₆-シクロアルキル基

30

から選択され；

Rを形成する基内のヘテロアリール基又は下位基は、テトラゾリルと、n=N-、-NH-、O及びSから互いに独立に選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香環と、1又は2個の=N-原子を含有する6員ヘテロ芳香環とから選択され、ここで、-HC=N-単位は、任意に-NH-C(=O)-に置き換えられていてもよく；

かつ1個以上のNHを含有するR-G3下で言及した各ヘテロアリール及びヘテロシクリル基又は下位基において、前記NH基はNR^Nに置き換えられている。

【0016】

R-G4：

別の実施形態によれば基Rは、下記：から成る群R-G4より選択され、

40

H、F、Cl、NC-、H₂NC(=O)-、H₃CNH-C(=O)-、(H₃C)₂N-C(=O)-、HOOC-、H₂N-、HO-；

任意に1個以上のFで置換されていてもよく、又は任意にHO-で置換されていてもよいC₁₋₃-アルキル；

任意にNC-で一置換されていてもよいシクロプロピル；

任意にC₁₋₄-アルキル、HOOC-、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル、又はフェニルで一置換されていてもよいH₃C-O-

(任意にH₃C-O-に付着されたC₁₋₄-アルキル基は、任意にNC-、HO-又はH₃C-S(=O)₂-で一置換されていてもよく、かつ

50

前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、及び1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル基は、任意に H_3C- 又は $HO-$ で一置換されていてもよい)；

シクロプロピル- H_2C-O- 、シクロプロピル- $O-$ 、テトラヒドロフラニル- $O-$ 及びテトラヒドロピラニル- $O-$ ；並びに

ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジン-2-オニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジン-2-オニル、及びピリミジン-4-オニルから選択されるヘテロアリアル基

(前記ヘテロアリアル基は、それぞれ任意に H_3C- 又は H_3C-O- で一置換されていてもよく、かつ

前記ヘテロアリアル基中の各 $H-N$ 基は、任意に H_3C-N 又は $(H_3C)_2C(OH)-H_2C-N$ に置き換えられていてもよい)

から成る群R-G4より選択される。

【0017】

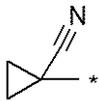
R-G5：

別の実施形態では、基Rは、

H、F、Cl、 H_3C- 、 H_3C-H_2C- 、 $(H_3C)_2CH-$ 、

【0018】

【化2】



【0019】

、 F_3C- 、 $HOCH_2-$ 、 $NC-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 $H_3C-NH-C(=O)-$ 、 $(H_3C)_2N-C(=O)-$ 、 $HOOC-$ 、 H_2N- 、 $HO-$ 、 H_3C-O- 、シクロプロピル- H_2C-O- 、 F_3C-O- 、シクロプロピル- $O-$ 、

【0020】

10

20

30

40

50

R²-G₃ :

別の実施形態では、基R²は、H、F、及びF₃C-から成る群R²-G₃より選択される。

R²-G₄ :

別の実施形態では、基R²は、Hから成る群R²-G₄より選択される。

R²-G₅ :

別の実施形態では、基R²は、Fから成る群R²-G₅より選択される。

R²-G₆ :

別の実施形態では、基R²は、F₃C-から成る群R²-G₅より選択される。

【 0 0 2 4 】

R³ :

10

R³-G₁ :

基R³は、好ましくは前述の定義どおりの群R³-G₁から選択される。

R³-G₂ :

別の実施形態では基R³は、H、H₃C-、及びH₃CO-から成る群R³-G₂より選択される。

R³-G₃ :

別の実施形態では基R³は、Hから成る群R³-G₃より選択される。

【 0 0 2 5 】

R^N :

R^N-G₁ :

20

基R^Nは、好ましくは前述の定義どおりの群R^N-G₁から選択される。

R^N-G₂ :

別の実施形態では基R^Nは、H、C₁₋₃-アルキル、HO-C₁₋₄-アルキル-H₂C-、H₃C-O-C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₃-アルキル-C(=O)-、及びC₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-から成る群R^N-G₂より選択される。

R^N-G₃ :

別の実施形態では基R^Nは、H、H₃C-、HO-C₃-アルキル-H₂C-、H₃C-C(=O)-、及びH₃C-S(=O)₂-から成る群R^N-G₃より選択される。

【 0 0 2 6 】

m :

mは、1、2、3及び4から選択される整数である。

30

好ましくは、mは、1及び2から選択される整数である。

さらに好ましくは、mは2である。

n :

nは、1、2及び3から選択される整数である。

好ましくは、nは、1及び2から選択される整数である。

さらに好ましくは、nは2である。

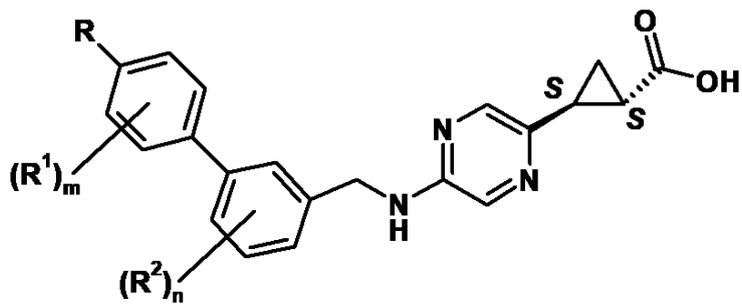
【 0 0 2 7 】

以下に一般式I.1、I.2、I.3、I.4、I.5、及びI.6を用いて式Iの化合物の好ましい実施形態を記載する。これらの化合物には、そのいずれの互変異性体、溶媒和物、水和物及び塩、特にその医薬的に許容される塩をも包含される。

40

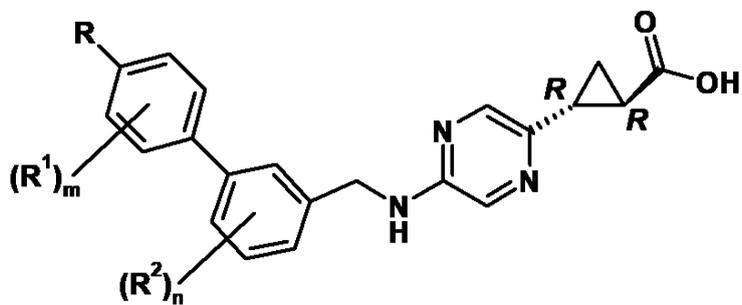
【 0 0 2 8 】

【化 4】



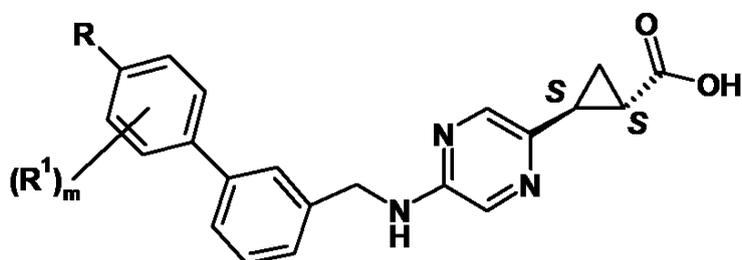
I. 1

10



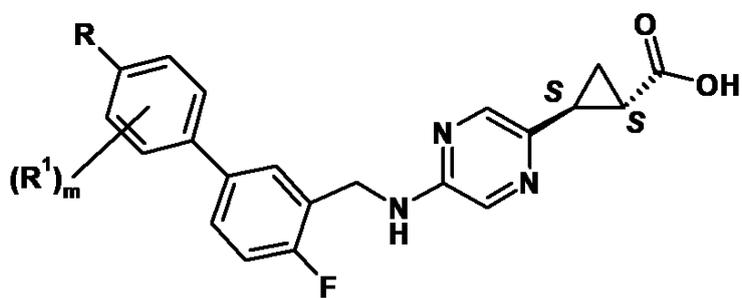
I. 2

20



I. 3

30



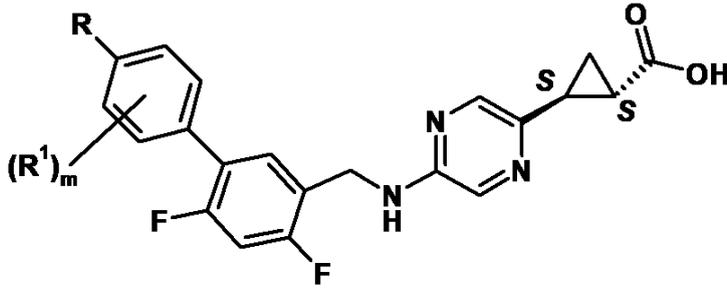
I. 4

【 0 0 2 9 】

40

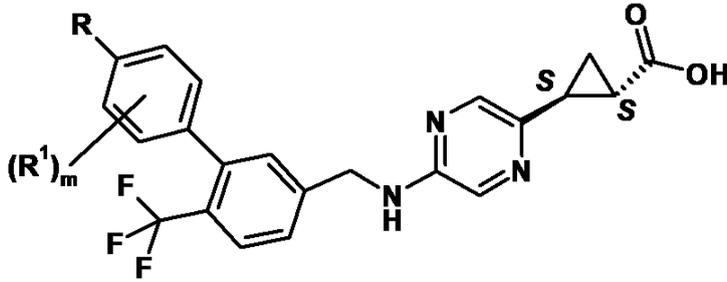
50

【化5】



I. 5

10



I. 6

20

【0030】

本発明の好ましい下位概念の実施形態(E)の例を下表1に示す。表中、各実施形態の各置換基群は前述の定義に従って規定され、式I、I.1、I.2、I.3、I.4、I.5、及びI.6の全ての他の置換基は前述の定義に従って規定される。例えば、R-下の列及びE1の行のエントリー-G1は、実施形態E1において置換基Rが定義名R-G1から選択されることを意味する。一般式に組み込まれた他の可変要素に同じことが同様に当てはまる。

【0031】

表1：

30

40

50

E	R-	R ¹ -	R ² -	R ³ -	R ^N -	m	n
E1	-G1	-G1	-G1	-G1	-G1	1,2,3,4	1,2,3
E2	-G1	-G1	-G1	-G2	-G2	1,2	1,2
E3	-G1	-G1	-G1	-G3	-G3	1,2	1,2
E4	-G1	-G1	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E5	-G1	-G2	-G2	-G3	-G1	1,2	1,2
E6	-G1	-G2	-G2	-G2	-G2	1,2	1,2
E7	-G1	-G2	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E8	-G2	-G1	-G1	-G1	-G1	1,2	1,2
E9	-G3	-G1	-G1	-G1	-G1	1,2	1,2
E10	-G3	-G1	-G2	-G2	-G2	1,2	1,2
E11	-G3	-G2	-G2	-G2	-G2	1,2	1,2
E12	-G2	-G2	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E13	-G3	-G2	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E14	-G1	-G3	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E15	-G1	-G2	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E16	-G1	-G3	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E17	-G1	-G4	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E18	-G2	-G3	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E19	-G2	-G2	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E20	-G2	-G3	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E21	-G2	-G4	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E22	-G3	-G3	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E23	-G3	-G2	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E24	-G3	-G3	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E25	-G3	-G4	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E26	-G4	-G3	-G2	-G3	-	2	1,2
E27	-G4	-G2	-G3	-G3	-	2	1,2
E28	-G4	-G3	-G3	-G3	-	2	1,2
E29	-G4	-G4	-G3	-G3	-	2	1,2
E30	-G5	-G3	-G2	-G3	-	2	1,2
E31	-G5	-G2	-G3	-G3	-	2	1,2
E32	-G5	-G3	-G3	-G3	-	2	1,2
E33	-G5	-G4	-G3	-G3	-	2	1,2

10

20

30

【 0 0 3 2 】

別の実施形態は、

Rが、

H、F、Cl、NC-、H₂NC(=O)-、H₃CNH-C(=O)-、(H₃C)₂N-C(=O)-、HOOC-、H₂N-、HO-；

任意に1個以上のFで置換されていてもよく、又は任意にHO-で一置換されていてもよいC₁-3-アルキル；

任意にNC-で置換されていてもよいシクロプロピル；

任意にC₁-4-アルキル、HOOC-、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル、又はフェニルで一置換されていてもよいH₃C-O-

40

50

(任意にH₃C-O-に付着されたC₁₋₄-アルキル基は、任意にNC-、HO-又はH₃C-S(=O)₂-で置換されていてもよく、かつ

前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、及び1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル基は、任意にH₃C-又はHO-で置換されていてもよい) ;

シクロプロピル-H₂C-O-、シクロプロピル-O-、テトラヒドロフラニル-O-及びテトラヒドロピラニル-O- ; 並びに

ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジン-2-オニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジン-2-オニル、及びピリミジン-4-オニルから選択されるヘテロアリアル

(前記ヘテロアリアル基は、それぞれ任意にH₃C-又はH₃C-O-で置換されていてもよく、かつ

前記ヘテロアリアル基中の各H-N基は、任意にH₃C-N又は(H₃C)₂C(OH)-H₂C-Nに置き換えられていてもよい)

から成る群より選択され;

R¹が、H、F、Cl、H₃C-、H₃C-H₂C-、(H₃C)₂HC-、F₃C-、NC-、及びH₃C-O-から成る群より選択され ;

mが2であり ;

RがH、F、又はF₃C-であり ;

nが2であり ; かつ

R³がHである、

式Iの当該化合物に関する。

【0033】

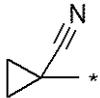
別の実施形態は、

Rが、

H、F、Cl、H₃C-、H₃C-H₂C-、(H₃C)₂CH-

【0034】

【化6】



【0035】

、F₃C-、HOCH₂-、NC-、H₂N-C(=O)-、H₃C-NH-C(=O)-、(H₃C)₂N-C(=O)-、HOOC-、H₂N-、HO-、H₃C-O-、シクロプロピル-H₂C-O-、F₃C-O-、シクロプロピル-O-

【0036】

10

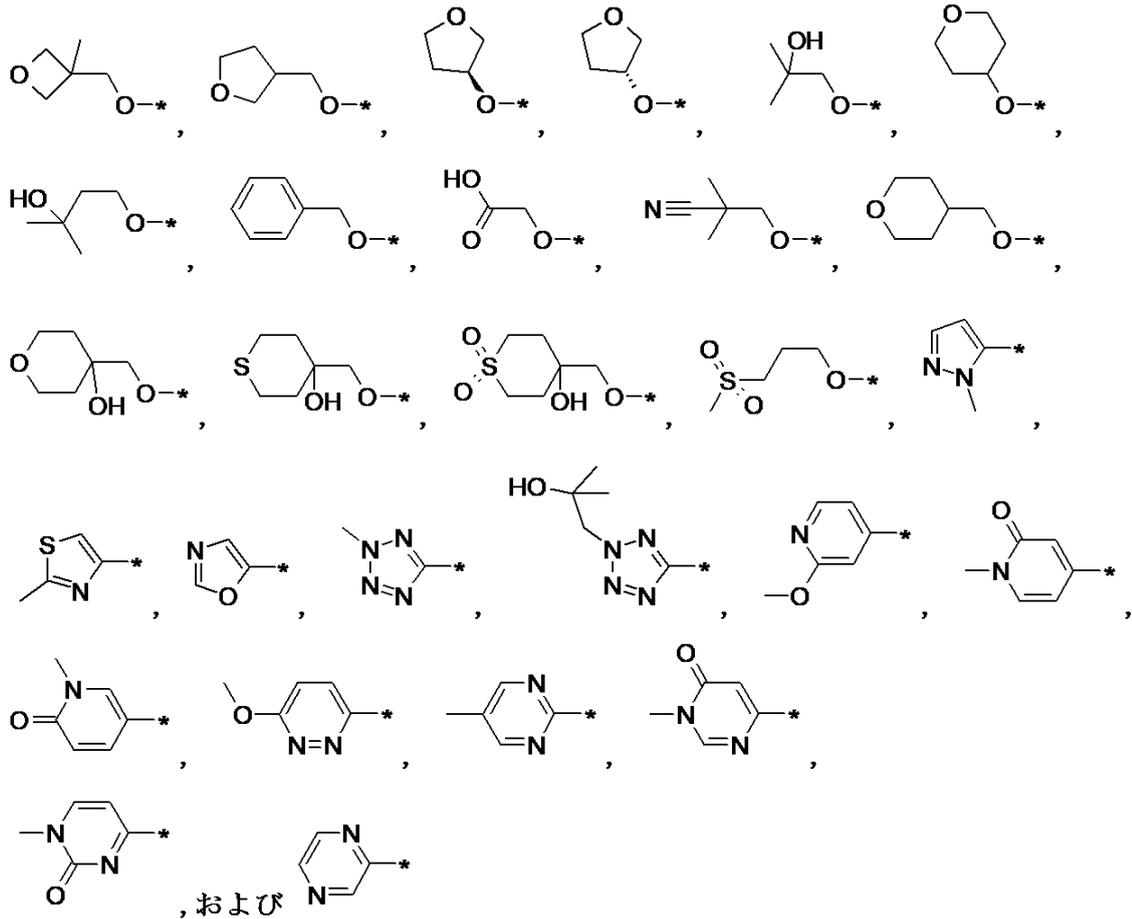
20

30

40

50

【化7】



10

20

【0037】

(式中、アスタリスク(-*)は、付着部位/点を示す)

から成る群より選択され;

R¹がH又はH₃C-であり;

mが2であり;

R²がH、F、又はF₃C-であり;

nが2であり;かつ

R³がHである、

式Iの当該化合物に関する。

【0038】

特に好ましい化合物について、それらの互変異性体及び立体異性体、その塩、又はそのいずれの溶媒和物若しくは水和物をも含め、下記実験セクションに記載する。

本発明の化合物及びそれらの中間体は、当業者に周知であり、かつ有機合成の文献に記載

の合成方法を用いて、例えば“Comprehensive Organic Transformations”, 2nd Edition

on, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, 2010、及び“March's Advanced Organic

Chemistry”, 7th Edition, Michael B. Smith, John Wiley & Sons, 2013に記載

の方法を用いて得ることができる。以下にさらに完全に説明する調製方法、特に実験セク

ションに記載の調製方法に類似して化合物を得るのが好ましい。場合によっては、反応ス

キームを行なう際に採択する順序を変えてよい。当業者に周知であるが、本明細書に詳述

していない、これらの反応の変形を使用してもよい。下記スキームを研究すれば、当業者

には本発明の化合物の一般的調製方法が明らかになる。出発化合物は商業的に入手可能で

あるか或いは文献又は本明細書に記載の方法によって調製可能であり、或いは類似又は同

様の方法で調製可能である。反応を行なう前に、化合物中のいずれの対応官能基も通常の

保護基を用いて保護してよい。これらの保護基は、当業者が精通し、かつ文献、例えば“Pr

30

40

50

Protecting Groups”, 3^d Edition, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005、及び “Protective Groups in Organic Synthesis”, 4^h Edition, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006に記載されている方法を用いて反応順序内の適切な段階で再び切断し得る。

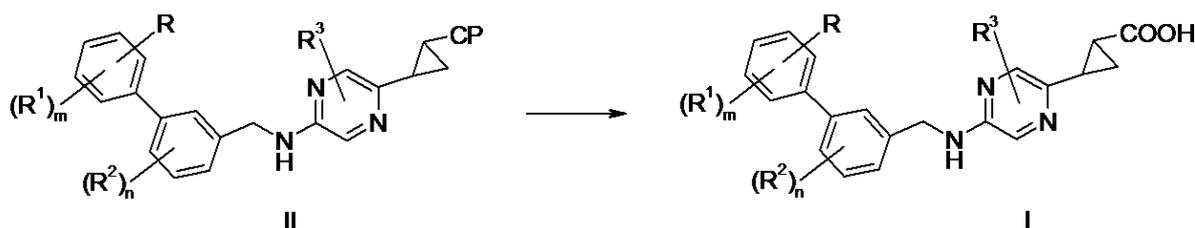
【0039】

本発明の化合物Iは、スキーム1に描写される保護又はマスクされた形態でカルボン酸官能基を有する前駆体IIからアクセスするのが好ましく；R、R¹、R²、R³、m及びnは、前述及び後述の定義どおりの意味を有する。カルボン酸に適した前駆基は、例えば、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、シアノ、オレフィン、オキサゾール、又はチアゾールであり得る。全てのこれらの基は、有機化学文献に記載され、当業者に周知の様々な手段によってカルボン酸官能基に変換されてきた。好ましい前駆基はC₁₋₄-アルキル又はベンジルカルボキシレートであり、それぞれさらにフッ素、メチル、及びノ又はメトキシで一置換又は多置換されていてもよい。これらのエステル基は、塩酸若しくは硫酸等の酸、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、若しくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物で加水分解されてカルボン酸官能基をもたらす得；加水分解は、水及びテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、及びイソプロパノール、又はジメチルスルホキシド等の水性溶媒中、0~120 °Cで行うのが好ましい。tert-ブチルエステルは、酸性条件下、例えば、トリフルオロ酢酸若しくは塩酸を用いて、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、イソプロパノール、若しくは酢酸エチル等の溶媒中で切断するのが好ましい。ベンジルエステルは、遷移金属、好ましくはパラジウム炭素の存在下で水素を用いて切断するのが有利である。メトキシ等の電子供与基を芳香環に有するベンジルエステルは酸化的条件下で除去してもよく；硝酸セリウムアンモニウム(CAN)又は2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノキノン(DDQ)は、この手法によく用いられる2つの試薬である。カルボン酸基は、実験セクションに記載のように、合成の初期段階、例えば、ピリジン部分とベンジルアミノ残基のカップリング又は2つのフェニル下位基のC-Cカップリング前に導入してもよい。

スキーム1：本発明の化合物にアクセスするためのカルボン酸官能基の遊離

【0040】

【化8】



CP = COOHのマスク又は保護された形態、例えば、CO₂C₁₋₄-アルキル、CO₂CH₂アリール、CON(C₁₋₄-アルキル)₂、CN、CH=CH₂、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル

【0041】

化合物IIは、ベンジルアミンIIIと、カルボン酸基又はその前駆基を有するピラジンIVとから得ることができ(スキーム2)；スキーム2のR、R¹、R²、R³、m、及びnは前述及び後述の定義どおりの意味を有する。IV中の脱離基LGは、ピラジン環上の求核置換反応を経てII中のNH基に置き換えられ；適切なLGはF、Cl、Br、及びIであり得る。この反応は通常、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン、炭酸塩、例えば、Li₂CO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、及びCs₂CO₃、水酸化物、例えば、LiOH、NaOH、及びKOH、アルコール、例えば、NaOMe、NaOEt、及びKOtBu、並びに酸化物、例えば、CaO及びAg₂O等の塩基の存在下で行なわれる。銀塩、例えば、AgNO₃、AgOSO₂CF₃、及びAg₂CO₃等の添加剤が反応の進行に有益又は不可欠なことがある。

好ましい溶媒は、20～220 の温度ではジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、アルコール、例えば、エタノール若しくはイソプロパノール、水、又はその混合物である。

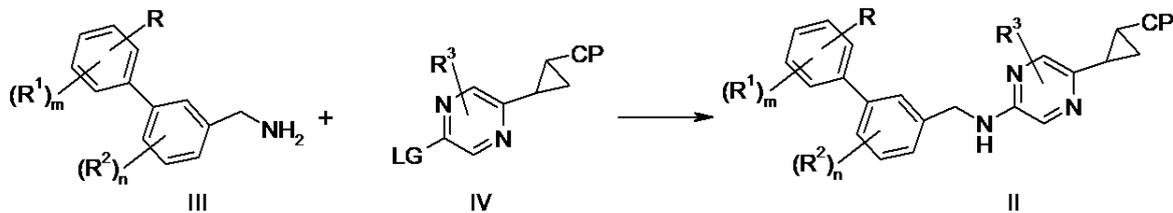
【0042】

これとは別に、ベンジルアミンIIIとピラジンIVのカップリングは、遷移金属触媒によって媒介される。この手法に適したピラジンIVは、LGとしてCl、Br、又はIを持ち、触媒は、Cu、Ni、及びPd由来のものが好ましい。触媒又はその前駆体は、遷移金属と、ホスフィン、例えばトリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、任意に置換されていてもよいビフェニル-ジシクロヘキシルホスフィン、任意に置換されていてもよいビフェニル-ジ-tert-ブチルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、キサントホス、若しくはトリフルルホスフィン、ホスファイト、1,3-二置換イミダゾールカルベン、1,3-二置換イミダゾリジンカルベン、ピピリジン、オキサリアミド、ジベンジリデンアセトン、アリル、又はニトリル等の配位子との錯体、又はパラジウム炭素若しくはパラジウムのナノ粒子等の元素形態の遷移金属、又は別途添加される配位子と化合し得るフッ化物、塩化物、臭化物、酢酸塩、トリフラート、アセチルアセトナート、若しくはトリフルオロアセタート等の遷移金属塩であり得る。反応は、アルコラート、例えば、LiOtBu、NaOtBu、NaOtPent、KOtBu、及びKOtPent、リチウムヘキサメチルジシラジド、K₃PO₄、炭酸塩、例えばCs₂CO₃、又はフェノラート、例えばナトリウム2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチル-フェノラート等の塩基の存在下で行なうのが好ましい。カップリング反応は、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、アルコール、例えばtBuOH若しくはtPentOH、水、又はその混合物中、20～180 の範囲の温度で行なうのが好ましい。

スキーム2：前駆体IIの調製

【0043】

【化9】



LG = 脱離基、例えば、Cl, Br, I;

CP = COOH又はCOOHのマスク若しくは保護された形態、例えば、CO₂C₁₋₄-アルキル、CO₂CH₂アリアル、CON(C₁₋₄-アルキル)₂、CN、CH=CH₂、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル

【0044】

一般構造IV (R³は、前述及び後述の定義どおりの意味を有し、CPは適切なカルボン酸エステル基である)の化合物は、スキーム4に要約するように合成可能である。アクリル酸エステルVIIをメチレン合成当量と反応させてエステルIV'を与える。この変換に適した試薬としては、二酢酸パラジウム等の遷移金属触媒の存在下のジアゾメタン(例えば、WO2011/94890参照)、水素化ナトリウム等の塩基の存在下のトリメチルオキソスルホニウムハライド(例えば、WO2005/103032参照)、及び銅及び亜鉛の存在下のジヨードメタン(例えば、US628476参照)が挙げられる。一般的に、これらの反応でtrans-アクリル酸エステルを使用すると、trans-置換シクロプロピルエステルの形成が優勢になる。このタイプの反応のエナンチオ選択的変形は、ジアゾメタン及びキラル銅錯体を用いるもの等、文献に報告されている(例えば、Tetrahedron Asymmetry 2003, 14, 867-87

2参照)。

【0045】

ピラジンIV'は、遷移金属触媒の存在下でビニルピラジンVIII及びジアゾ酢酸エステルIXからも得られる。この変換に適した触媒系としては、例えば、二酢酸パラジウム(例えば、WO2007/104717参照)、コバルト(II)ポルフィリン(例えば、WO2006/103503参照)、ロジウム錯体(例えば、WO2006/87169参照)、及び銅錯体(例えば、WO2010/51819参照)が挙げられる。cis-及びtrans-シクロプロピルエステルの混合物は、一般的にtrans系優勢で、また使用する触媒系及び基質によって決まる比で形成される。このタイプのエナンチオ選択的反応は、銅及びコバルト由来のキラル遷移金属触媒(例えば、J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 726-728参照)及びその変形形態を用いて報告されている。

10

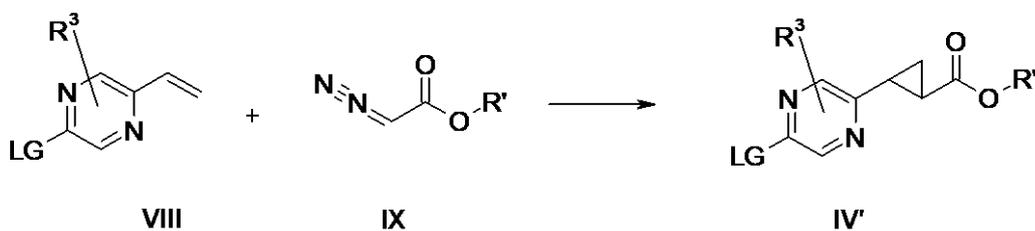
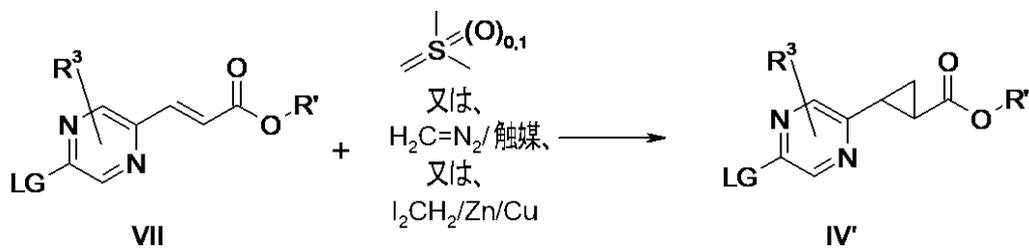
化合物IV'にアクセスするための別の手順は、エポキシドX及びホスホノアセートXIを利用する。この反応は、一般的にアルコラート、例えば、NaOEt、NaOtBu、NaOtPent、KOtBu、及びKOtPent、LiN(iPr)₂、LiN(SiMe₃)₂、NaH、又はnBuLi等の塩基の存在下、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド、又はその混合物等の溶媒中、0~160で行なわれる。エポキシドXは、有機合成の標準手順、例えば対応アルケンVIIIのエポキシ化、対応クロロ若しくはプロモヒドリン誘導体の塩基誘導環化、又は対応ピラジンカルバルデヒドと適切な硫黄イリドのコーリー・チャイコフスキー反応等を用いてアクセスされる。

スキーム4：中間体IV'の調製

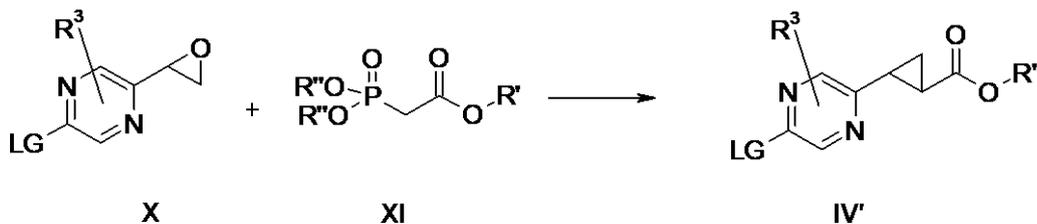
【0046】

20

【化10】



30



40

LG = 脱離基、例えば、F, Cl, Br, I
 R' = C₁₋₄-アルキル, CH₂アリール、
 R'' = C₁₋₄-アルキル

【0047】

これとは別に、一般構造IIの化合物は、実験セクションに記載し、スキーム4に示すように

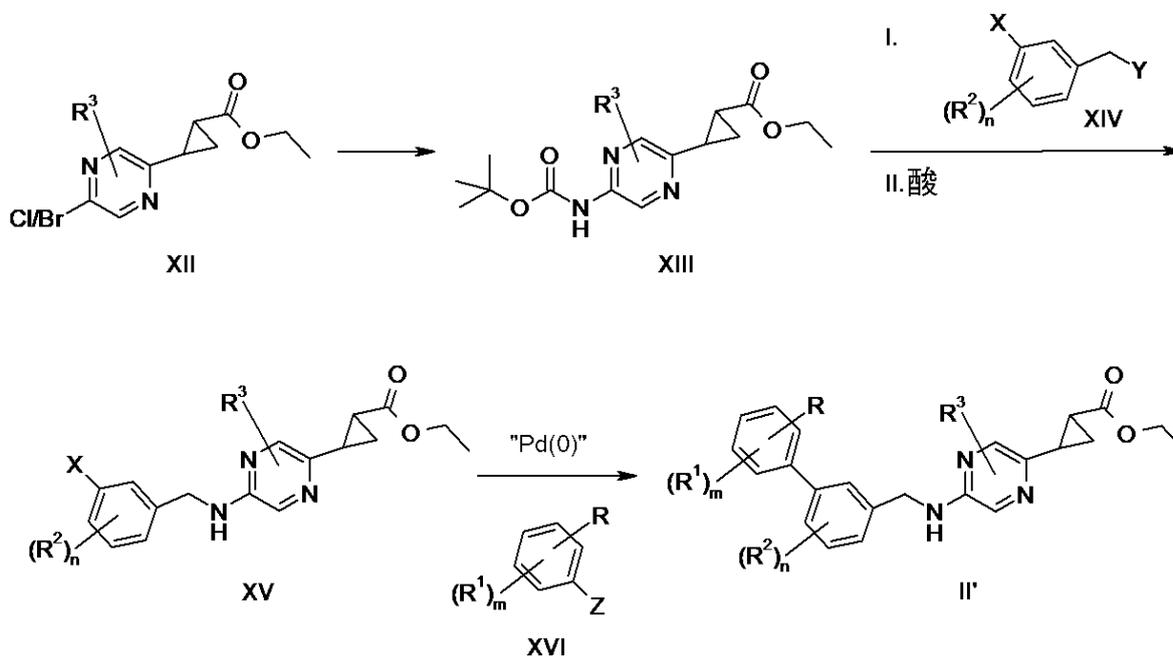
50

アクセスしてもよい。ピラジンXIIから出発して、好ましくはPd触媒前駆体、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウムとキサントホスを用いて、塩基、例えば、Cs₂CO₃の存在下、溶媒、例えば、1,4-ジオキサン又はN,N-ジメチルホルムアミド中、60~110 で、tert-ブチルカルバマートとの遷移金属触媒カップリング反応を経て化合物XIIIを合成する。次に生成物XIIIを塩基、例えば、水素化ナトリウムの存在下、さらなる誘導体化のためにフェニル環に追加の基(X=Cl、Br、I、B(OH)₂、B(OCMe₂CMe₂O))を有するベンジルハライド又はプソイドハライドXIV(Y=Cl、Br、OSO₂Me)でアルキル化して、酸性条件下でのtert-ブチルカルバマート基の切断により化合物XIIIを与える。鈴木・宮浦カップリング反応条件を適用して化合物II'を与えることによってピラジンXVとベンゼンXVIのカップリングを達成する。従って、Pd触媒前駆体、例えば、ビス[ジ-tert-ブチル-(4-ジメチルアミノフェニル)-ホスフィン]ジクロロ-パラジウム(II)の存在下、1,4-ジオキサン又はN,N-ジメチルホルムアミド中、60~110 で、ボロン酸又はボロン酸エステルとしてピラジンXVを利用し、塩化物、臭化物、又はヨウ化物としてベンゼンXVIを利用する。2つのカップリング相手XV及びXVIの反応性を逆転させてもよい。すなわち、化合物XVを求電子相手(X=Cl、Br、I)として利用し、化合物XVIを求核相手(Z=B(OH)₂、B(OCMe₂CMe₂O))として利用して、類似の反応条件下で化合物II'を与える。Pd触媒の存在下で二ホウ素種と反応させることによって、臭素原子を有する化合物XVの反応性を逆転させて、対応ボロン酸又はボロン酸エステルを与えることができる。

スキーム4：中間体IIの合成のための代替手法

【0048】

【化11】



X = Br, Cl, B(OH)₂, B(OCMe₂CMe₂O)

Y = Cl, Br, OSO₂Me

Z = I, Br, Cl, B(OH)₂, B(OCMe₂CMe₂O)

【0049】

提示合成経路は、保護基の使用に頼ることがある。例えば、反応中は、存在する潜在的に反応性の基、例えばヒドロキシ、カルボニル、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、又はイミノ等を通常の保護基で保護してよく、反応後に再び保護基を切断する。それぞれの官能基に適した保護基及びそれらの除去は当業者に周知であり、有機合成の文献、例えば“Protecting Groups”, 3^d Edition, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005、又は“Protective Groups in Organic Synthesis”, 4^h Edition, Peter G. M. Wuts, Theodora

W. Greene, John Wiley & Sons, 2006に記載されている。

一般式Iの化合物は、後述するように、それらのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーに分割し得る。従って、例えば、cis/trans混合物はそれらのcis及びtrans異性体に分割し、ラセミ化合物はそれらのエナンチオマーに分離し得る。

cis/trans混合物は、例えば、クロマトグラフィーによってそれらのcis及びtrans異性体に分割可能である。ラセミ体として存在する一般式Iの化合物は、それ自体公知の方法によってそれらの光学対掌体に分離可能であり、一般式Iの化合物のジアステレオマー混合物は、それらの異なる物理化学的性質を考慮することによって、それ自体公知の方法、例えばクロマトグラフィー及び/又は分別結晶化を用いてそれらのジアステレオマーに分割可能であり；その後得られた化合物がラセミ体の場合、後述するようにそれらをエナンチオマーに分割することができる。

10

【0050】

ラセミ体は、キラル相カラムクロマトグラフィーによって或いは光学活性溶媒からの結晶化によって或いはラセミ化合物と塩又は誘導体、例えばエステル若しくはアミド等を形成する光学活性物質と反応させることによって分割するのが好ましい。塩は、塩基性化合物についてはエナンチオマー的に純粋な酸と形成され、酸性化合物についてはエナンチオマー的に純粋な塩基と形成され得る。ジアステレオマー誘導体は、エナンチオマー的に純粋な補助化合物、例えば酸、それらの活性化誘導体、又はアルコールと形成される。このようにして得られた塩又は誘導体のジアステレオマー混合物の分離は、それらの異なる物理化学的性質、例えば溶解度の差を考慮することによって達成可能であり；適切な薬剤の作用によって純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から遊離対掌体が放出され得る。このような目的によく用いられる光学活性酸並びに補助酸基として適用可能な光学活性アルコールは当業者に周知である。

20

上述したように、式Iの化合物は塩、特に医薬用途のためには医薬的に許容される塩に変換可能である。本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される塩」は、親化合物がその酸塩又は塩基塩をつくることによって修飾されている、開示化合物の誘導体を指す。

本発明の化合物は、下記実施例に記載の方法を用いても有利に得ることができ、この目的で、これらの方法を文献から当業者に公知の方法と併用してもよい。

【0051】

用語及び定義

30

本明細書で具体的に定義しない用語には、当業者が本開示及び文脈に照らしてそれらに与えることになる意味を与えるものとする。しかしながら、本明細書で使用する場合、特に反対の断りのない限り、下記用語は指示した意味を有し、下記慣例を順守する。

用語「本発明に従う化合物」、「式(I)の化合物」、「本発明の化合物」等は、本発明の式(I)の化合物を、それらの互変異性体、立体異性体及びその混合物並びにその塩、特にその医薬的に許容される塩、並びに該化合物の溶媒和物及び水和物（該互変異性体、立体異性体及びその塩の溶媒和物及び水和物を含む）を含めて表す。

用語「治療」及び「治療すること」は、防御的、すなわち予防的、又は治療的、すなわち治癒的及び/若しくは対症的の両処置を包含する。従って用語「治療」及び「治療すること」は、既に特に顕性形態で前記状態が発生している患者の治療処置を含む。治療処置は、特定適応症の症状を軽減するための対症療法又は適応症の状態を逆転若しくは一部逆転させるか又は疾患の進行を停止させるか若しくは遅くするための原因療法であり得る。従って本発明の組成物及び方法は、例えば一定期間にわたる治療処置のみならず慢性療法として使用可能である。さらに用語「治療」及び「治療すること」は、予防処置、すなわち前述の状態を発症するリスクがある患者の治療、ひいては前記リスクの低減を含む。

40

【0052】

本発明が、治療を必要とする患者を指すとき、それは主に哺乳動物、特にヒトの治療に関する。

用語「治療的に有効な量」は、本明細書に記載の(i)特定の疾患又は状態を治療又は予防し、(ii)特定の疾患又は状態の1つ以上の症状を減弱し、寛解させ、又は排除し、或いは(iii)

50

特定の疾患又は状態の1つ以上の症状の発生を予防するか又は遅らせる、本発明の化合物の量を意味する。

本明細書で使用する用語「調節される」又は「調節すること」、又は「調節する」は、特に断りのない限り、本発明の1種以上の化合物によるGタンパク質共役受容体GPR40の活性化を意味する。

本明細書で使用する用語「媒介される」又は「媒介すること」又は「媒介する」は、特に断りのない限り、本明細書に記載の(i)特定の疾患又は状態の予防を含めた治療、(ii)特定の疾患又は状態の1つ以上の症状の減弱、寛解、又は排除、或いは(iii)特定の疾患又は状態の1つ以上の症状の発生の予防又は遅延を指す。

【0053】

本明細書で使用する用語「置換される」は、指定原子、基又は部分の任意の1個以上の水素が指示群からの選択肢に置き換えられることを意味する。但し該原子の通常の原子価を超えず、かつ置換の結果、容認できる安定化合物になることを条件とする。

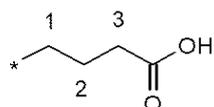
下記基(group)、基(radical)、又は部分においては、基に先行して炭素原子数を特定することが多く、例えば、C₁₋₆-アルキルは、1~6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。一般に、2つ以上の下位基を含む基については、最後に命名した下位基が該基の付着点であり、例えば、置換基「アリール-C₁₋₃-アルキル-」は、C₁₋₃-アルキル基に結合しているアリール基を意味し、そのC₁₋₃-アルキル基が、該置換基が付着しているコア又は基に結合してある。

本発明の化合物を化学名の形態でも式としても描写している場合、矛盾がある場合は式が優先するものとする。

下位式ではアスタリスクを用いて、定義どおりにコア分子に連結される結合を示す。置換基の原子の数は、該置換基が結合しているコア又は基に最も近い原子から始める。例えば、用語「3-カルボキシプロピル基」は下記置換基を表す。

【0054】

【化12】

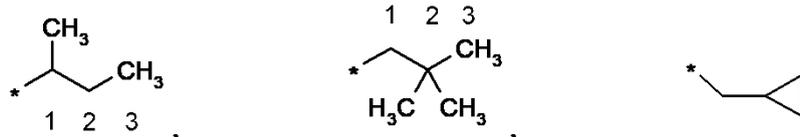


【0055】

ここで、カルボキシ基は、プロピル基の第3の炭素原子に結合している。用語「1-メチルプロピル」、「2,2-ジメチルプロピル」又は「シクロプロピルメチル」基は下記基を表す。

【0056】

【化13】



【0057】

下位式ではアスタリスクを用いて、定義どおりにコア分子に連結される結合を示す。基の定義において、用語「各X、Y及びZ基は任意に~で置換されていてもよい」等は、各基X、各基Y及び各基Zが、どれもそれぞれ別々の基として又はそれぞれ構成基の一部として定義どおりに置換され得ることを意味する。例えば定義「R^{ex}は、H、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル又はC₁₋₃-アルキル-O-を表し、ここで、各アルキル基は、任意に1個以上のL^{ex}で置換されていてもよい」等は、用語アルキルを含む前述の基のそれぞれにおいて、すなわち基C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロ

10

20

30

40

50

アルキル-C₁₋₃-アルキル及びC₁₋₃-アルキル-O-のそれぞれにおいて、アルキル部分が定義どおりのLexで置換され得ることを意味する。

特に断りのない限り、明細書及び添付の特許請求の範囲全体を通して、所与の化学式又は化学名は、その互変異性体並びに全ての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体(例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等...)並びにラセミ体のみならず別々のエナンチオマーの異なる比率の混合物、ジアステレオマーの混合物、又は該異性体及びエナンチオマーが存在する前述の形態のいずれもの混合物、並びに塩、例えばその医薬的に許容される塩及びその溶媒和物、例えば水和物等(遊離化合物の溶媒和物又は該化合物の塩の溶媒和物を含めて)を包含するものとする。

【0058】

本明細書では「医薬的に許容される」という表現を用いて、堅実な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症なしでヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適しており、かつ合理的な利益/危険比で釣り合っている当該化合物、材料、組成物、及び/又は剤形を指す。

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される塩」は、親化合物がその酸塩又は塩基塩をつくることによって修飾されている、開示化合物の誘導体を指す。

上記酸以外の酸の塩、例えば本発明の化合物を精製又は単離するために有用な塩(例えばトリフルオロ酢酸塩)も本発明の一部を構成する。

ハロゲンという用語は、一般的にフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。

【0059】

単独又は別の基と組み合わせた用語「C_{1-n}-アルキル」(nは1~nの整数である)は、1~n個のC原子を有する非環式の飽和した分岐又は直鎖炭化水素基を表す。例えば用語C₁₋₅-アルキルは、基H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及びH₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-を包含する。

単独又は別の基と組み合わせた用語「C_{1-n}-アルキレン」(nは整数1~nである)は、1~n個のC原子を有する非環式の直鎖又は分岐鎖二価アルキル基を表す。例えば用語C₁₋₄-アルキレンには、-(CH₂)-、-(CH₂-CH₂)-、-(CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂)-、-(C(CH₃)₂)-、-(CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-C(CH₃)₂)-、-(C(CH₃)₂-CH₂)-、-(CH(CH₃)-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-、-(CH(CH₂CH₂CH₃))-、-(CHCH(CH₃)₂)-及び-C(CH₃)(CH₂CH₃)-が含まれる。

用語「C_{2-n}-アルケニル」は、少なくとも2個の炭素原子を有する「C_{1-n}-アルキル」の定義で規定される基について、前記基の当該炭素原子の少なくとも2個が互いに二重結合によって結合している場合に使用する。例えば用語C₂₋₃-アルケニルには-CH=CH₂、-CH=C(H)CH₃、-CH₂-CH=CH₂を包含する。

用語「C_{2-n}-アルキニル」は、少なくとも2個の炭素原子を有する「C_{1-n}-アルキル」の定義で規定される基について、前記基の当該炭素原子の少なくとも2個が互いに三重結合によって結合している場合に使用する。例えば用語C₂₋₃-アルキニルには-C≡CH、-C≡C(H)H₃、-CH₂-C≡CHが含まれる。

【0060】

単独又は別の基と組み合わせた用語「C_{3-n}-シクロアルキル」(nは整数4~nである)は、3~n個のC原子を有する環式の飽和した非分岐炭化水素基を表す。環式基は、単環式、二環式、三環式又はスピロ環式、最も好ましくは単環式であり得る。該シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビスシクロ[3.2.1.]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が挙げら

10

20

30

40

50

れる。

上記用語の多くは、式又は基の定義に繰り返し用いられることがあり、いずれの場合も互いに独立に、上記意味の1つを有する。

【0061】

薬理学的活性

本発明の化合物の活性は、下記アッセイを用いて実証可能である。

IPOneアッセイシステムを用いるIP₁蓄積測定 - 1321N1細胞安定発現ヒトGPR40受容体 (Euroscreen, Belgium)を播種し、24時間後に白色384ウェルプレート内で10%のFCS、1%のピルビン酸Na及び400 µg/mLのG418を含有する培地中でアッセイする。製造業者の説明書(Cisbio Bioassays, France)に従ってIP₁をアッセイする。要するに、培地を刺激緩衝液(Hepes 10mM、CaCl₂ 1mM、MgCl₂ 0.5mM、KCl 4.2mM、NaCl 146mM、グルコース5.5mM及びLiCl 50mM、pH7.4)に置換してアッセイを開始する。LiClを含有する刺激緩衝液で希釈した化合物を添加して37 °C、5%CO₂で1時間細胞を刺激する。製造業者が提供したHTRF複合物(IP₁-d2と抗IP₁クリプターTb)及び溶解緩衝液を添加することによってアッセイを停止させる。室温での1時間のインキュベーション後にEnVision™, Perkin Elmerを用いてプレートを測定する。そして665/615nmで得られた蛍光比を用いて、Assay Explorer 3.3ソフトウェアウェア(Accelrys, Inc.)を利用し、IP₁基準曲線及びその後の可変ヒル勾配を斟酌するシグモイド曲線あてはめを用いる内挿によってpEC₅₀値を計算する。

本発明の化合物は、典型的に約1nM～約10 µMの範囲内、好ましくは1 µM未満、さらに好ましくは100nM未満のEC₅₀値を有する。

本発明の化合物のEC₅₀値を下表に示す。化合物の番号は、実験セクションの実施例番号に対応する。

【0062】

表2：

実施例	EC ₅₀ [nM]						
1	36	2	6	3	28	4	9
5	310	6	19	7	38	8	126
9	596	10	53	11	18	12	100
13	224	14	34	15	24	16	21
17	154	18	14	19	16	20	22
21	21	22	14	23	14	24	34
25	23	26	6	27	72	28	7
29	68	30	28	31	5	32	20
33	147	34	104	35	278	36	4
37	47	38	389	39	4282	40	51
41	723	42	28	43	25	44	1924
45	34	46	6	47	579	48	24
49	10	50	1388	51	51	52	984
53	887	54	11	55	189	56	177
57	>10000	58	896	59	24		

【0063】

溶解度

緩衝液中の溶解量をアセトニトリル/水(1/1)溶液中の量と比較することによって本発明の化合物の水溶解度を決定する。10mMのDMSO原液から始めて一定分量をアセトニトリル

/水(1/1)又は緩衝液でそれぞれ希釈する。24時間の振盪後、溶液を濾過してLC-UVで分析する。緩衝液中の溶解量をアセトニトリル溶液中の量と比較する。

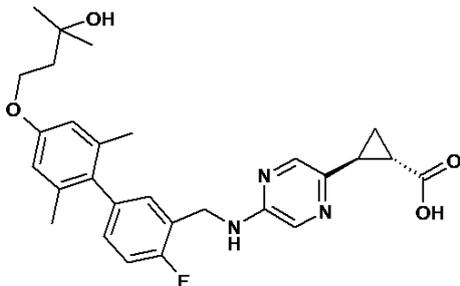
2.5%のDMSO濃度では溶解度は通常0.001~0.125mg/mLまで測定されている。90%超の化合物が緩衝液に溶解する場合、値に「」の印を付ける。

本発明の化合物は、WO 2013/178575に明示的に開示された、本発明の化合物の直接的構造対応物に比べて中程度のpH値(pH6.8)で高い溶解度を示す。従って本発明の化合物の開発及び応用はより便利かつ信頼できる。下記編集は、本発明の選択化合物をWO 2013/178575の該選択化合物の直接的類似体と比較することによってpH6.8での溶解度の点から本発明の化合物の優位性を示す。

【0064】

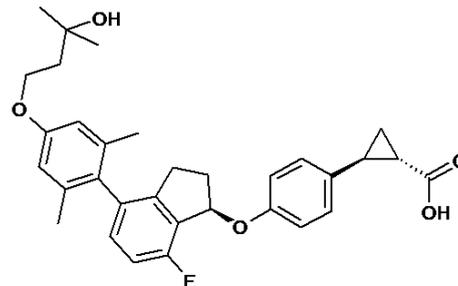
【化14】

本発明の実施例19：



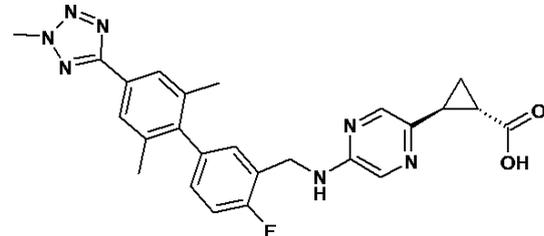
pH6.8での溶解度：72 μg/mL

WO 2013/178575の実施例17：



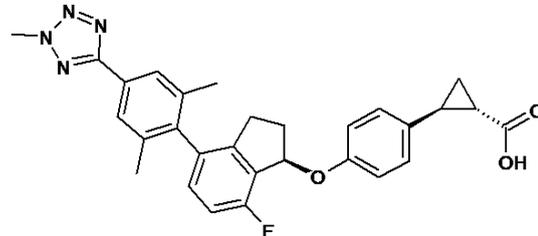
pH6.8での溶解度：<1 μg/mL

本発明の実施例26：



pH6.8での溶解度：47 μg/mL

WO 2013/178575の実施例45：



pH6.8での溶解度：<1 μg/mL

【0065】

Gタンパク質共役受容体GPR40の活性、特にアゴニスト活性を調節する能力を考えると、本発明の一般式Iの化合物は、その対応塩を含め、理論的に、Gタンパク質共役受容体GPR40の活性化に影響され得るか又は媒介される全ての疾患又は状態の治療に適している。従って、本発明は、薬物としての一般式Iの化合物に関する。

さらに、本発明は、患者、好ましくはヒトのGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療及び/又は予防のための本発明の一般式Iの化合物又は医薬組成物の使用に関する。

さらに別の態様では、本発明は、哺乳動物のGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法であって、該治療を必要とする患者、好ましくはヒトに治療的に有効な量の本発明の化合物又は医薬組成物を投与する工程を含む方法に関する。

【0066】

Gタンパク質共役受容体GPR40のアゴニストによって媒介される疾患及び状態は、代謝疾患又は状態を包含する。一態様によれば、本発明の化合物及び医薬組成物は、糖尿病、特に2型糖尿病、1型糖尿病、糖尿病合併症(例えば網膜症、腎症又は神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍又は大血管障害等)、代謝性アシドーシス又はケトーシス、反応性低血糖症、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、代謝症候群、様々な原因の脂

10

20

30

40

50

質異常症、アテローム性動脈硬化症及び関連疾患、肥満症、高血圧症、慢性心不全、浮腫及び高尿酸血症の治療に特に適している。

本発明の化合物及び医薬組成物は、細胞変性、例えば膵細胞のアポトーシス又は壊死の予防にも適している。本発明の化合物及び医薬組成物は、膵細胞の機能性の改善又は回復にも適しており、膵細胞の数とサイズの増加にも適している。

従って別の態様によれば、本発明は、代謝疾患の進行の予防、遅延、減速及び/又治療、特に患者の血糖コントロール及び/又は細胞機能の改善に用いる本発明の式Iの化合物及び医薬組成物に関する。

別の態様によれば、本発明は、2型糖尿病、過体重、肥満症、糖尿病合併症及び関連病理学的状態の進行の予防、遅延、減速及び/又は治療に用いる本発明の式Iの化合物及び医薬組成物に関する。

10

【0067】

さらに本発明の化合物及び医薬組成物は、下記治療プロセスの1つ以上での使用に適している。

- 代謝疾患、例えば1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症、脂質異常症、症候群X、代謝症候群、肥満症、高血圧症、慢性全身性炎症、網膜症、神経障害、腎症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害又は骨関連疾患(例えば骨粗しょう症、関節リウマチ又は変形性関節症)等の進行の予防、遅延、減速又は治療のため；

- 血糖コントロールの改善並びに/又は空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコース及び/若しくはグリコシル化ヘモグロビンHbA1cの低減のため；

20

- 耐糖能障害、インスリン抵抗性及び/又は代謝症候群から2型糖尿病への進行の予防、遅延、減速又は逆転のため；

- 例えば、網膜症、腎症又は神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍又は大血管障害等の糖尿病合併症の中から選択される状態又は疾患の進行の予防、遅延、減速又は治療のため；

- 減量又は体重増加の予防又は体重減少の支援のため；

- 膵細胞分解の予防若しくは治療並びに/又は膵細胞の機能性の改善及び/若しくは回復並びに/又は膵臓のインスリン分泌の機能性の回復のため；

- インスリン感受性の維持及び/若しくは改善並びに/又は高インスリン血症及び/若しくはインスリン抵抗性の予防若しくは治療のため。

30

【0068】

特に、本発明の化合物及び医薬組成物は、肥満症、糖尿病(1型及び2型糖尿病、好ましくは2型糖尿病を含む)及び/又は糖尿病合併症(例えば網膜症、腎症又は神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍又は大血管障害等)の治療に適している。

本発明の化合物は、最も特に2型糖尿病の治療に適している。

1日に適用できる一般式Iの化合物の用量範囲は通常、患者の体重1kg当たり0.001~10mg、例えば体重1kg当たり0.01~8mgである。各用量単位は、便宜上0.1~1000mg、例えば0.5~500mgを含有し得る。

当然に実際の治療的に有効な量又は治療用量は、当業者に既知の因子、例えば患者の年齢と体重、投与経路及び疾患の重症度等によって決まる。いずれの場合も、患者特有の状態に基づいて治療的に有効な量を送達できるようにする用量及び様式で化合物又は組成物を投与することになる。

40

本発明の化合物、組成物は、1種以上の追加治療薬との任意の組み合わせを含め、経口、経皮、吸入、非経口又は舌下経路で投与し得る。可能な投与方法のうち、経口又は静脈内投与が好ましい。

【0069】

医薬組成物

場合により1種以上のさらなる治療薬と組み合わせて式Iの化合物を投与するのに適した製剤は、当業者に明らかであり、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、座剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤及び散剤等が挙

50

げられる。経口製剤、特に固形製剤、例えば錠剤又はカプセル剤等が好ましい。医薬的に活性な化合物の含量は、有利には全体として組成物の0.1～90wt.-%、例えば1～70wt.-%の範囲内である。

適切な錠剤は、例えば、式Iの1種以上の化合物を公知の賦形剤、例えば不活性な希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤及び/又は潤沢剤と混合することによって得ることができる。錠剤は数層から成ってもよい。当業者は、自らの専門知識に基づいて所望製剤に適した特定の賦形剤、担体及び/又は希釈剤に精通している。好ましいのは、望ましい特定の製剤及び投与方法に適したものである。本発明の調製品又は製剤は、当業者が精通しているそれ自体公知の方法を利用して、例えば本発明の式Iの少なくとも1種の化合物、又は該化合物の医薬的に許容される塩、並びに1種以上の賦形剤、担体及び/又は希釈剤を混合するか又は組み合わせることによって調製可能である。

10

【0070】

併用療法

本発明の化合物は、さらに1種以上、好ましくは1種の追加治療薬と併用してよい。一実施形態によれば、追加治療薬は、前述の特に代謝疾患又は状態、例えば糖尿病、肥満症、糖尿病合併症、高血圧症、高脂血症等と関連する疾患又は状態の治療に有用な治療薬の群から選択される。該併用に適した追加治療薬としては、特に、例えば上述の適応症の1つに対して1種以上の活性物質の治療効果を増強し及び/又は1種以上の活性物質の投与量の低減を可能にするものがある。

従って、本発明の化合物は、抗糖尿病薬、過体重及び/又は肥満症の治療薬並びに高血圧症、心不全及び/又はアテローム性動脈硬化症の治療薬から成る群より選択される。

20

【0071】

抗糖尿病薬は、例えばメトホルミン、スルホニル尿素、ナテグリニド、レパグリニド、チアゾリジンジオン、PPAR(、又は/)作動薬若しくは修飾薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、DPP4阻害薬、SGLT2阻害薬、インスリン及びインスリン類似体、GLP-1及びGLP-1類似体又はアミリン及びアミリン類似体、シクロセト、11 β -HSD阻害薬である。他の適切な併用相手は、タンパク質チロシンホスファターゼ1の阻害薬、肝臓内で調節解除されたグルコース産生に影響を及ぼす物質、例えばグルコース-6-ホスファターゼ、又はフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害薬、グルカゴン受容体拮抗薬並びにホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ又はピルビン酸デヒドロキナーゼの阻害薬、 β 2拮抗薬、CCR-2拮抗薬又はグルコキナーゼ活性化薬である。例えばHMG-CoA-レダクターゼ阻害薬、フィブレート系薬剤、ニコチン酸とその誘導体、PPAR(、又は/)作動薬若しくは修飾薬、PPAR作動薬、ACAT阻害薬又はコレステロール吸収阻害薬、例えば胆汁酸結合物質、例えば、回腸胆汁酸輸送体阻害薬、MTP阻害薬、又はHDLを増加させる化合物、例えばCETP阻害薬若しくはABC1調節薬等の1種以上の脂質低減剤も併用相手として適している。

30

【0072】

過体重及び/又は肥満症の治療薬は、例えばカンナビノイド1受容体拮抗薬、MCH-1受容体拮抗薬、MC4受容体作動薬、NPY5又はNPY2拮抗薬、 μ 3作動薬、レプチン又はレプチン模倣薬、5HT_{2c}受容体作動薬である。

40

高血圧症、慢性心不全及び/又はアテローム性動脈硬化症の治療薬は、例えばA-II拮抗薬又はACE阻害薬、ECE阻害薬、利尿薬、遮断薬、Ca拮抗薬、中枢作用性降圧薬、 α 2アドレナリン受容体拮抗薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、血小板凝集阻害薬等であるか又はその組み合わせが適している。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、高血圧症及び糖尿病合併症の治療又は予防のため、多くの場合ヒドロクロロチアジド等の利尿薬と組み合わせ使用するのが好ましい。

上記併用相手の用量は通常、一般的に推奨される最低用量の1/5から一般的に推奨される用量の1/1までである。

【0073】

好ましくは、場合により1種以上の追加治療薬と組み合わせた本発明の化合物及び/又は

50

本発明の化合物を含む医薬組成物は、運動及び/又は食事制限と併用される。
従って、別の態様では、本発明は、前述及び後述の1種以上の追加治療薬と組み合わせた本発明の化合物の、Gタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって影響され得るか又は媒介される疾患又は状態、特に前述及び後述の疾患又は状態の治療のための使用に関する。さらに別の態様では、本発明は、患者のGタンパク質共役受容体GPR40の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法であって、該治療を必要とする患者、好ましくはヒトに、前述及び後述の治療的に有効な量の1種以上の追加治療薬と組み合わせて治療的に有効な量の本発明の化合物を投与する工程を含む方法に関する。

追加治療薬と組み合わせた本発明の化合物の使用は、同時に又は時間差で行ってよい。

本発明の化合物及び1種以上の追加治療薬は、1つの製剤、例えば錠剤又はカプセル剤に両方とも一緒に存在してよく、或いは2つの同一又は異なる製剤に別々に、例えばいわゆるキットの部品として存在してよい。

結果として、別の態様では、本発明は、本発明の化合物並びに前述及び後述の1種以上の追加治療薬を、場合により1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。

本発明の原理を例として説明する以下のさらに詳述な実施例から本発明の他の特徴及び利点が明らかになるであろう。

【実施例】

【0074】

用語「周囲温度」及び「室温」は、互換的に用いて、約20の温度を指定する。
原則として、調製した化合物については¹H-NMR及び/又は質量スペクトルを得た。
塩基性又は酸性基を有する以下に報告する中間体及び実施例は、用いた精製方法及び条件に応じて対応塩又は中性化合物として得られる。塩は、当業者に周知の標準手順によってそれらの中性対応物に変換可能である。

生成物の特徴づけに用いた分析HPLCパラメーター(TFAはトリフルオロ酢酸を表す)：

【0075】

方法:	1			
装置:	Agilent 1200、DA検出器及びMS検出器付き			
カラム:	Sunfire C18、3×30mm、2.5µm			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

【0076】

10

20

30

40

50

方法:	2			
装置:	Waters Acquity、QDa検出器			
カラム:	Sunfire C18_3.0×30mm_2.5μm			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.0	95	5	1.5	60
1.3	0	100	1.5	60
1.5	0	100	1.5	60
1.6	95	5	1.5	60
0.0	95	5	1.5	60

10

【 0 0 7 7 】

方法:	3			
装置:	Waters Acquity、QDa検出器			
カラム:	XBridge C18_3.0×30mm_2.5μm			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0	95	5	1.5	60
1.3	0	100	1.5	60
1.5	0	100	1.5	60
1.6	95	5	1.5	60
0	95	5	1.5	60

20

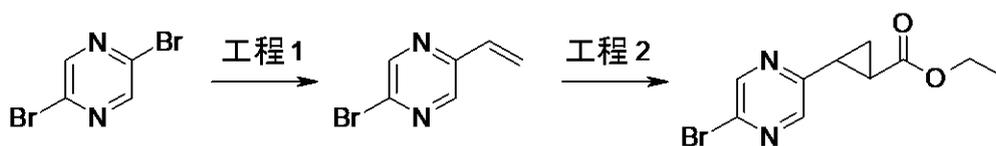
【 0 0 7 8 】

中間体1

trans-2-(5-ブromo-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【 0 0 7 9 】

【化15】



30

【 0 0 8 0 】

工程1：2-ブromo-5-ビニル-ピラジン

室温で攪拌子、2,5-ジブromo-ピラジン(1.00g)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(0.56g)、テトラヒドロフラン(6mL)、及びトルエン(2mL)を入れたフラスコにNa₂CO₃溶液(水中2mol/L、5.3mL)を加える。混合物をArで5分間パージした後、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-ジクロロパラジウム(II)(0.15g)を加える。混合物を80℃で一晩攪拌する。室温に冷ました後、水及び酢酸エチルを加え、結果として生じる混合物を濾過する。有機相を分離し、慎重に濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル49:1 7:3)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 185/187 (Br) [M+H]⁺。

工程2：trans-2-(5-ブromo-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

40

50

ジアゾ酢酸エチル(ジクロロメタン中13% ; 2.2mL)、2-ブロモ-5-ビニル-ピラジン(0.45g)、及びキシレン(5mL)の混合物を100 で4時間攪拌する。室温に冷ました後、1M HCl水溶液を加え、結果として生じる混合物を激しく15分間攪拌する。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル49:1 4:1)してラセミtrans配置表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 271/273 (Br) [M+H]⁺。

【0081】

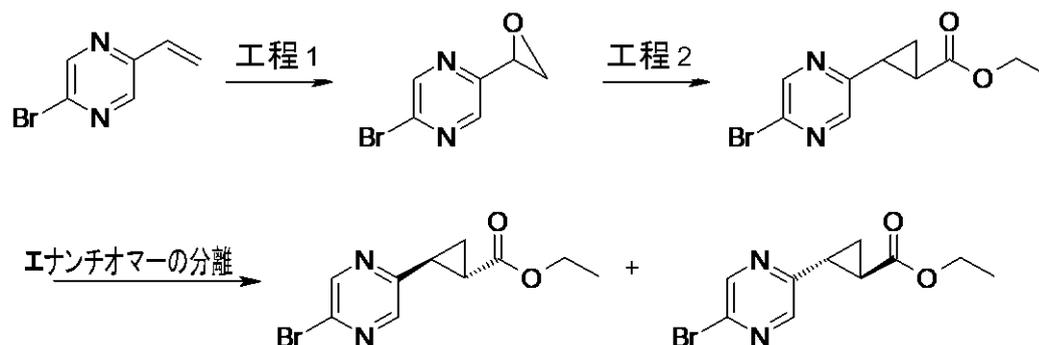
中間体2及び中間体3

(1S,2S)-2-(5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(中間体2)及び(1R,2R)-2-(5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(中間体3)

10

【0082】

【化16】



20

【0083】

工程1 : 2-ブロモ-5-オキシラニル-ピラジン

室温で攪拌子、2-ブロモ-5-ビニル-ピラジン(2.50g)、tert-ブタノール(18mL)、及び水(38mL)を入れたフラスコにN-ブロモスクシンイミド(NBS、2.51g)を加える。混合物を55 で1.5時間攪拌する。室温に冷ました後、混合物を氷浴内で冷却し、NaOH溶液(水中4mol/L、10mL)を滴加する。混合物を冷却浴内で15分間攪拌した後に水、Na₂S₂O₃水溶液、及びジエチルエーテルを加える。有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥させる(Na₂SO₄)。溶媒を慎重に除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル49:1 3:1)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 201/203 (Br) [M+H]⁺。

30

工程2 : trans-2-(5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル
室温で攪拌子、トリエチルホスホニアセタート(3.3mL)、及びトルエン(50mL)を入れたフラスコにナトリウムtert-ペンタオキシドの溶液(2-メチルテトラヒドロフラン中30%、6.9mL)を滴加する。混合物を約35 で20分間攪拌した後にトルエン(15mL)中の2-ブロモ-5-オキシラニル-ピラジン(3.20g)を加える。混合物を105 で1時間攪拌する。室温に冷ました後、混合物を1M H₃PO₄水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル49:1 7:3)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 271/273 (Br) [M+H]⁺。

40

エナンチオマーのクロマトグラフ分離 :

キラル相上でSFC分離するとラセミ混合物から純粋なエナンチオマーが得られる(カラム : LUX(登録商標)Amylose-2(Phenomenex Inc.)、5µm、250mm×20mm ; 溶出剤 : sc CO₂/メタノール95:5、40 、150パー、60mL/分) :

(1S,2S)-2-(5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル: t_R = 2.26分

(1R,2R)-2-(5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル: t_R = 2.00分

50

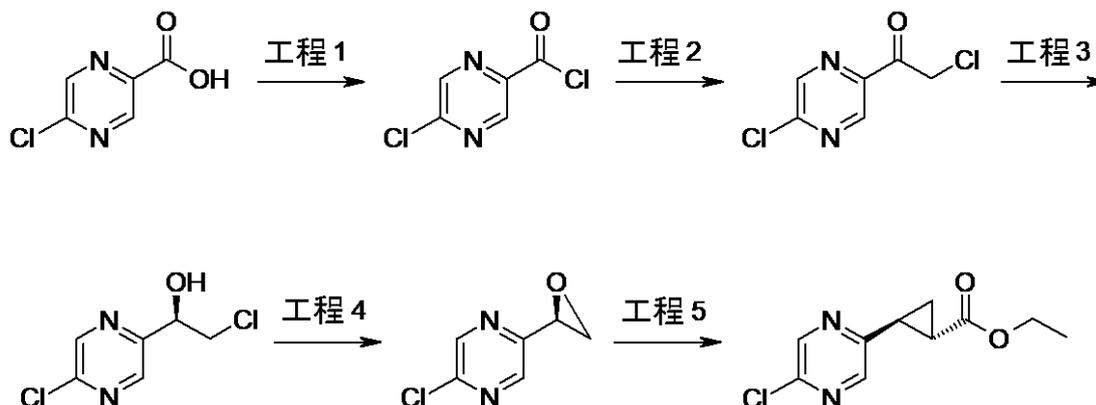
【 0 0 8 4 】

中間体4

(1S,2S)-2-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【 0 0 8 5 】

【 化 1 7 】



10

【 0 0 8 6 】

工程1：5-クロロ-ピラジン-2-カルボニルクロリド

室温で撹拌子、5-クロロ-ピラジン-2-カルボン酸(13.17g)、塩化チオニル(25mL)、及びトルエン(200mL)を入れたフラスコにN,N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加える。混合物を60 で一晩撹拌する。室温に冷ました後、混合物を濃縮し、トルエンとのエバポレーションを3回繰り返して残留物から揮発性残渣を取り除く。

20

工程2：2-クロロ-1-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-エタノン

氷浴内で冷却したテトラヒドロフラン中の5-クロロ-ピラジン-2-カルボニルクロリド(11.80g)の撹拌溶液にトリメチルシリルジアゾメタン(ヘキサン中2mol/L、50mL)を3.5時間かけて滴加する。出発物質の完全な消失後(TLC又はHPLC)、混合物を約-15 に冷却し、1,4-ジオキサン中のHCl(4mol/L、50mL)を1分以内に加える。混合物を10分間撹拌した後に水を加える。有機相を分離し、水相を酢酸エチル(80mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機相を中性になるまで水及びNaHCO₃水溶液で洗浄して乾燥させる(MgSO₄)。混合物を濾過し、乾燥剤を酢酸エチル(80mL)で洗浄して表題化合物の混合溶液を得、そのまま次反応工程で使用する。

30

工程3：(R)-1-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-2-クロロ-エタノール

工程2で調製される2-クロロ-1-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-エタノンの溶液に(1S,2S)-Cp*₂RhCl(TsNCHPhCHPhNH₂)(0.33g；例えば、Organometallics 2009, 28, 1435-1446又はChem. Commun. 2015, 52, 362-365に記載のように(1S,2S)-(+)-N-(4-トルエンシルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン及びペンタメチル-シクロペンタジエニル-ロジウムクロリド二量体から調製され；或いはこの触媒は、反応フラスコ内で2成分を混ぜ合わせるによってインサイト調製される)を加え、結果として生じる混合物を-30 に冷却する。この混合物に、トリエチルアミン(45mL)をギ酸(12mL)に室温で加えて混合物を5分間撹拌することによって調製されるトリエチルアミンとギ酸の混合物を滴加する。混合物を室温に戻しながら一晩撹拌する。1M NaHCO₃水溶液を加え、混合物を激しく撹拌する。混合物をセライトで濾過し、濾液の有機相を分離する。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を混ぜ合わせる。有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。溶媒を蒸発させて表題化合物を得、そのまま次反応工程で使用する。

40

【 0 0 8 7 】

工程4：(R)-2-クロロ-5-オキシラニル-ピラジン

室温で撹拌子、(R)-1-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-2-クロロ-エタノール(12.9g)、及びテトラヒドロフラン(80mL)を入れたフラスコにNaOH水溶液(4mol/L、20mL)を加える。混合物を一晩撹拌する。混合物を酢酸エチルで希釈し、結果として生じる混合物を1M H₃

50

PO₄水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフ処理(石油エーテル/酢酸エチル)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 157/159 (CI) [M+H]⁺。

工程5 : (1S,2S)-2-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

氷浴内で冷却した、攪拌子及びトリエチルホスホノアセタート(125mL)を入れたフラスコにナトリウムtert-ペンタオキシド(70g)のテトラヒドロフラン(250mL)中の溶液を15分かけて加える。混合物を冷却しながら15分間攪拌し、室温で30分間攪拌する。次に90でトルエン(125mL)中の(R)-2-クロロ-5-オキシラニル-ピラジン(34.3g)の溶液に混合物を45分にわたって滴加する。混合物を90でさらに15分間攪拌してから室温で1時間攪拌する。1M H₃PO₄水溶液で混合物をわずかに酸性(pH約5~6)にする。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフ処理(石油エーテル/酢酸エチル)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 227/229 (CI) [M+H]⁺。

10

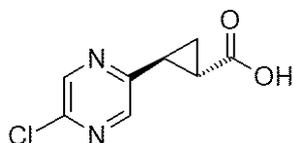
【0088】

中間体5

(1S,2S)-2-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0089】

【化18】



20

【0090】

室温で攪拌子、(1S,2S)-2-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(27.2g)、及びテトラヒドロフラン(160mL)を入れたフラスコに4M NaOH水溶液(45mL)を加える。混合物を室温で一晩攪拌する。水(80mL)を加え、テトラヒドロフランの大部分を蒸発させる。水性残渣をジエチルエーテルで洗浄してから4M HCl水溶液を用いてpH値を4~5に調整する。混合物を30分間攪拌し、生成沈殿物を濾過により分離し、水で洗浄し、デシケーター内で乾燥させて第1パッチの表題化合物を得る。水性濾液のpH値を4M HCl水溶液で1に調整し、酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して第2パッチの表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁻): m/z = 197/199 (CI) [M-H]⁻。

30

中間体4から得られ、上述したように加水分解される中間体5のバッチのエナンチオマー純度(ee)は、一般的に40%~80%である。

【0091】

中間体5のバッチのエナンチオマー純度は、下記手順を利用することによって95%eeに上昇し得る：

80でイソプロパノール(270mL)中の(1S,2S)-2-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸(18.1g)の溶液に(S)-1-フェニルエチルアミン(11.6mL)を加える。溶液を80で15分間攪拌してから室温で攪拌せずに一晩静置する。沈殿物を濾過により分離し、イソプロパノールで洗浄し、40で乾燥させて(S)-1-フェニルエチルアンモニウム(1S,2S)-2-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボキシラートを得る(アンモニウム塩のジアステレオマー純度が十分でない場合、沈殿物を再びイソプロパノールから再結晶させる)。

40

(S)-1-フェニルエチルアンモニウムカルボキシラート(14.8g)を酢酸エチル(60mL)に懸濁させ、1M HCl水溶液(47mL)を加える。全ての固体が溶けるまで混合物を攪拌する。有機相を分離し、ブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣をジエチルエーテル/ペンタンから再結晶させて(1S,2S)-2-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-シクロプロ

50

ロパンカルボン酸をエナンチオマー純粋形態まで得る。

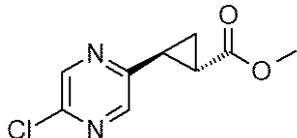
【0092】

中間体6

(1*S*,2*S*)-2-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

【0093】

【化19】



10

【0094】

氷浴内で冷却した、攪拌子、(1*S*,2*S*)-2-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸(5.00g)、ジクロロメタン(90mL)、及びメタノール(10mL)を入れたフラスコにトリメチルシリルジアゾメタン(ヘキサン中2mol/L、15.7mL)を滴加する。混合物を冷却浴内で15分間攪拌してから室温で30分間攪拌する。メタノール(40mL)を加え、溶液を20分間攪拌する。溶液を濃縮して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁻): m/z = 213/215 (Cl) [M-H]⁻。

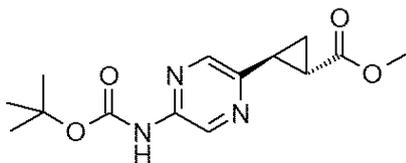
【0095】

中間体7

(1*S*,2*S*)-2-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

【0096】

【化20】



20

30

【0097】

攪拌子、カルバミン酸tert-ブチル(0.58g)、(1*S*,2*S*)-2-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(1.00g)、Cs₂CO₃(3.07g)、及び1,4-ジオキサン(50mL)を入れたフラスコをArで10分間バージする。キサントホス(0.27g)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0.22g)を加え、混合物を100℃で2時間攪拌する。室温に冷ました後、混合物を濾過し、濾液を濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル49:1 4:1)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 294 [M+H]⁺。

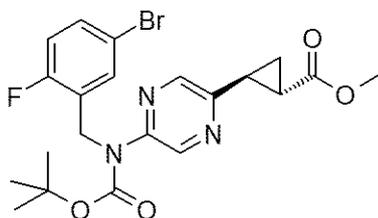
【0098】

中間体8

(1*S*,2*S*)-2-{5-[(5-ブロモ-2-フルオロ-ベンジル)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]-ピラジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

【0099】

【化21】



40

50

【0100】

氷浴内で冷却した、攪拌子、(1*S*,2*S*)-2-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(2.30g)、及び*N,N*-ジメチルホルムアミド(25mL)を入れたフラスコに水素化ナトリウム(鉱物油中55%; 0.38g)を加える。混合物を10分間攪拌してから4-ブromo-2-ブromoメチル-1-フルオロ-ベンゼン(2.10g; 調製についてはJ. Med. Chem. 1999, 42, 3572-3587参照)を加える。氷浴を除去し、混合物を室温で1時間攪拌する。NH₄Cl飽和水溶液を加え、結果として生じる混合物を激しく攪拌してから酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせ有機抽出物を濃縮して粗製表題化合物を得、そのまま次反応工程で使用する。

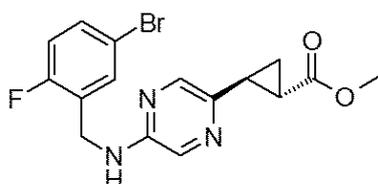
【0101】

中間体9

(1*S*,2*S*)-2-[5-(5-ブromo-2-フルオロ-ベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

【0102】

【化22】



【0103】

(1*S*,2*S*)-2-{5-[5-(5-ブromo-2-フルオロ-ベンジル)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]-ピラジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(3.50g)を塩酸溶液(1,4-ジオキサン中4mol/L; 10mL)に懸濁させる。混合物を40℃で20分間攪拌する。室温に冷ました後、NaHCO₃水溶液を加え、結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせ有機抽出物を濃縮して粗製表題化合物を得、そのまま次反応工程で使用する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 380/382 (Br) [M+H]⁺。

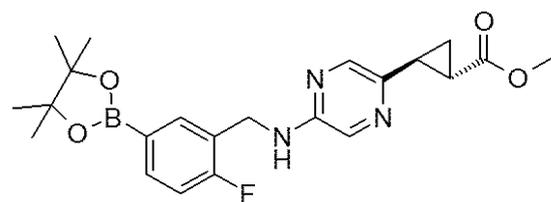
【0104】

中間体10

(1*S*,2*S*)-2-{5-[2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンジルアミノ]-ピラジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

【0105】

【化23】



【0106】

攪拌子、(1*S*,2*S*)-2-[5-(5-ブromo-2-フルオロ-ベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(2.30g)、ビス(ピナコラト)ニホウ素(1.54g)、酢酸カリウム(1.19g)、及び1,4-ジオキサン(50mL)を入れたフラスコをArで10分間パージする。1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-ジクロロパラジウム(II) (88mg)を加え、混合物を還流温度で1時間攪拌する。室温に冷ました後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を木炭で処理し、濾過し、濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル49:1 3:1)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 428 [M+H]⁺。

10

20

30

40

50

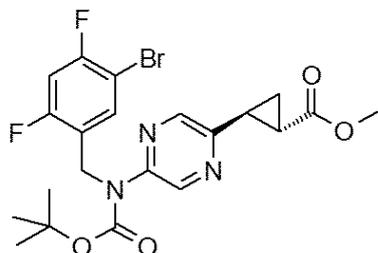
【 0 1 0 7 】

中間体11

(1S,2S)-2-{5-[(5-ブromo-2,4-ジフルオロ-ベンジル)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]-ピラジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

【 0 1 0 8 】

【化24】



10

【 0 1 0 9 】

表題化合物は、(1S,2S)-2-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル及び1-ブromo-5-ブromoメチル-2,4-ジフルオロ-ベンゼン(調製についてはWO2015/51725参照)から、中間体8について述べた手順に類似の手順に従って調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 498/500 (Br) [M+H]⁺。

【 0 1 1 0 】

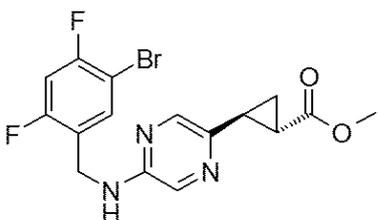
20

中間体12

(1S,2S)-2-[5-(5-ブromo-2,4-ジフルオロ-ベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

【 0 1 1 1 】

【化25】



30

【 0 1 1 2 】

表題化合物は、(1S,2S)-2-{5-[(5-ブromo-2,4-ジフルオロ-ベンジル)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]-ピラジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルから、中間体9について述べた手順に類似の手順に従って調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 398/400 (Br) [M+H]⁺。

【 0 1 1 3 】

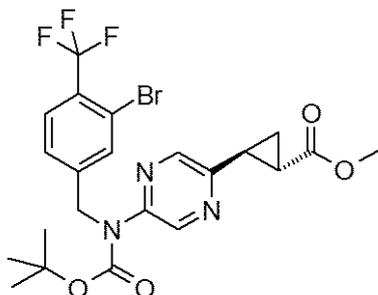
中間体13

(1S,2S)-2-{5-[(3-ブromo-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]-ピラジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

40

【 0 1 1 4 】

【化26】



10

【0115】

表題化合物は、(1S,2S)-2-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル及び2-ブromo-4-ブromoメチル-1-トリフルオロメチル-ベンゼン(調製についてはWO2011/146324参照)から、中間体8について述べた手順に類似の手順に従って調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 530/532 (Br) [M+H]⁺。

【0116】

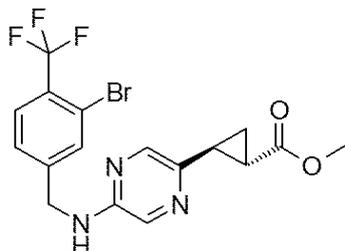
中間体14

(1S,2S)-2-[5-(3-ブromo-4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

【0117】

20

【化27】



【0118】

30

表題化合物は、(1S,2S)-2-{5-[(3-ブromo-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]-ピラジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルから、中間体9について述べた手順に類似の手順に従って調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 430/432 (Br) [M+H]⁺。

【0119】

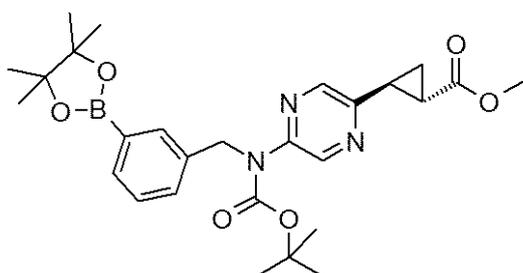
中間体15

(1S,2S)-2-(5-{tert-ブトキシカルボニル-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンジル]-アミノ}-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

【0120】

40

【化28】



50

【0121】

表題化合物は、(1*S*,2*S*)-2-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル及び2-(3-ブロモメチル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロランから、中間体8について述べた手順に類似の手順に従って調製する。質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 510 [M+H]^+$ 。

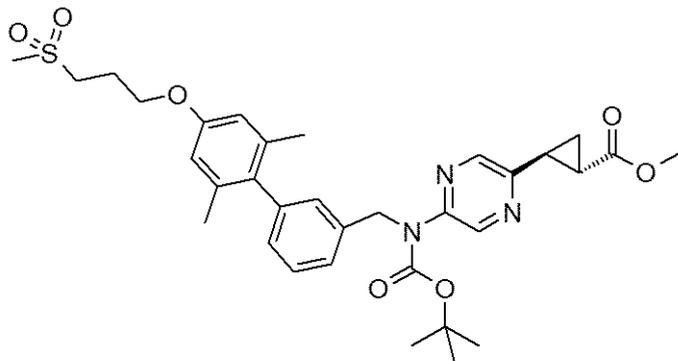
【0122】

中間体16

(1*S*,2*S*)-2-(5-{tert-ブトキシカルボニル-[4'-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-2',6'-ジメチル-ピフェニル-3-イルメチル]-アミノ}-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0123】

【化29】



【0124】

表題化合物は、(1*S*,2*S*)-2-(5-{tert-ブトキシカルボニル-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンジル]-アミノ}-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(46%ee)及び2-ブロモ-5-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-1,3-ジメチル-ベンゼンから、実施例2について述べた手順に類似の手順に従って調製する。質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 610 [M+H]^+$ 。

【0125】

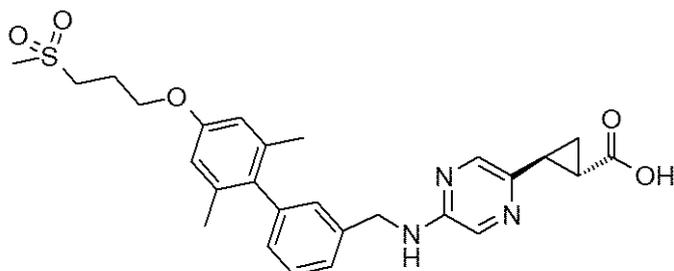
実施例1

【0126】

(1*S*,2*S*)-2-(5-{[4'-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-2',6'-ジメチル-ピフェニル-3-イルメチル]-アミノ}-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0127】

【化30】



【0128】

表題化合物は、(1*S*,2*S*)-2-(5-{tert-ブトキシカルボニル-[4'-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-2',6'-ジメチル-ピフェニル-3-イルメチル]-アミノ}-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸(46%ee)から、中間体9について述べた手順に類似の手順に従って調製する。LC (方法3): $t_R = 0.48 \text{ min}$; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 510 [M+H]^+$ 。

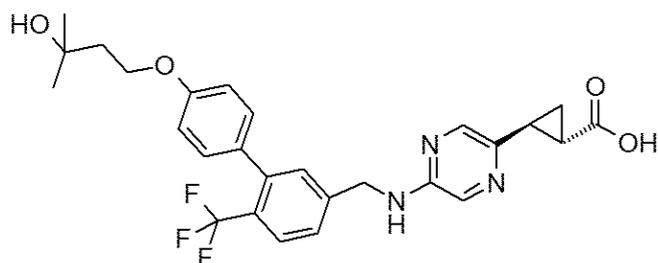
【0129】

実施例2

(1S,2S)-2-(5-{[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-6-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イルメチル]-アミノ}-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0130】

【化31】



10

【0131】

撪拌子、(1S,2S)-2-[5-(3-ブロモ-4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(46%ee ; 47mg)、2-メチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノキシ]-ブタン-2-オール(35mg)、K₃PO₄(119mg)、水(1mL)、及び1,4-ジオキサン(3mL)を入れたバイアルをArで10分間パージする。ビス[ジ-tert-ブチル-(4-ジメチルアミノフェニル)-ホスフィン]ジクロロパラジウム(II)(PdCl₂(Amphos)₂ ; 2mg)を加え、混合物を90 で1時間撪拌する。室温に冷ました後、4M NaOH水溶液(0.5mL)を加え、混合物を45 で0.5時間撪拌する。混合物を50%トリフルオロ酢酸水溶液で酸性にし、濾過し、クロマトグラフ処理(HPLC ; アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)して表題化合物を得る。LC (方法2): t_R = 0.52分 ; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 516 [M+H]⁺。

20

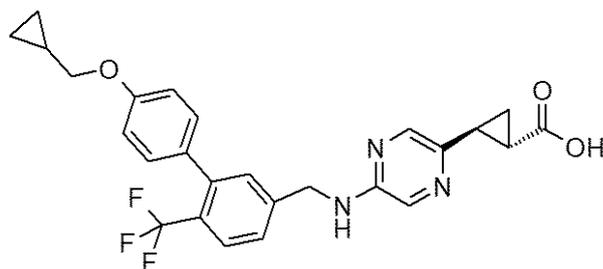
【0132】

実施例3

(1S,2S)-2-{5-[(4'-シクロプロピルメトキシ)-6-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イルメチル]-アミノ}-ピラジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸

【0133】

【化32】



30

【0134】

表題化合物は、(1S,2S)-2-[5-(3-ブロモ-4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(46%ee)及び4-(シクロプロピルメトキシ)-フェニルボロン酸から、実施例2について述べた手順に類似の手順に従って調製する。LC (方法2): t_R = 0.58分 ; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 484 [M+H]⁺。

40

【0135】

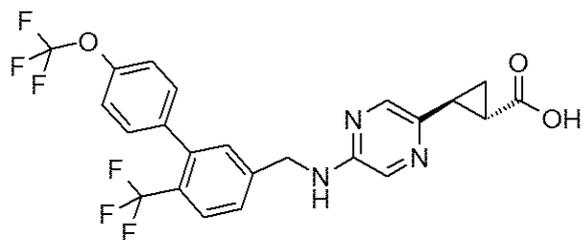
実施例4

(1S,2S)-2-{5-[(4'-トリフルオロメトキシ)-6-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イルメチル]-アミノ}-ピラジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸

【0136】

50

【化33】



【0137】

10

表題化合物は、(1S,2S)-2-[5-(3-ブromo-4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(46%ee)及び4-トリフルオロメトキシ-フェニルボロン酸から、実施例2について述べた手順に類似の手順に従って調製する。LC (方法3): $t_R = 1.00$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 498$ [M+H]⁺。

【0138】

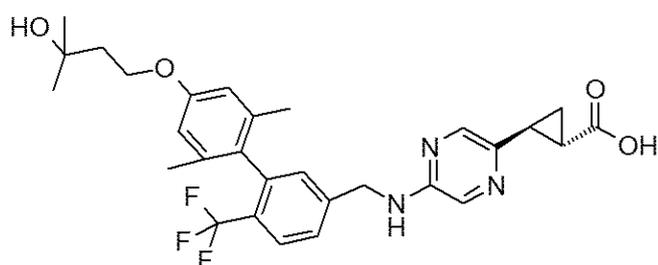
実施例5

(1S,2S)-2-(5-{[4'-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2',6'-ジメチル-6-トリフルオロメチル-ピフェニル-3-イルメチル]-アミノ}-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0139】

【化34】

20



【0140】

30

表題化合物は、(1S,2S)-2-[5-(3-ブromo-4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(46%ee)及び4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-2,6-ジメチル-フェニルボロン酸から、実施例2について述べた手順に類似の手順に従って調製する。LC (方法2): $t_R = 0.54$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 544$ [M+H]⁺。

【0141】

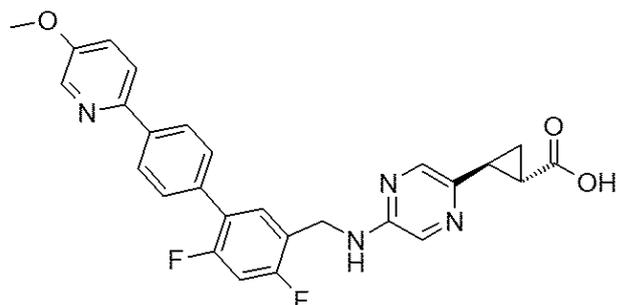
実施例6

(1S,2S)-2-(5-{[4,6-ジフルオロ-4'-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)-ピフェニル-3-イルメチル]-アミノ}-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0142】

【化35】

40



【0143】

50

表題化合物は、(1*S*,2*S*)-2-[5-(5-ブロモ-2,4-ジフルオロ-ベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(46%ee)及び4-(5-メトキシ-2-ピリジル)-フェニルボロン酸から、実施例2について述べた手順に類似の手順に従って調製する。LC (方法3): $t_R = 0.52$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 489$ [M+H]⁺。

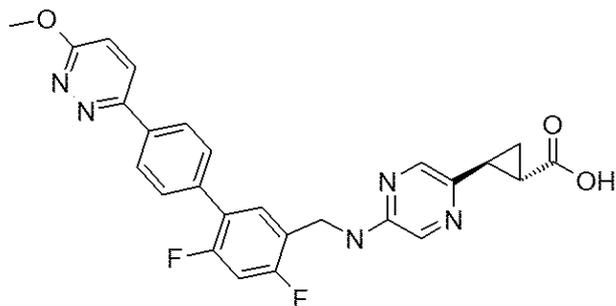
【0144】

実施例7

(1*S*,2*S*)-2-(5-{[4,6-ジフルオロ-4'-(6-メトキシ-ピリダジン-3-イル)-ビフェニル-3-イルメチル]-アミノ}-ピラジン-2-イル)-シクロプロパンカルボン酸

【0145】

【化36】



10

【0146】

表題化合物は、(1*S*,2*S*)-2-[5-(5-ブロモ-2,4-ジフルオロ-ベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(46%ee)及び4-(6-メトキシ-ピリダジン-3-イル)-フェニルボロン酸から、実施例2について述べた手順に類似の手順に従って調製する。LC (方法3): $t_R = 0.48$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 490$ [M+H]⁺。

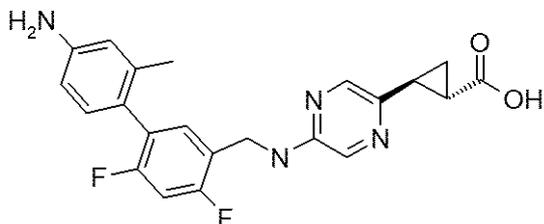
【0147】

実施例8

(1*S*,2*S*)-2-{5-[(4'-アミノ-4,6-ジフルオロ-2'-メチル-ビフェニル-3-イルメチル)-アミノ]}-ピラジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸

【0148】

【化37】



30

【0149】

表題化合物は、(1*S*,2*S*)-2-[5-(5-ブロモ-2,4-ジフルオロ-ベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(46%ee)及び4-アミノ-2-メチル-フェニルボロン酸ピナコールエステルから、実施例2について述べた手順に類似の手順に従って調製する。LC (方法3): $t_R =$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 411$ [M+H]⁺。

40

【0150】

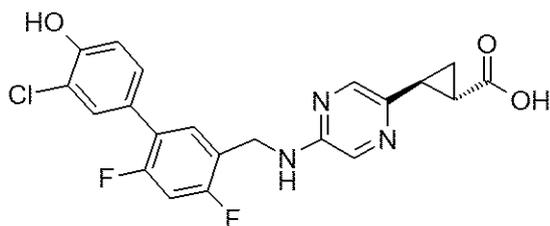
実施例9

(1*S*,2*S*)-2-{5-[(3'-クロロ-4,6-ジフルオロ-4'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル)-アミノ]}-ピラジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸

【0151】

50

【化38】



【0152】

表題化合物は、(1S,2S)-2-[5-(5-ブromo-2,4-ジフルオロ-ベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(46%ee)及び3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニルボロン酸から、実施例2について述べた手順に類似の手順に従って調製する。LC (方法3): $t_R = 0.32$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 432/434$ (Cl) [M+H]⁺。

10

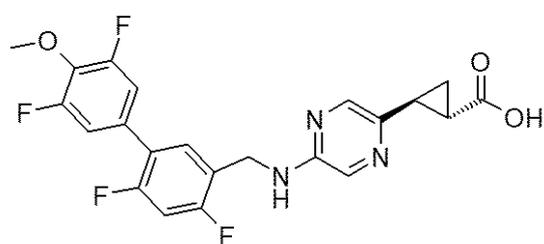
【0153】

実施例10

(1S,2S)-2-{5-[4,6,3',5'-テトラフルオロ-4'-メトキシ-ピフェニル-3-イルメチル]-アミノ}-ピラジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸

【0154】

【化39】



20

【0155】

表題化合物は、(1S,2S)-2-[5-(5-ブromo-2,4-ジフルオロ-ベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(46%ee)及び3,5-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニルボロン酸から、実施例2について述べた手順に類似の手順に従って調製する。LC (方法3): $t_R = 0.52$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 448$ [M+H]⁺。

30

この後の表に編集する下記化合物は、(1S,2S)-2-[5-[2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンジルアミノ]-ピラジン-2-イル]-シクロプロパン-カルボン酸メチルエステル及びそれぞれのカップリング相手の臭化物(又は塩化物若しくはヨウ化物)から、実施例2に記載の主要手順に従い、エステル基の加水分解を伴って、或いは加水分解後に得ることができる。

【0156】

下表に編集する化合物の合成の典型的手順:

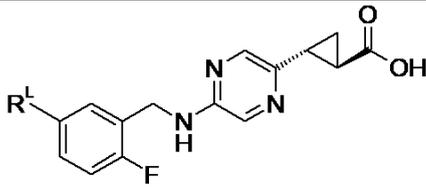
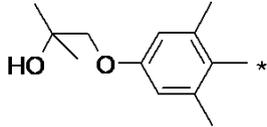
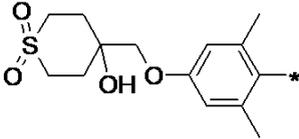
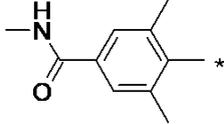
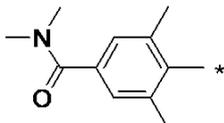
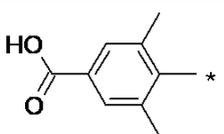
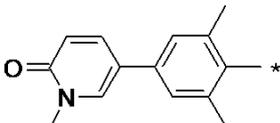
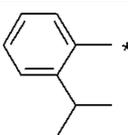
攪拌子、(1S,2S)-2-[5-[2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンジルアミノ]-ピラジン-2-イル]-シクロプロパン-カルボン酸メチルエステル(46%ee; 45mg、0.11mmol、1.0当量)、臭化物としてのカップリング相手(0.11mmol、1.0当量)、1M K₃PO₄水溶液(0.50mmol、4.7当量)、及び1,4-ジオキサン(1.5mL)を入れたバイアルをArで10分間パージする。ビス[ジ-tert-ブチル-(4-ジメチルアミノフェニル)-ホスフィン]ジクロロパラジウム(II)(PdCl₂(Amphos)₂; 0.003mmol、3mol%)を加え、出発ボロン酸エステルが完全に消費(TLC又はHPLCにより)されるまで混合物を90 °Cで攪拌する。室温に冷ました後、メタノール(1mL)及び4M NaOH水溶液(2.0mmol、約19当量)を加え、混合物を45 °Cで1時間攪拌する。混合物を50%トリフルオロ酢酸水溶液で酸性にし、濾過し、クロマトグラフ処理(HPLC; アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)して対応カルボン酸を出発物質と同じエナンチオマー純度で得る。

40

50

【 0 1 5 7 】

【 化 4 0 】

		
実施例	R ^L (カップリング相手はR ^L -Brである)	HPLC(方法)の保持時間 質量スペクトル(MS)
11		LC (方法1): t _R = 1.04分 MS (ESI ⁺): m/z = 480 [M+H] ⁺
12		LC (方法3): t _R = 0.46分 MS (ESI ⁺): m/z = 570 [M+H] ⁺
13		LC (方法3): t _R = 0.41分 MS (ESI ⁺): m/z = 449 [M+H] ⁺
14		LC (方法3): t _R = 0.44分 MS (ESI ⁺): m/z = 463 [M+H] ⁺
15	 <p>4-ブromo-3,5-ジメチル安息香酸メチルエステルを使用</p>	LC (方法2): t _R = 0.76分 MS (ESI ⁺): m/z = 436 [M+H] ⁺
16		LC (方法2): t _R = 0.80分 MS (ESI ⁺): m/z = 499 [M+H] ⁺
17		LC (方法2): t _R = 0.96分 MS (ESI ⁺): m/z = 406 [M+H] ⁺

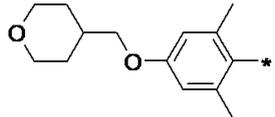
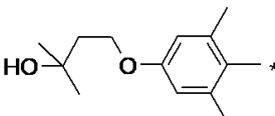
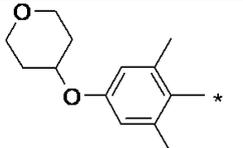
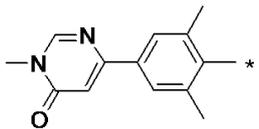
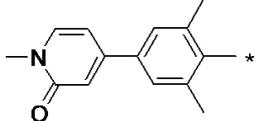
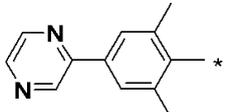
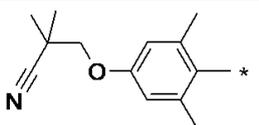
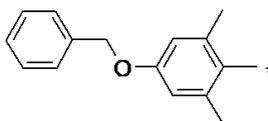
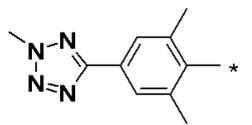
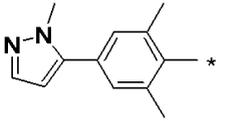
10

20

30

40

50

18		LC (方法2): $t_R = 0.96$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 506$ [M+H] ⁺
19		LC (方法3): $t_R = 0.52$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 494$ [M+H] ⁺
20		LC (方法3): $t_R = 0.53$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 492$ [M+H] ⁺
21		LC (方法3): $t_R = 0.45$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 500$ [M+H] ⁺
22		LC (方法3): $t_R = 0.47$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 499$ [M+H] ⁺
23		LC (方法3): $t_R = 0.50$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 470$ [M+H] ⁺
24		LC (方法3): $t_R = 0.56$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 489$ [M+H] ⁺
25		LC (方法3): $t_R = 0.63$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 498$ [M+H] ⁺
26		LC (方法3): $t_R = 0.50$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 474$ [M+H] ⁺
27		LC (方法3): $t_R = 0.51$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 472$ [M+H] ⁺

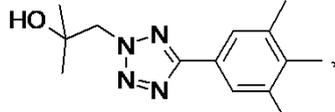
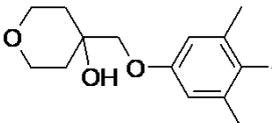
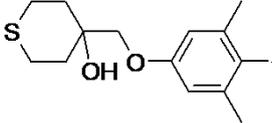
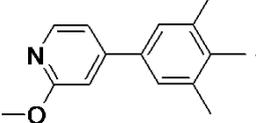
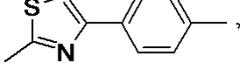
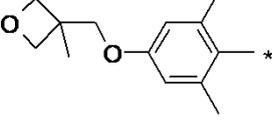
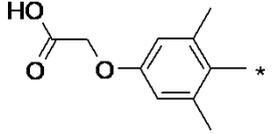
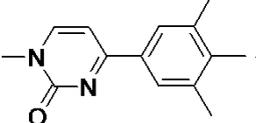
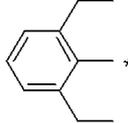
10

20

30

40

50

28		LC (方法3): $t_R = 0.51$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 532$ [M+H] ⁺
29		LC (方法3): $t_R = 0.48$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 522$ [M+H] ⁺
30		LC (方法3): $t_R = 0.55$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 538$ [M+H] ⁺
31		LC (方法3): $t_R = 0.58$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 499$ [M+H] ⁺
32		LC (方法2): $t_R = 0.86$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 461$ [M+H] ⁺
33		LC (方法2): $t_R = 0.92$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 492$ [M+H] ⁺
34	 (4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ) 酢酸メチルエステルを使用	LC (方法2): $t_R = 0.76$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 466$ [M+H] ⁺
35	 臭化物に代えてヨウ化物を使用 (R ¹ -I)	LC (方法2): $t_R = 0.68$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 500$ [M+H] ⁺
36		LC (方法2): $t_R = 1.00$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 420$ [M+H] ⁺

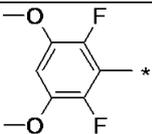
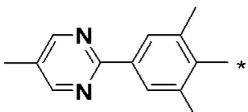
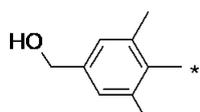
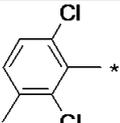
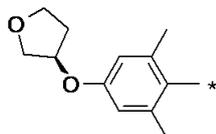
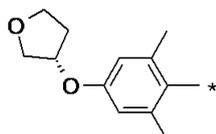
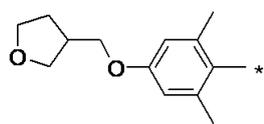
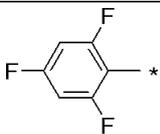
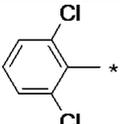
10

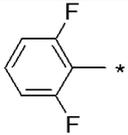
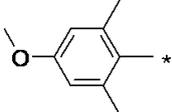
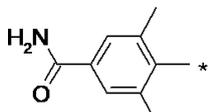
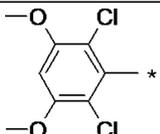
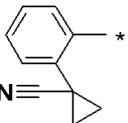
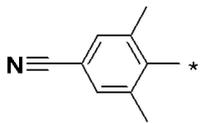
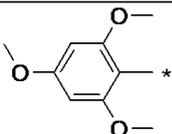
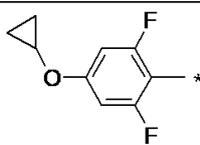
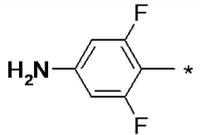
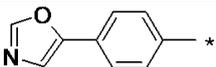
20

30

40

50

37		LC (方法2): $t_R = 0.83$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 460$ [M+H] ⁺	
38		LC (方法2): $t_R = 0.92$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 484$ [M+H] ⁺	
39		LC (方法2): $t_R = 0.76$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 422$ [M+H] ⁺	10
40		LC (方法2): $t_R = 0.91$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 432$ [M+H] ⁺	
41		LC (方法3): $t_R = 0.57$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 446/448/450$ (2 Cl) [M+H] ⁺	
42		LC (方法2): $t_R = 0.89$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 478$ [M+H] ⁺	20
43		LC (方法2): $t_R = 0.89$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 478$ [M+H] ⁺	
44		LC (方法2): $t_R = 0.93$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 492$ [M+H] ⁺	30
45		LC (方法3): $t_R = 0.51$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 418$ [M+H] ⁺	
46	 臭化物に代えてヨウ化物を使用 (R ¹ -I)	LC (方法2): $t_R = 0.91$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 432/434/436$ (2 Cl) [M+H] ⁺	40

47		LC (方法2): $t_R = 0.85$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 400$ [M+H] ⁺
48		LC (方法3): $t_R = 0.55$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 422$ [M+H] ⁺
49		LC (方法2): $t_R = 0.70$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 435$ [M+H] ⁺
50	 臭化物に代えてヨウ化物を使用 (R ^L -I)	LC (方法2): $t_R = 0.89$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 492/494/496$ (2 Cl) [M+H] ⁺
51		LC (方法2): $t_R = 0.82$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 429$ [M+H] ⁺
52		LC (方法1): $t_R = 1.05$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 417$ [M+H] ⁺
53		LC (方法2): $t_R = 0.81$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 454$ [M+H] ⁺
54		LC (方法2): $t_R = 0.95$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 456$ [M+H] ⁺
55		LC (方法2): $t_R = 0.74$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 415$ [M+H] ⁺
56		LC (方法2): $t_R = 0.81$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 431$ [M+H] ⁺

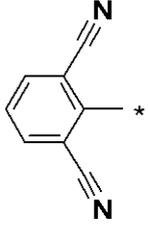
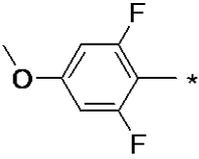
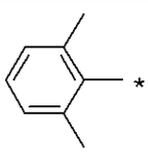
10

20

30

40

50

57	 <p>Chemical structure of 1,3-dicyanobenzene (mellitic acid derivative) with an asterisk at the 2-position.</p>	LC (方法2): $t_R = 0.71$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 414 [M+H]^+$
58	 <p>Chemical structure of 1-methoxy-2,4-difluorobenzene with an asterisk at the 3-position.</p>	LC (方法2): $t_R = 0.88$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 430 [M+H]^+$
59	 <p>Chemical structure of 1,2,4-trimethylbenzene (mesitylene) with an asterisk at the 3-position.</p>	LC (方法2): $t_R = 0.94$ 分 MS (ESI ⁺): $m/z = 392 [M+H]^+$

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 5/50 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 C 0 7 D 409/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)

F I

A 6 1 P 5/50
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 45/00
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 409/12
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 413/12

(74)代理人 100123777
 弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796
 弁理士 服部 博信

(72)発明者 エックハルト マティアス
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
 パテント内

(72)発明者 ワグナー ホルガー
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
 パテント内

審査官 池上 佳菜子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 0 1 3 6 8 9 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 0 8 / 0 6 6 0 9 7 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 0 5 / 0 5 1 8 9 0 (W O , A 1)
 特表 2 0 1 9 - 5 3 2 1 1 0 (J P , A)
 特表 2 0 2 0 - 5 0 5 3 9 4 (J P , A)
 特表 2 0 2 0 - 5 0 5 4 0 0 (J P , A)
 特表 2 0 2 0 - 5 1 4 3 1 5 (J P , A)
 特表 2 0 2 0 - 5 0 5 4 0 2 (J P , A)
 特表 2 0 0 6 - 5 2 2 1 3 0 (J P , A)
 特表 2 0 1 2 - 5 0 8 2 6 0 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
 C 0 7 D 2 4 1 / 1 2
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)