

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 11 月 26 日 (2020.11.26)

【公表番号】特表 2020-500838 (P2020-500838A)

【公表日】令和 2 年 1 月 16 日 (2020.1.16)

【年通号数】公開・登録公報 2020-002

【出願番号】特願 2019-520068 (P2019-520068)

【国際特許分類】

C 07D 239/52 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61P 1/16 (2006.01)

A 61P 37/06 (2006.01)

A 61P 29/00 (2006.01)

A 61P 31/04 (2006.01)

A 61P 31/12 (2006.01)

A 61K 45/00 (2006.01)

C 07D 239/545 (2006.01)

C 07D 239/56 (2006.01)

C 07D 401/06 (2006.01)

C 07D 417/12 (2006.01)

C 07D 403/12 (2006.01)

A 61K 31/513 (2006.01)

A 61K 31/662 (2006.01)

C 07F 9/6512 (2006.01)

【FI】

C 07D 239/52 C S P

A 61P 43/00 1 1 1

A 61P 1/16

A 61P 1/16 1 0 1

A 61P 37/06

A 61P 29/00

A 61P 31/04

A 61P 31/12

A 61K 45/00

C 07D 239/545

C 07D 239/56

C 07D 401/06

C 07D 417/12

C 07D 403/12

A 61K 31/513

A 61K 31/662

C 07F 9/6512

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 10 月 13 日 (2020.10.13)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

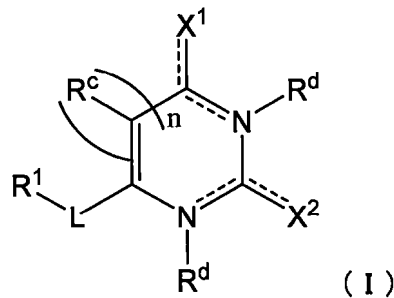
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) によって表される化合物：

【化 1】



またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体であって、

式中、

X^1 は、O、S、 OR^2 、SH、NH、 NH_2 、またはハロゲンであり、

X^2 は、O、S、 OR^2 、 SR^2 、NH、 NHR^2 、またはハロゲンであり、

L は、 $-(CH_2)_mCH=CH(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_o-$ 、 $-(CH_2)_mY^1(CH_2)_p-$ 、

【化 2】



$-(CH_2)_mY^1CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_mC=(O)(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_mC=(O)O(CH_2)_p-$ 、

$-(CH_2)_mC=(O)NR^3(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_mNR^3C=(O)(CH_2)_p-$ 、ピリジニル、またはチオフェニルであり、

Y^1 は、O、 NR^4 、または $S(O)_q$ であり、

Y^2 は、O、NH、または S であり、

R^1 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたはヘテロアリールであって、前記ヘテロアリールが、1つまたは2つの5～7員環と、N、O、および S から選択される1～4つのヘテロ原子とを含み、前記アリールおよびヘテロアリールが、 R^a および R^b で置換されている、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたはヘテロアリールであり、1～2つの R^e で任意に置換されており、

R^2 は、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^3 は、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^4 は、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^a は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C(R^f)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-Y^2(C(R^f)_2)_rCO_2R^x$ 、

$-O(C(R^f)_2)_rC(O)NHR^g$ 、 $-(C(R^f)_2)_rC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C(R^f)_2)_rS-C_6 \sim C_{10}$ アリール、

$-(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリール、 $O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロシクロアルキル、

$-O(C(R^f)_2)_r(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C(R^f)_2)_rP(O)(OH)OR^x$ 、 $-O(C(R^f)_2)_rP(O)(OH)OR^x$ 、

$-(C(R^f)_2)_rS(O)_2OH$ 、 $-O(C(R^f)_2)_rS(O)_2OH$ 、 $-(C(R^f)_2)_r$

$C(R^f)_2)_r P(O)_2 OH$, $-O(C(R^f)_2)_r P(O)_2 OH$,
 $-O(C(R^f)_2)_r OH$, $-OR^y$, $-(C(R^f)_2)_r C(O)NHCN$, $-CH=CHCO_2 R^x$, または

$-(C(R^f)_2)_r C(O)NHS(O)_2$ アルキルであり、前記アリールおよびヘテロアリールは、各々独立してハロゲンおよびOHから選択される1～3つの置換基で任意に置換され、前記ヘテロシクロアルキルは、1～2つの=Oまたは=Sで置換され、

R^b は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C(R^f)_2)_r CO_2 R^x$, $-Y^2(C(R^f)_2)_r CO_2 R^x$, $-O(C(R^f)_2)_r C(O)NHR^g$, $-(C(R^f)_2)_r C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C(R^f)_2)_r S-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリール、

$-O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C(R^f)_2)_r P(O)(OH)OR^x$,
 $-O(C(R^f)_2)_r P(O)(OH)OR^x$, $-(C(R^f)_2)_r S(O)_2 OH$,
 $-O(C(R^f)_2)_r S(O)_2 OH$,
 $-(C(R^f)_2)_r P(O)_2 OH$, $-O(C(R^f)_2)_r P(O)_2 OH$, $-O(C(R^f)_2)_r OH$,
 $-(C(R^f)_2)_r C(O)NHCN$, $-CH=CHCO_2 R^x$, または $-(C(R^f)_2)_r C(O)NHS(O)_2$ アルキルであり、前記アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲンおよびOHから選択される1～3つの置換基で置換され、前記ヘテロシクロアルキルは、1～2つの=Oまたは=Sで置換され、あるいは

R^a および R^b は、隣接する原子上にあるとき、それらが結合している原子と共に、1つ以上の $-CO_2 H$ で任意に置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール環を形成し、 R^a および R^b は、隣接する原子上にあるとき、それらが結合している原子と共に、1つ以上の $-CO_2 H$ で任意に置換された5～6員ヘテロアリール環を形成し、

R^c は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、または $-CO_2 R^x$ であり、

各 R^d は、各出現で独立して、不在、H、またはメチルであり、

各 R^e は、各出現で独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-NHR^z$ 、 $-OH$ 、または $-CN$ であり、

各 R^f は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^g は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 $-S(O)_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、または $-S(O)_2 N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ であり、

R^x は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^y および R^z は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 m 、 p 、 q 、および r は、独立して、0、1または2であり、

n は、0または1であり、

o は、1、2、3、または4であり、

点線は、任意の二重結合である、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

【請求項2】

X^1 は、O、 OR^2 、またはハロゲンであり、

X^2 は、Sまたは OR^2 であり、

L は、 $-(CH_2)_m CH=CH(CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_o -$ 、

【化3】



、 $-(CH_2)_m C = (O) NR^3 (CH_2)_p -$ 、または $-(CH_2)_m NR^3 C = (O) (CH_2)_p -$ であり、

Y^2 は、O、NH、またはSであり、

R^1 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたはヘテロアリールであって、前記ヘテロアリールが、1つまたは2つの5～7員環と、N、O、およびSから選択される1～4つのヘテロ原子とを含み、前記アリールおよびヘテロアリールが、 R^a および R^b で置換されている、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたはヘテロアリールであり、1～2つの R^e で任意に置換されており、

R^2 は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^a は、H、 $-(C(R^f)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-Y^2 (C(R^f)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-O(C(R^f)_2)_r C(O)NHR^g$ 、 $-(C(R^f)_2)_r S - C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリール、

$-O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C(R^f)_2)_r P(O)_2 OH$ 、 $-(C(R^f)_2)_r S(O)_2 OH$ 、

$-O(C(R^f)_2)_r OH$ 、 $-OR^y$ 、または $-CH=CHCO_2 R^x$ であり、前記アリールおよびヘテロアリールは、各々独立してハロゲンおよびOHから選択される1～3つの置換基で任意に置換され、前記ヘテロシクロアルキルは、1～2つの=Oまたは=Sで置換され、

R^b は、 $-(C(R^f)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-Y^2 (C(R^f)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-O(C(R^f)_2)_r C(O)NHR^g$ 、 $-(C(R^f)_2)_r S - C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリール、

$-O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C(R^f)_2)_r P(O)_2 OH$ 、 $-(C(R^f)_2)_r S(O)_2 OH$ 、

$-O(C(R^f)_2)_r OH$ 、または $-CH=CHCO_2 R^x$ であり、前記アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲンおよびOHから選択される1～3つの置換基で置換され、前記ヘテロシクロアルキルは、1～2つの=Oまたは=Sで置換され、あるいは

R^a および R^b は、隣接する原子上にあるとき、それらが結合している原子と共に、1つ以上の $-CO_2 H$ で任意に置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール環を形成し、 R^a および R^b は、隣接する原子上にあるとき、それらが結合している原子と共に、1つ以上の $-CO_2 H$ で任意に置換された5～6員ヘテロアリール環を形成し、

R^c は、 $-CN$ であり、

各 R^d は、各出現で独立して、不在、H、またはメチルであり、

各 R^e は、各出現で独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-NHR^z$ 、 $-OH$ 、または $-CN$ であり、

各 R^f は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^g は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 $-S(O)_2 (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、または $-S(O)_2 N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ であり、

R^x は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^y および R^z は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 m、p、および r は、独立して、0、1または2であり、

n は、0または1であり、

o は、1、2、3、または4であり、

点線は、任意の二重結合である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

X^1 は、Oであり、

X^2 は、O、S、または SR^2 であり、

L は、 $-(CH_2)_mCH=CH(CH_2)_p-$ であり、

Y^2 は、O、NH、または S であり、

R^1 は、 R^a および R^b で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、1 ~ 2 つの R^e で任意に置換されており、

R^2 は、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^a は、H、 $-(C(R^f)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-O(C(R^f)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-(C(R^f)_2)_rC_6 \sim C_{10}$ アリール、または $-OR^y$ であり、前記アリールは、ハロゲンおよび OH から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換され、

R^b は、 $-(C(R^f)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-O(C(R^f)_2)_rCO_2R^x$ 、または $-(C(R^f)_2)_rC_6 \sim C_{10}$ アリールであり、前記アリールは、ハロゲンおよび OH から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換され、

R^c は、 $-CN$ であり、

各 R^d は、各出現で独立して、不在、H、またはメチルであり、

各 R^e は、各出現で独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-NHR^z$ 、 $-OH$ 、または $-CN$ であり、

各 R^f は、独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^x は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^y および R^z は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 m、p、および r は、独立して、0、1 または 2 であり、

n は、0 または 1 であり、

o は、1、2、3、または 4 であり、

点線は、任意の二重結合である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

X^1 は、O であり、

X^2 は、O、S、または SR^2 であり、

L は、 $-(CH_2)_mCH=CH(CH_2)_p-$ であり、

Y^2 は、O、NH、または S であり、

R^1 は、 R^a および R^b で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、1 ~ 2 つの R^e で任意に置換されており、

R^2 は、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^a は、H、 $-(C(R^f)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-O(C(R^f)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-OR^y$ 、 $-(C(R^f)_2)_rC_6 \sim C_{10}$ アリール、

$-O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリール、または $-OR^y$ であり、前記アリールは、ハロゲンおよび OH から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換され、

R^b は、 $-(C(R^f)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-O(C(R^f)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-(C(R^f)_2)_rC_6 \sim C_{10}$ アリール、または

$-O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリールであり、前記アリールは、ハロゲンおよび OH から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換され、

R^c は、 $-CN$ であり、

各 R^d は、各出現で独立して、不在または H であり、

各 R^e は、各出現で独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-NHR^z$ 、 $-OH$ 、または $-CN$ であり、

各 R^f は、独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^x は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^y および R^z は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 m、p、および r は、独立して、0、1 または 2 であり、

n は、0 または 1 であり、

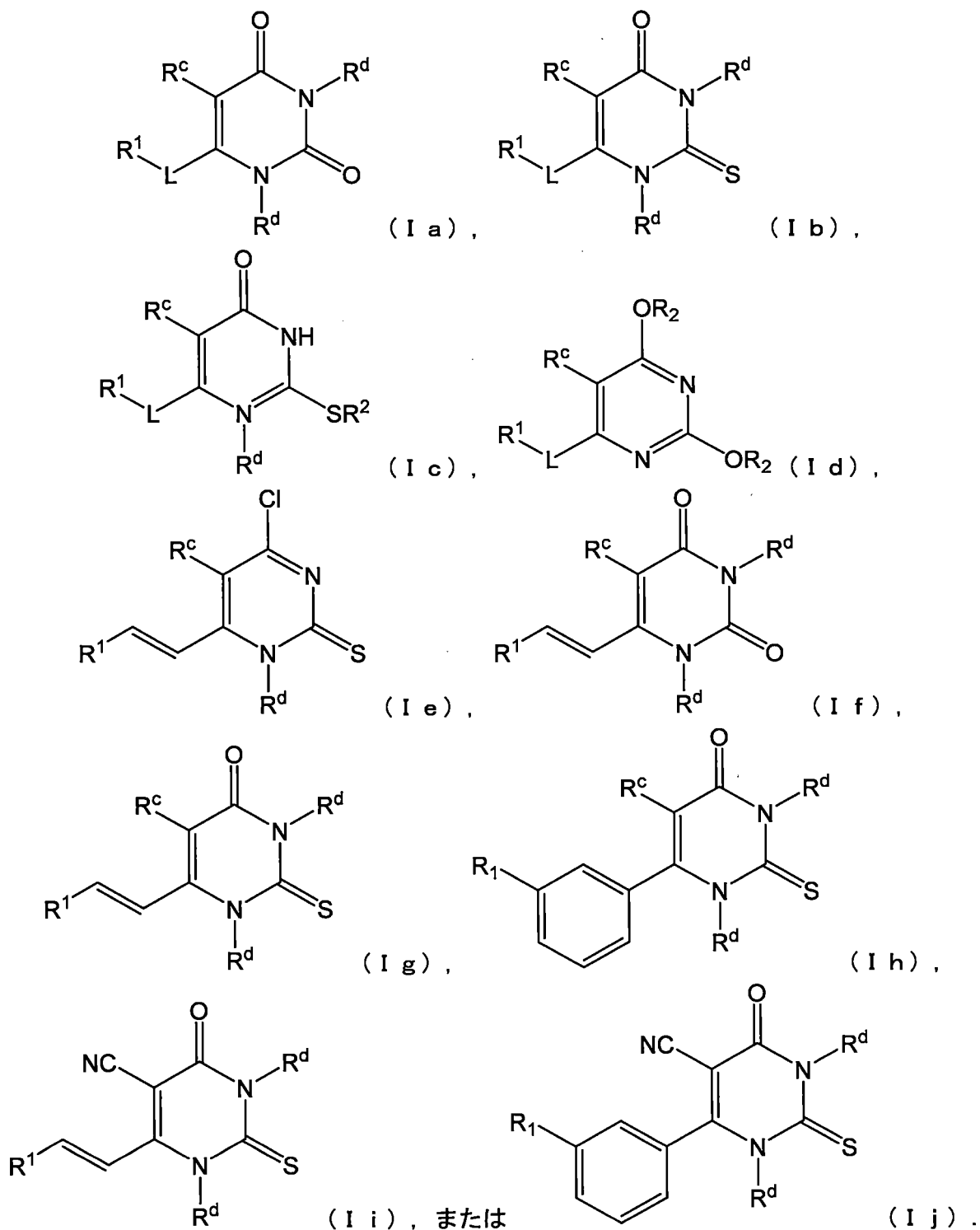
o は、1、2、3、または 4 であり、

点線は、任意の二重結合である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 (I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、もしくは (I j) によって表される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4】



またはその薬学的に許容される塩、もしくはその互変異性体。

【請求項 6】

R^c は、 $-CN$ である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^d は、 H またはメチルである、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 は、 R^a および R^b で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、1～2つの R^e で任意に置換されている、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 は、 R^a および R^b で置換されたフェニルであり、1～2つの R^e で任意に置換されている、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 は、1つの5～7員環と、 N 、 O 、および S から選択される1～4つのヘテロ原子とを含み、かつ R^a および R^b で置換されたヘテロアリールであり、1～2つの R^e で任意に置換されている、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^1 は、 R^a および R^b で置換されたピリジニルであり、1～2つの R^e で任意に置換されている、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

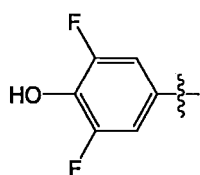
【請求項 12】

R^a は、 H であり、 R^b は、
 $-(C(R^f)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-O(C(R^f)_2)_r CO_2 R^x$ 、または $-(C(R^f)_2)_r C_6 \sim C_{10}$ アリールである、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^a は、 H であり、 R^b は、 $-CO_2 H$ 、
 $-CH_2 CO_2 H$ 、 $-OCH_2 CO_2 R^x$ 、 $-OCH(CH_3) CO_2 R^x$ 、 $-OC(CH_3)_2 CO_2 R^x$ 、または

【化 5】



である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R^a は、 OR^y であり、 R^b は、
 $-O(C(R^f)_2)_r CO_2 R^x$ 、または $-O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリールである、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^a は、 H であり、 R^b は、
 $-(C(R^f)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-Y^2(C(R^f)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-(C(R^f)_2)_r S-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリール、
 $-(C(R^f)_2)_r P(O)_2 OH$ 、 $-(C(R^f)_2)_r S(O)_2 OH$ 、または
 $-CH=CHCO_2 R^x$ であり、前記アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲンおよび O
 H から選択される1～3つの置換基で置換され、あるいは R^a および R^b は、隣接する原
 子上にあるとき、それらが結合している原子と共に、1つ以上の $-CO_2 H$ で任意に置換
 された $C_6 \sim C_{10}$ アリール環を形成し、 R^a および R^b は、隣接する原子上にあるとき
 、それらが結合している原子と共に、1つ以上の $-CO_2 H$ で任意に置換された5～6員

ヘテロアリール環を形成する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

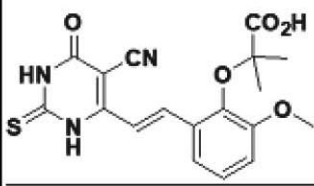
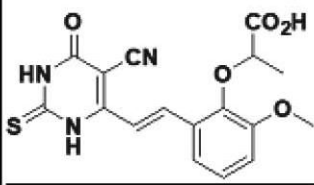
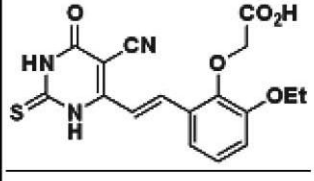
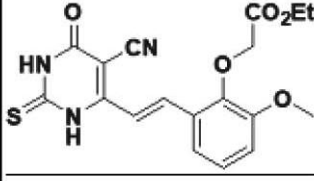
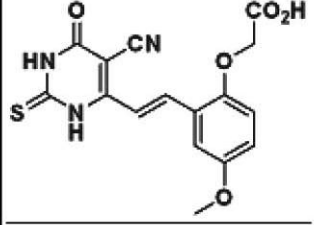
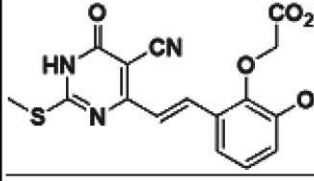
【請求項 16】

以下の式のいずれか 1 つを有する、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。


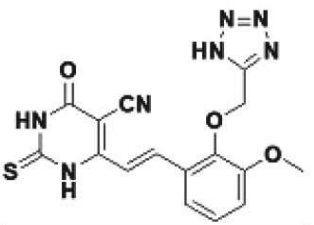
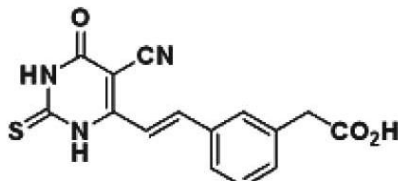
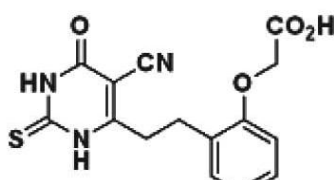
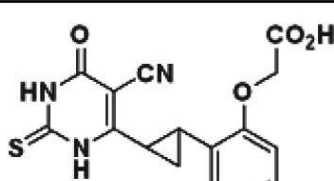
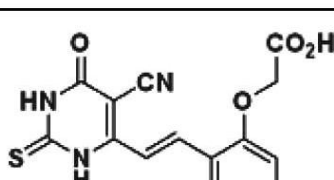
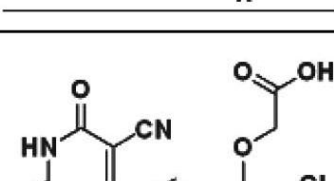
【表 1 - 1】

化合物番号	構造	化学名
I-2		(E)-2-(2-(2-(5-cyano-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)vinyl)-6-methoxyphenyl)acetic acid
I-3		(E)-2-(3-(2-(5-cyano-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)vinyl)phenoxy)acetic acid
I-4		(E)-6-(2-(3',5'-difluoro-4'-hydroxyphenyl)-2-yl)pyrimidin-5-carbonitrile
I-5		(E)-2-(2-(2-(5-cyano-6-oxo-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)vinyl)-6-methoxyphenyl)acetic acid
I-6		(E)-2-(2-(2-(5-cyano-6-oxo-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)vinyl)phenoxy)acetic acid
I-7		(E)-6-(2-(3',5'-difluoro-4'-hydroxyphenyl)-4-yl)pyrimidin-5-carbonitrile

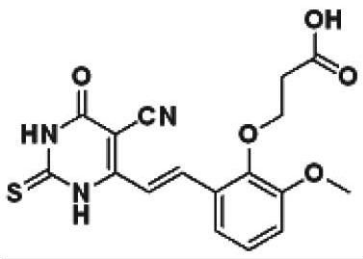
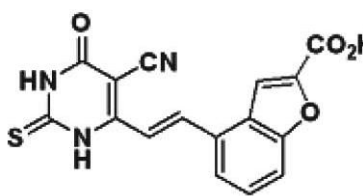
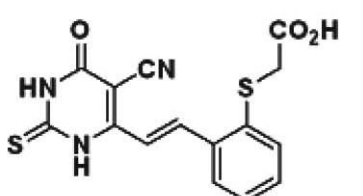
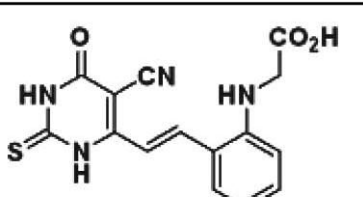
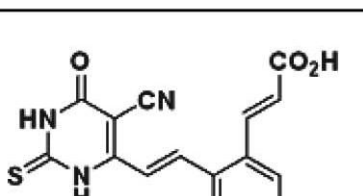
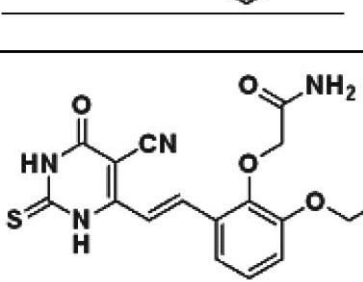
【表 1 - 2】

化合物番号	構造	化学名
I-8		(E)-2-(2-(2-(5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビニル)-6-メトキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸
I-9		(E)-2-(2-(2-(5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビニル)-6-メトキシフェノキシ)プロパン酸
I-11		(E)-2-(2-(2-(5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビニル)-6-エトキシフェノキシ)酢酸
I-12		(E)-2-(2-(2-(5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビニル)-6-メトキシフェノキシ)酢酸エチル
I-14		(E)-2-(2-(2-(5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビニル)-4-メトキシフェノキシ)酢酸
I-15		(E)-2-(2-(2-(5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-オキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)ビニル)-6-メトキシフェノキシ)酢酸

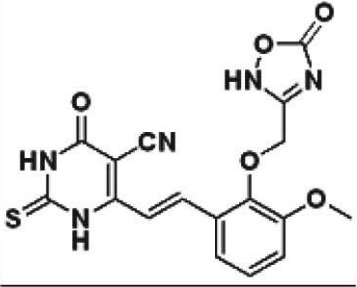

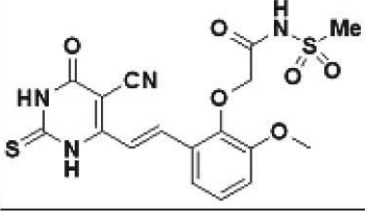
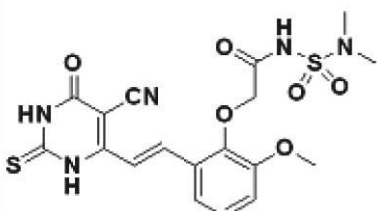
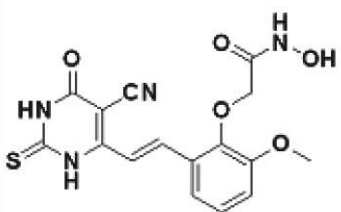
【表 1 - 3】

化合物番号	構造	化学名
I-16		3' - (5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリミジン-4-イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3-カルボン酸
I-18		(E) - 6 - (2 - (1H-テトラゾール-5-イル)メトキシ) - 3-メトキシスチリル) - 4-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル
I-19		(E) - 2 - (3 - (2 - (5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリミジン-4-イル) ビニル) フェニル) 酢酸
I-20		2 - (2 - (2 - (5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリミジン-4-イル) エチル) フェノキシ) 酢酸
I-23		2 - (2 - (2 - (5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリミジン-4-イル) シクロプロピル) フェノキシ) 酢酸
I-25		(E) - 2 - (3 - (2 - (5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリミジン-4-イル) ビニル) ピリジン-4-イル) オキシ) 酢酸
I-26		(E) - 2 - (2-クロロ-6 - (2 - (5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリミジン-4-イル) ビニル) フェノキシ) 酢酸

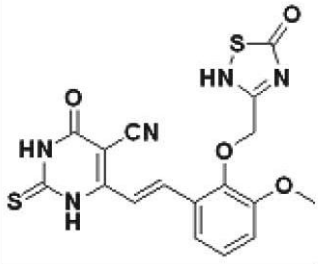
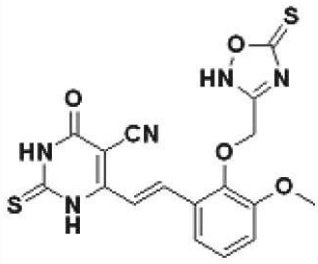
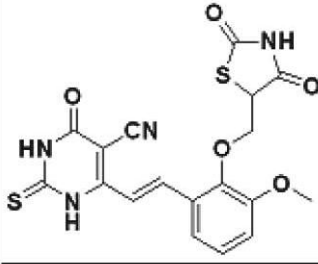
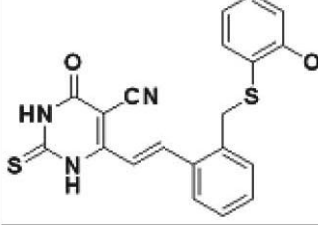
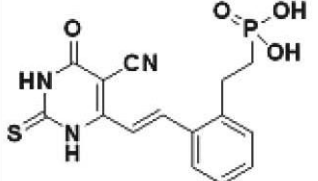
【表 1 - 4】

化合物番号	構造	化学名
I-27		(E) - 3 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - メトキシフェノキシ) プロパン酸
I-28		(E) - 4 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) ベンゾフラン - 2 - カルボン酸
I-30		(E) - 2 - ((2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェニル) チオ) 酢酸
I-31		(E) - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェニル) グリシン
I-32		(E) - 3 - (2 - ((E) - 2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸
I-35		2 - {2 - [2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) - ビニル] - 6 - エトキシフェノキシ} アセトアミド

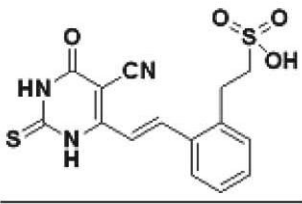
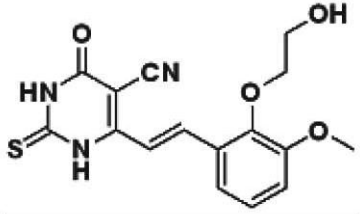
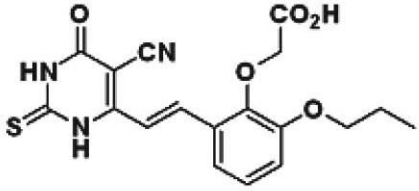
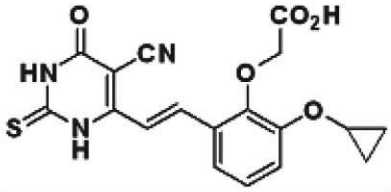
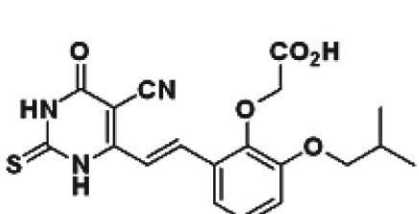
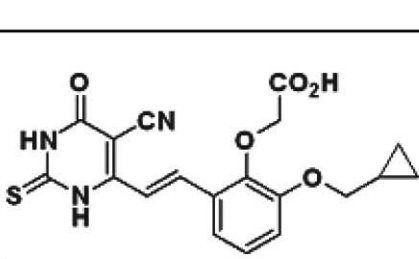
【表 1 - 5】

化合物番号	構造	化学名
I-37		(E)-6-(3-methoxy-2-((5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxasajazole-3-yl)methyl)styryl)-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitrile
I-38		(E)-6-(2-(2-hydroxypyrimidin-4-yl)styryl)-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitrile
I-39		(E)-2-(2-(2-(5-cyano-6-oxo-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)vinyl)-6-methoxyphenyl)-N-(methylsulfonyl)acetamide
I-40		(E)-2-(2-(2-(5-cyano-6-oxo-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)vinyl)-6-methoxyphenyl)-N-(N,N-dimethylsulfonyl)acetamide
I-41		(E)-2-(2-(2-(5-cyano-6-oxo-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)vinyl)-6-methoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide

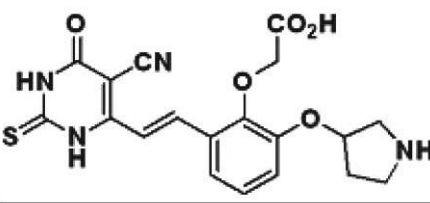
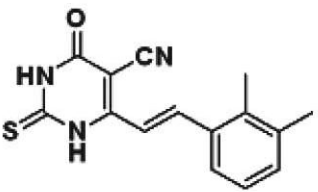
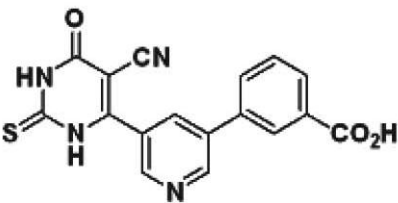
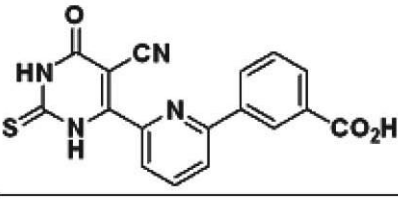
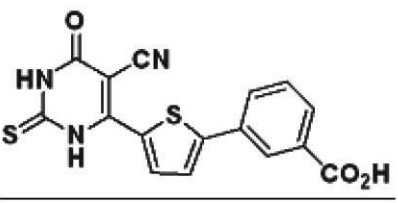
【表 1 - 6】

化合物番号	構造	化学名
I-42		(E) - 6 - (3 - メトキシ - 2 - ((5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル) メトキシ) スチリル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル
I-43		(E) - 6 - (3 - メトキシ - 2 - ((5 - チオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メトキシ) スチリル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル
I-44		(E) - 6 - (2 - ((2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イル) メトキシ) - 3 - メトキシスチリル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル
I-45		(E) - 6 - (2 - ((2 - ヒドロキシフェニル) チオ) メチル) スチリル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル
I-46		(E) - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェネチル) ホスホン酸

【表 1 - 7】

化合物番号	構造	化学名
I-47		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェニル) エタン - 1 - スルホン酸
I-48		(E) - 6 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メトキシステリル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル
I-49		(E) - 2 - (2 - ((6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) カルバモイル) フェノキシ) 酢酸
I-50		(E) - 2 - (2 - (2, 6 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - カルボキサミド) フェノキシ) 酢酸
I-51		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - イソブトキシフェノキシ) 酢酸
I-52		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - (シクロプロピルメトキシ) フェノキシ) 酢酸

【表 1 - 8】

化合物番号	構造	化学名
I-53		(E)-2-[2-[2-(5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)-ビニル]-6-エトキシフェノキシ]-アセトアミド
I-59		(E)-6-[2-(2, 3-ジメチルフェニル)-ビニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル
I-60		3-(5-(5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ピリジン-3-イル)安息香酸
I-61		3-(6-(5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イル)安息香酸
I-62		3-(5-(5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イル)安息香酸

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも 1 つとを含む、医薬組成物であって、場合により 1 つ以上の更なる治療剤を含む、医薬組成物。

【請求項 18】

治療有効量の、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、- アミノ - - カルボキシムコネート - - セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) 機能不全と関連した疾患または障害を治療、予防、またはそのリスクを低減するための医薬組成物であって、当該医薬組成物が、ACMSD 機能不全と関連した疾患または障害に罹患しているか、またはこれを発症しやすい対象に投与される、医薬組成物。

【請求項 19】

治療有効量の、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の化合物、またはそれ

らの薬学的に許容される塩を含む、低減したニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) レベルと関連した疾患または障害を治療、予防、またはそのリスク低減するための医薬組成物であって、当該医薬組成物が、低減したNAD⁺ レベルと関連した疾患または障害に罹患しているか、またはこれを発症しやすい対象に投与される、医薬組成物。

【請求項 20】

前記疾患は、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、脳腱黄色腫症 (CTX)、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、薬物誘発性胆汁うっ滞、妊娠性肝内胆汁うっ滞、非経口栄養関連胆汁うっ滞 (PNAC)、細菌過増殖または敗血症関連胆汁うっ滞、自己免疫性肝炎、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、肝移植関連移植片対宿主病、生体移植肝再生、先天性肝線維症、総胆管結石症、肉芽腫性肝疾患、肝内または肝外悪性腫瘍、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、ウィルソン病、ゴーシェ病、ヘモクロマトーシス、および 1-アンチトリプシン欠乏症から選択される慢性肝疾患である、請求項 18 または 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

治療有効量の、細胞内のニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) を増加させる、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の化合物を含む、ミトコンドリア機能不全と関連した障害を治療、予防、またはそのリスクを低減するための医薬組成物であって、当該医薬組成物が、代謝障害に罹患しているか、またはこれを発症しやすい対象に投与される、医薬組成物。

【請求項 22】

前記ミトコンドリア機能不全と関連した障害は、遺伝性ミトコンドリア疾患、代謝障害、神経変性疾患、老化関連障害、腎臓障害、脂肪肝疾患、または慢性炎症疾患であり、場合により当該代謝疾患は肥満または I I 型糖尿病である、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記代謝障害が、I I 型糖尿病、肥満、高血糖症、ブドウ糖不耐性、インスリン抵抗性 (すなわち、高インスリン血症、代謝症候群、X 症候群)、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク質血症、高脂血症 (例えば、脂質異常症)、高トリグリセリド血症、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、腎臓疾患、ケトアシドーシス、血栓性疾患、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、性機能不全、皮膚障害、消化不良症、低血糖症、癌、または浮腫であり；

神経変性疾患が、光受容体変性症、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、またはハンチントン病であり；

老化関連障害が、癌、認知症、心血管疾患 (すなわち、動脈硬化症)、高血圧症、糖尿病 (I 型または I I 型)、関節炎、白内障、アルツハイマー病、黄斑変性症、または骨粗鬆症であり；

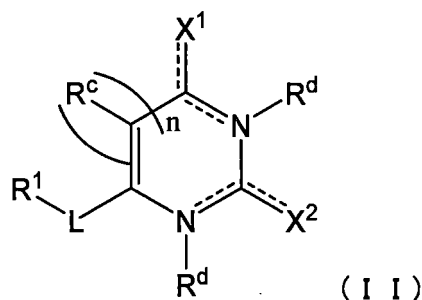
腎臓障害が、急性腎障害 (AKI) または慢性腎臓病 (CKD) であり；

慢性炎症疾患が、セリアック病、血管炎、狼瘡、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、過敏性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、関節炎、または乾癬である、請求項 21 または 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

- アミノ - - カルボキシムコネート - - セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (ACMSD) 機能不全と関連した疾患または障害を治療、予防、またはそのリスクを低減するための医薬組成物であって、治療有効量の、式 (I I) によって表される化合物；

【化6】



またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体であって、

式中、

X^1 は、H、O、S、 OR^2 、SH、NH、 NH_2 、またはハロゲンであり、

X^2 は、O、S、 OR^2 、 SR^2 、NH、 NHR^2 、またはハロゲンであり、

L は、 $-(CH_2)_mCH=CH(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_o-$ 、 $-(CH_2)_mY^1(CH_2)_p-$ 、

【化7】



$-(CH_2)_mY^1CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_mC=(O)(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_mC=(O)O(CH_2)_p-$ 、

$-(CH_2)_mC=(O)NR^3(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_mNR^3C=(O)(CH_2)_p-$ 、ピリジニル、またはチオフェニルであり、

Y^1 は、O、 NR^4 、または $S(O)_q$ であり、

Y^2 は、O、NH、またはSであり、

R^1 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたはヘテロアリールであって、前記ヘテロアリールが、1つまたは2つの5～7員環と、N、O、およびSから選択される1～4つのヘテロ原子とを含み、前記アリールおよびヘテロアリールが、 R^a および R^b で置換されている、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたはヘテロアリールであり、1～2つの R^e で任意に置換されており、

R^2 は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^3 は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^4 は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^a は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C(R^f)_2)_rCO_2R^x$ 、 $-Y^2(C(R^f)_2)_rCO_2R^x$ 、

$-O(C(R^f)_2)_rC(O)NHR^g$ 、 $-(C(R^f)_2)_rC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C(R^f)_2)_rS-C_6 \sim C_{10}$ アリール、

$-(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロシクロアルキル、

$-O(C(R^f)_2)_r(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C(R^f)_2)_rP(O)(OH)OR^x$ 、 $-O(C(R^f)_2)_rP(O)(OH)OR^x$ 、

$-(C(R^f)_2)_rS(O)_2OH$ 、 $-O(C(R^f)_2)_rS(O)_2OH$ 、 $-(C(R^f)_2)_rP(O)_2OH$ 、 $-O(C(R^f)_2)_rP(O)_2OH$ 、

$-O(C(R^f)_2)_rOH$ 、 $-OR^y$ 、 $-(C(R^f)_2)_rC(O)NH_2$ 、 $-CH=CHCO_2R^x$ 、または

$-(C(R^f)_2)_rC(O)NHS(O)_2$ アルキルであり、前記アリールおよびヘ

テロアリールは、各々独立してハロゲンおよびOHから選択される1～3つの置換基で任意に置換され、前記ヘテロシクロアルキルは、1～2つの=Oまたは=Sで置換され、

R^b は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C(R^f)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-Y^2(C(R^f)_2)_r CO_2 R^x$ 、 $-O(C(R^f)_2)_r C(O)NHR^g$ 、 $-(C(R^f)_2)_r C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C(R^f)_2)_r S-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリール、

$-O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロアリール、 $-O(C(R^f)_2)_r$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C(R^f)_2)_r P(O)(OH)OR^x$ 、

$-O(C(R^f)_2)_r P(O)(OH)OR^x$ 、 $-(C(R^f)_2)_r S(O)_2 OH$ 、 $-O(C(R^f)_2)_r S(O)_2 OH$ 、

$-(C(R^f)_2)_r P(O)_2 OH$ 、 $-O(C(R^f)_2)_r P(O)_2 OH$ 、 $-O(C(R^f)_2)_r OH$ 、 $-(C(R^f)_2)_r C(O)NHCN$ 、 $-CH=CHCO_2 R^x$ 、または $-(C(R^f)_2)_r C(O)NHS(O)_2$ アルキルであり、前記アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲンおよびOHから選択される1～3つの置換基で置換され、前記ヘテロシクロアルキルは、1～2つの=Oまたは=Sで置換され、あるいは

R^a および R^b は、隣接する原子上にあるとき、それらが結合している原子と共に、1つ以上の $-CO_2 H$ で任意に置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール環を形成し、 R^a および R^b は、隣接する原子上にあるとき、それらが結合している原子と共に、1つ以上の $-CO_2 H$ で任意に置換された5～6員ヘテロアリール環を形成し、

R^c は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^x$ 、または $-CO_2 R^x$ であり、

各 R^d は、各出現で独立して、不在、H、またはメチルであり、

各 R^e は、各出現で独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-NHR^z$ 、 $-OH$ 、または $-CN$ であり、

各 R^f は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^g は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 $-S(O)_2(C_1 \sim C_6$ アルキル)、または $-S(O)_2 N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ であり、

R^x は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^y および R^z は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 m、p、q、および r は、独立して、0、1または2であり、

n は、0または1であり、

o は、1、2、3、または4であり、

点線は、任意の二重結合である、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体を含み、当該医薬組成物は、ACMSD機能不全と関連した疾患または障害に罹患しているか、またはこれを発症しやすい対象に投与される、医薬組成物。

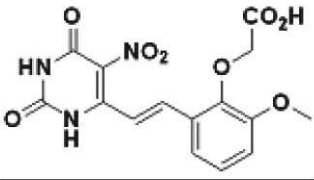
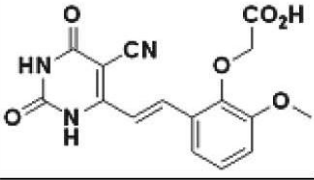
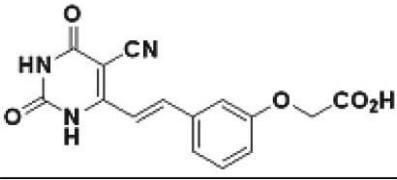
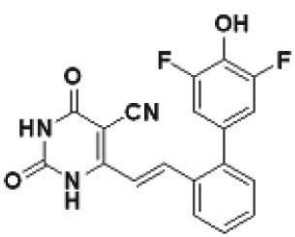
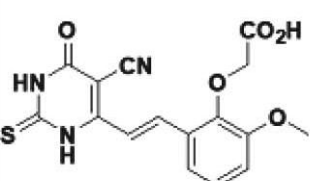
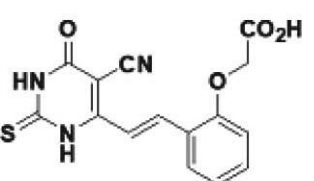
【請求項25】

前記疾患は、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、脳腱黄色腫症(CTX)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、薬物誘発性胆汁うっ滞、妊娠性肝内胆汁うっ滞、非経口栄養関連胆汁うっ滞(PNAC)、細菌過増殖または敗血症関連胆汁うっ滞、自己免疫性肝炎、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝移植関連移植片対宿主病、生体移植肝再生、先天性肝線維症、総胆管結石症、肉芽腫性肝疾患、肝内または肝外悪性腫瘍、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、ウィルソン病、ゴーシェ病、ヘモクロマトーシス、および1-アンチトリプシン欠乏症から選択される慢性肝疾患である、請求項24に記載の医薬組成物。

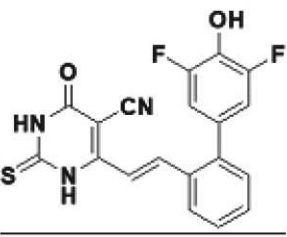
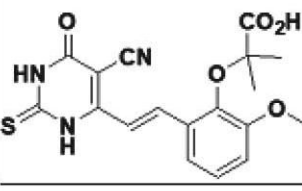
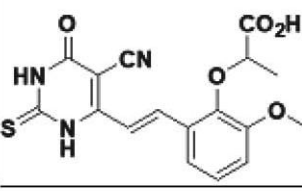
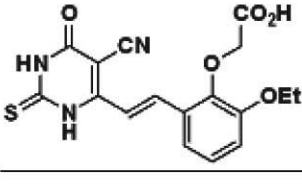
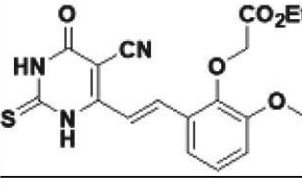
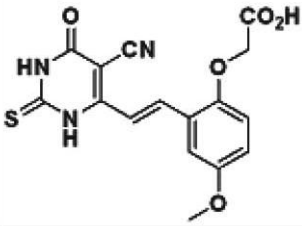
【請求項26】

前記化合物が以下からなる群から選択される、請求項24に記載の医薬組成物。

【表 2 - 1】

化合物番号	構造	化学名
I-1		(E)-2-(2-(2-(5-nitro-2,6-dimethoxyphenyl)vinyl)pyrimidin-4-yl)benzoic acid
I-2		(E)-2-(2-(2-(5-cyano-2,6-dimethoxyphenyl)vinyl)pyrimidin-4-yl)benzoic acid
I-3		(E)-2-(3-(2-(5-cyano-2,6-dimethoxyphenyl)vinyl)pyrimidin-4-yl)benzoic acid
I-4		(E)-6-(2-(3-(2-(5-cyano-2,6-dimethoxyphenyl)vinyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)benzoic acid
I-5		(E)-2-(2-(2-(5-cyano-2,6-dimethoxyphenyl)vinyl)pyrimidin-4-yl)benzoic acid
I-6		(E)-2-(2-(2-(5-cyano-2,6-dimethoxyphenyl)vinyl)pyrimidin-4-yl)benzoic acid

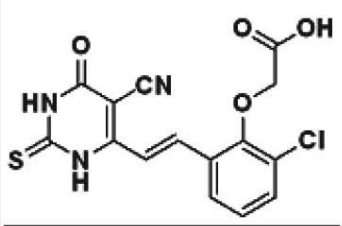
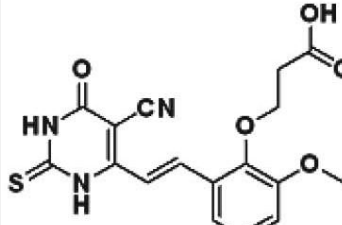
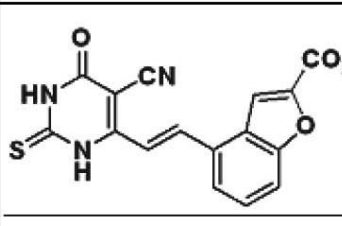
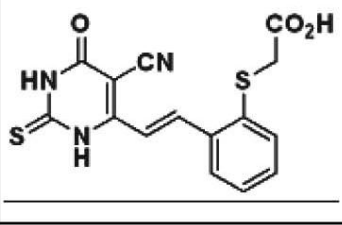
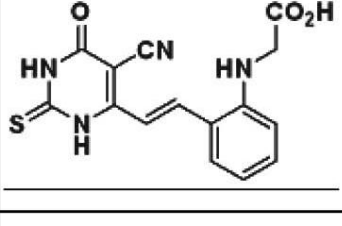
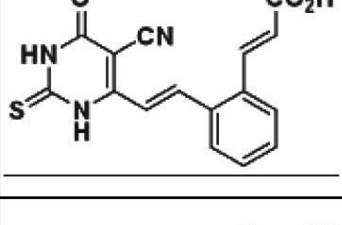
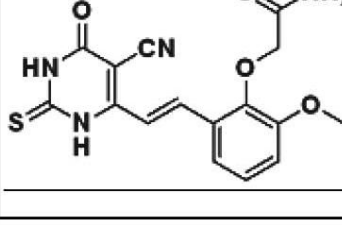
【表 2 - 2】

化合物番号	構造	化学名
I-7		(E) - 6 - (2 - (3', 5' - ジフルオロ - 4' - ヒドロキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) ビニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル
I-8		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - メトキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
I-9		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - メトキシフェノキシ) プロパン酸
I-11		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - エトキシフェノキシ) 酢酸
I-12		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - メトキシフェノキシ) 酢酸エチル
I-14		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 4 - メトキシフェノキシ) 酢酸

【表 2 - 3】

化合物番号	構造	化学名
I-15		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 2 - (メチルチオ) - 6 - オキソ - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - メトキシフェノキシ) 酢酸
I-17		(E) - 2 - (2 - エトキシ - 4 - (2 - (5 - ニトロ - 2, 6 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェノキシ) 酢酸
I-18		(E) - 6 - (2 - ((1H - テトラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3 - メトキシスチリル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル
I-19		(E) - 2 - (3 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェニル) 酢酸
I-20		2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェノキシ) 酢酸
I-23		2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) シクロプロピル) フェノキシ) 酢酸
I-25		(E) - 2 - ((3 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) 酢酸

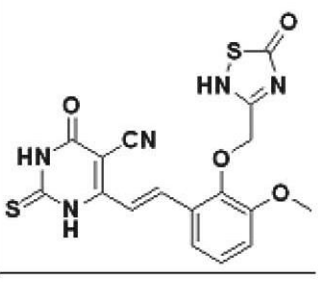
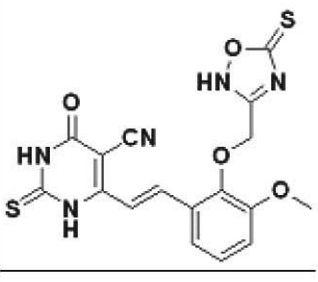
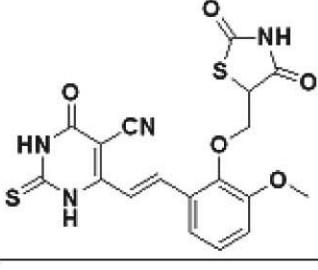
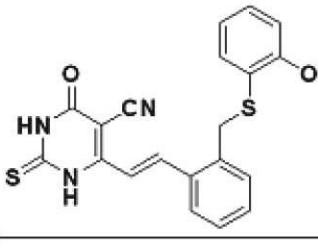
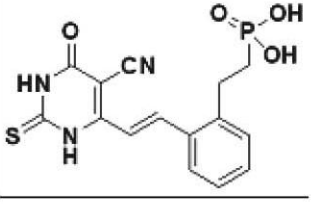
【表 2 - 4】

化合物番号	構造	化学名
I-26		(E) - 2 - (2 - クロロ - 6 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェノキシ) 酢酸
I-27		(E) - 3 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - メトキシフェノキシ) プロパン酸
I-28		(E) - 4 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) ベンゾフラン - 2 - カルボン酸
I-30		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェニル) チオ) 酢酸
I-31		(E) - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェニル) グリシン
I-32		(E) - 3 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸
I-35		(E) - 2 - {2 - [2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル] - 6 - エトキシフェノキシ} - アセトアミド

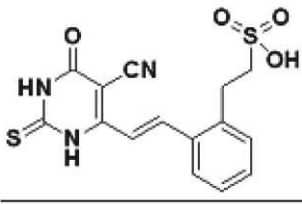
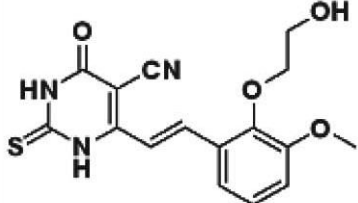
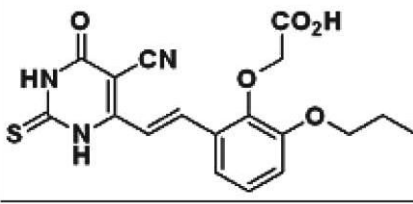
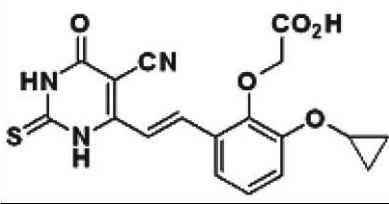
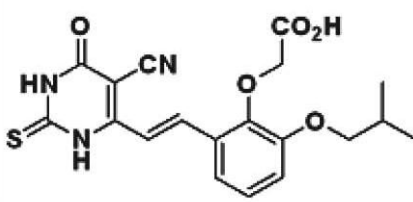
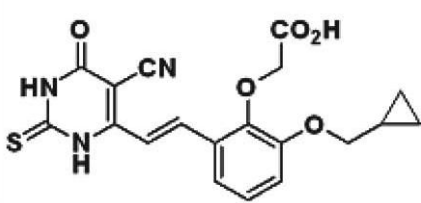
【表 2 - 5】

化合物番号	構造	化学名
I-36		(E) - 2 - (2 - (2 - (1, 3 - ジメチル - 5 - ニトロ - 2, 6 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - メトキシフェノキシ) 酢酸
I-37		(E) - 6 - (3 - メトキシ - 2 - ((5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メトキシ) スチリル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル
I-38		(E) - 6 - (2 - (2 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル) スチリル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル
I-39		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - メトキシフェノキシ) - N - (メチルスルホニル) アセトアミド
I-40		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - メトキシフェノキシ) - N - (N, N - ジメチルスルファモイル) アセトアミド
I-41		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - メトキシフェノキシ) - N - ヒドロキシアセトアミド

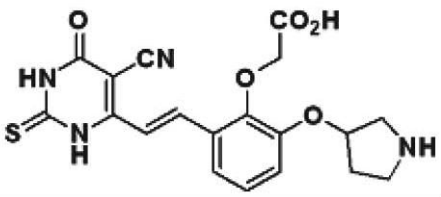
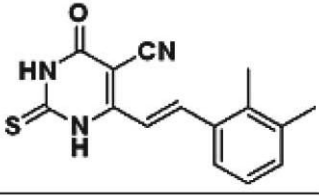
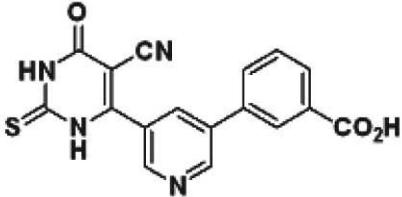
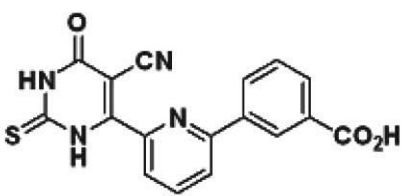
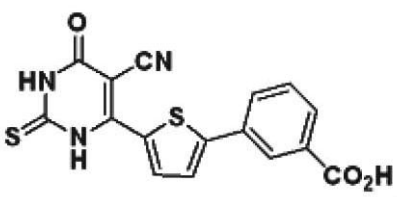
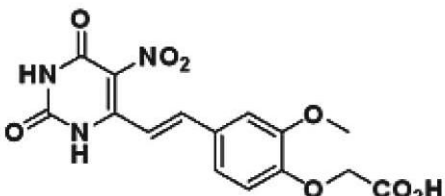
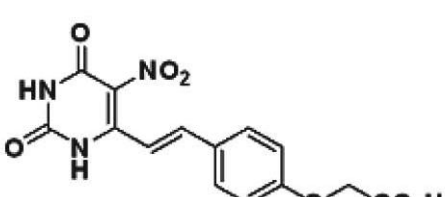
【表 2 - 6】

化合物番号	構造	化学名
I-42		(E) - 6 - (3 - メトキシ - 2 - ((5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル) メトキシ) スチリル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル
I-43		(E) - 6 - (3 - メトキシ - 2 - ((5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メトキシ) スチリル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル
I-44		(E) - 6 - (2 - ((2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イル) メトキシ) - 3 - メトキシスチリル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル
I-45		(E) - 6 - (2 - ((2 - ヒドロキシフェニル) チオ) メチル) スチリル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル
I-46		(E) - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェネチル) ホスホン酸

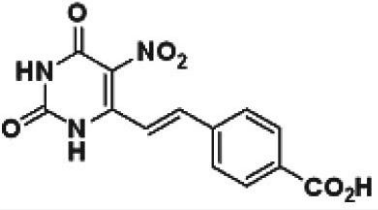
【表 2 - 7】

化合物番号	構造	化学名
I-47		(E) - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェニル) エタン - 1 - スルホン酸
I-48		(E) - 6 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メトキシスチリル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル
I-49		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - プロポキシフェノキシ) 酢酸
I-50		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - シクロプロポキシフェノキシ) 酢酸
I-51		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - イソブトキシフェノキシ) 酢酸
I-52		(E) - 2 - (2 - (2 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) ビニル) - 6 - (シクロプロピルメトキシ) フェノキシ) 酢酸

【表 2 - 8】

化合物番号	構造	化学名
I-53		(E)-2-(2-(2-(5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-3-イルオキシ)フェノキシ)酢酸
I-59		(E)-6-(2,3-ジメチルスチリル)-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル
I-60		3-(5-(5-(5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ピリジン-3-イル)安息香酸
I-61		3-(6-(5-(5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イル)安息香酸
I-62		3-(5-(5-(5-シアノ-6-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-4-イル)チオフェン-2-イル)安息香酸
I-76		(E)-2-(4-(2-(5-ニトロ-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビニル)フェノキシ)酢酸
I-77		(E)-2-(4-(2-(5-ニトロ-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビニル)フェノキシ)酢酸

【表 2 - 9】

化合物番号	構造	化学名
I-78		(E) - 4 - (2 - (5 - ニ トロ - 2, 6 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒド ロピリミジン - 4 - イル) ビ ニル) 安息香酸

【請求項 27】

- アミノ - - カルボキシムコネート - - セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (A C M S D) 機能不全と関連した疾患または障害を治療、予防、またはそのリスクを低減するための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 28】

低減したニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (N A D ⁺) レベルと関連した疾患または障害を治療、予防、またはそのリスクを低減するための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 29】

ミトコンドリア機能不全と関連した障害を治療、予防、またはそのリスクを低減するための医薬の製造のための、細胞内のニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (N A D ⁺) を増加させる、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 30】

- アミノ - - カルボキシムコネート - - セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (A C M S D) 機能不全と関連した疾患または障害を治療、予防、またはそのリスクを低減するための医薬の製造のための、請求項 24 で定義された式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。