

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-539222

(P2024-539222A)

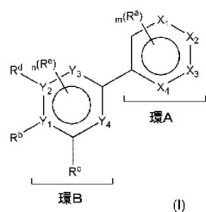
(43)公表日 令和6年10月28日(2024.10.28)

(51)国際特許分類			F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 213/64 (2006.01)			C 0 7 D 213/64		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)			A 6 1 P 43/00		1 1 1	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)			A 6 1 P 25/00			
A 6 1 P 25/16 (2006.01)			A 6 1 P 25/16			
A 6 1 K 31/444 (2006.01)			A 6 1 K 31/444			
			審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全121頁) 最終頁に続く
(21)出願番号 特願2024-523916(P2024-523916)			(71)出願人 522450163			
(86)(22)出願日 令和4年10月25日(2022.10.25)			シロナックス リミテッド.			
(85)翻訳文提出日 令和6年6月12日(2024.6.12)			英国領ケイマン諸島, K Y 1-1 1 0			
(86)国際出願番号 PCT/CN2022/127233			4, グランド ケイマン, ビー・オー			
(87)国際公開番号 WO2023/072026			・ボックス 2 5 4 7, ライム ツリー			
(87)国際公開日 令和5年5月4日(2023.5.4)			ベイ アベニュー 2 3, ガバナーズ ス			
(31)優先権主張番号 PCT/CN2021/125941			クエア, サータス チェインバーズ,			
(32)優先日 令和3年10月25日(2021.10.25)			スイート # 5-2 0 4, オフィス オブ			
(33)優先権主張国・地域又は機関			サータス インコーポレーションズ (ケ			
中国(CN)			イマン) リミテッド			
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA			(74)代理人 100099759			
,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(			弁理士 青木 篤			
AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A			(74)代理人 100123582			
T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR			弁理士 三橋 真二			
,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,			(74)代理人 100108903			
最終頁に続く			最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 S A R M 1 調節物質、その調製、及び使用

(57)【要約】

本明細書では、式 (I) の化合物、それを含む組成物、並びに様々な疾患及び状態、例えば、軸索変性によって引き起こされる疾患及び状態の治療における使用を含む、それを使用する方法が提供される。

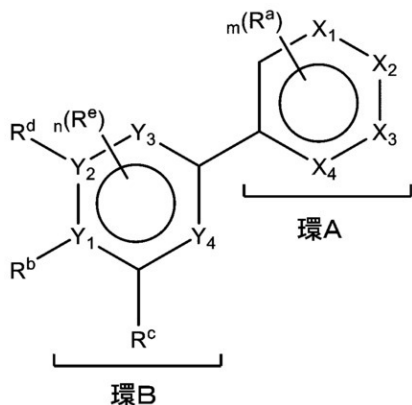


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式 I :

【化 1】



式 I

〔式中、

環 A における X₁、X₂、X₃、及び X₄ のうちの 1 つ又は 2 つは、N であり、X₁、X₂、X₃、及び X₄ のうちの残りは、C であり；

環 B は、フェニルであるか、又は環 B における Y₁、Y₂、Y₃、及び Y₄ のうちの 1 つ又は 2 つは、N であり、Y₁、Y₂、Y₃、及び Y₄ のうちの残りは、C であり；

R^a は、H、-OR^s、ハロゲン、-NR^pR^q、C₃~C₆シクロアルキル、CN、及び C₁~C₆アルキルから選択され、前記 R^a の C₃~C₆シクロアルキル及び C₁~C₆アルキルは、ハロゲン、-OR^s、及び -NR^pR^q から選択される 1~3 個の基で任意選択的に置換されており、

R^c は、H、CN、-S(=O)_wNR^{p1}R^{q1}、-OR^s、ハロゲン、-NR^{p1}R^{q1}、並びにハロゲン、-OR^s、及び -NR^{p1}R^{q1} から選択される 1~3 個の基で任意選択的に置換された C₁~C₆アルキルから選択され、但し、R^c は、CH₂OHではなく；

R^b は、存在しないか、又は H、ハロゲン、-C(=O)(C₁~C₆アルキル)、-NR^{p1}R^{q1}、-OR^s、並びにハロゲン、-OR^s、及び -NR^{p1}R^{q1} から選択される 1~3 個の基で任意選択的に置換された C₁~C₆アルキルから選択され；

R^d は、存在しないか、又は H、CN、-S(=O)_wNR^{p1}R^{q1}、-OR^s、ハロゲン、-NR^{p1}R^{q1}、C₃~C₆シクロアルキル、並びにハロゲン、-OR^s、及び -NR^{p1}R^{q1} から選択される 1~3 個の基で任意選択的に置換された C₁~C₆アルキルから選択され、但し、R^d は、CH₂OHではなく；

R^b 及び R^c は、一緒になって、任意選択的に置換された 5~7 員の複素環又は芳香族複素環を形成してもよく；

R^b 及び R^d は、一緒になって、任意選択的に置換された 5~7 員の複素環又は芳香族複素環を形成してもよく；

R^e は、H、ハロゲン、-CN、ハロゲン、-OR^s、及び -NR^{p1}R^{q1} から選択される 1~3 個の基で任意選択的に置換された C₁~C₆アルキルから選択され；

R^s は、出現毎に、H、フェニル、5~10員ヘテロアリール、C₃~C₆シクロアルキル、及び C₁~C₆アルキルから独立して選択され、前記 R^s のフェニル、5~10員ヘテロアリール、C₃~C₆シクロアルキル、及び C₁~C₆アルキルは、各々、ハロゲン、-OH、及び -O(C₁~C₃アルキル) から選択される 1~3 個の基で任意選択的に置換されており；

R^p 及び R^q は、出現毎に、水素、フェニル、9~10員アリール、5~10員ヘテロアリール、C₃~C₆シクロアルキル、及び C₁~C₄アルキルから独立して選択され、

前記 R^P 及び R^{Q1} のフェニル、9～10員アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルは、各々、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており；

R^{P1} 及び R^{Q1} は、出現毎に、水素、 $-CO$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2CH_3$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、前記 R^{P1} 及び R^{Q1} の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルは、各々、1～3個のハロゲンで任意選択的に置換されており；

m は、0、1、2、及び3から独立して選択される整数であり；

n は、0、1、及び2から独立して選択される整数であり；

w は、1及び2から選択される整数である」の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

10

【請求項2】

環Aが、ピリジニル基、ピリミジニル基、又はピリダジニル基である、請求項1に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【請求項3】

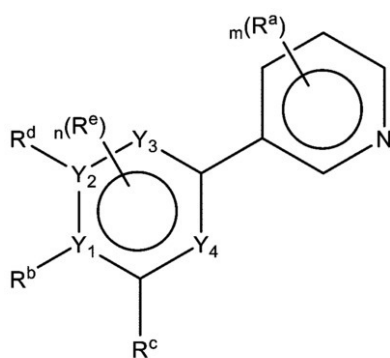
環Bが、フェニル基又はピリジニル基であり、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 のうちの1つが、Nであり、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 の残りが、Cである、請求項1又は2に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

20

【請求項4】

前記化合物が、以下の構造式IIa：

【化2】



式IIa

30

を有する、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

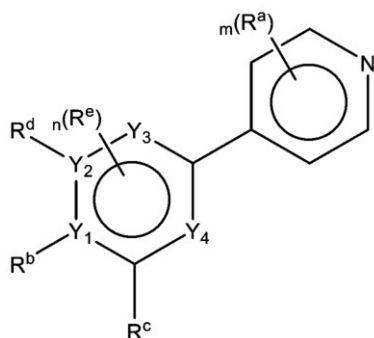
【請求項5】

前記化合物が、以下の構造式IIb：

40

50

【化 3】



式IIb

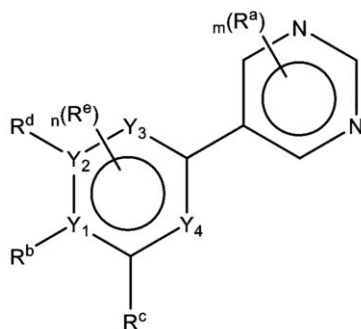
10

を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

前記化合物が、以下の構造式 I I c :

【化 4】



式IIc

20

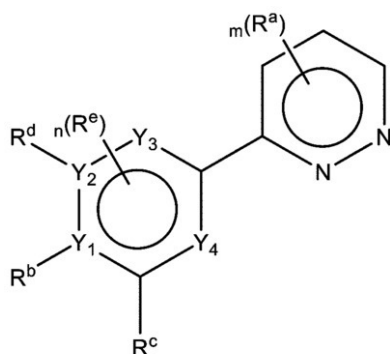
を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

30

【請求項 7】

前記化合物が、以下の構造式 I I d :

【化 5】



式IIId

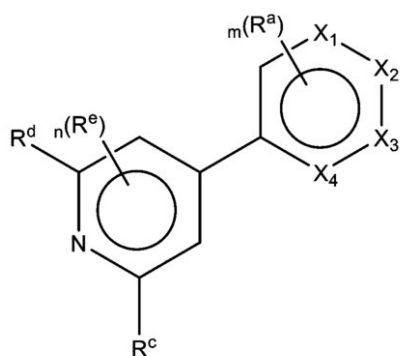
40

を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

50

前記化合物が、以下の構造式 I I I a :
【化 6】



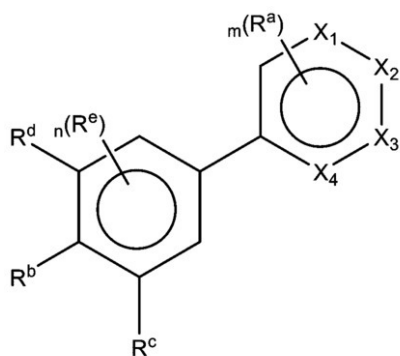
式IIIa

10

を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

前記化合物が、以下の構造式 I I I b :
【化 7】



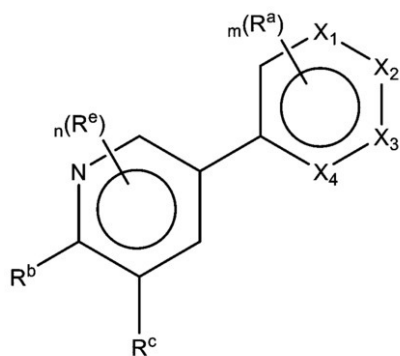
式IIIb

20

を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

前記化合物が、以下の構造式 I I I c :
【化 8】



式IIIc

30

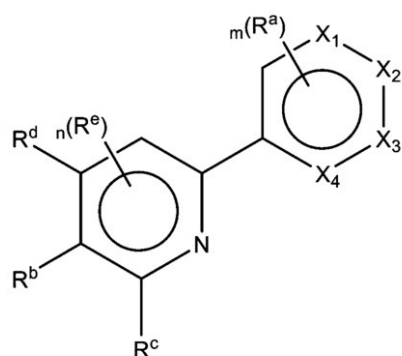
を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

50

【請求項 1 1】

前記化合物が、以下の構造式 I I I d :

【化 9】



式IIIId

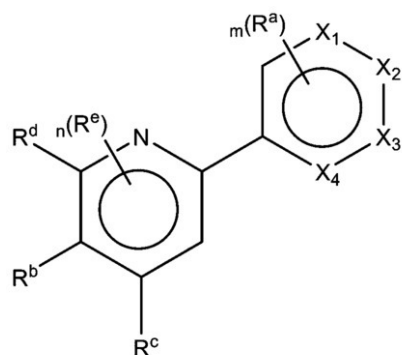
10

を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 1 2】

前記化合物が、以下の構造式 I I I e :

【化 1 0】



式IIIIe

20

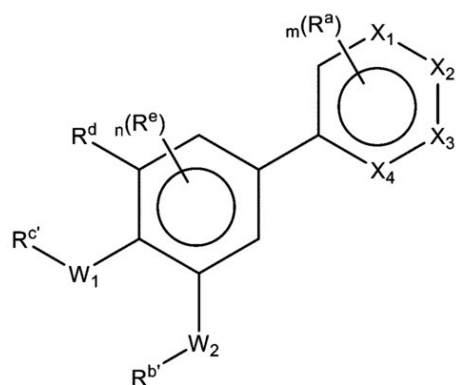
30

を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 1 3】

前記化合物が、以下の構造式 I I I f :

【化 1 1】



式IIIIf

40

〔式中、 W_1 及び W_2 は、各々、 NH 及び O から独立して選択され；

50

W_1 が O である場合、 R^c は、H、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、前記 R^c の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルは、各々、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) から選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換されており；

W_1 が NH である場合、 R^c は、水素、 $-CO$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2CH_3$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、前記 R^c の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルは、各々、1 ～ 3 個のハロゲンで任意選択的に置換されており；

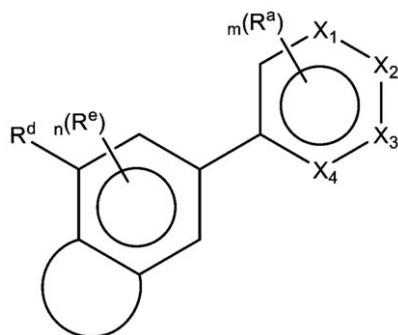
W_2 が O である場合、 R^b は、H、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、前記 R^b の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルは、各々、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) から選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換されており；

W_2 が NH である場合、 R^b は、水素、 $-CO$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2CH_3$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、前記 R^b の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルは、各々、1 ～ 3 個のハロゲンで任意選択的に置換されている] を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 14】

前記化合物が、以下の構造式 IVa：

【化 12】



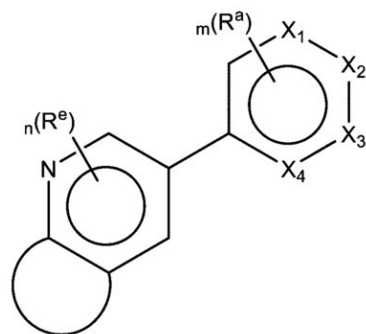
式IVa

[式中、 R^b 及び R^c は、一緒になって、任意選択的に置換された 5 ～ 7 員の複素環又は芳香族複素環を形成する] を有する、請求項 1 ～ 3 及び 9 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 15】

前記化合物が、以下の構造式 IVb：

【化 13】



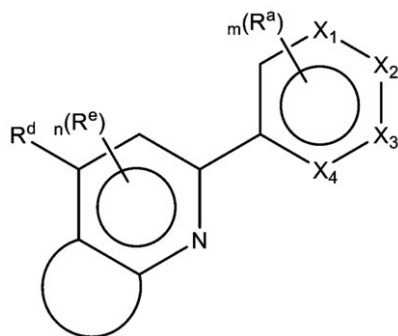
IVb

〔式中、 R^b 及び R^c は、一緒になって、任意選択的に置換された 5 ～ 7 員の複素環又は芳香族複素環を形成する〕のうちの 1 つを有する、請求項 1 ～ 3 及び 10 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 16】

前記化合物が、以下の構造式 IV c :

【化 14】



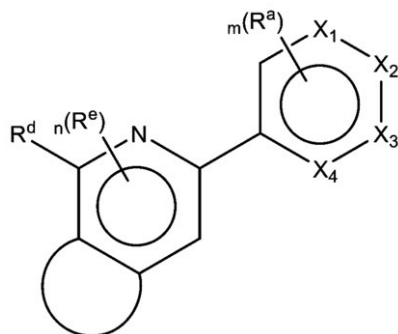
式IVc

〔式中、 R^b 及び R^c は、一緒になって、任意選択的に置換された 5 ～ 7 員の複素環又は芳香族複素環を形成する〕のうちの 1 つを有する、請求項 1 ～ 3 及び 11 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 17】

前記化合物が、以下の構造式 IV d :

【化 15】



式IVd

〔式中、 R^b 及び R^c は、一緒になって、任意選択的に置換された 5 ～ 7 員の複素環又は芳香族複素環を形成する〕のうちの 1 つを有する、請求項 1 ～ 3 及び 12 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 18】

前記化合物が、以下の構造式 V a :

10

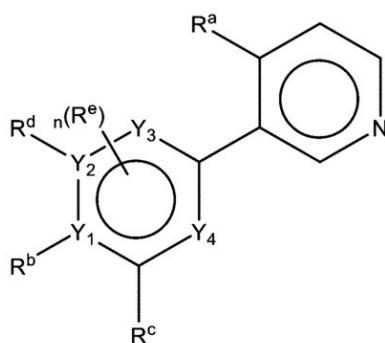
20

30

40

50

【化 1 6】



式Va

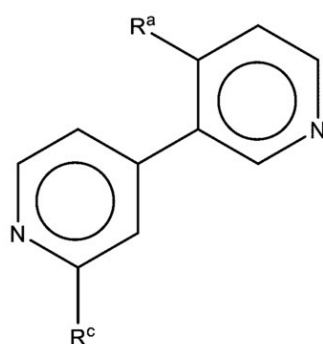
10

【式中、 R^a は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-O(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ である】のうちの1つを有する、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 1 9】

前記化合物が、以下の構造式VIa：

【化 1 7】



式VIa

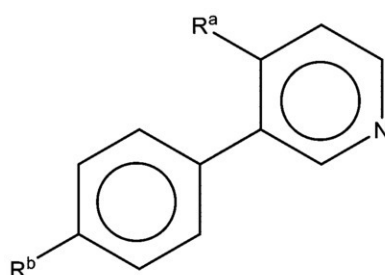
20

【式中、 R^c は、 $-OR^s$ である】のうちの1つを有する、請求項1～3、8、及び18のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 2 0】

前記化合物が、以下の構造式VIb：

【化 1 8】



式VIb

40

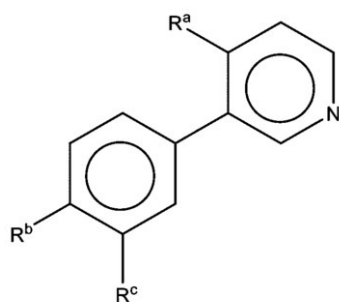
【式中、 R^b は、 $-OR^s$ である】のうちの1つを有する、請求項1～3、9、及び18のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 2 1】

50

前記化合物が、以下の構造式 V I c :

【化 1 9】



式 VIc

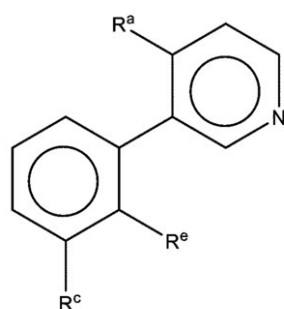
10

〔式中、R^bは、-OR^sであり；R^cは、ハロゲン、-OR^s、及びC₁～C₃アルキルから選択される〕のうちの1つを有する、請求項1～3、9、及び18のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 2 2】

前記化合物が、以下の構造式 V I d :

【化 2 0】



式 VIId

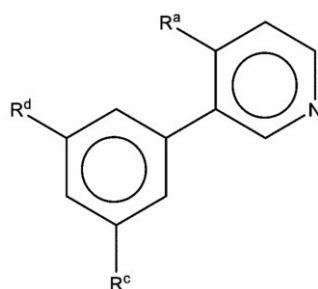
20

〔式中、R^cは、-OR^sであり；R^eは、ハロゲンから選択される〕のうちの1つを有する、請求項1～3、9、及び18のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 2 3】

前記化合物が、以下の構造式 V I e :

【化 2 1】



式 VIe

40

〔式中、R^c及びR^dは、各々、-OR^s及びハロゲンから独立して選択される〕のうちの1つを有する、請求項1～3、9、及び18のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述

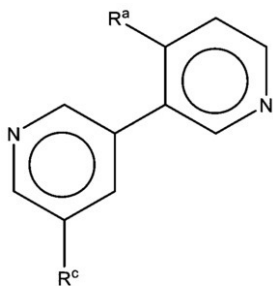
50

のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 2 4】

前記化合物が、以下の構造式 V I f :

【化 2 2】



式 VI f

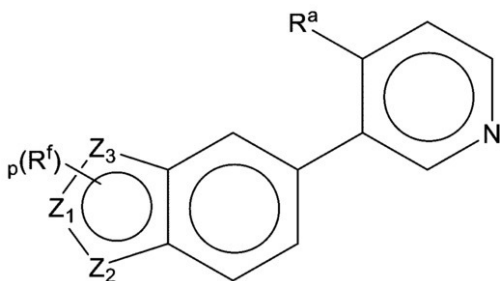
10

【式中、R^cは、-OR^s及びハロゲンから選択される】のうちの1つを有する、請求項 1 ~ 3、1 0、及び 1 8 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 2 5】

前記化合物が、以下の構造式 V I I a :

【化 2 3】



式 VII a

20

30

【式中、R^aは、H、-OR^s、ハロゲン、-NR^pR^q、C₃~C₆シクロアルキル、CN、並びにハロゲン、-OR^s、及び-NR^pR^qから選択される1~3個の基で任意選択的に置換されるC₁~C₆アルキルから選択され、R^p及びR^qは、出現毎に、水素、C₁~C₃アルキル、フェニル、9~10員アリール、5~10員ヘテロアリールから独立して選択され、前記R^p及びR^qのフェニル、9~10員アリール、及び5~10員ヘテロアリールは、-COO(C₁~C₄アルキル)、ハロゲン、OH、-CN、-COOH、-CONH₂、-CONH(C₁~C₃アルキル)、-NH(C₁~C₃アルキル)、-O(C₁~C₃アルキル)、及びC₁~C₄アルキルから選択される1~3個の基で任意選択的に置換され；R^fは、ハロゲン、C₁~C₄アルキル、C₂~C₄アルキニル、及びCNから選択され、pは、0、1、及び2から選択される整数であり；Z₁、Z₂、及びZ₃のうちの1つ、2つ、又は3つは、Nであり、Z₁、Z₂、及びZ₃のうちの1つ又は2つがNである場合、Z₁、Z₂、及びZ₃の残りは、Cである】のうちの1つを有する、請求項 1 ~ 3 及び 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

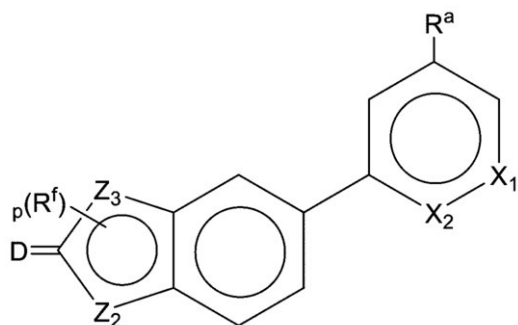
40

【請求項 2 6】

前記化合物が、以下の構造式 V I I b :

50

【化 2 4】



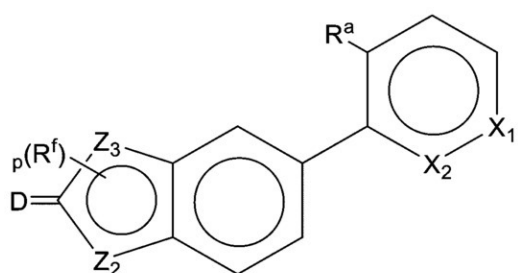
式VIIb

〔式中、 R^a は、 H 、 $-OR^s$ 、ハロゲン、 $-NR^pR^q$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 CN 、並びにハロゲン、 $-OR^s$ 、及び $-NR^pR^q$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、 R^p 及び R^q は、出現毎に、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル、9～10員アリール、5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、前記 R^p 及び R^q のフェニル、9～10員アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、ハロゲン、 OH 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される1～3個の基で任意選択的に置換され； R^f は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、及び $=O$ から選択され、 p は、0、1、及び2から選択される整数であり； Z_2 及び Z_3 は、各々、 O 、 N 、 S 、及び C から独立して選択され、 Z_2 及び Z_3 のうち少なくとも1つは、ヘテロ原子であり； D は、 O 、 S 、及び NH から選択され； X_1 及び X_2 のうちの1つ又は2つは、 N である〕のうちの1つを有する、請求項1～3及び14のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 2 7】

前記化合物が、以下の構造式VIIc：

【化 2 5】



式VIIc

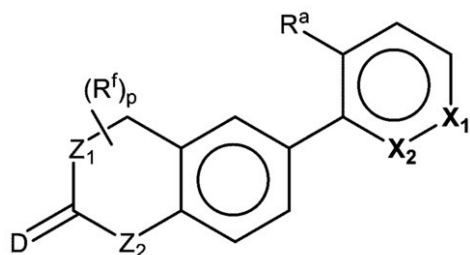
〔式中、 R^a は、 H 、 $-OR^s$ 、ハロゲン、 $-NR^pR^q$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 CN 、並びに $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、ハロゲン、 $-OR^s$ 、及び $-NR^pR^q$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、 R^p 及び R^q は、出現毎に、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル、9～10員アリール、5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、前記 R^p 及び R^q のフェニル、9～10員アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、ハロゲン、 OH 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される1～3個の基で任意選択的に置換され； R^f は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、及び $=O$ から選択され、 p は、0、1、及び2から選択される整数であり； Z_2 及

び Z_3 は、各々、O、N、S、及びCから独立して選択され、 Z_2 及び Z_3 のうち少なくとも1つは、ヘテロ原子であり；Dは、O、S、及びNHから選択され； X_1 及び X_2 のうちの1つ又は2つは、Nである] のうちの1つを有する、請求項1～3及び14のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項28】

前記化合物が、以下の構造式VII d：

【化26】



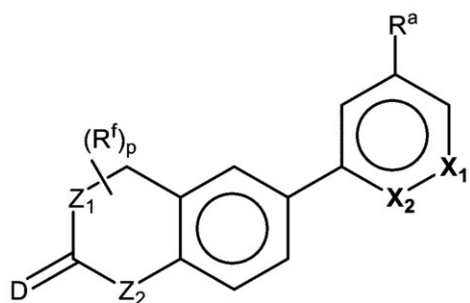
式VII d

【式中、 R^a は、H、 $-OR^s$ 、ハロゲン、 $-NRR^pR^q$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、CN、並びにハロゲン、 $-OR^s$ 、及び $-NRR^pR^q$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、 R^p 及び R^q は、出現毎に、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル、9～10員アリール、5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、前記 R^p 及び R^q のフェニル、9～10員アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、ハロゲン、OH、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される1～3個の基で任意選択的に置換され； R^f は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、及び $=O$ から選択され、pは、0、1、及び2から選択される整数であり； Z_1 及び Z_2 は、各々、O、N、S、及びCから独立して選択され、 Z_1 及び Z_2 のうち少なくとも1つは、ヘテロ原子であり；Dは、O、NH、及びSから選択され； X_1 及び X_2 のうちの1つ又は2つは、Nである] のうちの1つを有する、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項29】

前記化合物が、以下の構造式VII e：

【化27】



式VII e

【式中、 R^a は、H、 $-OR^s$ 、ハロゲン、 $-NRR^pR^q$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、CN、並びにハロゲン、 $-OR^s$ 、及び $-NRR^pR^q$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、 R^p 及び R^q は、出現毎に、水

素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル、9～10員アリール、5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、前記 R^P 及び R^Q のフェニル、9～10員アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、ハロゲン、 OH 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される1～3個の基で任意選択的に置換され； R^f は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、及び $=O$ から選択され、 p は、0、1、及び2から選択される整数であり； Z_1 及び Z_2 は、各々、 O 、 N 、 S 、及び C から独立して選択され、 Z_1 及び Z_2 のうち少なくとも1つは、ヘテロ原子であり； D は、 O 、 NH 、及び S から選択され； X_1 及び X_2 のうちの1つ又は2つは、 N である]のうちの1つを有する、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

10

【請求項30】

R^a が、 H 、 $-OR^S$ 、ハロゲン、 $-NR^P R^Q$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 CN 、並びにハロゲン、 $-OR^S$ 、及び $-NR^P R^Q$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、 R^S が、出現毎に、 H 、フェニル、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され、 R^P 及び R^Q が、出現毎に、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル、9～10員アリール、5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、前記 R^P 及び R^Q のフェニル、9～10員アリール、及び5～10員ヘテロアリールが、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、ハロゲン、 OH 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される1～3個の基で任意選択的に置換される、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

20

【請求項31】

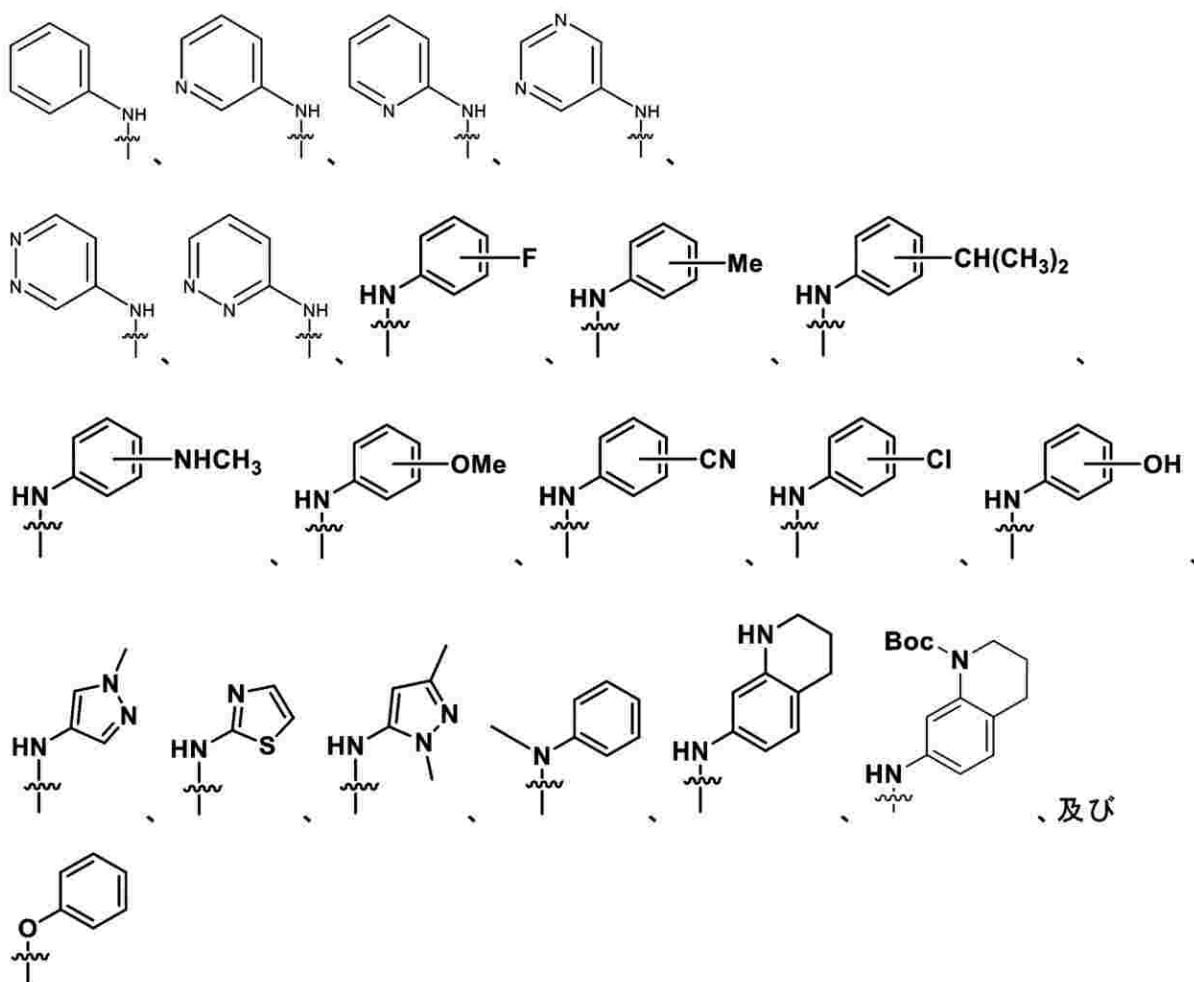
R^a が、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 CN 、 Cl 、 OH 、 NH_2 、 $-NHCH_3$ 、並びに

30

40

50

【化 2 8】



10

20

から選択される、請求項 1～17 及び 30 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

30

【請求項 3 2】

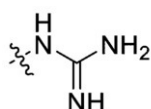
R^b が、存在しないか、又は H、ハロゲン、 $-C(=O)$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-NR^{P1}R^{Q1}$ 、 $-OR^S$ 、並びにハロゲン及び $-NR^{P1}R^{Q1}$ から選択される 1～2 個の基で置換される任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され； R^S が、出現毎に、H、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され、 R^{P1} 及び R^{Q1} が、出現毎に、水素及び任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択される、請求項 1～12 及び 18 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【請求項 3 3】

R^b が、H、メチル、 CH_2NH_2 、 $-C(=O)CH_3$ 、 NH_2 、F、Br、OH、及び

40

【化 2 9】



から選択される、請求項 1～12、18、及び 32 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【請求項 3 4】

R^c が、H、CN、 $-S(=O)_wNR^P R^Q$ 、 $-OR^S$ 、ハロゲン、 $-NR^{P1}R^{Q1}$

50

、並びにハロゲン及び $-NR^P R^Q$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、 R^S が、出現毎に、H及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され、 R^P 及び R^Q が、出現毎に、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択される、請求項1～12及び18のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【請求項35】

R^C が、H、メチル、エチル、 CHF_2 、 CF_3 、F、Cl、Br、 NH_2 、OH、 OCH_3 、CN、及び $-S(=O)_2NH_2$ から選択される、請求項1～12、18、及び34のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

10

【請求項36】

R^d が、H、CN、 $-S(=O)_wNR^P R^Q$ 、 $-OR^S$ 、ハロゲン、 $-NR^P R^Q$ 、並びにハロゲン及び $-NR^P R^Q$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、 R^S が、出現毎に、H及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され、 R^P 及び R^Q が、出現毎に、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択される、請求項1～12及び18のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【請求項37】

R^d が、H、メチル、エチル、 CHF_2 、 CF_3 、F、Cl、Br、 NH_2 、OH、 OCH_3 、CN、及び $-S(=O)_2NH_2$ から選択される、請求項1～12、18、及び36のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

20

【請求項38】

R^e が、H、ハロゲン、並びにハロゲン及び $-NH_2$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【請求項39】

R^e が、H、メチル、F、及びClから選択される、請求項1～18及び38のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

30

【請求項40】

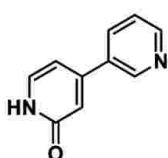
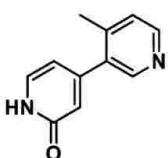
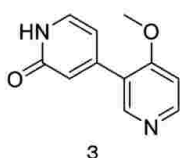
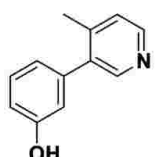
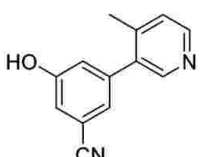
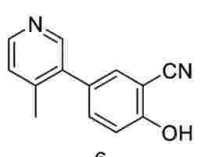
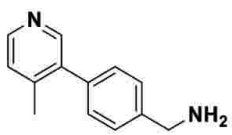
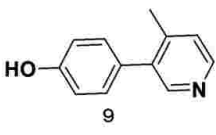
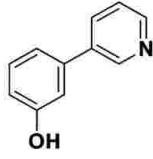
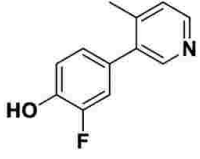
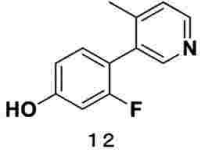
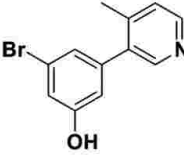
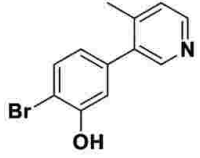
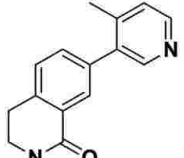
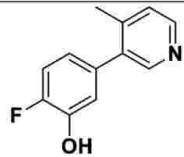
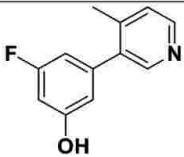
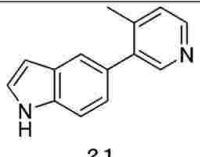
R^b 及び R^c 、又は R^b 及び R^d が、一緒になって、CN、ハロゲン、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NH$ 、ハロゲンから選択される1～3個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $-NR^P R^Q$ から選択される、1～2個の基で任意選択的に置換される5員～7員の複素環又は芳香族複素環を形成し、 R^P 及び R^Q が、出現毎に、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $-C(=O)C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択される、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【請求項41】

R^b 及び R^c 、又は R^b 及び R^d が、一緒になって、

40

【表 1 - 1】

 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 15
 16	 17	 18
 19	 20	 21

10

20

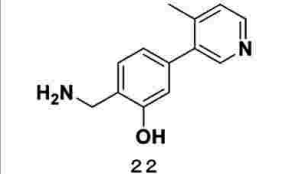
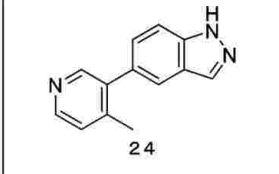
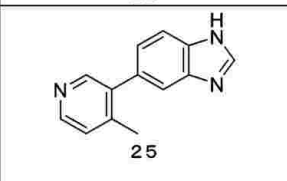
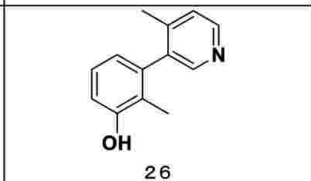
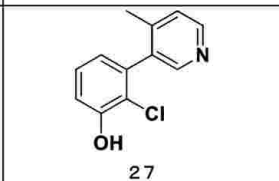
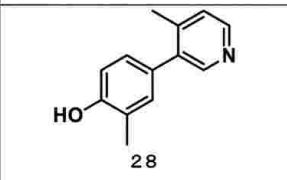
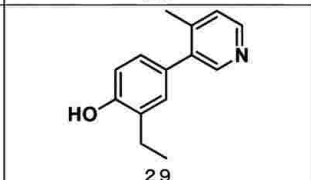
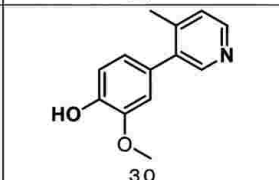
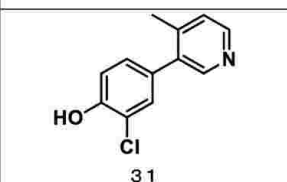
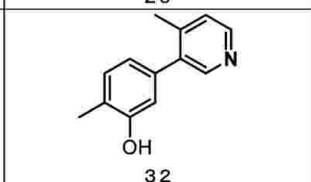
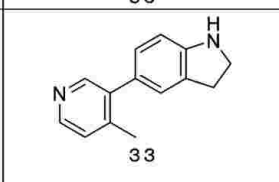
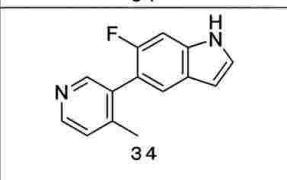
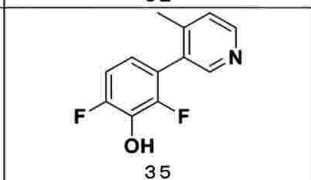
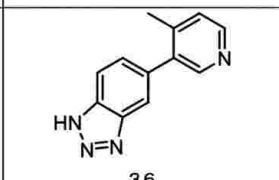
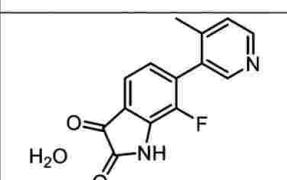
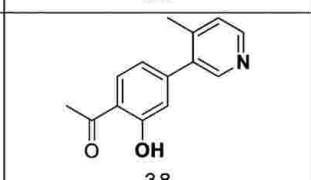
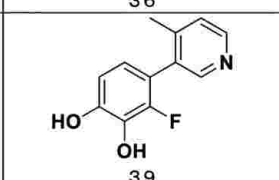
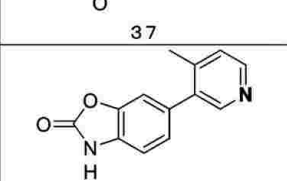
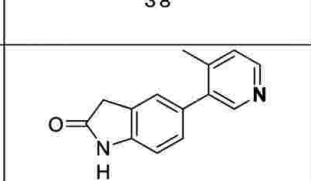
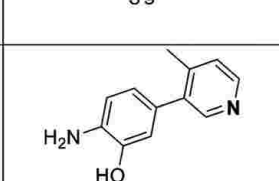
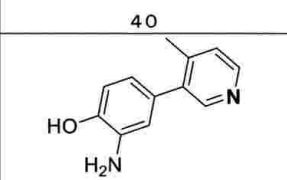
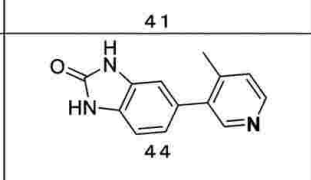
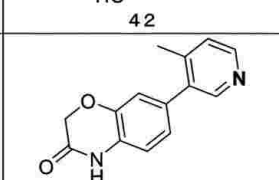
30

40

50

【表 1 - 2】

(上記表の続き)

 22	 23	 24
 25	 26	 27
 28	 29	 30
 31	 32	 33
 34	 35	 36
 37	 38	 39
 40	 41	 42
 43	 44	 45

10

20

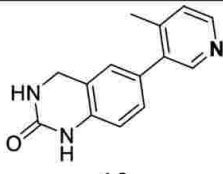
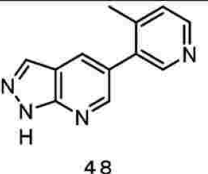
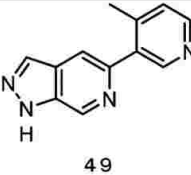
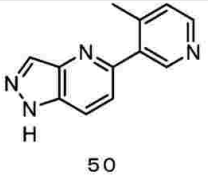
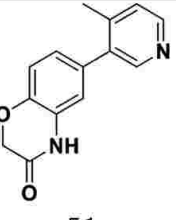
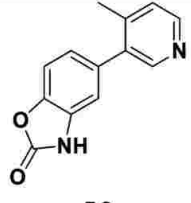
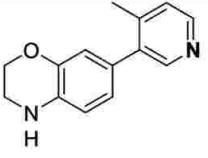
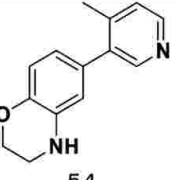
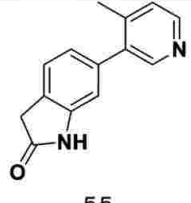
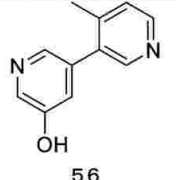
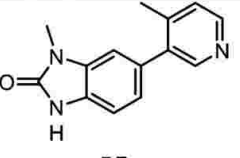
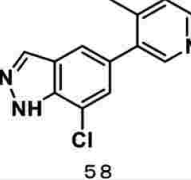
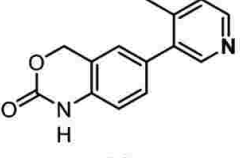
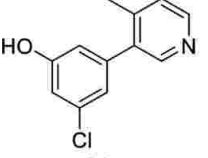
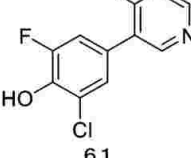
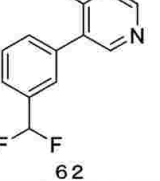
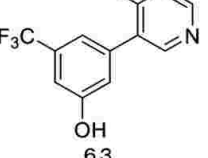
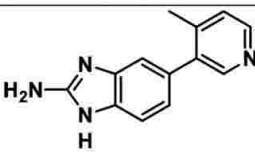
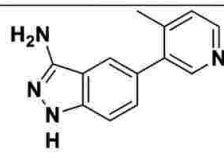
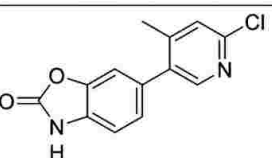
30

40

50

【表 1 - 3】

(上記表の続き)

 46	 47	 48
 49	 50	 51
 52	 53	 54
 55	 56	 57
 58	 59	 60
 61	 62	 63
 64	 65	 66

10

20

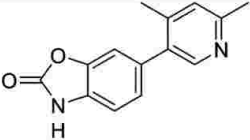
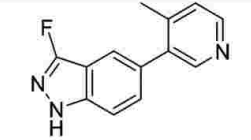
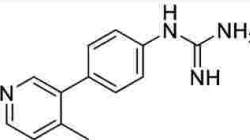
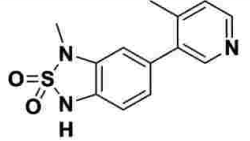
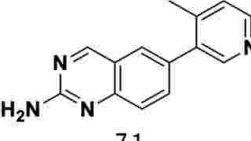
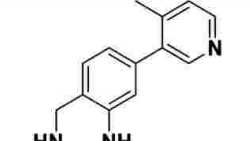
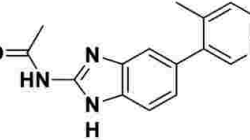
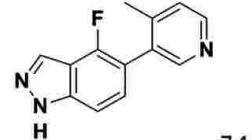
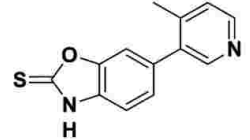
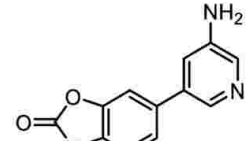
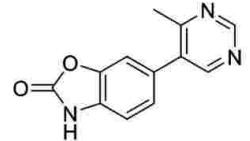
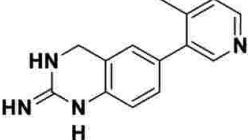
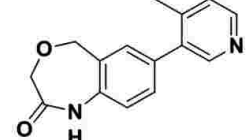
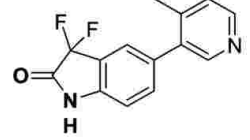
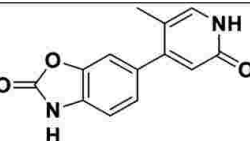
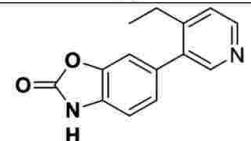
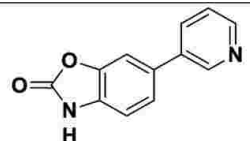
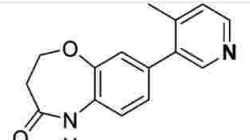
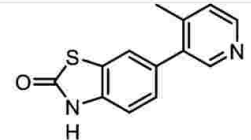
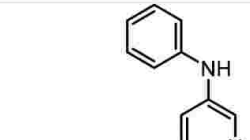
30

40

50

【表 1 - 4】

(上記表の続き)

 67	 68	 69
 70	 71	 72
 73	 74	 75
 76	 77	 78
 79	 80	 81
 82	 83	 84
 85	 86	 87

10

20

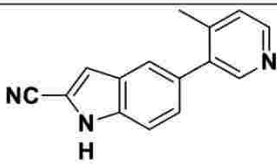
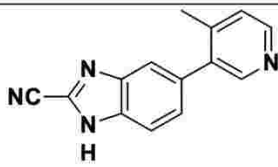
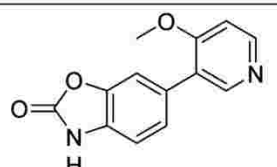
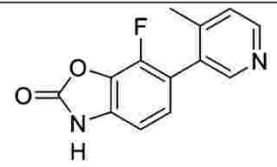
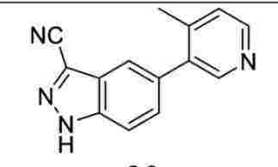
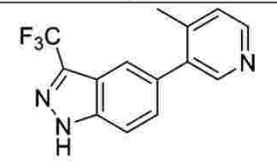
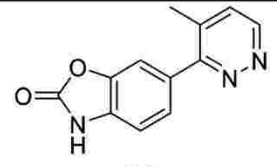
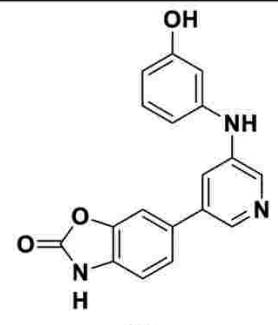
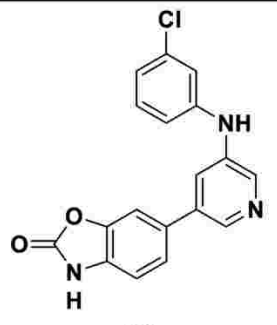
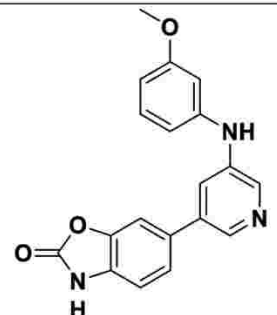
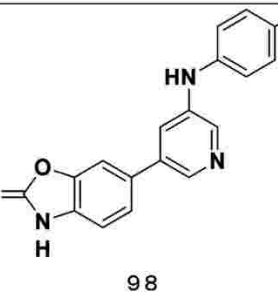
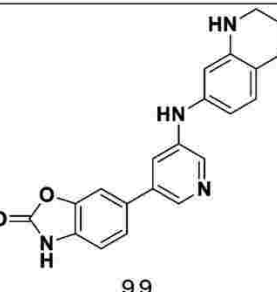
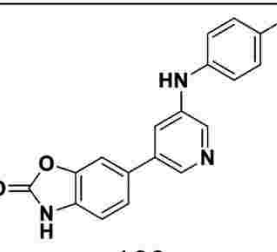
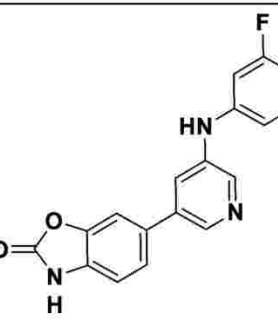
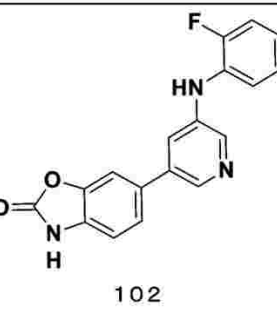
30

40

50

【表 1 - 5】

(上記表の続き)

 88	 89	 90
 91	 92	 93
 94	 95	 96
 97	 98	 99
 100	 101	 102

10

20

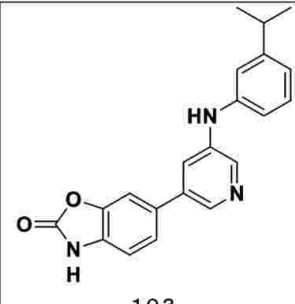
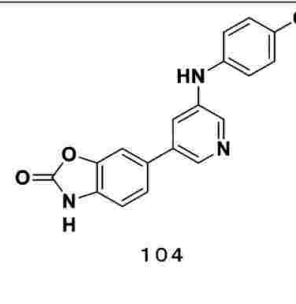
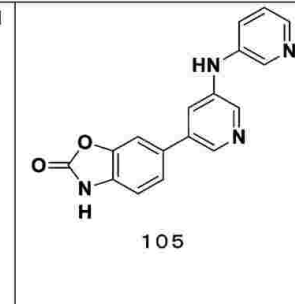
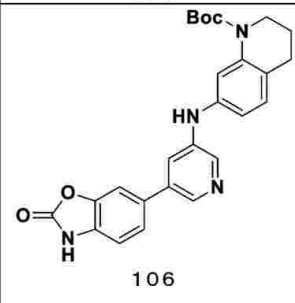
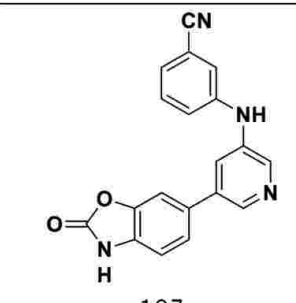
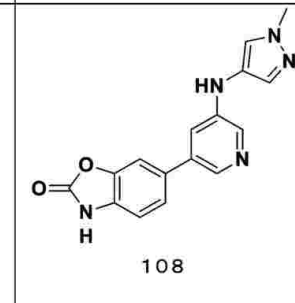
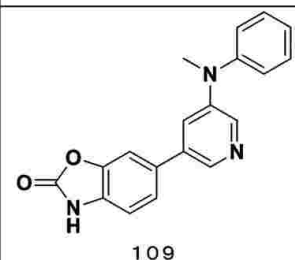
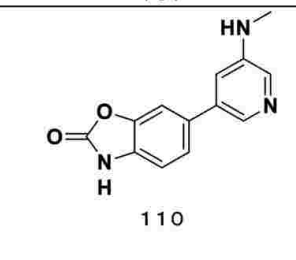
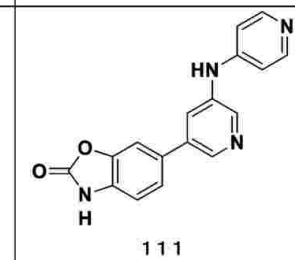
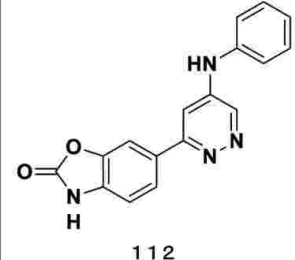
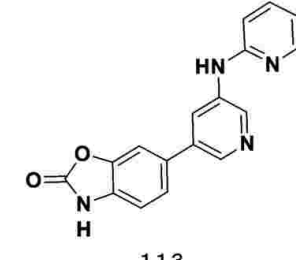
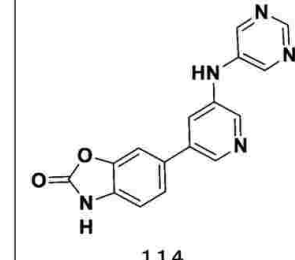
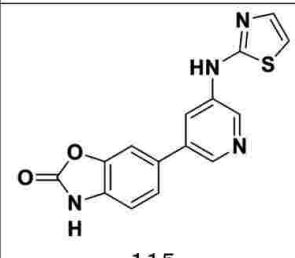
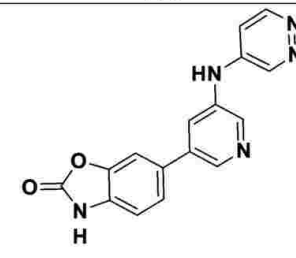
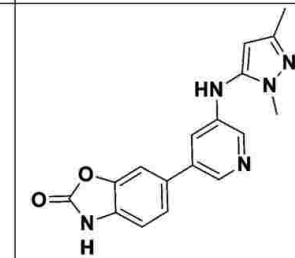
30

40

50

【表 1 - 6】

(上記表の続き)

 103	 104	 105
 106	 107	 108
 109	 110	 111
 112	 113	 114
 115	 116	 117

10

20

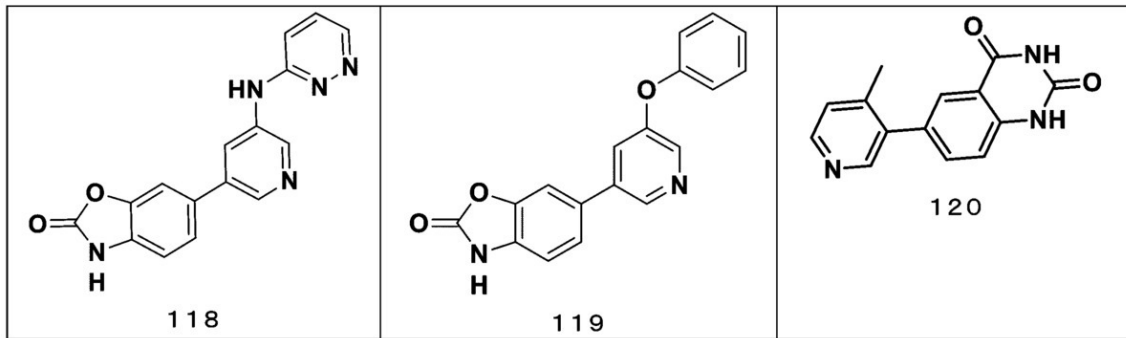
30

40

50

【表 1 - 7】

(上記表の続き)



10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項 4 4】

請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩と、少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項 4 5】

疾患又は状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は請求項 4 4 に記載の医薬組成物を投与することを含み；前記疾患又は状態が、ALS、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性脳損傷、糖尿病性神経障害、及び CIPN から選択される、方法。

20

【請求項 4 6】

軸索変性によって引き起こされる疾患又は状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は請求項 4 4 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

30

【請求項 4 7】

SARM1 を調節する方法であって、それを必要とする対象を、請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は請求項 4 4 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 4 8】

軸索変性を阻害又は予防する方法であって、それを必要とする対象を、請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は請求項 4 4 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、SARM1 を調節する化合物、該化合物を含む組成物、該化合物を調製する方法、及び様々な疾患又は状態、例えば、軸索変性によって引き起こされる疾患又は状態を治療するために該化合物を用いる方法に関する。

【背景技術】

【0002】

軸索変性は、多発性硬化症、パーキンソン病、及び筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic

50

ophic lateral sclerosis: ALS)などの末梢神経系(peripheral nervous system:PNS)及び中枢神経系(central nervous system:CNS)の多くの変性疾患における、疾患進行及び能力障害の蓄積、又は外傷性脳損傷などの急性状態を引き起こす。(Hughes RO、Bosanac T、Mao X、Engber TM、DiAntonio A、Milbrandt J、Devraj R、Krauss R、「Small Molecule SARM1 Inhibitors Recapitulate the SARM1-/-Phenotype and Allow Recovery of a Metastable Pool of Axons Fated to Degenerate.」、Cell Rep.、2021年1月5日;第34巻(1号):第108588巻、doi:10.1016/j.celrep.2020.108588. PMID:33406435;PMCID:PMC8179325。)(Todd Bosanac、Robert O Hughes、Thomas Engber、Rajesh Devraj、Andrew Brearley、Kerstin Danker、Kenneth Young、Jens Kopatz、Melanie Hermann、Antoine Berthemy、Susan Boyce、Jonathan Bentley、Raul Krauss、「Pharmacological SARM1 inhibition protects axon structure and function in paclitaxel-induced peripheral neuropathy」、Brain、2021年;awab184、https://doi.org/10.1093/brain/awab184))。したがって、軸索保護は、慢性及び急性のCNS及びPNS神経変性障害における治療に対する重要な神経保護アプローチである。(Hughes RO、Bosanac T、Mao X、Engber TM、DiAntonio A、Milbrandt J、Devraj R、Krauss R、「Small Molecule SARM1 Inhibitors Recapitulate the SARM1-/-Phenotype and Allow Recovery of a Metastable Pool of Axons Fated to Degenerate.」、Cell Rep.、2021年1月5日;第34巻(第1号):第108588巻、doi:10.1016/j.celrep.2020.108588. PMID:33406435;PMCID:PMC8179325。)(Todd Bosanac、Robert O Hughes、Thomas Engber、Rajesh Devraj、Andrew Brearley、Kerstin Danker、Kenneth Young、Jens Kopatz、Melanie Hermann、Antoine Berthemy、Susan Boyce、Jonathan Bentley、Raul Krauss、「Pharmacological SARM1 inhibition protects axon structure and function in paclitaxel-induced peripheral neuropathy」、Brain、2021年;awab184、https://doi.org/10.1093/brain/awab184)。

10

20

30

40

【0003】

SARM1 (Sterile Alpha and TIR Motif-containing 1)は、アダプタータンパク質のMyd88ファミリーの固有のメンバーであり、また軸索への化学的、炎症性、機械的、又は代謝性傷害の下流の軸索変性の進化的に保存されたプログラムの主要なドライバーであると考えられる。(Hughes RO、Bosanac T、Mao X、Engber TM、DiAntonio A、Milbrandt J、Devraj R、Krauss R、「Small Molecule SARM1 Inhibitors Recapitulate the SARM1-/-Phenotype and Allow Recovery of a Metastable Pool of Axons Fated to Degene

50

rate.」、Cell Rep.、2021年1月5日；第34巻（第1号）：第108588巻。doi:10.1016/j.celrep.2020.108588. PMID:33406435;PMCID:PMC8179325。）（Bosanac T、Hughes RO、Engber T、Devraj R、Brearley A、Danker K、Young K、Kopatz J、Hermann M、Berthemy A、Boyce S、Bentley J、Krauss R、「Pharmacological SARM1 inhibition protects axon structure and function in paclitaxel-induced peripheral neuropathy.」、Brain.、2021年5月8日：awab184、doi:10.1093/brain/awab184. オンライン速報版 (Epub ahead of print.) PMID:33964142.)。SARM1は、ALS、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性脳損傷、及び糖尿病性神経障害、並びに化学療法誘導性末梢神経障害 (chemotherapy induced peripheral neuropathy: CIPN) を含む数多くの疾患又は状態における軸索変性の中心的メディエータとして認識されており、これは、罹患の主な原因であり、また、がん治療における用量減量及び中断の主な原因である。(Hughes RO、Bosanac T、Mao X、Engber TM、DiAntonio A、Milbrandt J、Devraj R、Krauss R、「Small Molecule SARM1 Inhibitors Recapitulate the SARM1-/- Phenotype and Allow Recovery of a Metastable Pool of Axons Fated to Degenerate.」、Cell Rep.、2021年1月5日；34(1)：第108588巻。doi:10.1016/j.celrep.2020.108588. PMID:33406435;PMCID:PMC8179325.) (Bosanac T、Hughes RO、Engber T、Devraj R、Brearley A、Danker K、Young K、Kopatz J、Hermann M、Berthemy A、Boyce S、Bentley J、Krauss R、「Pharmacological SARM1 inhibition protects axon structure and function in paclitaxel-induced peripheral neuropathy.」、Brain.、2021年5月8日：awab184、doi:10.1093/brain/awab184. オンライン速報版 (Epub ahead of print.) PMID:33964142.)。SARM1は、末梢神経系及び中枢神経系の軸索障害を特徴とする神経変性を治療するための有力な標的である。

10

20

30

40

50

【0004】

SARM1は、ミトコンドリア標的化配列、アルマジロリピート (armadillo repeat: ARM) を有するN末端ドメイン、2つのステライル α モチーフ (sterile α -motif: SAM) ドメイン、及びToll/インターロイキン-1受容体 (Toll/interleukin-1 receptor: TIR) ドメインを含有する (Gerdtts J、Summers DW、Sasaki Y、DiAntonio A、Milbrandt J、「Sarm1-mediated axon degeneration requires both SAM and TIR interactions.」、J Neurosci.、2013年8月14日；第33巻（第33号）：第13569～80頁、doi:10.1523/JNEUROSCI.1197-13.2013. PMID:23946415;PMCID:PMC3742939.) SARM1のTIRドメインは、NAD⁺をADPR又はcADPR及びNAMに変換するNAD⁺加水分解酵素 (NADase) である (Sporny M、Guez-Haddad J、Lebendiker M、Ulisse V、Volf A、Mim C、Isupov MN、Opatowsky Y.、「Structural Evidence for an Octameric Ring Arrangeme

nt of SARM1.」、J Mol Biol.、2019年9月6日；第431
巻（第19号）：第3591～3605頁、doi:10.1016/j.jmb.2019.06.030. Epub、2019年6月3日、PMID:31278906.）
。このNADase活性は、その軸索変性機能に必須である。（Bosanac T、Hughes RO、Engber T、Devraj R、Brearley A、Danker K、Young K、Kopatz J、Hermann M、Berthemy A、Boyce S、Bentley J、Krauss R、「Pharmacological SARM1 inhibition protects axon structure and function in paclitaxel-induced peripheral neuropathy.」、Brain.、2021年5月8日：awab184、doi:10.1093/brain/awab184. オンライン速報版（Epub ahead of print.）PMID:33964142.）。SARM1の活性はまた、SAMドメインを介して形成されるオリゴマー形成にも依存し（Sporny M、Guez-Haddad J、Lebendiker M、Ulisse V、Volf A、Mim C、Isupov MN、Opatowsky Y.、「Structural Evidence for an Octameric Ring Arrangement of SARM1.」、J Mol Biol.、2019年9月6日；第431巻（第19号）：第3591～3605頁、doi:10.1016/j.jmb.2019.06.030. Epub、2019年6月3日、PMID:31278906.）、また、ARMドメインによって自己阻害（autoinhibited）される（Shen C、Vohra M、Zhang P、Mao X、Figley MD、Zhu J、Sasaki Y、Wu H、DiAntonio A、Milbrandt J.、「Multiple domain interfaces mediate SARM1 autoinhibition.」、Proc Natl Acad Sci USA.、2021年1月26日；第118巻（第4号）：第e2023151118、doi:10.1073/pnas.2023151118. PMID:33468661；PMCID:PMC7848697.）。【0005】

特定のSARM1阻害剤は、Bosanacら（Bosanac T、Hughes RO、Engber T、Devraj R、Brearley A、Danker K、Young K、Kopatz J、Hermann M、Berthemy A、Boyce S、Bentley J、Krauss R、「Pharmacological SARM1 inhibition protects axon structure and function in paclitaxel-induced peripheral neuropathy.」、Brain.、2021年5月8日：awab184、doi:10.1093/brain/awab184. オンライン速報版（Epub ahead of print.）PMID:33964142.）、Hughesら（Hughes RO、Bosanac T、Mao X、Engber TM、DiAntonio A、Milbrandt J、Devraj R、Krauss R、「Small Molecule SARM1 Inhibitors Recapitulate the SARM1-/- Phenotype and Allow Recovery of a Metastable Pool of Axons Fated to Degenerate.」、Cell Rep.、2021年1月5日；34（1）：第108588巻、doi:10.1016/j.celrep.2020.108588. PMID:33406435；PMCID:PMC8179325.）、Spornyら（Sporny M、Guez-Haddad J、Khazma T、Yaron A、Dessau M、Shkolnisky Y、Mim C、Isupov MN、Zalk R、Hons M、Opatowsky Y.、「Structural basis for SARM1 inhibition and activation under energetic stress.」、Elife.

10

20

30

40

50

、2020年11月13日；第9巻：第e62021、doi：10.7554／eLife.62021.PMID：33185189；PMCID：PMC7688312。
）、国際公開第2018／057989（A1）号、国際公開第2020／081923号、及び国際公開第2021／142006A1号によって開示されている。特定のジペプチルペプチダーゼ阻害剤（例えば、ピフェニル又はフェニルベンゾイミダゾール誘導体）は、米国特許出願公開第2005／0272765（A1）号に開示されている。Me tキナーゼ阻害剤としての特定のベンジルベンゾオキサゾール誘導体は、国際公開第2008／148449（A1）号に開示されている。

本開示は、末梢軸索障害及び中枢軸索障害における軸索変性を予防し、またこれらの疾患又は状態に対する形質転換疾患改変治療を提供するために使用され得るSARM1阻害剤を記載する。

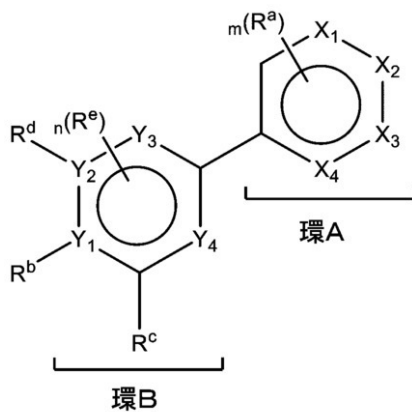
10

【発明の概要】

【0006】

本開示の一態様は、本明細書に開示される式の化合物から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩を提供し、これは、軸索変性によって引き起こされる疾患又は状態などの様々な疾患又は状態の治療において採用することができる。例えば、本明細書で開示されるのは、以下の構造式I：

【化1】



20

式(I)

30

【式中、

環AにおけるX₁、X₂、X₃、及びX₄のうちの1つ又は2つは、Nであり、X₁、X₂、X₃、及びX₄のうちの残りは、Cであり；

環Bは、フェニルであるか、又は環BにおけるY₁、Y₂、Y₃、及びY₄のうちの1つ又は2つは、Nであり、Y₁、Y₂、Y₃、及びY₄のうちの残りは、Cであり；

R^aは、H、-OR^s、ハロゲン、-NR^pR^q、C₃～C₆シクロアルキル、CN、及びC₁～C₆アルキルから選択され、R^aのC₃～C₆シクロアルキル及びC₁～C₆アルキルは、ハロゲン、-OR^s、及び-NR^pR^qから選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており、

40

R^cは、H、CN、-S(=O)_wNR^{p1}R^{q1}、-OR^s、ハロゲン、-NR^{p1}R^{q1}、並びにハロゲン、-OR^s、及び-NR^{p1}R^{q1}から選択される1～3個の基で任意選択的に置換されたC₁～C₆アルキルから選択され、但し、R^cは、CH₂OHではなく；

R^bは、存在しないか、又はH、ハロゲン、-C(=O)(C₁～C₆アルキル)、-NR^{p1}R^{q1}、-OR^s、並びにハロゲン、-OR^s、及び-NR^{p1}R^{q1}から選択される1～3個の基で任意選択的に置換されたC₁～C₆アルキルから選択され；

R^dは、存在しないか、又はH、CN、-S(=O)_wNR^{p1}R^{q1}、-OR^s、ハ

50

ロゲン、 $-NRP^1R^q1$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、並びにハロゲン、 $-OR^s$ 、及び $-NRP^1R^q1$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、但し、 R^d は、 CH_2OH ではなく；

R^b 及び R^c は、一緒になって、任意選択的に置換された5～7員の複素環又は芳香族複素環を形成してもよく；

R^b 及び R^d は、一緒になって、任意選択的に置換された5～7員の複素環又は芳香族複素環を形成してもよく；

R^e は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-OR^s$ 、及び $-NRP^1R^q1$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^s は、出現毎に、H、フェニル、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、該 R^s のフェニル、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルは、各々、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) から選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており；

RP 及び R^q は、出現毎に、水素、フェニル、9～10員アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され、該 RP 及び R^q のフェニル、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルは、各々、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており；

RP^1 及び R^q1 は、出現毎に、水素、 $-CO$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2CH_3$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、該 RP^1 及び R^q1 の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルは、各々、1～3個のハロゲンで任意選択的に置換されており；

m は、0、1、2、及び3から独立して選択される整数であり；

n は、0、1、及び2から独立して選択される整数であり；

w は、1及び2から選択される整数である」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩である。

【0007】

本開示の一態様では、本明細書に開示される式の化合物は、以下に示される化合物1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される。

【0008】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示されている式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体と、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、以下に示される化合物1～120から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体と、を含み得る。これらの組成物は、追加の活性医薬剤を更に含んでもよい。

【0009】

本開示の別の態様は、疾患又は状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を投与することを含み、方法を提供し、該病気又は該状態が、選択された筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、パーキンソン病、パーキンソン症候群、虚血、脳卒中、ヘルペス感染症、脱髄疾患、例えば多発性硬化症、外傷性脳損傷、敗血症であり、PNSの慢性疾患は、遺伝性神経障害を含むが、例えば、シャルコー

10

20

30

40

50

・マリー・トゥース病及び慢性炎症性脱髄性多発神経障害（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy：CIPD）、視神経障害、例えば緑内障及び網膜神経節変性、大腸炎、代謝疾患又は代謝障害、例えば糖尿病性神経障害、非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease：NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis：NASH）、並びに様々な薬物によって誘導されるCIPNのような末梢性神経障害には限定されない。

【0010】

本開示の更なる態様は、軸索変性によって引き起こされる疾患若しくは状態、又はSARM1によって媒介される神経傷害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0011】

いくつかの実施形態において、治療方法は、それを必要とする対象に、以下に示す化合物1～120から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を投与することを含む。

【0012】

いくつかの実施形態において、治療方法は、それを必要とする対象に、本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩と同じ医薬組成物中、又は別個の組成物中のいずれかで、追加の活性医薬剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、治療方法は、以下に示される化合物1～120から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩を、同じ医薬組成物中又は別個の組成物中のいずれかにおいて、追加の活性医薬剤と共に投与することを含む。別個の組成物として投与されるとき、追加の治療剤は、本明細書に開示される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の投与前に、投与と同時に、又は投与後に投与され得る。

20

【0013】

また、本明細書に開示されるのは、必要とする対象においてSARM1を調節する、例えば阻害する方法であって、対象を、本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物と接触させることを含む、方法である。いくつかの実施形態において、必要とする対象においてSARM1を調節する、例えば阻害する方法は、対象を、以下に示す化合物1～120から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物と接触させることを含む。

30

【0014】

また、本明細書に開示されるのは、必要とする対象において軸索変性を阻害する、又は予防する方法であって、対象を、本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物と接触させることを含む、行う方法である。いくつかの実施形態において、必要とする対象において軸索変性又はSARM1によって媒介される神経傷害を阻害する、若しくは予防する方法は、対象を、以下に示す化合物1～120から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物と接触させることを含む。

40

【発明を実施するための形態】

50

【0015】

I. 定義

「a」又は「an」という用語は、本明細書で使用される名詞を指す場合、表現「少なくとも1つ」を包含し、したがって、名詞の単数及び複数の単位の両方を包含する。例えば、「追加の医薬剤」は、単一又は2つ以上の追加の医薬剤を意味する。

【0016】

「アルキル」という用語は、1～20個、例えば、1～18個、1～12個、1～10個、1～8個、1～6個、1～4個、又は1～3個の炭素原子を含有する直鎖及び分岐鎖の飽和炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、1-プロピル又はn-プロピル（「n-Pr」）、2-プロピル又はイソプロピル（「i-Pr」）、1-ブチル又はn-ブチル（「n-Bu」）、2-メチル-1-プロピル又はイソブチル（「i-Bu」）、1-メチルプロピル又はs-ブチル（「s-Bu」）、及び1, 1-ジメチルエチル又はt-ブチル（「t-Bu」）が挙げられる。アルキル基の他の例としては、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-1-ブチル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基、及び3, 3-ジメチル-2-ブチル基が挙げられる。低級アルキルは、1～8個、好ましくは1～6個、より好ましくは1～4個の炭素原子、より好ましくは1～3個の炭素原子を含有する。

10

20

【0017】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つのC=C二重結合、及び2～20個、例えば、2～18個、2～12個、2～10個、2～8個、2～6個、又は2～4個の炭素原子を含む、直鎖及び分岐鎖の炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルケニル基の例は、エテニル基又はビニル基、プロパー-1-エニル基、プロパー-2-エニル基、2-メチルプロパー-1-エニル基、ブター-1-エニル基、ブター-2-エニル基、ブター-3-エニル基、ブター-1, 3-ジエニル基、2-メチルブター-1, 3-ジエニル基、ヘキサ-1-エニル基、ヘキサ-2-エニル基、ヘキサ-3-エニル基、ヘキサ-4-エニル基、及びヘキサ-1, 3-ジエニル基から選択され得る。低級アルケニルは、2～8個、好ましくは2～6個、より好ましくは2～4個の炭素原子を含有する。

30

【0018】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの

【化2】



三重結合、及び2～20個、例えば2～18個、2～12個、2～10個、2～8個、2～6個、又は2～4個の炭素原子を含む、直鎖及び分岐鎖の炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルキニル基の例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル（プロパルギル）基、1-ブチニル基、2-ブチニル基及び3-ブチニル基が挙げられる。低級アルキニルは、2～8個、好ましくは2～6個、より好ましくは2～4個の炭素原子を含有する。

40

【0019】

「ヘテロアルキル」という用語は、構成炭素原子のうちの1つ以上がヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、又は硫黄で置き換えられている、本明細書で定義されるアルキル基、例えば、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ を指す。いくつかの実施形態において、窒素、酸素、又は硫黄による構成炭素原子の1つ以上の置き換えに加えて、ヘテロアルキル基は、本明細書で定義されるように更に任意選択的に置換されている。

【0020】

50

「シクロアルキル」という用語は、飽和及び部分不飽和の環状炭化水素基、例えば、単環式及び多環式（例えば、二環式及び三環式）基から選択される炭化水素基を指す。例えば、シクロアルキル基は、3～12個、3～10個、又は3～8個、又は3～6個、又は3～4個、又は5～6個の炭素原子のものであり得る。更に例えば、シクロアルキル基は、3～12個、又は3～8個、又は3～6個、又は3～4個、又は5～6個の炭素原子の単環式基であり得る。単環式のシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、1-シクロペント-1-エニル基、1-シクロペント-2-エニル基、1-シクロペント-3-エニル基、シクロヘキシル基、1-シクロヘキサ-1-エニル基、1-シクロヘキサ-2-エニル基、1-シクロヘキサ-3-エニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基、シクロドデシル基等が挙げられる。二環式シクロアルキル基の例としては、[4, 4]、[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]及び[6, 6]環系から選択される二環式環として、又はビスシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスシクロ[2. 2. 2]オクタン及びビスシクロ[3. 2. 2]ノナンから選択される架橋二環式環として配置された7～12個の環原子を有するものが挙げられる。環は、飽和していてもよく、少なくとも1つの二重結合（すなわち、部分的に不飽和）を有してもよいが、完全に共役しておらず、芳香族が本明細書で定義されるように芳香族ではない。

10

【0021】

「複素環式」又は「複素環」又は「ヘテロシクリル」という用語は、例えば、酸素、硫黄、窒素、及びケイ素から選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子に加えて少なくとも1個の炭素原子を含む、4～12員、例えば、3～6員、3～5員、4～5員、又は5～6員、単環式、二環式、及び三環式、飽和及び部分不飽和環から選択される環を指す。「複素環」はまた、5員、6員、及び／又は7員のシクロアルキル環、芳香族炭素環、又は複素芳香環と縮合した、N、O、及びSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5員～7員の複素環であり、但し、複素環が芳香族炭素環又は複素芳香環と縮合しているとき、結合点は複素環にあり、複素環がシクロアルキルと縮合しているとき、結合点はシクロアルキル又は複素環にあり得る、環を指す。

20

【0022】

「複素環」はまた、N、O、及びSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む脂肪族スピロ環であり、但し、結合点は複素環にある、環を指す。環は、飽和していてもよいし、少なくとも1つの二重結合を有していてもよい（すなわち、部分的に不飽和）。複素環はオキソで置換されていてもよい。結合点は、複素環中の炭素又はヘテロ原子でもよい。複素環は、本明細書で定義されるヘテロアリアルではない。

30

【0023】

複素環の例としては、（優先順位1に割り当てられた連結位置からの番号として）1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、2, 4-イミダゾリジニル、2, 3-ピラゾリジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2, 5-ピペラジニル、ピラニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1, 2-ジチエタニル、1, 3-ジチエタニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、1, 4-オキサチアニル、1, 4-ジオキセパニル、1, 4-オキサチエパニル、1, 4-オキサアゼパニル、1, 4-ジチエパニル、1, 4-チアアゼパニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 4-ジチアニル、1, 4-アザチアニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、1, 4-ジオキサニル、1, 3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、ピリミジノニル、1, 1-ジオキソ-チオモルホリニル、3-アザビシコ

40

50

〔3.1.0〕ヘキサニル、3-アザビシクロ〔4.1.0〕ヘプタニル及びアザビシクロ〔2.2.2〕ヘキサニルが挙げられるが、これらに限定されない。置換複素環には、ピペリジニルN-オキシド、モルホリニル-N-オキシド、1-オキソ-1-チオモルホリニル、及び1,1-ジオキソ-1-チオモルホリニルなどの1つ以上のオキソ部分で置換された環系も含まれる。

〔0024〕

本明細書における「縮合環」という用語は、2つの環が共通の2つの環原子及び1つの結合のみを共有している、多環式環系、例えば、二環式又は三環式環系を指す。縮合環の例としては、前述の〔4,4〕、〔4,5〕、〔5,5〕、〔5,6〕及び〔6,6〕環系から選択される二環式環として配置された7～12個の環原子を有するものなどの縮合二環式シクロアルキル環；前述の7～12員の二環式アリール環系などの縮合二環式アリール環、前述の10～15員の三環式アリール環系などの縮合三環式アリール環；前述の8員の～12員の二環式ヘテロアリール環などの縮合二環式ヘテロアリール環、前述の11員の～14員の三環式ヘテロアリール環などの縮合三環式ヘテロアリール環；及び前述の縮合二環式又は三環式ヘテロシクリル環を挙げることができる。

10

〔0025〕

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、及びケイ素のうちの1つ以上を意味し、窒素又は硫黄の任意の酸化形態；複素環の任意の塩基性窒素又は置換可能な窒素の四級化形態、例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような)、NH(ピロリジニルにおけるような)、又はNR⁺(式中、Rは、例えば、任意選択的に置換されたアルキル基である)(N置換ピロリジニルにおけるような)を含む。

20

〔0026〕

本明細書で使用される「不飽和」という用語は、ある部分が1つ以上の不飽和単位又は不飽和度を有することを意味する。不飽和は、化合物中の利用可能な原子価結合の全てが置換基によって満たされているわけではなく、したがって化合物が1つ以上の二重結合又は三重結合を含有する状態である。

〔0027〕

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、上記で定義されたアルキル基であって、アルキル基の1個の炭素が酸素原子で置き換えられており、但し、酸素原子は2個の炭素原子の間に連結されている、基を指す。

30

〔0028〕

「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、及びI、すなわち、それぞれフルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを含む。

〔0029〕

本明細書で使用される場合、「CN」、「シアノ」又は「ニトリル」基は、

〔化3〕



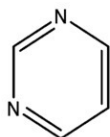
を指す。

〔0030〕

本明細書で使用される場合、「芳香環」は、〔4n+2〕p軌道電子(式中、nは0～6の整数である)から構成される非局在化π電子軌道を有する共役平面環系を含有する炭素環又は複素環を指す。「非芳香」環は、芳香環について上述した要件を満たさない炭素環式又は複素環式を指し、完全又は部分的飽和のいずれかであり得る。芳香環の非限定的な例としては、以下のように更に定義されるアリール及びヘテロアリール環が挙げられる。「芳香環」は、

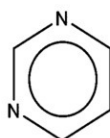
40

【化 4】



のような共役二重結合を有する環として描かれることもあれば、

【化 5】



10

のような内側に円を有する環として描かれることもある。

【0031】

本明細書における「アリール」という用語は、単環式芳香族炭素環、例えばフェニル；例えばナフタレン、インダン、及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンから選択される、少なくとも1つの環が炭素環及び芳香環である7～12員、例えば9、10員の二環式環系などの二環式環系；並びに例えばフルオレンなどの、少なくとも1つの環が炭素環及び芳香環である10～15員の三環式環系などの三環式環系、から選択される基を指す。

20

【0032】

例えば、アリール基は、N、O、及びSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択的に含む5～7員のシクロアルキル環又は複素環に縮合した6員の芳香族炭素環であり得、但し、芳香族炭素環が複素環と縮合しているとき、結合点は芳香族炭素環にあり、芳香族炭素環がシクロアルキル基と縮合しているとき、結合点は芳香族炭素環又はシクロアルキル基にあり得る。置換ベンゼン誘導体から形成され、環原子に自由原子価を有する二価の基は、置換フェニレン基と呼ばれる。自由原子価を有する炭素原子から1個の水素原子を除去することによって、名称が「-イル」で終わる一価の多環式炭化水素基から誘導される二価の基は、対応する一価の基の名称に「-イデン」を加えることによって命名され、例えば、2つの結合点を有するナフチル基は、ナフチリデンと呼ばれる。

30

【0033】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、5～7員、例えば5～6員の単環式芳香環；N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素であり、少なくとも1つの環が芳香環であり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香環に存在する、8～12員の二環式環；並びにN、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素であり、少なくとも1つの環が芳香環であり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香環に存在する、11～14員の三環式環、から選択される基を指す。

40

【0034】

例えば、ヘテロアリール基は、5～7員のシクロアルキル環に縮合した5～7員の複素環芳香環であり得る。このような縮合二環式ヘテロアリール環系で、環の一方のみが少なくとも1個のヘテロ原子を含む場合、結合点は複素芳香環でもシクロアルキル環でもよい。

【0035】

ヘテロアリール基中のS及びO原子の総数が1を超えると、それらのヘテロ原子は互いに隣接していない。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基中のS及びO原子の総数は、2以下である。いくつかの実施形態において、芳香族複素環中のS及びO原子の総数は1以下である。

50

【0036】

ヘテロアリール基の例としては、（優先順位1に割り当てられた連結位置からの番号として）ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、又は4-ピリジル）、シンノリニル、ピラジニル、2,4-ピリミジニル、3,5-ピリミジニル、2,4-イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、トリアジニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、フタラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、トリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピラゾリル、ピロロピリジニル（例えば、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）、ピラゾロピリジニル（例えば、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル）、ベンゾオキサゾリル（例えば、ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル）、プテリジニル、プリニル、1-オキサ-2,3-ジアゾリル、1-オキサ-2,4-ジアゾリル、1-オキサ-2,5-ジアゾリル、1-オキサ-3,4-ジアゾリル、1-チア-2,3-ジアゾリル、1-チア-2,4-ジアゾリル、1-チア-2,5-ジアゾリル、1-チア-3,4-ジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニル、ベンゾチアゾリル（例えば、ベンゾ[d]チアゾール-6-イル）、インダゾリル（例えば、1H-インダゾール-5-イル）及び5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0037】

「アシル」という用語は、置換基中の結合点がカルボニルである置換基を指す。例示的なアシル基としては、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NR'R''$ 又は $-C(=O)OR'$ [式中、 R' 及び R'' は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールから独立して選択され、これらのいずれも1つ以上の置換基によって更に置換されていてもよい]が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0038】

化合物の中には、「互変異性体」と呼ばれる水素の結合点が異なるものも存在する。例えば、カルボニル- $CH_2C(O)-$ 基（ケト型）を含む化合物は、互変異性してヒドロキシル- $CH=CH(OH)-$ 基（エノール型）を形成し得る。ケト型及びエノール型の両方が、それぞれ単独でも、これらの混合物でも、適用可能な場合に含まれることが意図される。

30

【0039】

本開示の化合物、互変異性体、溶媒和物、又は医薬的に許容される塩は、不斉中心を含むことがあり、したがって、エナンチオマーとして存在することがある。例えば、化合物が2つ以上の不斉中心を有する場合、それらは更にジアステレオ異性体として存在することがある。エナンチオマー及びジアステレオ異性体は、より広いクラスの立体異性体に含まれる。実質的に純粋な分割されたエナンチオマー、そのラセミ混合物、並びに及びジアステレオ異性体の混合物のような全てのこのような可能な立体異性体は、本開示に含まれることが意図される。化合物の全ての立体異性体、その互変異性体、溶媒和物、及び医薬的に許容される塩が含まれることが意図される。特に断りのない限り、ある異性体への言及は、可能な異性体のいずれにも当てはまる。異性体組成が特定されていないときはいつでも、全ての可能な異性体が含まれる。

40

【0040】

ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィー及び／又は分別晶析などの当業者に周知の方法によって、物理化学的差異に基づいて個々のジアステレオ異性体に分離することができる。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコール又はMoshierの酸塩化物などのキラル補助剤）との反応によってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオ異性体に分離し、個々のジアステレオ異性体に対応する純粋なエナンチオマーに変換（例えば、加水分解）することによって分離す

50

ることができる。エナンチオマーは、キラル H P L C カラムの使用によっても分離することができる。

【0041】

単一の立体異性体、例えば、実質的に純粋なエナンチオマーは、光学的に活性な分割剤を使用するジアステレオ異性体の形成などの方法を使用するラセミ混合物の分割によって得ることができる。本開示のキラル化合物のラセミ混合物は、(1) キラル化合物によるイオン性ジアステレオマー塩の形成及び分別晶析又は他の方法による分離、(2) キラル誘導体化試薬によるジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオ異性体の分離、及び純粋な立体異性体への変換、並びに(3) キラル条件下での実質的に純粋な又は濃縮された立体異性体の直接分離を含む、任意の好適な方法によって分離及び単離することができる。

10

【0042】

立体異性体の文脈における「実質的に純粋な」という用語は、目的とする立体異性体が、35重量%以下、例えば30重量%以下、更に例えば25重量%以下、なお更に例えば20重量%以下の任意の他の立体異性体を含むことを意味する。いくつかの実施形態において、「実質的に純粋な」という用語は、目的とする立体異性体が、10重量%以下、例えば5重量%以下、例えば1重量%以下の任意の他の立体異性体を含むことを意味する。

【0043】

特に指示がない限り、本明細書に示される構造は、構造の全ての異性体形態、例えば、ラセミ混合物、シス／トランス異性体、幾何（又は配座）異性体、例えば、(Z) 及び (E) 二重結合異性体、並びに (Z) 及び (E) 配座異性体を含むことを意味する。したがって、本明細書に開示された化合物の幾何混合物及び配座混合物は、本開示の範囲内である。特に指示がない限り、本開示の化合物の全ての互変異性形態は、本開示の範囲内である。

20

【0044】

本開示は、開示された化合物、互変異性体、溶媒和物、及び立体異性体の医薬的に許容される塩を提供する。化合物の塩は、酸とアミノ官能基などの化合物の塩基性基との間、又は塩基とカルボキシル官能基などの化合物の酸性基との間で形成される。

【0045】

本明細書で使用される「医薬的に許容される」という用語は、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずにヒト及び他の哺乳動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比に見合っている成分を指す。

「医薬的に許容される塩」は、レシピエントへの投与時に、本開示の化合物を直接的又は間接的のいずれかで提供することができる任意の非毒性塩を意味する。

30

【0046】

「医薬的に許容される塩」としては、例えば、塩酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルフィン酸塩、及び硝酸塩から選択される、無機酸との塩；並びに、例えば、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、酢酸塩などのアルカン酸塩、及び $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ [式中、nは0～4から選択される] との塩から選択される、有機酸との塩が挙げられるが、これらに限定されない。同様に、医薬的に許容されるカチオンの例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、リチウム、及びアンモニウムが挙げられるが、これらに限定されない。好適な医薬的に許容される塩は、例えば、S. M. Berge, et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, pp. 1-19で開示されているものである。

40

【0047】

医薬的に許容される塩を形成するために一般的に使用される酸としては、無機酸（例え

50

ば、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸及びリン酸）、並びに有機酸（例えば、パラトルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、二酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラブプロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、及び酢酸）が挙げられる。したがって、このような医薬的に許容される塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩（すなわち、カプリン酸塩）、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩（propiolate）、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-二酸、ヘキシン-1, 6-二酸、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 β -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩、及び他の塩が挙げられる。いくつかの実施形態において、医薬的に許容される酸付加塩としては、塩酸及び臭化水素酸などの鉱酸を用いて形成されるもの、並びにマレイン酸などの有機酸を用いて形成されるものが挙げられる。

10

20

【0048】

適切な塩基から誘導される医薬的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及び $N^+(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本開示はまた、本明細書に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定する。アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩の好適な非限定的例としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩が挙げられる。医薬的に許容される塩の更なる非限定的な例としては、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩などの、対イオンを用いて形成されるアンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンの塩が挙げられる。医薬的に許容される塩の他の好適な非限定的な例としては、ベシル酸塩及びグルコサミン塩が挙げられる。

30

【0049】

化合物が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、酸付加塩の溶液を塩基性化することによって得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基の場合、塩基化合物から酸付加塩を調製する従来の手順に従って、遊離塩基を適当な有機溶媒に溶解し、その溶液を酸で処理することにより、医薬的に許容される付加塩などの付加塩を生成することができる。当業者であれば、非毒性の医薬的に許容される付加塩を調製するために、過度な実験をすることなく使用することができる様々な合成方法論を認識するであろう。

【0050】

本開示の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、及び医薬的に許容される塩はまた、このような化合物を構成する1つ以上の原子に、非天然割合の原子同位体を含有し得る。例えば、 $-CD_3$ 、 $-CD_2H$ 又は $-CDH_2$ は、水素の代わりに1つ以上の重水素を含有する。例えば、化合物は、放射性同位体、例えば、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）又は炭素-14（ ^{14}C ）で放射性標識することができる。本開示の化合物の全ての同位体変種は、放射性であるか否かにかかわらず、本開示の範囲内に包含されることが意図される。

40

【0051】

本明細書で使用される場合、「任意選択的に置換された」は、句「置換又は非置換」と互換である。概して、「置換された」という用語は、所与の構造中の水素基を特定の置換基の基で置き換えることを指す。特に指示がない限り、「任意選択的に置換された」基は

50

、その基の各置換可能な位置に置換基を有し得、任意の所与の構造における2つ以上の位置が、特定の基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、その置換基は、全ての位置で同じか又は異なるかのいずれかであり得る。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。

【0052】

いくつかの実施形態において、置換基は、任意選択的に置換されたヘテロ原子及び任意選択的に置換された、任意選択的にヘテロー、任意選択的に環状の $C_1 \sim C_{18}$ ヒドロカルビルから独立して選択され、特に、任意選択的に置換された、任意選択的にヘテロー、任意選択的に環状の $C_1 \sim C_{18}$ ヒドロカルビルは、任意選択的に置換された、任意選択的にヘテロー、任意選択的に環状のアルキル、アルケニル若しくはアルキニル、又は任意選択的に置換された、任意選択的にヘテロー、任意選択的にアリールであり；並びに／又は任意選択的に置換されたヘテロ原子は、ハロゲン、任意選択的に置換されたヒドロキシル（アルコキシ、アリールオキシなど）、任意選択的に置換されたアシル（ホルミル、アルカノイル、カルバモイル、カルボキシル、アミドなど）、任意選択的に置換されたアミノ（アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミド、スルファミジルなど）、任意選択的に置換されたチオール（メルカプト、アルキルチオール、アリールチオールなど）、任意選択的に置換されたスルフィニル又はスルホニル（アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニルなど）、ニトロ、又はシアノである。

10

【0053】

いくつかの実施形態において、置換基は、0～3の範囲の数の、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $(=O)R'$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)NR'R''$ 、 $-OC(=O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(=O)R'$ 、 $-NR'-C(=O)NR'R''R'''$ 、 $-NR'R''R'''C(=O)NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(OR')R''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR'R''S(OR')R''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、パーフルオロ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ、及びパーフルオロ($C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され、0、1又は2個の置換基を有する基が特に好ましい。 R' 、 R'' 及び R''' は、各々独立して、水素、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル及びヘテロアルキル、1～3個のハロゲンで置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル及びヘテロアルキル、非置換アリール、1～3個のハロゲンで置換されたアリール、非置換アルキル、アルコキシ若しくはチオアルコキシ基、又はアリール($C_1 \sim C_4$ アルキル基を指す。 R' 及び R'' が同じ窒素原子に結合しているとき、それらは窒素原子と一緒に5員、6員又は7員の環を形成することができる。したがって、 $-NR'R''$ には、1-ピロリジニル及び4-モルホリニルが含まれる。アリール基が1，2，3，4-テトラヒドロナフタレニルであるとき、置換又は非置換 $C_3 \sim C_7$ スピロシクロアルキル基で置換されていてもよい。 $C_3 \sim C_7$ スピロシクロアルキル基は、「シクロアルキル」について本明細書で定義されるのと同じ様式で置換されていてもよい。

20

30

いくつかの実施形態において、置換基は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(=O)R'$ 、 $-C(=O)_2R'$ 、 $-C(=O)NR'R''$ 、 $-OC(=O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(=O)R'$ 、 $-NR'R''CO_2R'$ 、 $-NR'-S(OR')NR'R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-RSO-SO_2NR'R''$ 、 $-NR'R''SRQ$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、パーフルオロ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ及びパーフルオロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、 R' 及び R'' は、上で定義されるとおりである。

【0054】

いくつかの実施形態において、置換基は、置換若しくは非置換のヘテロ原子、置換若しくは非置換の0～3個のヘテロ原子含有 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_2$ アルキル）、置換若しくは非置換の0～3個のヘテロ原子含有 $C_2 \sim C_6$ アルケニル（例えば、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル）、置換又は非置換の0～3個のヘテロ原

50

子含有 $C_2 \sim C_6$ アルキニル（例えば、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル）、又は、置換若しくは非置換の 0 ～ 3 個のヘテロ原子含有 $C_6 \sim C_{14}$ アリール（例えば、 $C_5 \sim C_6$ アリール）から独立して選択され、各ヘテロ原子は、独立して、酸素、リン、硫黄、又は窒素である。

【0055】

いくつかの実施形態において、置換基は、アルデヒド基、アルジミン基、アルカノイルオキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルオキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アミン基、アゾ基、ハロゲン基、カルバモイル基、カルボニル基、カルボキサミド基、カルボキシル基、シアニル基、エステル基、ハロホルミル基、ヒドロペルオキシル基、ヒドロキシル基、イミン基、イソシアニド基、イソシアネート基、*N*-*tert*-ブトキシカルボニル基、硝酸塩基、ニトリル基、亜硝酸塩基、ニトロ基、ニトロソ基、リン酸塩基、ホスホノ基、スルフィド基、スルホニル基、スルホ基、スルフヒドリル基、チオール基、チオシアニル基、トリフルオロメチル基、及びトリフルオロメチルエーテル基 (OCF_3) から独立して選択される。

10

【0056】

好ましい置換基は、本明細書に開示され、表、構造、実施例、及び特許請求の範囲に例示されており、本開示の異なる化合物にわたって適用され得る。例えば、所与の化合物の置換基は、他の化合物と組み合わせて使用することができる。

【0057】

反応生成物を互いに、及び／又は出発物質から分離することが有利な場合がある。各工程又は一連の工程の所望の生成物は、当該分野で一般的な技術によって所望の均質度まで分離及び／又は精製（以下、分離）される。典型的には、このような分離は、多相抽出、溶媒若しくは溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、又はクロマトグラフィーを伴う。クロマトグラフィーは、例えば、逆相及び順相；サイズ排除；イオン交換；高圧、中圧及び低圧液体クロマトグラフィーの方法及び装置；小規模分析；模擬移動床（「SMB」）及び分取薄層クロマトグラフィー又は分取厚層クロマトグラフィー、並びに小規模薄層クロマトグラフィー及びフラッシュクロマトグラフィーの技術など、任意の多くの方法を伴い得る。当業者は、このような技術を適用して所望の分離を達成することができる。

20

【0058】

本開示において使用され得る好適な溶媒の非限定的な例としては、水、メタノール ($MeOH$)、エタノール ($EtOH$)、ジクロロメタンすなわち塩化メチレン (CH_2Cl_2)、トルエン、アセトニトリル ($MeCN$)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド ($DMSO$)、酢酸メチル ($MeOAc$)、酢酸エチル ($EtOAc$)、ヘプタン、酢酸イソプロピル ($IPAc$)、酢酸 *tert*-ブチル ($t-BuOAc$)、イソプロピルアルコール (IPA)、テトラヒドロフラン (THF)、2-メチルテトラヒドロフラン ($2-MeTHF$)、メチルエチルケトン (MEK)、*tert*-ブタノール、ジエチルエーテル (Et_2O)、メチル-*tert*-ブチルエーテル ($MTBE$)、1, 4-ジオキサン、及び *N*-メチルピロリドン (NMP) が挙げられる。

30

【0059】

本開示において使用され得る好適な塩基の非限定的な例としては、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU)、カリウム *tert*-ブトキシド ($KOtBu$)、炭酸カリウム (K_2CO_3)、*N*-メチルモルホリン (NMM)、トリエチルアミン (Et_3N ; TEA)、ジイソプロピル-エチルアミン ($i-Pr_2EtN$; $DIPEA$)、ピリジン、水酸化カリウム (KOH)、水酸化ナトリウム ($NaOH$)、水酸化リチウム ($LiOH$)、及びナトリウムメトキシド ($NaOMe$; $NaOCH_3$) が挙げられる。

40

【0060】

「対象」という用語は、ヒトを含む動物を指す。

【0061】

「治療有効量」という用語は、それが投与される所望の効果（例えば、疾患若しくは状

50

態の改善、疾患若しくは状態の重症度の軽減、並びに／又は疾患若しくは状態、例えば、ALS、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性脳損傷、糖尿病性神経障害、及びCIPNの進行の低減を生じる、化合物の量を指す。疾患又は状態は、軸索変性によって引き起こされ得る。治療有効量の正確な量は、治療の目的に応じて異なり、当業者であれば公知の技術を用いて確認できるであろう（例えば、Lloyd（1999）、The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compoundingを参照）。

【0062】

本明細書で使用される場合、用語「治療」及びその同義語は、疾患進行を遅延又は停止することを指す。本明細書で使用される「治療」及びその同義語には、以下：疾患若しくは状態又はその症状、例えば、ALS、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性脳損傷、糖尿病性神経障害、及びCIPNの完全寛解又は部分寛解、治癒、疾患若しくは状態のリスクの低下が含まれるが、これらに限定されない。疾患又は状態は、軸索変性によって引き起こされ得る。これらの症状のいずれかの重症度の改善又は軽減は、当該技術分野で公知の方法及び技術に従って評価することができる。

10

【0063】

「約」及び「およそ」という用語は、百分率などの数に関連して使用される場合、指定された数及び当業者によって認識される数の範囲（例えば、百分率の範囲、例えば、特定のポイント値に対して±10%の範囲）を含む。

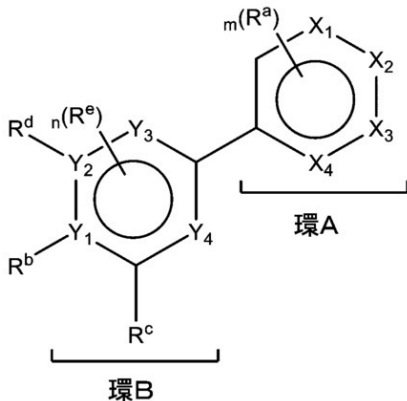
【0064】

20

II. 化合物及び組成物

第1の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式I：

【化6】



30

【式中、

環AにおけるX₁、X₂、X₃、及びX₄のうちの1つ又は2つは、Nであり、X₁、X₂、X₃、及びX₄のうちの残りは、Cであり；

環Bは、フェニルであるか、又は環BにおけるY₁、Y₂、Y₃、及びY₄のうちの1つ又は2つは、Nであり、Y₁、Y₂、Y₃、及びY₄のうちの残りは、Cであり；

40

R^aは、H、-OR^s、ハロゲン、-NR^pR^q、C₃~C₆シクロアルキル、CN、及びC₁~C₆アルキルから選択され、R^aのC₃~C₆シクロアルキル及びC₁~C₆アルキルは、ハロゲン、-OR^s、及び-NR^pR^qから選択される1~3個の基で任意選択的に置換されており、

R^cは、H、CN、-S(=O)_wNR^{p1}R^{q1}、-OR^s、ハロゲン、-NR^{p1}R^{q1}、並びにハロゲン、-OR^s、及び-NR^{p1}R^{q1}から選択される1~3個の基で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキルから選択され、但し、R^cは、CH₂OHではなく；

R^bは、存在しないか、又はH、ハロゲン、-C(=O)(C₁~C₆アルキル)、-NR^{p1}R^{q1}、-OR^s、並びにハロゲン、-OR^s、及び-NR^{p1}R^{q1}から選択さ

50

れる 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^d は、存在しないか、又は H、CN、 $-S(=O)_w N R^{P1} R^{Q1}$ 、 $-OR^S$ 、ハロゲン、 $-N R^{P1} R^{Q1}$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、並びにハロゲン、 $-OR^S$ 、及び $-N R^{P1} R^{Q1}$ から選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、但し、 R^d は、 CH_2OH ではなく；

R^b 及び R^c は、一緒になって、任意選択的に置換された 5 ～ 7 員の複素環又は芳香族複素環を形成してもよく；

R^b 及び R^d は、一緒になって、任意選択的に置換された 5 ～ 7 員の複素環又は芳香族複素環を形成してもよく；

R^e は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-OR^S$ 、及び $-N R^{P1} R^{Q1}$ から選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^S は、出現毎に、H、フェニル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、該 R^S のフェニル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルは、各々、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ から選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換されており；

R^P 及び R^Q は、出現毎に、水素、フェニル、9 ～ 10 員アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_4$ から独立して選択され、該 R^P 及び R^Q のフェニル、9 ～ 10 員アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルは、各々、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換されており；

R^{P1} 及び R^{Q1} は、出現毎に、水素、 $-CO(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、該 R^{P1} 及び R^{Q1} の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルは、各々、1 ～ 3 個のハロゲンで任意選択的に置換されており；

m は、0、1、2、及び 3 から独立して選択される整数であり；

n は、0、1、及び 2 から独立して選択される整数であり；

w は、1 及び 2 から選択される整数である」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩である。

【0065】

本明細書に開示される置換基の組み合わせは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。省略形の場合、又は慣例に従って、特定の原子（例えば、炭素原子 C 又は窒素原子 N）に結合した特定の水素原子は、化学構造、式、又は記号では具体的には示されていない；水素原子は、特定の原子（例えば、C 又は N）の原子価が満たされる程度まで存在すると見なされる。

【0066】

第 2 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は本開示の医薬的に許容される塩では、環 A は、ピリジニル基、ピリミジニル基、又はピリダジニル基であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

【0067】

第 3 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は本開示の医薬的に許容される塩では、環 B は、フェニル基、又はピリジニル基（ Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 のうちの 1 つは、N であり、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 の残りは、C である）である。本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されて

10

20

30

40

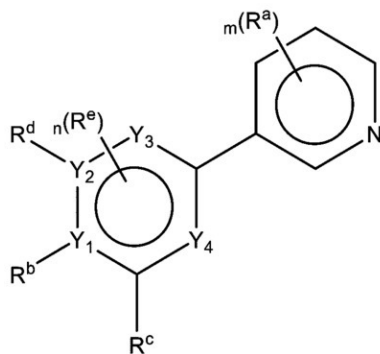
50

いるとおりである。

【 0 0 6 8 】

第 4 の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式 I I a :

【 化 7 】



式 IIa

10

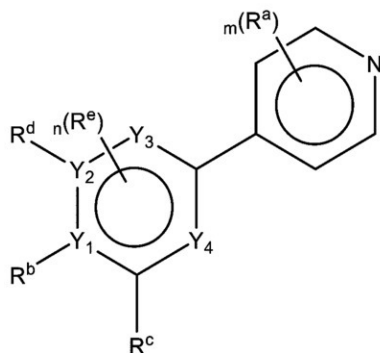
の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の可変要素は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

20

【 0 0 6 9 】

第 5 の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式 I I b :

【 化 8 】



式 IIb

30

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の可変要素は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

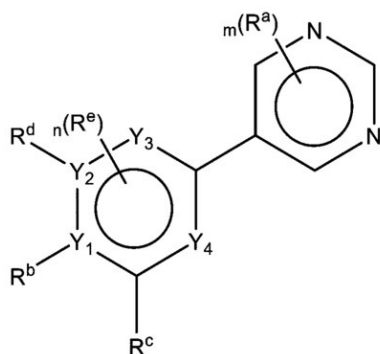
40

【 0 0 7 0 】

第 6 の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式 I I c :

50

【化 9】



式IIc

10

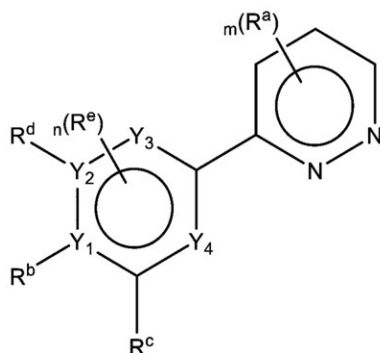
の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0071】

第7の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式IIId:

【化10】

20



式IIId

30

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

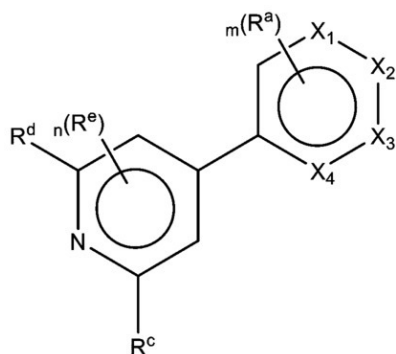
【0072】

第8の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式IIIIa:

40

50

【化 1 1】



式IIIa

10

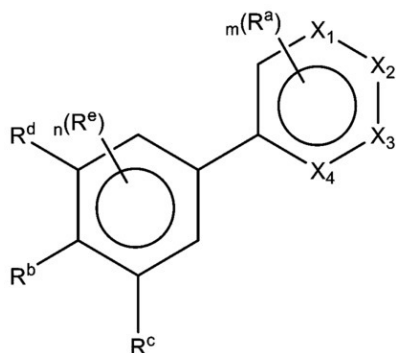
の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0073】

第9の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式IIIb：

【化 1 2】

20



式IIIb

30

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

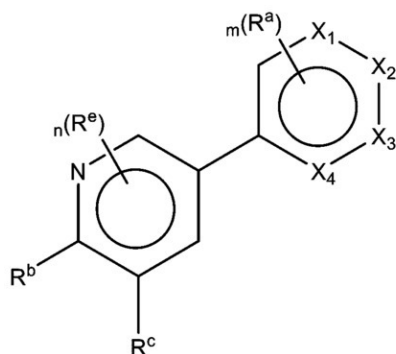
【0074】

第10の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式IIIc：

40

50

【化 1 3】



式IIIc

10

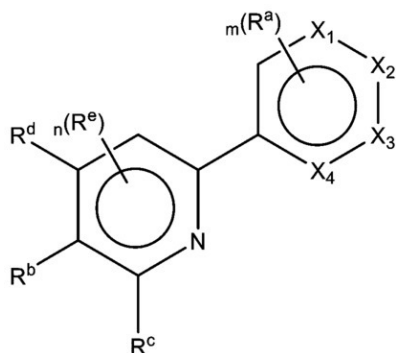
の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0075】

第11の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式III d：

【化 1 4】

20



式III d

30

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

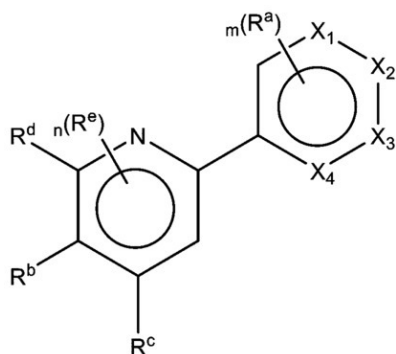
【0076】

第12の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式III e：

40

50

【化 1 5】



式IIIe

10

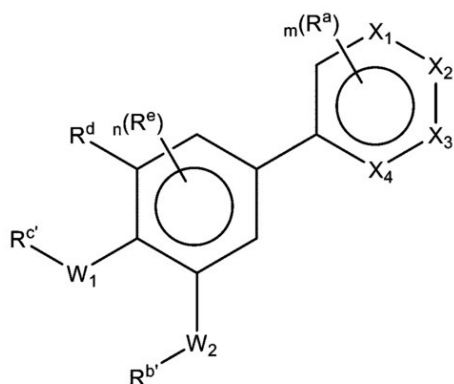
の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0077】

第13の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式III f：

【化 1 6】

20



式III f

30

〔式中、 W_1 及び W_2 は、各々、NH 及び O から独立選択され；

W_1 が O である場合、 $R^{c'}$ は、H、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、該 $R^{c'}$ の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルは、各々、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) から選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており；

W_1 が NH である場合、 $R^{c'}$ は、水素、 $-CO$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2CH_3$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、 $R^{c'}$ の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルは、各々、1～3個のハロゲンで任意選択的に置換されており；

40

W_2 が O である場合、 $R^{b'}$ は、H、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、該 $R^{b'}$ の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルは、各々、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) から選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており；

W_2 が NH である場合、 $R^{b'}$ は、水素、 $-CO$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2CH_3$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、 $R^{b'}$ の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルは、各々、1～3個のハロゲンで任意選択的に置換されている〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、

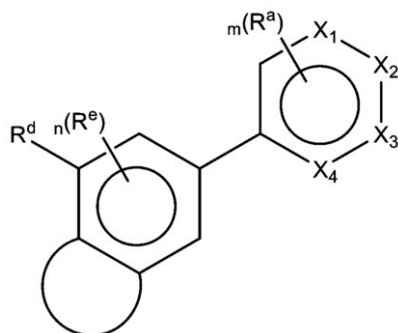
50

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0078】

第14の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式IVa：

【化17】



式IVa

10

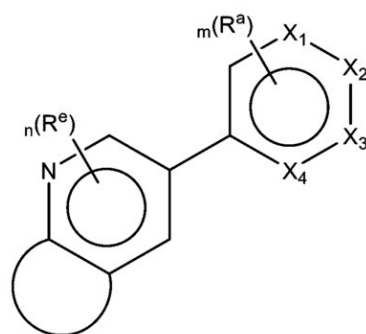
【式中、 R^b 及び R^c は、一緒になって、任意選択的に置換された5～7員の複素環又は芳香族複素環を形成する】の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

20

【0079】

第15の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式IVb：

【化18】



IVb

30

【式中、 R^b 及び R^c は、一緒になって、任意選択的に置換された5～7員の複素環又は芳香族複素環を形成する】の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

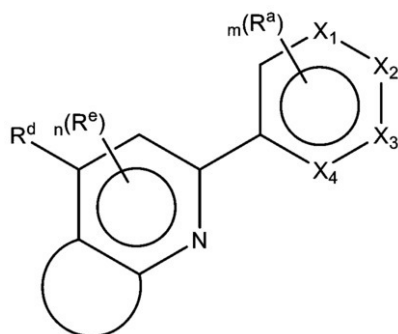
40

【0080】

第16の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式IVc：

50

【化 1 9】



式IVc

10

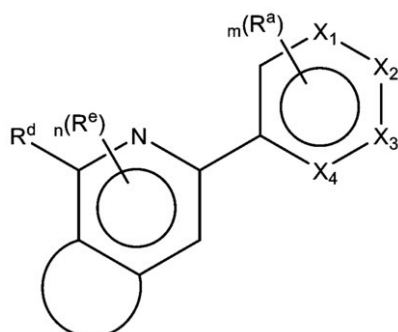
〔式中、 R^b 及び R^c は、一緒になって、任意選択的に置換された 5 ～ 7 員の複素環又は芳香族複素環を形成する〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

【0081】

第 17 の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式 I V d :

【化 2 0】

20



式IVd

30

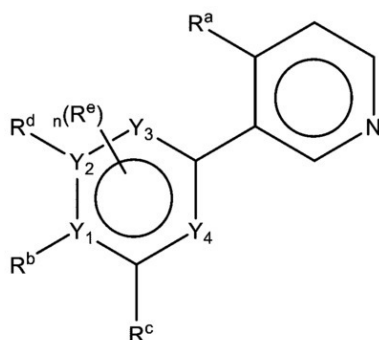
〔式中、 R^b 及び R^c は、一緒になって、任意選択的に置換された 5 ～ 7 員の複素環又は芳香族複素環を形成する〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

【0082】

第 18 の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式 V a :

【化 2 1】

40



式Va

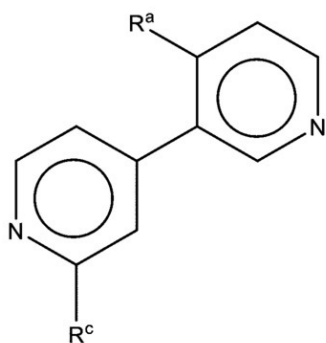
50

〔式中、 R^a は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0083】

第19の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式VIa：

〔化22〕



式VIa

10

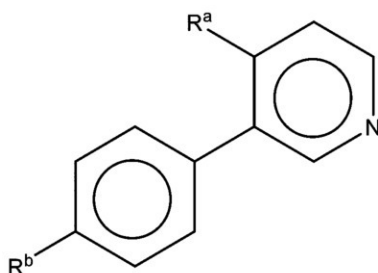
〔式中、 R^c は、 $-OR^s$ である〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

20

【0084】

第20の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式VIb：

〔化23〕



式VIb

30

〔式中、 R^b は、 $-OR^s$ である〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

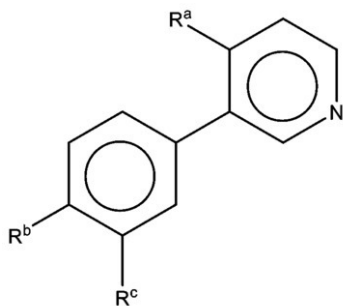
40

【0085】

第21の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式VIc：

50

【化 2 4】



式VIc

10

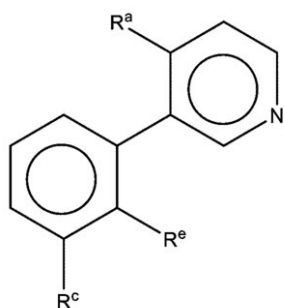
〔式中、 R^b は、 $-OR^s$ であり； R^c は、ハロゲン、 $-OR^s$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0086】

第22の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式VI d：

【化 2 5】

20



式VI d

30

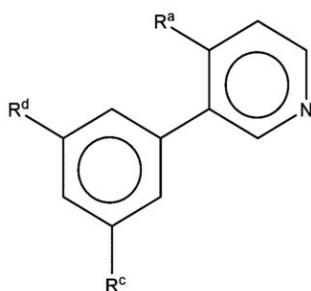
〔式中、 R^c は、 $-OR^s$ であり； R^e は、ハロゲンから選択される〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0087】

第23の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式VI e：

【化 2 6】

40



式VI e

〔式中、 R^c 及び R^d は、各々、 $-OR^s$ 及びハロゲンから独立して選択される〕の化

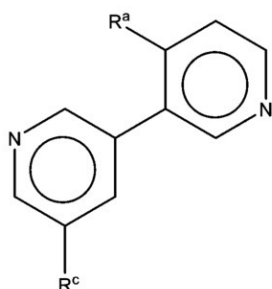
50

合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0088】

第24の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式VIf:

【化27】



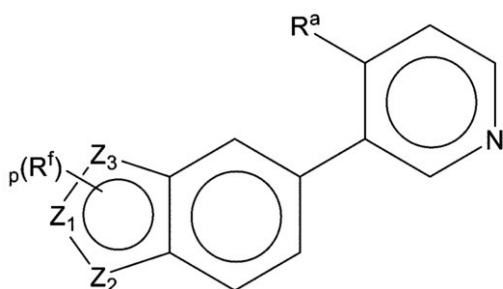
式VIf

〔式中、 R^c は、 $-OR^s$ 及びハロゲンから選択される〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0089】

第25の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式VIIa:

【化28】

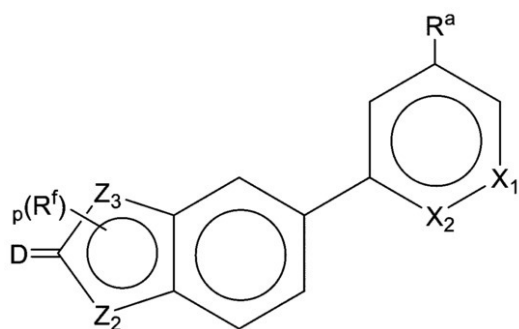


式VIIa

〔式中、 R^a は、 H 、 $-OR^s$ 、ハロゲン、 $-NR^pR^q$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 CN 、並びにハロゲン、 $-OR^s$ 、及び $-NR^pR^q$ から選択される1~3個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、 R^p 及び R^q は、出現毎に、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル、9~10員アリール、5~10員ヘテロアリールから独立して選択され、該 R^p 及び R^q のフェニル、9~10員アリール、及び5~10員ヘテロアリールは、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、ハロゲン、 OH 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される1~3個の基で任意選択的に置換され； R^f は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、及び CN から選択され、 p は、0、1、及び2から選択される整数であり； Z_1 、 Z_2 、及び Z_3 の1つ、2つ、又は3つは N であり、 Z_1 、 Z_2 、及び Z_3 の1つ又は2つが N である場合、 Z_1 、 Z_2 、及び Z_3 の残りは C である〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0090】

第 26 の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式 V I I b :
【化 29】

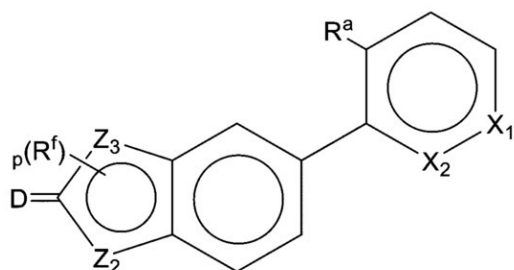


式 VIIb

〔式中、 R^a は、 H 、 $-OR^s$ 、ハロゲン、 $-NR^pR^q$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 CN 、並びにハロゲン、 $-OR^s$ 、及び $-NR^pR^q$ から選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、 R^p 及び R^q は、出現毎に、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル、9 ～ 10 員アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリールから独立して選択され、該 R^p 及び R^q のフェニル、9 ～ 10 員アリール、及び 5 ～ 10 員ヘテロアリールは、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、ハロゲン、 OH 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換され； R^f は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、及び $=O$ から選択され、 p は、0、1、及び 2 から選択される整数であり； Z_2 及び Z_3 は、各々、 O 、 N 、 S 、及び C から独立して選択され、 Z_2 及び Z_3 のうち少なくとも 1 つは、ヘテロ原子であり； D は、 O 、 S 、及び NH から選択され； X_1 及び X_2 のうちの 1 つ又は 2 つは、 N である〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

【0091】

第 27 の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式 V I I c :
【化 30】



式 VIIc

〔式中、 R^a は、 H 、 $-OR^s$ 、ハロゲン、 $-NR^pR^q$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 CN 、並びにハロゲン、 $-OR^s$ 、及び $-NR^pR^q$ から選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、 R^p 及び R^q は、出現毎に、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル、9 ～ 10 員アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリールから独立して選択され、該 R^p 及び R^q のフェニル、9 ～ 10 員アリール、及び 5 ～ 10 員ヘテロアリールは、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、ハロゲン、 OH 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される 1 ～ 3 個の基

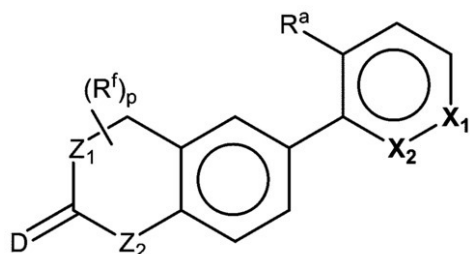
で任意選択的に置換され； R^f は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、及び $=O$ から選択され、 p は、0、1、及び2から選択される整数であり； Z_2 及び Z_3 は、各々、O、N、S、及びCから独立して選択され、 Z_2 及び Z_3 のうち少なくとも1つは、ヘテロ原子であり； D は、O、S、及びNHから選択され； X_1 及び X_2 のうちの1つ又は2つは、Nである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0092】

第28の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式VIIc：

10

【化31】



式VIIId

20

〔式中、 R^a は、H、 $-OR^s$ 、ハロゲン、 $-NRP R^q$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、CN、並びにハロゲン、 $-OR^s$ 、及び $-NRP R^q$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、 R^p 及び R^q は、出現毎に、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル、9～10員アリール、5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、該 R^p 及び R^q のフェニル、9～10員アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、ハロゲン、OH、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される1～3個の基で任意選択的に置換され； R^f は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、及び $=O$ から選択され、 p は、0、1、及び2から選択される整数であり； Z_1 及び Z_2 は、各々、O、N、S、及びCから独立して選択され、 Z_1 及び Z_2 のうち少なくとも1つは、ヘテロ原子であり； D は、O、NH、及びSから選択され； X_1 及び X_2 のうちの1つ又は2つは、Nである〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

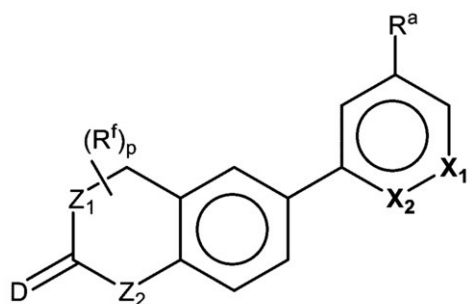
30

【0093】

第29の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式VIIe：

【化32】

40



式VIIe

50

〔式中、ハロゲン、 $-OR^S$ 、及び $-NR^P R^Q$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換される、H、 $-OR^S$ 、ハロゲン、 $-NR^P R^Q$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、CN、及び $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^P 及び R^Q 、出現毎に、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル、9～10員アリール、5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、 R^P 及び R^Q のフェニル、9～10員アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、ハロゲン、OH、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される1～3個の基で任意選択的に置換され； R^f は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、及び $=O$ から選択され、 p は、0、1、及び2から選択される整数であり； Z_1 及び Z_2 は、各々、O、N、S、及びCから独立して選択され、 Z_1 及び Z_2 のうち少なくとも1つは、ヘテロ原子であり；Dは、O、NH、及びSから選択され； X_1 及び X_2 のうちの1つ又は2つは、Nである〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

10

【0094】

第30の実施形態において、化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は本開示の医薬的に許容される塩では、 R^a は、H、 $-OR^S$ 、ハロゲン、 $-NR^P R^Q$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、CN、並びにハロゲン、 $-OR^S$ 、及び $-NR^P R^Q$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、 R^S は、出現毎に、H、フェニル、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され、 R^P 及び R^Q は、出現毎に、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル、9～10員アリール、5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、該 R^P 及び R^Q のフェニル、9～10員アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、ハロゲン、OH、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される1～3個の基で任意選択的に置換され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

20

30

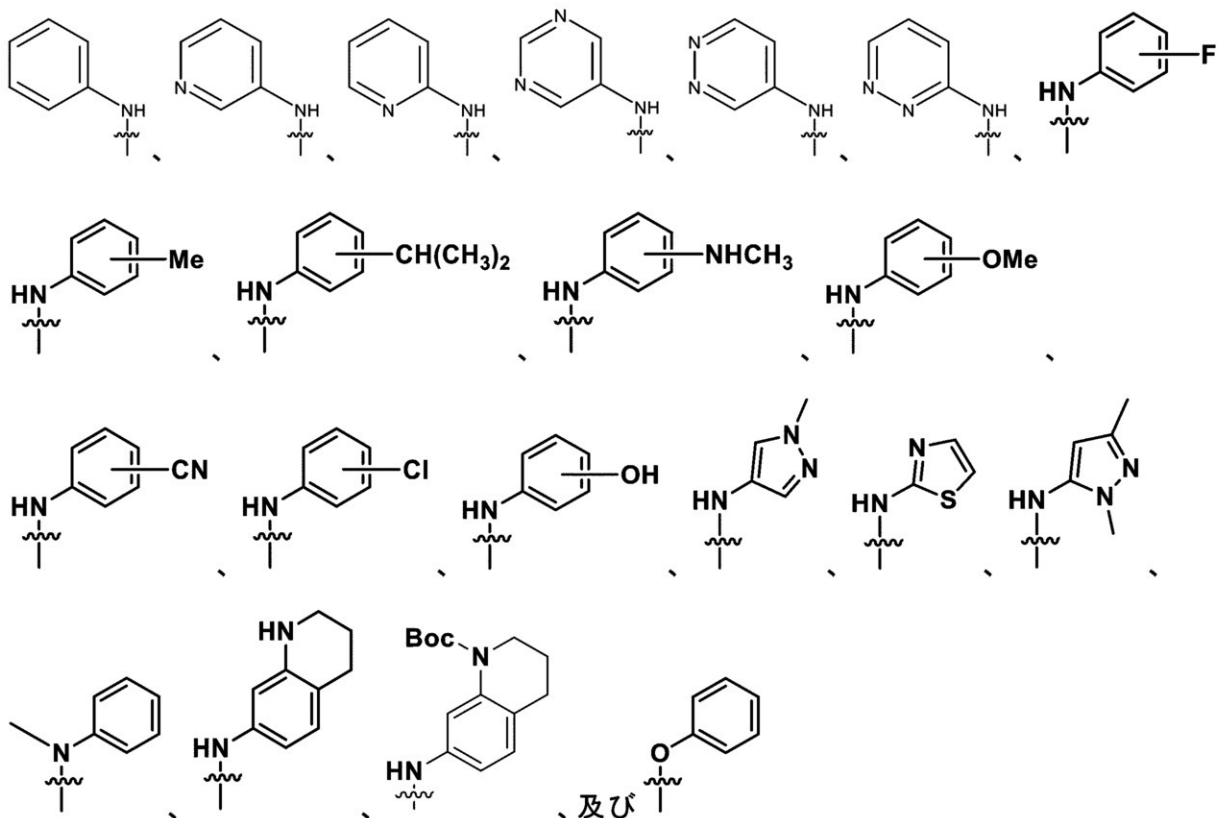
【0095】

第31の実施形態において、化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は本開示の医薬的に許容される塩では、 R^a は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、CN、Cl、OH、 NH_2 、 $-NHCH_3$ 、並びに

40

50

【化 3 3】



10

20

から選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0096】

第32の実施形態において、化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は本開示の医薬的に許容される塩では、 R^b は、存在しないか、又はH、ハロゲン、 $-C(=O)(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-NR^{p1}R^{q1}$ 、 $-OR^s$ 、並びにハロゲン及び $-NR^{p1}R^{q1}$ から選択される1～2個の基で置換される任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され； R^s は、出現毎に、H、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され、 R^{p1} 及び R^{q1} は、出現毎に、水素及び任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

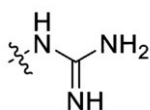
30

【0097】

第33の実施形態において、化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は本開示の医薬的に許容される塩では、 R^b は、H、メチル、 CH_2NH_2 、 $-C(=O)CH_3$ 、 NH_2 、F、Br、OH、及び

40

【化 3 4】



から選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0098】

第34の実施形態において、化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は本開示の医薬的に許容される塩では、 R^c は、H、CN、 $-S(=O)_wNR^{p1}R^{q1}$ 、 $-OR^s$ 、ハロゲン、 $-NR^{p1}R^{q1}$ 、並びにハロゲン及

50

び $-NR^P R^Q$ から選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、 R^S は、出現毎に、H 及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され、 R^P 及び R^Q は、出現毎に、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

【0099】

第 35 の実施形態において、化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は本開示の医薬的に許容される塩では、 R^C は、H、メチル、エチル、 CHF_2 、 CF_3 、F、Cl、Br、 NH_2 、OH、 OCH_3 、CN、及び $-S(=O)_2NH_2$ から選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

10

【0100】

第 36 の実施形態において、化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は本開示の医薬的に許容される塩では、 R^d は、H、CN、 $-S(=O)_wNR^P R^Q$ 、 $-OR^S$ 、ハロゲン、 $-NR^P R^Q$ 、並びにハロゲン及び $-NR^P R^Q$ から選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、 R^S は、出現毎に、H 及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され、 R^P 及び R^Q は、出現毎に、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

20

【0101】

第 37 の実施形態において、化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は本開示の医薬的に許容される塩では、 R^d は、H、メチル、エチル、 CHF_2 、 CF_3 、F、Cl、Br、 NH_2 、OH、 OCH_3 、CN、及び $-S(=O)_2NH_2$ から選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

【0102】

第 38 の実施形態において、化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は本開示の医薬的に許容される塩では、 R^e は、H、ハロゲン、並びにハロゲン及び $-NH_2$ から選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

30

【0103】

第 39 の実施形態において、化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は本開示の医薬的に許容される塩では、 R^e は、H、メチル、F、及び Cl から選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

40

【0104】

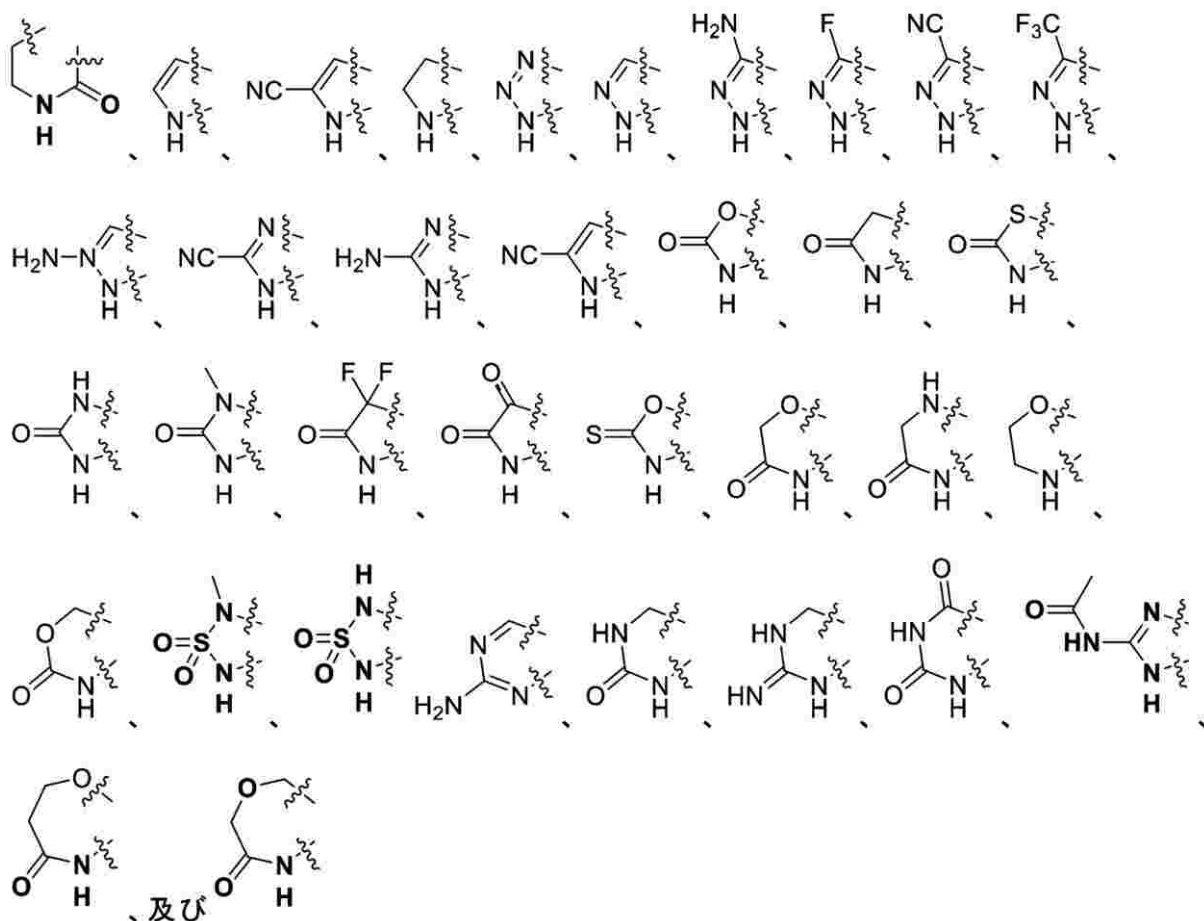
第 40 の実施形態において、化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は本開示の医薬的に許容される塩では、 R^b 及び R^c 、又は R^b 及び R^d は、一緒になって、CN、ハロゲン、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NH$ 、ハロゲン及び $-NR^P R^Q$ から選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される、1～2 個の基で任意選択的に置換される 5 員～7 員の複素環又は芳香族複素環を形成し、 R^P 及び R^Q は、出現毎に、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $-C(=O)C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

50

【0105】

第41の実施形態において、化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は本開示の医薬的に許容される塩では、 R^b 及び R^c 、又は R^b 及び R^d は、一緒になって、以下：

【化35】



10

20

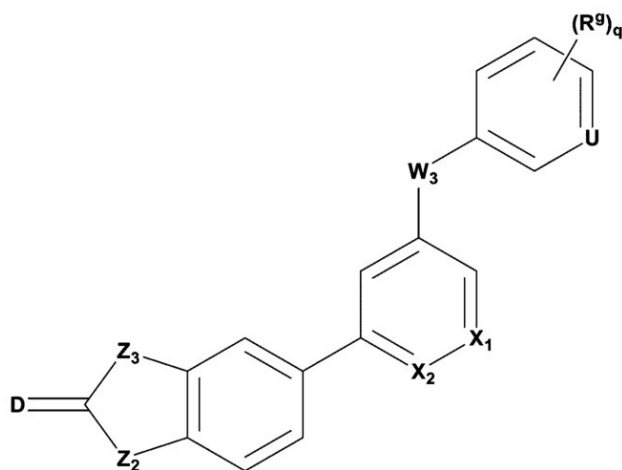
30

から選択される構造を形成し；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての可変要素は、先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0106】

第42の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式VIIIa：

【化36】



式VIIIa

40

50

〔式中、 R^g は、出現毎に、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CN 、 OH 、 $-O$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、ハロゲンから選択され、 q は、0、1、及び2から選択される整数であり； Z_1 及び Z_2 は、各々、 O 、 NH 、 S 、及び CH_2 から独立して選択され、 Z_2 及び Z_3 のうち少なくとも1つは、ヘテロ原子であり； D は、 O 及び S から選択され； X_1 及び X_2 のうちの1つ又は2つは、 N であり； U は、 C 又は N であり； W_3 は、 O 又は NH である〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩である。

【0107】

ある特定の実施形態において、本開示の少なくとも1つの化合物は、表1に描写される化合物1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される。

10

【0108】

20

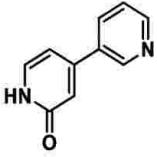
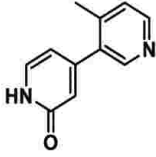
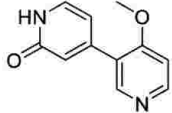
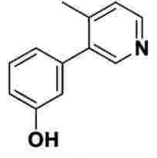
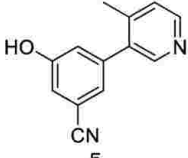
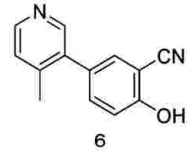
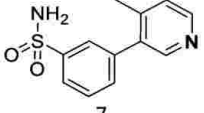
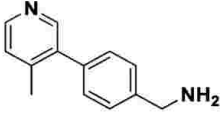
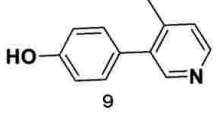
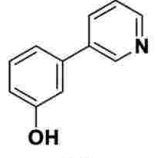
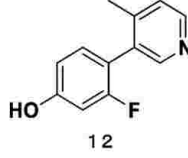
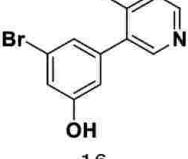
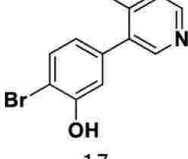
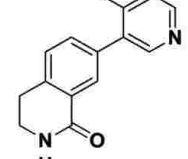
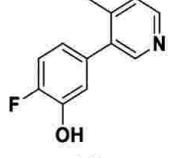
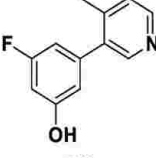
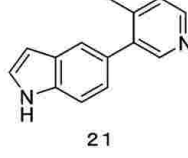
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 化合物 1 ~ 120

 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 15
 16	 17	 18
 19	 20	 21

10

20

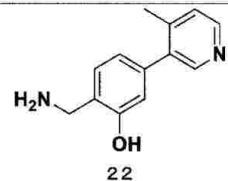
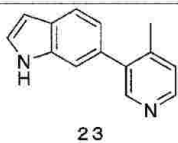
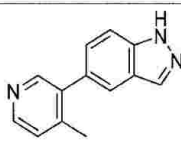
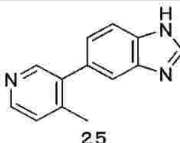
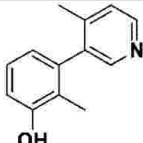
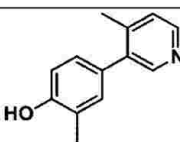
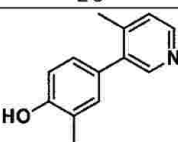
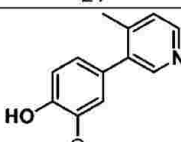
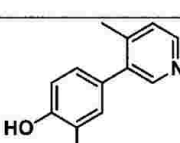
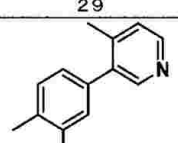
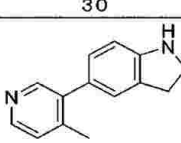
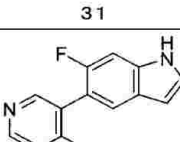
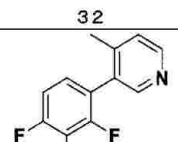
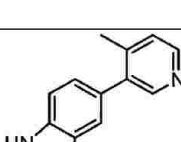
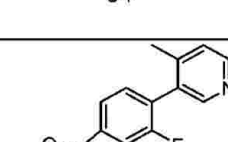
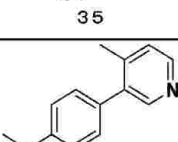
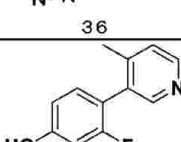
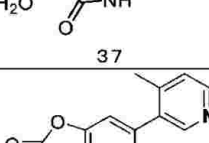
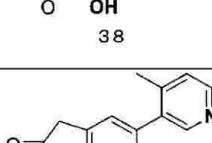
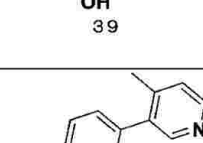
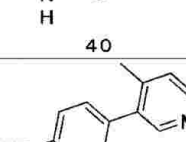
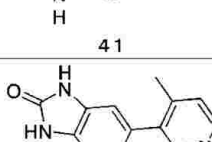
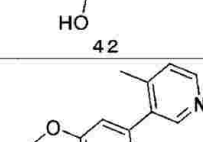
30

40

50

【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

 22	 23	 24
 25	 26	 27
 28	 29	 30
 31	 32	 33
 34	 35	 36
 37	 38	 39
 40	 41	 42
 43	 44	 45

10

20

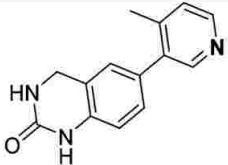
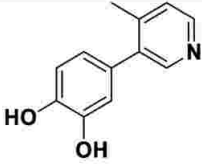
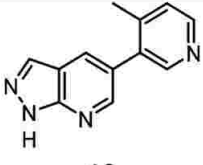
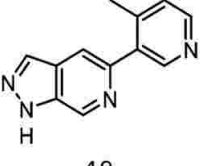
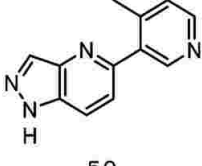
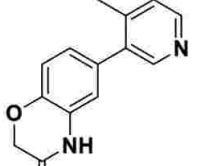
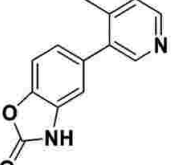
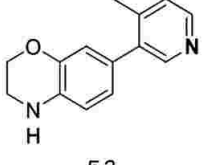
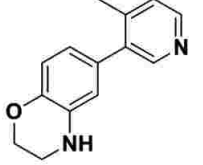
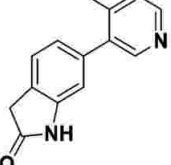
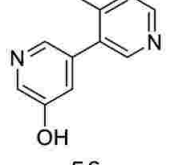
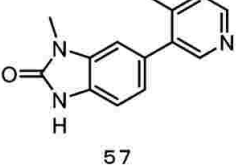
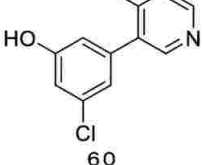
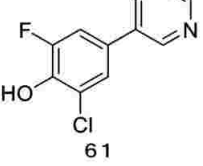
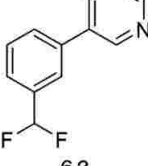
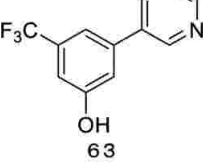
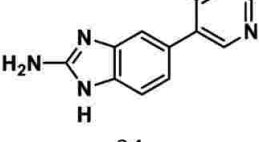
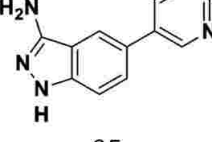
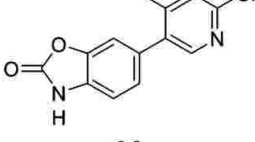
30

40

50

【表 1 - 3】

(表 1 の続き)

 46	 47	 48
 49	 50	 51
 52	 53	 54
 55	 56	 57
 58	 59	 60
 61	 62	 63
 64	 65	 66

10

20

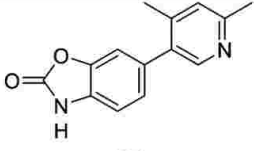
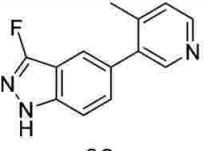
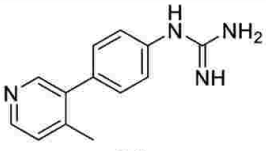
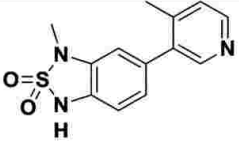
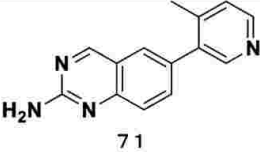
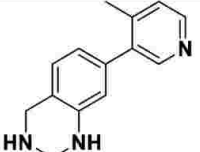
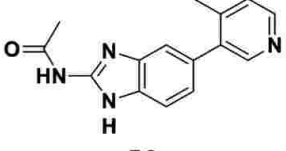
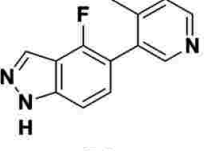
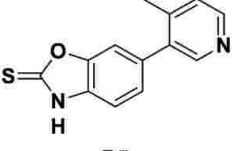
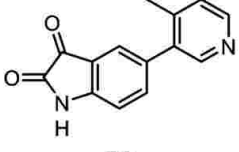
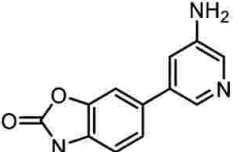
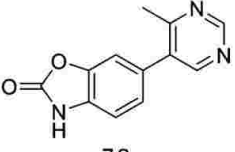
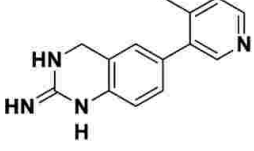
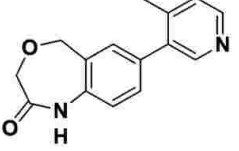
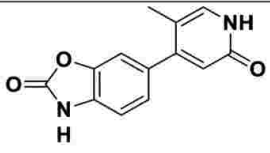
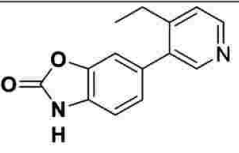
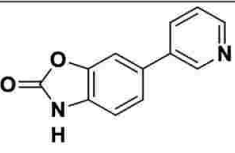
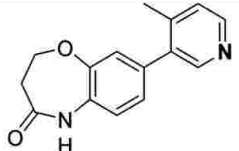
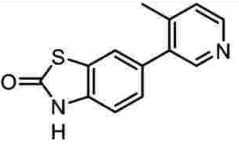
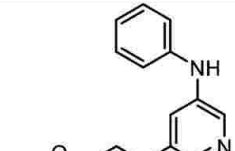
30

40

50

【表 1 - 4】

(表 1 の続き)

 67	 68	 69
 70	 71	 72
 73	 74	 75
 76	 77	 78
 79	 80	 81
 82	 83	 84
 85	 86	 87

10

20

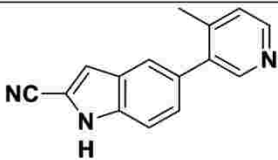
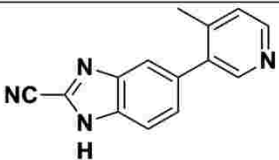
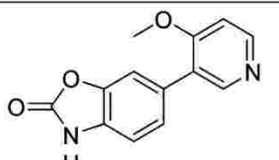
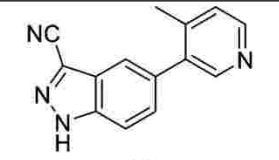
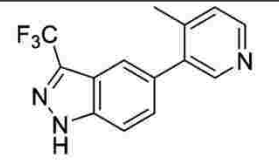
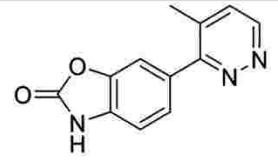
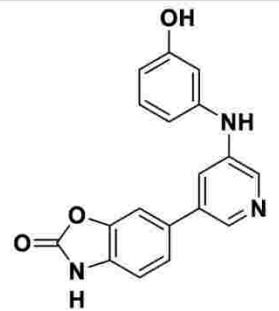
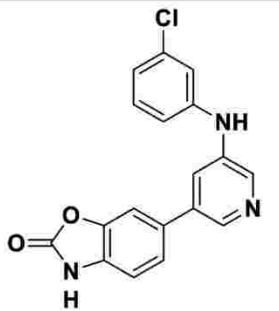
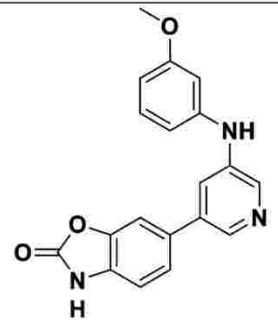
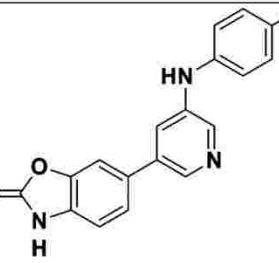
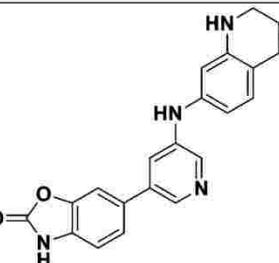
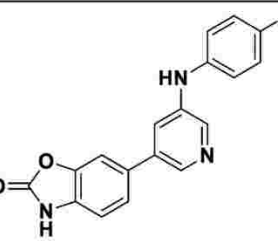
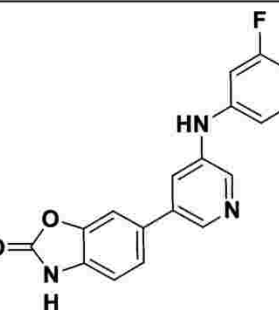
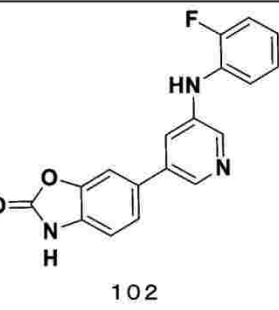
30

40

50

【表 1 - 5】

(表 1 の続き)

 88	 89	 90
 91	 92	 93
 94	 95	 96
 97	 98	 99
 100	 101	 102

10

20

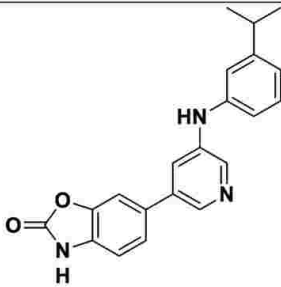
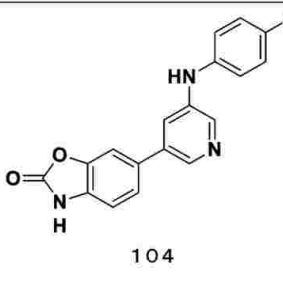
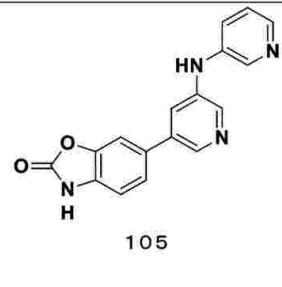
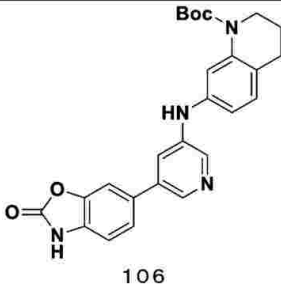
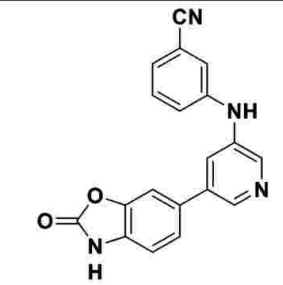
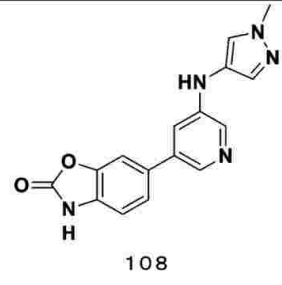
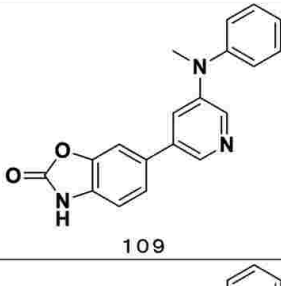
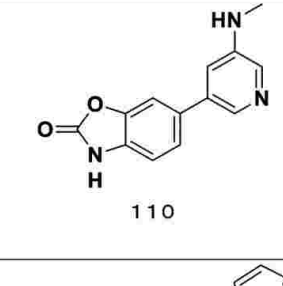
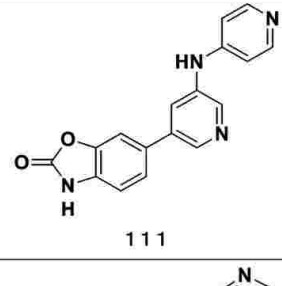
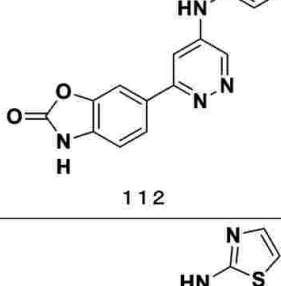
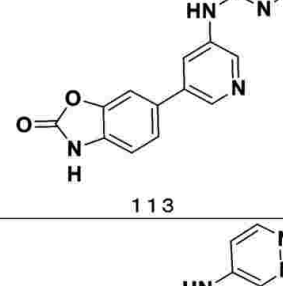
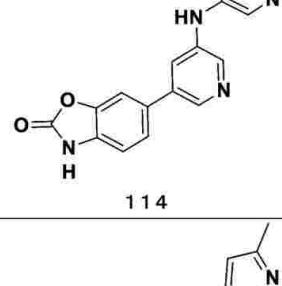
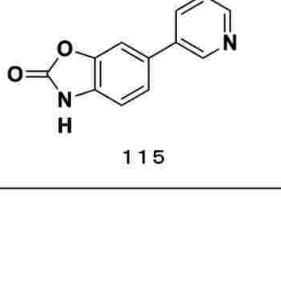
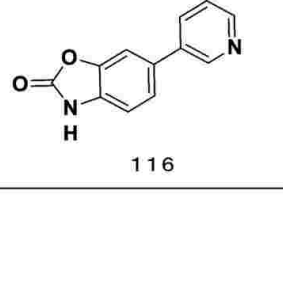
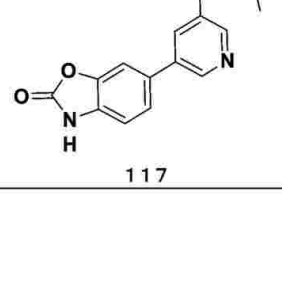
30

40

50

【表 1 - 6】

(表 1 の続き)

 103	 104	 105
 106	 107	 108
 109	 110	 111
 112	 113	 114
 115	 116	 117

10

20

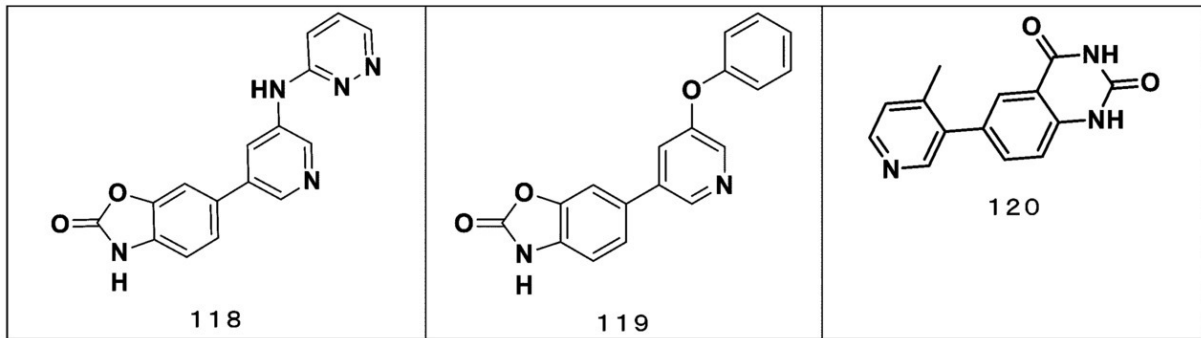
30

40

50

【表 1 - 7】

(表 1 の続き)



10

【0109】

本開示の別の態様は、本明細書に開示される式の化合物、化合物 1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される少なくとも 1 つの化合物と、少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体と、を含む、医薬組成物を提供する。

【0110】

いくつかの実施形態において、医薬的に許容される担体は、医薬的に許容されるビヒクル及び医薬的に許容されるアジュバントから選択される。いくつかの実施形態において、医薬的に許容される担体は、医薬的に許容される充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、及び滑沢剤から選択される。

20

【0111】

本開示の医薬組成物は、組み合わせ療法において使用することができることも理解されるであろう：すなわち、本明細書に記載の医薬組成物は、追加の活性医薬剤を更に含むことができる。あるいは、本明細書に開示される式の化合物、化合物 1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される化合物を含む医薬組成物は、別個の組成物として、追加の活性医薬剤を含む組成物と同時に、その前に、又はその後に投与することができる。

30

【0112】

いくつかの実施形態において、医薬的に許容される担体は、アジュバント及びビヒクルから選択され得る。本明細書で使用される医薬的に許容される担体は、例えば、所望の特定の剤形に好適な、ありとあらゆる溶媒、希釈剤、他の液体ビヒクル、分散剤、懸濁剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤、乳化剤、防腐剤、固体結合剤、及び滑沢剤から選択することができる。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 及び Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York は、医薬組成物を製剤化する際に使用される種々の担体及びその調製のための公知の技術を開示している。任意の従来の担体は、例えば、任意の望ましくない生物学的効果を生じる、又はそうでなければ、医薬組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することによって、本開示の化合物と不適合である場合を除いて、その使用が、本開示の範囲内であると考えられる。好適な医薬的に許容される担体の非限定的な例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、及びソルビン酸カリウムなど）、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、及び電解質（プロタミンスルフェート、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、及び亜鉛塩など）、コロイ

40

50

ダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンブロックポリマー、羊毛脂、糖（ラクトース、グルコース、及びスクロースなど）、デンプン（トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなど）、セルロース及びその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及びセルロースアセテートなど）、トラガント末、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤（カカオバター及び坐剤ワックスなど）、油（例えば、落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブオイル、トウモロコシ油、及びダイズ油など）、グリコール（プロピレングリコール及びポリエチレングリコールなど）、エステル（エチルオレエート及びエチルラウレートなど）、寒天、緩衝剤（水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなど）、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張生理食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝液、非毒性適合性潤滑剤（ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなど）、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤、及び酸化防止剤が挙げられる。

10

【0113】

本明細書に開示される式の化合物、化合物1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される化合物、又は本明細書に開示される医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、トロチ剤、糖衣錠、顆粒剤及び散剤などの固体剤形で、又はエリキシル剤、シロップ剤、乳剤、分散剤及び懸濁剤などの液体剤形で経口投与することができる。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、分散液、懸濁液又は溶液などの無菌液体剤形で非経口投与することもできる。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩を投与するために、局所投与用の軟膏、クリーム、滴剤、経皮パッチ又は散剤として、眼投与用の眼科用溶液又は懸濁液製剤、例えば点眼剤として、吸入又は鼻腔内投与用のエアロゾルスプレー又は粉末組成物として、あるいは直腸又は膣内投与用のクリーム、軟膏、スプレー又は坐剤として、他の剤形を使用することもできる。

20

【0114】

本明細書に開示される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、及び／又は前述のものの医薬的に許容される塩と、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などの粉末担体とを含有するゼラチンカプセルも使用することができる。同様の希釈剤を使用して圧縮錠剤を製造することができる。錠剤及びカプセルの両方は、徐放性製品として製造することができる。圧縮錠剤には、不快な味をマスキングして錠剤を大気から保護するために糖衣コーティング又はフィルムコーティングを施したり、胃腸管内で選択的に崩壊するように腸溶コーティングを施したりすることができる。

30

【0115】

経口投与用の液体剤形は、患者の受容性を高めるために、着色剤及び香味剤から選択される少なくとも1つの薬剤を更に含み得る。

【0116】

概して、水、好適な油、生理食塩水、デキストロース（グルコース）水溶液、及び関連する糖溶液、並びにプロピレングリコール又はポリエチレングリコールなどのグリコールは、非経口溶液に適した担体の例であり得る。非経口投与用の溶液は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物の水溶性塩、少なくとも1つの好適な安定化剤、及び必要に応じて少なくとも1つの緩衝物質を含み得る。単独又は組み合わせた亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、又はアスコルビン酸などの抗酸化剤は、好適な安定化剤の例であり得る。好適な安定化剤の例として、クエン酸及びその塩並びにEDTAナトリウムも、使用することができる。更に、非経口溶液は、例えば、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン及びプロピルパラベン、並びにクロロブタノールから選択される少なくとも1つの保存剤を更に含み得る。

40

50

【0117】

医薬的に許容される担体は、例えば、組成物の活性成分と適合性があり（いくつかの実施形態において、活性成分を安定化させることができ）、治療される対象に有害でない担体から選択される。例えば、シクロデキストリン（本明細書に開示される少なくとも1つの化合物及び／又は少なくとも1つの医薬的に許容される塩と特異的でより可溶性の複合体を形成することができる）などの可溶化剤を、活性成分の送達のための医薬賦形剤として利用することができる。他の担体の例としては、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、及びD & C Yellow # 10などの顔料が挙げられる。好適な医薬的に許容される担体については、Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osolに記載されている。

10

【0118】

吸入による投与の場合、本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、加圧パック又はネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で都合よく送達され得る。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、製剤化され得る粉末として送達することもでき、粉末組成物は、吹送粉末吸入装置を用いて吸入することができる。吸入のための例示的な送達系の1つは、定量吸入（MDI）エアロゾルであり得、これは、例えば、フルオロカーボン及び炭化水素から選択される少なくとも1つの好適な噴射剤中の、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の懸濁液又は溶液として製剤化され得る。

20

【0119】

眼投与の場合、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩が、化合物が眼の角膜及び内部領域に浸透することを可能にするのに十分な期間、眼表面と接触して維持されるように、適切な眼科用ビヒクル中の適切な重量パーセントの本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の溶液又は懸濁液を用いて、眼科用調製物を製剤化することができる。

【0120】

本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の投与に有用な医薬剤形としては、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、錠剤、非経口注射剤、及び経口懸濁剤が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、当技術分野で公知の制御放出又は持続放出組成物の形態であり得る。

30

【0121】

「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物に対する単位剤形として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、好適な医薬賦形剤と関連して、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性物質を含有する。典型的な単位剤形としては、液体組成物の場合は予め充填され、予め測定されたアンプル若しくはシリンジ、又は固体組成物の場合には丸剤、錠剤、カプセル剤、ドロップ剤などが挙げられる。このような組成物において、活性物質は、通常、約0.1～約50重量%、又は好ましくは約1～約40重量%の範囲の成分であり、残りは、所望の投与形態を形成するのに役立つ種々のビヒクル又は担体及び加工助剤である。単位用量製剤は、好ましくは1単位あたり約5、10、25、50、100、250、500、又は1,000mgである。特定の実施形態において、単位剤形は、少なくとも6、9又は12個の単位剤形のシートを含むブリスターパックなどの、連続使用に適合したマルチパックにパッケージングされる。

40

【0122】

いくつかの実施形態において、単位カプセルは、標準的なツーピース硬ゼラチンカプセルの各々に、例えば、100ミリグラムの粉末の本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩、150ミリグラムのラクトース、5

50

0 ミリグラムのセルロース、及び 6 ミリグラムのステアリン酸マグネシウムを充填することによって調製することができる。

【0123】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩と、ダイズ油、綿実油、又はオリーブ油などの消化性油との混合物を調製し、容積式ポンプによってゼラチンに注入して、100 ミリグラムの活性成分を含有する軟ゼラチンカプセルを形成することができる。カプセルは洗浄され、乾燥される。

【0124】

いくつかの実施形態において、錠剤は、投与単位が、例えば、100 ミリグラムの化合物、その立体異性体、又はその医薬的に許容される塩、0.2 ミリグラムのコロイド状二酸化ケイ素、5 ミリグラムのステアリン酸マグネシウム、275 ミリグラムの微結晶性セルロース、11 ミリグラムのデンプン及び 98.8 ミリグラムのラクトースを含むように、従来の手順によって調製することができる。適切なコーティングを適用して、食味を高めたり、吸収を遅らせたりすることができる。

【0125】

いくつかの実施形態において、注射による投与に適した非経口組成物は、1.5 重量%の本明細書に開示される化合物及び／又はその少なくとも 1 つのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、若しくは医薬的に許容される塩を、10 体積%のプロピレングリコール中で攪拌することによって調製することができる。溶液は注射用水で予定量に調製され、滅菌される。

【0126】

いくつかの実施形態において、水性懸濁液を経口投与用に調製することができる。例えば、100 ミリグラムの微粉化化合物、その立体異性体、又はその医薬的に許容される塩、100 ミリグラムのカルボキシメチルセルロースナトリウム、5 ミリグラムの安息香酸ナトリウム、1.0 グラムのソルビトール溶液（U.S.P.）、及び 0.025 ミリリットルのバニリンを含む、各 5 ミリリットルの水性懸濁液を使用することができる。

【0127】

本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩を段階的に、又は少なくとも 1 つの他の治療剤と併用して投与するときに、同じ剤形を概ね使用することができる。薬物を物理的に組み合わせる投与するときには、組み合わせる薬物の適合性に依じて剤形及び投与経路を選択する必要がある。したがって、共投与という用語は、少なくとも 2 つの薬物を同時に若しくは連続して投与すること、あるいは少なくとも 2 つの活性成分の固定用量組み合わせとして投与することを含むと理解される。

【0128】

本明細書に開示される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、単独の活性成分として、又は少なくとも 1 つの第 2 の活性成分と組み合わせる投与することができる。

【0129】

本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、又は立体異性体は、それ自体で、又はそれらの医薬的に許容される塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、炭酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの形態でを使用することができる。本明細書に記載されている化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩が、比較的酸性の官能基を含有するとき、塩は、未希釈で、又は好適な不活性溶媒中で、所望の塩基を添加することによって得ることができる。医薬的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、又はマグネシウム塩などが挙げられる。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、又は立体異性体が比較的塩基性の官能基を含有するとき、塩は、未希釈で、又は適切な不活性溶媒中で、所望の酸を添加することによって得ることができる。医薬的に許容さ

10

20

30

40

50

れる酸付加塩の例としては、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸など）から誘導される塩、及び比較的非毒性の有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸など）から誘導される塩が挙げられる。また、アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクトン酸などの有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al., 「Pharmaceutical Salts,」 Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19 参照）。

10

【0130】

本明細書に記載の医薬的に許容される塩の中性形態は、塩を塩基又は酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離することによって再生することができる。

【0131】

本開示は、プロドラッグを提供する。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化して、本開示の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩を提供する。更に、プロドラッグは、ex vivo 環境において化学的又は生化学的方法によって、本開示の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩に変換することができる。例えば、プロドラッグは、好適な酵素又は化学試薬と共に経皮パッチリザーバ内に配置されたときに、本開示の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩にゆっくり変換することができる。プロドラッグは、状況によっては親薬物よりも投与しやすいため、多くの場合役立つ。例えば、経口投与により、親薬物よりも生物学的利用能が高くなることがある。プロドラッグはまた、親薬物よりも薬理学的組成物への溶解性が改善されることもある。プロドラッグの加水分解切断又は酸化的活性化に依存するものなど、多種多様なプロドラッグ誘導体が当技術分野で公知である。プロドラッグの例としては、限定されないが、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後代謝的に加水分解されてカルボン酸、すなわち活性体になる、本開示の化合物がある。

20

【0132】

本開示の特定の化合物、互変異性体、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、非溶媒和形態、及び水和物形態を含む溶媒和形態で存在し得る。本開示の特定の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、複数の結晶形態又は非晶質形態で存在し得る。

30

【0133】

本開示における特定の化合物、互変異性体、溶媒和物、又は医薬的に許容される塩は、不斉炭素原子（光学中心）又は二重結合を有する。ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、幾何異性体及び個々の異性体は全て、本開示の範囲内に包含されることが意図される。

【0134】

40

III. 治療方法及び使用

本開示の別の態様は、疾患又は状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を投与することを含む、方法を提供し、該病気又は該状態としては、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病、パーキンソン症候群、虚血、脳卒中、ヘルペス感染症、脱髄疾患、例えば多発性硬化症、外傷性脳損傷、敗血症、PNSの慢性疾患を含むが、これらに限定されず、遺伝性神経障害を含むが、例えば、シャルコー・マリー・トゥース病及び慢性炎症性脱髄性多発神経障害（CIDP）、視神経障害、例えば緑内障及び網膜神経節変性、大腸炎、代謝疾患又は代謝障害、例え

50

ば糖尿病性神経障害、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）及び非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、並びに様々な薬物、例えばタキサン、ビンカアルカロイド及びプロテアソーム阻害剤によって誘導されるC I P Nのような末梢性神経障害が挙げられるが、がこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、軸索変性又は神経細胞損傷によって引き起こされる。

【0135】

別の態様において、本明細書に開示されるのは、医薬として使用するための、本明細書に開示される式の化合物、化合物1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩である。

10

【0136】

別の態様において、本明細書に開示されるのは、本明細書に開示される式の化合物、化合物1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は薬学的に許容される塩の、治療用の医薬品を製造するための使用であり、疾患又は状態としては、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、パーキンソン病、パーキンソン症候群、虚血、脳卒中、ヘルペス感染症、脱髄疾患、例えば多発性硬化症、外傷性脳損傷、敗血症、P N Sの慢性疾病を含むが、これらに限定されず、遺伝性神経障害を含むが、例えば、シャルコー・マリー・トゥース病及び慢性炎症性脱髄性多発神経障害（C I D P）、視神経障害、例えば緑内障及び網膜神経節変性、大腸炎、代謝疾患又は代謝障害、例えば糖尿病性神経障害、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）及び非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、並びに様々な薬物、例えばタキサン、ビンカアルカロイド及びプロテアソーム阻害剤によって誘導されるC I P Nのような末梢性神経障害が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、軸索変性又は神経細胞損傷によって引き起こされる。

20

【0137】

本開示の更なる態様において、本明細書に開示される式の化合物、化合物1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は薬学的に許容される塩は、治療に使用するためのものであり、疾患又は状態としては、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、パーキンソン病、パーキンソン症候群、虚血、脳卒中、ヘルペス感染症、脱髄疾患、例えば多発性硬化症、外傷性脳損傷、敗血症、P N Sの慢性疾病を含むが、これらに限定されず、遺伝性神経障害を含むが、例えば、シャルコー・マリー・トゥース病及び慢性炎症性脱髄性多発神経障害（C I D P）、視神経障害、例えば緑内障及び網膜神経節変性、大腸炎、代謝疾患又は代謝障害、例えば糖尿病性神経障害、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）及び非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、並びに様々な薬物、例えばタキサン、ビンカアルカロイド及びプロテアソーム阻害剤によって誘導されるC I P Nのような末梢性神経障害が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、軸索変性又は神経細胞損傷によって引き起こされる。

30

40

【0138】

本開示の別の態様は、軸索変性を阻害する、又は予防する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0139】

別の態様において、本明細書に開示されるのは、軸索変性又は神経細胞損傷を阻害又は

50

予防するための医薬を製造するための、本明細書に開示される式の化合物、化合物 1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の使用である。

【0140】

本開示の更なる態様において、本明細書に開示される式の化合物、化合物 1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、軸索変性又は神経細胞損傷の阻害又は予防において使用するものである。

10

【0141】

本開示の別の態様は、必要とする対象において、SARM1を調節する、例えば阻害する方法であって、対象に、治療有効量の本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を投与することを含む、を提供する。

【0142】

別の態様において、本明細書に開示されるのは、必要とする対象において、SARM1を調節する、例えば阻害するための、本明細書に開示される式の化合物、化合物 1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の使用である。

20

【0143】

本開示の別の態様において、本明細書に開示される式の化合物、化合物 1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、対象を化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、医薬的に許容される塩、又は医薬組成物と接触させることによって、必要とする対象において、SARM1を調節する、例えば阻害する際使用するものである。

30

【0144】

本明細書に開示される式の化合物、化合物 1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物は、例えば、治療のために、1日1回、1日2回、又は1日3回投与されてもよく、疾患又は状態には、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病、パーキンソン症候群、虚血、脳卒中、ヘルペス感染症、脱髄疾患、例えば多発性硬化症、外傷性脳損傷、敗血症、PNSの慢性疾患を含むが、これらに限定されず、遺伝性神経障害を含むが、例えば、シャルコー・マリー・トゥース病及び慢性炎症性脱髄性多発神経障害（CIPN）、視神経障害、例えば緑内障及び網膜神経節変性、大腸炎、代謝疾患又は代謝障害、例えば糖尿病性神経障害、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、並びに様々な薬物、例えばタキサン、ビンカアルカロイド及びプロテアソーム阻害剤によって誘導されるCIPNのような末梢性神経障害が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、軸索変性又は神経細胞損傷によって引き起こされる。

40

【0145】

本明細書に開示される式の化合物、化合物 1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される

50

塩、又はその医薬組成物は、例えば、経口、局所、直腸、非経口、吸入スプレーによって、又は埋め込まれたりザーバを介してなどの様々な様式で投与することができるが、どのような場合にも最も好適な経路は、特定の宿主、並びに活性成分が投与される状態の性質及び重症度に応じて変化する。本明細書で使用される「非経口」という用語には、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、病変内及び頭蓋内の注射又は注入技術が含まれる。本明細書に開示される組成物は、単位剤形で都合よく提供され、当技術分野で周知の方法のいずれかによって調製され得る。非経口投与は、選択された期間にわたる連続注入によるものであり得る。本開示において企図される他の投与形態は、国際公開第2013/075083号、国際公開第2013/075084号、国際公開第2013/078320号、国際公開第2013/120104号、国際公開第2014/124418号、国際公開第2014/151142号、及び国際公開第2015/023915号に記載されているとおりである。

10

【0146】

接触は、概して、対象に、有効量の、本明細書に開示される1つ以上の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、及び医薬的に許容される塩を投与することによって行われる。概して、投与は、約0.1～50、好ましくは0.5～10、より好ましくは1～10 mg/kgの治療用量を達成するように調整されるが、最適な用量は化合物ごとに異なり、概ね各化合物について経験的に決定される。

【0147】

投与量は、レシピエントの年齢、健康状態及び体重、疾患の程度、同時治療がある場合はその種類、治療の頻度、並びに希望する効果の性質などの要因に応じて異なる。概して、活性成分の1日用量は、例えば、0.1～2000ミリグラム/日で変動し得る。例えば、10～500ミリグラムを1日1回又は複数回が、所望の結果を得るのに有効であり得る。

20

【0148】

いくつかの実施形態において、2 mg～1500 mg又は5 mg～1000 mgの、本明細書に開示される式の化合物、化合物1～120、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物が、1日1回、1日2回、又は1日3回投与される。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、朝/日中に投与し、夜は休薬する。

30

【実施例】

【0149】

本明細書に記載される開示をより完全に理解できるように、以下の実施例が本明細書で開示される。これらの実施例は単に例示目的であり、本開示を何ら限定するものと解釈されるべきではないことを理解されたい。

【0150】

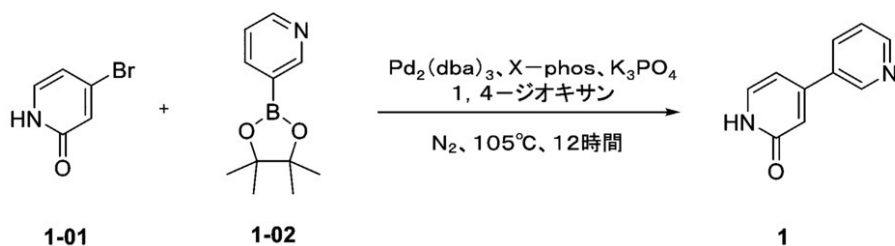
実施例1. 例示的な化合物の合成

本明細書に示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される本開示の化合物は、標準的な化学的手法に従って、又は本明細書に例示されるように作製することができる。これには、式Iの代表例としての化合物1～120についての以下の合成スキームが含まれる。

40

【化 3 7】

[3, 4'-ビピリジン]-2'(1'H)-オン(1)



10

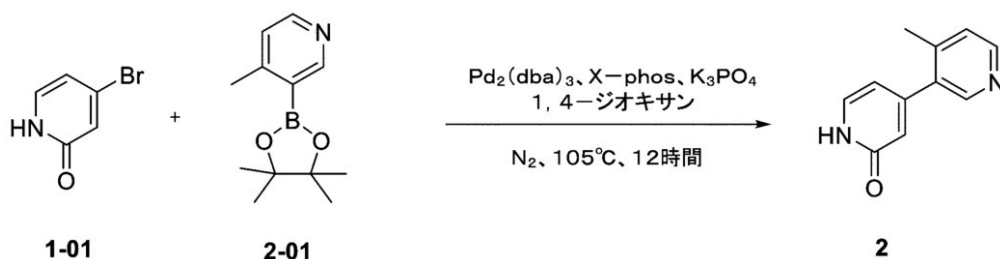
【0151】

4-ブロモピリジン-2(1H)-オン1-01(174mg、1.0mmol)、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)ピリジン1-02(246mg、1.2mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92mg、0.1mmol)、X-phos(95mg、0.2mmol)、及び K_3PO_4 水溶液(5M、1mL、5.0mmol)を、 N_2 下において1,4-ジオキサン(2mL)中に入れた。次いで、混合物を105°Cで12時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、EAで抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、化合物1を白色固形物として得た(24mg、収率:13.9%)。質量(m/z):173.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.70(s, 1H), 8.91(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.65(dd, $J=4.7, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.12(dt, $J=8.0, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.46(m, 2H), 6.69(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.57(dd, $J=6.8, 1.9\text{Hz}$, 1H)。

20

【化 3 8】

4-メチル-[3, 4'-ビピリジン]-2'(1'H)-オン(2)



30

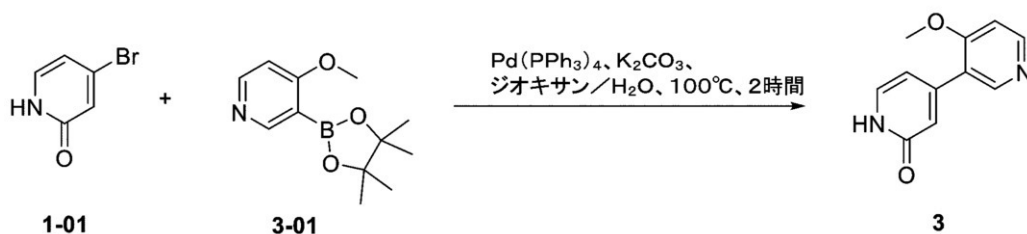
【0152】

化合物1について概説した手順に従って、標題化合物2を4.3%の収率で調製した。質量(m/z):187.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62(dd, $J=5.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.57(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.65(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.37(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.26(dd, $J=6.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 2.40(s, 3H)。

40

【化 3 9】

4-メトキシ-[3, 4'-ビピリジン]-2'(1'H)-オン(3)



50

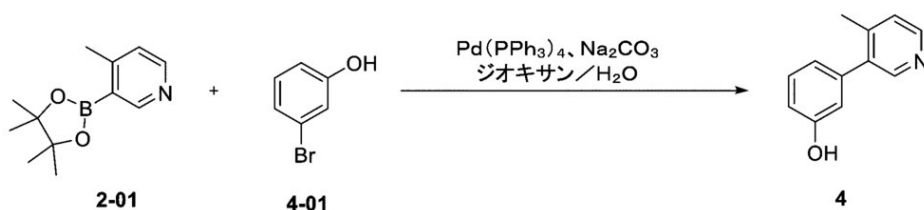
【0153】

ジオキサン（12 mL）及びH₂O（3 mL）中の4-ブロモピリジン-2（1H）-オン1-01（150 mg、0.86 mmol）、Pd（PPh₃）₄ 149 mg、0.13 mmol）、K₂CO₃ 357 mg、2.58 mmol）、及び4-メトキシ-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）ピリジン3-01（243 mg、1.03 mmol）の混合物を、N₂下において、100℃で2時間にわたり攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、分取TLCによって精製して、化合物3を白色固形物として得た（20 mg、収率：11%）。質量（m/z）：203.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 11.61（s, 1H），8.49（d, J=5.8 Hz, 1H），8.38（s, 1H），7.39（dd, J=6.7, 0.7 Hz, 1H），7.18（d, J=5.8 Hz, 1H），6.43（dd, J=1.8, 0.7 Hz, 1H），6.33（dd, J=6.8, 1.8 Hz, 1H），3.88（s, 3H）。

10

【化40】

3-（4-メチルピリジン-3-イル）フェノール（4）



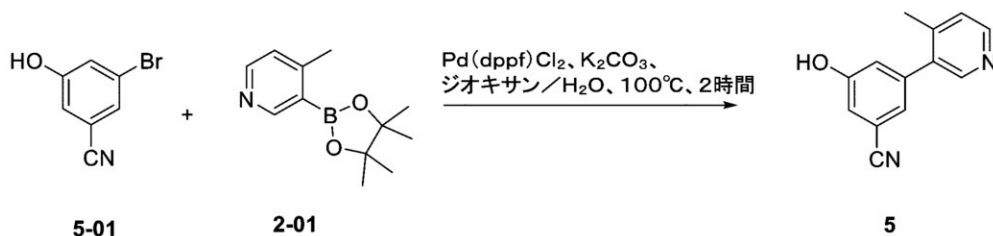
20

【0154】

化合物3について概説した手順に従って、標題化合物4を35.1%の収率で調製した。質量（m/z）：186.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.59（s, 1H），8.41（d, J=5.0 Hz, 1H），8.33（s, 1H），7.32（d, J=5.0 Hz, 1H），7.27（t, J=7.8 Hz, 1H），6.84-6.68（m, 3H），2.25（s, 3H）。

【化41】

3-ヒドロキシ-5-（4-メチルピリジン-3-イル）ベンゾニトリル（5）



30

【0155】

ジオキサン（10 mL）及びH₂O（2 mL）中の3-ブロモ-5-ヒドロキシベンゾニトリル5-01（150 mg、0.76 mmol）、Pd（dppf）Cl₂（83 mg、0.11 mmol）、K₂CO₃（314 mg、2.27 mmol）、及び4-メチル-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）ピリジン2-01（191 mg、0.83 mmol）の混合物を、N₂下において100℃で2時間にわたり攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。水相をEAで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、フラッシュによって精製して、3-ヒドロキシ-5-（4-メチルピリジン-3-イル）ベンゾニトリル化合物5（63 mg、収率：40%）を白色固形物として得た。質量（m/z）：211.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DM

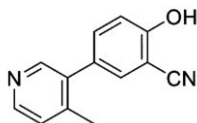
40

50

S O-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.35 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.08 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H)。

【化42】

2-ヒドロキシ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾニトリル(6)



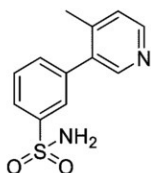
10

【0156】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物6を24.9%の収率で調製した。質量(m/z): 211.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.57 (s, 1H), 8.86-8.39 (m, 2H), 7.79 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

【化43】

3-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(7)



20

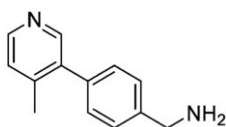
【0157】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物7を43%の収率で調製した。質量(m/z): 249.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.88 (dt, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。

30

【化44】

(4-(4-メチルピリジン-3-イル)フェニル)メタンアミン(8)



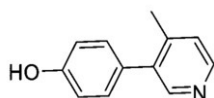
【0158】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物8を44.4%の収率で調製した。質量(m/z): 198.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)。

40

【化45】

4-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(9)



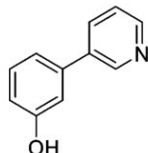
50

【0159】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物9を45.8%の収率で調製した。質量(m/z): 185.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.42 (s, 2H), 7.26–7.23 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)。

【化46】

3-(ピリジン-3-イル)フェノール(10)



10

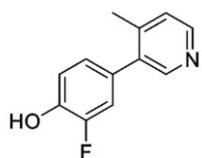
【0160】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物10を54.3%の収率で調製した。質量(m/z): 171.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.85–8.79 (m, 1H), 8.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13–7.04 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H)。

20

【化47】

2-フルオロ-4-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(11)



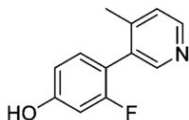
【0161】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物11を18.2%の収率で調製した。質量(m/z): 204.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39–7.28 (m, 1H), 7.20–6.90 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 2.13 (s, 3H)。

30

【化48】

3-フルオロ-4-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(12)



40

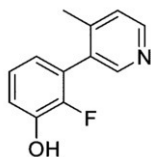
【0162】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物12を19.9%の収率で調製した。質量(m/z): 204.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80–6.74 (m, 1H), 6.74–6.64 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)。

50

【化 4 9】

2-フルオロ-3-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(13)



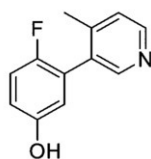
【0163】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物13を24.8%の収率で調製した。質量(m/z): 204.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.41–8.21 (m, 2H), 7.39–7.12 (m, 2H), 7.12–6.89 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)。

10

【化 5 0】

4-フルオロ-3-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(14)



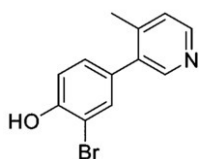
20

【0164】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物14を11.5%の収率で調製した。質量(m/z): 203.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.42 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.40 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.69 (dd, $J=6.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。

【化 5 1】

2-ブロモ-4-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(15)



30

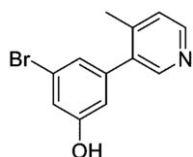
【0165】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物15を12.3%の収率で調製した。質量(m/z): 263.7 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.39 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.51 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H)。

40

【化 5 2】

3-ブロモ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(16)



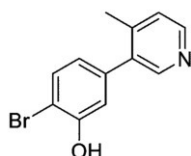
50

【0166】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物16を6.7%の収率で調製した。質量(m/z): 263.7 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.32 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.75–6.73 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)。

【化53】

2-ブロモ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(17)



10

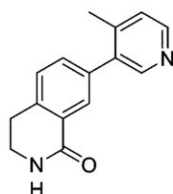
【0167】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物17を14.2%の収率で調製した。質量(m/z): 263.7 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H)。

20

【化54】

7-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H-オン)(18)



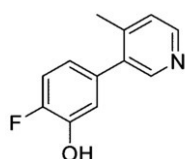
30

【0168】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物18を33.3%の収率で調製した。質量(m/z): 239.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J=6.6, 3.8$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)。

【化55】

2-フルオロ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(19)



40

【0169】

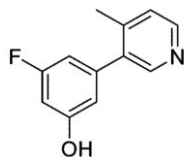
化合物5について概説した手順に従って、標題化合物19を32.7%の収率で調製した。質量(m/z): 204.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.65 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.26 (dd, $J=11$

50

． 0 ， 8 . 3 H z ， 1 H) ， 7 . 0 3 (d d ， J = 8 . 2 ， 2 . 1 H z ， 1 H) ， 6 . 8 9 (m ， 1 H) ， 2 . 5 7 (s ， 3 H) 。

【化 5 6】

3-フルオロ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(20)



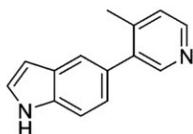
10

【 0 1 7 0】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 20 を 20 . 1 % の収率で調製した。質量 (m / z) : 203 . 9 [M + H] ⁺。 ¹ H NMR (400 MHz ， メタノール- d ₄) δ 8 . 3 5 (d ， J = 5 . 1 H z ， 1 H) ， 8 . 3 1 (d ， J = 2 5 . 8 H z ， 1 H) ， 7 . 3 4 (d ， J = 5 . 1 H z ， 1 H) ， 6 . 5 4 (q t ， J = 2 . 3 ， 1 . 9 H z ， 3 H) ， 2 . 3 0 (s ， 3 H) 。

【化 5 7】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール(21)



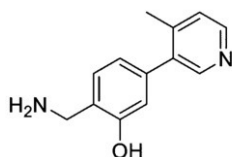
20

【 0 1 7 1】

化合物 3 について概説した手順に従って、標題化合物 21 を 6 . 4 % の収率で調製した。質量 (m / z) : 209 . 1 [M + H] ⁺。 ¹ H NMR (400 MHz ， DMSO - d ₆) δ 11 . 2 3 (s ， 1 H) ， 8 . 4 2 (s ， 2 H) ， 7 . 5 8 - 7 . 4 4 (m ， 2 H) ， 7 . 4 3 - 7 . 2 8 (m ， 2 H) ， 7 . 0 9 (d ， J = 8 . 3 H z ， 1 H) ， 6 . 4 8 (s ， 1 H) ， 2 . 3 0 (s ， 3 H) 。

【化 5 8】

3-フルオロ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(22)



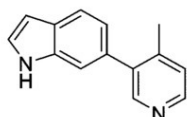
30

【 0 1 7 2】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 22 を 10 . 4 % の収率で調製した。質量 (m / z) : 215 . 0 [M + H] ⁺。 ¹ H NMR (400 MHz ， DMSO - d ₆) δ 8 . 4 2 (d ， J = 5 . 0 H z ， 1 H) ， 8 . 3 2 (s ， 3 H) ， 7 . 3 4 (t ， J = 6 . 8 H z ， 2 H) ， 6 . 8 8 (d ， J = 1 . 6 H z ， 1 H) ， 6 . 8 2 (d d ， J = 7 . 7 ， 1 . 6 H z ， 1 H) ， 3 . 9 8 (s ， 2 H) ， 2 . 2 6 (s ， 3 H) 。

【化 5 9】

6-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール(23)



40

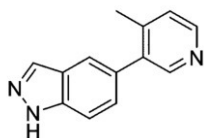
50

【0173】

化合物3について概説した手順に従って、標題化合物23を6.4%の収率で調製した。質量(m/z): 209.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.40 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.62 (dd, $J=8.2, 3.1$ Hz, 1H), 7.46–7.24 (m, 3H), 7.00 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.53–6.39 (m, 1H), 2.29 (d, $J=3.3$ Hz, 3H)。

【化60】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール(24)



10

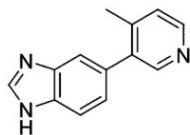
【0174】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物24を27%の収率で調製した。質量(m/z): 210.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.19 (s, 1H), 8.46–8.39 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.40–7.30 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)。

20

【化61】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(25)



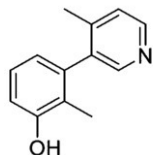
【0175】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物25を43%の収率で調製した。質量(m/z): 210.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.46–8.38 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.82–7.46 (m, 2H), 7.37–7.29 (m, 1H), 7.25–7.15 (m, 1H), 2.28 (d, $J=2.4$ Hz, 3H)。

30

【化62】

2-メチル-3-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(26)



40

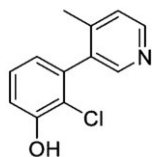
【0176】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物26を22.5%の収率で調製した。質量(m/z): 200.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.32 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=7.6, 1.0$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

50

【化 6 3】

2-クロロ-3-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(27)



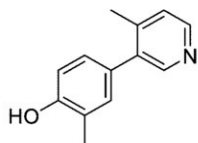
【0177】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物27を22.4%の収率で調製した。質量(m/z): 219.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.34 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J=3.4$ Hz, 3H)。

10

【化 6 4】

2-メチル-4-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(28)



20

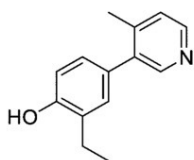
【0178】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物28を15%の収率で調製した。質量(m/z): 200.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.38-8.27 (m, 2H), 7.27 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J=2.5$ Hz, 3H), 2.16 (s, 3H)。

30

【化 6 5】

2-エチル-4-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(29)



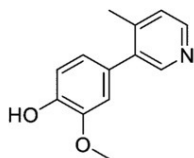
【0179】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物29を5.2%の収率で調製した。質量(m/z): 214.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.37-8.27 (m, 2H), 7.27 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.15 (t, $J=7.8$ Hz, 3H)。

40

【化 6 6】

2-メトキシ-4-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(30)



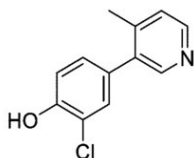
【0180】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物30を7.7%の収率で調製した。質量(m/z): 216.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.89–6.83 (m, 1H), 6.77 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 2.28 (s, 3H)。

10

【化 6 7】

2-クロロ-4-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(31)



20

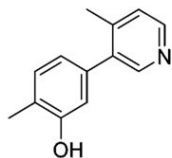
【0181】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物31を19.7%の収率で調製した。質量(m/z): 220.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 8.46–8.27 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (t, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=8.3, 2.4$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J=2.7$ Hz, 3H)。

30

【化 6 8】

2-メチル-5-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(32)



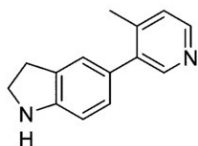
【0182】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物32を8.3%の収率で調製した。質量(m/z): 200.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.43–8.35 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.30 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.79–6.66 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

40

【化 6 9】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)インドリン(33)



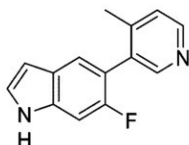
【0183】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物33を41%の収率で調製した。
質量 (m/z) : 211.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36–8.26 (m, 2H), 7.29–7.22 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97–6.87 (m, 1H), 6.62–6.53 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.52–3.42 (m, 2H), 3.00–2.90 (m, 2H), 2.31–2.23 (s, 3H)。

10

【化 7 0】

6-フルオロ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール(34)



20

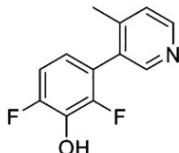
【0184】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物34を47%の収率で調製した。
質量 (m/z) : 227.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.47–8.42 (m, 1H), 8.40–8.36 (m, 1H), 7.46 (dd, $J=7.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.43–7.38 (m, 1H), 7.37–7.26 (m, 2H), 6.50–6.46 (m, 1H), 2.17 (s, 3H)。

30

【化 7 1】

2,6-ジフルオロ-3-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(35)



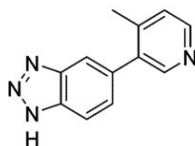
【0185】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物35を33.9%の収率で調製した。
質量 (m/z) : 221.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.43 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.41 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)。

40

【化 7 2】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール(36)



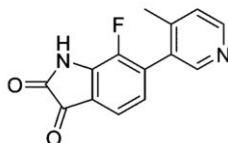
【0186】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物36を41%の収率で調製した。
質量 (m/z) : 211.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.58 (s, 1H), 8.56–8.50 (m, 1H), 7.89–7.79 (m, 3H), 7.35 (dd, $J=8.5, 2.8$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J=3.0$ Hz, 3H)。

10

【化 7 3】

7-フルオロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)インドリン-2,3-ジオン(37)



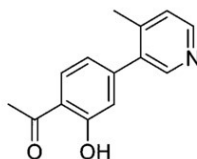
20

【0187】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物37を14%の収率で調製した。
質量 (m/z) : 275.0 $[M+H+H_2O]^+$. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.73 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.88–7.40 (m, 1H), 7.16–7.05 (m, 0.62H), 6.65–6.57 (m, 0.44H), 2.50 (d, $J=5.2$ Hz, 3H)。

【化 7 4】

1-(2-ヒドロキシ-4-(4-メチルピリジン-3-イル)フェニル)エタン-1-オン(38)



30

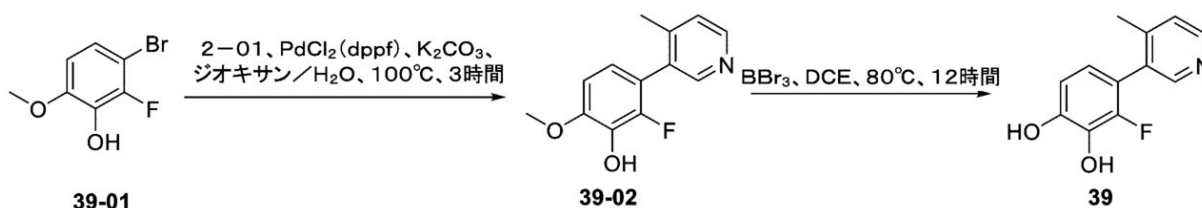
【0188】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物38を47%の収率で調製した。
質量 (m/z) : 228.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.06 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.55–8.31 (m, 2H), 7.97 (dd, $J=8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.42–7.27 (m, 1H), 6.99 (t, $J=4.7$ Hz, 2H), 2.80–2.62 (m, 3H), 2.28 (d, $J=2.9$ Hz, 3H)。

40

【化 7 5】

3-フルオロ-4-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジオール(39)



【0189】

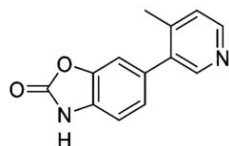
ステップ1：化合物39-02を、化合物5について概説した手順に従って調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（DCM中MeOH＝0％から10％）による精製によって、2-フルオロ-6-メトキシ-3-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール39-02（120mg、45％）を白色固形物として得る。質量（m/z）：234.2 [M+H]⁺。

【0190】

ステップ2：DCE（6mL）中の2-フルオロ-6-メトキシ-3-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール39-02（120mg、0.51mmol）の溶液に、BBr₃（1.29g、5.14mmol）を窒素保護下において滴下した。添加後、混合物を80℃に加熱し、12時間にわたり攪拌した。反応混合物を、水（8mL）でクエンチし、次いで酢酸エチルで抽出した（25mL×2）。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（DCM中のMeOH＝0％～10％）によって精製し、分取HPLCによって精製して、標題化合物39（17.3mg、収率：15.3％）を黒色油状物として得た。質量（m/z）：220.2 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.84（s, 1H）, 9.28（s, 1H）, 8.74–8.50（m, 2H）, 7.73（d, J=5.6Hz, 1H）, 6.78–6.56（m, 2H）, 2.29（s, 3H）。

【化 7 6】

6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H-オン)(40)

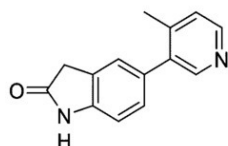


【0191】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物40を14.2％の収率で調製した。質量（m/z）：227.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 11.76（s, 1H）, 8.42（d, J=5.0Hz, 1H）, 8.36（s, 1H）, 7.39（d, J=1.4Hz, 1H）, 7.33（d, J=5.0Hz, 1H）, 7.22–7.13（m, 2H）, 2.27（s, 3H）。

【化 7 7】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)インドリン-2-オン(41)



10

20

30

40

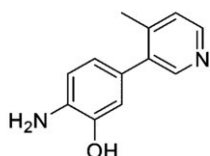
50

【0192】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物41を11.3%の収率で調製した。質量(m/z): 224.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.36 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.38 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 2.35 (s, 3H)。

【化78】

2-アミノ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(42)



10

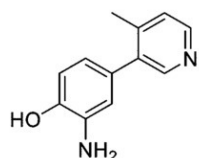
【0193】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物42を26.8%の収率で調製した。質量(m/z): 200.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.27-8.21 (m, 2H), 7.28 (dd, $J=4.4, 0.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)。

20

【化79】

2-アミノ-4-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(43)



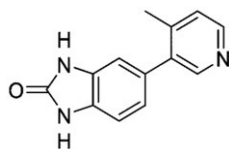
【0194】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物43を20.1%の収率で調製した。質量(m/z): 201.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.33-8.14 (m, 2H), 7.28 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=24.4, 5.2$ Hz, 2H), 6.52 (dd, $J=8.0, 2.2$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H)。

30

【化80】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン
(44)



40

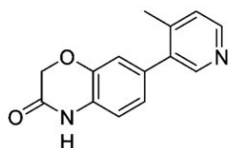
【0195】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物44を20.2%の収率で調製した。質量(m/z): 225.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.39-8.23 (m, 2H), 7.34 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。

50

【化 8 1】

7-(4-メチルピリジン-3-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを3(4H-オン)(45)



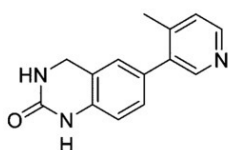
【0196】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物45を18.8%の収率で調製した。質量(m/z): 240.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)。

10

【化 8 2】

6-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H-オン)(46)



20

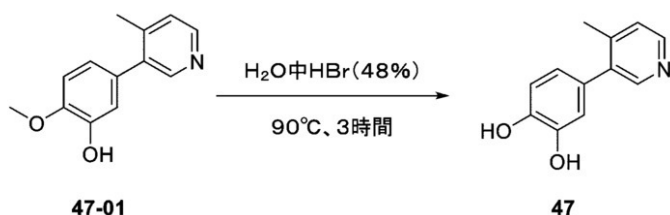
【0197】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物46を18.8%の収率で調製した。質量(m/z): 239.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.38 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.30 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.86 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)。

【化 8 3】

4-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジオール(47)

30



【0198】

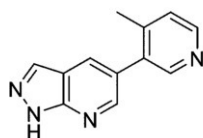
HBr (48%、4 mL) 中の化合物47-01 (108 mg、0.5 mmol) の混合物を、90°Cで3時間にわたり攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、標題化合物47 (50 mg、収率: 49.7%) を白色固形物として得た。質量(m/z): 202.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 2H), 8.62 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 6.72 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H)。

40

50

【化 8 4】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン(48)



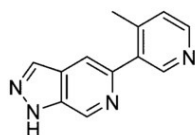
【0199】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物48を28%の収率で調製した。質量(m/z): 211.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51–8.43 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.42–7.36 (m, 1H), 2.29 (d, $J=3.1$ Hz, 3H)。

10

【化 8 5】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン(49)



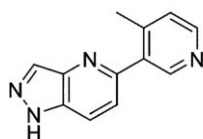
20

【0200】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物49を3%の収率で調製した。質量(m/z): 211.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.13 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.62 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J=2.9$ Hz, 3H)。

【化 8 6】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン(50)



30

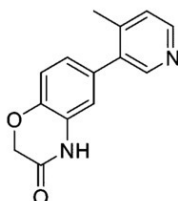
【0201】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物50を40%の収率で調製した。質量(m/z): 211.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.43 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51–8.45 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.40–7.34 (m, 1H), 2.38 (d, $J=3.2$ Hz, 3H)。

40

【化 8 7】

6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジンを3(4H-オン)(51)



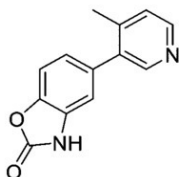
【0202】

50

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 5 1 を 13.8% の収率で調製した。質量 (m/z): 241.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。

【化 8 8】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H-オン)(52)



10

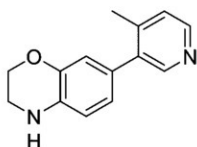
【0203】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 5 2 を 8.9% の収率で調製した。質量 (m/z): 227.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.43-7.21 (m, 2H), 7.08 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H)。

【化 8 9】

7-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン(53)

20



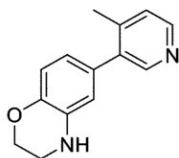
【0204】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 5 3 を 25.3% の収率で調製した。質量 (m/z): 226.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (t, $J=18.4$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.66 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.13 (d, $J=25.9$ Hz, 2H), 3.31 (dd, $J=13.4, 9.3$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)。

30

【化 9 0】

6-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン(54)



40

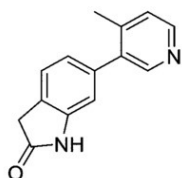
【0205】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 5 4 を 27.8% の収率で調製した。質量 (m/z): 226.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.27 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.31-3.30 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)。

50

【化 9 1】

6-(4-メチルピリジン-3-イル)インドリン-2-オン(55)



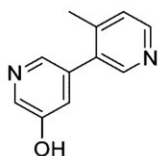
【0206】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 55 を 28.0% の収率で調製した。質量 (m/z) : 225.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.60 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.52 (s, 3H)。

10

【化 9 2】

4'-メチル-[3, 3'-ビピリジン]-5-オール(56)



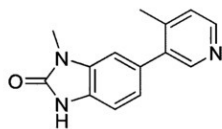
20

【0207】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 56 を 21.7% の収率で調製した。質量 (m/z) : 187.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H)。

【化 9 3】

1-メチル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(57)



30

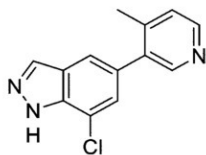
【0208】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 57 を 46.3% の収率で調製した。質量 (m/z) : 240.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.41 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.32 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

40

【化 9 4】

7-クロロ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール(58)



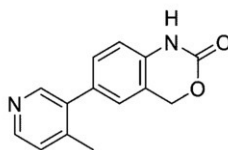
【0209】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物58を51.2%の収率で調製した。質量(m/z): 244.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.73 (s, 1H), 8.49–8.39 (m, 2H), 8.25 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。

10

【化 9 5】

6-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン(59)



20

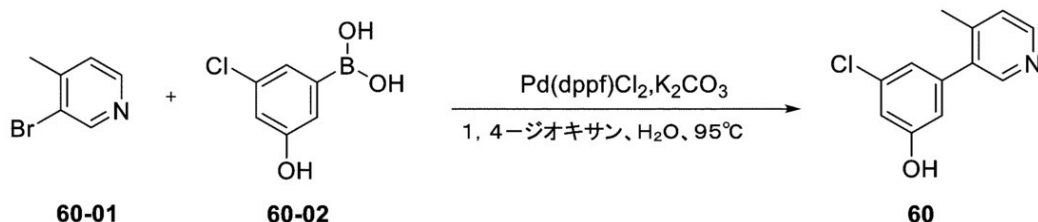
【0210】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物59を51.2%の収率で調製した。質量(m/z): 241.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.67–7.59 (m, 1H), 7.50 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)。

30

【化 9 6】

3-クロロ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(60)



【0211】

ジオキサン (5 mL) / H_2O (1 mL) 中の化合物 3-ブromo-4-メチルピリジン 60-01 (100 mg、0.58 mmol)、化合物 (3-クロロ-5-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 60-02 (101 mg、0.58 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (45 mg、0.05 mmol)、及び K_2CO_3 (243 mg、1.74 mmol) の混合物を、 N_2 下において、95℃で2時間にわたり攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。混合物を、濃縮し、更にシリカゲル・カラム・クロマトグラフィーにより精製することで、化合物60を白色固形物 (17.8 mg、収率: 13.8%) として得た。質量(m/z): 220.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.43 (d, $J=4.8$ Hz

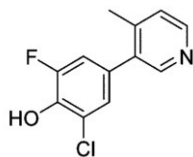
40

50

, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.33 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 6.87 – 6.86 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 2.25 (s, 3 H)。

【化 9 7】

2-クロロ-6-フルオロ-4-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール(61)



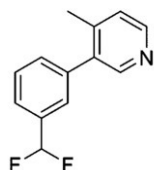
10

【0 2 1 2】

化合物 6 0 について概説した手順に従って、標題化合物 6 1 を 16.4% の収率で調製した。質量 (m/z): 238.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1 H), 8.42 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.33 – 7.26 (m, 3 H), 2.28 (s, 3 H)

【化 9 8】

3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-4-メチルピリジン(62)



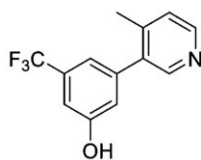
20

【0 2 1 3】

化合物 6 0 について概説した手順に従って、標題化合物 6 2 を 25.5% の収率で調製した。質量 (m/z): 220.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.68 – 7.57 (m, 4 H), 7.37 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 7.10 (t, $J = 55.8$ Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H)。

【化 9 9】

3-(4-メチルピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(63)



30

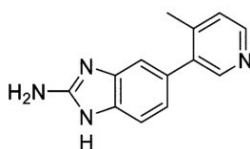
【0 2 1 4】

化合物 6 0 について概説した手順に従って、標題化合物 6 3 を 25.5% の収率で調製した。質量 (m/z): 254.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1 H), 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 7.16 – 7.08 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H)。

40

【化 1 0 0】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン(64)



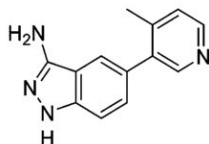
50

【0215】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物64を12.6%の収率で調製した。質量(m/z): 225.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.49 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)。

【化101】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-アミン(65)



10

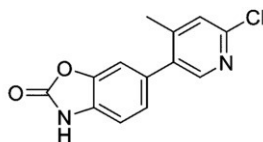
【0216】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物65を46.8%の収率で調製した。質量(m/z): 225.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.25 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)。

20

【化102】

6-(6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(66)



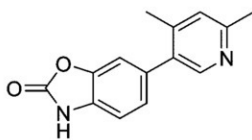
【0217】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物66を1.1%の収率で調製した。質量(m/z): 261.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.79 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.19 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)。

30

【化103】

6-(4,6-ジメチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(67)



【0218】

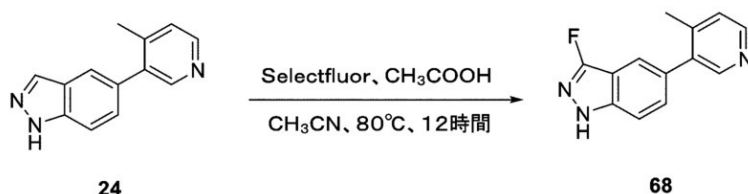
化合物60について概説した手順に従って、標題化合物67を15.6%の収率で調製した。質量(m/z): 241.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

40

50

【化104】

3-フルオロ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール(68)



【0219】

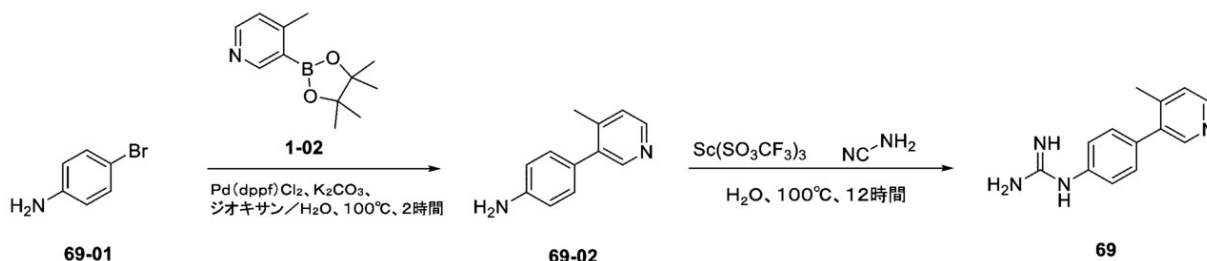
CH₃CN (10 mL) 及び酢酸 (4 mL) 中の 5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール 24 (40 mg、0.19 mmol) の溶液に、Selectfluor (135 mg、0.382 mmol) を rt (室温) で添加した。反応混合物を 80°C で 12 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、H₂O (20 mL) でクエンチした。得られた溶液の pH を 7~8 に調整し、水性物 (aqueous) を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、化合物 68 (6.5 mg、収率: 14.96%) を白色固形物として得た。質量 (m/z): 228.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41–8.28 (m, 2H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04–6.93 (m, 2H)。

10

20

【化105】

1-(4-(4-メチルピリジン-3-イル)フェニル)グアニジン(69)



30

【0220】

ステップ1: 4-(4-メチルピリジン-3-イル)アニリン 69-02 を、化合物 5 について概説した手順に従って、4-ブロモアニリン 69-01 (300 mg、1.74 mmol) から 78% の収率 (250 mg、1.36 mmol) で調製した。質量 (m/z): 185.1 [M+H]⁺。

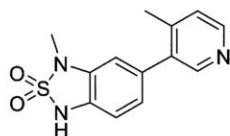
【0221】

ステップ2: 水 (4 mL) 中の 4-(4-メチルピリジン-3-イル)アニリン 69-02 (100 mg、0.54 mmol) 及び Sc(SO₃CF₃)₃ (40 mg、0.08 mmol) の溶液に、シアナミド (27 mg、0.65 mmol) を室温で添加した。反応物を 100°C で 12 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、EA で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、化合物 69 (4.5 mg、収率: 3.66%) を白色固形物として得た。質量 (m/z): 227.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.70–8.61 (m, 2H), 7.92 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.60–7.52 (m, 2H), 7.50–7.43 (m, 2H), 2.56 (s, 3H)。

40

【化 1 0 6】

1-メチル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2,5]チアジア
ゾール2,2-ジオキシド(70)



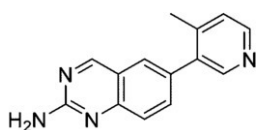
【0 2 2 2】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 70 を 16.5% の収率で調製した。質量 (m/z): 276.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63–8.54 (m, 2H), 7.68 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

10

【化 1 0 7】

6-(4-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-2-アミン(71)



20

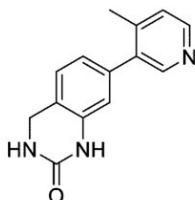
【0 2 2 3】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 71 を 15.5% の収率で調製した。質量 (m/z): 237.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.45 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J=8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)。

【化 1 0 8】

7-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン(72)

30



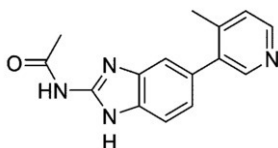
【0 2 2 4】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 72 を 12.6% の収率で調製した。質量 (m/z): 240.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.33 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)。

40

【化 1 0 9】

N-(5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アセトアミド
(73)



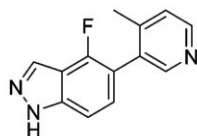
【0 2 2 5】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 73 を 20.0% の収率で調製した。質量 (m/z): 267.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.09 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 11.56 (s, 1H), 8.39 (dd, $J=9.6, 4.0$ Hz, 2H), 7.64–7.28 (m, 3H), 7.20–6.94 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

10

【化 1 1 0】

4-フルオロ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール(74)



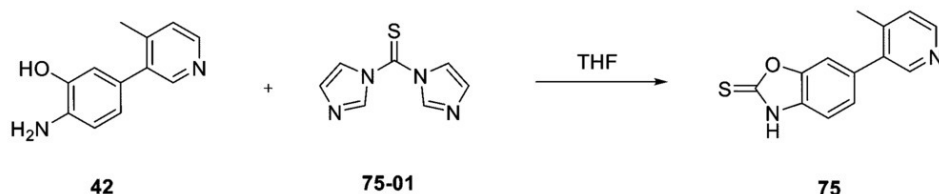
20

【0 2 2 6】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 74 を 17.6% の収率で調製した。質量 (m/z): 228.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.60 (s, 1H), 8.68 (td, $J=5.7, 2.7$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.76 (q, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=8.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)。

【化 1 1 1】

6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-チオン(75)



30

【0 2 2 7】

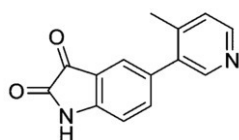
THF (2 mL) 中の化合物 2-アミノ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)フェノール 42 (60 mg、0.3 mmol) 及び化合物ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンチオン 75-01 (53.4 mg、0.3 mmol) の混合物を、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を、真空下において除去し、分取 TLC によって精製して、化合物 75 を得た (30 mg、収率: 41.1%)。質量 (m/z): 243.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.00 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.64 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.39–7.31 (m, 3H), 2.28 (s, 3H)。

40

50

【化 1 1 2】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)インドリン-2,3-ジオン(76)



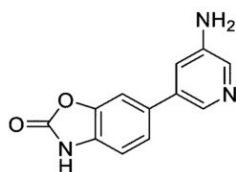
【0 2 2 8】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 76 を 38.1% の収率で調製した。質量 (m/z): 239.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H)。

10

【化 1 1 3】

6-(5-アミノピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(77)



20

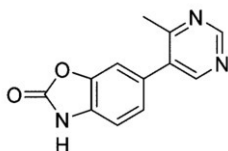
【0 2 2 9】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 77 を 2.6% の収率で調製した。質量 (m/z): 228.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.89 (s, 1H), 8.26 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.24 (s, 2H)。

30

【化 1 1 4】

6-(4-メチルピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(78)



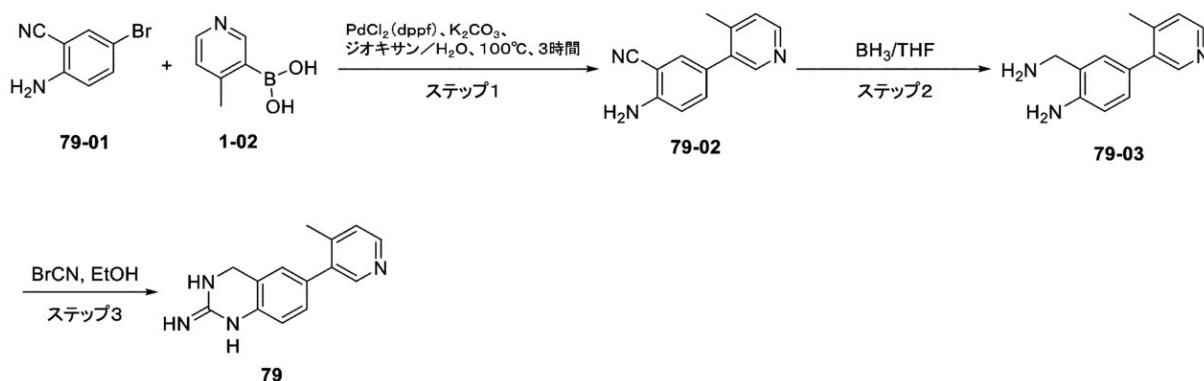
【0 2 3 0】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 78 を 89% の収率で調製した。質量 (m/z): 228.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.49 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.31-7.16 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)。

40

【化 1 1 5】

6-(4-メチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-イミン(79)



10

【0 2 3 1】

ステップ1：化合物5について概説した手順に従って、2-アミノ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾニトリル79-02を、48.0%の収率で調製した。質量(m/z)：210.3 [M+H]⁺。

【0 2 3 2】

ステップ2：2-アミノ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾニトリル79-02 (300mg、1.43mmol)のTHF (3mL)溶液に、BH₃ (6mL、6mmol、THF中1M)をゆっくり添加した。添加後、反応混合物を、窒素保護下において65℃で3時間攪拌した。次いで、反応混合物を、0℃でMeOH (3mL)を滴加することによってクエンチし、次いで、50℃で5時間攪拌した。溶媒を真空下において除去して残渣を得た。残渣を、DCM (10mL)及び水 (10mL)で溶解し、有機層を分離し、水層をDCMで抽出した (20mL×3)。合わせた有機相を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM中MeOH=0%から20%)によって精製して、2-(アミノメチル)-4-(4-メチルピリジン-3-イル)アニリン79-03 (100mg、32.7%)を明褐色のスラリーとして得た。質量(m/z)：214.3 [M+H]⁺。

20

30

【0 2 3 3】

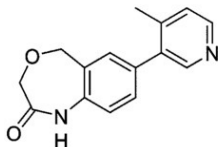
ステップ3：EtOH (15mL)中の2-(アミノメチル)-4-(4-メチルピリジン-3-イル)アニリン79-03 (200mg、0.94mmol)及びBrCN (149mg、1.41mmol)の混合物を、60℃に加熱し、窒素保護下において3時間攪拌した。反応混合物を、水 (6mL)でクエンチし、DCM (20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM中MeOH=0%から10%)によって精製し、分取HPLCによって再精製して、標題化合物79 (18mg、収率：8.9%)を淡橙色の固形物として得た。質量(m/z)：239.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.35 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.36 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。

40

50

【化 1 1 6】

7-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,5-ジヒドロベンゾ[e][1,4]オキサゼピン-2(3H)-オン(80)



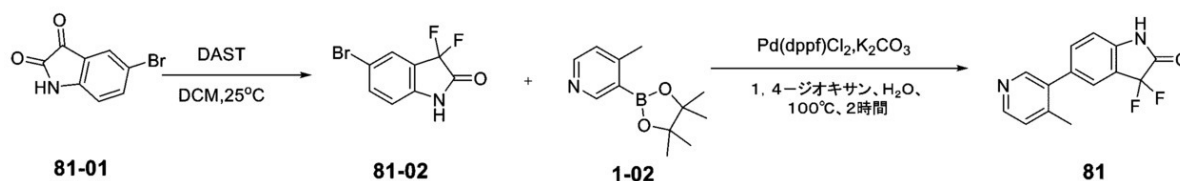
【0 2 3 4】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物80を29.1%の収率で調製した。質量(m/z): 255.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.47–8.10 (m, 2H), 7.36 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.23–7.12 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。

10

【化 1 1 7】

3,3-ジフルオロ-5-(4-メチルピリジン-3-イル)インドリン-2-オン(81)



20

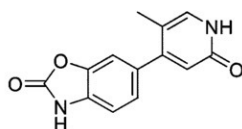
【0 2 3 5】

ステップ1: DCM (10 mL) 中の5-ブロモインドリン-2,3-ジオン81-01 (1.00当量、500 mg、2.21 mmol) の溶液に、DAST (1.0当量、357 mg、2.21 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣を酢酸エチル中に溶解し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物81-02を得た (450 mg、収率: 75.5%)。ステップ2: 標題化合物81を、化合物5について概説した手順に従って、36.2%の収率で調製した。質量(m/z): 243.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.33 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。

30

【化 1 1 8】

6-(5-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(82)



40

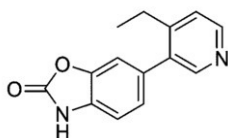
【0 2 3 6】

化合物82について概説した手順に従って、標題化合物60を6.6%の収率で調製した。質量(m/z): 243.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 7.34 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16–7.08 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 1.90 (s, 3H)。

50

【化 1 1 9】

6-(4-エチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(83)



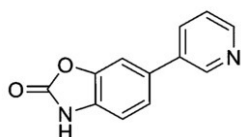
【0 2 3 7】

化合物 60 について概説した手順に従って、標題化合物 83 を 11.1% の収率で調製した。質量 (m/z): 241.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.68 (dd, $J=5.8, 2.3$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.27–7.15 (m, 2H), 2.72 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

10

【化 1 2 0】

6-(ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(84)



20

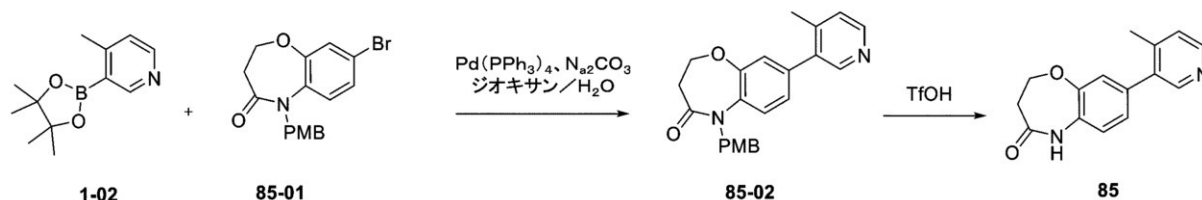
【0 2 3 8】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 84 を 23.6% の収率で調製した。質量 (m/z): 213.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 9.00 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=5.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.34 (dt, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=8.1, 5.1$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)。

【化 1 2 1】

30

8-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オン(85)



40

【0 2 3 9】

ステップ 1: 5-(4-メトキシベンジル)-8-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オン 85-02 を、化合物 3 について概説した手順に従って 77.9% の収率で調製した。

【0 2 4 0】

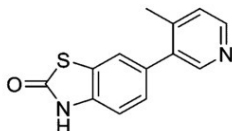
ステップ 2: 5-(4-メトキシベンジル)-8-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オン 85-02 (85 mg、0.23 mmol) 及び TFOH (2 mL) の混合物を、70℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。水相を EA で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を真空下において除去し

50

、分取 HPLC によって精製して、化合物 85 (45 mg、収率：77.6%) を白色固形物として得た。質量 (m/z) : 255.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.59–8.50 (m, 2H), 7.62 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.08–6.93 (m, 2H), 4.39 (dd, $J=6.1, 5.1$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)。

【化122】

6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(86)



10

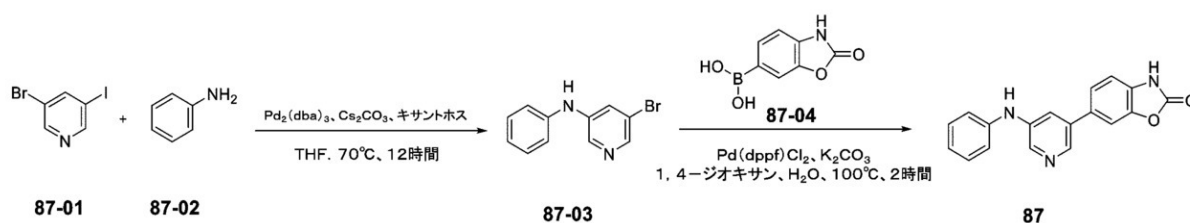
【0241】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 86 を 49.8% の収率で調製した。質量 (m/z) : 243.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 1H), 8.63 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=1.7$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.43 (s, 3H)。

【化123】

20

6-(5-(フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(87)



【0242】

ステップ 1：3-ブロモ-5-ヨードピリジン 87-01 (5 g、17.6 mmol)、アニリン 87-02 (1.64 g、17.6 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (732 mg、0.8 mmol)、 Cs_2CO_3 (17.2 g、53 mmol)、及びキサントホス (462 mg、0.8 mmol) の混合物を、 N_2 下において、70°C で 12 時間にわたり攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。水相を EA で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を、真空下において除去して、粗 5-ブロモ-N-フェニルピリジン-3-アミン 87-03 を得た。これを次のステップに直接使用した。

30

【0243】

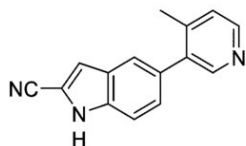
ステップ 2：化合物 5 について概説した手順に従って、化合物 87 を 38.2% の収率で調製した。質量 (m/z) : 304.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.41 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.5, 7.3$ Hz, 2H), 7.26–7.19 (m, 3H), 7.03–6.96 (m, 1H)。

40

50

【化 1 2 4】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-カルボニトリル(88)



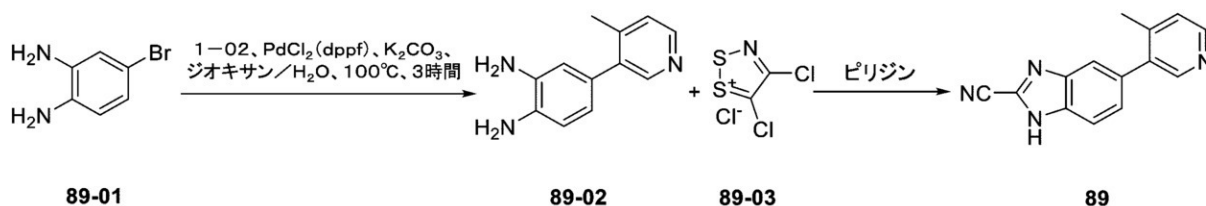
【0 2 4 4】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 88 を 5.52% の収率で調製した。質量 (m/z): 234.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.36 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.43–7.27 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 2.33 (s, 3H)。

10

【化 1 2 5】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボニトリル(89)



20

【0 2 4 5】

ステップ 1: 化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 89-02 を 56.2% の収率で調製した。質量 (m/z): 200.1 $[M+H]^+$ 。

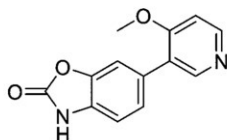
【0 2 4 6】

ステップ 2: ピリジン (3 mL) 中の 4-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン 89-02 (150 mg、0.75 mmol) 及び 4,5-クロロ-1,2,3-ジチアゾール-1-イウム 89-03 (256.9 mg、0.75 mmol) の溶液に、窒素保護下において、25°C で 12 時間攪拌した。溶媒を真空下において除去して、粗生成物を得た。これを分取 HPLC によって精製して、化合物 89 (23 mg、収率: 12.9%) を白色固形物として得た。質量 (m/z): 235.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.30 (s, 1H), 8.47–8.43 (m, 2H), 7.83 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=8.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。

30

【化 1 2 6】

6-(4-メトキシピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(90)



40

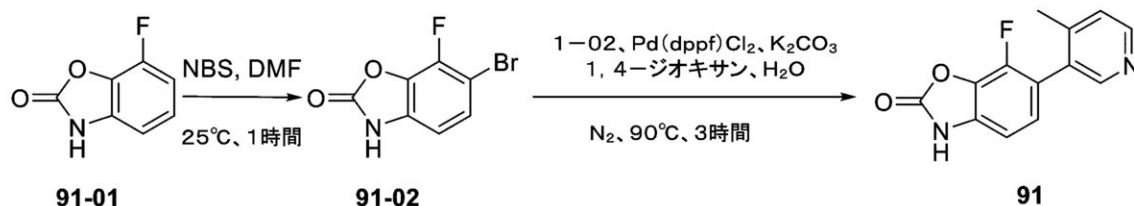
【0 2 4 7】

化合物 5 について概説した手順に従って、標題化合物 90 を 2.9% の収率で調製した。質量 (m/z): 243.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.71 (d, $J=30.4$ Hz, 2H), 7.67–7.52 (m, 2H), 7.36 (dd, $J=8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。

50

【化 1 2 7】

7-フルオロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン
(91)



10

【0 2 4 8】

ステップ1：DMF（5 mL）中の7-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン91-01（306 mg、2.0 mmol）の溶液に、NBS（356 mg、2.0 mmol）を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、6-ブromo-7-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン91-02（463 mg、収率：99%）を黄色固形物として得た。質量（m/z）：231.9 [M+H]⁺。

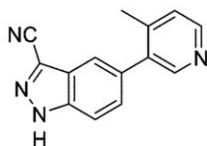
20

【0 2 4 9】

ステップ2：化合物5について概説した手順に従って、標題化合物91を5.1%の収率で調製した。質量（m/z）：245.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.21（s, 1H），8.70–8.55（m, 2H），7.71（d, J=5.5 Hz, 1H），7.19（dd, J=8.1, 6.6 Hz, 1H），7.11（d, J=8.1 Hz, 1H），2.31（s, 3H）。

【化 1 2 8】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(92)



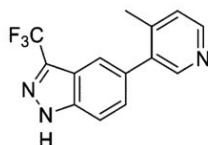
30

【0 2 5 0】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物92を22%の収率で調製した。質量（m/z）：235.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 14.50（s, 1H），8.53–8.35（m, 2H），7.92–7.80（m, 2H），7.58（dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H），7.37（d, J=5.1 Hz, 1H），2.28（s, 3H）。

【化 1 2 9】

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール(93)



40

【0 2 5 1】

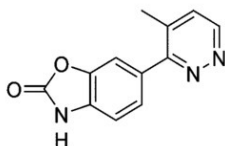
化合物5について概説した手順に従って、標題化合物93を26%の収率で調製した。質量（m/z）：278.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）

50

6) δ 14.14 (s, 1H), 8.48–8.38 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 7.77–7.73 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)。

【化130】

6-(4-メチルピリダジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(94)



10

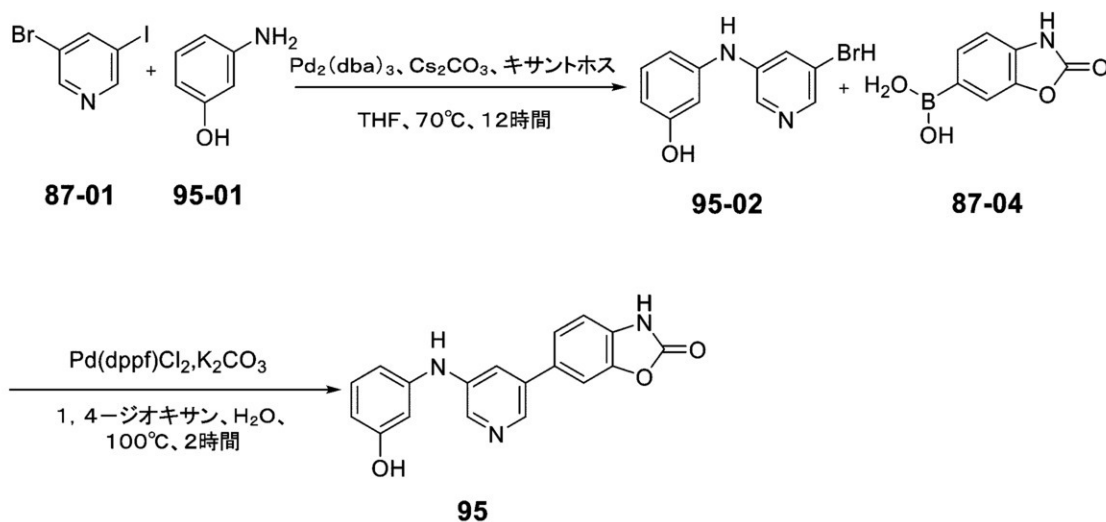
【0252】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物94を10.7%の収率で調製した。質量(m/z): 228.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)。

【化131】

20

6-(5-((3-ヒドロキシフェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(95)



30

【0253】

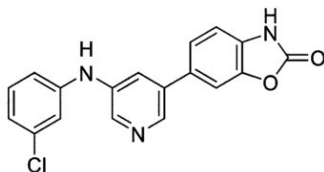
化合物87について概説した手順に従って、標題化合物95を11.6%の収率で調製した。質量(m/z): 320.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.68–7.58 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.63–6.53 (m, 2H), 6.31 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H)。

40

50

【化 1 3 2】

6-(5-((3-クロロフェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(96)



【0 2 5 4】

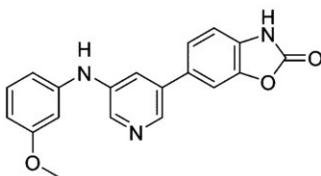
10

化合物 8 7 について概説した手順に従って、標題化合物 9 6 を 9.2% の収率で調製した。質量 (m/z): 338.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.39 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.70–7.63 (m, 2H), 7.45 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.15–7.07 (m, 2H), 6.91 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H)。

【化 1 3 3】

6-(5-((3-メキシフェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(97)

20



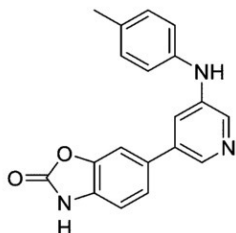
【0 2 5 5】

30

化合物 8 7 について概説した手順に従って、標題化合物 9 7 を 11.6% の収率で調製した。質量 (m/z): 334.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37–8.22 (m, 2H), 7.70–7.58 (m, 2H), 7.42 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.79–6.72 (m, 1H), 6.67 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=8.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H)。

【化 1 3 4】

6-(5-(p-トリルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(98)



40

【0 2 5 6】

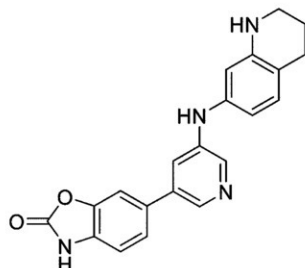
化合物 8 7 について概説した手順に従って、標題化合物 9 8 を調製した。質量 (m/z): 318.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.37 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

50

7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.19–7.11 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)。

【化135】

6-(5-((1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(99)



10

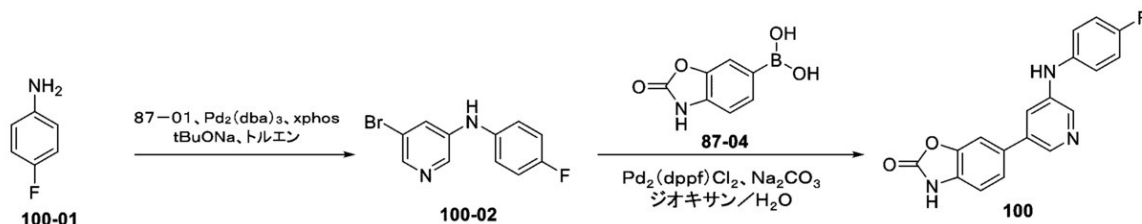
【0257】

化合物87について概説した手順に従って、標題化合物99を58%の収率で調製した。質量(m/z): 359.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.20 (dd, J=13.9, 2.2 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.59 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J=2.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.22 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1H), 5.68 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.16–3.10 (m, 2H), 2.58 (t, J=6.3 Hz, 2H), 1.82–1.71 (m, 2H)。

20

【化136】

6-(5-((4-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(100)



30

【0258】

ステップ1: トルエン (5 mL) 中の4-フルオロアニリン100-01 (111 mg、1.00 mmol)、3-ブromo-5-ヨードピリジン87-01 (284 mg、1.00 mmol)、Pd₂(dba)₃ (46 mg、0.0500 mmol)、X-phos (24 mg、0.05 mmol)、及びtBuONa (115 mg、1.20 mmol)の混合物を、窒素雰囲気下において90℃で一晩攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、濃縮して、粗生成物を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、5-ブromo-N-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン100-02 (70 mg、収率: 25.67%)を得た。

40

【0259】

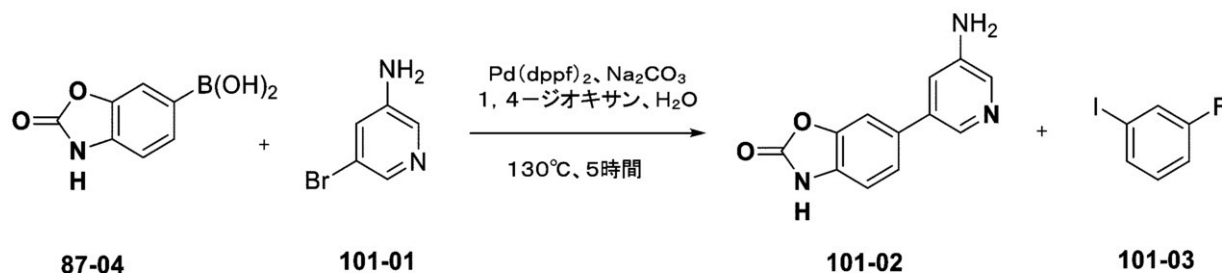
ステップ2: 化合物5について概説した手順に従って、標題化合物100を28.1%の収率で調製した。質量(m/z): 322.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 2H), 7.63 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J=2.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H)

50

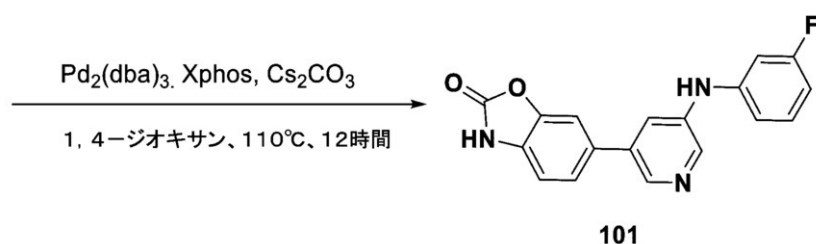
, 7.24-7.06 (m, 5H)。

【化137】

6-(5-((3-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(101)



10



20

【0260】

ステップ1：化合物5について概説した手順に従って、標題化合物101-02を51.3%の収率で調製した。質量(m/z)：228.1 [M+H]⁺。

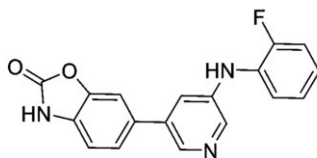
【0261】

ステップ2：化合物100-02について概説した手順に従って、標題化合物101を14.1%の収率で調製した。質量(m/z)：322.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.46 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.85 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.2, 6.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.74 (d, J=2.4 Hz, 1H)。

30

【化138】

6-(5-((2-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(102)



40

【0262】

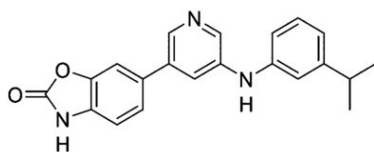
化合物100について概説した手順に従って、標題化合物102を2.6%の収率で調製した。質量(m/z)：322.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J=20.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 2H), 7.31 (ddd, J=11.6, 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.09 (

50

d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H)。

【化139】

6-(5-((3-イソプロピルフェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(103)



10

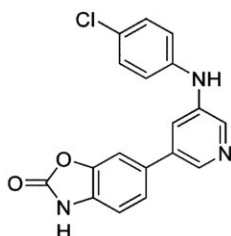
【0263】

化合物100について概説した手順に従って、標題化合物103を調製した。質量(m/z): 346.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.92 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.00 (t, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.1, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.33–7.21 (m, 2H), 7.15–7.07 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.89 (p, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 6H)。

20

【化140】

6-(5-((4-クロロフェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(104)



30

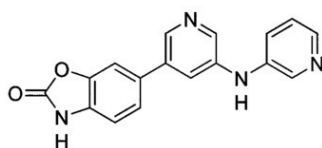
【0264】

化合物87について概説した手順に従って、標題化合物104を調製した。質量(m/z): 338.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.1, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.40–7.31 (m, 2H), 7.26–7.16 (m, 3H)。

【化141】

6-(5-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(105)

40



【0265】

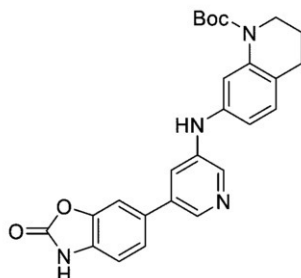
化合物100について概説した手順に従って、標題化合物105を調製した。質量(m/z): 305.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H)

50

, 8.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.65 (t, J=2.3 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J=8.4, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.3, 4.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.1 Hz, 1H)。

【化142】

tert-ブチル7-((5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート(106)



10

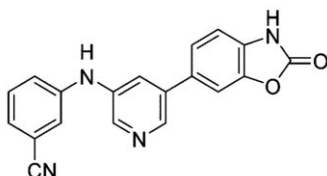
【0266】

化合物100について概説した手順に従って、標題化合物106を29%の収率で調製した。質量(m/z): 459.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 2H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.61 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 2.67 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

20

【化143】

3-((5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ベンゾニトリル(107)



30

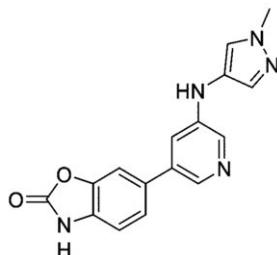
【0267】

化合物87について概説した手順に従って、標題化合物107を11.6%の収率で調製した。質量(m/z): 329.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.49 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.86 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 4H), 7.34 (td, J=4.5, 4.0, 1.5 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H)。

40

【化 1 4 4】

6-(5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(108)



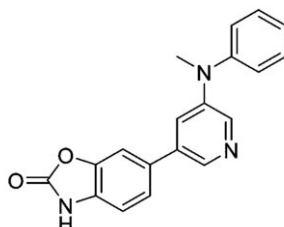
10

【0 2 6 8】

化合物 8 7 について概説した手順に従って、標題化合物 1 0 8 を調製した。質量 (m/z): 308.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56–7.52 (m, 1H), 7.50–7.41 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.85 (s, 3H)。

【化 1 4 5】

6-(5-(メチル(フェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(109)



20

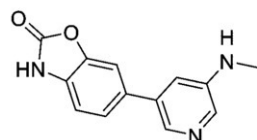
30

【0 2 6 9】

化合物 8 7 について概説した手順に従って、標題化合物 1 0 9 を 17% の収率で調製した。質量 (m/z): 318.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.32 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=2.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.58–7.52 (m, 2H), 7.49 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.42–7.34 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H)。

【化 1 4 6】

6-(5-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(110)



40

【0 2 7 0】

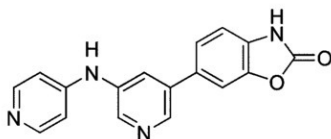
化合物 8 7 について概説した手順に従って、標題化合物 1 1 0 を調製した。質量 (m/z): 242.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69–7.47 (m, 2H), 7.24 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)

50

z, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 2.85 (s, 3 H)

【化147】

6-(5-(ピリジン-4-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン
(111)



【0271】

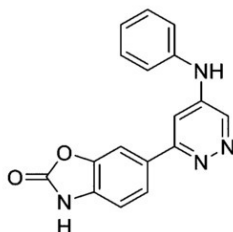
10

化合物87について概説した手順に従って、標題化合物111を12.1%の収率で調製した。質量(m/z): 305.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.85 (s, 1 H), 10.63 (s, 1 H), 8.84 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 8.09 (t, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.27-7.19 (m, 3 H)。

【化148】

6-(5-(フェニルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(112)

20



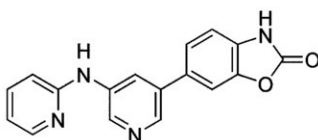
【0272】

化合物100について概説した手順に従って、標題化合物112を調製した。質量(m/z): 305.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1 H), 8.79 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.45-7.38 (m, 3 H), 7.35-7.29 (m, 2 H), 7.18-7.09 (m, 2 H)。

30

【化149】

6-(5-(ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン
(113)



40

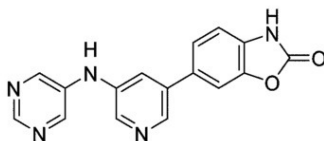
【0273】

化合物87について概説した手順に従って、標題化合物113を調製した。質量(m/z): 305.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.89 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 2 H), 8.27 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 1 H), 7.77-7.67 (m, 2 H), 7.53 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.01-6.89 (m, 2 H)。

50

【化 1 5 0】

6-(5-(ピリジン-5-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(114)



【0 2 7 4】

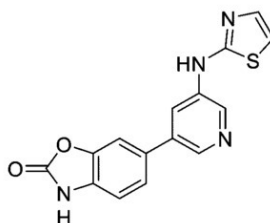
10

化合物 8 7 について概説した手順に従って、標題化合物 1 1 4 を 1 6 . 2 % の収率で調製した。質量 (m/z) : 3 0 6 . 1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 1 1 . 8 6 (s , 1 H) , 9 . 0 8 (d , $J=5.5$ H z , 1 H) , 8 . 8 0 (s , 1 H) , 8 . 7 4 (s , 2 H) , 8 . 5 3 (s , 1 H) , 8 . 4 4 (s , 1 H) , 7 . 9 6 (d , $J=3.0$ H z , 1 H) , 7 . 7 8 (d , $J=1.7$ H z , 1 H) , 7 . 5 5 (dd , $J=8.1$, 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (d , $J=8.1$ H z , 1 H) 。

【化 1 5 1】

6-(5-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(115)

20



【0 2 7 5】

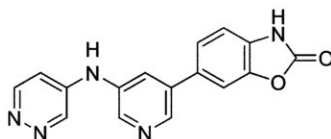
30

化合物 8 7 について概説した手順に従って、標題化合物 1 1 5 を調製した。質量 (m/z) : 3 1 1 . 1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 1 1 . 7 9 (s , 1 H) , 1 0 . 5 3 (s , 1 H) , 8 . 6 9 (d , $J=2.4$ H z , 1 H) , 8 . 4 7 (t , $J=2.3$ H z , 1 H) , 8 . 4 4 - 8 . 4 2 (m , 1 H) , 7 . 6 4 (d , $J=1.7$ H z , 1 H) , 7 . 4 5 (dd , $J=8.1$, 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 3 (d , $J=3.7$ H z , 1 H) , 7 . 2 3 (d , $J=8.1$ H z , 1 H) , 7 . 0 1 (d , $J=3.7$ H z , 1 H) 。

【化 1 5 2】

6-(5-(ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(116)

40



【0 2 7 6】

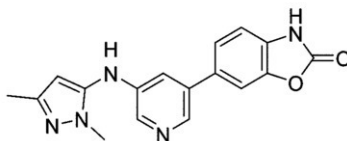
化合物 8 7 について概説した手順に従って、標題化合物 1 1 6 を 1 8 . 1 % の収率で調製した。質量 (m/z) : 3 0 6 . 2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 9 . 3 8 (s , 1 H) , 8 . 9 2 (d , $J=3.0$ H z , 1 H) , 8 . 7 3 (d , $J=6.1$ H z , 1 H) , 8 . 6 1 (d , $J=2.0$ H z , 1 H) , 8 . 4 6 (d , $J=2.5$ H z , 1 H) , 7 . 9 1 (t , $J=2.3$ H z , 1 H) , 7 . 7 6 (d ,

50

$J = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.55 (dd, $J = 8.1$, 1.8 Hz , 1 H), 7.25 (dd, $J = 6.1$, 3.1 Hz , 1 H), 7.21 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H).

【化153】

6-(5-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(117)



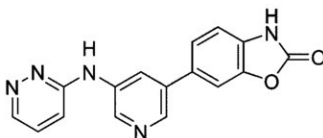
10

【0277】

化合物87について概説した手順に従って、標題化合物117を16.2%の収率で調製した。質量(m/z): 322.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.43 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H), 8.18 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.71 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.64 (t, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.48 (dd, $J = 8.1$, 1.8 Hz , 1 H), 7.23 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H)。

【化154】

6-(5-(ピリダジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(118)



20

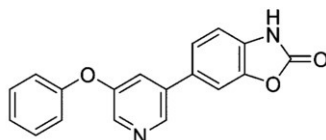
【0278】

化合物87について概説した手順に従って、標題化合物118を38%の収率で調製した。質量(m/z): 306.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1 H), 9.90 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 8.81 (dd, $J = 4.6$, 1.3 Hz , 1 H), 8.61 (dd, $J = 5.2$, 3.1 Hz , 2 H), 7.72 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.60 (dd, $J = 9.0$, 4.6 Hz , 1 H), 7.52 (dd, $J = 8.1$, 1.7 Hz , 1 H), 7.33-7.22 (m, 2 H)。

30

【化155】

6-(5-フェノキシピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(119)



40

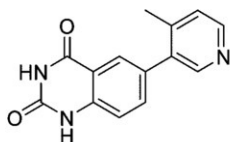
【0279】

化合物5について概説した手順に従って、標題化合物119を10.6%の収率で調製した。質量(m/z): 305.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (s, 1 H), 8.72 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H), 8.32 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1 H), 7.75 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 2 H), 7.52 (dd, $J = 8.2$, 1.8 Hz , 1 H), 7.44 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2 H), 7.25-7.17 (m, 2 H), 7.13 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H)。

50

【化 1 5 6】

6-(4-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン(120)



【0280】

化合物 3 について概説した手順に従って、標題化合物 120 を 0.5% の収率で調製した。質量 (m/z): 254.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)

10

【0281】

実施例 2. SAMR1 (50-724) 酵素アッセイ

酵素アッセイは、反応緩衝液としてダルベッコ PBS 緩衝液を用いて 384 ウェルプレートで実施した。最終濃度 2 nM の精製 SAMR1 (50-724) を、1% DMSO 最終アッセイ濃度の試験化合物と共に、15 分間室温でプレインキュベートした。活性化剤としての 200 μ M NMN 及び基質としての 100 μ M NAD^+ の混合物を添加することによって、反応を開始した。室温で 1 時間インキュベートした後、10 倍量の 70% アセトニトリルで反応を停止させ、次いで、3800 rpm で 10 分間にわたり遠心分離した。試料を、10 mM 酢酸アンモニウム (pH 9.75) により適切な濃度に希釈した後、LC-MS/MS を用いて分析した。

20

【0282】

化合物 1 ~ 120 の SAMR1 阻害活性を表 2 にまとめる。表 2 では、活性は以下のよう提供される: A = $IC_{50} < 5 \mu$ M; B = 5μ M $\leq IC_{50} < 15 \mu$ M; C = 15μ M $\leq IC_{50} \leq 30 \mu$ M; D = $IC_{50} > 30 \mu$ M。

【0283】

30

40

50

【表 2】

表 2

化合物番号	IC50	化合物番号	IC50	化合物番号	IC50
1	B	41	A	81	A
2	A	42	A	82	C
3	A	43	B	83	A
4	A	44	A	84	A
5	A	45	B	85	B
6	A	46	D	86	A
7	A	47	A	87	A
8	A	48	C	88	A
9	A	49	D	89	A
10	C	50	B	90	A
11	D	51	A	91	C
12	D	52	B	92	A
13	A	53	D	93	B
14	D	54	C	94	A
15	A	55	C	95	A
16	A	56	B	96	A
17	A	57	B	97	A
18	C	58	B	98	A
19	B	59	A	99	A
20	A	60	A	100	A
21	A	61	B	101	A
22	A	62	A	102	A
23	C	63	A	103	A
24	A	64	A	104	A
25	A	65	D	105	A
26	D	66	C	106	A
27	D	67	C	107	A
28	A	68	A	108	A
29	A	69	C	109	A
30	D	70	C	110	A
31	A	71	C	111	A
32	A	72	B	112	A
33	C	73	A	113	A
34	D	74	C	114	A
35	D	75	A	115	A
36	A	76	A	116	A
37	B	77	B	117	A
38	B	78	D	118	A
39	C	79	A	119	A
40	A	80	A	120	A

10

20

30

40

【0284】

本明細書に引用される開示及び開示出願を含むがこれらに限定されない全ての刊行物は、完全に記載されている場合と同様に参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に引用される刊行物の特定の内容が本開示と矛盾する又は不一致である場合、本開示を優先する。

【0285】

当業者は、本開示及び特許請求の範囲から、以下の特許請求の範囲において定義されるような本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、その中で様々な変更、修正、及び変形を実施することができる点を容易に認識するであろう。

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/127233

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 213/16(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61K 31/4427(2006.01)i; A61P 25/14(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i 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) C07D; A61K; A61P 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) CNABS, CNTXT, SIPOABS, DWPI, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, PUBMED, ISI_Web of Science, Science Direct, STNext: SIRONAX, SARM1, sterile alpha and TIR motif containing 1, axonal degeneration, ALS, Parkinson, structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA. "CAS RN: 1159816-56-4, 1550741-77-9, 1545520-17-9, 1546292-46-9, 93851-31-1, 79412-33-2, 147621-19-0, et al." <i>REGISTRY</i> , 24 July 2020 (2020-07-24),	1-43
A	CA. "CAS RN: 1159816-56-4, 1550741-77-9, 1545520-17-9, 1546292-46-9, 93851-31-1, 79412-33-2, 147621-19-0, et al." <i>REGISTRY</i> , 24 July 2020 (2020-07-24),	44-48
A	WO 2018057989 A1 (WASHINGTON UNIVERSITY et al.) 29 March 2018 (2018-03-29) the abstract, claims 1-145, description paragraph 10	1-48
A	WO 2020081923 A1 (DISARM THERAPEUTICS INC.) 23 April 2020 (2020-04-23) the abstract, claims 1-25, description paragraph 208	1-48
A	WO 2020142485 A1 (ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI) 09 July 2020 (2020-07-09) the abstract, claims 1-59	1-48
A	BOSANAC, T. et al. "Pharmacological SARM1 inhibition protects axon structure and function in paclitaxel-induced peripheral neuropathy." <i>BRAIN</i> , Vol. 144, 08 May 2021 (2021-05-08), pages 3226-3238	1-48
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 January 2023		Date of mailing of the international search report 19 January 2023
Name and mailing address of the ISA/CN National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer CUI,Chuanming Telephone No. (86-10)53961869

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

International application No.

PCT/CN2022/127233

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HUGHES, R. et al. "Small Molecule SARM1 Inhibitors Recapitulate the SARM1 ^{-/-} Phenotype and Allow Recovery of a Metastable Pool of Axons Fated to Degenerate." <i>Cell Rep.</i> , Vol. 34, No. 1, 05 January 2021 (2021-01-05), Article 108588	1-48

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/127233

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

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

1. ☒ Claims Nos.: **45-48**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 45-48 relate to a method of treating a disease or condition, a method of modulating SARM1, or a method of inhibiting or preventing axonal degeneration, and thus do not warrant an international search according to the criteria set out in PCT Rule 39.1(iv). The search has been made and based on the subject-matter of the manufacture of a medicament correspondingly.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/127233

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018057989	A1	29 March 2018	EP	3515426	A1	31 July 2019
				CN	110545804	A	06 December 2019
				CA	3037884	A1	29 March 2018
				US	2020129493	A1	30 April 2020
				US	2022040164	A1	10 February 2022
				JP	2019535804	A	12 December 2019
WO	2020081923	A1	23 April 2020	JP	2022504944	A	13 January 2022
				CN	112955150	A	11 June 2021
				EP	3866811	A1	25 August 2021
				US	2022072019	A1	10 March 2022
WO	2020142485	A1	09 July 2020	CA	3116729	A1	23 April 2020
				EP	3906233	A1	10 November 2021
				CA	3124700	A1	09 July 2020
				CN	113508111	A	15 October 2021
				JP	2022515652	A	21 February 2022
				US	2022162182	A1	26 May 2022

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)

C 0 7 D 213/68 (2006.01)	C 0 7 D 213/68	
C 0 7 D 213/30 (2006.01)	C 0 7 D 213/30	
A 6 1 K 31/4418(2006.01)	A 6 1 K 31/4418	
C 0 7 D 213/57 (2006.01)	C 0 7 D 213/57	
C 0 7 D 213/32 (2006.01)	C 0 7 D 213/32	
C 0 7 D 213/36 (2006.01)	C 0 7 D 213/36	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 K 31/4725(2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
A 6 1 K 31/538(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/517(2006.01)	A 6 1 K 31/517	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
A 6 1 K 31/536(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 Z
C 0 7 D 213/26 (2006.01)	A 6 1 K 31/536	
C 0 7 D 213/38 (2006.01)	C 0 7 D 213/26	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 213/38	
A 6 1 K 31/553(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/4709(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/501(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
	C 0 7 D 417/14	

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,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,JO,JP,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,NA,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

弁理士 中村 和広

(74)代理人 100123593

弁理士 関根 宣夫

(74)代理人 100208225

弁理士 青木 修二郎

(74)代理人 100217179

弁理士 村上 智史

(72)発明者 チャン チャオラン

中華人民共和国, ベイジン 1 0 2 2 0 6, チャンピン ディストリクト, チョンコアンツン ライ
フ サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード, メディカル サイエンス アンド テクノロジ
ー センター, ビルディング 2, エイス フロア

(72)発明者 チャン チューアン

中華人民共和国, ベイジン 1 0 2 2 0 6, チャンピン ディストリクト, チョンコアンツン ライ
フ サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード, メディカル サイエンス アンド テクノロジ
ー センター, ビルディング 2, エイス フロア

(72)発明者 スン ウェイトン

中華人民共和国, ベイジン 1 0 2 2 0 6, チャンピン ディストリクト, チョンコアンツン ライ
フ サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード, メディカル サイエンス アンド テクノロジ
ー センター, ビルディング 2, エイス フロア

(72)発明者 シュイ イェンピン

中華人民共和国, ベイジン 1 0 2 2 0 6, チャンピン ディストリクト, チョンコアンツン ライ
フ サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード, メディカル サイエンス アンド テクノロジ

ー センター, ビルディング 2, エイス フロア
(72)発明者 チアン イーミン
中華人民共和国, 베이징 102206,チャンピン ディストリクト, チョンコアンツン ライ
フ サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード, メディカル サイエンス アンド テクノロジ
ー センター, ビルディング 2, エイス フロア
(72)発明者 リウ リエンチュー
中華人民共和国, シャンハイ 201203, プートン ニュー エリア, チャンホン ロード 10
77, ビルディング 2, 3エフ, エー317
F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC30 BC37 BC39 BC46 BC61 BC70
BC72 BC74 BC75 CB05 CB22 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14
ZA02 ZC41