

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-517678

(P2024-517678A)

(43)公表日 令和6年4月23日(2024.4.23)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 K 5/06 (2006.01)	C 0 7 K 5/06	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	Z N A 4 H 0 4 5
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	

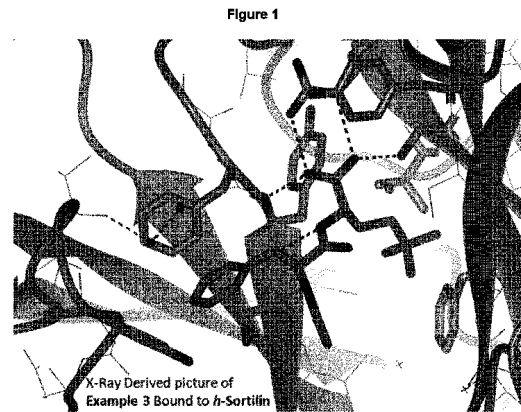
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全55頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-565327(P2023-565327)	(71)出願人	522369739 インスセンセ アーペーエス デンマーク 2 1 0 0 コペンハーゲン シェアフィヴァイ 7
(86)(22)出願日	令和4年4月22日(2022.4.22)	(74)代理人	110002860 弁理士法人秀和特許事務所
(85)翻訳文提出日	令和5年12月25日(2023.12.25)	(72)発明者	リトル, ポウル ブライアン デンマーク DK - 2 1 0 0 コペンハーゲン シェアフィヴァイ 7 インスセンセ アーペーエス
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/060742	(72)発明者	カセス-トーマス, マヌエル ハビエル デンマーク DK - 2 1 0 0 コペンハーゲン シェアフィヴァイ 7 インスセンセ アーペーエス
(87)国際公開番号	WO2022/223805	(72)発明者	キョルビー, マス フールサンク
(87)国際公開日	令和4年10月27日(2022.10.27)		最終頁に続く
(31)優先権主張番号	21170274.1		
(32)優先日	令和3年4月23日(2021.4.23)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ソルチリン活性の修飾物質

(57)【要約】

本発明は、ソルチリン活性の修飾物質である式(I)の化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物、及びソルチリン活性の修飾が有益である医学的病状の治療又は予防におけるこれらの化合物の使用に関する。

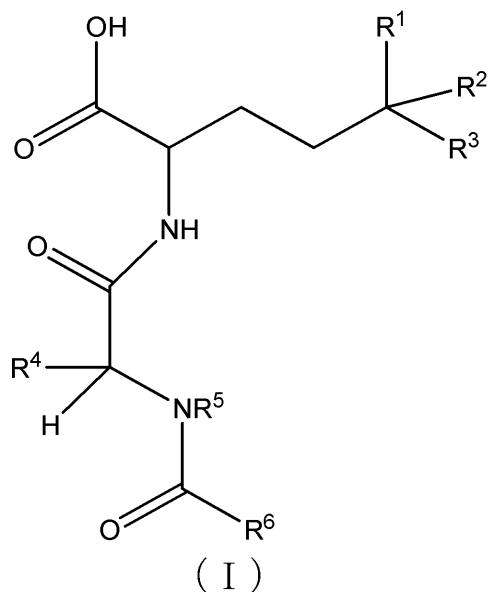


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

20

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、光学異性体、N - オキシド、及び / 若しくはプロドラッグであって、

式中、

R¹、R²、及びR³は、各々独立して、ハロ、H、(C₁~C₄)アルキル、ハロ - (C₁~C₄)アルキル、(C₂~C₄)アルケニル、及びハロ - (C₂~C₄)アルケニルからなる群から選択され；

R⁴は、H、(C₁~C₁₀)アルキル、ハロ - (C₁~C₁₀)アルキル、(C₂~C₁₀)アルケニル、ハロ - (C₂~C₁₀)アルケニル、(C₃~C₂₀)アリール、ハロ - (C₃~C₂₀)アリール、(C₃~C₈)ヘテロアリール、ハロ - (C₃~C₂₀)ヘテロアリール、(C₁~C₆) - アルキレン - (C₃~C₂₀) - アリール、(C₁~C₆) - アルキレン - (C₃~C₂₀) - ヘテロアリール、(C₁~C₆) - アルキレン - (3~10員環ヘテロ環式環)からなる群から選択され；

30

この場合における(C₁~C₆) - アルキレン - (C₃~C₂₀) - アリールの前記アリール基、(C₁~C₆) - アルキレン - (C₃~C₂₀) - ヘテロアリールの前記ヘテロアリール基、又は(C₁~C₆) - アルキレン - (3~8員環ヘテロ環式環)の前記ヘテロ環式環は、任意選択的に、ハロ、H、-OH、(C₁~C₄)アルキル、ハロ - (C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、及びハロ - (C₁~C₄)アルコキシから独立して選択される1又は複数の置換基で置換されており；

R⁵は、H、(C₁~C₄)アルキル、ハロ - (C₁~C₄)アルキル、(C₂~C₄)アルケニル、及びハロ - (C₁~C₄)アルケニルからなる群から選択され；並びに

40

R⁶は、(C₁~C₆)アルキル、ハロ - (C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、ハロ - (C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₂₀)アリール、ハロ - (C₃~C₂₀)アリール、(C₃~C₂₀)ヘテロアリール、及びハロ - (C₃~C₂₀)ヘテロアリールからなる群から選択される、

化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、光学異性体、N - オキシド、及び / 又はプロドラッグ。

【請求項 2】

R¹、R²、及びR³が、各々独立して、ハロ、(C₁~C₂)アルキル、及びハロ - (C₁~C₂)アルキルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 3】

R¹、R²、及びR³が、各々独立して、F、CH₃、及びCF₃から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R⁴が、H、(C₁~C₆)アルキル、ハロ-(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₁₀)アリール、(C₁~C₃)-アルキレン-(C₃~C₁₀)-アリール、(C₁~C₃)-アルキレン-(C₃~C₂₀)-ヘテロアリール、及び(C₁~C₃)-アルキレン-(3~10員環ヘテロ環式環)からなる群から選択され、

この場合における(C₁~C₃)-アルキレン-(C₃~C₁₀)-アリールの前記アリール基、(C₁~C₃)-アルキレン-(C₃~C₁₀)-ヘテロアリールの前記ヘテロアリール基、又は(C₁~C₃)-アルキレン-(3~8員環ヘテロ環式環)の前記ヘテロ環式環が、任意選択的に、ハロ、-OH、(C₁~C₄)アルキル、ハロ-(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、及びハロ-(C₁~C₄)アルコキシから独立して選択される1又は複数の置換基で置換されている、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 5】

R⁴が、

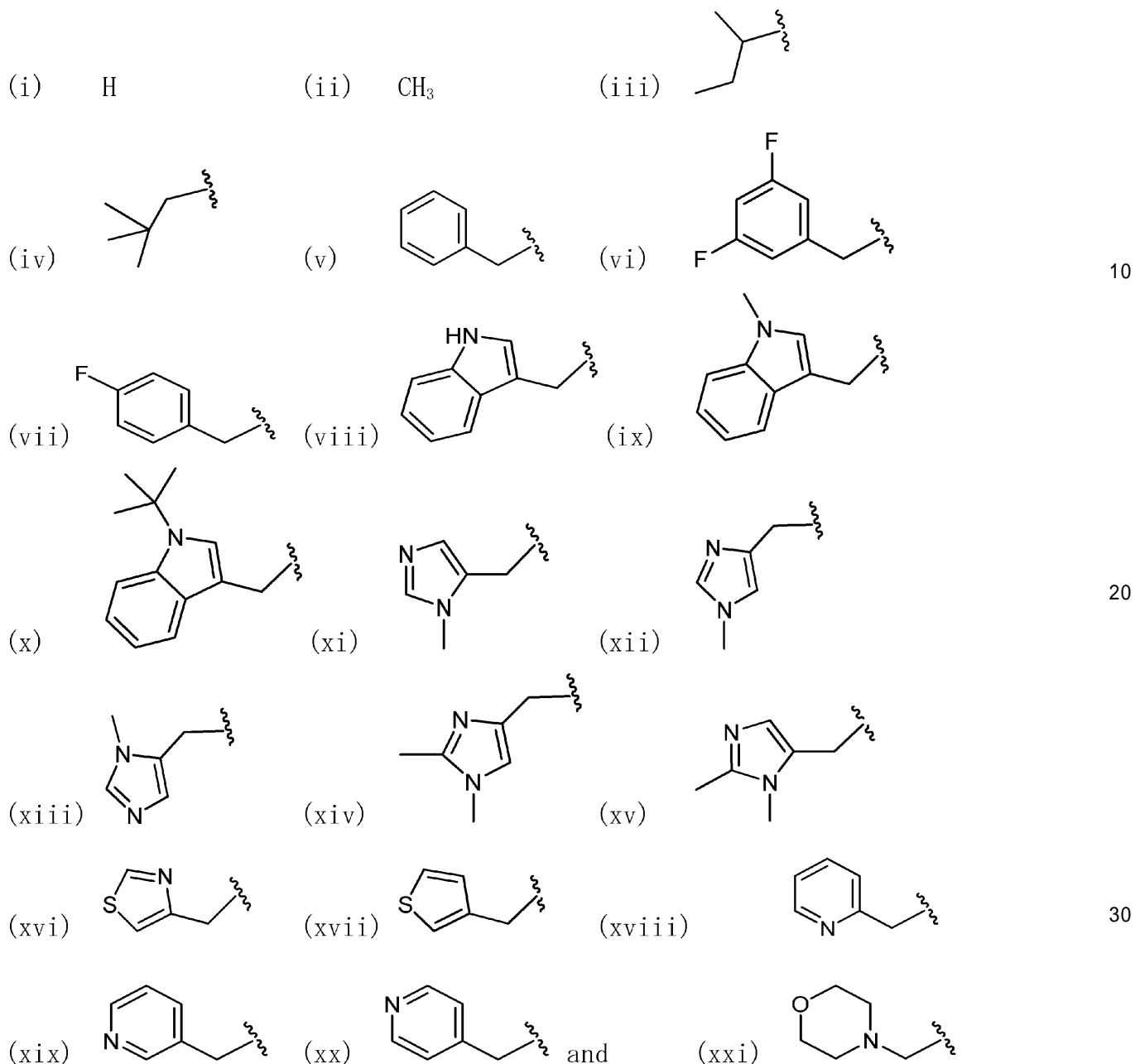
20

30

40

50

【化 2】



からなる群から選択される、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R⁵ が、H、(C₁~C₃)-アルキル、及び(C₁~C₃)ハロアルキルからなる群から選択される、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

R⁵ が、H及びCH₃からなる群から選択される、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

R⁶ が、(C₁~C₄)アルキル、ハロ-(C₁~C₄)アルキル、(C₃~C₈)ヘテロアリール、及びハロ-(C₃~C₈)ヘテロアリールからなる群から選択される、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

R⁶ が、CH₃、ピラジン、及びモルホリンからなる群から選択される、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

式 (I) の化合物が、

- (S) - 2 - (2 - アセタミドアセタミド) - 5 , 5 - ジメチルヘキササン酸 ;
- (S) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - (2 - (ピラジン - 2 - カルボキシアミド) アセタミド) ヘキササン酸 ;
- (S) - 2 - ((S) - 2 - アセタミド - 3 - フェニルプロパナミド) - 5 , 5 - ジメチルヘキササン酸 ;
- (2 S) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - { 2 - [(ピラジン - 2 - イル) ホルムアミド] アセタミド } ヘキササン酸 ;
- (2 S) - 2 - [(2 S , 3 S) - 2 - アセタミド - 3 - メチルペンタナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキササン酸 ;
- (2 S) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [(2 S , 3 S) - 3 - メチル - 2 - [(ピラジン - 2 - イル) ホルムアミド] ペンタナミド] ヘキササン酸 ;
- (2 S) - 5 , 5 , 5 - トリフルオロ - 2 - [(2 S , 3 S) - 3 - メチル - 2 - [(ピラジン - 2 - イル) ホルムアミド] ペンタナミド] ペンタン酸 ;
- (2 S) - 2 - [(2 S) - 2 - アセタミド - 3 - フェニルプロパナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキササン酸 ;
- (2 S) - 2 - [(2 S) - 2 - アセタミド - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロパナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキササン酸 ;
- (2 S) - 2 - [(2 S) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - アセタミドプロパナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキササン酸 ;
- (2 S) - 2 - [(2 S) - 2 - アセタミド - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) プロパナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキササン酸 ;
- (2 S) - 2 - [(2 S) - 2 - アセタミド - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) プロパナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキササン酸 ;
- (S) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - ((S) - 3 - フェニル - 2 - (ピラジン - 2 - カルボキシアミド) プロパナミド) ヘキササン酸 ;
- (2 S) - 2 - [(2 S) - 2 - アセタミド - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロパナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキササン酸 ;
- (2 S) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [(2 S , 3 S) - 3 - メチル - 2 - { [(3 S) - モルホリン - 3 - イル] ホルムアミド } ペンタナミド] ヘキササン酸 ;
- (2 S) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [(2 S , 3 S) - 3 - メチル - 2 - { [(3 R) - モルホリン - 3 - イル] ホルムアミド } ペンタナミド] ヘキササン酸 ;
- (2 S) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [(2 S , 3 S) - 3 - メチル - 2 - { [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] ホルムアミド } ペンタナミド] ヘキササン酸 ;
- (2 S) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [(2 S , 3 S) - 3 - メチル - 2 - { [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] ホルムアミド } ペンタナミド] ヘキササン酸 ;
- (2 S) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [(2 S) - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - (N - メチルアセタミド) プロパナミド] ヘキササン酸 ;
- (2 S) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [(2 S) - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - (N - メチルアセタミド) プロパナミド] ヘキササン酸 ;
- (2 S) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [(2 S) - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロパナミド] ヘキササン酸 ;
- (2 S) - 2 - [(2 S) - 3 - (1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - (N - メチルアセタミド) プロパナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキササン酸 ;
- (2 S) - 2 - [(2 S) - 3 - (1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - (N - メチルアセタミド) プロパナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキササン酸 ;
- (2 S) - 2 - [(2 R) - 2 - アセタミド - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) プロパナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキササン酸 ;
- (2 S) - 2 - [(2 S) - 2 - アセタミド - 3 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) プロパナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキササン酸 ;

10

20

30

40

50

(2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミドプロパナミド] - 5, 5 - ジメチルヘキサ
酸;

(2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミド - 3 - (チオフェン - 3 - イル)プロパナミ
ド] - 5, 5 - ジメチルヘキサ酸;

(2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミド - 3 - (ピリジン - 2 - イル)プロパナミド
] - 5, 5 - ジメチルヘキサ酸;

(2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミド - 3 - (ピリジン - 3 - イル)プロパナミド
] - 5, 5 - ジメチルヘキサ酸;

(2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミド - 3 - (ピリジン - 4 - イル)プロパナミド
] - 5, 5 - ジメチルヘキサ酸;

(2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミド - 3 - (モルホリン - 4 - イル)プロパナミ
ド] - 5, 5 - ジメチルヘキサ酸; 及び

(2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミド - 3 - (1 - メチル - 1H - インドール - 3
- イル)プロパナミド] - 5, 5 - ジメチルヘキサ酸である、前記請求項のいずれかに
記載の化合物。

【請求項 1 1】

前記請求項のいずれかに記載の化合物、並びに医薬的に許容されるキャリア、賦形剤、
及び/又は希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 1 0
に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

神経変性障害、炎症性障害、癌、疼痛、真性糖尿病、糖尿病性網膜症、緑内障、ぶどう
膜炎、循環器疾患、遺伝性眼病状、又は難聴の治療又は予防に使用するための、請求項 1
~ 9 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記神経変性障害が、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び脊
髄損傷から選択され、

前記炎症性障害が、炎症性疾患及び神経炎症から選択されてよく、

前記癌が、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、膵臓癌、神経膠芽腫、及び結腸
直腸癌から選択され、

前記難聴が、騒音性難聴、中毒性難聴、加齢性難聴、特発性難聴、耳鳴、及び突発性難
聴から選択される、請求項 1 2 に記載の使用のための化合物又は医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ソルチリン活性の修飾物質である式 (I) の化合物に関する。本発明はまた
、これらの化合物を含む医薬組成物、及びソルチリン活性の修飾が有益である医学的病状
の治療又は予防におけるこれらの化合物の使用に関する。そのような医学的病状としては
、神経変性障害、炎症性障害、癌、疼痛、真性糖尿病、糖尿病性網膜症、緑内障、ぶどう
膜炎、循環器疾患、遺伝性眼病状、又は難聴が挙げられる。

【背景技術】

【0 0 0 2】

ソルチリン (S O R T 1 によってコードされる) は、選別受容体の液胞タンパク質選別
1 0 タンパク質 (vacuolar protein sorting 10 protein) (V P S 1 0 P) ファミ
リー

の 1 型膜受容体であり、中枢神経系、内耳、及び代謝調節に関与する一部の抹消組織で豊
富に発現される^{1, 2, 3, 4}。ソルチリンは、配列番号 1 によるアミノ酸配列を有し、
シグナルペプチド、プロペプチド、V p s 1 0 p ドメイン、1 0 c c ドメイン (1 0 C C
a + 1 0 C C b)、膜貫通ドメイン、及び大きい細胞質側末端を含む。ソルチリンの内腔

10

20

30

40

50

ドメインは、6個の潜在的なN結合型糖鎖結合部位を有する一方、細胞質側末端は、様々なアダプタータンパク質のリクルートメントを可能とする。

【0003】

ソルチリンは、膨大な数のリガンド及び膜受容体と結合し、その結果、細胞シグナル伝達及び選別に重要であることが知られている機能に参与する。例えば、ソルチリンは、それぞれ神経成長因子の前駆形 (proNGF)、脳由来神経栄養因子の前駆形 (proBDNF)、及びニューロトロフィン-3の前駆形 (proNT3) である、プロニューロトロフィンによるシグナル伝達に参与する。タンパク質 p75NTR (p75ニューロトロフィン受容体) との複合体において、ソルチリンは、細胞モデル及び動物モデルにおける変性及び細胞死につながるプロニューロトロフィンが媒介するアポトーシス効果のための受容体を形成すると報告されてきた^{5, 6, 7}。

10

【0004】

これまでの研究では、糖尿病及び肥満などの疾患に関連する細胞選別及びシグナル伝達におけるソルチリンの役割が示唆されてきた (Huang et al 2013 Mol Biol Cell Oct; 24(19): 3115-22)⁸。ソルチリンは、GLUT4の細胞膜への移行を促進し、リソソーム

中での分解からそれを救出する (Pan et al Mol Biol Cell. 2017 Jun 15; 28(12): 1667-1675)⁹。ソルチリンレベルは、これらの疾患に伴う炎症のレベルによって調節される

ことが示されてきた。炎症促進性サイトカインのTNFは、培養したマウス及びヒトの脂肪細胞中において、並びにマウスに注射した場合は生体内で、ソルチリンのmRNAレベル及びタンパク質レベルの両方を低下させる (Kaddai et al. Diabetologia 52: 932-40, 2009)¹⁰。ソルチリンは、サイトカイン分泌にも影響を与える可能性があり、炎症

20

を減弱し、アテローム性動脈硬化疾患の進行を低下させるために、免疫細胞中のソルチリンを標的とすることが提案されてきた (Mortensen et al. J Clin Invest 124(12): 5317-22, 2014)¹¹。加えて、特許文献1は、ソルチリンの活性部位に結合することができ

る小分子の様々な骨格について記載している。ソルチリンは、グルコース取り込みの調節 (Shi & Kandror. Developmental Cell 9: 99-108, 2005)¹²、及び脂質異常疾患の発症 (Gao et al. DNA and Cell Biology 36(12): 1050-61, 2017)¹³ に関与している。

30

【0005】

さらに、血漿中ソルチリンレベルは、冠動脈心疾患又は真性糖尿病のいずれかを有する患者を識別するためのバイオマーカーとしての可能性が報告されている (Oh et al. Cardiovascular Diabetology 16:92, 2017)¹⁴。血漿中のソルチリンレベルの上昇を示し、

したがって上記病状を有しているとして識別可能であった患者は、グルコースレベルの上昇も呈しており、このことは、これらの病状を治療するための治療標的としてソルチリンを提案するものである。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許出願公開第2016/0331746号明細書

【特許文献2】国際公開第2010/132601号

【特許文献3】国際公開第2015/131100号

【発明の概要】

【0007】

上記を考慮して、神経変性障害、炎症性障害、癌、疼痛、真性糖尿病、糖尿病性網膜症

50

、緑内障、ぶどう膜炎、循環器疾患、遺伝性眼病状、又は難聴など、ソルチリンの修飾が有益である医学的病状の治療及び予防に用いられ得る新規化合物に対する満たされていないニーズが存在する。神経変性障害は、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び脊髄損傷から選択されてよく、炎症性障害は、炎症性疾患及び神経炎症から選択されてよく、癌は、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、膵臓癌、神経膠芽腫、及び結腸直腸癌から選択されてよく、並びに難聴は、騒音性難聴、中毒性難聴、加齢性難聴、特発性難聴、耳鳴、及び突発性難聴から選択されてよい。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は、h-ソルチリンに結合した例3のX線画像である。

10

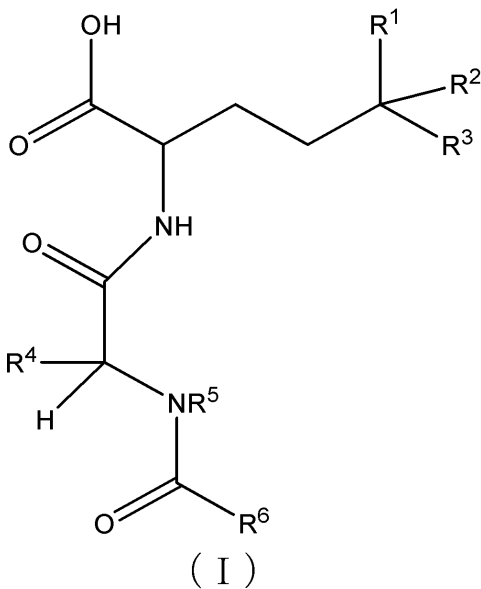
【発明を実施するための形態】

【0009】

第一の態様では、本発明は、式(I)

【0010】

【化1】



20

30

【0011】

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、光学異性体、N-オキシド、及び/若しくはプロドラッグを提供し、式中、

R¹、R²、及びR³は、各々独立して、ハロ、H、(C₁~C₄)アルキル、ハロ-(C₁~C₄)アルキル、(C₂~C₄)アルケニル、及びハロ-(C₂~C₄)アルケニルからなる群から選択され；

R⁴は、H、(C₁~C₁₀)アルキル、ハロ-(C₁~C₁₀)アルキル、(C₂~C₁₀)アルケニル、ハロ-(C₂~C₁₀)アルケニル、(C₃~C₈)アリール、ハロ-(C₃~C₈)アリール、(C₃~C₈)ヘテロアリール、ハロ-(C₃~C₈)ヘテロアリール、(C₁~C₆)-アルキレン-(C₃~C₂₀)-アリール、(C₁~C₆)-アルキレン-(C₃~C₂₀)-ヘテロアリール、(C₁~C₆)-アルキレン-(3~10員環ヘテロ環式環)からなる群から選択され；

40

この場合における(C₁~C₆)-アルキレン-(C₃~C₂₀)-アリールのアリール基、(C₁~C₆)-アルキレン-(C₃~C₂₀)-ヘテロアリールのヘテロアリール基、又は(C₁~C₆)-アルキレン-(3~8員環ヘテロ環式環)のヘテロ環式環は、任意選択的に、ハロ、H、-OH、(C₁~C₄)アルキル、ハロ-(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、及びハロ-(C₁~C₄)アルコキシから独立して選択される1又は複数の置換基で置換されており；

R⁵は、H、(C₁~C₄)アルキル、ハロ-(C₁~C₄)アルキル、(C₂~C₄

50

) アルケニル、及びハロ - (C₁ ~ C₄) アルケニルからなる群から選択され ; 並びに R⁶ は、(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ - (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、ハロ - (C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₃ ~ C₈) アリール、ハロ - (C₃ ~ C₈) アリール、(C₃ ~ C₈) ヘテロアリール、及びハロ - (C₃ ~ C₈) ヘテロアリールからなる群から選択される。

【 0 0 1 2 】

驚くべきことに、式 (I) の化合物が、ソルチリンを阻害又は拮抗し、したがって、ソルチリンの阻害が有益である病状において有用であり得ることが見出された。そのような病状としては、神経変性障害、炎症性障害、癌、疼痛、真性糖尿病、糖尿病性網膜症、緑内障、ぶどう膜炎、循環器疾患、遺伝性眼病状、又は難聴が挙げられる。神経変性障害は、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び脊髄損傷から選択されてよく、炎症性障害は、炎症性疾患及び神経炎症から選択されてよく、癌は、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、膵臓癌、神経膠芽腫、及び結腸直腸癌から選択されてよく、並びに難聴は、騒音性難聴、中毒性難聴、加齢性難聴、特発性難聴、耳鳴、及び突発性難聴から選択されてよい。

10

【 0 0 1 3 】

本明細書で用いられる場合、「ソルチリン」の用語は、シグナルペプチド、プロペプチド、Vps10pドメイン、10CCドメイン、膜貫通ドメイン、及び大きい細胞質側末端を含む、配列番号1若しくは配列番号2によるアミノ酸配列を有する完全長ソルチリン (未成熟ソルチリンとも称される) を意味してよく、又はそれは、Vps10pドメイン、10CCドメイン、膜貫通ドメイン、及び大きい細胞質側末端を含む、配列番号3によるアミノ酸配列を有する成熟ソルチリン、又はその天然断片、相同体、若しくは変異体を意味してもよい。「ソルチリン」又は「ソルチリン分子」の用語は、本明細書において交換可能に用いられる。ソルチリンが、プロニューロトロフィン分子と相互作用してソルチリン/プロニューロトロフィン複合体を形成することができることは理解される。このソルチリン/プロニューロトロフィン複合体は、p75NTR分子と相互作用して、ソルチリン、プロニューロトロフィン、及びp75NTRを含む三量体複合体を形成することができても、又はできなくてもよい。この三量体複合体が、網膜細胞及び神経節細胞でのアポトーシスの刺激及び突出する軸索 (projecting axons) の成長円錐退縮の抑制などの有害な生物学的反応の原因であり得ることは理解される。

20

30

【 0 0 1 4 】

本明細書で用いられる場合、「プロニューロトロフィン」の用語は、タンパク質切断を受けて成熟形のニューロトロフィンを生成する、ニューロトロフィンよりも大きいその前駆体を意味する。ニューロトロフィンは、ニューロンの生存、発生、及び機能を誘導するタンパク質のファミリーであり、一般的に成長因子と称される。プロニューロトロフィンは、生物学的に活性であり、アポトーシスの誘導など、そのニューロトロフィン対応物と比べて異なる役割を有する。プロニューロトロフィンの例としては、proNGF、proBDNF、proNT3、及びproNT4が挙げられる。プロニューロトロフィンは、シナプス可塑性の制御も行い得る。成熟ニューロトロフィンがシナプス強度を誘導する一方、その前駆形では、それはシナプスを弱くし得る。

40

【 0 0 1 5 】

本発明の化合物は、ソルチリン阻害剤又は拮抗剤であり得る。本明細書で用いられる場合、「ソルチリン拮抗剤」の用語は、ソルチリンタンパク質がプロニューロトロフィン (例 : proNGF、proNT3、proBDNF) と結合する効果を妨害、遮断、又はそうでなければ減弱し、及びソルチリンとp75NTRとプロニューロトロフィンとの間の三量体複合体の形成を防止する物質を意味する。「ソルチリン拮抗剤」の用語はまた、高親和性三量体複合体の形成を妨害する物質又は薬剤も含む。後者のシナリオの場合、ソルチリンがp75NTRと結合することができ (しかしproNGFとは結合できない) 、そして同時にp75NTRがproNGFのNGFドメインと結合することができるという点で三量体複合体が形成される可能性があることは認識される。しかし、得られる三

50

量体複合体は、その受容体に対する親和性がより低いものであり得、その結果として、上記で述べた機構を介してアポトーシスを刺激する能力は大きく低下している。Skeldal et al (J. Biol. Chem. 2012 Dec 21; 287(52): 43798-809) ¹⁵ は、ソルチリンが細胞内

ドメインを持たない場合、三量体複合体のアポトーシス機能が消滅することを実証した。「ソルチリン拮抗剤」の用語はまた、ソルチリントタンパク質が p 75 N T R と相互作用を起こす効果を妨害、遮断、又はそうでなければ減弱する物質又は薬剤も含む。この相互作用は完全に防止されてよく、その場合、三量体複合体の形成が防止され、又はこの相互作用は部分的にのみ防止されてもよく、その場合、三量体複合体は形成され得るが、生物学的効力が減少し得る。Skeldal et al は、ソルチリンと p 75 N T R との間の複合体形成が、受容体の細胞外ドメイン中の接触点に依存すること、及びこの相互作用が、p 75 N T R の細胞外膜近傍 2 3 アミノ酸配列に決定的に依存することを示した。したがって、ソルチリン拮抗剤は、分子中のこの 2 3 アミノ酸配列又は近位配列を妨害し得る。

10

【0016】

本発明の第一の態様では、 R^1 、 R^2 、及び R^3 が、各々独立して、ハロ、 $(C_1 \sim C_2)$ アルキル、及びハロ- $(C_1 \sim C_2)$ アルキルからなる群から選択されることが好ましい。

【0017】

本発明の好ましい態様では、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、各々独立して、F、 CH_3 、及び CF_3 から選択される。最も好ましくは、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、同一である。例えば、本発明の例示的な化合物では、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、各々、F、 CH_3 、又は CF_3 であってよい。

20

【0018】

本発明の別の好ましい態様では、 R^4 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_1 \sim C_3)$ -アルキレン- $(C_3 \sim C_{10})$ -アリール、 $(C_1 \sim C_3)$ -アルキレン- $(C_3 \sim C_{20})$ -ヘテロアリール、及び $(C_1 \sim C_3)$ -アルキレン- $(3 \sim 10$ 員環ヘテロ環式環)からなる群から選択される。 $(C_1 \sim C_3)$ -アルキレン- $(C_3 \sim C_{10})$ -アリールのアリール基、 $(C_1 \sim C_3)$ -アルキレン- $(C_3 \sim C_{10})$ -ヘテロアリールのヘテロアリール基、又は $(C_1 \sim C_3)$ -アルキレン- $(3 \sim 8$ 員環ヘテロ環式環)のヘテロ環式環は、任意選択的に、ハロ、-OH、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ- $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、及びハロ- $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシから独立して選択される1又は複数の置換基で置換されている。

30

【0019】

アルキル基、ハロアルキル基、アルケニル基、ハロアルケニル基、並びにアルキル置換基、ハロアルキル置換基、アルコキシ置換基、及びハロアルコキシ置換基は、直鎖状であっても又は分岐鎖状であってもよい。

【0020】

置換基は、アリール環、ヘテロアリール環、又はヘテロ環式環のいずれの位置に結合していてもよい。1又は複数の置換基は、炭素原子、ヘテロ原子、又はこれらの組み合わせに結合していてもよい。置換基が存在しないこと、又は1~3つの置換基が存在することが好ましい。

40

【0021】

ヘテロアリール環又はヘテロ環式環は、1、2、又は3個以上のヘテロ原子を含んでよい。好ましくは、ヘテロアリール環又はヘテロ環式環は、1又は2個のヘテロ原子を含む。ヘテロ原子は、N、S、又はOから選択され得る。2個以上のヘテロ原子が存在する基の場合、ヘテロ原子は、同じであってよく、又はそれらは異なってもよい。

【0022】

ヘテロ環式環は、脂肪族であってよい。それは、単環式、二環式、又は三環式であってよい。好ましくは、ヘテロ環式環は、単環式又は二環式である。好ましくは、ヘテロ環式

50

~ C₃) ハロアルキルからなる群から選択される。

【0028】

好ましくは、R⁵は、H及びCH₃からなる群から選択される。

【0029】

本発明の別の好ましい態様では、R⁶は、(C₁~C₄)アルキル、ハロ-(C₁~C₄)アルキル、(C₃~C₈)ヘテロアリール、及びハロ-(C₃~C₈)ヘテロアリールからなる群から選択される。

【0030】

最も好ましくは、R⁶は、CH₃、ピラジン、及びモルホリンからなる群から選択される。

10

【0031】

本発明の特定の化合物は、以下に列挙される化合物である。

- (S)-2-(2-アセタミドアセタミド)-5,5-ジメチルヘキサノ酸;
 (S)-5,5-ジメチル-2-(2-(ピラジン-2-カルボキシアミド)アセタミド)ヘキサノ酸;
 (S)-2-((S)-2-アセタミド-3-フェニルプロパナミド)-5,5-ジメチルヘキサノ酸;
 (2S)-5,5-ジメチル-2-{2-[(ピラジン-2-イル)ホルムアミド]アセタミド}ヘキサノ酸;
 (2S)-2-[(2S,3S)-2-アセタミド-3-メチルペンタナミド]-5,5-ジメチルヘキサノ酸;
 (2S)-5,5-ジメチル-2-[(2S,3S)-3-メチル-2-[(ピラジン-2-イル)ホルムアミド]ペンタナミド]ヘキサノ酸;
 (2S)-5,5,5-トリフルオロ-2-[(2S,3S)-3-メチル-2-[(ピラジン-2-イル)ホルムアミド]ペンタナミド]ペンタン酸;
 (2S)-2-[(2S)-2-アセタミド-3-フェニルプロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサノ酸;
 (2S)-2-[(2S)-2-アセタミド-3-(4-フルオロフェニル)プロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサノ酸;
 (2S)-2-[(2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-アセタミドプロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサノ酸;
 (2S)-2-[(2S)-2-アセタミド-3-(1H-インドール-3-イル)プロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサノ酸;
 (2S)-2-[(2S)-2-アセタミド-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)プロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサノ酸;
 (S)-5,5-ジメチル-2-((S)-3-フェニル-2-(ピラジン-2-カルボキシアミド)プロパナミド)ヘキサノ酸;
 (2S)-2-[(2S)-2-アセタミド-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサノ酸;
 (2S)-5,5-ジメチル-2-[(2S,3S)-3-メチル-2-{[(3S)-モルホリン-3-イル]ホルムアミド}ペンタナミド]ヘキサノ酸;
 (2S)-5,5-ジメチル-2-[(2S,3S)-3-メチル-2-{[(3R)-モルホリン-3-イル]ホルムアミド}ペンタナミド]ヘキサノ酸;
 (2S)-5,5-ジメチル-2-[(2S,3S)-3-メチル-2-{[(2S)-モルホリン-2-イル]ホルムアミド}ペンタナミド]ヘキサノ酸;
 (2S)-5,5-ジメチル-2-[(2S,3S)-3-メチル-2-{[(2R)-モルホリン-2-イル]ホルムアミド}ペンタナミド]ヘキサノ酸;
 (2S)-5,5-ジメチル-2-[(2S)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-2-(N-メチルアセタミド)プロパナミド]ヘキサノ酸;
 (2S)-5,5-ジメチル-2-[(2S)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール

50

- 5 - イル) - 2 - (N - メチルアセタミド) プロパナミド] ヘキサン酸 ;
 (2S) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [(2S) - 3 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール
 - 4 - イル) - 2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロパナミド] ヘキサン酸 ;
 (2S) - 2 - [(2S) - 3 - (1 , 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)
 - 2 - (N - メチルアセタミド) プロパナミド - 5 , 5 - ジメチルヘキサ酸 ;
 (2S) - 2 - [(2S) - 3 - (1 , 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル)
 - 2 - (N - メチルアセタミド) プロパナミド - 5 , 5 - ジメチルヘキサ酸 ;
 (2S) - 2 - [(2R) - 2 - アセタミド - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) プロ
 パナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキサ酸 ;
 (2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミド - 3 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) プ
 ロパナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキサ酸 ;
 (2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミドプロパナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキサ
 ン酸 ;
 (2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミド - 3 - (チオフェン - 3 - イル) プロパナミ
 ド] - 5 , 5 - ジメチルヘキサ酸 ;
 (2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミド - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパナミド
] - 5 , 5 - ジメチルヘキサ酸 ;
 (2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミド - 3 - (ピリジン - 3 - イル) プロパナミド
] - 5 , 5 - ジメチルヘキサ酸 ;
 (2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミド - 3 - (ピリジン - 4 - イル) プロパナミド 20
] - 5 , 5 - ジメチルヘキサ酸 ;
 (2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミド - 3 - (モルホリン - 4 - イル) プロパナミ
 ド] - 5 , 5 - ジメチルヘキサ酸 ; 及び
 (2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミド - 3 - (1 - メチル - 1H - インドール - 3
 - イル) プロパナミド] - 5 , 5 - ジメチルヘキサ酸。

【0032】

式(I)の化合物は、神経変性障害、炎症性障害、癌、疼痛、真性糖尿病、糖尿病性網
 膜症、緑内障、ぶどう膜炎、循環器疾患、遺伝性眼病状、又は難聴の治療又は予防に使用
 することを意図している。

【0033】

好ましくは、神経変性障害は、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病
 、及び脊髄損傷から選択される。

【0034】

好ましくは、炎症性障害は、炎症性疾患及び神経炎症から選択されてよい。

【0035】

好ましくは、癌は、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、膵臓癌、神経膠芽腫、
 及び結腸直腸癌から選択される。

【0036】

好ましくは、難聴は、騒音性難聴、中毒性難聴、加齢性難聴、特発性難聴、耳鳴、及び
 突発性難聴から選択される。

【0037】

したがって、一実施形態では、本発明に従う使用のための化合物は、ソルチリン分子と
 プロニューロトロフィン分子との間の相互作用を妨害し得る、又はソルチリン分子と p 7
 5 N T R 分子との間の相互作用を妨害し得る。上記ソルチリン分子は、成熟ソルチリンで
 あってもよい。

【0038】

好ましくは、本発明の化合物は、ソルチリン阻害剤である。本明細書で用いられる場合
 、「ソルチリン阻害剤」の用語は、ソルチリントタンパク質に結合することによって、ソル
 チリントタンパク質がプロニューロトロフィン又は p 7 5 N T R 分子に結合することを防止
 し、上述した三量体複合体の形成を防止する又は活性が低下した若しくは不活性である三

10

20

30

40

50

量体複合体の形成をもたらす化合物を意味する。

【0039】

好ましくは、本発明の化合物は、ソルチリン分子とプロニューロトロフィン又は p75 NTR 分子とのタンパク質 - タンパク質相互作用を防止し、さらに、通常はソルチリンとプロニューロトロフィンと p75 NTR 受容体との間で形成されるアポトーシス性三量体複合体の形成を防止する、又は生物学的活性が低下した若しくは不活性である若しくは活性が最小限である低親和性三量体複合体の形成をもたらす。

【0040】

したがって、化合物は、ソルチリン、プロニューロトロフィン (pro-neutrophin)、又

10

は p75 NTR 分子に結合することができる。拮抗作用は、タンパク質 - タンパク質相互作用の直接の遮断に起因し得る、又は拮抗作用は、これらのタンパク質のうちの一方向の結合部位以外の部位に結合した場合の立体障害によるものであり得る。

【0041】

本発明の第二の態様によると、本発明の第一の態様に従う化合物並びに 1 又は複数の医薬的に許容されるキャリア、賦形剤、及び / 又は希釈剤を含む医薬組成物が提供される。

【0042】

本発明の第三の態様では、治療に使用するための、本発明の第一の態様に従う化合物、又は本発明の第二の態様に従う医薬組成物が提供される。

【0043】

本発明の第四の態様によると、神経変性障害、炎症性障害、癌、疼痛、真性糖尿病、糖尿病性網膜症、緑内障、ぶどう膜炎、循環器疾患、遺伝性眼病状、又は難聴の治療又は予防に使用するための、本発明の第一の態様に従う化合物、又は本発明の第二の態様に従う医薬組成物が提供される。

20

【0044】

好ましくは、神経変性障害は、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び脊髄損傷から選択される。

【0045】

好ましくは、難聴は、騒音性難聴、中毒性難聴、加齢性難聴、特発性難聴、耳鳴、及び突発性難聴から選択される。

30

【0046】

好ましくは、癌は、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、膵臓癌、神経膠芽腫、及び結腸直腸癌から選択される。

【0047】

好ましくは、循環器疾患は、アテローム性動脈硬化疾患、心筋症、心発作 (heart attack)、不整脈、及び冠動脈疾患から選択される。

【0048】

本発明の第五の態様によると、神経変性障害、炎症性障害、癌、疼痛、真性糖尿病、糖尿病性網膜症、緑内障、ぶどう膜炎、循環器疾患、遺伝性眼病状、又は難聴の治療又は予防のための医薬の製造のための、本発明の第一の態様に従う化合物の使用が提供される。

40

【0049】

本発明の第六の態様によると、治療有効量の本発明の第一の態様に従う化合物又は本発明の第二の態様に従う医薬組成物を投与することを含む、ソルチリン修飾に対して反応性の疾患又は病状の治療又は予防のための方法が提供される。

【0050】

本発明の化合物は、化合物の同位体標識された形態及び / 又は同位体富化された形態を含み得る。本明細書における本発明の化合物は、そのような化合物を構成する原子のうち 1 又は複数において、不自然な割合の原子同位体を含有し得る。開示される化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、塩素の同位体が挙げられ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 35

50

S、 $18F$ 、 $36Cl$ などである。

【0051】

本発明の化合物は、そのまま用いられてよく、又は適切である場合は、その医薬的に許容される塩（酸付加塩又は塩基付加塩）として用いられてもよい。以下で述べる医薬的に許容される付加塩は、化合物が形成可能である治療的に活性で無毒性の酸付加塩及び塩基付加塩の形態を含むことを意図している。塩基性を有する化合物は、塩基形態を適切な酸で処理することによって、その医薬的に許容される酸付加塩に変換することができる。例示的な酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、及びギ酸、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、グリコール酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンズルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモ酸、安息香酸、アスコルビン酸などの有機酸が挙げられる。酸性を有する化合物は、酸形態を適切な塩基で処理することによって、その医薬的に許容される塩基付加塩に変換することができる。例示的な塩基付加塩の形態は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、並びに、例えばアンモニア、アルキルアミン、ベンザチン、及び例えばアルギニン及びリジンなどのアミノ酸などの医薬的に許容されるアミンとの塩である。付加塩の用語は、本明細書で用いられる場合、化合物及びその塩が形成することができる溶媒和物も含み、例えば、水和物、アルコールなどである。

10

【0052】

本開示全体を通して、任意の化学式又は化学名は、その全ての医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、N-オキシド、及び/又はプロドラッグの形態も包含するものとする。本発明の化合物が、化合物の式のあらゆる水和物及び/又は溶媒和物を含むことは理解されたい。ヒドロキシ基、アミノ基などのある特定の官能基が、水及び/又は様々な溶媒との複合体及び/又は配位化合物を、化合物の様々な物理的形態で形成することは理解される。したがって、上記式は、様々な水和物及び/又は溶媒和物を含み、表すものと理解されたい。

20

【0053】

本発明の化合物はまた、互変異性体も含む。互変異性体は、プロトンの同時移動を伴って単結合が隣接する二重結合と交換することによって生ずる。互変異性体は、同じ実験式及び全電荷を有するプロトン化異性状態であるプロトトロピック互変異性体を含む。プロトトロピック互変異性体の例としては、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、アミド-イミド酸対、エナミン-イミン対、及びプロトンがヘテロ環系の2つ以上の位置を占有することができる環状形態、例えば1H-及び3H-イミダゾール、1H、2H-、及び4H-1,2,4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、並びに1H-及び2H-ピラゾール、が挙げられる。互変異性体は、平衡状態であり得る、又は適切な置換によって1つの形態に立体的に固定され得る。

30

【0054】

本明細書で述べる化合物は、不斉であってよい（例：1又は複数の立体中心を有する）。特に断りのない限り、エナンチオマー及びジアステレオマーなどの全ての立体異性体が意図される。不斉に置換された炭素原子を含有する本発明の化合物は、光学活性形態又はラセミ形態で単離することができる。ラセミ混合物の分割又は立体選択的合成によるなど、光学活性な出発物質から光学活性形態を調製する方法は本技術分野において公知である。オレフィン、C=N二重結合などの多くの幾何異性体も、本明細書で述べる化合物に存在し得るものであり、全てのこのような安定な異性体が、本明細書において企図される。本発明の化合物のシス及びトランス幾何異性体が記載され、異性体の混合物として又は分離された異性体の形態として単離され得る。

40

【0055】

1個の不斉炭素原子を含有する化合物の場合、本発明は、D形態、L形態、及びD、L混合物に関し、2個以上の不斉炭素原子が存在する場合は、ジアステレオマー形態にも関する。不斉炭素原子を含有し、原則的にはラセミ体として得られる本発明の化合物は、光

50

学活性酸を使用することを例とする公知の方法で光学活性異性体に分離することができる。しかし、最初から光学活性な出発物質を使用して、対応する光学活性な又はジアステレオマーの化合物を最終生成物として得ることも可能である。

【0056】

「プロドラッグ」の用語は、生理学的条件下で又は加溶媒分解により、本発明の生物活性化合物に変換され得る化合物を意味する。プロドラッグは、それを必要とする対象に投与された時点では不活性であり得るが、生体内で本発明の活性化合物に変換される。プロドラッグは、典型的には、例えば血液中での加水分解により、生体内で急速に変換されて本発明の親化合物が得られる。プロドラッグ化合物は、通常、溶解度、組織適合性、又は哺乳類生物体中での遅延放出という利点を提供する (Silverman, R.B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2nd Ed., Elsevier Academic Press (2004), page 498 ~ 549を参照)。本発明の化合物のプロドラッグは、本発明の化合物に存在する

10

ヒドロキシ基、アミノ基、又はメルカプト基などの官能基を、修飾物が通常の操作で又は生体内で開裂されて本発明の親化合物となるように修飾することによって、調製され得る。

プロドラッグの例としては、限定されるものではないが、ヒドロキシ官能基のアセテート、ホルメート、及びスクシネート誘導体又はアミノ官能基のフェニルカルバメート誘導体が挙げられる。

【0057】

本明細書で用いられる場合、「治療」の用語は、記載の障害若しくは病状の予防、又は一旦発症した後の障害の寛解若しくは消失を含み得る。「予防」用語は、記載の障害又は病状の予防を意味する。

20

【0058】

本明細書で示される方法は、対象が特定の記載された治療を必要とすると識別された場合の方法を含む。そのような治療を必要とする対象を識別することは、対象又は医療専門家の判断であってよく、主観的(例:意見)であっても又は客観的(例:試験又は診断方法によって測定可能)であってもよい。

【0059】

他の態様では、本明細書の方法は、治療投与に対する対象の反応をモニタリングすることをさらに含む方法を含む。そのようなモニタリングは、定期的な画像診断、又は治療計画のマーカー若しくは指標としての対象の組織、体液、検体、細胞、タンパク質、化学マーカー、遺伝子物質などのサンプリングを含み得る。他の方法では、対象は、そのような治療の好適性の関連するマーカー又は指標についての評価によって、そのような治療を必要とするとして予備スクリーニングされる又は識別される。

30

【0060】

本発明は、治療の進捗をモニタリングする方法を提供する。方法は、本明細書に示される障害又はその症状に罹患している又は罹患しやすい対象における診断マーカー (Marker) (例:本明細書の化合物によって修飾された本明細書に示されるいずれかの標的又は細胞型) 又は診断測定 (例:スクリーニング、アッセイ) のレベルを特定する工程を含み、対象は、疾患又はその症状を治療するのに十分な治療量の本明細書の化合物を投与されている。対象の疾患状態を確立するために、この方法で特定された Marker レベルが、健全な正常対照又は他の罹患している患者のいずれかの既知の Marker レベルと比較され得る。好ましい実施形態では、対象における Marker の第2のレベルが、第1のレベルの特定より後の時点で特定され、疾患の経過又は治療の有効性をモニタリングするために、これら2つのレベルが比較される。ある特定の好ましい実施形態では、対象における Marker の治療前レベルが、本発明に従う治療を開始する前に特定され、続いて、治療の有効性を判断するために、Marker のこの治療前レベルが、治療開始後の対象における Marker のレベルと比較され得る。

40

【0061】

50

対象におけるMarkerのレベル又はMarker活性は、少なくとも1回特定され得る。Markerレベルを、例えば同じ患者、別の患者、又は正常対象から以前に又は後に得たMarkerレベルの別の測定値と比較することは、本発明に従う治療が所望される効果を有しているかを判断するのに有用であり得、それによって、適宜投与量レベルを調節することが可能となる。Markerレベルの特定は、本技術分野で公知の又は本明細書に記載の適切でないかなるサンプリング/発現アッセイの方法を用いて実行されてもよい。好ましくは、組織又は体液サンプルが、まず対象から取り出される。適切なサンプルの例としては、血液、尿、組織、口腔又は頬の細胞、及び毛根を含有する毛髪サンプルが挙げられる。他の適切なサンプルは、当業者にとって公知であろう。サンプル中のタンパク質レベル及び/又はmRNAレベル(例:Markerレベル)の特定は、本技術分野において公知の適切でないかなる技術を用いて行われてもよく、限定されるものではないが、酵素免疫測定法、ELISA、放射標識/アッセイ技術、プロッティング/化学発光法、リアルタイムPCRなどが挙げられる。

10

【0062】

臨床用途については、本明細書で開示される化合物は、様々な投与モード用の医薬組成物(又は製剤)に製剤される。本発明の化合物は、生理学的に許容されるキャリア、賦形剤、及び/又は希釈剤(すなわち、これらのうちの1つ、2つ、又は3つ全て)と一緒に投与され得ることは理解される。本明細書で開示される医薬組成物は、適切でないかなる経路で投与されてもよく、好ましくは経口、直腸、経鼻、局所(眼内、頬側、及び舌下を含む)、舌下、経皮、髄腔内、経粘膜、又は非経口(皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内を含む)投与による。他の製剤が、錠剤及び徐放カプセルを例とする単位剤形、及びリポソームで好都合に提供されてよく、薬学の技術分野で公知であるいかなる方法によって調製されてもよい。医薬製剤は、通常、活性物質又はその医薬的に許容される塩を、従来の医薬的に許容されるキャリア、希釈剤、又は賦形剤と混合することによって調製される。賦形剤の例は、水、ゼラチン、アラビアガム、ラクトース、微結晶セルロース、デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、コロイド状二酸化ケイ素などである。そのような製剤はまた、他の薬理活性剤、及び安定化剤、湿潤剤、乳化剤、香味剤、緩衝剤などの従来の添加剤も含有してよい。通常、活性化化合物の量は、調製物の0.1~95重量%であり、好ましくは、非経口用途調製物中の0.2~20重量%であり、より好ましくは、経口投与用調製物中の1~50重量%である。製剤はさらに、造粒、圧縮、マイクロカプセル化、スプレーコーティングなどの既知の方法によって調製されてもよい。製剤は、従来の方法によって、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、又は注射剤の剤形に調製され得る。液体製剤は、活性物質を水又は他の適切な媒体に溶解又は懸濁することによって調製され得る。錠剤及び顆粒剤は、従来の方法で被覆され得る。長時間にわたって治療有効血漿中濃度を維持するために、本明細書で開示される化合物は、持続放出製剤に組み込まれ得る。

20

30

【0063】

特定の化合物の投与量レベル及び投与頻度は、用いられる特定の化合物の効力、その化合物の代謝安定性及び作用長さ、患者の年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与のモード及び時間、排出率、薬物の組み合わせ、治療すべき病状の重篤度、並びに患者が受けている治療を含む様々な因子に応じて変動する。1日の投与量は、例えば体重1kgあたり約0.001mg~約100mgの範囲内であってよく、例えば各々約0.01mg~約25mgの用量で、単一回又は複数回投与される。通常、そのような投与量は、経口的に与えられるが、非経口投与が選択されてもよい。

40

【0064】

定義

「所望に応じた」又は「任意選択的に」とは、続いて記載される事象又は状況が、必須ではないが生じてもよいこと、及び記載内容が、事象又は状況が生じる場合の例と事象又は状況が生じない場合の例とを含むこと、を意味する。

【0065】

50

「ヘテロ原子」の用語は、O、N、又はSを意味する。

【0066】

「(C₁~C_n)アルキル」の用語は、1~n個の炭素原子、すなわち、1、2、3、
、又はn個の炭素原子を有する直鎖状、分岐鎖状、又は環状若しくは部分的に環状のアルキル基を示す。「(C₁~C_n)アルキル」基が環状部分を含むためには、それは少なくとも3個の炭素原子から形成されるべきである。「(C₁~C_n)アルキル」の範囲の部分については、その全てのサブグループが企図される。例えば、(C₁~C₆)アルキルの範囲の場合、(C₁~C₅)アルキル、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₃)アルキル、(C₁~C₂)アルキル、(C₁)アルキル、(C₂~C₆)アルキル、(C₂~C₅)アルキル、(C₂~C₄)アルキル、(C₂~C₃)アルキル、(C₂)アルキル、(C₃~C₆)アルキル、(C₃~C₅)アルキル、(C₃~C₄)アルキル、(C₃)アルキル、(C₄~C₆)アルキル、(C₄~C₅)アルキル、(C₄)アルキル、(C₅~C₆)アルキル、(C₆)アルキルなどの全てのサブグループ。「(C₁~C₆)アルキル」の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、分岐鎖状又は環状又は部分的に環状のペンチル、及びヘキシルなどが挙げられる。

10

【0067】

「ハロ-(C₁~C_n)アルキル」の用語は、少なくとも1つのハロゲン原子で置換された上述のC₁~C_nアルキルを示し、ハロゲン原子は、好ましくはF、Cl、Br、及びI、より好ましくはF及びCl、最も好ましくはFである。

20

【0068】

用語が範囲を、例えば(C₁~C₆)アルキルの定義における「1~6個の炭素原子」を表す場合、各整数、すなわち、1、2、3、4、5、及び6が開示されると見なされる。

【0069】

「(C₂~C_n)アルケニル」の用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、2~6個の炭素原子を有する直鎖状、分岐鎖状、又は環状若しくは部分的に環状のアルキル基を示す。アルケニル基は、3~6個の炭素原子から形成された環を含み得る。「(C₂~C_n)アルケニル」の範囲の部分については、その全てのサブグループが企図される。例えば、「(C₂~C₄)アルケニル」の範囲は、(C₂~C₄)アルケニル、(C₂~C₃)アルケニル、(C₂)アルケニルを包含する。「(C₂~C₄)アルケニル」の例としては、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニルなどが挙げられる。

30

【0070】

「(C₁~C₄)アルコキシ」の用語は、-O-(C₁~C₄)アルキル)を示し、この場合、(C₁~C₄)アルキル基は、上記で定める通りであり、酸素原子を介して化合物の残りの部分と結合している。「(C₁~C₄)アルコキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、及びt-ブトキシが挙げられる。

40

【0071】

「ハロ-(C₁~C₄)アルコキシ」の用語は、ハロゲン原子で置換された上述の(C₁~C₄)アルコキシを示し、ハロゲン原子は、好ましくはF、Cl、Br、及びI、より好ましくはF及びCl、最も好ましくはFである。

【0072】

「ハロ」の用語は、ハロゲン原子を意味し、好ましくはF、Cl、Br、及びI、より好ましくはF及びCl、最も好ましくはFである。

【0073】

「3~10員環ヘテロ環式環」の用語は、3~10個の環原子を有し、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である非芳香族環系を示す。

50

【0074】

「有効量」とは、治療される対象に対して治療効果を付与する本発明の化合物の量を意味する。治療効果は、客観的（すなわち、ある試験又はマーカーによって測定可能）であっても、又は主観的（すなわち、対象が効果の徴候を与える、又は効果を感じる）であってもよい。

【0075】

本明細書で用いられる場合、「投与」又は「投与する」の用語は、本明細書で開示される化合物の投与経路を意味する。例示的な投与経路としては、限定されるものではないが、経口、眼内、静脈内、腹腔内、動脈内、及び筋肉内が挙げられる。好ましい投与経路は、本明細書で開示される化合物を含む医薬組成物の成分、可能性のある又は実際の疾患部位、及び疾患の重篤度を例とする様々な因子に応じて変動し得る。

10

【0076】

「対象」及び「患者」の用語は、本明細書において交換可能に用いられる。それらは、疾患又は障害に罹患している可能性がある又は罹患しやすいが、この疾患又は障害を有していても又は有していなくてもよいヒト又は別の哺乳類（例：マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ウマ、又は霊長類）を意味する。対象は、ヒトであることが好ましい。

【0077】

本発明の化合物は、名称又は化学構造によって開示され得る。化合物の名称とそれに付随する化学構造との間に矛盾が存在する場合、化学構造を優先する。

20

【0078】

次に、本発明を、以下の限定されない例によってさらに説明する。以下の具体例は、単なる例示であり、いかなる形であっても、本開示の残りの部分を限定するものとして解釈されるべきではない。さらに詳細に述べることなく、当業者であれば、本明細書の記載に基づいて、本発明を最大限に利用可能であるものと考えられる。本明細書に引用される全ての参考文献及び刊行物は、その全内容について参照により本明細書に援用される。

【0079】

本発明の化合物の調製

本発明の化合物は、本技術分野において公知であり認識される方法によって、以下の一般合成スキームに従って調製することができる。これらのスキームの工程に対する適切な反応条件は、本技術分野において公知であり、溶媒及び共試薬を適宜置き換えることは、当業者に共通の一般的知識の範囲内である。同様に、当業者であれば、合成中間体が、必要又は任意選択的に様々な公知の技術によって単離及び/又は精製され得ること、並びに多くの場合、様々な中間体を、精製をほとんど又はまったく行うことなく次の合成工程に直接使用可能であることは認識される。さらに、当業者であれば、いくつかの状況において、部分が導入される順番が決定的なものではないことも理解される。当業者であれば十分に理解されるように、式(I)の化合物を製造するために必要とされる工程の特定の順番は、合成される特定の化合物、出発化合物、及び置換される部分の相対的な傾向に応じて異なる。特に断りのない限り、全ての置換基は、これまでに定めた通りであり、全ての試薬は、本技術分野において公知であり、認識される。

30

40

【0080】

一般式(I)の化合物は、様々な手順によって調製されてよく、そのうちのいくつかを以下で述べる。小サイズから中サイズのペプチドの調製に特に適する方法の1つは、当業者に公知であり認識されているように、固相ペプチド合成(SPPS)である。

【0081】

一般式AA-1、AA-2、Int-1、Int-2、又はInt-3の適切な出発物質及び保護アミノ酸は、市販のものであるか、又は様々な方法によって調製されてもよい。例えば、スキーム1に示されるように、一般式AA-1の適切に置換されたアミノ酸のカルボン酸官能基が、十分に確立された手順及びメタノールと塩化チオニルとの混合物などの試薬を用いてメチルエステルを例とする適切な誘導体として化学選択的に保護されて

50

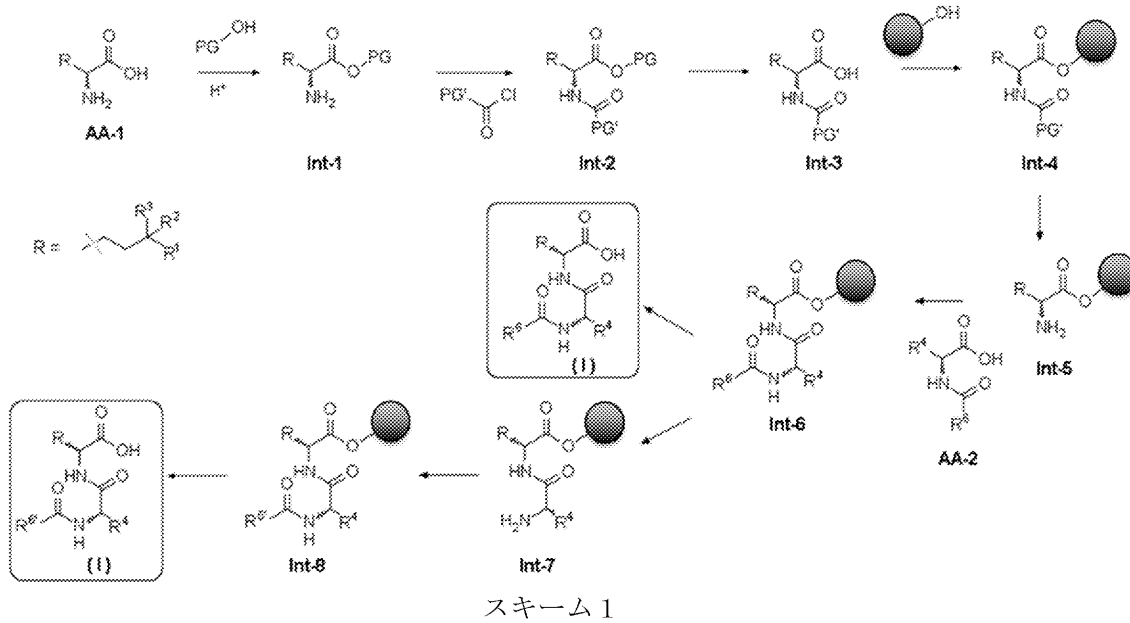
、一般式 Int - 1 の化合物が得られ得る。続いての工程では、例えば Fmoc などのアミド又はカルバメートとしての、Int - 1 の遊離アミン官能基の保護により、一般構造 Int - 2 の中間体を得られる。一般式 Int - 3 の中間体は、Int - 2 に存在するマスクした酸官能基の、例えば酸性加水分解を用いた選択的脱保護によって得られ得る。SPPSを用いる場合、Int - 3 を、適切に官能化された樹脂、例えば Wang 樹脂に、例えばジクロロメタン中のジイソプロピルメタンジイミンと 4 - メチルモルホリンと N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミンとの混合物などのエステル形成試薬を用いて結合させることで、一般式 Int - 4 の固体担持中間体を得られ得る。

【0082】

一般合成手順 1

【0083】

【化3】



【0084】

必要とされる場合、樹脂結合中間体 Int - 4 ~ Int - 7 は、樹脂からの開裂後に分析され得る。別の選択肢として、固体担持体に対する対応する工程は、分析を行わずに成されてもよい。Int - 4 のアミンの保護基は、例えば Fmoc 保護基が用いられる場合、ピペリジンなどの塩基での処理によって除去されて、Int - 5 が得られ得る。本明細書において一般式 AA - 2 の化合物によって表される第二の N - 保護アミノ酸に存在する遊離酸官能基は、伝統的なアミドカップリング手順、例えば DCM - DMF 混合物などの適切な溶媒系中における HATU と N - メチルモルホリンなどの塩基との混合物を用いて、一般式 Int - 5 の中間体に存在する遊離アミンとカップリングされ、Int - 6 が得られ得る。有利には、AA - 2 及び Int - 6 の N - 保護基が、所望される置換 R⁶ を有する場合、例えば、トリフルオロ酢酸などの試薬を用いた酸性加水分解によって、固体担持体と Int - 6 中に表される一般構造の化合物との間のエステル結合を開裂することにより、所望される一般式 (I) の化合物が得られる。

【0085】

別の選択肢として、AA - 2 は、アミン部分に、例えば Fmoc 保護基が用いられる場合はピペリジンなどの塩基を用いることで続いての工程で除去されて Int - 7 を得ることができる適切な保護基を備えて、Int - 6 に導入され得る。Int - 7 に存在する遊離塩基アミン官能基は、伝統的なアミドカップリング手順、例えば DCM - DMF 混合物などの適切な溶媒系中における HATU と N - メチルモルホリンなどの塩基との混合物を用いて、アシル誘導体として容易に官能化されて、一般式 Int - 8 の中間体を得られ得る。一般式 (I) の最終化合物は、例えば、トリフルオロ酢酸などの試薬による酸性加水

10

20

30

40

50

分解を用いて、樹脂固体担持体と Int - 8 中に示される一般構造の化合物との間のエステル結合を開裂することによって得られる。

【 0 0 8 6 】

一般式 (I) の化合物はまた、以下の一般スキーム 2 に示されるようにしても得られ得る。当業者であれば、一般式 Int - 1 の化合物のアミン官能基が、上述したように、及び例示の目的で、DCM、DMF、又はこれらの混合物などの適切な溶媒系中における H A T U と N - メチルモルホリンとなどのカップリング試薬と塩基との混合物を用いて、一般式 AA - 2 の化合物に存在する遊離カルボン酸官能基とカップリングして、一般式 Int - 9 の中間体を得られ得ることは理解される。続いて、一般式 Int - 9 の化合物に存在するエステル型の保護基の化学選択的開裂が、例えば、水とアセトニトリルとの混合物中の LiOH などの水性媒体中での塩基性加水分解によって行われて、所望される一般式 (I) の化合物を得られ得る。

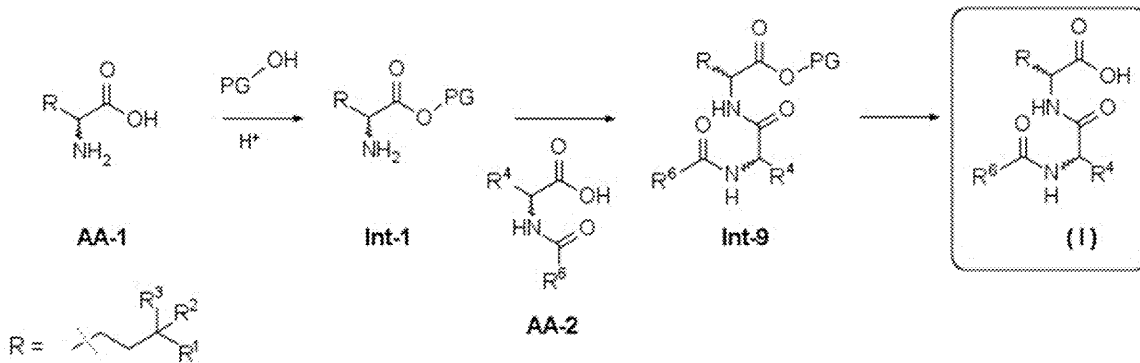
10

【 0 0 8 7 】

一般合成手順 2

【 0 0 8 8 】

【 化 4 】



20

【 0 0 8 9 】

続いて、各工程の生成物は、抽出、蒸発、析出、クロマトグラフィー、ろ過、研和、結晶化などを含む従来の方法によって回収され得る。

30

【 0 0 9 0 】

樹脂結合中間体を、樹脂から開裂させた後に分析した。中間体の分析は全て、遊離酸の分析である。

【 0 0 9 1 】

当業者であれば、式 (I) の化合物の置換基の全てが、化合物の合成に用いられるある特定の反応条件に耐えるわけではないことも理解される。当業者に公知であるように、これらの部分は、合成の好都合な時点で導入されてよい、又は保護され、必要若しくは任意選択的にその後脱保護されてもよい。当業者であれば、保護基は、本発明の化合物の合成中の好都合ないかなる時点で除去されてもよいことは理解される。本発明で用いられる保護基の導入又は除去の方法は、当業者に公知であり、例えば、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley and Sons, New York (2006)^{1 6} を参照されたい。

40

【 実施例 】

【 0 0 9 2 】

略語

approx : およそ ; aq : 水性 ; br : ブロード ; ca . : 約 ; CDI : 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール ; d : ダブレット ; DCM : ジクロロメタン ; DIC : N , N ' - ジイソプロピルカルボジイミド ; ジオキサン : 1 , 4 - ジオキサン ; DIPEA : ジイソプロピルエチルアミン ; DMF : ジメチルホルムアミド ; eq . : 当量 ; Et₃N

50

：トリエチルアミン；EtOAc：酢酸エチル；EtOH：エタノール；Fmoc：フルオレニルメトキシカルボニル；Boc：tert-ブトキシカルボニル；h：時間；min：分；HATU：2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)；HPLC：高速液体クロマトグラフィー；IPA，イソプロパノール；LC：液体クロマトグラフィー；m：マルチプレット；M：モル濃度、分子イオン；MeCN：アセトニトリル；MeOH：メタノール；MS：質量分析；NMR：核磁気共鳴；PDA：フォトダイオードアレイ；q：カルテット；rt：室温（約20℃）；RT：保持時間；s：シングレット，固体；SPPS：固相ペプチド合成，t：トリプレット；TBAF：テトラブチルアンモニウムフルオリド；TBME：tert-ブチルメチルエーテル；TFA：トリフルオロ酢酸；THF：テトラヒドロフラン；UPLC：超高速液体クロマトグラフィー；UV：紫外

10

【0093】

他の略語は、その一般的に許容される意味を示すことを意図する。

【0094】

一般的実験条件

全ての出発物質及び溶媒は、市販の供給源から入手した、又は引用文献に従って調製した。特に断りのない限り、反応混合物は、マグネティックスターラーで攪拌し、反応は、室温（約20℃）で行った。

【0095】

カラムクロマトグラフィーは、特に断りのない限り、CombiFlash（登録商標）Rfシステムなどの自動フラッシュクロマトグラフィーシステム上、プレバックシリカ（40µm）カートリッジを用いて行った。

20

【0096】

¹H NMRスペクトルは、400MHz又は500MHzで、Bruker 5mm SmartProbe（商標）を備えたBruker Avance AV-I-400装置、Bruker Avance AV-II-400装置、又はBruker Avance III-500HD分光計上で記録した。ケミカルシフトは、残留プロトン性溶媒の中心ピークを基準として用いて、又は内標準としてのテトラメチルシランに対して、百万分率（ppm）で表す。スペクトルは、特に断りのない限り、298Kで記録した。NMRシグナルの多重性に対しては、以下の略語又はその組み合わせを用いる：br = ブロード、d = ダブルレット、m = マルチプレット、q = カルテット、quint = クインテット、s = シングレット、及びt = トリプレット。

30

【0097】

分析方法1～3：

保持時間とそれに伴う質量イオンとを特定するために、ACQUITY PDA Detector及びACQUITY QDa Mass Detectorを備えたWaters ACQUITY UPLC H-Classシステムを用い、以下で述べる分析方法のうちの一つを実行して、分析用UPLC-MS実験を行った。

【0098】

保持時間とそれに伴う質量イオンとを特定するために、Agilent 1200シリーズHPLCシステムをAgilent 1956、6100、又は6120シリーズシングル四重極質量分析計と結合させて用い、以下で述べる分析方法のうちの一つを実行して、分析用LC-MS実験を行った。

40

【0099】

分取用HPLC精製を、いずれも0.1体積/体積%ギ酸で改質したアセトニトリルと水との勾配を用いたWaters X-Select CSH C18、5µm、19×50mmカラムを用いて、又はアセトニトリルと10mM炭酸水素アンモニウム（水溶液）との勾配を用いたWaters X-Bridge BEH C18、5µm、19×50mmカラム上で行った。可変波長検出器によって測定した単一波長でのUVによる検

50

出後に、画分を回収した。

【0100】

方法1：酸性3分間法

カラム：Waters ACQUITY UPLC CSH C18、1.7 μm、2.1 × 30 mm、40

検出：UVは、特に断りのない限り、254 nm、MSは、エレクトロスプレーイオン化による。

溶離液A：0.1体積/体積%ギ酸の水溶液、溶離液B：0.1体積/体積%ギ酸のアセトニトリル溶液

勾配：

【0101】

【表1】

時間	%A	%B	流量(ml/分)
0.00	95	5	0.77
0.11	95	5	0.77
2.15	5	95	0.77
2.56	5	95	0.77
2.83	95	5	0.77
3.00	95	5	0.77

10

20

【0102】

方法2：塩基性3分間法

カラム：Waters ACQUITY UPLC BEH C18、1.7 μm、2.1 × 30 mm、40

溶離液A：10 mM 炭酸水素アンモニウム（水溶液）、溶離液B：アセトニトリル（他のパラメータは方法1と同じ）

【0103】

方法3：塩基性4分間法

カラム：Waters X-Bridge BEH C18、2.5 μm、4.6 × 30 mm、40

検出：UVは、特に断りのない限り、254 nm、MSは、エレクトロスプレーイオン化による。

溶離液A：10 mM 炭酸水素アンモニウム（水溶液）、溶離液B：MeCN

【0104】

30

40

50

【表 2】

時間	%A	%B	流量(ml/分)
0.0	95.0	5.0	2.5
3.0	5.0	95.0	2.5
3.01	5.0	95.0	4.5
3.6	5.0	95.0	4.5
3.7	95.0	5.0	2.5
4.0	95.0	5.0	2.5

10

【0105】

分析方法 4 ~ 8 :

方法 4 : LCMS__SC__BASE

装置 : Agilent 1260 バイナリポンプ : G1312B、脱気装置 ; オート
 サンプラー、ColCom、DAD : Agilent G1315C、210、220、
 及び 220 ~ 320 nm、PDA 210 ~ 320 nm、MSD : Agilent LC
 /MSD G6130B ESI、ポジティブ/ネガティブ 100 ~ 1000 ;

20

カラム : Waters XSelect (商標) CSH C18、30 x 2.1 mm
 、3.5 μm、温度 : 25、流量 : 1 mL / 分、勾配 : t0 = 5 % B、t1.6 分 = 9
 8 % B、t3 分 = 98 % B、ポストタイム (Post time) : 1.4 分

溶離液 A : 10 mM 炭酸水素アンモニウム水溶液 (pH = 9.0)、溶離液 B : アセト
 ニトリル

【0106】

方法 5 : SC__ACID

装置 : Agilent 1260 バイナリポンプ、脱気装置 ; オートサンプラー、C
 olCom、DAD : Agilent G1315D、210、220、及び 220 ~ 3
 20 nm、PDA : 210 ~ 320 nm、MSD : Agilent LC/MSD G6
 130B ESI、ポジティブ/ネガティブ 100 ~ 1000、ELSD Allte
 ch 3300 ガス流量 1.5 mL / 分、ガス温度 : 40

30

カラム : Waters XSelect (商標) C18、30 x 2.1 mm、3.5
 μm、温度 : 40

流量 : 1 mL / 分、勾配 : t0 = 5 % B、t1.6 分 = 98 % B、t3 分 = 98 % B、
 ポストタイム : 1.3 分

溶離液 A : 0.1 % ギ酸の水溶液、溶離液 B : 0.1 % ギ酸のアセトニトリル溶液

【0107】

40

方法 6 : UPLC__AN__BASE

装置 : Waters IClass ; バイナリポンプ : UPIBSM、SM : UPI S
 MFTN、SO ; UPCMA、PDA : UPPDATC、210 ~ 320 nm、SQD :
 ACQ - SQD2 ESI ; ELSD : ガス圧 40 psi、ドリフトチューブ温度 : 5
 0

カラム : Waters XSelect CSH C18、50 x 2.1 mm、2.5
 μm、温度 : 25、流量 : 0.6 mL / 分、勾配 : t0 = 5 % B、t2.0 分 = 98 %
 B、t2.7 分 = 98 % B、ポストタイム : 0.3 分

溶離液 A : 10 mM 炭酸水素アンモニウム水溶液 (pH = 9.5)、溶離液 B : アセト
 ニトリル

50

【0108】

方法7: UPLC__AN__ACID

装置: Waters IClass; バイナリポンプ: UPIBSM、SM: UPIISMFTN、SO; UPCMA、PDA: UPPDATC、210~320nm、SQD: ACQ-SQD2 ESI; ELSD: ガス圧 40psi、ドリフトチューブ温度: 50

カラム: Waters XSelect CSH C18、50×2.1mm、2.5μm、温度: 40、流量: 0.6mL/分、勾配: t0 = 5% B、t2.0分 = 98% B、t2.7分 = 98% B、ポストタイム: 0.3分

溶離液A: 0.1%ギ酸の水溶液、溶離液B: 0.1%ギ酸のアセトニトリル溶液

10

【0109】

方法8: PREP__ACID-AS4A

装置: Agilent Technologies G6130B Quadrupole; HPLC装置タイプ: Agilent Technologies 1290分取用LC; カラム: Waters XSelect CSH (C18、100×30mm、10μ); 流量: 55mL/分

カラム温度: 室温

溶離液A: 0.1%ギ酸の水溶液; 溶離液B: 100%アセトニトリル 直線勾配: t = 0分 20% B、t = 2分 20% B、t = 8.5分 60% B、t = 10分 100% B、t = 13分 100% B; 検出: DAD (220~320nm); 検出: MSD (ESI ポジティブ/ネガティブ) 質量範囲: 100~1000; MS及びDADに基づいて画分を回収

20

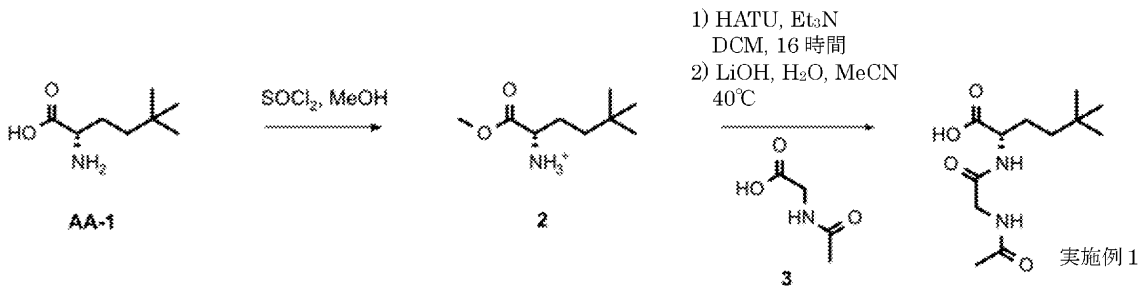
【0110】

実施例1

(S)-2-((S)-2-アセタミド-3-フェニルプロパナミド)-5,5-ジメチルヘキサン酸

【0111】

【化5】



30

【0112】

メチル(S)-2-アミノ-5,5-ジメチルヘキサノエート塩酸塩(2)の合成

塩化チオニル(2.75mL、37.7mmol)を、メタノール(10mL)中の5,5-ジメチル-L-ノルロイシン(AA-1、2.0g、12.6mmol)の混合物に滴下した。この混合物を50で1時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させて、僅かに黄色い固体としてメチル(S)-2-アミノ-5,5-ジメチルヘキサノエート塩酸塩(2; 2.59g、12.4mmol、収率98%)を得た。LCMS(方法8、0.987分; M+H=174.2; 計算値174.2)

40

【0113】

(S)-2-((S)-2-アセタミド-3-フェニルプロパナミド)-5,5-ジメチルヘキサン酸(実施例1)の合成

HATU(110mg、0.289mmol)を、ジクロロメタン(1mL)中のアセチルグリシン3(33.8mg、0.289mmol)とトリエチルアミン(0.121

50

m l、0.866 mmol)との混合物に添加した。この混合物を30分間攪拌した。中間体のメチル(S)-2-アミノ-5,5-ジメチルヘキサノエート塩酸塩(2、50 mg、0.238 mmol)を添加し、混合物を一晩攪拌した。混合物を真空濃縮した。残渣を水(1 ml)及びアセトニトリル(1 ml)に溶解した。水酸化リチウム(69.1 mg、2.89 mmol)を添加した。混合物を40 で一晩攪拌した。真空濃縮し、分取用HPLC(方法8)によって精製した。生成物含有画分を1つにまとめ、凍結乾燥して、表題の化合物、実施例1(27.6 mg、0.107 mmol、収率37%、純度98.5%)を得た。LCMS(方法6、0.953分; M+H=259.1; 計算値259.1)。¹H-NMR(400 MHz, DMSO) 12.68(br, 1H), 8.12-8.01(m, 2H), 4.14(td, J=8.1, 5.0 Hz, 1H), 3.73-3.69(m, 2H), 1.84(s, 3H), 1.66(m, 1H), 1.56(m, 1H), 1.26-1.10(m, 2H), 0.85(s, 9H)

10

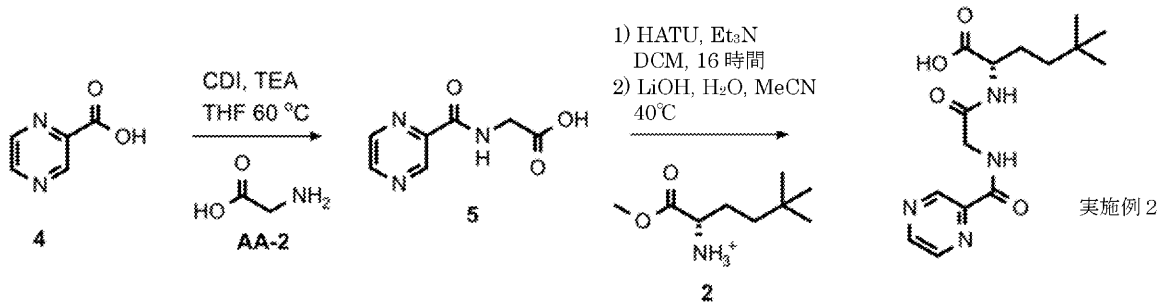
【0114】

実施例2

(2S)-5,5-ジメチル-2-{2-[(ピラジン-2-イル)ホルムアミド]アセタミド}ヘキサン酸

【0115】

【化6】



20

【0116】

(ピラジン-2-カルボニル)グリシン(5)の合成

CDI(324 mg、2.000 mmol)を、テトラヒドロフラン(乾燥)(3 ml)中のピラジン-2-カルボン酸(4、248 mg、2 mmol)の懸濁液に添加した。混合物を60 で1時間加熱し、室温まで冷却し、トリエチルアミン(300 μL、2.152 mmol)及びグリシン(AA-2、150 mg、2 mmol)を添加した。混合物を濃縮し、水(10 mL)及びEtOAc(25 mL)を添加した。層を分離し、鹼水(10 mL)で洗浄し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、白色固体(402 mg)を得た。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(12 g SiO₂; DCM中の10%メタノール(7M NH₃))によって精製して、(ピラジン-2-カルボニル)グリシン(5、82 mg、0.453 mmol、収率22%)を得た。LCMS(方法4、0.162分; M+H=182.0; 計算値182.1)

30

【0117】

(2S)-5,5-ジメチル-2-{2-[(ピラジン-2-イル)ホルムアミド]アセタミド}ヘキサン酸(実施例2)の合成

HATU(110 mg、0.289 mmol)を、ジクロロメタン(2 ml)中の(ピラジン-2-カルボニル)グリシン(5、52.3 mg、0.289 mmol)及びTEA(0.121 ml、0.866 mmol)の溶液に添加した。この混合物を30分間攪拌した。中間体のメチル(S)-2-アミノ-5,5-ジメチルヘキサノエート塩酸塩(2、50 mg、0.238 mmol)を添加し、混合物を一晩攪拌した。溶媒を真空除去し、水酸化リチウム(69.1 mg、2.89 mmol)、アセトニトリル(1 mL)、及び水(2 mL)を添加した。混合物を40 で一晩攪拌した。混合物を真空濃縮し、分取用HPLC(方法8)によって精製した。画分を1つにまとめ、凍結乾燥して、表題の

40

50

化合物 (2S) - 5, 5 - ジメチル - 2 - { 2 - [(ピラジン - 2 - イル) ホルムアミド] アセタミド } ヘキサン酸 (実施例 2、12.4 mg、0.038 mmol、収率 16%、純度 99.1%) を得た。LCMS (方法 6、0.729 分; M + H = 323.2; 計算値 323.2)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) 9.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.01 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 1H), 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (br, 1H), 4.03 (td, J = 7.4, 5.1 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.14 (dd, J = 9.8, 7.4 Hz, 2H), 0.82 (s, 9H)

【0118】

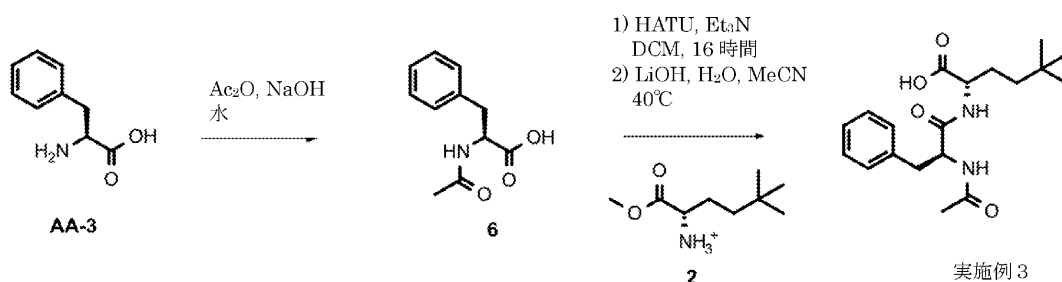
10

実施例 3

(2S) - 2 - [(2S) - 2 - アセタミド - 3 - フェニルプロパナミド] - 5, 5 - ジメチルヘキサン酸

【0119】

【化 7】



20

【0120】

アセチル - L - フェニルアラニン (6) の合成

水酸化ナトリウム水溶液 (1M) (1.5 ml、1.5 mmol) を、水 (3 ml) による L - フェニルアラニン (AA - 2、248 mg、1.5 mmol) の攪拌溶液に、pH 12 となるまで滴下した。無水酢酸 (0.235 ml、2.490 mmol) を滴下した。析出物が形成された場合は、pH > 8 を維持するために水酸化ナトリウム水溶液 (1M) をさらに添加した。この混合物を 3 時間攪拌した。5M の塩酸水溶液で pH を pH 2 に調節し、析出した生成物をろ過によって回収し、真空乾燥して、アセチル - L - フェニルアラニンを得た (6、274 mg、1.322 mmol、収率 88%)。LCMS (方法 5、1.465 分; M + H = 208.1; 計算値 208.1)

30

【0121】

(S) - 2 - ((S) - 2 - アセタミド - 3 - フェニルプロパナミド) - 5, 5 - ジメチルヘキサン酸 (実施例 3) の合成

HATU (110 mg、0.289 mmol) を、ジクロロメタン (1 ml) 中のアセチル - L - フェニルアラニン (6、59.8 mg、0.289 mmol) とトリエチルアミン (0.121 ml、0.866 mmol) との混合物に添加した。この混合物を 30 分間攪拌した。中間体のメチル (S) - 2 - アミノ - 5, 5 - ジメチルヘキサノエート塩酸塩 (2、50 mg、0.238 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。溶媒を真空除去し、水酸化リチウム (69.1 mg、2.89 mmol)、アセトニトリル (1 ml)、及び水 (1 ml) を添加した。混合物を 40 で一晩攪拌した。混合物を真空濃縮し、分取用 HPLC (方法 8) によって精製した。画分を 1 つにまとめ、凍結乾燥して、表題の化合物 (S) - 2 - ((S) - 2 - アセタミド - 3 - フェニルプロパナミド) - 5, 5 - ジメチルヘキサン酸 (実施例 3、20.7 mg、0.059 mmol、収率 24%、純度 95.75%) を得た。LCMS (方法 7、1.274 分; M + H = 349.2; 計算値 349.2)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) 12.58 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H),

40

50

7.27 (s, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 4.56 (ddd, J = 10.2, 8.4, 3.9 Hz, 1H), 4.14 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 13.9, 3.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 13.9, 10.2 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 1H), 1.30 - 1.08 (m, 2H), 0.86 (s, 9H)

【0122】

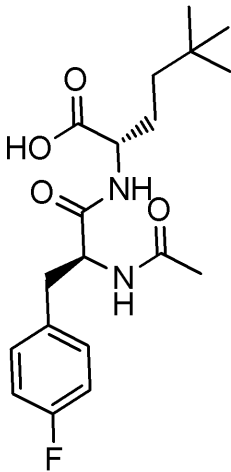
実施例 4

(2S)-2-[(2S)-2-アセタミド-3-(4-フルオロフェニル)プロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサン酸

10

【0123】

【化 8】



20

【0124】

実施例 4 を、AA-3 に類似のその対応するアミノ酸から出発して、実施例 3 に類似の方法で調製した。

【0125】

30

(2S)-2-[(2S)-2-アセタミド-3-(4-フルオロフェニル)プロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサン酸 (実施例 4、28.6 mg、収率 27%、純度 100%)。LCMS (方法 7、1.308 分; M+H = 367.2; 計算値 367.2)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) 12.57 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.55 (ddd, J = 10.1, 8.5, 4.1 Hz, 1H), 4.14 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 13.9, 4.2 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 13.9, 10.1 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 1H), 1.28 - 1.11 (m, 2H), 0.86 (s, 9H)

40

【0126】

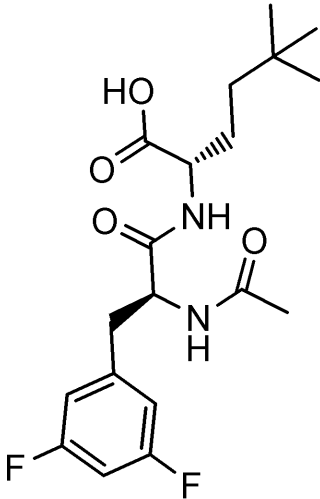
実施例 5

(2S)-2-[(2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-アセタミドプロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサン酸

【0127】

50

【化 9】



10

【0128】

実施例 5 を、AA-3 に類似のその対応するアミノ酸から出発して、実施例 3 に類似の方法で調製した。

【0129】

(2S)-2-[(2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-アセタミドプロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサン酸 (実施例 5、27.8 mg、収率 30%、純度 98.13%)。LCMS (方法 7、1.308 分; M+H = 367.2; 計算値 367.2)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) 12.64 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (tt, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 4.60 (td, J = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 4.14 (td, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 13.9, 4.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 13.7, 10.0 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 2H), 0.86 (s, 9H)

20

30

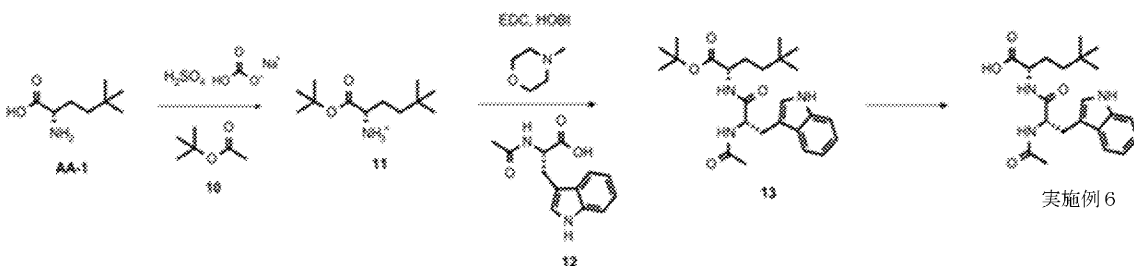
【0130】

実施例 6

(2S)-2-[(2S)-2-アセタミド-3-(1H-インドール-3-イル)プロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサン酸

【0131】

【化 10】



40

【0132】

tert-ブチル(S)-2-アミノ-5,5-ジメチルヘキサノエート(11)の合成
H₂SO₄(0.62 g、0.33 mL、2.0当量、6.3 mmol)を、酢酸tert-ブチル(10、8.7 g、10 mL、2.4当量、7.5 mmol)中の(S)-2-アミノ-5,5-ジメチルヘキサノ酸(AA-1、0.50 g、1当量、3.1 mmol)及び4Aモレキュラーシーブの攪拌懸濁液に、温度を5 未満に維持しながら添加した

50

。次に、反応液を室温に到達させ、20時間攪拌した。

【0133】

この反応液を、水(20 mL)による炭酸水素ナトリウム(2.6 g、10.0当量、31 mmol)の溶液に激しく攪拌しながら滴下し、得られた混合物をEtOAc(2 x 20 mL)で抽出し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空下で蒸発させて、薄褐色ガムを得た。このガムをトルエンと共に共沸して、表題の化合物(2S)-2-[(2S)-2-アセタミド-3-(1H-インドール-3-イル)プロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサノ酸(11, 0.54 g、2.4 mmol、76%、95%)をクリーム色固体として得た。UPLC(CSH C18カラム、130、1.7 μm、2.1 mm x 30 mm、3分間法、0.1%ギ酸、2~100%MeCN/水): m/z 216.4 (M+H)⁺(ES+); 0.86分。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 7.50 (s, 2H), 3.71 (app. t, J = 5.8 Hz, 1H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.33-1.24 (m, 1H), 1.16-1.06 (m, 1H), 0.86 (s, 9H)

【0134】

tert-ブチル(S)-2-((S)-2-アセタミド-3-(1H-インドール-3-イル)プロパナミド)-5,5-ジメチルヘキサノエート(13)の合成
HOBt(0.34 g、1.1当量、2.2 mmol)を、DMF(5 mL)中のアセチル-L-トリプトファン(12, 0.50 g、1当量、2.0 mmol)及びtert-ブチル(S)-2-アミノ-5,5-ジメチルヘキサノエート(11, 0.46 g、1.05当量、2.1 mmol)の攪拌溶液に添加した。反応液を0に冷却し、EDC(0.41 g、1.05当量、2.1 mmol)及び4-メチルモルホリン(0.41 g、0.45 mL、2.0当量、4.1 mmol)を添加し、室温に到達させ、16時間攪拌した。

【0135】

反応液を水(20 mL)で反応停止し、EtOAc(2 x 20 mL)で抽出し、水(2 x 10 mL)及び鹼水(5 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空下で蒸発させ、シリカゲル上でのクロマトグラフィー(40 g Flash Pureカラム、0~100% EtOAc/イソヘキサン)で精製して、表題の化合物tert-ブチル(S)-2-((S)-2-アセタミド-3-(1H-インドール-3-イル)プロパナミド)-5,5-ジメチルヘキサノエート(13, 0.56 g、1.2 mmol、62%、純度99%)、3318-07-1、を無色フォームとして得た。LCMS(XBridge BEH C18、130、2.5 μm、2.1 mm x 30 mm、3分間法、0.1%水酸化アンモニウム、5~100% MeCN/水): 3318-07-1、m/z 444.0 (M+H)⁺(ES+); 2.18分、210~400 nmで純度99.5%。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 10.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 14.7, 4.3 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.7, 9.7 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.21-1.14 (m, 2H), 0.86 (s, 9H)

【0136】

(2S)-2-[(2S)-2-アセタミド-3-(1H-インドール-3-イル)プロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサノ酸(実施例6)の合成
tert-ブチル(S)-2-((S)-2-アセタミド-3-(1H-インドール-3-イル)プロパナミド)-5,5-ジメチルヘキサノエート 13(480 mg、1当量、1.08 mmol)を、氷/冷2,2,2-トリフルオロ酢酸(50 mL)に溶解し

、氷浴を取り除き、45分間攪拌した。TFAを25の真空下で蒸発させ、トルエン(50 mL)と共に共沸させ、続いてDCM(10 mL)に溶解し、セライト上に吸着させた。DCMを真空下で蒸発させ、RP Flash C18(24 gカートリッジ、5~50% MeCN/10 mM炭酸水素アンモニウム)上でのクロマトグラフィーによって物質を精製して、表題の化合物(2S)-2-[(2S)-2-アセタミド-3-(1H-インドール-3-イル)プロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサン酸(実施例6、218 mg、0.56 mmol、51%、99%)を白色固体として得た。UPLC(CS H C18カラム、130、1.7 μm、2.1 mm×30 mm、3分間法、0.1%ギ酸、2~100% MeCN/水)m/z 388.9(M+H)⁺(ES⁺); 1.27分、純度100% 210-400 nm。LCMS(XBridge BEH C18、130、2.5 μm、2.1 mm×30 mm、3分間法、0.1%水酸化アンモニウム、5~100% MeCN/水): 3318-14-1、m/z 388.0(M+H)⁺(ES⁺); 1.05分、260 nm±80 nmで純度99%。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 10.78(s, 1H), 8.10(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.86(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.58(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.31(dt, J=8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.12(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.05(ddd, J=8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.97(ddd, J=8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.54-4.46(m, 1H), 4.01-3.93(m, 1H), 3.12(dd, J=14.8, 4.3 Hz, 1H), 2.86(dd, J=14.8, 9.6 Hz, 1H), 1.76(s, 3H), 1.74-1.65(m, 1H), 1.61-1.50(m, 1H), 1.19-1.11(m, 2H), 0.83(s, 9H)、CO₂Hのプロトンは観察されず。

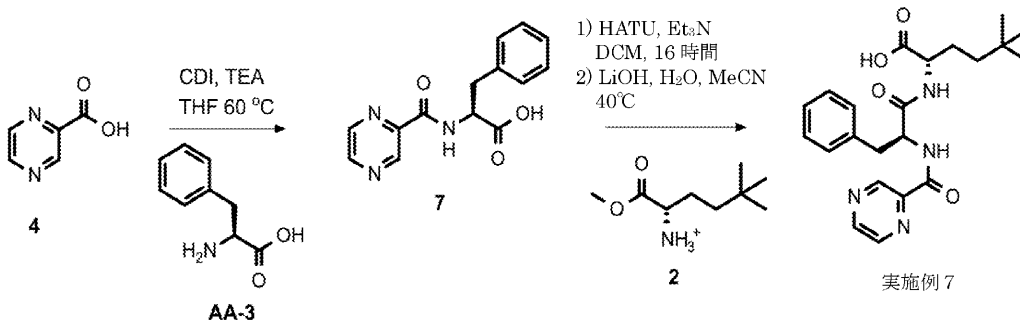
【0137】

実施例7

(S)-5,5-ジメチル-2-((S)-3-フェニル-2-(ピラジン-2-カルボキシアミド)プロパナミド)ヘキサン酸

【0138】

【化11】



【0139】

(ピラジン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニン(7)の合成

CDI(324 mg、2.000 mmol)を、テトラヒドロフラン(乾燥)(3 mL)中のピラジン-2-カルボン酸(4、248 mg、2 mmol)の懸濁液に添加した。混合物を60で1時間加熱し、室温まで冷却し、TEA(300 μL、2.152 mmol)及びL-フェニルアラニン(330 mg、2 mmol)を添加し、混合物を2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、水及び酢酸エチルを添加し、分離し、さらに2回酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、真空濃縮して、(ピラジン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニン(7、80 mg、0.295 mmol、収率14.75%)を得た。LCMS(方法4、1.379分;(M+H)⁺=272.0;計算値272.1)

【0140】

10

20

30

40

50

(S)-5,5-ジメチル-2-((S)-3-フェニル-2-(ピラジン-2-カルボキシアミド)プロパナミド)ヘキサン酸(実施例7)の合成

HATU(224mg、0.59mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の中間体(S)-2-アミノ-5,5-ジメチルヘキサン酸(2.94mg、0.59mmol)、中間体(7、ピラジン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニン(160mg、0.590mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.206mL、1.18mmol)の混合物に添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を分取用HPLCによって精製した(方法8)。生成物含有画分を1つにまとめ、凍結乾燥して、表題の化合物(S)-5,5-ジメチル-2-((S)-3-フェニル-2-(ピラジン-2-カルボキシアミド)プロパナミド)ヘキサン酸(実施例7、14mg、0.034mmol、収率5.75%)を得た。LCMS(方法6、0.958分;M+H=413.2;計算値413.2)。¹H-NMR(400MHz, DMSO) 12.77(br, 1H), 9.12(d, J=1.5Hz, 1H), 8.88(d, J=2.5Hz, 1H), 8.81-8.71(m, 1H), 8.69(d, J=8.6Hz, 1H), 8.44(d, J=7.8Hz, 1H), 7.31-7.10(m, 5H), 4.90-4.79(m, 1H), 4.26-4.10(m, 1H), 3.17(dd, J=13.9, 4.6Hz, 1H), 3.08(dd, J=13.8, 8.5Hz, 1H), 1.80-1.66(m, 1H), 1.66-1.56(m, 1H), 1.30-1.12(m, 2H), 0.84(s, 9H)

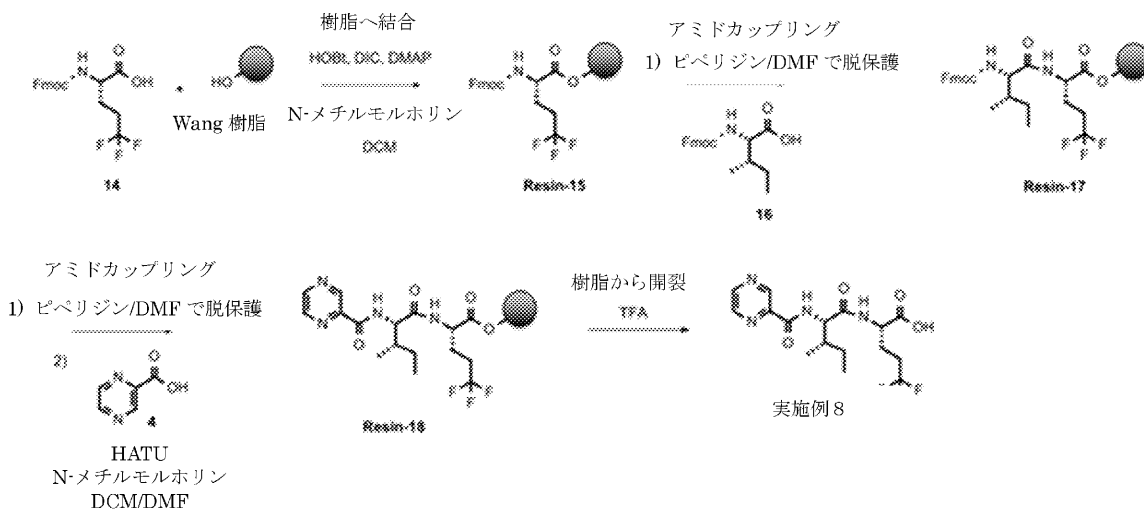
【0141】

実施例8

(2S)-5,5,5-トリフルオロ-2-[(2S,3S)-3-メチル-2-[(ピラジン-2-イル)ホルムアミド]ペンタナミド]ペンタン酸

【0142】

【化12】



【0143】

(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5,5,5-トリフルオロペンタン酸(14)の合成

(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5,5,5-トリフルオロペンタン酸 14を、特許文献2に示される手順に従ってメチル5,5,5-トリフルオロペンタノエートを調製し、続いて、特許文献3に記載されるように、Fmoc保護及びメチルエステル加水分解によって調製した。

【0144】

(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5,5,5-トリフルオロペンタン酸[C末端に樹脂結合](Resin-15)の合成
Wang樹脂(投入量:1.0mmol/g、90.0mg、0.09mmol)を、

DCM (1 mL) 中で10分間膨潤させ、ろ過し、DCM (3 × 5 mL) で洗浄した。(S) - 2 - (((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 5, 5, 5 - トリフルオロペンタン酸 (14, 177 mg, 0.450 mmol)、1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - オール水和物 (69.0 mg, 0.45 mmol)、ジイソプロピルメタンジイミン (70.0 μL, 0.45 mmol)、4 - メチルモルホリン (49.0 μL, 0.45 mmol)、及びN, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (11.0 mg, 0.09 mmol)、及びDCM (5 mL) を添加し、混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、DMF (5 mL × 3)、DCM (5 mL × 3)、水 (5 mL × 2)、及びDMF (5 mL × 3) で洗浄した。DCM (5 mL)、(S) - 2 - (((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 5, 5, 5 - トリフルオロペンタン酸 (14, 177 mg, 0.45 mmol)、1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - オール水和物 (69.0 mg, 0.45 mmol)、4 - メチルモルホリン (49.0 μL, 0.45 mmol)、ジイソプロピルメタンジイミン (69.7 μL, 0.45 mmol)、及びN, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (11.0 mg, 0.09 mmol) を樹脂に添加し、懸濁液を室温でさらに12時間緩やかに攪拌した。混合物をろ過し、DMF (5 mL × 3)、DCM (5 mL × 3)、水 (5 mL × 2)、及びDMF (5 mL × 3) で洗浄して、樹脂結合中間体のResin - 15を得た。この段階では分析は行わず、樹脂を次の工程で直接用いた。

10

【0145】

20

(S) - 2 - ((2S, 3S) - 2 - (((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - メチルペンタナミド) - 5, 5, 5 - トリフルオロペンタン酸 [C末端に樹脂結合] (Resin - 17) の合成

(S) - 2 - (((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 5, 5, 5 - トリフルオロペンタン酸, 樹脂結合 (Resin - 15, 90.0 mg, 0.09 mmol) をDMF (1 mL) 中で10分間膨潤させ、ろ過した。DMF (5 mL) 中の20%ピペリジンを、膨潤させた樹脂に添加し、懸濁液を、室温で20分間、窒素ガスでかき混ぜた。懸濁液をろ過し、DMF (5 mL) 中の20%ピペリジンを添加し、懸濁液を、室温で20分間、窒素ガスでかき混ぜた。懸濁液をろ過し、DMF (5 mL × 3)、DCM (5 mL × 3)、水 (5 mL × 2)、及びDMF (5 mL × 3) で洗浄した。得られた固体を、さらなる精製を行わずに用いた。

30

【0146】

DMF / DCM (1 : 1, 3 mL) の混合物を添加し、続いて(((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) - L - イソロイシン (16, 127 mg, 0.36 mmol)、HATU (137 mg, 0.36 mmol)、及び4 - メチルモルホリン (40.0 μL, 0.36 mmol) を添加した。懸濁液を、室温で2時間、窒素ガスでかき混ぜ、続いてろ過し、DMF (5 mL × 3)、DCM (5 mL × 3)、水 (5 mL × 2)、及びDMF (5 mL × 3) で洗浄した。DMF (3 mL) を添加し、続いて(((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) - L - イソロイシン (16, 127 mg, 0.36 mmol)、HATU (137 mg, 0.36 mmol)、及び4 - メチルモルホリン (40.0 μL, 0.36 mmol) を添加した。懸濁液を、室温で15時間、窒素ガスでかき混ぜ、続いてろ過し、DMF (5 mL × 3)、DCM (5 mL × 3)、水 (5 mL × 2)、及びDMF (5 mL × 3) で洗浄して、樹脂結合中間体のResin - 17を得た。少量の樹脂を0.5 mLのTFAに添加し、この懸濁液を室温で1時間放置した。懸濁液を真空濃縮して、(S) - 2 - ((2S, 3S) - 2 - (((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - メチルペンタナミド) - 5, 5, 5 - トリフルオロペンタン酸 (純度77%、方法1、1.67分; M + H = 507.4) を得た。

40

【0147】

(S) - 5, 5, 5 - トリフルオロ - 2 - [(2S, 3S) - 3 - メチル - 2 - [(ピラ

50

ジン - 2 - イル)ホルムアミド]ペンタナミド]ペンタン酸 (Resin - 18) の合成 (S) - 2 - ((2S, 3S) - 2 - (((9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 3 - メチルペンタナミド) - 5, 5, 5 - トリフルオロペンタン酸, 樹脂結合 (Resin - 17, 30.0 mg, 0.030 mmol) を、DMF 中、室温で 10 分間膨潤させ、ろ過した。DMF (5 mL) 中の 20% ピペリジンを、膨潤させた樹脂に添加し、懸濁液に窒素ガスを 20 分間通した。懸濁液をろ過し、DMF (5 mL) 中の 20% ピペリジンを添加し、懸濁液に窒素ガスを 20 分間通した。懸濁液をろ過し、DMF (5 mL x 3)、DCM (5 mL x 3)、水、及び DMF (5 mL x 3) で洗浄した。得られた固体を、さらなる精製を行わずに用いた。得られた樹脂に DMF (5 mL) を添加し、ピラジン - 2 - カルボン酸 4 (19 mg, 0.15 mmol)、HATU (57 mg, 0.15 mmol)、及び 4 - メチルモルホリン (15 mg, 0.15 mmol) を添加した。懸濁液に窒素ガスを 2 時間通した。懸濁液をろ過し、DMF (5 mL x 3)、DCM (5 mL x 3)、水 (5 mL x 2)、及び DMF (5 mL x 3) で洗浄し、DMF (10 mL) を添加した。ピラジン - 2 - カルボン酸 (4, 19 mg, 0.15 mmol)、HATU (57 mg, 0.15 mmol)、及び 4 - メチルモルホリン (15 mg, 0.15 mmol) を添加した。窒素ガスを 15 時間通した。反応懸濁液をろ過し、DMF (5 mL x 3)、DCM (5 mL x 3)、水 (5 mL x 2)、DMF (5 mL x 2)、及び DCM (5 mL x 2) で洗浄して、樹脂結合中間体の Resin - 18 を得た (15 mg, 0.030 mmol)。

10

【0148】

20

TFA / 水の混合物 (95 : 5, 1 mL) を樹脂結合中間体の Resin - 18 (15 mg, 0.030 mmol) に添加し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、樹脂を DCM (20 mL x 3) で洗浄した。1 つにまとめたろ液を真空濃縮し、トルエン (15 mL x 3) と共に共沸した。粗生成物を、分取用 HPLC によって精製した。これによって、表題の化合物 (S) - 5, 5 - トリフルオロ - 2 - ((2S, 3S) - 3 - メチル - 2 - (ピラジン - 2 - カルボキシアミド)ペンタナミド)ペンタン酸 (実施例 8, 6.3 mg, 16 μmol, 収率 54%) を白色固体として得た。LCMS 純度 100% (方法 2, 0.56 分; M - H = 389.2)、NMR 純度 100% [¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 12.84 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 2.01 - 1.77 (m, 3H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 1.17 - 1.06 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H)]

30

【0149】

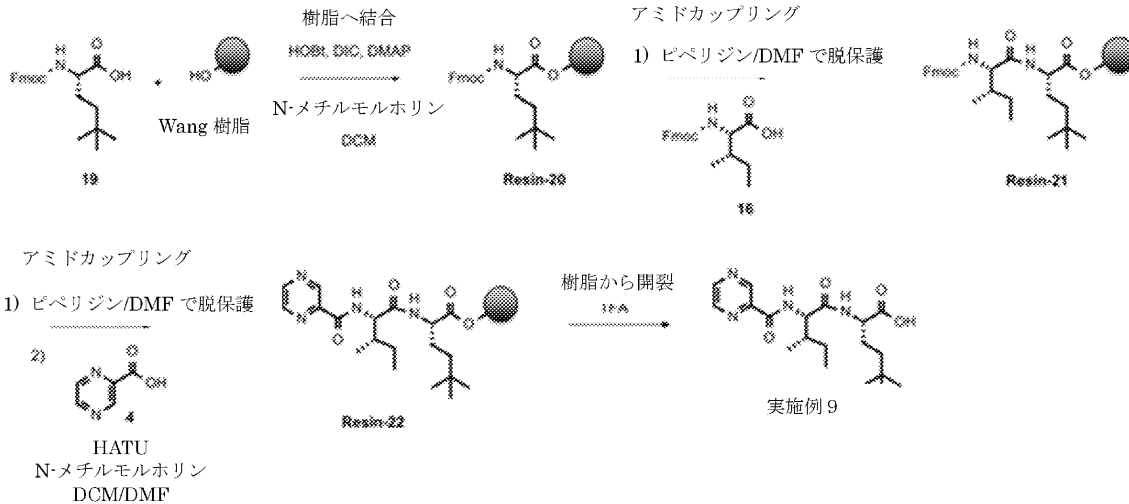
実施例 9

(S) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [(2S, 3S) - 3 - メチル - 2 - [(ピラジン - 2 - イル)ホルムアミド]ペンタナミド]ヘキサン酸

【0150】

40

【化 1 3】



10

【0151】

(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5,5-ジメチルヘキサン酸 [C末端に樹脂結合] (Resin-20) の合成

Wang樹脂 (投入量: 1.0 mmol/g、650 mg、0.65 mmol) を、DCM (30 mL) 中、室温で10分間膨潤させ、ろ過した。DCM (30 mL) を添加し、続いて (S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5,5-ジメチルヘキサン酸 (19、0.25 g、0.65 mmol)、DIC (0.31 mL、2.00 mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール水和物 (0.30 g、2.00 mmol)、4-メチルモルホリン (0.21 mL、2.00 mmol)、及び DMAP (79.0 mg、0.65 mmol) を添加し、懸濁液を室温で16時間緩やかに攪拌した。懸濁液をろ過し、DMF (20 mL × 3)、DCM (20 mL × 3)、水 (20 mL × 2)、DMF (20 mL × 2)、及び DCM (20 mL × 2) で洗浄した。DCM/DMFの混合物 (1:1、30 mL) を添加し、続いて (S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5,5-ジメチルヘキサン酸 (19、0.25 g、0.65 mmol)、DIC (0.31 mL、2.00 mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール水和物 (0.30 g、2.00 mmol)、4-メチルモルホリン (0.21 mL、2.00 mmol)、及び DMAP (79.0 mg、0.65 mmol) を添加した。懸濁液を、室温で24時間攪拌し、続いてろ過し、DMF (5 mL × 2)、DCM (5 mL × 2)、水 (5 mL × 2)、DMF (5 mL × 2)、DMF (20 mL × 2)、及び DCM (20 mL × 2) で洗浄して、樹脂結合 Resin-20 を得た。少量の樹脂を TFA (0.05 mL) に添加し、この懸濁液を室温で1時間放置した。懸濁液をろ過し、真空濃縮して、(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5,5-ジメチルヘキサン酸 (純度 100%) が得られ、これを LCMS によって分析した (方法 3、1.53 分; $M + Na = 404.1$)。

20

30

40

【0152】

(S)-2-((2S,3S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチルペンタナミド)-5,5-ジメチルヘキサン酸 [C末端に樹脂結合] (Resin-21) の合成

(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5,5-ジメチルヘキサン酸、樹脂結合 (Resin-20、600 mg、600 μmol) を DMF (1 mL) 中で10分間膨潤させ、ろ過した。DMF (30 mL) 中の 20% ピペリジンを、膨潤させた樹脂に添加し、懸濁液を、室温で20分間、窒素ガスでかき混ぜた。懸濁液をろ過し、DMF (20 mL × 2)、DCM (20 mL × 2)、水 (20 mL × 2)、DCM (20 mL × 2)、及び DMF (20 mL × 3) で洗浄した。懸濁

50

液をろ過し、DMF (30 mL) 中の 20% ピペリジンを添加し、懸濁液に窒素ガスを 20 分間通した。懸濁液をろ過し、DMF (20 mL × 3)、DCM (20 mL × 3)、水 (20 mL × 2)、及び DMF (20 mL × 3) で洗浄した。得られた固体を、さらなる精製を行わずに用いた。

【0153】

DCM (2.6 mL) 及び DMF (0.4 mL) を添加し、続いて (((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル) - L - イソロイシン (16.850 mg、2.40 mmol)、HATU (910 mg、2.40 mmol)、及び 4-メチルモルホリン (0.26 mL、2.40 mmol) を添加した。反応液を、窒素雰囲気下、室温で 16 時間緩やかに攪拌し、続いてろ過し、DMF (20 mL × 2)、DCM (20 mL × 2)、水 (20 mL × 2)、DCM (20 mL × 2)、及び DMF (20 mL × 3) で洗浄した。(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル) - L - イソロイシン (16.850 mg、2.40 mmol)、HATU (910 mg、2.40 mmol)、及び 4-メチルモルホリン (0.26 mL、2.40 mmol) を添加した。窒素ガスを 15 時間通した。反応懸濁液をろ過し、DMF (20 mL × 3)、DCM (20 mL × 3)、水 (20 mL × 2)、DMF (20 mL × 2)、及び DCM (20 mL × 2) で洗浄して、樹脂結合中間体の Resin-21 を得た。少量の樹脂を TFA (0.05 mL) に添加し、室温で 30 分間攪拌した。懸濁液をろ過し、DCM (5 mL) で洗浄し、1 つにまとめたろ液を真空濃縮して、(S) - 2 - ((2S, 3S) - 2 - (((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 3 - メチルペンタナミド) - 5, 5 - ジメチルヘキサン酸 (純度 96%) が得られ、これを LCMS によって分析した (方法 2、1.17 分; M + H = 496.56)。

10

20

【0154】

【表 3】

表 2 : 中間体 Resin-23 及び Resin-24 を、中間体 Resin-21 に類似の方法によって対応する出発物質から調製した。

中間体	構造
Resin-23	
Resin-24	

30

40

【0155】

(S) - 5, 5 - ジメチル - 2 - ((2S, 3S) - 3 - メチル - 2 - (ピラジン - 2 - カルボキシアミド)ペンタナミド)ヘキサン酸 (実施例 9) の合成

(S) - 2 - ((2S, 3S) - 2 - (((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 3 - メチルペンタナミド) - 5, 5 - ジメチルヘキサン酸, 樹脂結合 (Resin-21, 39.0 mg、0.08 mmol) を、DMF 中、室温で 10 分間膨潤させ、ろ過した。DMF (5 mL) 中の 20% ピペリジンを、膨潤させた樹脂に添加し、懸濁液に窒素ガスを 20 分間通した。懸濁液をろ過し、DMF (5 mL) 中の

50

20%ピペリジンを添加し、懸濁液に窒素ガスを20分間通した。懸濁液をろ過し、DMF (5 mL × 3)、DCM (5 mL × 3)、水、及びDMF (5 mL × 3)で洗浄した。得られた固体を、さらなる精製を行わずに用いた。得られた樹脂にDMF (5 mL)を添加し、ピラジン-2-カルボン酸 (4.40.0 mg、0.32 mmol)、HATU (0.12 mg、0.32 mmol)、及び4-メチルモルホリン (38.0 µL、0.32 mmol)を添加した。懸濁液に窒素ガスを2時間通した。懸濁液をろ過し、DMF (5 mL × 3)、DCM (5 mL × 3)、水 (5 mL × 2)、及びDMF (5 mL × 3)で洗浄し、DMF (10 mL)を添加した。ピラジン-2-カルボン酸 (4.40.0 mg、0.32 mmol)、HATU (0.12 mg、0.32 mmol)、及び4-メチルモルホリン (38.0 µL、0.32 mmol)を添加した。窒素ガスを15時間通した。反応懸濁液をろ過し、DMF (5 mL × 3)、DCM (5 mL × 3)、水 (5 mL × 2)、DMF (5 mL × 2)、及びDCM (5 mL × 2)で洗浄して、樹脂結合中間体の Resin-22を得た (39 mg、0.030 mmol)。

10

【0156】

TFA/水の混合物 (95:5、1 mL)を樹脂結合中間体の Resin-22 (39.0 mg、0.08 mmol)に添加し、室温で3時間攪拌した。反応混合物をろ過し、樹脂をDCM (20 mL × 3)で洗浄した。1つにまとめたろ液を真空濃縮し、トルエン (15 mL × 3)と共に共沸した。粗生成物を、分取用HPLCによって精製した。これによって、表題の化合物 (S)-5, 5-ジメチル-2-((2S, 3S)-3-メチル-2-(ピラジン-2-カルボキシアミド)ペンタナミド)ヘキサン酸 (実施例9、13.71 mg、33 µmol、収率41%、純度90%)を白色固体として得た。LCMS 純度100% (方法1、1.39分; M+H=379.3); NMR 純度90% [¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.55 (br s, 1H), 9.20 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.79-8.75 (m, 1H), 8.47 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.54 (dd, J=9.3, 7.0 Hz, 1H), 4.14 (td, J=8.0, 5.0 Hz, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.70-1.45 (m, 3H), 1.24-1.05 (m, 3H), 0.92 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.86-0.80 (m, 12H), 0.5% TBME 含有]

20

【0157】

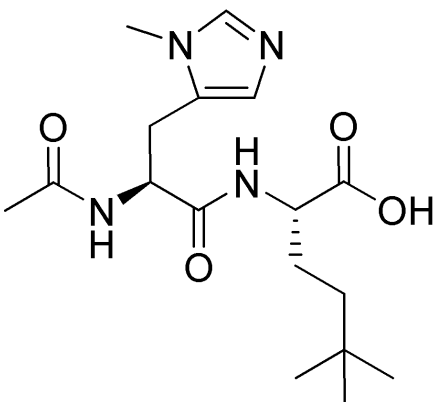
30

実施例10

(S)-2-((S)-2-アセタミド-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)プロパナミド)-5, 5-ジメチルヘキサン酸

【0158】

【化14】



40

【0159】

実施例10を、実施例9に類似の方法で調製した。

【0160】

50

(S)-2-((S)-2-アセタミド-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)プロパナミド)-5,5-ジメチルヘキサン酸(収率4.4%、LCMS純度97%)。LCMS純度97%(方法1、0.57分;M+H=353.3);NMR純度90% [¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 12.64(br s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.10(d,J=8.6Hz,1H),7.54(s,1H),6.67(s,1H),4.65(dd,J=8.2,6.5Hz,1H),4.11(td,J=8.2,4.9Hz,1H),3.57(s,3H),2.86(dd,J=15.1,6.5Hz,1H),2.74(dd,J=15.1,7.9Hz,1H),1.81(s,3H),1.65-1.55(m,1H),1.52-1.43(m,1H),1.09-1.05(m,2H),0.82(s,9H),4%IPA含有]

10

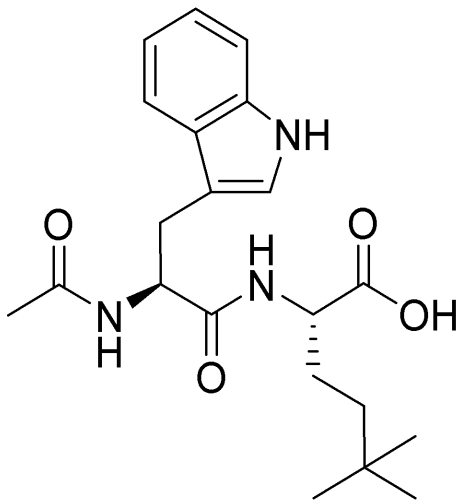
【0161】

実施例11

(S)-2-((S)-2-アセタミド-3-(1H-インドール-3-イル)プロパナミド)-5,5-ジメチルヘキサン酸の合成

【0162】

【化15】



20

30

【0163】

実施例6と同じ化合物である実施例11を、実施例9に類似の方法でさらに調製した。

【0164】

(S)-2-((S)-2-アセタミド-3-(1H-インドール-3-イル)プロパナミド)-5,5-ジメチルヘキサン酸(収率3.0%、LCMS純度100%)。LCMS純度100%(方法1、1.18分;M+H=388.3)。NMR純度98% [¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 10.79-10.75(m,1H),8.12(d,J=8.2Hz,1H),7.79(s,1H),7.57(d,J=7.9Hz,1H),7.31(d,J=8.1Hz,1H),7.13-7.11(m,1H),7.06-7.02(m,1H),6.99-6.94(m,1H),4.50-4.42(m,1H),3.92-3.87(m,1H),3.13(dd,J=14.7,4.3Hz,1H),2.86(dd,J=14.7,9.7Hz,1H),1.76(s,3H),1.74-1.65(m,1H),1.59-1.50(m,1H),1.16-1.08(m,2H),0.83(s,9H),2%DCM含有、CO₂Hのピークは観察されず。]

40

【0165】

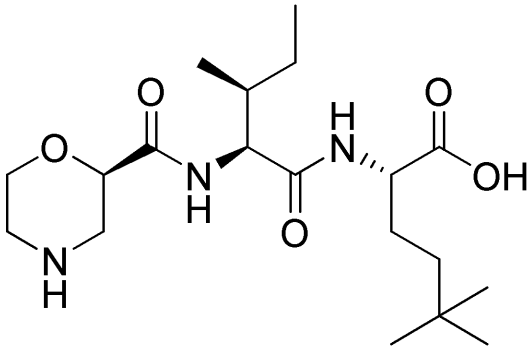
実施例12

(S)-5,5-ジメチル-2-((2S,3S)-3-メチル-2-((R)-モルホリン-2-カルボキシアミド)ペンタナミド)ヘキサン酸の合成

50

【0166】

【化16】



10

【0167】

実施例12を、実施例9に類似の方法で調製した。

【0168】

(S)-5,5-ジメチル-2-((2S,3S)-3-メチル-2-((R)-モルホリン-2-カルボキシアミド)ペンタナミド)ヘキサン酸(収率3%、LCMS純度は発色団が弱いことに起因して未確認。方法1、0.67分、M+H=386.2)。NMR純度97% [¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.03(br s, 1H), 7.28(d, J=9.2Hz, 1H), 4.25-4.18(m, 1H), 4.03-3.94(m, 1H), 3.88-3.82(m, 2H), 3.56-3.46(m, 1H), 2.99-2.93(m, 1H), 2.72-2.58(m, 2H), 2.48-2.42(m, 1H), 1.78-1.72(m, 1H), 1.70-1.62(m, 1H), 1.58-1.48(m, 1H), 1.46-1.38(m, 1H), 1.18-1.11(m, 2H), 1.06-0.95(m, 1H), 0.85-0.82(m, 1H), 0.82-0.78(m, 4H), NH及びCO₂Hのピークは観察されず。]

20

【0169】

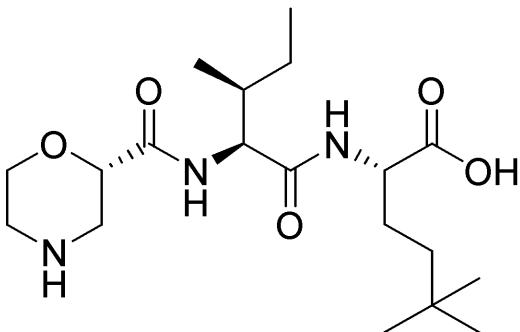
実施例13

(S)-5,5-ジメチル-2-((2S,3S)-3-メチル-2-((S)-モルホリン-2-カルボキシアミド)ペンタナミド)ヘキサン酸の合成

30

【0170】

【化17】



40

【0171】

実施例13を、実施例9に類似の方法で調製した。

【0172】

(S)-5,5-ジメチル-2-((2S,3S)-3-メチル-2-((S)-モルホリン-2-カルボキシアミド)ペンタナミド)ヘキサン酸(収率20%、LCMS純度は発色団が弱いことに起因して未確認。方法1、0.66分、M+H=386.2)。NMR純度95% [¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.72-8.66

50

(m , 1 H) , 8 . 0 9 (b r s , 1 H) , 7 . 2 7 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 4 . 2 6 (d d , J = 9 . 2 , 6 . 9 H z , 1 H) , 4 . 0 4 - 3 . 9 6 (m , 1 H) , 3 . 8 7 - 3 . 7 9 (m , 2 H) , 3 . 5 0 (t d , J = 1 0 . 9 , 3 . 2 H z , 1 H) , 3 . 0 1 (d d , J = 1 2 . 5 , 2 . 8 H z , 1 H) , 2 . 7 1 - 2 . 6 2 (m , 2 H) , 2 . 4 8 - 2 . 4 1 (m , 1 H) , 1 . 7 8 - 1 . 7 0 (m , 1 H) , 1 . 6 9 - 1 . 6 1 (m , 1 H) , 1 . 5 8 - 1 . 4 9 (m , 1 H) , 1 . 4 5 - 1 . 3 6 (m , 1 H) , 1 . 1 8 - 1 . 1 1 (m , 2 H) , 1 . 0 5 - 0 . 9 5 (m , 1 H) , 0 . 8 3 (d , J = 2 . 0 H z , 9 H) , 0 . 8 3 - 0 . 7 8 (m , 6 H) , 3 % アセトニトリル含有、CO₂Hのピークは観察されず。]

10

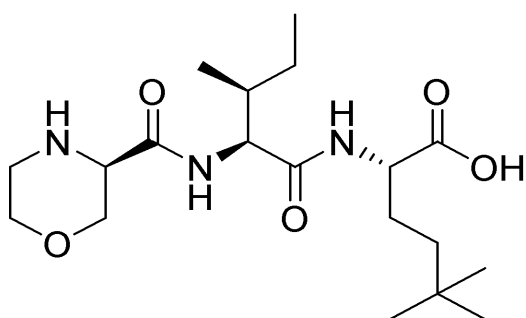
【0173】

実施例14

(S)-5,5-ジメチル-2-((2S,3S)-3-メチル-2-((R)-モルホリン-3-カルボキシアミド)ペンタナミド)ヘキサン酸の合成

【0174】

【化18】



20

【0175】

実施例14を、実施例9に類似の方法で調製した。

【0176】

(S)-5,5-ジメチル-2-((2S,3S)-3-メチル-2-((R)-モルホリン-2-カルボキシアミド)ペンタナミド)ヘキサン酸(収率7.2%、LCMS純度は発色団が弱いことに起因して未確認。方法1、0.67分、M+H=386.2)。95% NMR純度95% [¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.16 - 8.74 (m, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.50 (td, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 12.1, 2.8 Hz, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.45 (dd, J = 12.4, 10.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 1.05 - 0.95 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.83 - 0.79 (m, 6H), 2% アセトニトリル含有、CO₂Hのピークは観察されず。]

30

40

【0177】

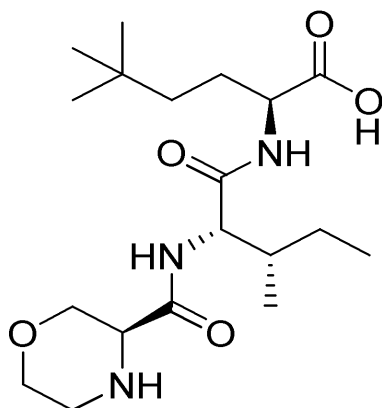
実施例15

(S)-5,5-ジメチル-2-((2S,3S)-3-メチル-2-((S)-モルホリン-3-カルボキシアミド)ペンタナミド)ヘキサン酸の合成

【0178】

50

【化 19】



10

【0179】

実施例 15 を、実施例 9 に類似の方法で調製した。

【0180】

(S)-5,5-ジメチル-2-((2S,3S)-3-メチル-2-((S)-モルホリン-3-カルボキシアミド)ペンタナミド)ヘキサノ酸 (収率 15%、方法 1、0.66 分、M+H=386.2)。NMR 純度 87% [¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.17-8.07 (m, 1H), 7.78 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.27 (dd, J=9.2, 6.6 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10.9, 3.6 Hz, 1H), 3.55 (dt, J=11.2, 3.7 Hz, 2H), 3.46 (dd, J=10.9, 7.7 Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 3H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 1H), 0.85 (s, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.82 (t, J=7.9 Hz, 4H), CO₂H のピークは観察されず。]

20

【0181】

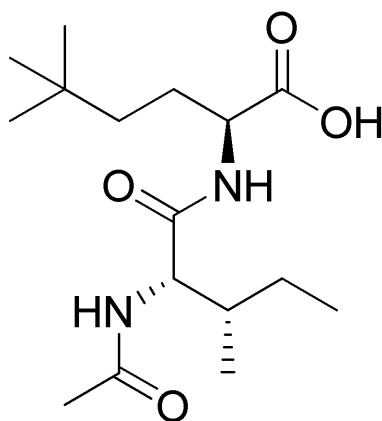
実施例 16

(S)-2-((2S,3S)-2-アセタミド-3-メチルペンタナミド)-5,5-ジメチルヘキサノ酸の合成

30

【0182】

【化 20】



40

【0183】

実施例 16 を、実施例 9 に類似の方法で調製した。

【0184】

(S)-2-((2S,3S)-2-アセタミド-3-メチルペンタナミド)-5,5

50

- ジメチルヘキサノ酸 (収率 30%、LCMS 純度 = 100%、方法 3、1.09 分、M + H = 315.2)。NMR 純度 98% [¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.46 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 9.0, 7.5 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.25 - 1.13 (m, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.83 (s, 3H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H)]

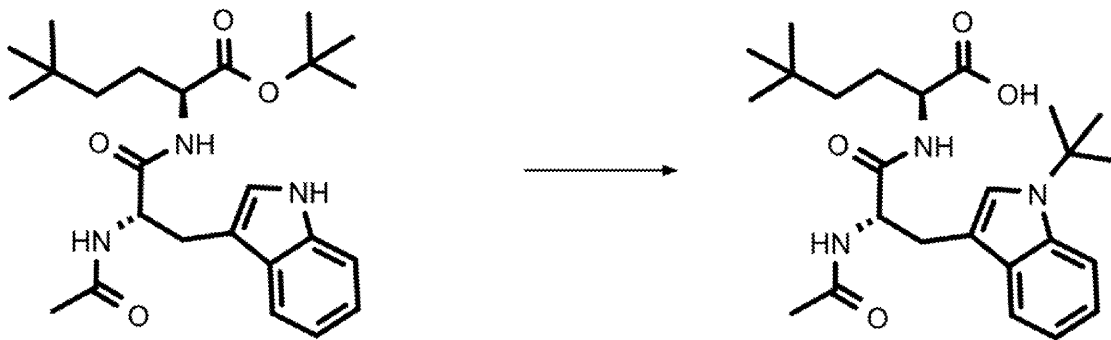
【0185】

実施例 17

(2S)-2-[(2S)-3-(1-tert-ブチル-1H-インドール-3-イル)-2-アセタミドプロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサノ酸

【0186】

【化 21】



13

実施例 17

【0187】

tert-ブチル(S)-2-((S)-2-アセタミド-3-(1H-インドール-3-イル)プロパナミド)-5,5-ジメチルヘキサノエート 13 (480 mg、1.08 mmol) を、氷/冷 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (50 mL) に溶解し、氷浴を取り除き、45 分間攪拌した。TFA を 25 の真空下で蒸発させ、トルエン (50 mL) と共に共沸させ、続いて DCM (10 mL) に溶解し、セライト上に吸着させた。DCM を真空下で蒸発させ、RP Flash C18 (24 g カートリッジ、5~50% MeCN / 10 mM 炭酸水素アンモニウム) 上でのクロマトグラフィーによって物質を精製して、表題の化合物 (2S)-2-[(2S)-3-(1-tert-ブチル-1H-インドール-3-イル)-2-アセタミドプロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサノ酸 (実施例 17、4 mg、0.009 mmol、0.8%) を淡褐色固体として得た。LCMS 純度 98% (方法 1; 1.61 分; M + H = 444.2)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.61 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.99 (app. t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 14.7, 5.1 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 14.8, 8.8 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.64 (s, 9H), 1.61 - 1.49 (m, 1H), 1.24 - 1.11 (m, 2H), 0.85 (s, 9H)

【0188】

実施例 18

(2S)-2-[(2S)-2-アセタミド-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)プロパナミド]-5,5-ジメチルヘキサノ酸

10

20

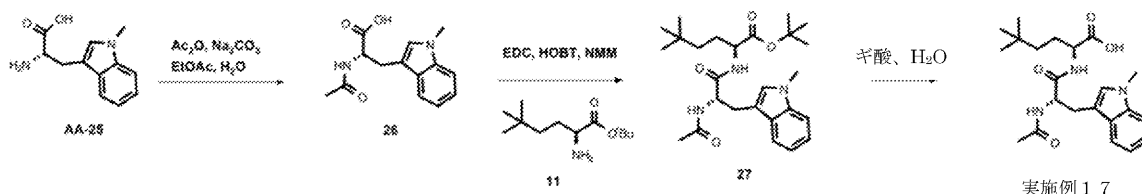
30

40

50

【 0 1 8 9 】

【 化 2 2 】



【 0 1 9 0 】

(2 S) - 2 - アセタミド - 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) プロパン酸 (2 6) の合成 10

Ac₂O (0 . 1 6 m L 、 1 . 6 m m o l) を、 Et O A c (1 0 m L) 及び水 (1 0 m L) 中の 1 - メチル - L - トリプトファン (0 . 3 0 g 、 1 . 4 m m o l) と炭酸ナトリウム (0 . 4 4 g 、 4 . 1 m m o l) との混合物に激しく攪拌しながら滴下し、その後 2 時間 にわたって攪拌した。反応液を、 2 M H C l によって p H 3 に調節し、 Et O A c (2 0 m L) で抽出し、 鹹水 (1 0 m L) で洗浄し、乾燥し (M g S O 4) 、ろ過し、真空下で蒸発させて、 (2 S) - 2 - アセタミド - 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) プロパン酸 (2 6 、 0 . 3 1 g 、 1 . 1 m m o l 、 8 3 %) をオフホワイト色固体として得た。LCMS 純度 9 7 % (方法 1 ; 0 . 9 8 分 ; M + H = 2 6 1 . 1) 。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 2 . 5 9 (s , 1 H) , 8 . 1 3 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 4 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 3 (d d , J = 8 . 1 , 6 . 9 H z , 1 H) , 7 . 1 0 (s , 1 H) , 7 . 0 2 (d d , J = 8 . 0 , 6 . 9 H z , 1 H) , 4 . 4 4 (t d , J = 8 . 2 , 5 . 2 H z , 1 H) , 3 . 7 2 (s , 3 H) , 3 . 1 3 (d d , J = 1 4 . 6 , 5 . 3 H z , 1 H) , 2 . 9 8 (d d , J = 1 4 . 6 , 8 . 5 H z , 1 H) , 1 . 8 0 (s , 3 H) 20

【 0 1 9 1 】

t e r t - ブチル (2 S) - 2 - ((2 S) - 2 - アセタミド - 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) プロパナミド) - 5 , 5 - ジメチルヘキサノエート (2 7) の合成 30

H O B t (9 7 m g 、 0 . 6 3 m m o l) を、 D M F (1 m L) 中の N - アセチル - 1 - メチル - L - トリプトファン (0 . 1 5 g 、 0 . 5 8 m m o l) 及び t e r t - ブチル (2 S) - 2 - アミノ - 5 , 5 - ジメチルヘキサノエート (0 . 1 3 g 、 0 . 6 1 m m o l) の攪拌溶液に添加した。反応液を 0 に冷却し、 E D C (0 . 1 2 g 、 0 . 6 1 m m o l) 及び 4 - メチルモルホリン (0 . 1 3 m L 、 1 . 2 m m o l) を添加し、室温に到達させ、 4 時間攪拌した。反応液を水 (2 0 m L) で反応停止し、 Et O A c (2 x 2 0 m L) で抽出し、水 (2 x 1 0 m L) 及び 鹹水 (5 m L) で洗浄し、乾燥し (M g S O 4) 、ろ過し、真空下で蒸発させ、シリカゲル上でのクロマトグラフィー (2 4 g F l a s h P u r e カラム、 0 ~ 1 0 0 % Et O A c / イソヘキサン) で精製して、 t e r t - ブチル (2 S) - 2 - ((2 S) - 2 - アセタミド - 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) プロパナミド) - 5 , 5 - ジメチルヘキサノエート (2 7 、 0 . 1 7 g 、 0 . 3 6 m m o l 、 6 3 %) を無色ガムとして得た。LCMS 純度 1 0 0 % (方法 2 、 1 . 8 3 分 ; M + H = 4 5 8 . 1) 。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) 8 . 2 3 (d , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 8 . 0 2 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 6 - 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 3 4 (m , 1 H) , 7 . 1 4 - 7 . 1 0 (m , 1 H) , 7 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 0 3 - 6 . 9 9 (m , 1 H) , 4 . 5 8 (t d , J = 8 . 8 , 4 . 6 H z , 1 H) , 4 . 0 8 (t d , J = 7 . 4 , 5 . 7 H z , 1 H) , 3 . 7 2 (s , 3 H) , 3 . 0 9 (d d , J = 1 4 . 6 , 4 . 6 H z , 1 H) , 2 . 8 7 (d d , J = 1 4 . 7 , 9 . 3 H z , 1 H) , 1 . 7 6 (s , 3 H) , 1 . 6 9 - 1 . 5 2 (m , 2 H) , 1 . 4 0 (s , 9 H) , 1 . 2 1 - 1 . 1 6 (m , 2 H) , 0 . 8 50

6 (s , 9 H)

【 0 1 9 2 】

(S) - 2 - ((S) - 2 - アセタミド - 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) プロパナミド) - 5 , 5 - ジメチルヘキサノ酸 (実施例 1 8) の合成

tert - ブチル (2 S) - 2 - ((2 S) - 2 - アセタミド - 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) プロパナミド) - 5 , 5 - ジメチルヘキサノエート (1 6 5 mg , 3 6 1 μ m o l) を、ギ酸 (5 m L) と水 (0 . 5 m L) との氷 / 冷混合物中に溶解した。続いて、氷浴を取り除き、反応液を 2 0 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、トルエンと共に共沸させ、エーテルで処理して、表題の化合物 (2 S) - 2 - ((2 S) - 2 - アセタミド - 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) プロパナミド) - 5 , 5 - ジメチルヘキサノ酸 (実施例 1 8 、 1 4 2 m g 、 0 . 3 5 m m o l 、 9 6 %) をオフホワイト色固体として得た。純度 9 8 % L C M S (方法 1 ; 1 . 3 9 分 ; M + H = 4 0 2 . 5) 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 2 . 6 0 (s , 1 H) , 8 . 1 7 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 8 . 0 2 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 3 5 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 2 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 0 1 (t , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 4 . 5 7 (t d , J = 8 . 6 , 4 . 8 H z , 1 H) , 4 . 1 6 (t d , J = 8 . 1 , 5 . 3 H z , 1 H) , 3 . 7 1 (s , 3 H) , 3 . 0 9 (d d , J = 1 4 . 7 , 4 . 8 H z , 1 H) , 2 . 8 7 (d d , J = 1 4 . 7 , 9 . 0 H z , 1 H) , 1 . 7 6 (s , 3 H) , 1 . 7 3 - 1 . 6 5 (m , 1 H) , 1 . 6 3 - 1 . 5 3 (m , 1 H) , 1 . 2 6 - 1 . 1 1 (m , 2 H) , 0 . 8 6 (s , 9 H)

10

20

【 0 1 9 3 】

生物学的データ

ニューロテンシンシンチレーション近接アッセイ

ニューロテンシン (N T S) シンチレーション近接アッセイ (S P A) で試験した本発明の例示化合物のデータ。I C ₅₀ データを以下の表に示す。1 3 アミノ酸の神経ペプチドである N T S は、ソルチリンのリガンドである。I C ₅₀ は、N T S のソルチリンへの結合を 5 0 % 阻害するために必要とされる化合物の量の尺度である。当業者であれば、I C ₅₀ 値が低いほど、所望される効果を実現するために必要とされる化合物が少なく、その結果、望ましくないオフターゲット効果の確率が低減されることは認識される。

30

【 0 1 9 4 】

化合物の親和性は、S P A フォーマットにおいて [3 H] - ニューロテンシン又は [1 2 5 I] - ニューロテンシンの h ソルチリンへの結合の置き換えを測定することによって特定した。1 0 0 m M N a C l 、 2 . 0 m M C a C l 2 、 0 . 1 % B S A 、 及び 0 . 1 % T w e e n - 2 0 を含有する 5 0 m M H E P E S p H 7 . 4 アッセイ緩衝液中の総体積 4 0 μ l 。化合物を 1 5 0 n M の 6 h i s - ソルチリンと共に、室温で 3 0 分間予めインキュベートし、その後 5 n M の [3 H] - ニューロテンシン又は [1 2 5 I] - ニューロテンシン及び N i キレートイメージングビーズ (P e r k i n E l m e r) を添加し、6 時間後、プレートを 3 6 0 秒の曝露時間で V i e w L u x 上で読み取った。化合物の用量反応評価を、8 つの薬物濃度で行った (3 桁分を包含) 。I C ₅₀ 値を、C D D V a u l t ソフトウェアを用い、シグモイド濃度反応 (可変勾配) を用いた非線形回帰により算出した。報告した全ての値は、少なくとも 2 つの特定値の平均である。

40

【 0 1 9 5 】

以下の表のデータから、本明細書で開示される化合物がソルチリン阻害剤であることが示される。

【 0 1 9 6 】

50

【表 4】

代表例	IC ₅₀ [3H]ニューロテンシン SPA	IC ₅₀ [125I]ニューロテンシン SPA
実施例 1	1670 nM	-
実施例 3	90 nM	-
実施例 4	140 nM	-
実施例 5	270 nM	-
実施例 6 及び 11	60 nM	-
実施例 8	-	2.17 μM
実施例 9	-	620 nM
実施例 10	2.03 μM	-
実施例 12	150 nM	-
実施例 13	120 nM	-
実施例 14	240 nM	-
実施例 15	310 nM	-
実施例 16	-	290 nM
実施例 17	100 nM	-
実施例 18	90 nM	-

10

20

【0197】

X線データ

物質及び方法

sソルチリン、ソルチリンの内腔ドメイン、を過去に報告されたようにして得た (Andersen et al., Acta Cryst. D, 2017) ¹⁷。結晶化の前に、50 mM Tris-HCl

pH 8.0、150 mM NaCl中の4 mg/ml sソルチリンの12 μlを、DMSO中に溶解した濃度がそれぞれ16.7 mM及び13.2 mMの2つの化合物INS 1767及びINS 1783の1.2 μlと混合した。

30

【0198】

シッティングドロップを、ソルチリンリガンド混合物の2 μlを、100 mM HEPES pH 7.3、400 mM マロネート pH 7.3、8体積/体積% グリセロール、22.5重量/体積% PEG 3350から構成されるリザーバ溶液の2 μlに添加することによって設定した。シッティングドロップを、500 μlのリザーバ溶液と共に放置し、蒸気拡散によって平衡化させた。

【0199】

結晶を、さらなる凍結保護なしでリソループ (litho-loops) に乗せ、液体窒素で瞬間冷却した。

40

【0200】

回折データは、ビームラインP13 EMBL/DESY, Hamburg、で収集し、XDSパッケージ (Kabsch, W., Acta Cryst. D, 2010) ¹⁸を用いて処理した (表1)。

【0201】

構造因子のための位相は、サーチモデルとしてのソルチリンの既知構造 (PDBエントリー: 3F6K)、及びPhenixソフトウェアパッケージに実装されたプログラムPhaseRを用いた分子置換によって得た (Afonine et al., Acta Cryst. D, 2012) ¹⁹。精密化モデルは、Cootでの複数サイクルのモデル構築 (Emsley P. et al., Acta Cryst. D, 2010) ²⁰、及びPhenixを用いた最尤精密化 (maximum likeliho

50

od refinement) によって得た。h - ソルチリンに結合した実施例 3 の化合物の X 線画像を図 1 に示す。精密化の統計値及び基準寸法とモデルの一致を、以下の表に示す。

【 0 2 0 2 】

【 表 5 】

精密化の統計値及び基準寸法とモデルの一致

(最高分解能シェルの統計値を括弧内に示す)

	実施例 3	
波長		
分解能範囲	47.2~2.6 (2.69~2.6)	10
空間群	C 1 2 1	
単位格子 (a, b, c) Å (α, β, γ)°	162.54 78.24 112.5 90 126.951 90	
全反射数	462840 (44942)	
独立反射数	34897 (3450)	
多重度	13.3 (13.0)	
完全性 (%)	99.89 (99.83)	
平均 I/シグマ (I)	15.36 (1.17)	
Wilson B-因子	86.37	
R-merge	0.09716 (2.081)	20
R-meas	0.1012 (2.166)	
R-pim	0.02794 (0.5955)	
CC1/2	0.999 (0.645)	
CC*	1 (0.886)	
精密化における反射数	34878 (3445)	
R-free に用いた反射数	1394 (138)	
R-work	0.2017 (0.4356)	
R-free	0.2343 (0.4964)	
CC (work)	0.954 (0.761)	30
CC (free)	0.933 (0.747)	
非水素原子の数 高分子	5396	
タンパク質残基	657	
RMS (結合) Å	0.002	
RMS (角度)°	0.42	
ラマチャンドランで好まれる (%)	95.39	
ラマチャンドランで許容される (%)	4.30	
ラマチャンドランの外れ値 (%)	0.31	
ロータマーの外れ値 (%)	1.97	40
クラッシュスコア	3.97	
平均 B-因子 高分子	107.08	
TLS グループの数	6	

【 0 2 0 3 】

参考文献

1. Tauris, J., et al., Proneurotrophin-3 May Induce Sortilin-Dependent Death In Inner Ear Neurons. Eur J Neuroscience (2020), 33(4), pp.622-31.
2. Goettsch, C., et al., Sortilin and Its Multiple Roles in Cardiovascular and M

- etabolic Diseases. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* (2017), 38(1), pp. 19-25.
3. Willnow, T.E., et al., Sortilins: new players in lipoprotein metabolism. *Current Opinion in Lipidology* (2011), 22(2), pp. 79-85.
 4. Kjolby, M., et al., Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export. *Cell Metabolism* (2010), 12(3), pp. 213-223.
 5. Jansen, P., et al., Roles for the pro-neurotrophin receptor sortilin in neuronal development, aging and brain injury. *Nature Neuroscience* (2007), 10(11), pp.1449-1457. 10
 6. Tenk, H.K., et al., ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neuroscience* (2005), 10(11), pp.1449-1457.
 7. Nykjaer, A., et al., Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. *Nature* (2004), 427(6977), pp.843-848.
 8. Huang, G. et al., Insulin responsiveness of glucose transporter 4 in 3T3-L1 cells depends on the presence of sortilin. *Mol Biol Cell* (2013), 24(19), pp.3115-3122.
 9. Pan, X. et al., Sortilin and retromer mediate retrograde transport of Glut4 in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Biol Cell* (2017), 28(12), pp.1667-1675. 20
 10. Kaddai, V. et al. Involvement of TNF- α in abnormal adipocyte and muscle sortilin expression in obese mice and humans. *Diabetologia* (2009) 52, pp. 932-940.
 11. Mortensen, M.B. et al., Targeting sortilin in immune cells reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis. *J Clin Invest* (2014), 124(12), pp. 5317-5322.
 12. Shi, J. & Kandrór, K. V., Sortilin Is Essential and Sufficient for the Formation of Glut4 Storage Vesicles in 3T3-L1 Adipocytes. *Developmental Cell* (2005), 9, pp. 99-108.
 13. Gao, A. et al., Implications of Sortilin in Lipid Metabolism and Lipid Disorder Diseases. *DNA and Cell Biology* (2017), 36(12), pp.1050-1061. 30
 14. Oh, T.J. et al., Circulating sortilin level as a potential biomarker for coronary atherosclerosis and diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology* (2017), 16(92).
 15. Skeldal, S. et al., Mapping of the Interaction Site between Sortilin and the p75 Neurotrophin Receptor Reveals a Regulatory Role for the Sortilin Intracellular Domain in p75 Neurotrophin Receptor Shedding and Apoptosis. *J Biol Chem* (2012), 21(287), pp. 43798-43809.
 16. Wuts, P.G.M. and Greene, T.W, Greene 's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, John Wiley and Sons, New York (2006). 40
 17. Andersen, K R et al., Introducing site-specific cysteines into nanobodies for mercury labelling allows de novo phasing of their crystal structures. *Acta Crystallographia Section. D* (2017) 73(1), pp. 804-813.
 18. Kabsch, W, XDS. *Acta Crystallographia Section. D* (2010) 66(2), pp. 125-132.
 19. Afonine, P V et al., *Acta Crystallographia Section. D* (2012) 68(4), pp. 352-367.
 20. Emsley, P. et al., *Acta Crystallographia Section. D* (2010) 66(4), pp. 486-501.

本明細書全体を通して参照され、記述内容の一部を形成する配列

配列番号 1 (完全長ソルチリン - アイソフォーム 1)

1 MERPWGAADG LSRWPHGLGL LLLLQLLPPS TLSQDRLDAP PPPAAPLPRW
 51 SGPIGVSWGL RAAAAGGAFP RGGRWRRSAP GEDEECGRVR DFLVAKLANNT
 101 HQHVFDDLRLG SVSLSWVGDS TGVILVLTTF HVPLVIMTFG QSKLYRSEDY
 151 GKNFKDITDL INNTFIRTEF GMAIGPENSG KVVLTAEVSG GSRGGRIFRS
 201 SDFAKNFVQT DLPFHPLTQM MYSPQNSDYL LALSTENGLW VSKNFGGKWE
 251 EIHKAVCLAK WGSNTIFFT TYANGSCKAD LGALELWRTS DLGKSFKTIG
 301 VKIYSFGLGG RFLFASVMAD KDTTRRIHVS TDQGDWWSMA QLPSVGGQEQF
 351 YSILAANDDM VFMHVDEPGD TGFGTIFTSD DRGIVYSKSL DRHLYTTTGG 10
 401 ETDFTNVTSL RGVYITSVLS EDNSIQTMIT FDQGGRWTHL RKPENSECDA
 451 TAKNKNECSL HIHASYSISQ KLNVPMAPLS EPNAVGIIVIA HGSVGDIAISV
 501 MVPDVYISDD GGYSWTKMLE GPHYTTILDS GGIIVAIIEHS SRPINVIKFS
 551 TDEGQCWQTY TFRDPIYFT GLASEPGARS MNISIWGFTE SFLTSQWVSY
 601 TIDFKDILER NCEEKDYTIW LAHSTDPEDY EDGCILGYKE QFLRLRKSSM
 651 CQNGRDYVVT KQPSICLCSL EDFLCDFGYR RPENDSKCQE QPELKGHDLE
 701 FCLYGREEHL TTNGYRKIPG DKCQGGVNPV REVKDLKKKC TSNFLSPEKQ
 751 NSKNSVPII LAIVGLMLVT VVAGVLIVKK YVCGGRFLVH RYSVLQQHAE
 801 ANGVGDVDAL DTASHTNKSG YHDDSDDLL E

【 0 2 0 5 】

20

配列番号 2 (完全長ソルチリン - アイソフォーム 2)

1 MERPWGAADG LSRWPHGLGL LLLLQLLPPS TLSQDRLDAP PPPAAPLPRW
 51 SGPIGVSWGL RAAAAGGAFP RGGRWRRSAP GEDEECGRVR DFLVAKLANNT
 101 HQHVFDDLRLG SVSLSWVGDS TGVILVLTTF HVPLVIMTFG QSKLYRSEDY
 151 GKNFKDITDL INNTFIRTEF GMAIGPENSG KVVLTAEVSG GSRGGRIFRS
 201 SDFAKNFVQT DLPFHPLTQM MYSPQNSDYL LALSTENGLW VSKNFGGKWE
 251 EIHKAVCLAK WGSNTIFFT TYANGSCTDL GALELWRTSD LGKSFKTIGV
 301 KIYSFGLGGR FLFASVMADK DTTRRIHVST DQGDWWSMAQ LPSVGGQEQFY
 351 SILAANDDMV FMHVDEPGDT GFGTIFTSDD RGIVYSKSLD RHLYTTTGGE
 401 TDFTNVTSLR GYVITSVLSE DNSIQTMITF DQGGRWTHLR KPENSECDAT 30
 451 AKNKNECSLH IHASYSISQK LNVPMAPLSE PNAVGIIVIAH GSVGDIAISVM
 501 VPDVYISDDG GYSWTKMLEG PHYTTILDSG GIIIVAIIEHSS RPINVIKFS
 551 DEGQCWQTYT FTRDPIYFTG LASEPGARSM NISIWGFTE SFLTSQWVSYT
 601 IDFKDILERN CEEKDYTIWL AHSTDPEDYE DGCILGYKEQ FLRLRKSSVC
 651 QNGRDYVVTK QPSICLCSLE DFLCDFGYR PENDSKCQE PELKGHDLEF
 701 CLYGREEHLT TNGYRKIPGD KCQGGVNPV EVKDLKKKCT SNFLSPEKQN
 751 SKNSVPIIL AIVGLMLVTV VAGVLIVKKY VCGGRFLVHR YSVLQQHAEA
 801 NGVGDVDALD TASHTNKSGY HDDSDDLL E

【 0 2 0 6 】

40

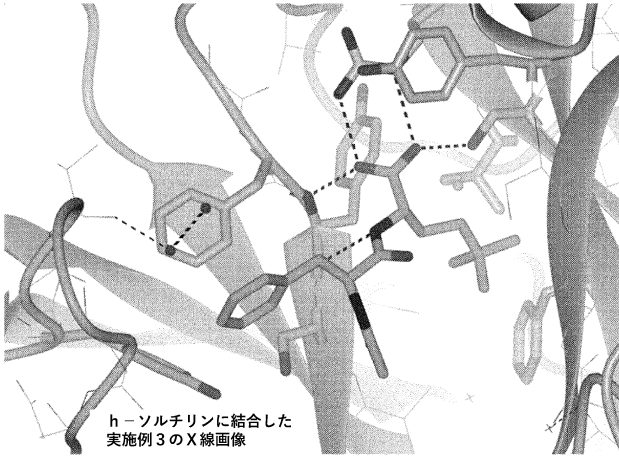
配列番号 3 (成熟ソルチリン)

1 MTFGQSKLYR SEDYGKNFKD ITDLINNTFI RTEFGMAIGP ENSGKVVLT
 51 EVSGGSRGGR IFRSSDFAKN FVQTDLPFHP LTQMMYSPQN SDYLLALSTE
 101 NGLWVSKNFG GKWEEIHKAV CLAKWGSNT IFFTTYANGS CTDLGALELW
 151 RTSDLGKSKF TIGVKIYSFG LGGRFLFASV MADKDTTRRI HVSTDQGDW
 201 SMAQLPSVGQ EQFYSILAN DDMVFMHVDE PGDTGFGTIF TSDRGIVYS
 251 KSLDRHLYTT TGGETDFTNV TSLRGVYITS VLSEDNSIQT MITFDQGGRW
 301 THLRKPENSE CDATAKNKNE CSLHIHASYS ISQKLNVPMA PLSEPNAVGI
 361 VIAHGSVGDA ISVMVPDVI SDDGGYSWTK MLEGPHYTTI LDSGGIIVAI
 401 EHSSRPINVI KFSTDEGQCW QTYTFRDPI YFTGLASEPG ARSMNISIWG
 451 FTESFLTSQW VSYTIDFKDI LERNCEEKDY TIWLAHSTDP EDYEDGCILG 50

501 YKEQFLRLRK SSSVCQNGRDY VVTKQPSICL CSLEDFLCDF GYYRPENDSK
551 CVEQPELKGH DLEFCLYGRE EHLTTNGYRK IPGDKCQGGV NPVREVKDLK
601 KKCTSNFLSP EKQNSKSNSV PIILAIVGLM LVTVVAGVLI VKKYVCGGRF
651 LVHRYSVLQQ HAEANGVDGV DALDTASHTN KSGYHDDSDE DLLE

【図面】

【図 1】



10

20

【配列表】

202451767800001.app

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/060742

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07K5/097	C07K5/065 C07K5/062 C07K5/078 C07K5/06
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2016/331746 A1 (PATEL NIKETA A [US] ET AL) 17 November 2016 (2016-11-17) cited in the application claim 1	1-14
A	WO 2014/114779 A1 (LUNDBECK & CO AS H [DK]) 31 July 2014 (2014-07-31) figure 10	1-14
X	US 5 185 324 A (RUEGER WOLFGANG [DE] ET AL) 9 February 1993 (1993-02-09) example 1c, starting material	1, 4-8
X	US 5 399 743 A (HIGUCHI NAOKI [JP] ET AL) 21 March 1995 (1995-03-21) example 2, starting material	1, 4, 6-9
	----- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
23 August 2022	06/09/2022	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Schleifenbaum, A	

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2022/060742

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CAS Caplus [Online]</p> <p>1 January 1930 (1930-01-01), Abderhalden Emil ET AL: "Further studies on the nature of enzyme actions, performed with enzymes of the polypeptidase group", XP55939713, Database accession no. 1930:14771 abstract</p> <p>-----</p>	1, 4-8
X	<p>GREGORY M. LAMONTE ET AL: "Development of a Potent Inhibitor of the Plasmodium Proteasome with Reduced Mammalian Toxicity", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, no. 15, 25 July 2017 (2017-07-25), pages 6721-6732, XP055484335, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00671 synthetic intermediate fragment comprising P4-P3-P2</p> <p>-----</p>	1, 4-7
X	<p>JOSE B. ROQUE ET AL: "Deconstructive fluorination of cyclic amines by carbon-carbon cleavage", SCIENCE, vol. 361, no. 6398, 13 July 2018 (2018-07-13), pages 171-174, XP055658244, US ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.aat6365 compound 4b</p> <p>-----</p>	1, 4-8
X	<p>ANONYMOUS: REGISTRY, STN, 28 November 2016 (2016-11-28), XP009537547, the whole document</p> <p>-----</p>	1-9
X	<p>ANONYMOUS: REGISTRY, STN, 25 November 2016 (2016-11-25), XP009537548, the whole document</p> <p>-----</p>	1-9
X	<p>ANONYMOUS: REGISTRY, STN, 24 November 2016 (2016-11-24), XP009537549, the whole document</p> <p>-----</p>	1-9

10

20

30

40

-/--

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 3

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/060742

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANONYMOUS: REGISTRY, STN, 16 November 2016 (2016-11-16), XP009537550, the whole document -----	1-9
X	ANONYMOUS: REGISTRY, STN, 15 November 2016 (2016-11-15), XP009537551, the whole document -----	1-9
X	ANONYMOUS: REGISTRY, STN, 14 November 2016 (2016-11-14), XP009537552, the whole document -----	1-9
X	ANONYMOUS: REGISTRY, STN, 28 June 2016 (2016-06-28), XP009537553, the whole document -----	1-9
X	ANONYMOUS: REGISTRY, STN, 27 June 2016 (2016-06-27), XP009537554, the whole document -----	1-9
X	ANONYMOUS: REGISTRY, STN, 18 November 2016 (2016-11-18), XP009537626, the whole document -----	1-9

10

20

30

40

1

50

International application No.

PCT/EP2022/060742

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. forming part of the international application as filed:

in the form of an Annex C/ST.25 text file.

on paper or in the form of an image file.

b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/060742

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016331746 A1	17-11-2016	US 2016331746 A1	17-11-2016
		US 2018318296 A1	08-11-2018

WO 2014114779 A1	31-07-2014	CN 104955456 A	30-09-2015
		EP 2948147 A1	02-12-2015
		HK 1217431 A1	13-01-2017
		JP 6409004 B2	17-10-2018
		JP 2016505063 A	18-02-2016
		US 2015368231 A1	24-12-2015
		US 2017239226 A1	24-08-2017
		WO 2014114779 A1	31-07-2014

US 5185324 A	09-02-1993	AT 93863 T	15-09-1993
		AU 632519 B2	07-01-1993
		CA 2005422 A1	14-06-1990
		DE 3842067 A1	21-06-1990
		DK 629889 A	15-06-1990
		EP 0373549 A2	20-06-1990
		ES 2059688 T3	16-11-1994
		HU 205369 B	28-04-1992
		JP H02204475 A	14-08-1990
		KR 900009691 A	05-07-1990
		PT 92558 A	29-06-1990
		US 5185324 A	09-02-1993
		ZA 899507 B	29-08-1990

US 5399743 A	21-03-1995	AT 147755 T	15-02-1997
		DE 69307414 T2	26-06-1997
		EP 0578978 A1	19-01-1994
		JP H05345754 A	27-12-1993
		US 5399743 A	21-03-1995

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 K 38/05 (2006.01)	A 6 1 K 38/05	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,J
P,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

デンマーク DK - 2 1 0 0 コペンハーゲン シェアフィヴァイ 7 インセンセ アーペーエス

(72)発明者 ニューケア , アナス

デンマーク DK - 2 1 0 0 コペンハーゲン シェアフィヴァイ 7 インセンセ アーペーエス

F ターム (参考) 4C084 BA01 BA14 BA32 NA14 ZA011 ZA012 ZA331 ZA332 ZA341 ZA342

ZA361 ZA362 ZB261 ZB262 ZC351 ZC352

4H045 AA10 AA20 AA30 BA11 DA83 EA20 FA10