

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-525345

(P2018-525345A)

(43) 公表日 平成30年9月6日 (2018. 9. 6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 C O 6 3
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14	4 C O 6 5
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 7 1
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14	4 C O 7 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 107 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-568029 (P2017-568029)	(71) 出願人	500041019
(86) (22) 出願日	平成28年6月30日 (2016. 6. 30)		ノースウェスタン ユニバーシティ
(85) 翻訳文提出日	平成30年2月28日 (2018. 2. 28)		アメリカ合衆国 イリノイ 60208,
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/040467		エヴァンストン, クラーク ストリート 633
(87) 国際公開番号	W02017/004405	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成29年1月5日 (2017. 1. 5)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	62/187, 461	(74) 代理人	100123582
(32) 優先日	平成27年7月1日 (2015. 7. 1)		弁理士 三橋 真二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100141977
			弁理士 中島 勝
		(74) 代理人	100150810
			弁理士 武居 良太郎
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 置換キナゾリン化合物及びグルコセレブロシダーゼ活性の調節のためのその使用

(57) 【要約】

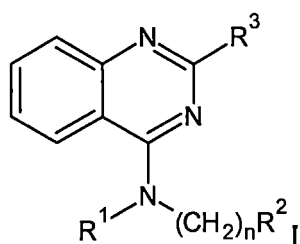
置換キナゾリンコア構造を有する新規小分子及びグルコセレブロシダーゼ活性を調節するためのその使用が開示される。小分子に結合された小分子又は活性化グルコセレブロシダーゼを含む医薬組成物を開示し、この組成物は、ゴーシェ病及びパーキンソン病等の神経学的疾患及び障害を含むグルコセレブロシダーゼ活性に関連する疾患又は障害を治療する方法において投与され得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Iを有する化合物又はその塩又は溶媒和化合物：

【化 1】



10

(式中、

R¹が、水素又はC1-C10アルキルであり；

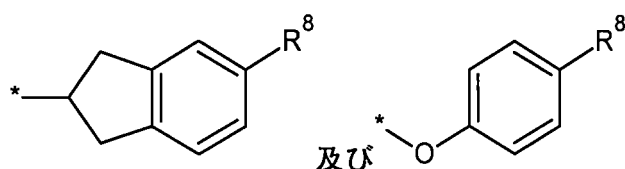
nが、0、1、2、3、又は4であり；及び

R²が、水素(但し、R¹及びR²の両方が、水素ではなく)、C1-C10アルキル基(直鎖又は分枝鎖)、C3-C8シクロアルキル基、1個の5員又は6員環を含み又は2個又は3個の縮合5員又は6員環を含む飽和又は不飽和の同素環又は複素環式基、フェノキシ基、C1-C6-分枝鎖又は直鎖アルキル-フェノキシ基、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル基、C2-C10直鎖又は分枝鎖アルケニル基、C2-C10直鎖又は分枝鎖アルキニル基、ポリエチレンオキシド基、ピリジノキシ基、インドロキシ基、ベンゾフラノキシ基、

20

であり、又はR²が、

【化 2】

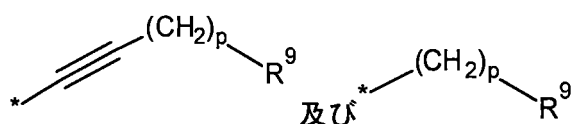


30

から選択される式を有し、

ここで、R⁸が、水素、C1-C8アルコキシ、C1-C8アルキル、ハロであり、又はR⁸が、

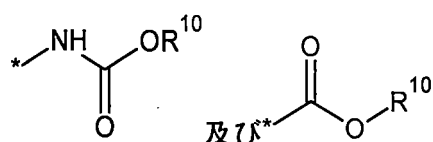
【化 3】



40

から選択される式を有し、pが、1-10であり及びR⁹がアミノであり又はR⁹が、

【化 4】



50

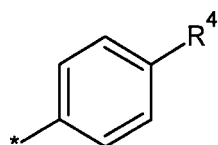
から選択される式を有し、ここで R^{10} が、H、C1-C6直鎖又は分枝鎖アルキル、又はスクシンイミジル基であり；

R^2 が、C1-C8アルキル基、C1-C8アルコキシ基、ハロ基、フェニル基、ベンジル基、アミノ基、ヒドロキシル基、tert-ブチルオキシカルボニル（BOC）基、スルホニルメチルフェニル基、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-カルバルデヒド基、2,3-ジヒドロメチル-1,4-ベンゾジオキシン基、イミダゾール基、ピペラジニル基、1-メチルピペラジニル基、4-ピペラジン-1-イル-ベンズアルデヒド基、4-（4-メチルピペラジン-1-イル）ベンズアルデヒド基、又はアジド基で、1つ又はそれ以上の位置で任意で置換され；又は

ここで、nが0であり、 R^1 及び R^2 は、1個、2個又は3個の5-又は6-員環を含む複素環を一緒に形成し；及び

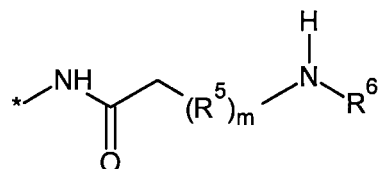
R^3 が、ピリジニル、フェニル、チオフェニル、ハロ、フラニル、ピリミジニルであり、かつ R^3 が、C1-C8アルキル、ハロ、アミノ、アミドで、1つ又はそれ以上の位置で任意で置換され、又は R^3 が、

【化5】



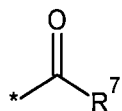
の式を有し、ここで、 R^4 が、アミノであり、又は R^4 が、

【化6】



の式を有し、ここで、 R^5 が、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、かつmが、0-4であり、 R^6 が、Hであり、又は R^6 が、

【化7】



の式を有し、ここで、 R^7 が、H、 $-\text{OH}$ 、C1-C8アルキル、又はC1-C8アルコキシである)

【請求項2】

R^1 が、Hであり、nが、0である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が、メチルであり、nが、0である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、Hであり、nが、1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^1 が、メチルであり、nが、1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

10

20

30

40

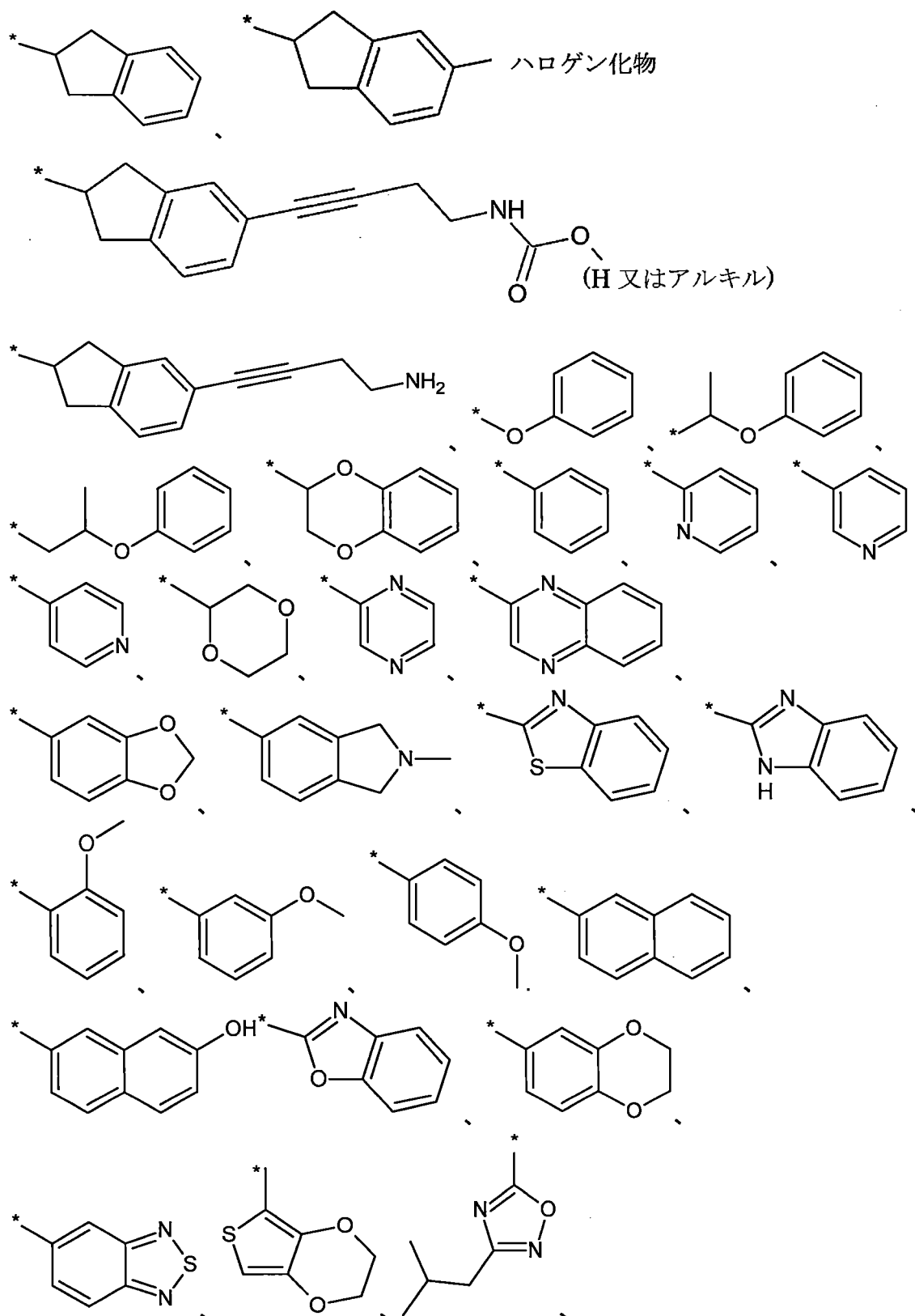
50

R^2 が、1個の5員又は6員環を含む飽和又は不飽和の同素環又は複素環、又は2個又は3個の縮合5員又は6員環を含む飽和又は不飽和の同素環又は複素環であり、かつ R^2 が、C1-C8アルキル基、C1-C8アルコキシ基、ハロ基、フェニル基、ベンジル基、tert-ブチルオキシカルボニル（BOC）基、スルホニルメチルフェニル基、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-カルバルデヒド基、2,3-ジヒドロメチル-1,4-ベンゾジオキシン基、イミダゾール基、ピペラジン基、1-メチルピペラジン基、4-ピペラジン-1-イル-ベンズアルデヒド基、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド基、又はアジド基で、1つ又はそれ以上の位置で任意で置換される、請求項1に記載の化合物。

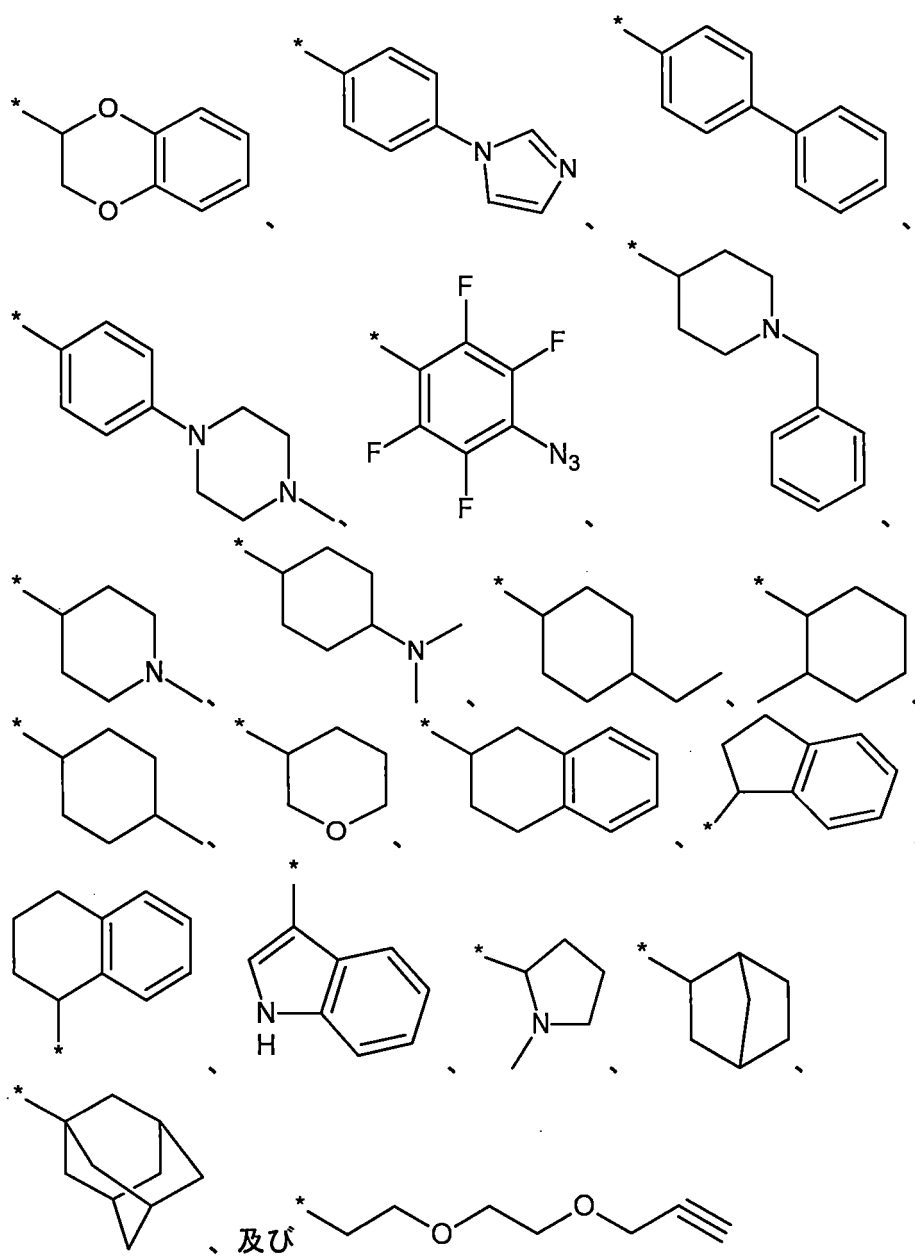
【請求項7】

R^2 が、

【化 8 - 1】



【化 8 - 2】



10

20

30

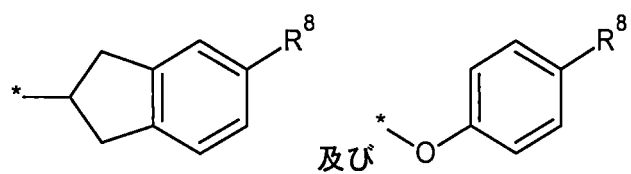
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R²が、

40

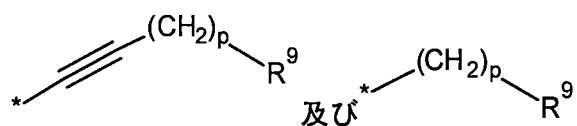
【化 9】



であり、ここで R⁸ が、水素、C1-C8アルコキシ、C1-C8アルキル、ハロであり、又は R⁸ が、

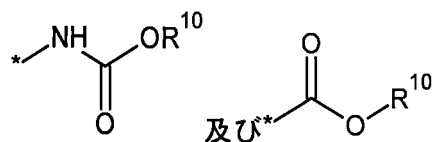
50

【化 1 0】



から選択される式を有し、pは、1-10であり及びR⁹が、アミノであり又はR⁹が、
【化 1 1】

10



から選択される式を有し、ここで、R¹⁰が、H、C1-C6直鎖又は分枝鎖アルキル、又はスク
シンイミジル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 9】

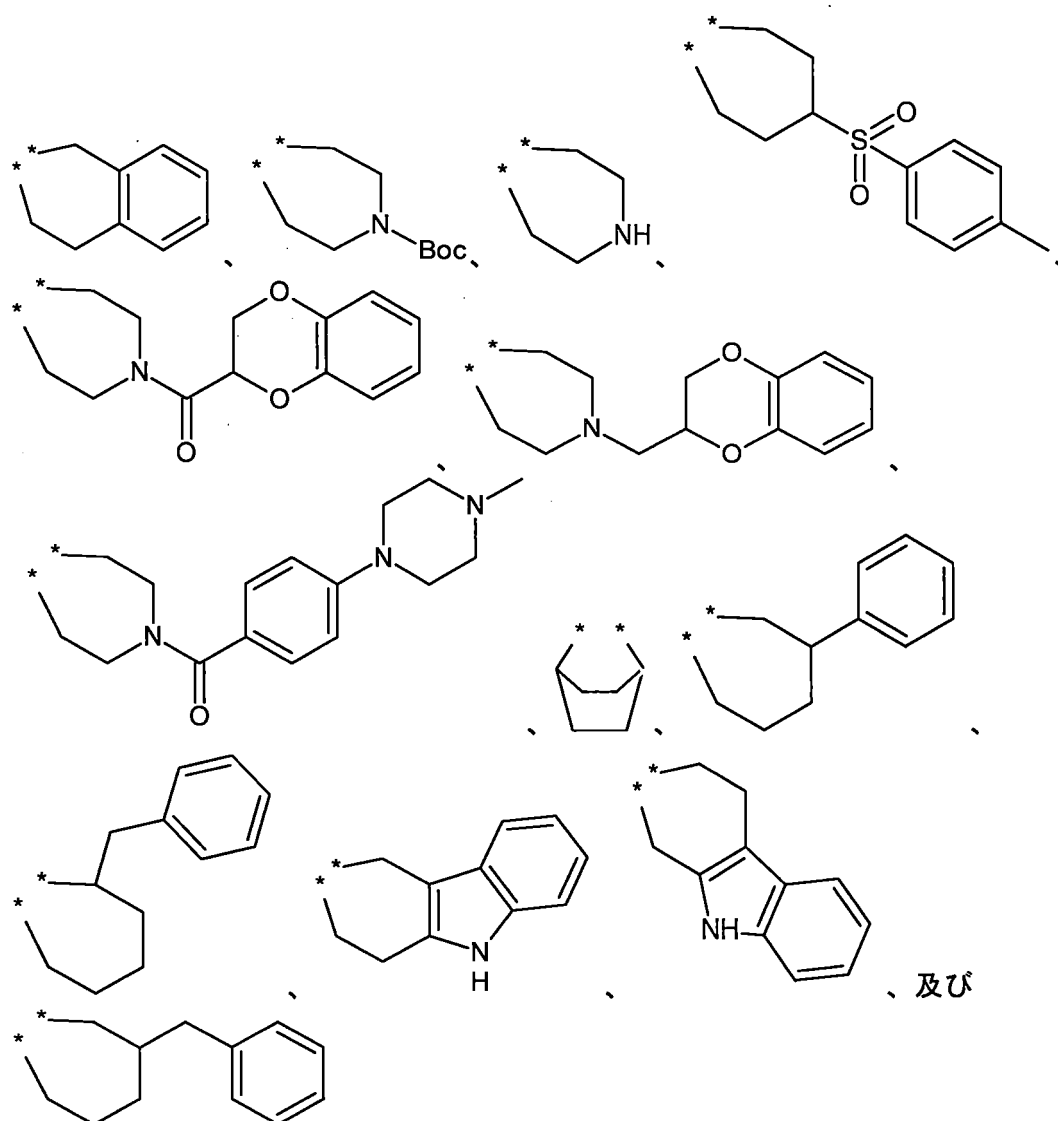
R¹及びR²が、1個の5員又は6員環又は2個又は3個の縮合5員又は6員環を含む複素環を一
緒に形成する、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項 1 0】

R¹及びR²が、

【化 1 2】



10

20

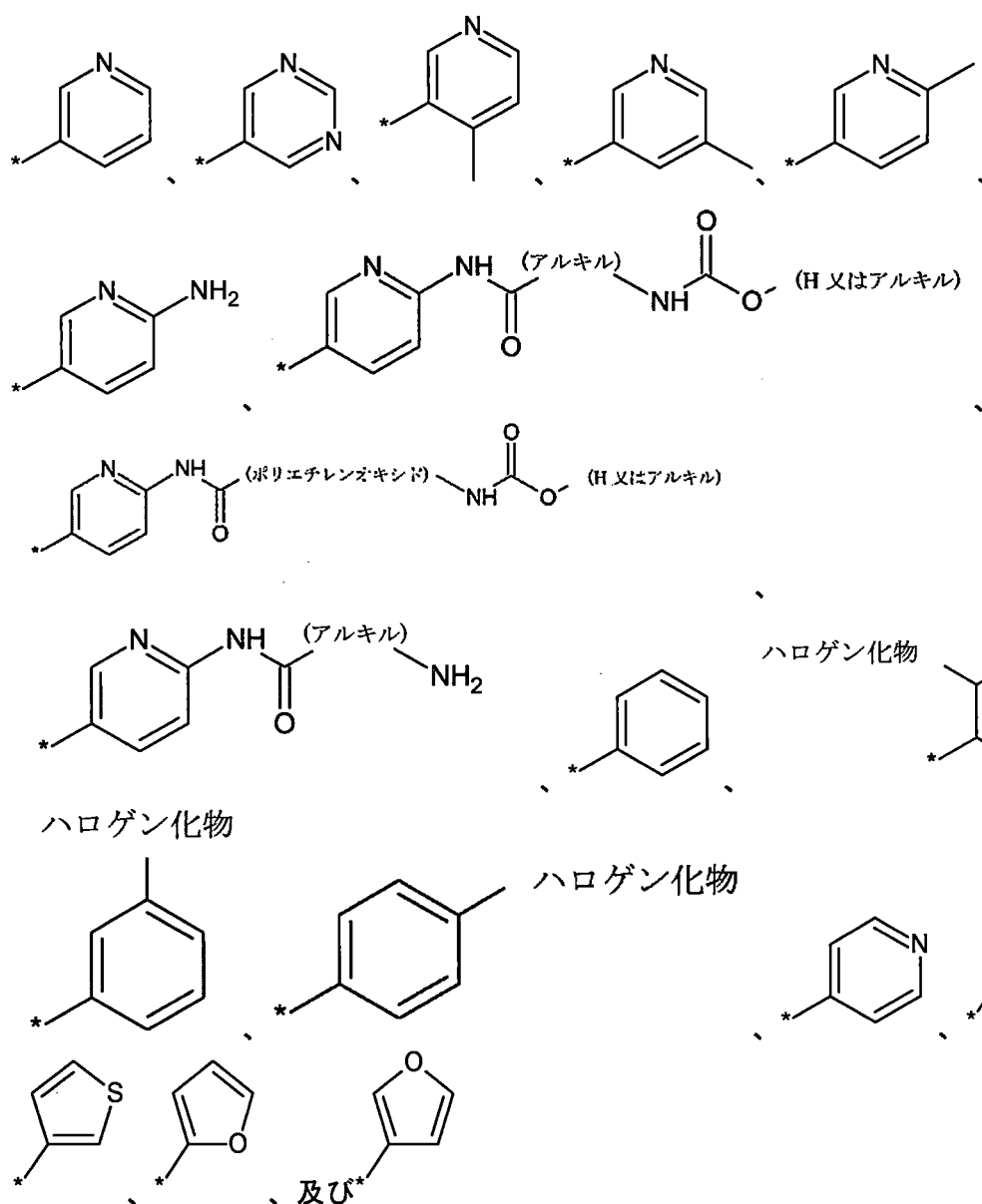
30

からなる群から選択される、請求項8に記載の化合物。

【請求項 11】

 $\mathbb{R}^3$ が、

【化 1 3】



10

20

30

からなる群から選択される、請求項1~10の何れか1項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

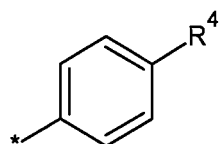
R³が、ピリジニルであり、かつR³が、1つ又はそれ以上の位置でC1-C8アルキル、ハロ、アミノ、アミドで任意で置換される、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項 1 3】

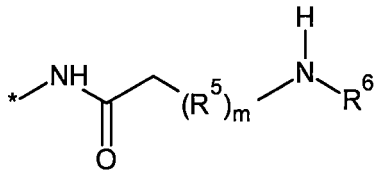
R³が、式

【化 1 4】

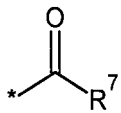


50

を有し、ここで、 R^4 が、アミノであり、又は R^4 が、式
【化 1 5】



を有し、ここで、 R^5 が、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、かつ m が0-4であり、 R^6 が、Hであり又は R^6 が、式
【化 1 6】



を有し、ここで、 R^7 が、H、 $-\text{OH}$ 、C1-C8アルキル、又はC1-C8アルコキシである、請求項1
に記載の化合物。

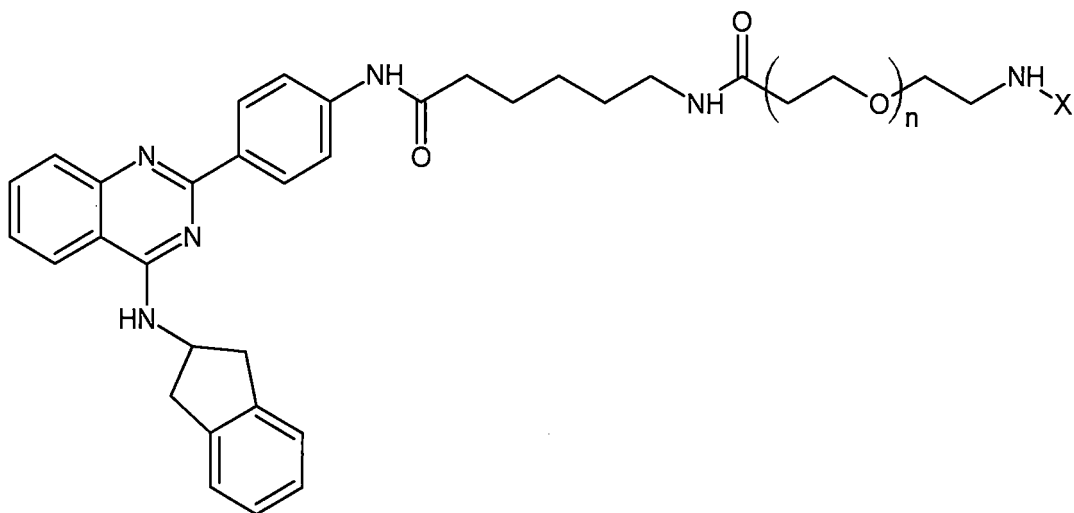
【請求項 1 4】

ビオチン、固体支持体又はフルオロフォアにコンジュゲートした請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 5】

式

【化 1 7】



(式中、

$n=1-10$ 、かつ X が、フルオロフォア、ビオチン、又は個体支持体である)

を有する請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 6】

請求項1に記載の化合物及び医薬担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 7】

グルコセレブロシダーゼ活性に関連する疾患又は障害を治療する方法であって、請求項16に記載の組成物を投与することを含む方法。

【請求項18】

請求項1に記載の化合物に共有結合したグルコセレブロシダーゼを含む活性化グルコセレブロシダーゼ。

【請求項19】

請求項18に記載の活性化グルコセレブロシダーゼ及び医薬担体を含む医薬組成物。

【請求項20】

グルコセレブロシダーゼ活性に関連する疾患又は障害を治療する方法であって、請求項19に記載の組成物を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連特許出願との相互参照

本出願は、2015年7月1日に提出された米国仮特許出願第62/187,461号に35 U.S.C. § 119(e) 優先権を主張し、その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

本発明の分野は、グルコセレブロシダーゼ活性を調節する新規小分子の使用に関する。新規小分子は、置換キナゾリンコア構造を有し、例えばゴーシェ病及びパーキンソン病等の神経変性疾患を含む異常なグルコセレブロシダーゼ活性に関連する疾患及び障害を治療するために投与され得る。

【0003】

β -グルコセレブロシダーゼ、 β -グルコシダーゼ、D-グルコシル-N-アシルスフィンゴシングルコヒドラーゼ、又はGCaseとも呼ばれるグルコセレブロシダーゼ(EC 3.2.1.45)は、グルコシルセラミダーゼ活性を有する酵素である。糖脂質代謝の中間体である化学グルコセレブロシドの β -グルコシド結合を切断するには、グルコセレブロシダーゼ(GCase)が必要である。グルコセレブロシダーゼは、リソソームに局在し、グルコセレブロシダーゼ(GBA1)遺伝子の無効化突然変異は、リソソーム中の脂質の異常蓄積と関連する。

【0004】

GBA1の突然変異によって引き起こされる遺伝的疾患は、ゴーシェ病及びパーキンソン病等の神経変性疾患を含む。ゴーシェ病は、GBA1遺伝子突然変異によって引き起こされる稀な遺伝病である。現在、1型ゴーシェ病の治療は、2週間ごとに行われる酵素補充療法(ERT)である。ERTは非常に高価であり、ニューロパシー型のゴーシェ病に有効ではない。GBA1の突然変異もパーキンソン病(PD)に関連しており、PDのリスクを高める。

【0005】

不十分なGCase活性に関連する疾患及び障害の治療としてGCaseを活性化するために、いわゆる「薬理学的シャペロン戦略」が以前に試みられてきた。しかしながら、薬理学的シャペロン戦略で使用された化合物のいずれも、おそらくGCaseの活性部位を標的化したため、GCaseを活性化することに成功しなかった。

【0006】

本明細書では、グルコセレブロシダーゼ活性を調節する新規な置換キナゾリン化合物を開示する。いくつかの新規化合物は強力な阻害活性及び結合親和性を有する。従って、これらの化合物は薬理学的シャペロンとして使用することができる。さらに、本研究の化合物のいくつかは、GCase活性アッセイにおいて高い活性化活動を示し、GCase活性化剤として使用することができた。本明細書中に開示される新規置換キナゾリン化合物は、以前に報告された非活性部位GCase阻害剤よりも優れた化学的及び物理的特性を有する(参照Marugan et al., J. Med. Chem. 2011; 54(4) 1033-58、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。これらのより良好な化学的及び物理的特性には、極性表面積、溶解性、回転可能な結合の数の増加、及び潜在的な水素結合メンバー(member)の数の増

10

20

30

40

50

加が含まれる。

【発明の概要】

【0007】

キナゾリンコア構造を有する新規の小分子及びグルコセレブロシダーゼ活性を調節するための小分子の使用が開示される。新規小分子は、好ましくはグルコセレブロシダーゼと結合し、グルコセレブロシダーゼを阻害するか、又は選択的にグルコセレブロシダーゼを活性化することによって、グルコセレブロシダーゼ活性を調節する。新規小分子は、小分子を含む医薬組成物として、又は小分子に結合された活性化グルコセロブロシダーゼを含む医薬組成物として製剤化され得、この組成物は、ゴーシェ病及びパーキンソン病等の神経学的疾患及び障害を含むグルコセレブロシダーゼ活性に関連する疾患又は障害を治療及び/又は予防する方法で投与され得る。開示された小分子はまた、フルオロフォアを含んでもよく又は蛍光プローブにコンジュゲートして蛍光プローブを生成してもよい。本明細書で期待される蛍光プローブは、蛍光偏光を示し得、及びグルコセレブロシダーゼの新規なモジュレーターを同定するためのハイスループットスクリーニング法において利用され得る。

10

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】 GCCase阻害剤の構造。

【図2】 強力なキナゾリン阻害剤の新規シリーズの合理的な設計。

【図3】 選択された化合物の蛍光熱移動分析。化合物9a、9b、11d、11f、11g及びIFGは、用量依存的に野生型GCCaseを安定化する能力を示した。データは、1試料につき3回反復して行った3回の独立した実験の結果を表す。

20

【図4】 関連する加水分解酵素についての阻害剤11gの選択性。11gを、GCCase、酸性 α -グルコシダーゼ（GAA）、及び α -ガラクトシダーゼA（GLA）について試験した。データは、1試料につき3回反復して行った3回の独立した実験の結果を表す。

【図5】 GCCase阻害剤（A）4及び（B）11gの酵素動態のLineweaver-Burkプロット。各阻害剤は、2つの独立したアッセイにおいて、各グラフの凡例に示された濃度で三重に試験され、（○）は阻害剤の非存在を示した。（A）化合物4及び（B）化合物11gは、 K_m の増加及び V_{max} の減少を示し、線形混合阻害を示した。

【図6】 GCCaseの阻害剤は、ゴーシェ病患者の線維芽細胞におけるGCCaseタンパク質レベル及び活性を増加させる。（A）GCCase阻害剤11d、11f、11g又はIFGで3日間処理したN370S線維芽細胞のウェスタンブロット。（B）阻害剤及びIFG処理後のN370S線維芽細胞のウェスタンブロットの統計分析。GCCaseシグナルを標準化するためにGAPDHシグナルを使用し、コントロール（100%）としてDMSO処理サンプルを使用した。N=3回の独立した実験。片側T検定*は $p < 0.05$ を示す。

30

【0009】

開示される主題は、以下に定義される用語を利用してさらに説明され得る。

【0010】

別段の指定がない限り、又は本明細書によって示されない限り、用語「a」、「an」及び「the」は、「1つ又はそれ以上」を意味する。例えば、「グルコセレブロシダーゼ活性のモジュレーター」(a modulator of glucocerebrosidase activity)は、「グルコセレブロシダーゼ活性の1つ又は複数のモジュレーター(one or more modulators of glucocerebrosidase activity)」を意味すると解釈されるべきである。

40

【0011】

本明細書で使用する「約」、「およそ」、「実質的に」及び「有意に」は、当業者によって理解され、それらが使用される状況によってある程度変化する。当業者には、それが使用される明細書を考慮して明確ではない用語の使用がある場合、「約」及び「およそ」は特定の用語のプラス又はマイナス $\leq 10\%$ を意味し、「実質的に」及び「有意に」は特定の用語のプラス又はマイナス $> 10\%$ を意味する。

【0012】

50

本明細書で使用される場合、用語「含む(include)」及び「含む(including)」は、用語「含む(comprise)」及び「含む(comprising)」と同じ意味を有する。用語「含む(comprise)」及び「含む(comprising)」は、特許請求の範囲に列挙された構成要素にさらに追加の構成要素を含めることを可能にする「開放」の暫定用語であると解釈されるべきである。「からなる(consist)」及び「からなる(consisting of)」という用語は、特許請求の範囲に記載された構成要素以外の追加の構成要素を含むことを許さない「閉鎖」の暫定用語であると解釈されるべきである。「本質的に～からなる(consisting essentially of)」という用語は、部分的に閉鎖されており、主張される主題の性質を根本的に変えない追加の成分のみを含むことを可能にすると解釈されるべきである。

【0013】

10

「被験体」、「患者」及び「個体」という用語は、本明細書では交換可能で使用する事ができる。被験体は、ヒト被験体であり得る。被験体は、異常なグルコセレブロシダーゼ活性に関連する疾病又は障害を有するか又は獲得するリスクがあるヒト被験体を指し得る。本明細書中で使用される場合、用語「異常な」は、正常な健康な被験体と比較して、より高い又はより低い活性を意味する。特定の実施形態において、異常なグルコセレブロシダーゼを示す被験体は、異常なグルコセレブロシダーゼ活性に関連するゴーシェ病及びパーキンソン病等の変性神経学的疾患又は障害を含む神経学的疾患若しくは障害を罹患しているか、又はその危険性がある。

【0014】

20

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、そのような治療を必要とするかなりの数の患者において薬物が投与される特定の薬理学的応答を提供する薬物投与量を意味するものとする。特定の例において特定の患者に投与される薬物の有効量は、当業者によって治療上有効な量であるとみなされても、本明細書に記載の状態/疾患の治療に常に効果的であるとは限らない。

【0015】

本明細書で意図される用語「アルキル」は、その全ての異性体形態の直鎖又は分枝アルキル基を含む。同様に、「アルコキシ」という用語は、酸素原子（すなわち、「アルキル-O-*」として表される基）を介して結合している任意のアルキル基を指す。本明細書で使用されるアスタリスク「*」は、任意のラジカル基又は置換基の結合点を示すために使用される。

30

【0016】

本明細書中で使用される場合、用語「調節する」は、活性の低下若しくは阻害、及び/又は活性の増大若しくは上昇を意味する。例えば、グルコセレブロシダーゼ活性を調節することは、グルコセレブロシダーゼ活性を低下若しくは阻害すること、及び/又はグルコセレブロシダーゼ活性を増加若しくは増強することを意味する。本明細書中に開示される化合物は、例えば、阻害剤、シャペロン、又は活性化剤としてグルコセレブロシダーゼ活性を調節するために投与され得る。

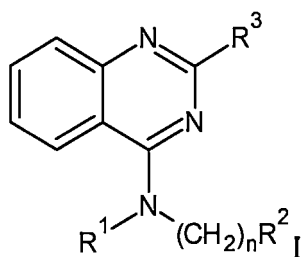
【発明を実施するための形態】

【0017】

40

本明細書に開示される化合物は、「2-置換、N-置換キナゾリン化合物」又は「置換キナゾリン化合物」と称され得る。化合物又は塩又はその溶媒和物は、以下の式Iを有するものとして記載され得る：

【化 1】



10

(式中、

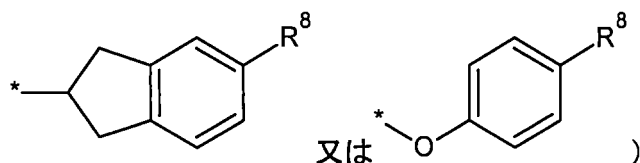
R¹は、水素又はC1-C6アルキルであり；

Nは、0、1、2、3又は4であり；及び

R²は、水素、C1-C10アルキル基（直鎖又は分枝鎖）、C3-C8シクロアルキル基、1つの5員又は6員環を含むか又は2つ又は3つの縮合5員又は6員環を含む飽和又は不飽和のホモ環又はヘテロ環基、フェノキシ基、C1-C6-分枝鎖又は直鎖アルキル-フェノキシ基、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル基、C2-C10アルケニル基（直鎖又は分岐鎖）、C2-C10アルキニル基、ポリエチレンオキシド基（例えば、PEG）、ピリジノキシ基（例えば、2-、3-又は4-ピリジノキシ）、インドールオキシ基（例えば、1H-インドール-4-イルオキシ）、ベンゾフラノキシ基（例えばベンゾフラン-4-イル-オキシ）であり、又はR²は、式（

20

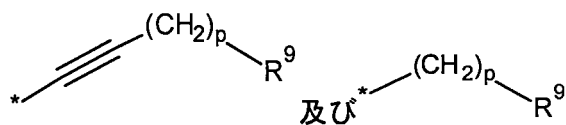
【化 2】



30

であり、ここでR⁸は、ハロであり、又はR⁸は、

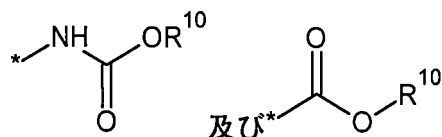
【化 3】



から選択される式を有し、pは、1-10であり及びR⁹は、アミノであり、又はR⁹は、

40

【化 4】



から選択される式を有し、ここでR¹⁰は、H、C1-C1-アルキル（直鎖又は分枝鎖）、又はスクシンイミジル基（例えば、N-スクシンイミジル）であり；

50

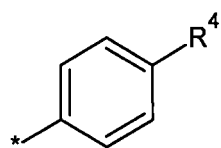
R^2 は、1つ又はそれ以上の位置で、C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロ基、フェニル基、ベンジル基、アミノ基、ヒドロキシ基、tert-ブチルオキシカルボニル（BOC）基、スルホニルメチルフェニル基、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-カルバルデヒド基、2,3-ジヒドロメチル-1,4-ベンゾジオキシン基、イミダゾール基、ピペラジン基、1-メチルピペラジン基、4-ピペラジン-1-イル-ベンズアルデヒド基、4-（4-メチルピペラジン-1-イル）ベンズアルデヒド基、又はアジド基で任意で置換され；又は

ここで、 n は、0であり、 R^1 及び R^2 は、一緒になって、1、2又は3員の5又は6員環を含む複素環（例えば、N-2,3,4,9-テトラヒドロ-ピリド[3,4-b]インドール、トリプトリニル、又は2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン）を形成し；

任意で、 R^1 及び R^2 の少なくとも1つは、水素ではなく；及び

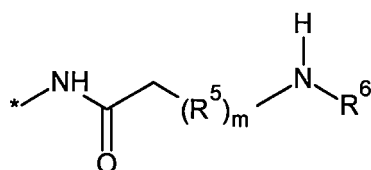
R^3 は、ピリジニル（例えば、2-イル、3-イル又は4-イル）、フェニル、チオフェニル（例えば、2-イル又は3-イル）、ハロ、フラニル（例えば、2-イル又は3-イル）、ピリミジニル（例えば、2-イル、4-イル又は5-イル）、及び R^3 は、1つ又はそれ以上の位置で、C1-C6アルキル、ハロ、アミノで任意で置換され、又は R^3 は、

【化5】



の式を有し、ここで、 R^4 は、アミノであり、又は R^4 は、

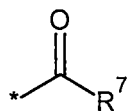
【化6】



の式を有し、ここで R^5 は、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、及び m は、0-4であり、

R^6 は、Hであり、又は R^6 は、

【化7】



の式を有し、ここで R^7 は、H、 $-\text{OH}$ 、C1-C6アルキル（直鎖又は分枝鎖であり得る）、又はC1-C6アルコキシ（直鎖又は分枝鎖であり得る）である）

【0018】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、シクロヘキシルアミノ基、N-アルキルシクロヘキシルアミノ基、N,N-ジアルキルシクロヘキシルアミノ基、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル基、ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、1,4-ジオキサニル基、ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキサニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、キノキサリニル基、1,3-ベンゾジオキソリル基、(2h)テトラヒドロイソキノリニル基、イソイ

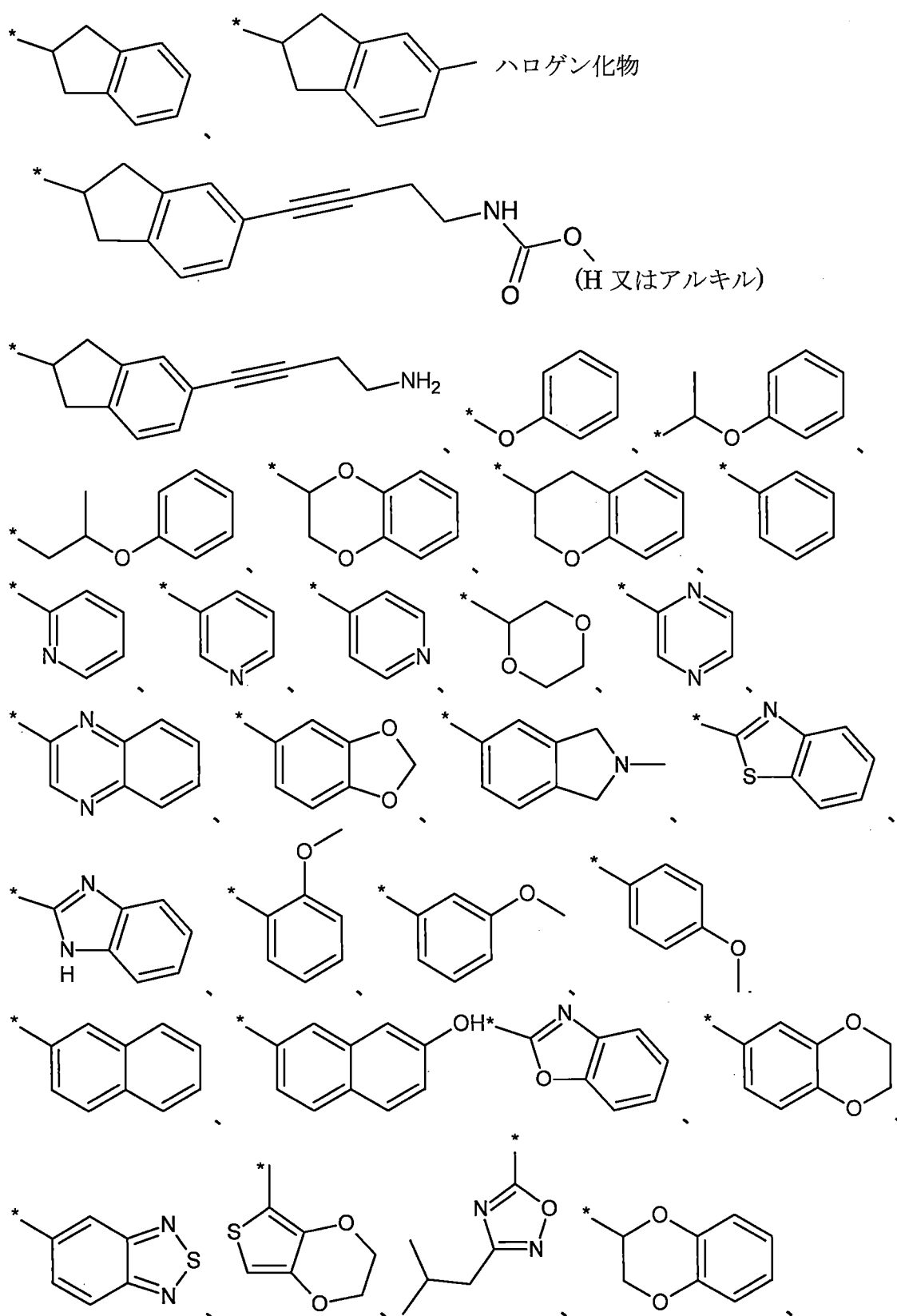
ンドリニル基、N-メチルイソインドリニル基、1,3-ベンゾチアゾリル基、1,3-ベンゾオキサゾリル基、ナフタレニル基、1,3-ベンゾオキサゾリル基、1,4-ベンゾジオキサニル基、3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラニル基、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、3-イソブチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル基、チアゾリル基、テトラヒドロナフタレニル基、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル基、インドリル基、ピロリジニル基、N-メチルピロリジニル基、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル基（すなわち、ノルボルナニル）、及びトリシクロ[3.3.1.1(3,7)]デカニル基（すなわち、アダマンタニル）、及びアルキルフェノキシ基（例えば、エタン-2-イル-フェノキシ、プロパン-2-イル-フェノキシ、イソプロピル-フェノキシ）、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレニル基、C2-C10アルケニル基（直鎖又は分枝鎖）、C2-C10アルキニル基、ポリエチレンオキサイド基（例えば、PEG）、ピリジノキシ基（例えば、2-、3-、又は4-ピリジルオキシ）、インドロキシ基（例えば、1H-インドール-4-イルオキシ）、又はベンゾフラノキシ基（例えば、ベンゾフラン-4-イル-オキシ）、3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピランからなる群から選択される。

10

【0019】

他の実施形態において、 R^2 は、

【化 8 - 1】



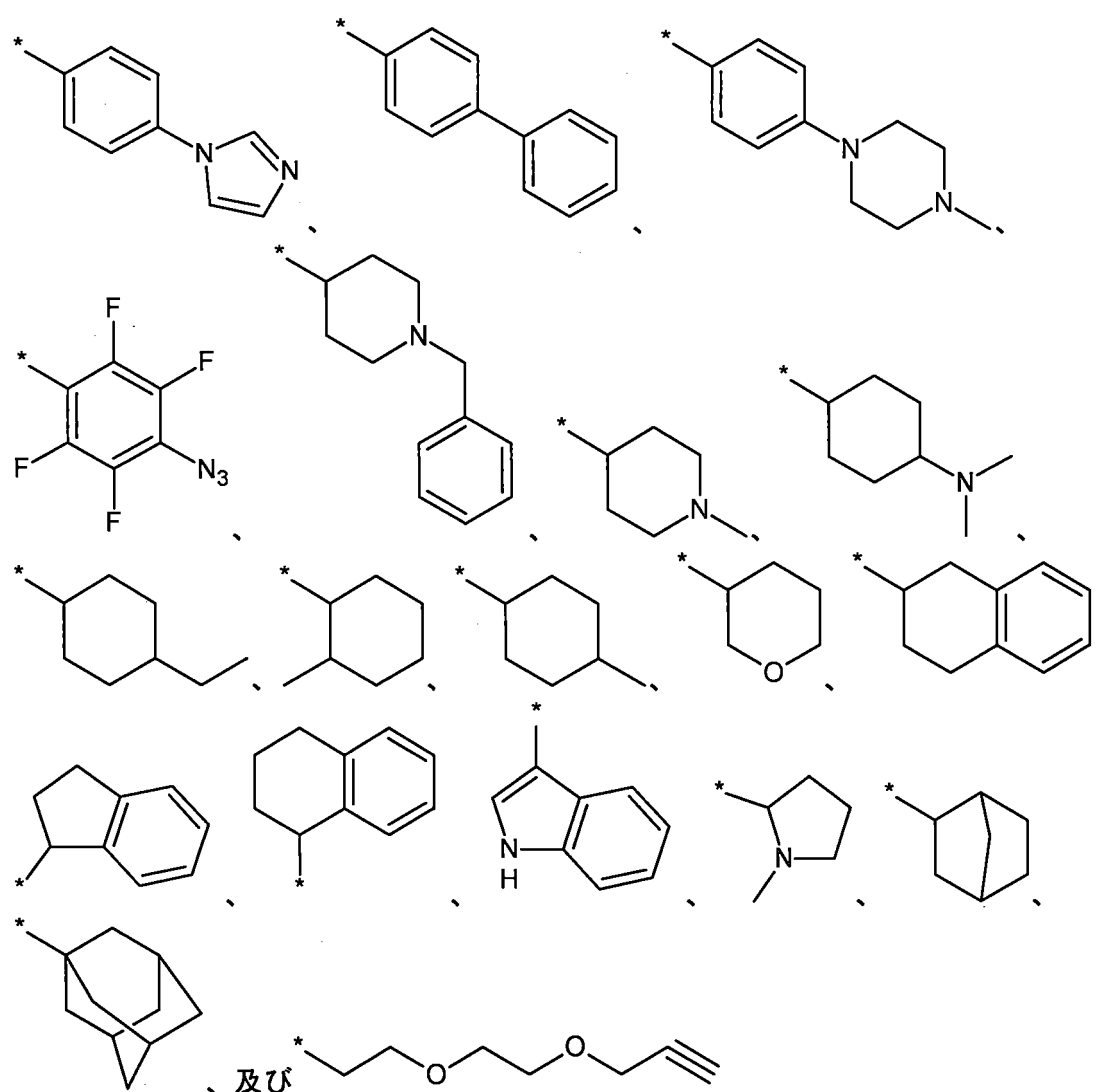
10

20

30

40

【化 8 - 2】



からなる群から選択され、ここで、アスタリスク(*)は、アルキルリンカー(CH₂)_nへのR²の結合点、又はnが0であるキナゾリン部分のペンダント窒素へのR²の結合点を示す。

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態において、 R^1 及び R^2 は、一緒になって、キナゾリン部分のペンダント窒素原子と複素環を形成し得る（例えば、 n が0であり、 R^1 及び R^2 がキナゾリン部分のペンダント4-炭素窒素原子に直接結合している）。このようにして形成される複素環は、5員又6員の環を1つ含み得、又は2又は3個の縮合5員環若又は6員環を含んでいてもよく、例えば、 R^1 及び R^2 は、

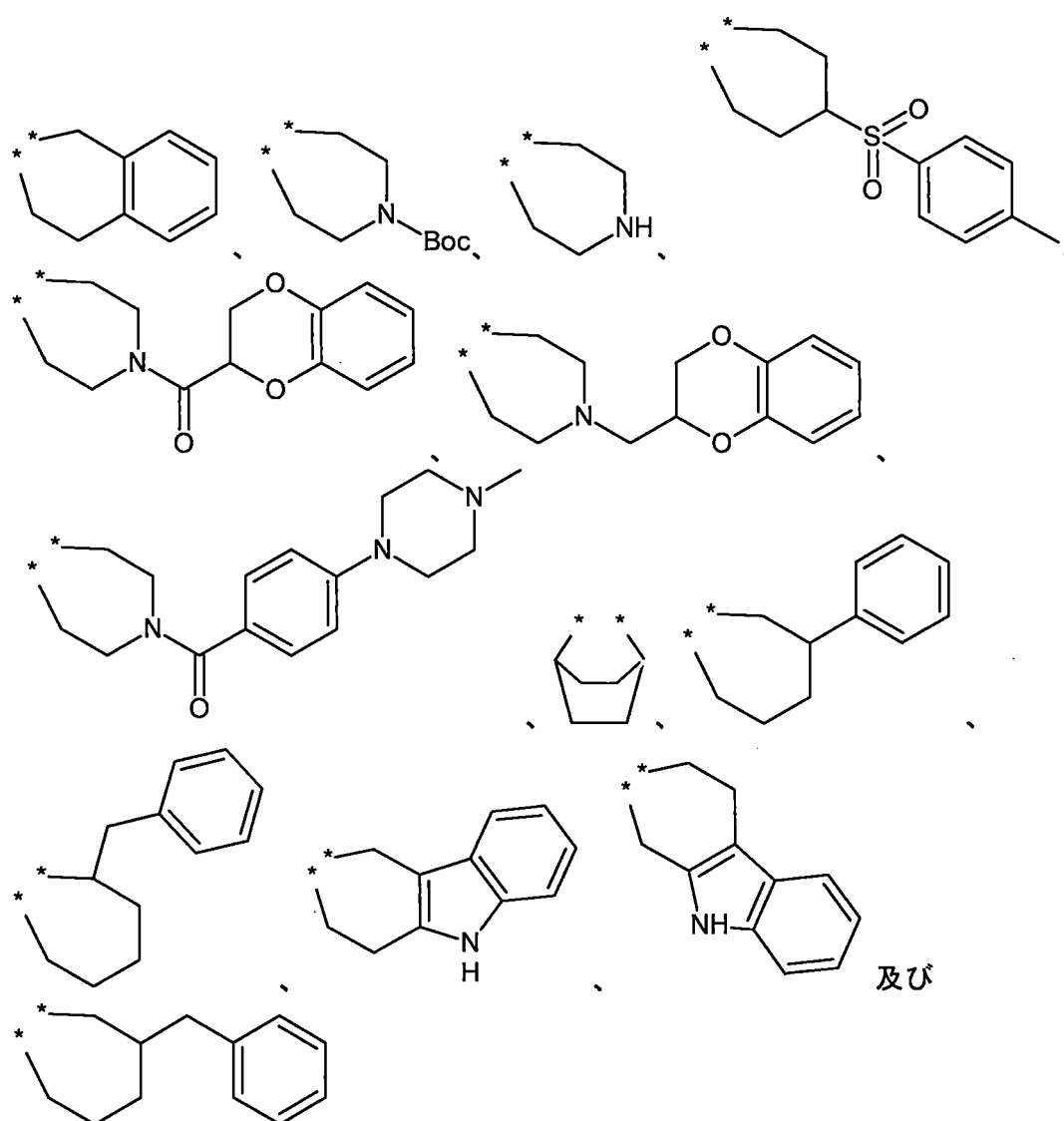
10

20

30

40

【化 9】



10

20

30

からなる群から選択され、ここで、アスタリスク(*)は、R¹及びR²のキナゾリン部分のペンダント窒素原子への結合点を示す。

【0021】

いくつかの実施形態において、R³は、

[illegible]

20

30

【 0 0 2 2 】

40

【 0 0 2 3 】

50

オロフォアは、光によって励起されて燐光を放出することができる。本明細書中で使用される場合、「色素」はフルオロフォアを含み得る。本明細書に記載のジチオ化合物は、限定されないが、以下から選択されるフルオロフォアを含むことができる：1,5 IAEDANS; 1,8-ANS; 4-メチルウンベリフェロン; 5-カルボキシ-2,7-ジクロロフルオレセイン; 5-カルボキシフルオレセイン (5-FAM); 5-カルボキシテトラメチルローダミン (5-TAMRA); 5-FAM (5-カルボキシフルオレセイン); 5-HAT (ヒドロキシトリプタミン); 5-ヒドロキシトリプタミン (HAT); 5-ROX (カルボキシ-X-ローダミン); 5-TAMRA (5-カルボキシテトラメチルローダミン); 6-カルボキシローダミン6G; 6-CR 6G; 6-JOE; 7-アミノ-4-メチルクマリン; 7-アミノアクチノマイシンD (7-AAD); 7-ヒドロキシ-4-メチルクマリン; 9-アミノ-6-クロロ-2-メトキシアクリジン; ABQ; 酸性フクシン; ACMA (9-アミノ-6-クロロ-2-メトキシアクリジン); アクリジンオレンジ; アクリジンレッド; アクリジンイエロー; アクリフラビン; アクリフラビンフオイルゲンSITSA; Alexa Fluor 350(商標); Alexa Fluor 430(商標); Alexa Fluor 488(商標); Alexa Fluor 532(商標); Alexa Fluor 546(商標); Alexa Fluor 568(商標); Alexa Fluor 594(商標); Alexa Fluor 633(商標); Alexa Fluor 647(商標); Alexa Fluor 660(商標); Alexa Fluor 680(商標); アリザリンコンプレクソン; アリザリンレッド; アロフィコシアニン (APC); AMC; AMCA-S; AMCA (アミノメチルクマリン); AMCA-X; アミノアクチノマイシンD; アミノクマリン; アミノメチルクマリン (AMCA); アニリンブルー; アントラシルステアレート; APC (アロフィコシアニン); APC-Cy7; APTS; アストラゼンブリリアントレッド4G; アストラゾンオレンジR; アストラゾンレッド6B; アストラゾンイエロー7GLL; アタブリン; ATTO-TAG(商標) CBQCA; ATTO-TAG(商標) FQ; オーラミン; オーロフォスフィンG; オーロフォスフィン; BAO 9 (ビスアミノフェニルオキサジアゾール); ベルベリン硫酸塩; ベータラクタマーゼ; BFPブルーシフトGFP (Y66H); 青色蛍光タンパク質; BFP/GFP FRET; ビーマン; ビスベンズアミド; ビスベンズイミド (ヘキスト); ブランコファーFFG; ブランコファーSV; BOBO(商標)-1; BOBO(商標) -3; ボディパイ492/515; ボディパイ493/503; ボディパイ500/510; ボディパイ505/515; ボディパイ530/550; ボディパイ542/563; ボディパイ558/568; ボディパイ564/570; ボディパイ576/589; ボディパイ581/591; ボディパイ630/650-X; ボディパイ650/665-X; ボディパイ665/676; ボディパイFL; ボディパイFL ATP; ボディパイF1-セラミド; ボディパイR6G SE; ボディパイTMR; ボディパイTMR-X コンジュゲート; ボディパイTMR-X, SE; ボディパイTR; ボディパイTR ATP; ボディパイTR-X SE; BO-PRO(商標)-1; BO-PRO(商標)-3; ブリリアントスルフォフラビンFF; カルセイン; カルセインブルー; カルシウムクリムゾン(商標); カルシウムグリーン; カルシウムオレンジ; カルコフロールホワイト; カルボキシ-X-ローダミン(5-ROX); カスケードブルー(商標); カスケードイエロー; カテコールアミン; CCF2 (GeneBlazer); CFDA; CFP-シアン蛍光タンパク質; CFP/YFP FRET; クロロフィル; クロモマイシンA; CL-NERF (Ratio Dye, pH); CMFDA; コエレンテラジン f; コエレンテラジンfcp; コエレンテラジンh; コエレンテラジンh cp; コエレンテラジンip; コエレンテラジンn; コエレンテラジン0; クマリンファロイジン; C-フィコシアニン; CPMメチルクマリン; CTC; CTC ホルマザン; Cy2(商標); Cy3.1 8; Cy3.5(商標); Cy3(商標); Cy5.1 8; Cy5.5(商標); Cy5(商標); Cy7(商標); Cyan GFP; サイクリックAMPフルオロセンサー(FiCRhR); ダブシル; ダンシル; ダンシルアミン; ダンシルカダベリン; ダンシルクロライド; ダンシルDHPE; ダンシルフルオライド; DAPI; ダポキシル; ダポキシル2; ダポキシル3; DCFDA; DCFH (ジクロロジヒドロフルオレセインジアセテート); DDAO; DHR (ジヒドロローダミン123); Di-4-ANEPPS; Di-8-ANEPPS (非ratio); DiA (4-Di-16-ASP); ジクロロジヒドロフルオレセインジアセテート(DCFH); DiD - 親油性トレーサ; DiD (DiIC18(5)); DIDS; ジヒドロローダミン123 (DHR); DiI (DiIC18(3)); ジニトロフェノール; DiO (DiOC18(3)); DiR; DiR (DiIC18(7)); DNP; ドーパミン; DsRed; DTAF; DY-630-NHS; DY-635-NHS; EBFP; ECFP; EGFP; ELF 97; エオシン; エリスロシン; エリスロシンITC; 臭化エチジウム; エチジウムホモダイマー-1 (EthD-1); ユークリシン; ユーコライト; ユーロピウム(III)クロライド; EYFP; ファストブルー; FDA; フオイルゲン(パラローザニリン); FITC; フラゾオレンジ; Fluo-3; Fluo-4; フルオ

10

20

30

40

50

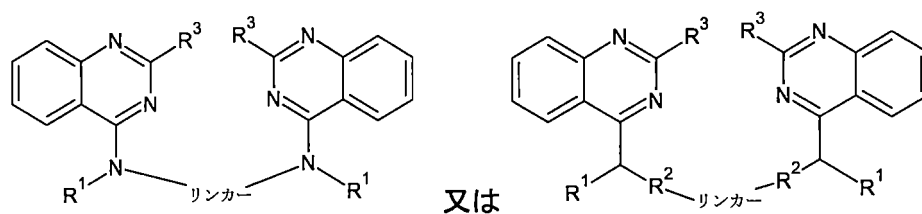
レセイン(FITC); フルオレセインジアセテート; フルオロ-エメラルド; フルオロ-ゴールド(ヒドロキシスチルバミジン); フルオ-ルビー; フルオX; FM 1-43(商標); FM 4-46; フラレッド(商標); フラレッド(商標)/フルオ-3; フラ-2; フラ-2/BCECF; ジェナクリルブリリアントレッドB; ジェナクリルブリリアントイエロー10GF; ジェナクリルピンク3G; ジェナクリルイエロー5GF; GeneBlazer (CCF2); GFP (S65T); GFPレッドシフト(rsGFP); GFPワイルドタイプ, 非-UV励起(wtGFP); GFPワイルドタイプ, UV 励起(wtGFP); GFPuv; グロキサリック酸; グラニューラブブルー; ヘマトポルフィリン; ヘキスト33258; ヘキスト33342; ヘキスト34580; HPTS; ヒドロキシクマリン; ヒドロキシスチルバミジン(フルオロゴールド); ヒドロキシトリプタミン; インド-1; インドジカルボシアニン(DiD); インドトリカルボシアニン(DiR); イントラホワイトCf; JC-1; JO-JO-1; JO-PRO-1; ラウロダン; LDS 751 (DNA); LDS 751 (RNA); ロイコファーPAF; ロイコファーSF; ロイコファーWS; リサミンローダミン; リサミンローダミンB; カルセイン/エチジウムホモダイマー; LOLO-1; LO-PRO-1; ルシファーイエロー; ライソトラッカーブルー; ライソトラッカーブルー-ホワイト; ライソトラッカーグリーン; ライソトラッカーレッド; ライソトラッカーイエロー; ライソセンサーブルー; ライソセンサーグリーン; ライソセンサーイエロー/ブルー; マググリーン; マグダラレッド(フロキシシンB); マグ-フラレッド; マグ-フラ-2; マグ-フラ-5; マグ-インド-1; マグネシウムグリーン; マグネシウムオレンジ; マラカイトグリーン; マリナブルー; マキシロンブリリアントフラビン10 GFF; マキシロンブリリアントフラビン8 GFF; メロシアニン; メトキシクマリン; マイトトラッカーグリーンFM; マイトトラッカーオレンジ; マイトトラッカーレッド; ミトラマイシン; モノプロモビマン; モノプロモビマン(mBBBr-GSH); モノクロロビマン; MPS (メチルグリーンピロニンスチルベン); NBD; NBDアミン; ナイルレッド; ニトロベンゾキサジドール; ノルアドレナリン; スクレアファストレッド; スクレアイエロー; ナイロサンブリリアントイアピンE8G; オレゴングリーン; オレゴングリーン488-X; オレゴングリーン(商標); オレゴングリーン(商標)488; オレゴングリーン(商標)500; オレゴングリーン(商標)514; パシフィックブルー; パラローザニリン(フォイルゲン); PBF1; PE-Cy5; PE-Cy7; PerCP; PerCP-Cy5.5; PE-テキサスレッド[レッド 613]; フロキシシンB(マグダラレッド); ホーワイトAR; ホーワイトBKL; ホーワイトRev; ホーワイトRPA; ホスフィン3R; フィコエリトリンB [PE]; フィコエリトリンR [PE]; PKH26 (Sigma); PKH67; PMIA; ポントクロムブルーブラック; POPO-1; POPO-3; PO-PRO-1; PO-PRO-3; プリムリン; プロシオンイエロー; ヨウ化プロピジウム(PI); PyMPO; ピレン; ピロニン; ピロニンB; パイロザルブリリアントフラビン7GF; QSY 7; キナクリンマスタード; レッド613 [PE-テキサスレッド]; レゾルフィン; RH 414; ロード-2; ロードミン; ロードミン110; ロードミン123; ロードミン5GLD; ロードミン6G; ロードミンB; ロードミンB 200; ロードミンBエキストラ; ロードミンBB; ロードミンBG; ロードミニングリーン; ロードミンファリシジン; ロードミンファロイジン; ロードミンレッド; ロードミンWT; ローズベンガル; R-フィコシアニン; R-フィコエリトリン(PE); RsGFP; S65A; S65C; S65L; S65T; サファイアGFP; SBF1; セロトニン; セブロンブリリアントレッド2B; セブロンブリリアントレッド4G; セブロンブリリアントレッドB; セブロンオレンジ; セブロンイエロー-L; sgBFP(商標); sgBFP(商標)(スーパーグローBFP); sgGFP(商標); sgGFP(商標)(スーパーグローGFP); SITS; SITS (プリムリン); SITS (スチルベンイソチオスルホン酸); SNAFLカルセイン; SNAFL-1; SNAFL-2; SNARFカルセイン; SNARF1; ソディウムグリーン; スペクトラムアクア; スペクトラムグリーン; スペクトラムオレンジ; スペクトラムレッド; SPQ (6-メトキシ-N-(3-スルホプロピル) キノリニウム); スティルベン; スルホローダミンBキャンC; スルホローダミンGエキストラ; SYTO 11; SYTO 12; SYTO 13; SYTO 14; SYTO 15; SYTO 16; SYTO 17; SYTO 18; SYTO 20; SYTO 21; SYTO 22; SYTO 23; SYTO 24; SYTO 25; SYTO 40; SYTO 41; SYTO 42; SYTO 43; SYTO 44; SYTO 45; SYTO 59; SYTO 60; SYTO 61; SYTO 62; SYTO 63; SYTO 64; SYTO 80; SYTO 81; SYTO 82; SYTO 83; SYTO 84; SYTO 85; SYTOXブルー; SYTOXグリーン; SYTOXオレンジ; テトラサイクリン; テトラメチルローダミン(TRITC); テキサスレッド(商標); テキサスレッド-X(商標)コンジュゲート; チオジカルボシアニン(DiSC3);

チアジンレッドR; チアゾールオレンジ; チオフラビン5; チオフラビンS; チオフラビンT CN; チオライト; チオゾールオレンジ; チノボルCBS (カルコフローホワイト); TMR; TO-PRO-1; TO-PRO-3; TO-PRO-5; TOTO-1; TOTO-3; トリカラー(PE-Cy5); TRITC テトラメチルローダミンイソチオシアネート; トゥループルー; TruRed; ウルトラライト; ウラニンB; ユビテックスSFC; wt GFP; WW 781; X-ローダミン; XRITC; キシレンオレンジ; Y66F; Y66H; Y66W; イエローGFP; YFP; YO-PRO-1; YO-PRO-3; YOYO-1; 及びYOYO-3。本明細書で使用される「フルオロフォア」は、フルオロフォアの塩を含み得る。

【0024】

開示される化合物は、リンカーを介して結合された2つの置換キナゾリン基を含み得る。キナゾリン基のペンダント4-炭素窒素間にリンカーを介して結合した2つの置換キナゾリン基を含む化合物は、以下のように例示することができる：

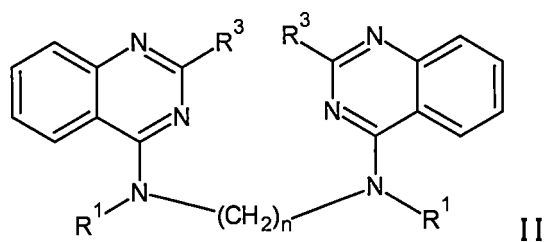
【化11】



【0025】

いくつかの実施形態において、リンカーを介して結合された2つの置換キナゾリン基を有する開示された化合物は、以下の式IIを有するものとして記載され得る：

【化12】



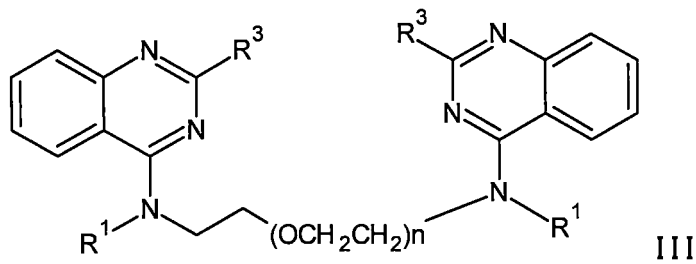
(式中、

R^1 及び R^3 は上記の式Iについて定義した通りであり、 $n=1\sim 10$ であり、及びアルキル基($(CH_2)_n$)は2つの置換キナゾリン基の間のリンカーとして働く)

【0026】

いくつかの実施形態において、リンカーを介して結合された2つの置換キナゾリン基を有する開示された化合物は、以下の式IIIを有するものとして記載され得る：

【化 1 3】



10

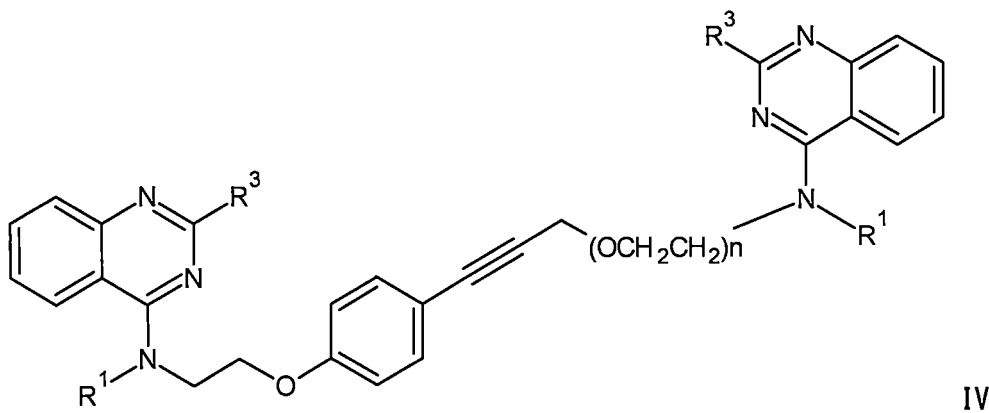
(式中、

R^1 及び R^3 は上記の式Iについて定義した通りであり、 $n=1\sim 10$ であり、ポリエチレンオキシド基 $((OCH_2CH_2)_n)$ は、2つの置換キナゾリン基の間のリンカーとして働く)

【0027】

いくつかの実施形態において、リンカーを介して結合された2つの置換キナゾリン基を有する開示された化合物は、以下の式IVを有するものとして記載され得る：

【化 1 4】



20

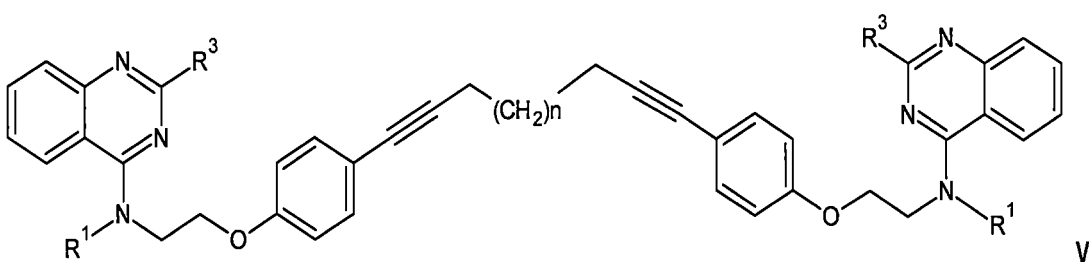
(式中、

R^1 及び R^3 は上記の式Iについて定義した通りであり、 $n=1\sim 10$ であり、化合物はフェノキシアルキニルポリエチレンオキシドリリンカーを有する)

【0028】

いくつかの実施形態において、リンカーを介して結合された2つの置換キナゾリン基を有する開示された化合物は、以下の式Vを有するものとして記載され得る：

【化 1 5】



30

(式中、

40

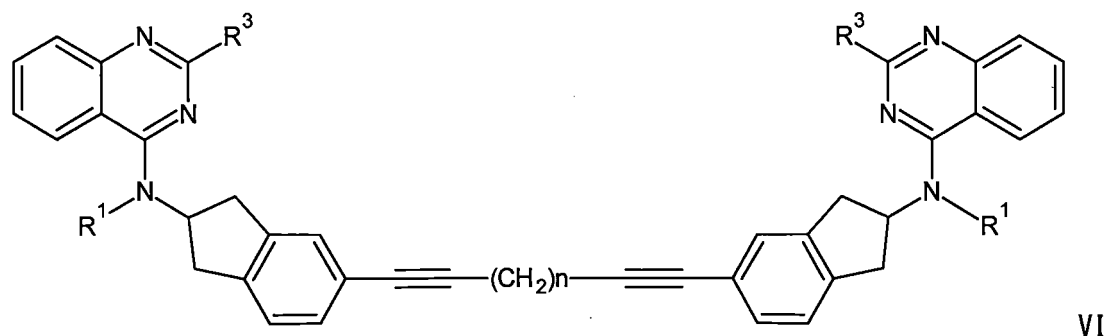
50

R¹及びR³は上記の式Iについて定義した通りであり、n=0~8であり、化合物はジフェノキシアルキニルを有する。)

【0029】

いくつかの実施形態において、リンカーを介して結合された2つの置換キナゾリン基を有する開示された化合物は、以下の式VIを有するものとして記載され得る：

【化16】



10

(式中、

R¹及びR³は上記の式Iについて定義した通りであり、n=1~10であり、化合物はジ-2,3-ジヒドロ-1H-インデニルアルキニルを有する。)

20

【0030】

本明細書に開示される化合物は、好ましくはグルコセレブロシダーゼの活性を調節する。調節には、グルコセレブロシダーゼ活性を阻害又は減少させることが含まれ得る。調節には、グルコセレブロシダーゼ活性の活性化又は増加も含まれ得る。グルコセレブロシダーゼ活性は、本明細書中に提供される実施例に開示される方法を含む、当該分野で公知の方法及び本明細書に開示される方法を用いて評価され得る。いくつかの実施形態において、化合物は、コントロールと比較してグルコセレブロシダーゼ活性を減少又は増加させる（例えば、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又はそれ以上）。他の実施形態において、グルコセレブロシダーゼの阻害又は活性化に関する化合物のAC₅₀値又はIC₅₀値を決定することができ、好ましくは、化合物は、約10 μM、5 μM、1 μM、0.5 μM、0.01 μM、0.05 μM、又は0.001 μM未満のAC₅₀値又はIC₅₀値を有する。

30

【0031】

本明細書に開示される化合物（例えば、式I、II、III、IV、V又はVIの化合物）は、いくつかのキラル中心を有し得、及び立体異性体、エピマー、及び鏡像異性体が意図される。該化合物は、1つ又はそれ以上のキラル中心に関して光学的に純粋であり得る（例えば、キラル中心のいくつか又は全てが完全にS立体配置であり得る；キラル中心のいくつか又はすべてが完全にR立体配置であり得る等）。付加的又は代替的に、キラル中心の1つ又はそれ以上は、立体配置の混合物（例えば、R立体配置及びS立体配置のラセミ又は他の混合物）として存在し得る。実質的に精製された立体異性体、エピマー、又は鏡像異性体、又はそれらの類似体若しくは誘導体を含む組成物が、本明細書において意図される（例えば、少なくとも約90%、95%、又は99%の純粋な立体異性体、エピマー又は鏡像異性体を含む組成物）。本明細書中で使用される場合、1つ又は複数のキラル中心で配向を特定しない式は、すべての配向及びその混合物を包含することを意味する。

40

【0032】

本明細書中に開示される組成物及び方法において使用される化合物は、医薬組成物として投与され得、したがって、該化合物を組み込む医薬組成物は、本明細書に開示される組成物の実施形態であると考慮される。このような組成物は、薬学的に許容される任意の物理的形態をとることができる。例示的には、それらは、経口投与される医薬組成物であり得る。そのような医薬組成物は、有効量の開示化合物を含み、有効量は、投与される化合

50

物の1日用量に関連する。各投薬単位は、所与の化合物の1日用量を含み得るか、又は各投薬単位は、1日用量の一部、例えば、用量の半分又は3分の1を含み得る。各投薬単位に含まれる各化合物の量は、部分的には、治療のために選択される特定の化合物の特徴及び所与の兆候などの他の因子に依存し得る。本明細書中に開示される医薬組成物は、周知の手順を使用することにより、患者への投与後に活性成分の迅速、持続、又は遅延放出を提供するように製剤化され得る。

【0033】

本明細書に開示される方法に従って使用するための化合物は、単一の化合物又は化合物の組み合わせとして投与され得る。例えば、グルクロセロブロシダーゼ活性を調節する化合物は、単一の化合物として、又はグロセレブロシダーゼ活性を調節するか、若しくは異なる薬理活性を有する別の化合物と組み合わせて投与され得る。

10

【0034】

上記に示したように、化合物の薬学的に許容される塩が意図され、開示された方法において利用され得る。本明細書で使用される用語「薬学的に許容される塩」は、生物に対して実質的に無毒である化合物の塩を指す。典型的な薬学的に許容される塩には、本明細書に開示される化合物と薬学的に許容される無機若しくは有機酸又は有機若しくは無機塩基との反応によって調製される塩が含まれる。そのような塩は、酸付加塩及び塩基付加塩として知られている。当業者であれば、本明細書中に開示される化合物のほとんど又は全てが塩を形成することができ、その医薬品の塩形態は、多くの場合、遊離酸又は遊離塩基よりもより容易に結晶化及び精製されるため、一般的に使用される。

20

【0035】

酸付加塩を形成するために一般的に使用される酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、及び同様のもの等の無機酸、例えばp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p-ブ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、酢酸、及び同様のもの等の有機酸を含み得る。適切な薬学的に許容される塩の例は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素、リン酸二水素、メタリン酸、ピロリン酸、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、塩酸塩、二塩酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオレート、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-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、ベンゾエート、クロロベンゾエート、メチルベンゾエート、ヒドロキシベンゾエート、メトキシベンゾエート、フタレート、キシレンスルホネート、フェニルアセテート、フェニルプロピオン酸塩、フェニルブチレート、クエン酸塩、乳酸塩、 α -ヒドロキシブチレート、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホネート、ナフタレン-1-スルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、マンデレート、及び同様のものを含み得る。

30

【0036】

塩基付加塩には、無機塩基、例えばアンモニウム又はアルカリ又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、及び同様のもの等から誘導されるものが含まれる。このような塩の調製に有用な塩基には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、及び同様のものを含む。

40

【0037】

本明細書中に開示される化合物のいずれかの塩の一部を形成する特定のカウンターイオンは、塩全体が薬理学的に許容され、対イオンが塩全体に望ましくない特性をもたらさない限り、化合物の活性にとって重要ではない可能性がある。望ましくない特性は、望ましくない溶解度又は毒性を含み得る。

【0038】

化合物の薬学的に許容されるエステル及びアミドもまた、本明細書中に開示される組成物及び方法において使用され得る。適したエステルの例は、アルキル、アリール、並びに

50

メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ドデシルエステル、ベンジルエステル等のアラルキルエステル、並びに同様のものを含む。適したアミドの例は、非置換アミド、一置換アミド、メチルアミド、ジメチルアミド、メチルエチルアミド等の二置換アミド、及び同様のものを含む。

【0039】

加えて、本明細書中に開示される方法は、化合物又はその塩、エステル及び/又はアミドの溶媒和化合物形態を用いて実施され得る。溶媒和化合物形態は、エタノール溶媒和物、水和物、及び同様のもの等を含み得る。

【0040】

医薬組成物は、グルコセレブロシダーゼ活性に関連する疾患又は障害を治療する方法において利用され得る。例えば、医薬組成物は、ゴーシェ病及びパーキンソン病などの変性神経学的疾患若しくは障害を含む神経学的疾患又は障害を有するか、又はその危険性がある患者を治療するために利用され得る。適切な患者には、例えば、ヒト及び非ヒト霊長類（例えば、チンパンジー）又は他の哺乳動物（例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ラット、及びマウス）等の哺乳動物が含まれる。適切なヒト患者は、例えば、ゴーシェ病及びパーキンソン病等の変性神経学的疾患又は障害を含む、神経学的疾患又は障害を有するか又は発症する危険性があると以前に判定された者を含み得る。

【0041】

本明細書で使用される場合、用語「治療する(treating)」又は「治療する(to treat)」は、症状を緩和し、一時的又は恒久的な基準で結果的な症状の原因を排除し、及び/又は症状の予防又は遅延、又は指定された疾患又は障害の結果として生じる症状の進行又は重症度を逆転させるために使用することができることをそれぞれ意味する。このように、本明細書に開示される方法は、治療的投与及び予防的投与の両方を包含する。

【0042】

本明細書中で使用される場合、用語「有効量」は、診断又は治療下の被験体において所望の効果を提供する、被験体への単回投与又は複数回投与時の化合物の量又は投与量を指す。開示された方法は、突然変異形態のスーパーオキシドジスムターゼの発現を阻害する有効量の化合物を投与することを含むスーパーオキシドジスムターゼ突然変異に関連する疾患又は障害を治療するために有効量の開示された化合物（例えば、医薬組成物中に存在するもの）を投与することを含み得る。

【0043】

有効量は、当業者に知られている技術の使用によって、及び類似の状況下で得られた結果を観察することにより、担当診断医によって容易に決定され得る。投与される化合物の有効量又は用量を決定する際には、例えば：被験体の種；サイズ、年齢、及び一般的な健康状態；関与する疾患又は障害の関与又は重症度；個々の被験体の応答；投与される特定の化合物；投与様式；投与された製剤のバイオアベイラビリティ特性；選択された投与計画；付随する投薬の使用；及びその他の関連状況等の多数の要因が、担当診断者によって考慮され得る。

【0044】

典型的な1日の投与量は、本治療方法で使用される約0.01mg/kg～約100mg/kgの各化合物（例えば、約0.05mg/kg～約50mg/kg及び/又は約0.1mg/kg～約25mg/kg）を含み得る。

【0045】

組成物は、単位投薬形態で製剤化することができ、各投薬量を、各化合物約1～約500mgを個別に、又は例えば約5～約300mg、約10～約100mg、及び/又は約25mg等の単一単位用量剤型で製剤化することが出来る。「単位用量剤型」という用語は、患者のための単位用量として適切な物理的に別個の単位を指し、各単位は、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性物質を、適切な医薬担体、希釈剤、又は賦形剤とともに含む。

【0046】

経口投与は、本明細書に開示される組成物及び方法において使用される化合物を投与する例示的な経路である。他の例示的な投与経路には、経皮(transdermal)、経皮(percutan

10

20

30

40

50

eous)、静脈内、筋肉内、鼻腔内、頬側、髄腔内、脳内、又は直腸内経路を含み得る。投与経路は、何れかの方法において変化し得、使用される化合物の物理的性質及び被験体及び介護者の便宜によって制限され得る。

【0047】

当業者に理解されるように、適切な製剤には、2つ以上の投与経路に適した製剤が含まれる。例えば、製剤は、髄腔内投与及び大脳内投与の両方に適したものであり得る。あるいは、適切な製剤には、1つの投与経路に適しているものだけでなく、1つ又はそれ以上の投与経路に適しているが、1つ又はそれ以上の他の投与経路には適していないものも含まれる。例えば、製剤は、口腔、経皮(transdermal)、経皮(percutaneous)、静脈内、筋肉内、鼻腔内、頬側、及び/又は髄腔内投与に適すが、脳内投与には適さない製剤であり得る。

10

【0048】

医薬組成物の不活性成分及び製剤の様式は従来通りである。医薬科学に使用される通常の製剤方法をここで使用することができる。錠剤、チュアブル錠、カプセル、溶液、注射液、鼻腔内スプレー又は粉末、トローチ、坐剤、経皮パッチ及び懸濁液を含む、通常の種類の全ての組成物を使用し得る。一般に、組成物は、所望の用量及び使用される組成物のタイプに応じて、合計で約0.5%～約50%の化合物を含有する。しかしながら、化合物の量は、「有効量」、すなわち、そのような治療を必要とする患者に所望の用量を提供する化合物の量として最もよく定義される。本明細書中に開示される組成物及び方法において使用される化合物の活性は、組成物の性質に大きく依存するとは考えられず、したがって、組成物は、主に又は単独で便宜と経済性のために選択及び製剤化され得る。

20

【0049】

カプセルは、化合物を適当な希釈剤と混合すること、及び適切な量の混合物をカプセルに充填することによって調製される。通常の希釈剤は、不活性粉末物質（デンプン等）、粉末セルロース（特に結晶セルロース及び微結晶セルロース）、糖類（フルクトース、マンニトール及びスクロース等）、穀物粉及び類似の食用粉末を含む。

【0050】

錠剤は、直接圧縮、湿式造粒、又は乾式造粒によって調製される。それらの製剤は、通常、希釈剤、結合剤、潤滑剤、及び崩壊剤（化合物に加えて）を取り入れる。典型的な希釈剤には、例えば、種々のタイプのデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウム若しくは硫酸カルシウム、無機塩（塩化ナトリウムなど）及び粉末糖を含む。粉末セルロース誘導体も使用することができる。典型的な錠剤結合剤には、デンプン、ゼラチン、及び糖類（例えば、ラクトース、フルクトース、グルコース、及び同様のもの等）等の物質が含まれる。アカシア、アルギン酸塩、メチルセルロース、ポリビニルピロリジン、及び同様のもの等を含む天然及び合成ガムも使用することができる。ポリエチレングリコール、エチルセルロース及びワックスもまた結合剤として役立ち得る。

30

【0051】

錠剤は、例えば風味増強剤及びシーラントとして糖で被覆されることができる。化合物はまた、製剤中にマンニトールのような多量の矯味物質を使用することにより、チュアブル錠剤として製剤化され得る。例えば、患者が剤型を摂取することを確実にするために、及び一部の患者が固形物を嚥下する際に経験する困難性を避けるために、即座に溶解する錠剤様製剤も使用され得る。

40

【0052】

錠剤及びパンチ(punches)がダイに粘着するのを防止するために、錠剤配合物中に潤滑剤を使用することができる。潤滑剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、及び硬化植物油のような滑りやすい固形物から選択され得る。

【0053】

錠剤は、崩壊剤を含有することもできる。崩壊剤は、濡れたときに膨潤して錠剤を分解し、化合物を放出する物質である。それらは、デンプン、粘土、セルロース、アルギン、

50

及びガムを含む。さらなる例として、トウモロコシ及びポテトデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木材セルロース、粉末天然スポンジ、カチオン交換樹脂、アルギン酸、グアーガム、柑橘類パルプ、ラウリル硫酸ナトリウム及びカルボキシメチルセルロースが使用され得る。

【0054】

組成物は、例えば、胃の強酸含有物から活性成分を保護するために、腸溶性製剤として製剤化され得る。そのような製剤は、酸性環境に不溶性であり、塩基性環境に可溶性であるポリマーのフィルムで固体剤形をコーティングすることによって作製され得る。例示的なフィルムには、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートを含む。

10

【0055】

坐薬として化合物を投与することが望ましい場合、従来のベースを使用することができる。実例として、カカオバターは伝統的な坐薬ベースである。カカオバターは、融点をわずかに上げるためにワックスを加えることによって変更され得る。様々な分子量のポリエチレングリコール等の水混和性坐薬ベースも坐薬製剤に使用され得る。

【0056】

経皮パッチも化合物を届けるために使用され得る。経皮パッチは、化合物が溶解する又は部分的に溶解する樹脂組成物を含み得、並びに組成物を保護する及び樹脂組成物を皮膚に接触させて保持するフィルムを含み得る。他のより複雑なパッチ組成物、例えば、薬物が浸透作用によってポンプ輸送される複数の細孔が開けられた膜を有するものも使用することができる。

20

【0057】

当業者には理解されるように、製剤は、製剤をヒトへの投与に適したものにする特性（例えば、純度）を有する材料（例えば、活性賦形剤、担体（シクロデキストリン等）、希釈剤など）で調製することができる。あるいは、製剤は、非ヒト対象への投与に適しているが、ヒトへの投与には適さないことを示す純度及び/又は他の特性を有する物質で調製され得る。

【0058】

本出願で開示される化合物は、グルコセレブロシダーゼの活性化剤として機能し得る。例えば、本明細書に開示された化合物は、化合物に共有結合した活性化グルコセレブロシダーゼを調製するため、グルコセレブロシダーゼと反応され得る。このようにして形成された活性化グルコセレブロシダーゼは、当技術分野で知られている酵素補充療法におけるようなグルコセレブロシダーゼ活性に関連する疾患又は障害を治療及び/又は予防するための医薬組成物として調製され得る。

30

【0059】

以下の製剤のリストは例示的なものである。これらの例示的な製剤は、開示された化合物を「有効成分」として含む医薬組成物を調製するために適切であり得る。以下の製剤のリストは例示的なものであり、本開示又は特許請求の範囲を限定するものとして決して解釈されるべきではない：

40

【0060】

製剤1

硬ゼラチンカプセルは、以下の材料を用いて調製される：

【表 1】

	量 (mg/カプセル)
活性成分	250
デンプン、乾燥	200
ステアリン酸マグネシウム	10
計	460 mg

10

【0061】

上記の材料を混合し、460mgの量で硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【0062】

製剤2

【表 2】

	量 (mg/錠)
活性成分	250
セルロース、微結晶	400
二酸化ケイ素、ヒュームド	10
ステアリン酸	5
計	665 mg

20

【0063】

材料を混合し、圧縮して、それぞれ665mgの錠剤が形成される。

【0064】

製剤3

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を調製する：

【表 3】

	重量 %
活性成分	0.25
エタノール	29.75
プロペラント22 (クロロジフルオロメタン)	70.00
計	100.00

40

【0065】

活性化化合物をエタノールと混合し、混合物をプロペラント22の一部に加え、-30℃に冷却し、充填装置に移す。次いで、必要量をステンレススチール容器に供給し、残りのプロペラントで希釈する。次いで、バルブユニットが容器に取り付けられる。

【0066】

製剤4

60mgの活性成分を含有する錠剤を以下のように製造する：

【表 4】

活性成分	60 mg
デンプン	45 mg
微結晶性セルロース	35 mg
ポリビニルピロリドン	4 mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
タルク	1 mg
計	150 mg

10

【0067】

活性成分、デンプン及びセルロースをNo.45メッシュU.S.ふるいに通し、完全に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を得られた粉末と混合し、次いでこれをNo.14メッシュのU.S.ふるいに通す。このようにして製造した顆粒を50℃で乾燥させ、No.18メッシュのU.S.ふるいに通す。予め60メッシュのU.S.ふるいに通したカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びタルクを顆粒に加え、混合後、錠剤機で圧縮してそれぞれ150mgの錠剤を得る。

20

【0068】

製剤5

各々80mgの薬剤を含むカプセルを、以下のように製造する：

【表 5】

活性成分	80 mg
デンプン	59 mg
微結晶性セルロース	59 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
計	200 mg

30

【0069】

活性成分、セルロース、デンプン、及びステアリン酸マグネシウムをブレンドし、No.45ふるいに通し、200mgの量で硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【0070】

製剤6

225mgの活性成分をそれぞれ含有する坐薬は、以下のように製造することができる：

【表 6】

活性成分	225 mg
飽和脂肪酸グリセリド	2,000 mg
計	2,225 mg

40

【0071】

活性成分をNo.60メッシュのU.S.ふるいに通し、必要な最小限の熱で予め溶融した飽和脂肪酸グリセリドに懸濁させる。次いで、この混合物を公称容量2gの坐薬型に注ぎ、冷却

50

する。

【0072】

製剤7

用量5ml当たり薬剤50mgを含有する懸濁液を以下のように製造する：

【表7】

活性成分	50 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	50 mg
シロップ	1.25 ml
安息香酸溶液	0.10 ml
フレーバー	q. v.
着色剤	q. v.
計に至るまでの精製水	5 ml

10

【0073】

薬剤をNo.45メッシュU.S.ふるいに通し、ナトリウムカルボキシメチル、セルロース及びシロップと混合して滑らかなペーストを形成する。安息香酸溶液、フレーバー及び着色剤を水の一部で希釈し、攪拌しながら加える。次いで十分な水を加えて必要量を生成する。

20

【0074】

製剤8

用量5ml当たり薬剤100mgを含有する静脈内製剤は、以下のように調製され得る：

【表8】

活性成分	100 mg
マンニトール	100 mg
5N水酸化ナトリウム	200 ml
計に至るまでの精製水	5 ml

30

【実施例】

【0075】

以下の実施例は、例示的なものに過ぎず、特許請求する主題の範囲を限定するものではない。

【0076】

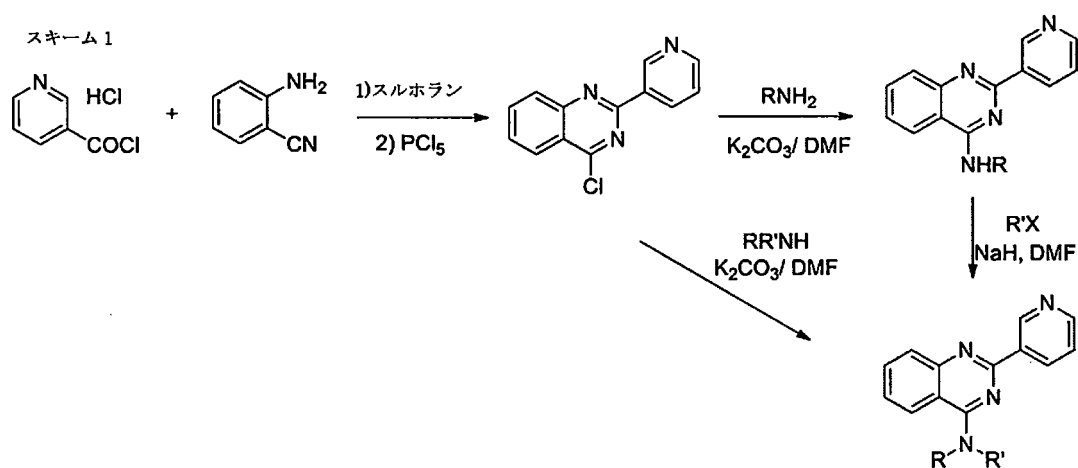
実施例1-置換キナゾリン化合物の合成

【0077】

化合物を、以下に示すスキーム1及びスキーム2を用いて調製した：

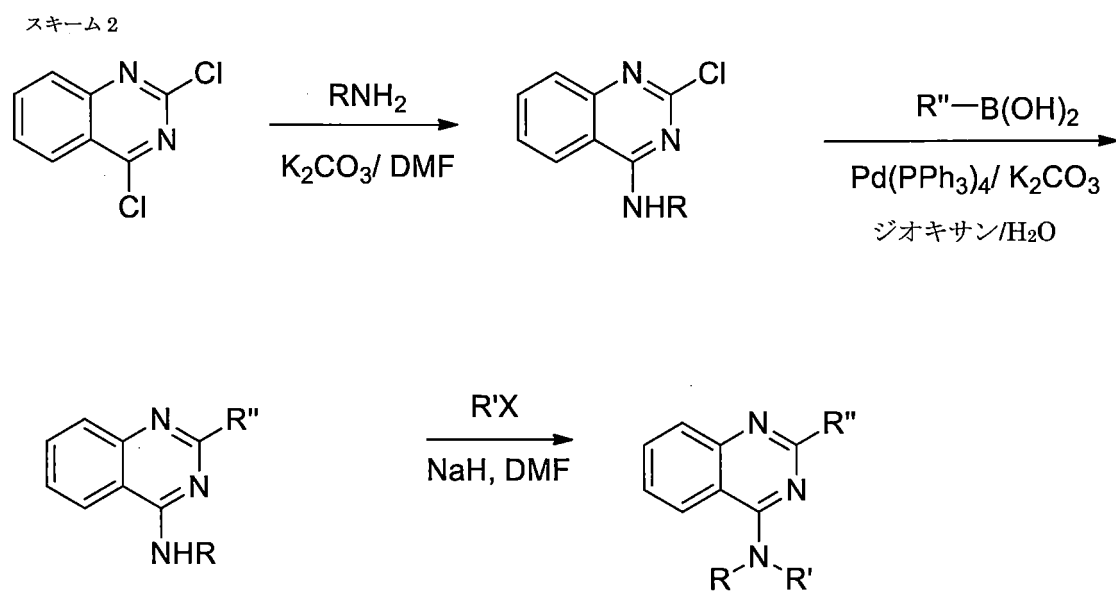
40

【化 1 7】



10

【化 1 8】



20

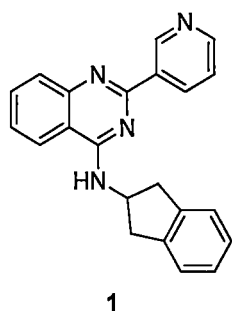
30

【0078】

(S) -2-(ピリジン-3-イル) -N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) キナゾリン-4-アミン (1) の調製。

40

【化 19】



10

【0079】

方法A

a. 4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キナゾリンの調製。2-アミノベンゾニトリル (5.90g、50mmol) のスルホラン (20mL) 溶液に、塩化ニコチノイル塩酸塩 (12.0g、67.4mmol) を加え、混合物を100℃で16時間攪拌した。PCl₅ (18.2g、87.5mmol) を一度に加え、100℃で10時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、氷浴で冷却した飽和重炭酸ナトリウム溶液400mLに注意深く注ぎ入れた。固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィーで精製してライトイエロー固体5.50g (46%) を得た。

20

【0080】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.82 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H). ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.9, 158.3, 151.8, 151.7, 150.3, 136.1, 135.2, 132.4, 129.1, 128.9, 126.0, 123.5, 122.8

【0081】

b. N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-アミン (1) の調製。4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン (120mg、0.5mmol)、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-アミン (67mg、0.5mmol) 及び炭酸カリウム (69mg、0.5mmol) のDMF(3mL)混合物を室温で5時間攪拌した。水 (20mL) を加え、生成した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて150mg (73%) のオフホワイトの固体を得た。

30

【0082】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.37 - 5.29 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 16.2, 7.2 Hz, 2H), 3.08 (dd, J = 16.2, 4.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 158.6, 150.7, 150.3, 141.1, 135.8, 134.4, 132.9, 128.9, 127.0, 126.0, 125.1, 123.3, 120.7, 113.9, 52.6, 40.3. ESI-MS m/z: 339 (M+H)⁺

40

【0083】

方法B

a. 2-クロロ-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの調製。2,4-ジクロロキナゾリン (398mg、2.0mmol)、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-アミン (266mg、2.0mmol) 及び炭酸カリウム (276mg、2.0mmol) のDMF(5mL)混合物を、室温で5時間攪拌した。水 (20mL) を加え、生成した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、390mg (66%) のオフホワイトの固体を得た。

【0084】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.60

50

(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 6.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.27 - 5.15 (m, 1H), 3.53 (dd, $J = 16.2, 7.0$ Hz, 2H), 3.00 (dd, $J = 16.2, 4.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 157.8, 151.0, 140.7, 133.6, 128.0, 127.1, 126.2, 125.1, 120.8, 113.3, 52.6, 40.2

【0085】

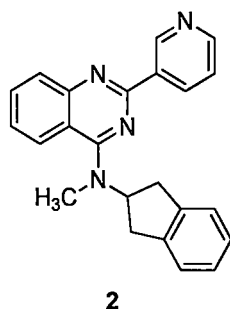
b. N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-アミン(1)の調製。2-クロロ-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)キナゾリン-4-アミン(148mg、0.5mmol)、3-ピリジニル硼酸(62mg、0.5mmol)、Pd(PPh_3)₄(58mg、0.05mmol)、炭酸カリウム(276mg、2.0mmol)のジオキサン(10mL)及び水(1.5mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、85℃で16時間加熱した。水(5mL)を加え、混合物をEtOAc(25mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーで精製して132mg(78%)の白色固体を得た。

10

【0086】

(S)-N-メチル-2-(ピリジン-3-イル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)キナゾリン-4-アミン(2)の調製。

【化20】



20

【0087】

S)-2-(ピリジン-3-イル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)キナゾリン-4-アミン(70mg、0.2mmol)のDMF(3mL)にNaH(60%)(10mg、0.25mmol)を室温に加え、30分間攪拌した。ヨウ化メチレン(16μL、0.25mmol)を混合物に加え、一晩攪拌した。水(20mL)を加え、形成された固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて50mg(69%)のオフホワイトの固体を得た。

30

【0088】

実施例2 - 青色基質を用いたグルコセレブロシダーゼ活性アッセイ

【0089】

0.5 μL/ウェルのDMSO溶液中の化合物を96ウェルブラックプレートに移した。最終滴定は24nM~50 μM、12濃度、2倍希釈であった。33.5 μLの酵素溶液(最終濃度7.5nM)をウェルに移した。室温で5分間インキュベートした後、33 μL/ウェルの青色基質を添加することにより酵素反応を開始させた。青色基質(4MU-Glc)の最終濃度は1.5mMであった。37℃で30分間インキュベートした後、33 μL/ウェルの停止溶液(1M NaOH及び1Mグリシン混合物、pH10)を加え、青色基質反応を停止させた。次いで、Biotek Synergy H1マルチモードプレートリーダーでEx=365nm及びEm=440nmで蛍光を測定した。

40

【0090】

実施例3 - 蛍光偏光アッセイ

【0091】

Labocyte Echo 550 Liquid Handlerシステムを使用して、蛍光プローブ3(25nL/ウェル、最終濃度50nM)を384ウェルブラックプレートに移した。GCase酵素活性緩衝液を含む25 μL/ウェルの酵素希釈液をプレートに加え、室温暗所で20分間振盪した。最終滴定は5nM

50

～10 μ M、10濃度、2倍希釈であった。蛍光偏光を、Molecular Devices Analyst GTにおいて、Ex=535nm及びEm=580nm、G因子=1.05で測定した。

【0092】

実施例4 - 蛍光偏光による化合物ハイスループットスクリーニング (HTS)

【0093】

GCase酵素活性緩衝液中の酵素 (25 μ L/ウェル) を384ウェルブラックプレートに加えた。蛍光プローブ3 (25nL/ウェル、最終濃度50nM) を、Labcyte Echo 550 Liquid Handler システムを使用して384ウェルブラックプレートに移した。DMSO原液 (50nL) 中の化合物をプレートに移した。プレートを室温暗所で20分間振盪した。最終濃度は、19.5nM～10 μ M、10濃度、2倍希釈であった。蛍光偏光を、Molecular Devices Analyst GTで、Ex=535nm 及びEm=580nm、G因子=1.05で測定した。 10

【0094】

実施例5 - 化合物活性化グルコセレブロシダーゼの調製

【0095】

組換え野生型酵素 (22 μ M、95 μ L、1当量) の0.1Mリン酸緩衝液 (pH7.2) に、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル3-(2-(2-(4-(4-(2,4-ジメチルピロロ[1,2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)エトキシ)プロパノエート (4) のDMSO (0.89 mM、5 μ L、2当量) を、一度に加え、直ぐに5秒間ボルテックスした。指示時点で、反応溶液 (2 μ L) をサンプリングし、アッセイ緩衝液 (50mMクエン酸、176mM K_2HPO_4 及び0.01% Tween-20、pH 5.9) に希釈した (1:3125希釈)。2時間 20
後、反応溶液を0.1Mリン酸緩衝液 (pH7.2) で3回透析した。酵素を同じ濃度に調整し、活性のためサンプリングした。化合物を添加せずに上記実施例に記載の方法を用いて、3つの基質、レゾルフィン基質、4-MU基質及び天然基質を用いて希釈溶液をアッセイした。

【0096】

実施例6 - 追加の化合物の合成及び試験

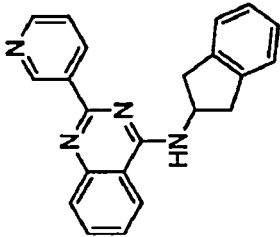
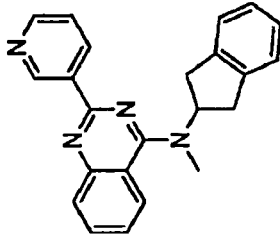
【0097】

追加の化合物を調製し、上記の実施例に示した手順に従って試験した。IC₅₀又はAC₅₀を決定するために、用量反応曲線を作成し、既知のグルコセレブロシダーゼ活性化剤NCGC00188758と比較した (Aflaki et al., Sci. Transl. Med. 6, 240ra273 (2014) 参照)。結果を以下の表に示す。 30

【0098】

置換キナゾリン化合物の表

【表 9 - 1】

番号	構造	MW	IC ₅₀ or AC ₅₀ (μ M)	¹ H NMR	¹³ C NMR	質量
1		338	0.007 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.37 – 5.29 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 16.2, 7.2 Hz, 2H), 3.08 (dd, J = 16.2, 4.8 Hz, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.4, 158.6, 150.7, 150.3, 141.1, 135.8, 134.4, 132.9, 128.9, 127.0, 126.0, 125.1, 123.3, 120.7, 113.9, 52.6, 40.3,	ESI-MS m/z : 339 (M+H) ⁺
2		352	2.15 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 5.2, 3.4 Hz, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 5.66 – 5.58 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 16.4, 8.6 Hz, 2H), 3.35 – 3.26 (m, 5H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 164.7, 157.5, 153.1, 150.8, 150.4, 141.3, 135.7, 134.3, 132.5, 129.0, 126.9, 125.5, 124.8, 124.7, 123.3, 115.7, 60.2, 36.4, 35.6	ESI-MS m/z : 353 (M+H) ⁺

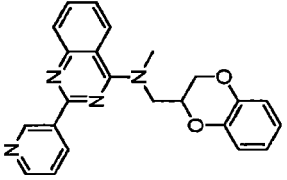
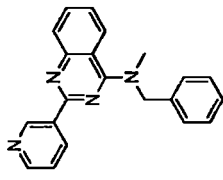
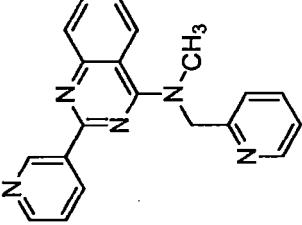
10

20

30

40

【表 9 - 2】

3		384	1.78 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.67 (s, 1H), 8.74 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 6.91 – 6.81 (m, 4H), 4.88 – 4.75 (m, 1H), 4.38 (dd, <i>J</i> = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 4.32 (dd, <i>J</i> = 14.3, 4.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.14 (m, 1H), 4.13 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H).	163.1, 157.2, 153.2, 150.8, 150.1, 143.2, 142.7, 135.7, 134.2, 132.6, 129.0, 125.6, 124.9, 123.4, 121.9, 121.7, 117.5, 117.4, 115.1, 71.9, 66.1, 53.1, 43.2,	ESI-MS <i>m/z</i> : 385 (M+H) ⁺
4		326	NA	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.73 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.79 (dt, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.4 Hz, 2H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 5H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.40 (s, 3H).	163.9, 157.5, 152.9, 150.8, 150.3, 137.4, 135.8, 134.2, 132.5, 129.0, 128.9, 127.6, 127.3, 125.2, 125.0, 123.2, 115.0, 57.1, 39.7,	ESI-MS <i>m/z</i> : 327 (M+H) ⁺
5		327	35.48 (act)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.66 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.75 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.71 – 8.62 (m, 2H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.80 – 7.64 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).	¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 163.5, 157.7, 157.4, 153.0, 150.7, 150.2, 149.8, 137.1, 135.7, 134.2, 132.5, 128.9, 125.2, 125.0, 123.2, 122.5, 121.5, 115.0, 58.9, 40.4	ESI-MS <i>m/z</i> : 328 (M+H) ⁺

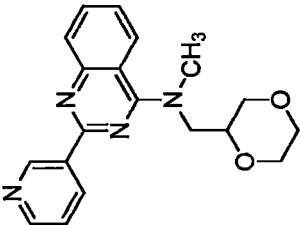
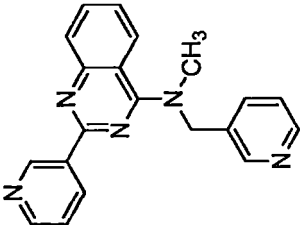
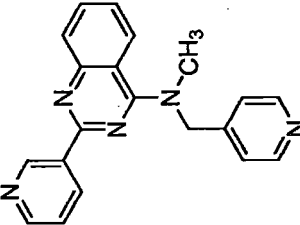
10

20

30

40

【表 9 - 3】

6		336	11.22 (act)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.68 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 14.2, 4.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, <i>J</i> = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.85 – 3.68 (m, 4H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (dd, <i>J</i> = 11.5, 10.1 Hz, 1H).	¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 163.2, 157.2, 153.1, 150.7, 150.1, 135.6, 134.2, 132.4, 128.8, 125.7, 124.7, 123.2, 115.1, 74.4, 69.4, 66.8, 66.5, 53.9, 42.6,	ESI-MS <i>m/z</i> : 337 (M+H) ⁺
7		327	12.59 (act)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.70 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.7, 0.8 Hz, 2H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.43 (s, 3H).	¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 163.9, 157.4, 153.0, 150.8, 150.1, 149.3, 149.2, 135.8, 135.3, 134.1, 133.1, 132.8, 129.1, 125.2, 125.1, 123.9, 123.3, 115.0, 54.3, 40.3,	ESI-MS <i>m/z</i> : 328 (M+H) ⁺
8		327	15.85 (act)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.66 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.73 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.64 – 8.61 (m, 2H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 17.9, 8.4 Hz, 2H), 7.80 – 7.70 (m, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 3.45 (s, 3H).	¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 163.8, 157.4, 153.0, 150.9, 150.4, 150.2, 146.9, 135.7, 134.0, 132.8, 129.2, 125.3, 124.9, 123.3, 122.3, 115.0,	ESI-MS <i>m/z</i> : 328 (M+H) ⁺

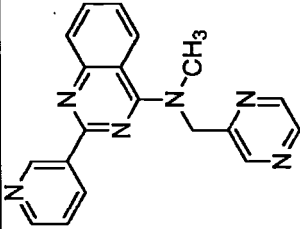
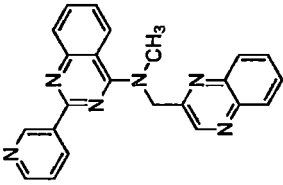
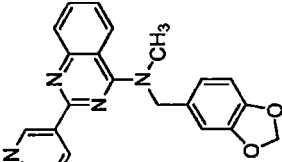
10

20

30

40

【表 9 - 4】

					¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ	¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ	ESI-MS m/z: 329 (M+H) ⁺
9		328	14.13 (act)		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.60 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.71 – 8.62 (m, 2H), 8.58 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.58 (s, 3H).	56.1, 40.4, 163.4, 157.4, 153.5, 153.0, 150.8, 150.1, 144.3, 144.0, 143.7, 135.7, 134.0, 132.7, 129.1, 125.2, 123.2, 115.0, 56.4, 41.3,	ESI-MS m/z: 329 (M+H) ⁺
10		378	0.89 (act)		¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.65 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 3H), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.63 (s, 3H).	¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 163.5, 157.4, 153.2, 153.1, 150.8, 150.1, 144.7, 142.1, 135.7, 134.0, 132.8, 130.4, 129.9, 129.4, 129.2, 129.1, 125.3, 125.2, 123.3, 115.0, 57.0, 41.4,	ESI-MS m/z: 379 (M+H) ⁺
11		370	1.00 (act)		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.74 (s, 1H), 8.81 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.76 – 7.66 (m, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.37 (s, 3H).	¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 163.8, 157.5, 152.9, 150.8, 150.3, 148.4, 147.2, 135.8, 132.5, 131.2, 128.9, 125.2, 125.0, 123.3, 120.7, 115.1, 108.6, 107.8,	ESI-MS m/z: 371 (M+H) ⁺

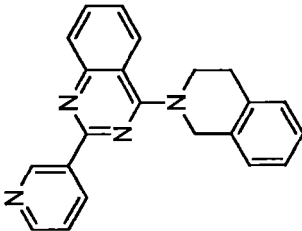
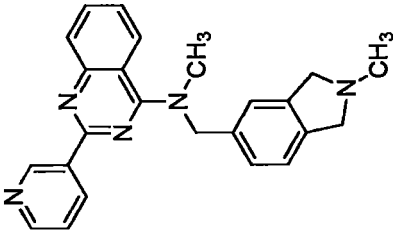
10

20

30

40

【表 9 - 5】

					¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ	ESI-MS m/z: 339 (M+H) ⁺
12		338	NA		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.79 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 14.1, 8.4 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 2H), 7.23 (s, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 5.6 Hz, 2H).	101.2, 56.7, 39.6, ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 164.2, 157.6, 152.8, 150.8, 150.4, 135.8, 134.8, 133.9, 132.6, 129.0, 128.9, 126.9, 126.6, 126.5, 125.2, 125.0, 123.3, 115.6, 51.4, 48.2, 29.0,
13		381	44.67 (act)		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.79 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 2H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 3.97 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).	¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 163.9, 157.6, 153.0, 150.8, 150.3, 136.2, 135.7, 134.3, 132.5, 128.9, 126.1, 125.2, 125.0, 123.2, 122.8, 121.1, 115.1, 60.9, 60.8, 57.1, 42.4, 39.6,

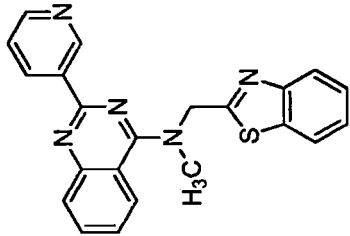
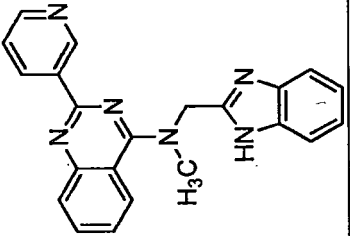
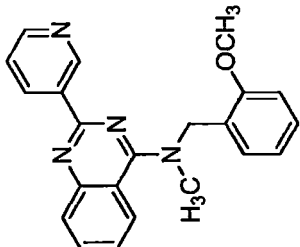
10

20

30

40

【表 9 - 6】

14		383	1.12 (act)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.80 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 16.6, 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 3.58 (s, 3H).	¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 168.5, 163.2, 157.2, 153.1, 152.8, 150.9, 150.4, 135.9, 135.8, 133.8, 132.9, 129.1, 126.2, 125.4, 125.3, 125.3, 123.3, 123.0, 121.9, 115.0, 54.8, 40.8.	ESI-MS <i>m/z</i> : 384 (M+H) ⁺
15		366	8.91 (act)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.61 (s, 1H), 8.66 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.61 – 8.48 (m, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.92 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 1H), 7.57 (brs, 2H), 7.46 – 7.33 (m, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 3.47 (s, 3H).	¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 163.4, 156.9, 152.9, 151.1, 150.7, 149.5, 135.5, 133.7, 133.2, 128.9, 125.6, 125.5, 123.4, 122.8, 114.9, 50.5, 40.7.	ESI-MS <i>m/z</i> : 367 (M+H) ⁺
16		356	3.13 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.73 (s, 1H), 8.79 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz,	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 164.1, 157.5, 152.8, 150.7, 150.3, 135.7, 134.4, 132.3, 128.7, 128.6, 127.6, 125.2, 125.2, 124.8, 123.2, 120.8.	ESI-MS <i>m/z</i> : 357 (M+H) ⁺

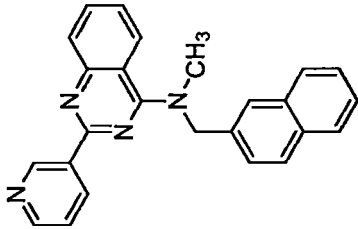
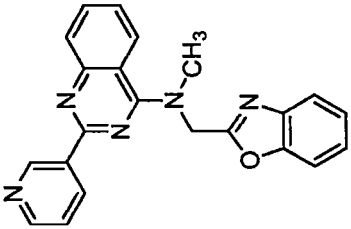
10

20

30

40

【表 9 - 7】

				¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.56 (act)			1H, 5.00 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 115.2, 110.3, 55.3, 53.3, 39.4,	ESI-MS m/z: 377 (M+H) ⁺
17		376		11.22 (act)			¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.77 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 – 7.78 (m, 4H), 7.78 – 7.67 (m, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 3H), 7.41 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.45 (s, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 164.0, 157.5, 152.9, 150.8, 150.3, 135.8, 134.9, 134.3, 133.6, 133.0, 132.6, 129.0, 128.9, 127.9, 126.6, 126.1, 125.9, 125.3, 125.2, 125.1, 123.3, 115.1, 57.4, 39.7,	ESI-MS m/z: 368 (M+H) ⁺
18		367					¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.73 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 163.5, 163.1, 157.2, 153.0, 150.9, 150.7, 150.1, 141.1, 135.9, 134.0, 132.9, 129.1, 125.4, 125.3, 125.3, 124.7, 123.3, 120.2, 115.1, 110.8, 50.4, 41.7,	ESI-MS m/z: 368 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 9 - 8】

19		384	3.98 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.73 (s, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.95 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.37 (s, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 163.8, 157.5, 153.0, 150.8, 150.3, 144.0, 143.1, 135.7, 134.3, 132.5, 130.6, 128.9, 125.2, 124.9, 123.2, 120.3, 117.7, 116.1, 115.1, 64.5, 64.4, 56.5, 39.5.	ESI-MS <i>m/z</i> : 385 (M+H) ⁺
20		370	7.94 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.73 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.79 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 6.92 – 6.82 (m, 3H), 6.23 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.66 – 4.60 (m, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 4.24 (ddd, <i>J</i> = 14.3, 6.1, 4.3 Hz, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.9, 158.5, 150.9, 150.5, 150.2, 143.2, 142.8, 135.7, 134.3, 133.1, 129.1, 126.3, 123.3, 121.8, 120.8, 117.4, 117.4, 113.9, 71.9, 66.0, 41.5.	ESI-MS <i>m/z</i> : 371 (M+H) ⁺

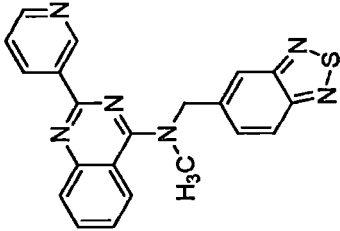
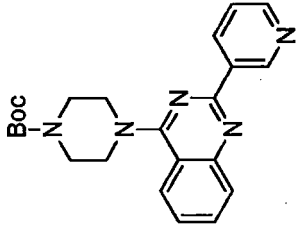
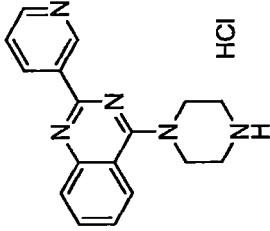
10

20

30

40

【表 9 - 9】

21		384	3.55 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.70 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.77 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 2H), 8.00 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.49 (s, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 163.9, 157.5, 155.2, 154.6, 153.1, 150.9, 150.3, 139.7, 135.7, 134.1, 132.8, 129.5, 129.2, 125.2, 125.0, 123.3, 122.2, 119.2, 115.1, 56.8, 40.3,	ESI-MS <i>m/z</i> : 385 (M+H) ⁺
22		391	10.00 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.72 (s, 1H), 8.82 – 8.75 (m, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 3.75 – 3.65 (m, 4H), 1.50 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 9H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 165.0, 157.6, 154.9, 152.8, 151.0, 150.3, 135.7, 134.0, 132.9, 129.2, 125.7, 124.8, 123.3, 115.6, 80.3, 49.9, 43.9, 28.5	ESI-MS <i>m/z</i> : 392 (M+H) ⁺
23		327	35.48 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, D ₂ O) δ 9.61 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 9.31 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.99 (m, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.57 – 4.48 (m, 4H), 3.57 – 3.48 (m, 4H).	¹³ C NMR (125 MHz, D ₂ O) δ 163.5, 151.2, 145.6, 144.6, 142.6, 142.1, 136.8, 131.6, 128.6, 127.7, 126.6, 120.4, 112.0, 45.9, 42.8	ESI-MS <i>m/z</i> : 292 (M+H) ⁺

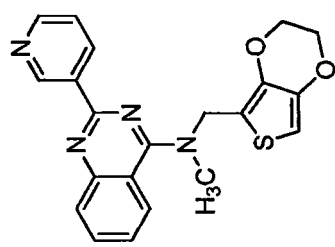
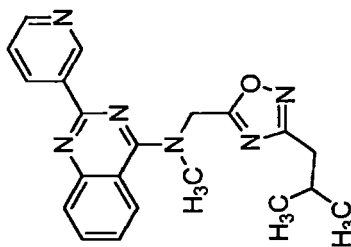
10

20

30

40

【表 9 - 1 0】

24		390	2.00 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.82 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.87 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.25 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 4.23 – 4.18 (m, 2H), 3.45 (s, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 163.5, 157.4, 153.0, 150.8, 150.6, 141.1, 140.2, 135.9, 134.1, 132.5, 128.9, 125.6, 124.7, 123.2, 115.1, 113.2, 99.1, 64.9, 64.8, 47.0, 39.9	ESI-MS <i>m/z</i> : 391 (M+H) ⁺
25		374	35.48 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.60 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.66 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.63 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.77 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 4.8, 0.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.59 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 176.2, 170.1, 163.2, 157.2, 153.0, 150.9, 150.2, 135.6, 133.7, 132.9, 129.2, 125.4, 125.2, 123.2, 115.0, 48.8, 42.2, 34.7, 27.1, 22.3,	ESI-MS <i>m/z</i> : 375 (M+H) ⁺

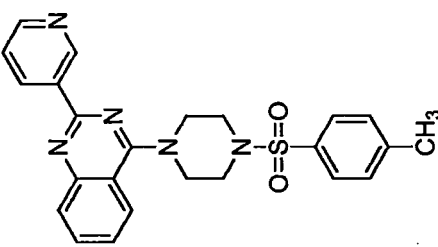
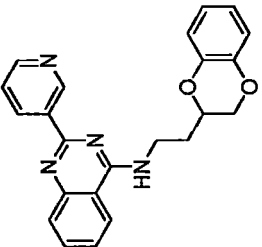
10

20

30

40

【表 9 - 1 1】

26		445	1.00 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.66 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.94 (brs, 4H), 3.25 (brs, 4H), 2.41 (s, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 164.6, 157.4, 152.7, 150.9, 150.0, 144.1, 135.8, 133.9, 133.1, 132.5, 130.0, 129.3, 127.9, 125.9, 124.6, 123.4, 115.4, 49.2, 45.8, 21.6,	ESI-MS <i>m/z</i> : 446 (M+H) ⁺
27		384	0.60 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.81 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.56 – 7.44 (m, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.81 (m, 4H), 6.36 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.28 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.7, 158.7, 150.9, 150.4, 150.3, 143.3, 142.9, 135.7, 134.4, 132.9, 129.1, 126.1, 123.2, 121.8, 121.8, 120.6, 117.4, 117.3, 114.0, 72.4, 67.9, 38.4, 30.1,	ESI-MS <i>m/z</i> : 385 (M+H) ⁺

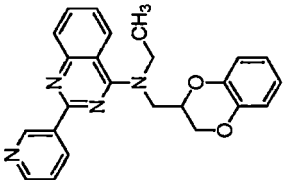
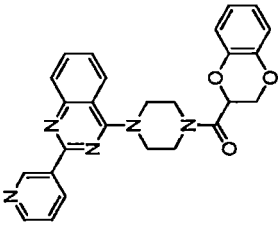
10

20

30

40

【表 9 - 1 2】

28		398	2.82 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.68 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.75 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 13.2, 8.4 Hz, 2H), 7.80 – 7.68 (m, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 2H), 6.93 – 6.75 (m, 4H), 4.86 – 4.73 (m, 1H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 2H), 4.06 – 3.81 (m, 3H), 1.50 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 163.4, 157.2, 152.9, 150.9, 150.1, 143.2, 142.8, 135.6, 134.2, 132.7, 129.2, 125.3, 124.7, 123.4, 121.9, 121.6, 117.5, 117.3, 115.5, 71.5, 66.2, 50.3, 49.2, 14.2,	ESI-MS <i>m/z</i> : 399 (M+H) ⁺
29		453	2.24 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.72 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.78 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.97 – 6.81 (m, 4H), 4.89 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 11.9, 2.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 11.9, 8.0 Hz, 1H), 4.13 – 3.70 (m, 8H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 165.4, 164.9, 157.7, 152.8, 151.1, 150.3, 143.4, 142.5, 135.7, 133.9, 133.1, 129.4, 126.0, 124.6, 123.3, 122.5, 121.7, 117.6, 117.4, 115.6, 70.9, 65.2, 50.0, 49.7, 45.6, 42.0,	ESI-MS <i>m/z</i> : 454 (M+H) ⁺

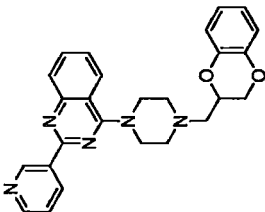
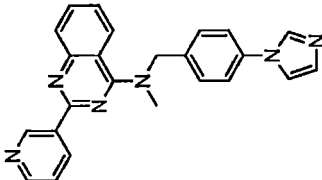
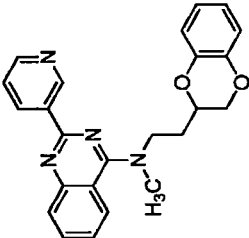
10

20

30

40

【表 9 - 1 3】

30		439	3.13 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.73 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.79 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 6.97 – 6.73 (m, 4H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 3.91 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 2.91 – 2.60 (m, 5H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 164.8, 157.7, 152.8, 150.9, 150.3, 143.3, 143.1, 135.7, 134.1, 132.7, 129.1, 125.4, 125.0, 123.3, 121.7, 121.5, 117.5, 117.2, 115.6, 71.4, 66.9, 58.6, 53.9, 49.8, 49.5.	ESI-MS <i>m/z</i> : 440 (M+H) ⁺
31		392	19.95 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.70 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.71 – 8.62 (m, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.7 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.44 (s, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 163.8, 157.5, 153.1, 150.9, 150.3, 137.1, 136.8, 135.7, 135.7, 134.2, 132.7, 130.6, 129.1, 128.9, 125.1, 125.0, 123.3, 122.0, 118.3, 115.1, 56.3, 40.0.	ESI-MS <i>m/z</i> : 393 (M+H) ⁺
32		398	3.16 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.73 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.79 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 6.93 – 6.77 (m, 4H), 4.36 – 4.18 (m, 3H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.52	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 163.2, 157.4, 153.1, 150.8, 150.2, 143.3, 143.1, 135.7, 134.3, 132.4, 129.0, 125.5, 124.8, 123.3.	ESI-MS <i>m/z</i> : 399 (M+H) ⁺

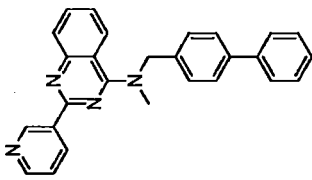
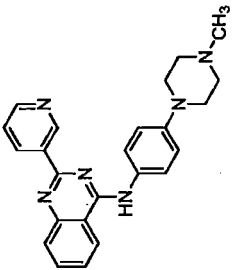
10

20

30

40

【表 9 - 1 4】

				(s, 3H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 1H).	121.7, 121.6, 117.4, 117.3, 115.3, 71.1, 68.0, 49.3, 41.1, 28.7,	
33		402	NA	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 11.9, 8.7 Hz, 2H), 7.73 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 5H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.43 (s, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 164.0, 157.6, 153.0, 150.8, 150.4, 140.7, 140.6, 136.5, 135.7, 134.3, 132.5, 129.0, 128.9, 127.8, 127.7, 127.5, 127.1, 125.2, 125.0, 123.2, 115.1, 56.8, 39.7,	ESI-MS <i>m/z</i> : 397 (M+H) ⁺
34		396	NA	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.71 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.77 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 3.32 – 3.15 (m, 4H), 2.68 – 2.53 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 158.7, 157.7, 150.9, 150.4, 148.5, 135.8, 134.3, 133.0, 130.5, 129.3, 126.4, 123.3, 123.1, 120.4, 116.5, 114.1, 55.2, 49.5, 46.3,	

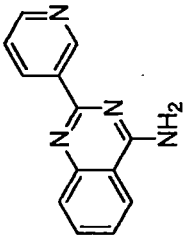
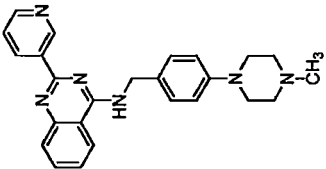
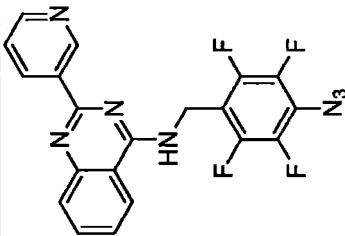
10

20

30

40

【表 9 - 1 5】

35		222	弱い (act)	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 9.59 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.71 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (brs, 2H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.57 – 7.45 (m, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 162.6, 158.6, 151.0, 150.6, 149.6, 135.4, 134.3, 133.6, 128.1, 126.0, 124.1, 123.8, 113.9,	ESI-MS <i>m/z</i> : 223 (M+H) ⁺
36		410	39.81 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.77 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.82 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.27 – 3.11 (m, 4H), 2.64 – 2.47 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.5, 158.8, 151.0, 150.8, 150.5, 150.4, 135.8, 134.5, 132.8, 129.3, 129.1, 129.0, 125.9, 123.2, 120.7, 116.2, 113.9, 55.1, 49.1, 46.2, 45.1,	ESI-MS <i>m/z</i> : 411 (M+H) ⁺
37		425	弱い (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.82 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.23 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.1, 158.6, 151.0, 150.5, 150.3, 135.7, 134.2, 133.2, 129.2, 126.4, 123.3, 120.5, 113.8, 33.4,	ESI-MS <i>m/z</i> : 426 (M+H) ⁺

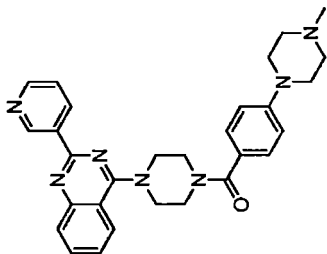
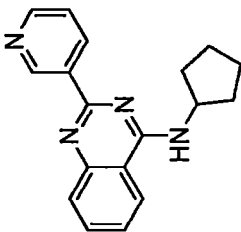
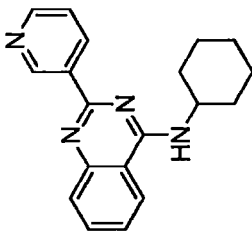
10

20

30

40

【表 9 - 1 6】

38		493	弱い (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.70 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.77 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 8H), 3.35 – 3.22 (m, 4H), 2.61 – 2.51 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 171.1, 165.0, 157.6, 152.7, 152.5, 151.0, 150.2, 135.7, 133.9, 133.0, 129.3, 129.2, 125.8, 125.0, 124.7, 123.3, 115.6, 114.7, 54.9, 50.0, 48.2, 46.2, 46.0,	ESI-MS <i>m/z</i> : 494 (M+H) ⁺
39		290	0.79 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.81 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 5.73 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.80 – 4.72 (m, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 4H), 1.67 – 1.59 (m, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.4, 158.8, 150.7, 150.4, 150.3, 135.7, 134.6, 132.7, 129.0, 125.8, 123.2, 120.6, 113.9, 53.2, 33.4, 24.1,	ESI-MS <i>m/z</i> : 291 (M+H) ⁺
40		304	0.177 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.74 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.49 – 7.35 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 1.61 – 1.46 (m, 2H), 1.46 – 1.23	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 158.9, 158.8, 150.7, 150.5, 150.3, 135.7, 134.6, 132.7, 129.0, 125.8, 123.2, 120.5, 113.9, 50.1, 33.0,	ESI-MS <i>m/z</i> : 305 (M+H) ⁺

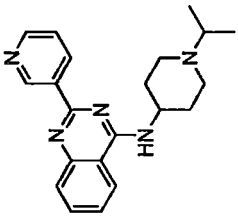
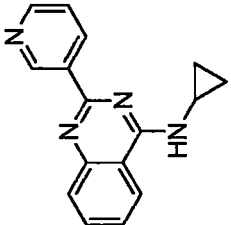
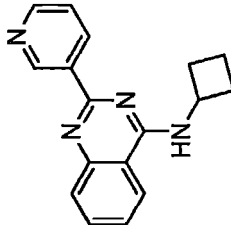
10

20

30

40

【表 9 - 1 7】

				(m, 3H).	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ	ESI-MS m/z: 348 (M+H) ⁺
41		347	35.48 (inh)		9.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.79 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 2.99 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.47 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.0, 158.7, 150.8, 150.5, 150.4, 135.7, 134.5, 132.8, 129.0, 125.9, 123.3, 120.6, 113.9, 54.9, 48.7, 47.8, 32.3, 18.4,	
42		262	39.81 (inh)		¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.81 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.17 (td, J = 6.9, 3.1 Hz, 1H), 1.07 - 0.95 (m, 2H), 0.79 - 0.67 (m, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 160.9, 158.9, 150.8, 150.5, 150.4, 135.8, 134.5, 132.8, 129.0, 126.0, 123.2, 120.6, 113.9, 24.5, 7.5,	ESI-MS m/z: 263 (M+H) ⁺
43		276	4.47 (inh)		¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.87 - 8.79 (m, 1H), 8.69 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.96 - 4.97 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 158.8, 150.7, 150.5, 150.4, 135.7, 134.5, 132.8, 129.0, 125.9, 123.2, 120.6, 113.7, 46.8, 31.4, 15.6,	ESI-MS m/z: 277 (M+H) ⁺

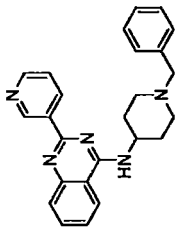
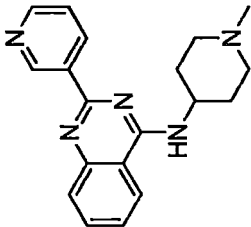
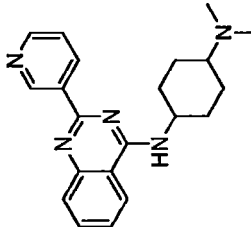
10

20

30

40

【表 9 - 1 8】

44		395	31.62 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.72 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 5.66 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.37 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.98 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.24 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.0, 158.7, 150.8, 150.5, 150.3, 135.6, 134.5, 132.8, 129.4, 129.0, 128.4, 127.4, 125.9, 123.2, 120.6, 113.9, 63.2, 52.5, 48.4, 32.0,	ESI-MS <i>m/z</i> : 396 (M+H) ⁺
45		319	弱い (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.72 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 3H), 5.73 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.48 – 4.30 (m, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 – 2.17 (m, 4H), 1.72 (m, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.0, 158.7, 150.8, 150.4, 150.3, 135.6, 134.5, 132.8, 129.0, 125.9, 123.2, 120.7, 113.9, 54.7, 48.0, 46.3, 32.1,	ESI-MS <i>m/z</i> : 320 (M+H) ⁺
46		347	NA	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.70 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.30 (s, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.83 (s, 6H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.0, 158.6, 150.6, 150.3, 150.2, 135.7, 134.6, 132.7, 128.8, 125.9, 123.2, 120.8, 114.0, 62.2, 46.0, 42.5, 27.9, 25.6,	ESI-MS <i>m/z</i> : 348 (M+H) ⁺

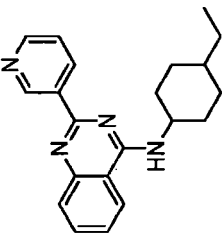
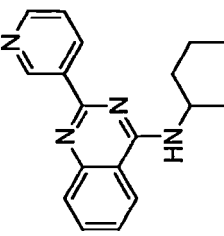
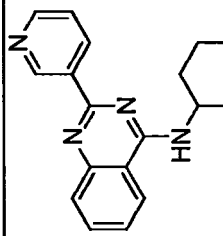
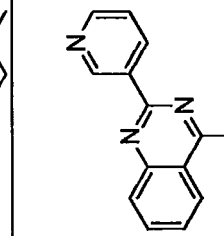
10

20

30

40

【表 9 - 1 9】

47		332	0.126 (inh)	3:2 isomers mixture		ESI-MS m/z: 333 (M+H) ⁺
48		318	0.089 (inh)	2:1 isomer mixture		ESI-MS m/z: 319 (M+H) ⁺
49		318	0.056 (inh)	Cis: Trans=3:2 isomer mixture		ESI-MS m/z: 319 (M+H) ⁺
50		298	弱い (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.82 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.69 (brs, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 158.4, 157.6, 150.8, 150.7, 150.2, 138.4, 136.1, 134.2, 133.3, 129.3, 129.2, 126.8, 124.6, 123.4, 121.6, 120.5, 114.1	ESI-MS m/z: 299 (M+H) ⁺

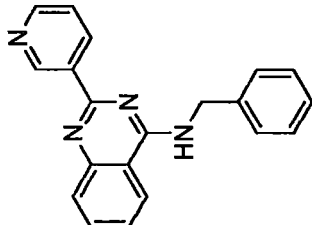
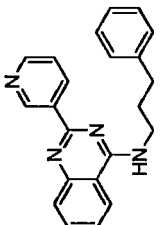
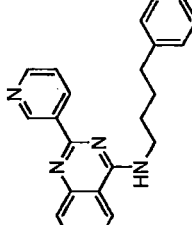
10

20

30

40

【表 9 - 20】

51		312	7.08 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.56 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 4H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.6, 158.7, 150.6, 150.4, 150.2, 138.5, 135.8, 134.5, 132.8, 128.8, 128.0, 127.7, 126.0, 123.2, 120.9, 113.9, 45.4.	ESI-MS <i>m/z</i> : 313 (M+H) ⁺
52		340	1.78 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.74 (s, 1H), 8.76 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.13 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.7, 158.7, 150.7, 150.3, 150.2, 141.6, 135.8, 134.5, 132.7, 128.8, 128.7, 128.5, 126.2, 125.8, 123.2, 120.6, 113.9, 41.2, 33.7, 30.7.	ESI-MS <i>m/z</i> : 341 (M+H) ⁺
53		354	1.58 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 3.89 – 3.70 (m, 2H), 2.72 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.90 – 1.75 (m, 4H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.7, 158.7, 150.8, 150.3, 150.1, 142.1, 135.8, 134.4, 132.8, 128.8, 128.5, 128.5, 126.0, 125.9, 123.3, 120.6, 113.9, 41.4, 35.7, 30.7.	ESI-MS <i>m/z</i> : 355 (M+H) ⁺

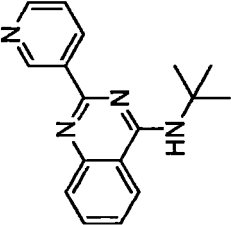
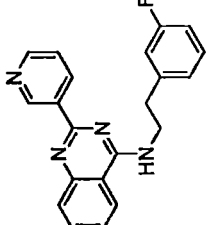
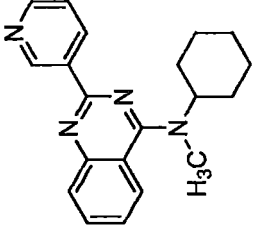
10

20

30

40

【表 9 - 2 1】

				¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ	ESI-MS m/z: 279 (M+H) ⁺
54		278	弱い (act)	9.74 (s, 1H), 8.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 1.69 (s, 9H).	29.0, 28.9, ¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.1, 158.2, 150.7, 150.3, 150.0, 135.8, 134.6, 132.6, 129.0, 125.9, 123.3, 120.5, 114.3, 52.9, 29.0,	ESI-MS m/z: 279 (M+H) ⁺
55		344	0.141 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.35 (brs, 1H), 4.07 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 164.1, 162.2, 159.7, 158.3, 150.9, 150.1, 149.2, 141.6, 141.5, 136.1, 133.8, 133.2, 130.4, 130.3, 128.2, 126.3, 124.6, 123.4, 120.9, 115.9, 115.7, 113.8, 113.8, 113.6, 42.5, 35.2,	ESI-MS m/z: 345 (M+H) ⁺
56		318	5.01 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.72 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 2H), 4.52 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.01 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.81 - 1.58 (m, 3H), 1.58 -	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 163.8, 157.3, 153.0, 150.7, 150.3, 135.7, 134.4, 132.2, 128.7, 125.5, 124.4, 123.2, 115.4, 59.9, 34.3,	ESI-MS m/z: 319 (M+H) ⁺

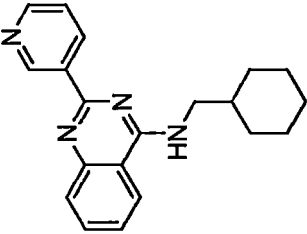
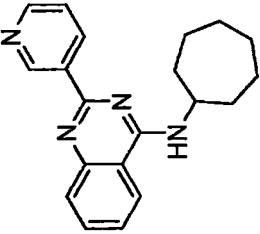
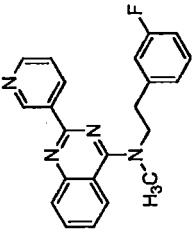
10

20

30

40

【表 9 - 2 2】

57		318	0.354 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.34 (m, 2H), 1.29 – 1.10 (m, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.65 (m, 2H), 7.50 – 7.34 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.65 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.87 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 1.82 – 1.61 (m, 4H), 1.32 – 1.18 (m, 3H), 1.14 – 1.04 (m, 1H).	30.1, 26.0, 25.8, ¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.9, 158.8, 150.7, 150.3, 135.7, 134.6, 132.7, 128.9, 125.8, 123.2, 120.5, 114.0, 47.6, 38.0, 31.3, 26.5, 26.0,	ESI-MS <i>m/z</i> : 319 (M+H) ⁺
58		318	0.063 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 2H), 5.76 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.64 – 4.46 (m, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 1.83 – 1.52 (m, 10H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 158.7, 158.6, 150.7, 150.3, 150.2, 135.8, 134.5, 132.7, 128.8, 125.9, 123.3, 120.6, 113.9, 52.3, 34.9, 28.3, 24.6,	ESI-MS <i>m/z</i> : 319 (M+H) ⁺
59		358	4.47 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.73 (s, 1H), 8.90 (brs, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.06 (brs, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 6.93 (td, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.19 – 4.04 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.23	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 164.1, 163.1, 162.1, 150.7, 150.0, 136.3, 132.8, 130.3, 130.3, 125.4, 125.0, 124.6, 123.5, 115.9, 115.7, 113.7, 113.6, 54.8, 41.2,	ESI-MS <i>m/z</i> : 359 (M+H) ⁺

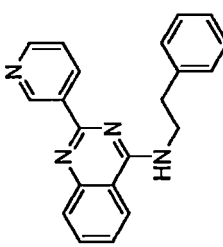
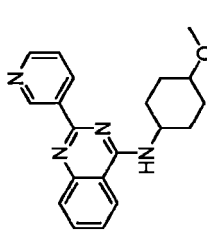
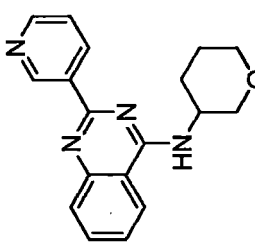
10

20

30

40

【表 9 - 2 3】

					¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ	ESI-MS m/z: 327 (M+H) ⁺
60		326	0.112 (inh)		-3.10 (m, 2H), ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.79 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 3.11 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H).	33.4, ¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.6, 158.7, 150.8, 150.3, 150.2, 139.0, 135.8, 134.4, 132.9, 129.0, 128.9, 126.8, 126.0, 123.3, 120.5, 113.9, 42.6, 35.4,	ESI-MS m/z: 327 (M+H) ⁺
61		334	0.251 (inh)		¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.73 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.57 (m, 2H), 7.52 – 7.32 (m, 2H), 5.69 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 4.52 – 4.27 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.31 – 3.13 (m, 1H), 2.35 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 2.18 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 1.61 – 1.22 (m, 4H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.1, 158.7, 150.8, 150.3, 135.8, 134.3, 132.8, 128.9, 125.9, 123.3, 120.6, 113.8, 78.4, 56.0, 49.7, 30.6, 30.4,	ESI-MS m/z: 335 (M+H) ⁺
62		306	0.891 (inh)		¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.72 (s, 1H), 8.80 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.68 – 4.59 (m, 1H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 2H),	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.0, 158.6, 150.7, 150.3, 150.2, 135.9, 134.4, 133.0, 128.9, 126.1, 123.3, 120.7, 113.9, 71.5, 68.6, 46.5, 27.8, 23.0,	ESI-MS m/z: 307 (M+H) ⁺

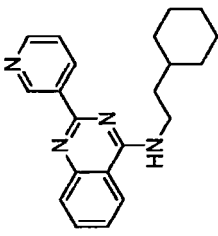
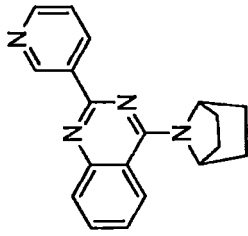
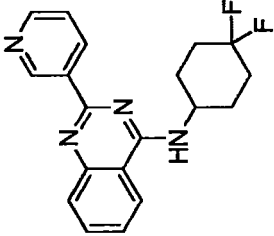
10

20

30

40

【表 9 - 2 4】

					2.08 – 2.00 (m, 3H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.73 – 1.61 (m, 1H).	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.86 – 8.78 (m, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 1.76 – 1.60 (m, 5H), 1.50 – 1.38 (m, 1H), 1.33 – 1.12 (m, 3H), 1.08 – 0.96 (m, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.7, 158.8, 150.7, 150.4, 150.3, 135.8, 135.7, 134.5, 132.8, 132.7, 128.9, 128.9, 125.9, 123.2, 120.6, 114.0, 39.4, 37.0, 35.7, 33.4, 26.6, 26.3.	ESI-MS <i>m/z</i> : 333 (M+H) ⁺	
63		332	0.282 (inh)						
64		302	2.24 (act)						
65		340	0.316 (inh)						

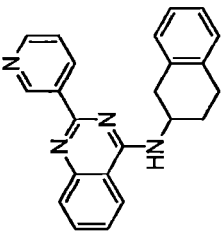
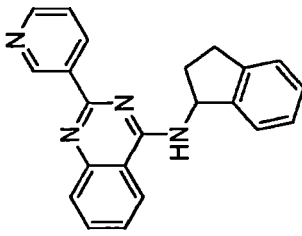
10

20

30

40

【表 9 - 2 5】

				(m, 2H).	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ	ESI-MS m/z: 353 (M+H) ⁺
66		352	0.006 (inh)		¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 4H), 5.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.87 (m, 1H), 3.43 (dd, J = 16.2, 5.0 Hz, 1H), 3.12 - 2.88 (m, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.2, 158.7, 150.8, 150.2, 135.8, 135.7, 134.3, 134.1, 132.9, 129.7, 129.1, 128.9, 126.4, 126.2, 126.0, 123.3, 120.7, 113.9, 47.1, 35.8, 28.5, 27.5.	
67		338	0.891 (inh)		¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.84 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.17 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.12 (ddd, J = 15.8, 8.7, 4.0 Hz, 1H), 3.04 (dt, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.5, 158.8, 150.8, 150.5, 150.3, 143.9, 143.4, 135.8, 134.5, 132.9, 129.0, 128.4, 127.0, 126.0, 125.2, 124.3, 123.3, 120.7, 113.8, 56.5, 34.1, 30.5.	

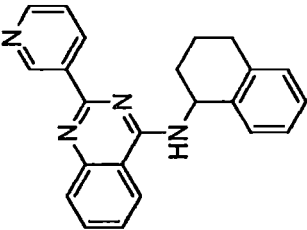
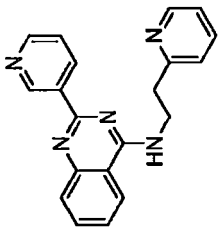
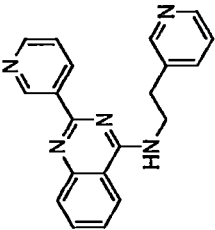
10

20

30

40

【表 9 - 2 6】

68		352	1.12 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.78 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.94 – 5.86 (m, 1H), 3.00 – 2.80 (m, 2H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.0, 158.7, 150.6, 150.2, 138.1, 136.8, 136.1, 133.0, 129.5, 129.1, 128.8, 127.7, 126.6, 126.1, 123.4, 120.7, 113.8, 49.2, 29.6, 29.5, 20.2.	ESI-MS <i>m/z</i> : 353 (M+H) ⁺
69		327	1.12 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.82 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.70 – 8.66 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 6.28 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.10 – 3.96 (m, 2H), 3.13 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.7, 158.6, 150.7, 150.2, 150.1, 148.1, 136.6, 135.8, 134.7, 134.4, 133.0, 128.9, 126.2, 123.8, 123.4, 120.7, 113.9, 42.4, 32.6.	ESI-MS <i>m/z</i> : 328 (M+H) ⁺
70		327	5.01 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.77 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.83 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.72 – 6.62 (m, 2H), 5.96 – 5.87	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.6, 158.8, 150.7, 150.3, 145.1, 135.8, 134.5, 132.8, 129.8, 128.9, 128.8, 125.9, 123.3, 120.6.	ESI-MS <i>m/z</i> : 328 (M+H) ⁺

10

20

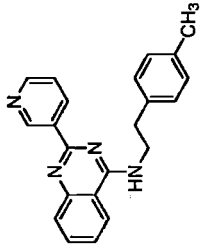
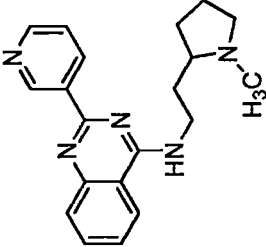
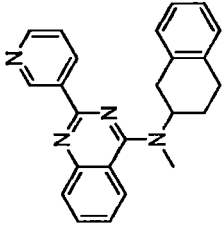
30

40

20

40

【表 9 - 2 8】

73		340	1.78 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.78 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 4H), 5.91 (s, 1H), 4.09 – 3.95 (m, 2H), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.6, 158.7, 150.8, 150.3, 150.2, 136.3, 135.9, 135.8, 134.5, 132.8, 129.6, 128.9, 128.8, 126.0, 123.3, 120.5, 114.0, 42.7, 35.0, 21.1	ESI-MS <i>m/z</i> : 341 (M+H) ⁺
74		333	NA	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.74 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.80 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 2H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 2H), 4.18 – 4.02 (m, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 1H), 3.30 – 3.13 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.68 (m, 6H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.8, 159.1, 150.6, 150.3, 150.3, 135.7, 134.8, 132.4, 128.7, 125.7, 123.2, 121.1, 114.6, 65.5, 57.2, 40.8, 38.5, 27.9, 27.8, 22.9	ESI-MS <i>m/z</i> : 334 (M+H) ⁺
75		366	1.58 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.71 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.07 – 7.92 (m, 2H), 7.79 – 7.66 (m, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.17 (s, 4H), 5.09 – 4.95 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 1H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 164.3, 157.3, 150.7, 150.2, 135.9, 135.7, 135.2, 134.2, 132.5, 129.5, 128.9, 128.7, 126.3, 126.1, 125.4, 124.8,	ESI-MS <i>m/z</i> : 367 (M+H) ⁺

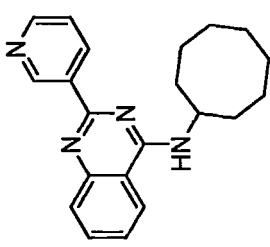
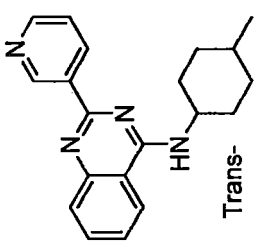
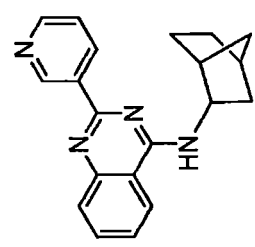
10

20

30

40

【表 9 - 2 9】

76		332	0.028 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 2H), 5.73 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.73 – 4.56 (m, 1H), 2.18 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.43 (m, 12H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 158.8, 158.6, 150.7, 150.3, 150.2, 135.8, 134.5, 132.7, 128.9, 125.8, 123.3, 120.5, 114.0, 51.0, 32.7, 27.2, 26.1, 24.2	ESI-MS <i>m/z</i> : 333 (M+H) ⁺
77		318	0.020 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.33 (m, 2H), 5.63 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 1H), 2.28 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 1.84 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 1.54 – 1.40 (m, 1H), 1.40 – 1.30 (m, 2H), 1.30 – 1.14 (m, 3H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.0, 158.8, 150.8, 150.5, 150.4, 135.7, 134.6, 132.7, 129.0, 125.7, 123.2, 120.5, 113.9, 50.4, 34.1, 33.1, 32.3, 22.3	ESI-MS <i>m/z</i> : 319 (M+H) ⁺
78		316	0.355 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.82 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 2H), 5.64 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 2.51 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.05	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 158.9, 158.7, 150.7, 150.3, 150.2, 135.8, 134.5, 132.7, 128.9, 125.8, 123.3, 120.5, 113.9, 55.1, 42.1,	ESI-MS <i>m/z</i> : 317 (M+H) ⁺

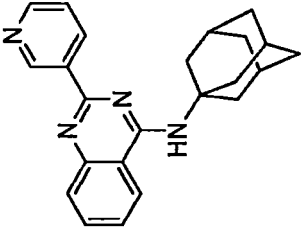
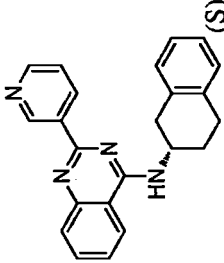
10

20

30

40

【表 9 - 3 0】

				(ddd, $J = 13.2, 7.9, 2.2$ Hz, 1H), 1.73 – 1.61 (m, 1H), 1.61 – 1.53 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.48 – 1.36 (m, 2H), 1.34 – 1.20 (m, 2H).	41.0, 36.0, 35.9, 28.3, 26.7	
79		356	1.12 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.80 – 7.69 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 – 7.32 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 2.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 6H), 2.25 – 2.18 (m, 3H), 1.88 – 1.74 (m, 6H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.0, 158.1, 150.7, 150.3, 135.8, 134.5, 132.6, 128.9, 125.9, 123.3, 120.6, 114.2, 53.6, 41.7, 36.7, 29.7	ESI-MS m/z : 357 (M+H) ⁺
80		352	0.006 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.24 – 7.11 (m, 4H), 5.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.00 – 4.87 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 16.2, 5.0$ Hz, 1H), 3.12 – 2.88 (m, 3H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 1H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.2, 158.7, 150.8, 150.2, 135.8, 135.7, 134.3, 134.1, 132.9, 129.7, 129.1, 128.9, 126.4, 126.2, 126.0, 123.3, 120.7, 113.9, 47.1, 35.8, 28.5, 27.5	ESI-MS m/z : 353 (M+H) ⁺

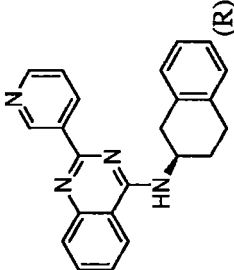
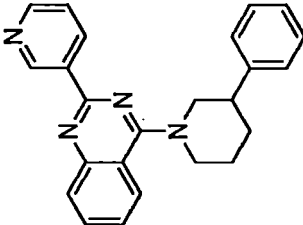
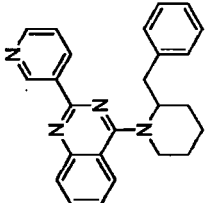
10

20

30

40

【表 9 - 3 1】

81		352	0.010 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Hz, 0H), 7.24 – 7.11 (m, 4H), 5.87 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.00 – 4.87 (m, 1H), 3.43 (dd, <i>J</i> = 16.2, 5.0 Hz, 1H), 3.12 – 2.88 (m, 3H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 1H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.2, 158.7, 150.8, 150.2, 135.8, 135.7, 134.3, 134.1, 132.9, 129.7, 129.1, 128.9, 126.4, 126.2, 126.0, 123.3, 120.7, 113.9, 47.1, 35.8, 28.5, 27.5	ESI-MS <i>m/z</i> : 353 (M+H) ⁺
82		366	弱い (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.68 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 17.0, 8.3 Hz, 2H), 7.66 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.18 (m, 3H), 4.58 – 4.45 (m, 2H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.12 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 1.96 – 1.73 (m, 3H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 165.0, 157.7, 152.8, 150.8, 150.3, 143.5, 135.7, 134.3, 132.6, 129.0, 128.8, 127.2, 126.9, 125.3, 125.2, 123.2, 115.8, 56.6, 50.8, 42.8, 32.2, 25.9	ESI-MS <i>m/z</i> : 367 (M+H) ⁺
83		380	2.24 (act)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.72 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.22 – 7.08 (m, 5H), 5.03 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (d, <i>J</i> =	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 165.2, 157.7, 152.9, 150.7, 150.4, 139.0, 135.7, 134.5, 132.4, 129.2, 128.8, 128.5, 126.4, 125.1,	ESI-MS <i>m/z</i> : 381 (M+H) ⁺

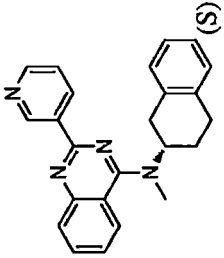
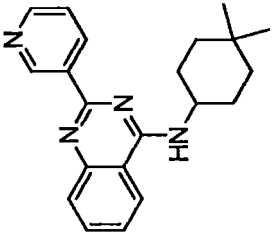
10

20

30

40

【表 9 - 3 2】

84		366	0.50 阻害剤	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.71 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.07 – 7.92 (m, 2H), 7.79 – 7.66 (m, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.17 (s, 4H), 5.09 – 4.95 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 1H).	13.2 Hz, 1H), 3.68 – 3.55 (m, 1H), 3.26 (dd, <i>J</i> = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, <i>J</i> = 13.5, 8.8 Hz, 1H), 2.05 – 1.54 (m, 6H).	124.7, 123.2, 115.6, 58.0, 45.4, 35.8, 27.3, 25.9, 19.5	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 164.3, 157.3, 150.7, 150.2, 135.9, 135.7, 135.2, 134.2, 132.5, 129.5, 128.9, 128.7, 126.3, 126.1, 125.4, 124.8, 123.3, 115.4, 56.6, 34.3, 32.2, 29.7, 27.2	ESI-MS <i>m/z</i> : 367 (M+H) ⁺
85		332	0.46 (inh)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.74 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 – 7.63 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.43 – 4.25 (m, 1H), 2.16 – 2.00 (m, 2H), 1.64 – 1.38 (m, 6H), 1.01 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 6H).		125.8, 123.2, 120.6, 113.9, 50.3, 37.9, 31.8, 29.9, 28.7, 25.2	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.0, 158.8, 150.8, 150.4, 135.7, 134.5, 132.7, 129.0, 125.8, 123.2, 120.6, 113.9, 50.3, 37.9, 31.8, 29.9, 28.7, 25.2	ESI-MS <i>m/z</i> : 366 (M+H) ⁺

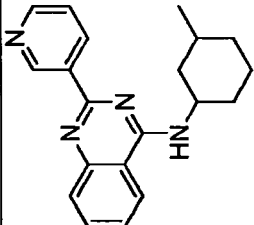
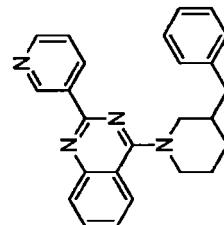
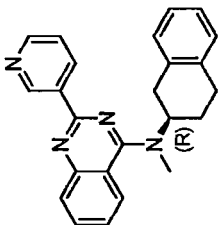
10

20

30

40

【表 9 - 3 3】

86		318	0.079 (inh)	1:1 mixture	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.70 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.24 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 30.6, 13.0 Hz, 2H), 3.30 – 3.14 (m, 1H), 2.91 (dd, <i>J</i> = 13.0, 10.7 Hz, 1H), 2.69 (dd, <i>J</i> = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 13.5, 8.1 Hz, 1H), 2.24 – 2.08 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.67 (m, 1H), 1.48 – 1.30 (m, 1H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 164.6, 157.6, 152.7, 150.7, 150.3, 139.8, 135.7, 132.5, 129.1, 128.8, 128.6, 126.3, 125.1, 125.0, 123.3, 115.5, 55.6, 50.6, 40.7, 38.6, 31.7, 25.7	ESI-MS <i>m/z</i> : 319 (M+H) ⁺
87		380	2.51 (act)				ESI-MS <i>m/z</i> : 381 (M+H) ⁺
88		366	弱い (inh)		¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.71 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.07 – 7.92 (m, 2H), 7.79 – 7.66 (m, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.17 (s, 4H), 5.09 – 4.95 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 1H).	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 164.3, 157.3, 150.7, 150.2, 135.9, 135.7, 135.2, 134.2, 132.5, 129.5, 128.9, 128.7, 126.3, 126.1, 125.4, 124.8, 123.3, 115.4,	ESI-MS <i>m/z</i> : 367 (M+H) ⁺

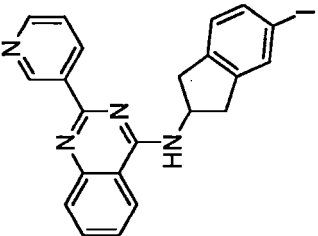
10

20

30

40

【表 9 - 3 4】

56.6, 34.3, 32.2, 29.7, 27.2	¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) δ 159.3, 158.6, 150.9, 150.4, 150.3, 143.9, 140.9, 136.0, 135.7, 134.4, 134.1, 132.9, 129.0, 126.9, 126.0, 123.3, 120.7, 113.9, 92.0, 52.5, 39.9, 39.9	ESI-MS m/z: 465 (M+H) ⁺
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.77 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.80 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.03 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 5.32 – 5.25 (m, 1H), 3.54 (td, <i>J</i> = 16.4, 7.1 Hz, 2H), 3.04 (td, <i>J</i> = 15.9, 4.7 Hz, 2H).	0.168 (inh)	464
		
89		

10

20

30

40

【 0 0 9 9 】

実施例 7 - 選択的 β - グルコセレブロシダーゼモジュレーターとしての強力なキナゾリ
ンの設計と合成

50

【0100】

要約

ゴーシェ病は、パーキンソン病及びレビー小体病のリスク増加に関連している β -グルコセレブロシダーゼ (GBA1) 遺伝子の変異によって引き起こされる一般的な遺伝病である。ミスフォールド変異体 β -グルコセレブロシダーゼ (GCase) の安定化は、シヌクレイノパシーにおける重要な治療戦略である。本明細書では、ハイスループットスクリーニングで得られ、野生型GCaseに対して中程度の効力を有する新規クラスのGCaseキナゾリン阻害剤を報告する。このクラスの化合物の合理的な設計及びSAR研究は、一桁のナノモル効力を有するキナゾリン誘導体の新規シリーズをもたらした。これらの化合物は、他のリソソーム酵素と比較してGCaseを選択的に安定化させ、N370S変異型GCaseタンパク質の濃度及び細胞アッセイにおける活性を増加させることが示された。知る限り、これらの分子は、ゴーシェ病及びパーキンソン病における将来の機構的及び前臨床的研究に有用である可能性がある、最も強力な非イミノ糖GCase阻害剤である。

10

【0101】

導入

最も一般的なリソソーム蓄積症であるゴーシェ病 (GD) は、 β -グルコセレブロシダーゼ (GCase) の劣性遺伝性欠損、及びそれに続く毒性脂質基質であるグルコシラミドの蓄積によるものである^{1,2}。基質の蓄積は、肝脾腫、骨髄抑制、及び骨病変をもたらす¹⁻³。GCase変異の多くは、酵素の単一アミノ酸置換をもたらすミスセンス突然変異⁴である。主なN370S突然変異を含むこれらの突然変異の大部分は、酵素のミスフォールディングによる残存GCase活性⁵及びプロテアソーム媒介性分解⁵を伴うものの、依然として機能的である。GDの現在の治療法には、酵素補充療法 (ERT) 及び基質減少療法 (SRT)^{2,6}を含む。近年、GBA1の突然変異はまた、パーキンソン病 (PD) 及びレビー小体病 (DLB)⁷⁻¹¹の主要な危険因子であることが示された。ニューロンにおける β -グルコシラミド (GCaseの基質) の蓄積は、PD¹²において有毒であると考えられる α -シヌクレインオリゴマーの形成を促進する。GCase活性の増強は、PD^{13,14}を含むGCase関連シヌクレイノパシーの潜在的な治療戦略であると考えられている。

20

【0102】

新たな治療アプローチは、小分子を薬理的シャペロン (PCs)⁵として使用して、分解が起こりやすい変異酵素の適切なフォールディング及びリソソーム送達の回復を含む。これまでの研究では、イミノ糖がN370S変異型のGCase^{15,16}並びに野生型酵素^{5,17}の細胞活性を増加させることが示されている。イソファゴミン (IFG, 1) は、イミノ糖クラスの化合物において最も注目された (図1)¹⁸。しかし、イミノ糖は、選択性が低く、細胞の半減期が比較的短い傾向がある¹⁹。非イミノ糖阻害剤のいくつかの異なる骨格 (2及び3は図1の例である) は、GCase PCとして2007年²⁰⁻²⁴から報告されている。しかし、これらの非イミノ糖PCのメカニズムは未知のままである。

30

【0103】

強力なGCaseモジュレーターを発見するためのハイスループットスクリーニングの成果において、化合物4 (図1) は、4-メチルウンベリフェリル β -D-グルコピラノシド (4MU- β -Glc) 酵素活性に基づくハイスループットスクリーニングにおいて強力なGCase阻害剤 (IC₅₀ 0.177 μ M) として同定された。活性は、追加の合成化合物を用いて確認された。強力なGCase阻害剤をさらに開発し、それらをインビトロ機構研究のために使用するために、一連のキナゾリン誘導体の構造活性相関 (SAR) 研究を実施し、一桁ナノモル効力のGCase阻害モジュレーターの発見に至った。

40

【0104】

化学的性質

SAR探索のための化合物4及びその類似体の合成は直接的であり、下記のスキーム1及び2に詳述されている。スキーム1に示すように、5を、2-アミノ-ベンゾニトリル及びニコチノイルクロライドから公知の方法²⁵に従って調製した。塩基としての炭酸カリウムの存在下で、5と適切なアミンとの反応により、4,6a-6i、7a-7i、8a-8g、及び9a-9fを得た。

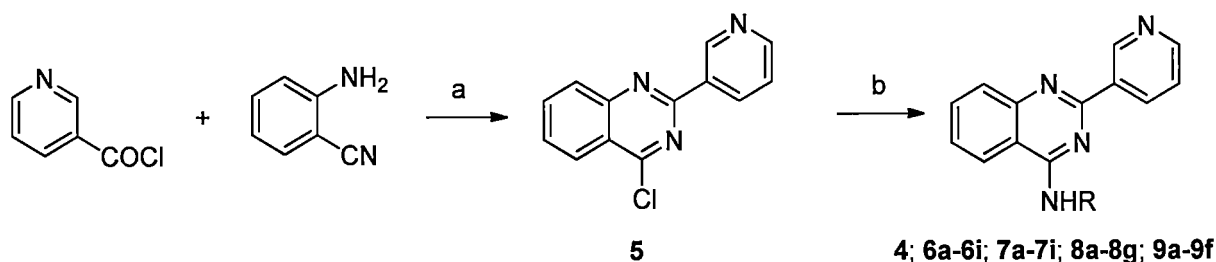
50

【0105】

スキーム1

第2級アミン上に置換基を有する4,6a-6i、7a-7i、8a-8g及び9a-9fの合成

【化21】



10

【0106】

試薬及び条件：(a) (i) スルホラン (ii) PCl_5 ; (b) RNH_2 、 K_2CO_3 、DMF

【0107】

2,4-ジクロロキナゾリンで2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-アミンをアルキル化し、続いて適切なボロン酸でスズキカップリングして11a-11hを得ることにより、キナゾリン環の2位に修飾を有する追加の類似体を合成した(スキーム2)。調製したすべての化合物の構造及び純度は、分光学的及び分析的技術によって確認した。

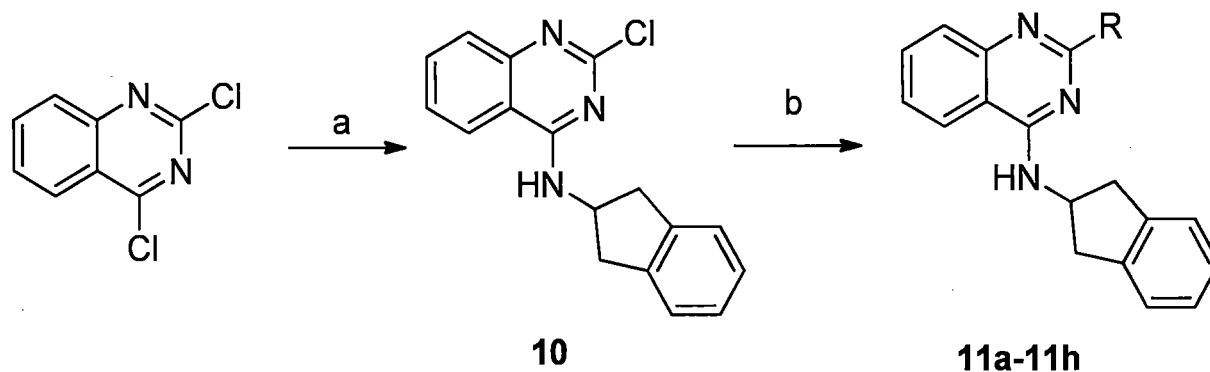
20

【0108】

スキーム2

キナゾリン環の2位に修飾を有する11a-11hの合成

【化22】



30

【0109】

試薬及び条件：(a) 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-アミン、 K_2CO_3 、DMF; (b) $\text{RB}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 K_2CO_3 、1,4-ジオキサン、 H_2O 。

40

【0110】

結果及び考察

強力なGCase阻害剤/活性化剤を発見するためのハイスループットスクリーニングの成果において、最適化されたpH5.9の緩衝液²⁶中で基質として、組換え野生型GCase及び4MU- β -Glcを使用した。以前の研究では、高濃度のタウロコール酸(4~10mM)をGCase酵素活性アッセイ^{16, 27, 28}におけるシグナルを改善するために使用した。タウロコール酸が、アッセイ結果を妨害する可能性があることを発見した。これは最近Bergerらによっても報告された²⁹。従って、スクリーニングアッセイにおいてタウロコール酸を排除した。このアプローチを用いて、中程度の活性を有するいくつかの異なるGCase阻害剤及び活性化剤の骨

50

格を発見した。キナゾリン環は、アッセイされたいくつかの環系の中で、GCase阻害剤のための最良の骨格として以前に発見された²¹。ここでは、キナゾリン環上の置換基の修飾について説明する。

【0111】

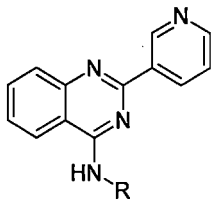
アミノ基でのSARを調べるために、一連の置換基を4のN-シクロヘキシル環の4位に導入した(表1)。4-メチル置換基(6a、シス/トランス=3/2混合物)は、3倍高い活性をもたらし(IC_{50} 56nM)、一方、4-エチル置換(6b、シス/トランス=3/2混合物)は活性の有意な変化を示さず、この位置でより小さい疎水性基が有益であり得ることを示唆した。次に、トランス-4-メチル化合物(6c)を合成し、阻害活性の大幅な改善を示した(IC_{50} 20nM)。同じ位置に4-メトキシル(6d)、4,4-ジメチル(6e)、又は4,4-ジフルオロ(6f)基を導入することによる、さらなる修飾が、効力を減少させた。アミノ置換基は活性に有害であった。テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル(6h)又はN-置換ピペリジン(6i-6k)によるシクロヘキシル基の置換は、弱い又は不活性な化合物を産出し、親油性シクロヘキシル環の重要性を支持した。

【0112】

表1

置換シクロヘキシル及び関連環^aを有する2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン誘導体の構造及び阻害活性^a

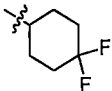
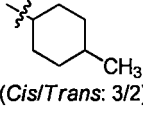
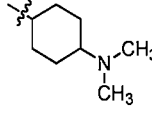
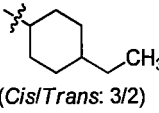
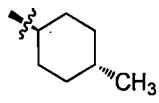
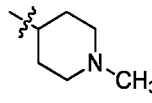
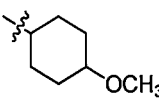
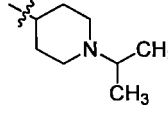
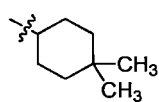
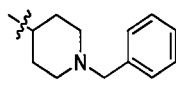
【化23】



10

20

【表 10】

表 1					
化合物	R	IC ₅₀ (μM)	化合物	R	IC ₅₀ (μM)
4		0.177 ± 0.012	6f		0.234 ± 0.017
6a	 (Cis/Trans: 3/2)	0.056 ± 0.005	6g		不活性
6b	 (Cis/Trans: 3/2)	0.126 ± 0.007	6h		0.891 ± 0.023
6c		0.020 ± 0.002	6i		不活性
6d		0.251 ± 0.018	6j		33.21 ± 9.71
6e		0.431 ± 0.042	6k		36.07 ± 8.72

【0113】

^a実験を3回実施し、平均±SDを示す。

【0114】

結果及び考察

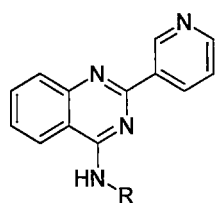
アミノ基のSARをさらに拡大するために、4のシクロヘキシル環を、異なるサイズの一連の飽和炭素環で置き換えた。異なる炭素環（7a～7e）で劇的なSARが観察された。表2に示すように、より大きなシクロアルキル環はより強力であった；シクロオクチル基を有する化合物（7a、IC₅₀ 27nM）が最も強力であった。しかしながら、バルクをシクロアルキル環に導入すると、化合物（7f及び7g）の効力は減少し、疎水性結合ポケットがコンパクトであり得ることが示唆された。4のシクロヘキシル基とNH基（7hと7i）との間に1個又は2個の炭素を導入すると阻害活性が低下し、体積が限られた疎水性ポケットであることを再び示した。

【0115】

表2

飽和アルキル環を有する2-（ピリジン-3-イル）キナゾリン誘導体の構造及び阻害活性^a

【化 2 4】



【表 1 1】

10

表 2

化合物	R	IC ₅₀ (μM)	化合物	R	IC ₅₀ (μM)
7a		0.027 ± 0.002	7f		0.926 ± 0.08
7b		0.042 ± 0.003	7g		0.282 ± 0.043
7c		0.72 ± 0.05	7h		0.405 ± 0.040
7d		2.84 ± 0.34	7i		0.857 ± 0.033
7e		28.07 ± 3.21			

20

30

【0 1 1 6】

^a実験を3回実施し、平均±SDを示す。

【0 1 1 7】

結合部位の性質を理解するために、異なる長さのリンカーを有するフェニル環を分子に導入した(8a~e、表3)。化合物8aは、4におけるシクロヘキシル環をフェニル環で置換することによって活性を失った。フェニル環とキナゾリン環との間に1~4個の炭素リンカーを挿入すると、8b~8eが得られた。興味深いことに、フェニルエチル基を有する8cは、4よりわずかに強力であった。リンカーの伸長は活性に有益ではなく、8cのフェニル環と第2級アミノ基との間の2つの炭素長リンカーがフェニル基の最適結合を可能にし得ることを示唆している。2又は3-フェニルピリジン環(8又は8g)によるフェニル基の置換は、効力を急激に減少させ、ピリジン窒素原子の反発効果を示した。

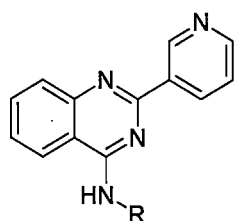
40

【0 1 1 8】

表 3

芳香族環を有する2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン誘導体の構造と阻害活性^a

【化 2 5】



【表 1 2】

表 3

化合物	R	IC ₅₀ (μM)	化合物	R	IC ₅₀ (μM)
8a		不活性	8e		1.28 ± 0.13
8b		5.77 ± 0.82	8f		1.40 ± 0.12
8c		0.097 ± 0.009	8g		4.29 ± 0.57
8d		1.53 ± 0.22			

【0 1 1 9】

^a実験を3回実施し、平均±SDを示す。

【0 1 2 0】

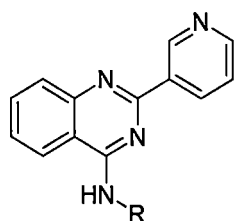
化合物とGCaseとの結合親和性を高めるために、シクロヘキシル環(4)をフェニル環(図2及び表4)と融合させることにより、A環の疎水性相互作用及びB環のπ-π相互作用の両方を統合するための新規な一連の化合物を設計した。これらの誘導体(9a~c)は、GCaseに対して一桁のナノモルの阻害活性を示した。立体化学は重要ではないようであった(9a及び9b)。インダン環を有する化合物(9c)は、テトラリン環(9a)と同等の活性を示した。位置2(9a及び9c)ではなく位置1のテトラリン環(9d)及びインダン環(9e)へのキナゾリン環の結合はIC₅₀値を劇的に低マイクロモル範囲まで増加させ、これらの阻害剤の結合活性に対するこの置換基の配向の重要性を示している。クロマン(9f)を得るための酸素原子の導入は、効力に有意に影響しなかった。これらの結果は、この一連の化合物のGCaseへの結合における疎水性及びπ-π相互作用の重要性を示唆する。

【0 1 2 1】

表 4

縮合環を有する2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン誘導体の構造及び阻害活性^a

【化 2 6】



【表 1 3】

表 4

化合物	R	IC ₅₀ (nM)	化合物	R	IC ₅₀ (nM)
9a		8.7 ± 1.1	9d		872 ± 71
9b		9.9 ± 1.3	9e		821 ± 73
9c		8.3 ± 1.0	9f		35 ± 3

【0 1 2 2】

^a 実験を3回実施し、平均±SDを示す。

【0 1 2 3】

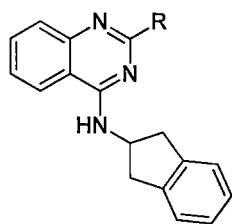
最後に、ピリジン環に対する置換基効果を調べた。9cの3-ピリジニル環の異なる位置にメチル基を導入して11a-cを得た(表5)。ピリジン環のメチル化は効力を低下させた。ピリジニル環(11a)の4位にメチル基を有する化合物は中程度の効力しか示さなかったが、5-位及び6-位にメチル基を有する他の2つの化合物(11b及び11c)は、よりいっそう強力であり、2-フラニル基がピリジン環を置換した場合に匹敵するが、依然として9cほど強力ではなかった。しかしながら、フェニル又は3-チエニル基のいずれかによる9cにおける3-ピリジニル環の置換は、9cと同じ効力を保持する化合物を得た。これは、より多くの基がキナゾリン環の2位に導入され得ることを示唆している。

【0 1 2 4】

表5

芳香環を有する4-(2,3-ジヒドロ-1H-2-インデンアミノ)キナゾリン誘導体の構造と阻害活性^a

【化 2 7】



【表 1 4】

表5

化合物	R	IC ₅₀ (nM)	化合物	R	IC ₅₀ (nM)
11a		122 ± 12	11e		168 ± 18
11b		12.5 ± 1.7	11f		8.2 ± 1.0
11c		29.4 ± 3.6	11g		5.2 ± 0.6
11d		6.5 ± 0.7	11h		21.1 ± 2.4

【0 1 2 5】

^a実験を3回実施し、平均±SDを示す。

【0 1 2 6】

様々なpH条件でこれらの選択された化合物の活性を評価した（表6）。興味深いことに、pH5.9での阻害活性と比較して、3-ピリジニル環を有する9a、9b及び9cの活性は、pH5.0で3倍減少し、ピリジン環がpH5.0でプロトン化され、GCaseとの結合親和性を妨害したことが示唆されたが、11d、11f及び11gの活性でのみ、両方のpH条件でわずかに低下した。この結果は、酸性及び中性pH条件で阻害活性を区別するためにプロトン化可能な基を有するpH感受性化合物の設計に応用することができる。

【0 1 2 7】

表6

pH5.0、pH5.9及びpH7.0における9a、9b、9c、11d、11g及び11fのGCase阻害活性^a

【表 1 5】

表 6		IC ₅₀ (nM)			
化合物	構造	pH 5.0	pH 5.9	pH 7.0	
9a		22.4 ± 3.4	8.7 ± 1.1	16.9 ± 2.7	10
9b		30.1 ± 4.5	9.9 ± 1.3	18.8 ± 2.5	
9c		25.9 ± 3.9	8.3 ± 1.0	12.7 ± 1.4	20
11d		10.5 ± 1.5	6.5 ± 0.7	9.4 ± 1.4	
11f		13.9 ± 1.9	8.2 ± 1.0	12.9 ± 2.0	30
11g		8.9 ± 1.3	5.2 ± 0.6	6.6 ± 1.0	40

【0 1 2 8】

^a実験を3回実施し、平均±SDを示す。

【0 1 2 9】

GCase（又は他のリソソーム酵素）の薬理的シャペロンとして作用することが示されている化合物も、熱変性に対して酵素を安定化させる。リガンドとタンパク質との結合親和性を評価するための蛍光熱移動アッセイを開発した³⁰。GCaseを安定化させる能力を評価するために、最も強力な化合物である9a、9b、11d、11g及び11fを、pH5.0でネガティブコントロール（8a）及びポジティブコントロール（IFG）を用いた野生型GCase蛍光熱移動アッセイで利用した。選択された化合物は用量依存的にGCase融点を上昇させ（図3）、不

活性化化合物8aは融点を有意に変化させなかった。大部分の化合物は、より低濃度でIFGよりもGCCaseを安定化する能力が高く、11gは最大約11℃の熱移動を示した。これらの化合物の最大熱移動は、pH5.0でのそれらの阻害活性に相当した。

【0130】

選択された化合物（9a、9b、11d、11g及び11f）を、2つの他のリソソーム加水分解酵素、酸性 α -グルコシダーゼ（GAA）及び α -ガラクトシダーゼA（GLA）に対してさらに評価した。試験した酵素の活性は、100 μ Mまでの化合物処理によって有意に変化しなかった（図4の代表的な結果は11gに示されている）。

【0131】

様々な基質濃度（30～150 μ M）及び漸増濃度のGCCase阻害剤の非存在下又は存在下で、GCCase活性を測定することにより、化合物4及び11gをさらに試験した。報告された非イミノ糖阻害剤²⁰と同様に、本明細書の阻害剤の両方は、インヒビター濃度を増加させるとKmの増加及びVmax値の減少を伴う線形混合阻害を示した（図5A及び5B）。

【0132】

最後に、患者N370S線維芽細胞における阻害剤11d、11f及び11gを試験した。線維芽細胞を化合物で3日間処理し、ウェスタンブロットによりGCCaseタンパク質のレベルを決定した。11d、11f及び11gがGCCaseの濃度を有意に増加させることを見出したが、同じ濃度のIFGは影響を及ぼさなかった（図6A及び6B）。この結果と一致して、化合物11gは患者細胞におけるGCCase活性を増加させたが、IFGは効果がなかった（図6C）。これは、11gが患者N370S線維芽細胞におけるGCCaseレベル及び活性の両方を増加させたことを示唆する。

【0133】

結論

本明細書では、一桁のナノモル効力を有する一連のキナゾリンGCCase阻害剤の設計及びSARを記載する。SARは、疎水性相互作用及び π - π 相互作用がGCCaseへの化合物結合に関与し得ることを示唆した。これらのキナゾリン誘導体はまた、熱移動アッセイによって示されるようにGCCaseを安定化させ、他のリソソーム加水分解酵素に対して高い選択性を示した。さらに、最も強力な化合物は、患者N370S線維芽細胞におけるGCCase濃度及び活性を増加させたが、IFCは増加しなかった。より多くの生物学的アッセイ並びにゴーシェ病及びパーキンソン病のモデルにおいて、これらの化合物をさらに試験することは興味深いものになると予想する。

【0134】

実験セクション

材料及び方法

化学的性質

【0135】

市販の試薬及び溶媒を、さらに精製することなく使用した。化合物を合成し、この実施例及び先の実施例に示すように分析した。全ての反応を、0.25mmのSilicycle extra hard 250 μ M TLCプレート（60F254）を用いた薄層クロマトグラフィー（TLC）によってモニターした。反応生成物の精製は、Silicycleシリカゲルカラムを備えたAgilent 971-FPフラッシュ精製システムを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって行った。収率は最適化されていない。すべての化合物の純度は、Agilent 1260 Infinity HPLCシステム、Agilent Poroshell 120 EC-C18（4.6×50mm、2.7 μ m）、逆相カラム、UV吸光度（254nm）で検出、で分析し、95%以上であった。¹H NMR及び¹³C NMRスペクトルは、Bruker Avance II 500MHzシステム（¹H NMRについて500MHz及び¹³C NMRについて125MHz）分光計を使用して得た。化学移動はクロロホルム（¹H NMRでは δ = 7.26、¹³C NMRスペクトルでは δ = 77.16）又はジメチルスルホキシド（¹Hでは δ = 2.50、¹³C NMRスペクトルでは δ = 39.52）と比較して報告される。データは、br =ブロード、s =シングレット、d =ダブレット、t =トリプレット、q =カルテット、m =マルチレットとして報告される。質量スペクトルはBruker AmaZon SLシステムを用いて得た。デュアルスプレーESI源、高分解能飛行時間型(Time of Flight (TOF))質量分析器を備えたAgilent 6210A LC-TOF装置を用い及びAgilent

1200 HPLCと組み合わせた2GigHz検出器モードで回収することによって高分解能質量スペクトル (HRMS) を行った。この例及び上記の例では、分析データが提供される。

【0136】

4-クロロ-2- (ピリジン-3-イル) キナゾリン (5) の調製²⁵。2-アミノベンズニトリル (5.90g、50mmol) のスルホラン溶液 (20mL) に塩化ニコチノイル塩酸塩 (12.0g、67.4mmol) を加え、混合物を100℃で16時間攪拌した。PCl₅ (18.2g、87.5mmol) を一度に加え、100℃で10時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、氷浴で冷却した飽和重炭酸ナトリウム溶液400mLに注意深く注ぎ入れた。固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、パールイエロー固体として5を得た (5.50g、46%) ; mp 160-163℃。

10

【0137】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.82 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H). ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ 162.9, 158.3, 151.8, 151.7, 150.3, 136.1, 135.2, 132.4, 129.1, 128.9, 126.0, 123.5, 122.8. ESI-MS m/z: 242 (M+H)⁺.

【0138】

化合物4, 6a-6i、7a-7i、8a-8g及び9a-9fの一般的手順。4-クロロ-2- (ピリジン-3-イル) キナゾリン5 (72mg、0.3mmol)、アミン (0.3mmol) 及び炭酸カリウム (69mg、0.3mmol) のDMF混合物 (3mL) を、室温又は60℃で一晩攪拌した。水 (20mL) を加え、生成した固体を濾過し、水で洗浄し、減圧乾燥して生成物を得た。生成物は常に純粋 (> 95% 純度) であった。十分な純度のない生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

20

【0139】

2-クロロ-N- (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) キナゾリン-4-アミン (10) の調製。2,4-ジクロロキナゾリン (398mg、2.0mmol)、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-アミン (266mg、2.0mmol) 及び炭酸カリウム (276mg、2.0mmol) のDMF混合物 (5mL) を、室温で5時間攪拌した。水 (20mL) を加え、生成した固体を濾過し、水で洗浄し、固体を乾燥させて10をオフホワイト固体として得た (390mg、66%) ; mp 239~240℃。

【0140】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 6.08 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.27 - 5.15 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 16.2, 7.0 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 16.2, 4.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 157.8, 151.0, 140.7, 133.6, 128.0, 127.1, 126.2, 125.1, 120.8, 113.3, 52.6, 40.2. MS (ESI) m/z [M + H]⁺: 計算296.09; 検出296.13.

30

【0141】

11a-11hの合成のための一般手順。2-クロロ-N- (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) キナゾリン-4-アミン10 (148mg、0.5mmol)、ボロン酸 (0.5mmol)、Pd(PPh₃)₄ (58mg、0.05mmol)、炭酸カリウム (276 mg、2.0mmol) のジオキサン混合物 (10mL) を、85℃アルゴン雰囲気下で16時間加熱した。水 (5mL) を加え、混合物をEtOAc (25mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (15mL) で洗浄し、乾燥させ ((Na₂SO₄))、濾過し、蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して生成物を得た。

40

【0142】

化合物11a-11hの分析データ

【0143】

N- (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) -2- (4-メチルピリジン-3-イル) キナゾリン-4-アミン (11a)。

白色個体 (125 mg、71%); mp 170~172℃. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.

50

2 Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.29 (dd, $J = 5.3, 3.4$ Hz, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 5.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.26 (tdd, $J = 7.1, 4.4, 2.6$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 16.2, 7.1$ Hz, 2H), 3.04 (dd, $J = 16.2, 4.4$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.1, 159.1, 151.3, 150.1, 149.2, 146.6, 140.9, 135.4, 132.7, 128.8, 126.8, 125.9, 124.9, 120.7, 113.2, 52.3, 40.2, 21.0. HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ のための計算、353.1761; 検出353.1765。

【0144】

N- (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) -2- (5-メチルピリジン-3-イル) キナゾリン-4-アミン (11b)。

黄色個体 (134 mg、76%); mp 200~201°C。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 5.3, 3.4$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 5.5, 3.2$ Hz, 2H), 5.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.40 - 5.29 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 16.2, 7.2$ Hz, 2H), 3.08 (dd, $J = 16.2, 4.8$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 158.8, 151.2, 150.3, 147.6, 141.1, 136.0, 134.0, 132.7, 132.6, 128.7, 126.8, 125.7, 124.9, 120.8, 113.9, 52.4, 40.1, 18.5. HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ のための計算、353.1761; 検出、353.1757。

【0145】

N- (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) -2- (6-メチルピリジン-3-イル) キナゾリン-4-アミン (11c)。

黄色個体 (129 mg、73%); mp 175~176°C。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 5.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.33 - 5.23 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 16.2, 7.2$ Hz, 2H), 3.06 (dd, $J = 16.1, 4.8$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 159.2, 158.8, 150.4, 149.7, 141.0, 136.0, 132.6, 131.6, 128.8, 126.9, 125.6, 124.9, 122.7, 120.5, 113.7, 52.5, 40.2, 24.5. HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ のための計算、353.1761; 検出353.1767。

【0146】

N- (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) -2- フェニルキナゾリン-4-アミン (11d)。

白色個体 (84 mg、50%); mp 221~223°C。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.64 - 8.56 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.72 (dddd, $J = 8.3, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 7.39 (dddd, $J = 8.1, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 5.3, 3.3$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 5.5, 3.2$ Hz, 2H), 5.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.38 (tdd, $J = 7.1, 5.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 16.1, 7.2$ Hz, 2H), 3.08 (dd, $J = 16.1, 5.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 159.2, 150.5, 141.1, 138.9, 132.5, 130.1, 128.9, 128.4, 128.2, 126.8, 125.3, 125.0, 120.4, 113.6, 52.4, 40.2. HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ のための計算、338.1652; 検出338.1647。

【0147】

N- (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) -2- (ピリジン-4-イル) キナゾリン-4-アミン (11e)。

ブラウン個体 (59 mg、35%); mp 246~247°C。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 8.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.29 (dd, $J = 5.2, 3.4$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 5.4, 3.3$ Hz, 2H), 5.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.37 - 5.29 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 16.2, 7.2$ Hz, 2H), 3.07 (dd, $J = 16.1, 4.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 158.4, 150.2, 150.2, 146.4, 141.0, 132.8, 129.2, 126.9, 126.3, 125.0, 122.3, 120.6, 114.1, 77.2, 77.0, 76.7, 52.5, 40.1. HRMS (ESI)

: $C_{22}H_{19}N_4$ $[M+H]^+$ のための計算、339.1604; 検出、339.1608。

【0148】

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-(チオフエン-2-イル)キナゾリン-4-アミン (11f)。

オフホワイト個体 (68 mg、40%); mp 243~246°C。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 5.3, 3.3 Hz, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 5.88 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.31 - 5.24 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 16.2, 7.2 Hz, 2H), 3.06 (dd, J = 16.2, 5.0 Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.0, 157.3, 150.4, 145.2, 141.1, 132.6, 129.0, 128.5, 128.2, 127.9, 126.8, 125.1, 124.9, 120.5, 113.5, 52.5, 40.1. HRMS (ESI): $C_{21}H_{18}N_3S$ $[M+H]^+$ のための計算、344.1216; 検出、344.1218。

10

【0149】

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-(チオフエン-3-イル)キナゾリン-4-アミン (11g)。

黄色個体 (75 mg、44%); mp 232~233°C。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 5.2, 3.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 5.85 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.36 - 5.25 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 16.2, 7.2 Hz, 2H), 3.07 (dd, J = 16.1, 5.0 Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1, 157.8, 150.5, 143.1, 141.1, 132.5, 128.6, 127.9, 127.4, 126.8, 125.4, 125.1, 124.9, 120.5, 113.5, 52.3, 40.2. HRMS (ESI): $C_{21}H_{18}N_3S$ $[M+H]^+$ のための計算、344.1216; 検出344.1215。

20

【0150】

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-(フラン-2-イル)キナゾリン-4-アミン (11h)。

パールイエロー個体 (80 mg、49%); mp 231~232°C。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 6.57 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.34 - 5.20 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 16.1, 7.2 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 16.1, 5.0 Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1, 153.7, 153.4, 150.1, 144.6, 141.0, 132.7, 128.8, 126.8, 125.3, 124.9, 120.5, 113.7, 113.1, 111.8, 52.3, 40.1. HRMS (ESI): calcd for $C_{21}H_{18}N_3O$ $[M+H]^+$, 328.1444; 検出、328.1448。

30

【0151】

酵素アッセイ

4-メチルウンベリフェリル β -D-グルコピラノシド (4MU- β -Glc)、4-メチルウンベリフェリル α -D-グルコピラノシド、4-メチルウンベリフェリル α -D-ガラクトピラノシド、緩衝液成分はSigma-Aldrich (St. Louis, MO) から購入した。組換え野生型GCASE酵素であるベラグルセラゼ α (Vpriv (登録商標), Shire Human Genetic Therapies, Inc.)、酸性 α -グルコシダーゼ酵素アルグルコシダーゼ α (Lumizyme (登録商標), Genzyme Corporation)、 α -ガラクトシダーゼA酵素アガルシダーゼ β (Fabrazyme (登録商標), Genzyme Corporation)を、活性アッセイに使用した。GCASE活性アッセイ緩衝液は、50mMクエン酸、176mM K_2HPO_4 、及び0.01% Tween-20 (pH5.0、pH5.9及びpH7.0) から構成された。3つ全ての酵素活性アッセイの停止溶液として、1M水酸化ナトリウム及び1Mグリシン (pH10) の溶液を使用した。

40

【0152】

GCASE酵素活性アッセイ。

DMSO溶液中の化合物 (0.5 μ L/ウェル) を黒い96ウェルプレートに移した (最終滴定は100 μ M、12又は24ポイントの2倍希釈系列から開始した)。酵素溶液 (33.5 μ L、最終濃度7

50

.5nM、pH5.9緩衝液中)をウェルに移した。室温で5分間インキュベートした後、青色基質(4MU- β -Glc)(33 μ L/ウェル)を加えることにより酵素反応を開始した。青色基質の最終濃度は1.5mMであった。37℃で30分間インキュベートした後、33 μ L/ウェルの停止溶液(1M NaOH及び1Mグリシン混合物、pH10)を加えることによって、青色基質反応を停止させた。次いで、Biotek Synergy H1マルチモードプレートリーダーで、Ex=365nm及びEm=440nmで蛍光を測定した。選択した化合物をpH5.0及びpH7.0でさらにアッセイして、様々なpH条件下でのそれらの選択性を評価した。

【0153】

酵素反応速度アッセイ。

基質レゾルフィン β -D-グルコピラノシドを、30~150 μ Mの範囲の5つの濃度に希釈した。7つの濃度の阻害剤(IC₅₀値の0.5倍~5倍の間)及びDMSOコントロールを酵素溶液に添加した。最終的な酵素濃度は10nMであり、10分間にわたる線形反応を生じた。酵素反応速度は、Biotek Synergy H1マルチモードプレートリーダー上の分注モジュールを用いて、96ウェルアッセイプレートに基質66 μ Lを加え、続いて33 μ Lの酵素溶液(阻害剤あり又はなし)を加えることによって測定した。生成物の蛍光の増加を、プレートリーダーで1分間の間隔で10分間測定した。遊離フルオロフォア、レゾルフィンの標準曲線を使用して、蛍光単位を1分間のナノモルの生成物に変換することによって生成物形成速度を計算した。

10

【0154】

酵素選択性アッセイ。

酸性 α -グルコシダーゼ及び α -ガラクトシダーゼA酵素活性アッセイ法は、わずかな改変を加えた上記GCase酵素活性アッセイと同様である。2つの酵素アッセイの緩衝液は、50mMクエン酸、176mM K₂HPO₄及び0.01%Tween-20からなる(pH4.8)。酸性 α -グルコシダーゼ及び α -ガラクトシダーゼAの最終酵素濃度はそれぞれ8及び1nMであった。これらの関連酵素の基質濃度は、それぞれ0.16及び0.4mMであった。

20

【0155】

蛍光熱移動分析³¹。

High Throughput Analysis Laboratory (HTAL) のロボットパイプラインを、蛍光熱移動(FTS)分析によるタンパク質リガンドスクリーニングに使用した。パイプラインでは、モスキートロボット(TTP Labtech)をタンパク質分注に使用し、Echo 550(Labcyte)を使用して化合物を加えた。リアルタイムPCR装置CFX384(Bio-Rad Laboratories)で、蛍光検出と組み合わせた熱走査を行った。ウェル当たり10 μ Lのクエン酸/K₂HPO₄緩衝液(50mMクエン酸、150mM K₂HPO₄、pH5.0)を使用して、アッセイを384ウェルPCRプレートで行った。タンパク質のアッセイ濃度は1 μ Mであり、Sypro Orange(Invitrogen)のアッセイ濃度は5Xであった。タンパク質をSypro Orangeと予め混合し、プレートに最初に分注し、化合物を加えた。化合物の最終濃度は0.5~200 μ Mの範囲であった。次いで、プレートを光学シールで密封し、振盪し、遠心分離した。熱走査は10℃~95℃であり、温度上昇率は1.5℃/分であった。10秒ごとに蛍光を記録した。社内のソフトウェアexcelFTSを使用してデータ分析とレポート作成を行った。野生型GCaseのT_mは、イソファゴミン又は選択された化合物の存在下で変性を行った場合、対数用量依存性傾向に従うことが見出された。

30

40

【0156】

N370S細胞培養及び化合物処理。

N370S線維芽細胞株は、Coriell、GM00372から入手し、1%v/v L-グルタミン200mM(Life Tech)、1%v/v pen strep(Life Tech)、10% FBS(Life Tech)を含むDMEM培地(Life Tech)で37℃、5% CO₂で培養し、0.2 μ M及び2 μ Mの異なる化合物で処理した。3日間の処理の後、細胞を、阻害剤を含まない培地で3回洗浄し、阻害剤を含まない培地で1日間供給し、続いて1%Triton X-100溶解緩衝液を加えて細胞を溶解させた。タンパク質濃度をBradfordキット(Thermo)で測定し、GCase活性をpH5.5で測定した。

【0157】

ウェスタンブロット。

50

タンパク質を20%SDSサンプル緩衝液中100℃で10分間変性させた。10%Bis-Trisゲル(Life Tech)をゲル用に使用した。トランスブロットターボPVDFキット(Bio-Rad)を膜移動に使用し、Chemidoc MPシステム(Bio-Rad)を用いてブロットを分析した。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0158】

【非特許文献1】Grabowski, G. A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008, 372, 1263-1271.

【非特許文献2】Bennett, L. L.; Mohan, D. Gaucher disease and its treatment options. *Ann. Pharmacother.* 2013, 47, 1182-1193.

【非特許文献3】Grabowski, G. A.; Zimran, A.; Ida, H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am. J. Hematol.* 2015, 90 Suppl 1, S12-18.

【非特許文献4】Hruska, K. S.; LaMarca, M. E.; Scott, C. R.; Sidransky, E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum. Mutat.* 2008, 29, 567-583.

【非特許文献5】Sawkar, A. R.; Cheng, W. C.; Beutler, E.; Wong, C. H.; Balch, W. E.; Kelly, J. W. Chemical chaperones increase the cellular activity of N370S beta-glucosidase: a therapeutic strategy for Gaucher disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002, 99, 15428-15433.

【非特許文献6】Tekoah, Y.; Tzaban, S.; Kizhner, T.; Hainrichson, M.; Gantman, A.; Golembo, M.; Aviezer, D.; Shaaltiel, Y. Glycosylation and functionality of recombinant beta-glucocerebrosidase from various production systems. *Biosci. Rep.* 2013, 33, 771-U272.

【非特許文献7】Aharon-Peretz, J.; Rosenbaum, H.; Gershoni-Baruch, R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 1972-1977.

【非特許文献8】Sidransky, E.; Nalls, M. A.; Aasly, J. O.; Aharon-Peretz, J.; Annesi, G.; Barbosa, E. R.; Bar-Shira, A.; Berg, D.; Bras, J.; Brice, A.; Chen, C. M.; Clark, L. N.; Condroyer, C.; De Marco, E. V.; Durr, A.; Eblan, M. J.; Fahn, S.; Farrer, M. J.; Fung, H. C.; Gan-Or, Z.; Gasser, T.; Gershoni-Baruch, R.; Giladi, N.; Griffith, A.; Gurevich, T.; Januario, C.; Kropp, P.; Lang, A. E.; Lee-Chen, G. J.; Lesage, S.; Marder, K.; Mata, I. F.; Mirelman, A.; Mitsui, J.; Mizuta, I.; Nicoletti, G.; Oliveira, C.; Ottman, R.; Orr-Urtreger, A.; Pereira, L. V.; Quattrone, A.; Rogaeva, E.; Rolfs, A.; Rosenbaum, H.; Rozenberg, R.; Samii, A.; Samadpour, T.; Schulte, C.; Sharma, M.; Singleton, A.; Spitz, M.; Tan, E. K.; Tayebi, N.; Toda, T.; Troiano, A. R.; Tsuji, S.; Wittstock, M.; Wolfsberg, T. G.; Wu, Y. R.; Zabetian, C. P.; Zhao, Y.; Ziegler, S. G. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 1651-1661.

【非特許文献9】Schapira, A. H. V.; Olanow, C. W.; Greenamyre, J. T.; Beza, E. Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives. *Lancet* 2014, 384, 545-555.

【非特許文献10】Sidransky, E.; Lopez, G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol.* 2012, 11, 986-998.

【非特許文献11】Lin, M. K.; Farrer, M. J. Genetics and genomics of Parkinson's disease. *Genome Med.* 2014, 6, 48.

【非特許文献12】Mazzulli, J. R.; Xu, Y. H.; Sun, Y.; Knight, A. L.; McLean, P. J.; Caldwell, G. A.; Sidransky, E.; Grabowski, G. A.; Krainc, D. Gaucher disease glucocerebrosidase and alpha-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in

10

20

30

40

50

synucleinopathies. *Cell* 2011, 146, 37-52.

【非特許文献 1 3】Sardi, S. P.; Clarke, J.; Viel, C.; Chan, M.; Tamsett, T. J.; Treleaven, C. M.; Bu, J.; Sweet, L.; Passini, M. A.; Dodge, J. C.; Yu, W. H.; Sidman, R. L.; Cheng, S. H.; Shihabuddin, L. S. Augmenting CNS glucocerebrosidase activity as a therapeutic strategy for parkinsonism and other Gaucher-related synucleinopathies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013, 110, 3537-3542.

【非特許文献 1 4】Sybertz, E.; Krainc, D. Development of targeted therapies for Parkinson's disease and related synucleinopathies. *J. Lipid Res.* 2014, 55, 1996-2003.

【非特許文献 1 5】Wang, G. N.; Reinkensmeier, G.; Zhang, S. W.; Zhou, J.; Zhang, L. R.; Zhang, L. H.; Butters, T. D.; Ye, X. S. Rational design and synthesis of highly potent pharmacological chaperones for treatment of N370S mutant Gaucher disease. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 3146-3149.

【非特許文献 1 6】Trapero, A.; Gonzalez-Bulnes, P.; Butters, T. D.; Llebaria, A. Potent aminocyclitol glucocerebrosidase inhibitors are subnanomolar pharmacological chaperones for treating gaucher disease. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 4479-4488.

【非特許文献 1 7】Sawkar, A. R.; Schmitz, M.; Zimmer, K. P.; Reczek, D.; Edmunds, T.; Balch, W. E.; Kelly, J. W. Chemical chaperones and permissive temperatures alter localization of Gaucher disease associated glucocerebrosidase variants. *ACS Chem. Biol.* 2006, 1, 235-251.

【非特許文献 1 8】Steet, R. A.; Chung, S.; Wustman, B.; Powe, A.; Do, H.; Kornfeld, S. A. The iminosugar isofagomine increases the activity of N370S mutant acid beta-glucosidase in Gaucher fibroblasts by several mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006, 103, 13813-13818.

【非特許文献 1 9】Butters, T. D.; Dwek, R. A.; Platt, F. M. Imino sugar inhibitors for treating the lysosomal glycosphingolipidoses. *Glycobiology* 2005, 15, 43R-52R.

【非特許文献 2 0】Zheng, W.; Padia, J.; Urban, D. J.; Jadhav, A.; Goker-Alpan, O.; Simeonov, A.; Goldin, E.; Auld, D.; LaMarca, M. E.; Inglese, J.; Austin, C. P.; Sidransky, E. Three classes of glucocerebrosidase inhibitors identified by quantitative high-throughput screening are chaperone leads for Gaucher disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007, 104, 13192-13197.

【非特許文献 2 1】Marugan, J. J.; Zheng, W.; Motabar, O.; Southall, N.; Goldin, E.; Westbroek, W.; Stubblefield, B. K.; Sidransky, E.; Aungst, R. A.; Lea, W. A.; Simeonov, A.; Leister, W.; Austin, C. P. Evaluation of quinazoline analogues as glucocerebrosidase inhibitors with chaperone activity. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 1033-1058.

【非特許文献 2 2】Marugan, J. J.; Huang, W.; Motabar, O.; Zheng, W.; Xiao, J.; Patnaik, S.; Southall, N.; Westbroek, W.; Lea, W. A.; Simeonov, A.; Goldin, E.; Debernardi, M. A.; Sidransky, E. Non-iminosugar glucocerebrosidase small molecule chaperones. *Medchemcomm.* 2012, 3, 56-60.

【非特許文献 2 3】Tropak, M. B.; Kornhaber, G. J.; Rigat, B. A.; Maegawa, G. H.; Buttner, J. D.; Blanchard, J. E.; Murphy, C.; Tuske, S. J.; Coales, S. J.; Hamuro, Y.; Brown, E. D.; Mahuran, D. J. Identification of pharmacological chaperones for Gaucher disease and characterization of their effects on beta-glucocerebrosidase by hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry. *Chembiochem* 2008, 9, 2650-2662.

【非特許文献 2 4】Huang, W.; Zheng, W.; Urban, D. J.; Inglese, J.; Sidransky, E.; Austin, C. P.; Thomas, C. J. N4-phenyl modifications of N2-(2-hydroxyethyl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamines enhance glucocerebrosidase inhibi

10

20

30

40

50

tion by small molecules with potential as chemical chaperones for Gaucher diseases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 5783-5789.

【非特許文献 2 5】Storz, T.; Heid, R.; Zeldis, J.; Hoagland, S. M.; Rapisardi, V.; Hollywood, S.; Morton, G. Convenient and Practical One-Pot Synthesis of 4-Chloropyrimidines via a Novel Chloroimidate Annulation. *Org. Process Res. Dev.* 2011, 15, 918-924.

【非特許文献 2 6】Urban, D. J.; Zheng, W.; Goker-Alpan, O.; Jadhav, A.; Lamarca, M. E.; Inglese, J.; Sidransky, E.; Austin, C. P. Optimization and validation of two miniaturized glucocerebrosidase enzyme assays for high throughput screening. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2008, 11, 817-824.

【非特許文献 2 7】Aguilar-Moncayo, M.; Garcia-Moreno, M. I.; Trapero, A.; Egido-Gabas, M.; Llebaria, A.; Fernandez, J. M. G.; Mellet, C. O. Bicyclic (galacto)nojirimycin analogues as glycosidase inhibitors: Effect of structural modifications in their pharmacological chaperone potential towards beta-glucocerebrosidase. *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 3698-3713.

【非特許文献 2 8】Trapero, A.; Alfonso, I.; Butters, T. D.; Llebaria, A. Polyhydroxylated bicyclic isoureas and guanidines are potent glucocerebrosidase inhibitors and nanomolar enzyme activity enhancers in Gaucher cells. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 5474-5484.

【非特許文献 2 9】Berger, Z.; Perkins, S.; Ambroise, C.; Oborski, C.; Calabrese, M.; Noell, S.; Riddell, D.; Hirst, W. D. Tool compounds robustly increase turnover of an artificial substrate by glucocerebrosidase in human brain lysates. *PLoS One* 2015, 10, e0119141.

【非特許文献 3 0】Lo, M. C.; Aulabaugh, A.; Jin, G.; Cowling, R.; Bard, J.; Malamas, M.; Ellestad, G. Evaluation of fluorescence-based thermal shift assays for hit identification in drug discovery. *Anal. Biochem.* 2004, 332, 153-159.

【非特許文献 3 1】Filippova, E. V.; Luan, C. H.; Dunne, S. F.; Kiryukhina, O.; Minasov, G.; Shuvalova, L.; Anderson, W. F. Structural characterization of a hypothetical protein: a potential agent involved in trimethylamine metabolism in *Catenulispora acidiphila*. *J. Struct. Funct. Genomics* 2014, 15, 33-40.

【0159】

実施例8 -追加の置換キナゾリン化合物の合成及び試験

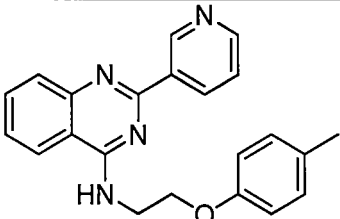
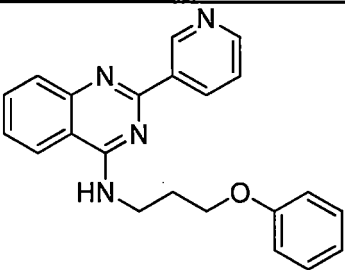
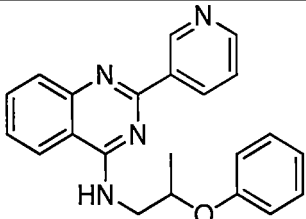
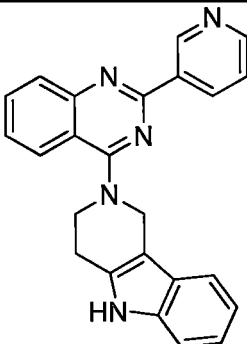
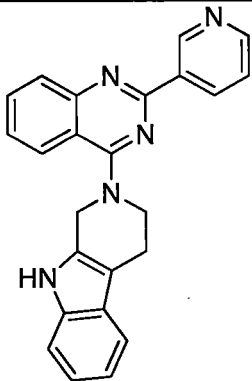
【0160】

追加の置換キナゾリン化合物を調製し、上記の実施例に示した手順に従って試験した。結果を以下の表に示す。

【0161】

追加の置換キナゾリン化合物の表。

【表 16-1】

番号	構造	MW	活性AC ₅₀ 又はIC ₅₀ (nMが指示されない 限り μ M)
90		356	0.62 弱活性化剤
91		356	2.82 阻害剤
92		356	5.01 部分阻害剤
93		377	6.31 活性化剤
94		377	2.82 活性化剤

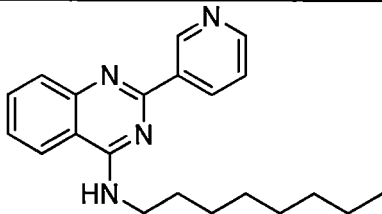
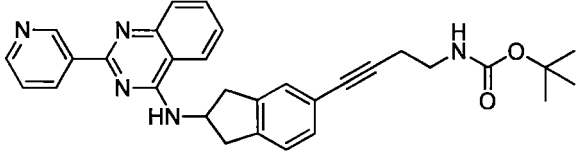
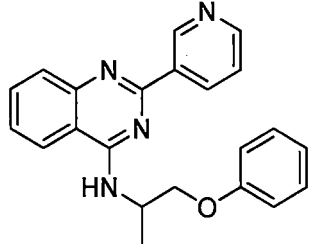
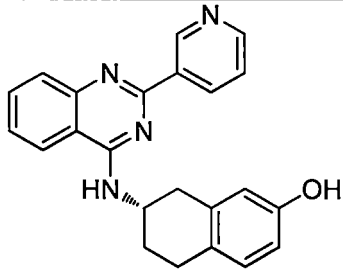
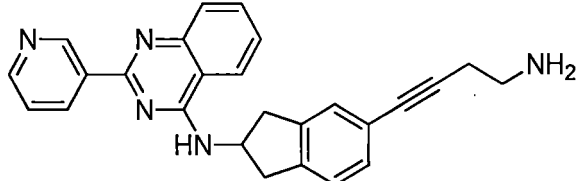
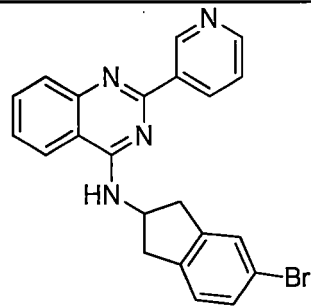
10

20

30

40

【表 16-2】

番号	構造	MW	活性AC ₅₀ 又はIC ₅₀ (nMが指示されない 限りμM)
95		334	2.24 部分阻害剤
96		505	0.56 阻害剤
97		356	2.51 阻害剤
98		368	0.079 阻害剤
99		405	0.891 阻害剤
100		416	0.178 阻害剤

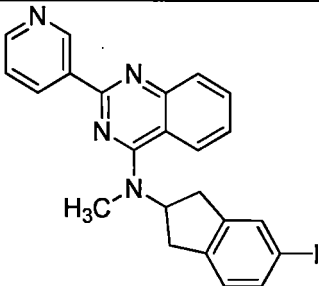
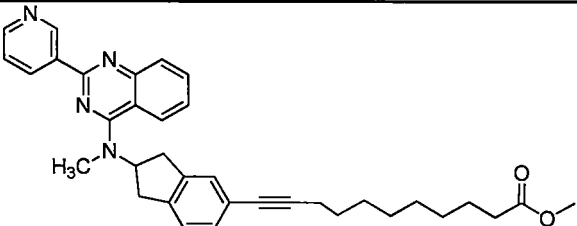
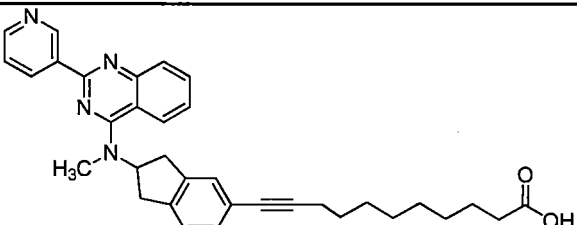
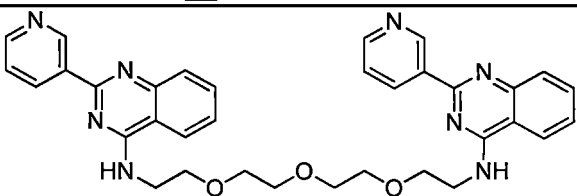
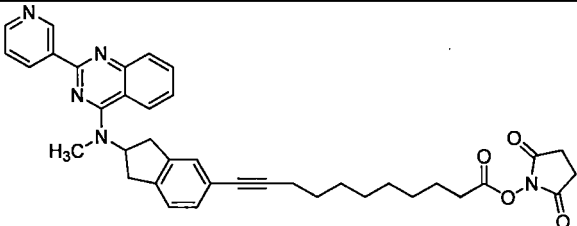
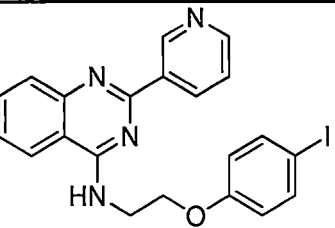
10

20

30

40

【表 16-3】

番号	構造	MW	活性AC ₅₀ 又はIC ₅₀ (nMが指示されない 限りμM)
101		478	NA
102		546	NA
103		532	NA
104		602	NA
105		629	弱活性化剤
106		468	NA

10

20

30

40

【表 16-4】

番号	構造	MW	活性AC ₅₀ 又はIC ₅₀ (nMが指示されない 限りμM)
107		482	6.25
108		582	0.141 阻害剤
109		550	弱活性化剤
110		702	弱活性化剤
111		842	35 活性化剤
112		610	弱活性化剤
113		348	12.58 活性化剤

10

20

30

40

【表 16-5】

番号	構造	MW	活性AC ₅₀ 又はIC ₅₀ (nMが指示されない 限り μ M)
114		806	NA
115		354	7.94 活性化剤
116		306	弱活性化剤
117		554	7.08 活性化剤
118		304	22.38 活性化剤
119		354	5.01 活性化剤

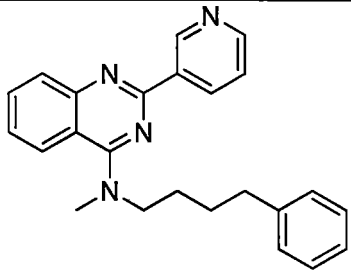
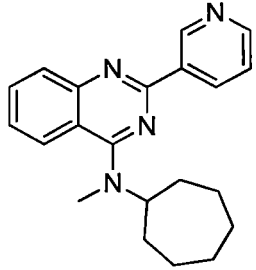
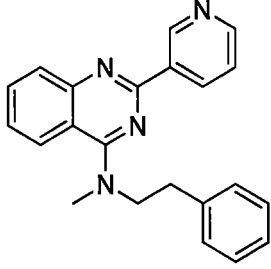
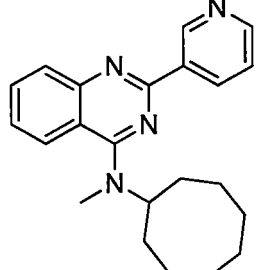
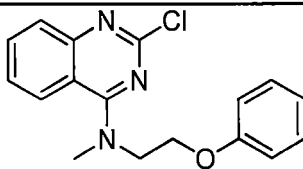
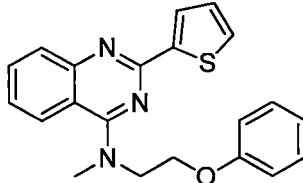
10

20

30

40

【表 16-6】

番号	構造	MW	活性AC ₅₀ 又はIC ₅₀ (nMが指示されない 限り μ M)
120		368	3.16 活性化剤
121		332	8.91 活性化剤
122		340	5.01 活性化剤
123		346	弱活性化剤
124		314	10 活性化剤
125		361	不活性

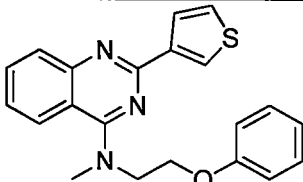
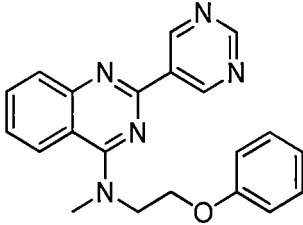
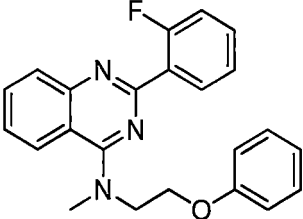
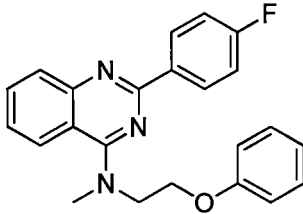
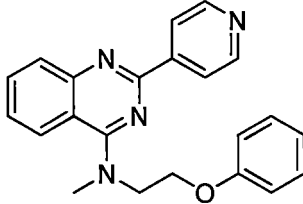
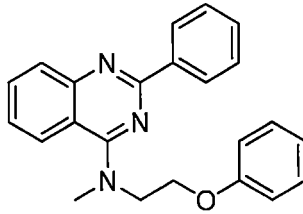
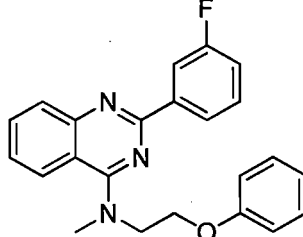
10

20

30

40

【表 16-7】

番号	構造	MW	活性AC ₅₀ 又はIC ₅₀ (nMが指示されない 限りμM)
126		361	不活性
127		357	1.25 活性化剤
128		373	1.25 活性化剤
129		373	不活性
130		356	3.98 活性化剤
131		355	不活性
132		373	不活性

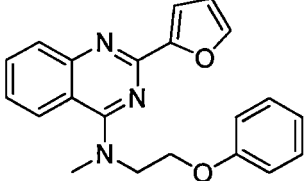
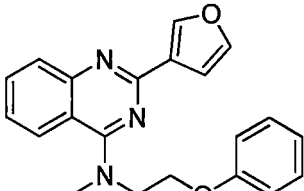
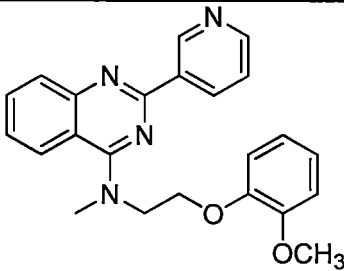
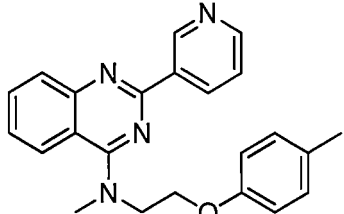
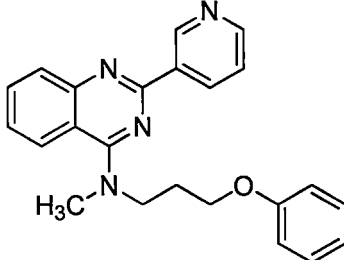
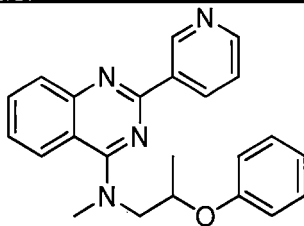
10

20

30

40

【表 16 - 8】

番号	構造	MW	活性AC ₅₀ 又はIC ₅₀ (nMが指示されない 限り μ M)
133		345	31.62 活性化剤
134		345	0.65 活性化剤
135		386	22.39 活性化剤
136		370	3.55 活性化剤
137		370	5.01 活性化剤
138		370	5.62 活性化剤

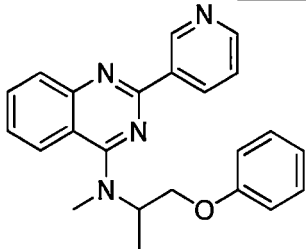
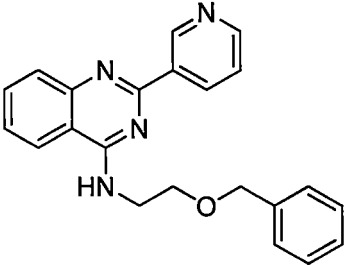
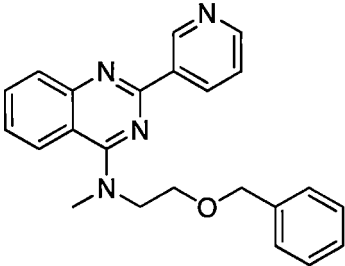
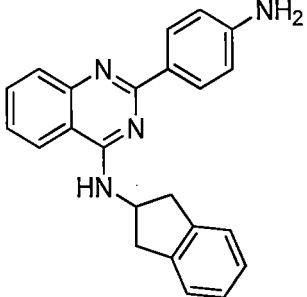
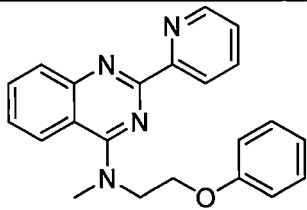
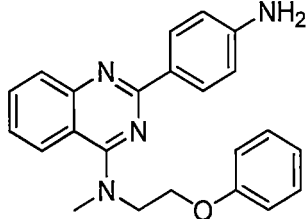
10

20

30

40

【表 16-9】

番号	構造	MW	活性AC ₅₀ 又はIC ₅₀ (nMが指示されない 限り μ M)
139		370	5.62 活性化剤
140		356	11.22 阻害剤
141		370	11.22 活性化剤
142		352	0.0071 阻害剤
143		356	弱活性化剤
144		370	弱阻害剤

10

20

30

40

【表 16-10】

番号	構造	MW	活性AC ₅₀ 又はIC ₅₀ (nMが指示されない 限りμM)
145		565	5.6 nM 阻害剤
146		597	39.8 nM 阻害剤
147		465	7.5nM 阻害剤
148		395	
149		396	
150		424	NA

10

20

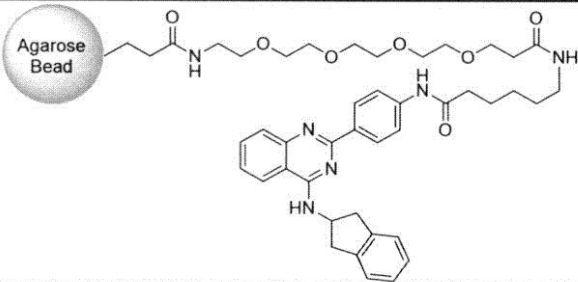
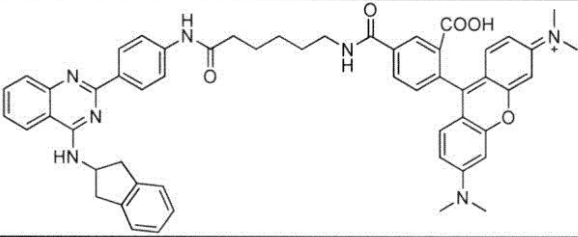
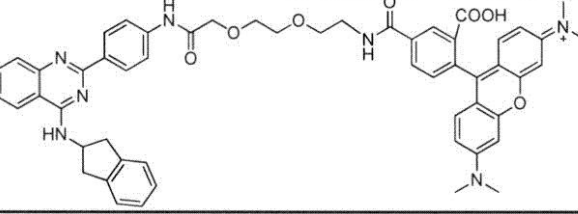
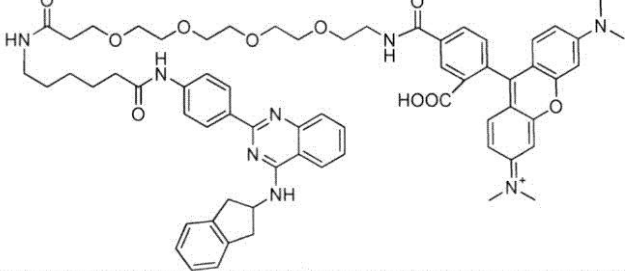
30

40

【表 16-11】

番号	構造	MW	活性AC ₅₀ 又はIC ₅₀ (nMが指示されない限り μ M)
151		381	7.08
152		357	
153		633	活性化剤
154			
155			
156		938	1.95 nM 阻害剤

【表 16-12】

番号	構造	MW	活性AC ₅₀ 又はIC ₅₀ (nMが指示されない 限り μ M)
157			
			Kd 値
158		878	79nM
159		910	126nM
160		1125.5	7.1 nM
161	 n = 1-10 R: フルオロフォア、例えば: TAMRA、フルオレセイン等 又はビオチン、又はアガロースビーズ		

【0162】

本発明の範囲及び概念から逸脱することなく、本明細書に開示された発明に対して様々な置換及び修飾を行うことができることは、容易に当業者にとって明らかであると考えられる。本明細書に例示的に記載された本発明は、本明細書に具体的に開示されていない要素(element)又は要素(elements)、制限(limitation)又は制限(limitations)がない場合に、適切に実施され得る。使用された用語及び表現は、限定ではなく説明の用語として使用され、図示され説明された特徴又はその部分の等価物を排除するような用語及び表現の使用に

10

20

30

40

50

は意図されておらず、本発明の範囲内で種々の変更が可能であることが認識される。従って、本発明は、特定の実施形態及び任意の特徴によって例示されているが、本明細書に開示された概念の改変及び/又は変形は、当業者に頼ることができ、そのような改変及び変形は本発明の範囲内にあると考えられることが考慮される。

【0163】

本明細書において、いくつかの特許及び非特許文献を引用している。引用された参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。引用文献中の用語の定義と比較した明細書中の用語の定義との間に矛盾がある場合、その用語は明細書の定義に基づいて解釈されるべきである。

【図1】

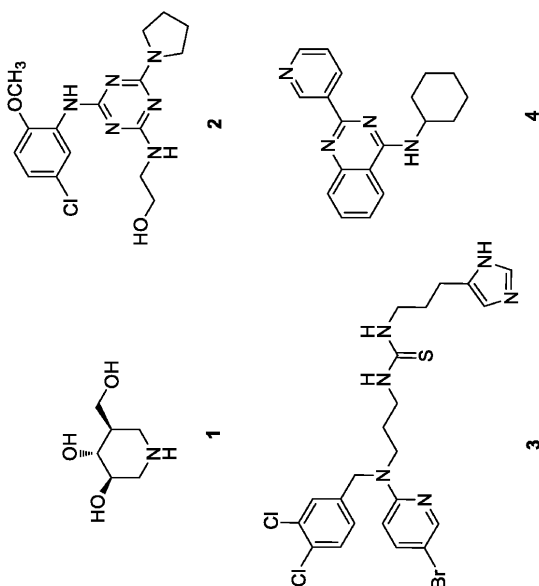


Figure 1

【図2】

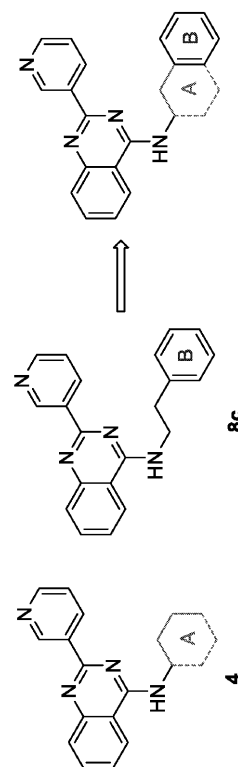
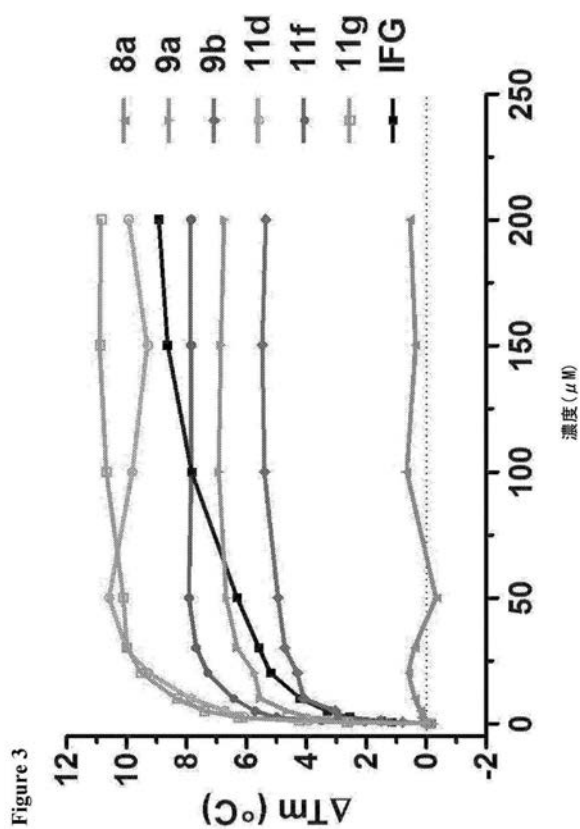
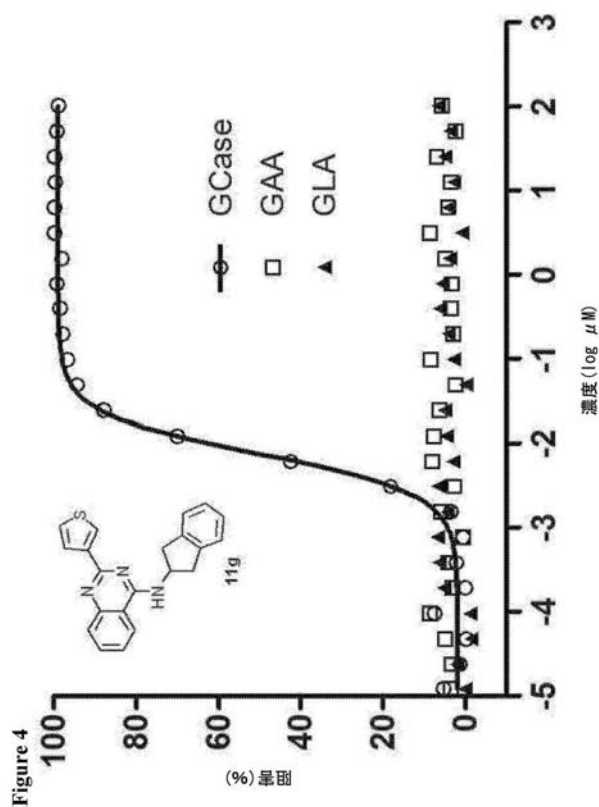


Figure 2

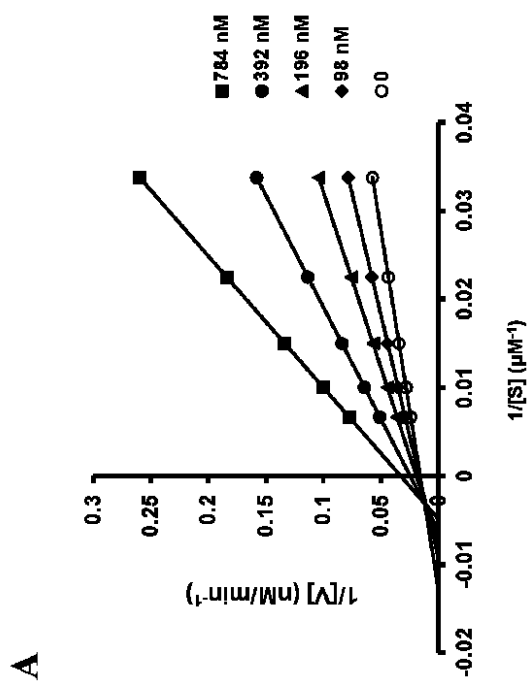
【図 3】



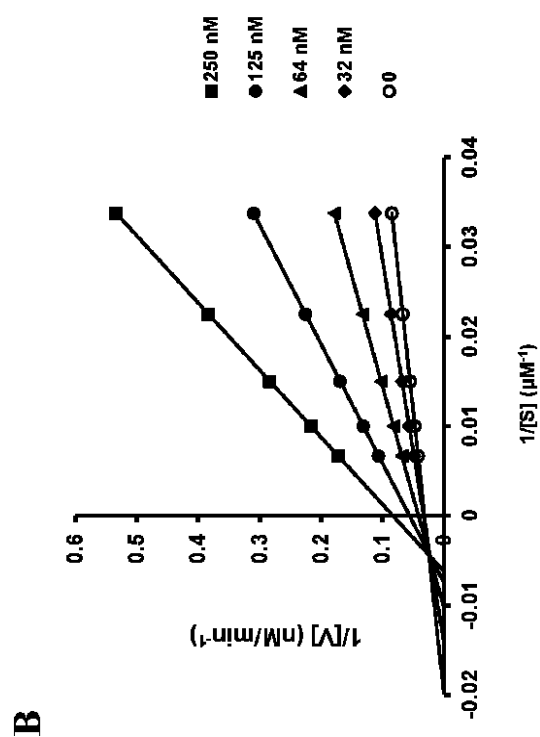
【図 4】



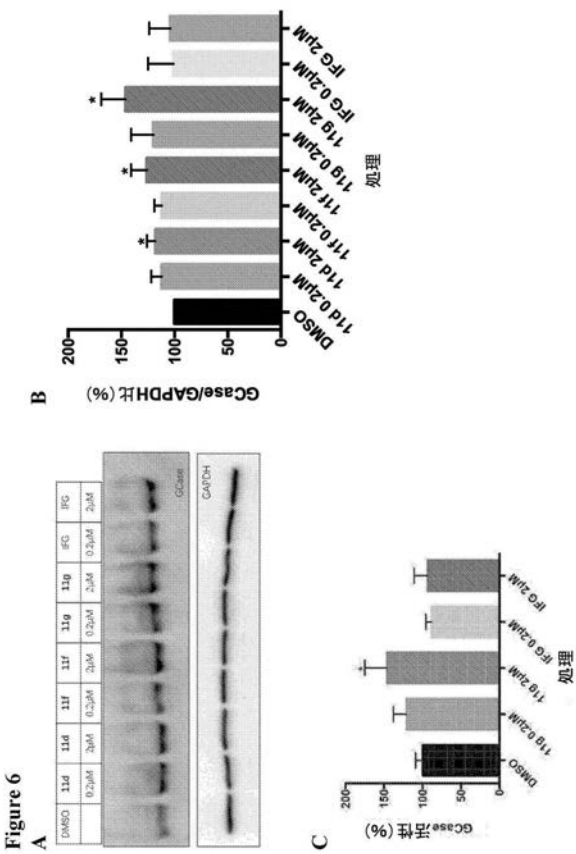
【図 5 A】



【図 5 B】



【図 6】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 2016/040467
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (see extra sheet) 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 401/04, 401/14, 471/04, 413/14, 409/04, 405/14, 403/04, 239/94, 405/12, 495/04, A61K 31/519, 31/505, 31/506, 31/553, A61P 25/28, 25/16 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) PAJ, Espacenet, DWPI, Patentscope, USPTO DB, CIPO (Canada PO), SIPO DB, CA, PatSearch (RUPTO internal), STN		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2015/093551 A1 (IDEMITSU KOSAN CO. LTD.) 25.06.2015, abstract, p. 82, paragraph [0109], first reaction, p. 198, paragraph [357], compound C9	1-13 14, 15, 17, 18, 20
X	US 2015/0159134 A1 (PFIZER LIMITED) 11.06.2015, abstract, p. 1, col. 1, 2, paragraphs [0002] - [0005], [0026], [0035], [0386], table 2	1-13, 16, 19
X	KR 20150065157 A (SFC CO LTD) 12.06.2015, p. 9, compounds 65, 66, 67, 70, 77, 80	1-13
X	US 2623878 A (CIBA PHARMACEUTICAL PRODUCTS INC.) 30.12.1952, col. 1, lines 36-38, examples 1, 3, 5, 6, 8-16, 19, 21, 23-30, starter compounds	1-13, 16, 19
X	CN 104693211 A (NANJING MINGDE NEW DRUG RESEARCH AND DEVELOPMENT CO. LTD.) 10.06.2015, p. 67, compound 28b, p. 68, compound 29b, p. 69, compound 30b, p. 70, compound 31b	1-13, 16, 19
☒ 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 document 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 01 September 2016 (01.09.2016)		Date of mailing of the international search report 24 November 2016 (24.11.2016)
Name and mailing address of the ISA/RU: Federal Institute of Industrial Property, Berezhkovskaya nab., 30-1, Moscow, G-59, GSP-3, Russia, 125993 Facsimile No: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37		Authorized officer S. Polyakova Telephone No. (495)531-64-81

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 2016/040467

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/129084 A2 (GENZYME CORPORATION et al.) 27.09.2012, abstract, claims 1, 23, 26, 252-270, p. 127, 153, paragraph 1, p. 154, paragraph 1	1-20
A	WO 2009/049421 A1 (THE HOSPITAL FOR SICK CHILDREN et al.) 23.04.2009, abstract, paragraphs [0004], [0065], [0070], [0071], [0073]	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Classification of subject matter

International application No.

PCT/US 2016/040467

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 0 7 D 413/14 (2006.01)		C 0 7 D 413/14		4 C 0 8 4
C 0 7 D 495/04 (2006.01)		C 0 7 D 495/04	1 0 1	4 C 0 8 6
C 0 7 D 487/08 (2006.01)		C 0 7 D 487/08		
C 0 7 D 471/04 (2006.01)		C 0 7 D 471/04	1 0 3 S	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)		C 0 7 D 471/04	1 0 3 H	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)		A 6 1 K 31/553		
C 0 7 D 405/12 (2006.01)		C 0 7 D 405/04		
A 6 1 K 47/61 (2017.01)		C 0 7 D 405/12		
A 6 1 K 47/56 (2017.01)		A 6 1 K 47/61		
A 6 1 K 47/55 (2017.01)		A 6 1 K 47/56		
A 6 1 K 38/47 (2006.01)		A 6 1 K 47/55		
A 6 1 P 3/00 (2006.01)		A 6 1 K 38/47		
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 3/00		
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/16		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/28		
C 0 7 D 409/04 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1	
		C 0 7 D 409/04		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(72)発明者 ディミトリ クラインク
アメリカ合衆国, イリノイ 6 0 6 1 0, シカゴ, イースト シラー ストリート 1 0, アパートメント 3 イー

(72)発明者 リチャード ビー. シルバーマン
アメリカ合衆国, イリノイ 6 0 0 9 3, ウィネットカ, シェリダン ロード 7 5 5

(72)発明者 チョン チエンピン
アメリカ合衆国, イリノイ 6 0 2 0 2, エバンストン, ヒンマン アベニュー 9 2 3, アpartment 3 ジー

F ターム(参考) 4C050 AA03 BB04 CC04 EE01 FF01 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 BB09 CC31 CC34 CC52 CC57
CC62 CC67 CC75 CC79 CC81 CC82 CC92 DD03 DD06 DD07
DD10 DD12 DD31 EE01
4C065 AA05 AA18 BB04 CC09 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK01 LL01
PP12 PP14 PP18
4C071 AA01 BB01 CC12 CC21 EE13 FF16 GG05 JJ05 LL01
4C076 AA01 AA11 AA22 AA24 AA29 AA36 AA53 AA72 BB01 BB13
BB15 BB22 BB25 BB29 BB31 CC01 CC21 CC50 DD60 DD61
EE23 EE59

4C084	AA02	AA03	BA32	BA44	DC22	MA17	MA23	MA31	MA32	MA35
	MA37	MA43	MA52	MA59	MA60	MA63	MA66	NA05	NA14	ZA02
	ZA15	ZC19	ZC21							
4C086	AA01	AA02	AA03	BC46	BC50	BC70	BC71	BC75	BC84	BC85
	CA05	CB03	CB05	GA02	GA07	GA08	GA09	GA10	GA12	