(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2021-527687
(P2021-527687A)
(43)公表日　令和3年10月14日(2021.10.14)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	104Z	4C065
A61P 21/02	(2006.01)	C07D 471/04	CSP	4C072
A61P 25/00	(2006.01)	A61P 21/02		4C086
A61P 25/16	(2006.01)	A61P 25/00		
A61P 25/28	(2006.01)	A61P 25/16		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 102 頁）　最終頁に続く

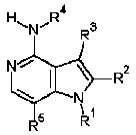
(21)出願番号　特願2020-570881 (P2020-570881)
(86)(22)出願日　令和1年6月20日 (2019.6.20)
(85)翻訳文提出日　令和3年2月10日 (2021.2.10)
(86)国際出願番号　PCT/EP2019/066392
(87)国際公開番号　WO2019/243533
(87)国際公開日　令和1年12月26日 (2019.12.26)
(31)優先権主張番号　18382455.6
(32)優先日　平成30年6月21日 (2018.6.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　397060175
ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌ．ベー．
ベルギー国　ベー．－２３４０　ベルセトルンハウッサーヴェヒ　３０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山　英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林　純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100196966
弁理士　植田　渉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＯＧＡ阻害剤化合物

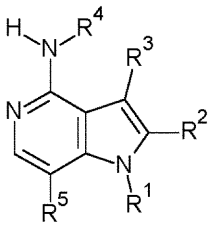
(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）のＯ－ＧｌｃＮＡｃ加水分解酵素（ＯＧＡ）阻害剤に関する。本発明は、そのような化合物を含む医薬組成物、そのような化合物及び組成物を調製するプロセス、並びにＯＧＡの阻害が有益である障害（例えば、タウオパチー、特に、アルツハイマー病又は進行性核上性麻痺；及びタウ病変を伴う神経変性疾患、特に、Ｃ９ＯＲＦ７２変異により引き起こされる筋萎縮性側索硬化症又は前頭側頭葉認知症）の予防及び処置のためのそのような化合物及び組成物の使用も対象とする。


(I),

【化１】

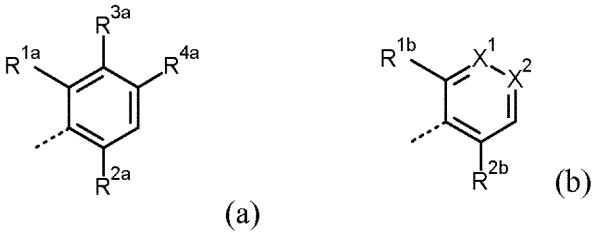

(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



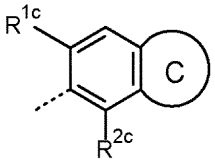
(I)

の化合物、又はその互変異性体若しくは立体異性形態であって、
R^1は－$C_{1\sim6}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－NR^xR^yであり（ここで、
R^x及びR^yは各々独立して水素及び$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択されるか、又はR^x及びR^yはそれらが結合している窒素原子と共にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルからなる群から選択されるヘテロ環を形成している）；
R^2、R^3、及びR^5は、各々独立して、水素、ハロ、及び$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択され；
R^4は、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、及び（ｆ）：
【化２】

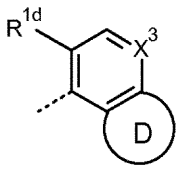


(a)

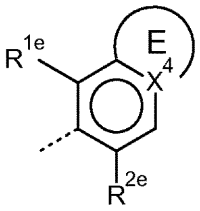
(b)



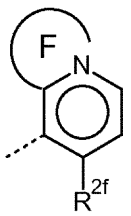
(c)



(d)



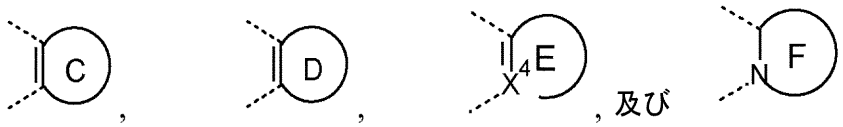
(e)



(f)

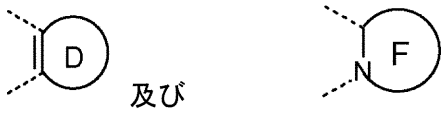
からなる群から選択される一価のラジカルであり、
式中、
R^{1a}、R^{2a}、R^{1b}、及びR^{2b}は、各々独立して、ハロ、$C_{1\sim3}$アルキル、モノハロ$C_{1\sim3}$アルキル、ポリハロ$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、モノハロ$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、ポリハロ$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、及び$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群から選択され；
R^{3a}は、水素、ハロ、－Ｃ（Ｏ）－$OC_{1\sim3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｎ（Ｒ’’’）－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択され；
R^{4a}は、水素、ハロ、－ＣＮ、$C_{1\sim3}$アルキル、モノハロ$C_{1\sim3}$アルキル、ポリハロ$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、モノハロ$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、ポリハロ$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、－Ｃ（Ｏ）－$OC_{1\sim3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｎ（Ｒ’’’）－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim3}$アルキル、及びＨｅｔからなる群から選

択され；
但し、R^{3a}及びR^{4a}は、同時に、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ$_{1\sim3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、又は－Ｎ（Ｒ’’’）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim3}$アルキルではなく；
Ｒ’及びＲ’’は、各々独立して、水素及びＣ$_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択されるか、又はＲ’及びＲ’’は、これらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリル環を形成し；
Ｒ’’’は、水素及びＣ$_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択され；
Ｈｅｔは、１個又は複数個の独立して選択されるＣ$_{1\sim3}$アルキル置換基で任意選択的に置換されているピラゾリル又はイミダゾリルであり；
X^1及びX^2は、各々独立して、Ｎ及びＣＨから選択され、但し、X^1又はX^2の少なくとも一方はＮであり；
R^{1c}、R^{2c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{2e}及びR^{2f}は、各々独立して、ハロ、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、モノハロＣ$_{1\sim3}$アルキル、ポリハロＣ$_{1\sim3}$アルキル、Ｃ$_{1\sim3}$アルキルオキシ、モノハロＣ$_{1\sim3}$アルキル、ポリハロＣ$_{1\sim3}$アルキル、及びＣ$_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群から選択され；
X^3は、ＣＨ又はＮを表し；
X^4は、Ｃ又はＮを表し；
【化３】



により表される環の各々は、
（ｉ）窒素及び酸素から各々独立して選択される１個、２個、若しくは３個のヘテロ原子を有する５員若しくは６員の不飽和複素環であって、ハロ、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、及びオキソから各々独立して選択される１個若しくは複数個の置換基で任意選択的に置換されている５員若しくは６員の不飽和複素環を形成するか、又は
（ｉｉ）窒素、酸素、及び硫黄から各々独立して選択される１個、２個、若しくは３個のヘテロ原子を有する５員若しくは６員の芳香族複素環であって、ハロ、－ＣＮ、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、モノハロＣ$_{1\sim3}$アルキル、及びポリハロＣ$_{1\sim3}$アルキルから各々独立して選択される１個若しくは複数個の置換基で任意選択的に置換されている５員若しくは６員の芳香族複素環を形成する、
化合物、若しくはその互変異性体若しくは立体異性形態、又はこれらの薬学的に許容される付加塩若しくは溶媒和物。
【請求項２】
R^1は－Ｃ$_{1\sim3}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｎ$R^x$$R^y$であり（ここで、
R^x及びR^yは各々独立して水素及びＣ$_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択されるか、又はR^x及びR^yはそれらが結合している窒素原子と共にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルからなる群から選択されるヘテロ環を形成している）；
R^2、R^3、及びR^5は、各々独立して、水素、ハロ、及びＣ$_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択され；
R^4は、（ａ）、（ｂ）、（ｄ）、及び（ｆ）からなる群から選択される一価のラジカルであり、
式中、
R^{1a}、R^{2a}、R^{1b}、及びR^{2b}は、各々独立して、ハロ、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、モノハロＣ$_{1\sim3}$アルキル、ポリハロＣ$_{1\sim3}$アルキル、Ｃ$_{1\sim3}$アルキルオキシ、モノハ

ロＣ$_{1\sim3}$アルキルオキシ、ポリハロＣ$_{1\sim3}$アルキルオキシ、及びＣ$_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{3a}は、水素であり；
Ｒ^{4a}は、水素、ハロ、－ＣＮ、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、モノハロＣ$_{1\sim3}$アルキル、ポリハロＣ$_{1\sim3}$アルキル、Ｃ$_{1\sim3}$アルキルオキシ、モノハロＣ$_{1\sim3}$アルキルオキシ、及びポリハロＣ$_{1\sim3}$アルキルオキシからなる群から選択され；
Ｘ^{1}及びＸ^{2}は、各々独立して、Ｎ及びＣＨから選択され、但し、Ｘ^{1}又はＸ^{2}の少なくとも一方はＮであり；
Ｒ^{1d}、Ｒ^{2f}は、各々独立して、Ｃ$_{1\sim3}$アルキルから選択され；
Ｘ^{3}は、ＣＨを表し；
【化４】



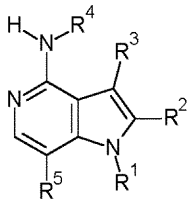
により表される環の各々は、
（ｉ）窒素及び酸素から各々独立して選択される１個若しくは２個のヘテロ原子を有する５員若しくは６員の不飽和複素環であって、ハロ及びＣ$_{1\sim3}$アルキルから各々独立して選択される１個若しくは複数個の置換基で任意選択的に置換されている５員若しくは６員の不飽和複素環を形成するか、又は
（ｉｉ）窒素及び酸素から各々独立して選択される１個、２個、若しくは３個のヘテロ原子を有する５員若しくは６員の芳香族複素環であって、Ｃ$_{1\sim3}$アルキルから各々独立して選択される１個若しくは複数個の置換基で任意選択的に置換されている５員若しくは６員の芳香族複素環を形成する、
請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ^{1}は－Ｃ$_{1\sim3}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{x}Ｒ^{y}であり（ここで、
Ｒ^{x}及びＲ^{y}は各々独立して水素及びＣ$_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択されるか、又はＲ^{x}及びＲ^{y}はそれらが結合している窒素原子と共にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルからなる群から選択されるヘテロ環を形成している）；
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{5}は、各々独立して、水素、ハロ、及びＣ$_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{4}は、（ａ）、（ｂ）、（ｄ）、及び（ｆ）からなる群から選択される一価のラジカルであり、
式中、
Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{1b}、及びＲ^{2b}は、各々独立して、ハロ、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、ポリハロＣ$_{1\sim3}$アルキル、Ｃ$_{1\sim3}$アルキルオキシ、及びポリハロＣ$_{1\sim3}$アルキルオキシからなる群から選択され；
Ｒ^{3a}は、水素であり；
Ｒ^{4a}は、水素、ハロ、－ＣＮ、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、ポリハロＣ$_{1\sim3}$アルキル、Ｃ$_{1\sim3}$アルキルオキシ、及びポリハロＣ$_{1\sim3}$アルキルオキシからなる群から選択され；
Ｘ^{1}及びＸ^{2}は、各々独立して、Ｎ及びＣＨから選択され、但し、Ｘ^{1}又はＸ^{2}の少なくとも一方はＮであり；
Ｒ^{1d}、及びＲ^{2f}は、各々独立して、Ｃ$_{1\sim3}$アルキルから選択され、
Ｘ^{3}は、ＣＨを表し；

【化５】



により表される環の各々は、
（ｉ）１個若しくは２個の窒素原子を有する５員若しくは６員の不飽和複素環であって、ハロ、及びＣ$_{1\sim3}$アルキルから各々独立して選択される１個若しくは複数個の置換基で任意選択的に置換されている５員若しくは６員の不飽和複素環を形成するか、又は
（ｉｉ）１個若しくは２個の窒素原子を有する５員若しくは６員の芳香族複素環であって、Ｃ$_{1\sim3}$アルキルから各々独立して選択される１個若しくは複数個の置換基で任意選択的に置換されている５員若しくは６員の芳香族複素環を形成する、
請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ^{1}は－Ｃ$_{1\sim3}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{x}Ｒ^{y}であり（ここで、－ＮＲ^{x}Ｒ^{y}は－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{3}$、－ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）、アゼチジン－１－イル及びピロリジン－１－イルからなる群から選択される）、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{5}は各々独立して水素及びメチルから選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{1b}及びＲ^{2b}は各々独立してフルオロ、クロロ、メチル、イソプロピル、ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$及び－ＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
Ｘ^{1}はＮで、Ｘ^{2}はＣＨであるか、又はＸ^{1}はＣＨで、Ｘ^{2}はＮであるか、又はＸ^{1}及びＸ^{2}は両方ともＮである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
Ｒ^{1d}及びＲ^{2f}は各々独立してメチル又はイソプロピルである、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物の予防上有効な量又は治療上有効な量と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。
【請求項１０】
医薬組成物を調製するプロセスであって、薬学的に許容される担体と、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物の予防上有効な量又は治療上有効な量とを混合することを含むプロセス。
【請求項１１】
医薬として使用するための、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物又は請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
タウオパチー、特に、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、ダウン症候群、前頭側頭葉認知症、パーキンソニズム－１７を伴う前頭側頭型認知症、ピック病、大脳皮質基底核変性症、及び嗜銀顆粒病からなる群から選択されるタウオパチー；又はタウ病態を伴う神経変性疾患、特に、Ｃ９ＯＲＦ７２変異により引き起こされる筋萎縮性側索硬化症若しくは前頭側頭葉認知症から選択される神経変性疾患の処置又は予防での使用のための、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物又は請求項９に記載の医薬組成物。

【請求項１３】
タウオパチー、特に、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、ダウン症候群、前頭側頭葉認知症、パーキンソニズム－１７を伴う前頭側頭型認知症、ピック病、大脳皮質基底核変性症、及び嗜銀顆粒病からなる群から選択されるタウオパチー；又はタウ病態を伴う神経変性疾患、特に、Ｃ９ＯＲＦ７２変異により引き起こされる筋萎縮性側索硬化症若しくは前頭側頭葉認知症から選択される神経変性疾患からなる群から選択される障害を予防するか又は処置する方法であって、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物又は請求項９に記載の医薬組成物の予防上有効な量又は治療上有効な量を、必要とする対象に投与することを含む方法。
【請求項１４】
Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ加水分解酵素を阻害する方法であって、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物又は請求項９に記載の医薬組成物の予防上有効な量又は治療上有効な量を、必要とする対象に投与することを含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、式（Ｉ）
【化１】



(I)

（式中、ラジカルは、本明細書に定義されているとおりである）で示される構造を有するＯ－ＧｌｃＮＡｃ加水分解酵素（ＯＧＡ）阻害剤に関する。本発明はまた、そのような化合物を含む医薬組成物、そのような化合物及び組成物を調製するプロセス、並びにＯＧＡの阻害が有益である障害（例えばタウオパチー、特にアルツハイマー病又は進行性核上性麻痺；及びタウ病変を伴う神経変性疾患、特にＣ９ＯＲＦ７２の変異を原因とする筋萎縮性側索硬化症又は前頭側頭葉型認知症）の予防及び処置するためのそのような化合物及び組成物の使用も対象とする。
【背景技術】
【０００２】
Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ化とは、Ｎ－アセチル－Ｄ－グルコサミン残基がセリン残基及びスレオニン残基のヒドロキシル基に転移してＯ－ＧｌｃＮＡｃ化タンパク質が生じるタンパク質の可逆的改変のことである。１０００種を超えるそのような標的タンパク質が、真核生物の細胞基質及び核の両方で確認されている。この改変は、転写、細胞骨格プロセス、細胞周期、プロテアソーム分解、及び受容体シグナル伝達を含む広範な細胞プロセスを調節すると考えられている。
【０００３】
Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ転移酵素（ＯＧＴ）及びＯ－ＧｌｃＮＡｃ加水分解酵素（ＯＧＡ）は、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃを標的タンパク質に付加する（ＯＧＴ）か又は標的タンパク質から除去（ＯＧＡ）すると説明されているわずか２種のタンパク質である。ＯＧＡは、１９９４年に初めて脾臓標本から精製されており、１９９８年に髄膜腫により発現される抗原として同定されてＭＧＥＡ５と命名されており、細胞の細胞基質コンパートメントにおいて単量体として９１６個のアミノ（１０２９１５ダルトン）からなる。これは、タンパク質の輸送及び分泌に重要であるＥＲ関連の及びゴルジ体関連のグリコシル化プロセスとは区別されるべきであり、ＯＧＡとは異なり至適ｐＨが酸性であるが、ＯＧＡは、中性ｐＨで最

高活性を示す。

【０００４】

ＯＧＡの、２個のアスパラギン酸触媒中心を有する触媒ドメインは、２個の柔軟なドメインと隣接している酵素のそのときの末端部に存在する。Ｃ－末端部は、ストークドメインが先行する推定上のＨＡＴ（ヒストンアセチル転移酵ドメイン）からなる。ＨＡＴ領域が触媒作用的に活性であることは、依然としてこれから証明される必要がある。

【０００５】

Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ化タンパク質、並びにＯＧＴ及びＯＧＡ自体は、特に脳及び神経細胞で豊富にあり、このことは、この改変が中枢神経系において重要な役割を果たすことを示唆する。実際、研究により、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ化は、神経細胞伝達、記憶形成、及び神経変性疾患の一因となる重要な調節機序であることが確認された。さらに、いくつかの動物モデルにおいて、ＯＧＴは胚発生に必須であり、ｏｇｔ欠損マウスは、胚性致死性であることが示されている。ＯＧＡも哺乳動物の発生に不可欠である。２つの別々の研究により、ＯＧＡホモ接合型欠損マウスが生後２４～４８時間を過ぎると生存しないことが示されている。Ｏｇａが欠失すると、仔においてグリコーゲン動員が不足し、このため、ホモ接合型ノックアウト胎仔に由来するＭＥＦにおいてゲノム不安定性に関連する細胞周期停止が生じた。ヘテロ接合型動物は、成体になるまで生存したが、転写及び代謝の両方に変化が見られた。

【０００６】

Ｏ－ＧｌｃＮＡｃの循環の撹乱は、糖尿病等の慢性の代謝性疾患及び癌に影響を及ぼすことが知られている。Ｏｇａのヘテロ接合性は、Ａｐｃ－／＋マウス癌モデルにおいて腸腫瘍発生を抑制し、Ｏｇａ遺伝子（ＭＧＥＡ５）は、ヒト糖尿病感受性遺伝子座であることが立証されている。

【０００７】

加えて、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ改変は、神経変性疾患の発症及び進行に関与するいくつかのタンパク質で確認されており、アルツハイマー病では、タウによる神経原線維変化（ＮＦＴ）タンパク質の形成についてＯ－ＧｌｃＮＡｃレベルの変化量間の相関性が示唆されている。加えて、パーキンソン病では、アルファ－シヌクレインのＯ－ＧｌｃＮＡｃ化が説明されている。

【０００８】

中枢神経系において、タウの６種のスプライスバリアントが説明されている。タウは、１７番染色体上でコードされており、中枢神経系で発現されるその最長の４４１個のアミノ酸のスプライスバリアントで存在する。これらのアイソフォームは、Ｎ－末端側の２個のインサート（エクソン２及び３）並びに微小管結合ドメイン内のエクソン１０が異なる。エクソン１０は、タウオパチーにおいて相当に興味深く、なぜならば、下記で説明するように、エクソン１０は、タウを凝集しやすくする多重変異を有するからである。タウタンパク質は、神経細胞の微小管細胞骨格に結合して安定化させ、これは、軸索コンパートメントに沿った細胞小器官の細胞内輸送の調節に重要である。そのため、タウは、軸索の形成及びその保全性の維持に重要な役割を果たす。加えて、樹状突起スパインの生理学における役割も示唆されている。

【０００９】

タウの凝集は、様々ないわゆるタウオパチー、例えばＰＳＰ（進行性核上性麻痺）、ダウン症候群（ＤＳ）、ＦＴＬＤ（前頭側頭葉型認知症）、ＦＴＤＰ－１７（パーキンソニズム－１７を伴う前頭側頭型認知症）、ピック病（ＰＤ）、ＣＢＤ（大脳皮質基底核変性症）、嗜銀顆粒病（ＡＧＤ）、及びＡＤ（アルツハイマー病）の根底にある原因の１つである。加えて、タウ病変は、Ｃ９ＯＲＦ７２の変異を原因とする筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）又はＦＴＬＤのような更なる神経変性疾患に伴う。これらの疾患では、タウは、過剰なリン酸化によって翻訳後に改変され、これにより、タウは、微小管から引き離されて凝集しやすくなると考えられる。Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ残基を担持するセリン残基又はスレオニン残基は、リン酸化しにくいことから、タウのＯ－ＧｌｃＮＡｃ化は、リン酸化の程度

を調節する。これは、効果的にタウを微小管から離れにくくし、神経毒性の濃縮体（最終的に神経毒性及び神経細胞の細胞死に至る）への凝集を低減する。この機序は、神経細胞から放出されるタウ凝集体が脳内の相互連結した回路に沿って細胞から細胞へと拡散することも低減し得、この拡散は、最近では、タウが関連する認知症において病状を促進すると言われている。実際、ＡＤ患者の脳から単離された過リン酸化タウは、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ化のレベルを有意に減少させていたことが示された。

【００１０】

ＪＮＰＬ３タウトランスジェニックマウスに投与したＯＧＡ阻害剤は、ＮＦＴの形成及び神経細胞脱落を低減することに成功し、明らかな有害作用はなかった。この所見は、ＦＴＤに見られる変異型タウの発現を誘導し得る別のタウオパチーの齧歯類モデル（ｔｇ４５１０）において確認された。ＯＧＡの低分子阻害剤の投与は、タウ凝集の形成の低減に有効であり、皮質萎縮及び脳室拡大を減弱させた。

【００１１】

さらに、アミロイド前駆体タンパク質（ＡＰＰ）のＯ－ＧｌｃＮＡｃ化は、非アミロイド形成経路によるプロセシングに有利に作用し、可溶性のＡＰＰ断片を産生し、ＡＤ関連のアミロイド－ベータ（Ａβ）を形成する開裂を回避する。

【００１２】

ＯＧＡの阻害によりタウのＯ－ＧｌｃＮＡｃ化を維持することは、上記の神経変性疾患におけるタウのリン酸化及びタウ凝集を低減し、それにより神経変性タウオパチー疾患の進行を減弱させるか又は停止するための有望な手法である。

【００１３】

いくつかの化合物が当該技術分野で知られており、ＯＧＡ阻害活性を有することが開示されている：国際公開第２０１２／１１７２１９号パンフレット（Ｓｕｍｍｉｔ　Ｃｏｒｐ．ｐｌｃ．、２０１２年９月７日公開）には、Ｎ－［［５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－イル］メチル］アルキルアミド誘導体及びＮ－アルキル－２－［５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－イル］アセトアミド誘導体が記載されており、国際公開第２０１４／１５９２３４号パンフレット（Ｍｅｒｃｋ　Ｐａｔｅｎｔ　ＧＭＢＨ、２０１４年１０月２日公開）は、主に、アセトアミド－チアゾリルメチル置換基又はアセトアミダゾリルメチル置換基で１位が置換された４－フェニル又はベンジル－ピペリジン及びピペラジン化合物を開示しており、国際公開第２０１６／０３００４４３号パンフレット（Ａｓｃｅｎｅｕｒｏｎ　Ｓ．Ａ．、２０１６年３月３日公開）、国際公開第２０１７／１４４６３３号パンフレット及び国際公開第２０１７／０１１４６３９号パンフレット（Ａｓｃｅｎｅｕｒｏｎ　Ｓ．Ａ、２０１７年８月３１日公開）は、１，４－ジ置換ピペリジン又はピペラジンを開示しており、国際公開第２０１７／１４４６３７号パンフレット（Ａｓｃｅｎｅｕｒｏｎ　Ｓ．Ａ、２０１７年８月３１日公開）は、より特定した４－置換１－［１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）エチル］－ピペラジン誘導体、１－［１－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）エチル］－ピペラジン誘導体、１－［１－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）エチル］－ピペラジン誘導体、及び１－［１－（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）エチル］－ピペラジン誘導体を開示しており、国際公開第２０１７／１０６２５４号パンフレット（Ｍｅｒｃｋ　Ｓｈａｒｐ　＆　Ｄｏｈｍｅ　Ｃｏｒｐ．）には、置換Ｎ－［５－［（４－メチレン－１－ピペリジル）メチル］チアゾール－２－イル］アセトアミド化合物が記載されている。

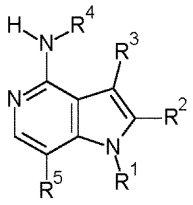
【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１４】

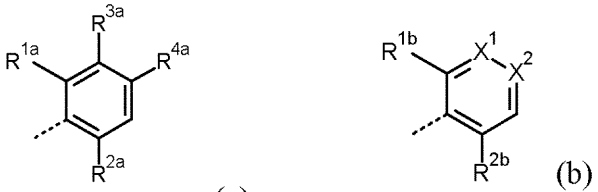
例えば、改善された効力、良好なバイオアベイラビリティ、薬物動態及び脳浸透性、並びに／又はより良好な毒性プロファイルを有する、特性の有利なバランスを有するＯＧＡ阻害剤化合物が依然として必要とされている。従って、これらの問題の少なくともいくつかを克服する化合物を提供することが本発明の目的である。

【課題を解決するための手段】
【００１５】
本発明は、式（Ｉ）
【化２】



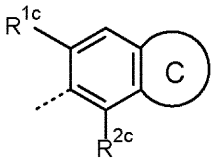
(I)

の化合物、その互変異性体及び立体異性形態であって、
R^1は－$C_{1\sim6}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－NR^xR^yであり（ここで、
R^x及びR^yは各々独立して水素及び$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択されるか、又はR^x及びR^yはそれらが結合している窒素原子と共にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルからなる群から選択されるヘテロ環を形成している）；
R^2、R^3及びR^5は各々独立して水素、ハロ及び$C_{1\sim3}$アルキルから選択され；R^4は（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）及び（ｆ）：
【化３】

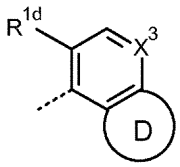


(a)

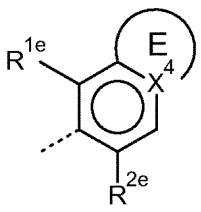
(b)



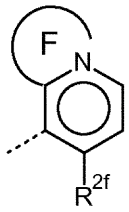
(c)



(d)



(e)



(f)

からなる群から選択される１価の基であり（ここで、
R^{1a}、R^{2a}、R^{1b}及びR^{2b}は各々独立してハロ、$C_{1\sim3}$アルキル、モノハロ$C_{1\sim3}$アルキル、ポリハロ$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、モノハロ$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、ポリハロ$C_{1\sim3}$アルキルオキシ及び$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群から選択され；R^{3a}は水素、ハロ、－Ｃ（Ｏ）－$OC_{1\sim3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ”、－Ｎ（Ｒ’’’）－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択され；
R^{4a}は水素、ハロ、－ＣＮ、$C_{1\sim3}$アルキル、モノハロ$C_{1\sim3}$アルキル、ポリハロ$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、モノハロ$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、ポリハロ$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、－Ｃ（Ｏ）－$OC_{1\sim3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ”、－Ｎ（Ｒ’’’）－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim3}$アルキル及びＨｅｔからなる群から選択され；但し、R^{3a}及びR^{4a}は同時に－Ｃ（Ｏ）－$OC_{1\sim3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ”又は－Ｎ（Ｒ’’’）－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim3}$アルキルでなく；
Ｒ’及びＲ”は各々独立して水素及び$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択されるか、又はＲ’及びＲ”はそれらが結合している窒素原子と共にアゼチジニル、ピロリジニル、ピ

ペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルからなる群から選択されるヘテロ環を形成しており；
Ｒ’’’は水素及びＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択され；
Ｈｅｔは１つ以上の独立して選択されるＣ$_{1～3}$アルキル置換基で任意選択的に置換されているピラゾリル又はイミダゾリルであり；
Ｘ^{1}及びＸ^{2}は各々独立してＮ及びＣＨから選択され、但しＸ^{1}又はＸ^{2}の少なくとも１つはＮであり；
Ｒ^{1c}、Ｒ^{2c}、Ｒ^{1d}、Ｒ^{1e}、Ｒ^{2e}及びＲ^{2f}は各々独立してハロ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、モノハロＣ$_{1～3}$アルキル、ポリハロＣ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$アルキルオキシ、モノハロＣ$_{1～3}$アルキル、ポリハロＣ$_{1～3}$アルキル及びＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択され；
Ｘ^{3}は、ＣＨ又はＮを表し；
Ｘ^{4}は、Ｃ又はＮを表し；
【化４】



により表される環の各々は、
（ｉ）窒素及び酸素から各々独立して選択される１個、２個、若しくは３個のヘテロ原子を有する５員若しくは６員の不飽和複素環であって、ハロ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、及びオキソから各々独立して選択される１個若しくは複数個の置換基で任意選択的に置換されている５員若しくは６員の不飽和複素環を形成するか、又は
（ｉｉ）窒素、酸素、及び硫黄から各々独立して選択される１個、２個、若しくは３個のヘテロ原子を有する５員若しくは６員の芳香族複素環であって、ハロ、－ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、モノハロＣ$_{1～3}$アルキル、及びポリハロＣ$_{1～3}$アルキルから各々独立して選択される１個若しくは複数個の置換基で任意選択的に置換されている芳香族複素環を形成する、
化合物、並びにその互変異性体及び立体異性形態、並びにこれらの薬学的に許容される塩及び溶媒和物を対象とする。

【００１６】
本発明の実例は、薬学的に許容される担体と、上記化合物の内のいずれかとを含む医薬組成物である。本発明の一例は、上記化合物の内のいずれかと、薬学的に許容される担体とを混合することによって製造される医薬組成物である。本発明を例示するものは、医薬組成物を製造するプロセスであって、上記化合物の内のいずれかと、薬学的に許容される担体とを混合することを含むプロセスである。

【００１７】
本発明を例示するものは、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ加水分解酵素（ＯＧＡ）の阻害により媒介される障害を予防するか又は処置する方法であって、必要とする対象に、上記の化合物又は医薬組成物の内のいずれかの治療上有効な量を、投与することを含む方法である。本発明をさらに例示するものは、ＯＧＡを阻害する方法であって、必要とする対象に、上記の化合物又は医薬組成物の内のいずれかの予防上有効な量又は治療上有効な量を投与することを含む方法である。

【００１８】
本発明の一例は、タウオパチー（特に、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、パーキンソニズム－１７を伴う前頭側頭型認知症、ピック病、大脳皮質基底核変性症、及び嗜銀顆粒病からなる群から選択されるタウオパチー）；又はタウ病理に付随して起こる神経変性疾患（特に、Ｃ９ＯＲＦ７２変異により引き起こさ

れる筋萎縮性側索硬化症若しくは前頭側頭型認知症から選択される神経変性疾患）から選択される障害を予防するか又は処置する方法であって、必要とする対象に、上記の化合物又は医薬組成物の内のいずれかの予防上有効な量又は治療上有効な量を投与することを含む方法である。

【００１９】

本発明の別の例は、必要とする対象での、タウオパチー（特に、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、パーキンソニズム－１７を伴う前頭側頭型認知症、ピック病、大脳皮質基底核変性症、及び嗜銀顆粒病からなる群から選択されるタウオパチー）；又はタウ病理に付随して起こる神経変性疾患（特に、Ｃ９ＯＲＦ７２変異により引き起こされる筋萎縮性側索硬化症若しくは前頭側頭型認知症から選択される神経変性疾患）の予防又は処置における使用のための上記化合物の内のいずれかである。

【発明を実施するための形態】

【００２０】

本発明は、本明細書において上記に定義したとおりの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される付加塩及び溶媒和物を対象とする。式（Ｉ）の化合物は、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ加水分解酵素（ＯＧＡ）の阻害剤であり、タウオパチー（特に、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、パーキンソニズム－１７を伴う前頭側頭型認知症、ピック病、大脳皮質基底核変性症、及び嗜銀顆粒病からなる群から選択されるタウオパチー）の予防若しくは処置に有用であり得るか；又はタウ病理に付随して起こる神経変性疾患（特に、Ｃ９ＯＲＦ７２変異により引き起こされる筋萎縮性側索硬化症若しくは前頭側頭型認知症から選択される神経変性疾患）の予防若しくは処置に有用であり得る。

【００２１】

特定の実施形態では、本発明は、上で定義した式（Ｉ）の化合物、その互変異性体及び立体異性形態［式中、

R^1は－$C_{1\sim3}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－NR^xR^yであり（ここで、

R^x及びR^yは各々独立して水素及び$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択されるか、又はR^x及びR^yはそれらが結合している窒素原子と共にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルからなる群から選択されるヘテロ環を形成している）；

R^2、R^3及びR^5は各々独立して水素、ハロ及び$C_{1\sim3}$アルキルから選択され；

R^4は（ａ）、（ｂ）、（ｄ）及び（ｆ）からなる群から選択される１価の基であり（ここで、

R^{1a}、R^{2a}、R^{1b}及びR^{2b}は各々独立してハロ、$C_{1\sim3}$アルキル、モノハロ$C_{1\sim3}$アルキル、ポリハロ$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、モノハロ$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、ポリハロ$C_{1\sim3}$アルキルオキシ及び$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{3a}は水素であり；

R^{4a}は水素、ハロ、－ＣＮ、$C_{1\sim3}$アルキル、モノハロ$C_{1\sim3}$アルキル、ポリハロ$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、モノハロ$C_{1\sim3}$アルキルオキシ及びポリハロ$C_{1\sim3}$アルキルオキシからなる群から選択され；

X^1及びX^2は各々独立してＮ及びＣＨから選択され、但しX^1及びX^2の少なくとも１つはＮであり；

R^{1d}及びR^{2f}は各々独立して$C_{1\sim3}$アルキルから選択され；

X^3はＣＨを表し；

【化５】

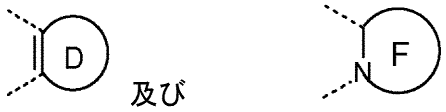


によって表される環の各々は
（ｉ）窒素及び酸素から各々独立して選択される１若しくは２個のヘテロ原子を有し、ハロ及びＣ$_{1～3}$アルキルから各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されている５員若しくは６員の不飽和ヘテロ環；又は
（ｉｉ）窒素及び酸素から各々独立して選択される１、２若しくは３個のヘテロ原子を有し、Ｃ$_{1～3}$アルキルから各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されている５員若しくは６員の芳香族ヘテロ環を形成している）］、
並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物を対象とする。

【００２２】

特定の実施形態では、本発明は、本明細書で言及される式（Ｉ）の化合物、その互変異性体及び立体異性形態であって、
Ｒ^{1}は－Ｃ$_{1～3}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{x}Ｒ^{y}であり（ここで、
Ｒ^{x}及びＲ^{y}は各々独立して水素及び
Ｃ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択されるか、又はＲ^{x}及びＲ^{y}はそれらが結合している窒素原子と共にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルからなる群から選択されるヘテロ環を形成している）；
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{5}は、各々独立して、水素、ハロ、及びＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{4}は、（ａ）、（ｂ）、（ｄ）、及び（ｆ）からなる群から選択される一価のラジカルであり、
式中、
Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{1b}、及びＲ^{2b}は、各々独立して、ハロ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、モノハロＣ$_{1～3}$アルキル、ポリハロＣ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$アルキルオキシ、及びポリハロＣ$_{1～3}$アルキルオキシからなる群から選択され；
Ｒ^{3a}は、水素であり；
Ｒ^{4a}は、水素、ハロ、－ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、ポリハロＣ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$アルキルオキシ、及びポリハロＣ$_{1～3}$アルキルオキシからなる群から選択され；
Ｘ^{1}及びＸ^{2}は、各々独立して、Ｎ及びＣＨから選択され、但し、Ｘ^{1}又はＸ^{2}の少なくとも一方はＮであり；
Ｒ^{1d}、Ｒ^{2f}は、各々独立して、Ｃ$_{1～3}$アルキルから選択され；
Ｘ^{3}は、ＣＨを表し；

【化６】



により表される環の各々は、
（ｉ）１個若しくは２個の窒素原子を有する５員若しくは６員の不飽和複素環であって、ハロ、及びＣ$_{1～3}$アルキルから各々独立して選択される１個若しくは複数個の置換基で任意選択的に置換されている５員若しくは６員の不飽和複素環を形成するか、又は
（ｉｉ）１個若しくは２個の窒素原子を有する５員若しくは６員の芳香族複素環であって、Ｃ$_{1～3}$アルキルから各々独立して選択される１個若しくは複数個の置換基で任意選

択的に置換されている５員若しくは６員の芳香族複素環を形成する、
化合物、並びにその互変異性体及び立体異性形態、並びにこれらの薬学的に許容される塩及び溶媒和物を対象とする。

【００２３】

特定の実施形態では、本発明は、本明細書に言及されている式（Ｉ）の化合物であって、R^1は、－$C_{1\sim3}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－NR^xR^yであり（ここで、－NR^xR^yは、－NH_2、－$NHCH_3$、－$NH(CH_3)_2$、－Ｎ（CH_3）（CH_2CH_3）、アゼチジン－１－イル、及びピロリジン－１－イルからなる群から選択される）、化合物を対象とする。

【００２４】

さらなる実施形態では、本発明は、本明細書で言及される式（Ｉ）の化合物であって、R^2、R^3及びR^5は各々独立して水素及びメチルから選択される化合物を対象とする。

【００２５】

さらなる実施形態では、本発明は、本明細書で言及される式（Ｉ）の化合物であって、R^{1a}、R^{2a}、R^{1b}及びR^{2b}は各々独立してフルオロ、クロロ、メチル、イソプロピル、CF_3、－OCH_3及び－OCF_3からなる群から選択される化合物を対象とする。

【００２６】

別の実施形態では、本発明は、本明細書で言及される式（Ｉ）の化合物をであって、R^{4a}は水素、フルオロ、－ＣＮ、CF_3及び－OCF_3からなる群から選択される化合物を対象とする。

【００２７】

別の実施形態では、本発明は、本明細書で言及される式（Ｉ）の化合物であって、X^1はＮで、X^2はＣＨであるか、又はX^1はＣＨで、X^2はＮであるか、又はX^1及びX^2は両方ともＮである化合物を対象とする。

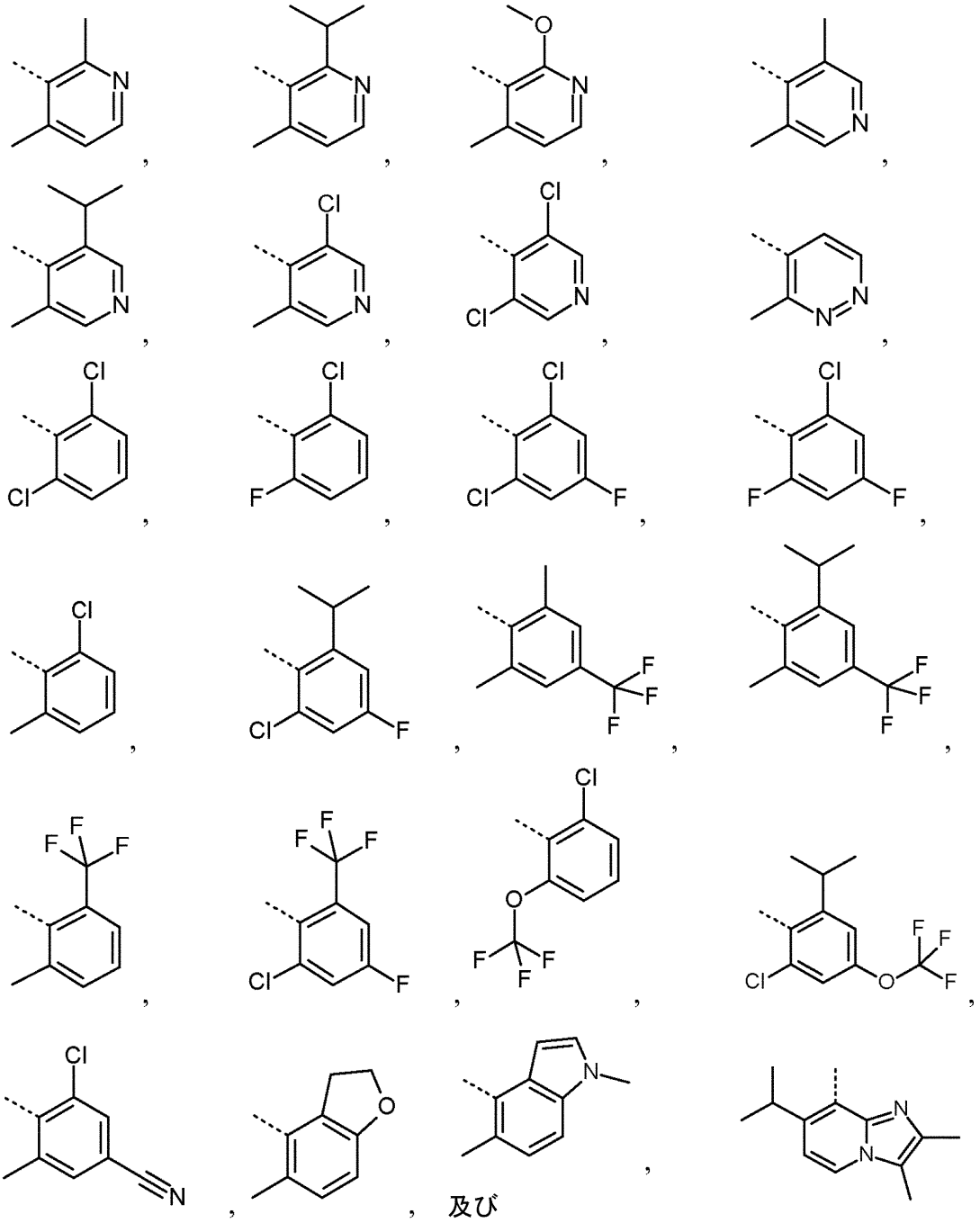
【００２８】

さらなる実施形態では、本発明は、本明細書で言及される式（Ｉ）の化合物であって、R^{1d}及びR^{2f}は各々独立してメチル又はイソプロピルである化合物を対象とする。

【００２９】

さらなる実施形態では、本発明は、本明細書で言及される式（Ｉ）の化合物であって、R^4は

【化７】

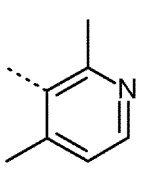
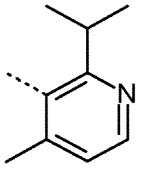
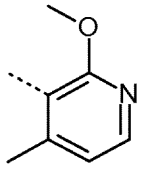
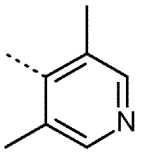
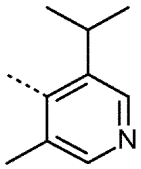
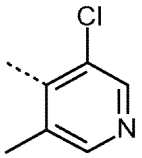
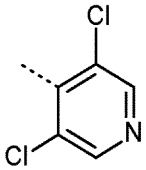
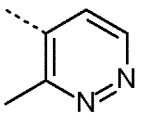


からなる群から選択される化合物を対象とする。

【００３０】

さらなる実施形態では、本発明は、本明細書で言及される式（Ｉ）の化合物であって、R^4は

【化８】

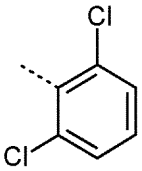
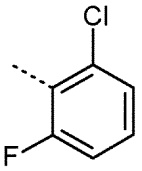
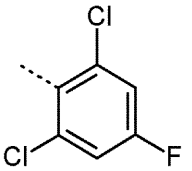
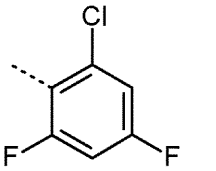
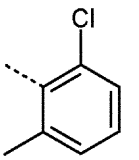
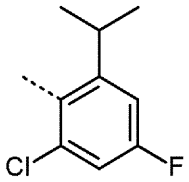
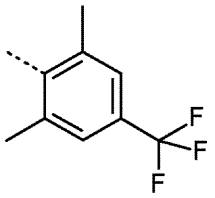
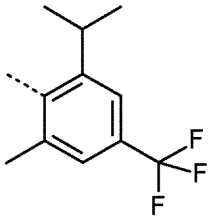
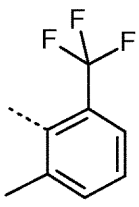
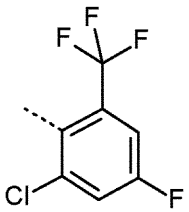
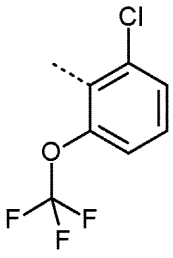
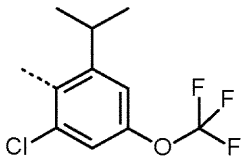
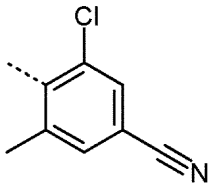

,

,

,

,

,

,

,及び


からなる群から選択される化合物を対象とする。

【００３１】

さらなる実施形態では、本発明は、本明細書で言及される式（Ｉ）の化合物であって、R^4は

【化９】

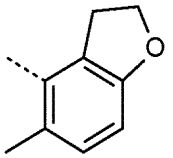
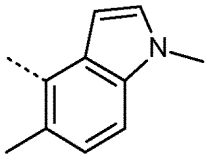
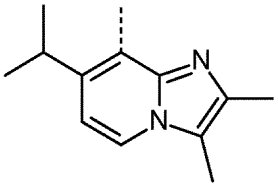

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,及び


からなる群から選択される化合物を対象とする。

【００３２】

さらなる実施形態では、本発明は、本明細書で言及される式（Ｉ）の化合物であって、R^4は

【化１０】


,

,及び


からなる群から選択される化合物を対象とする。

【００３３】

定義

「ハロ」は、フルオロ、クロロ及びブロモを指すものとし；「オキソ」は、＝Ｏ、すなわち、炭素原子に二重に結合した酸素原子を示すものとし；「$C_{1\sim3}$アルキル」は、１、２又は３個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状の飽和アルキル基、それぞれ例えばメチル、エチル、１－プロピル、２－プロピルを示すものとし；「$C_{1\sim6}$アルキル」は、１、２、３又は４個の炭素原子を有する直鎖状又は分岐状の飽和アルキル基、それぞれ例えばメチル、エチル、１－プロピル、２－プロピル、ブチル、１－メチル－プロピル、２－メチル－１－プロピル、１，１－ジメチルエチルなどを示すものとし；「$C_{1\sim3}$アルキルオキシ」は、エーテル基（ここで、$C_{1\sim3}$アルキルは上で定義されたとおりである）を示すものとし、本明細書で単独で又は別の基の一部として使用される「モノ－及びポリハロ$C_{1\sim3}$アルキル」は、上で定義されたとおりの１、２、３個、又は可能であればそれより多いハロ原子で置換された、上で定義されたとおりの$C_{1\sim3}$アルキルを指し、本明細書で単独で又は別の基の一部として使用される「モノ－及びポリハロ$C_{1\sim3}$アルキルオキシ」は、上で定義されたとおりの１、２、３個、又は可能であればそれより多いハロ原子で置換された、上で定義されたとおりの$C_{1\sim3}$アルキルオキシを指し；「$C_{3\sim6}$シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを示し；「窒素及び酸素から各々独立して選択される１、２又は３個のヘテロ原子を有する５員又は６員の不飽和ヘテロ環には、以下に限定されないが、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキソランなどが含まれ、オキソで置換された場合、その用語には、例えば、ラクタム（例えば、ピロリジノン、ピペリジノン）が含まれ；「窒素、酸素及び硫黄から各々独立して選択される１、２又は３個のヘテロ原子を有する５員又は６員の芳香族ヘテロ環」には、以下に限定されないが、ピロール、フラン、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジンなどが含まれる。

【００３４】

一般に、「置換された」という用語は、本発明で使用される場合は常に、別途示さない限り、又は文脈から明らかでない限り、「置換された」を使用する表現で示される原子又はラジカル上の１個又は複数個の水素（特に、１～３個の水素、好ましくは１又は２個の水素、より好ましくは１個の水素）が、示された群からの置換基の選択で置き換えられることを示すことが意図されているが、但し、通常の原子価を超えず、置換の結果、化学的に安定な化合物（即ち、反応混合物からの有用な程度の純度への単離、及び治療剤への製剤化に十分に耐える堅牢さを有する化合物）が得られるものとする。

【００３５】

「対象」という用語は、本明細書で使用される場合、処置、観察、又は実験の目的物であるか又は目的物となった動物（好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト）を指す。従って、本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、患者、及び本明細書で定義されている疾患又は病態を発症するリスクのある無症候性の又は発症前の個体を包含する。

【００３６】

「治療上有効な量」という用語は、本明細書で使用される場合、研究者、獣医師、医師、又は他の臨床医によって求められている、組織系、動物、又はヒトにおける生物学的な

又は医学的な反応（処置される疾患又は障害の症状の軽減を含む）を誘発する活性化合物又は医薬剤の量を意味している。「予防上有効な量」という用語は、本明細書で使用される場合、予防される疾患又は障害の発症の可能性を実質的に低減する活性化合物又は医薬剤の量を意味している。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「組成物」という用語は、特定成分を特定量で含む生成物、及び特定成分の特定量での組合せから直接的に又は間接的に得られる任意の生成物を包含するように意図されている。

【００３８】

上記及び下記では、「式（Ｉ）の化合物」という用語は、その付加塩、溶媒和物、及び立体異性体を含むように意図されている。「立体異性体」又は「立体化学的異性形態」という用語は、上記又は下記で互換的に使用される。

【００３９】

本発明は、式（Ｉ）の化合物の全ての立体異性体を、純粋な立体異性体又は２種以上の立体異性体の混合物として含む。エナンチオマーとは、重ね合わせることができない互いの鏡像となっている立体異性体のことである。エナンチオマーの一対の１：１混合物は、ラセミ体又はラセミ混合物である。ジアステレオマー（又はジアステレオ異性体）は、エナンチオマーではない立体異性体であり、即ち、それらは鏡像の関係にない。化合物が二重結合を含む場合、置換基は、Ｅ配置又はＺ配置となり得る。化合物が二置換シクロアルキル基を含む場合、置換基は、シス配置又はトランス配置となり得る。従って、本発明は、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、Ｅ異性体、Ｚ異性体、シス異性体、トランス異性体、及びこれらの混合物を含む。絶対配置は、カーン・インゴルド・プレログシステム（Ｃａｈｎ－Ｉｎｇｏｌｄ－Ｐｒｅｌｏｇ　ｓｙｓｔｅｍ）に従って特定される。不斉原子における配置は、Ｒ又はＳで指定される。絶対配置が不明である分割化合物を、平面偏光を回転させる方向に応じて（＋）又は（－）で示し得る。特定の立体異性体が同定される場合、これは、前記立体異性体が他の異性体を実質的に含まないことを意味しており、即ち、他の異性体を５０％未満、好ましくは２０％未満、より好ましくは１０％未満、より一層好ましくは５％未満、特に２％未満、最も好ましくは１％未満のみ伴うことを意味している。そのため、式（Ｉ）の化合物が例えば（Ｒ）と特定される場合には、これは、この化合物が（Ｓ）異性体を実質的に含まないことを意味しており、式（Ｉ）の化合物が例えばＥと特定される場合には、これは、この化合物がＺ異性体を実質的に含まないことを意味しており、式（Ｉ）の化合物が例えばシスと特定される場合には、これは、この化合物がトランス異性体を実質的に含まないことを意味している。

【００４０】

医薬で使用される場合、本発明の化合物の付加塩は、毒性のない「薬学的に許容される付加塩」を指す。しかしながら、他の塩が本発明に係る化合物又はその薬学的に許容される付加塩の調製で有用である場合がある。本化合物の好適な薬学的に許容される付加塩として、例えば、化合物の溶液と、薬学的に許容される酸（例えば、塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、又はリン酸）の溶液とを混合することにより形成され得る酸付加塩が挙げられる。さらに、本発明の化合物が酸部分を有する場合には、その薬学的に許容される好適な付加塩として、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩又はマグネシウム塩、及び好適な有機配位子と形成される塩（例えば第四級アンモニウム塩）が挙げられ得る。

【００４１】

薬学的に許容される付加塩の調製で使用され得る代表的な酸として下記が挙げられるが、これらに限定されない：酢酸、２，２－ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、Ｌ－アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、４－アセトアミド安息香酸、（＋）－樟脳酸、樟脳スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エ

タンスルホン酸、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、Ｄ－グルコン酸、Ｄ－グルクロン酸、Ｌ－グルタミン酸、ベーター－オキソ－グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、（＋）－Ｌ－乳酸、（±）－ＤＬ－乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、（－）－Ｌ－リンゴ酸、マロン酸、（±）－ＤＬ－マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、Ｌ－ピログルタミン酸、サリチル酸、４－アミノ－サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、（＋）－Ｌ－酒石酸、チオシアン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、トリフルオロメチルスルホン酸、及びウンデシレン酸。薬学的に許容される付加塩の調製で使用され得る代表的な塩基として、下記が挙げられるが、これらに限定されない：アンモニア、Ｌ－アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、ジメチルエタノール－アミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、２－（ジエチルアミノ）－エタノール、エタノールアミン、エチレン－ジアミン、Ｎ－メチル－グルカミン、ヒドラバミン、１Ｈ－イミダゾール、Ｌ－リシン、水酸化マグネシウム、４－（２－ヒドロキシエチル）－モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、１－（２－ヒドロキシエチル）－ピロリジン、第二級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、及び水酸化亜鉛。

【００４２】

化合物の名称は、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ａｂｓｔｒａｃｔｓ Ｓｅｒｖｉｃｅ（ＣＡＳ）により承認されている命名規則に従って生成されたか、又はＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｕｎｉｏｎ ｏｆ Ｐｕｒｅ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｅｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（ＩＵＰＡＣ）により承認されている命名規則に従って生成された。

【００４３】

最終化合物の調製

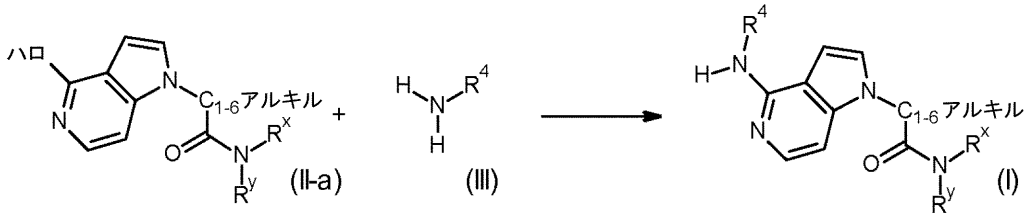
本発明に係る化合物を、一般に、それぞれが当業者に既知の一連の工程により調製し得る。具体的には、本化合物を、下記の合成方法に従って調製し得る。式（Ｉ）の化合物を、当該技術分野で既知の分割手順に従って互いに分離され得るエナンチオマーのラセミ混合物の形態で合成し得る。式（Ｉ）のラセミ化合物を、好適なキラル酸との反応により、対応するジアステレオマー塩形態に変換し得る。その後、前記ジアステレオマー塩形態は、例えば選択的結晶化又は分別結晶化により分離され、エナンチオマーは、アルカリによりそれから遊離される。式（Ｉ）の化合物のエナンチオマー形態を分離する代替的な方法として、キラル固定相を使用する液体クロマトグラフィーが挙げられる。前記純粋な立体化学的異性形態を、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性形態からも誘導し得るが、但し、この反応は立体特異的に起こるものとする。

【００４４】

実験手順１

式（Ｉ）の最終化合物（式中、R^1は、－$C_{1\sim6}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－NR^xR^yである）を、反応スキーム１に従って式（ＩＩ－ａ）の中間体化合物と式（ＩＩＩ）の化合物とを反応させることにより調製し得る。この反応を、この反応を完了させるのに適した期間にわたり、加熱条件（例えば１３０℃）下にて、触媒（例えば、$Pd(OAc)_2$）及び適切なリン配位子（例えばキサントホス）の存在下で、塩基（例えば、Cs_2CO_3）の存在下にて適切な反応不活性溶媒（例えば^{t}ＢｕＯＨ等）中で実施する。反応スキーム１において、全ての変数は式（Ｉ）のように定義されており、ハロはハロゲンを表し、特にブロモ又はクロロを表す。

【化１１】

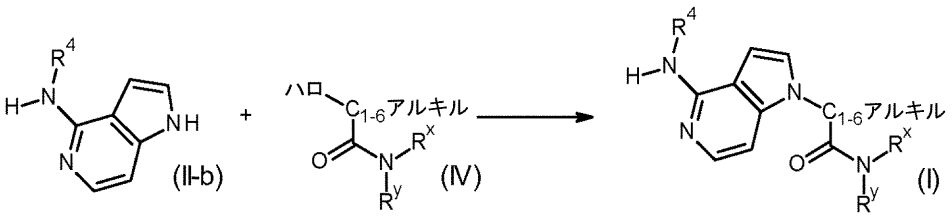


【００４５】

実験手順２

或いは、式（Ｉ）の最終化合物は、反応スキーム２に従って、式（ＩＩ－ｂ）の中間体化合物を式（ＩＶ）の化合物と反応させることによって調製することができる。反応は、例えばＤＭＦなどの好適な反応不活性溶媒中、ＮａＨなどの塩基の存在下、例えば０℃～室温などの好適な温度で、反応を完了させるのに好適な時間行う。反応スキーム２において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義され、ハロは、ハロゲン、特にブロモ又はクロロを表す。

【化１２】

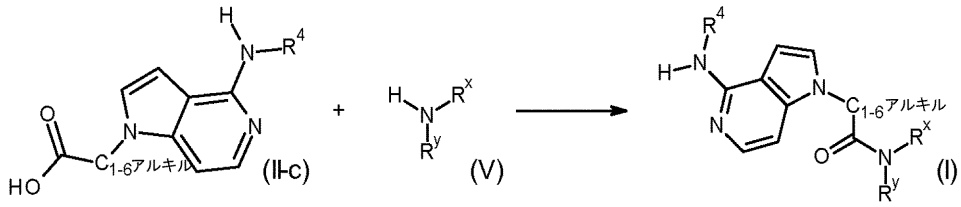


【００４６】

実験手順３

或いは、式（Ｉ）の最終化合物は、反応スキーム３に従って、式（ＩＩ－ｃ）の中間体化合物を式（Ｖ）の化合物と反応させることによって調製することができる。アミドを形成するために、以下のようないくつかの条件を利用することができる：（ａ）ＨＯＢｔ及びカルボジイミド（例えば、ＥＤＣＩ）などのカップリング剤、ＤＩＰＥＡなどの好適な塩基の存在下、ＤＣＭ及び／又はＤＭＦなどの反応不活性溶媒中、熱的条件下（例えば、室温で反応を行うことによって）；（ｂ）Ｔ３Ｐ（登録商標）などのカップリング剤、トリエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、ＴＨＦなどの反応不活性溶媒中、好適な条件下（例えば、室温～５０℃などの熱的条件）；（ｃ）ＨＢＴＵなどのカップリング剤、ＤＩＰＥＡなどの塩基の存在下、ＤＭＦなどの反応不活性溶媒中、好適な温度（例えば、室温）で。反応スキーム３において、全ての変数は式（Ｉ）のように定義される。

【化１３】



【００４７】

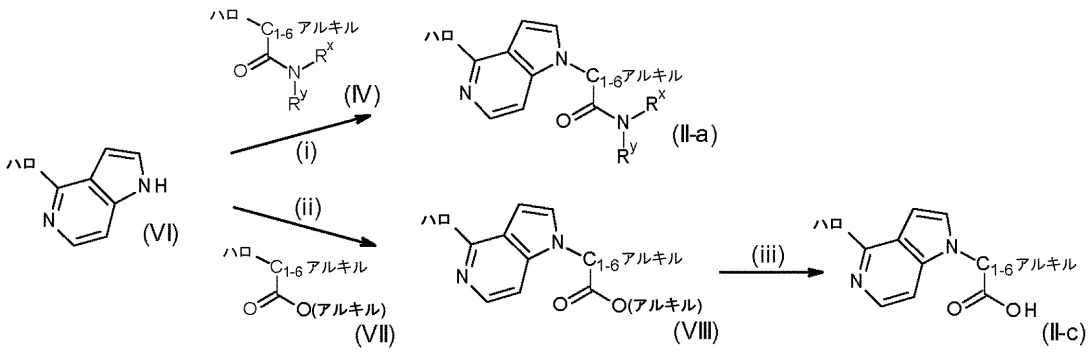
実験手順４

式（ＩＩ－ａ）の中間体化合物は、反応スキーム４、工程（ｉ）に従って調製することができる。式（ＶＩ）の中間体化合物は、例えばＤＭＦなどの反応不活性溶媒中、例えばＮａＨなどの好適な塩基の存在下、０℃～室温などの好適な温度で、式（ＩＶ）の化合物と反応させることができる。式（ＩＩ～ｃ）の中間体化合物は、反応スキーム４、工程（

ｉｉ）～（ｉｉｉ）に従って調製することができる。したがって、式（ＶＩ）の化合物は、例えばＤＭＦなどの反応不活性溶媒中、例えばＮａＨなどの好適な塩基の存在下、０℃～室温などの好適な温度で、式（ＶＩＩ）の化合物と反応させることができる。得られた式（ＶＩＩＩ）の化合物は、その後、好適な酸性条件（例えば、ＤＣＭ中のＴＦＡ）又は塩基性条件（例えば、ＴＨＦ及び／又は水中のＬｉＯＨ）下で加水分解することができる。

反応スキーム４において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義され、ハロは、ハロゲン、特にブロモ又はクロロを表す。

【化１４】

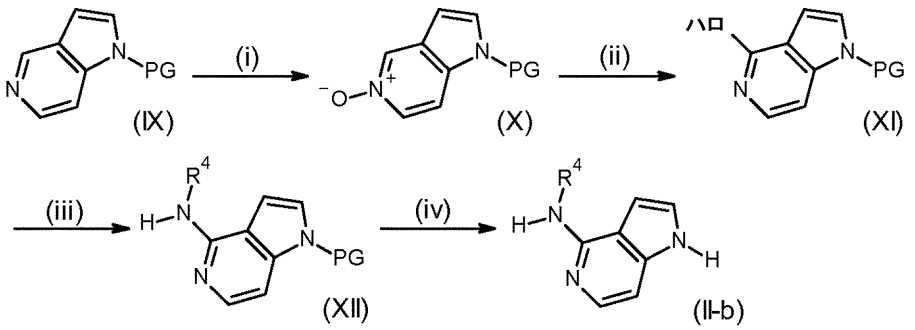


【００４８】

実験手順５

式（ＩＩ－ｂ）の中間体化合物は、反応スキーム５に従って調製することができる。したがって、式（ＩＸ）の化合物（式中、ＰＧは保護基（例えば、フェニルスルホニル）を表す）を、好適な条件下、例えば、ＤＣＭ中のｍＣＰＢＡによって酸化して、式（Ｘ）の中間体を得ることができる。ＡＣＮ及びジオキサン中、好適な温度、例えば７０℃で、好適なハロゲン化剤（例えば、$POBr_3$）と反応させることにより、式（ＸＩ）の中間体が得られ、これを、次いで、式（ＩＩＩ）の中間体と、実験手順１に記載の条件下で反応させることにより、式（ＸＩＩ）の中間体を得ることができる。（ＸＩＩ）中の保護基は好適な条件下（例えば、ＰＧがフェニルスルホニルである場合、ＭｅＯＨ中、ＮａＯＨで処理することによって）で切断することができる。

【化１５】



反応スキーム５において、全ての変数は式（Ｉ）のように定義されており、ハロはハロゲンを表し、特にブロモ又はクロロを表す。

【００４９】

式（ＶＩ）及び（ＩＸ）の中間体化合物は、市販されているか、又は当業者に既知の反応手順によって合成し得る。

【００５０】

薬理

本発明の化合物及びその薬学的に許容される組成物は、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ加水分解酵素（ＯＧＡ）を阻害し、従って、タウ病態を伴う疾患（タウオパチーとしても既知である）

及びタウ封入体を有する疾患の処置又は予防において有用であり得る。そのような疾患として下記が挙げられるが、これらに限定されない：アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症及びパーキンソン痴呆症候群、嗜銀顆粒病、慢性外傷性脳障害、大脳皮質基底核変性症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、第１７番染色体と関連する前頭側頭型認知症及びパーキンソニズム（ＭＡＰＴ変異に起因する）、前頭側頭葉変性症（一部の症例はＣ９ＯＲＦ７２変異に起因する）、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、グアドループパーキンソン症候群、筋強直性ジストロフィー、脳の鉄沈着を伴う神経変性、ニーマン・ピック病Ｃ型、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン病、ピック病、脳炎後パーキンソン症候群、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、ＳＬＣ９Ａ６関連精神遅滞、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化のみの認知症、並びにグリア細胞球状封入体を伴う白質タウオパチー。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「処置」という用語は、疾患の進行を遅延し得るか、中断し得るか、阻止し得るか、若しくは停止するか又は症状を軽減し得る全てのプロセスを指すことが意図されているが、必ずしも全ての症状の完全な排除を示すものではない。本明細書で使用される場合、「予防」という用語は、疾患の発症を遅延し得るか、中断し得るか、阻止し得るか又は停止し得る全てのプロセスを指すことが意図されている。

【００５２】

本発明はまた、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症及びパーキンソン痴呆症候群、嗜銀顆粒病、慢性外傷性脳障害、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、第１７番染色体と関連する前頭側頭型認知症及びパーキンソニズム（ＭＡＰＴ変異に起因する）、前頭側頭葉変性症（一部の症例はＣ９ＯＲＦ７２変異に起因する）、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、グアドループ型パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィー、脳内鉄沈着を伴う神経変性症、ニーマン・ピック病Ｃ型、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン病、ピック病、脳炎後パーキンソニズム、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、ＳＬＣ９Ａ６関連精神遅滞、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、並びにグリア細胞球状封入体を伴う白質タウオパチーからなる群から選択される疾患又は病態の処置又は予防での使用のための一般式（Ｉ）による化合物、その立体異性形態、又はこれらの薬学的に許容される酸付加塩若しくは塩基付加塩にも関する。

【００５３】

本発明はまた、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症及びパーキンソン痴呆症候群、嗜銀顆粒病、慢性外傷性脳障害、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、第１７番染色体と関連する前頭側頭型認知症及びパーキンソニズム（ＭＡＰＴ変異に起因する）、前頭側頭葉変性症（一部の症例はＣ９ＯＲＦ７２変異に起因する）、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、グアドループ型パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィー、脳内鉄沈着を伴う神経変性症、ニーマン・ピック病Ｃ型、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン病、ピック病、脳炎後パーキンソニズム、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、ＳＬＣ９Ａ６関連精神遅滞、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化のみの認知症、並びにグリア細胞球状封入体を伴う白質タウオパチーからなる群から選択される疾患又は病態の処置、予防、改善、制御、又はリスクの低減での使用のための一般式（Ｉ）による化合物、その立体異性形態、又はこれらの薬学的に許容される酸付加塩若しくは塩基付加塩にも関する。

【００５４】

疾患若しくは病態は、特に、タウオパチーから選択され得、より特定すると、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、ダウン症候群、前頭側頭葉認知症、パーキンソニズム－１７を伴う前頭側頭型認知症、ピック病、大脳皮質基底核変性症、及び嗜銀顆粒病からなる

群から選択されるタウオパチーから選択され得るか、又は疾患若しくは病態は、特に、タウ病態を伴う神経変性疾患であり得、より特定すると、Ｃ９ＯＲＦ７２変異により引き起こされる筋萎縮性側索硬化症若しくは前頭側頭葉認知症から選択される神経変性疾患であり得る。

【００５５】

アルツハイマー病及びタウオパチー疾患における発症前状態

近年、米国（ＵＳ）国立老化研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｆｏｒ Ａｇｉｎｇ）及び国際ワーキンググループ（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ）は、発症前（無症候性）段階のＡＤをより明確に定義するためのガイドラインを提案した（Ｄｕｂｏｉｓ Ｂ，ｅｔ ａｌ．Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ．２０１４；１３：６１４－６２９；Ｓｐｅｒｌｉｎｇ，ＲＡ，ｅｔ ａｌ．Ａｌｚｈｅｉｍｅｒｓ Ｄｅｍｅｎｔ．２０１１；７：２８０－２９２）。仮説モデルは、Ａβの蓄積及びタウ凝集が、明白な臨床的障害が発現する何年も前に始まることを前提とする。アミロイド蓄積の上昇、タウ凝集、及びＡＤの発症の重要な危険因子は、年齢（即ち６５歳以上）、ＡＰＯＥ遺伝子型、及び家族歴である。臨床的に正常な７５歳より高齢の個体のおよそ３分の１は、アミロイド及びタウのＰＥＴ画像診断（タウについて現在あまり進んでいない）でＡβ又はタウの蓄積のエビデンスを示す。加えて、ＣＳＦ測定値においてＡベータレベルの減少が観察される一方、改変されていないタウ及びリン酸化されたタウのレベルは、ＣＳＦにおいて上昇している。類似の所見が大規模な剖検調査に見られ、早くも２０歳以下で脳内にタウ凝集体が検出されていることが示されている。アミロイド陽性（Ａβ＋）の臨床的に正常な個体は、一貫して他のバイオマーカーで「ＡＤ様中間形質」のエビデンスを示し、これには、機能的磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）と安静時機能的結合との両方における機能的ネットワーク活動の崩壊、フルオロデオキシグルコース^{18}Ｆ（ＦＤＧ）の代謝低下、皮質薄化、及び萎縮の加速が含まれる。時系列データを積み上げると、やはり、Ａβ＋の臨床的に正常な個体は、認知機能低下、並びに軽度認知障害（ＭＣＩ）及びＡＤ認知症への進行のリスクが増大していることが強く示されている。アルツハイマー病の科学界には、これらのＡβ＋の臨床的に正常な個体がＡＤ病理の連続体の初期段階を呈しているという意見の一致がある。そのため、Ａβの産生又はタウの凝集を減少させる治療剤の介入は、広範な神経変性が起こる前の病期で開始さされると、より有効になりそうであると主張されてきた。多くの製薬会社は、現在、前駆性ＡＤにおけるＢＡＣＥの阻害を試験中である。

【００５６】

バイオマーカー研究の発展の結果、現在では、最初の症状が発生する前の前臨床段階でのアルツハイマー病を特定することが可能である。前臨床アルツハイマー病に関する様々な問題（例えば定義及び用語、範囲、自然経過、進行のマーカー、及び無症候段階での疾患の検出の倫理的重大性）は全て、Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ＆Ｄｅｍｅｎｔｉａ １２（２０１６）２９２－３２３で概説されている。

【００５７】

前臨床アルツハイマー病又はタウオパチーにおいて、個体は、２つのカテゴリーで識別され得る。ＰＥＴスキャンでアミロイドベータ若しくはタウ凝集のエビデンスがあるか、又はＣＳＦ Ａベータ、タウ、及びリン酸タウに変化のある、認知が正常な個体は、「アルツハイマー病のリスク状態にある無症候性（ＡＲ－ＡＤ）」又は「タウオパチーの無症候状態」であると定義される。家族性アルツハイマー病の完全浸透性優性常染色体の変異を有する個体は、「症状が出る前のアルツハイマー病」を有すると言われる。タウタンパク質内の優性常染色体の変異は、同様に、多様な形態のタウオパチーに関して説明されている。

【００５８】

そのため、ある実施形態では、本発明は、発症前アルツハイマー病、前駆性アルツハイマー病、又はタウオパチーの様々な形態で観測されるタウ関連の神経変性のリスクの制御又は低減での使用するための一般式（Ｉ）による化合物、その立体異性形態、又はこれら

の薬学的に許容される酸付加塩若しくは塩基付加塩にも関する。

【００５９】

本明細書において上述したように、「処置」という用語は、必ずしも全症状の完全な排除を示すものではないが、上記の障害のいずれかの対症処置を指す場合もある。式（Ｉ）の化合物の有用性に鑑みて、本明細書において上述した疾患のいずれか１つに罹患している温血動物（例えばヒト）等の対象を処置する方法、又は本明細書において上述した疾患のいずれか１つに罹患している温血動物（例えばヒト）等の対象を予防する方法が提供される。

【００６０】

前記方法は、温血動物（例えばヒト）等の対象への、式（Ｉ）の化合物、その立体異性形態、これらの薬学的に許容される付加塩又は溶媒和物の予防上有効な量又は治療上有効な量の投与、即ち全身投与又は局所投与（好ましくは経口投与）を含む。

【００６１】

従って、本発明はまた、本明細書において上述した疾患のいずれかを予防する及び／又は処置する方法であって、必要とする対象に、本発明に係る化合物の予防上有効な量又は治療上有効な量を投与することを含む方法にも関する。

【００６２】

本発明はまた、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ加水分解酵素（ＯＧＡ）の活性を調節する方法であって、本発明に係る及び特許請求の範囲で定義される化合物又は本発明に係る及び特許請求の範囲で定義される医薬組成物の予防上有効な量又は治療上有効な量を、必要とする対象に投与することを含む方法にも関する。

【００６３】

処置方法は、１日当たり１～４回摂取する投薬計画で活性成分を投与することも含み得る。これらの処置方法では、本発明に係る化合物は、投与前に好ましくは製剤化される。本明細書において下記で説明するように、好適な医薬製剤は、公知であり且つ容易に入手可能な成分を使用して、既知の手順で調製される。

【００６４】

上述した障害のいずれか又はそれらの症状を処置するのに又は予防するのに好適であり得る本発明の化合物を、単独で投与し得るか、又は１種若しくは複数種の追加の治療剤と組み合わせて投与し得る。併用治療には、式（Ｉ）の化合物及び１種又は複数種の追加の治療剤を含む単一医薬投与製剤の投与、並びに式（Ｉ）の化合物及び各追加の治療剤（それ自体個別の医薬投与製剤中）の投与が含まれる。例えば、式（Ｉ）の化合物及び治療剤を錠剤若しくはカプセル剤等の単一経口投与組成物で一緒に患者に投与し得るか、又は各薬剤を個別の経口投与製剤で投与し得る。

【００６５】

当業者は、本明細書で言及されている疾患又は病態の別の命名法、疾病分類、及び分類体系に精通しているであろう。例えば、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｉｃ ＡｓｓｏｃｉａｔｉｏｎのＤｉａｇｎｏｓｔｉｃ＆Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｍｅｎｔａｌ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓの第５版（ＤＳＭ－５（商標））は、神経認知障害群（ＮＣＤ）（重度と軽度の両方）、特にアルツハイマー病に起因する神経認知障害等の用語を使用する。そのような用語は、当業者により、本明細書で言及されている疾患又は病態の一部の別の名称として使用され得る。

【００６６】

医薬組成物

本発明はまた、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ加水分解酵素（ＯＧＡ）の阻害が有益である疾患（例えば、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、パーキンソニズム－１７を伴う前頭側頭型認知症、ピック病、大脳皮質基底核変性症、嗜銀顆粒病、Ｃ９ＯＲＦ７２変異により引き起こされる筋萎縮性側索硬化症又は前頭側頭型認知症）を予防するための又は処置するための組成物であって、式（Ｉ）に係る化合物の治療上有効な量と、薬学的に許容される担体又は希釈剤を含む組成物も提供する。

【００６７】
活性成分を単独で投与することが可能であるが、活性成分を医薬組成物として提供することが好ましい。従って、本発明は、本発明に係る化合物を、薬学的に許容される担体又は希釈剤と共に含む医薬組成物をさらに提供する。担体又は希釈剤は、組成物の他の成分と適合し、そのレシピエントに有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。

【００６８】
本発明の医薬組成物を、薬学の技術分野において公知の任意の方法により調製し得る。治療上有効な量の特定の化合物は、活性成分として、塩基形態又は付加塩形態において、薬学的に許容される担体と組み合わされて密接な混合物にされるが、これは、投与に所望される製剤の形態に応じて多様な形態をとり得る。これらの医薬組成物は、好ましくは、経口投与、経皮投与、若しくは非経口投与等の全身投与；又は吸入、鼻腔スプレー、点眼剤によるか又はクリーム、ゲル、若しくはシャンプー等による局所投与に好適な単位剤形であることが望ましい。例えば、経口剤形での組成物の調製では、通常の医薬媒体のいずれかを使用し得、例えば懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、及び液剤等の経口液体製剤の場合には、水、グリコール、油、及びアルコール、並びに同類のものを使用し得；又は散剤、丸剤、カプセル剤、及び錠剤の場合には、固体担体（例えば、デンプン、糖、カオリン、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、及び同類のもの）を使用し得る。錠剤及びカプセル剤は、その投与が容易であるために、最も有利な経口単位剤形であり、その場合には、固体医薬担体が当然使用される。非経口組成物の場合には、担体は、通常、滅菌水を少なくとも大部分含むことになるが、例えば溶解性を促進する他の成分が含まれ得る。例えば、注射用溶液であって、担体が、生理食塩水、グルコース溶液、又は生理食塩水とグルコース溶液との混合物を含む、注射用溶液を調製し得る。注射用懸濁剤も調製し得、その場合には、適切な液体担体、懸濁化剤、及び同類のものが使用され得る。経皮投与に好適な組成物では、担体は、皮膚に重大な有害作用を引き起こさない任意の性質の少量の好適な添加剤と任意選択的に組み合わせて、浸透促進剤及び／又は好適な湿潤剤を任意選択的に含む。前記添加剤は、皮膚への投与を容易にし得、及び／又は所望の組成物の調製に役立ち得る。これらの組成物を、様々な方法で（例えば、経皮貼付剤、スポットオン製剤、又は軟膏剤として）投与し得る。

【００６９】
投与及び投与量を均一を容易にするために、上述の医薬組成物を単位剤形で製剤化することが特に有利である。単位剤形は、本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、単位投与量として好適な、物理的に別々の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と共に、所望の治療効果を生じるように算出された所定量の活性成分を含む。そのような単位剤形の例としては、錠剤（割線入り錠剤又はコーティング錠を含む）、カプセル剤、丸剤、分包散剤、カシェ剤、注射用溶液又は注射用懸濁剤、小さじ量、大さじ量、及び同類のもの、並びにそれらを分割して複合化したものがある。

【００７０】
正確な投与量及び投与頻度は、当業者に公知であるように、使用される式（Ｉ）の特定の化合物、処置される特定の病態、処置される病態の重症度、特定の患者の年齢、体重、性別、障害の程度、及び全身の健康状態、並びにその個体が摂取している可能性がある他の医薬によって異なる。さらに、前記有効１日量が、処置対象の応答に応じて、及び／又は本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて、減少され得るか又は増加され得ることは明らかである。

【００７１】
投与方法に応じて、本医薬組成物は、０．０５～９９重量％の、好ましくは０．１～７０重量％の、より好ましくは０．１～５０重量％の活性成分と、１～９９．９５重量％の、好ましくは３０～９９．９重量％の、より好ましくは５０～９９．９重量％の薬学的に許容される担体と含むことになり、パーセンテージは全て、この組成物の全重量に基づく。

【００７２】
本化合物を、経口投与、経皮投与、若しくは非経口投与等の全身投与；又は吸入、鼻腔スプレー、点眼剤を介したもの、又はクリーム、ゲル、シャンプー、若しくは同類ものを介したもの等の局所投与のために使用し得る。本化合物を、好ましくは経口投与する。正確な投与量及び投与頻度は、当業者に公知であるように、使用される式（Ｉ）に係る特定の化合物、処置される特定の病態、処置される病態の重症度、特定の患者の年齢、体重、性別、障害の程度、及び全身の健康状態、並びにその個体が摂取している可能性がある他の医薬によって異なる。さらに、前記有効１日量が、処置対象の応答に応じて、及び／又は本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて、減少され得るか又は増加され得ることは明らかである。

【００７３】
単回剤形を製造するために担体材料と組み合わされ得る式（Ｉ）の化合物の量は、処置される疾患、哺乳動物種、及び特定の投与方式に応じて変動するであろう。しかし、一般的な指針として、本発明の化合物についての好適な単位用量は、例えば、好ましくは０．１ｍｇ～約１０００ｍｇの活性化合物を含み得る。好ましい単位用量は、１ｍｇ～約５００ｍｇである。より好ましい単位用量は、１ｍｇ～約３００ｍｇである。より一層好ましい単位用量は、１ｍｇ～約１００ｍｇである。そのような単位用量を、７０ｋｇの成人の総投与量が、１回の投与につき対象の体重１ｋｇ当たり０．００１～約１５ｍｇの範囲になるように、１日に１回超投与し得、例えば、１日に２回、３回、４回、５回、又は６回投与し得るが、好ましくは１日に１回又は２回投与し得る。好ましい投与量は、１回の投与につき対象の体重１ｋｇ当たり０．０１～約１．５ｍｇであり、そのような療法は、数週間又は数ヶ月間にわたる可能性があり、場合により数年間にわたる可能性がある。しかし、当業者によく理解されているように、任意の特定の患者に対する特定の用量レベルは、使用する特定の化合物の活性、処置される個体の年齢、体重、全身の健康状態、性別、及び食事、投与時間及び投与経路、排泄率；以前投与された他の薬物、並びに治療を受ける特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存することが理解されるであろう。

【００７４】
典型的な投与量は、１日１回若しくは１日複数回服用される１つの１ｍｇ～約１００ｍｇ錠剤若しくは１ｍｇ～約３００ｍｇであり得るか、又は１日１回服用され且つ比較的高含有量の活性成分を含む１つの徐放性カプセル剤若しくは錠剤であり得る。徐放効果を、異なるｐＨ値で溶解するカプセル材料により、浸透圧で徐々に放出するカプセルにより、又は他の既知の任意の放出制御手段により得ることができる。

【００７５】
当業者に明らかであるように、これらの範囲外の投与量を使用することが必要となる場合があり得る。さらに、臨床医又は処置医は、個々の患者の応答と共に治療を開始する、中断する、調整する、又は終了する方法及び時点を知っているであろうことにも留意されたい。

【００７６】
本発明はまた、本発明に係る化合物、「リーフレット」とも呼ばれる処方情報、ブリスターパッケージ又はボトル、及び容器を含むキットも提供する。さらに、本発明は、本発明に係る医薬組成物、「リーフレット」とも呼ばれる処方情報、ブリスターパッケージ又はボトル、及び容器を含むキットを提供する。処方情報には、本発明に係る化合物又は医薬組成物の投与に関する患者への助言又は指示が好ましくは含まれる。特に、処方情報には、必要とする対象におけるタウオパチーの予防及び／又は処置のために本発明に係る化合物又は医薬組成物がどのように使用されるべきかについて、前記本発明に係る化合物又は医薬組成物の投与に関する患者への助言又は指示が含められる。そのため、ある実施形態では、本発明は、式（Ｉ）の化合物若しくはその立体異性体、又はこれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又は前記化合物を含む医薬組成物と、タウオパチーを予防するか又は処置するための指示書とを含むキットオブパーツを提供する。本明細書で言及されるキットは、特に、市販に好適な医薬パッケージであり得る。

【００７７】
上記で提供される組成物、方法、及びキットに関して、当業者は、それぞれでの使用に好ましい化合物が上記で好ましいと記載されている化合物であることを理解するであろう。この組成物、方法、及びキットに関してさらに一層好ましい化合物は、下記の非限定的な実施例で提供される化合物である。
【実施例】
【００７８】
実験の部
以下、用語「ｍ．ｐ．」は融点を意味し、「ｍｉｎ」は分を意味し、「ＡｃＯＨ」は酢酸を意味し、「ａｑ．」は水性を意味し、「ＤＩＢＡＬ」は水素化ジイソブチルアルミニウムを意味し、「ｒ．ｍ．」は反応混合物を意味し、「ｒ．ｔ．」又は「ＲＴ」は室温を意味し、「ｒａｃ」又は「ＲＳ」はラセミを意味し、「ｓａｔ．」は飽和を意味し、「ＳＦＣ」は超臨界流体クロマトグラフィーを意味し、「ＳＦＣ－ＭＳ」は超臨界流体クロマトグラフィー／質量分析を意味し、「ＬＣ－ＭＳ」は液体クロマトグラフィー／質量分析を意味し、「ＨＯＢｔ」は１－ヒドロキシベンゾトリアゾールを意味し、「ＨＰＬＣ」は高速液体クロマトグラフィーを意味し、「ＮＰ」は順相を意味し、「ＲＰ」は逆相を意味し、「Ｒｔ」は保持時間（分）を意味し、「［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$」は化合物の遊離塩基のプロトン化質量を意味し、「ｗｔ」は重量を意味し、「ＴＨＦ」はテトラヒドロフランを意味し、「ＥｔＯＡｃ」は酢酸エチルを意味し、「ＤＣＥ」はジクロロエタンを意味し、「ＤＣＭ」はジクロロメタンを意味し、「ＤＭＥ」は１，２－ジメトキシエタンを意味し、「ＤＭＦ」はジメチルホルムアミドを意味し、「ＤＩＰＥＡ」はＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを意味し、「ＥＤＣ」はエチルカルボジイミドを意味し、「Et_2O」はジエチルエーテルを意味し、「ＭｅＯＨ」はメタノールを意味し、「ＭｅＣＮ」はアセトニトリルを意味し、「ＭＷ」はマイクロ波を意味し、「ｏｒｇ．」は有機を意味し、「ｓｏｌ．」は溶液を意味し、「Ｂｏｃ」はｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを意味し、「ＴＬＣ」は薄層クロマトグラフィーを意味し、「Ｐｄ／Ｃ」はパラジウム炭素を意味し、「ＥｔＯＨ」はエタノールを意味し、「ＤＩＰＥ」はジイソプロピルエーテルを意味し、「Ｔ３Ｐ」はプロピルホスホン酸無水物溶液、「$Pd(OAc)_2$」は酢酸パラジウム（ＩＩ）を意味し、「Pd_2dba_3」はトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）を意味し、「$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）」は１，１’－［ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）を意味し、「$Pd(PPh_3)_4$」はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）を意味し、「キサントホス」は４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテンを意味し、「ＨＢＴＵ」はＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファートを意味し、「ｉ－ＰｒＯＨ」はイソプロピルアルコールを意味する。
【００７９】
マイクロ波補助反応を、シングルモード式反応器：Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ（商標）Ｓｉｘｔｙ　ＥＸＰマイクロ波反応器（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＡＢ）又はマルチモード式反応器：ＭｉｃｒｏＳＹＮＴＨ　Ｌａｂｓｔａｔｉｏｎ（Ｍｉｌｅｓｔｏｎｅ，Ｉｎｃ．）で実施した。
【００８０】
薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）を、試薬級溶媒を使用してシリカゲル６０　Ｆ２５４プレート（Ｍｅｒｃｋ）で実行した。オープンカラムクロマトグラフィーを、標準的な技術を使用して、シリカゲル、粒径６０Å、メッシュ＝２３０～４００（Ｍｅｒｃｋ）で実施した。
【００８１】
自動フラッシュカラムクロマトグラフィーを、下記の様々なフラッシュシステムで、不規則なシリカゲル、粒径１５～４０μｍ（順相ディスポーザブルフラッシュカラム）により、接続の準備ができているカートリッジを使用して実施した：Ａｒｍｅｎ　Ｉｎｓｔｒ

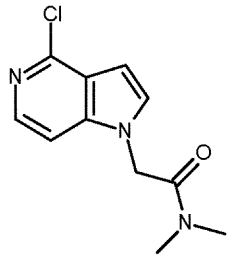
ｕｍｅｎｔのＳＰＯＴシステム若しくはＬＡＦＬＡＳＨシステム、又はＩｎｔｅｒｃｈｉｍのＰｕｒｉＦｌａｓｈ（登録商標）４３０ｅｖｏシステム、又はＡｇｉｌｅｎｔの９７１－ＦＰシステム、又はＢｉｏｔａｇｅのＩｓｏｌｅｒａ　１ＳＶシステム。

【００８２】

中間体の調製

中間体１の調製

【化１６】



I-1

０℃の４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（［６０２９０－２１－３］、４．７４ｇ、３１．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７２．１６ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（６０％鉱油分散液、１．７４ｇ、４３．４９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をｒｔに温め、３０ｍｉｎ間撹拌した。次いで、反応混合物を０℃に冷却し、２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（［２６７５－８９－０］、３．８３ｍＬ、３７．２８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をｒｔに２時間加温した。$NaHCO_3$ ｓａｔ．ｓｏｌ．を添加し、有機層をＥｔＯＡｃで抽出し、次いで、水及び塩水で洗浄し、次いで、$MgSO_4$で乾燥し、溶媒を除去した。

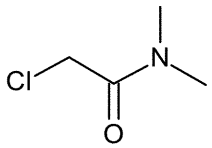
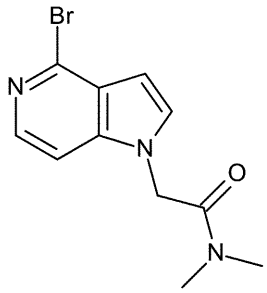
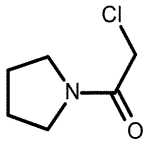
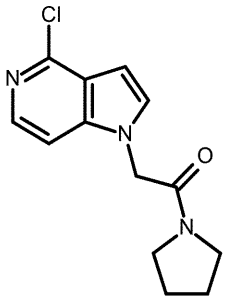
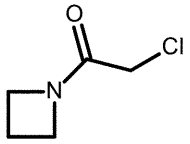
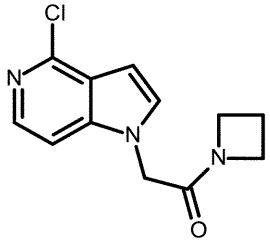
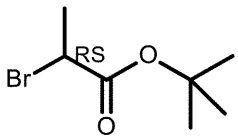
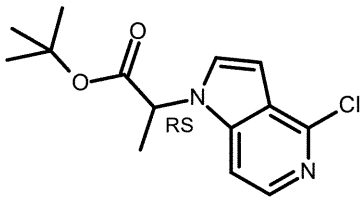
残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　８０／２０～０／１００）により精製して、Ｉ－１（６．３４ｇ、収率６８％）を白色固体として得た。

【００８３】

以下の中間体を、４－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（［１０００３４２－６８－６］）又は４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（［６０２９０－２１－３］）と示した試薬とから同様の方法で調製した。

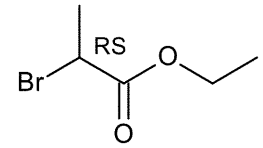
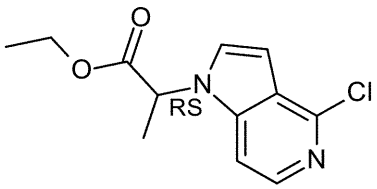
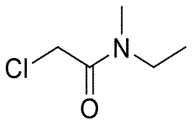
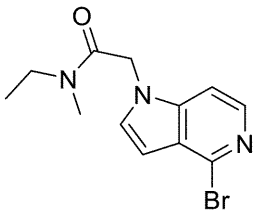
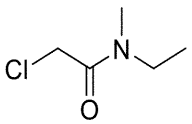
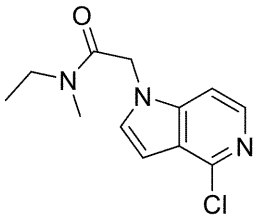
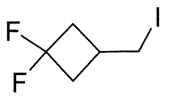
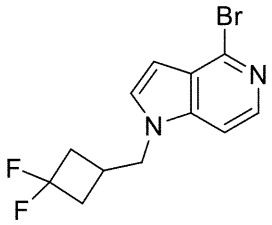
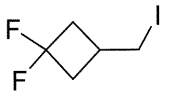
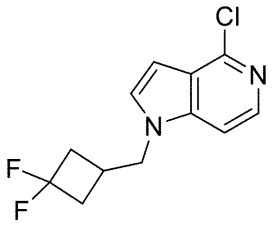
【００８４】

【表１】

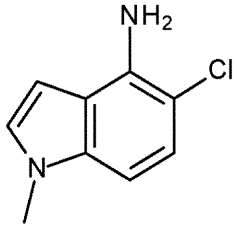
試薬	中間体
 [2675-89-0]	 I-2
 [20266-00-6]	 I-3
 [63177-41-3]	 I-4
 [5292-43-3]	 I-5

【００８５】

【表２】

試薬	中間体
 [535-11-5]	 I-6
 [2746-07-8]	 **I-45**
	 **I-46**
 [1434142-22-9]	 **I-47**
 [1434142-22-9]	 **I-48**

【００８６】
中間体７の調製
【化１７】



１－メチル－１Ｈ－インドール－４－アミン（［８５６９６－９５－３］、４８１ｍｇ

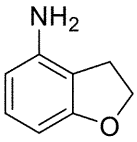
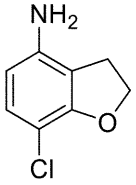
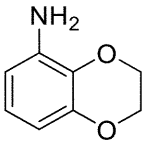
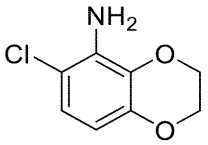
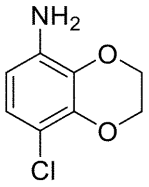
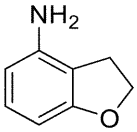
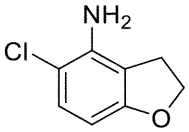
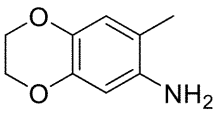
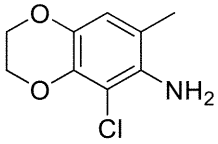
、３．２９ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（９．６２ｍＬ）中混合物に、Ｎ－クロロスクシンイミド（４６１．３２ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加え、反応混合物を０℃で３０ｍｉｎ間、次いで、ｒｔで３０ｍｉｎ間撹拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；溶離剤：ＤＣＭ／ヘプタン（３０／７０～８０／２０））により精製した。所望の画分を濃縮して、Ｉ－７（２４０ｍｇ、４０％）を得た。

【００８７】

以下の中間体を、示した出発物質から、Ｉ－７について記載したのと同様の方法で調製した。

【００８８】

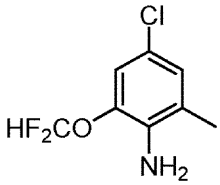
【表３】

出発物質	中間体
 [61090-37-7]	 **I-49**
 [16081-45-1]	 **I-50a**  **I-50b**
 [61090-37-7]	 **I-51**
 [59820-84-7]	 **I-52**

【００８９】

中間体Ｉ－５３の調製

【化１８】



I-53

Ｎ－クロロスクシンイミド（４００ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）を、２－（ジフルオロメトキシ）－６－メチルアニリン［１３９９０９－６６－３］（５２０ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（９．５ｍＬ）溶液に添加した。この反応混合物を６６℃で１時間撹拌し、水に注いだ。水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥

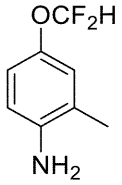
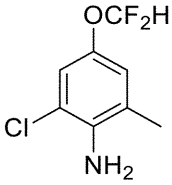
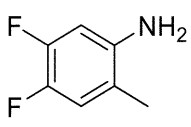
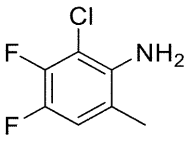
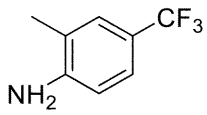
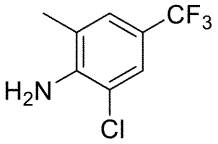
し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、０％から３５％への勾配）により精製して、Ｉ－５３（４７６ｍｇ、８０％）を得た。

【００９０】

以下の中間体を、示した出発物質から、Ｉ－５３について記載したのと同様の方法で調製した。

【００９１】

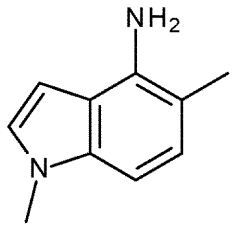
【表４】

出発物質	中間体
 [37211-57-9]	 **I-54**
 [875664-57-6]	 **I-55**
 [67169-22-6]	 **I-56**

【００９２】

中間体８の調製

【化１９】



注意　乾燥したガラス器具を使用し、窒素雰囲気下で反応を行う。

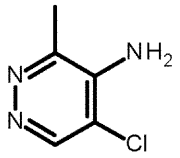
Ｉ－７（２２１ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、メチル亜鉛クロリド（［５１５８－４６－３］、１．２２ｍＬ、２Ｍ、２．４５ｍｍｏｌ）及びビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（［５３１９９－３１－８］、９３．７９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）中混合物をｒｔで２時間撹拌し、次いで、６０℃で４８時間撹拌した。

次いで、NH_4Cl飽和ｓａｔ．ｓｏｌ．で反応を停止させ、水層になるまで蒸発させ、これをＤＣＭで抽出し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；溶離液：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　１００／０～９０／１０）により精製した。所望の画分を濃縮して、Ｉ－８（４２ｍｇ、２１％）を白色固体として得た。

【００９３】

中間体９の調製

【化２０】

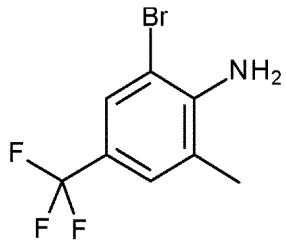


３，５－ジクロロピリダジン－４－アミン（［５３１８０－７６－０］、１００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、トリメチルボロキシン（［８２３－９６－１］、３０．６２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3ｓａｔ．ｓｏｌ．（１２．５ｍＬ）のＤＭＥ（２．５ｍＬ）中混合物を窒素で脱気した。Ｐｄ（PPh_3）$_4$（４２．２８ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を添加し、ｒｍを再び脱気した。次いで、反応混合物を撹拌し、窒素雰囲気下、１６０℃で４時間、圧力管中で加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を水／ＤＣＭに取り、有機相を分離し、$MgSO_4$で乾燥し、再び蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；溶離液：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１００／０～９２／８）により精製した。所望の画分を蒸発させて、Ｉ－９（３３ｍｇ、収率３７．６９％）を白色固体として得た。

【００９４】

中間体１０の調製

【化２１】

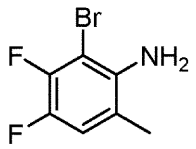


２－メチル－４－（トリフルオロメチル）アニリン（［６７１６９－２２－６］、５ｇ、２８．５５ｍｍｏｌ）、ＫＢｒ（１．０２ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）及びモリブデン酸六アンモニウム（［１２０２７－６７－７］、８３．０６ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）のＨＯＡｃ（２５．７２ｍＬ、４４９．６６ｍｍｏｌ）懸濁液に、ｒｔで（Ｅａｓｙｍａｘ（商標）において）、過ホウ酸ナトリウム四水和物（［７６３２－０４－４］、１．２１ｇ、７．８４ｍｍｏｌ）を添加した。追加のＫＢｒ（１．０２ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）、モリブデン酸六アンモニウム（８３．０６ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）及び過ホウ酸ナトリウム四水和物（１．２１ｇ、７．８４ｍｍｏｌ）を１０分毎に分割して添加し（３×）、１時間後、反応物をＫＢｒ（１．０２ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）、モリブデン酸六アンモニウム（８３．０６ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）及び過ホウ酸ナトリウム四水和物（１．２１ｇ、７．８４ｍｍｏｌ）の最終部分で処理した。１時間後、混合物を水に注ぎ、固体重炭酸ナトリウムで中和し、ジエチルエーテルで抽出し、水、次いで、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、Ｉ－１０（７．１ｇ、９８％）を褐色油状物として得た。

【００９５】

中間体Ｉ－５７の調製

【化２２】



I-57

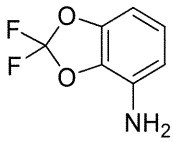
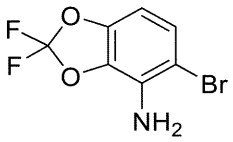
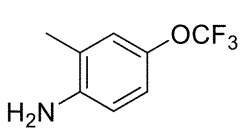
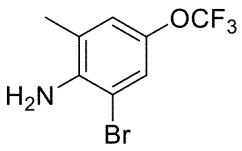
Ｎ－ブロモスクシンイミド（３．２６ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、４，５－ジフルオロ－２－メチルアニリン［８７５６６４－５７－６］（２．５０ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２１．３ｍＬ）溶液に０℃で滴下した。反応混合物をゆっくりと室温に温め、１５ｍｉｎ間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ出し、Et_2Oで抽出し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から７０：３０への勾配）により精製して、Ｉ－５７（１．８ｇ、４６％）を褐色固体として得た。

【００９６】

以下の中間体を、示した出発物質から、Ｉ－５７について記載したのと同様の方法で調製した。

【００９７】

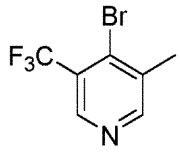
【表５】

出発物質	中間体
 [106876-54-4]	 I-58
 [86256-59-9]	 I-59

【００９８】

中間体Ｉ－６０の調製

【化２３】



I-60

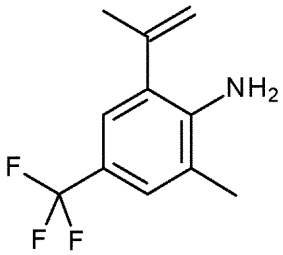
３－ブロモ－４－メチルピリジン（３００ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）を$CHCl_3$（９．８ｍＬ）及びH_2O（３ｍＬ）の混合物に溶解した溶液に、スルフィン酸亜鉛（１．０ｇ、３．００ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、この反応混合物を激しく撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシド（純度７０％、０．７２ｍｌ、５．２３ｍｍｏｌ）を滴下し、反応混合物を５０℃で４８時間撹拌した。追加量のスルフィン酸亜鉛（１．００ｇ、３．００ミリモル）を加え、反応混合物を５０℃でさらに２４時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、ｐＨ＝７になるまで$NaHCO_3$／ＥＤＴＡの飽和溶液を添加した。溶液をＤＣＭで希釈し、ＥＤＴＡ二ナトリウム塩／$NaHCO_3$溶液で洗浄した。水層をＤＣＭで抽出

し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ）により精製して、Ｉ－６０（１６５ｍｇ、３４％、純度８８％）を白色固体として得た。

【００９９】

中間体１１の調製

【化２４】



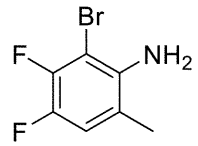
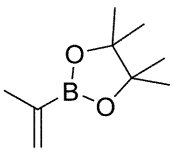
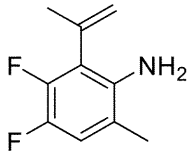
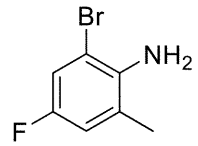
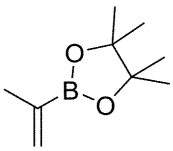
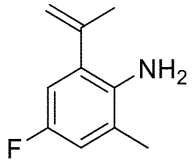
Ｉ－１０（４ｇ、１５．７４ｍｍｏｌ）、イソプレンボロン酸ピナコールエステル（[１２６７２６－６２－３]、２９１０．４３ｍｇ、１７．３２ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（１０９１．６７ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）のK_2CO_3 sat. sol.（０．５ｍＬ）及びＤＭＥ（６４．５５ｍＬ）中混合物を撹拌し、窒素雰囲気下、１２０℃で９０分間、圧力管中で加熱した。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣を水／ＤＣＭに取り、有機相を分離し、$MgSO_4$で乾燥し、再び蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；溶離液：ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００／０から５０／５０への勾配）により精製した。純粋な画分を蒸発させて、Ｉ－１１（２．１９ｇ、６５％）を褐色油状物として得た。

【０１００】

以下の中間体を、示した出発物質及び試薬から、Ｉ－１１について記載したのと同様の方法で調製した。

【０１０１】

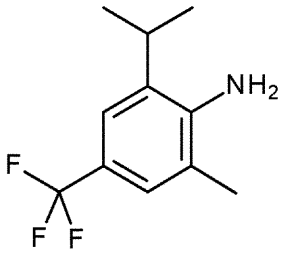
【表６】

出発物質	試薬	中間体
 **I-57**	 [126726-62-3]	 **I-61**
 [202865-77-8]	 [126726-62-3]	 **I-62**

【０１０２】

中間体１２の調製

【化２５】



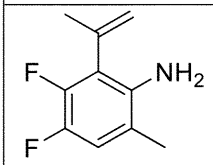
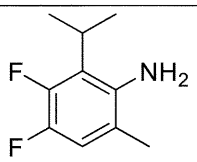
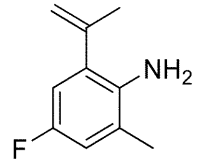
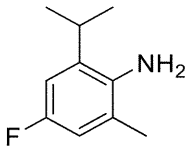
Ｉ－１１（２．１９ｇ、１０．１８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ（１０％、１０８２．９ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２６６．３７ｍＬ）中混合物をｒｔで２時間水素化した。触媒を濾過し、濾液を蒸発させて、Ｉ－１２（２．２ｇ、収率９９．５２％）を褐色油状物として得た。

【０１０３】

以下の中間体を、示した出発物質及び試薬から、Ｉ－１２について記載したのと同様の方法で調製した。

【０１０４】

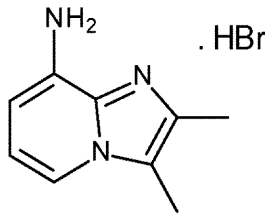
【表７】

出発物質	中間体
 **I-61**	 **I-63**
 **I-62**	 **I-64**

【０１０５】

中間体１３の調製

【化２６】

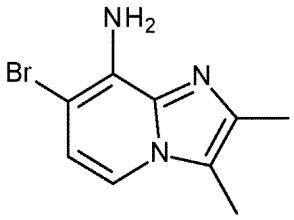


２，３－ピリジンジアミン（１１２ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）及び３－ブロモ－２－ブタノン（１９０ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１．８５Ｌ）溶液をN_2下で２２時間還流した。次いで、反応混合物をｒｔに冷却し、固体を濾過し、ＥｔＯＨ（約２００ｍＬ）で洗浄し、Et_2Oから再結晶させ、真空中で乾燥させて、Ｉ－１３（９２．３ｇ、３７％）を得た。

【０１０６】

中間体１４の調製

【化２７】

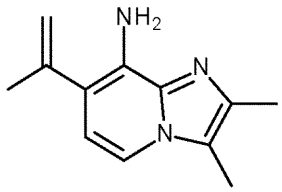


Ｉ－１３（３６．３ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及び無水ＮａＯＡｃ（５．５６ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の５０℃のＡｃＯＨ（１００ｍＬ）溶液に、Br_2（２４．２１ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（１２０ｍＬ）溶液を１．５時間かけて添加し、混合物を５０℃で一晩撹拌した。次いで、混合物をｒｔに冷却し、Et_2O（１．５Ｌ）を添加し、得られた固体を濾過し、Et_2Oで洗浄した。この固体をＮａＯＨ（３Ｎ、１．３Ｌ）に添加し、ｒｔで２０ｍｉｎ間撹拌し、次いで、水層をＤＣＭ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカ；溶離液　ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ＮＨ３）　１００～９８／２）によって精製した。得られた固体をＤＣＭでトリチュレートしてＩ－１４（２０ｇ、５６％）を得た

【０１０７】

中間体１５の調製

【化２８】



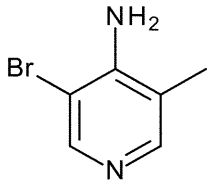
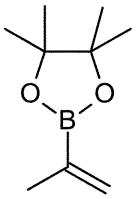
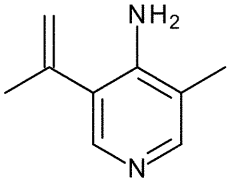
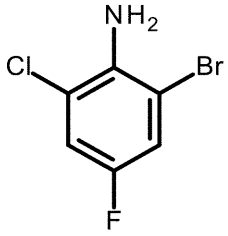
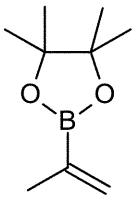
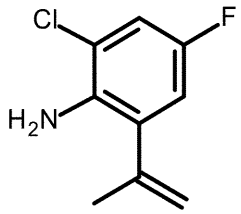
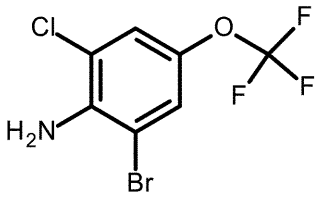
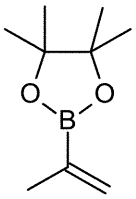
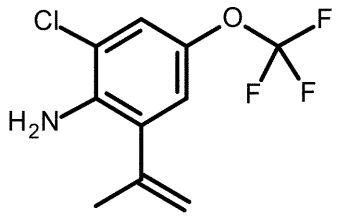
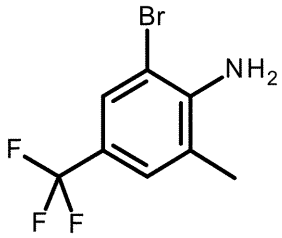
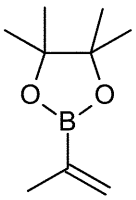
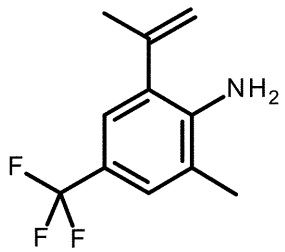
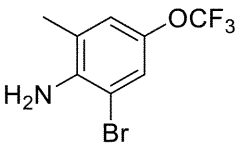
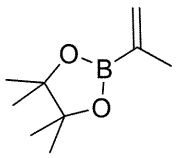
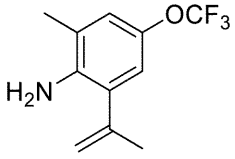
Ｉ－１４（１０００ｍｇ、４．１６５ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）及び$NaHCO_3$ａｑ．ｓｏｌｎ．（１０ｍＬ）溶液に、４，４，５，５－テトラメチル－２－（１－メチルエテニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（［１２６７２６－６２－３］、８３９．８６ｍｇ、４．９９８ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（４８１．２８８ｍｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）ｍＬを添加し、次いで、ＭＷを用いて１５０℃で１０分間、反応物を加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃを用いて希釈し、塩水で洗浄し、有機画分を$MgSO_4$で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ／（NH_3のＭｅＯＨ溶液））、１００／０から９７／３への勾配）により精製して、Ｉ－１５（７５０ｍｇ、収率８９．４７％）を得た。

【０１０８】

以下の中間体を、示した出発物質及び試薬から、Ｉ－１５について記載したのと同様の方法で調製した。

【０１０９】

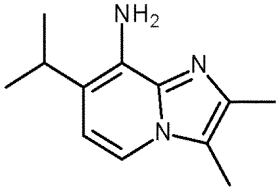
【表８】

出発物質	試薬	中間体
 [97944-43-9] (1000 mg, 5.346 mmol)	 [126726-62-3]	 I-16 (650 mg, 82%)
 [201849-14-1] (350 mg, 1.559 mmol)	 [126726-62-3]	 I-17 (135.7mg, 47%)
 [1228108-74-4] (485mg, 167 mmol)	 [126726-62-3]	 I-18 (62.7mg, 14.9%)
 [1100212-65-4]	 [126726-62-3]	 I-19 (2.19g, 64%)
 **I-59**	 [126726-62-3]	 **I-65**

【０１１０】

中間体２０の調製

【化２９】



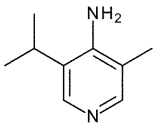
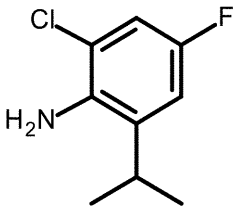
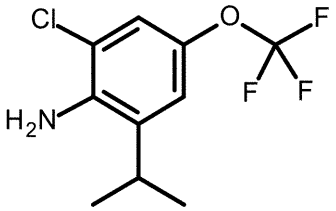
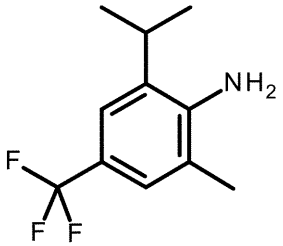
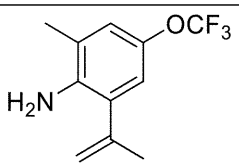
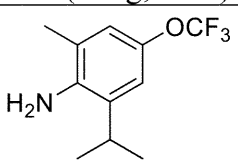
Ｉ－１５（７５０ｍｇ、３．７２６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１０％、３９６５．５４５ｍｇ、３．７３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を水素雰囲気下で２時間撹拌した。反応混合物を珪藻土で濾過し、減圧濃縮した。粗混合物をカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ／（NH_3のＭｅＯＨ溶液）、１００／０から９７／３への勾配）により精製して、Ｉ－２０（６８０ｍｇ、９０％）を得た。

【０１１１】

以下の中間体を、示した出発物質及び試薬から、Ｉ－２０について記載したのと同様の方法で調製した。

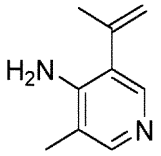
【０１１２】

【表９】

出発物質	中間体
I-16	 I-21 (900 mg, 89%)
I-17	 I-22 (77.2 mg, 56%)
I-18	 I-23 (52.5 mg, 83%)
I-19	 I-24 (2.2 g, 99%)
 **I-65**	 **I-66**

【０１１３】

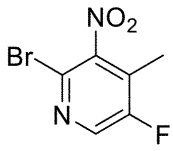
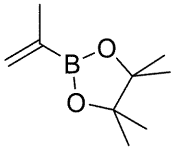
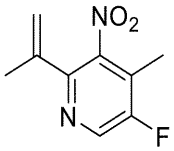
中間体Ｉ－６７の調製
【化３０】



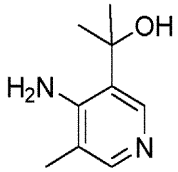
I-67

３－ブロモ－５－メチルピリジン－４－アミン（５．００ｇ、２７ｍｍｏｌ）、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル（６．７０ｇ、４０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３．２０ｇ、２．７０ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）、及びＮａＨＣＯ$_3$（ｓａｔ．ａｑ．、５０ｍＬ）の混合物を１６時間還流させながら撹拌した。次いで、懸濁液を冷却し、透明な相分離に達するまで水及びＤＣＭで希釈した。水相をＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、移動相　勾配：０～３％７Ｎ ＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製した。残渣を別の画分（１．５ｇ）と合わせ、ｉ－ＰｒＯＨ（２０ｍＬ）に溶解した。この混合物をＨＣｌ（６Ｍ　ｉ－ＰｒＯＨ溶液、９ｍＬ、５４ｍｍｏｌ）で処理し、週末にかけて撹拌した。混合物を氷冷し、生成物を濾過によって集めて、Ｉ－６７（４．５ｇ、７６％）を白色固体として得た。

【０１１４】
以下の中間体を、示した出発物質及び試薬から、Ｉ－６７について記載したのと同様の方法で調製した。
【０１１５】
【表１０】

出発物質	試薬	中間体
 [97944-43-9]	 [126726-62-3]	 **I-68**

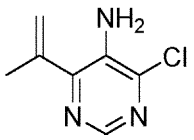
【０１１６】
中間体Ｉ－６９の調製
【化３１】



I-69

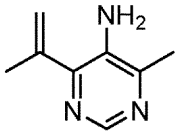
Ｉ－６７（１．５ｇ、８．１２ｍｍｏｌ）を１０℃に冷却し、Ｈ$_2$ＳＯ$_4$（３．４２ｍＬ、５０％水溶液）を撹拌しながら１０ｍｉｎ間かけて滴下した。反応混合物を週末にかけて０℃で撹拌した。反応混合物をＮａＯＨ（１００ｍＬ）の氷冷溶液に添加し、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$を添加した。水相をＣＨＣｌ$_3$で抽出した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をＥｔ$_2$Ｏと共に撹拌した。得られた固体を濾別し、　℃で乾燥して、Ｉ－６９（４４９ｍｇ、３３％）を得た。

【０１１７】
中間体Ｉ－７０の調製
【化３２】



I-70

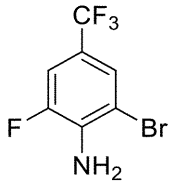
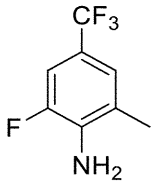
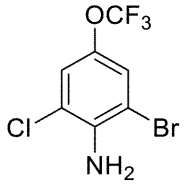
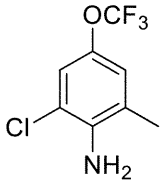
密閉管に、５－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン［５４１３－８５－４］（１．５０ｇ、９．１５ｍｍｏｌ）、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル（１．７２ｍＬ、９．１５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１．０９ｇ、９．２４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（２２ｍＬ）、及びＮａＨＣＯ$_3$（ｓａｔ．、ａｑ．、２２ｍＬ）を入れた。反応混合物を還流下で１６時間撹拌し、室温に冷却し、透明な相分離まで水及びＤＣＭで希釈した。水相をＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、減圧下で濃縮してＩ－７０を得、これをそのまま次の工程で使用した。
【０１１８】
中間体Ｉ－７１の調製
【化３３】



I-71

Ｉ－７０の１，４－ジオキサン（１６．３ｍＬ）懸濁液に、トリメチルボロキシン（３．７ｍＬ、２６．５ｍｍｏｌ）を添加した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３２４ｍｇ、４４２μｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（３．６７ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をＮ$_2$でパージした。反応混合物を９０℃で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗混合物を、分取ＨＰＬＣ（固定相：ＲＰ　Ｖｙｄａｃ　Ｄｅｎａｌｉ　Ｃ１８－１０μｍ、２００ｇ、内径５ｃｍ、移動相：０．２５％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$水溶液、ＭｅＯＨ）により精製して、Ｉ－７１（６１２ｍｇ、２工程で４９％）を得た。
【０１１９】
以下の中間体を、示した出発物質から、Ｉ－７１について記載したのと同様の方法で調製した。
【０１２０】

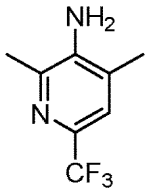
【表１１】

出発物質	中間体
 [1034325-63-7]	 **I-72**
 [1228108-74-4]	 **I-73**

【０１２１】

中間体Ｉ－７４の調製

【化３４】



I-74

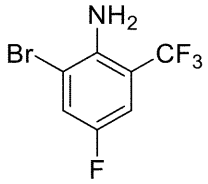
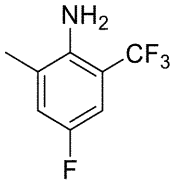
２，４－ジブロモ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－アミン［１２１４３６５－６７－９］（９００ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（７．２ｍＬ）及び水（０．９ｍＬ）の混合物に溶解した。トリメチルボロキシン（１．１３ｍＬ、８．０７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｄｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（２０６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．１７ｇ、８．４７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をマイクロ波照射下、１４０℃で１時間加熱した。混合物を別の画分（０．３１ｍｍｏｌ）と合わせ、水及びＥｔＯＡｃで希釈した。水層を抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ）により精製して、Ｉ－７４（４２４ｍｇ、７２％）を得た

【０１２２】

以下の中間体を、示した出発物質及び試薬から、Ｉ－７４について記載したのと同様の方法で調製した。

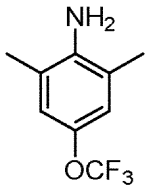
【０１２３】

【表１２】

出発物質	中間体
 [875664-27-0]	 **I-75**

【０１２４】

中間体Ｉ－７６の調製
【化３５】

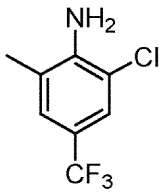


I-76

２，６－ジブロモ－４－（トリフルオロメトキシ）アニリン［８８１４９－４９－９］（１．００ｇ、２．９９ｍｍｏｌ）、トリメチルボロキシン（０．９３ｍＬ、６．５５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２０７ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（１．２４ｇ、８．９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１．５６ｍＬ）中混合物を１３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水及びＤＣＭで希釈した。層を分離し、有機相を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から７０：３０への勾配）により精製して、Ｉ－７６（２２０ｍｇ、３６％）を得た。

【０１２５】

中間体Ｉ－７７の調製
【化３６】

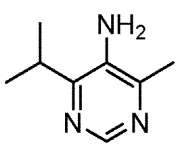


I-77

密閉管に、２－ブロモ－６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）アニリン［１０９９１９－２６－８］（１．００ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）、トリメチルボロキシン（０．６１ｍＬ、４．３７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．４３ｇ、３６８μｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（８．６ｍＬ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１．００ｇ、７．２９ｍｍｏｌ）及び水（１．３２ｍＬ）を入れた。反応混合物を９０℃で一晩撹拌し、１２０℃でさらに２時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、透明な相分離まで水及びＤＣＭで希釈した。水相をＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から９０：１０への勾配）により精製して、Ｉ－７７（３７６ｍｇ、４９％）を得た。

【０１２６】

中間体Ｉ－７８の調製
【化３７】



I-78

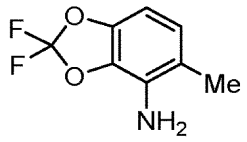
Ｉ－７１（６１２ｍｇ、４．１０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２５ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ

（５％、１７５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をH_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、Ｉ－７８（６３４ｍｇ、８５％）を得た。

【０１２７】

中間体Ｉ－７９の調製

【化３８】



I-79

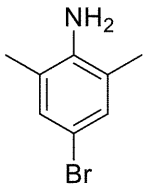
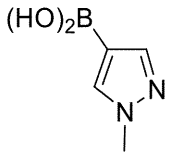
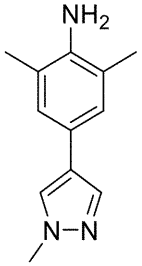
密閉管において、１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中にメチルボロン酸［１３０６１－９６－６］（１５１ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）、Ｉ－５８（５２９ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（６６７ｍｇ、６．３０ｍｍｏｌ）を混合し撹拌した混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２・（CH_2Cl_2）（８５．７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を、N_2雰囲気下で添加した。反応混合物を９０℃で１６時間撹拌し、水で希釈した。混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から９０：１０への勾配）により精製して、Ｉ－７９を無色油状物として得た。

【０１２８】

以下の中間体を、示した出発物質及び試薬から、Ｉ－７９について記載したのと同様の方法で調製した。

【０１２９】

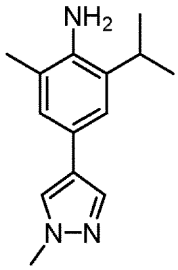
【表１３】

出発物質	試薬	中間体
 [24596-19-8]	 [847818-55-7]	 **I-80**

【０１３０】

中間体Ｉ－８１の調製

【化３９】



I-81

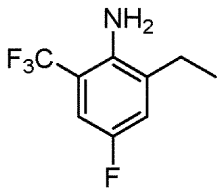
４－ブロモ－２－イソプロピル－６－メチルアニリン［７７３８８７－０７－３］（８７１ｍｇ、３．８２ｍｍｏｌ）、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸［８４７８１８－５５－７］（７４４ｍｇ、４．５８ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（１．２１ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１６．３ｍＬ）及び水（６８．９（Ｌ））中混合物をN_2で５ｍｉｎ間パージした。$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１５６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で６時間撹拌した。混合物を水及びＥｔＯＡｃで希釈した。

水相を抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から５０：５０への勾配）により精製して、Ｉ－８１（８５５ｍｇ、９７％）を得た。

【０１３１】

中間体Ｉ－８２の調製

【化４０】



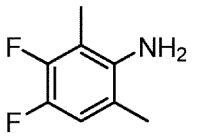
I-82

２－ブロモ－４－フルオロ－６－（トリフルオロメチル）アニリン［８７５６６４－２７－０］（１．００ｇ，３．８８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）懸濁液に、エチルボロン酸［４４３３－６３－０］（５７３ｍｇ，７．７５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４２ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．６１ｇ，１１．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、密閉管中、N_2雰囲気下、１２０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から７０：３０への勾配）により精製して、Ｉ－８２（０．５１ｇ、６３％）を得た。

【０１３２】

中間体Ｉ－８３の調製

【化４１】



I-83

Ｉ－５７（６５０ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１４．６ｍＬ）中混合物をN_2で１０分間脱気した。反応混合物の温度を室温に維持しながら、Ｐｄ（ｔ－Bu_3P）$_2$（４３．９ｍｇ、８５．９μｍｏｌ）を添加し、続いてシリンジを用いてメチル亜鉛クロリド（２ＭのＴＨＦ溶液、２．２０ｍＬ、４．４０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１時間撹拌し、水で希釈した。混合物をダイカライトで濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた（水が残った）。水（２０ｍＬ）を加え、残渣をＤＣＭで抽出した。有機相を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、揮発性物質を減圧下で蒸発させた。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から７０：３０への勾配）により精製して、Ｉ－８３（４３０ｍｇ、９３％）を得た。

【０１３３】
中間体Ｉ－８４の合成
【化４２】

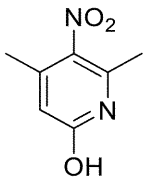
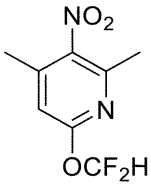
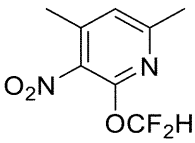


I-84

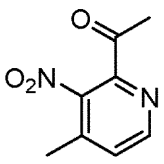
ＮａＨ（６０％鉱油分散液、６４９ｍｇ、１６．２ｍｍｏｌ）を、２－ヒドロキシ－４－メチル－３－ニトロピリジン［２１９０１－１８－８］（１．００ｇ、６．４９ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（７０ｍＬ）中スラリーに、N_2雰囲気下、０℃で添加した。反応混合物を室温で４５分間撹拌し、２，２－ジフルオロ－（フルオロスルホニル）酢酸［１７１７－５９－５］（０．８９ｍＬ、８．３７ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を２０℃で一晩撹拌した。NH_4Cl（ｓａｔ．、ａｑ．）を加え、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮乾固した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から５０：５０への勾配）により精製して、Ｉ－８４（６７０ｍｇ、５１％）を得た。

【０１３４】
以下の中間体を、示した出発物質から、Ｉ－８４について記載したのと同様の方法で調製した。

【０１３５】
【表１４】

出発物質	中間体
 [22934-24-3]	 **I-85a**  **I-85b**

【０１３６】
中間体Ｉ－８６の調製
【化４３】



I-86

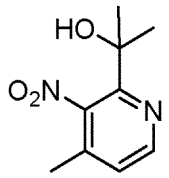
２－ブロモ－４－メチル－３－ニトロピリジン［２３０５６－４５－３］（４．００ｇ、１８．４ｍｍｏｌ）のトルエン（２００ｍＬ）溶液に、トリブチル（１－エトキシビニル）スズ（１０．２ｍＬ、３０．２ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（２．３４ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。追加量のトリブチル（１－エトキシビニル）スズ（３．５ｍＬ）を添加し、反応混合物をさらに４時間撹拌した。ＨＣｌ（３７％H_2O溶液、３８．５ｍＬ、４６１ｍｍｏｌ）を０℃で添加

し、混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物の反応をＫＦ（ａｑ．、１００ｍＬ）で停止させた。混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から７０：３０への勾配）により精製して、Ｉ－８６（２．６４ｇ、７２％）を得た

【０１３７】

中間体Ｉ－８７の調製

【化４４】



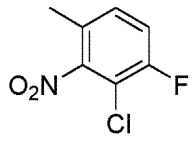
I-87

０℃のＩ－８６（１．４５ｇ、８．０５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１９．２ｍＬ）溶液に、メチルマグネシウムブロミド（１．４Ｍ溶液、７．６７ｍＬ、１０．７ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。追加量のメチルマグネシウムブロミド（０．５当量）を添加し、反応混合物をさらに１時間撹拌した。反応物の反応をNH_4Cl（ｓａｔ．、ａｑ．）で停止させ、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機抽出物を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、１００：０から９９：１への勾配）により精製して、Ｉ－８７（９７７ｍｇ、４１％）を得た。

【０１３８】

中間体Ｉ－８８の調製

【化４５】



I-88

－７８℃の４－フルオロ－２－ニトロトルエン［４４６－１０－６］（１．００ｇ、６．４５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、反応混合物の内部温度を－７５℃未満に維持しながら、Ｎ－クロロスクシンイミド（２．５８ｇ、１９．３ｍｍｏｌ）及びナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（１Ｍ溶液、１２．９ｍＬ、１２．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、ＨＣｌ（５％）とＥｔＯＡｃとの間で分配した。層を分離し、有機相を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ）により精製して、Ｉ－８８（３．６２ｇ、５９％）を得た。

【０１３９】

中間体Ｉ－８９の調製

【化４６】



I-89

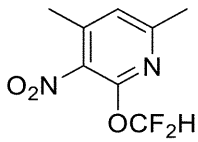
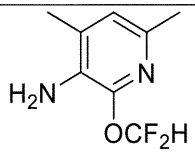
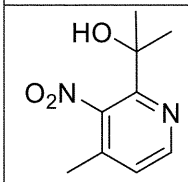
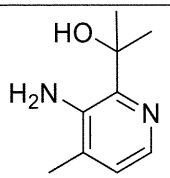
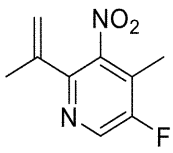
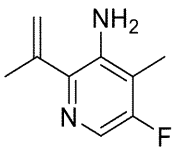
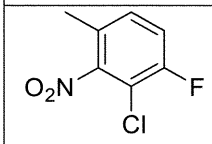
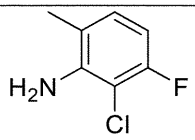
Ｉ－８４（０．８１ｇ、３．９７ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（２２ｍＬ）、ＴＨＦ（７．４ｍＬ）及び水（７．４ｍＬ）に溶解した。鉄（１．７７ｇ、３１．７ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（２．５５ｇ、４７．６ｍｍｏｌ）を添加した。密閉管中、反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＨで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過した。Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）（パッド）をＥｔＯＨで洗浄し、濾液を減圧下で約２ｍＬに濃縮した。溶液をＤＣＭで希釈し、$NaHCO_3$（ｓａｔ．、ａｑ．）で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で蒸発させて、Ｉ－８９（６８５ｍｇ、収率７９％、純度８０％）を得た。

【０１４０】

以下の中間体を、示した出発物質から、Ｉ－８９について記載したのと同様の方法で調製した。

【０１４１】

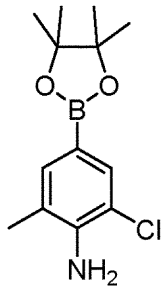
【表１５】

出発物質	中間体
 **I-85b**	 **I-90**
 **I-87**	 **I-91**
 **I-68**	 **I-92**
 **I-88**	 **I-93**

【０１４２】

中間体Ｉ－９４の調製

【化４７】



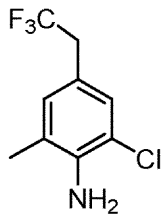
I-94

４－ブロモ－２－クロロ－６－メチルアニリン［３０２７３－４２－８］（６５０ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液に、ビス（ピナコラト）ジボロン（１．０５ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（０．８７ｇ、８．８４ｍｍｏｌ）及び$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２１６ｍｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ出し、水相をＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機層をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）プラグに通した。濾液を塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮して、Ｉ－９４（７８０ｍｇ）を得、これをそのまま次の工程で使用した。

【０１４３】

中間体Ｉ－９５の調製

【化４８】



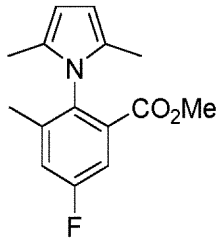
I-95

キサントホス（１２３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びPd_2dba_3（６６．７ｍｇ、７２．９μｍｏｌ）を、Ｉ－９４及びCF_3CH_2I（０．５８ｍＬ、５．８３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３２．８ｍＬ）中混合物に、N_2雰囲気下で添加した。水（１．４５ｍＬ）及びCs_2CO_3（３．８０ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）を連続して添加し、反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、１，４－ジオキサンで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドで濾過した。濾液を水及び塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯａｃ、１００：０から０：１００への勾配）により精製して、Ｉ－９５（１４７ｍｇ、２工程で１５％）を得た。

【０１４４】

中間体Ｉ－９６の調製

【化４９】



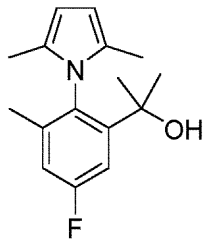
I-96

２－アミノ－５－フルオロ－３－メチル安息香酸メチル［９５２４７９－９８－０］（３．２１ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）及び２，５－ヘキサンジオン［１１０－１３－４］（４．１１ｍＬ、３５．０ｍｍｏｌ）のアセトン（３０ｍＬ）中混合物を還流しながら２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、冷水に注いだ。混合物をＤＣＭで希釈した。層を分離し、水相をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から９０：１０への勾配）により精製して、Ｉ－９６（１．７７ｇ、３９％）を得た。

【０１４５】

中間体Ｉ－９７の調製

【化５０】



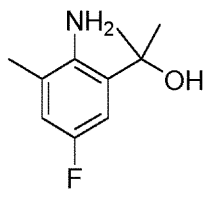
I-97

０℃のＩ－９６（１．７７ｇ、６．７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２４．４ｍＬ）溶液に、メチルマグネシウムブロミド（１．４Ｍ溶液、２９．０ｍＬ、４０．６ｍｍｏｌ）を滴下した。この反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応物の反応をNH_4Cl（ｓａｔ．、ａｑ．）で停止させ、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から９０：１０への勾配）により精製して、Ｉ－９７を得た。

【０１４６】

中間体Ｉ－９８の調製

【化５１】



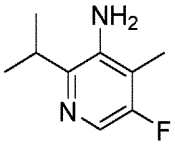
I-98

Ｉ－９７をＥｔＯＨ（６１．７ｍＬ）及び水（３３ｍＬ）に溶解した溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン（１５．６ｇ、２２５ｍｍｏｌ）及びＫＯＨ（７．１０４ｇ、１２６．６ｍｍｏｌ）で処理し、１００℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、残渣をＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から５０：５０への勾配）により精製して、Ｉ－９８（２２０ｍｇ、２工程で１７％）を得た。

【０１４７】

中間体Ｉ－９９の調製

【化５２】



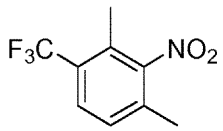
I-99

Ｉ－９２（２３３ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１７ｍＬ）溶液に、白金（５．４６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をH_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を別の画分（１．４０ｍｍｏｌ）と合わせ、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、１００：０から９０：１０への勾配）によって精製して、Ｉ－９９（２２４ｍｇ、４８％）を得た。

【０１４８】

中間体Ｉ－１００の調製

【化５３】



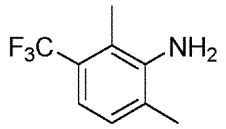
I-100

１－ヨード－２，４－ジメチル－３－ニトロベンゼン［５６４０４－２１－８］（１．５０ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）、メチル２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）アセテート［６８０－１５－９］（６．２４ｇ、３２．５ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１．２４ｇ、６．５０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．７０ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１３．９ｍＬ）中混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物を水に注ぎ出し、水相をEt_2Oで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ペンタン／Et_2O、１００：０から９０：１０への勾配）により精製して、Ｉ－１００（８４０ｍｇ、７１％）を黄色油状物として得た。

【０１４９】

中間体Ｉ－１０１の調製

【化５４】



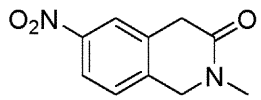
I-101

Ｉ－１００（１．１２ｇ、５．１１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４９．１ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１０％、５．４４ｍｇ、５．１μｍｏｌ）を添加した。この反応混合物をH_2雰囲気下、室温で１８時間撹拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から８０：２０への勾配）により精製して、Ｉ－１０１（８１０ｍｇ、８４％）を無色油状物として得た。

【０１５０】

中間体Ｉ－１０２の調製

【化５５】



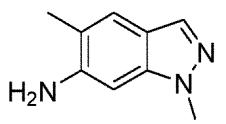
I-102

N_2雰囲気下でメタンスルホン酸（１９．５ｍＬ、３０１ｍｍｏｌ）に五酸化二リン（２．３５ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）を加え、この混合物を室温で5時間撹拌した。Ｎ－メチル－２－（３－ニトロフェニル）アセトアミド［１９２８１－１０－８］（２．６０ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（５０８ｍｇ、１６．１ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で４８時間撹拌した。この反応混合物を０℃に冷却した後、水で希釈した。残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、ＮａＯＨ（５Ｍ、ａｑ．）でｐＨを８に調整した。水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から０：１００への勾配）により精製して、Ｉ－１０２（３０２ｍｇ、１１％）を白色固体として得た。

【０１５１】

中間体Ｉ－１０３の調製

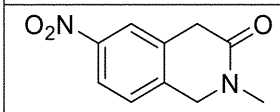
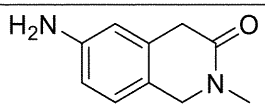
【化５６】



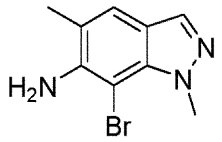
I-103

Ｐｄ／Ｃ（純度１０％、７１．７ｍｇ、６７．３μｍｏｌ）を、１，５－ジメチル－６－ニトロ－１Ｈ－インダゾール［７８４１６－４５－２］（５１５ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）溶液に添加した。この混合物をH_2でパージし、反応混合物をH_2雰囲気下、５０℃で１６時間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から５０：５０への勾配）により精製して、Ｉ－１０３（３１５ｍｇ、７２％）を橙色固体として得た。

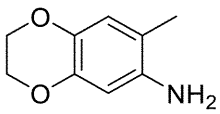
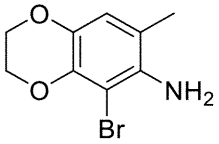
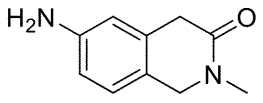
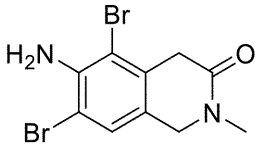
【０１５２】
以下の中間体を、示した出発物質から、Ｉ－１０３について記載したのと同様の方法で調製した。
【０１５３】
【表１６】

出発物質	中間体
 **I-102**	 **I-104**

【０１５４】
中間体Ｉ－１０５の調製
【化５７】

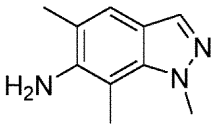

I-105

Ｉ－１０３（３１０ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解した。臭素（０．１０ｍＬ、２．０２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）溶液を滴下した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、ＤＣＭで希釈した。混合物を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、揮発性物質を減圧下で除去した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から８０：２０への勾配）により精製して、Ｉ－１０５（３６２ｍｇ、７８％）を淡橙色固体として得た。
【０１５５】
以下の中間体を、示した出発物質から、Ｉ－１０５について記載したのと同様の方法で調製した。
【０１５６】
【表１７】

出発物質	中間体
 [59820-84-7]	 **I-106**
 **I-104**	 **I-107**

【０１５７】
中間体Ｉ－１０８の調製

【化５８】



I-108

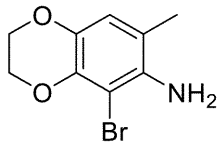
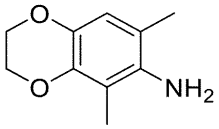
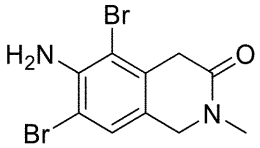
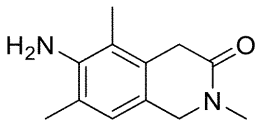
Na_2CO_3（４７９ｍｇ、４．５２ｍｍｏ）を１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）に溶解し撹拌した溶液に、Ｉ－１０５（３６２ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）及びメチルボロン酸［１３０６１－９６－６］（２３０ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ）を添加した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・（ＤＣＭ）（６１．６ｍｇ、７５．４μｍｏｌ）を加え、この反応混合物１０５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水及びＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から８０：２０への勾配）により精製して、Ｉ－１０８（１６２ｍｇ、６１％）を淡黄色固体として得た。

【０１５８】

以下の中間体を、示した出発物質から、Ｉ－１０８について記載したのと同様の方法で調製した。

【０１５９】

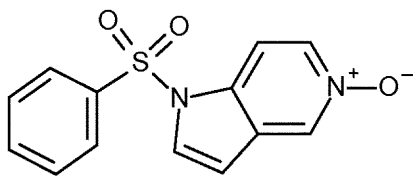
【表１８】

出発物質	中間体
 I-106	 I-109
 I-107	 I-110

【０１６０】

中間体２５の調製

【化５９】



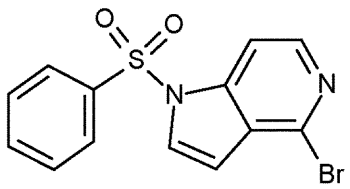
ＥａｓｙＭａｘ　４００ｍＬ反応器に、１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（［１０９１１３－３９－５］、１２ｇ、４６．４５８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３１５ｍＬ）溶液を入れた。この溶液にｍＣＰＢＡ（１２．０２６ｇ、６９．６８６ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物をｒｔで６０ｍｉｎ間撹拌し、亜硫酸ナトリウム水溶液で反応を停止させた。水層を分離し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液及び塩

水で洗浄した。有機層を単離し、乾燥し（$MgSO_4$）、減圧濃縮して、クリーム色の固体を得た。この固体をＡＣＮ中で結晶化させて、Ｉ－２５（８．３ｇ、６５％）を得た。濾液を濃縮してＩ－２５の第２のバッチ（３．５ｇ）を得、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；溶離液：ＤＣＭ／７Ｎ　NH_3のＭｅＯＨ溶液　１００／０～９５／５）により精製して１．８ｇの化合物を得、これをＡＣＮ中で結晶化させて追加のバッチのＩ－２５（１．３９ｇ、１１％）を得た。

【０１６１】

中間体２６の調製

【化６０】

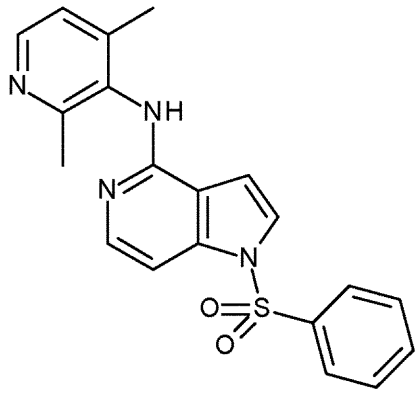


ＥａｓｙＭａｘ反応器において、Ｉ－２５（９．７ｇ、３５．３６３ｍｍｏｌ）を、N_2雰囲気下、乾燥ＡＣＮ（１３８ｍＬ）及び乾燥ジオキサン（１３８ｍＬ）に溶解した。この溶液に、リン酸オキシブロミド（３２．３９４ｇ、１１２．９９５ｍｍｏｌ）を少量ずつ加えた。。得られた混合物を７０℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭ及び水をこの混合物に加えた。有機層を塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧濃縮して、粗生成物（３６ｇ）を得、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；溶離液：ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　１００／０～０／１００）により精製して、Ｉ－２６（８．６ｇ、７２％）を白色固体として得た。

【０１６２】

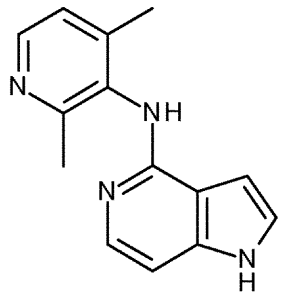
中間体２７の調製

【化６１】

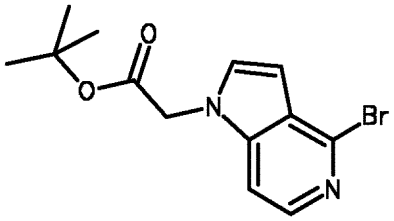


Ｉ－２６（１ｇ、２．９６６ｍｍｏｌ）、３－アミノ－２，４－ジメチルピリジン（３９８．５ｍｇ、３．２６２ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２．１２６ｇ、６．５２４ｍｍｏｌ）のｔＢｕＯＨ（１２ｍＬ）中混合物を窒素で脱気した。Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（６６．６ｍｇ、０．２９７ｍｍｏｌ）及びキサントホス（１７１．６ｍｇ、０．２９７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１２０℃で１時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮して、粗生成物（１．３ｇ）を得、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；溶離液：ＤＣＭ／７Ｎ　NH_3のＭｅＯＨ溶液　１００／０～９５／５）によって精製した。残渣（１ｇ）を分取ＨＰＬＣ（固定相：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　３．５μｍ、４．６×１００ｍｍ；移動相：０．２％NH_4HCO_3水溶液、ＭｅＯＨ）によりさらに精製して、Ｉ－２７（５６０ｍｇ、収率５０％）を得た。

【０１６３】
中間体２８の調製
【化６２】

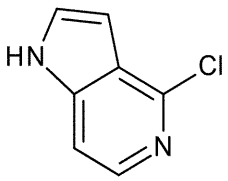
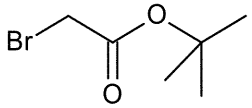
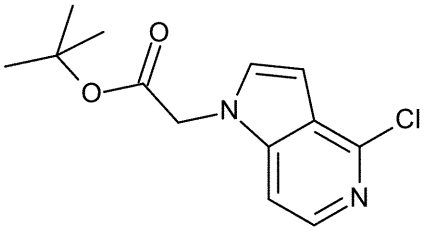
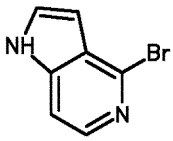
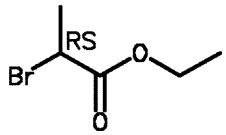
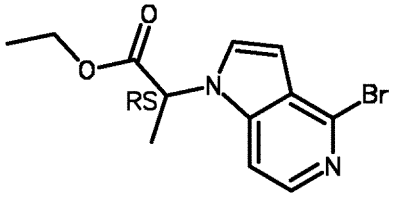
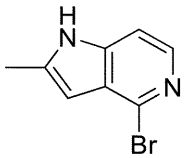
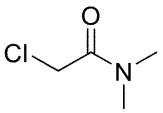
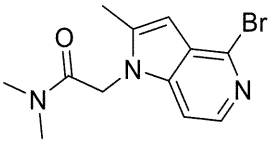
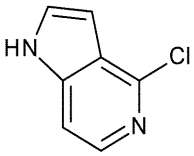
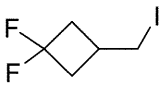
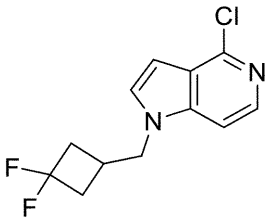
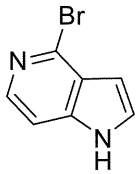
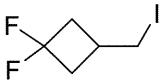
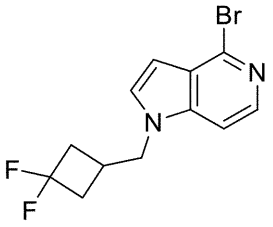
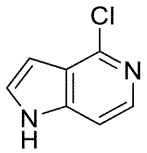
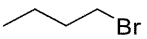
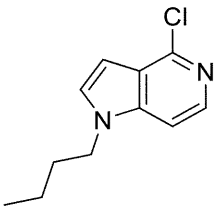


Ｉ－２７（１．２ｇ、３．１７１ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（１ＭのＨ$_2$Ｏ溶液、９．５ｍＬ、９．５１２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１９ｍＬ）中で撹拌した。反応混合物を４０℃で撹拌した。１時間後、数滴の１Ｍ　ＨＣｌを添加して反応を停止させた。反応混合物を真空中で蒸発させ、残渣に水を加えた。懸濁した固体を集め、ＥｔＯＡｃを加え、水層をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮して、粗生成物（１．２ｇ）を得、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；溶離液：ＤＣＭ／７Ｎ　ＮＨ$_3$のＭｅＯＨ溶液　１００／０～９５／５）により精製して、Ｉ－２８（２４５ｍｇ、３２）を得た。
【０１６４】
中間体２９の調製
【化６３】



４－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（［１０００３４２－６８－６］、３５０ｍｇ、１．７７６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１１ｍＬ）溶液を撹拌し、この溶液に水素化ナトリウム（０．０７１ｇ、１．７８ｍｍｏｌ）を１ｍｉｎ間かけて添加した。この混合物を窒素下、ｒｔで１時間撹拌した。ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２６２ｍＬ、１．７７６ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物をｒｔで１２時間撹拌した。混合物を水及びＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水（×２）及び塩水で洗浄し、次いで、分離し、乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；ＥｔＯＡｃ／ヘプタン　０／１００～３０／７０）により精製した。所望の画分を集め、減圧濃縮して、Ｉ－２９（４１５ｍｇ、７５％）を白色固体として得た。
【０１６５】
以下の中間体を、示した出発物質及び試薬から、Ｉ－２９について記載したのと同様の方法で調製した。
【０１６６】

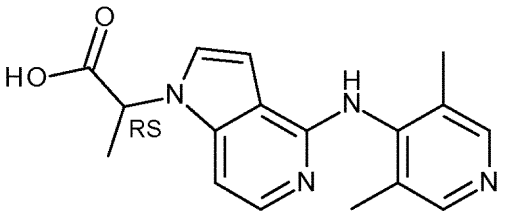
【表１９】

出発物質	試薬	中間体
 [60290-21-3]	 [5292-43-3]	 I-30
 [1000342-68-6] (250 mg, 1.269 mmol)	 [535-11-5]	 I-31 (305 mg, 81%)
 [1190313-58-6]	 [2675-89-0]	 **I-111**
 [60290-21-3]	 [1434142-22-9]	 **I-112**
 [1000342-68-6]	 [1434142-22-9]	 **I-121**
 [60290-21-3]	 [109-65-9]	 **I-113**

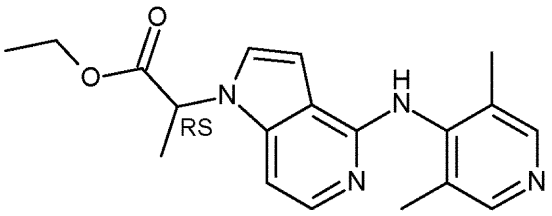
【０１６７】

中間体３２Ａ及び３２Ｂの調製

【化６４】



I-32a



I-32b

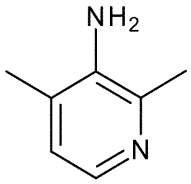
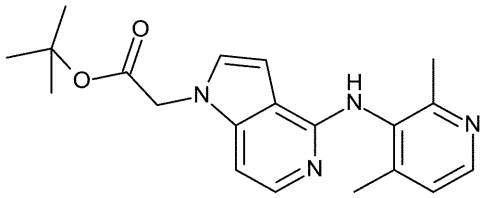
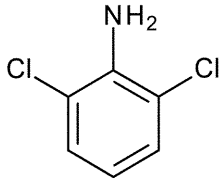
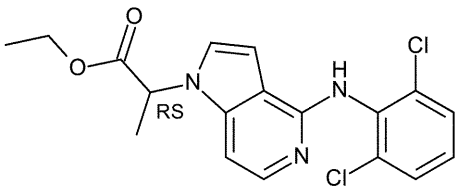
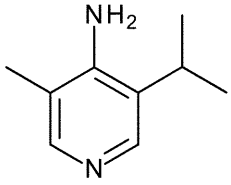
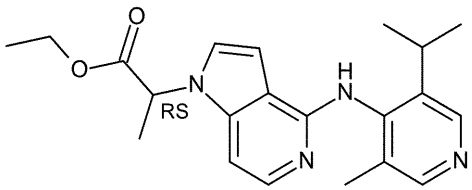
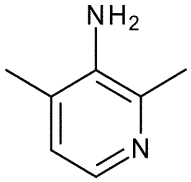
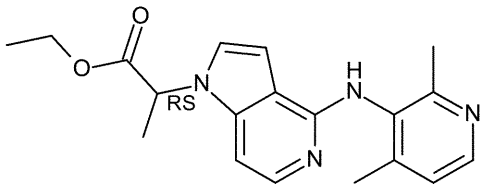
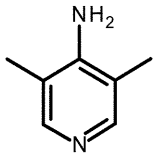
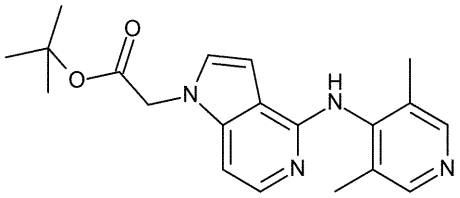
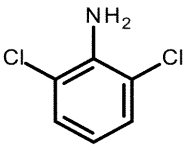
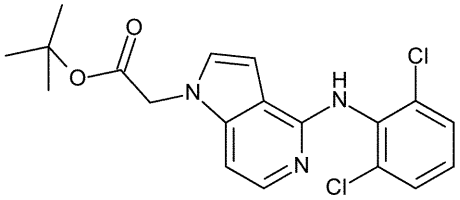
３，５－ジメチルピリジン－４－アミン（１１１．１７ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及びＩ－３１（２０８．００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７．５ｍＬ）溶液を撹拌し、この溶液にPd_2dba_3（２５．６４ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）、キサントホス（４０．５０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４５６．１５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を１０５℃で２４時間撹拌し、次いで、それをｒｔに冷却し、珪藻土で濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を$NaHCO_3$とＥｔＯＡｃとの間で分配した。水相をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を９５％［２５ｍＭ NH_4HCO_3］－５％［ＭｅＣＮ：ＭｅＯＨ　１：１］から０％［２５ｍＭ NH_4HCO_3］－１００％［ＭｅＣＮ：ＭｅＯＨ　１：１］への逆相により精製した。所望の画分を集め、減圧濃縮して、Ｉ－３２ａ（４１ｍｇ、１９％）及びＩ－３２ｂ（１７ｍｇ、７％）を淡黄色固体として得た。

【０１６８】

以下の中間体を、示した出発物質及び試薬から、Ｉ－３２ａ／ｂについて記載したのと同様の方法で調製した。

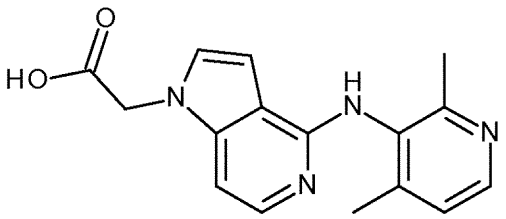
【０１６９】

【表２０】

出発物質	試薬	中間体
I-29	 [1073-21-8]	 I-33
I-6	 [608-31-1]	 I-34
I-31	 VILL_acastello_77_1	 I-35
I-31	 [1073-21-8]	 I-36
I-29	 [43078-60-0]	 I-37
I-30	 [608-31-1]	 I-38

【０１７０】
中間体３９の調製

【化６５】



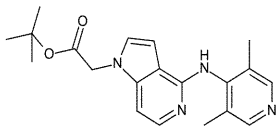
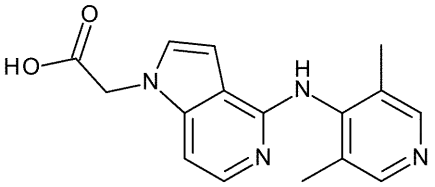
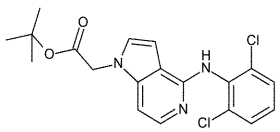
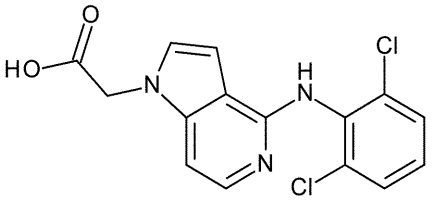
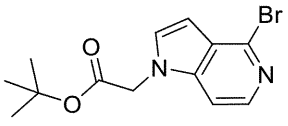
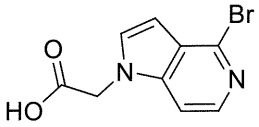
Ｉ－３３（４７ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．５３３ｍＬ）溶液を撹拌し、この溶液にＴＦＡ（０．４０８ｍＬ、５．３３４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物をｒｔで１６時間撹拌した。混合物を減圧濃縮し、高真空下で乾燥して、Ｉ－３９（３８．５２ｍｇ）を褐色油状物として得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０１７１】

以下の中間体を、示した出発物質から、Ｉ－３９について記載したのと同様の方法で調製した。

【０１７２】

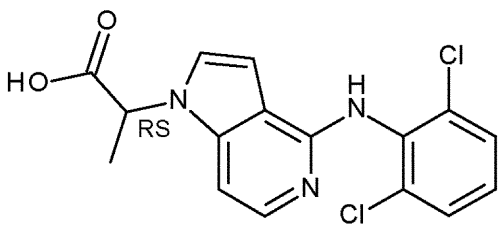
【表２１】

出発物質	中間体
 I-37	 I-40
 I-38	 I-41
 **I-29**	 **I-114**

【０１７３】

中間体４２の調製

【化６６】



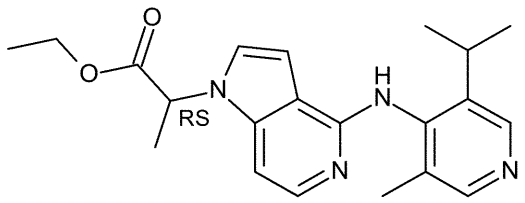
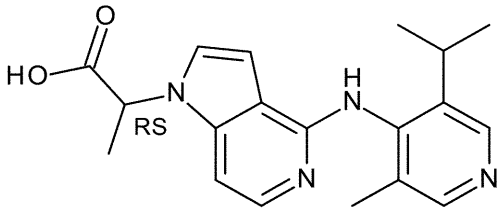
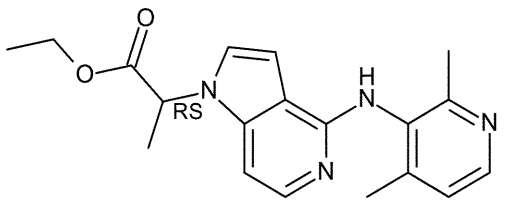
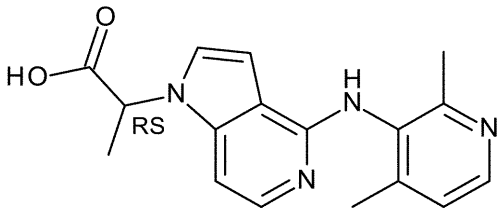
Ｉ－３４（２００ｍｇ、０．４６５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３．８０ｍＬ）及びH_2O（０．９５ｍＬ）に溶解した溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（２３．４３ｍｇ、０．５５８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物をｒｔで１時間撹拌した。混合物を減圧濃縮し、高真空下で乾燥して、Ｉ－４２（１５９．２ｍｇ、９８％）を白色固体として得、これをさらに精製することなく次の反応工程で使用した。

【０１７４】

以下の中間体を、示した出発物質から、Ｉ－４２について記載したのと同様の方法で調製した。

【０１７５】

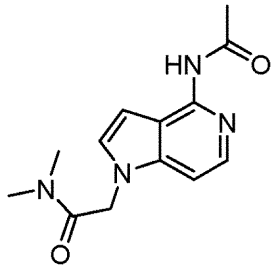
【表２２】

出発物質	中間体
 I-35	 I-43
 I-36	 I-44

【０１７６】

中間体Ｉ－１１５の調製

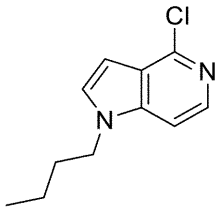
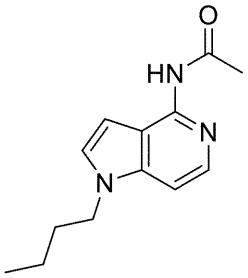
【化６７】



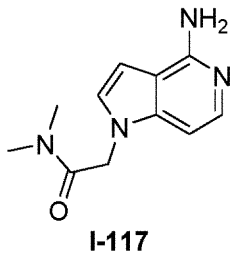
I-115

Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１６．５ｍｇ、７３．７μｍｏｌ）、キサントホス（９５．９ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．２０ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）の無水１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の撹拌混合物に、N_2雰囲気下で、アセトアミド（１２０ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）及び中間体Ｉ－１（４３８ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を９０℃で１８時間撹拌した。残渣をＥｔＯＡｃ及び水に溶解した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、１００：０から０：１００への勾配）により精製して、Ｉ－１１５（１６６ｍｇ、３５％）を黄色固体として得た。

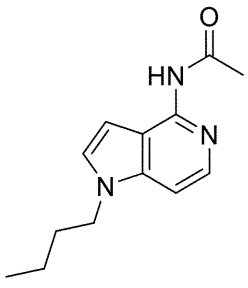
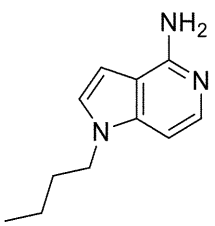
【０１７７】
以下の中間体を、示した出発物質から、Ｉ－１１５について記載したのと同様の方法で調製した。
【０１７８】
【表２３】

出発物質	中間体
 I-113	 I-116

【０１７９】
中間体Ｉ－１１７の調製
【化６８】

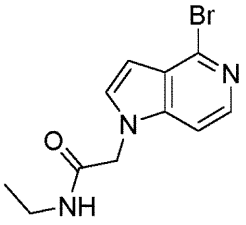

I-117

Ｉ－１１５（１６６ｍｇ、０．６４ミリモル）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）溶液にＨＣｌ（１．２５Ｍ　ＭｅＯＨ溶液、２．５５ｍＬ）を加え、この反応混合物を８０℃で７２時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。$NaHCO_3$を加え、水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で蒸発させて、Ｉ－１１７を得た。
【０１８０】
以下の中間体を、示した出発物質から、Ｉ－１１７について記載したのと同様の方法で調製した。
【０１８１】
【表２４】

出発物質	中間体
 I-116	 I-118

【０１８２】

中間体Ｉ－１１９の調製
【化６９】



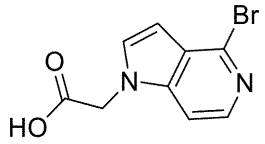
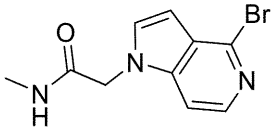
I-119

Ｉ－１１４のＴＦＡ塩（２．００ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）、エチルアミン塩酸塩（４４２ｍｇ、５．４２ｍｍｏｌ）、ＨＢＴＵ（２．０６ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５．６０ｍＬ、３２．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８０ｍＬ）中混合物を室温で２時間撹拌した。ＮａＯＨ（１Ｎ、ａｑ．、５ｍＬ）を加え、混合物を５ｍｉｎ間撹拌した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、１００：０から９８：２への勾配）により精製して、Ｉ－１１９（０．７４ｇ、４８％）を得た。

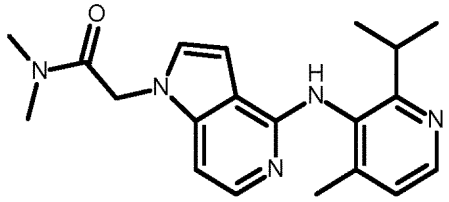
【０１８３】

以下の中間体を、示した出発物質及び試薬から、Ｉ－１１９について記載したのと同様の方法で調製した。

【０１８４】
【表２５】

出発物質	試薬	中間体
 **I-114**	$MeNH_2$•HCl	 **I-120**

【０１８５】
最終化合物の調製
化合物番号１の調製
【化７０】



Ｉ－１（２．２ｇ、９．２６ｍｍｏｌ）、４－メチル－２－（１－メチルエチル）－３－ピリジンアミン（［１６９８２９３－９３－４］、１．５３ｇ、１０．１８ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６．６４ｇ、２０．３７ｍｍｏｌ）のｔＢｕＯＨ（４０ｍＬ、４２６．３２ｍｍｏｌ）中混合物を窒素で脱気した。$Pd(OAc)_2$（２０７．８７ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及びキサントホス（５３５．７５ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を加え、この反応混合物を１３０℃で９０ｍｉｎ間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を水／ＤＣＭ＋５ｇのＮａＨＣＯ$_3$中に取り、次いで、濾過した。有機層を分離し、水相をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させ、次いで、この粗生成物を、

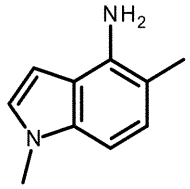
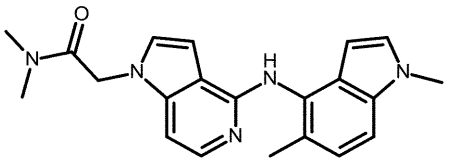
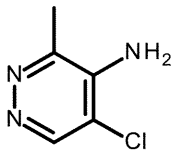
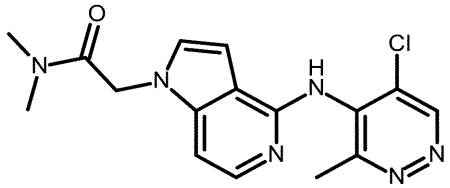
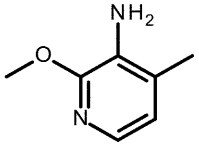
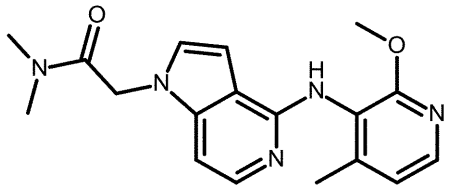
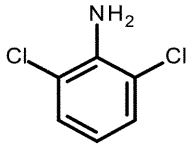
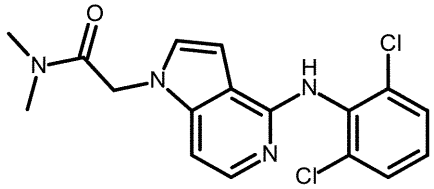
カラムクロマトグラフィー（順相シリカ；溶離液：（ＭｅＯＨ／ＮＨ$_3$のＭｅＯＨ溶液、７Ｎ）／ＤＣＭ、０／１００～９５／５により精製した。純粋な画分を熱ＡＣＮから再結晶化し、化合物番号１（１０９８ｍｇ、収率３３．７４％）を白色固体として得た。

【０１８６】

以下の化合物を、対応する中間体と示した試薬との反応によって、化合物番号１の合成と同様の方法で調製した。

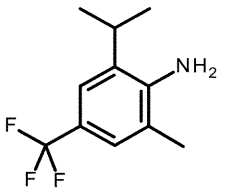
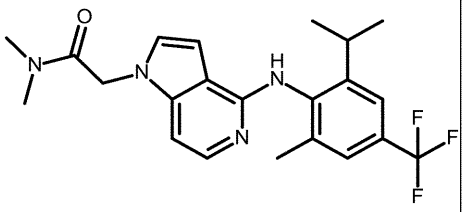
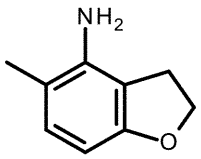
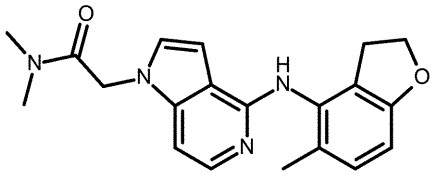
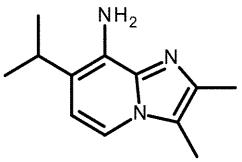
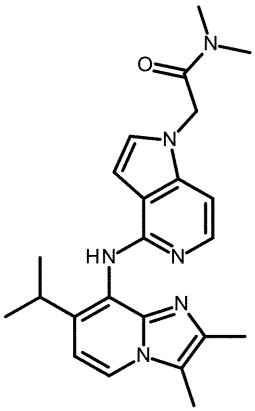
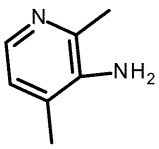
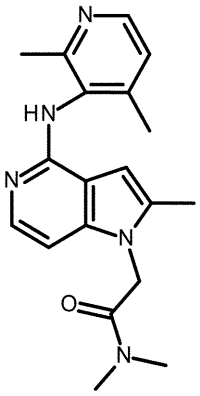
【０１８７】

【表２６】

中間体	アニリン	化合物
I-2	 I-8	 化合物番号 2
I-2	 I-9	 化合物番号 3
I-2	 [76005-99-7]	 化合物番号 4
I-1	 [608-31-1]	 化合物番号 5

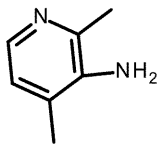
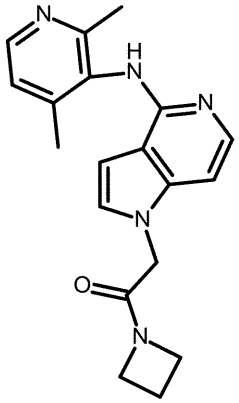
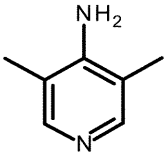
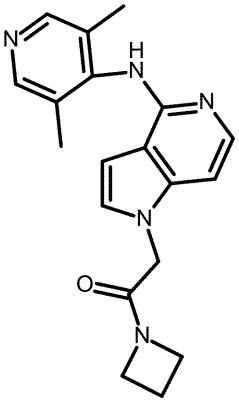
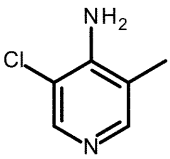
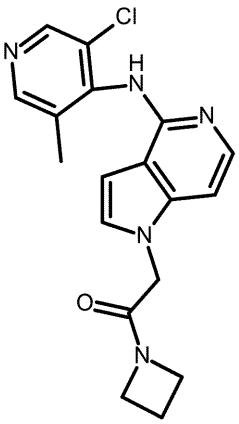
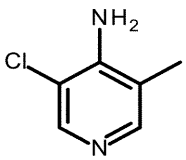
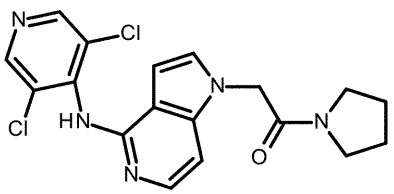
【０１８８】

【表２７】

中間体	アニリン	化合物
I-1	 I-12	 化合物番号 6
I-1	 [1369347-10-3]	 化合物番号 7
I-2	 I-20	 化合物番号 8
I-2	 [1073-21-8]	 化合物番号 9

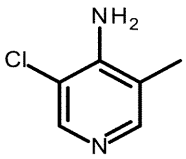
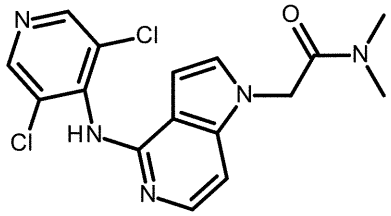
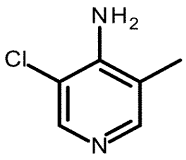
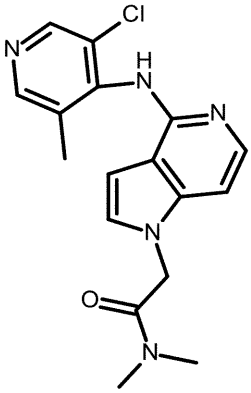
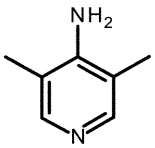
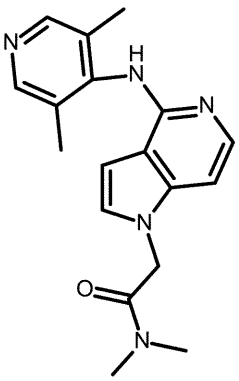
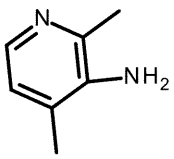
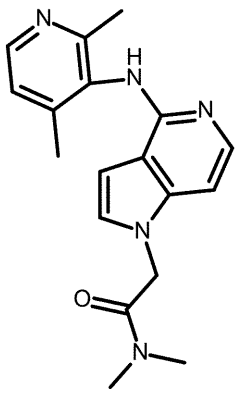
【０１８９】

【表２８】

中間体	アニリン	化合物
I-4	 [1073-21-8]	 化合物番号 10
I-4	 [43078-60-0]	 化合物番号 11
I-4	 [97944-42-8]	 化合物番号 12
I-3	 [97944-42-8]	 化合物番号 13

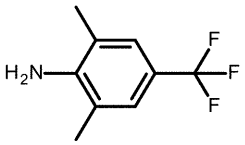
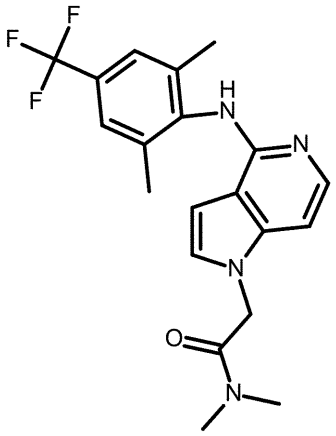
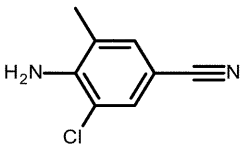
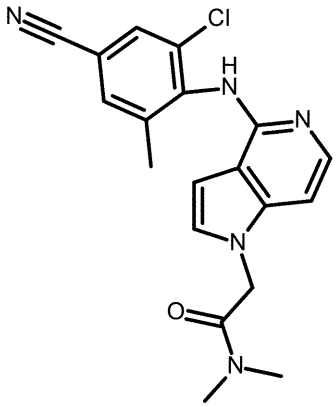
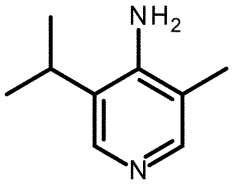
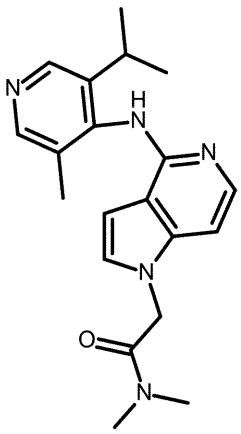
【０１９０】

【表２９】

中間体	アニリン	化合物
I-1	 [97944-42-8]	 化合物番号 14
I-1	 [97944-42-8]	 化合物番号 15
I-1	 [43078-60-0]	 化合物番号 16
I-1	 [1073-21-8]	 化合物番号 17

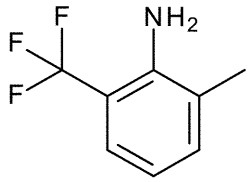
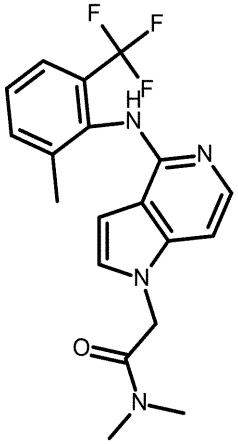
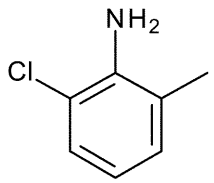
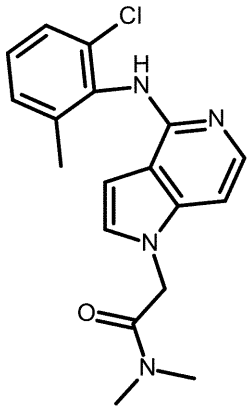
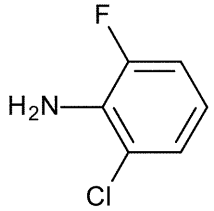
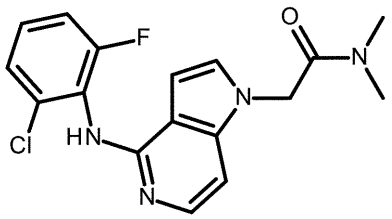
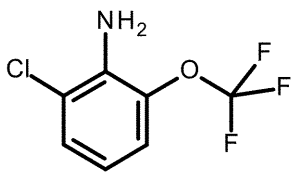
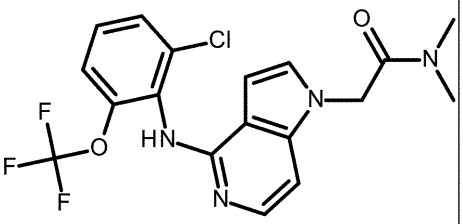
【０１９１】

【表３０】

中間体	アニリン	化合物
I-1	 [144991-53-7]	 化合物番号 18
I-1	 [158296-69-6]	 化合物番号 19
I-2	 I-21	 化合物番号 20

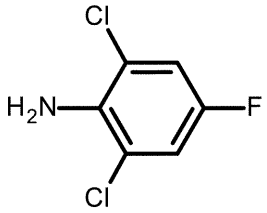
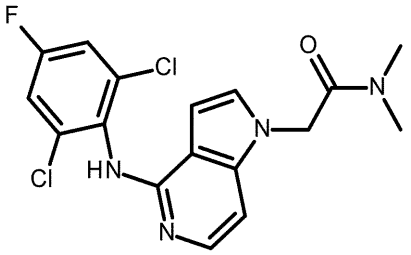
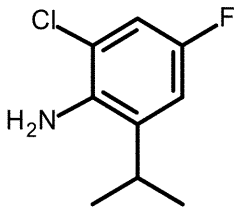
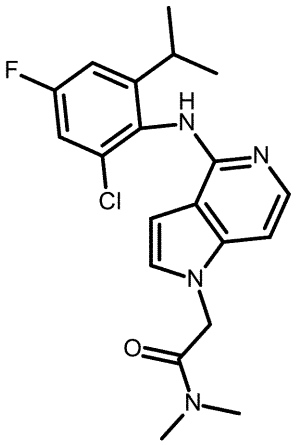
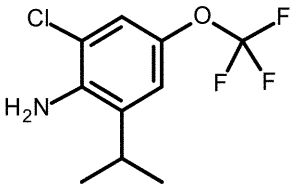
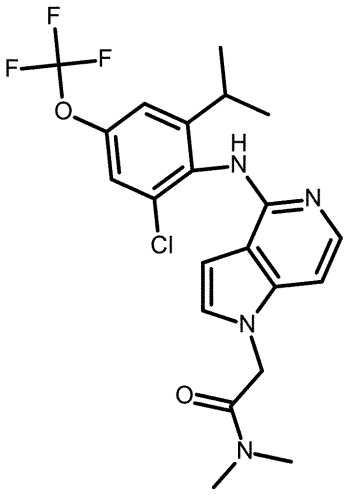
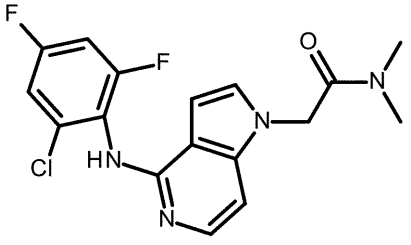
【０１９２】

【表３１】

中間体	アニリン	化合物
I-1	 [88301-98-8]	 化合物番号 21
I-1	 [87-63-8]	 化合物番号 22
I-1	 [363-51-9]	 化合物番号 23
I-1	 [1261673-70-4]	 化合物番号 24

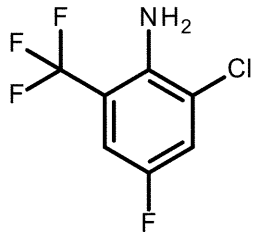
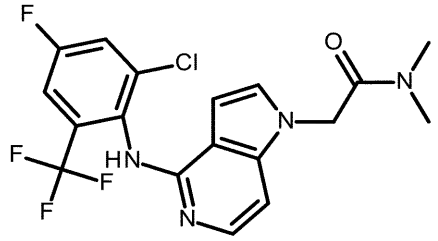
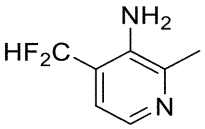
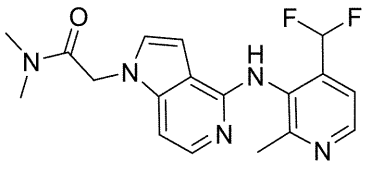
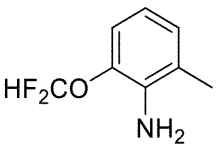
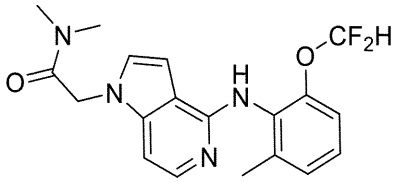
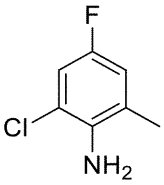
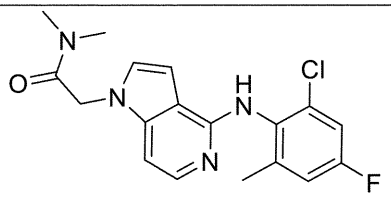
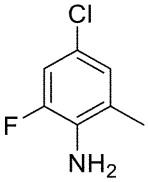
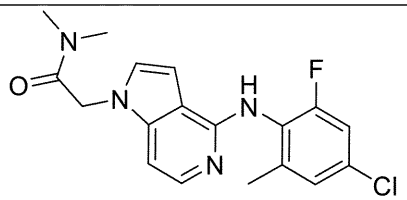
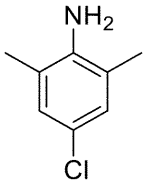
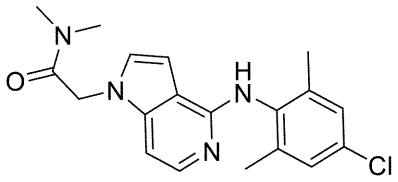
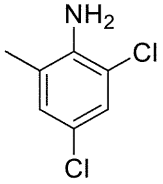
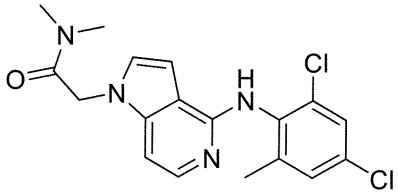
【０１９３】

【表３２】

中間体	アニリン	化合物
I-1	 [344-19-4]	 化合物番号 25
I-1	 I-22	 化合物番号 26
I-1	 I-23	 化合物番号 27
I-1	[36556-56-6]	 化合物番号 28

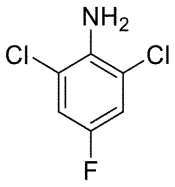
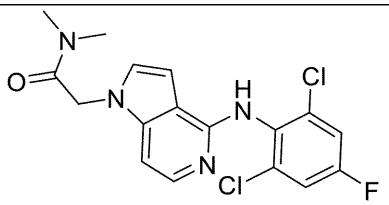
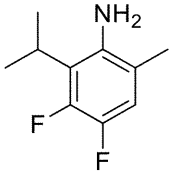
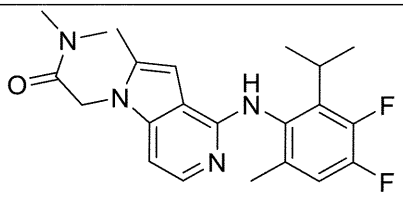
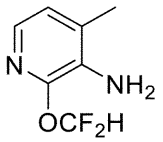
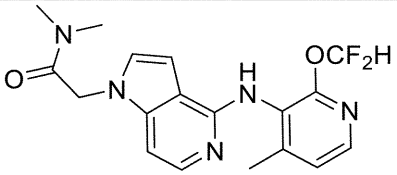
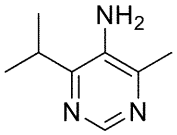
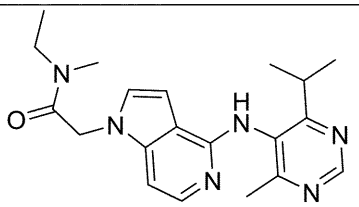
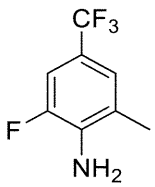
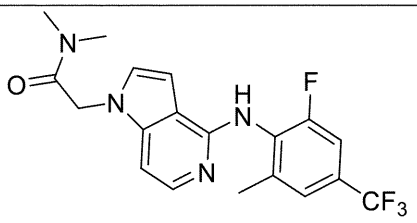
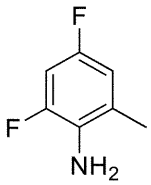
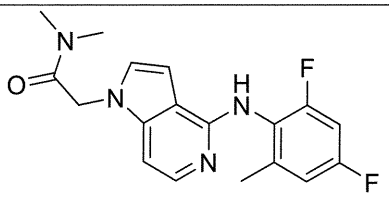
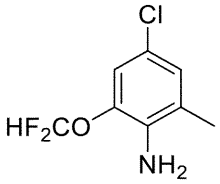
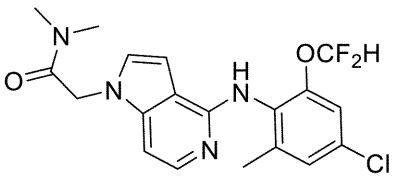
【０１９４】

【表３３】

中間体	アニリン	化合物
I-1	 [1235439-54-9]	 化合物番号 29
I-2	 [1804438-91-2]	 **化合物番号 38**
I-1	 [139909-66-3]	 **化合物番号 39**
I-1	 [332903-47-6]	 **化合物番号 40**
I-1	 [939989-99-8]	 **化合物番号 41**
I-1	 [24596-18-7]	 **化合物番号 42**
I-1	 [30273-00-8]	 **化合物番号 43**

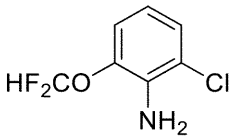
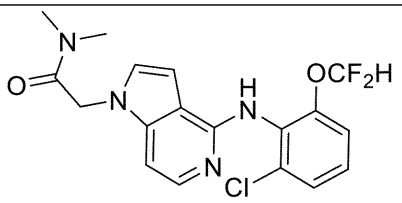
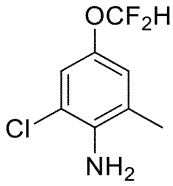
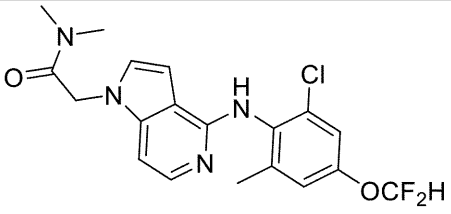
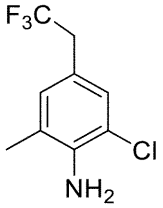
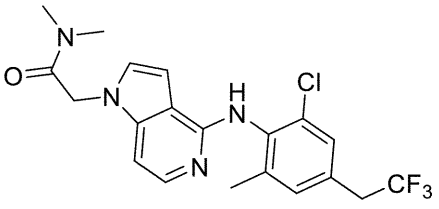
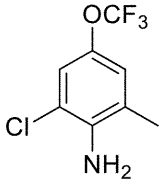
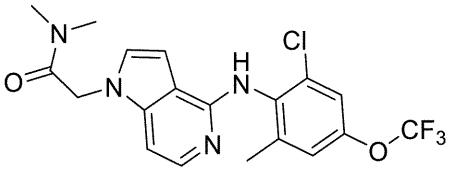
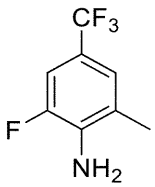
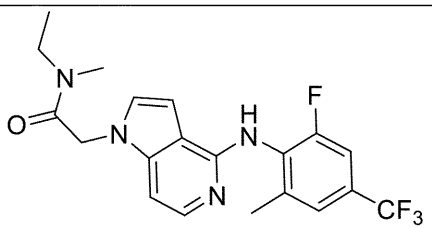
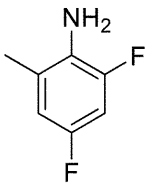
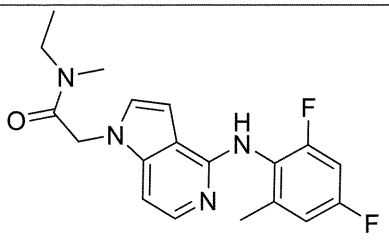
【０１９５】

【表３４】

中間体	アニリン	化合物
I-2	 [344-19-4]	 **化合物番号 44**
I-111	 **I-63**	 **化合物番号 45**
I-1	 **I-89**	 **化合物番号 46**
I-45	 **I-78**	 **化合物番号 47**
I-1	 **I-72**	 **化合物番号 48**
I-1	 [1464825-76-0]	 **化合物番号 49**
I-1	 **I-53**	 **化合物番号 50**

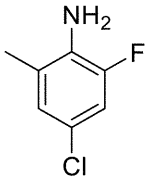
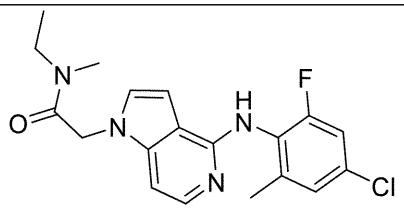
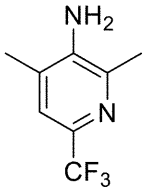
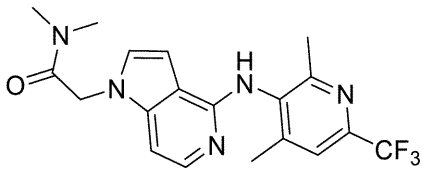
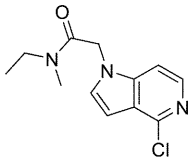
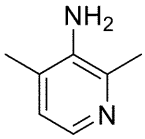
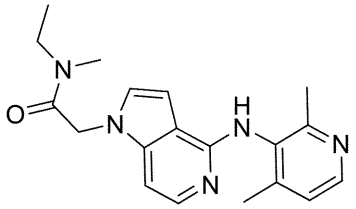
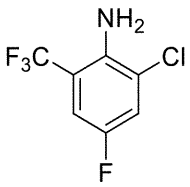
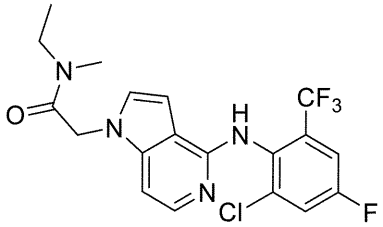
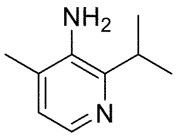
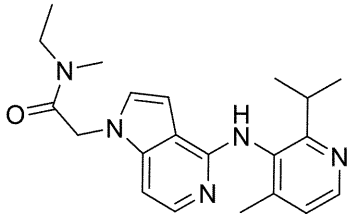
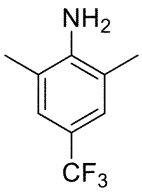
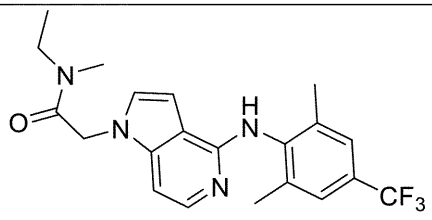
【０１９６】

【表３５】

中間体	アニリン	化合物
I-1	 [139909-66-3]	 **化合物番号 51**
I-1	 **I-54**	 **化合物番号 52**
I-1	 **I-95**	 **化合物番号 53**
I-1	 **I-73**	 **化合物番号 54**
I-45	 **I-72**	 **化合物番号 55**
I-45	 [1464825-76-0]	 **化合物番号 56**

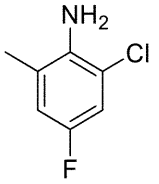
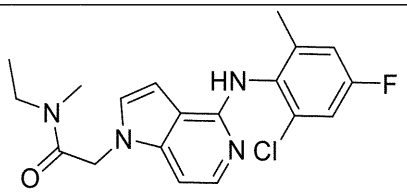
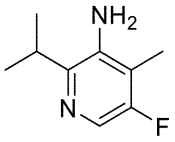
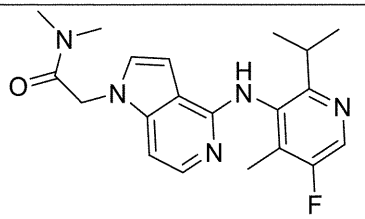
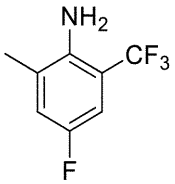
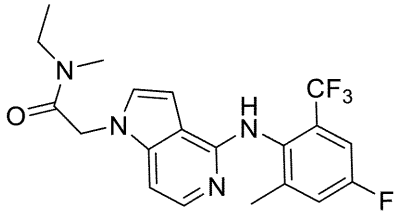
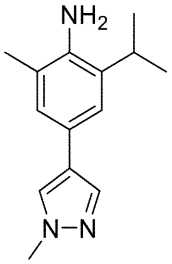
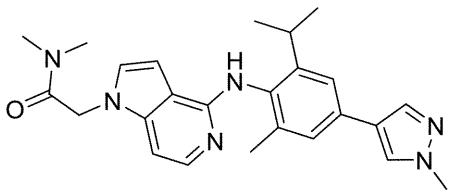
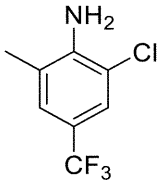
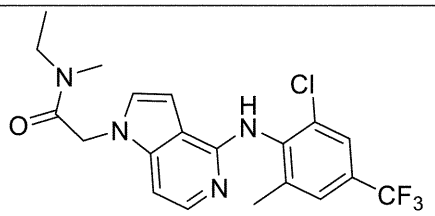
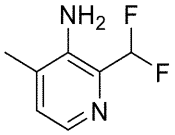
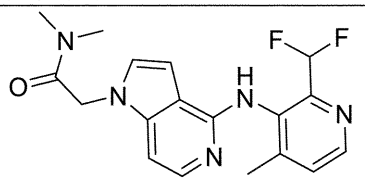
【０１９７】

【表３６】

中間体	アニリン	化合物
I-45	 [939989-99-8]	 **化合物番号 57**
I-2	 **I-74**	 **化合物番号 58**
	 [1073-21-8]	 **化合物番号 59**
I-45	 [1235439-54-9]	 **化合物番号 60**
I-45	 [1698293-93-4]	 **化合物番号 61**
I-45	 [144991-53-7]	 **化合物番号 62**

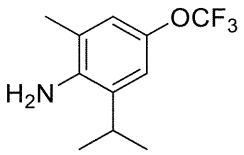
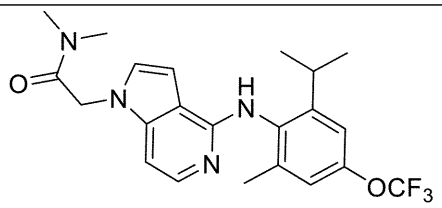
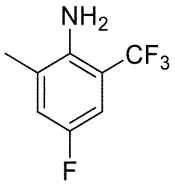
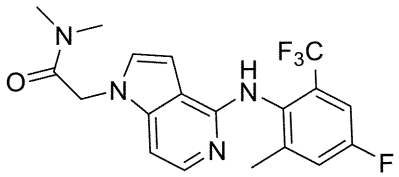
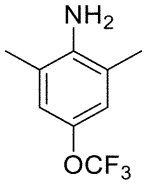
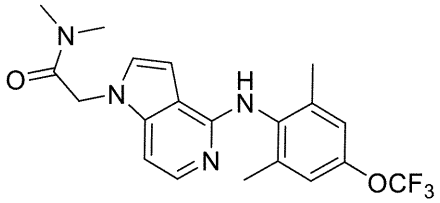
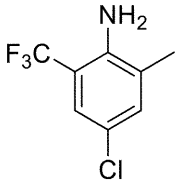
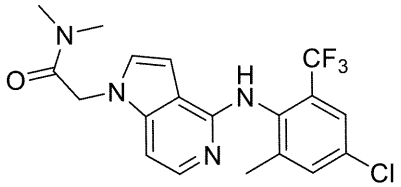
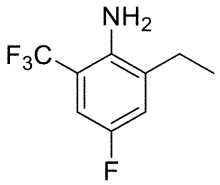
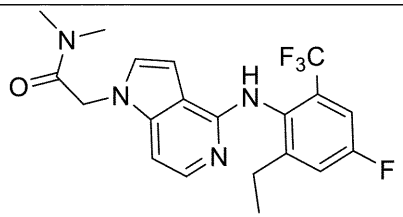
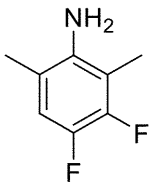
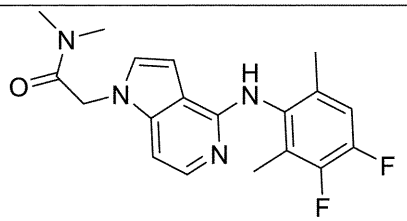
【０１９８】

【表３７】

中間体	アニリン	化合物
I-45	 [332903-47-6]	 **化合物番号 63**
I-2	 **I-99**	 **化合物番号 64**
I-45	 **I-75**	 **化合物番号 65**
I-2	 **I-81**	 **化合物番号 66**
I-45	 **I-77**	 **化合物番号 67**
I-2		 **化合物番号 68**

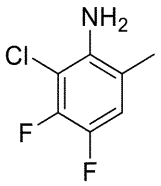
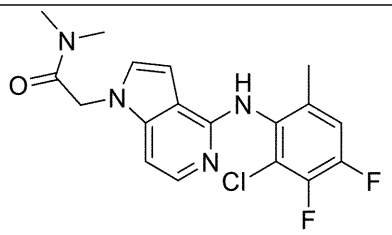
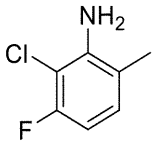
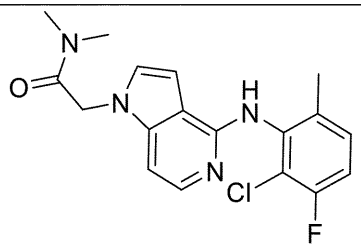
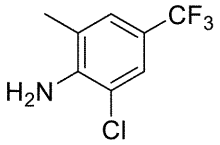
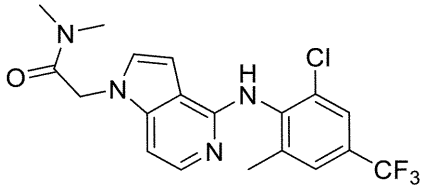
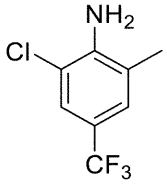
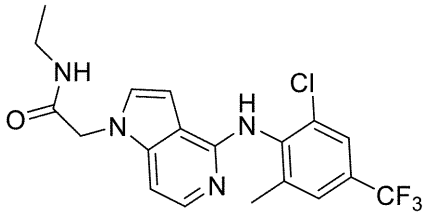
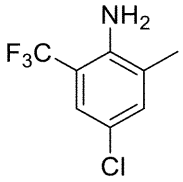
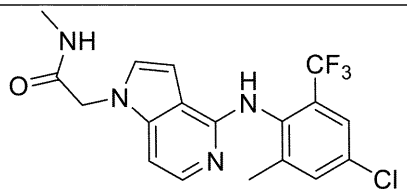
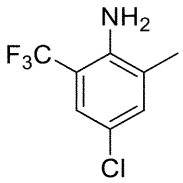
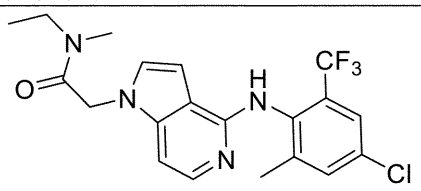
【０１９９】

【表３８】

中間体	アニリン	化合物
I-1	 **I-66**	 **化合物番号 69**
I-2	 **I-75**	 **化合物番号 70**
I-2	 **I-76**	 **化合物番号 71**
I-2	 [1240528-24-8]	 **化合物番号 72**
I-2	 **I-82**	 **化合物番号 73**
I-2	 **I-83**	 **化合物番号 74**

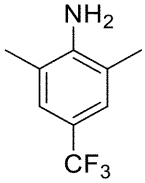
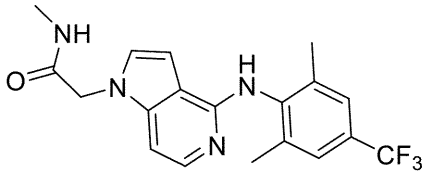
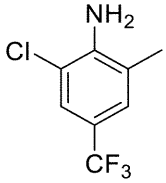
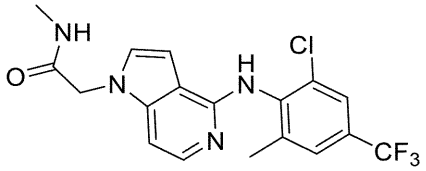
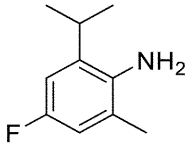
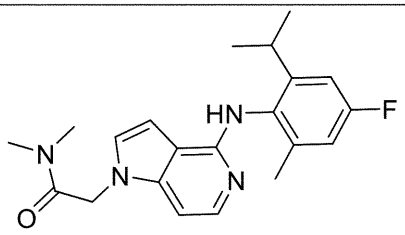
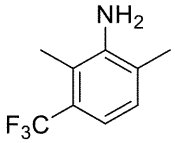
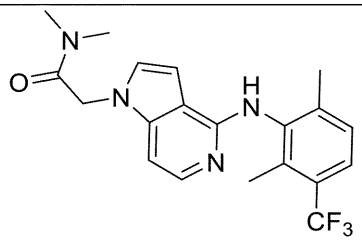
【０２００】

【表３９】

中間体	アニリン	化合物
I-1	 **I-55**	 **化合物番号 75**
I-1	 **I-93**	 **化合物番号 76**
I-1	 **I-56**	 **化合物番号 77**
I-119	 **I-56**	 **化合物番号 78**
I-120	 [1240528-24-8]	 **化合物番号 79**
I-45	 [1240528-24-8]	 **化合物番号 80**

【０２０１】

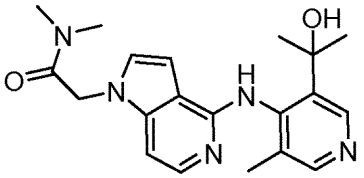
【表４０】

中間体	アニリン	化合物
I-120	 [14491-53-7]	 **化合物番号 81**
I-120	 **I-56**	 **化合物番号 82**
I-2	 **I-64**	 **化合物番号 83**
I-1	 **I-101**	 **化合物番号 84**

【０２０２】

化合物番号８５の調製

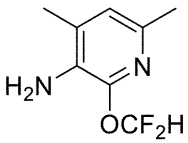
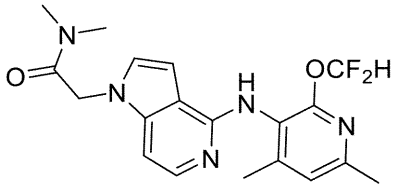
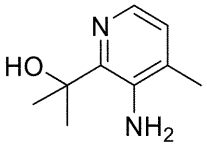
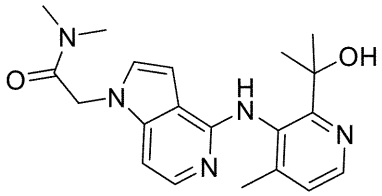
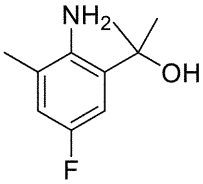
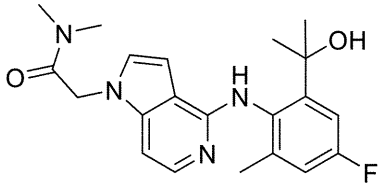
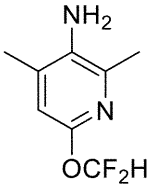
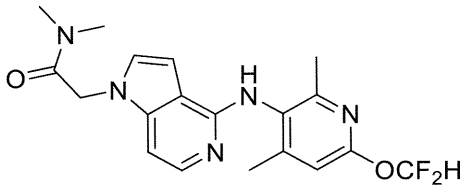
【化７１】



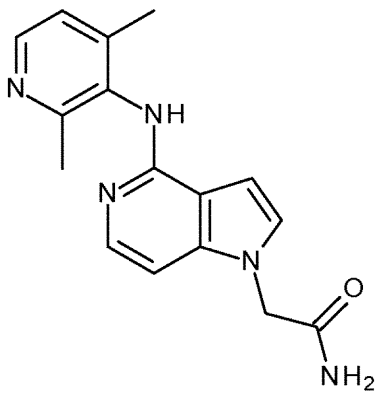
化合物番号85

Ｉ－２（２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、Ｉ－６９（１００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３９６ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１．４３ｍＬ）中混合物をN_2で脱気した。キサントホス（４６．６ｍｇ、８０．６μｍｏｌ）及び$Pd(OAc)_2$（３６．６ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）を添加し、この反応混合物を１２０℃で４時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＤＣＭ及びH_2Oで希釈した。水相をＤＣＭで抽出し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、ＭＩＫと共蒸発させた。粗混合物を、分取ＨＰＬＣ（固定相：ＲＰ Ｖｙｄａｃ Ｄｅｎａｌｉ Ｃ１８－１０μｍ、２００ｇ、内径５ｃｍ、移動相：０．２５％NH_4HCO_3水溶液、ＭｅＣＮ）により精製して、化合物８５（３７ｍｇ、１７％）を得た。

【０２０３】
以下の化合物を、示した中間体及び試薬から、化合物８５について記載したのと同様の方法で調製した。
【０２０４】
【表４１】

中間体	試薬	生成物
I-2	 **I-90**	 **化合物番号 86**
I-2	 **I-78**	 **化合物番号 87**
I-2	 **I-98**	 **化合物番号 88**
I-2	 [1224432-57-8]	 **化合物番号 89**

【０２０５】
化合物３０の調製
【化７２】



Ｉ－２８（５０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解した。ＮａＨ（６０％鉱油分散液、９．２ｍｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次いで、ｒｔで撹拌した。ガスの発生が停止したところで、２－ブロモアセトアミド（３５ｍｇ、０．２５

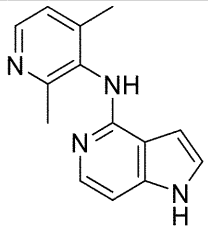
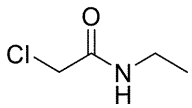
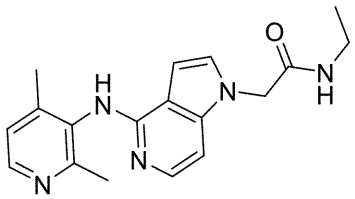
２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次いで、反応混合物をｒｔで１６時間撹拌し、水で反応を停止させ、ＥｔＯＡｃを添加した。水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮して、粗生成物（６５ｍｇ）を得、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；溶離液：ＤＣＭ／７Ｎ　NH_3のＭｅＯＨ溶液　１００／０～９５／５）により精製して、化合物３０（６．４ｍｇ、１０％）を得た。

【０２０６】

以下の化合物を、示した出発物質及び試薬から化合物３０について記載したのと同様の方法で調製した。

【０２０７】

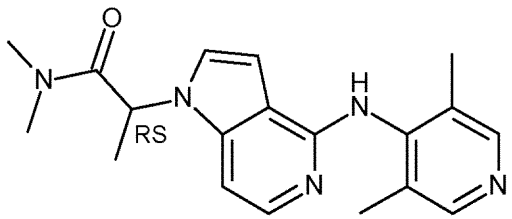
【表４２】

中間体	試薬	化合物
 **I-28**	 [105-35-1]	 **化合物番号 90**

【０２０８】

化合物３１の調製

【化７３】



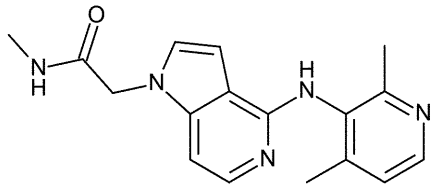
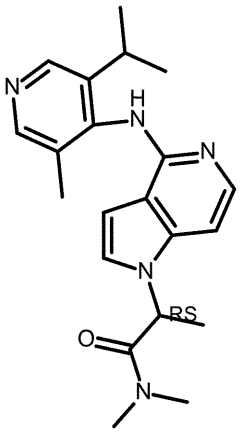
Ｉ－３２ａ（４１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ水和物（２１．４２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．０６９ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣ．ＨＣｌ（３０．３９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２．０４ｍＬ）及びＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し撹拌した溶液に、ジメチルアミン塩酸塩（１２．９３ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をｒｔで加え、この反応混合物をｒｔで１６時間撹拌した。$NaHCO_3$飽和溶液及びＥｔＯＡｃを加え、水相をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　０／１００～１０／９０）により精製した。所望の画分を集め、濃縮して化合物番号３１（１３ｍｇ、２９％）を白色固体として得た。

【０２０９】

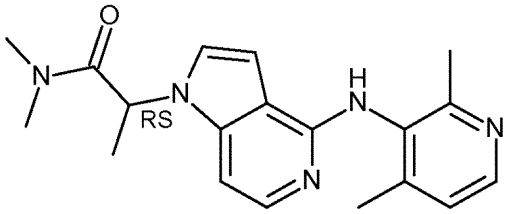
以下の化合物を、対応する中間体と示した試薬との反応によって、化合物番号３１の合成と同様の方法で調製した。

【０２１０】

【表４３】

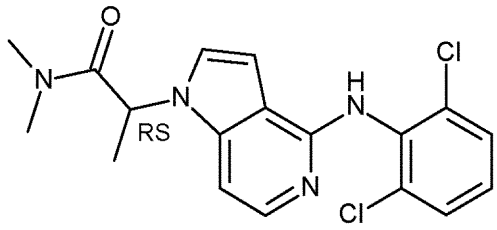
出発物質	試薬	化合物
I-39	NH_2Me	 化合物番号 32
I-43	$NHMe_2$	 化合物番号 33

【０２１１】
化合物３４の調製
【化７４】



Ｉ－４４（３１．０４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、Ｔ３Ｐ（登録商標）（［６８９５７－９４－８］、０．１４９ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_3$Ｎ（０．０３５ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液を撹拌し、ジメチルアミン溶液（２Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．１５ｍＬ、０．３ｍｍｏｌ）を、ｒｔで添加した。この反応混合物を５０℃で３時間撹拌した。混合物をｓａｔＮＨ$_4$Ｃｌで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。水層をＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機相を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$　０／１００～１０／９０）により精製した。所望の画分を集め、減圧濃縮して化合物番号３４（１０ｍｇ、３０％）を白色固体として得た。
【０２１２】
化合物３５の調製

【化７５】



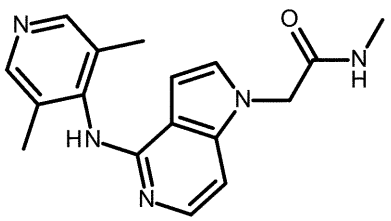
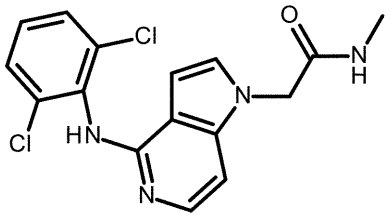
Ｉ－４２（６３．０４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０９４ｍＬ、０．５４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．５７ｍＬ）溶液を撹拌し、ＨＢＴＵ（８８．７４ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）をｒｔで添加した。この反応混合物をｒｔで３０ｍｉｎ間攪拌した。次いで、ジメチルアミン溶液（２Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．０９９ｍＬ、０．１９８ｍｍｏｌ）を加え、混合物をｒｔで１６時間撹拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物を７２％［２５ｍＭ　NH_4HCO_3］－２８％［ＭｅＣＮ：ＭｅＯＨ１：１］から３６％［２５ｍＭ　NH_4HCO_3］－６４％［ＭｅＣＮ：ＭｅＯＨ１：１］への逆相により精製した。所望の画分を集め、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2　０／２０～１／２０）により再度精製した。所望の画分を集め、減圧濃縮して化合物番号３５（１３ｍｇ、１９％）を白色固体として得た。

【０２１３】

以下の化合物を、対応する中間体と示した試薬との反応によって、化合物番号３５の合成と同様の方法で調製した。

【０２１４】

【表４４】

中間体	試薬	化合物
I-40	$MeNH_2$	 化合物番号 36
I-41	$MeNH_2$	 化合物番号 37

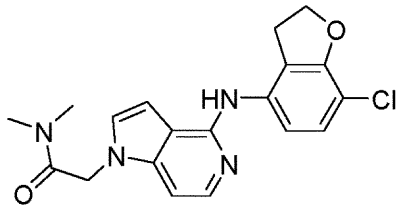
【０２１５】

化合物３２をまた、Ｉ－３９及びNH_2Meから出発して、この手順に従って調製した（）

【０２１６】

化合物９１の調製

【化７６】



91

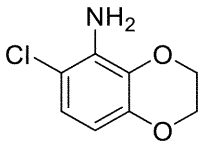
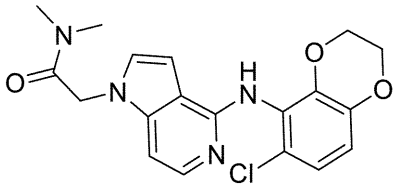
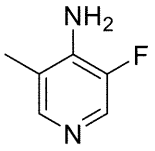
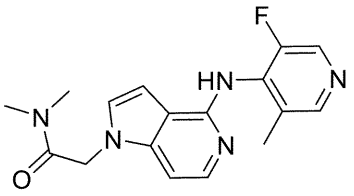
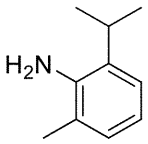
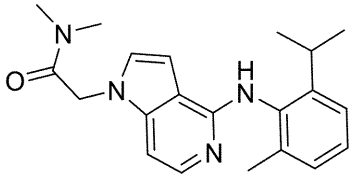
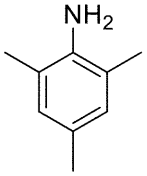
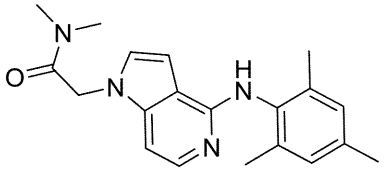
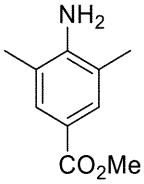
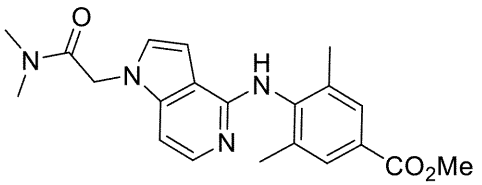
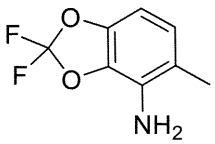
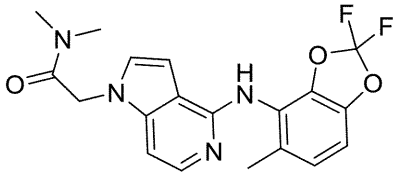
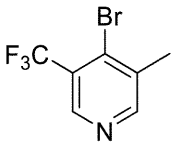
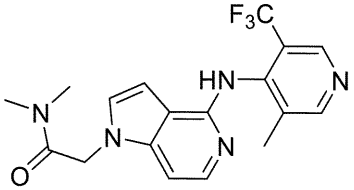
Pd_2dba_3（８．２５ｍｇ、９．０１μｍｏｌ）、キサントホス（１３．０ｍｇ、２２．５μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１１０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を、N_2をバブリングしながら密閉管中でＤＭＦ（２．２５ｍＬ）に溶解した。Ｉ－４９（４２．０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びＩ－１（５３．５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１０ｍｉｎ間撹拌した。次いで、反応混合物を１１０℃で２０時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、粗混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（移動相：ＨＣＯＯＨ（０．１％）／（ＭｅＣＮ：ＭｅＯＨ、１：１）、９５：５から６３：３７への勾配）により精製して、化合物９１（４２ｍｇ、５０％）を白色固体として得た。

【０２１７】

以下の化合物を、示した中間体及び試薬から、化合物番号９１について記載したのと同様の方法で調製した。

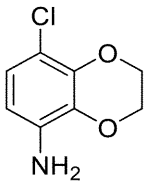
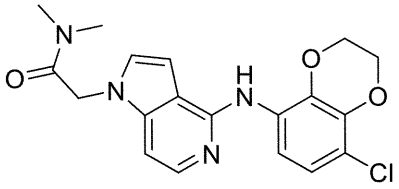
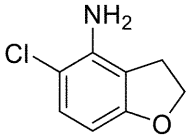
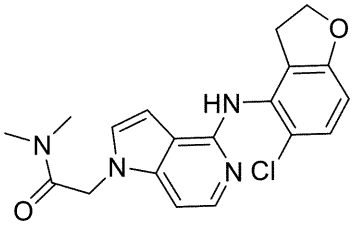
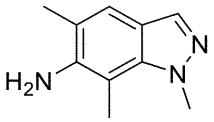
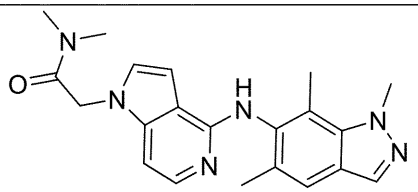
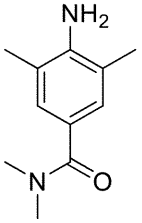
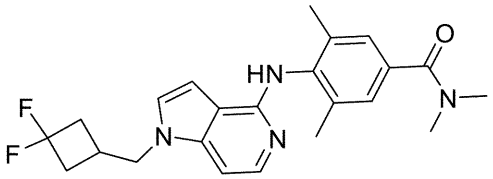
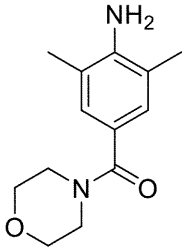
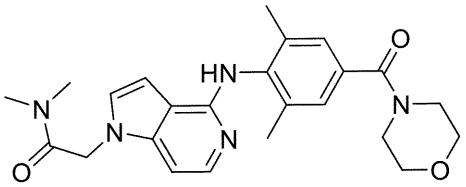
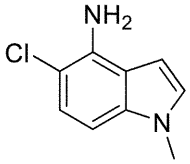
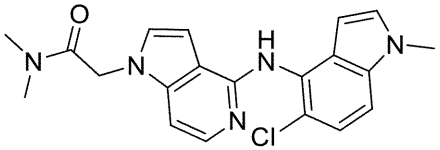
【０２１８】

【表４５】

中間体	試薬	化合物
I-1	 **I-50a**	 **化合物番号 92**
I-2	 [13958-85-5]	 **化合物番号 93**
I-1	 [5266-85-3]	 **化合物番号 94**
I-1	 [88-05-1]	 **化合物番号 95**
I-1	 [3095-48-5]	 **化合物番号 96**
I-2	 **I-79**	 **化合物番号 97**
I-117	 **I-60**	 **化合物番号 98**

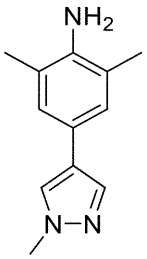
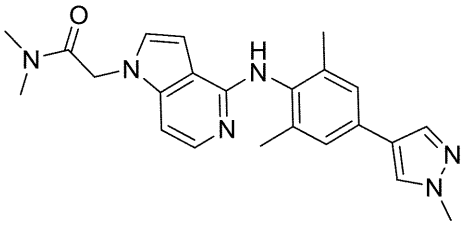
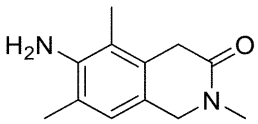
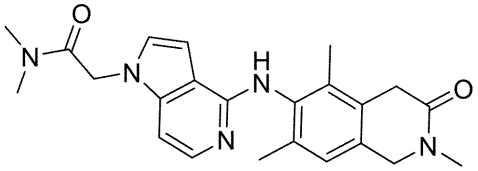
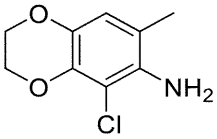
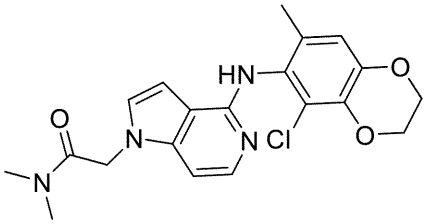
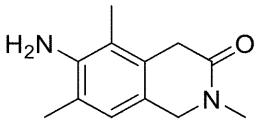
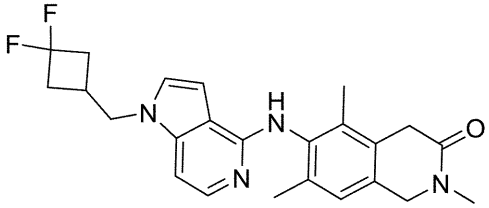
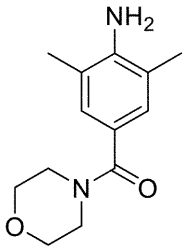
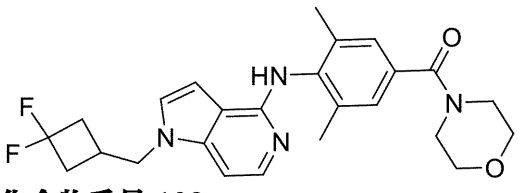
【０２１９】

【表４６】

中間体	試薬	化合物
I-1	 **I-50b**	 **化合物番号 99**
I-1	 **I-51**	 **化合物番号 100**
I-1	 **I-108**	 **化合物番号 101**
I-112	 [1234661-58-5]	 HCl 塩 **化合物番号 102**
I-1	 [1458654-04-0]	 HCl 塩 **化合物番号 103**
I-1	 **I-7**	 **化合物番号 104**

【０２２０】

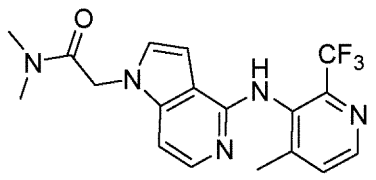
【表４７】

中間体	試薬	化合物
I-1	 **I-80**	 HCl 塩 **化合物番号 105**
I-2	 **I-110**	 **化合物番号 106**
I-1	 **I-52**	 HCl 塩 **化合物番号 107**
I-121	 **I-110**	 **化合物番号 108**
I-112	 [1458654-04-0]	 **化合物番号 109**

【０２２１】

化合物１１０の調製

【化７７】



110

キサントホス（３５．０ｍｇ、６０．５μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２９６ｍｇ、０

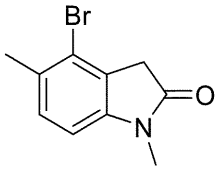
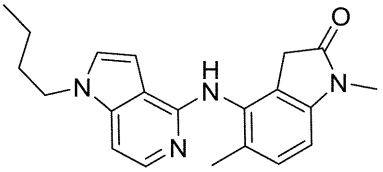
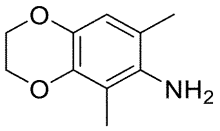
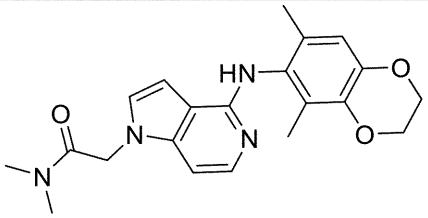
．９１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に混合した混合物に、N_2をバブリングしながら、Pd_2dba_3（２７．７ｍｇ、３０．２μｍｏｌ）を添加した。この混合物を４０℃で５ｍｉｎ間撹拌し、３－ブロモ－４－メチル－２－（トリフルオロメチル）ピリジン［１４４８７７６－８０－４］（１６５ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１０ｍｉｎ間撹拌し、Ｉ－１１７（１３２ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、水相をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機抽出物を乾燥し（$MgSO_4$）、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗混合物を逆相クロマトグラフィー（移動相：NH_4CO_3（２５ｍＭ　H_2O溶液）／（ＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ、１：１）、９０：１０から５４：４６への勾配）により精製した。残渣をEt_2Oでトリチュレートして、化合物１１０（２３．３ｍｇ、１０％）を白色固体として得た。

【０２２２】

以下の化合物を、示した出発物質及び試薬から、化合物１１０について記載したのと同様の方法で調製した。

【０２２３】

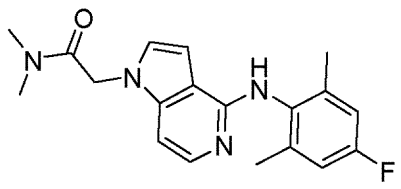
【表４８】

出発物質	試薬	化合物
I-118	 [1571136-59-8]	 **化合物番号 111**
I-1	 **I-109**	 HCl 塩 **化合物番号 112**

【０２２４】

化合物１１３の調製

【化７８】



113

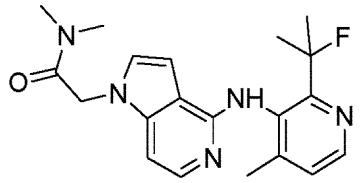
４－フルオロ－２，６－ジメチルアニリン［３９２－７０－１］（６４．４ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びＩ－１（１００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）溶液を撹拌し、$Pd(OAc)_2$（３．７８ｍｇ、１６．８μｍｏｌ）、キサントホス（２１．９ｍｇ、３７．９μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２７４ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）を添加した。密閉管において、反応混合物を９０℃で１２時間撹拌し、室温まで冷却し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過した。残渣をＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を

減圧下で蒸発させた。粗混合物を逆相クロマトグラフィー（移動相：［NH_4OAc（６５ｍＭ　H_2O溶液）／ＭｅＣＮ（９０：１０）］／［ＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ（１：１）］、９０：１０から５４：４６への勾配により精製して、化合物１１３（５６ｍｇ、３９％）を白色固体として得た。

【０２２５】

化合物１１４の調製

【化７９】



114

化合物８５（２０３ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２ｍＬ）に混合した混合物に、ＤＡＳＴ（０．１８ｍＬ、１．３８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。この反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、移動相：ＤＣＭ／（ＭｅＯＨ／NH_3）、１００：０から９８：２への勾配）によって精製した。第２の精製を、分取ＳＦＣ（固定相：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ２０×２５０ｍｍ、移動相：CO_2、ＥｔＯＨ＋０．４％ｉ－$PrNH_2$）により行い、化合物１１４（１８ｍｇ、１１％）を得た。

【０２２６】

分析の部

融点

値は、ピーク値又は融解範囲であり、この分析方法に通常付随する実験上の不確実性を伴って得られる。ＤＳＣ８２３ｅ又はＤＳＣ１　ＳＴＡＲ（ＤＳＣとして示される）＆Ｍｅｔｔｌｅｒ　Ｔｏｌｅｄｏ　ＭＰ５０：

多くの化合物に関して、ＤＳＣ８２３ｅ又はＤＳＣ１　ＳＴＡＲ（Ｍｅｔｔｌｅｒ－Ｔｏｌｅｄｏ）で融点を測定した。融点を、１０℃／分の温度勾配で測定した。最高温度は３００℃であった。多くの化合物に関して、ＭＰ５０（Ｍｅｔｔｌｅｒ－Ｔｏｌｅｄｏ）で融点を測定した。融点を、１０℃／分の温度勾配で測定した。

【０２２７】

ＬＣＭＳ

基本手順

高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）測定を、それぞれの方法で指定されたＬＣポンプ、ダイオードアレイ（ＤＡＤ）検出器又はＵＶ検出器、及びカラムを使用して実施した。必要に応じて、追加の検出器を含めた（下の方法の表を参照されたい）。

【０２２８】

カラムからの流れを、大気圧イオン源を装備した質量分析計（ＭＳ）に導入した。化合物の公称モノアイソトピック分子量（ＭＷ）の特定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ（例えば、走査範囲、滞留時間等）を設定することは、当業者の知識の範囲内である。データ取得を、適切なソフトウェアで実施した。化合物を、その実測保持時間（R_t）及びイオンで説明する。データの表に別に明記されていない場合、報告する分子イオンは、$[M+H]^+$（プロトン化分子）及び／又は$[M-H]^-$（脱プロトン化分子）に相当する。化合物が直接イオン化可能でなかった場合、付加体の種類を特定する（即ち、$[M+NH_4]^+$、$[M+HCOO]^-$等）。複数の同位体パターンを有する分子（Ｂｒ、Ｃｌ）の場合には、報告する値は、最低同位体質量に関して得られた値である。得

られた結果は全て、使用した方法に通常付随する実験上の不確実性を伴っていた。

【０２２９】

以下、「ＳＱＤ」はシングル四重極検出器、「ＭＳＤ」は、質量選択検出器、「ＲＴ」は、室温、「ＢＥＨ」は架橋エチルシロキサン／シリカハイブリッド、「ＤＡＤ」はダイオードアレイ検出器「ＨＳＳ」は、高強度シリカを意味する。ＬＣＭＳ方法コード（流量はｍＬ／分で表し、カラム温度（Ｔ）は℃で表し、分析時間は分で表す）

【０２３０】

【表４９】

表 1. LC-MS 方法(流量はmL/分で表し、カラム温度(T)は℃で表し、分析時間は分で表す)。

方法コード	装置	カラム	移動相	勾配	流量 ------- カラム T	分析時間(分)
1	Waters: Acquity® UPLC® -DAD 及び SQD	Waters : BEH (1.8µm, 2.1×100mm)	A: 10mM CH_3COONH_4 /95% H_2O + 5% CH_3CN B: CH_3CN	2.10 分で 100% A から 5% A へ, 0.90 分で 0% A へ, 0.5 分で 5% A へ	0.6 ------- 55	3.5
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD, SQD 及び ELSD	Waters : HSS T3 (1.8µm, 2.1×100mm)	A: 10mM CH_3COONH_4 /95% H_2O+ 5% CH_3CN B: CH_3CN	2.10 分で 100% A から 5% A へ, 0.90 分で 0% A へ, 0.5 分で 5% A へ	0.6 ------- 55	3.5
3	Waters: Acquity® UPLC® - DAD 及び SQD	Waters : HSS T3 (1.8µm, 2.1×100mm)	A: 10mM CH3COONH4 / 95% H2O + 5% CH3CN B: CH3CN	2.10 分で 100% A から 5% A へ, 0.90 分で 0% A へ, 0.5 分で 5% A へ	0.7 ------- 55	3.5
4	Waters: Acquity® UPLC® - DAD 及び SQD	Waters : BEH C18 (1.7µm, 2.1×50mm)	A: 10mM CH3COONH4 / 95% H2O + 5% CH3CN B: CH3CN	1.3 分で 95% A から 5% A へ, 0.7 分間保持	0.8 ------- 55	2
5	Agilent: 1100-DAD 及び MSD	YMC: Pack ODS-AQ (3µm, 4.6x50mm)	A: HCOOH 0.1% / 水, B: CH3CN	4.8 分で 95% A から 5% A へ, 1 分間保持, 0.2 分で 95% A に戻す。	2.6	6
6	Waters: Acquity® UPLC® - DAD 及び SQD	Waters : BEH C18 (1.7µm, 2.1×50mm)	A: 10mM CH3COONH4 / 95% H2O + 5% CH3CN B: CH3CN	1.3 分で 95% A から 5% A へ, 0.2 分間保持, 0.2 分で 95% A へ, 0.1 分間保持	0.7 ------- 70	1.8
7	Waters: Acquity® UPLC® - DAD, SQD	Waters : BEH (1.8µm, 2.1×100mm)	A: 0.1% NH_4HCO_3 / H_2O B: CH_3CN	2.10 分で 100% A から 5% A へ, 0.90 分で 0% A へ, 0.5 分で 5% A へ	0.6 ------- 55	3.5

【０２３１】

【表５０】

表 2. 分析データ – 融点 (M.p.) 及び LCMS: $[M+H]^+$ は化合物の遊離塩基のプロトン化質量を意味し, $[M-H]^-$ は化合物の遊離塩基又は特定の付加体$[M+CH_3COO]^-$)の脱プロトン化質量を意味する。R_t は保持時間 (分)を意味する。いくつかの化合物については精密質量を決定した。

化合物番号	Mp (℃)	Rt (分)	UV 面積 %	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	LCMS 法
1	232.30	1.48	100.00	352	350	1
2	251.73	1.25	100.00	362		3
3		1.04	100	345	343	1
4	221.78	1.13	100.00	340	338	1
5	215.70	0.74	100.00	363	361	4
6	228.29	1.82	98.10	419	417	1
7		1.55	100.00	351	349	1
8		1.34	100.00	405		1
9		1.11	100.00	338	336	1
10		1.09	100.00	336	334	1
11						
12	211.88	1.27	100.00	356	354	1
13		1.46	100.00	390	388	
14		0.64	100.00	364	362	4
15		1.28	100.00	344	342	2
16		1.18	100.00	324	322	1
17		1.09	100.00	324		2
18	214.46	1.87	100.00	391	389	1
19		0.92	90.81	368	366	4
20		1.26	100.00	352	350	1
21	187.16	0.92	100.00	377	375	4
22	211.10	0.85	100.00	343	341	4
23	202.75	0.87	100.00	347		4
24	200.76	0.98	100.00	413	411	4
25		0.94	100.00	381	379	4
26		0.88	100.00	389	387	4
27	69.34	1.06	100.00	455	453	4
28		1.45	100.00	365	363	1
29		0.95	86.29	415	413	4
30		1.01	0.59	296	294	1
31	239.9[(b)]	0.73	100.00	338	336	6

【０２３２】

【表５１】

化合物番号	Mp (℃)	Rt (分)	UV 面積 %	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	LCMS 法
32		0.35	99.00	310		5
33	196.4(b)	1.27	98.00	366		5
34	188.2(b)	0.71	99.00	338		5
35	208.2(b)	1.78	99.00	377		5
36	178.1(b)	0.47	99.00	311		5
37		1.64	0.99	350		5
38		1.31	99.22	360	358	1
39		1.61	100	375	373	1
40	191.6(b)	1.57	100	361		1
41		1.61	100	361		1
42	209.9(b)	0.78	98.54	357	355	4
43	210.4(b)	0.85	100	377	375	4
44		1.75	100	395	393	1
45		1.91	96.95	401		1
46		1.48	100	376		1
47		0.65	100	367	365	4
48	209.8(b)	1.8	100	395		1
49		1.47	100	345		1
50		1.74	100	409	407	1
51		1.67	100	395	393	1
52		1.67	100	409		1
53		1.73	96.51	425	423	1
54	182.9(b)	1.83	100	427		1
55		0.98	100	409	407	4
56		1.61	99.66	359	357	1
57		1.68	100	375	373	1
58		1.63	98.84	392	390	1
59		1.18	100	338	336	1
60		1.75	100	429	427	1
61		1.43	99.03	366	364	1
62		2	98.71	405	403	7
63		0.81	96.44	375		4
64		0.75	100	370	368	4
65		1.78	100	409	407	1
66		1.52	100	431	429	1
67		1.94	98.81	425	423	1
68		1.28	100	360		1
69	161.1(b)	1	100	435	433	4
70		0.8	100	395	393	4
71	185.4(b)	0.88	100	407	405	4
72	188.2(b)	0.91	100	411	409	4

【０２３３】

【表５２】

化合物番号	Mp (℃)	Rt (分)	UV 面積 %	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	LCMS 法
73		1.67	98.24	409	407	1
74	192.1(b)	1.49	100	359	359	1
75	196.9(b)	1.64	98.18	379	377	1
76	220.5(b)	0.76	100	361	359	4
77		0.95	100	411	409	4
78		0.96	100	411	409	4
79		0.88	96.93	397	395	4
80	195.7(b)	1.9	100	425	423	1
81		0.85	96.28	377	375	4
82		0.92	94.52	397	395	4
83	221.8(b)	1.85	97.73	369	367	7
83		1.85	97.73	369	367	7
84						7
85		1.29	95.32	368		1
86		1.75	95.91	390	388	7
86		1.75	95.91	390	388	7
87		1.18	100	368	366	1
88		0.64	98.4	385		4
89		1.58	98.87	390	388	1
90		1.22	100	324	322	1
114		1.44	96.8	370	368	1

【０２３４】

薬理学的な実施例

１）ＯＧＡ－生化学的アッセイ

このアッセイは、組換えヒト髄膜腫発現抗原５（ＭＧＥＡ５）（Ｏ－ＧｌｃＮＡｃアーゼ（ＯＧＡ）とも称される）によるフルオレセインモノ－β－Ｄ－Ｎ－アセチル－グルコサミン（ＦＭ－ＧｌｃＮＡｃ）の加水分解の阻害基づく（Ｍａｒｉａｐｐａ ｅｔ ａｌ．２０１５，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ ４７０：２５５）。ＦＭ－ＧｌｃＮＡｃが加水分解されると（マーカー遺伝子技術、ｃａｔ＃ Ｍ１４８５）、β－Ｄ－Ｎ－グルコサミンアセテート及びフルオレセインが形成される。フルオレセインの蛍光を、励起波長４８５ｎｍ及び発光波長５３８ｎｍで測定し得る。酵素活性が増加すると、蛍光シグナルが増加する。完全長ＯＧＡ酵素を、ＯｒｉＧｅｎｅから購入した（ｃａｔ＃ ＴＰ３２２４１１）。この酵素を、－２０℃にて、２５ｍＭ トリス．ＨＣｌ、ｐＨ７．３、１００ｍＭグリシン、１０％グリセリン中で保管した。Ｔｈｉａｍｅｔ Ｇ及びＧｌｃＮＡｃＳｔａｔｉｎを、参照化合物として試験した（Ｙｕｚｗａ ｅｔ ａｌ．２００８ Ｎａｔｕｒｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ４：４８３；Ｙｕｚｗａ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｎａｔｕｒｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ８：３９３）。このアッセイを、０．００５％ Ｔｗｅｅｎ－２０を補充した２００ｍＭクエン酸／リン酸緩衝液中で実施した。Na_2HPO_4 $2H_2O$（Ｓｉｇｍａ、＃Ｃ０７５９）３５．６ｇを水１Ｌに溶解させて、２００ｍＭ溶液を得た。クエン酸（Ｍｅｒｃｋ、＃１．０６５８０）１９．２ｇを水１Ｌに溶解させて、１００ｍＭ溶液を得た。リン酸ナトリウム溶液のｐＨを、クエン酸溶液で７．２に調整した。反応を停止するための緩衝液は、５００ｍＭ炭酸緩衝液ｐＨ１１．０からなる。ＦＭ－ＧｌｃＮＡｃ ７３４ｍｇをＤＭＳＯ ５．４８ｍＬに溶解させて２５０ｍＭ溶液を得、－２０℃で保管した。ＯＧＡを２ｎＭ濃度で使用し、ＦＭ－Ｇｌ

ｃＮＡｃを１００ｕＭ最終濃度で使用した。希釈物を、アッセイ緩衝液で調製した。化合物５０ｎｌをＤＭＳＯに溶解させ、Ｂｌａｃｋ　Ｐｒｏｘｉｐｌａｔｅ（商標）３８４　Ｐｌｕｓアッセイプレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、＃６００８２６９）に分注し、次にｆｌ－ＯＧＡ酵素混合物３μｌを添加した。プレートを室温で６０分にわたりプレインキュベートし、次いでＦＭ－ＧｌｃＮＡｃ基質混合物２μｌを添加した。最終ＤＭＳＯ濃度は、１％を超えなかった。プレートを１０００ｒｐｍで１分にわたり手短に遠心分離し、６時間にわたり室温でインキュベートした。反応を停止するために、停止緩衝液５μｌを添加し、プレートを再度１０００ｒｐｍで１分間遠心分離した。Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｆｌｕｏｒｏｓｋａｎ　Ａｓｃｅｎｔ又はＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　ＥｎＶｉｓｉｏｎの中で、励起波長４８５ｎｍ及び発光波長５３８ｎｍで蛍光を定量した。分析のため、最小二乗和法により、最良適合曲線をフィットさせる。これにより、IC_{50}値及びヒル係数が得られた。高対照（阻害剤なし）及び低対照（標準阻害剤の飽和濃度）を使用して、最小値及び最大値を定義した。

【０２３５】

２）ＯＧＡ－細胞アッセイ

Ｐ３０１Ｌ変異型ヒトタウ（アイソフォーム２Ｎ４Ｒ）へ誘導可能なＨＥＫ２９３細胞を、Ｊａｎｓｓｅｎで樹立した。Ｔｈｉａｍｅｔ－Ｇを、プレートバリデーション（高対照）のため及び参照化合物（参照EC_{50}アッセイバリデーション）としての両方に使用した。ＯＧＡ阻害を、前述のＯ－ＧｌｃＮＡｃ化残基を検出するモノクローナル抗体（ＣＴＤ１１０．６；Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、＃９８７５）を使用して、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ化タンパク質を免疫細胞化学（ＩＣＣ）的に検出することにより評価する（Ｄｏｒｆｍｕｅｌｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．２０１０　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　＆　ｂｉｏｌｏｇｙ，１７：１２５０）。ＯＧＡの阻害は、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ化タンパク質レベルの増加をもたらし、それは、実験においてシグナルの増加をもたらす。細胞培養の品質管理及び即座の化合物毒性のおよその推定（存在する場合）を得るために、細胞核をＨｏｅｃｈｓｔで染色する。ＩＣＣ画像をＰｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｏｐｅｒａ　Ｐｈｅｎｉｘプレート顕微鏡で撮像し、提供されたソフトウェアＰｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｈａｒｍｏｎｙ　４．１で数値化する。標準的な手順に従ってＤＭＥＭ高グルコース（Ｓｉｇｍａ、＃Ｄ５７９６）中で細胞を増殖させた。細胞アッセイの２日前に細胞を分離させ、計数し、ポリ－Ｄ－リシン（ＰＤＬ）コート９６ウェル（Ｇｒｅｉｎｅｒ、＃６５５９４６）プレートに１００μｌのアッセイ培地（ＧｌｃＮＡｃ化の基礎レベルを低下させるために、低グルコース培地を用いる）中において１２，０００細胞／cm^2（１ウェル当たり４，０００個の細胞）の細胞密度で播種する（Ｐａｒｋ　ｅｔ　ａｌ．２０１４　Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２８９：１３５１９）。化合物の試験日にアッセイプレートから培地を除去し、新鮮なアッセイ培地９０μｌを補充した。このウェルに、化合物１０μｌを最終濃度１０倍で添加した。プレートを遠心分離し、直後に６時間にわたり細胞インキュベーター中でインキュベートした。ＤＭＳＯ濃度を、０．２％に設定した。培地を、吸引を適用して廃棄する。細胞を染色するために、培地を除去し、細胞をＤ－ＰＢＳ（Ｓｉｇｍａ、＃Ｄ８５３７）１００μｌで１回洗浄した。次の工程から先では、特に言及しない限り、アッセイ体積を常に５０μｌとし、インキュベーションを、撹拌することなく室温で実施した。細胞を、室温で１５分にわたり、４％パラホルムアルデヒド（ＰＦＡ、Ａｌｐｈａ　ａｅｓａｒ、＃０４３３６８）ＰＢＳ溶液５０μｌで固定した。次いで、ＰＦＡ　ＰＢＳ溶液を廃棄し、細胞を１０ｍＭ　トリス緩衝液（ＬｉｆｅＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、＃１５５６７－０２７）、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ（ＬｉｆｅＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、＃２４７４０－０１１０、０．１％　Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ（Ａｌｐｈａ　ａｅｓａｒ、＃Ａ１６０４６）、ｐＨ７．５（ＩＣＣ緩衝液）で１回洗浄した後、１０分にわたり同一の緩衝液で透過処理した。次に、室温で４５～６０分にわたり、５％ヤギ血清（Ｓｉｇｍａ、＃Ｇ９０２３）を含むＩＣＣで試料をブロックする。次いで、試料を、一晩４℃で、一次抗体（市販品供給元からの１／１０００、上記参照）と共にインキュベートし、次にＩＣＣ緩衝液で５分にわたり３回洗浄した。試料

を、二次蛍光抗体（１／５００希釈、Ｌｉｆｅｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、＃Ａ－２１０４２）と共にインキュベートし、核を、１時間にわたり、ＩＣＣ（Ｌｉｆｅｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、＃Ｈ３５７０）中に１μｇ／ｍｌの最終濃度のＨｏｅｃｈｓｔ　３３３４２で染色した。分析前に、試料をＩＣＣ系緩衝液で５分にわたり２回手作業で洗浄した。画像化を、２０×水浸対物レンズを使用し、１ウェル当たり９視野を記録するＰｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｐｈｅｎｉｘ　Ｏｐｅｒａを使用して実施する。４８８ｎｍでの強度読み出しを、ウェル中の全タンパク質のＯ－ＧｌｃＮＡｃ化レベルの尺度として使用する。化合物の潜在的毒性を評価するために、Ｈｏｅｃｈｓｔ染色を使用して核を計数した。IC_{50}値を、パラメトリック非線形回帰モデルフィッティングを使用して算出する。最大阻害として、２００ｕＭ濃度のＴｈｉａｍｅｔ　Ｇが各プレート上に存在する。さらに、Ｔｈｉａｍｅｔ　Ｇの濃度応答を各プレートで算出する。

【０２３６】

【表５３】

表 3. 生化学アッセイ及び細胞アッセイの結果。

化合物番号	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 E_{max} (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 E_{max} (%)
1	8.31	103	7.51	109
2	8.24	103	7.5	79
3	6.16	93		
4	7.24	101	6.44	68
5	8.56	103	7.55	89
6	8.53	102	8.29	96
7	7.65	102	7.19	88
8	5.96	98		
9	6.41	95		
10	6.71	97		
11	6.41	99		
12	6.28	95		
13	6.31	95	<6	15
14	7.26	99	6.23	55
15	7.51	102	～6.2	68
16	7.69	104	6.85	86
17	7.85	101	6.83	79
18	8.53	104	7.91	86
19	8.2	102	7.22	80
20	8.11	100	7.49	91
21	8.29	101	7.82	77
22	8.39	103	7.8	86
23	7.85	103	7.09	98
24	8.06	101	7.26	87
25	8.28	101	7.47	87
26	8.38	103	7.93	81
27	8.44	104	8	87
28	7.63	100	6.48	76
29	8.15	102	7.24	85
30	6.93	100		

【０２３７】

【表５４】

化合物番号	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 E_{max} (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 E_{max} (%)
31	6.32	97		
32	8.33	104	7.54	98
33	6.54	98		
34	6.44	97		
35	7.09	100	<6	39
36	8.3	103	7.69	78
37	8.88	103	7.44	85
38	7.18	100.385	6.06	50.1581
39	8	103.935	7.29	89.7319
40	8.25	99.01	～7.58	81.23045
41	7.71	98.05	7.34	69.456
42	8.09	101.475	7.71	93.5478
43	8.18	101.11	7.57	80.4125
44	7.86	103.07	7.17	82.3391
45	7.14	102.53	6.81	74.4194
46	7.44	102.665	6.86	75.29775
47	7.56	98.735	6.32	65.072
48	7.57	99.24	7.22	73.5737
49	7.58	99.39	6.87	84.96725
50	7.93	100.07	7.42	76.7245
51	7.98	104.22	7.18	93.48935
52	8.45	101.845	7.8	94.5654
53	8.48	94.735	～8.12	106.011
54	8.52	100.945	7.83	85.60435
55	7.81	98.76	7.47	98.55725
56	7.84	101.04	7.3	72.76705
57	7.93	99.23	7.53	76.22965
58	8	100.8	7.14	87.22285
59	8.12	101.56	7.21	87.3268
60	8.27	100.365	7.58	83.3741
61	8.29	99.75	7.76	94.6773
62	8.66	100.75	8.03	102.6281

【０２３８】

【表５５】

化合物番号	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 E_{max} (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 E_{max} (%)
63	8.14	99.395	8.04	81.1544
64	8.32	101.945	7.31	78.643
65	8.5	99.195	～8.22	89.13485
66	8.34	100.67	7.82	84.383
67	8.56	101.305	7.8	85.87875
68	7.78	101.375	6.85	79.9009
69	8.55	101.48	8.32	97.6203
70	8.07	98.98	7.54	94.8158
71	8.38	101.05	～8	85.80715
72	8.42	99.97	7.72	77.6232
73	7.69	101.67	6.74	85.3271
74	7.89	99.335	7.4	81.3139
75	8.22	99.96	7.41	93.926
76	8.26	101.72	7.43	79.8092
77	8.49	99.685	7.82	80.2154
78	8.43	96.635	7.43	106.0394
79	8.51	97.04	7.77	92.4264
80	8.51	98.81	8.18	89.9233
81	8.67	100.41	8.28	103.9332
82	8.81	95.03	～8.17	106.7803
83	8.41	103.835	7.97	102.6916
84	8.61	100.96	7.76	83.0277
85	7.37	101.165		
86	7.66	100.445	7.15	65.18655
87	7.81	99.935	7.09	88.6943
88	7.84	101.495	7.62	93.07625
89	8.22	100.56	7.49	89.52315
90	7.81	100.86	6.31	58.03765
91	6.32	94.315	<6	41.8697
92	6.37	94.605	<6	22.40395
93	6.84	97.715	<6	41.49375
94	7.75	99.365	7.2	70.7898

【０２３９】

【表５６】

化合物番号	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 E_{max} (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 E_{max} (%)
95	8.16	99.185	7.79	79.90805
96	8.11	101.42	7.95	91.97595
97	7.38	101.275	6.81	73.01495
98	7.41	99.82	6.18	50.6643
99	7.48	98.395	6.96	80.02295
100	7.67	100.785	～7.11	81.38875
101	7.83	101.14	7.79	80.4162
102	7.73	99.945	7.69	73.4892
103	8.27	100.845	～6.99	81.90755
104	8.32	100.005	7.33	80.6562
105	8.3	102.84		
106	8.28	100.88	～7.26	89.78595
107	8.29	100.085	7.86	90.239
108	7.98	101.425	～7.74	81.7214
109	7.93	98.84	7.67	79.5067
110	7.81	98.82	6.56	78.788
111	7.96	102.71	7.16	85.0824
112	8.47	99.935	7.89	82.8988
113	8.09	102.695	7.57	83.01505
114	8.37	102.02	7.11	85.24545

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/066392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61K31/444 A61K31/501 A61P25/28
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/009852 A1 (MERCK & CO INC [US]; BILODEAU MARK T [US]; MANLEY PETER J [US]; HARTMA) 6 February 2003 (2003-02-06) claims 1-5, 9; compounds 12-3, 13-5, 15-3, 14-4	1-14
A	WO 2017/106254 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; ALECTOS THERAPEUTICS INC [CA]; MCEACHERN ERN) 22 June 2017 (2017-06-22) cited in the application the whole document	1-14
A	WO 2017/144633 A1 (ASCENEURON S A [CH]) 31 August 2017 (2017-08-31) cited in the application the whole document	1-14

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 July 2019	16/08/2019

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sotoca Usina, E

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/066392

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 2016/030443 A1 (ASCENEURON SA [CH]) 3 March 2016 (2016-03-03) cited in the application the whole document -----	1-14
A	WO 2018/055316 A1 (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; UNIV DORLEANS [FR]; UNIV FRANCOIS RABELAI) 29 March 2018 (2018-03-29) the whole document -----	1-14

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2019/066392

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03009852 A1	06-02-2003	US 2004235867 A1	25-11-2004
		WO 03009852 A1	06-02-2003
WO 2017106254 A1	22-06-2017	EP 3389658 A1	24-10-2018
		US 2018362517 A1	20-12-2018
		WO 2017106254 A1	22-06-2017
WO 2017144633 A1	31-08-2017	AU 2017222958 A1	02-08-2018
		CA 3012560 A1	31-08-2017
		CN 108884077 A	23-11-2018
		EP 3419971 A1	02-01-2019
		JP 2019510006 A	11-04-2019
		KR 20180132629 A	12-12-2018
		WO 2017144633 A1	31-08-2017
WO 2016030443 A1	03-03-2016	AU 2015308437 A1	16-03-2017
		AU 2019200339 A1	07-02-2019
		BR 112017003658 A2	05-12-2017
		CA 2958966 A1	03-03-2016
		CN 107108601 A	29-08-2017
		EP 3186243 A1	05-07-2017
		JP 2017525775 A	07-09-2017
		KR 20170042790 A	19-04-2017
		SG 11201701315V A	30-03-2017
		US 2017298082 A1	19-10-2017
		WO 2016030443 A1	03-03-2016
WO 2018055316 A1	29-03-2018	EP 3515912 A1	31-07-2019
		US 2019211011 A1	11-07-2019
		WO 2018055316 A1	29-03-2018

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ｃ０７Ｄ 519/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ａ６１Ｋ　31/444	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	519/00	３１１
Ａ６１Ｋ　31/437	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/444	
Ａ６１Ｋ　31/501	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/437	
Ａ６１Ｋ　31/506	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/501	
Ａ６１Ｋ　31/5377	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
		Ａ６１Ｋ	31/5377	

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁
(72)発明者　バルトロメーネブレダ，ホセ　マヌエル
スペイン国　マドリッド　２８０４２，カンポ　デ　ラス　ナショネス，５番　プランタ，５－７，エディフィショ　ジョンソン　アンド　ジョンソン　パセオ　デ　ラス　ドセ　エストレラス，ヤンセン－シラグ，エス．エー．内
(72)発明者　トラバンコースアレス，アンドレス，アヴェリノ
スペイン国　マドリッド　２８０４２，カンポ　デ　ラス　ナショネス，５番　プランタ，５－７，エディフィショ　ジョンソン　アンド　ジョンソン　パセオ　デ　ラス　ドセ　エストレラス，ヤンセン－シラグ，エス．エー．内
(72)発明者　リーナアーツ，ジョセフ，エリザベス
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０，ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌベー内
(72)発明者　エールリヒ，ダニエル
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０，ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌベー内
(72)発明者　ブインスタース，ペトリュス　ヤコブス　ヨハネス　アントニアス
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０，ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌベー内
(72)発明者　マルティネス　ラメンカ，カロリナ
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０，ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌベー内
(72)発明者　ヴェルター，アドリアナ，イングリッド
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０，ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌベー内
(72)発明者　ヴァンルースブロック，イヴ，エミエル，マリア
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０，ヤンセン　ファーマシューティ

カ　エヌベー内

Ｆターム(参考) 4C065 AA01 AA05 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ07 KK09 LL01
PP12
4C072 MM02 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA05 NA14 ZA01 ZA02
ZA15 ZA16 ZA23 ZC20