

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-547770

(P2023-547770A)

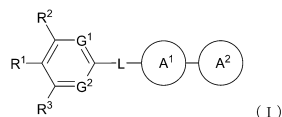
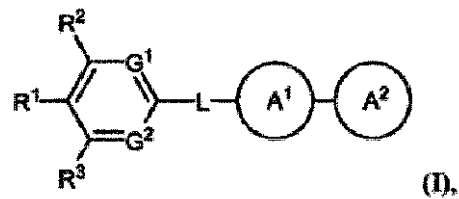
(43)公表日 令和5年11月14日(2023.11.14)

| (51)国際特許分類        |                                                                                                                                                                         | F I            |                | テーマコード (参考)                                                                                   |                    |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>C 0 7 D</b>    | <b>285/135 (2006.01)</b>                                                                                                                                                | <b>C 0 7 D</b> | <b>285/135</b> | <b>C S P</b>                                                                                  | <b>4 C 0 5 0</b>   |
| <b>A 6 1 P</b>    | <b>25/28 (2006.01)</b>                                                                                                                                                  | <b>A 6 1 P</b> | <b>25/28</b>   |                                                                                               | <b>4 C 0 5 5</b>   |
| <b>A 6 1 P</b>    | <b>25/16 (2006.01)</b>                                                                                                                                                  | <b>A 6 1 P</b> | <b>25/16</b>   |                                                                                               | <b>4 C 0 6 3</b>   |
| <b>A 6 1 P</b>    | <b>25/02 (2006.01)</b>                                                                                                                                                  | <b>A 6 1 P</b> | <b>25/02</b>   |                                                                                               | <b>4 C 0 6 5</b>   |
| <b>A 6 1 P</b>    | <b>21/00 (2006.01)</b>                                                                                                                                                  | <b>A 6 1 P</b> | <b>21/00</b>   |                                                                                               | <b>4 C 0 7 1</b>   |
|                   |                                                                                                                                                                         | 審査請求           | 未請求            | 予備審査請求                                                                                        | 未請求 (全230頁) 最終頁に続く |
| (21)出願番号          | 特願2023-518997(P2023-518997)                                                                                                                                             | (71)出願人        | 516227205      | ニューロポア セラピーズ インコーポレイテッド<br>アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ ロード トゥーザキュア 1 0 8 3 5 スイート 2 3 0 |                    |
| (86)(22)出願日       | 令和3年9月24日(2021.9.24)                                                                                                                                                    | (74)代理人        | 100102978      |                                                                                               |                    |
| (85)翻訳文提出日        | 令和5年5月18日(2023.5.18)                                                                                                                                                    | (74)代理人        | 弁理士 清水 初志      |                                                                                               |                    |
| (86)国際出願番号        | PCT/US2021/052074                                                                                                                                                       | (74)代理人        | 100160923      |                                                                                               |                    |
| (87)国際公開番号        | WO2022/067114                                                                                                                                                           | (74)代理人        | 弁理士 山口 裕孝      |                                                                                               |                    |
| (87)国際公開日         | 令和4年3月31日(2022.3.31)                                                                                                                                                    | (74)代理人        | 100119507      | 最終頁に続く                                                                                        |                    |
| (31)優先権主張番号       | 63/083,685                                                                                                                                                              | (74)代理人        | 弁理士 刑部 俊       |                                                                                               |                    |
| (32)優先日           | 令和2年9月25日(2020.9.25)                                                                                                                                                    | (74)代理人        | 100142929      |                                                                                               |                    |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                                                                                                                                                                  | (74)代理人        | 弁理士 井上 隆一      |                                                                                               |                    |
| (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,最終頁に続く | (74)代理人        | 100148699      |                                                                                               |                    |

(54)【発明の名称】 T L Rシグナル伝達の調節剤としての化合物及び組成物

## (57)【要約】

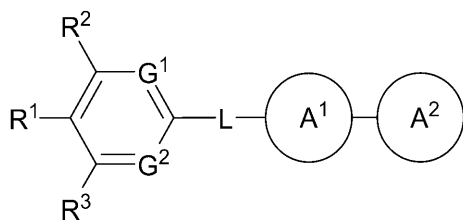
本開示は、化合物、そのような化合物を含む薬学的組成物、ならびにミスフォールドタンパク質を含むがこれらに限定されない炎症シグナル伝達プロセスに関連する炎症性疾患及び所定の神経性障害の処置の方法または処置のための医薬におけるそのような化合物の使用に関する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) の化合物：



10

もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩であって、  
 式中、

$R^1$  は  $R^{1A}$  でありかつ  $R^2$  は  $R^{2A}$  であるか、または  $R^1$  は  $R^{2A}$  でありかつ  $R^2$  は  $R^{1A}$  であり、

$R^{1A}$  は、 $-OH$ 、 $-OPO_3H_2$ 、 $-OCH_2OPO_3H_2$ 、 $-OC(O)R^{1A1}$ 、 $-OC(O)OR^{1A1}$ 、 $-OC(O)NHR^{1A1}$ 、 $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$ 、  
 または  $-OR^{1A3}$  であり、

20

$R^{1A1}$  及び  $R^{1A2}$  は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または  $-O_{0\sim 1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$  であり、式中、 $m$  及び  $n$  は、それぞれ独立して、1 または 2 であり、

$R^{1A3}$  は、置換されていてもよいヘテロアリールであり、

$R^{2A}$  は、 $-CHO$  または  $-CH=NR^{2A1}$  であり、

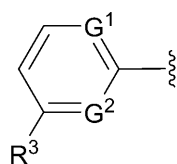
$R^{2A1}$  は、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、 $-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$ 、 $-NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$ 、 $-NR^{2A1A}R^{2A1B}$ 、 $-OR^{2A1A}$ 、または  $-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$  であり、

30

$R^{2A1A}$ 、 $R^{2A1B}$ 、 $R^{2A1C}$ 、及び  $R^{2A1D}$  は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいアミノであるか；あるいは

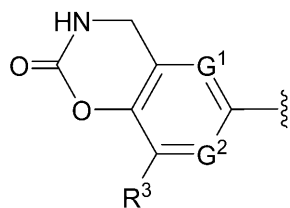
$R^{1A}$  及び  $R^{2A}$  は、それらが結合している

40



と一緒に、置換されていてもよい

50



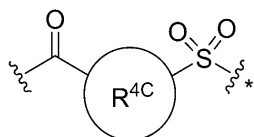
10

を形成し；

$R^3$  は、ハロ、水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアルコキシであり、

$G^1$  及び  $G^2$  は、それぞれ独立して、CH または N であり、

L は、結合、 $-C(O)NH-*$ 、 $-NHC(O)-*$ 、 $-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-*$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-*$ 、



20

、 $-C(O)N(R^{4D})(CH_2)_{2\sim3}-*$ 、 $-C(O)N(CH_3)-*$ 、 $-(CH_2)_2OC(O)NH-*$ 、 $-C(O)NHNH-*$ 、 $-C(O)NHNHC(O)-*$ 、 $-CH(R^{4E})NHC(O)O-*$ 、または  $-C(O)NHO-*$  であり、

$R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4D}$ 、及び  $R^{4E}$  は、それぞれ独立して、水素または置換されていてもよいアルキルであり、

$R^{4C}$  は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

30

\* は、 $A^1$  に対する結合点であり、

$A^1$  及び  $A^2$  は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

但し、

$R^1$  が  $-OH$  であり、 $R^3$  がフルオロであり、L が結合であり、かつ  $A^1$  が置換されていてもよい 5 員ヘテロアリールである場合は、 $A^2$  は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジニル、置換されていてもよいピラジニル、および 2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-イルのいずれでもなく；

40

$R^1$  が  $-CHO$  であり、 $R^2$  が  $-OH$  であり、 $R^3$  が水素であり、かつ L が  $-C(O)$  である場合は、 $A^1$  は、置換されていてもよいインドリニルではなく；

L が  $-C(O)NH-*$  である場合は、 $A^1$  は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジニル、およびピリミジニルのいずれでもなく；

$R^3$  が水素、 $C_{1\sim4}$  アルキル、 $-CHO$ 、またはメトキシである場合は、L は結合ではなく；

前記式 (I) の化合物は、3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、5-(4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベ

50

ンズアルデヒド、5-(3-(1 $\lambda^4$ , 2 $\lambda^2$ , 4-トリアゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、tert-ブチル(3-(1-(3-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンジル)カルバメート、5-(4-シクロプロピル-3-オキソピペラジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、2-(5-(4-ホルミル-3-ヒドロキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4, 5-ジヒドロチアゾール-4-カルボン酸、4-ホルミル-3-ヒドロキシベンジル(6-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ナフタレン-2-イル)カルバメート、5-[2-(3, 4-ジエトキシフェニル)-4-チアゾリル]-3-ホルミル-2-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル、および前述のもののいずれかの塩のいずれでもない、

10

化合物もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

R<sup>1</sup>は、-OHである、請求項1に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

R<sup>2</sup>は、-CHOである、請求項1もしくは2に記載の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

R<sup>3</sup>は、ハロゲンである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項5】

R<sup>3</sup>は、フルオロである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項6】

R<sup>3</sup>は、水素である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項7】

R<sup>3</sup>は、メチルである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項8】

R<sup>3</sup>は、メトキシである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項9】

G<sup>1</sup>及びG<sup>2</sup>は、いずれもCHである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項10】

G<sup>1</sup>はCHであり、かつG<sup>2</sup>はNである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項11】

40

Lは結合である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項12】

Lは-C(O)NH-\*である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項13】

Lは-NHC(O)-\*である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項14】

Lは-C(O)-である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、もしくはそ

50

の互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

A<sup>1</sup> は、置換されていてもよいアリールである、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 16】

A<sup>1</sup> は、置換されていてもよいシクロアルキルである、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 17】

A<sup>1</sup> は、置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 18】

A<sup>1</sup> は、置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 19】

A<sup>1</sup> は、

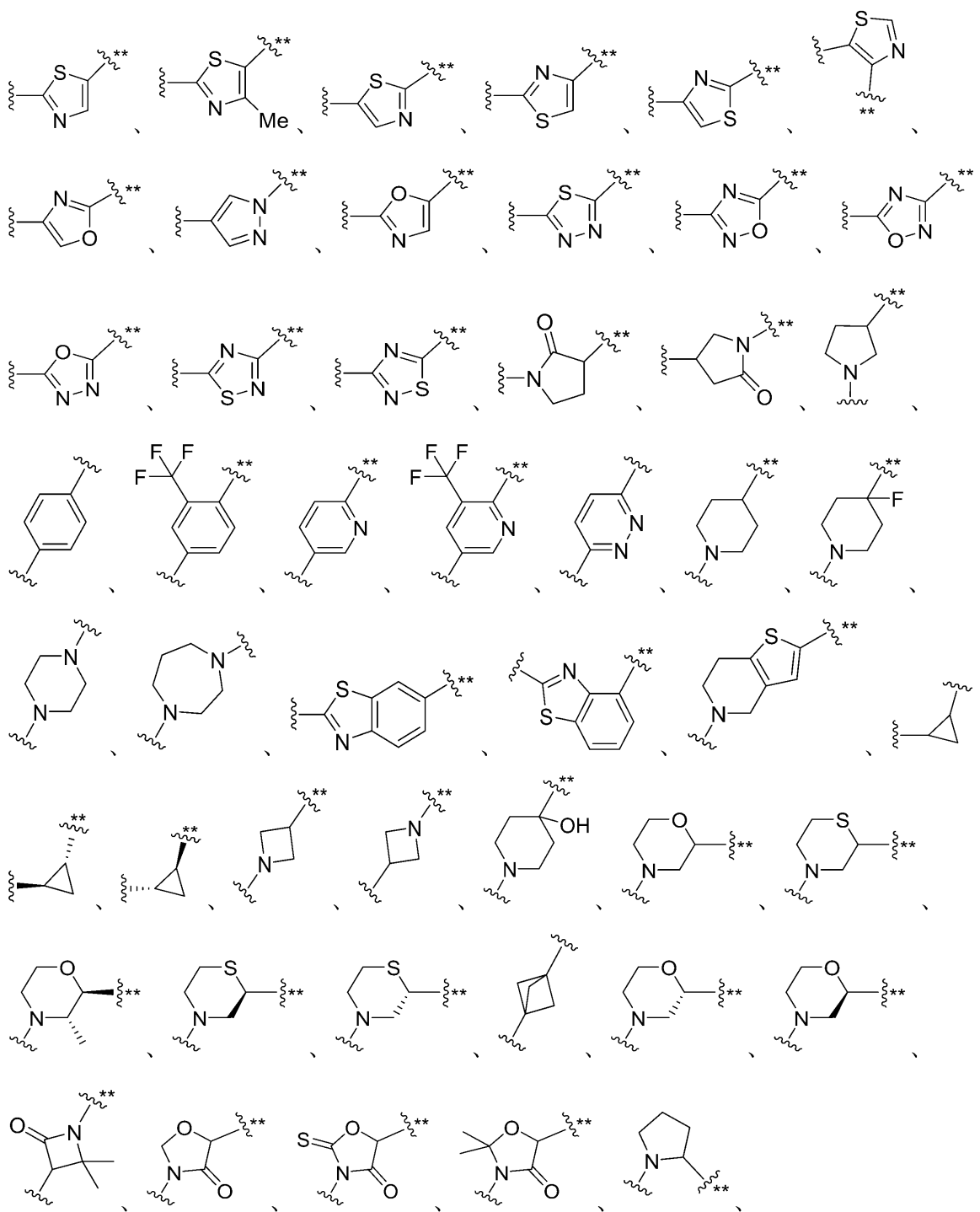
10

20

30

40

50



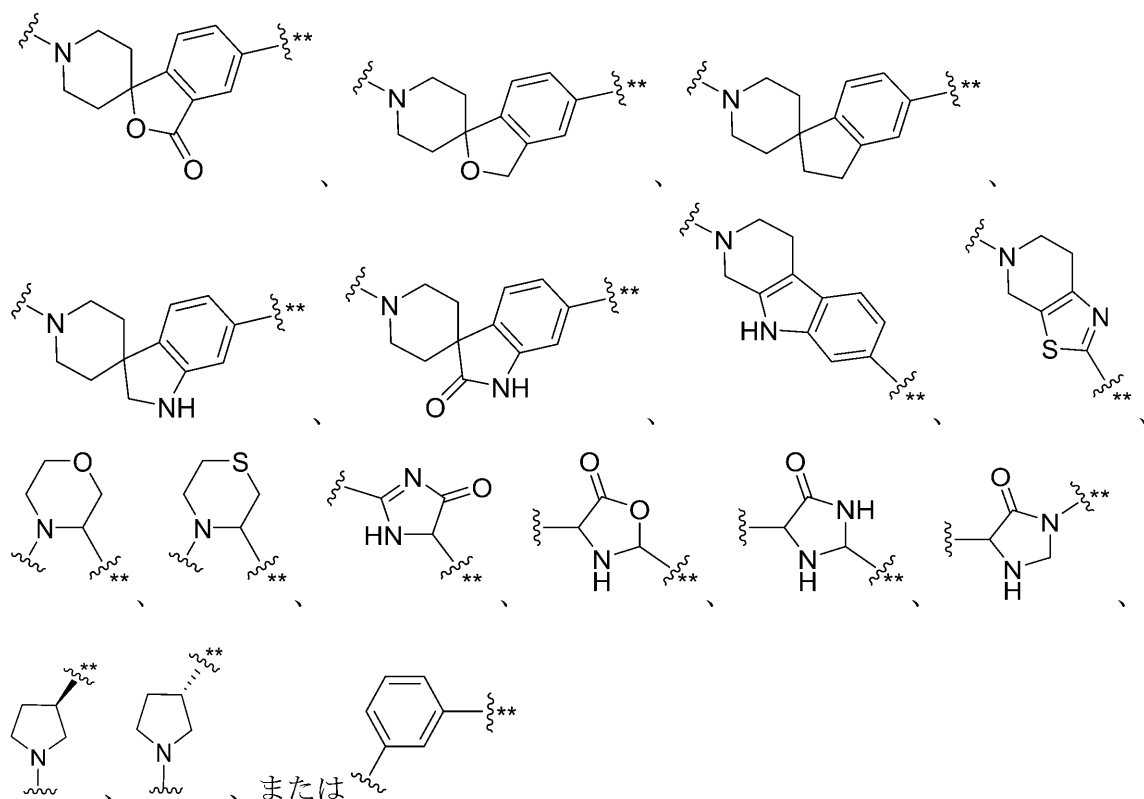
10

20

30

40

50



10

20

であり、式中、\*\*は、A<sup>2</sup>に対する結合点を表す、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項20】

A<sup>1</sup>は、チアジアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり、これらの各々は、置換されていてもよい、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項21】

A<sup>1</sup>は、置換されていてもよいチアゾリルである、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項22】

A<sup>1</sup>は、置換されていてもよいチアジアゾリルである、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項23】

A<sup>1</sup>は、置換されていてもよいピラゾリルである、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項24】

A<sup>1</sup>は、置換されていてもよいピペリジニルである、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項25】

50

A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいアリールである、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項26】

A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいシクロアルキルである、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項27】

A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項28】

A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項29】

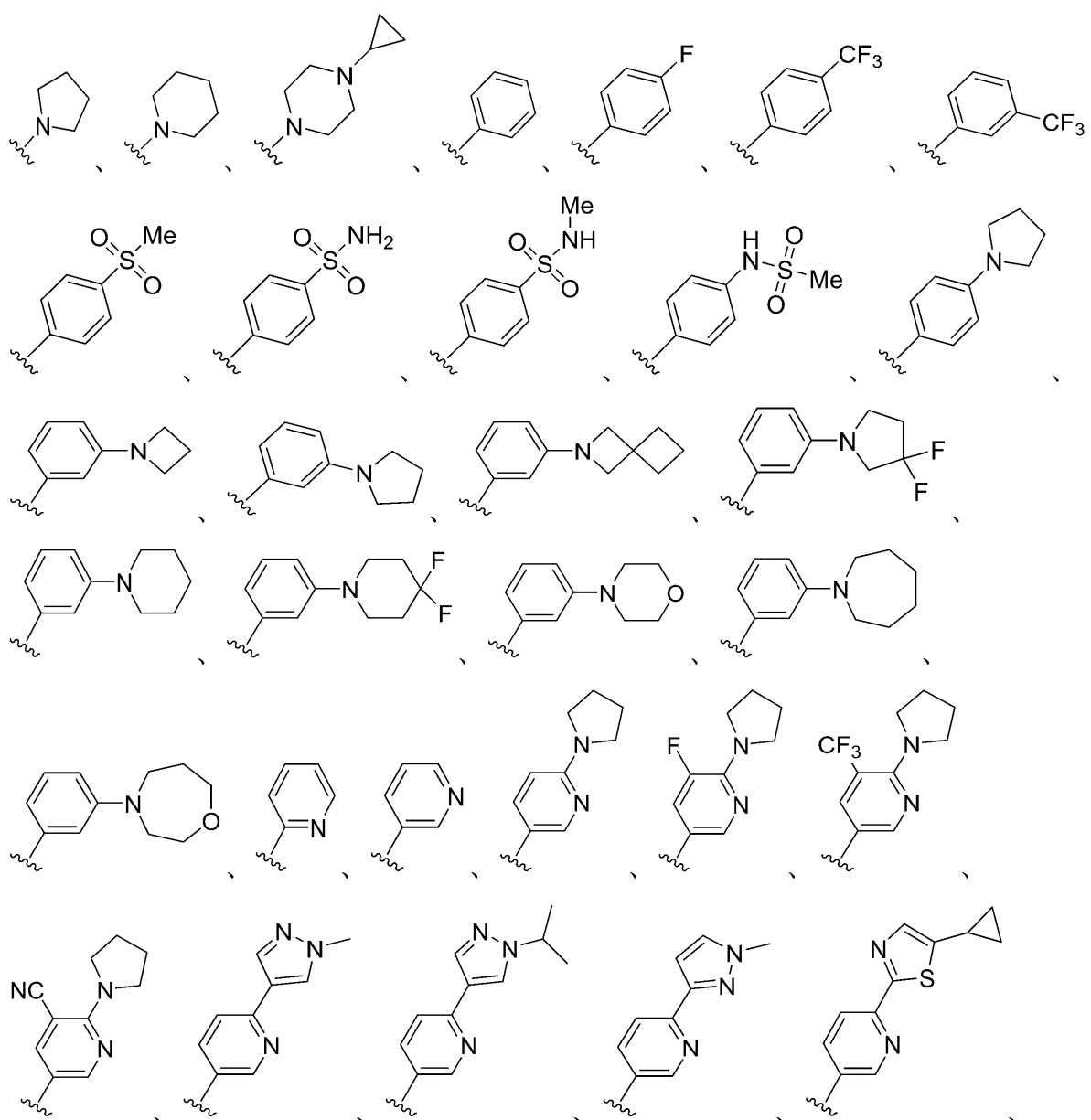
A<sup>2</sup>は、

20

30

40

50



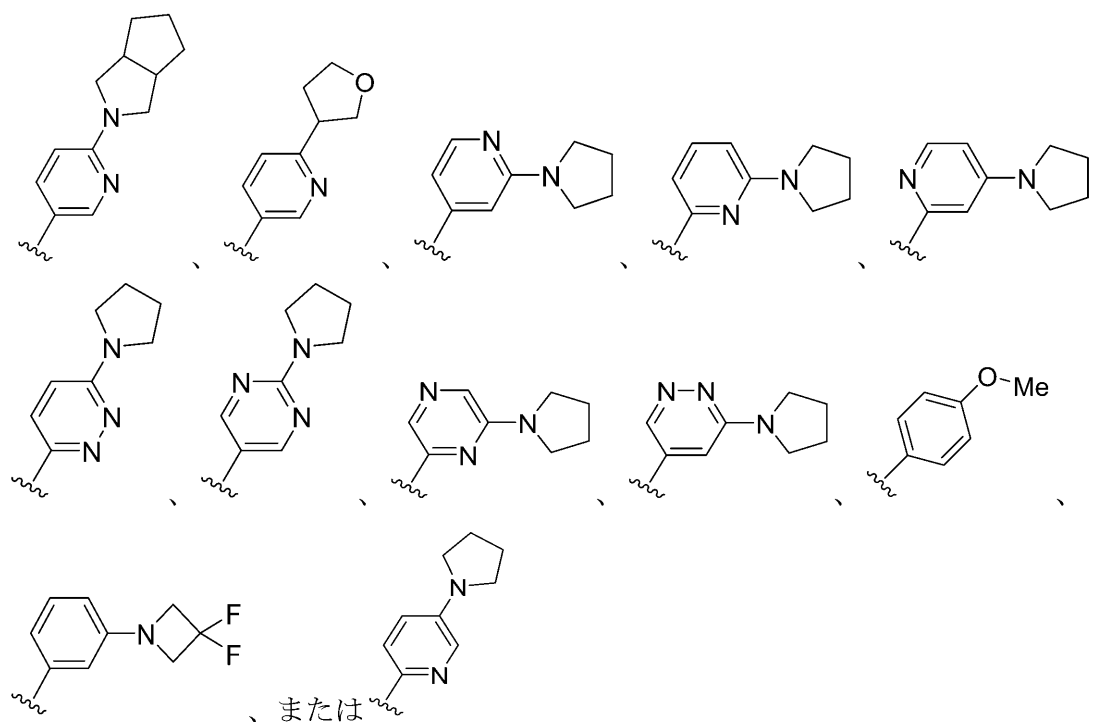
10

20

30

40

50



10

20

である、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3 0】

A<sup>2</sup> は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルであり、これらの各々は、置換されていてもよい、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 3 1】

A<sup>2</sup> は、置換されていてもよいフェニルである、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3 2】

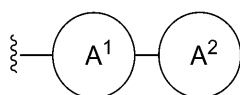
A<sup>2</sup> は、置換されていてもよいピペリジニルである、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3 3】

A<sup>2</sup> は、置換されていてもよいピリジニルである、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

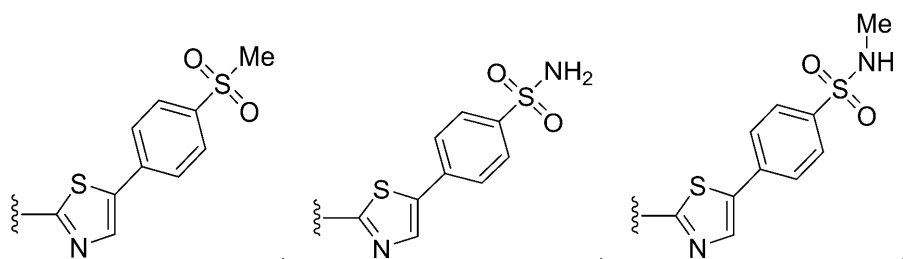
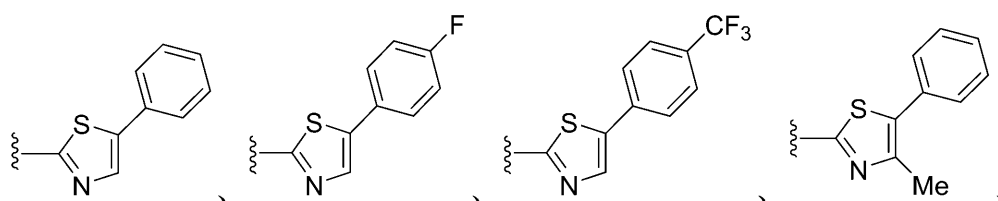
40

【請求項 3 4】

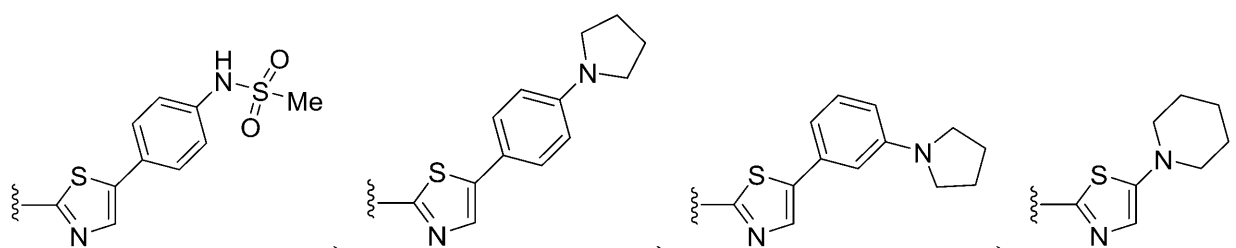


は、

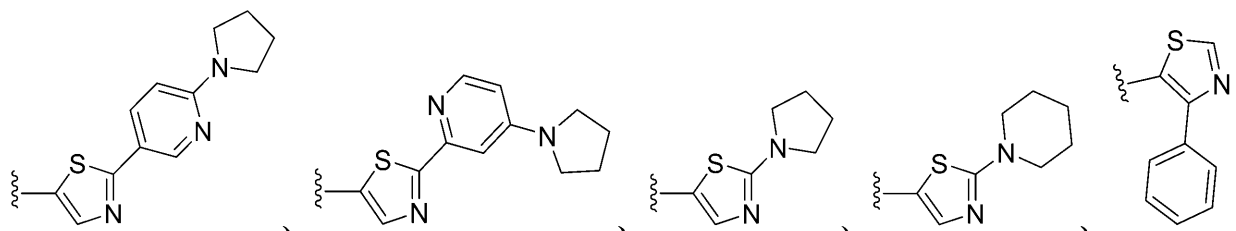
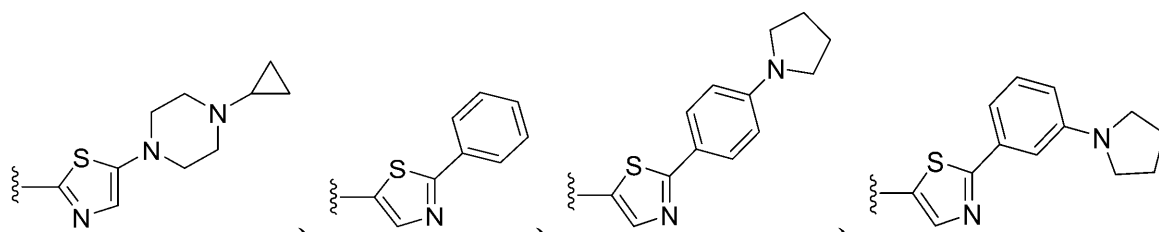
50



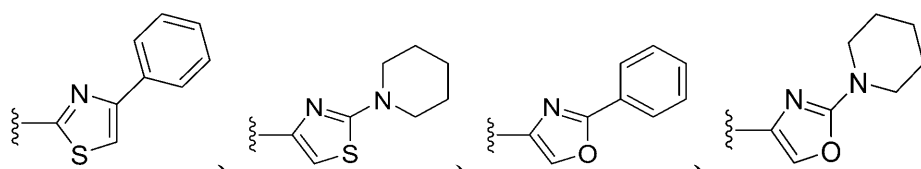
10



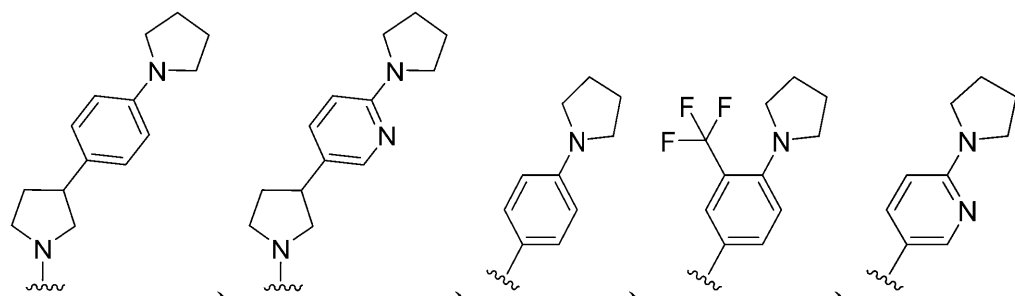
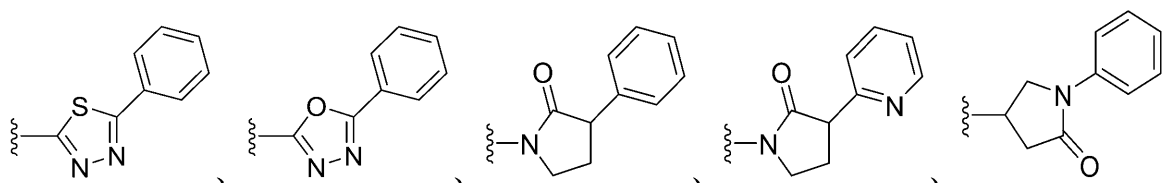
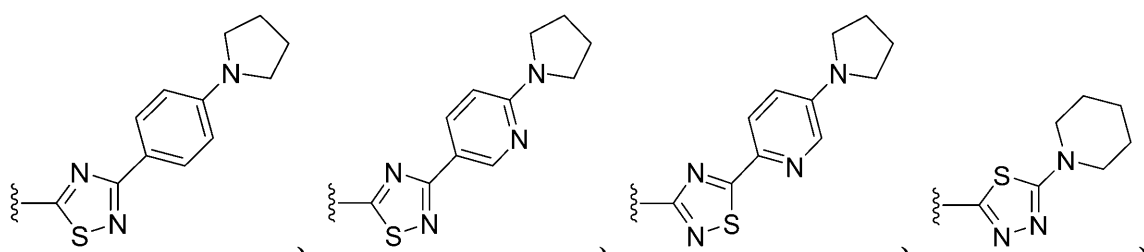
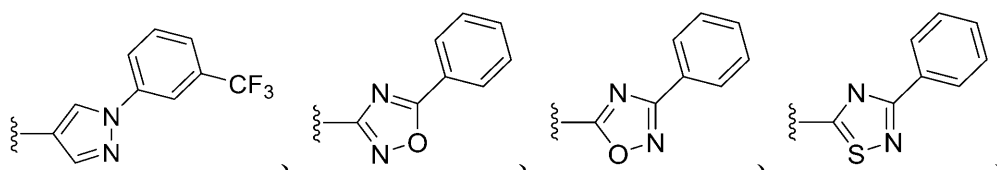
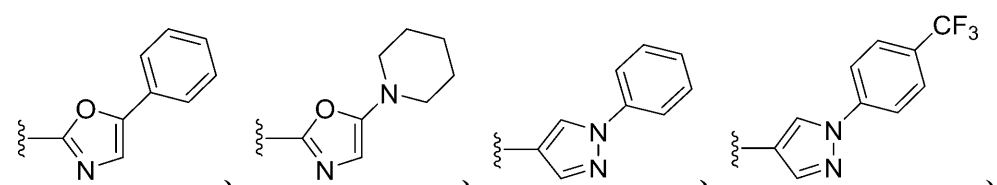
20



30



40



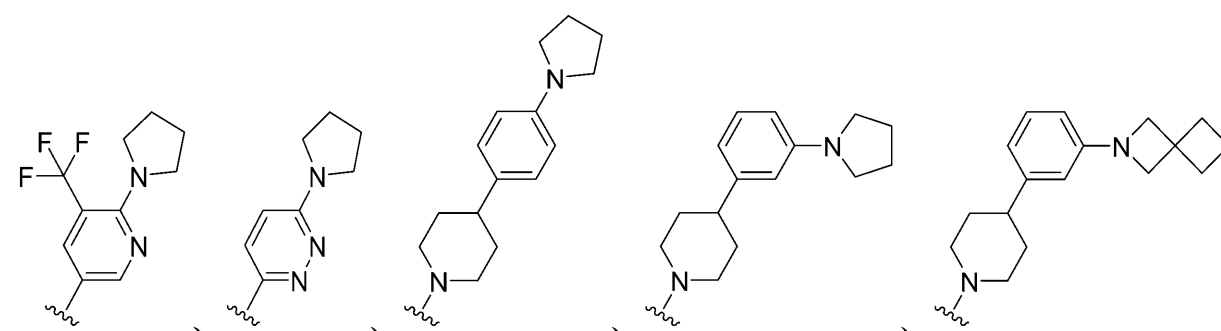
10

20

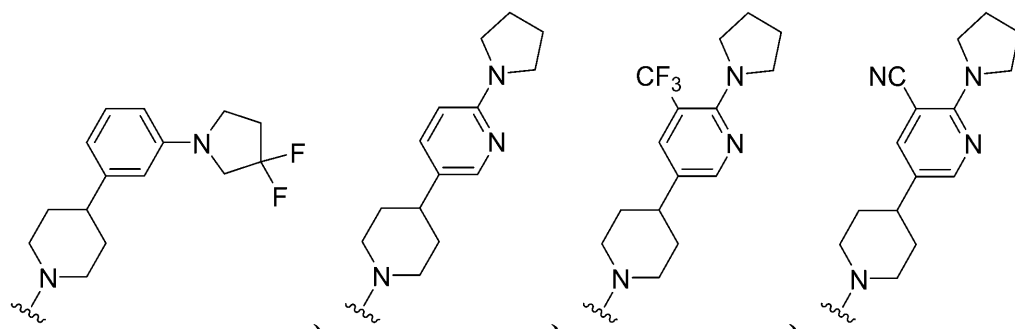
30

40

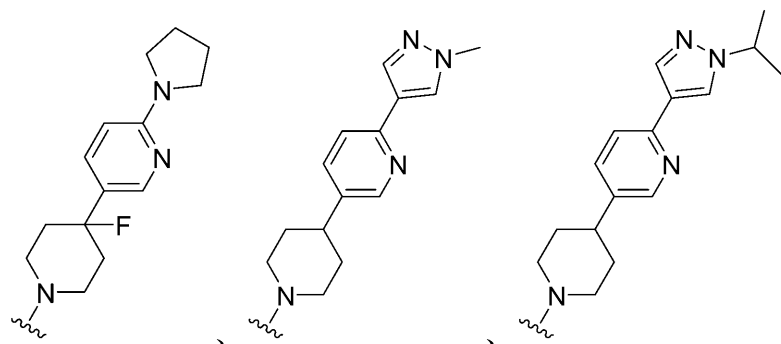
50



10



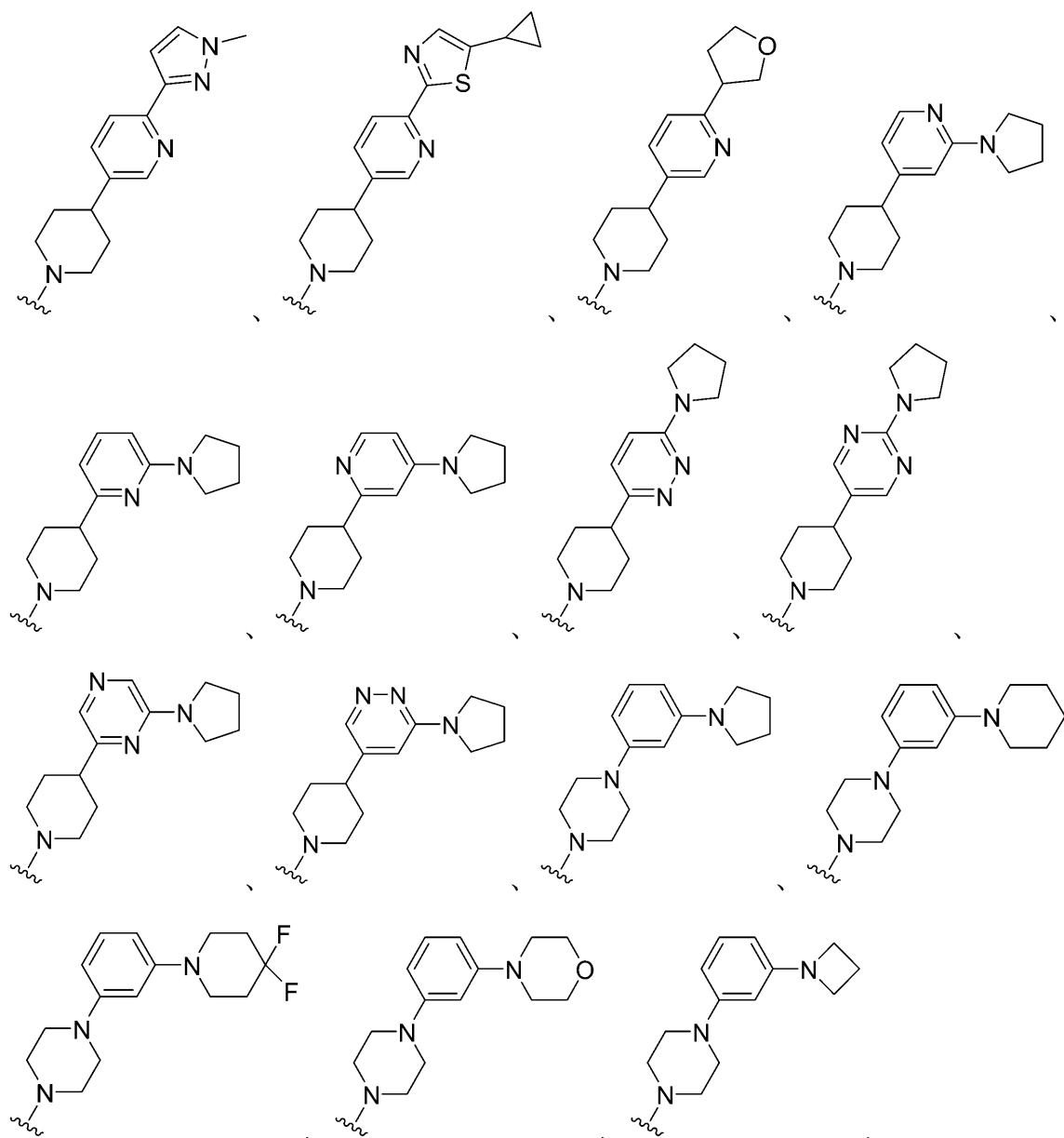
20



30

40

50



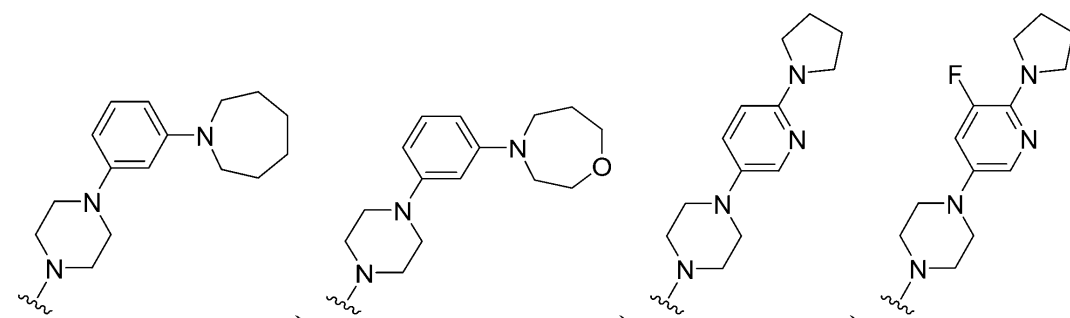
10

20

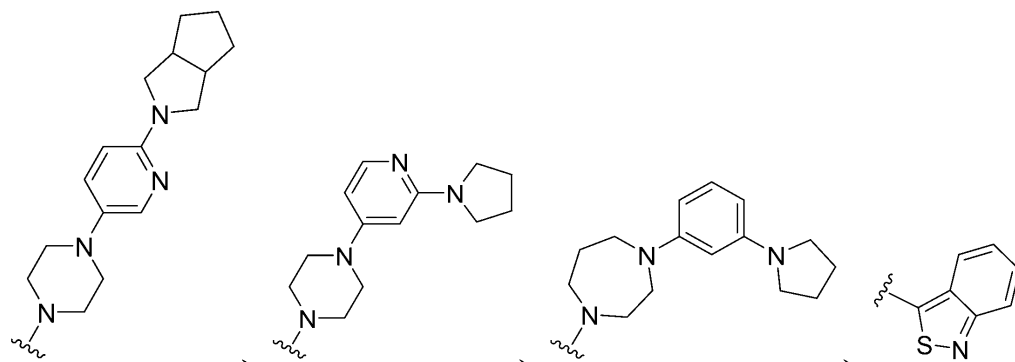
30

40

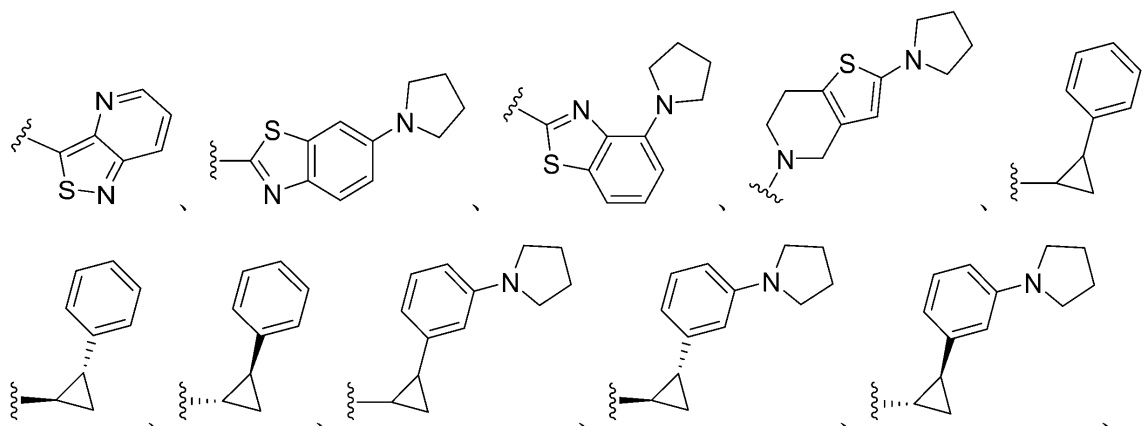
50



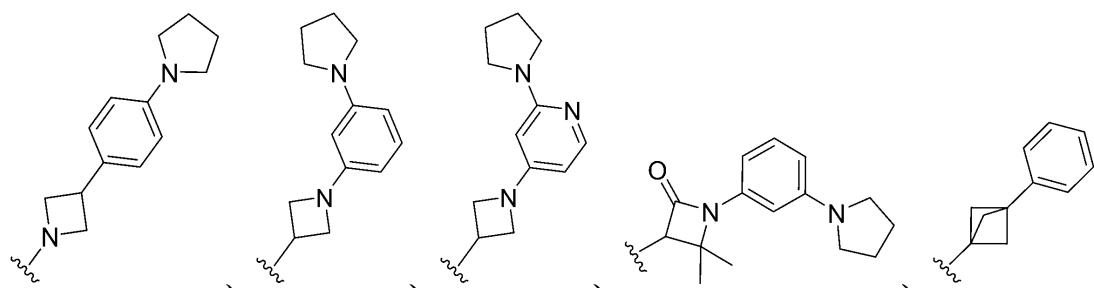
10



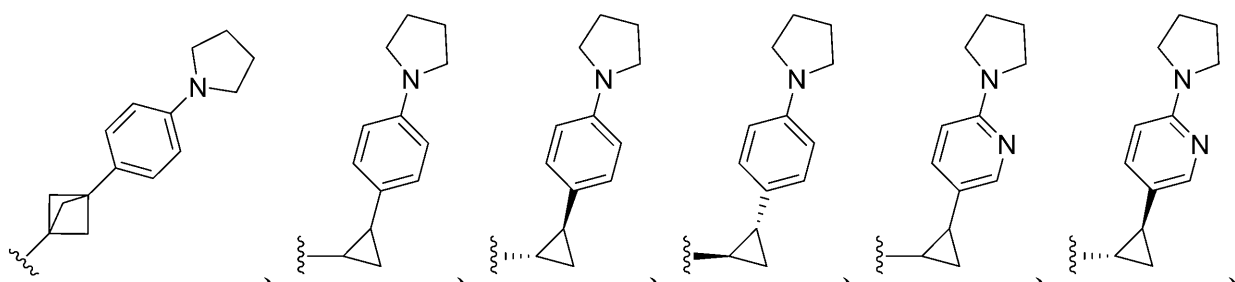
20



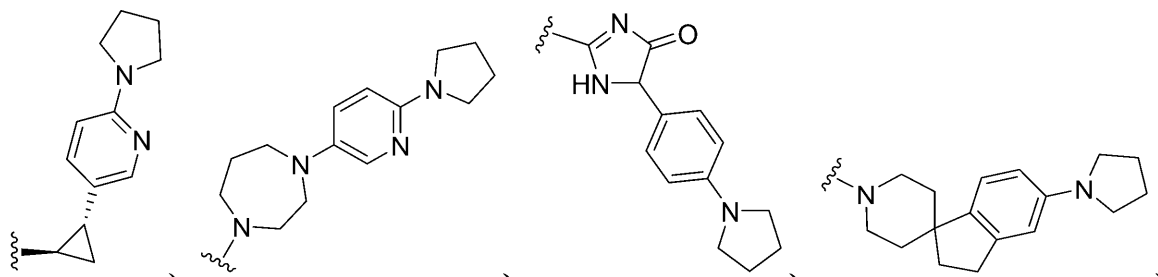
30



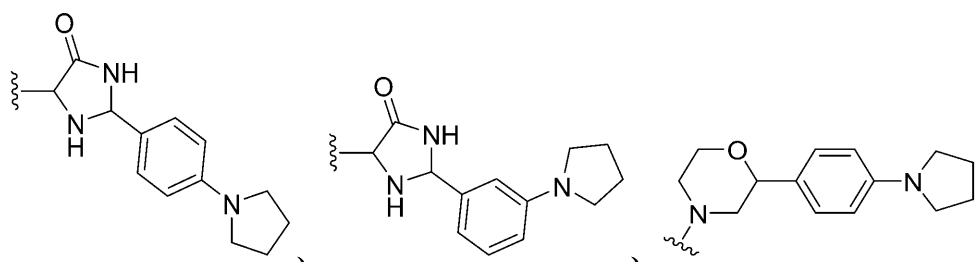
40



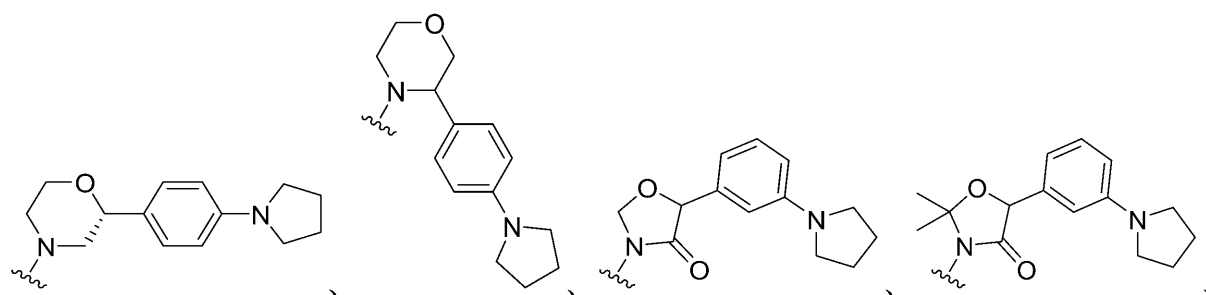
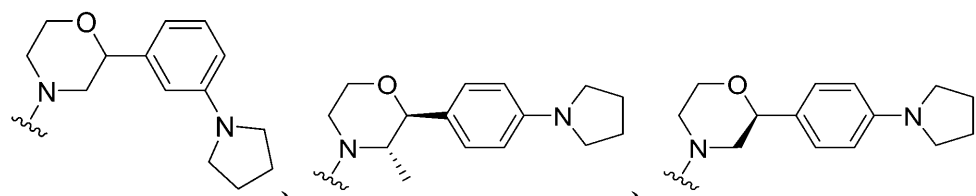
10



20

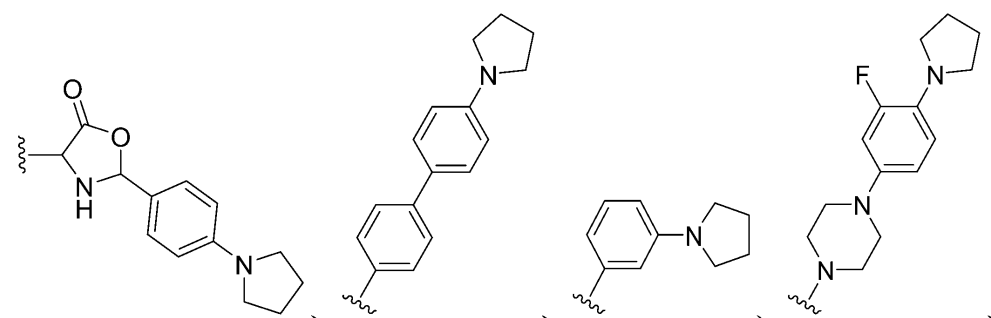


30

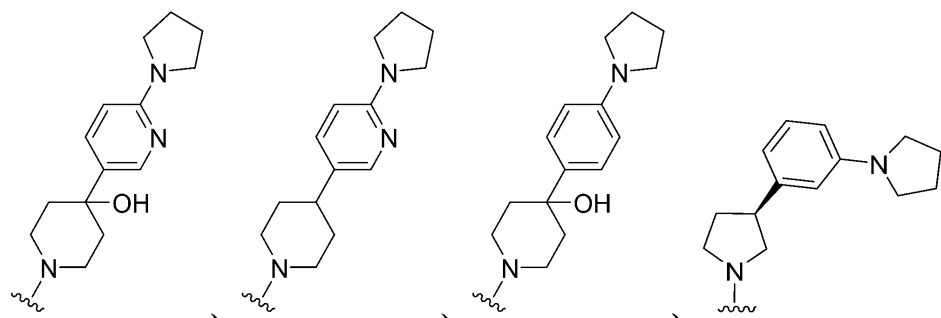


40

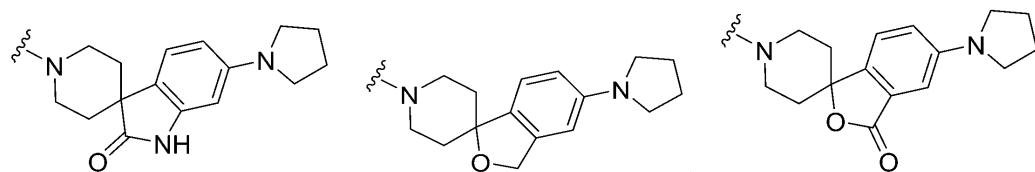
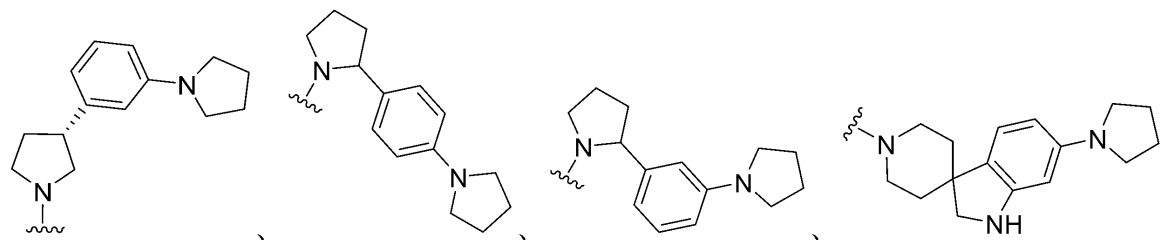
50



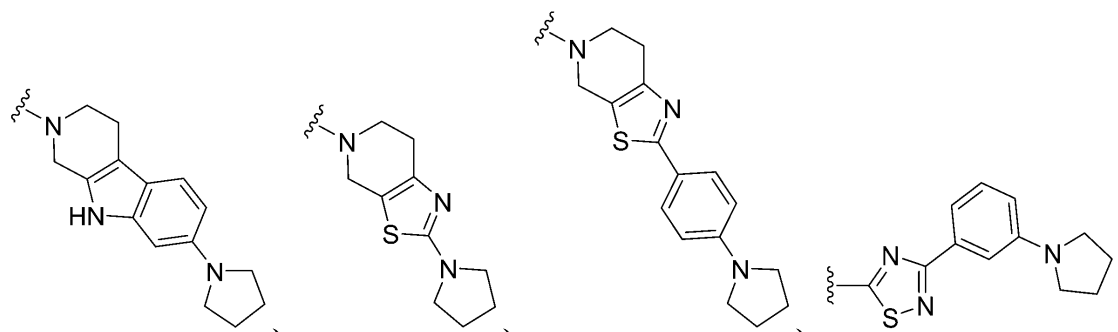
10



20

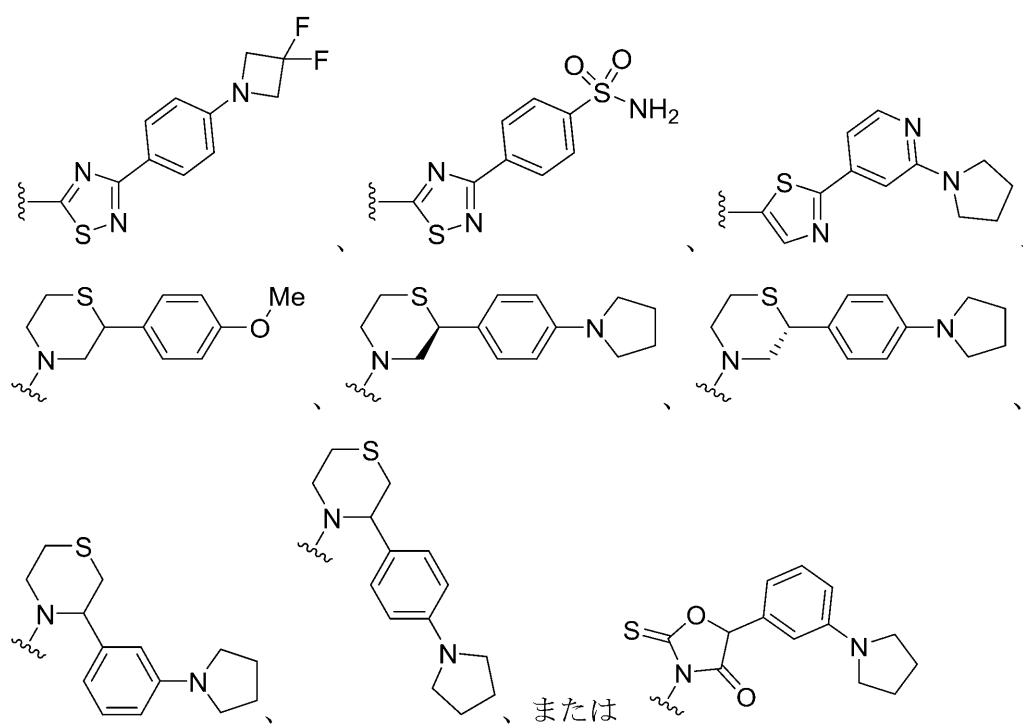


30



40

50

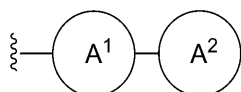


10

20

である、請求項 1 ～ 33 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 35】



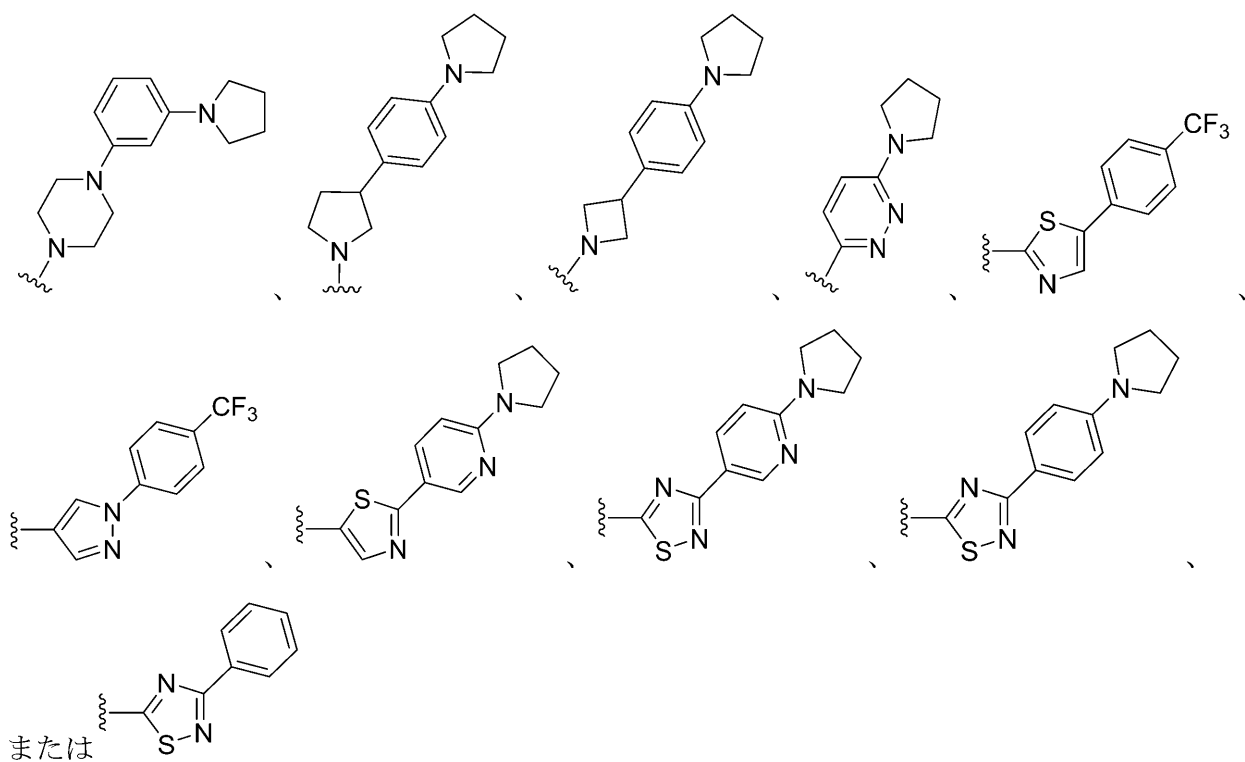
30

は、

40

50



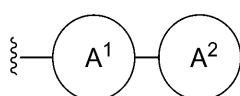


10

20

である、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3 6】

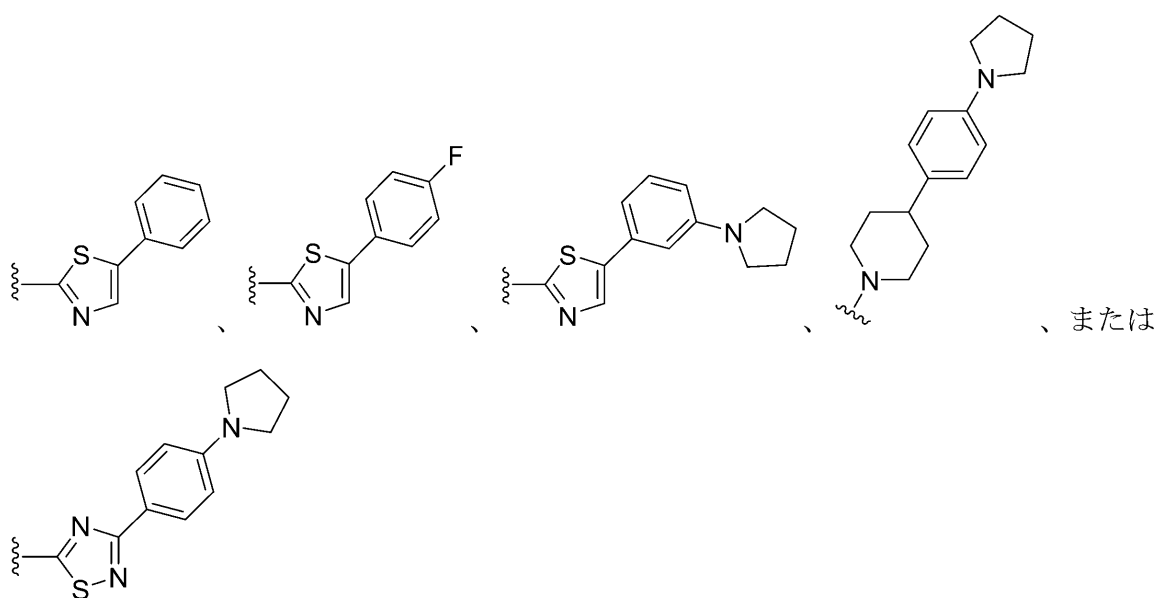


30

は、

40

50



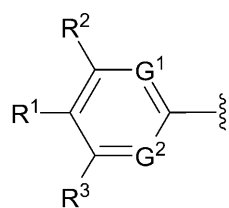
10

である、請求項 1～33 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 37】

前記化合物の前記

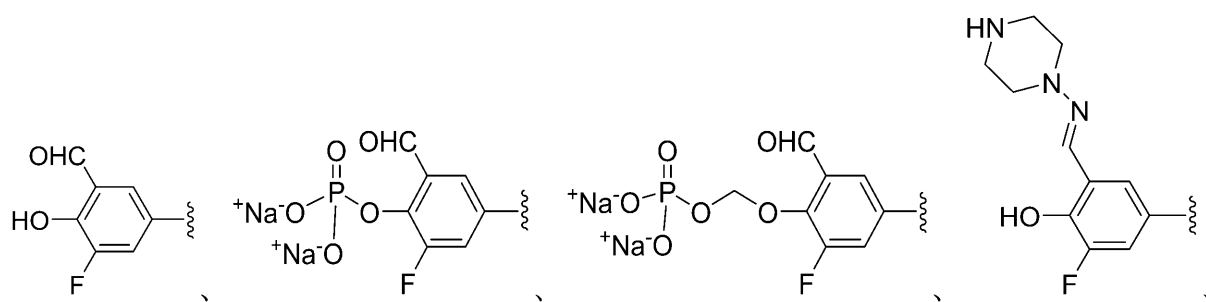


30

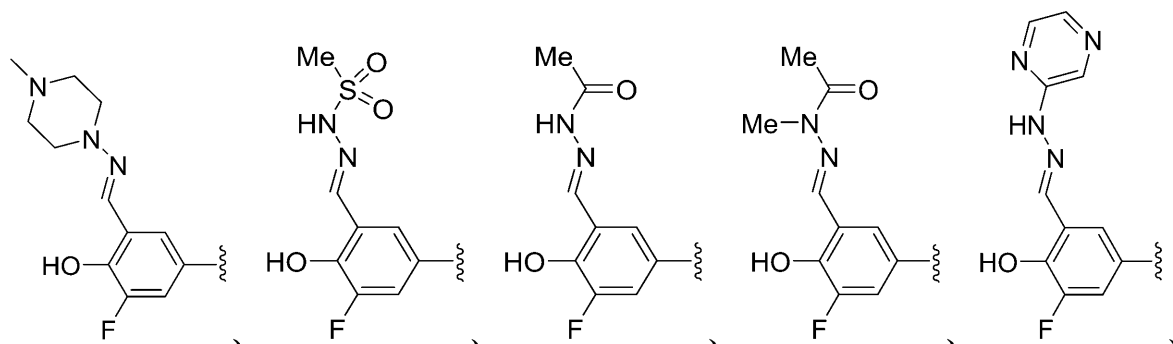
部分は、

40

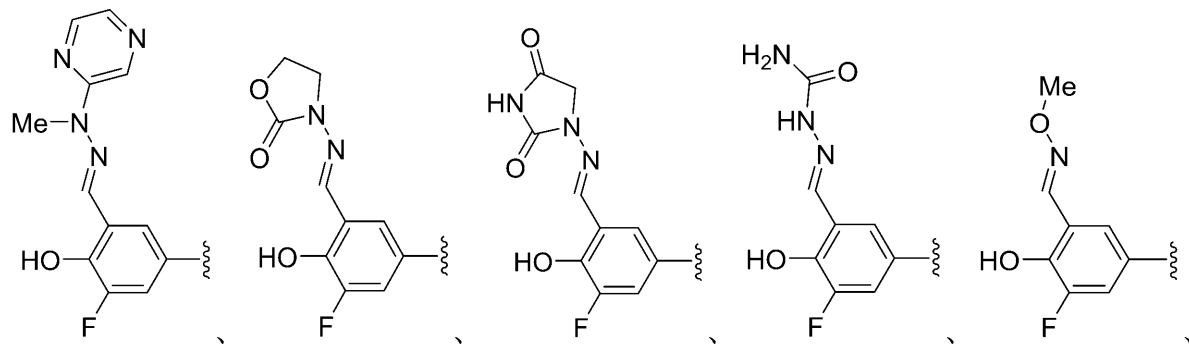
50



10



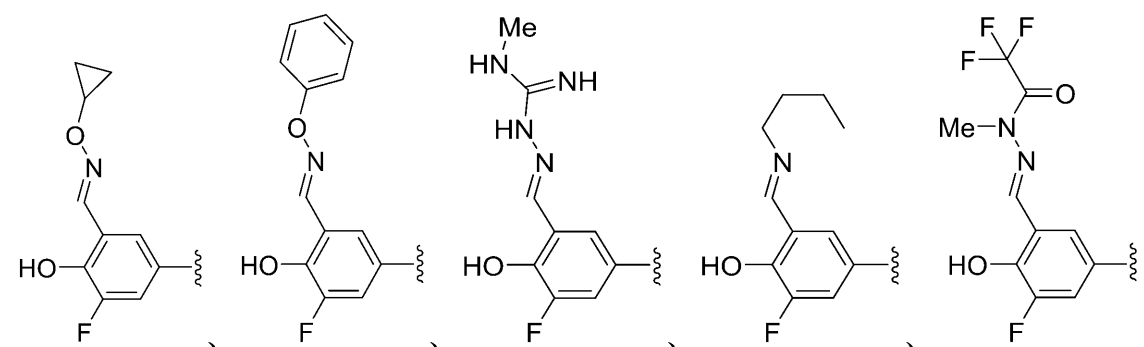
20



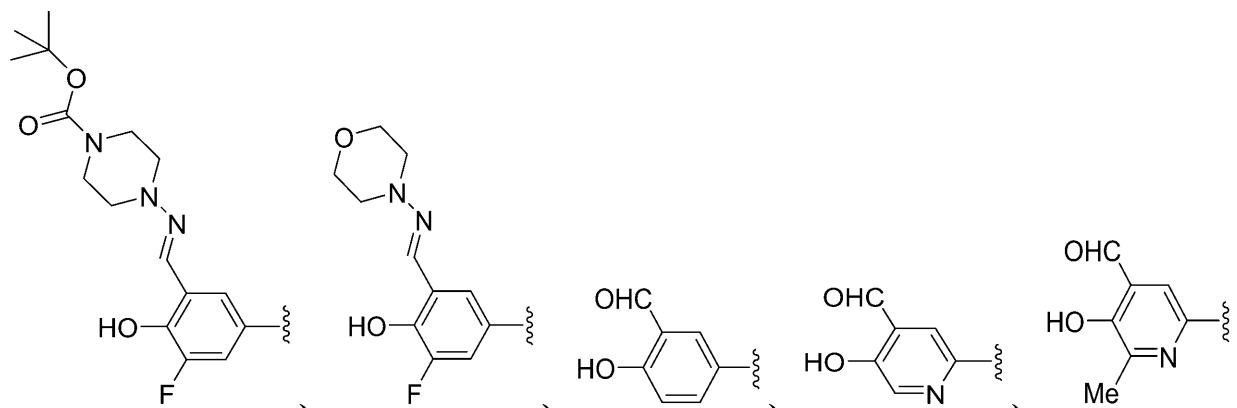
30

40

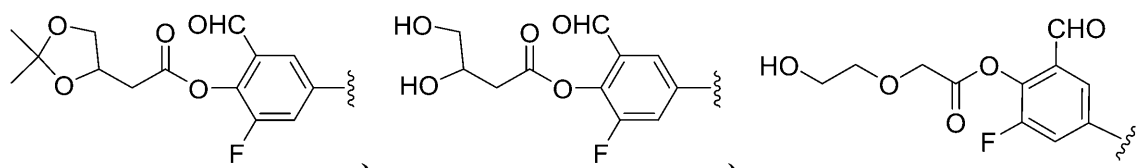
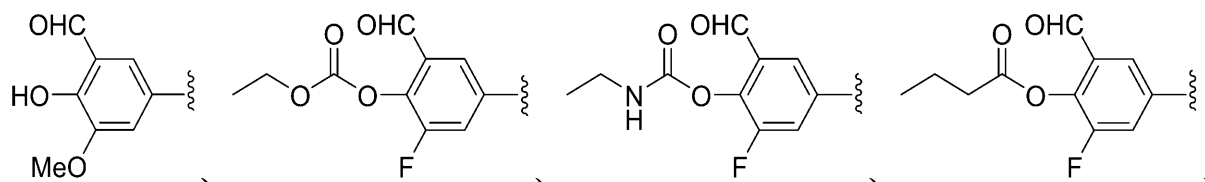
50



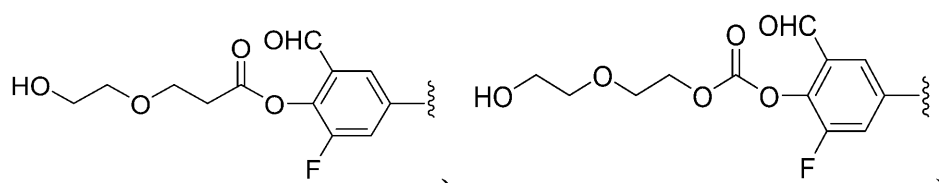
10



20

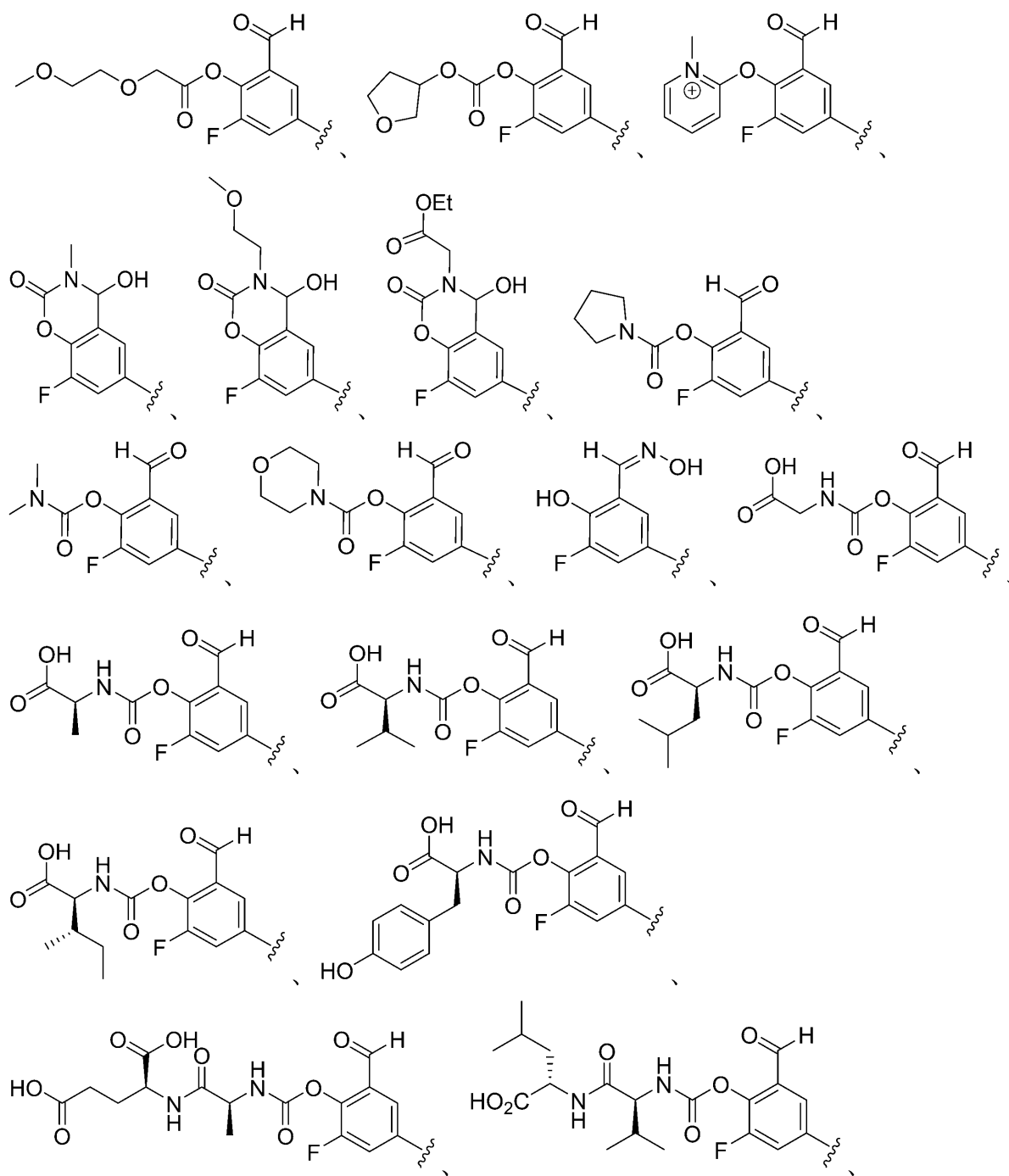


30



40

50



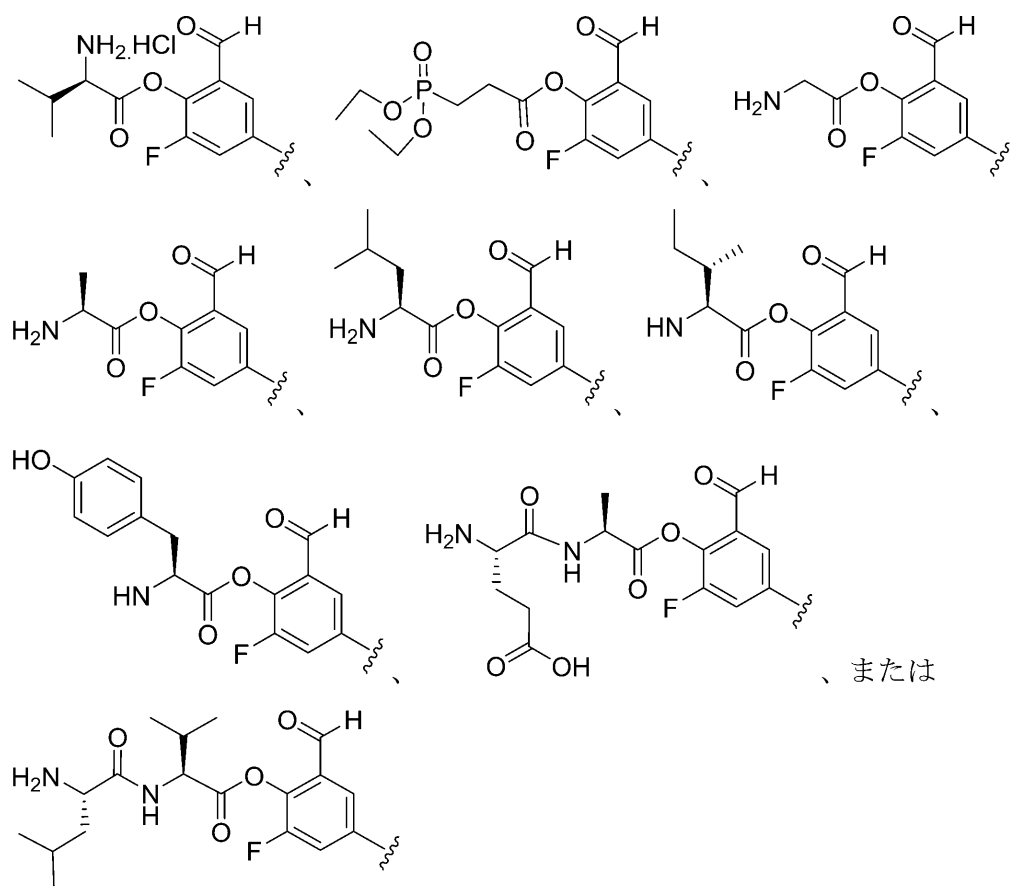
10

20

30

40

50



10

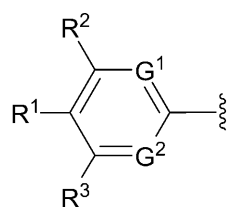
20

である、請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 38】

前記化合物の前記

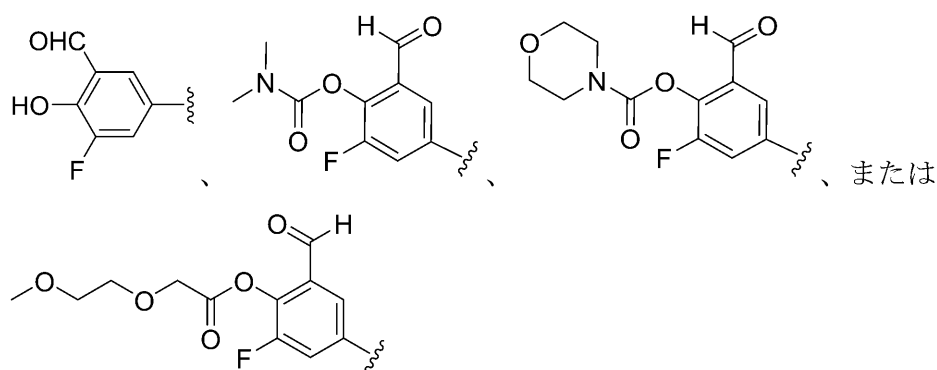
30



40

部分は、

50



10

である、請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

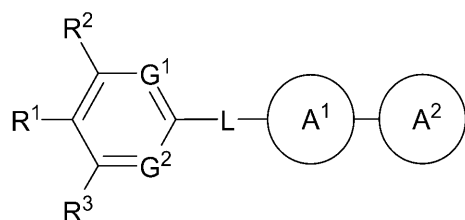
【請求項 39】

表 1 の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 40】

式 (I-1) の化合物：



(I-1)、

30

もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩であって、  
式中、

$R^1$  は  $R^{1A}$  でありかつ  $R^2$  は  $R^{2A}$  であるか、または  $R^1$  は  $R^{2A}$  でありかつ  $R^2$  は  $R^{1A}$  であり、

$R^{1A}$  は、 $-OH$ 、 $-OPO_3H_2$ 、 $-OCH_2OPO_3H_2$ 、 $-OC(O)R^{1A1}$ 、 $-OC(O)OR^{1A1}$ 、 $-OC(O)NHR^{1A1}$ 、または  $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$  であり、

40

$R^{1A1}$  及び  $R^{1A2}$  は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または  $-O_0 \sim 1(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$  であり、

$m$  及び  $n$  は、それぞれ独立して、1 または 2 であり、

$R^{2A}$  は、 $-CHO$  または  $-CH=NR^{2A1}$  であり、

$R^{2A1}$  は、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、 $-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$ 、 $-NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$ 、 $-NR^{2A1A}R^{2A1B}$ 、 $-OR^{2A1A}$ 、または  $-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$  であり、

50

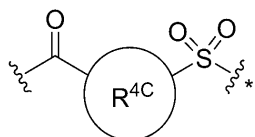
$R^{2A1A}$ 、 $R^{2A1B}$ 、 $R^{2A1C}$ 、及び $R^{2A1D}$ は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり、

$R^3$ は、ハロ、水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアルコキシであり、

$G^1$ 及び $G^2$ は、それぞれ独立して、CHまたはNであり、

Lは、結合、 $-C(O)NH-*$ 、 $-NHC(O)-*$ 、 $-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-*$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-*$ 、または

10



であり、

$R^{4A}$ 及び $R^{4B}$ は、それぞれ独立して、水素または置換されていてもよいアルキルであり、

$R^{4C}$ は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

20

\*は、 $A^1$ に対する結合点であり、

$A^1$ 及び $A^2$ は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

但し、

$R^1$ が $-OH$ であり、 $R^3$ がフルオロであり、Lが結合であり、かつ $A^1$ が置換されていてもよい5員ヘテロアリールである場合は、 $A^2$ は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジニル、置換されていてもよいピラジニル、および2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イルのいずれでもなく；

30

Lが $-C(O)NH-*$ である場合は、 $A^1$ は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジニル、およびピリミジニルのいずれでもなく；

$R^3$ が水素、メチル、イソブチル、またはメトキシである場合は、Lは結合ではなく；

前記式(I)の化合物は、3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、5-(4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、5-(3-(1 $\lambda^4$ , 2 $\lambda^2$ , 4-トリアゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、tert-ブチル(3-(1-(3-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンジル)カルバメート、または5-(4-シクロプロピル-3-オキソピペラジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、および前述のもののいずれかの塩のいずれでもない、

40

化合物もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項41】

前記化合物は、表1の化合物1~139からなる群より選択される、請求項40に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項42】

請求項1~41のいずれか1項に記載の少なくとも1つの化合物、もしくはその互変異

50

性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩を含み、任意で、薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む、薬学的組成物。

【請求項 4 3】

T L R 2 または T L R 2 ヘテロ二量体化に関連する疾患または病態を処置する方法であって、有効量の請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩、あるいは請求項 4 2 に記載の薬学的組成物をそのような処置を必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 4 4】

前記疾患または病態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症（レビー小体病）、認知症を伴うパーキンソン病、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、進行性核上まひ（P S P）、ニーマン・ピック病 C 型、ギラン・バレー症候群（G B S）、バレット食道、炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、慢性消化性潰瘍、炎症性腸疾患、結核、関節リウマチ、変形性関節症、慢性副鼻腔炎、肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、痛風、ループス、胸膜炎、湿疹、胃炎、乾癬、乾癬性関節炎、血管炎、喉頭炎、アレルギー反応、多発性硬化症、クローン病、外傷性脳損傷、C I D P（慢性炎症性脱髄性多発性神経炎）、脳卒中、虚血性心疾患、アトピー性皮膚炎、尋常性座瘡、酒さ、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、角膜創傷、角膜障害、角膜 H S V、スターガルト病（若年性黄斑変性症）、加齢黄斑変性症、敗血症、糖尿病性創傷、単純ヘルペスウイルス、ならびに抗真菌、抗細菌、抗ウイルス及び抗腫瘍疾患または病態からなる群より選択される、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

T L R 2 または T L R 2 ヘテロ二量体化に関連する疾患または病態の処置において使用するための、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩、あるいは請求項 4 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 6】

前記疾患または病態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症（レビー小体病）、認知症を伴うパーキンソン病、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、進行性核上まひ（P S P）、ニーマン・ピック病 C 型、ギラン・バレー症候群（G B S）、バレット食道、炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、慢性消化性潰瘍、炎症性腸疾患、結核、関節リウマチ、変形性関節症、慢性副鼻腔炎、肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、痛風、ループス、胸膜炎、湿疹、胃炎、乾癬、乾癬性関節炎、血管炎、喉頭炎、アレルギー反応、多発性硬化症、クローン病、外傷性脳損傷、C I D P（慢性炎症性脱髄性多発性神経炎）、脳卒中、虚血性心疾患、アトピー性皮膚炎、尋常性座瘡、酒さ、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、角膜創傷、角膜障害、角膜 H S V、スターガルト病（若年性黄斑変性症）、加齢黄斑変性症、敗血症、糖尿病性創傷、単純ヘルペスウイルス、ならびに抗真菌、抗細菌、抗ウイルス及び抗腫瘍疾患または病態からなる群より選択される、請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

T L R 2 または T L R 2 ヘテロ二量体化に関連する疾患または病態の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩、あるいは請求項 4 2 に記載の薬学的組成物の使用。

【請求項 4 8】

前記疾患または病態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症（レビー小体病）、認知症を伴うパーキンソン病、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、進行性核上まひ（P S P）、ニーマン・ピック病 C 型、ギラン・バレー症候群（G B S）、バレット食道、炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、慢性消化性潰瘍、炎症性腸疾患、結核、関節リウマチ、変形性関節症、慢

性副鼻腔炎、肝炎、B型肝炎、C型肝炎、痛風、ループス、胸膜炎、湿疹、胃炎、乾癬、乾癬性関節炎、血管炎、喉頭炎、アレルギー反応、多発性硬化症、クローン病、外傷性脳損傷、C I D P（慢性炎症性脱髄性多発性神経炎）、脳卒中、虚血性心疾患、アトピー性皮膚炎、尋常性座瘡、酒さ、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、角膜創傷、角膜障害、角膜H S V、スターガルト病（若年性黄斑変性症）、加齢黄斑変性症、敗血症、糖尿病性創傷、単純ヘルペスウイルス、ならびに抗真菌、抗細菌、抗ウイルス及び抗腫瘍疾患または病態からなる群より選択される、請求項47に記載の使用。

【請求項49】

細胞におけるT L R 2のヘテロ二量体化を妨害する、または細胞におけるT L R 2ヘテロ二量体化を調節する、予防する、減速させる、逆行させる、もしくは阻害する方法であって、インビトロ、エキスピボ、またはインビボで、前記細胞を、有効量の請求項1～41のいずれか1項に記載の少なくとも1つの化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩、及び／または請求項42に記載の少なくとも1つの薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

10

【請求項50】

細胞におけるT L R 2活性化を阻害する方法であって、インビトロ、エキスピボ、またはインビボで、前記細胞を、有効量の請求項1～41のいずれか1項に記載の少なくとも1つの化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩、及び／または請求項42に記載の少なくとも1つの薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

20

【請求項51】

T L R 9の阻害に関連する疾患または病態を処置する方法であって、有効量の請求項1～41のいずれか1項に記載の少なくとも1つの化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩、あるいは請求項42に記載の薬学的組成物をそのような処置を必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項52】

前記疾患または病態は、中枢神経系（C N S）または末梢障害である、請求項43に記載の方法。

【請求項53】

前記疾患または病態は、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ギラン・バレー症候群、脊髄損傷、多発性硬化症、複数の形態の組織損傷、慢性疼痛、または乾癬である、請求項51または請求項52に記載の方法。

30

【請求項54】

T L R 9の阻害に関連する疾患または病態の処置において使用するための、請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩、あるいは請求項42に記載の薬学的組成物。

【請求項55】

前記疾患または病態は、中枢神経系（C N S）または末梢障害である、請求項54に記載の化合物。

【請求項56】

前記疾患または病態は、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ギラン・バレー症候群、脊髄損傷、多発性硬化症、複数の形態の組織損傷、慢性疼痛、または乾癬である、請求項54または請求項55に記載の化合物。

40

【請求項57】

T L R 9の阻害に関連する疾患または病態の処置のための医薬の製造における、請求項1～41のいずれか1項に記載の少なくとも1つの化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩、あるいは請求項42に記載の薬学的組成物の使用。

【請求項58】

前記疾患または病態は、中枢神経系（C N S）または末梢障害である、請求項57に記

50

載の使用。

【請求項 59】

前記疾患または病態は、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ギラン・バレー症候群、脊髄損傷、多発性硬化症、複数の形態の組織損傷、慢性疼痛、または乾癬である、請求項 57 または請求項 58 に記載の使用。

【請求項 60】

細胞における TLR9 を阻害する方法であって、インビトロ、エキスビボ、またはインビボで、前記細胞を、有効量の請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩、及び／または請求項 42 に記載の少なくとも 1 つの薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、「COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS MODULATORS OF TLR SIGNALING」というタイトルの 2020 年 9 月 25 日に提出された米国仮出願第 63 / 083, 685 号の優先権を主張し、その内容は、すべての目的のためにそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

20

技術分野

本開示は、化合物、そのような化合物を含む薬学的組成物、ならびにミスフォールドタンパク質を含むがこれらに限定されない炎症シグナル伝達プロセスに関連する炎症性疾患及び所定の神経性障害の処置の方法または処置のための医薬におけるそのような化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

トル様受容体 (TLR) は、免疫系の監視受容体である。これらの受容体が細胞表面上で活性化した場合、それらは、アダプタータンパク質を含有する TIR ドメインのファミリーの動員を開始させ、これは、最終的に細胞タイプ特異的炎症反応をもたらすシグナル伝達カスケードを誘導し、炎症誘発性メディエーター、例えば、IL1、IL6、IL8 及び TNF $\alpha$  の上昇をもたらす。哺乳動物細胞に発現した様々な TLR 受容体のうち、TLR2 は、TLR1 または TLR6 のいずれかとヘテロ二量体を形成して、様々な微生物由来リガンドと炎症反応を開始させる。様々な細菌リガンドには、リポ多糖類 (LPS)、アシル化リポペプチド、リポグリカン、ペプチドグリカン、ポリン、グリコシルホスファチジル-L-イノソールアンカー、及び他の細菌細胞壁成分、例えば、肺炎連鎖球菌からのリポタイコ酸がある。TLR2 の微生物活性化に加えて、ニューロン放出オリゴマータンパク質、例えば、アルファシヌクレイン ( $\alpha$ Syn) の異常な凝集は、パーキンソン病 (PD)、レビー小体型認知症、多系統萎縮症 (MSA) 及びアルツハイマー病 (AD) を含む神経変性疾患の動物モデルにおいて同様の炎症反応を誘導し得ることも見出された。例えば、Kim et al., Nat. Commun. 2013, 4, 1562 を参照されたい。

30

【0004】

TLR2 がヘテロ二量体を介してシグナル伝達を誘導する能力により、様々な認識パターン間の区別が可能となり、これにより、特異的な阻害パターンを伴うリガンドの設計が可能となる。Kajava et al., J. Biol. Chem. 2010, 285, 6227。特定の病理学的アゴニスト、例えば、オリゴマー病原性アルファシヌクレインと主に競合するが、細菌またはウイルス感染症の炎症誘発性シグナル伝達に関与する他のリガンドに影響を及ぼさない阻害剤または非競合 TIR-MYD88 阻害剤、例えば

40

50

、細胞内TIR-Myd88阻害を介してTLR2の非競合阻害剤として間接的に機能する化合物は、そのため、潜在的治療剤として有用であろう。

【0005】

トル様受容体の機能は、様々なタンパク質フォールディング、タンパク質二量体化、及び炎症プロセスに関係しており、疾患、例えば、アルツハイマー病 (Gambuzza, M. et al., "Toll-like receptors in Alzheimer's disease: a therapeutic perspective," CNS Neurol. Disord. Drug Targets 2014, 13 (9), 1542-58)、パーキンソン病及び認知症を伴うパーキンソン病 (Beraud, D. et al., "Misfolded  $\alpha$ -synuclein and Toll-like receptors: therapeutic targets for Parkinson's disease," Parkinsonism Relat. Disord. 2012, 18 (Suppl. 1), S17-20)、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症 (レビー小体病)、多系統萎縮症 (Vieira, B. et al., "Neuroinflammation in multiple system atrophy: Response to and cause of  $\alpha$ -synuclein aggregation," Front. Cell Neurosci. 2015, 9, 437))、筋萎縮性側索硬化症 (Casula, M. et al., "Toll-like receptor signaling in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord tissue," Neuroscience 2011, 179, 233-43)、ハンチントン病 (Kalthur, R. K. R. et al., "Huntington's disease and its therapeutic target genes: a global functional profile based on the HD Research Crossroads database," BMC Neurology 2012, 12, 47)、炎症性疾患、喘息及び慢性閉塞性肺疾患 (COPD) (Zuo, L. et al., "Molecular regulation of Toll-like receptors in asthma and COPD," Front. Physiol. 2016, 6, 312)、慢性消化性潰瘍 (Smith, S., "Role of Toll-like receptors in Helicobacter pylori infection and immunity," World J. Gastrointest. Pathophysiol. 2014, 5 (3), 133-146)、結核 (Harding, C. V. et al., "Regulation of antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis: a role for Toll-like receptors," Nat. Rev. Microbiol. 2010, 8 (4), 296-307)、関節リウマチ (Huang, Q.-Q. et al., "Role of Toll-like receptors in rheumatoid arthritis," Curr. Rheumatol. Rep. 2009, 11 (5), 357-364)、慢性副鼻腔炎 (Zhang, Q. et al., "Differential expression of Toll-like receptor pathway genes in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps," Acta Otolaryngol. 2013, 133 (2), 165-173)、肝炎 (B型及びC型肝炎を含む) (Zhang, E. et al., "Toll-like receptor (TLR)-mediated innate immune responses in control of hepatitis B virus (HBV) infection," Med. Microbiol. Immunol. 2015, 204 (1), 11-20; Howell, J. et al., "Toll-like receptors in hepatitis C infection: implications for pathogenesis

10

20

30

40

50

and treatment,” *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 28 (5), 766–776)、痛風、ループス、乾癬、乾癬性関節炎 (Santegoets, K. C. M. et al., “Toll-like receptors in rheumatic diseases: are we paying a high price for our defense against bugs?” *FEBS Letters* 2011, 585 (23), 3660–3666)、血管炎、喉頭炎、胸膜炎 (Chen, X. et al., “Engagement of Toll-like receptor 2 on CD4(+) T cells facilitates local immune responses in patients with tuberculous pleurisy,” *J. Infect. Dis.* 2009, 200 (3), 399–408)、湿疹 (Miller, L. S., “Toll-like receptors in skin,” *Adv. Dermatol.* 2008, 24, 71–87)、胃炎 (Schmausser, B. et al., “Toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on gastric carcinoma cells: an implication for interaction with *Helicobacter pylori*,” *Int. J. Med. Microbiol.* 2005, 295 (3), 179–85)、血管炎 (Song, G. G. et al., “Toll-like receptor polymorphisms and vasculitis susceptibility: meta-analysis and systematic review,” *Mol. Biol. Rep.* 2013, 40 (2), 1315–23)、喉頭炎 (King, S. N. et al., “Characterization of the Leukocyte Response in Acute Vocal Fold Injury,” *PLoS One*, 2015; 10 (10): e0139260)、アレルギー反応 (Gangloff, S. C. et al., “Toll-like receptors and immune response in allergic disease,” *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2004, 26 (2), 115–25)、多発性硬化症 (Miranda-Hernandez, S. et al., “Role of toll-like receptors in multiple sclerosis,” *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 2013, 2 (1), 75–93)、クローン病 (Cario, E., “Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: A decade later,” *Inflamm. Bowel Dis.* 2010, 16 (9), 1583–1597)、及び外傷性脳損傷 (Hua, F. et al., “Genomic profile of Toll-like receptor pathways in traumatically brain-injured mice: effect of exogenous progesterone,” *J. Neuroinflammation* 2011, 8, 42)に関連する。

【0006】

TLR2のシグナル伝達経路は、外部ドメイン（アゴニストポケット）を介してまたはシグナル伝達中の同型及び異型相互作用を媒介する細胞質TIRドメインを伴うメカニズムによって活性化され得る。タンパク質MyD88及びTIRAP (Mal)は、このタイプのシグナル伝達に関与する。

【0007】

重要なことに、BBループ内のTLR2における保存されたプロリンP681 (Brown V. et al. (2006) *European Journal of immunology* 36, 742–753)は、二量体化メカニズムに関与する。P681Hからのこのループにおける変異は、MyD88の動員及びシグナル伝達を無効にする。よって、二量体化プロセス中にこのループの近くで結合し、その移動を制限する化合物は、TLR2の活性化の阻害剤として有用であろう。

## 【0008】

TLR9は、宿主防御メカニズムに関与するパターン認識受容体である。TLR9の永続的なまたは不適切な活性化は、多数の異なる中枢神経系（CNS）及び末梢障害に関与している。よって、TLR9の阻害は、単独でまたはTLR2遮断と組み合わせて、治療的利益を提供し得る。TLR9が関与しているCNS障害には、パーキンソン病（Maatouk et al., Nat Commun. 2018, Jun 22; 9(1): 2450）；筋萎縮性側索硬化症（O'Rourke et al., Science. 2016, Mar 18; 351(6279): 1324-9）；ギラン・バレー症候群（Wang et al., Immunol Invest. 2011, 2012; 41(2): 171-82）；脊髄損傷（Li et al., Brain Behav Immun. 2019 Aug; 80: 328-343; Li et al., J. Neuroinflammation. 2020 Feb 25; 17(1): 73; David et al., Neurobiol Dis. 2013 Jun; 54: 194-205; Pallott et al., Sci Rep. 2018 Jun 7; 8(1): 8723）及び；多発性硬化症（Prinz et al., J Clin Invest. 2006 Feb; 116(2): 456-64）が含まれる。TLR9が関与している末梢障害は、広範囲にわたり、複数の形態の組織損傷（McAlpine et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Dec 4; 115(49): E11523-E11531）、慢性疼痛（David et al., Neurobiol Dis. 2013 Jun; 54: 194-205）、及び乾癬（Balak et al., Clin Immunol. 2017 Jan; 174: 63-72）を含む。

10

20

## 【0009】

本明細書には、高い効力及び選択性を有するTLR2のアンタゴニスト及び／またはTLR9の阻害剤として機能する化合物が記載される。

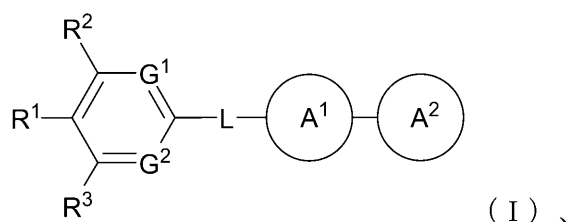
## 【発明の概要】

## 【0010】

## 概要

一態様では、式（I）の化合物：

30



もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩（式中、

40

$R^1$ は $R^{1A}$ でありかつ $R^2$ は $R^{2A}$ であるか、または $R^1$ は $R^{2A}$ でありかつ $R^2$ は $R^{1A}$ であり、

$R^{1A}$ は、 $-OH$ 、 $-OPO_3H_2$ 、 $-OCH_2OPO_3H_2$ 、 $-OC(O)R^{1A1}$ 、 $-OC(O)OR^{1A1}$ 、 $-OC(O)NHR^{1A1}$ 、 $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$ 、または $-OR^{1A3}$ であり、

$R^{1A1}$ 及び $R^{1A2}$ は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリールま

50

たは  $-O_0 \sim 1 (CH_2)_m O (CH_2)_n OH$  (式中、 $m$  及び  $n$  は、それぞれ独立して、1 または 2 である) であり；

$R^{1A3}$  は、置換されていてもよいヘテロアリールであり；

$R^{2A}$  は、 $-CHO$  または  $-CH=NR^{2A1}$  であり、

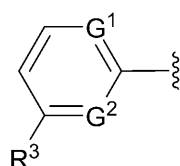
$R^{2A1}$  は、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、 $-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$ 、 $-NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$ 、 $-NR^{2A1A}R^{2A1B}$ 、 $-OR^{2A1A}$ 、または  $-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$  であり、

$R^{2A1A}$ 、 $R^{2A1B}$ 、 $R^{2A1C}$ 、及び  $R^{2A1D}$  は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいアミノであるか；あるいは

$R^{1A}$  及び  $R^{2A}$  は、それらが結合している

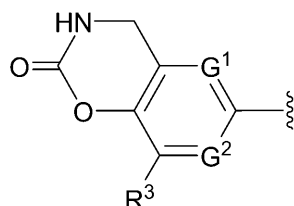
10

20



と一緒に、置換されていてもよい

30



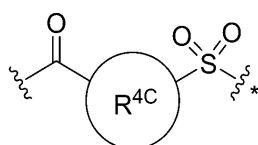
を形成し；

$R^3$  は、ハロ、水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアルコキシであり；

$G^1$  及び  $G^2$  は、それぞれ独立して、 $CH$  または  $N$  であり；

$L$  は、結合、 $-C(O)NH-*$ 、 $-NHC(O)-*$ 、 $-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-*$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-*$ 、

40



、 $-C(O)N(R^{4D})(CH_2)_{2 \sim 3}-*$ 、 $-C(O)N(CH_3)-*$ 、 $-(CH_2)_2OC(O)NH-*$ 、 $-C(O)NHNH-*$ 、 $-C(O)NHNHC(O)-*$ 、 $-CH(R^{4E})NHC(O)O-*$ 、または  $-C(O)NHO-*$  であり、

50

$R^4A$ 、 $R^4B$ 、 $R^4D$ 、及び $R^4E$ は、それぞれ独立して、水素または置換されていてもよいアルキルであり、

$R^4C$ は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

\*は、 $A^1$ に対する結合点であり；

$A^1$ 及び $A^2$ は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロシクリルである）が提供される。

いくつかの実施形態では、 $R^1$ が $-OH$ であり、 $R^3$ がフルオロであり、 $L$ が結合であり、かつ $A^1$ が置換されていてもよい5員ヘテロアリールである場合は、 $A^2$ は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジニル、置換されていてもよいピラジニル、および2,3-ジヒドロベンゾ[*b*] [1,4]ジオキシン-6-イルのいずれでもなく； $R^1$ が $-CHO$ であり、 $R^2$ が $-OH$ であり、 $R^3$ が水素であり、かつ $L$ が $-C(O)$ である場合は、 $A^1$ は、置換されていてもよいインドリニルではなく； $L$ が $-C(O)NH-*$ である場合は、 $A^1$ は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジニル、およびピリミジニルのいずれでもなく； $R^3$ が水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $-CHO$ 、またはメトキシである場合は、 $L$ は結合ではなく；式(I)の化合物は、3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、5-(4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、5-(3-(1 $\lambda^4$ , 2 $\lambda^2$ , 4-トリアゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、tert-ブチル(3-(1-(3-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンジル)カルバメート、5-(4-シクロプロピル-3-オキソピペラジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、2-(5-(4-(4-ホルミル-3-ヒドロキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)ベンゾ[*d*]チアゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロチアゾール-4-カルボン酸、4-ホルミル-3-ヒドロキシベンジル(6-(ベンゾ[*d*]オキサゾール-2-イル)ナフタレン-2-イル)カルバメート、5-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-チアゾリル]-3-ホルミル-2-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、および前述のもののいずれかの塩のいずれでもない。

【0011】

さらなる態様では、本明細書では、式(I)の少なくとも1つの化合物、例えば、表1の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩を含み、任意で、薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む、薬学的組成物が提供される。

【0012】

別の態様では、本明細書では、TLR2に関連する疾患または病態を処置する方法であって、有効量の式(I)の少なくとも1つの化合物、例えば、表1の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩、及び／または式(I)の少なくとも1つの化合物、例えば、表1の化合物を含む薬学的組成物をそのような処置を必要とする対象に投与することを含む、方法が提供される。本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、疾患または病態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症(レビー小体病)、認知症を伴うパーキンソン病、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、進行性核上まひ(PSP)、ニーマン・ピック病C型、ギラン・バレー症候群(GBS)、バレット食道、炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性消化性潰瘍、炎症性腸疾患、結核、関節リウマチ、変形性関節症、慢性副鼻腔炎、肝炎、B型肝炎、C型肝炎、痛風、ループス、胸膜炎、湿疹、胃炎、乾癬、乾癬性関節炎、血管炎、喉頭炎、アレルギー反応、多発性硬化症、クローン病、外傷性脳損傷、CIDP(慢性炎症性脱髄性多発性神経炎)、脳

10

20

30

40

50

卒中、虚血性心疾患、アトピー性皮膚炎、尋常性座瘡、酒さ、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、角膜創傷、角膜障害、角膜HSV、スターガルト病（若年性黄斑変性症）、加齢黄斑変性症、敗血症、糖尿病性創傷、単純ヘルペスウイルス、ならびに抗真菌、抗細菌、抗ウイルス及び抗腫瘍疾患または病態からなる群より選択される。

【0013】

さらに別の態様では、本明細書では、細胞におけるTLR2のヘテロ二量体化を妨害する、または細胞におけるTLR2ヘテロ二量体化を調節する、予防する、減速させる、逆行させる、もしくは阻害する方法であって、細胞を有効量の式(I)の少なくとも1つの化合物、例えば、表1の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩、及び／または式(I)の少なくとも1つの化合物、例えば、表1の化合物を含む少なくとも1つの薬学的組成物と接触させることを含み、接触は、インビトロ、エキスピボ、またはインビボである、方法が提供される。

10

【0014】

別の態様では、本明細書では、TLR9の阻害に関連する疾患または病態を処置する方法であって、有効量の式(I)の少なくとも1つの化合物、例えば、表1の化合物、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩、及び／または式(I)の少なくとも1つの化合物、例えば、表1の化合物を含む薬学的組成物をそのような処置を必要とする対象に投与することを含む、方法が提供される。本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、疾患または病態は、中枢神経系(CNS)または末梢障害である。いくつかの実施形態では、CNS障害は、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ギラン・バレー症候群、脊髄損傷、または多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、末梢障害には、複数の形態の組織損傷、慢性疼痛、及び乾癬が含まれる。

20

【0015】

本開示の追加の実施形態、特徴、及び利点は、以下の詳細な説明から、また本開示の実施を介して明らかになる。

【0016】

簡潔性のため、特許を含む、本明細書で引用される刊行物の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】

30

【0017】

詳細な説明

本開示は、化合物、そのような化合物を含む薬学的組成物、ならびにミスフォールドタンパク質を含むがこれらに限定されない炎症シグナル伝達プロセスに関連する炎症性疾患及び所定の神経性障害の処置の方法または処置のための医薬におけるそのような化合物の使用に関する。

【0018】

本開示は、そのようなものが当然ながら変わり得るので、記載される特定の実施形態に限定されないことが理解されるべきである。また、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的としており、限定するようには意図されていないことも理解されたい。

40

【0019】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的及び科学的用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で言及されるすべての特許、出願、公開された出願及び他の刊行物は、それらの全体が参照により組み込まれる。このセクションにおいて示される定義が、本明細書において参照により組み込まれる特許、出願、または他の刊行物において示される定義に反する場合、またはそうでなければ矛盾する場合、このセクションにおいて示される定義は、参照により本明細書に組み込まれる定義よりも優先される。

【0020】

50

本出願を通して、別途文脈が示さない限り、式 (I) の化合物に対する言及には、本明細書で定義及び／または記載されるすべての副次構造、亜属、好ましいもの、実施形態、例及び特定の化合物を含む、式 (I-1)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ic-1)、(Ic-2)、(Id-1)、または (Id-2) 等の本明細書で定義される式 (I) のすべての副次群が含まれる。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物及びその副次群、例えば、式 (I-1)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ic-1)、(Ic-2)、(Id-1)、または (Id-2) に対する言及には、それらのイオン形態、多形、疑似多形、非晶質形態、溶媒和物、共結晶、キレート、異性体、互変異性体、酸化物（例えば、N-オキシド、S-オキシド）、エステル、プロドラッグ、同位体及び／または保護形態が含まれる。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物及びその副次群、例えば、式 (I-1)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ic-1)、(Ic-2)、(Id-1)、または (Id-2) に対する言及には、それらの多形、溶媒和物、共結晶、異性体、互変異性体及び／または酸化物が含まれる。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物及びその副次群、例えば、式 (I-1)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ic-1)、(Ic-2)、(Id-1)、または (Id-2) に対する言及には、それらの多形、溶媒和物、及び／または共結晶が含まれる。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物及びその副次群、例えば、式 (I-1)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ic-1)、(Ic-2)、(Id-1)、または (Id-2) に対する言及には、それらの異性体、互変異性体及び／または酸化物が含まれる。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物及びその副次群、例えば、式 (I-1)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ic-1)、(Ic-2)、(Id-1)、または (Id-2) に対する言及には、それらの溶媒和物が含まれる。

10

20

#### 【0021】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「1つの (a)」、「1つの (an)」、及び「その (the)」には、文脈が別途明らかに示さない限り、複数の指示対象が含まれる。特許請求の範囲は、いかなる任意の要素も除外するように作成され得ることがさらに留意される。したがって、この記述は、特許請求の範囲の要素の記述に関連して「単独で」、「のみ」等の排他的な用語の使用、または「否定的」な限定の使用のための先行的基礎として機能することが意図されている。

30

#### 【0022】

本明細書で使用される場合、用語「含む (including)」、「含有する (containing)」、及び「含む (comprising)」は、それらのオープンで非限定的な意味で使われる。

#### 【0023】

より正確な記載を提供するために、本明細書で提供される定量的表現の一部は、用語「約」で修飾されていない。用語「約」が明白に使用されるかそうでないかにかかわらず、本明細書で提供されるすべての量は、実際の所与の値を指すことを意味し、それはまた、そのような所与の値についての実験及び／または測定条件による均等及び近似を含む、当該技術分野における通常の技術に基づいて合理的に推測されるであろうそのような所与の値に対する近似を指すことを意味することが理解される。収率が百分率として与えられる場合は常に、そのような収率は、特定の化学量論的条件下で得ることができる同じ実体の最大量に関してその収率が与えられる実体の質量を指す。相違して示されない限り、百分率として提供される濃度は、質量比を指す。

40

#### 【0024】

別途定義されない限り、本明細書で使われるすべての技術的及び科学的用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明

50

細書に記載のものと同様または同等の任意の方法及び物質も本開示の実施または試験において使用され得る。本明細書で挙げられるすべての刊行物は、刊行物が引用された関連する方法及び／または物質を開示及び記載するために参照により本明細書に組み込まれる。

【0025】

別途記述される場合を除き、本実施形態の方法及び技術は通常、当該技術分野でよく知られている従来の方法に従って、また、本明細書を通して引用及び論述される様々な一般的でより具体的な参考文献に記載されているように実施される。例えば、Loudon, Organic Chemistry, Fourth Edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001を参照されたい。

10

【0026】

対象化合物を命名するために本明細書で使用される命名法は、本明細書における実施例に示されている。この命名法は通常、市販のChemBioDraw Ultraソフトウェア、バージョン14.0を使用して得られた。

【0027】

明確性のため、別々の実施形態の文脈で記載される本開示の所定の特徴はまた、単一の実施形態において組み合わせ提供されることが理解される。逆に、簡潔性のため、単一の実施形態の文脈で記載される本開示の様々な特徴はまた、別々に、または任意の好適な副次的組み合わせで提供され得る。可変要素によって表される化学基に関する実施形態のすべての組み合わせは、本開示によって具体的に包含され、あらゆる組み合わせが、そのような組み合わせが安定な化合物（すなわち、単離され、特性化され、生物学的活性について試験され得る化合物）である化合物を包含する程度まで個別かつ明白に開示されているかのように本明細書に開示される。また、そのような可変要素を記載する実施形態に列挙される化学基のすべての副次的組み合わせはまた、本開示によって具体的に包含され、あらゆるそのような化学基の副次的組み合わせが個別かつ明白に本明細書に開示されているかのように本明細書に開示される。

20

【0028】

化合物

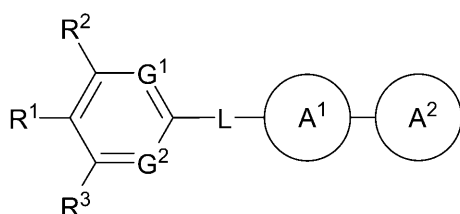
化合物及びその塩（例えば、薬学的に許容可能な塩）は、概要及び添付の特許請求の範囲を含む、本出願において詳述される。また、幾何異性体（例えば、cis/trans異性体またはE/Z異性体）、エナンチオマー、ジアステレオマーを含むあらゆる立体異性体を含む本明細書に記載の化合物、及びラセミ混合物を含む任意の比のそれらの混合物、本明細書に記載の化合物の塩及び溶媒和物のすべての使用、ならびにそのような化合物を作製する方法が提供される。本明細書に記載の任意の化合物はまた、薬物と称され得る。

30

【0029】

一態様では、式（I）の化合物：

40



(I)、

50

もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩  
(式中、

$R^1$  は  $R^{1A}$  でありかつ  $R^2$  は  $R^{2A}$  であるか、または  $R^1$  は  $R^{2A}$  でありかつ  $R^2$  は  $R^{1A}$  であり、

$R^{1A}$  は、 $-OH$ 、 $-OPO_3H_2$ 、 $-OCH_2OPO_3H_2$ 、 $-OC(O)R^{1A1}$ 、 $-OC(O)OR^{1A1}$ 、 $-OC(O)NHR^{1A1}$ 、 $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$ 、または  $-OR^{1A3}$  であり、

$R^{1A1}$  及び  $R^{1A2}$  は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは  $-O_{0\sim1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$  (式中、 $m$  及び  $n$  は、それぞれ独立して、1 または 2 である) であり；

$R^{1A3}$  は、置換されていてもよいヘテロアリールであり；

$R^{2A}$  は、 $-CHO$  または  $-CH=NR^{2A1}$  であり、

$R^{2A1}$  は、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、 $-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$ 、 $-NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$ 、 $-NR^{2A1A}R^{2A1B}$ 、 $-OR^{2A1A}$ 、または  $-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$  であり、

$R^{2A1A}$ 、 $R^{2A1B}$ 、 $R^{2A1C}$ 、及び  $R^{2A1D}$  は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいアミノであるか；あるいは

$R^{1A}$  及び  $R^{2A}$  は、それらが結合している

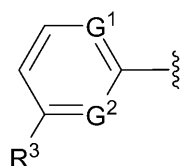
10

20

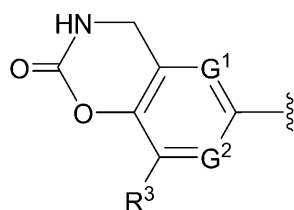
30

40

50



と一緒に、置換されていてもよい

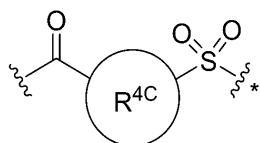


を形成し；

$R^3$  は、ハロ、水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアルコキシであり；

$G^1$  及び  $G^2$  は、それぞれ独立して、 $CH$  または  $N$  であり；

$L$  は、結合、 $-C(O)NH-^*$ 、 $-NHC(O)-^*$ 、 $-C(R^{4A})(R^{4B})NH$ 、 $C(O)-^*$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-^*$ 、



、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4\text{D}})(\text{CH}_2)_{2\sim 3}-*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-*$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{NH}-*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNHC}(\text{O})-*$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{4\text{E}})\text{NHC}(\text{O})\text{O}-*$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{NHO}-*$ であり、

10

$\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{D}}$ 、及び $\text{R}^{4\text{E}}$ は、それぞれ独立して、水素または置換されていてもよいアルキルであり、

$\text{R}^{4\text{C}}$ は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

\*は、 $\text{A}^1$ に対する結合点であり；

$\text{A}^1$ 及び $\text{A}^2$ は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロシクリルである）が提供される。

20

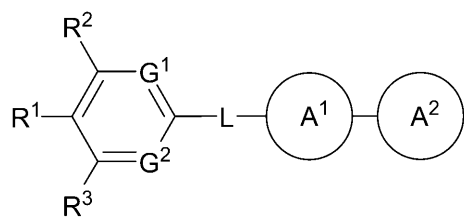
いくつかの実施形態では、 $\text{R}^1$ が $-\text{OH}$ であり、 $\text{R}^3$ がフルオロであり、 $\text{L}$ が結合であり、かつ $\text{A}^1$ が置換されていてもよい5員ヘテロアリールである場合は、 $\text{A}^2$ は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジニル、置換されていてもよいピラジニル、および2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシベンゾ-6-イルのいずれでもなく； $\text{R}^1$ が $-\text{CHO}$ であり、 $\text{R}^2$ が $-\text{OH}$ であり、 $\text{R}^3$ が水素であり、かつ $\text{L}$ が $-\text{C}(\text{O})$ である場合は、 $\text{A}^1$ は、置換されていてもよいインドリニルではなく； $\text{L}$ が $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-*$ である場合は、 $\text{A}^1$ は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジニル、およびピリミジニルのいずれでもなく； $\text{R}^3$ が水素、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $-\text{CHO}$ 、またはメトキシである場合は、 $\text{L}$ は結合ではなく；式(I)の化合物は、3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、5-(4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、5-(3-(1 $\lambda$ 4, 2 $\lambda$ 2, 4-トリアゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、tert-ブチル(3-(1-(3-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンジル)カルバメート、5-(4-シクロプロピル-3-オキソピペラジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、2-(5-(4-(4-ホルミル-3-ヒドロキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4, 5-ジヒドロチアゾール-4-カルボン酸、4-ホルミル-3-ヒドロキシベンジル(6-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ナフタレン-2-イル)カルバメート、5-[2-(3, 4-ジエトキシフェニル)-4-チアゾリル]-3-ホルミル-2-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、および前述のもののいずれかの塩のいずれでもない。

30

40

【0030】

一態様では、式(I-1)の化合物：



(I)、

10

もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩  
(式中、

$R^1$  は  $R^{1A}$  でありかつ  $R^2$  は  $R^{2A}$  であるか、または  $R^1$  は  $R^{2A}$  でありかつ  $R^2$  は  $R^{1A}$  であり、

$R^{1A}$  は、 $-OH$ 、 $-OPO_3H_2$ 、 $-OCH_2OPO_3H_2$ 、 $-OC(O)R^{1A1}$ 、 $-OC(O)OR^{1A1}$ 、 $-OC(O)NHR^{1A1}$ 、または  $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$  であり、

$R^{1A1}$  及び  $R^{1A2}$  は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または  $-O_{0\sim 1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$  であり、

20

$m$  及び  $n$  は、それぞれ独立して、1 または 2 であり、

$R^{2A}$  は、 $-CHO$  または  $-CH=NR^{2A1}$  であり、

$R^{2A1}$  は、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、 $-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$ 、 $-NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$ 、 $-NR^{2A1A}R^{2A1B}$ 、 $-OR^{2A1A}$ 、または  $-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$  であり、

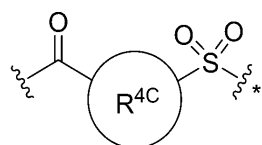
$R^{2A1A}$ 、 $R^{2A1B}$ 、 $R^{2A1C}$ 、及び  $R^{2A1D}$  は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

30

$R^3$  は、ハロ、水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアルコキシであり；

$G^1$  及び  $G^2$  は、それぞれ独立して、 $CH$  または  $N$  であり；

$L$  は、結合、 $-C(O)NH-^*$ 、 $-NHC(O)-^*$ 、 $-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-^*$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-^*$ 、または



40

であり、

$R^{4A}$  及び  $R^{4B}$  は、それぞれ独立して、水素または置換されていてもよいアルキルであり、

$R^{4C}$  は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

50

\*は、 $A^1$ に対する結合点であり；

$A^1$ 及び $A^2$ は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロシクリルである）が提供される。

#### 【0031】

式（I）、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $R^1$ が $-OH$ であり、 $R^3$ がフルオロであり、 $L$ が結合であり、かつ $A^1$ が置換されていてもよい5員ヘテロアリールである場合は、 $A^2$ は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジニル、置換されていてもよいピラジニル、および2,3-ジヒドロベンゾ[*b*] [1,4] ジオキシン-6-イルのいずれでもない。いくつかの変型では、 $L$ が結合であり、かつ $A^1$ がピラゾリルである場合は、 $A^2$ は、置換されていてもよいフェニル、テトラヒドロチオピラニル、2,3-ジヒドロベンゾ[*b*] [1,4] ジオキシン-6-イル、およびピラジニルのいずれでもない。いくつかの変型では、 $L$ が結合であり、かつ $A^1$ が置換されていてもよいチアゾリルである場合は、 $A^2$ は、置換されていてもよいフェニルでも置換されていてもよいピリジニルでもない。いくつかの変型では、 $L$ が結合であり、 $A^1$ が1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、またはテトラゾリルである場合は、 $A^2$ は、置換されていてもよいフェニルではない。いくつかの変型では、 $L$ が結合であり、かつ $A^1$ が5員ヘテロアリールである場合は、 $A^2$ は、置換されていてもよいフェニルではない。

10

20

#### 【0032】

式（I）、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $L$ が $-C(O)NH-*$ である場合は、 $A^1$ は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジニル、およびピリミジニルのいずれでもない。いくつかの変型では、 $L$ が $-S(O)_2NH-*$ である場合は、 $A^1$ はフェニルではない。いくつかの変型では、式（I）の化合物は、3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドでもその塩でもない。

30

#### 【0033】

式（I）、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $R^3$ が水素、メチル、イソブチル、またはメトキシである場合は、 $L$ は結合ではない。いくつかの変型では、 $R^3$ が水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアルコキシである場合は、 $L$ は結合ではない。いくつかの変型では、 $R^3$ が水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $-CHO$ 、またはメトキシである場合は、 $L$ は結合ではない。いくつかの変型では、 $R^3$ は $-CHO$ ではない。いくつかの変型では、 $R^3$ がオキソで置換されたアルキルである場合は、 $L$ は結合ではない。いくつかの変型では、 $R^3$ がオキソで置換されている場合は、 $L$ は結合ではない。いくつかの変型では、 $R^3$ は、オキソで置換されたアルキルではない。いくつかの変型では、 $R^3$ は、オキソで置換されていない。

40

#### 【0034】

式（I）、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、5-(4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、5-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、tert-ブチル(3-(1-(3-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンジル)カルバメート、または5-(4-シクロプロピル-3-オキソピペラジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、および前述のもののいずれかの塩

50

のいずれでもない。いくつかの変型では、 $R^1$ が $-OH$ であり、 $R^2$ が $-CHO$ であり、 $R^3$ が水素またはメチルであり、かつ $L$ が $-C(O)-$ である場合は、 $A^1$ は、アゼチジニル、ピペリジニル、および置換されていてもよいピペラジニルのいずれでもない。いくつかの変型では、 $R^1$ が $-OH$ であり、 $R^2$ が $-CHO$ であり、 $R^3$ が水素、アルキル、またはアルコキシであり、かつ $L$ が $-C(O)-$ である場合は、 $A^1$ は、置換されていてもよいヘテロシクリルではない。いくつかの変型では、 $L$ が $-C(O)-$ である場合は、 $A^1$ は、アゼチジニル、ピペリジニル、および置換されていてもよいピペラジニルのいずれでもない。いくつかの変型では、 $L$ が $-C(O)-$ である場合は、 $A^1$ は、置換されていてもよいヘテロシクリルではない。

#### 【0035】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、2-(5-(4-ホルミル-3-ヒドロキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロチアゾール-4-カルボン酸、4-ホルミル-3-ヒドロキシベンジル(6-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ナフタレン-2-イル)カルバメート、および前述のもののいずれかの塩のいずれでもない。いくつかの変型では、 $R^1$ が $-CHO$ であり、かつ $R^3$ がHである場合は、 $L$ は、 $-CH_2OC(O)NH-^*$ ではない。いくつかの変型では、 $L$ が $CH_2OC(O)NH-^*$ である場合は、 $R^1$ は $-CHO$ ではなく、または $R^3$ はHではない。いくつかの変型では、 $R^1$ が $-CHO$ である場合は、 $L$ は、 $-CH_2OC(O)NH-^*$ ではない。いくつかの変型では、 $R^3$ がHである場合は、 $L$ は、 $-CH_2OC(O)NH-^*$ ではない。

#### 【0036】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、5-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-チアゾリル]-3-ホルミル-2-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステルでもその塩でもない。いくつかの変型では、 $R^3$ がオキソで置換されたアルキルである場合は、 $L$ は結合ではない。いくつかの変型では、 $R^3$ がオキソで置換されている場合は、 $L$ は結合ではない。いくつかの変型では、 $R^3$ は、オキソで置換されたアルキルではない。いくつかの変型では、 $R^3$ は、オキソで置換されていない。

#### 【0037】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、5-(4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、5-(3-(1 $\lambda^4$ ,2 $\lambda^2$ ,4-トリアゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、tert-ブチル(3-(1-(3-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンジル)カルバメート、5-(4-シクロプロピル-3-オキソピペラジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド、2-(5-(4-ホルミル-3-ヒドロキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロチアゾール-4-カルボン酸、4-ホルミル-3-ヒドロキシベンジル(6-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ナフタレン-2-イル)カルバメート、5-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-チアゾリル]-3-ホルミル-2-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル、および前述のもののいずれかの塩のいずれでもない。

#### 【0038】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、4,4'-[(2,2',3,3'-テトラヒドロ[4,4'-ビ-1H-インドール]-1,1'-ジイル)ジカルボニル]ビス[2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド]、4-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4

10

20

30

40

50

ーベンゾジオキシシニール) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル] カルボニル] - 2-ヒドロキシベンズアルデヒド、および前述のもののいずれかの塩のいずれでもない。いくつかの変型では、 $R^1$  が  $-CHO$  であり、 $R^2$  が  $-OH$  であり、 $R^3$  が水素であり、かつ  $L$  が  $-C(O)$  である場合は、 $A^1$  は、置換されていてもよいインドリニルではない。

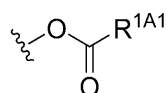
【0039】

式 (I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $R^{1A}$  であり、 $R^2$  は、 $R^{2A}$  である。いくつかの変型では、 $R^1$  は、 $R^{2A}$  であり、 $R^2$  は、 $R^{1A}$  である。

【0040】

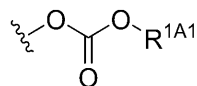
式 (I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $-OH$  である。いくつかの変型では、 $R^1$  は、 $-OPO_3H_2$  である。いくつかの変型では、 $R^1$  は、 $-OCH_2OPO_3H_2$  である。いくつかの変型では、 $R^1$  は、 $-OC(O)R^{1A1}$  または

10



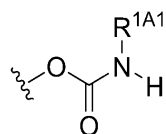
20

である。いくつかの変型では、 $R^1$  は、 $-OC(O)OR^{1A1}$  または



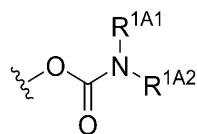
である。いくつかの変型では、 $R^1$  は、 $-OC(O)NHR^{1A1}$  または

30



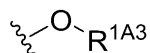
である。いくつかの変型では、 $R^1$  は、 $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$  または

40



である。いくつかの変型では、 $R^1$  は、 $-OR^{1A3}$  または

50

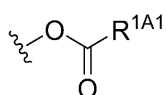


である。

【 0 0 4 1 】

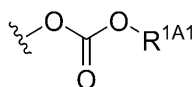
式 (I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $\text{R}^2$  は、 $-\text{OH}$  である。いくつかの変型では、 $\text{R}^2$  は、 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$  である。いくつかの変型では、 $\text{R}^2$  は、 $-\text{OCH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2$  である。いくつかの変型では、 $\text{R}^2$  は、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1A1}$  または

10



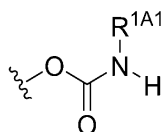
である。いくつかの変型では、 $\text{R}^2$  は、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1A1}$  または

20



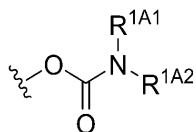
である。いくつかの変型では、 $\text{R}^2$  は、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^{1A1}$  または

30



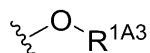
である。いくつかの変型では、 $\text{R}^2$  は、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1A1}\text{R}^{1A2}$  または

40



である。いくつかの変型では、 $\text{R}^2$  は、 $-\text{OR}^{1A3}$  または

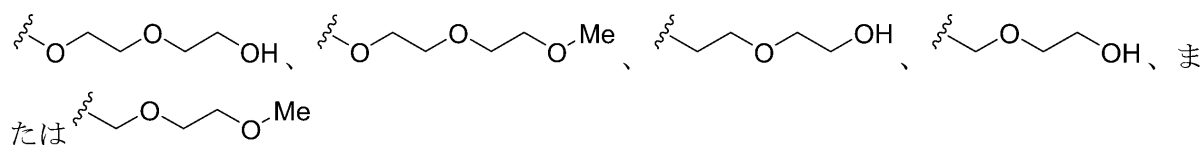
50



である。

【0042】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $R^{1A1}$ は、水素である。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、置換されていてもよいアルキルである。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ アルキルである。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、またはヘキシルであり、これらの各々は、置換されていてもよい。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、置換されていてもよいアルケニルである。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、置換されていてもよいアルキニルである。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、置換されていてもよいシクロアルキルである。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキルである。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、置換されていてもよいシクロアルケニルである。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、置換されていてもよいアリールである。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、 $C_6-C_{10}$ アリールである。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、フェニルである。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、置換されていてもよいヘテロアリールである。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、- (置換されていてもよいアルキル) (置換されていてもよいシクロアルキル) である。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、- (置換されていてもよいアルキル) (置換されていてもよいアリール) である。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、- (置換されていてもよいアルキル) (置換されていてもよいヘテロシクリル) である。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、- (置換されていてもよいアルキル) (置換されていてもよいヘテロアリール) である。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、 $-O_0\sim 1(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$  (式中、 $m$ 及び $n$ は、それぞれ独立して、1または2である) である。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、



である。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、- ( $C_1\sim 4$ アルキル) (置換されていてもよいヘテロシクリル) である。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、- ( $(CH_2)_{0\sim 3}O(CH_2)_{0\sim 3}O(CH_2)_{0\sim 3}$ ) である。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、-  $P(O)(OR^{1a1})(OR^{1a2})$  である。いくつかの変型では、 $R^{1a1}$ 及び $R^{1a2}$ は、それぞれ独立して、水素または $C_1\sim 6$ アルキルである。

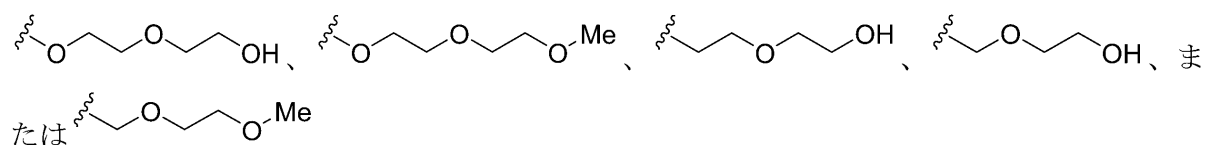
【0043】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $R^{1A1}$ は、-  $OH$ 、ハロ、及び置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。いくつかの変型では、 $R^{1A1}$ は、-  $OH$ 及び $C_1\sim 4$ アルコキシからなる群より独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルコキシ；-

COOH；アミノ；-OH；1つ以上の-OHで置換されていてもよいC<sub>6</sub>~14アリール；1つ以上のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよい4~14員ヘテロシクリル；-COOH及びアミノからなる群より独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい-C(O)NH(C<sub>1</sub>~6アルキル)；-COOH及びアミノからなる群より独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい-NHC(O)(C<sub>1</sub>~6アルキル)；ならびに-P(O)(OC<sub>1</sub>~6アルキル)(OC<sub>1</sub>~6アルキル)からなる群より独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルである。

#### 【0044】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、R<sup>1A2</sup>は、水素である。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、置換されていてもよいアルキルである。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキルである。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、またはヘキシルであり、これらの各々は、置換されていてもよい。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、置換されていてもよいアルケニルである。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、置換されていてもよいアルキニルである。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、置換されていてもよいシクロアルキルである。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキルである。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、置換されていてもよいシクロアルケニルである。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、置換されていてもよいアリールである。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリールである。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、フェニルである。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、置換されていてもよいヘテロアリールである。いくつかの変型では、R<sup>1B</sup>は、- (置換されていてもよいアルキル) (置換されていてもよいシクロアルキル) である。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、- (置換されていてもよいアルキル) (置換されていてもよいアリール) である。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、- (置換されていてもよいアルキル) (置換されていてもよいヘテロシクリル) である。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、- (置換されていてもよいアルキル) (置換されていてもよいヘテロアリール) である。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、-O<sub>0~1</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH (式中、m及びnは、それぞれ独立して、1または2である) である。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、



である。いくつかの変型では、R<sup>1A1</sup>は、-(C<sub>1</sub>~4アルキル) (置換されていてもよいヘテロシクリル) である。いくつかの変型では、R<sup>1A1</sup>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0~3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0~3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0~3</sub>である。いくつかの変型では、R<sup>1A1</sup>は、-P(O)(OR<sup>1a1</sup>)(OR<sup>1a2</sup>) である。いくつかの変型では、R<sup>1a1</sup>及びR<sup>1a2</sup>は、それぞれ独立して、水素またはC<sub>1</sub>~6アルキルである。

#### 【0045】

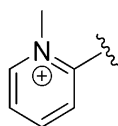
式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、R<sup>1A2</sup>は、-OH、ハロ、及び置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。いくつかの変型では、R<sup>1A2</sup>は、-OH及びC<sub>1</sub>~4アルコキシからなる群よ

り独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシ； $-COOH$ ；アミノ； $-OH$ ；1つ以上の $-OH$ で置換されていてもよい $C_6 \sim 14$ アリール； $-COOH$ 及びアミノからなる群より独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい $-C(O)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ ； $-COOH$ 及びアミノからなる群より独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい $-NHC(O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ ；ならびに $-P(O)(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ からなる群より独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0046】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $R^{1A3}$ は、置換されていてもよいヘテロアリールである。いくつかの変型では、 $R^{1A3}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールである。いくつかの変型では、 $R^{1A3}$ は、

10



20

である。いくつかの変型では、 $R^{1A3}$ は、 $-PO_3H_2$ 、 $-P(O)H(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、または $-P(O)(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ である。

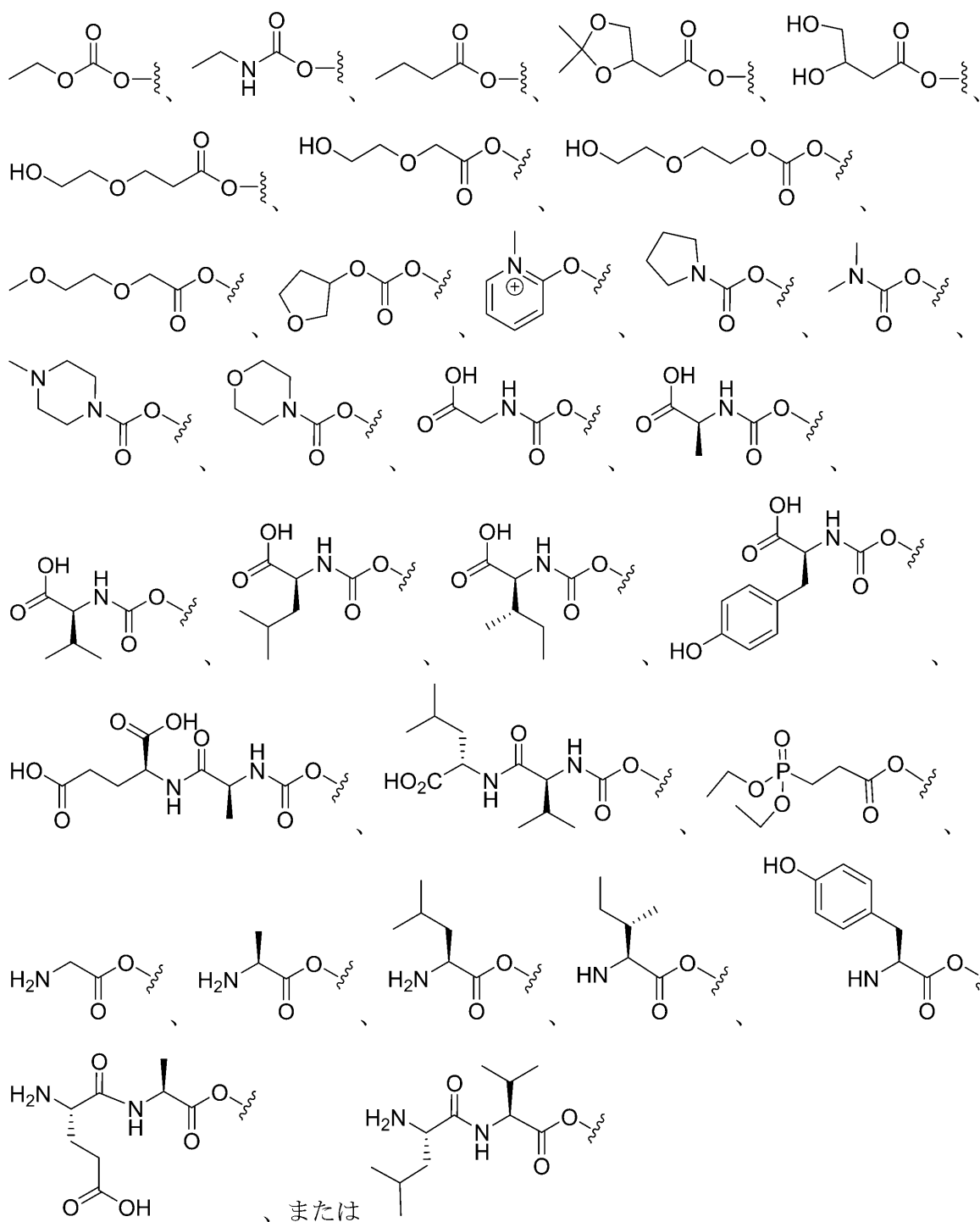
【0047】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $R^1$ は、

30

40

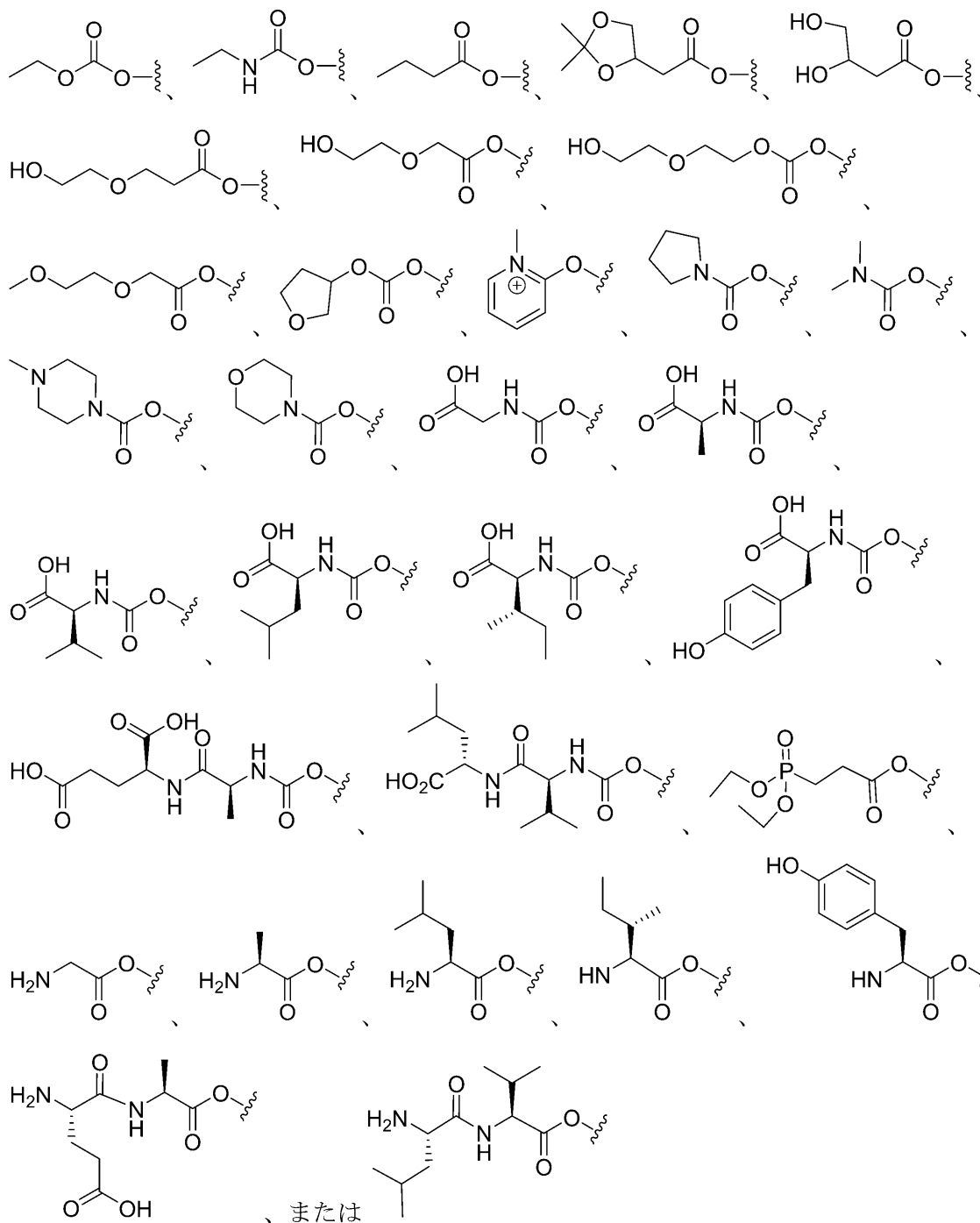
50



である。

【 0 0 4 8 】

式 (I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $R^2$  は、



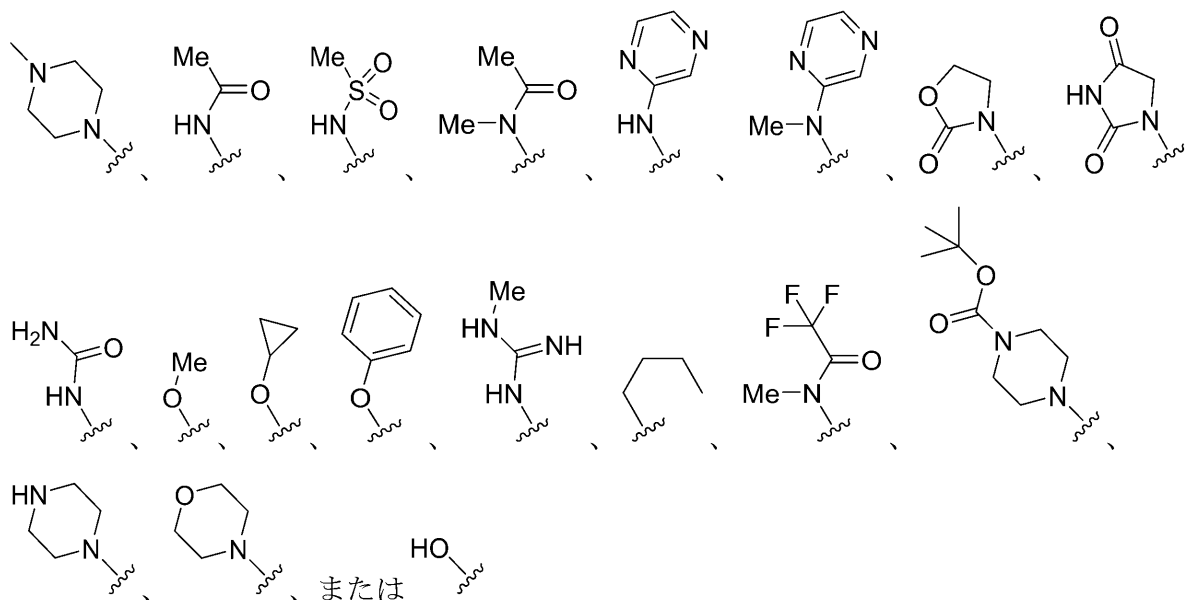
である。

【0049】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $R^2$ は、 $-CHO$ である。いくつかの変型では、 $R^1$ は、 $-CHO$ である。いくつかの変型では、 $R^2$ は、 $-CH=NR^{2A1}$ である。いくつかの変型では、 $R^1$ は、 $-CH=NR^{2A1}$ である。いくつかの変型では、 $R^{2A1}$ は、置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの変型では、 $R^{2A1}$ は、置換されていてもよいアルキルである。いくつかの変型では、 $R^{2A1}$ は、置換されていてもよいアルケニルである。いくつかの変型では、 $R^{2A1}$ は、置換されていてもよいアルキニル

である。いくつかの変型では、 $R^{2A1}$ は、 $-NR^{2A1}AC(O)R^{2A1B}$ である。いくつかの変型では、 $R^{2A1}$ は、 $-NR^{2A1}AS(O)_2R^{2A1B}$ である。いくつかの変型では、 $R^{2A1}$ は、 $-NR^{2A1}AR^{2A1B}$ である。いくつかの変型では、 $R^{2A1}$ は、 $-OR^{2A1A}$ である。いくつかの変型では、 $R^{2A1}$ は、 $-NR^{2A1}AC(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$ である。いくつかの変型では、 $R^{2A1A}$ 、 $R^{2A1B}$ 、 $R^{2A1C}$ 、及び $R^{2A1D}$ は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいアミノである。いくつかの変型では、 $R^{2A1}$ は、

10



20

である。

30

#### 【0050】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $R^{2A1}$ は、 $C_{1\sim6}$ アルキル及びオキソからなる群より独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

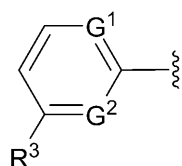
#### 【0051】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $R^{2A1A}$ 、 $R^{2A1B}$ 、 $R^{2A1C}$ 、及び $R^{2A1D}$ は、それぞれ独立して、1つ以上のハ口で置換されていてもよい。

#### 【0052】

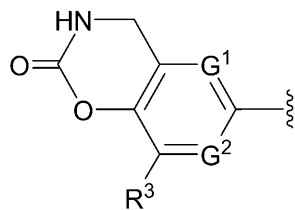
式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $R^{1A}$ 及び $R^{2A}$ は、それらが結合している

40



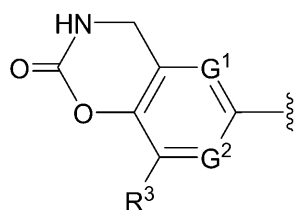
50

と一緒に、置換されていてもよい



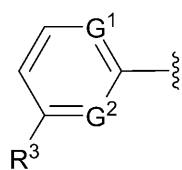
10

を形成する。いくつかの変型では、



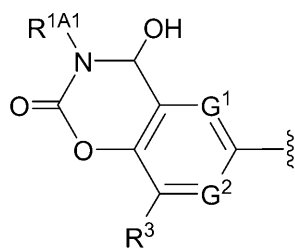
20

は、フルオロ、 $-OH$ 、ならびに  $C_1 \sim 6$  アルコキシ及びオキソからなる群より独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim 6$  アルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。いくつかの変型では、 $R^{1A}$  及び  $R^{2A}$  は、それらが結合している



30

と一緒に、



40

を形成する。

【0053】

式 (I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能

50

な塩のいくつかの実施形態では、 $R^3$ は、ハロである。いくつかの変型では、 $R^3$ は、フルオロである。いくつかの変型では、 $R^3$ は、クロロである。いくつかの変型では、 $R^3$ は、ブロモである。いくつかの変型では、 $R^3$ は、ヨードである。いくつかの変型では、 $R^3$ は、水素である。いくつかの変型では、 $R^3$ は、置換されていてもよいアルキルである。いくつかの変型では、 $R^3$ は、メチルである。いくつかの変型では、 $R^3$ は、置換されていてもよいアルコキシである。いくつかの変型では、 $R^3$ は、メトキシである。いくつかの変型では、 $R^3$ は、ハロ、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、または置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルコキシである。

#### 【0054】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $G^1$ 及び $G^2$ は、いずれもCHである。いくつかの変型では、 $G^1$ 及び $G^2$ は、いずれもNである。いくつかの変型では、 $G^1$ 及び $G^2$ の一方は、CHであり、他方は、Nである。いくつかの変型では、 $G^1$ は、CHであり、 $G^2$ は、Nである。いくつかの変型では、 $G^1$ は、Nであり、 $G^2$ は、CHである。

#### 【0055】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、Lは、結合である。いくつかの変型では、Lは、 $-C(O)NH-^*$ である。いくつかの変型では、Lは、 $-NHC(O)-^*$ である。いくつかの変型では、Lは、 $-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-^*$ である。いくつかの変型では、Lは、 $-C(O)N(R^{4D})(CH_2)_{2\sim3}-^*$ である。いくつかの変型では、Lは、 $-C(O)N(R^{4D})(CH_2)_{0\sim3}-^*$ である。いくつかの変型では、Lは、 $-C(O)N(CH_3)-^*$ である。いくつかの変型では、Lは、 $-(CH_2)OC(O)NH-^*$ である。いくつかの変型では、Lは、 $-C(O)NHNH-^*$ である。いくつかの変型では、Lは、 $-C(O)NHNHC(O)-^*$ である。いくつかの変型では、Lは、 $-CH(R^{4E})NHC(O)O-^*$ である。いくつかの変型では、Lは、 $-C(O)NHO-^*$ である。

#### 【0056】

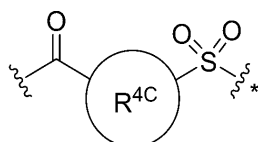
いくつかの実施形態では、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4D}$ 、及び $R^{4E}$ は、それぞれ独立して、水素または置換されていてもよいアルキルである。いくつかの変型では、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4D}$ 、及び $R^{4E}$ は、それぞれ独立して、水素または置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルである。いくつかの変型では、 $R^{4A}$ 及び $R^{4B}$ は、いずれも水素である。いくつかの変型では、 $R^{4A}$ 及び $R^{4B}$ は、いずれも置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ アルキルである。いくつかの変型では、 $R^{4A}$ 及び $R^{4B}$ は、いずれもメチルである。いくつかの変型では、 $R^{4A}$ 及び $R^{4B}$ の一方は、水素であり、他方は、置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ アルキルである。

#### 【0057】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、Lは、 $-CH(R^{4F})OC(O)NH-^*$ (式中、 $R^{4F}$ は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである)である。

#### 【0058】

いくつかの変型では、Lは、 $-C(O)-$ である。いくつかの変型では、Lは、 $-S(O)_2-$ である。いくつかの変型では、Lは、 $-S(O)_2NH-^*$ である。いくつかの変型では、Lは、



10

20

30

40

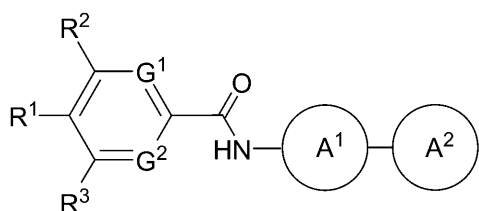
50

である。いくつかの変型では、 $R^4C$ は、置換されていてもよいアリールである。いくつかの変型では、 $R^4C$ は、置換されていてもよいシクロアルキルである。いくつかの変型では、 $R^4C$ は、置換されていてもよいシクロアルケニルである。いくつかの変型では、 $R^4C$ は、置換されていてもよいヘテロアリールである。いくつかの変型では、 $R^4C$ は、置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの変型では、 $R^4C$ は、アゼチジニルまたはピペリジニルである。

【0059】

Lの変型において使用される\*は、 $A^1$ に対する結合点を示すことが理解される。例えば、Lが $-C(O)NH-*$ である場合は、式(I)の対応する構造は、

10

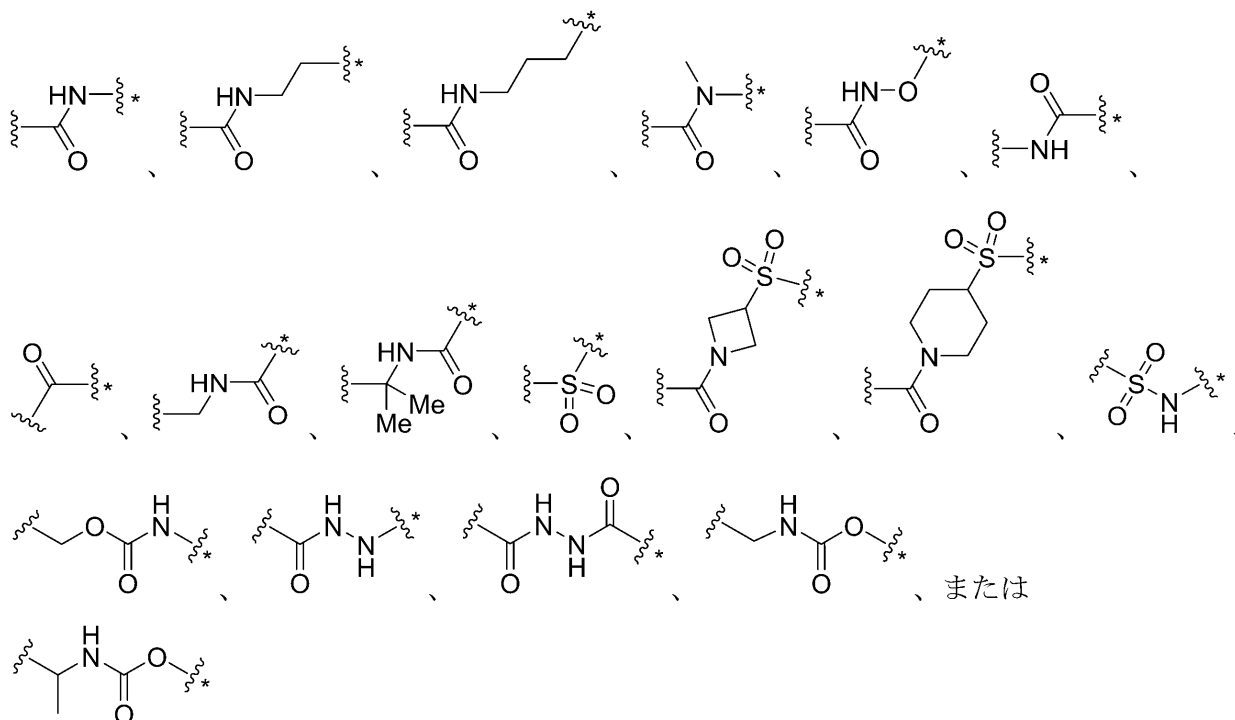


である。

20

【0060】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、Lは、



30

40

である。

【0061】

式(I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 $A^1$ は、置換されていてもよいアリールである。いくつ

50

かの変型では、 $A^1$ は、置換されていてもよいフェニルである。いくつかの変型では、 $A^1$ は、置換されていてもよいシクロアルキルである。いくつかの変型では、 $A^1$ は、シクロブチルである。いくつかの変型では、 $A^1$ は、置換されていてもよいシクロアルケニルである。いくつかの変型では、 $A^1$ は、置換されていてもよいヘテロアリールである。いくつかの変型では、 $A^1$ は、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはベンゾチアゾリルであり、これらの各々は、置換されていてもよい。いくつかの変型では、 $A^1$ は、置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの変型では、 $A^1$ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジアゼパン、またはテトラヒドロチエノピリジンであり、これらの各々は、置換されていてもよい。いくつかの変型では、 $A^1$ は、置換されていてもよいチアゾリルである。いくつかの変型では、 $A^1$ は、置換されていてもよいチアジアゾリルである。いくつかの変型では、 $A^1$ は、置換されていてもよいピラゾリルである。いくつかの変型では、 $A^1$ は、置換されていてもよいピペリジニルである。いくつかの変型では、 $A^1$ は、

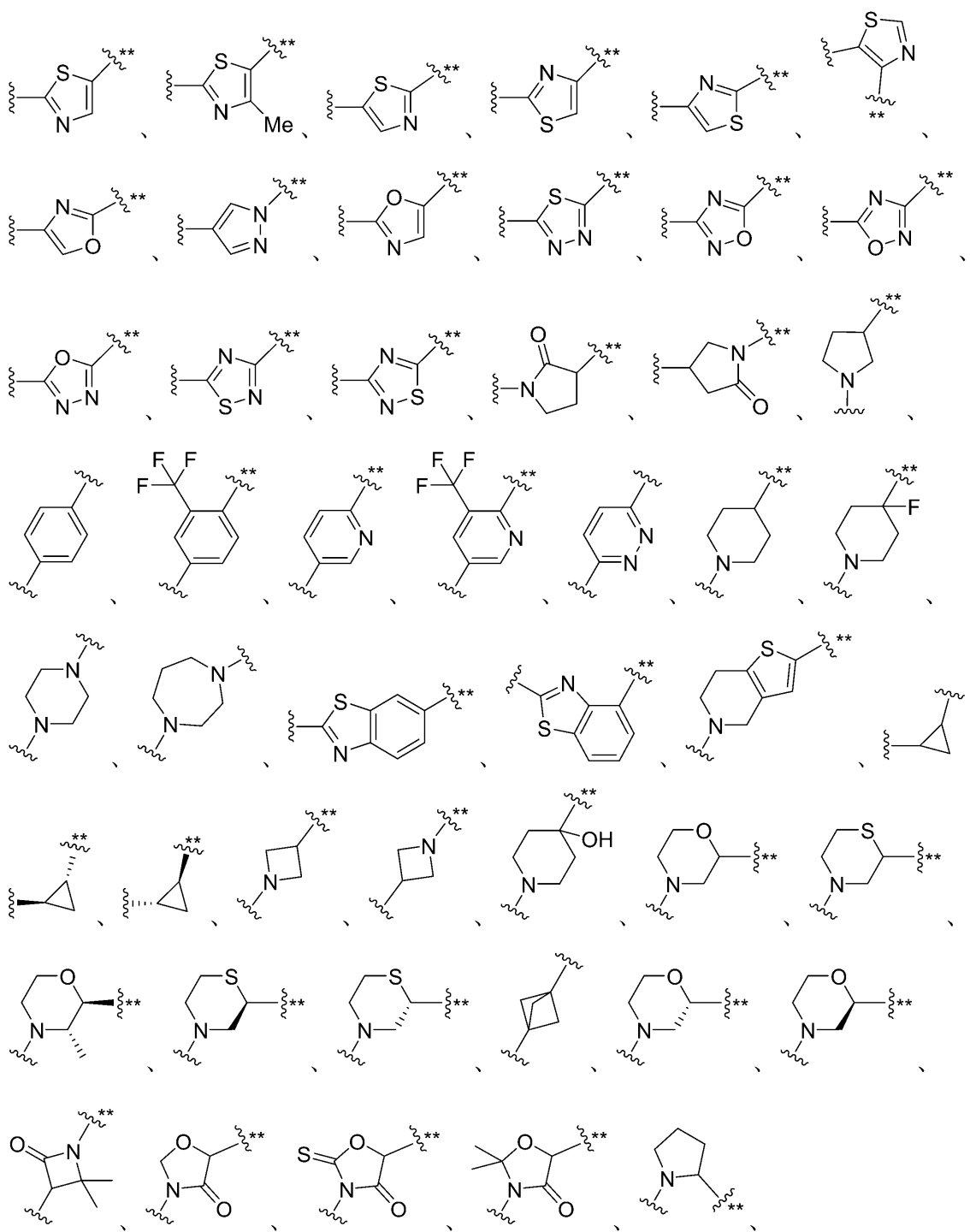
10

20

30

40

50



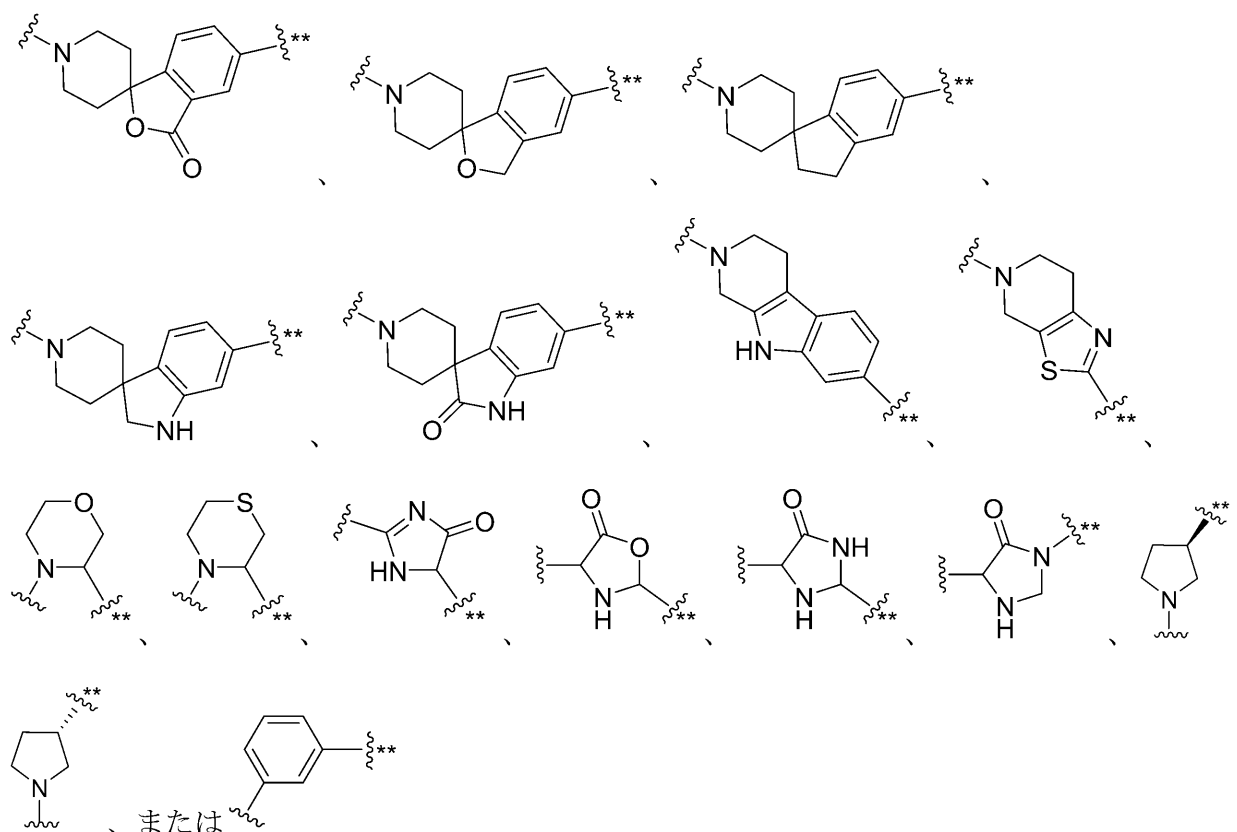
10

20

30

40

50



10

20

である。

【0062】

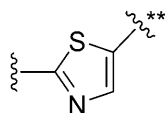
いくつかの実施形態では、 $A^1$ は、ハロ、オキソ、 $=S$ 、シアノ、 $-OH$ 、 $-SO_2$  ( $C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-SO_2NH$  ( $C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2$  ( $C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1つ以上のハロで置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、1つ以上のハロで置換されていてもよい4～14員ヘテロシクリル、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_3 \sim 10$ シクロアルキルで置換されていてもよい4～14員ヘテロアリールからなる群より独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。いくつかの変型では、 $A^1$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 14$ アリール、4～14員ヘテロシクリル、または4～14員ヘテロアリール（それぞれ置換されていてもよい）で置換されていてもよい。

30

【0063】

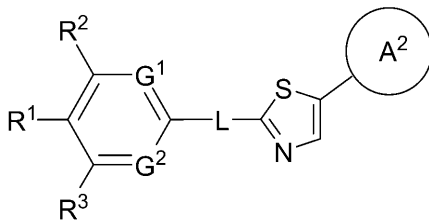
$A^1$ の変型において使用される\*\*は、 $A^2$ に対する結合点を示すことが理解される。例えば、 $A^1$ が

40



である場合は、式(I)の対応する構造は、

50



10

である。

【 0 0 6 4 】

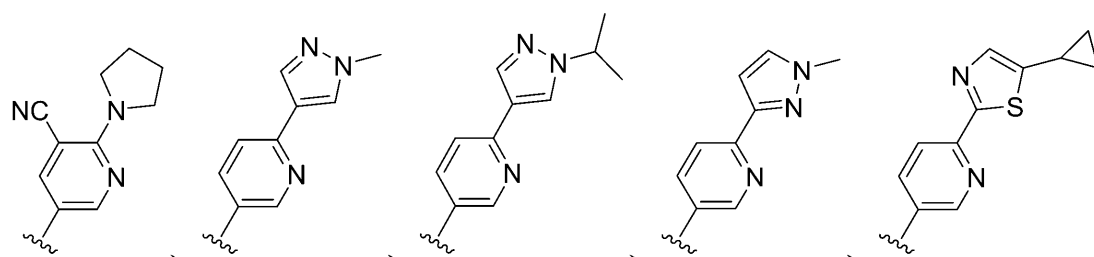
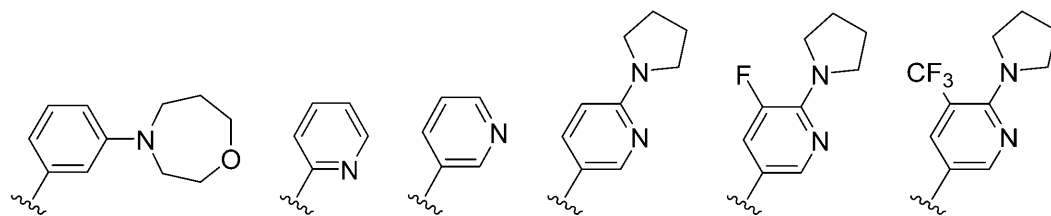
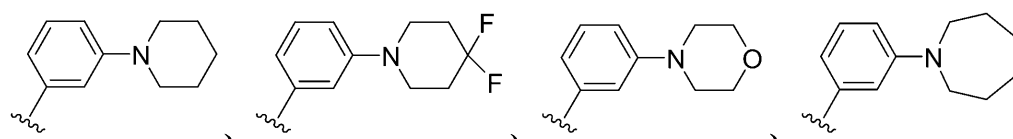
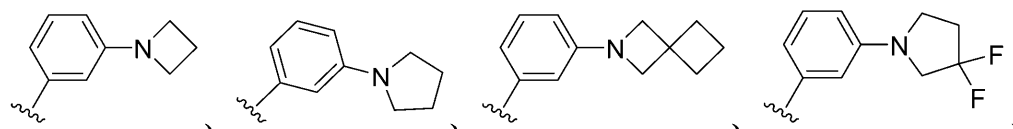
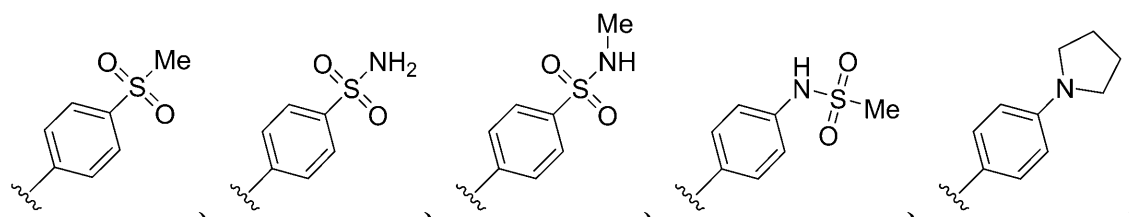
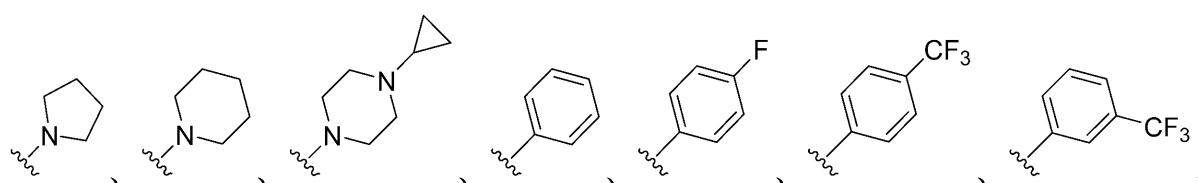
いくつかの変型では、A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいアリールである。いくつかの変型では、A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいシクロアルキルである。いくつかの変型では、A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいシクロアルケニルである。いくつかの変型では、A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいヘテロアリールである。いくつかの変型では、A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの変型では、A<sup>2</sup>は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはピラジニルであり、これらの各々は、置換されていてもよい。いくつかの変型では、A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいピペリジニルである。いくつかの変型では、A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいフェニルである。いくつかの変型では、A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいピペラジニルである。いくつかの変型では、A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいピロリジニルである。いくつかの変型では、A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいピリジニルである。いくつかの変型では、A<sup>2</sup>は、

20

30

40

50



10

20

30

40

50

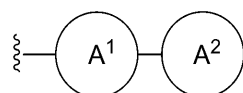


【 0 0 6 5 】

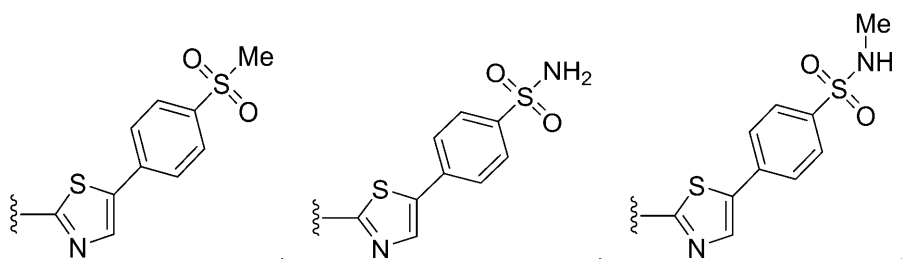
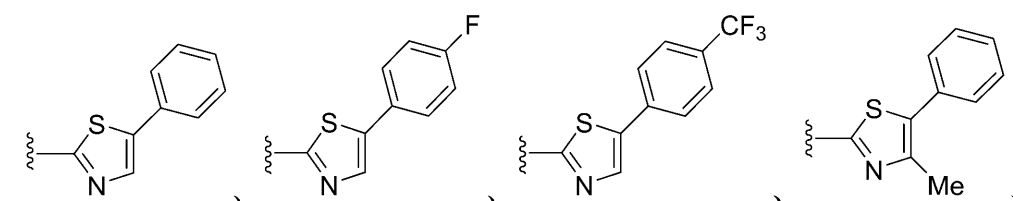
30

**【 0 0 6 6 】**

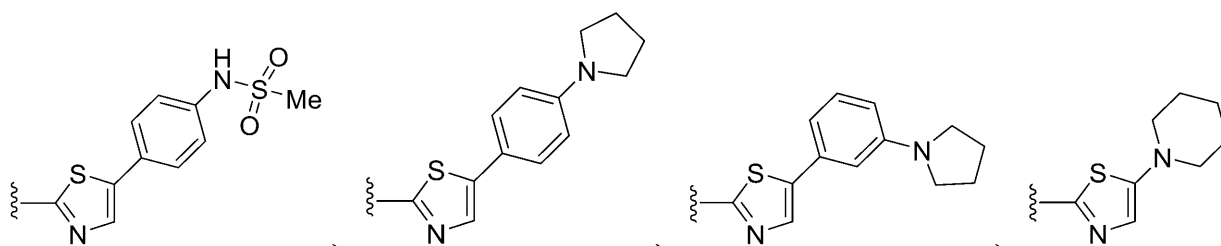
40



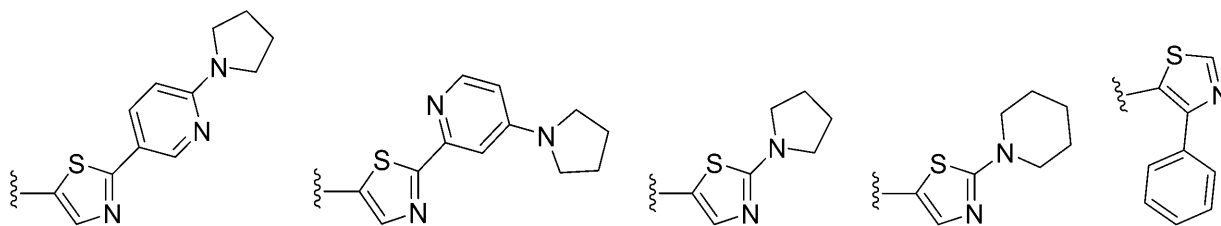
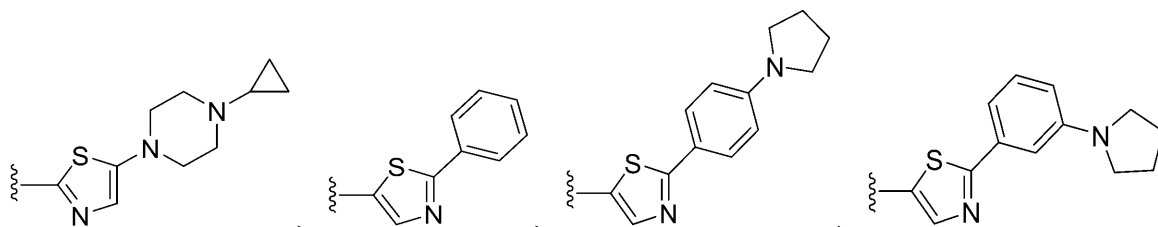
50



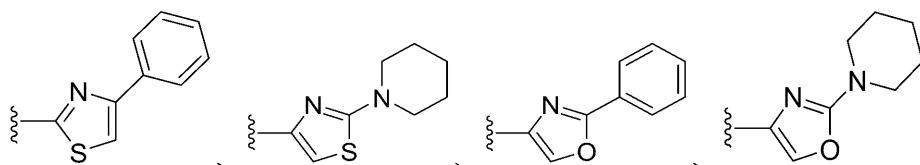
10



20

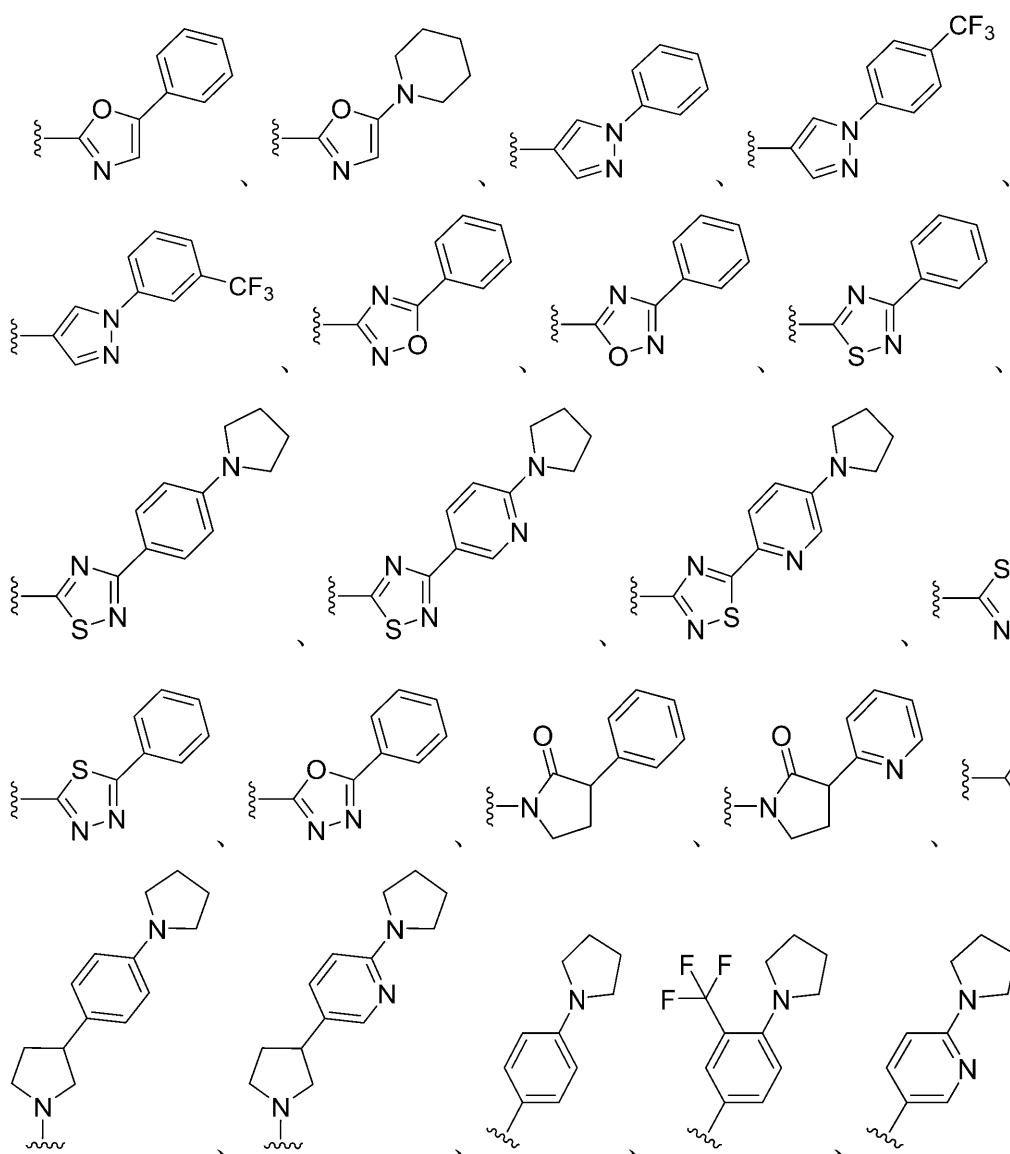


30



40

50



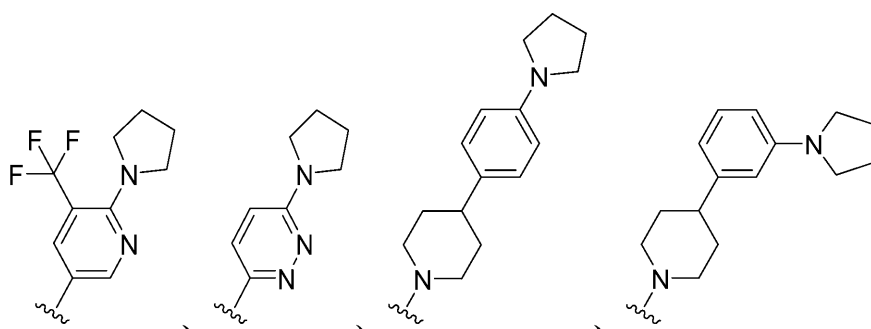
10

20

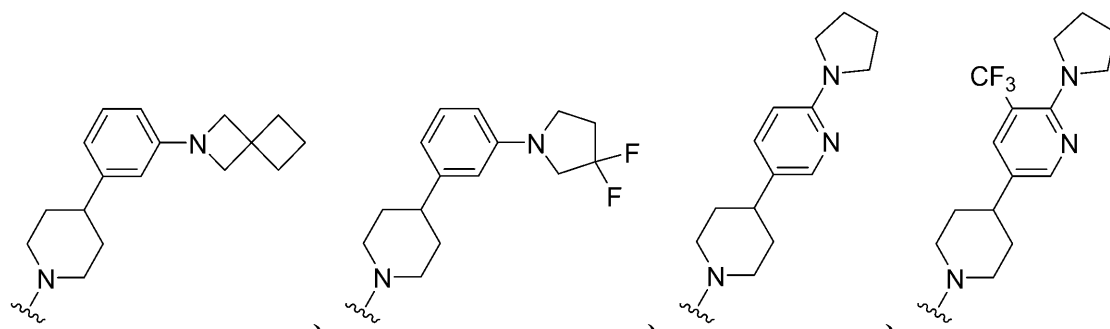
30

40

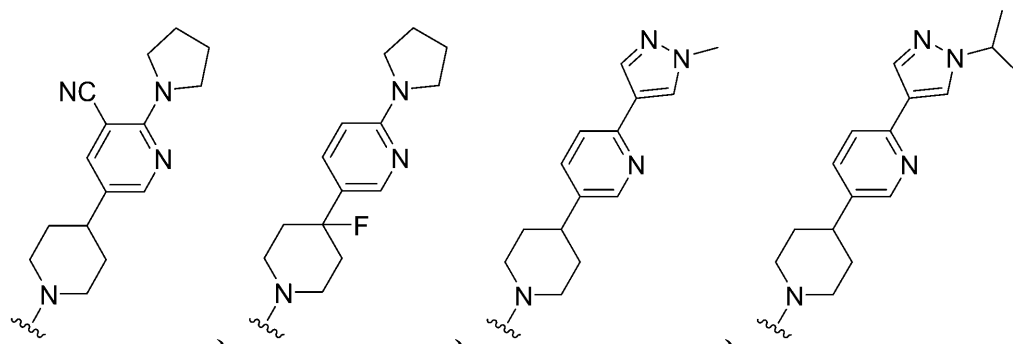
50



10



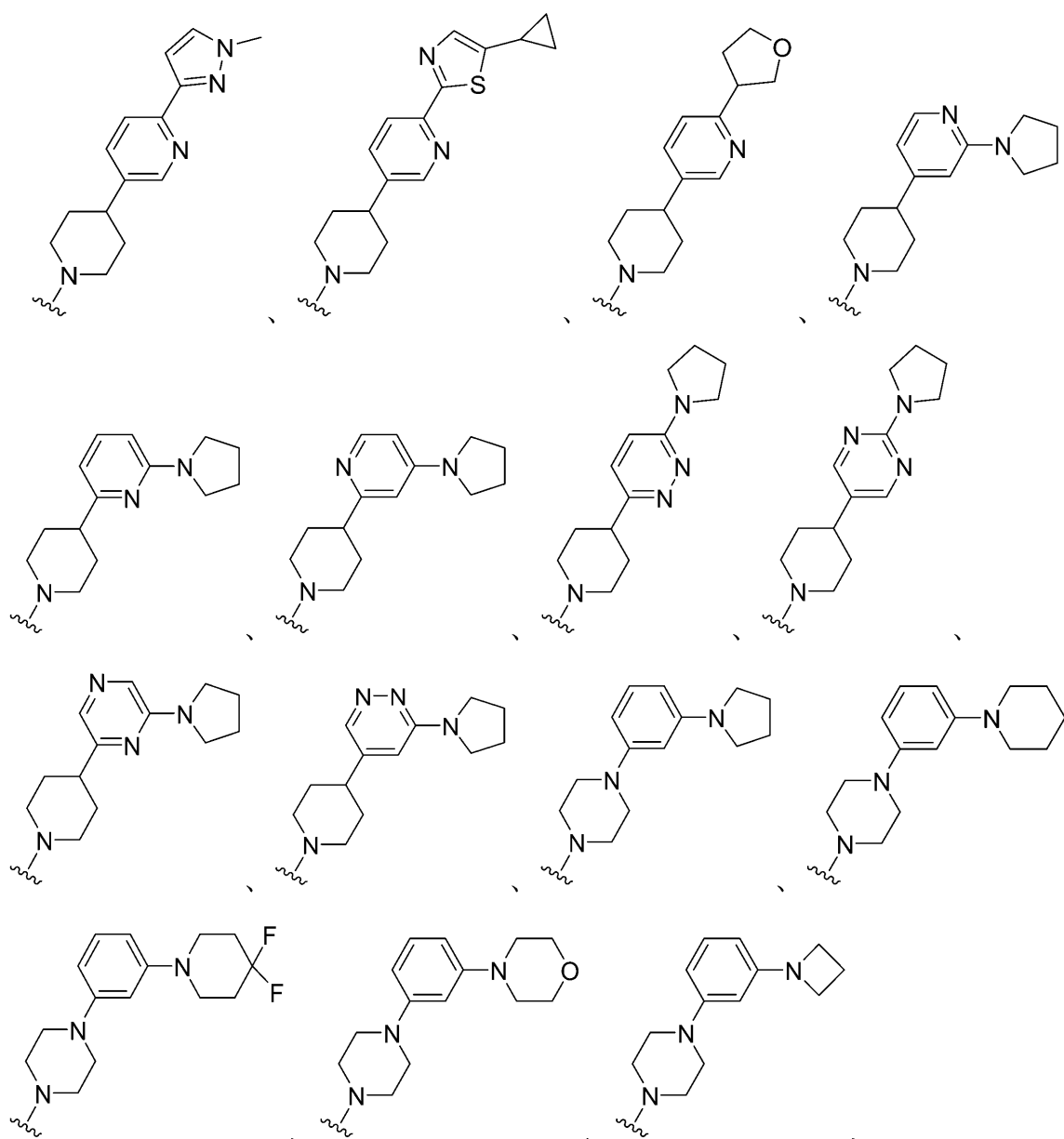
20



30

40

50



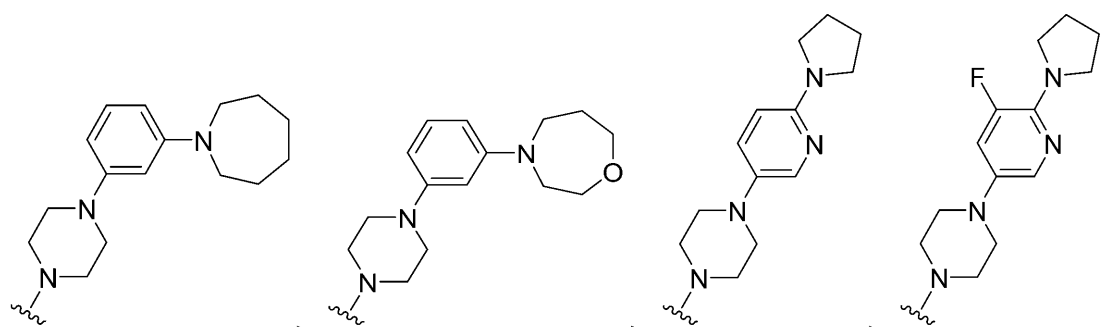
10

20

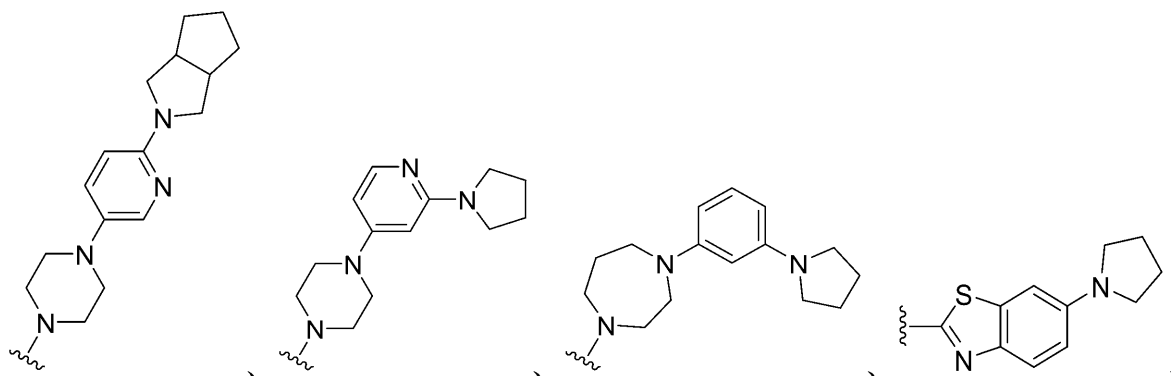
30

40

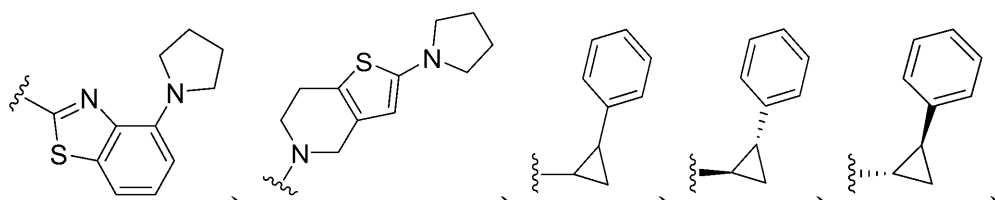
50



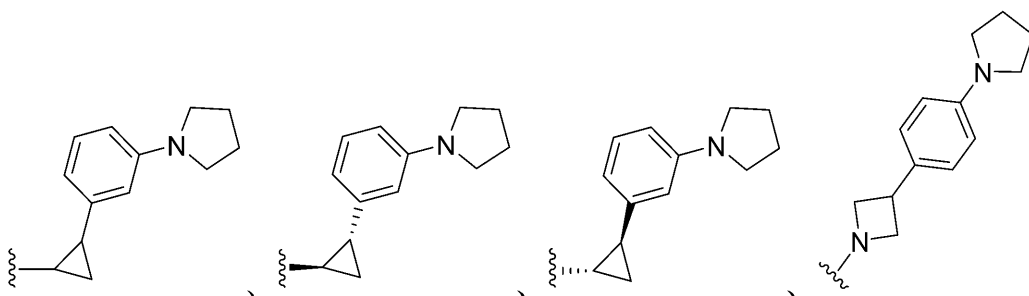
10



20

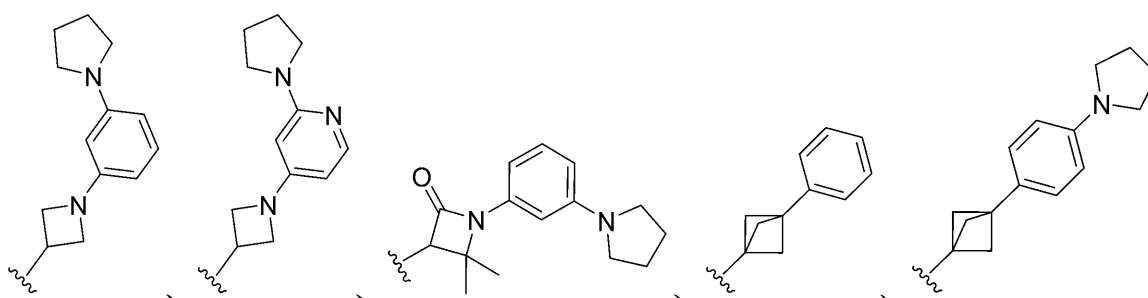


30

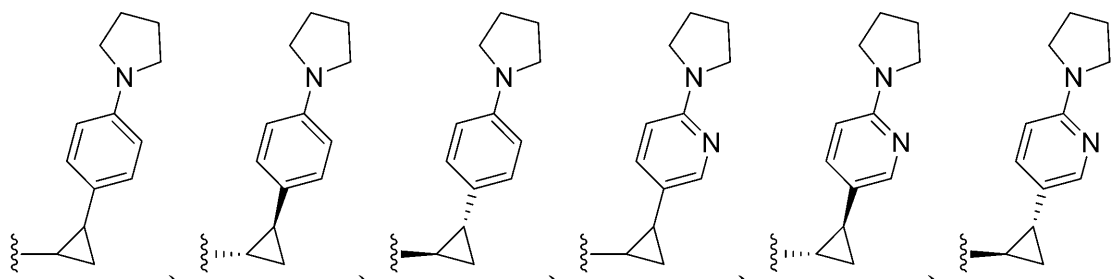


40

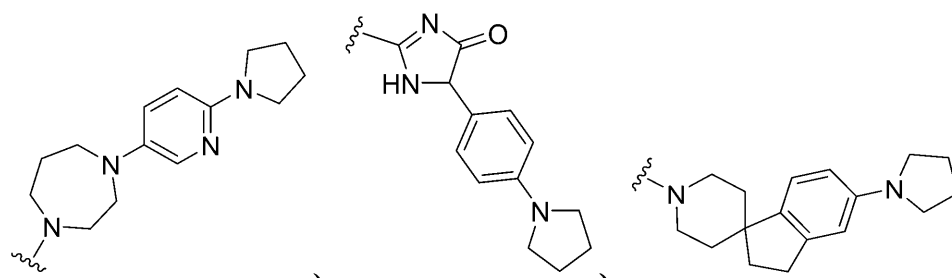
50



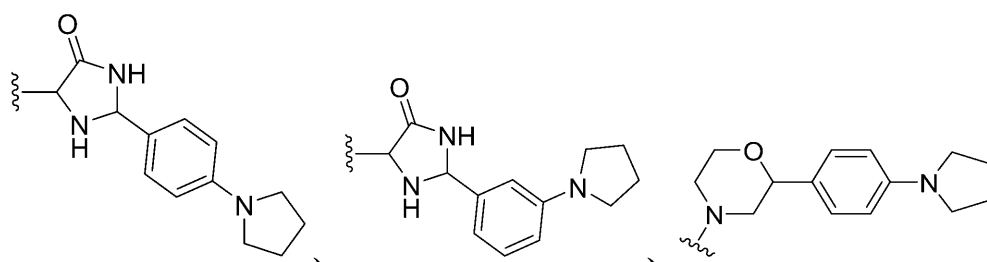
10



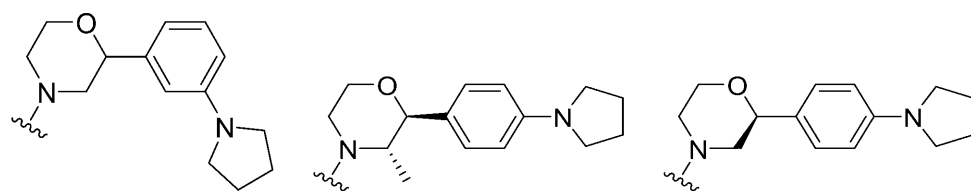
20



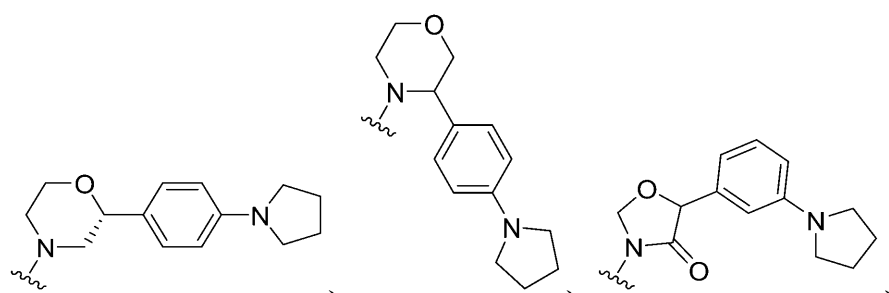
30



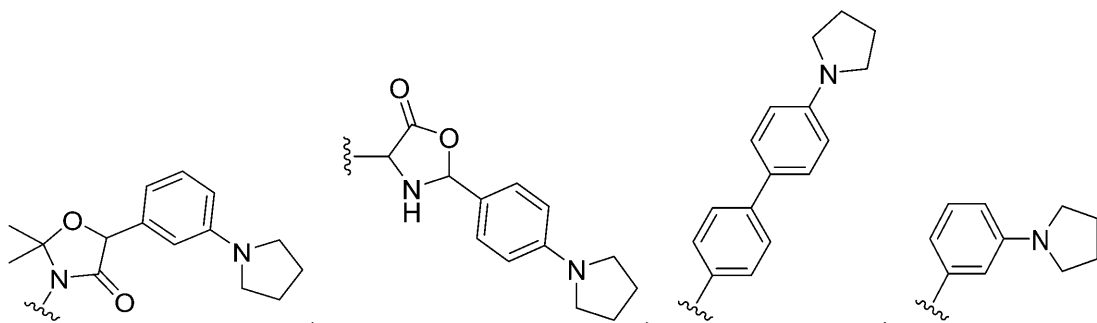
40



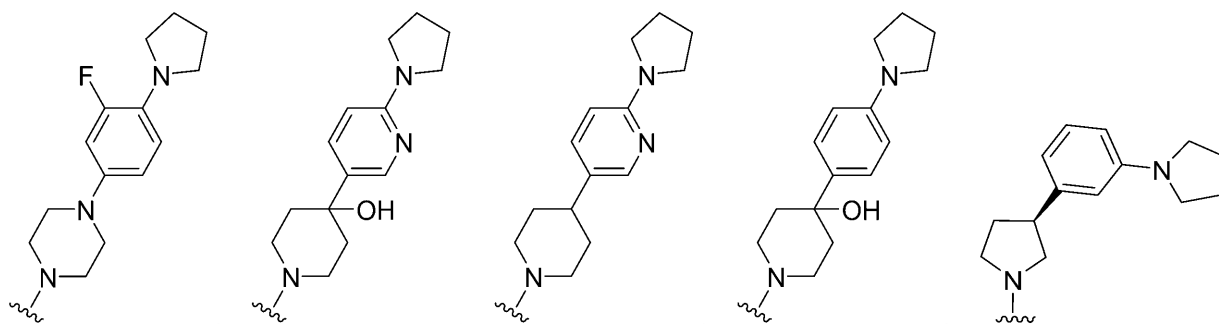
50



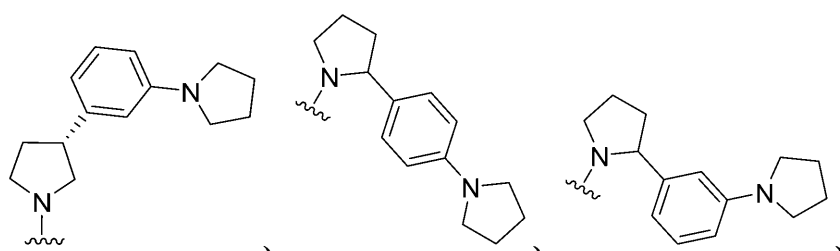
10



20

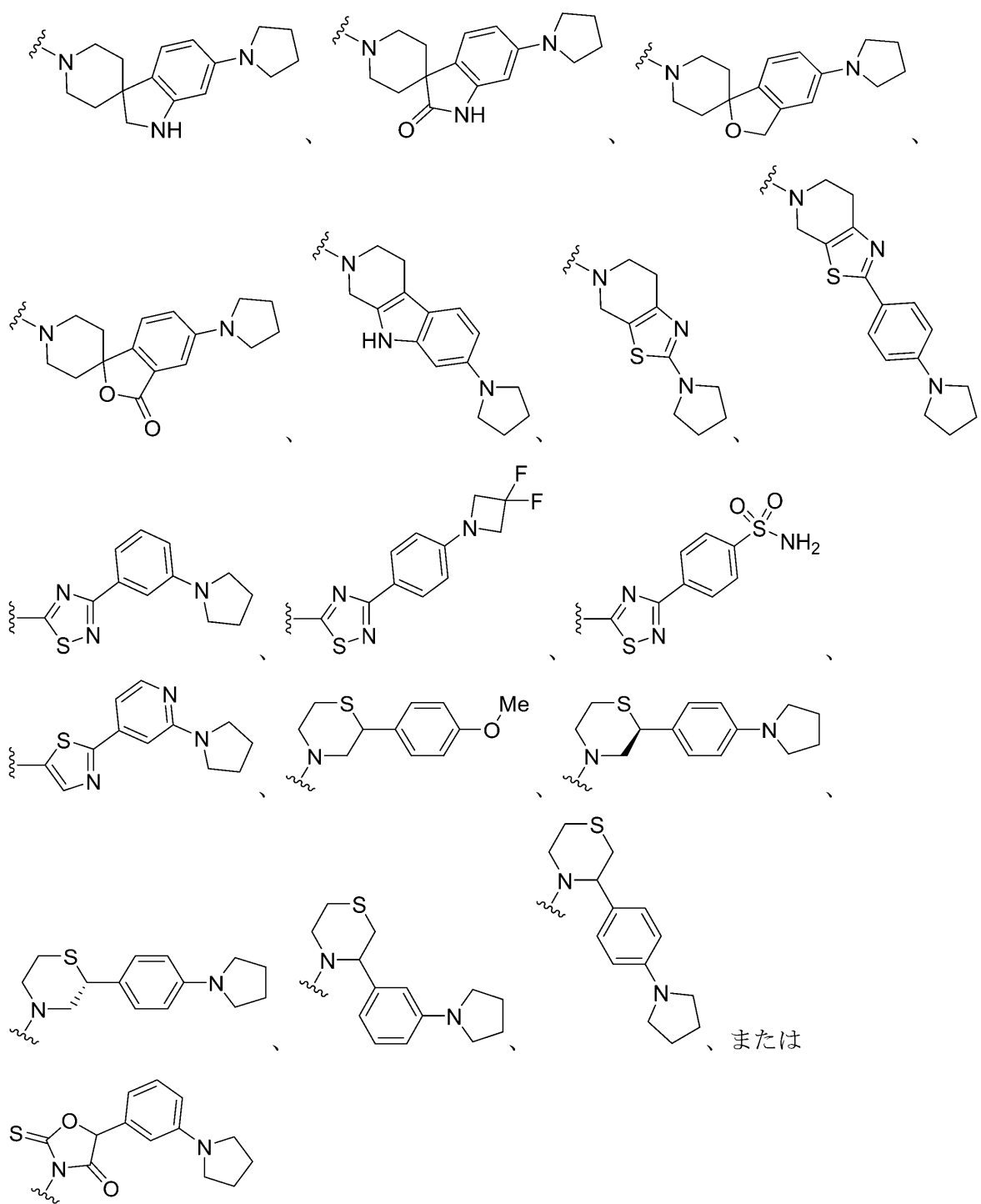


30

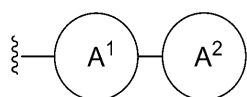


40

50



である。いくつかの変型では、



は、

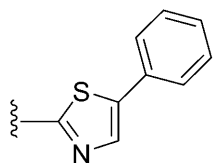
10

20

30

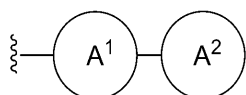
40

50



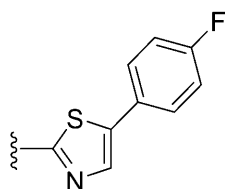
である。いくつかの変型では、

10



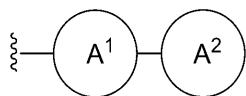
は、

20



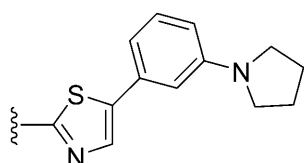
である。いくつかの変型では、

30



は、

40

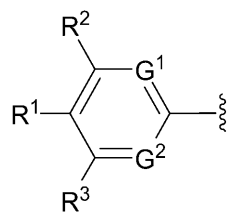


である。

【 0 0 6 7 】

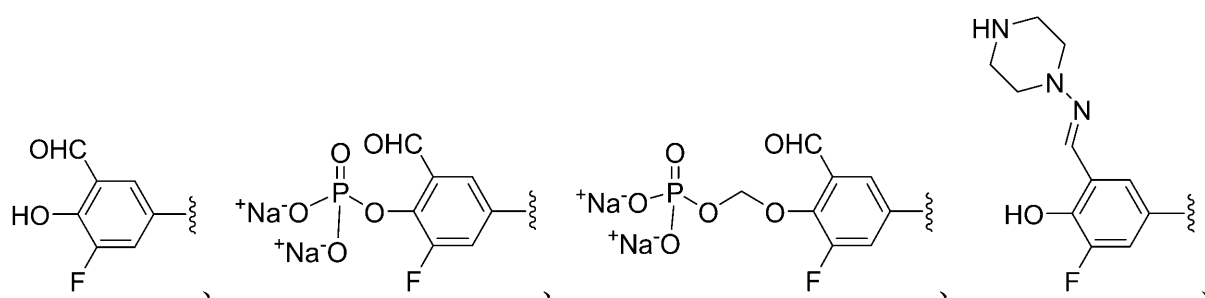
式 (I)、もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物の

50

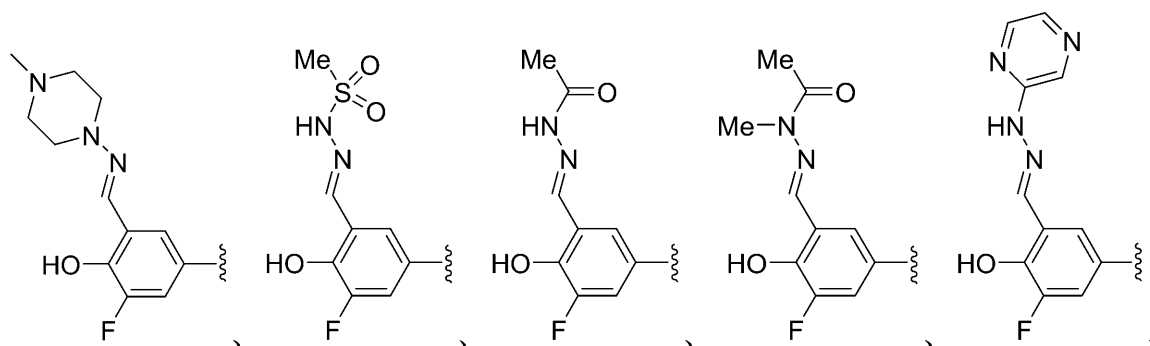


部分は、

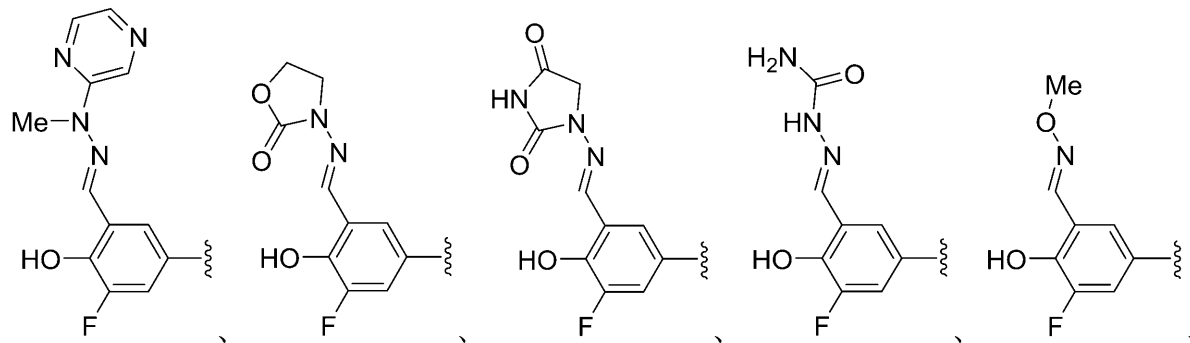
10



20

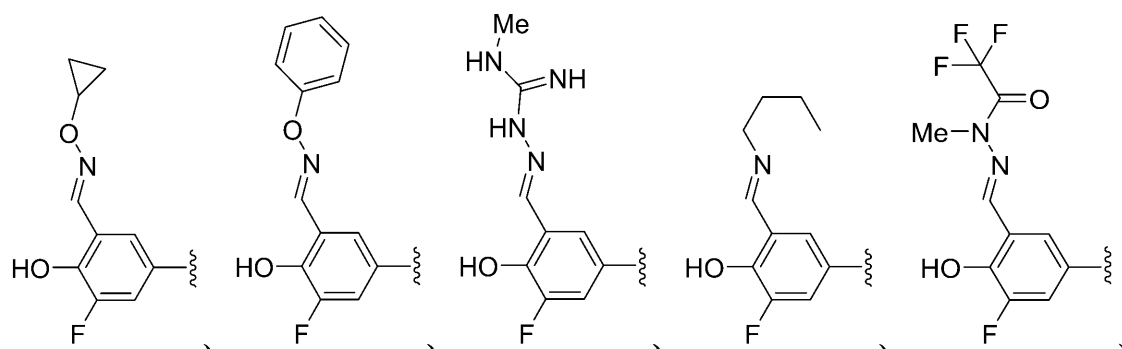


30

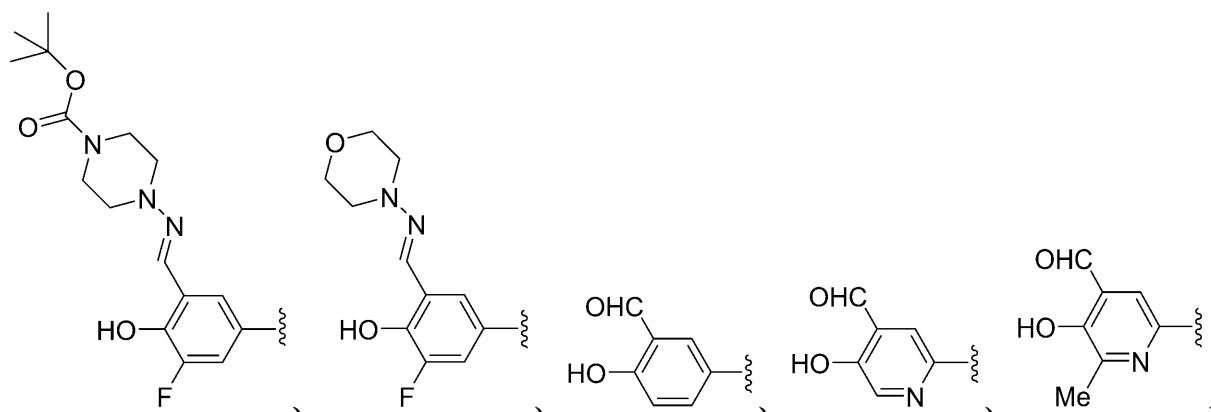


40

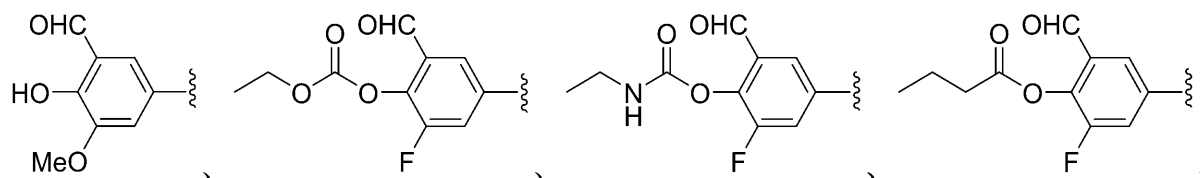
50



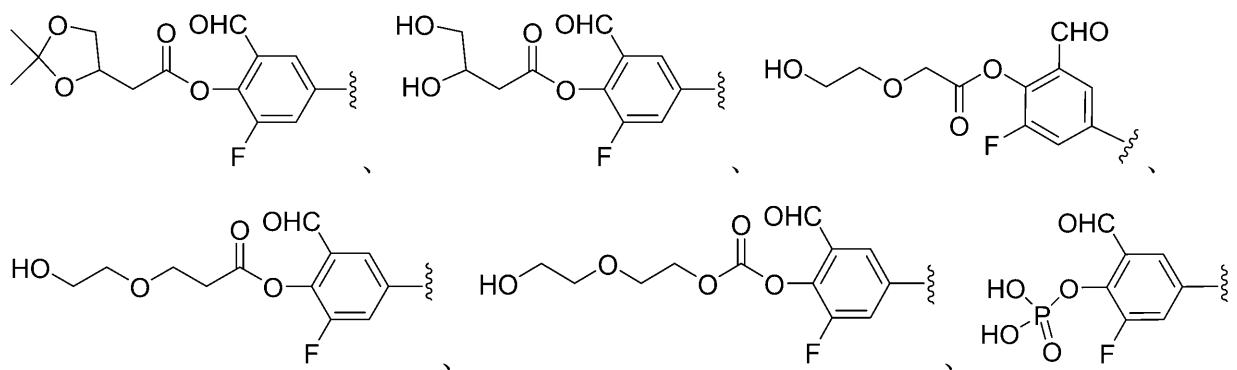
10



20

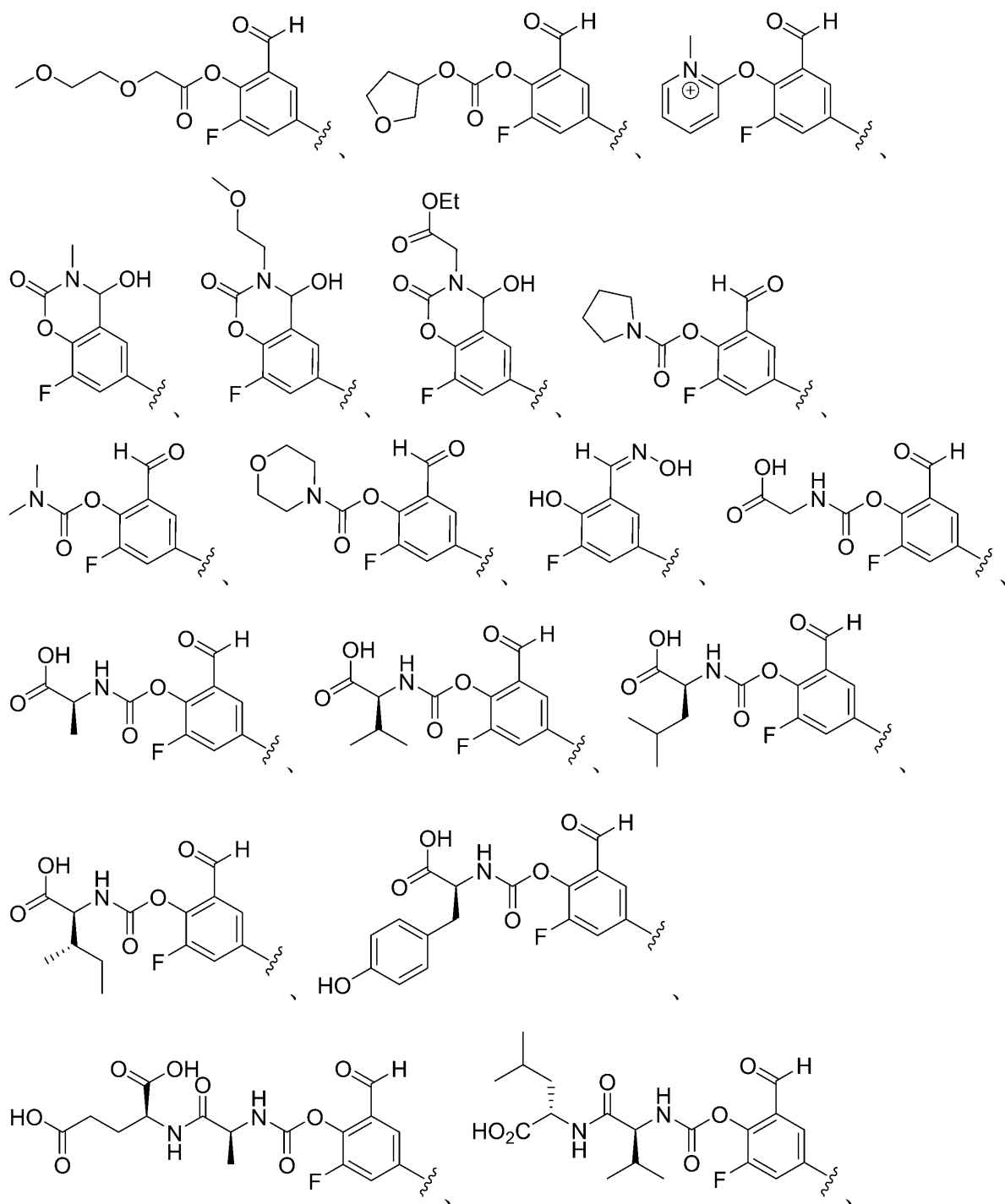


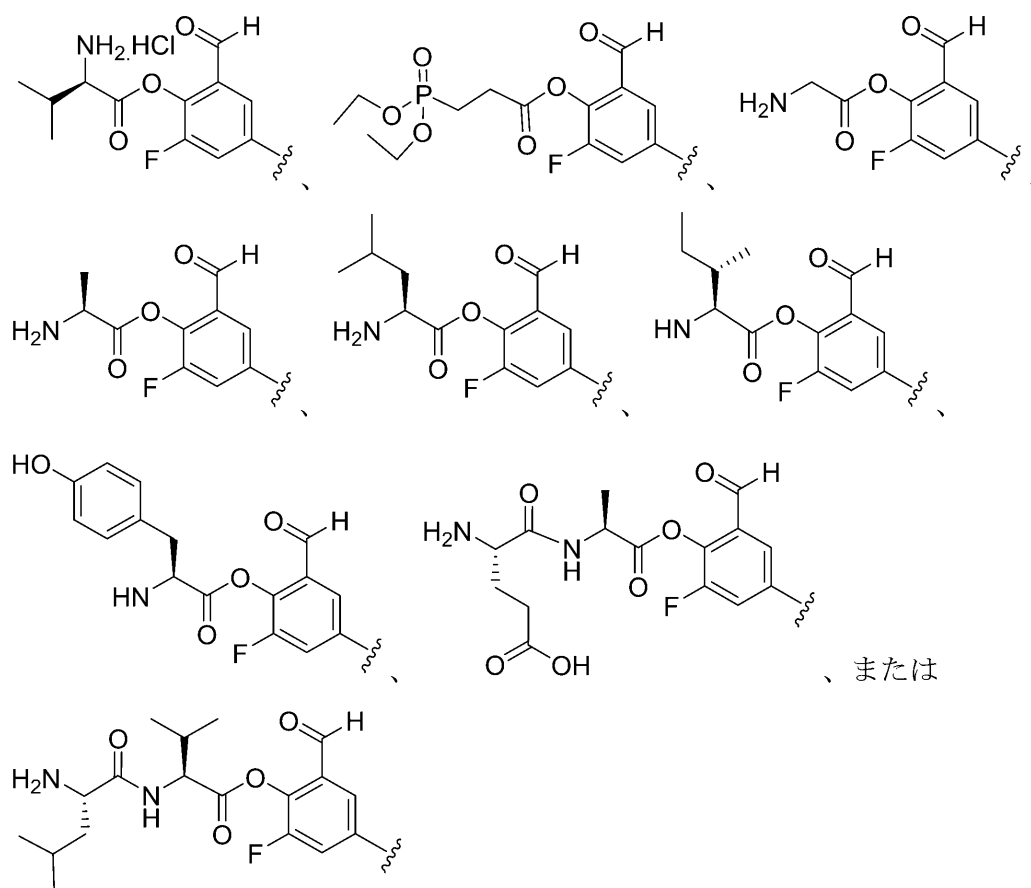
30



40

50



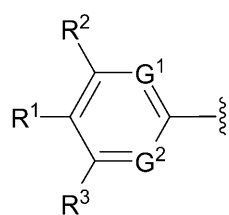


10

20

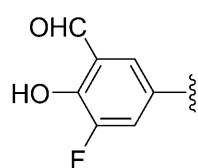
である。いくつかの変型では、化合物の

30



部分は、

40

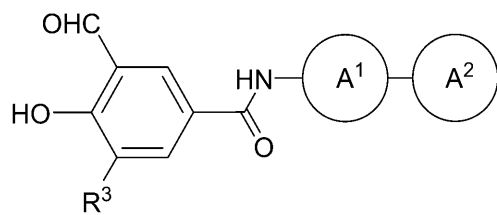


である。

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I a - 1) の化合物：

50



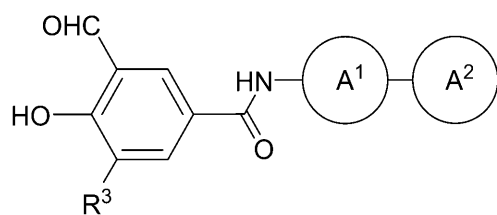
(I a - 1) 、

10

もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩（式中、 $R^3$ 、 $A^1$ 、及び $A^2$ は、式（I）について定義されたとおりである）である。

【0069】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式（I a - 2）の化合物：



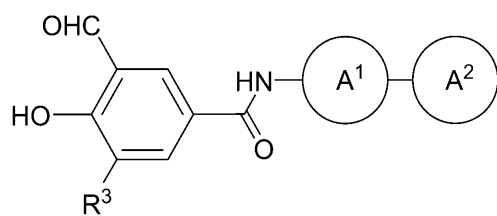
(I a - 2) 、

20

もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩（式中、 $R^3$ 及び $A^2$ は、式（I）について定義されたとおりであり； $A^1$ は、5員ヘテロアリールである）である。

【0070】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式（I a - 3）の化合物：



(I a - 3) 、

30

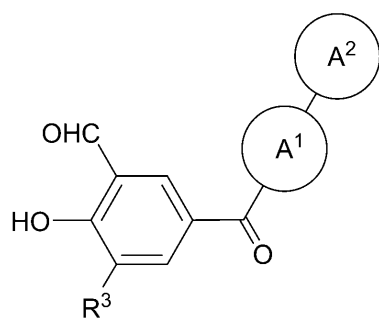
もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩（式中、 $A^2$ は、式（I）について定義されたとおりであり； $A^1$ は、5員ヘテロアリールであり； $R^3$ は、ハロである）である。

40

【0071】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式（I b - 1）の化合物：

50



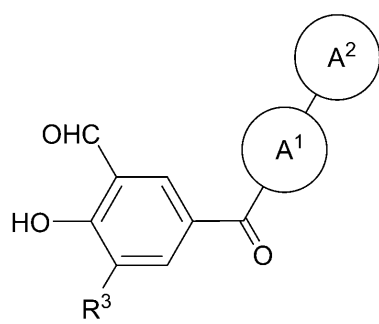
10

もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩（式中、 $R^3$ 、 $A^1$ 、及び $A^2$ は、式（I）について定義されたとおりである）である。

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式（I b - 2）の化合物：

20



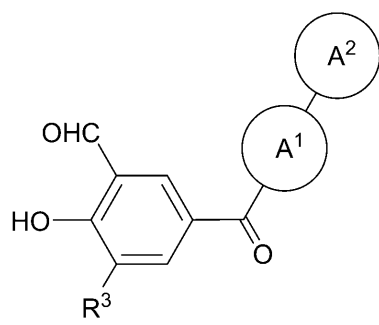
30

もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩（式中、 $A^1$ 及び $A^2$ は、式（I）について定義されたとおりであり； $R^3$ は、ハロである）である。

【 0 0 7 3 】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式（I b - 3）の化合物：

40



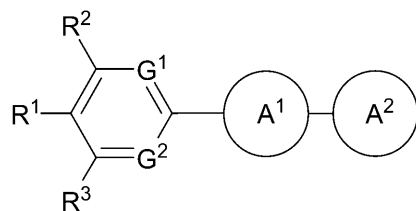
もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩（式中、 $A^1$ は、置換されていてもよいヘテロシクリルであり； $A^2$ は、ヘテロシクリルで置換さ

50

れたフェニルであり； $R^3$ は、ハロである）である。いくつかの変型では、 $A^1$ は、ピペリジニルである。いくつかの変型では、 $A^2$ は、ピロリジニルで置換されたフェニルである。いくつかの変型では、 $R^3$ は、フルオロである。

【0074】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式（Ic-1）の化合物：

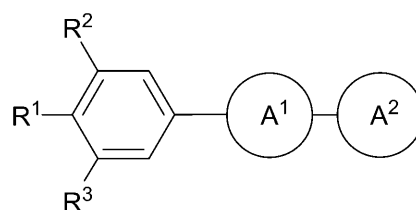


（Ic-1）、

もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩（式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $A^1$ 、及び $A^2$ は、式（I）について定義されたとおりであり； $R^1$ は、 $-OPO_3H_2$ 、 $-OCH_2OPO_3H_2$ 、 $-OC(O)R^1A^1$ 、 $-OC(O)OR^1A^1$ 、または $-OC(O)NR^1A^1R^1A^2$ であり、 $R^1A^1$ 及び $R^1A^2$ は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または $-O_{0\sim 1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$ であり、 $m$ 及び $n$ は、それぞれ独立して、1または2である）である。

【0075】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式（Ic-2）の化合物：



（Ic-2）、

もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩（式中、 $R^1$ は、 $-OC(O)R^1A^1$ または $-OC(O)NR^1A^1R^1A^2$ であり； $R^2$ は、 $-CHO$ であり； $R^3$ は、ハロであり； $A^1$ は、置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり； $A^2$ は、ヘテロシクリルで置換されたフェニルであり； $R^1A^1$ 及び $R^1A^2$ は、式（I）について定義されたとおりである）である。いくつかの変型では、 $A^1$ は、1，2，4-チアジアゾリルである。いくつかの変型では、 $A^2$ は、ピロリジニルで置換されたフェニルである。いくつかの変型では、 $R^3$ は、フルオロである。

【0076】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式（Id-1）の化合物：

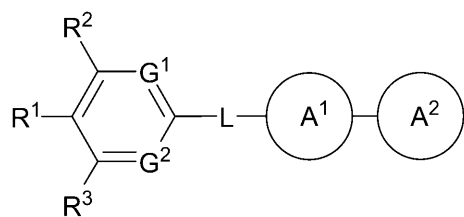
10

20

30

40

50



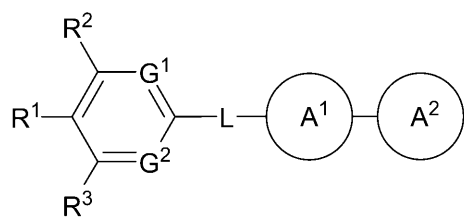
( I d - 1 ) 、

10

もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩（式中、 $R^1$ は、 $R^{1A}$ であり； $R^2$ は、 $R^{2A}$ であり； $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $L$ 、 $A^1$ 、及び $A^2$ は、式（I）について定義されたとおりである）である。

【0077】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式（I d - 1）の化合物：



( I d - 2 ) 、

20

もしくはその互変異性体、または前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩（式中、 $R^1$ は、 $R^{2A}$ であり； $R^2$ は、 $R^{1A}$ であり； $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $L$ 、 $A^1$ 、及び $A^2$ は、式（I）について定義されたとおりである）である。

【0078】

いくつかの実施形態では、任意の特定の基が置換される場合、示された基は、オキソ、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-NO_2$ 、 $-C=NH(OR^{A1})$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-OC(O)R^{A1}$ 、 $-C(O)OR^{A1}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-OC(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-NR^{A1}C(O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A1}C(O)OR^{A2}$ 、 $-NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-S(O)R^{A1}$ 、 $-S(O)_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A1}S(O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$ 、 $-S(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-S(O)_2NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})$ 、 $C_3-C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $C_6-C_{14}$ アリール、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $CN$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $OR^{A1}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $SR^{A1}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $CF_3$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $NO_2$ 、 $-C=NH(OR^{A1})$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $C(O)R^{A1}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $OC(O)R^{A1}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $C(O)OR^{A1}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $C(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $OC(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $NR^{A1}C(O)R^{A2}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $NR^{A1}C(O)OR^{A2}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $S(O)R^{A1}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $S(O)_2R^{A1}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $NR^{A1}S(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)(C_1-C_3$ アルキレン) $NR^{A1}S(O)R^{A2}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $C(O)NR^{A1}S(O)$

30

40

50

$O)_2R^{A2}$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})S(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})S(O)_2NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})(C_3-C_8\text{シクロアルキル})$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})(3\sim12\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 及び $-(C_1-C_3\text{アルキレン})(C_6-C_{14}\text{アリール})$ からなる群より独立して選択される1つ以上の置換基によって置換され、1つ以上の置換基は、それぞれ独立して、非置換であるか、またはハロゲン、オキソ、 $-OR^{A4}$ 、 $-NR^{A4}R^{A5}$ 、 $-C(O)R^{A4}$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R^{A4}$ 、 $-S(O)_2R^{A4}$ 、 $-P(O)(OR^{A4})(OR^{A5})$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})OR^{A4}$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})NR^{A4}R^{A5}$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})C(O)R^{A4}$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})S(O)R^{A4}$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})S(O)_2R^{A4}$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})P(O)(OR^{A4})(OR^{A5})$ 、 $C_3-C_8\text{シクロアルキル}$ 、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、及びオキソ、 $-OH$ またはハロゲンによって置換された $C_1-C_6\text{アルキル}$ からなる群より独立して選択される1つ以上のさらなる置換基で置換され；各 $R^{A1}$ は、独立して、水素、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_8\text{シクロアルキル}$ 、 $C_6-C_{14}\text{アリール}$ 、5～6員ヘテロアリールまたは3～6員ヘテロシクリルであり、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_8\text{シクロアルキル}$ 、 $C_6-C_{14}\text{アリール}$ 、5～6員ヘテロアリール及び3～6員ヘテロシクリルは、独立して、非置換であるか、またはハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{A6}$ 、 $-NR^{A6}R^{A7}$ 、 $-P(O)(OR^{A6})(OR^{A6})$ 、フェニル、ハロゲンによって置換されたフェニル、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、またはハロゲン、 $-OH$ もしくはオキソによって置換された $C_1-C_6\text{アルキル}$ によって置換され； $R^{A2}$ 及び $R^{A3}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_8\text{シクロアルキル}$ 、 $C_6-C_{14}\text{アリール}$ 、5～6員ヘテロアリールまたは3～6員ヘテロシクリルであり、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_8\text{シクロアルキル}$ 、 $C_6-C_{14}\text{アリール}$ 、5～6員ヘテロアリール及び3～6員ヘテロシクリルは、それぞれ独立して、非置換であるか、またはハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{A6}$ 、 $-NR^{A6}R^{A7}$ 、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、またはハロゲン、 $-OH$ もしくはオキソによって置換された $C_1-C_6\text{アルキル}$ によって置換され； $R^{A4}$ 、 $R^{A5}$ 、 $R^{A6}$ 及び $R^{A7}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、1つ以上のハロゲンによって置換された $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、1つ以上のハロゲンによって置換された $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、または1つ以上のハロゲンによって置換された $C_2-C_6\text{アルキニル}$ である。

10

20

30

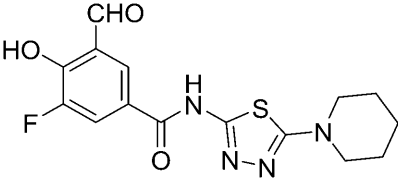
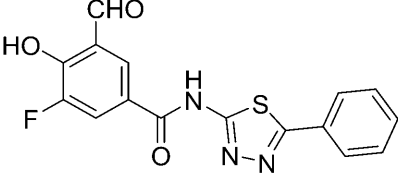
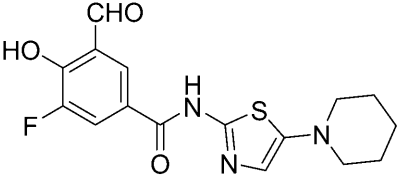
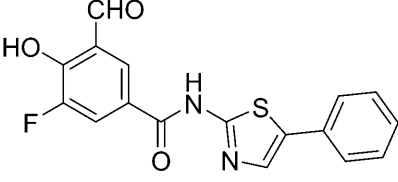
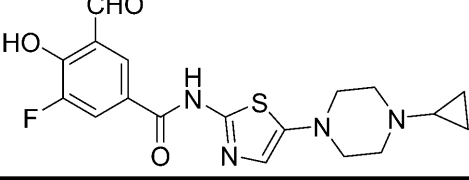
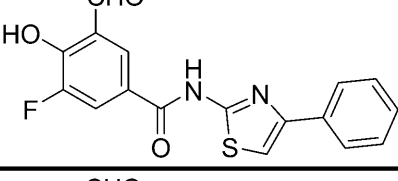
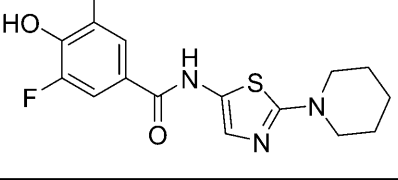
【0079】

いくつかの実施形態では、本明細書では、表1に記載の化合物及びその塩が提供される。

40

50

【表 1】

| 化合物番号 | 化学構造                                                                                | 化学名                                                                 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 1     |    | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(ピペリジン-1-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド   |
| 2     |    | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド           |
| 3     |    | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(ピペリジン-1-イル)チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド          |
| 4     |   | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-フェニルチアジアゾール-2-イル)ベンズアミド                  |
| 5     |  | N-(5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)チアジアゾール-2-イル)-3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンズアミド |
| 6     |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(4-フェニルチアジアゾール-2-イル)ベンズアミド                  |
| 7     |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(2-(ピペリジン-1-イル)チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド          |

10

20

30

40

50

|    |  |                                                                     |
|----|--|---------------------------------------------------------------------|
| 8  |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(2-(ピロリジン-1-イル)チアゾール-5-イル)ベンズアミド            |
| 9  |  | N-(3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボキサミド         |
| 10 |  | N-(3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシフェニル)-5-フェニルチアゾール-2-カルボキサミド                 |
| 11 |  | 3-フルオロ-N-(5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンズアミド            |
| 12 |  | 3-フルオロ-N-(5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンズアミド |
| 13 |  | 3-フルオロ-N-(5-(4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンズアミド |
| 14 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾイル)ベンズアルデヒド                      |

10

20

30

40

50

|    |  |                                                                          |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------|
| 15 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)ベンズアミド                        |
| 16 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル二水素ホスフェート |
| 17 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニルエチルカルバメート |
| 18 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-フェニルチアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド                              |
| 19 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(6-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド    |
| 20 |  | N-(3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンジル)-4-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド                       |
| 21 |  | N-(2-(3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド          |

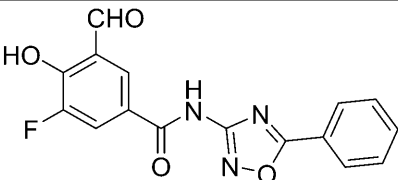
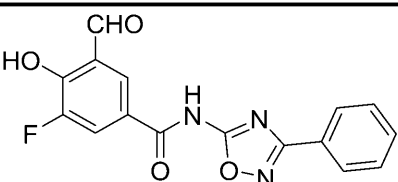
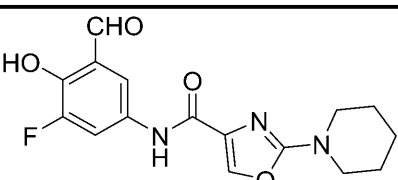
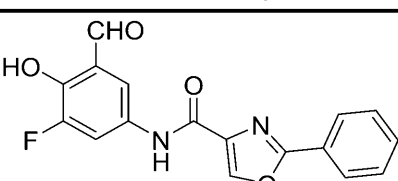
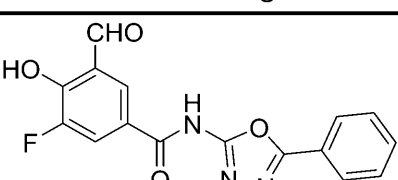
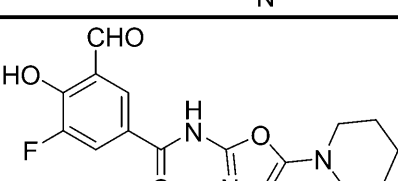
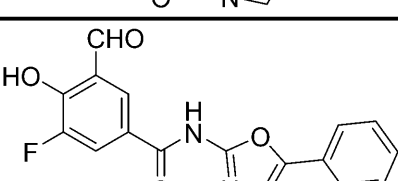
10

20

30

40

50

|    |                                                                                     |                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 22 |    | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド   |
| 23 |    | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミド   |
| 24 |    | N-(3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(ピペリジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド |
| 25 |    | N-(3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルオキサゾール-4-カルボキサミド         |
| 26 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンズアミド   |
| 27 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾール-2-イル)ベンズアミド    |
| 28 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-フェニルオキサゾール-2-イル)ベンズアミド            |

10

20

30

40

50

|    |  |                                                                |
|----|--|----------------------------------------------------------------|
| 29 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(4-メチル-5-フェニルチアゾール-2-イル)ベンズアミド         |
| 30 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-((4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)スルホニル)ベンズアルデヒド           |
| 31 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-オキソ-3-フェニルピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド              |
| 32 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド       |
| 33 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-イル)ベンズアミド         |
| 34 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド |
| 35 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド |

10

20

30

40

50

|    |  |                                                                                |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------------|
| 36 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド            |
| 37 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド            |
| 38 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-((4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)スルホニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド          |
| 39 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-((4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド          |
| 40 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(6-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ベンズアミド                 |
| 41 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(ピロリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-カルボニル)ベンズアルデヒド |
| 42 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(2-フェニルシクロプロピル)ベンズアミド                                  |

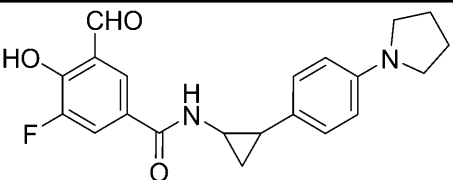
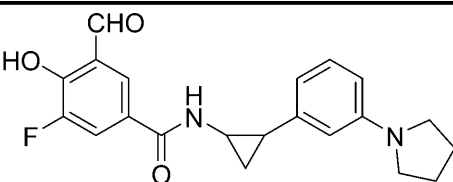
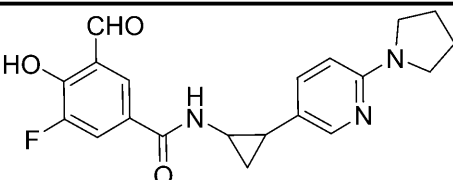
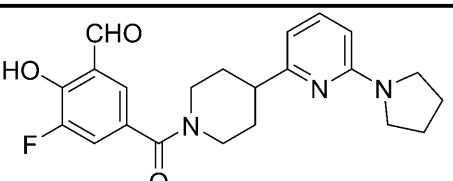
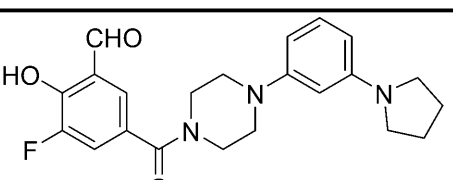
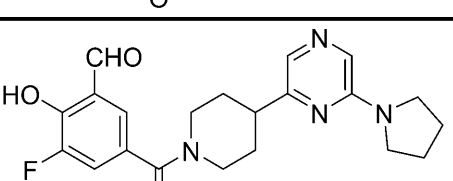
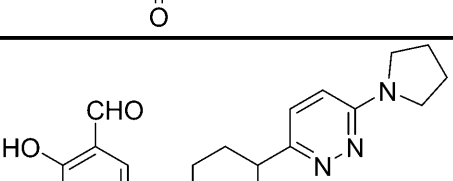
10

20

30

40

50

|    |                                                                                     |                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 43 |    | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)シクロプロピル)ベンズアミド        |
| 44 |    | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(2-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)シクロプロピル)ベンズアミド        |
| 45 |    | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)ベンズアミド   |
| 46 |    | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド  |
| 47 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド       |
| 48 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド  |
| 49 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド |

10

20

30

40

50

|    |  |                                                                                              |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド                          |
| 51 |  | ナトリウム 2-((11-オキシダニル)-13-メチル)-6-フルオロ-4-(((5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)ホスフェート |
| 52 |  | ナトリウム(2-フルオロ-6-ホルミル-4-(((5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)メチル)ホスフェート            |
| 53 |  | (E)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(((4-メチルピペラジン-1-イル)イミノ)メチル)-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド  |
| 54 |  | (E)-3-((2-アセチルヒドラゾノ)メチル)-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド           |

10

20

30

40

50

|    |  |                                                                                                 |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 55 |  | (E)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-((2-(メチルスルホニル)ヒドラゾノ)メチル)-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド        |
| 56 |  | (E)-3-((2-アセチル-2-メチルヒドラゾノ)メチル)-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド        |
| 57 |  | (E)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-((2-(ピラジン-2-イル)ヒドラゾノ)メチル)-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド       |
| 58 |  | (E)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-((2-メチル-2-(ピラジン-2-イル)ヒドラゾノ)メチル)-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド |

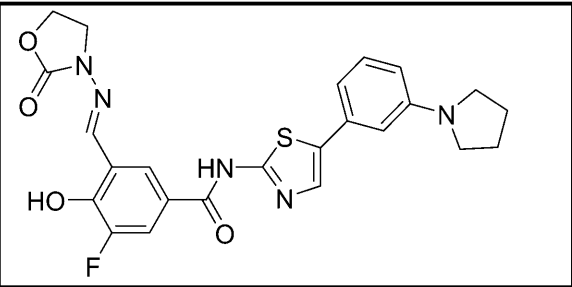
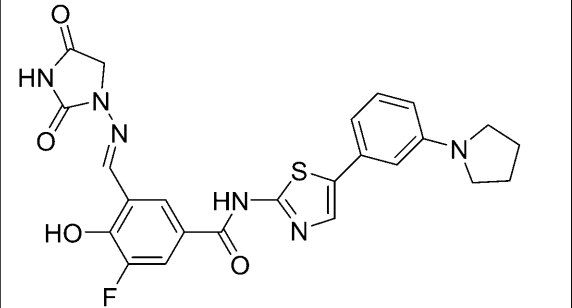
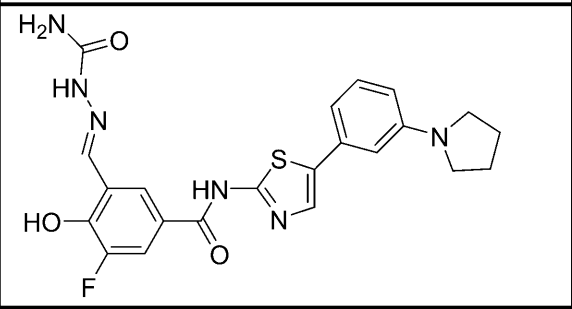
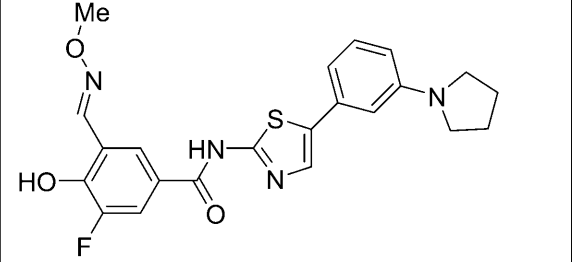
10

20

30

40

50

|    |                                                                                     |                                                                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 59 |    | (E)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(((2-オキソオキサゾリジン-3-イル)イミノ)メチル)-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド    |
| 60 |    | (E)-3-(((2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミノ)メチル)-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド |
| 61 |   | (E)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(((5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)ベンジリデン)ヒドラジン-1-カルボキサミド        |
| 62 |  | (E)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-((メトキシイミノ)メチル)-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド                   |

10

20

30

40

50

|    |  |                                                                                              |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 63 |  | (E)-3-((シクロプロポキシイミノ)メチル)-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド           |
| 64 |  | (E)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-((フェノキシイミノ)メチル)-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド              |
| 65 |  | (E)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-((2-(N-メチルカルバミドイル)ヒドラゾノ)メチル)-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド |
| 66 |  | (E)-3-((ブチルイミノ)メチル)-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド                |

10

20

30

40

50

|    |  |                                                                                                        |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 67 |  | (E)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-((2-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラゾノ)メチル)-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド |
| 68 |  | tert-ブチル(E)-4-((3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-((5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)ベンジリデン)アミノ)ピペラジン-1-カルボキシレート |
| 69 |  | (E)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-((ピペラジン-1-イルイミノ)メチル)-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド                   |
| 70 |  | (E)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-((モルホリノイミノ)メチル)-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド                        |
| 71 |  | 5-(4-(3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド                              |

10

20

30

40

50

|    |  |                                                                         |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------|
| 72 |  | 5-(4-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド |
| 73 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド          |
| 74 |  | 5-(4-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド |
| 75 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(3-(モルホリノフェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド                |
| 76 |  | 5-(4-(3-(アゼチジン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド          |
| 77 |  | 5-(4-(3-(アゼパン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド           |
| 78 |  | 5-(4-(3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド     |

10

20

30

40

50

|    |  |                                                                      |
|----|--|----------------------------------------------------------------------|
| 79 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド |
| 80 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ベンズアミド       |
| 81 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(4-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド  |
| 82 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド       |
| 83 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド  |
| 84 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド       |
| 85 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-((1-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)アゼチジン-3-イル)スルホニル)ベンズアルデヒド   |

10

20

30

40

50

|    |  |                                                                                             |
|----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 86 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-<br>((1-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリ<br>ジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)<br>スルホニル)ベンズアルデ<br>ヒド     |
| 87 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-<br>((2-フェニルチアゾール-5-イル)<br>スルホニル)ベンズアルデ<br>ヒド                              |
| 88 |  | -フルオロ-2-ヒドロキシ-5-((3-<br>フェニル-1,2,4-チアジアゾール<br>-5-イル)スルホニル)ベンズ<br>アルデヒド                      |
| 89 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-<br>((2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェ<br>ニル)チアゾール-5-イル)スル<br>ホニル)ベンズアルデヒド              |
| 90 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-<br>((3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェ<br>ニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-<br>イル)スルホニル)ベンズアル<br>デヒド |
| 91 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-<br>((6-(ピロリジン-1-イル)-5-(ト<br>リフルオロメチル)ピリジン-3-<br>イル)スルホニル)ベンズアル<br>デヒド     |
| 92 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒド<br>ロキシ-N-(6-(ピロリジン-1-イ<br>ル)ピリダジン-3-イル)ベンズ<br>アミド                        |

10

20

30

40

50

|    |  |                                                                                |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------------|
| 93 |  | 3-フルオロ-N-(5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド                  |
| 94 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド          |
| 95 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド |
| 96 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド           |
| 97 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド             |
| 98 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド            |
| 99 |  | 3-フルオロ-5-(4-フルオロ-4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド     |

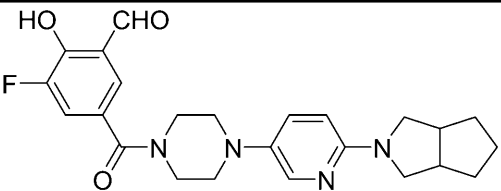
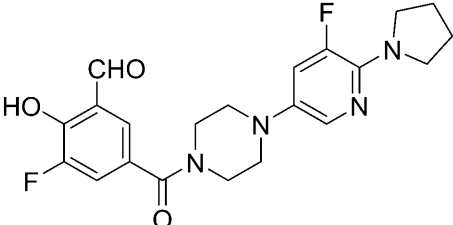
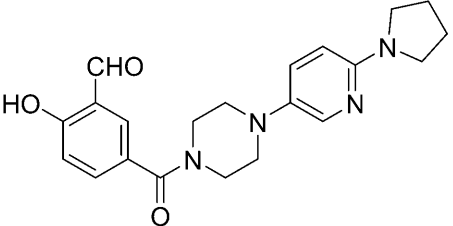
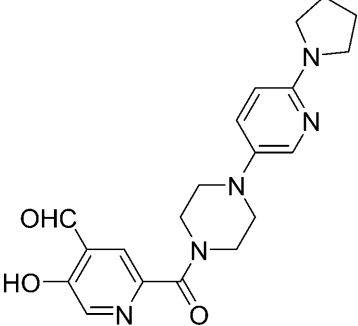
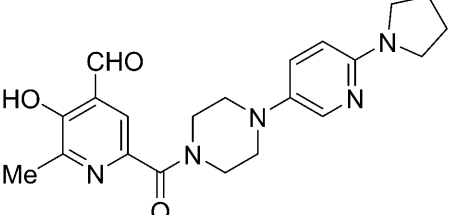
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 |    | 3-フルオロ-5-(4-(6-(ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド |
| 101 |    | 3-フルオロ-5-(4-(5-フルオロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド            |
| 102 |    | 2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド                          |
| 103 |   | 5-ヒドロキシ-2-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボニル)イソニコチンアルデヒド                       |
| 104 |  | 3-ヒドロキシ-2-メチル-6-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボニル)イソニコチンアルデヒド                 |

10

20

30

40

50

|     |  |                                                                                 |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------|
| 105 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド    |
| 106 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド |
| 107 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド    |
| 108 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド         |
| 109 |  | 5-(4-(6-(5-シクロプロピルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド    |
| 110 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド       |

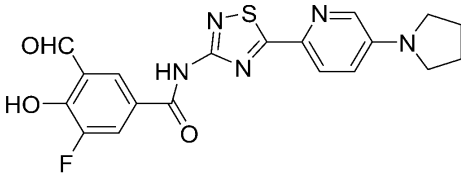
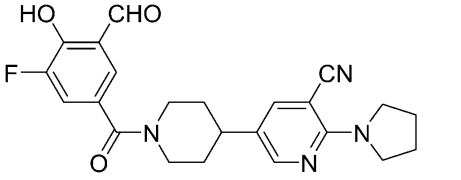
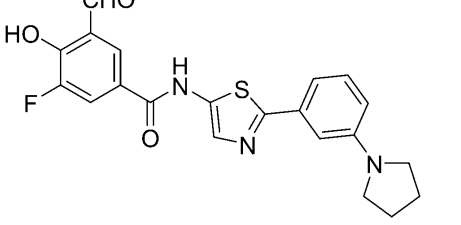
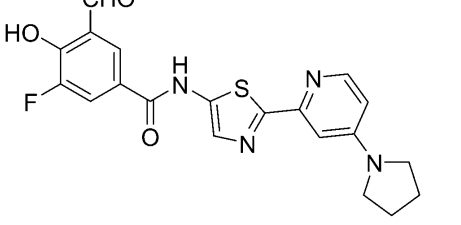
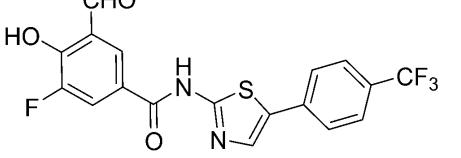
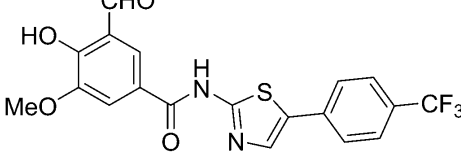
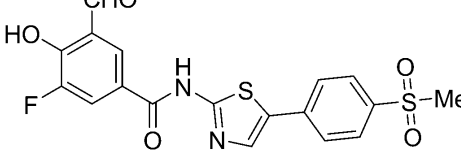
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 111 |    | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,2,4-チアゾール-3-イル)ベンズアミド |
| 112 |    | 5-(1-(3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリル          |
| 113 |    | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(2-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-5-イル)ベンズアミド             |
| 114 |   | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)チアゾール-5-イル)ベンズアミド        |
| 115 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド              |
| 116 |  | 3-ホルミル-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-N-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド              |
| 117 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド               |

10

20

30

40

50

|     |  |                                                                           |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------|
| 118 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(4-スルファモイルフェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド               |
| 119 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(4-(N-メチルスルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド        |
| 120 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(4-(メチルスルホンアミド)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド          |
| 121 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド                 |
| 122 |  | エチル(2-フルオロ-6-ホルミル-4-((5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)カルボネート |
| 123 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-((5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニルエチルカルバメート   |
| 124 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-((5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニルブチレート       |

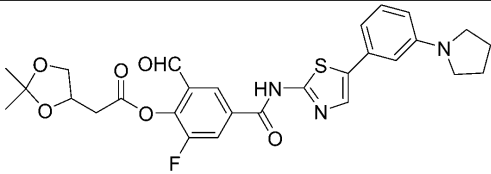
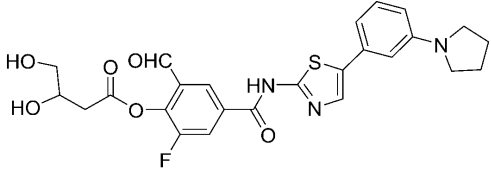
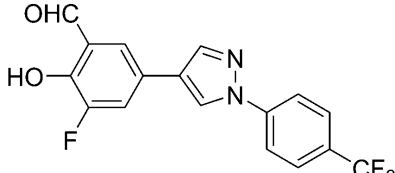
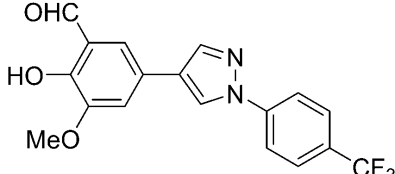
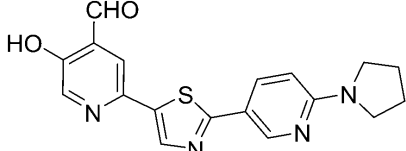
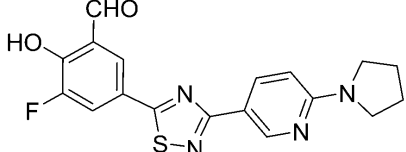
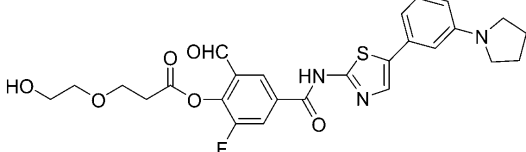
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 125 |    | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-((5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル 2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)アセテート |
| 126 |    | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-((5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル 3,4-ジヒドロキシブタノエート                  |
| 127 |    | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアルデヒド                                   |
| 128 |   | 2-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアルデヒド                                   |
| 129 |  | 5-ヒドロキシ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)チアゾール-5-イル)イソニコチンアルデヒド                                     |
| 130 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド                        |
| 131 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-((5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル 3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロパノエート            |

10

20

30

40

50

|     |  |                                                                                                   |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 132 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-((5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)カルボネート          |
| 133 |  | エチル(2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)カルボネート                        |
| 134 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニルブチレート                              |
| 135 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル 2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)アセテート |
| 136 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル 3,4-ジヒドロキシブタノエート                  |
| 137 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル 2-(2-ヒドロキシエトキシ)アセテート              |
| 138 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル 3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロパノエート            |

10

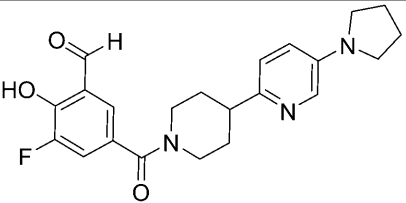
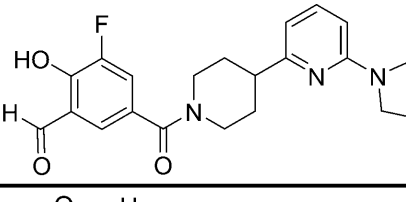
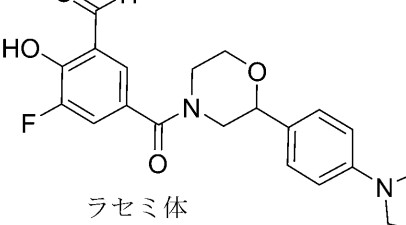
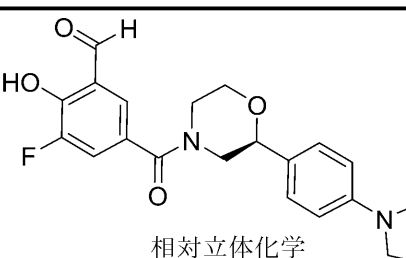
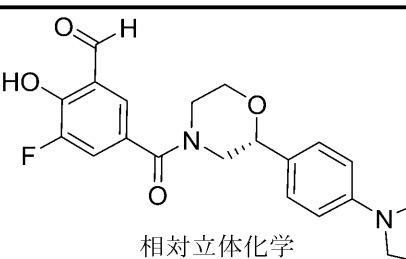
20

30

40

50



|     |                                                                                     |                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 145 |    | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド   |
| 146 |    | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド   |
| 147 |    | rac-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド    |
| 148 |   | 相対-(S)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド |
| 149 |  | 相対-(R)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド |

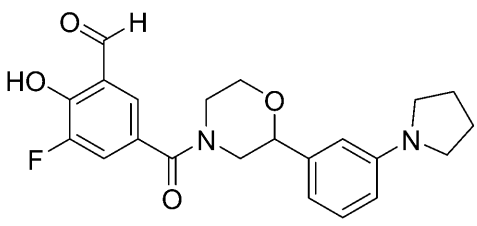
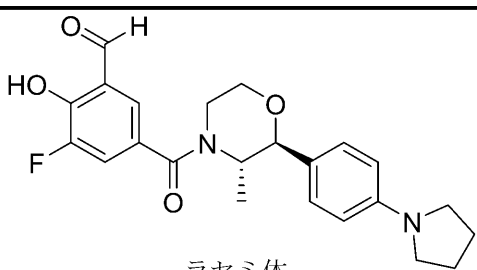
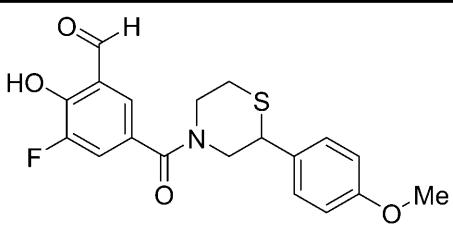
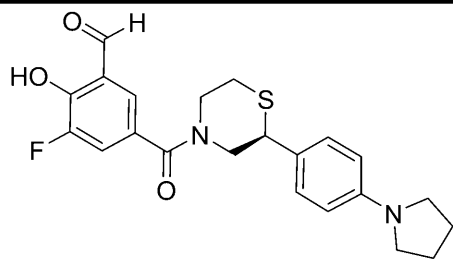
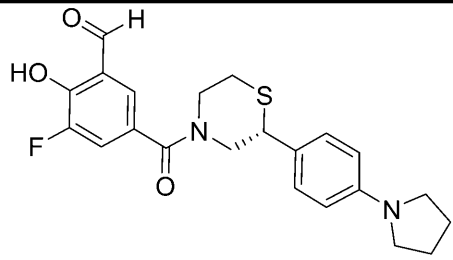
10

20

30

40

50

|     |                                                                                               |                                                                                  |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 150 |  <p>ラセミ体</p> | rac-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド               |
| 151 |  <p>ラセミ体</p> | rac-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-((2S,3S)-3-メチル-2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド |
| 152 |             | rac-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-メトキシフェニル)チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド                     |
| 153 |            | 相対-(S)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド          |
| 154 |            | 相対-(R)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド          |

10

20

30

40

50

|     |  |                                                                       |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------|
| 155 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド        |
| 156 |  | 相対-(R)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド |
| 157 |  | 相対-(S)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド |
| 158 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-メチル-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミド      |
| 159 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンジル(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)カルバメート                   |
| 160 |  | N'-(3-ブロモフェニル)-3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド                          |
| 161 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-((4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)スルホニル)ベンズアルデヒド    |

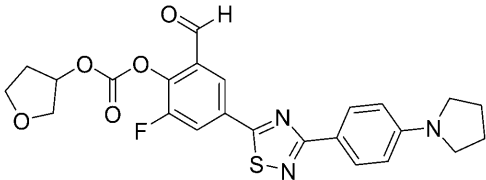
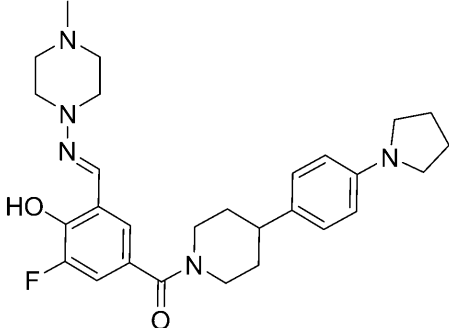
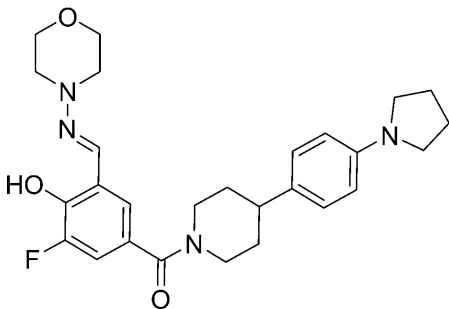
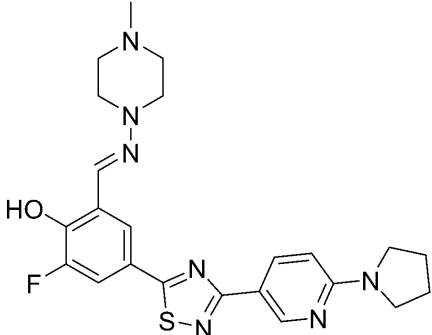
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 162 |    | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル(テトラヒドロフラン-3-イル)カルボネート            |
| 163 |    | (3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(((4-メチルピペラジン-1-イル)イミノ)メチル)フェニル)(4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン         |
| 164 |   | (3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-((モルホリノイミノ)メチル)フェニル)(4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン                     |
| 165 |  | (E)-2-フルオロ-6-(((4-メチルピペラジン-1-イル)イミノ)メチル)-4-(3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェノール |

10

20

30

40

50

|     |  |                                                                               |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------|
| 166 |  | 2-フルオロ-6-((モルホリノイミノ)メチル)-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェノール   |
| 167 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド     |
| 168 |  | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)ベンズアミド         |
| 169 |  | 5-(3-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド |
| 170 |  | 4-(5-(3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド               |
| 171 |  | (Z)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒドオキシム  |

10

20

30

40

50

|     |  |                                                                                       |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 172 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニルピロリジン-1-カルボキシレート       |
| 173 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニルジメチルカルバメート             |
| 174 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニルモルホリン-4-カルボキシレート       |
| 175 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート |
| 176 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル 2-(2-メトキシエトキシ)アセテート   |
| 177 |  | 2-(2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)ピリジン-1-イウム         |

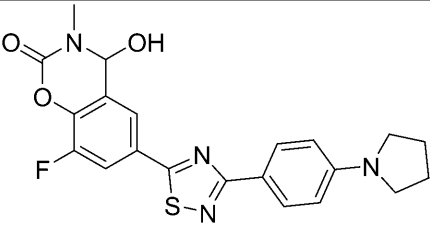
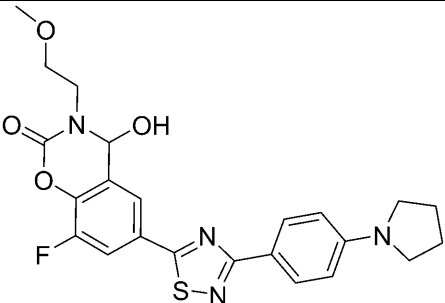
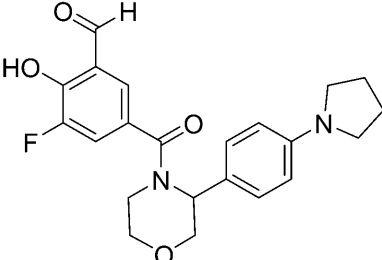
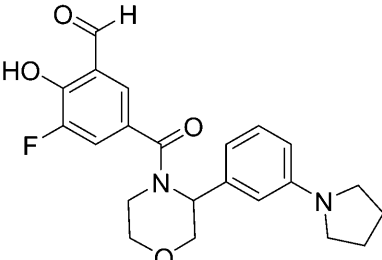
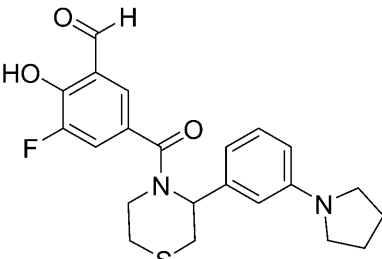
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 178 |    | 8-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-メチル-6-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-オン         |
| 179 |    | 8-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシエチル)-6-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-オン |
| 180 |   | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド                                               |
| 181 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド                                               |
| 182 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド                                             |

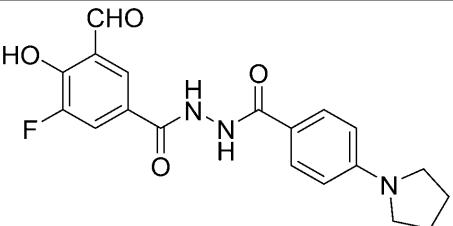
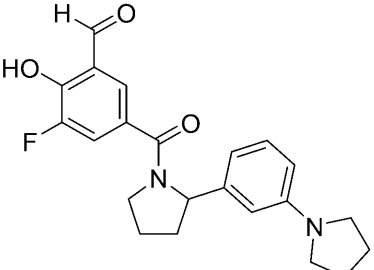
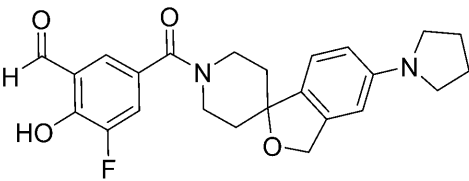
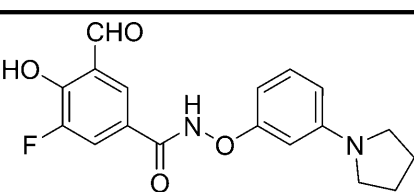
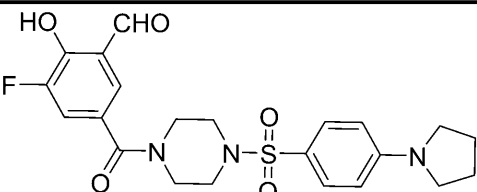
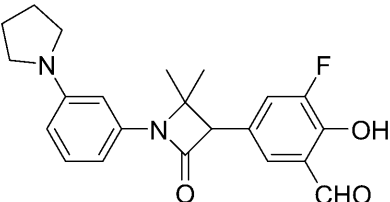
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 183 |    | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N'-((4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾイル)ベンゾヒドラジド                           |
| 184 |    | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド                    |
| 185 |    | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(5-(5-(ピロリジン-1-イル)-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル)ベンズアルデヒド |
| 186 |   | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-((3-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ)ベンゾアミド                              |
| 187 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-((4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)スルホニル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド             |
| 188 |  | 5-(2,2-ジメチル-4-オキソ-1-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)アゼチジン-3-イル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド        |

10

20

30

40

50

|     |  |                                                                                      |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 189 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-オキソ-5-(ピロリジン-1-イル)-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル)ベンズアルデヒド |
| 190 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(6-(ピロリジン-1-イル)-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル)ベンズアルデヒド       |
| 191 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(5-(ピロリジン-1-イル)-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル)ベンズアルデヒド         |
| 192 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(5-(ピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル)ベンズアルデヒド      |
| 193 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(6-(ピロリジン-1-イル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル)ベンズアルデヒド              |
| 194 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-オキソ-6-(ピロリジン-1-イル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル)ベンズアルデヒド        |

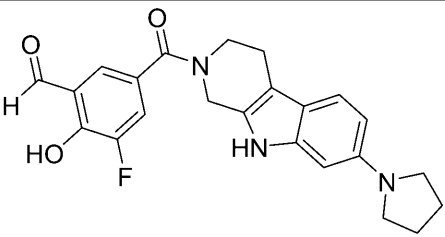
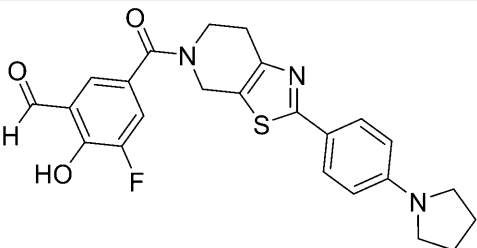
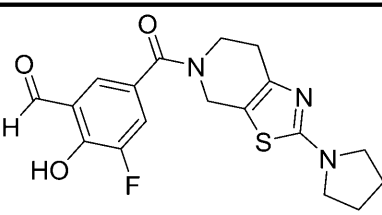
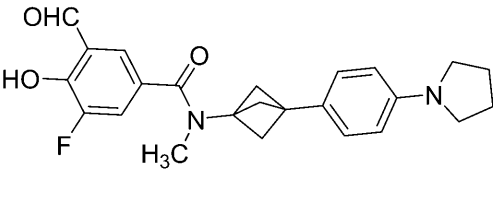
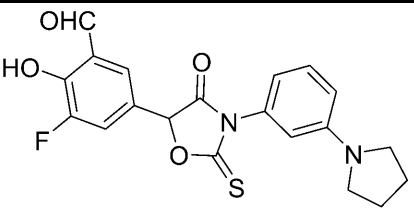
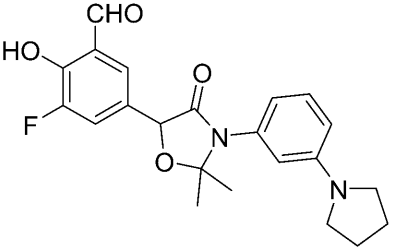
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 195 |    | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(7-(ピロリジン-1-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2-カルボニル)ベンズアルデヒド     |
| 196 |    | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルボニル)ベンズアルデヒド |
| 197 |    | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(ピロリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルボニル)ベンズアルデヒド         |
| 198 |   | 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-メチル-N-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ビス(bicyclo[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミド  |
| 199 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-オキソ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-チオキソオキサゾリジン-5-イル)ベンズアルデヒド              |
| 200 |  | 5-(2,2-ジメチル-4-オキソ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)オキサゾリジン-5-イル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド            |

10

20

30

40

50



|     |  |                                                                                                              |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 208 |  | ((2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェノキシ)カルボニル)-L-チロシン                             |
| 209 |  | ((2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェノキシ)カルボニル)-L-チロシン                             |
| 210 |  | ((2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェノキシ)カルボニル)-L-バリル-L-ロイシン                       |
| 211 |  | エチル 2-(8-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-3(4H)-イル)アセテート |
| 212 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル D-バリネート塩酸塩                                   |
| 213 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル 3-(ジエトキシホスホリル)プロパノエート                        |

10

20

30

40

50

|     |  |                                                                                                                           |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 214 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-<br>ヒドロキシ-4-(4-(ピロリジン-<br>1-イル)フェニル)ピペリジン-<br>1-カルボニル)ベンズアルデヒ<br>ド                                    |
| 215 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-<br>(ピロリジン-1-イル)フェニル)-<br>1,2,4-チアジアゾール-5-イル)<br>フェニルグリシネート                                         |
| 216 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-<br>(ピロリジン-1-イル)フェニル)-<br>1,2,4-チアジアゾール-5-イル)<br>フェニル L-アラニネート                                      |
| 217 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-<br>(ピロリジン-1-イル)フェニル)-<br>1,2,4-チアジアゾール-5-イル)<br>フェニル L-ロイシネート                                      |
| 218 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-<br>(ピロリジン-1-イル)フェニル)-<br>1,2,4-チアジアゾール-5-イル)<br>フェニル(2S,3S)-2-(12-アザニ<br>ル)-3-メチルペンタノエート           |
| 219 |  | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-<br>(ピロリジン-1-イル)フェニル)-<br>1,2,4-チアジアゾール-5-イル)<br>フェニル(S)-2-(12-アザニル)-3-<br>(4-ヒドロキシフェニル)プロパ<br>ノエート |

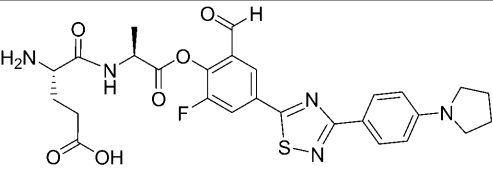
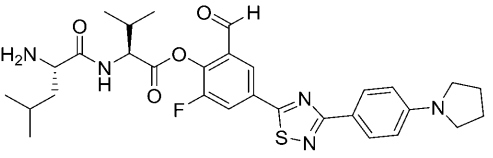
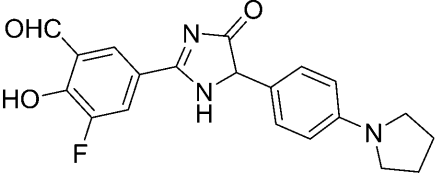
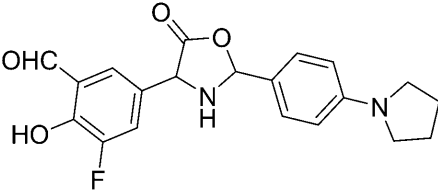
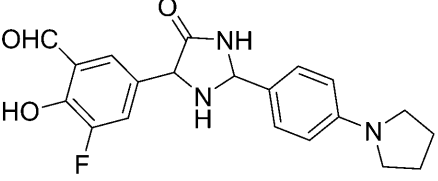
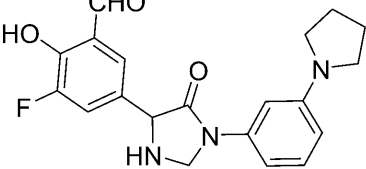
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 220 |    | (S)-4-アミノ-5-(((S)-1-(2-フル<br>オロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロ<br>リジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-<br>チアジアゾール-5-イル)フェノ<br>キシ)-1-オキソプロパン-2-イ<br>ル)アミノ)-5-オキソペンタン<br>酸 |
| 221 |    | 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-<br>(ピロリジン-1-イル)フェニル)-<br>1,2,4-チアジアゾール-5-イル)<br>フェニル L-ロイシル-L-バリネ<br>ート                                                |
| 222 |    | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-<br>オキソ-5-(4-(ピロリジン-1-イ<br>ル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-<br>イミダゾール-2-イル)ベンズア<br>ルデヒド                                               |
| 223 |   | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(5-<br>オキソ-2-(4-(ピロリジン-1-イ<br>ル)フェニル)オキサゾリジン-<br>4-イル)ベンズアルデヒド                                                               |
| 224 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(5-<br>オキソ-2-(4-(ピロリジン-1-イ<br>ル)フェニル)イミダゾリジン-<br>4-イル)ベンズアルデヒド                                                               |
| 225 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(5-<br>オキソ-1-(3-(ピロリジン-1-イ<br>ル)フェニル)イミダゾリジン-<br>4-イル)ベンズアルデヒド                                                               |

10

20

30

40

50

|     |  |                                                                     |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------|
| 226 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-((1R,2R)-2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)シクロプロピル)ベンズアルデヒド    |
| 227 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-オキソ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)オキサゾリジン-5-イル)ベンズアルデヒド |
| 228 |  | 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド    |

10

20

## 【0080】

本明細書で提供される任意の式または化合物、例えば、式（I）または表1の化合物は、構造式によって示される構造を有する化合物及び所定の変型または形態を表すことが意図されている。特に、本明細書で提供される任意の式の化合物は、回転が制限された結合を含有し、そのため、異なる幾何構成で存在し得る。また、本明細書で提供される任意の式の化合物は、非対称中心を有し、そのため、異なるエナンチオマーまたはジアステロマー形態で存在し得る。一般式の化合物のすべての光学異性体及び立体異性体、ならびに任意の比のそれらの混合物は、その式の範囲内とみなされる。よって、本明細書で提供される任意の式は、ラセミ体、1つ以上のエナンチオマー形態、1つ以上のジアステロマー形態、1つ以上のアトロプ異性形態（例えば、幾何異性形態）、及び任意の比のそれらの混合物を表すことが意図されている。表1の化合物が特定の立体化学的構成で示されている場合、本明細書では、化合物の任意の代替的な立体化学的構成、及び任意の比の化合物の立体異性体の混合物も提供される。表1の任意の化合物は、ラセミ体、1つ以上のエナンチオマー形態、1つ以上のジアステロマー形態、1つ以上のアトロプ異性形態（例えば、幾何異性形態）、及び任意の比のそれらの混合物を表すことが意図されている。さらに、所定の構造は、互変異性体としてまたはアトロプ異性体として存在し得る。また、本明細書で提供される任意の式は、そのような形態が明白に列挙されていない場合であってもそのような化合物の水和物、溶媒和物、及び非晶質形態、ならびにそれらの混合物を指すことが意図されている。いくつかの実施形態では、溶媒は、水であり、溶媒和物は、水和物である。

30

40

## 【0081】

式（I）、または表1の化合物は、薬学的に許容可能な塩として調製及び／または製剤化され得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩には、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等と形成された；または有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸等と形成された酸付加塩が含まれる。これらの塩は、無機または有機酸に由来し得る。薬学的に許容可能な塩の非限定的な例には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一

50

水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-ジオエート、ヘキシン-1, 6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、プロピルスルホン酸塩、ベシル酸塩、キシレンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、γ-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、及びマンデル酸塩が含まれる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンによって置き換えられた場合；または有機塩基と配位結合した場合に形成される。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基に由来する塩には、第1級、第2級、及び第3級アミン、天然に存在する置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂を含む置換アミン、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、トリメタルニン、ジシクロヘキシルアミン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-エチルグルカミン、N-メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ペペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂、アミノ酸、例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン等の塩が含まれる。薬学的に許容可能な塩基付加塩の例には、無機塩基、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩等に由来するものが含まれる。いくつかの実施形態では、有機非毒性塩基は、L-アミノ酸、例えば、L-リジン及びL-アルギニン、トロメタミン、N-エチルグルカミン及びN-メチルグルカミンである。許容可能な無機塩基には、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等が含まれる。他の好適な薬学的に許容可能な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985に見られる。

10

20

30

#### 【0082】

塩基性窒素を含有する本明細書に記載の化合物について、薬学的に許容可能な塩は、当該技術分野で利用可能な任意の好適な方法、例えば、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、ホウ酸、リン酸等、または有機酸、例えば、酢酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、イセチオン酸、コハク酸、吉草酸、フマル酸、マロン酸、ピルピン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ピラノシジル酸、例えば、グルクロン酸もしくはガラクトン酸、アルファ-ヒドロキシ酸、例えば、マンデル酸、クエン酸、または酒石酸、アミノ酸、例えば、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸、芳香族酸、例えば、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、ナフトエ酸、もしくは桂皮酸、スルホン酸、例えば、ラウリルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、もしくはエタンスルホン酸、または本明細書において例として提供されるもの等の酸の任意の適合性の混合物、ならびにこの技術における通常の技術レベルの観点から同等または許容可能な代用品としてみなされる任意の他の酸及びその混合物での遊離塩基の処置によって調製され得る。

40

#### 【0083】

本明細書で示される化合物は、塩が示されていない場合であっても塩として存在し得、本明細書で提供される組成物及び方法は、当業者によって十分に理解されるように、ここで示される化合物のすべての塩及び溶媒和物、ならびに化合物の非塩形態及び非溶媒和物形態を包含することが理解される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合

50

物の塩は、薬学的に許容可能な塩である。

【0084】

中間体及び最終化合物を含む、本明細書で詳述される化合物の代表的な例は、表及び本明細書の他の個所で示されている。1つの態様では、適用可能な場合、単離されて個体に投与され得る中間体化合物を含む、化合物のいずれかが、本明細書で詳述される方法において使用され得ることが理解される。

【0085】

1つの変型では、本明細書における化合物は、個体への投与のために調製された合成化合物である。別の変型では、実質的に純粋な形態の化合物を含有する組成物が提供される。別の変型では、本明細書で詳述される化合物及び薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物が提供される。別の変型では、化合物を投与する方法が提供される。精製された形態、薬学的組成物、及び化合物を投与する方法は、本明細書で詳述される任意の化合物またはその形態に好適である。

【0086】

本明細書で提供される  $R^1$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{1A1}$ 、 $R^{1A2}$ 、 $R^{1A3}$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^{2A1}$ 、 $R^{2A1A}$ 、 $R^{2A1B}$ 、 $R^{2A1C}$ 、 $R^{2A1D}$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $L$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{4D}$ 、 $R^{4E}$ 、 $R^{4F}$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^{1a1}$ 、 $R^{1a2}$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $n^1$ 、 $n^2$ 、 $X$ 、 $R^{A1}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A5}$ 、 $R^{A6}$ 、及び  $R^{A7}$  の任意の変型または実施形態は、 $R^1$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{1A1}$ 、 $R^{1A2}$ 、 $R^{1A3}$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^{2A1}$ 、 $R^{2A1A}$ 、 $R^{2A1B}$ 、 $R^{2A1C}$ 、 $R^{2A1D}$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $L$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{4D}$ 、 $R^{4E}$ 、 $R^{4F}$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^{1a1}$ 、 $R^{1a2}$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $n^1$ 、 $n^2$ 、 $X$ 、 $R^{A1}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A5}$ 、 $R^{A6}$ 、及び  $R^{A7}$  のすべての他の変型または実施形態と組み合わせられ得る（各組み合わせが個別にかつ具体的に記載されているかのうように）。

【0087】

実施形態はまた、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容可能なプロドラッグ、及びそのような薬学的に許容可能なプロドラッグを用いる処置方法に関する。用語「プロドラッグ」は、対象への投与後に、インビボで化学的もしくは生理的プロセス、例えば、加溶媒分解もしくは酵素的切断を介して、または生理的条件下で化合物を生成する指定された化合物の前駆体を意味する（例えば、生理的 pH に供されているプロドラッグは、式 (I) の化合物に変換される）。「薬学的に許容可能なプロドラッグ」は、非毒性であり、生物学的に忍容性であり、そうでなければ対象への投与に生物学的に好適であるプロドラッグである。好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための例示的な手順は、例えば、“Design of Prodrugs”，ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 に記載されている。

【0088】

実施形態はまた、本明細書に記載の化合物の薬学的に活性な代謝産物、及び本明細書で提供される方法におけるそのような代謝産物の使用に関する。「薬学的に活性な代謝産物」は、本明細書に記載の化合物またはその塩の体内での薬理学的に活性な代謝生成物を意味する。化合物のプロドラッグ及び活性代謝産物は、当該技術分野で知られているまたは利用可能な慣用の技術を使用して決定され得る。例えば、Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); 及び Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991) を参照されたい。

## 【0089】

## 化学的定義

以下の用語は、別途示されない限り、以下の意味を有する。任意の定義されていない用語は、それらの当該技術分野で認識されている意味を有する。

## 【0090】

用語「アルキル」は、指定された炭素原子数を有する直鎖または分岐鎖一価飽和炭化水素基、またはそれらの組み合わせを指す（すなわち、 $C_1 - C_{10}$ は、1～10個の炭素原子を意味する）。アルキル基の例には、メチル（Me）、エチル（Et）、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル（tBu）、ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ならびに当該技術分野における通常の技術及び本明細書で提供される教示の観点から、前述の例のいずれか1つと同等とみなされるであろう基が含まれるがこれらに限定されない。

10

## 【0091】

用語「アルコキシ」は、 $-O-$ アルキルを指す。アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*iso*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、及び*tert*-ブトキシが含まれるがこれらに限定されない。

## 【0092】

用語「アルケニル」は、示された数の炭素原子を有し、かつ1つ以上の二重結合を有する不飽和直鎖もしくは分岐鎖炭化水素基、またはそれらの組み合わせを指す。アルケニル基の例には、エテニル（またはビニル）、アリル、及びブト-3-エン-1-イルが含まれるがこれらに限定されない。この用語には、*cis*及び*trans*異性体ならびにそれらの混合物が含まれる。

20

## 【0093】

用語「アルキニル」は、示された数の炭素原子（例えば、2～8または2～6個の炭素原子）及び少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する不飽和直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。アルキニル基の例には、アセチレニル（ $-C \equiv CH$ ）及びプロパルギル（ $-CH_2C \equiv CH$ ）が含まれるがこれらに限定されない。

## 【0094】

用語「アルキレン」は、アルカンのラジカルである二価基を指す。アルキレンは、直鎖または分岐鎖二価アルキルラジカルであり得る。「 $C_1 \sim 4$ アルキレン」は、1～4個の炭素原子を有するアルキレン基を指す。

30

## 【0095】

用語「アリール」は、単環（フェニル基）または複数の縮合環（例えば、ナフチル、アントラセニル、またはインダニル）を有する6～18個の環状炭素原子の一価芳香族炭素環式基であって、縮合環が任意に芳香族であり、但し、親構造に対するアリール基の結合点が芳香族環の原子を介するものであるものを指す。本明細書で定義される「アリール」は、フェニル及びフルオレニル等の基を包含する。

## 【0096】

用語「シクロアルキル」は、縮合、架橋、及びスピロ環系を含む単一または複数の環式環を有する3～10個の環状炭素原子の環式炭化水素基を指す。好適なシクロアルキル基の例には、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル等が含まれる。そのようなシクロアルキル基には、例えば、単環構造、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル等、または多環構造、例えば、アダマンタニル等が含まれる。いくつかの例では、シクロアルキルは、単環式環である。いくつかの例では、シクロアルキルは、3～6員環である。

40

## 【0097】

用語「シクロアルケニル」は、単一環式環及び1～3個のアルキル基で置換されていてもよい少なくとも1つの内部不飽和点を有する4～10個の環状炭素原子の環式アルケニル基を指す。好適なシクロアルケニル基の例には、例えば、シクロペント-3-エニル、シクロヘキス-2-エニル、シクロオクト-3-エニル等が含まれる。

50

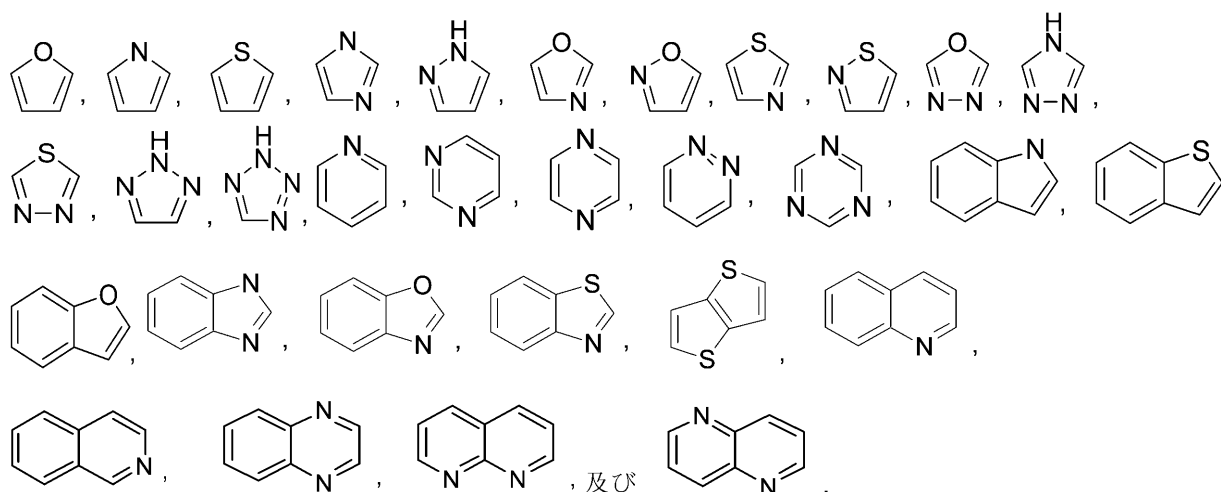
## 【0098】

用語「ハロアルキル」は、アルキル基上の1つ以上の水素原子がハロ基で置換されている上述したようなアルキル基を指す。そのような基の例には、限定されないが、フルオロアルキル基、例えば、フルオロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチル等が含まれる。

## 【0099】

用語「ヘテロアリール」は、複素環当たり3～12個の環原子を有する単環式、縮合二環式、または縮合多環式芳香族複素環（炭素原子から選択される環原子ならびに窒素、酸素、及び硫黄から選択される最大で4個のヘテロ原子を有する環構造）を指す。ヘテロアリール基の例示的な例には、適切に結合した部位の形態の以下の実体：

10



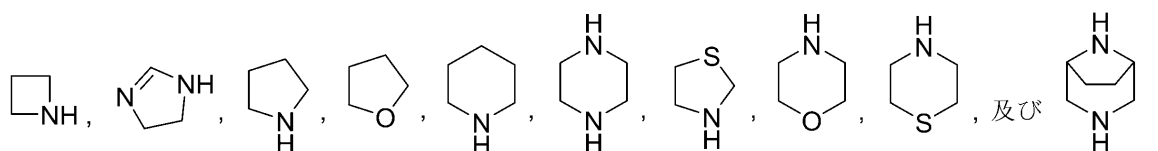
20

が含まれる。

## 【0100】

用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロアルキル」は、縮合、架橋、またはスピロ環系を含む単環または多縮合環を有し、かつ1～10個のヘテロ原子を含む3～20個の環原子を有する飽和または部分的に不飽和の基を指す。これらの環原子は、炭素、窒素、硫黄、または酸素からなる群より選択される。所定の実施形態では、複素環式基の窒素及び／または硫黄原子（複数可）は、N-オキシド、-S(O)-、または-SO<sub>2</sub>-部位を提供するために任意に酸化される。複素環式基の例示的な例には、適切に結合した部位の形態の以下の実体：

30



40

が含まれる。

## 【0101】

用語「ハロゲン」は、塩素、フッ素、臭素、またはヨウ素を表す。用語「ハロ」は、クロロ、フルオロ、プロモ、またはヨードを表す。

## 【0102】

用語「オキシ」は、カルボニル酸素を表す。例えば、オキシで置換されたシクロペンチ

50

ルは、シクロペンタノンである。

【0103】

当業者は、上で列挙または例示された種が網羅的ではないこと、及びこれらの定義された用語の範囲内の追加の種も選択され得ることを認識する。

【0104】

用語「置換された」は、特定された基または部位が置換基、例えば、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、シアノ、アジド、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アラルキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、カルボニルアルキレンアルコキシ等を含むがこれらに限定されない1つ以上の置換基を保有することを意味する。用語「非置換」は、特定された基が置換基を保有しないことを意味する。用語「置換されている」は、特定された基が非置換であるか、または1つ以上の置換基によって置換されていることを意味する。用語「置換された」が構造系を説明するために使用される場合、置換は、その系において原子価が許容する任意の位置で起こることを意味する。基または部位が複数の置換基を保有する場合、置換基は、互いに同じであり、異なり得ることが理解される。いくつかの実施形態では、置換された基または部位は、1～5個の置換基を保有する。いくつかの実施形態では、置換された基または部位は、1個の置換基を保有する。いくつかの実施形態では、置換された基または部位は、2個の置換基を保有する。いくつかの実施形態では、置換された基または部位は、3個の置換基を保有する。いくつかの実施形態では、置換された基または部位は、4個の置換基を保有する。いくつかの実施形態では、置換された基または部位は、5個の置換基を保有する。

10

20

【0105】

本明細書に示される任意の式は、その構造式の化合物及び所定の変型または形態を表すことが意図されている。例えば、本明細書で提供される式は、ラセミ形態、または1つ以上のエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体、あるいはそれらの混合物を含むことが意図されている。また、本明細書で提供される任意の式は、そのような化合物の水和物、溶媒和物、もしくは多形体、またはそれらの混合物も指すことも意図されている。

30

【0106】

本明細書で提供される任意の式はまた、化合物の非標識形態及び同位体標識形態を表すことが意図されている。同位体標識化合物は、1個以上の原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられていることを除き、本明細書において提供される式によって示される構造を有する。本開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、それぞれ、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、及び $^{125}\text{I}$ が含まれる。そのような同位体標識化合物は、代謝研究（好ましくは $^{14}\text{C}$ を用いる）、反応動態研究（例えば、 $^2\text{H}$ または $^3\text{H}$ を用いる）、検出または画像化技術〔例えば、陽電子断層撮影法（PET）または単一光子放射断層撮影（SPECT）〕（薬物または基質組織分布アッセイを含む）において、または患者の放射性処置において有用である。特に、 $^{18}\text{F}$ または $^{11}\text{C}$ で標識された化合物は、PETまたはSPECT研究のために特に好ましい場合がある。PET及びSPECT研究は、例えば、Brooks, D. J., "Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography in Central Nervous System Drug Development," NeuroRx 2005, 2(2), 226-236、及びそこで引用された参考文献によって記載されているように実施され得る。さらに、より重い同位体、例えば、重水素（すなわち、 $^2\text{H}$ ）での置換は、より高い代謝

40

50

安定性に起因する所定の治療的利点、例えば、増加したインビボ半減期または減少した投薬要件をもたらし得る。本開示の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは通常、非同位体標識試薬に代えて容易に利用可能な同位体標識試薬を用いることによってスキームまたは以下に記載の例及び調製において開示される手順を行うことによって調製され得る。

#### 【0107】

命名法「C<sub>i</sub>~j」（j>i）は、置換基のクラスに対して本明細書で提供される場合、i及びjを含むiからjまでの炭素メンバーの数の1つ1つが独立して実現される本開示の実施形態を指すことを意味する。例として、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>という用語は、独立して、1つの炭素メンバー（C<sub>1</sub>）を有する実施形態、2つの炭素メンバー（C<sub>2</sub>）を有する実施形態、及び3つの炭素メンバー（C<sub>3</sub>）を有する実施形態を指す。

10

#### 【0108】

本開示にはまた、式（I）によって表される化合物、または表1の化合物の薬学的に許容可能な塩、及びそのような塩を含む薬学的組成物、ならびにそのような塩を使用する方法が含まれる。

#### 【0109】

「薬学的に許容可能な塩」は、非毒性であり、生物学的に忍容性であるか、またはそうでなければ対象への投与に生物学的に好適である本明細書で表される化合物の遊離酸または塩基の塩を意味することが意図されている。一般に、S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19を参照されたい。特定の薬学的に許容可能な塩は、過度の毒性、刺激、またはアレルギー反応を伴うことなく対象の組織との接触に薬理学的に有効で好適であるものである。本明細書に記載の化合物は、十分に酸性の基、十分に塩基性の基、両方のタイプの官能基、または複数の各タイプを保有し、したがって、多数の無機または有機塩基、ならびに無機及び有機酸と反応して薬学的に許容可能な塩を形成し得る。

20

#### 【0110】

薬学的に許容可能な塩の例には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-ジオエート、ヘキシン-1, 6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、プロピルスルホン酸塩、ベシル酸塩、キシレンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、γ-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、及びマンデル酸塩が含まれる。他の好適な薬学的に許容可能な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985に見られる。

30

#### 【0111】

塩基性窒素を含有する式（I）の化合物、または表1の化合物について、薬学的に許容可能な塩は、当該技術分野で利用可能な任意の好適な方法、例えば、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、ホウ酸、リン酸等、または有機酸、例えば、酢酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、イセチオン酸、コハク酸、吉草酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ピラノシジル酸、例えば、グルクロン酸もしくはガラクトン酸、アルファーヒドロキシ酸、例えば、マンデル酸、クエン酸、または酒石酸、アミノ酸、例えば、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸、芳香族酸、例えば、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、ナフトエ酸、もしくは桂皮酸、スルホン酸、例えば、ラウリルスルホン酸、p-トルエン

40

50

スルホン酸、メタンスルホン酸、もしくはエタンスルホン酸、または本明細書において例として提供されるもの等の酸の任意の適合性の混合物、ならびにこの技術における通常の技術レベルの観点から同等または許容可能な代用品としてみなされる任意の他の酸及びその混合物での遊離塩基の処置によって調製され得る。

#### 【0112】

本開示はまた、式(I)の化合物、または表1の化合物の薬学的に許容可能なプロドラッグ、及びそのような薬学的に許容可能なプロドラッグを用いる処置方法に関する。用語「プロドラッグ」は、対象への投与後に、インビボで化学的もしくは生理的プロセス、例えば、加溶媒分解もしくは酵素的切断を介して、または生理的条件下で化合物を生成する指定された化合物の前駆体を意味する（例えば、生理的pHに供されているプロドラッグは、式の化合物に変換される）。「薬学的に許容可能なプロドラッグ」は、非毒性であり、生物学的に忍容性であり、そうでなければ対象への投与に生物学的に好適であるプロドラッグである。好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための例示的な手順は、例えば、“Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

10

#### 【0113】

本開示はまた、式(I)の化合物、または表1の化合物の薬学的に活性な代謝産物、及び本明細書で提供される方法におけるそのような代謝産物の使用に関する。「薬学的に活性な代謝産物」は、式(I)の化合物、もしくは表1の化合物、または前述のもののいずれかの塩の体内での薬理学的に活性な代謝生成物を意味する。化合物のプロドラッグ及び活性代謝産物は、当該技術分野で知られているまたは利用可能な慣用の技術を使用して決定され得る。例えば、Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); 及びLarsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)を参照されたい。

20

30

#### 【0114】

##### 薬学的組成物

処置の目的のため、本明細書に記載の化合物を含む薬学的組成物は、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含み得る。薬学的に許容可能な賦形剤は、非毒性であり、そうでなければ対象への投与のために生物学的に好適である物質である。そのような賦形剤は、本明細書に記載の化合物の投与を容易化し、活性成分と適合性である。薬学的に許容可能な賦形剤の例には、安定化剤、滑沢剤、界面活性剤、希釈剤、抗酸化剤、結合剤、着色剤、増量剤、乳化剤、または味修飾剤が含まれる。特定の実施形態では、本開示による薬学的組成物は、滅菌組成物である。薬学的組成物は、当業者に知られており、または利用可能となるコンパウンディング技術を使用して調製され得る。

40

#### 【0115】

そのような組成物を統制する国内及び地域の規制に合致する組成物を含む滅菌組成物もまた、本開示によって企図される。

#### 【0116】

本明細書に記載の薬学的組成物及び化合物は、様々な投薬形態の調製のための当該技術分野で知られている従来の方から従って好適な薬学的溶媒もしくは担体中の溶液、エマルション、懸濁液、もしくは分散液として、または丸剤、錠剤、ロゼンジ、座剤、サシェ、糖衣錠、顆粒、粉末、再構成のための粉末、もしくは固体担体を伴うカプセルとして製剤化され得る。本開示の薬学的組成物は、好適な送達経路、例えば、経口、非経口、直腸、

50

鼻、局所、もしくは眼経路によって、または吸入によって投与され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、静脈内または経口投与のために製剤化される。

【0117】

経口投与のため、本開示の化合物は、固体形態、例えば、錠剤もしくはカプセルで、または溶液、エマルション、もしくは懸濁液として提供され得る。経口組成物を調製するために、本開示の化合物は、例えば、1日約0.01～約50mg/kg、または1日約0.05～約20mg/kg、または1日約0.1～約10mg/kgの投薬量を生成するように製剤化され得る。追加の投薬量には、1日約0.1mg～1g、1日約1mg～約10mg、1日約10mg～約50mg、1日約50mg～約250mg、または1日約250mg～1gが含まれる。経口錠剤には、適合性のある薬学的に許容可能な賦形剤、例えば、希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、着色剤及び防腐剤と混合された活性成分（複数可）が含まれ得る。好適な不活性充填剤には、炭酸ナトリウム及び炭酸カルシウム、リン酸ナトリウム及びリン酸カルシウム、ラクトース、デンプン、糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトール等が含まれる。例示的な液体経口賦形剤には、エタノール、グリセロール、水等が含まれる。デンプン、ポリビニルピロリドン（PVP）、デンプングリコール酸ナトリウム、微結晶性セルロース、及びアルギン酸は、例示的な崩壊剤である。結合剤には、デンプン及びゼラチンが含まれ得る。滑沢剤は、存在する場合、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクであり得る。所望の場合、錠剤は、消化管内での吸収を遅延させるための物質、例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートでコーティングされ得、または腸溶性コーティングでコーティングされ得る。

10

20

【0118】

経口投与のためのカプセルには、硬及び軟ゼラチンカプセルが含まれる。硬ゼラチンカプセルを調製するために、活性成分（複数可）は、固体、半固体、または液体希釈剤と混合され得る。軟ゼラチンカプセルは、活性成分を水、油、例えば、ピーナッツ油またはオリーブ油、液体パラフィン、短鎖脂肪酸のモノグリセリド及びジグリセリドの混合物、ポリエチレングリコール400、またはプロピレングリコールと混合することによって調製され得る。

【0119】

経口投与のための液体は、懸濁液、溶液、エマルション、またはシロップの形態であり得、または使用前の水または他の好適なビヒクルでの再構成のための乾燥生成物として凍結乾燥または提供され得る。そのような液体組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤、例えば、懸濁剤（例えば、ソルビトール、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル等）；非水性ビヒクル、例えば、油（例えば、アーモンド油または分画ココナッツ油）、プロピレングリコール、エチルアルコール、または水；防腐剤（例えば、メチルまたはプロピルp-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸）；湿潤剤、例えば、レシチン；及び、所望の場合、香味剤または着色剤を任意に含有し得る。

30

【0120】

本発明の組成物は、座剤として直腸投与のために製剤化され得る。静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、または皮下経路を含む非経口的使用のため、本開示の薬剤は、適切なpH及び等張性に緩衝された滅菌水溶液もしくは懸濁液中で、または非経口で許容可能な油中で提供され得る。好適な水性ビヒクルには、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウムが含まれる。そのような形態は、単位用量形態、例えば、アンプルもしくは使い捨て可能な注射デバイスで、複数用量形態、例えば、適切な用量が取り出され得るバイアルで、または注射可能な製剤を調製するために使用され得る固体形態もしくは事前濃縮物で提供され得る。例示的な注入用量範囲は、数分～数日の範囲の期間にわたって薬学的担体と混合された薬剤の約1～1000µg/kg/分の範囲である。

40

【0121】

鼻、吸入、または経口投与のため、本発明の薬学的組成物は、例えば、好適な担体も含

50

有するスプレー製剤を使用して投与され得る。

【0122】

局所用途のため、本開示の化合物は、クリームもしくは軟膏または局所投与に好適な同様のビヒクルとして製剤化され得る。局所投与のため、本発明の化合物は、ビヒクルに対して約0.1%～約10%の薬物の濃度で薬学的担体と混合され得る。本開示の薬剤を投与する別の態様は、経皮送達を達成するためにパッチ製剤を利用し得る。

【0123】

本明細書で使用される場合、「処置」または「処置すること」は、臨床的結果を含む有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。本開示の目的のため、有益なまたは所望の結果には、疾患、症状、もしくは病態の重症度を減少させることまたはその悪化を抑制すること、症状を軽減すること及び／または症状の程度を減弱させること及び／または病態に関連する症状の悪化を予防すること、疾患、症状、もしくは病態の進行を停止させること、疾患、症状、もしくは病態を緩和すること、疾患、障害、もしくは症状の退縮を引き起こすこと（重症度または陰性症状の頻度の観点から）、あるいは疾患もしくは病態の症状を停止させることが含まれるがこれらに限定されない。有益なまたは所望の結果はまた、疾患または病態の進行過程を減速、停止、または逆行させ得る。例えば、有益な効果には、早期段階（例えば、前駆段階または段階1、2もしくは3）から後期段階（例えば、段階4または5）までパーキンソン病の進行を減速させること、または前駆もしくは早期段階でパーキンソン病を停止させることが含まれ得る。

【0124】

本明細書で使用される場合、疾患または病態の進行を「遅延させること」は、疾患または病態の進行を延ばす、妨害する、減速させる、遅らせる、安定化する及び／または先送りすることを意味する。この遅延は、処置されている疾患及び／または個体の病歴に応じて、様々な長さの時間のものであり得る。当業者に明らかであるように、十分なまたは有意な遅延は、実際には、個体が疾患または病態を発症しないという点で予防を包含し得る。例えば、（例えば、前駆症状の個体）におけるパーキンソン病の進行を「遅延させる」方法は、その方法を使用しない場合と比較した場合、所与の時間枠における疾患進行の可能性を減少させる及び／または所与の時間枠における疾患の程度を減少させる方法である。

【0125】

用語「対象」は、そのような処置を必要とする哺乳動物患者、例えば、ヒトを指す。「対象」は、ヒトであり得、または、ネコ、イヌ、ウシ、ラット、マウス、ウマ、ウサギ、または他の飼育慣らされた哺乳動物であり得る。

【0126】

タンパク質凝集によって特性化される例示的な疾患には、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症（レビー小体病）、認知症を伴うパーキンソン病、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、進行性核上まひ（PSP）、及びニーマン・ピック病C型、ギラン・バレー症候群（GBS）、バレット食道、ならびに炎症性疾患、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性消化性潰瘍、炎症性腸疾患、結核、関節リウマチ、変形性関節症、慢性副鼻腔炎、肝炎（例えば、B型またはC型肝炎）、痛風、ループス、胸膜炎、湿疹、胃炎、乾癬、乾癬性関節炎、血管炎、喉頭炎、アレルギー反応、多発性硬化症、クローン病、外傷性脳損傷、CIDP（慢性炎症性脱髄性多発性神経炎）、脳卒中、虚血性心疾患、アトピー性皮膚炎、尋常性座瘡、酒さ、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、角膜創傷、角膜障害、角膜HSV、スターガルト病（若年性黄斑変性症）、加齢黄斑変性症、敗血症、糖尿病性創傷、単純ヘルペスウイルス、ならびに抗真菌、抗細菌、抗ウイルス及び抗腫瘍疾患または病態が含まれる。

【0127】

一態様では、本開示の化合物及び薬学的組成物は、TLR2タンパク質二量体の特異的に標的とする。よって、これらの化合物及び薬学的組成物は、他の天然タンパク質リガン

10

20

30

40

50

ドでの T L R 2 タンパク質の二量体化を予防する、逆行させる、減速させる、または阻害するために使用され得、そのような二量体化に関連するまたはそれによって引き起こされる神経性及び炎症性疾患を処置するために本開示の方法において使用される。いくつかの実施形態では、処置方法は、パーキンソン病、アルツハイマー病、レビー小体病、多系統萎縮症、アトピー性皮膚炎、外傷性脳損傷、または多発性硬化症を標的とする。本開示の化合物、組成物、及び方法はまた、タンパク質二量体化及び／またはミスフォールディングに続発する有害な作用、例えば、ニューロン細胞死を軽減するために使用される。別の態様では、本開示の化合物及び薬学的組成物は、T L R 9 の阻害剤である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物及び薬学的組成物は、中枢神経系 (C N S) 及び末梢障害を処置するために本開示の方法において使用され得る。いくつかの実施形態では、処置方法は、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ギラン・バレー症候群、脊髄損傷、多発性硬化症、複数の形態の組織損傷、慢性疼痛、または乾癬を標的とする。

10

#### 【0128】

いくつかの態様では、本開示の化合物、組成物、及び方法は、T L R 2 二量体化を阻害するために使用される。代替的な態様では、本開示の化合物、組成物、及び方法は、T L R 1 との、または T L R 6 との、またはその両方との T L R 2 二量体化を阻害するために使用される。

#### 【0129】

本開示の阻害方法では、「有効量」は、T L R 2 二量体化を減少させ、T L R 2 二量体化の進行を減速させ、または T L R 2 二量体化を逆行させるのに十分な量を意味する。二量体化の量を測定することは、慣用の分析方法、例えば、以下に記載されるものによって実施され得る。そのような調節は、インビトロアッセイを含む、多様な環境において有用である。そのような方法のいくつかの実施形態では、細胞は、神経細胞または H E K もしくは T H P 細胞である。

20

#### 【0130】

本開示による処置方法では、「有効量」は、そのような処置を必要としている対象における所望の治療的利益を通常もたらすのに十分な量または用量を意味する。本開示の化合物の有効量または用量は、慣用の要素、例えば、投与の様式もしくは経路または薬物送達、薬剤の薬物動態、感染症の重症度及び経過、対象の健康状態、病態、及び体重、ならびに処置医師の判断を考慮して、慣用の方法、例えば、モデリング、用量上昇、または臨床試験によって確認され得る。例示的な用量は、1日当たり対象の体重1キログラム当たり約  $1 \mu\text{g}$  ~  $2 \text{mg}$  の活性剤、例えば、約  $0.05 \sim 100 \text{mg} / \text{kg} / \text{日}$ 、または約  $1 \sim 35 \text{mg} / \text{kg} / \text{日}$ 、または約  $0.1 \sim 10 \text{mg} / \text{kg} / \text{日}$  の範囲である。代替的な実施形態では、例示的な用量は、1日当たり約  $1 \text{mg}$  ~ 約  $1 \text{g}$ 、または1日当たり約  $1 \sim 500$ 、 $1 \sim 250$ 、 $1 \sim 100$ 、 $1 \sim 50$ 、 $50 \sim 500$ 、または  $250 \sim 500 \text{mg}$  の範囲である。総投薬量は、単一または分割投薬量単位 (例えば、B I D、T I D、Q I D) で与えられ得る。

30

#### 【0131】

患者の疾患の改善が生じると、用量は、予防的または維持処置のために調整され得る。例えば、投薬量もしくは投与の頻度、またはその両方は、所望の治療的または予防的効果が維持されるレベルまで症状に応じて低減され得る。当然ながら、症状が適切なレベルまで緩和された場合、処置は停止され得る。しかしながら、患者は、症状の任意の再発により長期ベースで間欠的処置を必要とし得る。患者はまた、長期ベースで慢性処置を必要とし得る。

40

#### 【0132】

#### 薬物の組み合わせ

本明細書に記載の本発明の化合物は、神経変性障害の処置における1つ以上の追加の活性成分と組み合わせる薬学的組成物または方法において使用され得る。がん適用のためのさらに追加の活性成分には、他のがん治療剤またはがん化学療法剤の有害作用を軽減する薬剤が含まれる。そのような組み合わせは、有効性を増加させ、他の疾患症状を改善し、

50

1つ以上の副作用を減少させ、または本発明の化合物の必要用量を減少させるように作用し得る。追加の活性成分は、本開示の化合物とは別の薬学的組成物で投与され得、または本開示の化合物と共に単一の薬学的組成物に含まれ得る。追加の活性成分は、本開示の化合物の投与と同時に、その前に、またはその後に投与され得る。

#### 【0133】

組み合わせ薬剤には、疾患、障害、または症状に関連する別の標的に対して活性なものを含む、本明細書で論述される疾患、障害、病態、及び症状を処置する際に有効であることが知られているまたは発見されたものである追加の活性成分、例えば、限定されないが、a) タンパク質ミスフォールディングに対処する化合物（例えば、これらのタンパク質の生成を減少させる、それらのクリアランスを増加させるまたはそれらの凝集及び／または増殖を改変する薬物）；b) そのような障害の症状を処置する化合物（例えば、ドーパミン補充療法）；及びc) 相補的メカニズムによって神経保護剤として作用する薬物（例えば、オートファジーを標的とするもの、抗酸化剤であるもの、及び他のメカニズムによって作用するもの、例えば、アデノシンA2Aアンタゴニスト）が含まれる。

#### 【0134】

例えば、本開示の組成物及び製剤、ならびに処置方法は、他の薬物または医薬品、例えば、TLR2二量体化に関連するまたはそれによって引き起こされる神経性または炎症性疾患、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病（AD）、レビー小体病（LBD）及び多系統萎縮症（MSA）、または関連する症状もしくは病態を処置するために有用であり、またはそれを緩和する他の活性剤をさらに含み得る。例えば、本開示の薬学的組成物は、そのような活性剤の1つ以上を追加的に含み得、処置方法は、有効量のそのような活性剤の1つ以上を投与することを追加的に含み得る。所定の実施形態では、追加の活性剤は、抗生物質（例えば、抗細菌または静菌性ペプチドまたはタンパク質）、例えば、グラム陽性または陰性細菌に対して有効なもの、流体、サイトカイン、免疫調節剤、抗炎症剤、補体活性化剤、例えば、コラーゲン様ドメインまたはフィブリノゲン様ドメイン（例えば、フィコリン）、炭水化物-結合ドメイン等を含むペプチドまたはタンパク質及びそれらの組み合わせであり得る。追加の活性剤には、ドーパミン療法薬物、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤、モノミンオキシダーゼ阻害剤、認知向上剤（例えば、アセチルコリンステラーゼ阻害剤またはメマンチン）、アデノシン2A受容体アンタゴニスト、ベーターセクレターゼ阻害剤、またはガンマーセクレターゼ阻害剤を含むそのような組成物及び方法において有用なものが含まれる。特定の実施形態では、本開示の少なくとも1つの化合物は、薬学的組成物または処置方法において、タクリン（Cognex）、ドネペジル（Aricept）、リバスチグミン（Exelon）、ガラントミン（Reminyl）、フィゾスチグミン、ネオスチグミン、Icopezil（CP-118954、5、7-ジヒドロ-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ-[4,5-f]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-オンマレエート）、ER-127528（4-[（5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン）-2-イル]メチル-1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン塩酸塩）、ザナペジル（TAK-147；3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンザゼピン-8-イル)-1-プロパンフマル酸塩）、Metrifonate（T-588；（-）-R-アルファ-[[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-5-メタノール塩酸塩）、FK-960（N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド-水和物）、TCH-346（N-メチル-N-2-ピロピニルジベンズ[b,f]オキセピン-10-メタンアミン）、SDZ-220-581（（S）-アルファ-アミノ-5-(ホスホノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-プロピオン酸）、メマンチン（Namenda/Exiba）及び1,3,3,5,5-ペンタメチルシクロヘキサン-1-アミン（Neramexane）、タレンフルビル（Flurizan）、トラミプロセート（Alzheimed）、クリオキノール、PBT-2（8-ヒドロキシキノロン誘導体）、1-(2-(2-ナフチル)エチル)-4-(3

ートリフルオロメチルフェニル) - l、2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、Hup er z i n e A、ポサチレリン、リュープロリドまたはその誘導体、イスプロニクリン、(3-アミノプロピル)(n-ブチル)ホスフィン酸(SGS-742)、N-メチル-5-(3-(5-イソプロポキシピリジニル))-4-ペンタン-2-アミン(イスプロニクリン)、1-デカンアミニウム、N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-N-メチル-N-オクチル、内塩(zet-1)、サリチレート、アスピリン、アモキシプリン、ベノリラート、コリンマグネシウムサリチレート、ジフルニサル、ファイスラミン、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、サリチルサリチレート、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、ブロムフェナク、エトドラク、インドメタシン、ナブメトン、スリンダク、トルメチン、イブプロフェン、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、ナブロキセン、チアプロフェン酸、スプロフェン、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フェニルブタゾン、アザプロパゾン、メタミゾール、オキシフェンブタゾン、スルフィンプラゾン、ピロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、テノキシカム、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ニメスリド、アリールアルカン酸、2-アリールプロピオン酸(プロフェン)、N-アリーリアントラニル酸(フェナム酸)、ピラゾリジン誘導体、オキシカム、COX-2阻害剤、スルホナニリド、必須脂肪酸、及びM i n o z a c (2-(4-(4-メチル-6-フェニルピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン二塩酸塩水和物)、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される1つ以上の薬物と組み合わせられ得る。

10

20

#### 【0135】

##### 使用方法

本明細書における化合物及び薬学的組成物は、個体における疾患または病態を処置または予防するために使用され得る。いくつかの実施形態では、TLR2またはTLR2ヘテロ二量体化に関連する疾患または病態を処置する方法であって、それを必要とする個体に、式(I)の化合物、もしくは表1の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、TLR2またはTLR2ヘテロ二量体化に関連する疾患または病態を処置する方法であって、治療的有効量の本明細書に記載される少なくとも1つの化学的実体を対象に投与することを含む、方法が提供される。

30

#### 【0136】

いくつかの実施形態では、TLR2またはTLR2ヘテロ二量体化に関連する疾患または病態の処置において使用するための、式(I)の1つ以上の化合物、もしくは表1の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩を含有する組成物が提供される。いくつかの実施形態では、TLR2またはTLR2ヘテロ二量体化に関連する疾患または病態の処置において使用するための本明細書に記載される少なくとも1つの化学的実体を含有する組成物が提供される。

#### 【0137】

また、本明細書では、TLR2またはTLR2ヘテロ二量体化に関連する疾患または病態の処置のための医薬の製造における、式(I)の化合物、もしくは表1の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。いくつかの実施形態では、TLR2またはTLR2ヘテロ二量体化に関連する疾患または病態の処置のための医薬の製造における本明細書に記載される少なくとも1つの化学的実体の使用が提供される。

40

#### 【0138】

いくつかの実施形態では、疾患または病態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症(レビー小体病)、認知症を伴うパーキンソン病、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、進行性核上まひ(PSP)、ニーマン・ピック病C型、ギラン・バレー症候群(GBS)、バレット食道、炎症性疾患、喘

50

息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性消化性潰瘍、炎症性腸疾患、結核、関節リウマチ、変形性関節症、慢性副鼻腔炎、肝炎、B型肝炎、C型肝炎、痛風、ループス、胸膜炎、湿疹、胃炎、乾癬、乾癬性関節炎、血管炎、喉頭炎、アレルギー反応、多発性硬化症、クローン病、外傷性脳損傷、CIPD（慢性炎症性脱髄性多発性神経炎）、脳卒中、虚血性心疾患、アトピー性皮膚炎、尋常性座瘡、酒さ、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、角膜創傷、角膜障害、角膜HSV、スターガルト病（若年性黄斑変性症）、加齢黄斑変性症、敗血症、糖尿病性創傷、単純ヘルペスウイルス、ならびに抗真菌、抗細菌、抗ウイルス及び抗腫瘍疾患または病態から選択される。いくつかの実施形態では、疾患または病態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症（レビー小体病）、認知症を伴うパーキンソン病、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性消化性潰瘍、結核、関節リウマチ、慢性副鼻腔炎、肝炎、B型肝炎、C型肝炎、痛風、ループス、胸膜炎、湿疹、胃炎、乾癬、乾癬性関節炎、血管炎、喉頭炎、アレルギー反応、多発性硬化症、クローン病、及び外傷性脳損傷から選択される。

10

#### 【0139】

また、細胞におけるTLR2のヘテロ二量体化を妨害する、または細胞におけるTLR2ヘテロ二量体化を調節する、予防する、減速させる、逆行させる、もしくは阻害するための方法であって、細胞を有効量の式（I）の少なくとも1つの化合物、もしくは表1の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、細胞におけるTLR2のヘテロ二量体化を妨害する、または細胞におけるTLR2ヘテロ二量体化を調節する、予防する、減速させる、逆行させる、もしくは阻害するための方法であって、細胞を有効量の本明細書に記載される少なくとも1つの化学的実体と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、細胞におけるTLR2活性化を阻害する方法であって、細胞を有効量の式（I）の少なくとも1つ化合物、もしくは表1の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩、あるいは前述のもののいずれかを含む薬学的組成物と接触させることを含み、接触は、インビトロ、エキスピボ、またはインピボである、方法が提供される。

20

#### 【0140】

また、本明細書では、細胞におけるTLR2のヘテロ二量体化を妨害する、または細胞におけるTLR2ヘテロ二量体化を調節する、予防する、減速させる、逆行させる、もしくは阻害する際に使用するための、式（I）の1つ以上の化合物、もしくは表1の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩を含有する組成物が提供される。いくつかの実施形態では、細胞におけるTLR2のヘテロ二量体化を妨害する、または細胞におけるTLR2ヘテロ二量体化を調節する、予防する、減速させる、逆行させる、もしくは阻害する際に使用するための本明細書に記載される少なくとも1つの化学的実体を含有する組成物が提供される。

30

#### 【0141】

また、本明細書では、TLR2のヘテロ二量体化を妨害する、またはTLR2ヘテロ二量体化を調節する、予防する、減速させる、逆行させる、もしくは阻害するための医薬の製造における、本明細書に記載される少なくとも1つの化学的実体、例えば、式（I）の化合物、もしくは表1の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

40

#### 【0142】

いくつかの実施形態では、TLR9の阻害に関連する疾患または病態を処置する方法であって、それを必要とする個体に、式（I）の化合物、もしくは表1の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、方法が提供される。

#### 【0143】

いくつかの実施形態では、TLR9の阻害に関連する疾患または病態の処置において使

50

用するための、式（Ⅰ）の１つ以上の化合物、もしくは表１の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩を含有する組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＴＬＲ９の阻害に関連する疾患または病態の処置において使用するための本明細書に記載される少なくとも１つの化学的実体を含有する組成物が提供される。

【０１４４】

また、本明細書では、ＴＬＲ９の阻害に関連する疾患または病態の処置のための医薬の製造における、式（Ⅰ）の化合物、もしくは表１の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。いくつかの実施形態では、ＴＬＲ９の阻害に関連する疾患または病態の処置のための医薬の製造における本明細書に記載される少なくとも１つの化学的実体の使用が提供される。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、疾患または病態は、中枢神経系（ＣＮＳ）または末梢障害である。いくつかの実施形態では、疾患または病態は、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ギラン・バレー症候群、脊髄損傷、多発性硬化症、複数の形態の組織損傷、慢性疼痛、または乾癬である。

【０１４６】

また、細胞におけるＴＬＲ９を阻害する方法であって、細胞を有効量の式（Ⅰ）の少なくとも１つの化合物、もしくは表１の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、細胞におけるＴＬＲ９を阻害するための方法であって、細胞を有効量の本明細書に記載される少なくとも１つの化学的実体と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、細胞におけるＴＬＲ９活性化を阻害する方法であって、細胞を有効量の式（Ⅰ）の少なくとも１つ化合物、もしくは表１の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩、あるいは前述のもののいずれかを含有する薬学的組成物と接触させることを含む、接触は、インビトロ、エクスピボ、またはインビボである、方法が提供される。

【０１４７】

また、本明細書では、細胞におけるＴＬＲ９を阻害する際に使用するための、式（Ⅰ）の１つ以上の化合物、もしくは表１の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩を含有する組成物が提供される。いくつかの実施形態では、細胞におけるＴＬＲ９を阻害する際に使用するための本明細書に記載される少なくとも１つの化学的実体を含有する組成物が提供される。

【０１４８】

また、本明細書では、ＴＬＲ９を阻害するための医薬の製造における、本明細書に記載される少なくとも１つの化学的実体、例えば、式（Ⅰ）の化合物、もしくは表１の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物、もしくは表１の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩は、ＴＬＲ２及びＴＬＲ９の両方を阻害する。いくつかの実施形態では、ＴＬＲ２またはＴＬＲ２ヘテロ二量体化及び／またはＴＬＲ９の阻害に関連する疾患または病態を処置する方法であって、式（Ⅰ）の化合物、もしくは表１の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩をそれを必要とする個体に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、ＴＬＲ２またはＴＬＲ２ヘテロ二量体化及び／またはＴＬＲ９の阻害に関連する疾患または病態を処置する方法であって、治療的有效量の本明細書に記載される少なくとも１つの化学的実体を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、TLR2、TLR2ヘテロ二量体化及び／またはTLR9の阻害に関連する疾患または病態の処置において使用するための、式(I)の1つ以上の化合物、もしくは表1の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩を含有する組成物が提供される。いくつかの実施形態では、TLR2、TLR2ヘテロ二量体化及び／またはTLR9の阻害に関連する疾患または病態の処置において使用するための本明細書に記載される少なくとも1つの化学的実体を含有する組成物が提供される。

#### 【0151】

また、本明細書では、TLR2、TLR2ヘテロ二量体化及び／またはTLR9の阻害に関連する疾患または病態の処置のための医薬の製造における、式(I)の化合物、もしくは表1の化合物、またはその互変異性体、あるいは前述のもののいずれかの薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。いくつかの実施形態では、TLR2、TLR2ヘテロ二量体化及び／またはTLR9の阻害に関連する疾患または病態の処置のための医薬の製造における本明細書に記載される少なくとも1つの化学的実体の使用が提供される。

10

#### 【0152】

##### キット

また、本明細書で提供される化合物または薬学的組成物のいずれかを含有する製造品及びキットが提供される。製造品は、ラベルを有する容器を含み得る。好適な容器には、例えば、ボトル、バイアル、及び試験管が含まれる。容器は、多様な物質、例えば、ガラスまたはプラスチックから形成され得る。容器は、本明細書で提供される薬学的組成物を保持し得る。容器上のラベルは、薬学的組成物が本明細書に記載の病態を予防、処置または抑制するために使用されることを示し得、また、インビボまたはインビトロのいずれかの使用のための指示を示し得る。

20

#### 【0153】

一態様では、本明細書では、本明細書に記載の化合物または組成物及び使用のための指示書を含有するキットが提供される。キットは、TLR2またはTLR2ヘテロ二量体化に関連する疾患または病態の処置の際にそれを必要とする個体において使用するための指示書及び／またはTLR9の阻害に関連する疾患または病態の処置の際にそれを必要とする個体において使用するための指示書を含有し得る。キットは、化合物または組成物の投与において使用され得る任意の材料または装置、例えば、バイアル、シリンジ、またはIVバッグを追加的に含有し得る。キットはまた、滅菌包装を含有し得る。

30

#### 【0154】

##### 一般的合成方法

本開示の化合物は、以下で、より具体的には後の実施例において一般的に記載される多数のプロセス（例えば、以下の実施例において提供されるスキーム）によって調製され得る。以下のプロセスの説明において、記号は、示された式において使用される場合、本明細書における式に関して上述した基を表すために理解されたい。

#### 【0155】

化合物の特定のエナンチオマーを得ることが所望される場合、これは、エナンチオマーを分離または分割するための任意の好適な従来の手順を使用してエナンチオマーの対応する混合物から達成され得る。よって、例えば、ジアステレオマー誘導体は、エナンチオマーの混合物、例えば、ラセミ体、及び適切なキラル化合物の反応によって生成され得る。次いでジアステレオマーは、任意の簡便な手段、例えば、結晶化によって分離され、所望のエナンチオマーが回収され得る。別の分割プロセスでは、ラセミ体がキラル高速液体クロマトグラフィーを使用して分離され得る。代替的には、所望の場合、特定のエナンチオマーは、記載されるプロセスのうちの1つにおいて適切なキラル中間体を使用することによって得られ得る。

40

#### 【0156】

化合物の特定の異性体を得ることまたはそうでなければ反応の生成物を精製することが所望される場合、クロマトグラフィー、再結晶化及び他の従来の分離手順も中間体または

50

最終生成物と使用され得る。

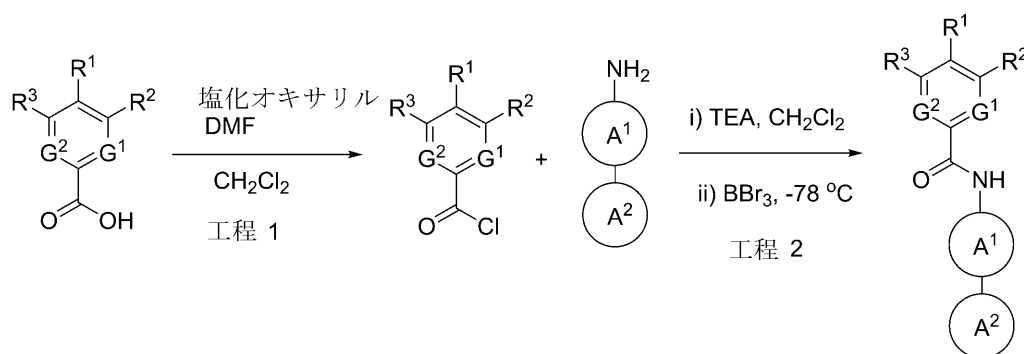
【0157】

本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容可能な塩の溶媒和物も企図される。溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒を含有し、しばしば結晶化のプロセス中に形成される。水和物は、溶媒が水である場合に形成され、またはアルコールは、溶媒がアルコールである場合に形成される。

【0158】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、スキーム1に従って合成され得る。スキーム1.

10



20

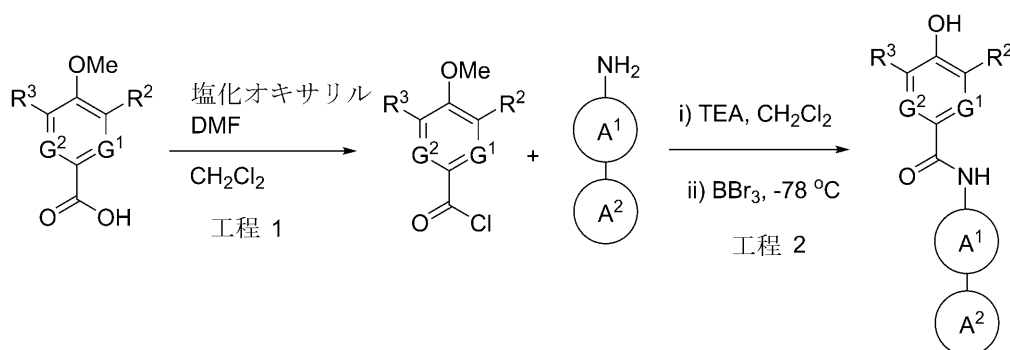
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $A^1$ 、及び $A^2$ は、式（I）について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

【0159】

前述のスキーム1のいくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、スキーム1-1に従って合成され得る。

スキーム1-1.

30



40

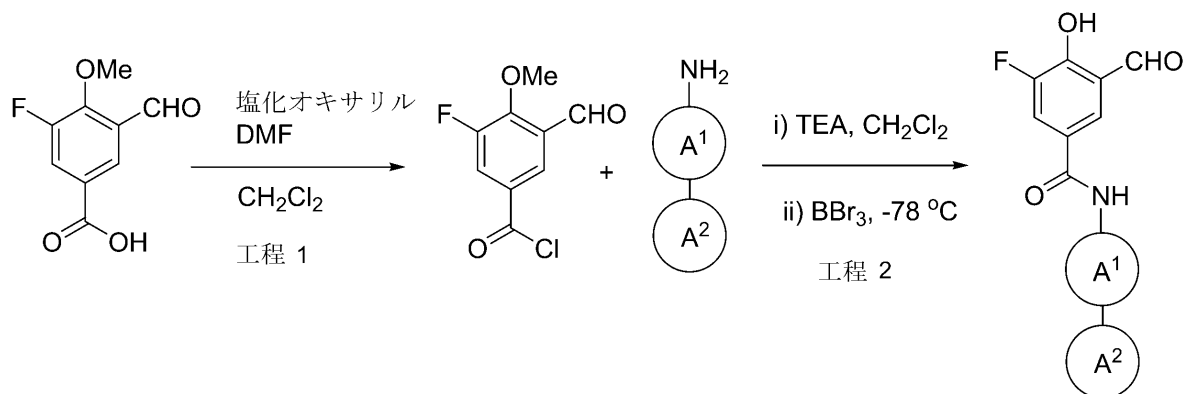
$R^2$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $A^1$ 、及び $A^2$ は、式（I）について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

【0160】

前述のスキーム1のいくつかの変型では、式（I）の化合物は、スキーム1-2に従って合成され得る。

スキーム1-2.

50



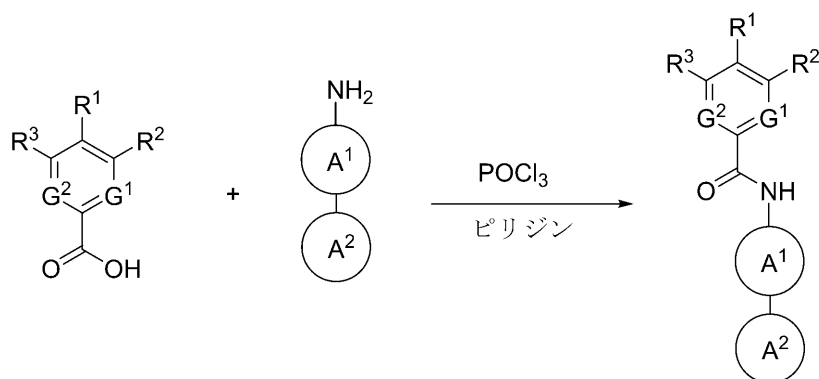
10

$A^1$  は、置換されていてもよい 5 員ヘテロアリールであり、 $A^2$  は、置換されていてもよい 6 員ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいフェニルである。

【0161】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、スキーム 2 に従って合成され得る。  
スキーム 2 .

20



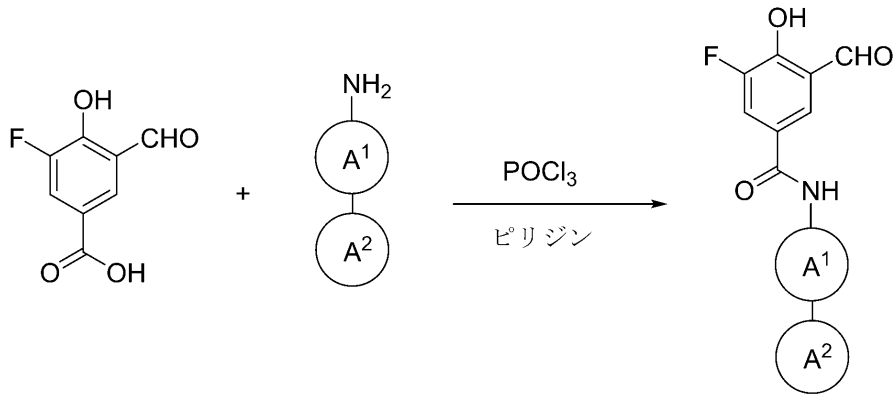
30

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $A^1$ 、及び  $A^2$  は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

【0162】

前述のスキーム 2 のいくつかの変型では、式 (I) の化合物は、スキーム 2-1 に従って合成され得る。  
スキーム 2-1 .

40



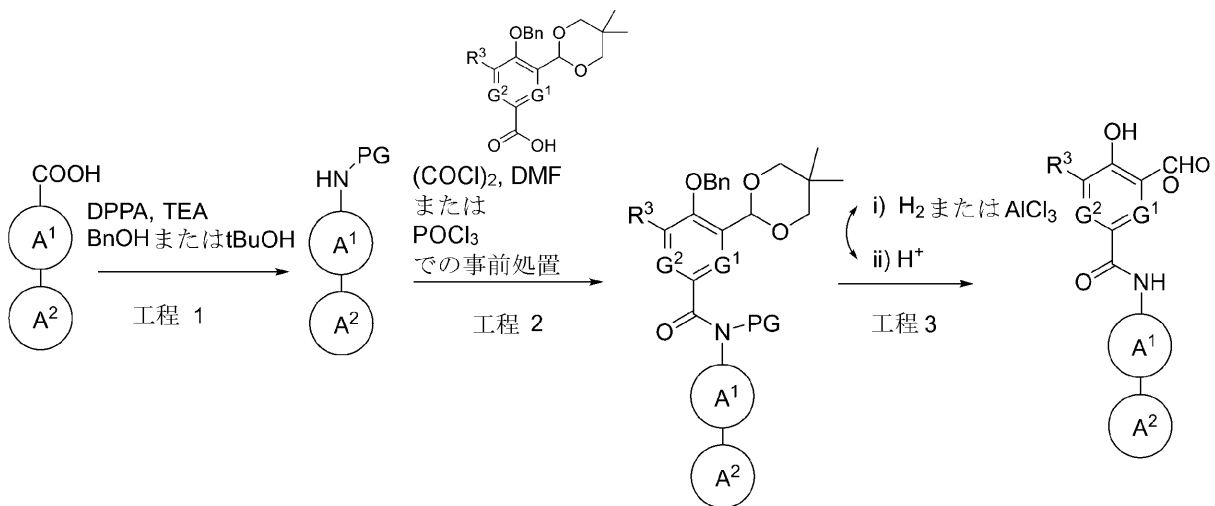
10

$A^1$  は、置換されていてもよい 5 員ヘテロアリールであり、 $A^2$  は、置換されていてもよい 6 員ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいフェニルである。

【0163】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、スキーム 3 に従って合成され得る。  
スキーム 3 .

20



30

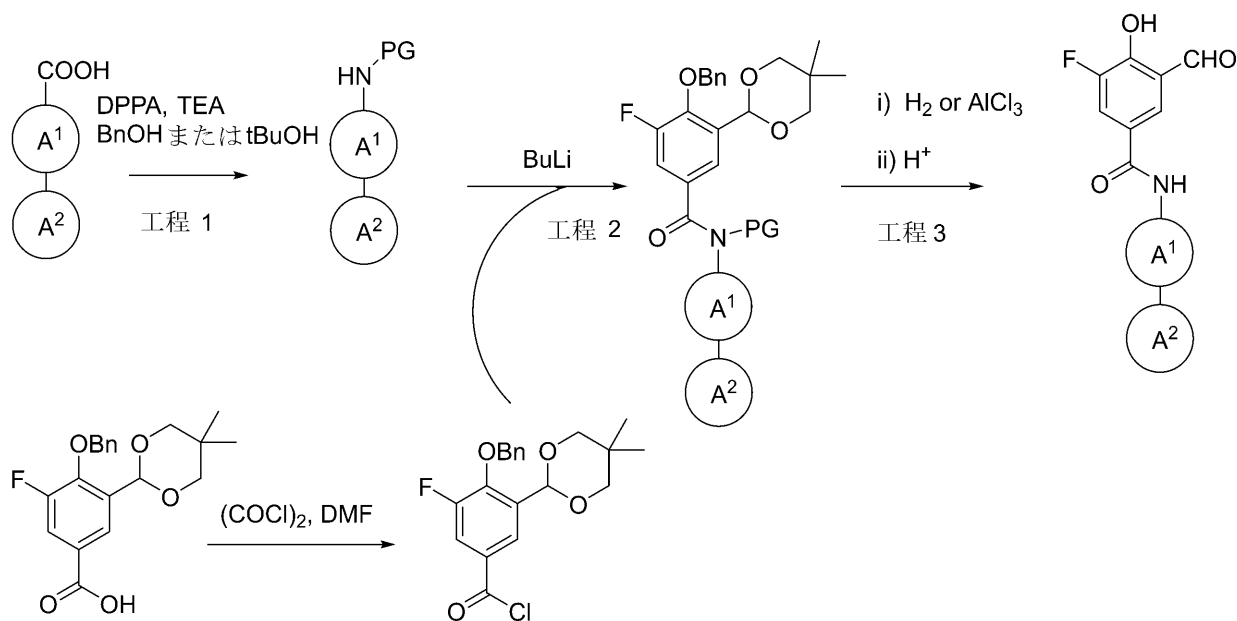
$R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $A^1$ 、及び  $A^2$  は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型であり；PG は、Boc (C(O)OtBu) または CBZ (C(O)OBn) である。

40

【0164】

前述のスキーム 3 のいくつかの変型では、式 (I) の化合物は、スキーム 3-1 に従って合成され得る。  
スキーム 3-1 .

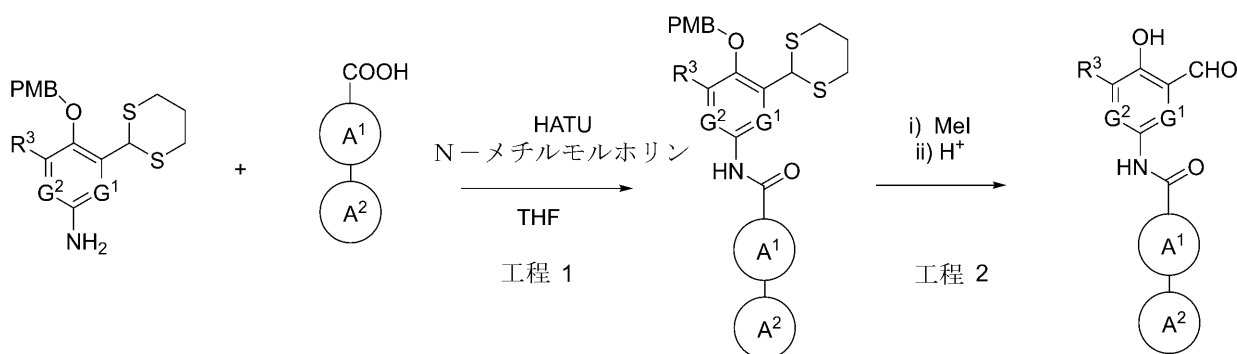
50



A<sup>1</sup>は、置換されていてもよい5員ヘテロアリアルであり、A<sup>2</sup>は、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいアリールである。

【0165】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、スキーム4に従って合成され得る。  
スキーム4。



R<sup>3</sup>、G<sup>1</sup>、G<sup>2</sup>、A<sup>1</sup>、及びA<sup>2</sup>は、式(I)について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

【0166】

前述のスキーム4のいくつかの変型では、式(I)の化合物は、スキーム4-1に従って合成され得る。  
スキーム4-1。



**【 0 1 6 7 】**

20

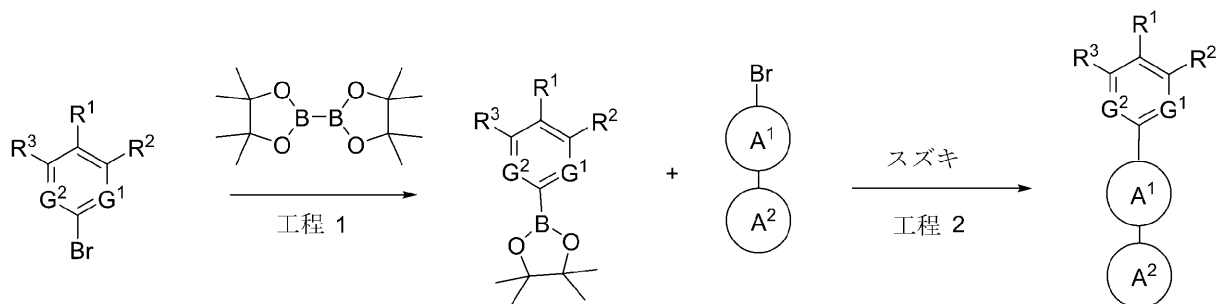
**【 0 1 6 8 】**

30

40

**【 0 1 6 9 】**

50



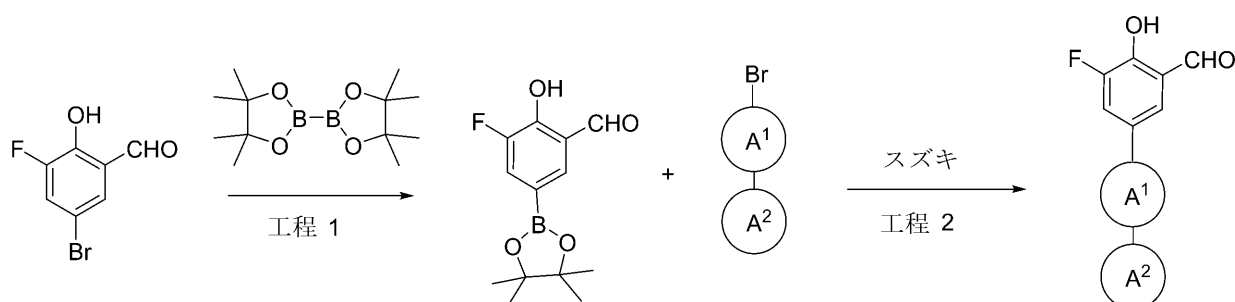
10

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $A^1$ 、及び $A^2$ は、式（I）について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

【0170】

前述のスキーム6のいくつかの変型では、式（I）の化合物は、スキーム6-1に従って合成され得る。

スキーム6-1.



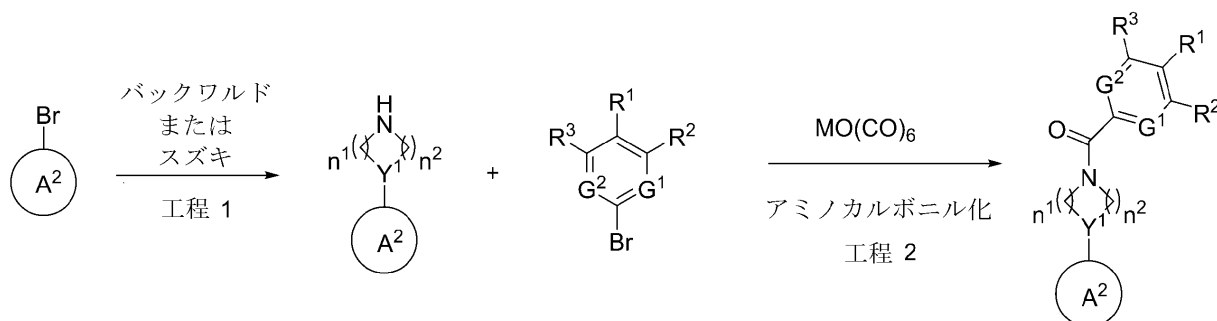
20

$A^1$ は、置換されていてもよい5員ヘテロアリアルであり、 $A^2$ は、置換されていてもよい6員ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいフェニルである。

30

【0171】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、スキーム7aに従って合成され得る。  
スキーム7a.



40

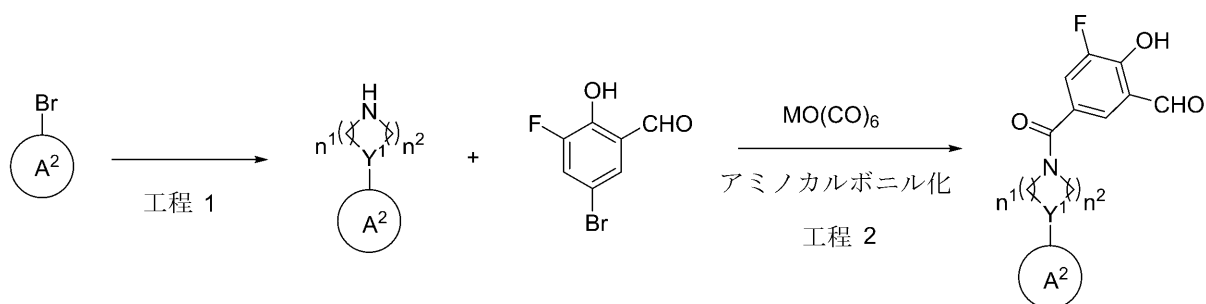
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、及び $A^2$ は、式（I）について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型であり； $Y^1$ は、CHまたはNであり； $n^1$ 及び $n^2$ は、それぞれ独立して、1または2である。

【0172】

前述のスキーム7aのいくつかの変型では、式（I）の化合物は、スキーム7a-1に従って合成され得る。

50

## スキーム 7 a - 1 .



10

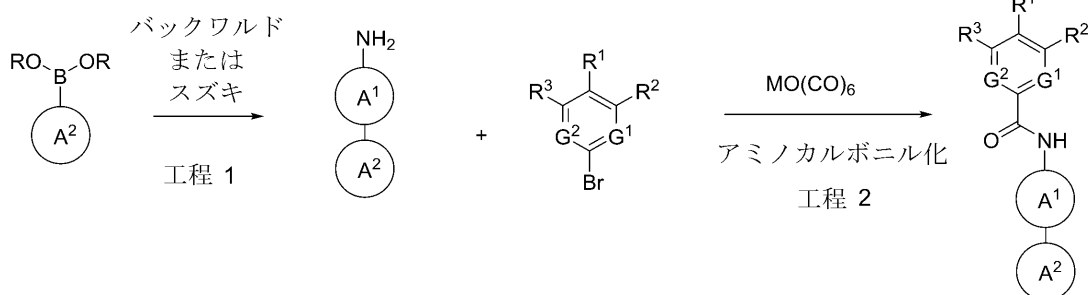
$\text{A}^2$  は、置換されていてもよいフェニルであり； $\text{Y}^1$  は、C または N であり； $n^1$  及び  $n^2$  は、それぞれ独立して、1 または 2 である。

【0173】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、スキーム 7 b に従って合成され得る。

スキーム 7 b .

20



30

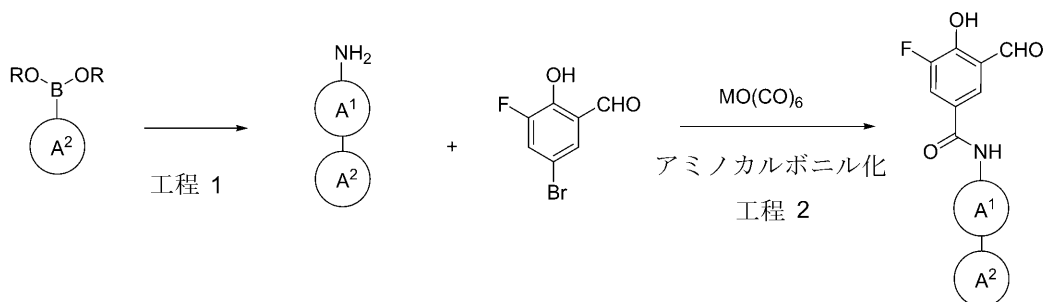
$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{G}^1$ 、 $\text{G}^2$ 、 $\text{A}^1$  及び  $\text{A}^2$  は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

【0174】

前述のスキーム 7 b のいくつかの変型では、式 (I) の化合物は、スキーム 7 b - 1 に従って合成され得る。

スキーム 7 b - 1 .

40



$\text{A}^1$  及び  $\text{A}^2$  は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述さ

50

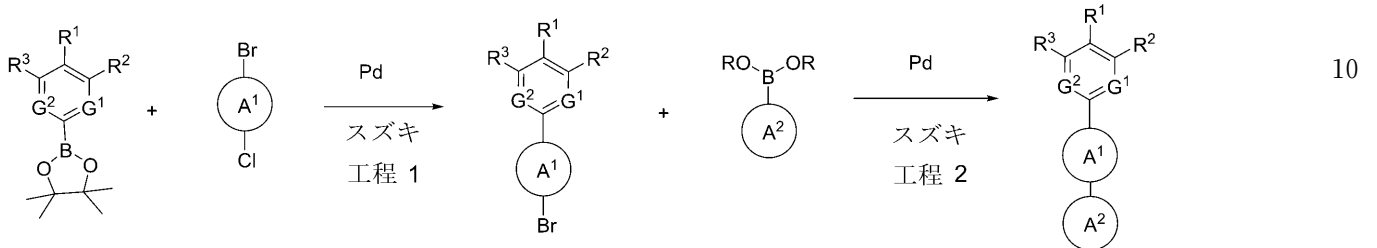
れたその任意の変型である。

【0175】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、スキーム8に従って合成され得る。

【0176】

スキーム8．

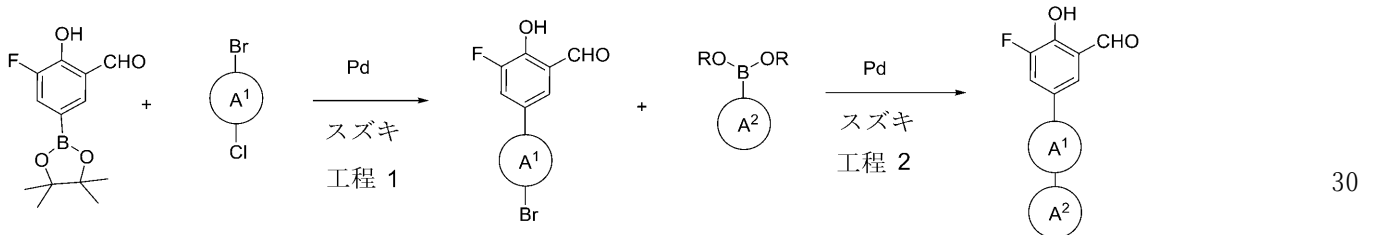


$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $A^1$ 、及び $A^2$ は、式（I）について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

【0177】

前述のスキーム8のいくつかの変型では、式（I）の化合物は、スキーム8-1に従って合成され得る。

スキーム8-1．



$A^1$ は、置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり； $A^2$ は、置換されていてもよい6員ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいフェニルである。

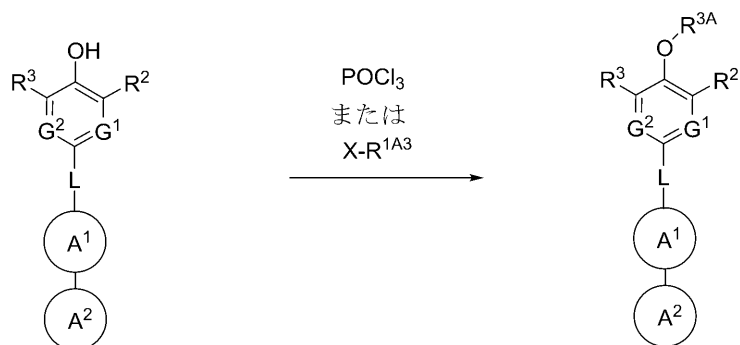
【0178】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、スキーム9に従って合成され得る。

スキーム9．

40

50

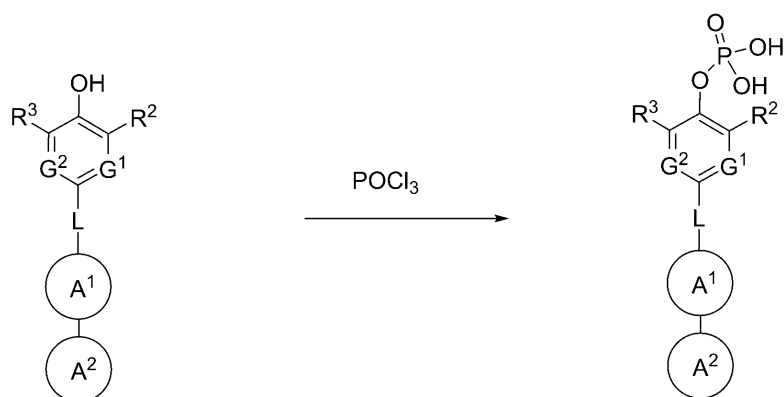


10

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $L$ 、 $A^1$ 、及び $A^2$ は、式(I)について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型であり； $X$ は、フルオロ、ブロモ、クロロ、 $-SMe$ 、トリフルオロメタンスルホネート（または $-OTf$ ）であり； $R^{1A3}$ は、置換されていてもよいヘテロアリール、 $-PO_3H_2$ 、 $-P(O)H(OC_{1\sim6}アルキル)$ 、または $-P(O)(OC_{1\sim6}アルキル)(OC_{1\sim6}アルキル)$ である。  
【0179】

20

前述のスキーム9のいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、スキーム9-1に従って合成され得る。  
スキーム9-1.



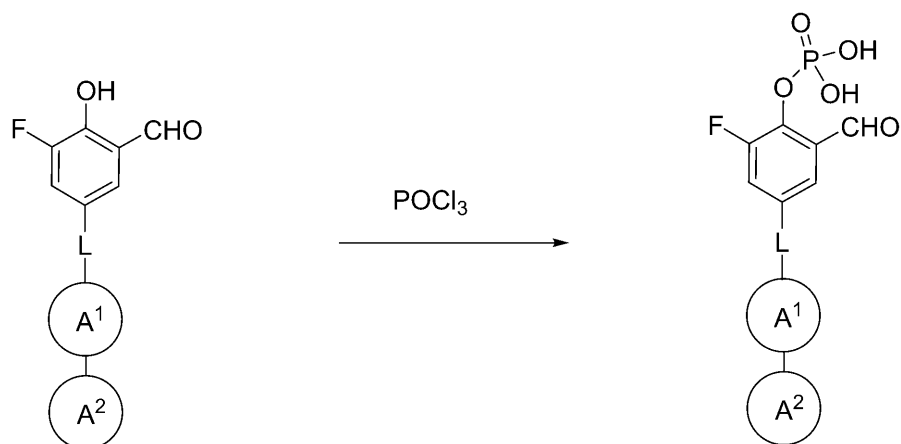
30

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $L$ 、 $A^1$ 、及び $A^2$ は、式(I)について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。  
【0180】

40

前述のスキーム9のいくつかの変型では、式(I)の化合物は、スキーム9-2に従って合成され得る。  
スキーム9-2.

50



10

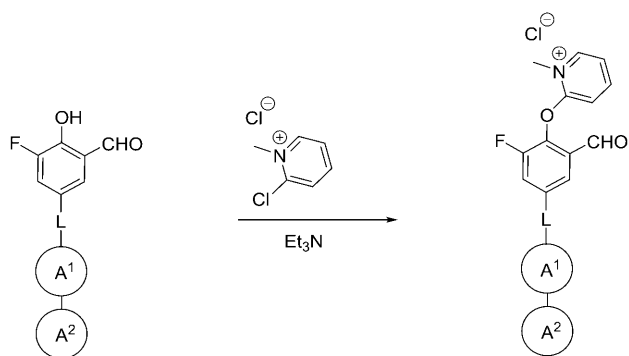
L は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型であり； A<sup>1</sup> は、置換されていてもよい 5 員ヘテロアリールであり； A<sup>2</sup> は、置換されていてもよい 6 員ヘテロシクリルまたはフェニルである。

20

【0181】

前述のスキーム 9 のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、スキーム 9-3 に従って合成され得る。

スキーム 9-3 .



30

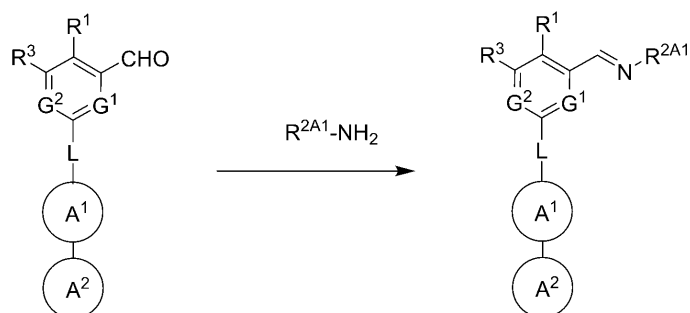
L、A<sup>1</sup>、及び A<sup>2</sup> は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

40

【0182】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、スキーム 10 に従って合成され得る。スキーム 10 .

50



10

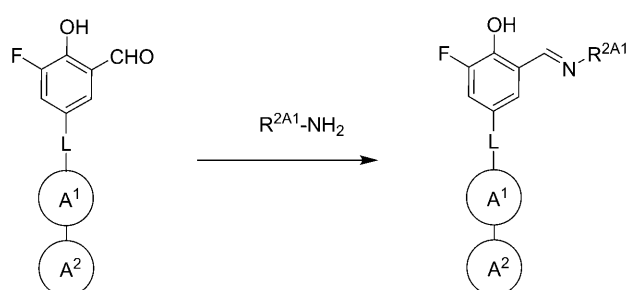
$R^1$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $L$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、及び  $R^{2A1}$  は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

【0183】

前述のスキーム 10 のいくつかの変型では、式 (I) の化合物は、スキーム 10-1 に従って合成され得る。

スキーム 10-1 .

20



30

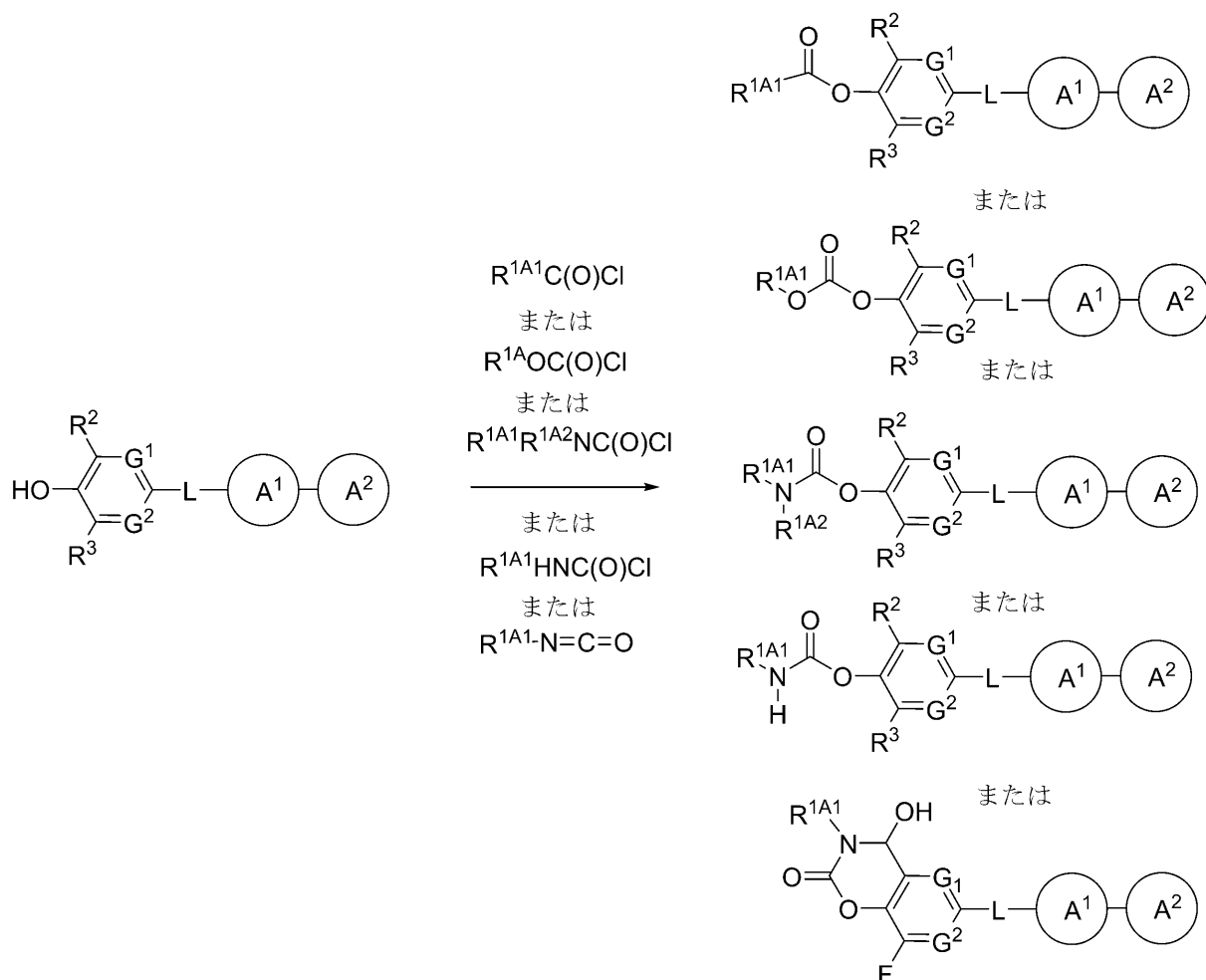
$L$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、及び  $R^{2A1}$  は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

【0184】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、スキーム 11 に従って合成され得る。  
スキーム 11 .

40

50



10

20

30

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $L$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^{1A1}$ 、及び $R^{1A2}$ は、式(I)について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

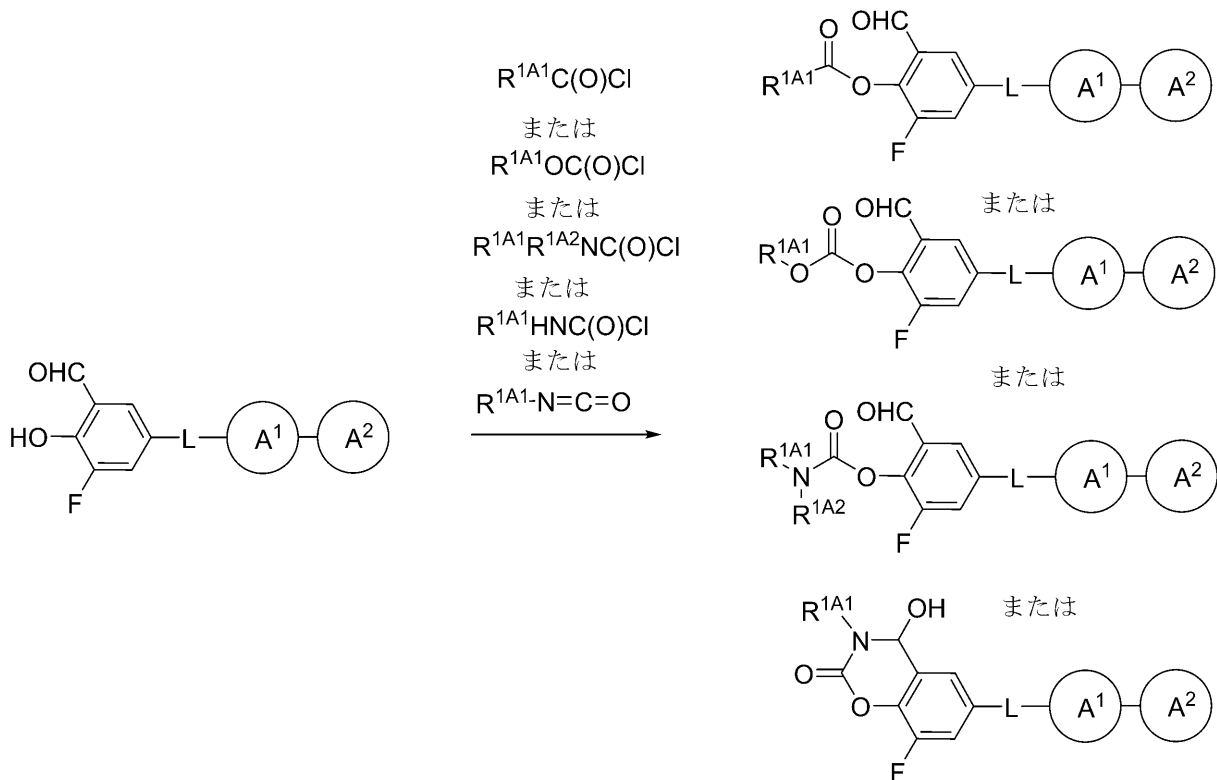
【0185】

前述のスキーム11のいくつかの変型では、式(I)の化合物は、スキーム11-1に従って合成され得る。

スキーム11-1.

40

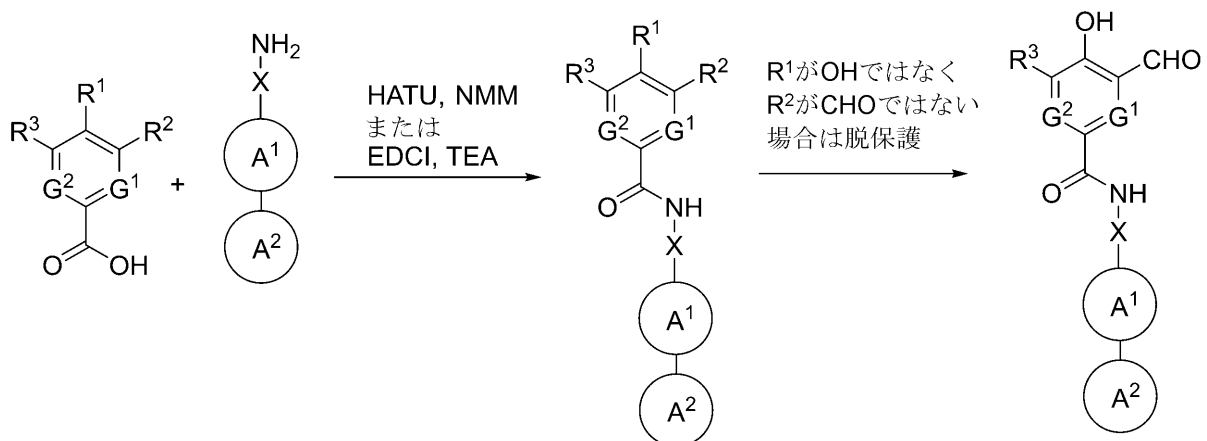
50



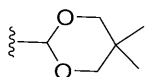
L、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、R<sup>1A1</sup>、及びR<sup>1A2</sup>は、式（I）について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

【0186】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、スキーム12に従って合成され得る。スキーム12。



R<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、G<sup>1</sup>、及びG<sup>2</sup>は、式（I）について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型であり；R<sup>1</sup>は、-OH、-O（p-メトキシベンジル）（-OPMBと同じ）、-O（ベンジル）（-OBnと同じ）、または-O（メチル）（-OMeと同じ）であり；R<sup>2</sup>は、-CHOまたは



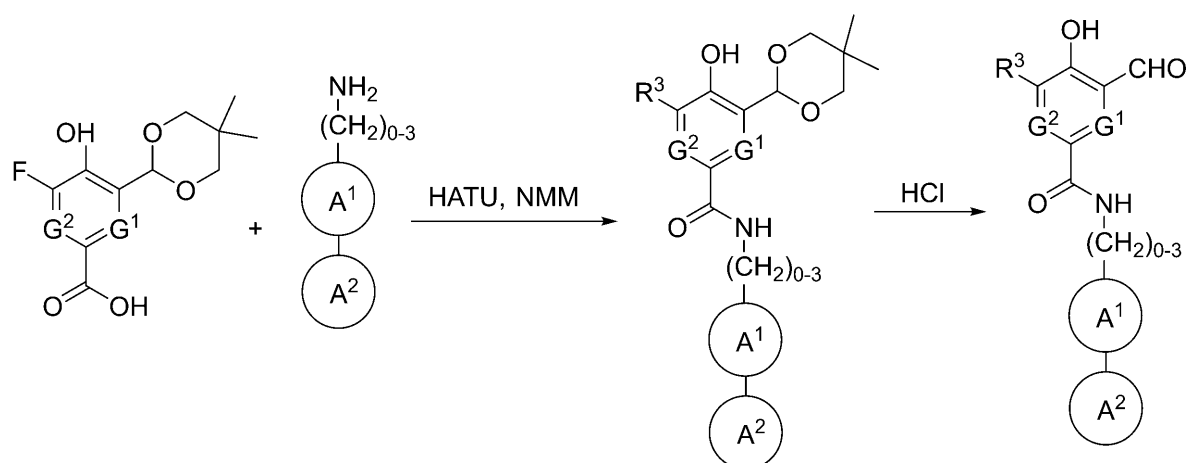
であり；Xは、結合、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-^*$ 、または $-(CH_2)_{1\sim3}-$ である。

【0187】

前述のスキーム12のいくつかの変型では、式(I)の化合物は、スキーム12-1に従って合成され得る。

スキーム12-1.

10



20

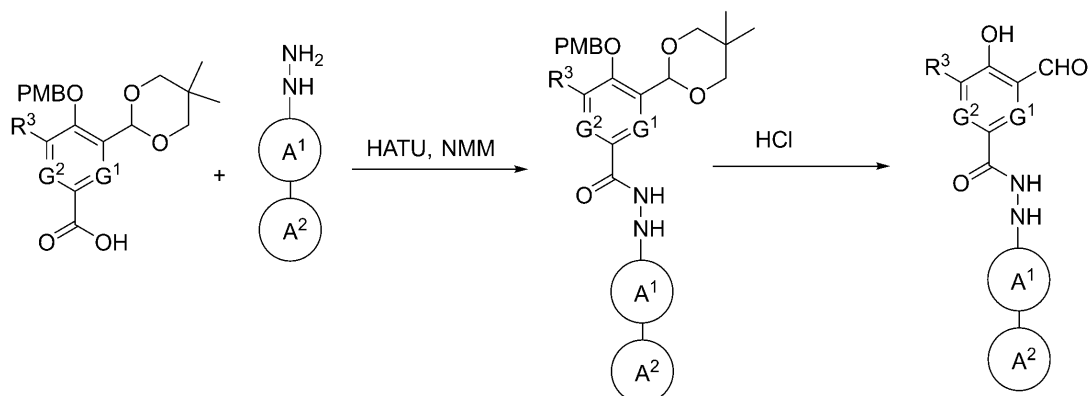
$G^1$ 、 $G^2$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、及び $R^3$ は、式(I)について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

30

【0188】

前述のスキーム12のいくつかの変型では、式(I)の化合物は、スキーム12-2に従って合成され得る。

スキーム12-2.



40

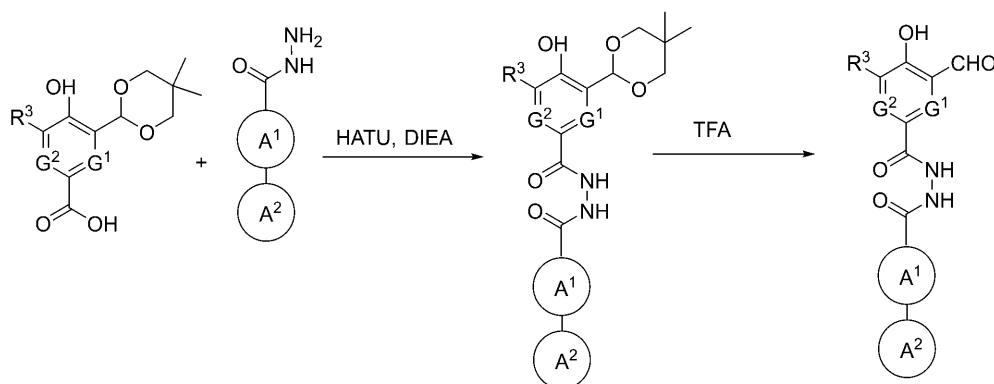
50

$G^1$ 、 $G^2$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、及び  $R^3$  は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

【0189】

前述のスキーム 12 のいくつかの変型では、式 (I) の化合物は、スキーム 12-3 に従って合成され得る。

スキーム 12-3.

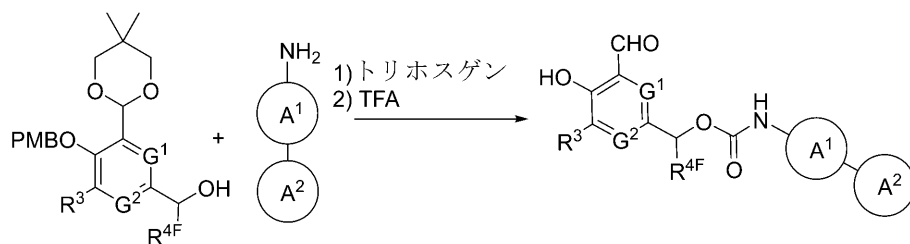


10

20

$G^1$ 、 $G^2$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、及び  $R^3$  は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

スキーム 13.



30

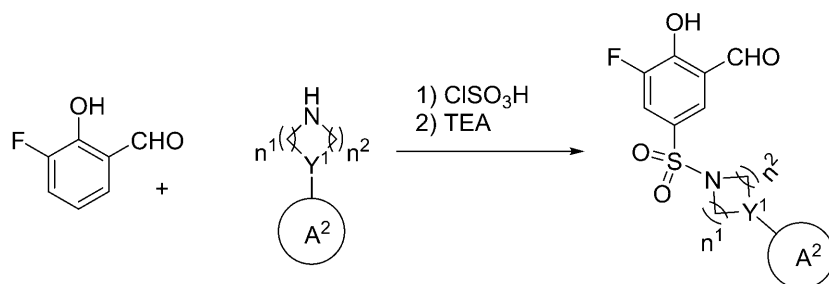
$R^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $G^1$ 、及び  $G^2$  は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型であり； $R^{4F}$  は、H、 $C_1 \sim 6$  アルキル、または  $C_1 \sim 6$  ハロアルキルである。

【0190】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、スキーム 14 に従って合成され得る。  
スキーム 14.

40

50

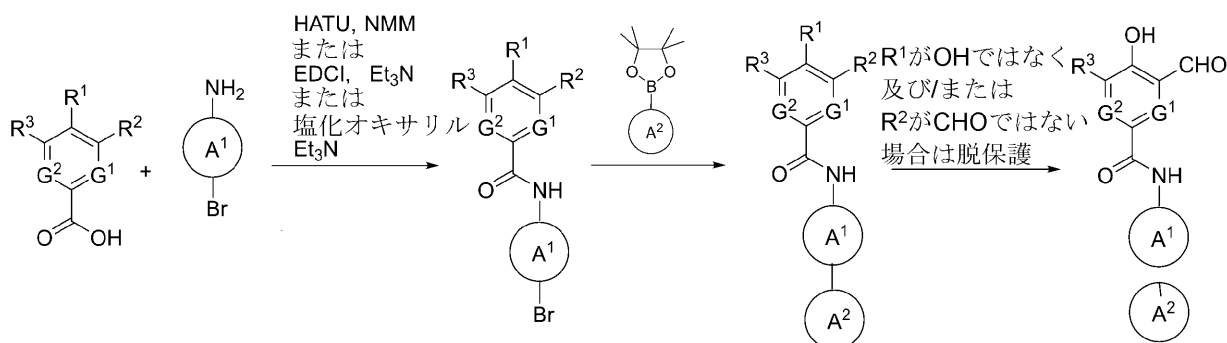


10

$A^2$  は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型であり； $n^1$  及び  $n^2$  は、それぞれ独立して、0、1、2、または3であり； $Y^1$  は、CH または N である。

【0191】

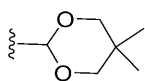
いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、スキーム 15 に従って合成され得る。スキーム 15 .



20

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $A^1$ 、及び  $A^2$  は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型であり； $n^1$  及び  $n^2$  は、それぞれ独立して、0、1、2、または3である。いくつかの変型では、 $R^1$  は、 $-OH$  または  $-OBn$  である。いくつかの変型では、 $R^2$  は、 $-CHO$  または

30



40

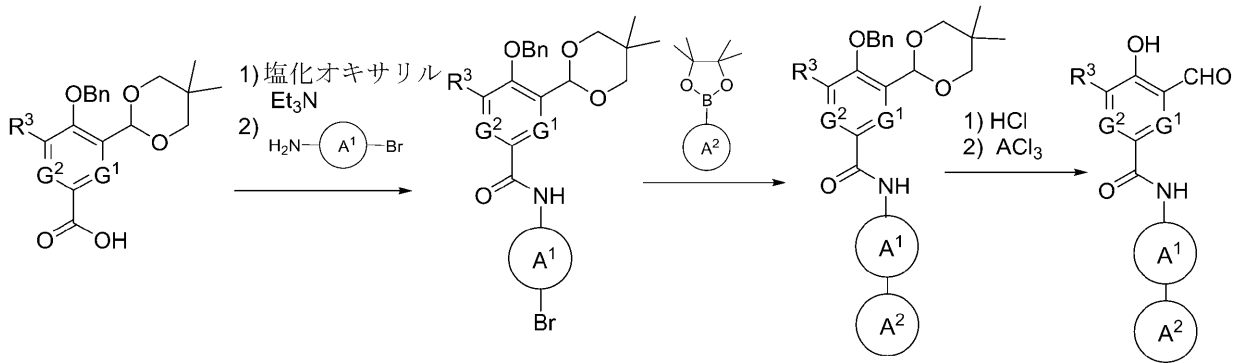
である。

【0192】

前述のスキーム 15 のいくつかの変型では、式 (I) の化合物は、スキーム 15-1 に従って合成され得る。

スキーム 15-1 .

50

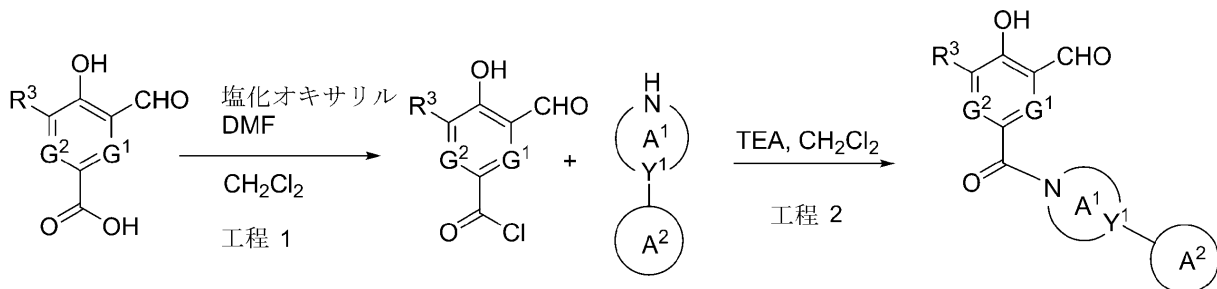


10

$R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $A^1$ 、及び  $A^2$  は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型である。

【0193】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、スキーム 16 に従って合成され得る。スキーム 16。



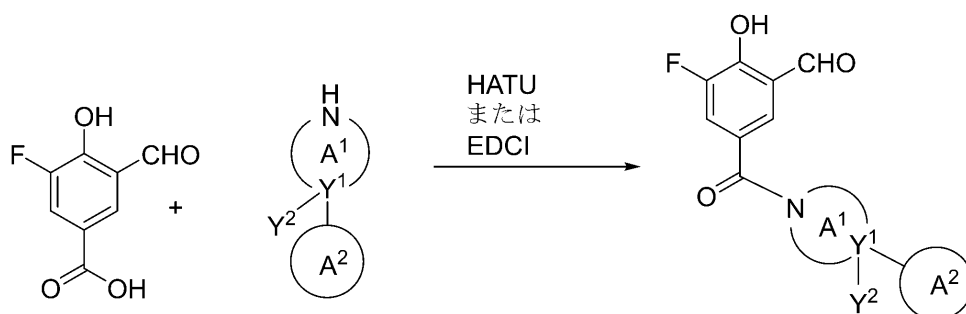
20

$R^3$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、及び  $A^2$  は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型であり； $A^1$  は、N 及び  $Y^1$  を含有する置換されていてもよいヘテロシクリルであり； $Y^1$  は、CH または N である。いくつかの変型では、 $Y^1$  は、CH である。

30

【0194】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、スキーム 17 に従って合成され得る。スキーム 17。



40

$A^2$  は、式 (I) について定義されたとおりであるか、または本明細書で詳述されたその任意の変型であり； $A^1$  は、N 及び  $Y^1$  を含有する置換されていてもよいヘテロシクリルであり； $Y^1$  は、C または N であり； $Y^2$  は、H または -OH である。

【0195】

50

## 化学的合成

これより、本開示の方法において有用な例示的な化学的実体が、以下の具体的な例への参照によって説明される。当業者は、本明細書における様々な化合物を得るために、所望の生成物を生成するために適切な場合に保護を伴ってまたは伴わずに反応スキームを介して最終的に所望の置換基が保有されるように、出発物質が好適に選択され得ることを認識する。代替的には、最終的に所望の置換基の代わりに、反応スキームを介して保有され、適切な場合に所望の置換基で置き換えられ得る好適な基を用いることが必要であるまたは望ましい場合がある。さらに、当業者は、以下のスキームにおいて示される変換が、特定のペンダント基の機能性と適合性のある任意の順序で実施され得ることを認識する。一般スキームに示される反応の各々は、約 0 °C から使用される有機溶媒の還流温度までの温度で実行され得る。本明細書に記載される同位体標識化合物は、好適に標識された出発物質を使用して、以下に記載の方法に従って調製される。そのような物質は通常、放射性標識された化学試薬の商業的供給業者から利用可能である。

10

### 【実施例】

#### 【0196】

以下の実施例は、本開示を限定するためではなく、例示するために提供される。当業者は、以下の合成反応及びスキームが、式 (I) の他の化合物を得るために好適な出発物質及び試薬の選定によって修飾され得ることを認識する。化合物は、上述した一般的方法を使用して調製される。

20

#### 【0197】

以下の略語が実施例を通して使用される：A C N または M e C N (アセトニトリル)、A I B N (アゾビスイソブチロニトリル)、B I N A P (2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル)、B u L i (ブチリチウム)、B u O H (ブタノール)、D B U (1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン)、D C M (ジクロロメタン)、D I E A または D I P E A (N, N-ジイソプロピルエチルアミン)、D M F (N, N-ジメチルホルムアミド)、D M S O (ジメチルスルホキシド)、D P P A (ジフェニルホスホリルアジド)、E A または E t O A c (酢酸エチル)、E D C l (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)、H A T U (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)、M e O H (メタノール)、M s C l (塩化メタンスルホニル)、N B S (N-ブromosuccinimide)、N M M (N-メチルモルホリン)、P d C l<sub>2</sub> (d p p f) ((1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン))パラジウム(II)ジクロリド)、d p p f (1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、P d (P P h<sub>3</sub>)<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> (ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド)、P d (P P h<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0))、P E (石油エーテル)、P M B (4-メトキシベンジル)、P P h<sub>3</sub> (トリフェニルホスファン)、r t (室温)、R u p h o s (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル)、R u P h o s P d G 3 ((2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート)、T B A F (テトラブチルアンモニウムフルオリド)、T E A (トリエチルアミン)、T F A (トリフルオロ酢酸)、T H F (テトラヒドロフラン)、T M S -ジアゾメタン (テトラメチルシリルジアゾメタン)、T L C (薄層クロマトグラフィー)、X a n t P h o s (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)、X a n t P h o s P d G 3 ([ (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)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート)、X p h o s (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル)、及び X P h o s P d G 3 ((2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタ

30

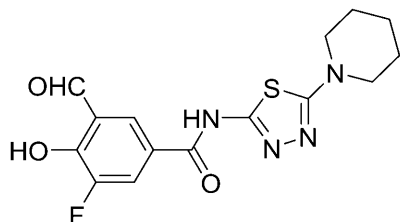
40

50

ンスルホネート)。

【0198】

実施例 1：3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(ピペリジン-1-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド(化合物1)



10

50 mL のガラスバイアル内で、塩化オキサリル (256 mg、2.02 mmol、2.0 eq.) 及び DMF (1 滴) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中の 3-フルオロ-5-ホルミル-4-メトキシ安息香酸 (200 mg、1.01 mmol、1.0 eq.) の溶液に添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と 2 回共蒸発させた。次いで残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) に溶解した。5-(ピペリジン-1-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (280 mg、1.52 mmol、1.5 eq.) 及び TEA (306 mg、3.03 mmol、3.0 eq.) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を水に注ぎ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して中間体 (158 mg、43% の収率) を黄色の固体として得た。中間体 (158 mg、0.43 mmol、1.0 eq.) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。BBr<sub>3</sub> (1.07 g、4.3 mmol、10 eq.) を滴下して添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷冷飽和重炭酸ナトリウムに注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び prep-TLC によって精製して 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(ピペリジン-1-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド (33 mg、0.09 mmol、9% の収率) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 12.00 (br, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=11.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.41 (m, 4H), 1.60 (m, 6H)。C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、351; 実測値、351。

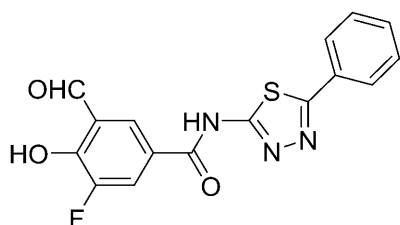
20

30

【0199】

実施例 2：3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド(化合物2)

40



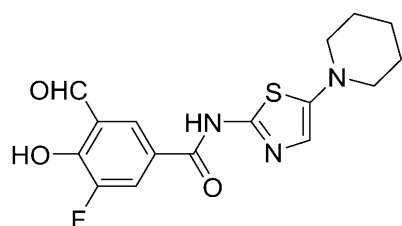
50

実施例 1 に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を 3-フルオロ-5-ホルミル-4-メトキシ安息香酸 (200 mg、1.01 mmol、1.0 eq.) 及び 5-フェニル-1,3,4-チアゾール-2-アミン (268 mg、1.52 mmol、1.5 eq.) から調製して標記化合物 (70 mg、0.20 mmol、20% の収率) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 12.96 (br, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=12.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.55 (m, 3H)。C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、344; 実測値、344。

【0200】

実施例 3: 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド (化合物 3)

10



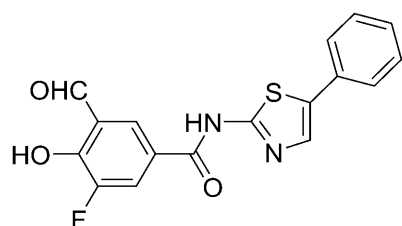
20

実施例 1 に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を 3-フルオロ-5-ホルミル-4-メトキシ安息香酸 (200 mg、1.01 mmol、1.0 eq.) 及び 5-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-2-アミン (277 mg、1.52 mmol、1.5 eq.) から調製して標記化合物 (8 mg、0.02 mmol、2% の収率) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 12.26 (br, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=13.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.02 (m, 4H), 1.62 (m, 4H), 1.52 (m, 2H)。C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、350; 実測値、350。

30

【0201】

実施例 4: 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-フェニルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (化合物 4)



40

実施例 1 に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を 3-フルオロ-5-ホルミル-4-メトキシ安息香酸 (200 mg、1.01 mmol、1.0 eq.) 及び 5-フェニルチアゾール-2-アミン (268 mg、1.52 mmol、1.5 eq.) から調製して標記化合物 (38 mg、0.11 mmol、11% の収率) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 12.82 (br, 1

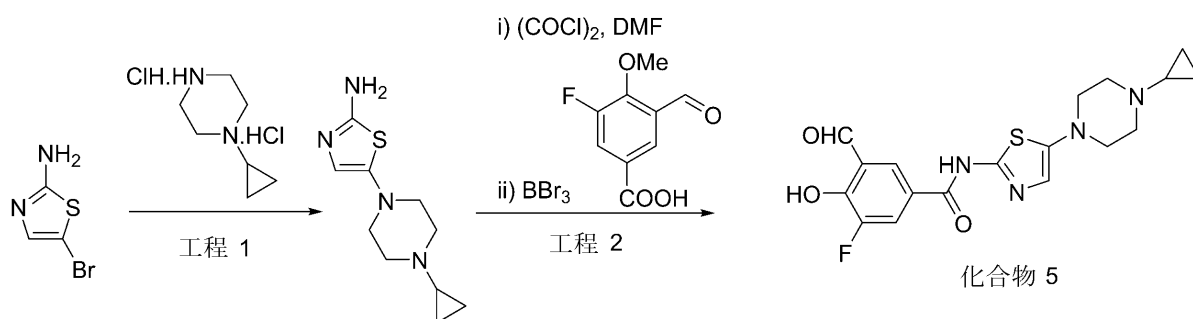
50

H), 11.86 (br, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J=13.2$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.31 (m, 1H)。C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sについて計算されたLC-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>、343; 実測値、343。

【0202】

実施例5：N-(5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル)-3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンズアミド(化合物5)

10



20

工程1：5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-アミンの合成：50 mLのガラスバイアル内で、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.56 g、18.6 mmol、3.0 eq.)をDMF (10 mL)中の5-ブロモチアゾール-2-アミン (1.34 g、7.4 mmol、1.2 eq.)及び1-シクロプロピルピペラジン二塩酸塩 (1.2 g、6.2 mmol、1.0 eq.)の混合物に添加した。反応物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL)に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=200:1から150:1)によって精製して5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-アミン (590 mg、2.63 mmol、42%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 6.44 (s, 1H), 4.64 (br, 2H), 2.93 (t,  $J=4.8$  Hz, 4H), 2.74 (t,  $J=5.0$  Hz, 4H), 1.66 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.44 (m, 2H)。

30

【0203】

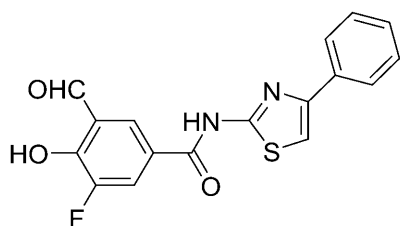
工程2：実施例1に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を3-フルオロ-5-ホルミル-4-メトキシ安息香酸 (410 mg、2.07 mmol、1.0 eq.)及び5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-アミン (510 mg、2.28 mmol、1.1 eq.)から調製して最終標記化合物 (16 mg、0.04 mmol、14%の収率)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 12.22 (br, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.23 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J=12.0$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.38 (m, 2H)。C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sについて計算されたLC-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>、391; 実測値、391。

40

【0204】

実施例6：3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(化合物6)

50



10

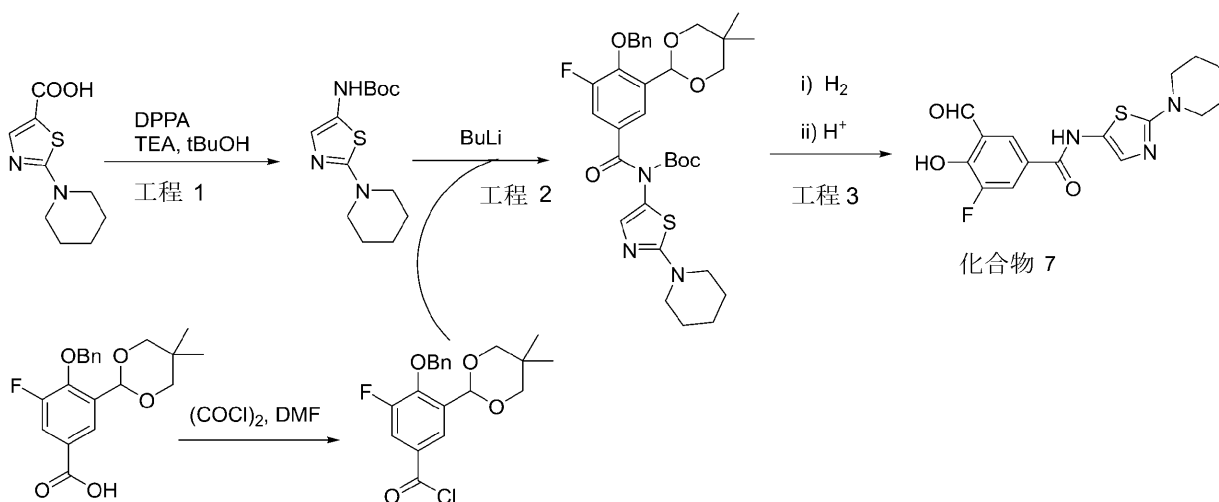
50 mL のガラスバイアル内で、 $\text{POCl}_3$  (840 mg、5.44 mmol、2.0 eq.) を  $0^\circ\text{C}$  でピリジン (10 mL) 中の 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸 (500 mg、2.72 mmol、1.0 eq.) 及び 4-フェニルチアゾール-2-アミン (574 mg、3.26 mmol、1.2 eq.) の溶液に滴下して添加した。次いで反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、pH を 5%  $\text{KHSO}_4$  で 4~5 に調整した。次いで生じた混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び  $\text{prep-TLC}$  によって数回精製して 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (7 mg、0.02 mmol、0.8% の収率) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 12.86 (br, 1H), 11.86 (br, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (dd,  $J=11.6$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.34 (m, 1H)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$  について計算された LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、343; 実測値、343。

20

【0205】

実施例 7: 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-5-イル)ベンズアミド (化合物 7)

30



40

工程 1: tert-ブチル 2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-5-イルカルバメートの合成: 100 mL のガラスバイアル内で、 $\text{tBuOH}$  (30 mL) 中の 2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-5-カルボン酸 (2.7 g、12.7 mmol、1.0 eq.)、DPPA (4.54 g、16.5 mmol、1.3 eq.)、及び TEA (2.05 g、20.32 mmol、1.6 eq.) の溶液を  $85^\circ\text{C}$  で 6 時間加熱した。溶媒

50

を真空中で除去し、残渣を水／EtOAcに溶解した。次いで混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、飽和重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc／CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>＝20：1：1から5：1：1）によって精製してtert-ブチル2-（ピペリジン-1-イル）チアゾール-5-イルカルバメート（2.47 g、8.73 mmol、69%の収率）を茶色の粉末として得た。C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、284；実測値、284。

【0206】

工程2：tert-ブチル4-（ベンジルオキシ）-3-（5，5-ジメチル-1，3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロベンゾイル（2-（ピペリジン-1-イル）チアゾール-5-イル）カルバメートの合成：50 mLのガラスバイアル内で、塩化オキサリル（282 mg、2.22 mmol、2.0 eq.）をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（10 mL）中の4-（ベンジルオキシ）-3-（5，5-ジメチル-1，3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロ安息香酸（400 mg、1.11 mmol、1.0 eq.）の溶液に添加した。1滴のDMFを添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と2回共蒸発させた。100 mLの三口ガラスボトル内で、tert-ブチル2-（ピペリジン-1-イル）チアゾール-5-イルカルバメート（220 mg、0.78 mmol、0.7 eq.）を窒素保護下でTHF（10 mL）に溶解した。溶液を-78℃に冷却し、BuLi（0.98 mL、THF／ヘキサン中1.6 M、1.56 mmol、1.4 eq.）を添加した。反応物を-40℃で1.5時間攪拌した。次いでTHF（5 mL）中のバイアル1における中間体の溶液を滴下して添加した。次いで反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Clに注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝100：1から30：1）によって精製してtert-ブチル4-（ベンジルオキシ）-3-（5，5-ジメチル-1，3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロベンゾイル（2-（ピペリジン-1-イル）チアゾール-5-イル）カルバメート（190 mg、39%の収率）を黄色の油として得た。C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、626；実測値、626。

【0207】

工程3：100 mLのガラスバイアル内で、MeOH（10 mL）中のtert-ブチル4-（ベンジルオキシ）-3-（5，5-ジメチル-1，3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロベンゾイル（2-（ピペリジン-1-イル）チアゾール-5-イル）カルバメート（190 mg、0.30 mmol、1.0 eq.）及びPd/C（20 mg）の混合物を室温で2時間水素化した。Pd/Cを濾過除去し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をprep-TLCによって精製して中間体（62 mg、0.12 mmol、39%の収率）を黄色の粉末として得た。中間体（62 mg、0.12 mmol）をTHF（5 mL）に溶解し、4 NのHCl（5 mL）を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をprep-TLCによって精製して3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-（2-（ピペリジン-1-イル）チアゾール-5-イル）ベンズアミド（30 mg、0.09 mmol、74%の収率）を黄色の固体として得た。C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、350；実測値、350。

【0208】

実施例8：3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-（2-（ピロリジン-1-イル）チアゾール-5-イル）ベンズアミド（化合物8）

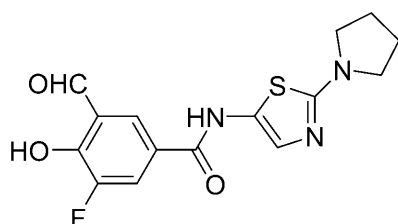
10

20

30

40

50



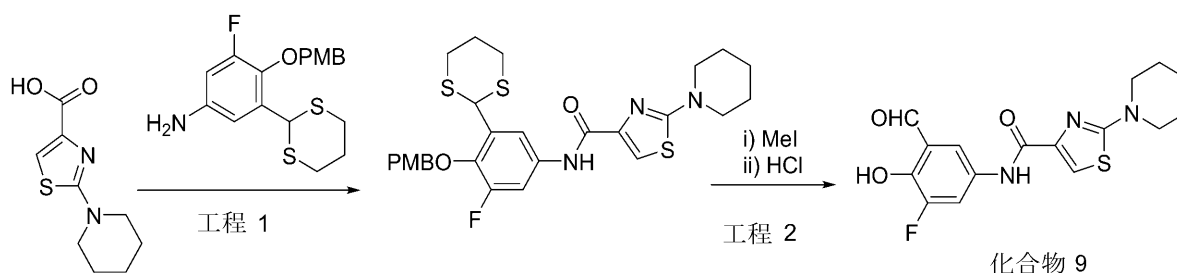
10

実施例 7 に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を *tert*-ブチル 4- (ベンジルオキシ)-3- (5, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロベンゾイル (2- (ピロリジン-1-イル) チアゾール-5-イル) カルバメート (0.93 g、1.52 mmol、1.0 eq.) (実施例 7 のように調製した) から調製して最終標記化合物 (45 mg、0.13 mmol、28% の収率) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 11.16 (br, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.16 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=12.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.34 (m, 4H), 1.97 (m, 4H)。C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、336; 実測値、336。

20

【0209】

実施例 9: N- (3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシフェニル)-2- (ピペリジン-1-イル) チアゾール-4-カルボキサミド (化合物 9)



30

工程 1: N- (3- (1, 3-ジチアン-2-イル)-5-フルオロ-4- (4-メトキシベンジルオキシ) フェニル)-2- (ピペリジン-1-イル) チアゾール-4-カルボキサミドの合成: 100 mL のガラスバイアル内で、HATU (1.04 g、2.74 mmol、2.0 eq.) 及び N-メチルモルホリン (553 mg、5.48 mmol、4.0 eq.) を THF (20 mL) 中の 3- (1, 3-ジチアン-2-イル)-5-フルオロ-4- (4-メトキシベンジルオキシ) アニリン (500 mg、1.37 mmol、1.0 eq.) 及び 2- (ピペリジン-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 (436 mg、2.06 mmol、1.5 eq.) の混合物に添加した。反応物を 80 °C で 5 時間加熱した。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。固体を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中で 10 分間攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) に溶解し、石油エーテルを徐々に添加した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/アセトン=40:1 から 10:1) によって精製して N- (3- (1, 3-ジチアン-2-イル)-5-フルオロ-4- (4-メトキシベンジルオキシ) フェニル)-2- (ピペリジン-1-イル) チアゾール-4-カルボキサミド (610 mg、1.09 mmol、80% 収率) を得た。

40

50

ol、80%の収率)を得た。 $C_{27}H_{30}FN_3O_3S_3$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$ 、560;実測値、560。

【0210】

工程2: 100mLのガラスバイアル内で、MeI (15.6g、0.11mol、1.0eq.)を $CH_3CN$ /水(30mL/6mL)中のN-(3-(1,3-ジチアン-2-イル)-5-フルオロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(610mg、1.09mmol、1.0eq.)及び $NaHCO_3$ (1.83g、21.82mmol、2.0eq.)の混合物に添加した。反応物を40℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/アセトン/ $CH_2Cl_2$ =10:1:1から20:1:1)によって精製して中間体(330mg、0.70mmol、65%の収率)を白色の固体として得た。中間体(150mg、0.32mmol)をジオキサン(2mL)に溶解し、6NのHCl/ジオキサン(3mL)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。生じた沈殿物を濾過によって収集し、真空中で乾燥させてN-(3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボキサミド塩酸塩(80mg、0.21mmol、66%の収率)をオフホワイト色の固体として得た。 $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 10.31 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.06 (dd,  $J=13.2$  Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.53 (m, 4H), 1.62 (m, 6H)。 $C_{16}H_{16}FN_3O_3S$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$ 、350;実測値、350。

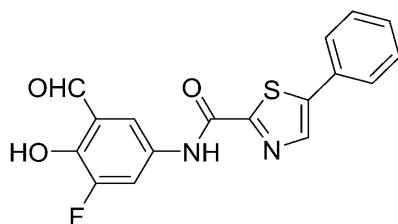
10

20

【0211】

実施例10: N-(3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシフェニル)-5-フェニルチアゾール-2-カルボキサミド(化合物10)

30



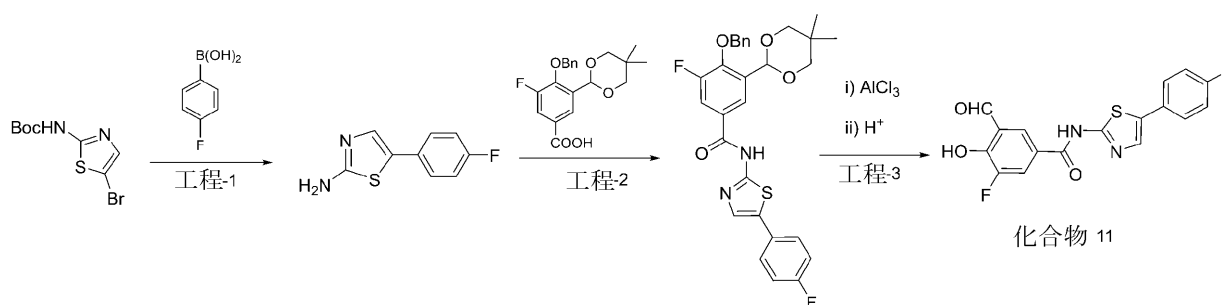
実施例9に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物をN-(3-(1,3-ジチアン-2-イル)-5-フルオロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-5-フェニルチアゾール-2-カルボキサミド(480mg、0.87mmol、1.0eq.) (実施例9のように調製した)から調製して最終標記化合物塩酸塩(90mg、0.24mmol、58%の収率)を淡黄色の固体として得た。 $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 11.03 (s, 1H), 10.87 (br, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.02 (dd,  $J=12.8$  Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.50 (m, 3H)。 $C_{17}H_{11}FN_2O_3S$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$ 、343;実測値、343。

40

【0212】

実施例11: 3-フルオロ-N-(5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンズアミド(化合物11)

50



10

**工程 1：5-（4-フルオロフェニル）チアゾール-2-アミンの合成：**ジオキサン／水（15 mL／5 mL）中の *tert*-ブチル 5-ブロモチアゾール-2-イルカルバメート（1 g、3.6 mmol、1.0 eq.）、4-フルオロフェニルボロン酸（550 mg、3.9 mmol、1.1 eq.）、炭酸カリウム（1.49 g、10.8 mmol、3 eq.）、PdCl<sub>2</sub>（dppf）（292 mg、0.36 mmol、0.1 eq.）の混合物を N<sub>2</sub> 保護下で 95℃ で 3 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水に注いだ。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc = 10：1 から 2：1）によって精製して *tert*-ブチル 5-（4-フルオロフェニル）チアゾール-2-イルカルバメート（220 mg、0.75 mmol、21% の収率）を得た。C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>S について計算された LC-MS m/z [M-*t*Bu+H]<sup>+</sup>、239；実測値、239。生じた *tert*-ブチル 5-（4-フルオロフェニル）チアゾール-2-イルカルバメート（220 mg、0.75 mmol、1.0 eq.）をジオキサン中の 6 N の HCl（気体）で 30 分間処置した。生じた混合物を濃縮し、飽和重炭酸ナトリウムに懸濁し、次いで酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、次の工程において使用される 5-（4-フルオロフェニル）チアゾール-2-アミン（140 mg、0.72 mmol、97% の収率）を得た。

20

【0213】

**工程 2：4-（ベンジルオキシ）-3-（5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロ-N-（5-（4-フルオロフェニル）チアゾール-2-イル）ベンズアミドの合成：**50 mL のガラスバイアル内で、ジクロロメタン（10 mL）中の 4-（ベンジルオキシ）-3-（5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロ安息香酸（260 mg、0.72 mmol、1.0 eq.）の溶液を 0℃ に冷却した。塩化オキサリル（183 mg、1.44 mmol、2.0 eq.）及び 1 滴の DMF を添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をジクロロメタンと 2 回共蒸発させた。残渣をジクロロメタン（2 mL）に再溶解し、THF（5 mL）中の 5-（4-フルオロフェニル）チアゾール-2-アミン（140 mg、0.72 mmol、1.0 eq.）の溶液に添加した。トリエチルアミン（219 mg、2.16 mmol、3.0 eq.）を添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc = 10：1 から 5：1）によって精製して 4-（ベンジルオキシ）-3-（5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロ-N-（5-（4-フルオロフェニル）チアゾール-2-イル）ベンズアミド（220 mg、0.41 mmol、57% の収率）を得た。LCMS は取得されなかった。

30

40

【0214】

**工程 3：4-（ベンジルオキシ）-3-（5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロ-N-（5-（4-フルオロフェニル）チアゾール-2-イル）ベンズアミド（220 mg、0.41 mmol、1.0 eq.）をジクロロメタン（10 mL**

50

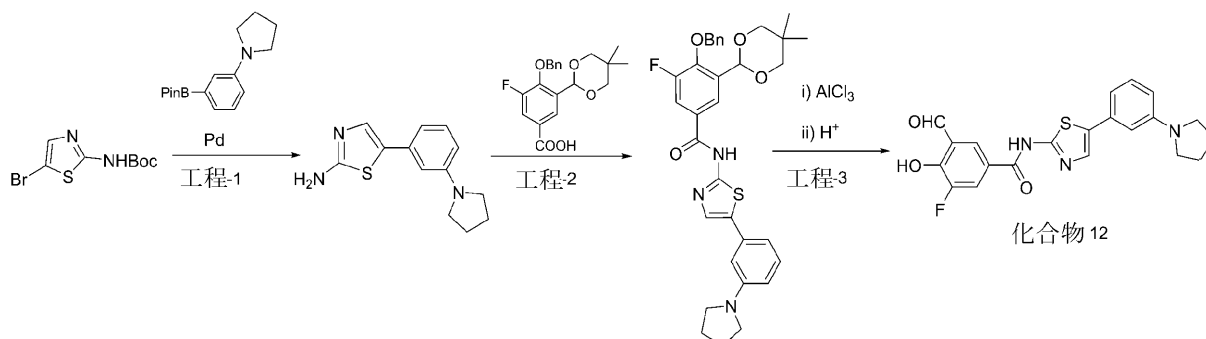
L) に溶解した。次いで  $\text{AlCl}_3$  (110 mg、0.82 mmol、2.0 eq.) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 10 : 1 から 2 : 1) によって精製して中間体 (72 mg、0.16 mmol、39% の収率) を得た。中間体を 4 N の  $\text{HCl}$  水溶液 / THF (10 mL / 10 mL) に溶解し、反応物を室温で一晩攪拌した。次いで系の pH を約 7 に調整し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 10 : 1 から 2 : 1) によって精製し、PE / DCM (5 mL、10 : 1) 中でスラリー化して 3-フルオロ-N- (5- (4-フルオロフェニル) チアゾール-2-イル) -5-ホルミル-4-ヒドロキシベンズアミド (11 mg、0.03 mmol、19% の収率) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 10.27 (br, 1H), 9.46 (br, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  について計算された LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、361; 実測値、361。

10

【0215】

**実施例 12 : 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N- (5- (3- (ピロリジン-1-イル) フェニル) チアゾール-2-イル) ベンズアミド (化合物 12)**

20



30

**工程 1 : 5- (3- (ピロリジン-1-イル) フェニル) チアゾール-2-アミンの合成**  
 : ジオキサン / 水 (15 mL / 5 mL) 中の tert-ブチル 5-ブromoチアゾール-2-イルカルバメート (1 g、3.6 mmol、1.0 eq.)、1- (3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) ピロリジン (1.07 g、3.9 mmol、1.1 eq.)、炭酸カリウム (1.49 g、10.8 mmol、3 eq.)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (584 mg、0.72 mmol、0.2 eq.) の混合物を 95 °C で  $\text{N}_2$  雰囲気下で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、水に注いだ。混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 10 : 1 から 2 : 1) によって精製して tert-ブチル 5- (3- (ピロリジン-1-イル) フェニル) チアゾール-2-イルカルバメート (280 mg、0.8 mmol、23% の収率) を得た。 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  について計算された LC-MS  $m/z$   $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$ 、290; 実測値、290。生じた tert-ブチル 5- (3- (ピロリジン-1-イル) フェニル) チアゾール-2-イルカルバメート (280 mg、0.8 mmol、1.0 eq.) をジオキサン中の 6 N の  $\text{HCl}$  (気体) で 30 分間処置した。生じた混合物を濃縮し、飽和重炭酸ナトリウムに懸濁し、次いで酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して 5- (3- (ピロリジン-1-イル) フェニル) チアゾール-2-アミン (153 mg、0.62 mmol、77% の収率) を得た。

40

50

## 【0216】

工程2：4-(ベンジルオキシ)-3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成：50 mLのガラスバイアル内で、ジクロロメタン(10 mL)中の4-(ベンジルオキシ)-3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ安息香酸(352 mg、0.98 mmol、3.0 eq.)の溶液を0℃に冷却した。塩化オキサリル(746 mg、1.96 mmol、6.0 eq.)及び1滴のDMFを添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をジクロロメタンと2回共蒸発させた。残渣をジクロロメタン(2 mL)に再溶解し、THF(5 mL)中の5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-アミン(80 mg、0.32 mmol、1.0 eq.)の溶液に添加した。トリエチルアミン(165 mg、1.63 mmol、5 eq.)を添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。溶液を水に注ぎ、pH=3に酸性化し、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を石油エーテル/ジクロロメタン(5 mL、10:1)中でスラリー化して4-(ベンジルオキシ)-3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド(100 mg、0.17 mmol、53%の収率)を得た。 $C_{33}H_{34}FN_3O_4S$ について計算されたLC-MS m/z [M-tBu+H]<sup>+</sup>、588；実測値、588。

10

20

## 【0217】

工程3：4-(ベンジルオキシ)-3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド(90 mg、0.15 mmol、1.0 eq.)をジクロロメタン(10 mL)に溶解した。次いでAlCl<sub>3</sub>(82 mg、0.61 mmol、4.0 eq.)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣(73 mg)を4 NのHCl水溶液/THF(10 mL/10 mL)に溶解し、反応物を室温で2時間攪拌した。次いで系のpHを約7に調整し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を石油エーテル/ジクロロメタン(5 mL、10:1)中でスラリー化して3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド(20 mg、0.05 mmol、32%の収率)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 12.48 (br, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, J=12.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.28 (m, 4H), 1.97 (m, 4H)。C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、412；実測値、412。

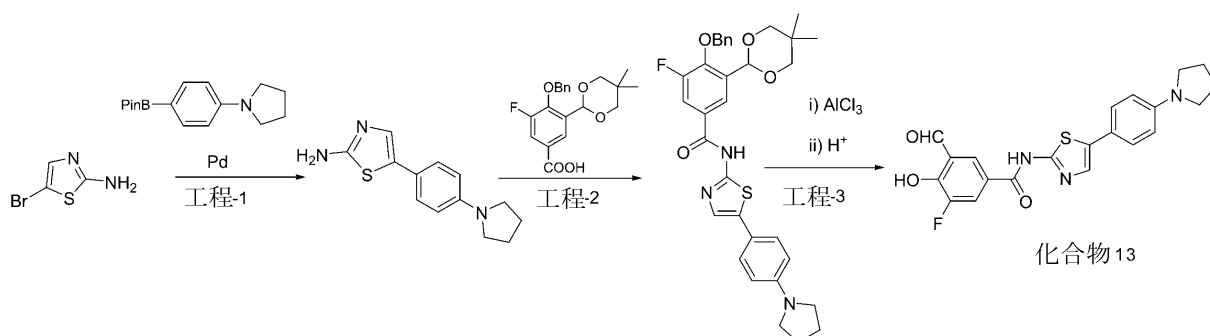
30

40

## 【0218】

実施例13：3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド(化合物13)

50



化合物 13

10

**工程 1：5-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）チアゾール-2-アミンの合成**  
 : ジオキサン／水（12 mL／4 mL）中の 5-ブロモチアゾール-2-アミン（500 mg、2.8 mmol、1.0 eq.）、1-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）ピロリジン（837 mg、3.1 mmol、1.1 eq.）、炭酸カリウム（1.15 g、8.3 mmol、3.0 eq.）、PdCl<sub>2</sub>（dppf）（205 mg、0.28 mmol、0.1 eq.）の混合物を N<sub>2</sub> 保護下で 95℃ で 1.5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水に注いだ。次いで系の pH を 4～5 に調整し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝10：1 から 3：1）によって精製して 5-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）チアゾール-2-アミン（310 mg、1.3 mmol、46% の収率）を得た。C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、246；実測値、246。

20

【0219】

**工程 2：4-（ベンジルオキシ）-3-（5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロ-N-（5-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）チアゾール-2-イル）ベンズアミドの合成**：実施例 12 の工程 2 に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を 4-（ベンジルオキシ）-3-（5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロ安息香酸（220 mg、0.6 mmol、3.0 eq.）及び 5-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）チアゾール-2-アミン（50 mg、0.2 mmol、1.0 eq.）から調製して 4-（ベンジルオキシ）-3-（5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロ-N-（5-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）チアゾール-2-イル）ベンズアミド（120 mg、0.2 mmol、定量的収率）を得た。C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、588；実測値、588。

30

【0220】

**工程 3：4-（ベンジルオキシ）-3-（5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロ-N-（5-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）チアゾール-2-イル）ベンズアミド（330 mg、0.56 mmol、1.0 eq.）をジクロロメタン（10 mL）に溶解した。次いで AlCl<sub>3</sub>（742 mg、5.62 mmol、10 eq.）を添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣（270 mg）を 4 N の HCl 水溶液／THF（10 mL／10 mL）に溶解し、反応物を室温で一晩攪拌した。系の pH を約 7 に調整し、混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をアセトニトリル（3 mL）及び石油エーテル／ジクロロメタン（5 mL、10：1）中でスラリー化して 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-（5**

40

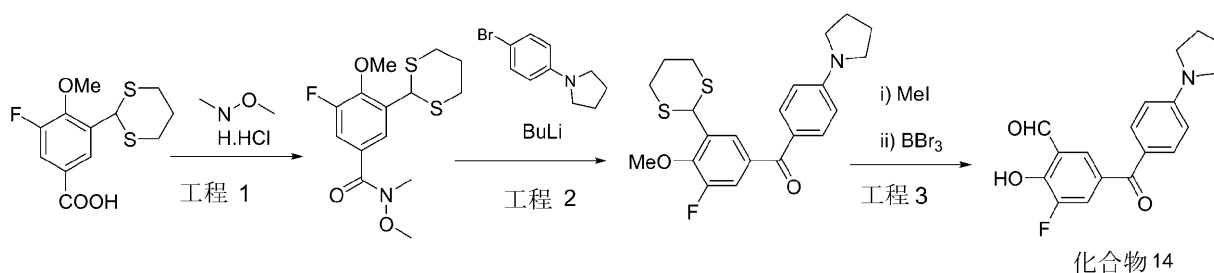
50

－（４－（ピロリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）ベンズアミド（８５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、３７％の収率）を赤色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>，４００MHz）δ：１２．４０（br，１H），１０．３０（s，１H），８．２７（s，１H），８．１１（d，J＝１２．４Hz，１H），７．６８（s，１H），７．４３（d，J＝８．４Hz，２H），６．５８（d，J＝８．４Hz，２H），３．２６（m，４H），２．００（m，４H）。C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、４１２；実測値、４１２。

【０２２１】

実施例１４：３－フルオロ－２－ヒドロキシ－５－（４－（ピロリジン－１－イル）ベンゾイル）ベンズアルデヒド（化合物１４）

10



20

工程１：３－（１，３－ジチアン－２－イル）－５－フルオロ－N，４－ジメトキシ－N－メチルベンズアミドの合成：１００ｍＬのガラスバイアル内で、CDI（１．８８ｇ、１１．６ｍｍｏｌ、１．２eq.）をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（２０ｍＬ）中の３－（１，３－ジチアン－２－イル）－５－フルオロ－４－メトキシ安息香酸（２．７８ｇ、９．６５ｍｍｏｌ、１．０eq.）の溶液に添加した。反応物を０℃で２時間攪拌した。次いでN，O－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１．４ｇ、１４．４ｍｍｏｌ、１．５eq.）を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を水に注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で３回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝２５：１から１２：１）によって精製して３－（１，３－ジチアン－２－イル）－５－フルオロ－N，４－ジメトキシ－N－メチルベンズアミド（１．５７ｇ、４．７４ｍｍｏｌ、４９％の収率）を得た。C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、３３２；実測値、３３２。

30

【０２２２】

工程２：（３－（１，３－ジチアン－２－イル）－５－フルオロ－４－メトキシフェニル）（４－（ピロリジン－１－イル）フェニル）メタノンの合成：１００ｍＬの三口ガラスバイアル内で、BuLi（３．９６ｍＬ、６．３４ｍｍｏｌ、ヘキサン中１．６M、３．０eq.）を－７８℃でTHF（２０ｍＬ）中の１－（４－ブロモフェニル）ピロリジン（７１４ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ、１．５eq.）の溶液に添加した。反応物を－７８℃で１．５時間攪拌した。THF（５ｍＬ）中の３－（１，３－ジチアン－２－イル）－５－フルオロ－N，４－ジメトキシ－N－メチルベンズアミド（７００ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、１．０eq.）の溶液を添加した。反応物を室温で５時間攪拌した。混合物を氷冷飽和NH<sub>4</sub>Clに注ぎ、酢酸エチルで３回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝４０：１から３０：１）によって精製して（３－（１，３－ジチアン－２－イル）－５－フルオロ－４－メトキシフェニル）（４－（ピロリジン－１－イル）フェニル）メタノン（３８０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ、４３％の収

40

50

率)を得た。 $C_{22}H_{24}FNO_2S_2$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$ 、418;実測値、418。

【0223】

工程3: 100 mLのガラスバイアル内で、MeI (11.9 g、83.8 mmol、1.0 eq.)を $CH_3CN$ /水 (30 mL/6 mL)中の(3-(1,3-ジチアン-2-イル)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル)(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)メタノン (350 mg、0.84 mmol、1.0 eq.)及び $NaHCO_3$  (1.41 g、16.8 mmol、20.0 eq.)の混合物に添加した。反応物を40℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ $EtOAc$ / $CH_2Cl_2$  = 35:1:1から10:1:1)によって精製して中間体 (205 mg、0.63 mmol、75%の収率)を得た。中間体 (150 mg、0.46 mmol)を $CH_2Cl_2$  (5 mL)に溶解し、-78℃に冷却した。次いで $BBr_3$  (1.15 g、4.6 mmol、10 eq.)を滴下して添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷冷却飽和重炭酸ナトリウムに注ぎ、 $CH_2Cl_2$ で3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をprep-TLCによって精製して3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾイル)ベンズアルデヒド (100 mg、0.32 mmol、69%の収率)を緑色の固体として得た。 $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 11.69 (br, 1H), 10.32 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.64 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.63 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 3.34 (m, 4H), 1.99 (m, 4H)。 $C_{18}H_{16}FNO_3$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$ 、314;実測値、314。

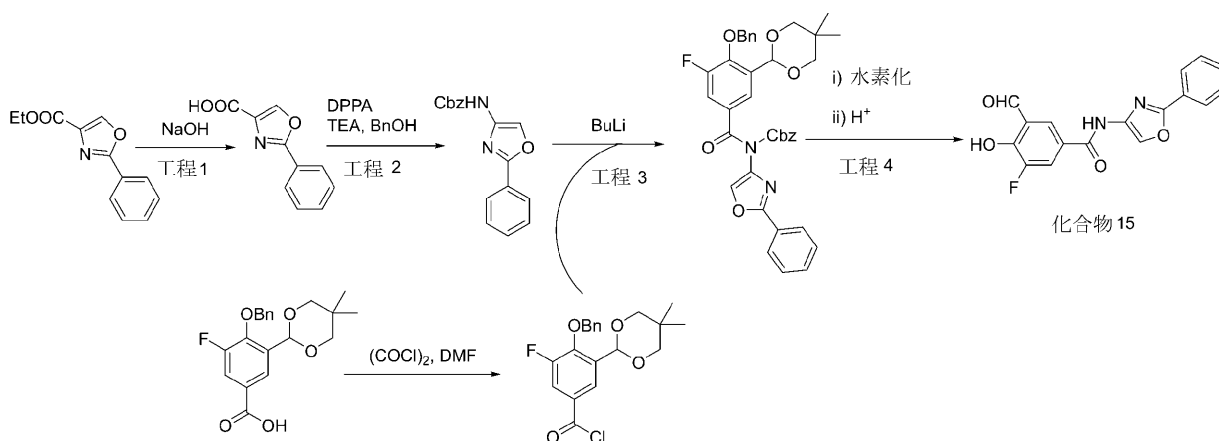
10

20

【0224】

実施例15: 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)ベンズアミド (化合物15)

30



40

工程1: 2-フェニルオキサゾール-4-カルボン酸の合成: 100 mLのガラスバイアル内で、THF (10 mL)中のエチル2-フェニルオキサゾール-4-カルボキシレート (2.17 g、10.0 mmol、1.0 eq.)の溶液を水 (10 mL)中の $LiOH \cdot H_2O$  (2.10 g、50.0 mmol、5.0 eq.)で処置した。反応物を80℃で3時間加熱した。次いで系のpHを5%  $KHSO_4$ 溶液で4~5に調整した。次いで生じた混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製2-フェニルオキサゾール-4-カルボ

50

ン酸（1.93 g、定量的収率）を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。 $C_{10}H_7NO_3$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[M-H]^-$ 、188；実測値、188。

#### 【0225】

工程2：ベンジル2-フェニルオキサゾール-4-イルカルバメートの合成：100 mLのガラスバイアル内で、 $BnOH$ （20 mL）中の2-フェニルオキサゾール-4-カルボン酸（1.8 g、9.5 mmol、1.0 eq.）、DPPA（3.41 g、12.4 mmol、1.3 eq.）、及びTEA（1.53 g、15.2 mmol、1.6 eq.）の溶液を85℃で6時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を水/EtOAcに溶解した。次いで混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、飽和重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc=20：1から5：1）によって精製してベンジル2-フェニルオキサゾール-4-イルカルバメート（2.31 g、8.25 mmol、75%の収率）を得た。 $C_{27}H_{21}N_3O_6$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$ 、295；実測値、295。

10

#### 【0226】

工程3：ベンジル（4-（ベンジルオキシ）-3-（5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロベンゾイル）（2-フェニルオキサゾール-4-イル）カルバメートの合成：50 mLのガラスバイアル内で、塩化オキサリル（441 mg、3.47 mmol、2.0 eq.）をジクロロメタン（15 mL）中の4-（ベンジルオキシ）-3-（5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロ安息香酸（625 mg、1.74 mmol、1.0 eq.）の溶液に添加した。1滴のDMFを添加し、反応物を室温で2時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をジクロロメタンと2回共蒸発させた。100 mLの三口ガラスボトル内で、ベンジル2-フェニルオキサゾール-4-イルカルバメート（340 mg、1.16 mmol、0.67 eq.）を窒素雰囲気下でTHF（10 mL）に溶解した。溶液を-78℃に冷却し、BuLi（1.45 mL、THF/ヘキサン中1.6 M、2.32 mmol、1.33 eq.）を添加した。反応物を-40℃で1.5時間撹拌した。次いで、THF（5 mL）中のバイアル1における中間体の溶液を滴下して添加した。次いで反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を飽和 $NH_4Cl$ に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EA=100：1から20：1）によって精製してベンジル4-（ベンジルオキシ）-3-（5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロベンゾイル（2-フェニルオキサゾール-4-イル）カルバメート（210 mg、29%の収率）を黄色の油として得た。 $C_{37}H_{33}FN_2O_7$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$ 、637；実測値、637。

20

30

#### 【0227】

工程4：100 mLのガラスバイアル内で、THF（10 mL）中のベンジル4-（ベンジルオキシ）-3-（5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル）-5-フルオロベンゾイル（2-フェニルオキサゾール-4-イル）カルバメート（210 mg、0.33 mmol、1.0 eq.）及びPd/C（100 mg）の混合物を室温で2時間水素化した。次いで、Pd/Cを濾過除去し、濾液を真空中で濃縮して中間体（200 mg、定量的収率）を得た。中間体（粗製200 mg、0.33 mmol）をTHF（5 mL）に溶解し、4 NのHCl（5 mL）を添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を重炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をprep-TLCによって精製し、石油エーテル/ジクロロメタン中でスラリー化して3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-（2-フェニルオキサゾール-4-イル）ベンズアミド（2 mg、0.006 mmol、2%の収率）を黄色の固体として得た。 $^1H$  NMR（ $DM SO-d_6$ , 400 MHz） $\delta$ ：11.42（br, 1H），10.32（br

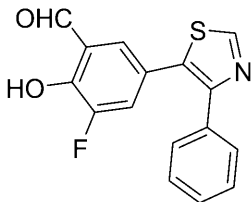
40

50

, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 7.6 Hz, 2.8 Hz, 2 H), 7.57 (m, 3 H)。C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>, 327; 実測値、327。

【0228】

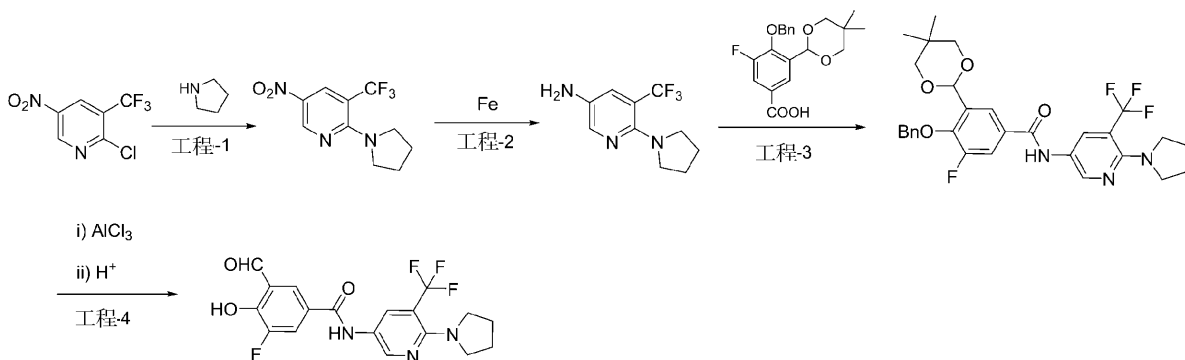
実施例16：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-フェニルチアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド(化合物18)



市販の5-ブロモ-4-フェニルチアゾールを使用して、標記化合物を実施例16について記載されているものと同様の方法を使用して調製した。収率：52%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.29 (s, 1 H), 10.25 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 7.52 – 7.40 (m, 4 H), 7.41 – 7.29 (m, 3 H)。C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>, 300; 実測値、300。

【0229】

実施例17：3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(6-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(化合物19)



化合物 19

工程1：5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジンの合成：100 mLのガラスバイアル内で、DMF (10 mL) 中の2-クロロ-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン (1.0 g、4.4 mmol、1.0 eq.)、ピロリジン (317 mg、4.4 mmol、1.0 eq.)、及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.83 g、13.2 mmol、3.0 eq.)の混合物を85℃で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン (1.1 g、4.2 m

mol、96%の収率)を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。この化合物についてLCMSは取得されなかった。

【0230】

工程2: 6-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミンの合成: 100mLのガラスバイアル内で、鉄粉末(2.36g、42.1mmol、1.0eq.)をAcOH(30mL)中の5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(1.1g、4.2mmol、1.0eq.)の溶液に添加した。反応物を60℃で30分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製6-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン(810mg、3.5mmol、83%の収率)を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、232; 実測値、232。

10

【0231】

工程3: 4-(ベンジルオキシ)-3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-N-(6-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの合成: 50mLのガラスバイアル内で、ジクロロメタン(10mL)中の4-(ベンジルオキシ)-3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ安息香酸(297mg、0.83mmol、1.0eq.)の溶液を0℃に冷却した。塩化オキサリル(210mg、1.66mmol、2.0eq.)及び1滴のDMFを添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をジクロロメタンと2回共蒸発させた。残渣をジクロロメタン(2mL)に再溶解し、THF(5mL)中の6-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン(200mg、0.83mmol、1.0eq.)の溶液に添加し、溶液を0℃に冷却した。トリエチルアミン(250mg、2.5mmol、3eq.)を添加し、反応物を室温で30分間攪拌した。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=10:1から2:1)によって精製して4-(ベンジルオキシ)-3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-N-(6-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(370mg、0.65mmol、78%の収率)を得た。

20

30

【0232】

工程4: 4-(ベンジルオキシ)-3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-N-(6-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(360mg、0.63mmol、1.0eq.)をジクロロメタン(10mL)に溶解した。次いで、AlCl<sub>3</sub>(334mg、2.51mmol、4eq.)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=10:1から2:1)によって精製して中間体(130mg、0.27mmol、42%の収率)を得た。中間体(130mg、0.27mmol)を4NのHCl水溶液/THF(10mL/10mL)に溶解し、反応物を室温で一晩攪拌した。次いで、系のpHを約7に調整し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=10:1から1:1)によって精製して3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(6-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(30mg、0.08mmol、28%の収率)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 11.74 (br, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.36 (

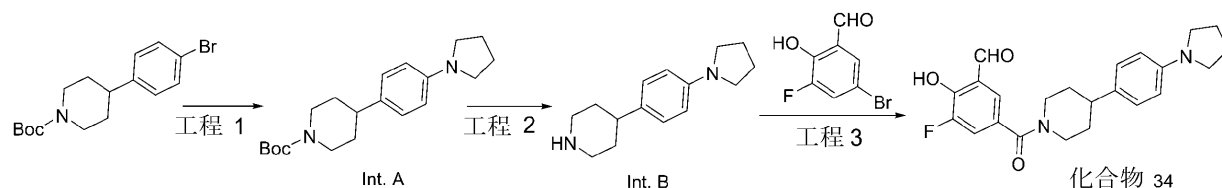
40

50

s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 12.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 1.89 (m, 4H)。C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、398; 実測値、398。

【0233】

実施例18：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(化合物34)



10

工程1：tert-ブチル4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成：tert-ブチル4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートを作製するために使用した手順は、Watanabeら(PTC国際出願2004085405(2004年10月07日))によって使用されたものと同様であった。トルエン(5mL)中の4-(4-ブロモフェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(255mg、0.75mmol)、酢酸パラジウム(8.42mg)、Xphos(35.8mg)、及びカリウムt-ブトキシド(126mg)、ピロリジン(86mL、1.05mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で90℃で4時間加熱した。生じた懸濁液をセライトカラムに通過させ、酢酸エチル及び水の間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣フラッシュカラムクロマトグラフィー(0~3%MeOH/DCM)の精製は、4-(4-ピロリジン-1-イル)フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(100mg、40%の収率)を提供した。<sup>1</sup>H NMR(499MHz, クロロホルム-d) δ 7.15 - 6.91 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.26 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.56 - 2.40 (m, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 4H), 1.79 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

20

30

【0234】

工程2：4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジンの合成：4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(100mg、0.3mmol)を0.3mLのジオキサンに溶解し、0℃に冷却してから0.6mLのジオキサン中の4NのHClを添加した。反応混合物を室温にし、出発物質がTLCによって見えなくなるまで1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水に取り入れ、酢酸エチルで洗浄した。有機層を廃棄し、水層を1MのNaOHでpH=10に塩基性化した。水層をEtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジンを次の反応においてそのまま使用した。

40

【0235】

工程3：密封2チャンバーCOWareガス反応器(Sigma Aldrich)を使用してNordemanら(J. Org. Chem. 2012, 77, 11393-11398.)によって記載されているものと同じ手法でアミノカルボニル化を達成した。チャンパー1に(C-1)Mo(CO)<sub>6</sub>(47mg、0.18mmol)を添加した。チャンパー2に、(C-2)を5-ブロモ-3-フルオロ-サリカルデヒド(39mg、0.18mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(8.3mg)、4-(4-(ピロリジン-1

50

ーイル) フェニル) ピペリジン (41 mg、0.18 mmol)、及び DMAP (23 mg) と共に添加した。ジオキサン (各 0.6 mL) を C-1 及び C-2 の両方に添加した。トリエチルアミン (74  $\mu$ L) を C-2 に添加してから両方のチャンバーサイドをキャップした。反応器を窒素でフラッシュした。DBU (80  $\mu$ L、0.54 mmol) を C-1 に添加した。反応器を、激しく攪拌しながら加熱ブロック内で 90  $^{\circ}$ C で一晩加熱した。チャンバーを慎重に脱気した後、C2 からの粗製混合物を DCM で希釈し、分離漏斗に移し、10% クエン酸で pH 3 に酸性化し、DCM で 3 回抽出した。組み合わせた有機抽出物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (0~10% の MeOH / DCM) によって精製した。いくつかの不純物が残ったので、生成物を DCM に取り入れ、沈殿物が形成し始めるまでヘキサンを添加した。生成物が上清中に残った。混合物を遠心分離し、上清を丸底フラスコに移し、溶媒を真空中で除去して 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(4-(ピロリジン-1-イル) フェニル) ピペリジン-1-カルボニル) ベンズアルデヒド (16.5 mg、23% の収率) を提供した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.32 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.17 - 7.00 (m, 2H), 6.52 - 6.38 (m, 2H), 3.33 (bs, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 4H), 3.00 (bs, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 4H), 1.73 (s, 2H), 1.59 - 1.42 (m, 2H)。C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、397; 実測値、397。

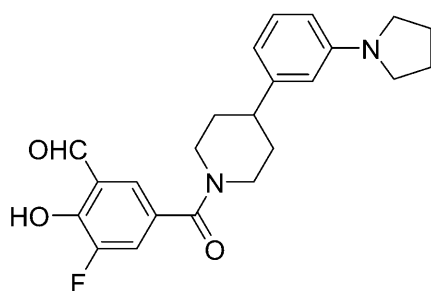
10

20

【0236】

実施例 19: 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(3-(ピロリジン-1-イル) フェニル) ピペリジン-1-カルボニル) ベンズアルデヒド (化合物 35)

30



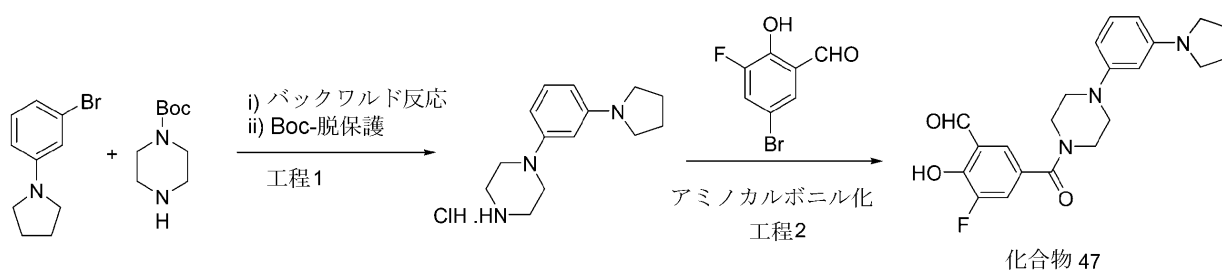
実施例 20 に記載のものと同様の方法を使用して 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(3-(ピロリジン-1-イル) フェニル) ピペリジン-1-カルボニル) ベンズアルデヒドを tert-ブチル 4-(3-(ピロリジン-1-イル) フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート及び 5-ブromo-3-フルオロ-サリチルアルデヒドから調製して 32 mg の所望の生成物を 3 工程にわたって 9.5% の収率で提供した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム- $d$ )  $\delta$  11.13 (s, 1H), 9.95 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J$  = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J$  = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (dd,  $J$  = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.39 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.32 - 3.05 (m, 8H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 8H)。C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、397; 実測値、397。

40

【0237】

50

**実施例 20：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物 47)**



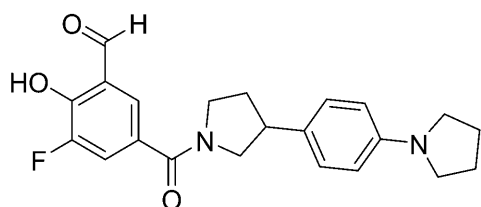
**工程 1：1-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペラジン塩酸塩の合成：**100 mL の密封キャップガラスバイアル内で、1-(3-ブロモフェニル)ピロリジン (904 mg、4.0 mmol、1.0 eq.)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (744 mg、4.0 mmol、1.0 eq.)、酢酸パラジウム (88 mg、0.4 mmol、0.1 eq.)、BINAP (496 mg、0.8 mmol、0.2 eq.) 及び t-BuOK (672 mg、6.0 mmol、1.5 eq.) をトルエン (25 mL) に懸濁した。次いで、105℃で16時間攪拌しながら加熱した。室温に冷却し、水 (50 mL) を添加し、分離漏斗を使用して EtOAc (2 x 60 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させた。生じた粗製混合物を石油エーテル-EtOAc (0~80%) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物画分を組み合わせ、蒸発させて tert-ブチル 4-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートをオフホワイト色の固体 (1.05 g、3.17 mmol、79% の収率) として得た。生じた生成物をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、ジオキサン (15 mL) 中の 4 N の HCl で室温で処置して、所望の塩酸塩中間体を定量的収率で生成した。

【0238】

**工程 2：**実施例 20 の工程 3 に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を 5-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (110 mg、0.5 mmol、1.0 eq.) 及び 1-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペラジン塩酸塩 (134 mg、0.5 mmol、1.0 eq.) から調製した。所望の生成物を淡黄色の固体 (21 mg、11% の収率) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 11.16 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.40 - 5.96 (m, 3H), 4.28 - 3.37 (m, 4H), 3.36 - 3.03 (m, 8H), 2.12 - 1.85 (m, 4H)。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、398；実測値、398。

【0239】

**実施例 21：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物 82)**

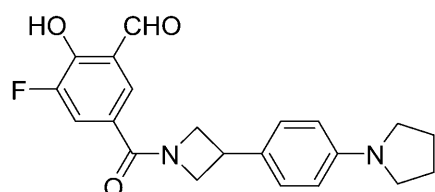


tert-ブチル 3-tert-ブチル 3-(4-ブロモフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート及び5-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドから出発して実施例20と同様の手法で標記化合物を調製して、40 mgの所望の化合物を32%の収率で3工程にわたって提供した。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) δ 11.15 (s, 1H), 10.05 – 9.84 (m, 1H), 7.69 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 1H), 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 15.3, 8.0 Hz, 2H), 4.10 – 3.30 (m, 4H), 3.30 – 3.23 (m, 5H), 2.41 – 2.19 (m, 1H), 2.18 – 1.91 (m, 5H)。C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>について計算されたMS m/z [M+H]<sup>+</sup>、383; 実測値、383。

10

【0240】

実施例22: 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物84)



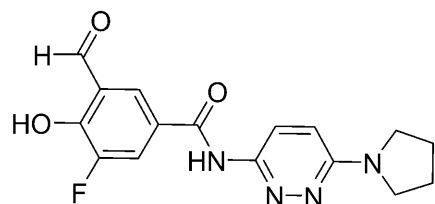
20

tert-ブチル 3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート及び5-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドから出発して実施例20と同様の手法で標記化合物を調製して、所望の21 mgの化合物を12%の全収率で3工程にわたって提供した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 11.22 (s, 1H), 10.06 – 9.72 (m, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 6.72 – 6.25 (m, 2H), 4.65 (d, J = 57.5 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 32.1 Hz, 2H), 3.84 (tt, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 3.38 – 3.18 (m, 4H), 2.09 – 1.94 (m, 4H)。C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>について計算されたMS m/z [M+H]<sup>+</sup>、369; 実測値、369。

30

【0241】

実施例23: 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド (化合物92)



40

3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)ベンズアミドを実施例20に記載のように合成した。Int. Bである6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-アミンの同等物を、Finlay

50

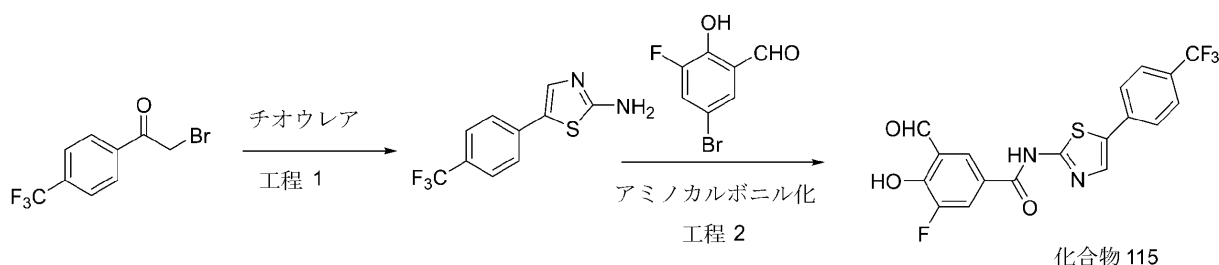
et al. (Journal of Medicinal Chemistry, 2019, 62 (14), 6540-6560) によって記載されているものと同様の手法で合成した。6-クロロピリダジン-3-アミン (320 mg、2.5 mmol)、ピロリジン (615  $\mu$ L、7.5 mmol)、トリエチルアミン (0.7 mL、5 mmol) 及び n-BuOH (2 mL) を組み合わせ、マイクロ波反応器内で 165  $^{\circ}$ C に 100 分間加熱した。残渣を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (0.1% NH<sub>4</sub>OH を有する 10% MeOH / DCM) によって精製して中間体である 6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-アミンを 73% の収率 (302 mg) で得た。得られた 6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン (150 mg、0.9 mmol) の 5-ブromo-3-フルオロ-サリカルデヒド (200 mg、0.9 mmol) でのアミノカルボニル化により、3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド (20 mg、6.5% の収率) を得た。この反応のため、DCM 及びヘキサン中の沈殿物は、上清ではなく沈殿物中の生成物をもたらした。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.99 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 4H)。C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、331; 実測値、331。

10

20

【0242】

実施例 24: 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド (化合物 115)



30

工程 1: 5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-2-アミンの合成: 50 mL の丸底フラスコ内で、2-ブromo-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン (801 mg、3.0 mmol、1.0 eq.) 及びチオウレア (297 mg、3.9 mmol、1.3 eq.) を EtOH (15 mL) に懸濁した。次いで 90  $^{\circ}$ C で一晩還流させた。次いで反応混合物を室温に冷却し、水性飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液に添加した。水層を酢酸エチルで 2 回 (2 x 50 mL) 抽出した。有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させて所望の生成物 5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-2-アミン (732 mg、定量的収率) をオフホワイト色の固体として得た。C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、245; 実測値、245。

40

【0243】

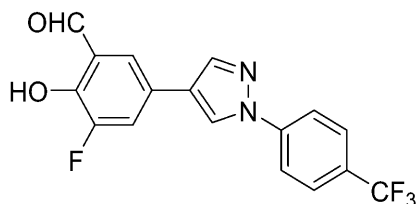
工程 2: 実施例 20 の工程 3 に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を 5-ブromo-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (110 mg、0.5 mmol、1.0 eq.) 及び 5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-2-アミン (123 mg、0.5 mmol、1.0 eq.) から調製した。所望の生成物を黄色の固体 (25 mg、12% の収率) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  11.19 (br s, 2H), 9.92 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H)。C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S について計算された LC-MS

50

$m/z$   $[M+H]^+$ 、411；実測値、411。

【0244】

実施例 25：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアルデヒド（化合物 127）



10

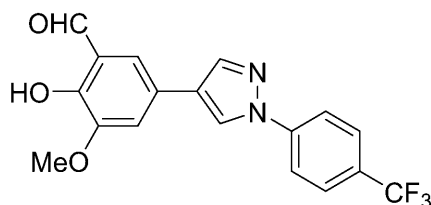
30 mL の密封キャップガラスバイアル内で、5-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド（219 mg、1.0 mmol、1.0 eq.）、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール（372 mg、1.1 mmol、1.1 eq.）及び  $Na_2CO_3$ （666、6.0 mmol、6.0 eq.）をジオキサン-水（1：1）（20 mL）中で組み合わせた。次いでアルゴンガスを混合物に2分間通過させ、次いで  $Pd(PPh_3)_4$ （63 mg、0.05 mmol、0.05 eq.）を反応混合物に添加した。反応バイアルを密閉キャップで閉鎖し、105℃で16時間加熱した。次いで室温に冷却し、水（20 mL）を反応混合物に添加し、10%クエン酸で酸性化し、EtOAcに2回（2×60 mL）抽出した。有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて粗製混合物を得た。次いで溶媒系としてヘキサン-EtOAc（0～80%）を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。純粋な生成物画分を組み合わせ、蒸発させて所望の標記生成物（135 mg、0.38 mmol、38%の収率）をオフホワイト色の固体として得た。 $^1H$  NMR（500 MHz，クロロホルム-d） $\delta$  10.92（s，1H），10.00（d， $J$  = 1.9 Hz，1H），8.19（s，1H），7.99（s，1H），7.87（d， $J$  = 8.6 Hz，2H），7.76（d， $J$  = 8.5 Hz，2H），7.59 - 7.49（m，2H）。 $C_{17}H_{10}F_4N_2O_2$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$ 、351；実測値、351。

20

30

【0245】

実施例 26：2-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアルデヒド（化合物 128）



40

実施例 27に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を5-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド（219 mg、1.0 mmol、1.0 eq.）及び4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール（372 mg、1.1

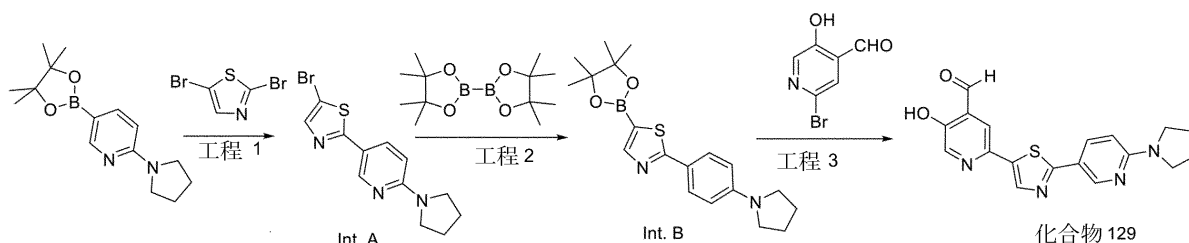
50

mmol、1.1eq.)から調製して2-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアルデヒド(165mg、0.46mmol、46%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  11.02 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、363;実測値、363。

【0246】

実施例27: 5-ヒドロキシ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)チアゾール-5-イル)イソニコチンアルデヒド(化合物129)

10



工程1: 5-ブromo-2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)チアゾールの合成: 5-ブromo-2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾールを、2-(ピロリジン-1-イル)-5-(3,3,4,4-テトラメチルボロラン-1-イル)ピリジン(150mg、0.55mmol)、2,5-ジブromoチアゾール(199mg、0.82mmol)、G3-Pd Xantphos(25.9mg、0.03mmol)及びXantphos(15.8mg、0.03mmol)をマイクロ波バイアルに添加することによって達成した。ジオキサン(2.7mL)及び脱気した0.5MのK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(2.7mL)を添加し、バイアルをアルゴンで脱気した。密封した反応容器をマイクロ波反応器内で140℃に1時間加熱した。混合物を冷却し、ジクロロメタン(DCM)で希釈し、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>で抽出した。組み合わせた水層をDCMで2回さらに抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を0~70%DCM/ヘキサンを使用して精製して5-ブromo-2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)チアゾール(69mg、41%の収率)を提供した。C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>Sについて計算されたMS m/z [M+H]<sup>+</sup>、310;実測値、310。

20

30

【0247】

工程2: 2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾールの合成: 5mLのマイクロ波バイアルに、5-ブromo-2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)チアゾール(329mg、1.5mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(69mg、0.22mmol)、酢酸カリウム(65.5mg、0.67mmol)及びPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(8.1mg)を添加し、続いて0.5mLのジオキサンを添加した。混合物をアルゴンでパージし、マイクロ波内で140℃で45分間加熱した。混合物を冷却し、DCMに取り入れ、セライトを通して濾過し、乾燥するまで濃縮した。粗製反応混合物を次の反応においてそのまま使用した。

40

【0248】

工程3: 2mLのマイクロ波バイアルに工程2からの2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾール、2-ブromo-5-ヒドロキシイソニコチンアルデヒド(45mg、0.22mmol)、XPhos Pd G3(9.4mg)及びXPhos(5.3mg)ジオキサン(0.9mL)及び脱気した0.5MのK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.9mL)を添

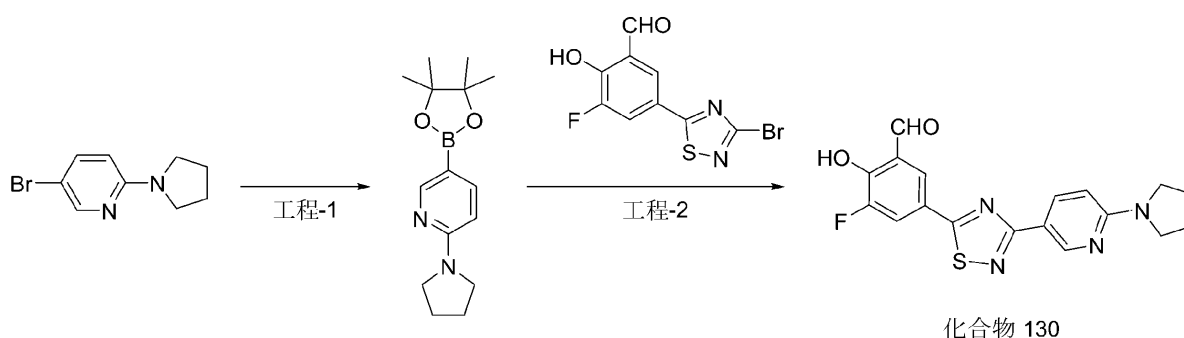
50

加した。マイクロ波容器をアルゴンでパージし、マイクロ波内で130℃に30分間加熱した。反応混合物をDCMで希釈し、クエン酸でpH=3に酸性化し、DCMで3回抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗製生成物をPTLC 7% MeOH / DCMによって精製した。収率(19 mg、24%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.31 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.08 – 1.90 (m, 4H)。C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、353; 実測値353。

10

【0249】

実施例28: 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド(化合物130)



20

工程1: 2-(ピロリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンの合成: 5-ブロモ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン(2 g、8.8 mmol、1.0 eq.)をジオキサン(30 mL)に溶解した。4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(3.37 g、13.2 mmol、1.5 eq.)、酢酸カリウム(2.6 g、26.4 mmol、3.0 eq.)、及びPdCl<sub>2</sub>(dppf)(430 mg、0.5 mmol、0.06 eq.)を添加した。反応物をN<sub>2</sub>雰囲気下で110℃で3時間加熱した。溶媒を真空中で除去した。残渣を水に懸濁し、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 10:1から1:1)によって精製して2-(ピロリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(2.7 g、定量的収率)を黄色の油として得た。C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、275; 実測値、275。

40

【0250】

工程2: 2-(ピロリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(297 mg、1.08 mmol、1.5 eq)をジオキサン/水(10 mL/3 mL)中で5-(3-ブロモ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(220 mg、0.72 mmol、1.0 eq.)、炭酸カリウム(300 mg、2.17 mmol、3.0 eq.)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(60 mg、0.07 mmol、0.1 eq.)と混合し、N<sub>2</sub>雰囲気下で95℃で1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水に注いだ。次いで系のpHを3~4に調整し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を廃棄した。水相をpH 7~8に中和し、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブライン

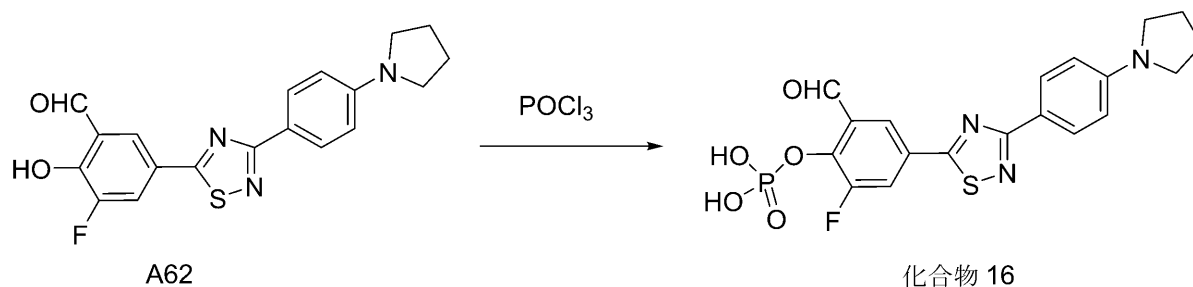
50

で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をTHFに溶解し、石油エーテルでトリチュレートした。生じた沈殿物を収集し、透明になるまでTHF／石油エーテルで再度処置した。次いで沈殿物を収集し、乾燥させて3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド(60mg、0.16mmol、15%の収率)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 10.33 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.23 (dd, J=11.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=9.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.55 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.48 (m, 4H), 1.97 (m, 4H)。C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、371; 実測値、371。

10

【0251】

実施例29: 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニルニ水素ホスフェート(化合物16)



20

ジクロロメタン(10mL)中の3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド[A62](250mg、0.68mmol、1.0eq.)及びTEA(615mg、6.1mmol、9.0eq.)の溶液を0℃に冷却した。次いでPOCl<sub>3</sub>(228mg、1.5mmol、2.2eq.)を滴下して添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。次いで反応混合物を氷水に注ぎ、系のpHをKHSO<sub>4</sub>で3~4に調整した。混合物をジクロロメタンで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。固体をジクロロメタンに溶解し、10%石油エーテルを添加した。次いで溶液を、沈殿が生じるまで濃縮した。生じた沈殿物を収集し、乾燥させて2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニルニ水素ホスフェート(100mg、0.15mmol、56%の収率)を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 10.42 (br, 1H), 8.13 (m, 4H), 6.65 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 1.98 (m, 4H)。<sup>31</sup>P NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 162 MHz) δ: -9.58 (s, 1H)。

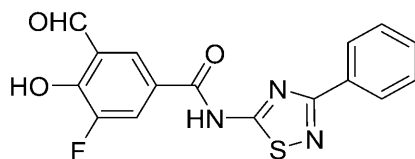
30

40

【0252】

実施例30: 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド(化合物121)

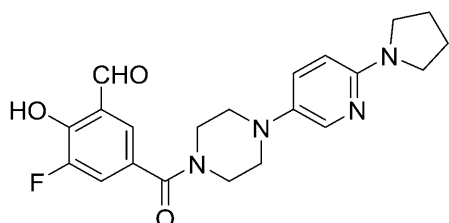
50



実施例 20 の工程 3 に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を 5-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (100 mg、0.46 mmol、1.6 eq.) 及び 3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン (50 mg、0.28 mmol、1.0 eq.) から調製した。所望の生成物を得た (14 mg、8% の収率)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 15.56 (bs, 1H), 13.60 (bs, 1H), 10.53 – 10.19 (m, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 8.23 – 8.19 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 3H)。C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、344。実測値 344。

【0253】

実施例 31：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物 140)



工程 1：50 mL のガラスバイアル内で、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (220 mg、0.24 mmol、0.1 eq.) をトルエン (10 mL) 中の 5-ブロモ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン (550 mg、2.43 mmol、1 eq.)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (905 mg、4.87 mmol、2 eq.)、tBuONa (467 mg、4.86 mmol、2 eq.)、及び Xphos (139 mg、0.24 mmol、0.1 eq.) の混合物に添加した。反応混合物 100 °C で 5 時間を加熱し、次いで室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 20 : 1 から 5 : 1) によって精製して tert-ブチル 4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (210 mg、0.63 mmol、26% の収率) を得た。C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 333、実測値 333。

【0254】

工程 2：50 mL のガラスバイアル内で、tert-ブチル 4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (210 mg、0.63 mmol、1 eq.) を 8 N の HCl (気体) / ジオキサン (5 mL) で室温で 1 時間処置した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCM と 2 回共蒸発させて粗製 1-(6-(ピ

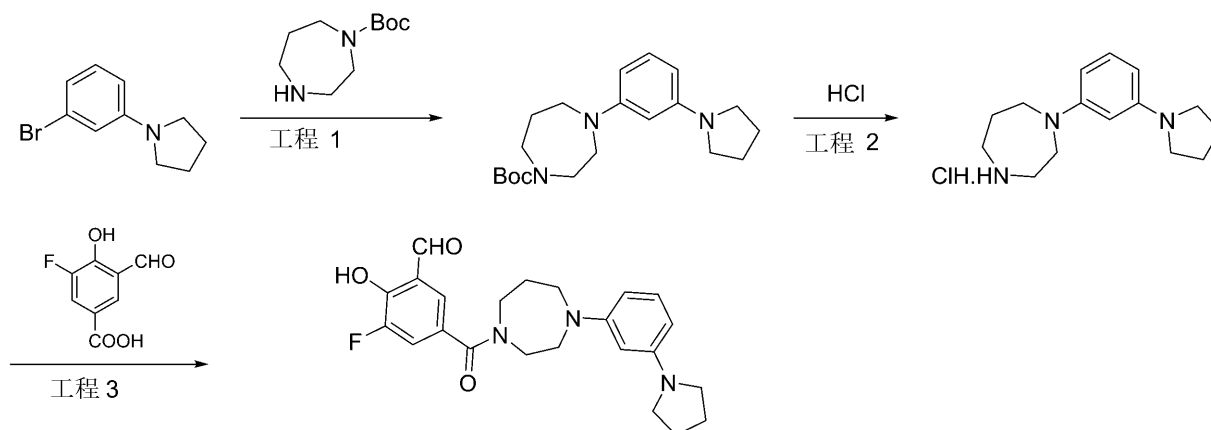
ロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩(161mg、0.53mmol、84%の収率)を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。 $C_{13}H_{21}N_4$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[M+H]^+ 233$ 、実測値233。

【0255】

工程3: 50mLのガラスバイアル内で、HATU(309mg、0.81mmol、1.5eq.)をDCM(5mL)中の3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸(146mg、0.54mmol、1eq.)、NMM(219mg、2.17mmol、4eq.)、及び1-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩(161mg、0.53mmol、1eq.)の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をPE/DCM(10mL、5:1)中でスラリー化し、濾液を濃縮した。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=5:1から1:1)によって精製し、PE/DCM(5mL、10:1)中でスラリー化して3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(30mg、0.08mmol、14%の収率)を黄色の固体として得た。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 10.29 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J=10.8$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (dd,  $J=8.4$  Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.42 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 1.91 (m, 4H)。 $C_{21}H_{24}FN_4O_3$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[M+H]^+ 399$ 、実測値399。

【0256】

実施例32: 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(化合物98)



工程1: 50mLのガラスバイアル内で、 $Pd_2(dba)_3$ (407mg、0.44mmol、0.1eq.)をトルエン(50mL)中の1-(3-ブロモフェニル)ピロリジン(1g、4.44mmol、1eq.)、tert-ブチル1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(1.78g、8.88mmol、2eq.)、tBuONa(996mg、8.88mmol、2eq.)、及びXphos(257mg、0.44mmol、0.1eq.)の混合物に添加した。反応物を100℃で5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブ

ラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/E A = 20 : 1 から 5 : 1）によって精製して粗製 *tert*-ブチル 4-（3-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート（1.3 g、3.76 mmol、85% の収率）を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> について計算された LC-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>、346、実測値 346。

【0257】

工程 2：50 mL のガラスバイアル内で、*tert*-ブチル 4-（3-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート（400 mg、1.16 mmol、1 eq.）を 8 N の HCl（気体）/ ジオキサン（5 mL）で室温で 1 時間処置した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCM と 2 回共蒸発させて粗製 1-（3-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1, 4-ジアゼパン塩酸塩（327 mg、1.16 mmol、定量的収率）を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

10

【0258】

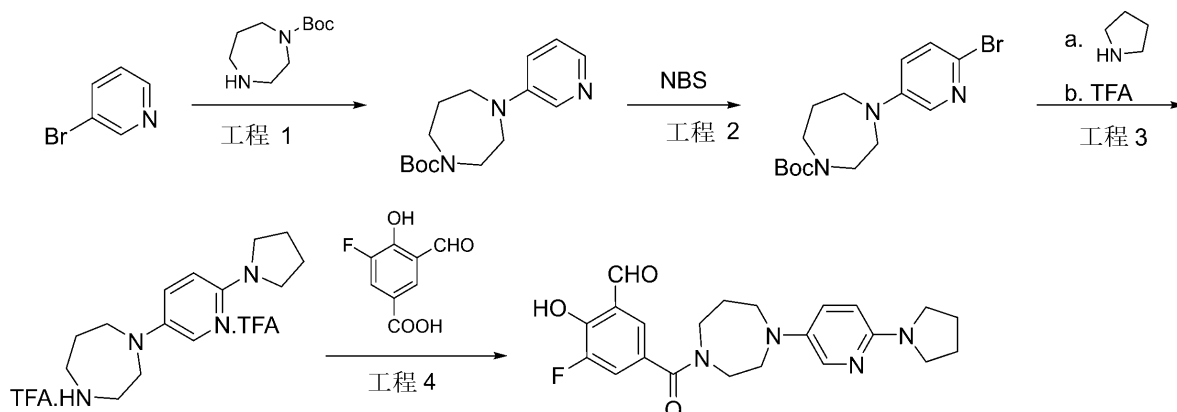
工程 3：50 mL のガラスバイアル内で、HATU（661 mg、1.74 mmol、1.5 eq.）を DCM（5 mL）中の 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸（235 mg、1.28 mmol、1.1 eq.）、NMM（468 mg、4.63 mmol、4 eq.）、及び 1-（3-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1, 4-ジアゼパン塩酸塩（327 mg、1.16 mmol、1 eq.）の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を PE/DCM（10 mL、5 : 1）中でスラリー化し、濾液を濃縮した。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/E A = 5 : 1 から 1 : 1）によって精製し、PE/DCM（5 mL、10 : 1）中でスラリー化して 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-（4-（3-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1, 4-ジアゼパン-1-カルボニル）ベンズアルデヒド（16 mg、0.04 mmol、3% の収率）を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz） $\delta$  : 11.17（br, 1H）, 10.10（br, 1H）, 6.93（m, 2H）, 5.93（m, 1H）, 5.82（m, 1H）, 5.43（m, 1H）, 3.62（m, 8H）, 2.92（m, 4H）, 1.84（m, 6H）。C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> について計算された LC-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 412、実測値 412。

20

30

【0259】

実施例 33：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-（4-（6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-1, 4-ジアゼパン-1-カルボニル）ベンズアルデヒド（化合物 141）



40

50

工程1: 100 mLのガラスバイアル内で、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (583 mg、0.64 mmol、0.1 eq.) をトルエン (50 mL) 中の3-ブロモピリジン (1 g、6.37 mmol、1 eq.)、tert-ブチル1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (1.27 g、6.37 mmol、1 eq.)、 $\text{tBuONa}$  (1.2 g、12.74 mmol、2 eq.)、及びXphos (367 mg、0.64 mmol、0.1 eq.) の混合物に添加した。反応物を100℃で5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、pH 3~4に酸性化し、酢酸エチルで希釈し、濾過した。酢酸エチル相を分離し、pH 7~8に中和し、分離した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製tert-ブチル4-(ピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (1.3 g、4.69 mmol、74%の収率) を油として得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。 $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$  について計算されたLC-MS  $m/z$  [M+H] + 278、実測値278。

10

【0260】

工程2: NBS (752 mg、4.22 mmol、0.9 eq.) をアセトニトリル (20 mL) 中のtert-ブチル4-(ピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (1.3 g、4.69 mmol、1 eq.) の溶液に添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=10:1から5:1) によって精製してtert-ブチル4-(6-ブロモピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (1.6 g、4.50 mmol、定量的収率) を油として得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_2$  について計算されたLC-MS  $m/z$  [M+H] + 356、実測値356。

20

【0261】

工程3a: 100 mLのガラスバイアル内で、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (413 mg、0.45 mmol、0.1 eq.) をトルエン (50 mL) 中のtert-ブチル4-(6-ブロモピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (1.6 g、4.50 mmol、1 eq.)、ピロリジン (640 mg、9.00 mmol、2 eq.)、 $\text{tBuONa}$  (865 mg、9.00 mmol、2 eq.)、及びXphos (260 mg、0.45 mmol、0.1 eq.) の混合物に添加した。反応物を100℃で5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、pH 3~4に酸性化し、酢酸エチルで洗浄した。水相を分離し、pH 7~8に中和し、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=10:1から2:1) によって精製してtert-ブチル4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (1.1 g、3.18 mmol、71%の収率) を固体として得た。 $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$  について計算されたLC-MS  $m/z$  [M+H] + 347、実測値347。

30

【0262】

工程3b: 50 mLのガラスバイアル内で、tert-ブチル4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (200 mg、0.58 mmol、1 eq.) をTFA/DCM (1:3、10 mL) で室温で1時間処置した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCMと2回共蒸発させて粗製1-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-2-TFA (283 mg、0.58 mmol、定量的収率) を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

40

【0263】

工程4: 50 mLのガラスバイアル内で、EDCI (110 mg、0.58 mmol、1 eq.) をDCM (5 mL) 中の3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸 (107 mg、0.58 mmol、1.1 eq.)、TEA (176 mg、1.74 mmol、3 eq.)、及び1-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1

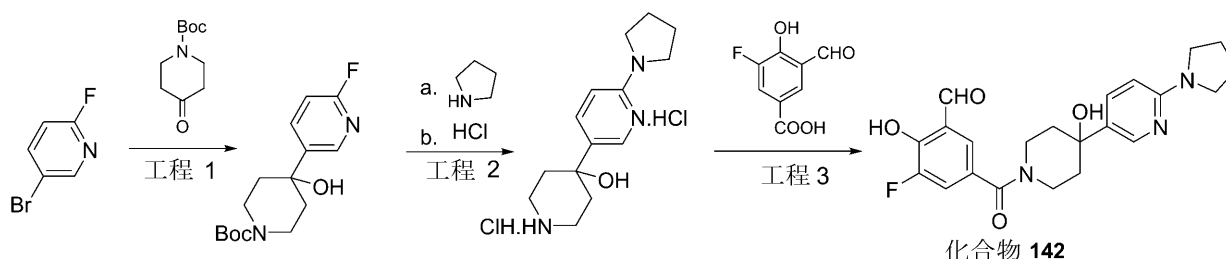
50

、4-ジアゼパン。2 TFA (283 mg、0.58 mmol、1 eq.) の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生じた残渣をprep HPLCによって精製して3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド。TFA (35 mg、0.07 mmol、11%の収率)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 12.60 (br, 1H), 11.40 (br, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.88 (m, 3H), 3.85-3.44 (m, 12H), 2.02 (m, 4H), 1.90 (m, 2H)。C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 413、実測値413。

10

【0264】

実施例34：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシ-4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物142)



20

工程1：BuLi (6.8 mL、THF/ヘキサン中0.5 M、1.5 eq.) をジエチルエーテル (20 mL) 中の5-ブromo-2-フルオロピリジン (2 g、11.4 mmol、1 eq.) の溶液に窒素保護下で-78℃で添加した。反応物を-78℃で30分間攪拌し、THF (5 mL) 中のtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (2.26 g、11.4 mmol、1 eq.) の溶液を滴下して添加した。冷却系を除去し、反応物をさらに40分間攪拌した。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=20:1から5:1) によって精製してtert-ブチル4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (1.3 g、4.39 mmol、39%の収率) を黄色の油として得た。C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 297.3、実測値297。

30

【0265】

工程2a：MeOH (30 mL) 中のtert-ブチル4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (1.3 g、4.39 mmol、1 eq.) 及びピロリジン (1.25 g、17.56 mmol、4 eq.) の溶液を一晩還流した。溶媒を真空中で除去した。残渣を水に懸濁し、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/アセトン=10:1から5:1) によって精製してtert-ブチル4-ヒドロキシ-4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (380 mg、1.10 mmol、23%の収率) を黄色の油として得た。C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 348、実測値348。

40

50

## 【0266】

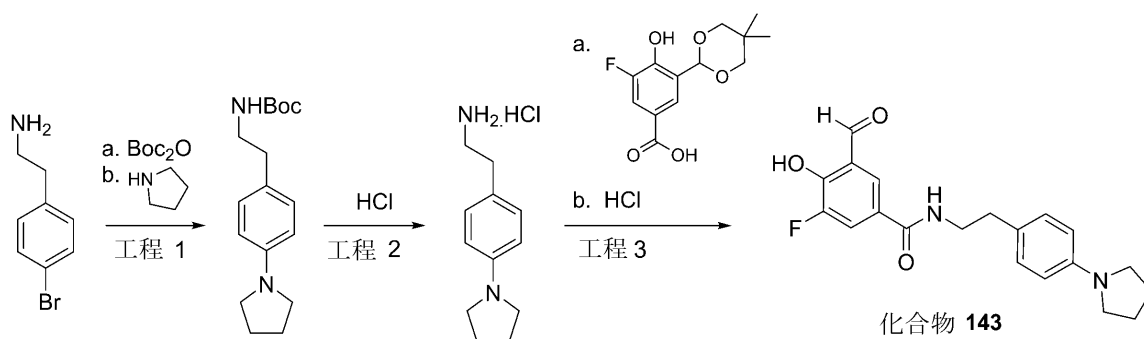
工程2b: 50 mLのガラスバイアル内で、tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(200 mg、0.58 mmol、1 eq.)をTFA/DCM(1:3、10 mL)で室温で1時間処置した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCMと2回共蒸発させて粗製4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール、2 TFA(285 mg、0.58 mmol、定量的収率)を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

## 【0267】

工程3: 50 mLのガラスバイアル内で、EDCI(110 mg、0.58 mmol、1 eq.)をDCM(5 mL)中の3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸(107 mg、0.58 mmol、1.1 eq.)、NMM(234 mg、2.32 mmol、4 eq.)、及び4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール、2 TFA(285 mg、0.58 mmol、1 eq.)の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生じた残渣をprep HPLCによって精製して3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシ-4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド、TFA(6 mg、0.01 mmol、3%の収率)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 11.41(br, 1H), 10.31(s, 1H), 8.18(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.67(dd, J=11.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.59(m, 2H), 7.10(d, J=9.6 Hz, 1H), 3.44(m, 8H), 2.01(m, 6H), 1.59(m, 2H)。C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、414.0、実測値414。

## 【0268】

実施例35: 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(4-(ピロリジン-1-イル)フェネチル)ベンズアミド(化合物143)



工程1a: 100 mLのガラスバイアル内で、Boc<sub>2</sub>O(1.2 g、5.50 mmol、1.1 eq.)をTHF/水(5 mL/5 mL)中の2-(4-ブロモフェニル)エタンアミン(1 g、5.03 mmol、1 eq.)及びNaHCO<sub>3</sub>(1.27 g、15.0 mmol、3 eq.)の混合物に添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。溶液を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製tert-ブチル4-ブロモフェネチルカルバメート(1.53 g、5.03 mmol、定量的収率)を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

## 【0269】

工程1b: 100mLのガラスバイアル内で、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (245mg、0.27mmol、0.1eq.) をトルエン (30mL) 中のtert-ブチル4-ブロモフェネチルカルバメート (800mg、2.68mmol、1eq.)、ピロリジン (380mg、5.36mmol、2eq.)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.74g、5.36mmol、2eq.)、及びXphos (155mg、0.27mmol、0.1eq.) の混合物に添加し、95℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=50:1から20:1) によって精製してtert-ブチル4- (ピロリジン-1-イル) フェネチルカルバメート (210mg、0.72mmol、27%の収率) を得た。Pos. LC-MS: 291.2 (M+H)<sup>+</sup>、 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 。

10

## 【0270】

工程2: 50mLのガラスバイアル内で、tert-ブチル3- (4- (ピロリジン-1-イル) フェニル) プロピルカルバメート (200mg、0.69mmol、1eq.) を8NのHCl (気体) / ジオキサン (5mL) で室温で1時間処置した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCMと2回共蒸発させて粗製2- (4- (ピロリジン-1-イル) フェニル) エタンアミン塩酸塩 (163mg、0.69mmol、定量的収率) を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。それについてLCMSは取得されなかった。

20

## 【0271】

工程3a: 50mLのガラスバイアル内で、HATU (262mg、0.69mmol、1.3eq.) をDCM (5mL) 中の3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸 (171mg、0.63mmol、1.2eq.)、NMM (268mg、2.65mmol、5eq.)、及び2- (4- (ピロリジン-1-イル) フェニル) エタンアミン塩酸塩 (120mg、0.53mmol、1eq.) の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA/DCM=10:1から2:1:0.2) によって精製して3- (5, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサン-2-イル) -5-フルオロ-4-ヒドロキシ-N- (4- (ピロリジン-1-イル) フェネチル) ベンズアミド (95mg、0.21mmol、41%の収率) を得た。 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_2\text{O}_4$  について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、443、実測値443。

30

## 【0272】

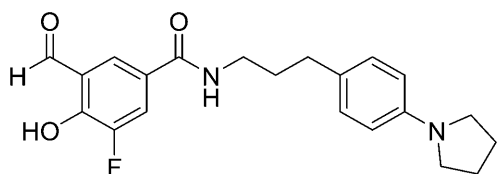
工程3b: 3- (5, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサン-2-イル) -5-フルオロ-4-ヒドロキシ-N- (4- (ピロリジン-1-イル) フェネチル) ベンズアミド (95mg、0.21mmol、1eq.) を4NのHCl/THF (10mL/10mL) で2時間処置した。溶液を重炭酸ナトリウムでpH7~8に中和し、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及びprepHPLCによって精製して3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N- (4- (ピロリジン-1-イル) フェネチル) ベンズアミド (18mg、0.05mmol、24%の収率) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 11.22 (s, 1H), 9.95 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (dd, J=11.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.09 (m, 4H)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_3$  について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、357、実測値357。

40

## 【0273】

50

**実施例 36：3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)プロピル)ベンズアミド (化合物 144)**



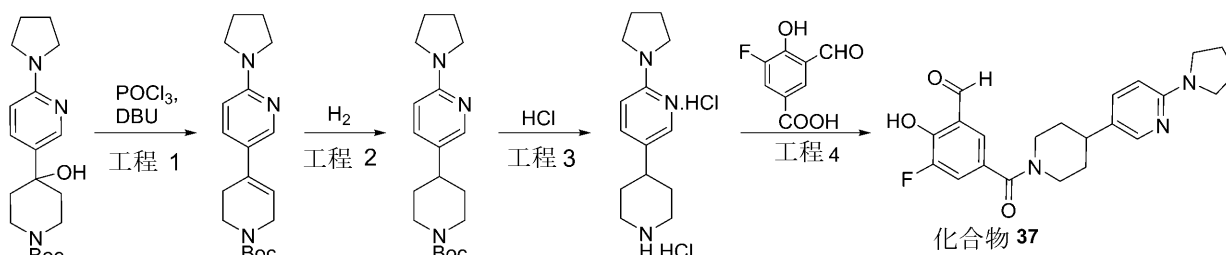
10

3-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-アミンから出発して実施例 35 に記載のものと同様の方法を使用して3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)プロピル)ベンズアミドを調製した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 11.52 (br, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.45 (d, J=7.6 Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 1.93 (m, 4H), 1.75 (m, 2H)。C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 371、実測値 371。

20

【0274】

**実施例 37：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物 37)**



30

**工程 1：**POCl<sub>3</sub> (264 mg、1.73 mmol、2 eq.) を 0℃ でピリジン (3 mL) 中の tert-ブチル 4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.86 mmol、1 eq.) 及び DBU (263 mg、1.73 mmol、2 eq.) の溶液に滴下して添加した。反応物を 80℃ で 2 時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を PE 中でスラリー化し、濾過して粗製 tert-ブチル 4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (250 mg、0.76 mmol、88% の収率) を固体として得た。

40

【0275】

**工程 2：**MeOH (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (250 mg、0.76 mmol、1 eq.) の溶液を Pd/C (100 mg) で室温で 2 時間水素化した。Pd/C を濾過除去し、濾過を真空中で濃縮して tert-ブチル 4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレー

50

ト (230 mg、0.69 mmol、91%の収率) を得た。Pos. LC-MS: 332.2 (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>。

【0276】

工程3: 50 mLのガラスバイアル内で、tert-ブチル 4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (230 mg、0.69 mmol、1 eq.) を8 NのHCl (気体) / ジオキサン (10 mL) で室温で1時間処置した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCMと2回共蒸発させて粗製5-(ピペリジン-4-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン二塩酸塩 (223 mg、0.69 mmol、定量的収率) を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。Pos. LC-MS: 231.9 (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>。

10

【0277】

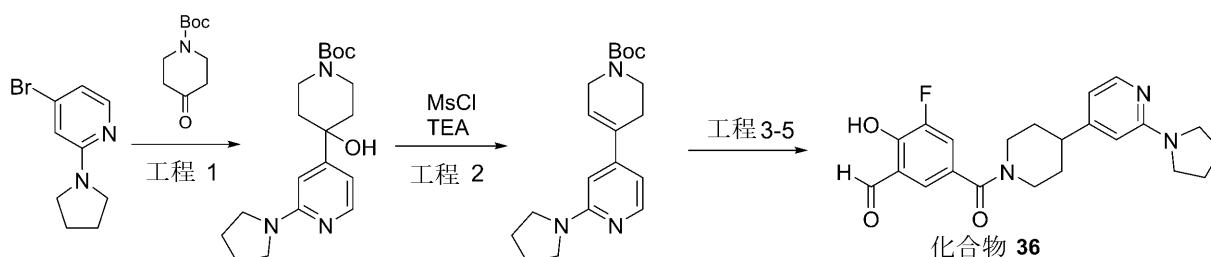
工程4: 50 mLのガラスバイアル内で、EDCI (69 mg、0.36 mmol、1.2 eq.) をDCM (5 mL) 中の3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸 (60 mg、0.33 mmol、1.1 eq.)、TEA (91 mg、0.90 mmol、3 eq.)、及び5-(ピペリジン-4-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン二塩酸塩 (90 mg、0.30 mmol、1 eq.) の溶液に添加した。反応物を30℃で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、DCMで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、真空中で濃縮した。残渣を水に懸濁し、pHを3~4に調整した。混合物を酢酸エチルで3回洗浄した。水相をpH 7~8に中和し、酢酸エチルで3回及びDCMで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲルの短いパッドを介して濾過した。濾液を濃縮して3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド (44 mg、0.11 mmol、37%の収率) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 9.96 (s, 1H), 8.01 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (dd, J=10.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.64 (m, 2H)。C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 398、実測値398。

20

30

【0278】

実施例38: 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物36)



40

工程1: BuLi (2.7 mL、THF / ヘキサン中2.5 M、6.64 mmol、1.5 eq.) 及びTHF (5 mL) 中のtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (880 mg、4.42 mmol、1 eq.) の溶液を滴下して添加した。冷却系を除去し、反応物をさらに40分間攪拌した。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナ

50

トリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/E A = 10 : 1 から 1 : 4）によって精製して *tert*-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート（1.02 g、2.94 mmol、67%の収率）を得た。<sup>+</sup>C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 348、実測値 348。

【0279】

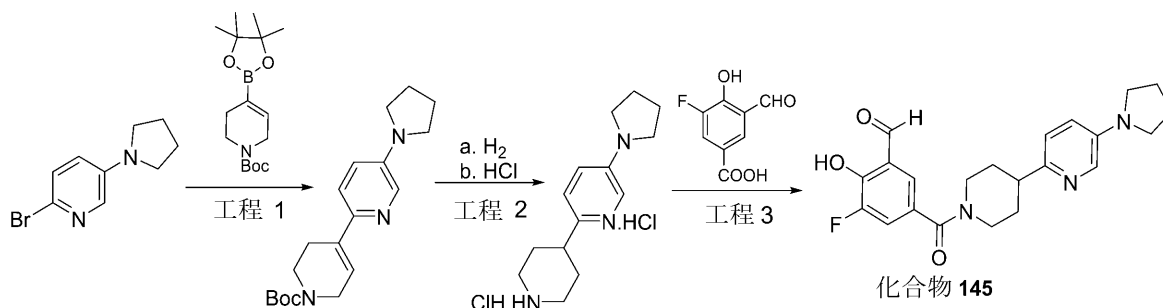
工程 2：MsCl（989 mg、8.64 mmol、3 eq.）を 0℃で DCM（20 mL）中の *tert*-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート（1 g、2.88 mmol、1 eq.）及び TEA（1.45 g、14.41 mmol、5 eq.）の溶液に滴下して添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/E A = 10 : 1 から 3 : 1）によって精製して *tert*-ブチル 4-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート（701 mg、2.13 mmol、74%の収率）を得た。C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 330、実測値 330。

【0280】

工程 3～5：実施例 37 について記載されているように同様の手順に従って 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 9.97 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 10.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 398、実測値 398。

【0281】

実施例 39：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド（化合物 145）



工程 1：100 mL のガラスバイアル内で、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（180 mg、0.22 mmol、0.1 eq.）をジオキサン/水（18 mL/6 mL）中の 2-ブromo-5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン（500 mg、2.21 mmol、1 eq.）、*tert*-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート（750 mg、2.43 mmol、1.1 eq.）、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（586 mg、5.53 mmol、2.5 eq.）の混合物に添加した。反応物を 95℃で一晩加熱した。反応混合物を室

温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（P E / E A / D C M = 5 0 : 1 : 1 から 5 : 1 : 1）によって精製して *tert*-ブチル 4-（5-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）-5, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（650 mg、1.98 mmol、89%の収率）を得た。P o s . L C - M S : 330.0 (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>。

【0282】

工程 2 a : M e O H ( 1 0 m L ) 中の *tert*-ブチル 4-（5-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）-5, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（650 mg、1.98 mmol、1 eq.）の溶液を P d / C ( 2 0 0 m g ) で室温で 2 時間水素化した。P d / C を濾過除去し、濾過を真空中で濃縮して *tert*-ブチル 4-（5-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（650 mg、1.98 mmol、定量的収率）を得た。C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> について計算された L C - M S m / z [ M + H ] + 332、実測値 332。

10

【0283】

工程 2 b : 5 0 m L のガラスバイアル内で、*tert*-ブチル 4-（5-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（650 mg、1.98 mmol、1 eq.）を 8 N の H C l （気体）/ ジオキサン（15 mL）で室温で 2 時間処置した。反応混合物を真空中で濃縮し、D C M と 2 回共蒸発させて粗製 2-（ピペリジン-4-イル）-5-（ピロリジン-1-イル）ピリジン二塩酸塩（603 mg、1.98 mmol、定量的収率）を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

20

【0284】

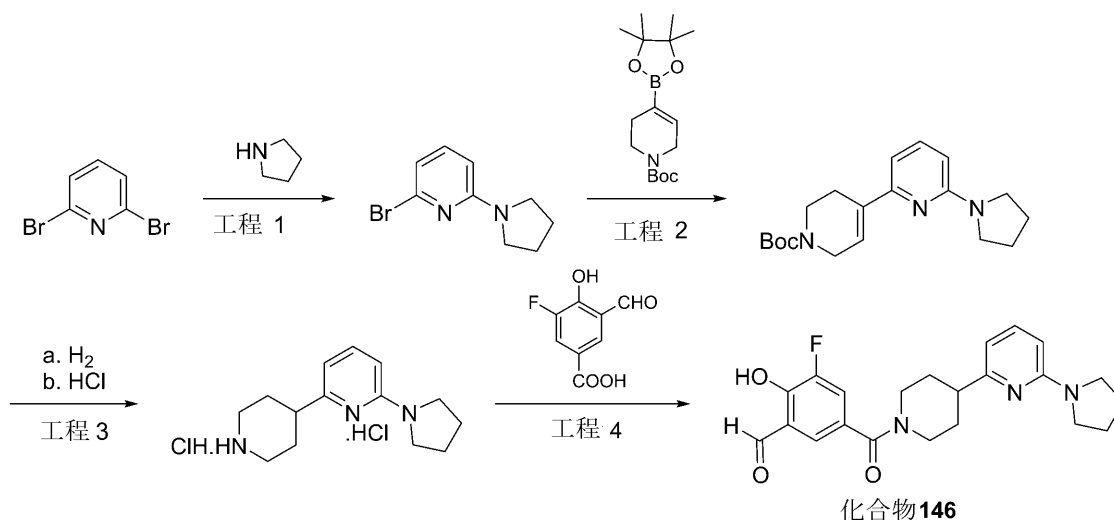
工程 3 : 5 0 m L のガラスバイアル内で、E D C I ( 1 2 8 m g 、 0 . 6 7 m m o l 、 1 . 2 e q . ) を D C M ( 5 m L ) 中の 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸（114 mg、0.62 mmol、1.1 eq.）、T E A ( 2 8 3 m g 、 2 . 8 0 m m o l 、 5 e q . ) 、及び 5-（ピペリジン-4-イル）-2-（ピロリジン-1-イル）ピリジン二塩酸塩（171 mg、0.56 mmol、1 eq.）の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、D C M で 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、真空中で濃縮した。残渣を水に懸濁し、p H を 3 ~ 4 に調整した。混合物を酢酸エチルで 3 回洗浄した。水相を p H 7 ~ 8 に中和し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲルの短いパッドを介して濾過した。濾液を濃縮して 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-（4-（5-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-1-カルボニル）ベンズアルデヒド（40 mg、0.10 mmol、18%の収率）を白色の固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) δ : 9 . 9 6 ( s , 1 H ) , 7 . 9 2 ( s , 1 H ) , 7 . 5 7 ( s , 1 H ) , 7 . 4 8 ( d d , J = 1 0 . 8 H z , 1 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 8 2 ( m , 1 H ) , 4 . 7 4 ( m , 1 H ) , 3 . 9 2 ( m , 1 H ) , 3 . 2 9 ( m , 4 H ) , 3 . 1 7 - 2 . 8 6 ( m , 3 H ) , 2 . 0 2 - 1 . 9 3 ( m , 6 H ) , 1 . 8 1 ( m , 2 H ) 。 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> について計算された L C - M S m / z [ M + H ] + 398、実測値 398。

30

40

【0285】

実施例 4 0 : 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-（4-（6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-1-カルボニル）ベンズアルデヒド（化合物 146）の合成



10

**工程 1** : DMF (10 mL) 中の 2, 6-ジブロモピリジン (500 mg、2.11 mmol、1 eq.)、ピロリジン (165 mg、2.32 mmol、1.1 eq.)、及び  $K_2CO_3$  (915 mg、6.63 mmol、3 eq.) の混合物を 80 °C で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製 2-ブロモ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン (620 mg、2.11 mmol、定量的収率) を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。  $C_9H_{12}BrN_2$  について計算された LC-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 227、実測値 227。

20

【0286】

**工程 2** : 100 mL のガラスバイアル内で、 $Pd(dppf)_2Cl_2$  (185 mg、0.23 mmol、0.1 eq.) をジオキサン/水 (18 mL/6 mL) 中の 2-ブロモ-5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン (512 mg、2.27 mmol、1 eq.)、tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (840 mg、2.72 mmol、1.2 eq.)、 $Na_2CO_3$  (722 mg、6.81 mmol、3 eq.) の混合物に添加した。反応物を 95 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA/DCM=50:1:1 から 30:1:1) によって精製して tert-ブチル 4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (503 mg、1.53 mmol、67% の収率) を得た。  $C_{19}H_{28}N_3O_2$  について計算された LC-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 330、実測値 330。

30

40

【0287】

**工程 3 a** : MeOH (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (503 mg、1.53 mmol、1 eq.) の溶液を  $Pd/C$  (200 mg) で室温で 2 時間水素化した。  $Pd/C$  を濾過除去し、濾過を真空中で濃縮して tert-ブチル 4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (510 mg、1.53 mmol、定量的収率) を得た。  $C_{19}H_{30}N_3O_2$  について計算された LC-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 332、実測値 332。

【0288】

**工程 3 b** : 50 mL のガラスバイアル内で、tert-ブチル 4-(6-(ピロリジン-

50

1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(280mg、0.85mmol、1eq.)を8NのHCl(気体)/ジオキサン(10mL)で室温で2時間処置した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCMと2回共蒸発させて粗製2-(ピペリジン-4-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン二塩酸塩(263mg、0.85mmol、定量的収率)を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

【0289】

工程4: 50mLのガラスバイアル内で、EDCI(195mg、1.02mmol、1.2eq.)をDCM(5mL)中の3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸(188mg、1.02mmol、1.2eq.)、TEA(429mg、4.25mmol、5eq.)、及び5-(ピペリジン-4-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン二塩酸塩(263mg、0.85mmol、1eq.)の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、DCMで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、真空中で濃縮した。残渣を水に懸濁し、pHを3~4に調整した。混合物を酢酸エチルで3回洗浄した。水相をpH7~8に中和し、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲルの短いパッドを介して濾過した。濾液を濃縮して3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(90mg、0.23mmol、27%の収率)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 11.13 (br, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (dd, J=10.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.37 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.23-1.75 (m, 8H)。C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 398、実測値398。

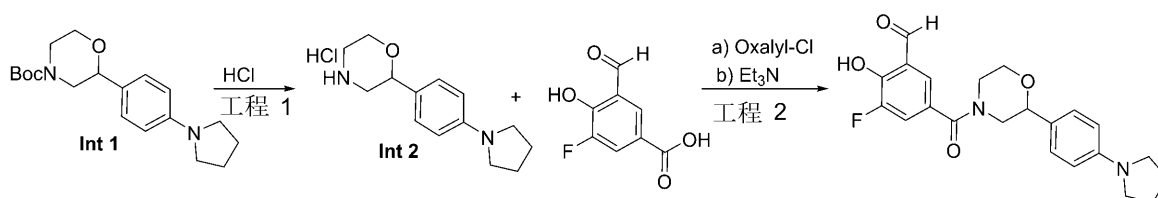
10

20

【0290】

実施例41: 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド(化合物147)

30



工程1: 実施例18について記載されているように中間体1を2-(4-ブロモフェニル)モルホリンから合成した。tert-ブチル2-(4-ブロモフェニル)モルホリン-4-カルボキシレート(79.4mg、0.24mmol)を0.5mLのDCMに溶解し、0.5mLのジオキサン中の4NのHClを添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣であるInt 2を次の反応においてそのまま使用した。

40

【0291】

工程2a: 塩化オキサリル(0.97mLのDCM中2M、1.94mmol、1.2eq.)及びDMF(13.2uL)をDCM(3.2mL)中の3-フルオロ-5-ホルミル-4-メトキシ安息香酸(307mg、1.62mmol、1.0eq.)の溶液に0℃でアルゴン下で添加した。反応物を室温に温め、3時間攪拌した。溶媒を真空中で除

50

去し、次の反応においてそのまま使用した。

【0292】

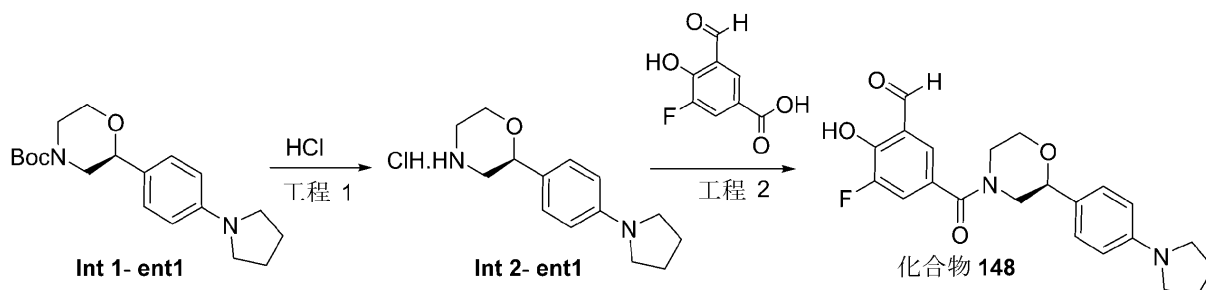
工程2b：粗製3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾイルクロリド（53 mg、0.26 mmol）をDCM（0.5 mL）に溶解した。2-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）モルホリン塩酸塩（Int 2、161 mg、0.24 mmol）及びトリエチルアミン（147  $\mu$ L）を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を水に注ぎ、DCMで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーDCM中の0～6%によって精製した。非純粋混合物をDCM及びヘキサンから沈殿させ、濾過し、乾燥させてrac-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-（2-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）モルホリン-4-カルボニル）ベンズアルデヒド（41.2 mg、39%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  11.15（s, 1H）, 9.93（s, 1H）, 7.55（s, 1H）, 7.49–7.45（m, 1H）, 7.26（bs, 2H）, 6.53（bs, 2H）, 4.75–4.42（bs, 2H）, 4.09（bs, 1H）, 3.86–3.60（m, 2H）, 3.34（m, 6H）, 1.50（m, 4H）。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 399、実測値399。

10

【0293】

実施例42：rel-（S）-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-（2-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）モルホリン-4-カルボニル）ベンズアルデヒド（化合物148）

20



30

工程1：tert-ブチル2-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）モルホリン-4-カルボキシレート（1.2 g、3.61 mmol）を、15 mL/分、35℃、及び220 nmの波長での50/50 MeOH/ACNの溶出を伴うSuperchiral R-ADカラム（Chiralway Biotech、5  $\mu$ m、2.1 x 25 cm）を使用してキラルprep-HPLCによって精製した。第1の溶出ピークはInt 1-ent 1であり、第2の溶出ピークはInt 1-ent 2であった。（2つのエナンチオマーをrel-S及びrel-Rとして無作為に割り当てた）。50 mLのガラスバイアル内で、Int 1-ent 1（100 mg、0.30 mmol、1 eq.）を8 NのHCl（気体）/ジオキサン（5 mL）で室温で2時間処置した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCMと2回共蒸発させて粗製Int 2-ent 1（85 mg、0.30 mmol、定量的収率）を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

40

【0294】

工程2：50 mLのガラスバイアル内で、HATU（148 mg、0.39 mmol、1.5 eq.）をDMF（5 mL）中の3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸（48 mg、0.26 mmol、1 eq.）、DIEA（101 mg、0.78 mmol、3 eq.）、及びInt 2-ent 1（85 mg、0.30 mmol、1.15 eq.）の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EA=10：1から3：1）によって精製し、PE/DCM（10：1）中で数回スラリー化した

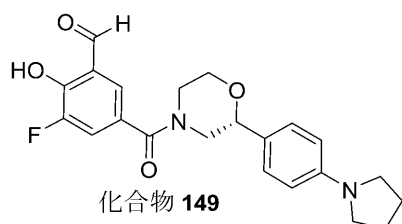
50

。最後に、ケーキをイソプロピルエーテル中で数回スラリー化して *rel*-(S)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド (9.7 mg、0.02 mmol、9%の収率) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 11.16 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (dd, J=10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (br, 2H), 6.61 (br, 2H), 4.75-4.27 (br, 2H), 4.09 (br, 1H), 3.73 (br, 2H), 3.30 (m, 6H), 2.02 (m, 4H)。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 399、実測値 399。

10

【0295】

実施例 43: *rel*-(R)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物 149)



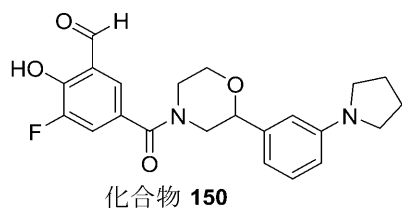
20

Int 1-ent 2 から出発して実施例 42 に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を調製して *rel*-(R)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド (18.1 mg、0.05 mmol、17%の収率) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 11.17 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 6.71 (br, 2H), 4.75-4.27 (br, 2H), 4.09 (br, 1H), 3.68 (br, 2H), 3.34 (m, 6H), 2.07 (m, 4H)。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 399、実測値 399。

30

【0296】

実施例 44: *rac*-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物 150)



40

実施例 41 に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を調製して 32.3 mg の *rac*-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒドを 28%の収率で最終カップリ

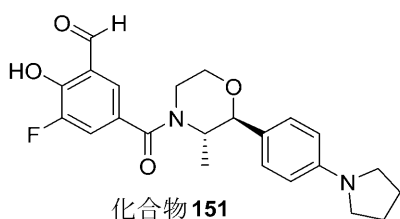
50

ング工程のために得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.16 (s, 1H), 9.94 (dd,  $J = 5.4, 1.7$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 10.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 17.2$  Hz, 2H), 7.20 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.97 – 3.90 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.27 (d,  $J = 6.2$  Hz, 4H), 2.05 – 1.93 (m, 4H)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_4$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}] + 399$ 、実測値399。

【0297】

実施例45：rac-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-((2S, 3S)-3-メチル-2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物151)

10



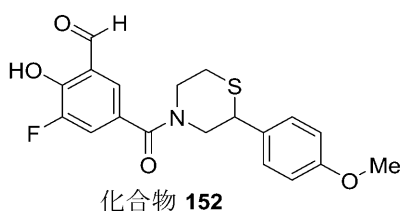
20

実施例41に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を調製して10.4 mgのrac-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-((2S, 3S)-3-メチル-2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒドを11%の収率で最終カップリング工程のために得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.12 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 9.90 (dd,  $J = 2.6, 1.7$  Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 4H), 7.24 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.58 – 6.53 (m, 1H), 4.97 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.85 – 4.53 (m, 1H), 3.81 – 3.39 (m, 4H), 3.36 – 3.02 (m, 4H), 2.20 – 1.83 (m, 4H), 1.55 (s, 3H)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_4$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}] +$ 、413、実測値413。

30

【0298】

実施例46：rac-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-メトキシフェニル)チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物152)



40

実施例41に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を調製して27.2 mgのrac-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-メトキシフェニル)チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒドを26%の収率で最終カップリング工程のために得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.13 (s, 1H)

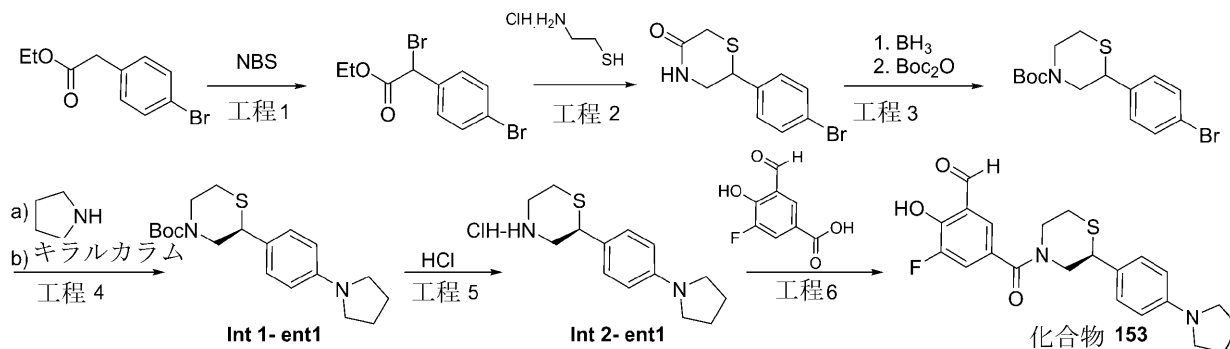
50

, 9.92 (s, 1H), 7.48 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.33 – 7.16 (m, 2H), 6.93 – 6.76 (m, 2H), 4.73 (bs, 1H), 3.93 (bs, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.35 (bs, 2H), 2.97 (bs, 1H), 2.67 (bs, 1H)。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 376、実測値376。

【0299】

実施例47: (S)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物153)

10



20

工程1: NBS (8.0 g、45.27 mmol、1.1 eq.) 及び AIBN (675 mg、4.12 mmol、0.1 eq.) を CCl<sub>4</sub> (50 mL) 中のエチル 2-(4-ブロモフェニル) アセテート (10 g、41.15 mmol、1 eq.) の溶液に窒素保護下で 0℃ で添加した。反応物を 80℃ で 4 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、DCM で 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製エチル 2-ブロモ-2-(4-ブロモフェニル) アセテート (14.9 g、41.15 mmol、定量的収率) を油として得た。

【0300】

工程2: エタノール (50 mL) 中の 2-アミノエタンチオール塩酸塩 (5.26 g、46.34 mmol、1.1 eq.) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12.8 g、92.75 mmol、2.3 eq.) の混合物を 30℃ で 15 分間攪拌した。tert-ブチルエチル 2-ブロモ-2-(4-ブロモフェニル) アセテート (14.9 g、41.15 mmol、1 eq.) の溶液を添加した。反応物を 30℃ で一晩攪拌した。エタノールを真空中で除去した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 30:1 から 10:1) によって精製して 6-(4-ブロモフェニル) チオモルホリン-3-オン (6.5 g、23.81 mmol、58% の収率) を得た。C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrNOS について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 273、実測値 273.7。

40

【0301】

工程3a: BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S (22 mL、THF 中 1 M、21.98 mmol、3 eq.) を 0℃ で THF (30 mL) 中の 6-(4-ブロモフェニル) チオモルホリン-3-オン (2 g、7.33 mmol、1 eq.) の溶液に添加した。反応物を 75℃ で 2 時間加熱した。系を室温に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を 4 N の HCl/THF (12 mL/12 mL) 中で 50℃ で一晩加熱した。系を室温に冷却し、炭酸ナトリウムで pH = 8 に中和し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮してアミン (1.7 g、

50

6.56 mmol、90%の収率)を得た。 $C_{10}H_{13}BrNS$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[M+H]^+ + 359$ 、実測値359.7。

【0302】

工程3b: アミン((1.7 g、6.56 mmol、1 eq.)をTHF/水(10 mL/10 mL)に溶解した。重炭酸ナトリウム(1.38 g、16.40 mmol、2.5 eq.)及びBoc2O(1.57 g、7.20 mmol、1.1 eq.)を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製tert-ブチル2-(4-ブロモフェニル)チオモルホリン-4-カルボキシレート(2.61 g、7.27 mmol、定量的収率)を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

10

【0303】

工程4a: トルエン(30 mL)中の2-(4-ブロモフェニル)チオモルホリン-4-カルボキシレート(2.5 g、6.96 mmol、1 eq.)、ピロリジン(593 mg、8.36 mmol、1.2 eq.)、tBuONa(1.47 g、15.31 mmol、2.2 eq.)、BINAP(430 mg、0.70 mmol、0.1 eq.)、及びPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(320 mg、0.70 mmol、0.1 eq.)の混合物を85℃で5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=200:1から50:1)によって精製してtert-ブチル2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チオモルホリン-4-カルボキシレート(1.1 g、3.16 mmol、45%の収率)を得た。 $C_{19}H_{28}N_2O_2S$ について計算されたLC-MS  $m/z$   $[M+H]^+ + 349$ 、実測値349。

20

【0304】

工程4b: tert-ブチル2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チオモルホリン-4-カルボキシレート(1.1 g、3.16 mmol、1 eq.)を、15 mL/分、35℃、及び220 nmの波長での50/80 MeOH/ACNの溶出を伴うSuperchiral R-ADカラム(Chiralway Biotech、5 µm、2.1 x 25 cm)を使用してキラルprep-HPLCによって精製した。第1の溶出ピークはInt1-ent1(412 mg、1.18 mmol)であり、第2の溶出ピークはInt1-ent2(403 mg、1.16 mmol)であった。2つのエナンチオマーをrel-(S)及びrel-(R)として無作為に割り当てた。

30

【0305】

工程5: 50 mLのガラスバイアル内で、Int1-ent1(100 mg、0.29 mmol、1 eq.)を8 NのHCl(気体)/ジオキサン(5 mL)で室温で2時間処理した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCMと2回共蒸発させて粗製Int2-ent1(87 mg、0.29 mmol、定量的収率)を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

【0306】

工程6: 50 mLのガラスバイアル内で、HATU(120 mg、0.32 mmol、1.2 eq.)をDCM(5 mL)中の3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸(48 mg、0.26 mmol、1 eq.)、TEA(79 mg、0.78 mmol、3 eq.)、及びInt2-ent1(87 mg、0.29 mmol、1.1 eq.)の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、pHを3~4に調整した。混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA/DCM=15:1:1から4:1:1)及びprep-TLCによって精製して標記化合物であるrel-(S)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド(50 mg、0.12 mmol、46%の収率)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz

40

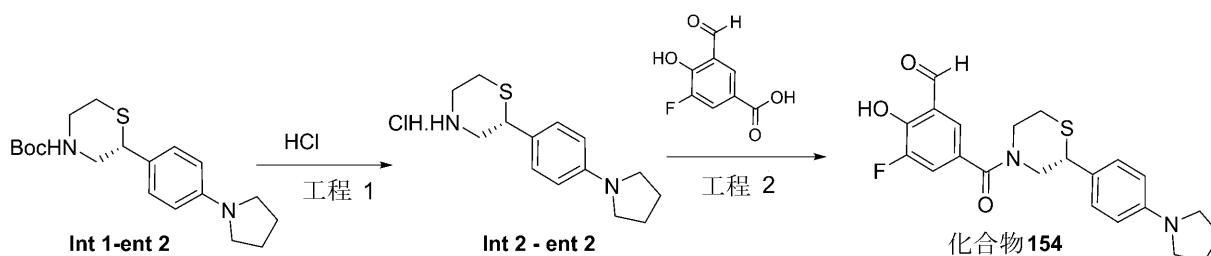
50

)  $\delta$ : 11.37 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.12 (br, 2H), 6.47 (br, 2H), 4.70 (br, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 1.93 (m, 4H)。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sについて計算されたLC-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> + 415、実測値415。

【0307】

実施例48: rel-(R)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物154)

10



20

工程1: 50 mLのガラスバイアル内で、Int 1-ent 2 (140 mg、0.40 mmol、1 eq.) を8 NのHCl (気体) / ジオキサン (5 mL) で室温で2時間処理した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCMと2回共蒸発させて粗製Int 2-ent 2 (123 mg、0.40 mmol、定量的収率) を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

【0308】

工程2: 50 mLのガラスバイアル内で、HATU (166 mg、0.44 mmol、1.2 eq.) をDCM (5 mL) 中の3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸 (67 mg、0.36 mmol、1 eq.)、TEA (110 mg、1.09 mmol、3 eq.)、及びInt 2-ent 2 (123 mg、0.40 mmol、1.1 eq.) の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、pHを3~4に調整した。混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA/DCM=15:1:1から4:1:1) によって精製し、PE/DCM (10:1、5 mL) 中でスラリー化して標記化合物であるrel-(R)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド (70 mg、0.17 mmol、47%の収率) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 11.37 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.14 (br, 2H), 6.47 (br, 2H), 4.70 (br, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 1.93 (m, 4H)。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sについて計算されたLC-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> + 415、実測値415。

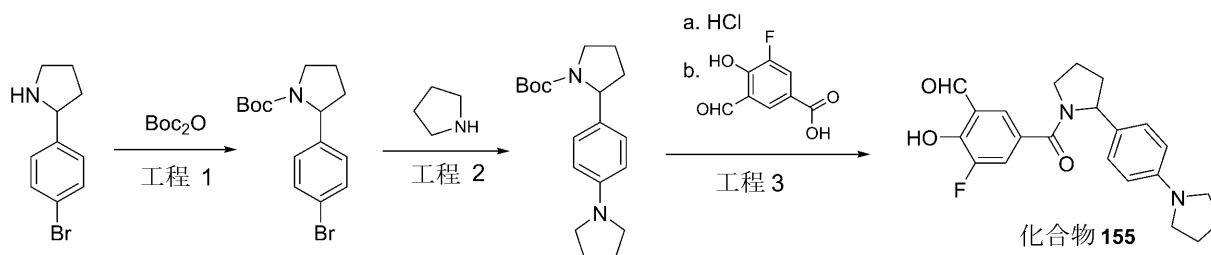
30

40

【0309】

実施例49: rac-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物155)

50



10

**工程 1：**2-(4-ブロモフェニル)ピロリジン(400mg、1.77mmol、1eq.)をDCM(5mL)に溶解した。TEA(537mg、5.31mmol、3eq.)及びBoc<sub>2</sub>O(386mg、1.77mmol、1eq.)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。溶液をDCMで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製tert-ブチル2-(4-ブロモフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(790mg、1.77mmol、定量的収率)を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

【0310】

**工程 2：**トルエン(5mL)中のtert-ブチル2-(4-ブロモフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(350mg、1.07mmol、1eq.)、ピロリジン(305mg、4.29mmol、4eq.)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(700mg、2.15mmol、2.0eq.)、X-Phos(63mg、0.11mmol、0.1eq.)、及びPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(98mg、0.11mmol、0.1eq.)の混合物を95℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=200:1から100:1)によって精製してtert-ブチル2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(173mg、0.55mmol、51.1%の収率)を得た。C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>、317、実測値317。

20

30

【0311】

**工程 3a：**50mLのガラスバイアル内で、tert-ブチル2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(173mg、0.55mmol、1eq.)を8NのHCl(気体)/ジオキサン(5mL)で室温で2時間処置した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCMと2回共蒸発させて粗製2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン塩酸塩(147mg、0.55mmol、定量的収率)を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

【0312】

**工程 3b：**50mLのガラスバイアル内で、HATU(263mg、0.69mmol、1.2eq.)をDMF(6mL)中の3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸(106mg、0.58mmol、1.1eq.)、DIEA(223mg、1.73mmol、3eq.)、及び2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン塩酸塩(147mg、0.55mmol、1eq.)の溶液に添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=10:1から5:1)及びprep-TLCによって精製して3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(22.6mg、0.06mmol、10.8%の収率)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 11.19+11.00(br, 1H), 9.96+

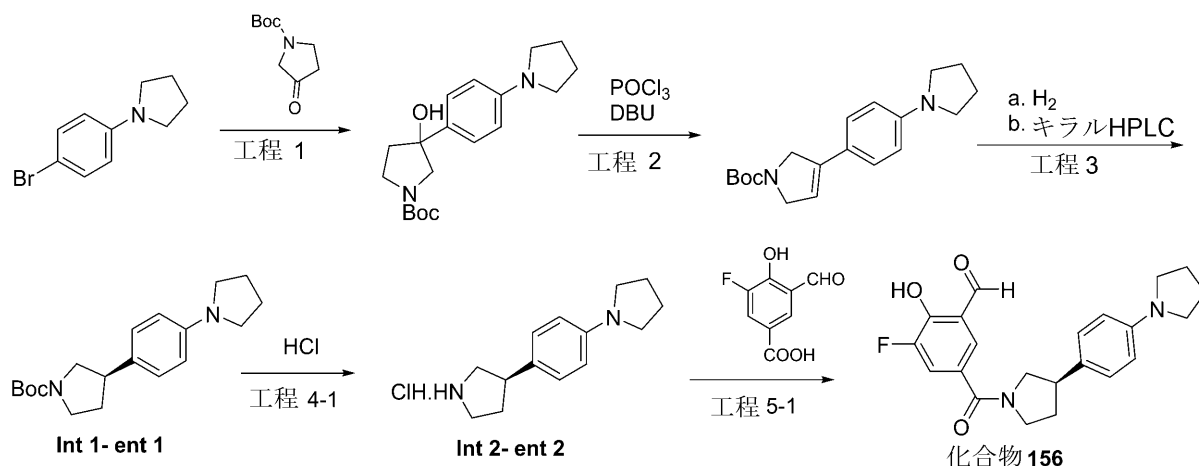
40

50

9.52 (br, 1H), 7.72+7.62 (m, 1H), 7.52-7.25 (m, 3H), 7.01-6.90 (m, 1H), 6.55 (br, 1H), 5.24+4.78 (m, 1H), 3.95-3.71 (m, 2H), 3.29 (br, 4H), 2.41-1.83 (m, 8H)。C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 383、実測値383。

【0313】

実施例50: rel-(R)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物156)



工程1: BuLi (5.7 mL、THF/ヘキサン中2.5 M、14.22 mmol、1.6 eq.)をTHF (20 mL)中の1-(4-ブロモフェニル)ピロリジン (2 g、8.89 mmol、1 eq.)の溶液に窒素保護下で-78℃で添加した。反応物を-78℃で30分間攪拌し、THF (5 mL)中のtert-ブチル3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (2.47 g、13.33 mmol、1.5 eq.)の溶液を滴下して添加した。冷却系を除去し、反応物をさらに40分間攪拌した。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をPE/DCM (10:1、10 mL)中でスラリー化してtert-ブチル3-ヒドロキシ-3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.85 g、2.56 mmol、29%の収率)を固体として得た。C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 333、実測値333。

【0314】

工程2: POCl<sub>3</sub> (1.71 g、11.20 mmol、3 eq.)を0℃でピロリジン (5 mL)中のtert-ブチル3-ヒドロキシ-3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.24 g、3.73 mmol、1 eq.)及びDBU (1.70 g、11.20 mmol、5 eq.)の溶液に滴下して添加した。反応物を80℃で2時間加熱した。溶液を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=20:1から5:1)によって精製してtert-ブチル3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (1.01 g、3.22 mmol、86%の収率)を得た。C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 315、実測値315。

【0315】

10

20

30

40

50

工程 3 a: MeOH (10 mL) 中の tert-ブチル 3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (1.01 g、3.22 mmol、1 eq.) の溶液を Pd/C (200 mg) で室温で 2 時間水素化した。Pd/C を濾過除去し、濾過を真空中で濃縮して tert-ブチル 3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.02 g、3.22 mmol、定量的収率) を得た。C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 317、実測値 317。

【0316】

工程 3 b: 粗製物の一部を、15 mL/分、35℃、及び 220 nm の波長での 50/50/0.05 MeOH/ACN/ジエチルアミンの溶出を伴う Supercritical R-AD カラム (Chiralway Biotech、5 µm、2.1 x 25 cm) を使用してキラル HPLC によって分離した。ピーク 1 は Int1-ent1 である rel-(R)-tert-ブチル 3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (134 mg、ピーク 1) に対応し、ピーク 2 は Int1-ent2 である rel-(S)-tert-ブチル 3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (145 mg、ピーク 2) に対応する。rel-(R) 及び rel-(S)-エナンチオマーを無作為に割り当てた。

10

【0317】

工程 4-1: 50 mL のガラスバイアル内で、Int1-ent1 (134 mg、0.42 mmol、1 eq.) を 8 N の HCl (気体)/ジオキサン (5 mL) で室温で 2 時間処置した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCM と 2 回共蒸発させて粗製 Int2-ent1 (145 mg、0.42 mmol、定量的収率) を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

20

【0318】

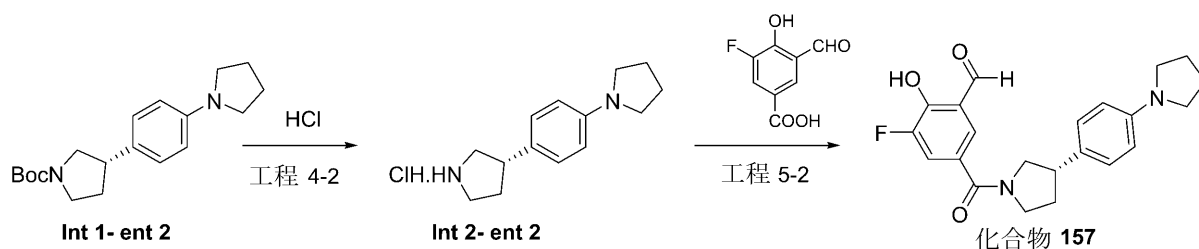
工程 5-1: 50 mL のガラスバイアル内で、EDCI (96 mg、0.50 mmol、1.2 eq.) を DCM (5 mL) 中の 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸 (93 mg、0.50 mmol、1.2 eq.)、TEA (212 mg、2.10 mmol、5 eq.)、及び Int2-ent1 (145 mg、0.42 mmol、1 eq.) の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、DCM で 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/アセトン = 50:1 から 15:1) によって精製して rel-(R)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド (15 mg、0.04 mmol、9% の収率) を黄色の固体として得た。Pos. LC-MS: 383.0 (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 11.17-11.15 (m, 1H), 9.96-9.92 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.60 (br, 2H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H), 2.02 (m, 4H)。

30

40

【0319】

実施例 51: rel-(S)-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物 157)



10

**工程 4-2**：50 mL のガラスバイアル内で、Int 1-ent 2（145 mg、0.46 mmol、1 eq.）を 8 N の HCl（気体）／ジオキサン（5 mL）で室温で 2 時間処置した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCM と 2 回共蒸発させて粗製 Int 2-ent 2（153 mg、0.46 mmol、定量的収率）を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

【0320】

**工程 5-2**：50 mL のガラスバイアル内で、EDCI（105 mg、0.55 mmol、1.2 eq.）を DCM（5 mL）中の 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸（102 mg、0.55 mmol、1.2 eq.）、TEA（212 mg、2.10 mmol、5 eq.）、及び Int 2-ent 2（153 mg、0.46 mmol、1 eq.）の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を水に注ぎ、DCM で 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM／アセトン＝50：1 から 15：1）によって精製して rel-（S）-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）ピロリジン-1-カルボニル）ベンズアルデヒド（17 mg、0.04 mmol、10% の収率）を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>，400 MHz）δ：11.17-11.15（m，1H），9.96-9.92（m，1H），7.72-7.63（m，1H），7.57（s，1H），7.62-7.59（m，1H），7.18（m，1H），7.13（m，1H），6.67（br，2H），4.08-3.82（m，2H），3.82-3.59（m，2H），3.53-3.38（m，2H），3.32（m，4H），2.33（m，1H），2.23-2.10（m，2H），2.05（m，4H）。C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 383、実測値 383。

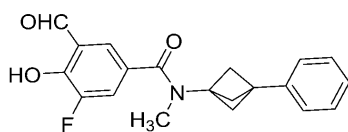
20

30

【0321】

**実施例 52**：3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-メチル-N-（3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）ベンズアミド（化合物 158）

40

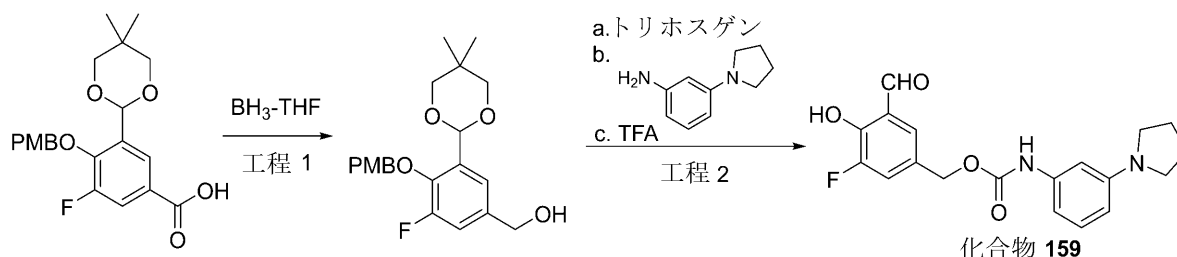


N-メチル-3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン臭化水素酸塩から出発して実施例 41 と同様の手法で標記化合物を合成して 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-メチル-N-（3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）ベンズアミド（9 mg、9% の収率）を得た。C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 340、実測値 340。

50

## 【0322】

実施例53：3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンジル(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)カルバメート(化合物159)



10

工程1：THF(20mL)中の4-(ベンジルオキシ)-3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ安息香酸(1.3g、3.33mmol、1eq.)及びBH<sub>3</sub>・THF(10mL、10.0mmol、THF中1M、3eq.)の溶液を75℃で2時間加熱した。溶液を室温に冷却し、氷水でクエンチした。THFを真空中で除去し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=20:1から5:1)によって精製して(3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)メタノール(890mg、2.37mmol、71%の収率)を得た。C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>O<sub>5</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>+399、実測値399。

20

## 【0323】

工程2a：トリホスゲン(526mg、1.77mmol、0.75eq.)の溶液を0℃でTHF(10mL)中の(3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)メタノール(890mg、2.37mmol、1eq.)の溶液に滴下して添加した。反応物を0℃で1時間撹拌した。

30

## 【0324】

工程2b：THF(2mL)中の3-(ピロリジン-1-イル)アニリン(364mg、2.25mmol、0.95eq.)の溶液を添加し、続いてTEA(720mg、7.11mmol、3eq.)を添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=20:1から5:1)によって精製して3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)ベンジル3-(ピロリジン-1-イル)フェニルカルバメート(434mg、0.77mmol、32%の収率)を得た。C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>+565、実測値565。

40

## 【0325】

工程2c：3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)ベンジル3-(ピロリジン-1-イル)フェニルカルバメート(150mg、0.27mmol、1eq.)をDCM/水(6mL/3mL)中のTFA(6mL)の混合物に添加した。反応物を室温で30分間撹拌した。混合物を氷冷重炭酸ナトリウムに徐々に注ぎ、DCMで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をPE/DCM(10:1)に溶解し、濃縮した。濃縮中に、沈殿物が形成された。沈殿物を収集し、PE/DCMで再処置して標記化合物である3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンジル3-(ピロリジン-1-イル)フェニルカルバメート(27mg、0.08mmol、32%の収率)を得た。

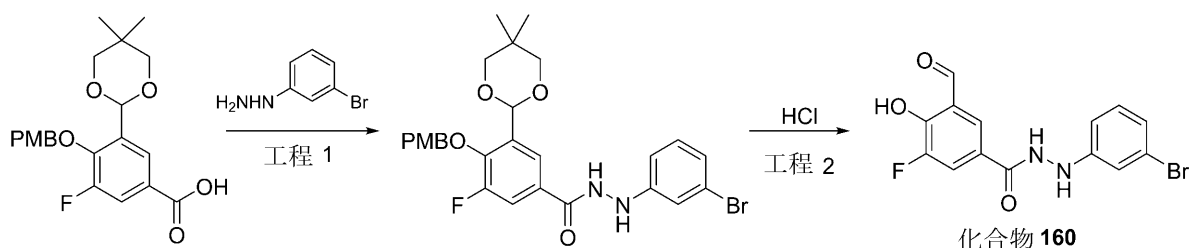
50

ol、28%の収率)を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $400\text{ MHz}$ )  $\delta$ : 11.05 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.54 (br, 1H), 7.63–7.56 (m, 2H), 7.02 (t,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.18 (dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $2.0\text{ Hz}$ , 1H), 5.07 (s, 2H), 3.16 (m, 4H), 1.93 (m, 4H)。C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>について計算されたLC-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 359、実測値359。

【0326】

実施例54：N'-(3-ブロモフェニル)-3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド (化合物160)

10



20

工程1：100 mLのガラスバイアル内で、DMF (5 mL) 中の3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)安息香酸 (175 mg、0.45 mmol、1 eq.)、(3-ブロモフェニル)ヒドラジン (88 mg、0.47 mmol、1.05 eq.)、HATU (204 mg、0.54 mmol、1.2 eq.)、及びDIEA (174 mg、1.35 mmol、3 eq.)の溶液を室温で4時間攪拌した。溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=20:1から5:1)によって精製し、PE/DCM (10:1)中でスラリー化してN'-(3-ブロモフェニル)-3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)ベンゾヒドラジド (120 mg、0.21 mmol、47.7%の収率)を得た。

30

【0327】

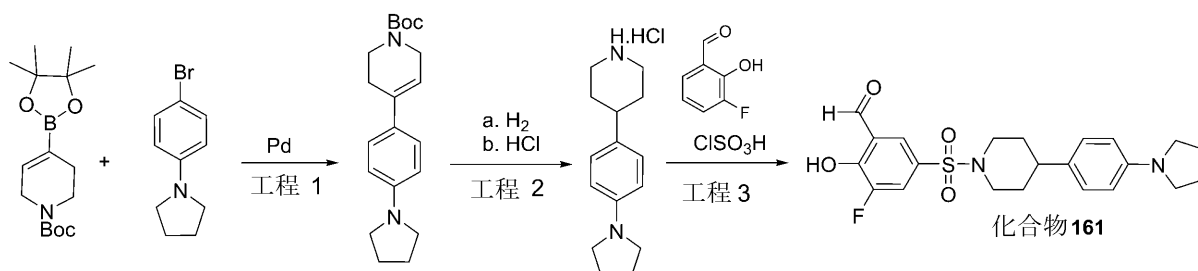
工程2：N'-(3-ブロモフェニル)-3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)ベンゾヒドラジド (110 mg、0.20 mmol、1 eq.)をジオキサン (2 mL)に溶解し、6 NのHCl (気体)/ジオキサン溶液 (7 mL)を添加した。反応物を室温で4時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を10%重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をprep-TLCによって精製してN'-(3-ブロモフェニル)-3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド (130 mg、0.37 mmol、74%の収率)を茶色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $400\text{ MHz}$ )  $\delta$ : 11.35 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=10.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.28 (m, 1H), 7.13–6.99 (m, 3H), 6.84 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H)。Pos. LC-MS: 351.0 (M-H)<sup>-</sup>, )。C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>について計算されたLC-MS  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> 351、実測値351。

40

【0328】

50

**実施例 55：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンズアルデヒド (化合物 161)**



10

**工程 1：**DMF／水（25 mL／10 mL）中のtert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート（7.52 g、24.3 mmol、1.1 eq.）、1-(4-プロモフェニル)ピロリジン（5 g、22.1 mmol、1 eq.）、炭酸ナトリウム（4.69 g、44.2 mmol、2 eq.）、及びPdCl<sub>2</sub>(dppf)（1.62 g、2.21 mmol、0.1 eq.）の混合物をN<sub>2</sub>保護下で80℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過した。ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液及び洗浄物を組み合わせ、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE／EA＝200：1から50：1）によって精製してtert-ブチル 4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート（4.1 g、12.5 mmol、56.5%の収率）を得た。C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 329、実測値 329。

20

【0329】

**工程 2 a：**100 mLのガラスバイアル内で、tert-ブチル 4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート（4.1 g、12.5 mmol、1 eq.）をメタノール（45 mL）中でPd/C（0.8 g）で2時間水素化した。Pd/Cをセライトで濾過除去し、濾液を真空中で濃縮して中間体（4.2 g、12.5 mmol、定量的収率）を白色の固体として得た。

30

【0330】

**工程 2 b：**中間体（4.2 g、12.5 mmol、1 eq.）をDCM（10 mL）に溶解し、6 NのHCl（気体）／ジオキサン（12 mL）を添加した。反応物を2時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をDCMと2回共蒸発させて粗製4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン塩酸塩（4.8 g、12.5 mmol、定量的収率）を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 231、実測値 231。

40

【0331】

**工程 3：**100 mLのガラスバイアル内で、ClSO<sub>3</sub>H（8.3 g、71.3 mmol、10 eq.）を0℃でDCM（30 mL）中の3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド（1 g、7.13 mmol、1 eq.）の溶液に滴下して添加した。反応物を0～5℃で7時間撹拌した。反応混合物を氷水（50 mL）に注ぎ、DCMで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、6 NのH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンゼン-1-スルホニルクロリド（1 g、58.8%の収率）を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。Neg. LC-MS：219.26 (M-Cl+OH-H)<sup>-</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClFO<sub>4</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M-H]<sup>-</sup>。

50

## 【0332】

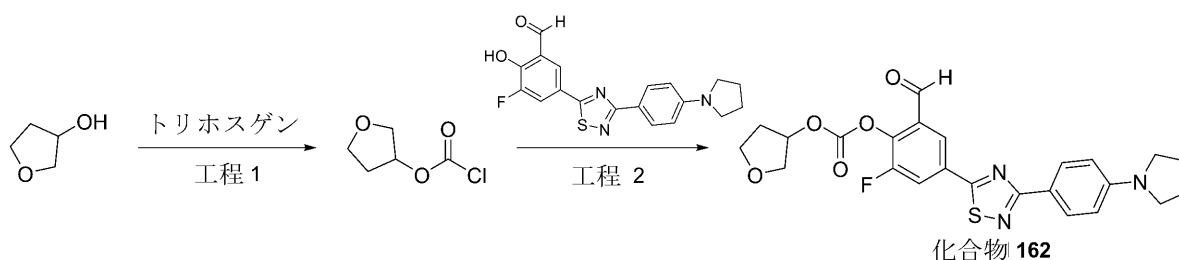
100 mL のガラスバイアル内で、DCM (20 mL) 中の 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシベンゼン-1-スルホニルクロライド (1 g、4.19 mmol、1 eq.)、4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン塩酸塩 (1.2 g、4.50 mmol、1.1 eq.)、及び TEA (4.23 g、41.9 mmol、10 eq.) の溶液を 5 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、pH 3~4 に酸性化し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/DCM = 2:1 から 1:2) によって精製して 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンズアルデヒド (90 mg、0.21 mmol、49.7% の収率) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 12.13 (br, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.87 (dd, J=10.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.33 (m, 3H), 1.91 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 433、実測値 433。

10

## 【0333】

実施例 56: 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニルテトラヒドロフラン-3-イルカルボネート (化合物 162)

20



30

工程 1: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (361 mg、3.41 mmol、1 eq.) 及び DMF (2.5 mg、0.03 mmol、0.01 eq.) を 0℃ でトルエン (5 mL) 中のトリホスゲン (505 mg、1.71 mmol、0.5 eq.) の溶液に添加した。反応物を 0℃ で 30 分間攪拌した。次いでトルエン (2 mL) 中のテトラヒドロフラン-3-オール (300 mg、3.41 mmol、1 eq.) の溶液を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。固体を濾過除去し、濾液を真空中で濃縮した。残渣であるテトラヒドロフラン-3-イルカルボノクロリデート (263 mg、1.75 mmol、51% の収率) をさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

40

## 【0334】

工程 2: DCM (2 mL) 中の工程 1 における残渣 (263 mg、1.75 mmol、4.0 eq.) の溶液を 0℃ で DCM (10 mL) 及び TEA (111 mg、1.10 mmol、2.5 eq.) 中の 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド (162 mg、0.44 mmol、1 eq.) の溶液に添加した。反応物を 40℃ で 1 時間攪拌加熱した。系を冷却された酸性 (KHSO<sub>4</sub>) 水に注ぎ、DCM で 2 回抽出した。溶液を PE で希釈し、生じた沈殿物を濾過した。ケーキを PE/DCM (10:1) 中で 3 回スラリー化して 2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-

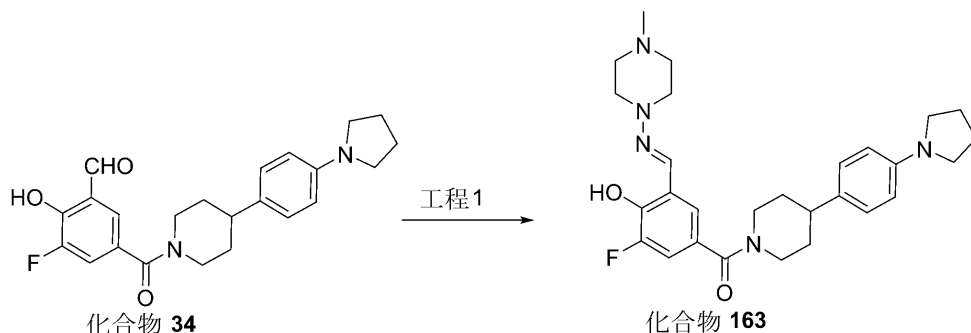
50

イル) フェニル) - 1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) フェニルテトラヒドロフラン-3-イルカルボネート (55 mg、0.11 mmol、26%の収率) を黄色の固体として得た。C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 484、実測値 484。

【0335】

実施例 57：3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)イミノ)メチル)フェニル(4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(化合物 163)

10



20

工程 1：(3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(化合物 34、50 mg、0.126 mmol)及び4-メチルピペラジン-1-アミン(45.5 mL、0.38 mmol)をエタノール(3.8 mL)に溶解した。反応物を1時間還流した。生じた沈殿物を濾過し、エタノールで洗浄し、真空中で乾燥させて(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)イミノ)メチル)フェニル(4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(42.4 mg、0.086 mmol)を62%の収率で提供した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) 11.87 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 11.1, 2.0 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.54 - 6.38 (m, 2H), 3.16 (dt, J = 9.4, 5.6 Hz, 8H), 2.99 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.51 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)。C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 494; 実測値、494。

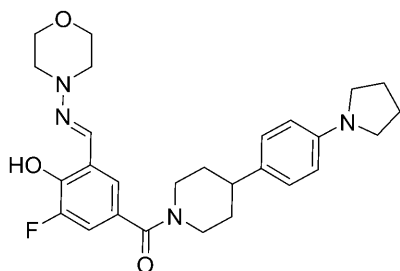
30

【0336】

実施例 58：(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-((モルホリノイミノ)メチル)フェニル(4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(化合物 164)

40

50



10

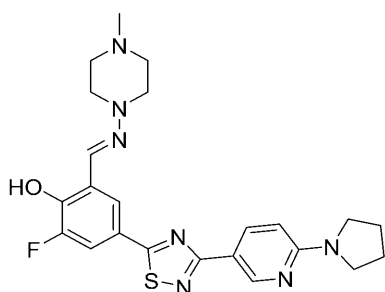
実施例 57 に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を化合物 34 (33.5 mg、0.084 mmol) 及びモルホリン-4-アミン (25 mL、0.25 mmol) から調製して (3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-((モルホリノイミノ)メチル)フェニル) (4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタン (16.3 mg、0.034 mmol、40%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.76 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 11.1, 1.9 Hz, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.52 – 6.42 (m, 2H), 3.85 – 3.73 (m, 4H), 3.23 – 3.11 (m, 8H), 3.00 (m, 4H), 2.72 – 2.56 (m, 1H), 1.95 – 1.89 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.54 (qd, J = 12.6, 4.2 Hz, 2H)。C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 481、実測値 481。

20

【0337】

実施例 59：2-フルオロ-6-(((4-メチルピペラジン-1-イル)イミノ)メチル)-4-(3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェノール (化合物 165)

30



40

実施例 57 に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を化合物 130 (15.5 mg、0.042 mmol) 及び 4-メチルピペラジン-1-アミン (15 mL、0.125 mmol) から調製して 2-フルオロ-6-(((4-メチルピペラジン-1-イル)イミノ)メチル)-4-(3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェノール (12.3 mg、0.026 mmol、63%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.25 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 11.3 Hz, 1H),

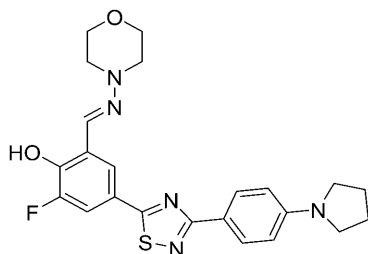
50

6.59 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.48 (s, 4H), 3.19 (t,  $J = 5.1$  Hz, 4H), 2.53 (t,  $J = 5.2$  Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 4H)。C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>について計算されたLC-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> + 468; 実測値、468。

【0338】

実施例60：2-フルオロ-6-((モルホリノイミノ)メチル)-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェノール(化合物166)

10



実施例57に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド(28.9mg、0.078mmol)及びモルホリン-4-アミン(23□L、0.23mmol)から調製して2-フルオロ-6-((モルホリノイミノ)メチル)-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェノール(30.3mg、0.067mmol、85%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.01 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J = 11.2, 2.2$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.81 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.31 (s, 4H), 3.19 (t,  $J = 4.9$  Hz, 4H), 2.05 – 1.86 (m, 4H)。C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Sについて計算されたLC-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> + 454、実測値454。

20

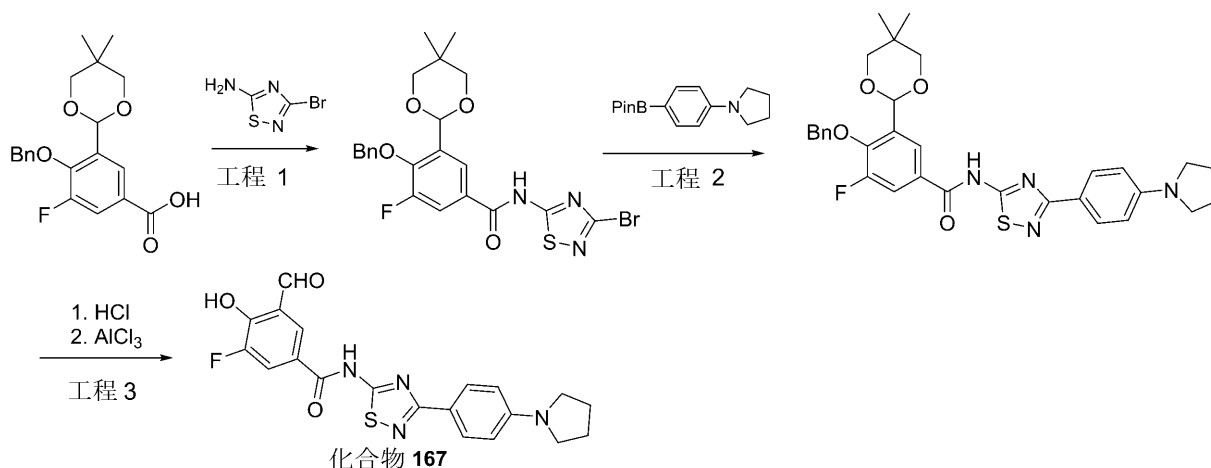
30

【0339】

実施例61：3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド(化合物167)

40

50



10

**工程 1**：DMF（1 滴）を 0℃で DCM（5 mL）中の 4-（ベンジルオキシ）-3-（5，5-ジメチル-1，3-ジオキサ-2-イル）-5-フルオロ安息香酸（480 mg、1.33 mmol、1.2 eq.）及び塩化オキサリル（500 mg、3.94 mmol、3 eq.）の溶液に添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を DCM と 2 回共蒸発させた。残渣を DCM（2 mL）に溶解し、0℃で DCM（5 mL）中の 3-ブロモ-1，2，4-チアジアゾール-5-アミン（200 mg、1.10 mmol、1 eq.）及び TEA（560 mg、5.54 mmol、5 eq.）の溶液に添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液に注ぎ、DCM で 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EA = 20：1 から 5：1）によって精製して 4-（ベンジルオキシ）-N-（3-ブロモ-1，2，4-チアジアゾール-5-イル）-3-（5，5-ジメチル-1，3-ジオキサ-2-イル）-5-フルオロベンズアミド（302 mg、0.58 mmol、52% の収率）を白色の固体として得た。C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 523、実測値 523。

20

30

【0340】

**工程 2**：100 mL のガラスバイアル内で、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>（80 mg、0.05 mmol、0.1 eq.）をジオキサン/水（5 mL/15 mL）中の 4-（ベンジルオキシ）-N-（3-ブロモ-1，2，4-チアジアゾール-5-イル）-3-（5，5-ジメチル-1，3-ジオキサ-2-イル）-5-フルオロベンズアミド（250 mg、0.48 mmol、1 eq.）、1-（4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）ピロリジン（261 mg、0.96 mmol、2 eq.）、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（264 mg、1.91 mmol、4 eq.）の混合物に添加した。反応物を 95℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EA = 10：1 から 3：1）によって精製して 4-（ベンジルオキシ）-3-（5，5-ジメチル-1，3-ジオキサ-2-イル）-5-フルオロ-N-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1，2，4-チアジアゾール-5-イル）ベンズアミド（103 mg、0.18 mmol、36% の収率）を得た。C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 589、実測値 589。

40

【0341】

**工程 3**：50 mL のガラスバイアル内で、4-（ベンジルオキシ）-3-（5，5-ジメチル-1，3-ジオキサ-2-イル）-5-フルオロ-N-（3-（4-（ピロリジン

50

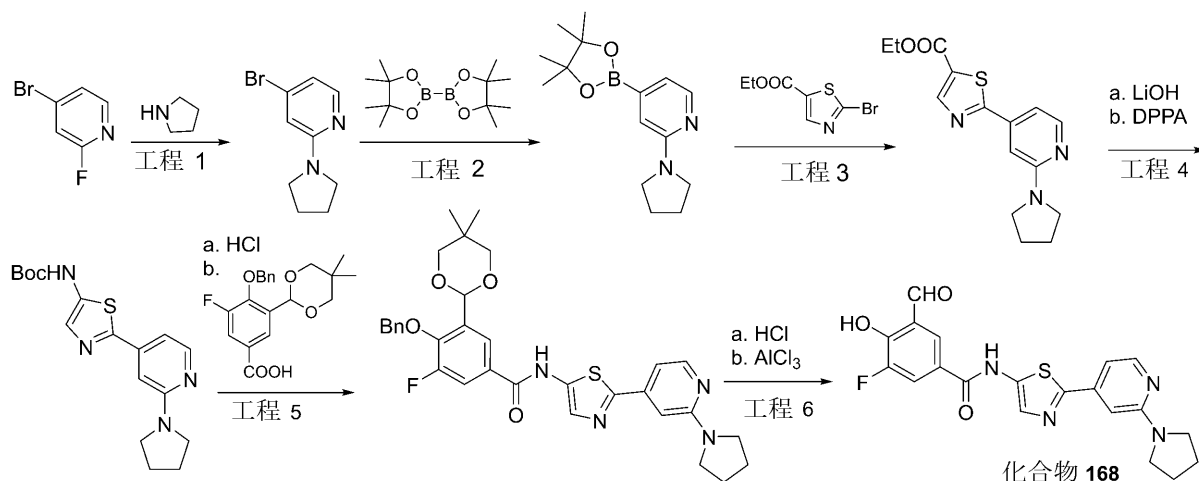
－1－イル）フェニル）－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）ベンズアミド（103 mg、0.18 mmol、1 eq.）を6 NのHCl / THF（3 mL / 3 mL）で2時間処置した。溶液を酢酸エチルで3回及びDCMで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をDCM（5 mL）に溶解し、0℃に冷却した。AlCl<sub>3</sub>（120 mg、0.90 mmol、5 eq.）を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を水に注ぎ、pHを3～4に調整した。次いで混合物をDCMで3回及び酢酸エチルで2回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE / EA = 10 : 1から2 : 1）によって精製し、PE / DCM（10 : 1、5 mL）中でスラリー化して3－フルオロ－5－ホルミル－4－ヒドロキシ－N－（3－（4－（ピロリジン－1－イル）フェニル）－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）ベンズアミド（15 mg、0.04 mmol、20%の収率）を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>，400 MHz） $\delta$ ：9.79（s，1H），8.02（s，1H），7.95（d，J = 11.6 Hz，1H），7.88（d，J = 8.8 Hz，2H），6.55（d，J = 7.6 Hz，2H），3.34（m，4H），2.08（m，4H）。C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 413、実測値413。

10

【0342】

実施例62：3－フルオロ－5－ホルミル－4－ヒドロキシ－N－（2－（2－（ピロリジン－1－イル）ピリジン－4－イル）チアゾール－5－イル）ベンズアミド（化合物168）

20



30

工程1：DMF（20 mL）中の4－ブromo－2－フルオロピリジン（5 g、28.57 mmol、1 eq.）、ピロリジン（2.2 g、30.98 mmol、1.1 eq.）及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（11.8 g、85.51 mmol、3 eq.）の混合物を80℃で3時間加熱した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE / EA = 200 : 1から100 : 1）によって精製して4－ブromo－2－（ピロリジン－1－イル）ピリジン（5.03 g、22.16 mmol、78%の収率）を得た。C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 227。実測値227。

40

【0343】

工程2：ジオキサン（30 mL）中の4－ブromo－2－（ピロリジン－1－イル）ピリジン（5 g、22.12 mmol、1 eq.）、4，4，4'，4'，5，5，5'，5'－オ

50

クタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(8.4 g、33.19 mmol、1.1 eq.)、酢酸カリウム(6.5 g、66.33 mmol、3 eq.)、及びPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.62 g、2.22 mmol、0.1 eq.)の溶液を110℃で2時間加熱した。溶液を室温に冷却し、後処理及び精製をせずに次の反応のために使用した。

【0344】

工程3：工程2の反応溶液に、エチル2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート(7.8 g、33.18 mmol、1.5 eq.)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.2 g、66.38 mmol、3 eq.)、及びPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.62 g、2.22 mmol、0.1 eq.)を添加した。反応物を95℃で3時間加熱した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=100:1から10:1)によって精製してエチル2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシレート(1.36 g、4.49 mmol、20%の収率)を得た。C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]+304、実測値304。

10

【0345】

工程4a：THF/水(5 mL/5 mL)中のエチル2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシレート(1.36 g、4.49 mmol、1 eq.)及びLiOH·H<sub>2</sub>O(566 mg、13.48 mmol、3 eq.)の溶液を室温で2時間撹拌した。反応混合物をPEで洗浄した。水相をpH=3に酸性化し、生じた沈殿物を収集し、メタノールと共蒸発させて酸(1.2 g、4.36 mmol、97%の収率)を黄色の固体として得た。

20

【0346】

工程4b：黄色の固体をt-BuOH(20 mL)に溶解した。DPPA(1.56 g、5.67 mmol、1.3 eq.)及びTEA(705 mg、6.98 mmol、1.6 eq.)を添加した。反応物を75℃で一晩加熱した。溶液を室温に冷却し、水に注ぎ、pH=3に酸性化し、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=50:1から30:1)によって精製してtert-ブチル2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イルカルバメート(509 mg、1.47 mmol、34%の収率)を得た。C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]+347、実測値347。

30

【0347】

工程5a：50 mLのガラスバイアル内で、tert-ブチル2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イルカルバメート(509 mg、1.47 mmol、1 eq.)を8 NのHCl(気体)/ジオキサン(10 mL)で室温で2時間処置した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCMと2回共蒸発させて粗製アミンを得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

【0348】

工程5b：別のバイアル内で、4-(ベンジルオキシ)-3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ安息香酸(189 mg、0.53 mmol、1.1 eq.)をDCM(10 mL)中のTEA(53 mg、0.53 mmol、1.1 eq.)と混合した。溶液を0℃に冷却し、POCl<sub>3</sub>(81 mg、0.53 mmol、1.1 eq.)を添加した。反応物を30分間撹拌し、アミン(135 mg、0.48 mmol、1 eq.)を添加した。反応物を室温でさらに2時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=50:1から20:1)によって精製して4-(ベンジルオキシ)-3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-N-(2-(2-(ピロリジン-1-

40

50

イル) ピリジン-4-イル) チアゾール-5-イル) ベンズアミド (163 mg、0.28 mmol、58%の収率) を得た。C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 589、実測値、589。

【0349】

工程 6 a: 4-(ベンジルオキシ)-3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-フルオロ-N-(2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)ベンズアミド (163 mg、0.28 mmol、1 eq.) を THF / 4 N の HCl (5 mL / 5 mL) で 50 °C で 1 時間処置した。系を室温に冷却し、重炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。

10

【0350】

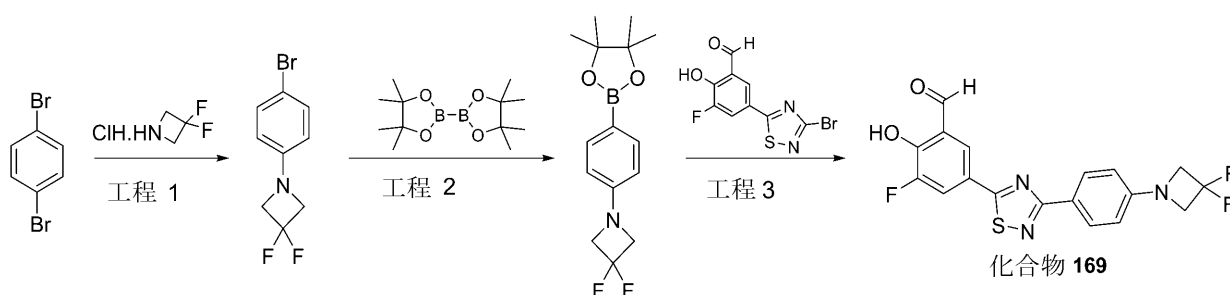
工程 6 b: 残渣を DCM (10 mL) に溶解し、無水 AlCl<sub>3</sub> (112 mg、0.84 mmol、3 eq.) を添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、pH = 3 に酸性化した。次いで混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を PE / DCM (10 : 1、5 mL) 中で 3 回スラリー化して 3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N-(2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)ベンズアミド (14 mg、0.03 mmol、12%の収率) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 11.42 (br, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.44 (m, 4H), 1.97 (m, 4H)。C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S について計算された LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 413、実測値 413。

20

【0351】

実施例 63: 5-(3-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (化合物 169)

30



化合物 169

40

工程 1: トルエン (20 mL) 中の 1,4-ジブロモベンゼン (1 g、4.24 mmol、1 eq.)、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (604 mg、4.66 mmol、1.1 eq.)、tBuONa (895 mg、9.32 mmol、2.2 eq.)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (194 mg、0.21 mmol、0.05 eq.)、及び BINAP (263 mg、0.42 mmol、0.1 eq.) の混合物を N<sub>2</sub> 保護下で 85 °C で 3 時間加熱した。ジオキサンを真空中で除去した。残渣を酢酸エチル / 水 (20 mL / 20 mL) に溶解した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE) によって精製して 1-(4-ブロモフェニル)-3,3-ジフルオロアゼチジン (344 mg、1.39 mmol、33%の収率) を得た。

50

率)を得た。

【0352】

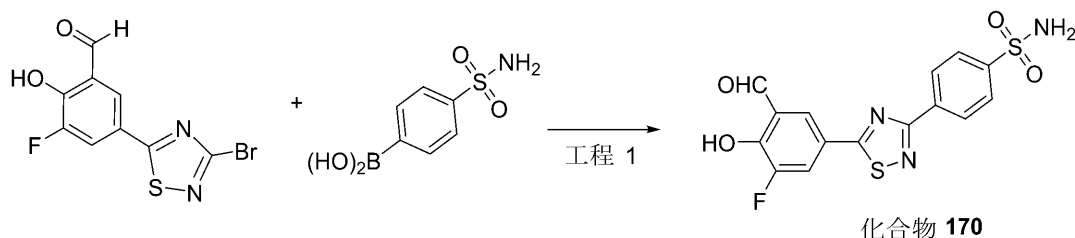
工程2: ジオキサン (20 mL) 中の 1-(4-ブロモフェニル)-3,3-ジフルオロアゼチジン (319 mg、1.29 mmol、1 eq.)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (361 mg、1.42 mmol、1.1 eq.)、酢酸カリウム (380 mg、3.87 mmol、3 eq.)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (94 mg、0.13 mmol、0.1 eq.) の混合物を N<sub>2</sub> 保護下で 110 °C で 3 時間加熱した。溶液を後処理及び精製をせずに次の反応のために使用した。

【0353】

工程3: 5-(3-ブロモ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (302 mg、0.99 mmol、1 eq.)、炭酸カリウム (411 mg、2.98 mmol、3 eq.)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (73 mg、0.10 mmol、0.1 eq.)、及び水 (6 mL) を工程2の反応溶液 (1.38 mmol、1.3 eq.) に添加した。系を脱気し、N<sub>2</sub> 保護下で 95 °C で 2 時間加熱した。ジオキサンを真空中で除去した。水相の pH を 4~5 に調整し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を PE/DCM (10:1、10 mL) 中で 3 回スラリー化して 5-(3-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (80 mg、0.20 mmol、21% の収率) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 10.33 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 6.69 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.39 (t, J=12.4 Hz, 4H)。C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S について計算された LC-MS m/z [M-H] - 390、実測値 390.0 (M-H) -。

【0354】

実施例 64: 4-(5-(3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (化合物 170)

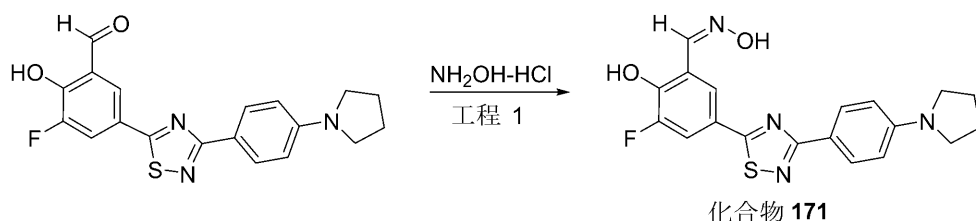


工程1: ジオキサン/水 (10 mL/3 mL) 中の 5-(3-ブロモ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (56 mg、0.18 mmol、1 eq.)、炭酸カリウム (76 mg、0.55 mmol、3 eq.)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (14 mg、0.02 mmol、0.1 eq.)、及び 4-スルファモイルフェニル硼酸 (40 mg、0.20 mmol、1.1 eq.) の混合物を N<sub>2</sub> 保護下で 95 °C で 2 時間加熱した。系を室温に冷却し、生じた沈殿物を濾過した。ケーキをアセトニトリル中でスラリー化して 4-(5-(3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (23 mg、0.06 mmol、31% の収率) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 10.18 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 2H),

7.84 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J=12.8$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (br, 2H)。C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>について計算されたLC-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 380、実測値380。

【0355】

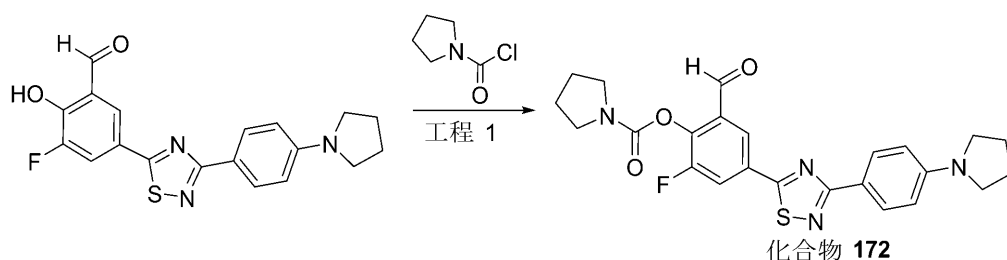
実施例65：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒドオキシム(化合物171)



工程1：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド(200mg、0.54mmol)を70%EtOH/水中の塩酸ヒドロキシルアミン(53mg)及び酢酸カリウム(53mg)と2~3時間80℃に加熱した。反応物を冷却し、一晚攪拌した。固体を濾過除去し、ヘキサン、水中の70%EtOH、及びヘキサンで連続して洗浄した。固体を凍結させ、高真空下に置いて標記化合物である3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒドオキシムを黄色の固体(194.4mg、0.5mmol、94%の収率)として提供した。C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sについて計算されたLC-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 385、実測値385。

【0356】

実施例66：2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニルピロリジン-1-カルボキシレート(化合物172)



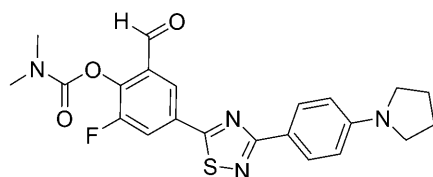
工程1：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド(200mg、0.54mmol、1.0当量)をDCMに溶解した。トリエチルアミン(0.754mL)及び4-ジメチルアミノピリジン(83mg)を添加し、混合物を室温で数分間攪拌し、その後、ピロリジン-1-カルボニルクロリド(0.3mL、2.7mmol、5eq.)を滴下して添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をH<sub>2</sub>O(10mL)によってクエンチし、100mLのDCMに希釈した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム、0.5NのHCl及びブラインで連続して洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥

させた。濾過後、溶液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（0～5% MeOH / DCM）によって精製して標記化合物である2-フルオロ-6-ホルミル-4-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1,2,4-チアジアゾール-5-イル）フェニルピロリジン-1-カルボキシレート（156.4 mg、0.33 mmol、62%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 10.25（s, 1H）, 8.28 – 8.19（m, 3H）, 8.15（dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H）, 6.68 – 6.53（m, 2H）, 3.69（t, J = 6.7 Hz, 2H）, 3.55（t, J = 6.7 Hz, 2H）, 3.44 – 3.32（m, 4H）, 2.08 – 1.97（m, 8H）。C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 467、実測値467。

10

【0357】

実施例67：2-フルオロ-6-ホルミル-4-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1,2,4-チアジアゾール-5-イル）フェニルジメチルカルバメート（化合物173）



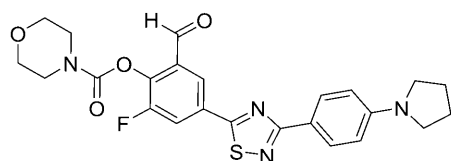
20

ジメチルカルバミンクロリドを使用して実施例66と同じ手法で標記化合物を合成して2-フルオロ-6-ホルミル-4-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1,2,4-チアジアゾール-5-イル）フェニルジメチルカルバメート（200.3 mg、84%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 10.23（s, 1H）, 8.27 – 8.19（m, 3H）, 8.15（dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H）, 6.66 – 6.59（m, 2H）, 3.42 – 3.33（m, 4H）, 3.22（s, 3H）, 3.09（s, 3H）, 2.09 – 2.00（m, 4H）。C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 441、実測値441。

30

【0358】

実施例68：2-フルオロ-6-ホルミル-4-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1,2,4-チアジアゾール-5-イル）フェニルモルホリン-4-カルボキシレート（化合物174）



40

モルホリン-4-カルボニルクロリドを使用して実施例67に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を調製して2-フルオロ-6-ホルミル-4-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1,2,4-チアジアゾール-5-イル）フェニルモルホリン-4-カルボキシレート（242 mg、90%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（5

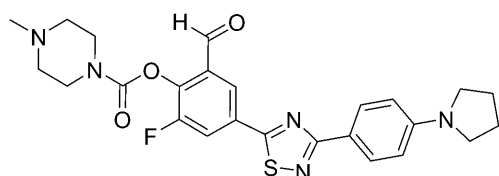
50

00 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.20 (s, 1H), 8.28 – 8.18 (m, 3H), 8.15 (dd, J = 9.8, 2.1 Hz, 1H), 6.66 – 6.59 (m, 2H), 3.84 – 3.78 (m, 6H), 3.63 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 4H), 2.10 – 2.00 (m, 4H)。C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M + H]<sup>+</sup> + 483、実測値483。

【0359】

実施例69：2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(化合物175)

10



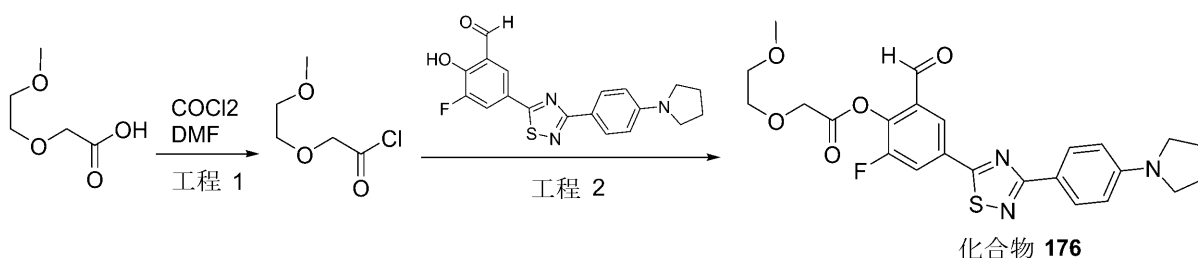
4-メチルピペラジン-1-カルボニルクロリドを使用して実施例67に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を調製して2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(220mg、86%の収率)を得た。1H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.22 (s, 1H), 8.29 – 8.18 (m, 3H), 8.15 (dd, J = 9.8, 2.1 Hz, 1H), 6.73 – 6.50 (m, 2H), 3.81 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.49 – 3.28 (m, 4H), 2.64 – 2.45 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.15 – 1.94 (m, 4H)。C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M + H]<sup>+</sup> + 496、実測値496。

20

30

【0360】

実施例70：2-フルオロ-6-ホルミル-4-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル2-(2-メトキシエトキシ)アセテート(化合物176)



40

工程1：DMF (1滴)を0℃でDCM (5mL)中の2-(2-メトキシエトキシ)酢酸(182mg、1.36mmol、1eq.)及び塩化オキサリル(344mg、2.71mmol、2eq.)の溶液に添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をDCMと2回共蒸発させた。残渣である2-(2-メトキシエトキシ)アセチルクロリド(1.36mmol、定量的収率)をさらなる精製をせずに次の反応のため

50

に使用した。

【0361】

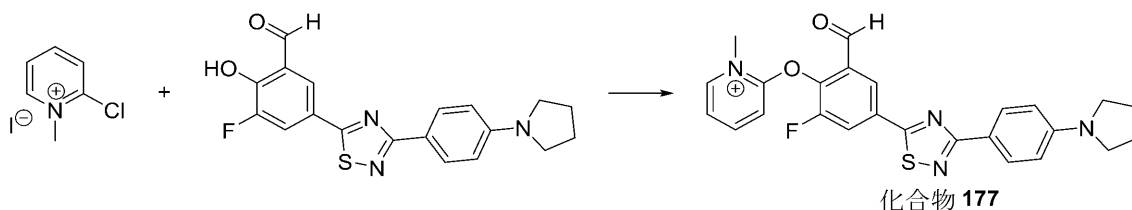
工程2：工程1における残渣（1.36mmol、5.0eq.）をDCM（10mL）に溶解した。溶液を0℃に冷却した。DCM（2mL）及びTEA（219mg、2.17mmol、8eq.）中の3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1,2,4-チアジアゾール-5-イル）ベンズアルデヒド（100mg、0.27mmol、1eq.）の溶液を連続して添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。系を冷却した酸性（KHSO<sub>4</sub>）水に注ぎ、DCMで2回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をPE/DCM（10：1、5mL）中で3回スラリー化して2-フルオロ-6-ホルミル-4-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1,2,4-チアジアゾール-5-イル）フェニル2-（2-メトキシエトキシ）アセテート（20mg、0.04mmol、15%の収率）を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz）δ：10.16（s, 1H）, 8.24（m, 3H）, 8.17（d, J=9.6 Hz, 1H）, 6.71（d, J=8.0 Hz, 2H）, 4.62（s, 2H）, 3.88（m, 2H）, 3.65（m, 2H）, 3.45（m, 4H）, 2.08（m, 4H）。C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 486、実測値：486。

10

【0362】

実施例71：2-（2-フルオロ-6-ホルミル-4-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1,2,4-チアジアゾール-5-イル）フェノキシ）-1-メチルピリジニウムヨウ化物（化合物177）

20



30

ACN/DMSO（10mL/1mL）中の2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ化物（138mg、0.54mmol、2eq.）、TEA（82mg、0.81mmol、3eq.）、及び3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1,2,4-チアジアゾール-5-イル）ベンズアルデヒド（100mg、0.27mmol、1eq.）の溶液を40℃で30分間加熱した。生じた沈殿物を濾過除去し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をACN中で2回スラリー化して2-（2-フルオロ-6-ホルミル-4-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1,2,4-チアジアゾール-5-イル）フェノキシ）-1-メチルピリジニウムヨウ化物（50mg、0.09mmol、32%の収率）を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz）δ：10.18（s, 1H）, 8.99（d, J=6.0 Hz, 1H）, 8.71（dd, J=10.4 Hz, 1.6 Hz, 1H）, 8.65（s, 1H）, 8.52（s, 1H）, 8.15（d, J=8.8 Hz, 1H）, 7.86（m, 1H）, 7.66（d, J=8.8 Hz, 1H）, 6.68（d, J=8.8 Hz, 2H）, 4.36（s, 3H）, 3.34（m, 4H）, 1.99（m, 4H）。C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>I<sup>-</sup>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 462、実測値462。

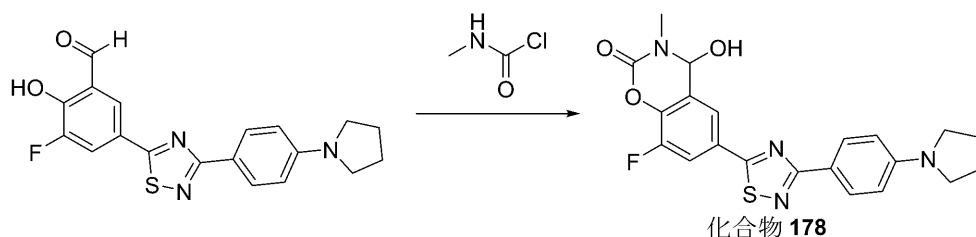
40

【0363】

実施例72：8-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-メチル-6-（3-（4-（ピロリジン

50

ン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-オン(化合物178)



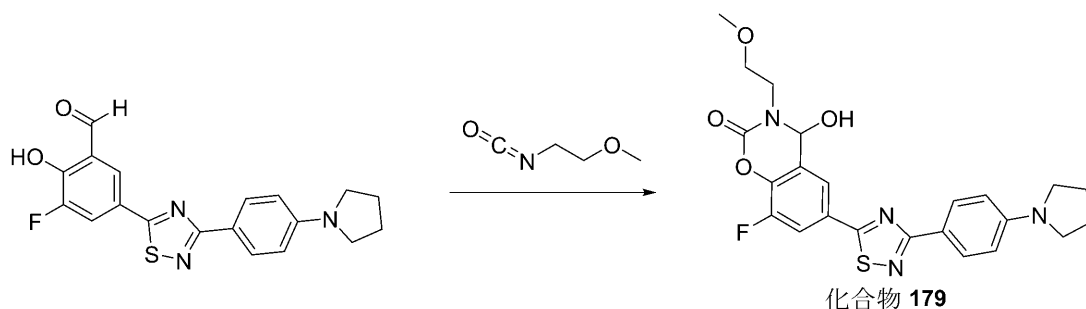
10

メチルカルバミンクロリド(1.01g、10.80mmol、10.0eq.)をDCM(20mL)中の3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド(400mg、1.08mmol、1eq.)及びDIEA(1.68g、13.02mmol、12eq.)の溶液に添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮した。残渣をTHF(約20mL)中でスラリー化し、生じた沈殿物を濾過除去した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をPE/DCM(2:1、約15mL)中で攪拌した。2つの層が形成された。下側層を収集し、DCM(約5mL)中で攪拌した。生じた沈殿物を濾過によって収集し、DCM(約5mL)中で再度スラリー化して8-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-メチル-6-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-オン(75mg、0.18mmol、16%の収率)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 8.11(m, 3H), 7.96(s, 1H), 7.12(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.65(d, J=8.8 Hz, 2H), 5.93(d, J=8.8 Hz, 1H), 3.32(m, 4H), 3.09(s, 3H), 1.99(m, 4H)。C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 427、実測値427。【0364】

20

30

実施例73: 8-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシエチル)-6-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-オン(化合物179)



40

工程1: 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド(200mg、0.54mmol、1.0当量)をDCMに溶解した。トリエチルアミン(0.226mL

50

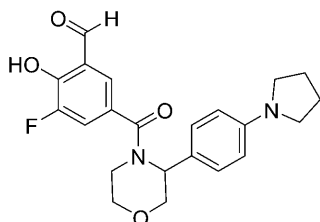
）を添加し、混合物を室温で数分間攪拌し、その後、1-イソシアナト-2-メトキシエタン（0.3 mL、2.7 mmol、5 eq.）を滴下して添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水（10 mL）でクエンチし、100 mLのDCMに希釈した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム、0.5 NのHCl及びブラインで連続して洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、溶液を減圧下で濃縮した。残渣をDCM／ヘキサン1：1から沈殿させて19.6 mgの8-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-（2-メトキシエチル）-6-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）-1,2,4-チアジアゾール-5-イル）-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-オンを8%の収率で得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 8.24 - 8.17（m, 2H）, 7.89（dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H）, 7.79（s, 1H）, 6.65 - 6.58（m, 2H）, 5.80（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 5.70（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 4.28（ddd, J = 15.2, 3.1, 1.7 Hz, 1H）, 3.93（td, J = 10.4, 1.7 Hz, 1H）, 3.63（dt, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H）, 3.52（s, 3H）, 3.41 - 3.34（m, 4H）, 3.31（ddd, J = 15.2, 10.4, 2.4 Hz, 1H）, 2.09 - 2.00（m, 4H）。C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sについて計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 471、実測値471。

10

【0365】

実施例74：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）モルホリン-4-カルボニル）ベンズアルデヒド（化合物180）

20



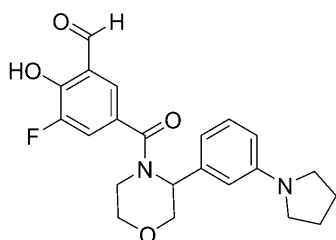
30

3-（4-ブロモフェニル）モルホリン塩酸塩及び3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸から出発して実施例41に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を調製して3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-（3-（4-（ピロリジン-1-イル）フェニル）モルホリン-4-カルボニル）ベンズアルデヒドを提供した。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>について計算されたLCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 399、実測値399。

【0366】

実施例75：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-（3-（3-（ピロリジン-1-イル）フェニル）モルホリン-4-カルボニル）ベンズアルデヒド（化合物181）

40



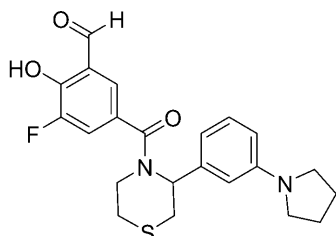
50

3-(3-ブロモフェニル)モルホリン塩酸塩及び3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸から出発して実施例41に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を調製して3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒドを提供した。 $C_{22}H_{24}FN_2O_4$ について計算されたLCMS  $m/z$   $[M+H]^+ + 399$ 、実測値399。

【0367】

実施例76：3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒド(化合物182)

10



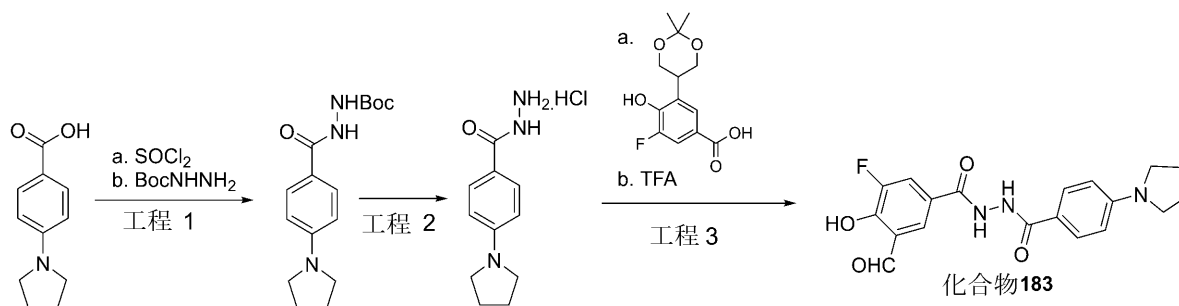
3-(3-クロロフェニル)チオモルホリン及び3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸から出発して実施例41に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を調製して3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアルデヒドを提供する。 $C_{22}H_{24}FN_2O_3S$ について計算されたLCMS  $m/z$   $[M+H]^+ + 415$ 、実測値415。

20

【0368】

実施例77：3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N'-(4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾイル)ベンゾヒドラジド(化合物183)

30



40

工程1a：DCM(10mL)中の4-(ピロリジン-1-イル)安息香酸(1g、5.24mmol、1eq.)及び塩化チオニル(2mL)の溶液を $N_2$ 保護下で40℃で2時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣をDCMと2回共蒸発させた。

【0369】

工程1b：残渣をTHF(10mL)に溶解し、0℃に冷却した。Boc-ヒドラジン(690mg、5.23mmol)及びTEA(1.06g、10.46mmol)を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を飽和重炭酸ナトリウム(30mL)に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE/EA=200:1から4:1)によって精製してtert-ブチル2-(4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾイ

50

ル) ヒドラジンカルボキシレート (710 mg、2.33 mmol、44.5%の収率)を得た。C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup>. 306、実測値306。

【0370】

工程2: 100 mLのガラスバイアル内で、tert-ブチル2-(4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾイル)ヒドラジンカルボキシレート (710 g、2.33 mmol、1 eq.)をDCM (5 mL)に溶解し、6 NのHCl (気体) / ジオキサン (1.5 mL)を添加した。反応物を2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をDCMと2回共蒸発させて粗製4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾヒドラジド塩酸塩 (680 mg、2.33 mmol、定量的収率)を得、これをさらなる精製をせずに次の反応のために使用した。

10

【0371】

工程3a: 100 mLのガラスバイアル内で、HATU (1.06 g、2.78 mmol、1.2 eq.)をDMF (10 mL)中の4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾヒドラジド塩酸塩 (680 mg、2.33 mmol、1 eq.)、3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)-5-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (661 g、2.45 mmol、1.05 eq.)、及びDIEA (897 mg、6.96 mmol、3 eq.)の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。反応溶液を飽和重炭酸ナトリウムに注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / THF = 100 : 1 から 80 : 1)によって精製して中間体 (粗製、330 mg、0.72 mmol、31.0%の収率)を得た。

20

【0372】

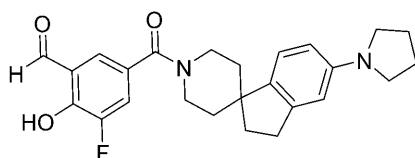
工程3b: 中間体 (160 mg、0.35 mmol、1 eq.)をDCM / THF / 水 (8 mL / 1 mL / 4 mL)中のTFA (6 mL)と混合した。反応物を1.5時間攪拌した。系を氷冷飽和重炭酸ナトリウム溶液に徐々に注ぎ、混合物を30分間攪拌した。生じた沈殿物を濾過し、DCM中で2回スラリー化した。固体を濾過によって収集して3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-N'-(4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾイル)ベンゾヒドラジド (80.7 mg、0.19 mmol、54.8%の収率)を黄緑色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 11.17 (br, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.30 (m, 4H), 1.97 (m, 4H)。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>について計算されたLC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> + 372、実測値372。

30

【0373】

実施例78: 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(5-(ピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロスピロ [インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル)ベンズアルデヒド (化合物192)

40



tert-ブチル5-ブromo-2,3-ジヒドロスピロ [インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート及び3-フルオロ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ安息

50

香酸から出発して実施例 49 に記載のものと同様の方法を使用して標記化合物を調製して 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(5-(ピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル)ベンズアルデヒドを提供した。 $C_{25}H_{28}FN_2O_3$  について計算された  $LCMS \ m/z \ [M+H]^+ + 423$ 、実測値 423。

【0374】

#### 生物学の実施例 1：インビトロアッセイ

##### i. TLR2 アッセイ

合成ジアシル化リポタンパク質 (Pam2CSK4、TLR2/6 アゴニスト) 及び合成トリアシル化リポタンパク質 (Pam3CSK4、TLR1/2 アゴニスト) を InvivoGen から入手し、濃度  $1 \text{ mg/mL}$  までエンドトキシン非含有水に溶解し、完全に可溶化するまでボルテックスし、アリコート中で  $-20^\circ\text{C}$  で保存した。細胞への添加前に、溶解したリガンドのアリコートを簡潔にボルテックスし、次いで  $25 \text{ ng/mL}$  の Pam2CSK4 または  $1000 \text{ ng/mL}$  の Pam3CSK4 まで培地に希釈した。実行した各アッセイについてのアゴニストの  $EC_{50}$  を以下の開始濃度から各アゴニストの 3 倍希釈物を使用することによって決定した：Pam2CSK4 の場合  $5 \text{ ng/mL}$ 、及び Pam3CSK4 の場合  $200 \text{ ng/mL}$ 。

10

【0375】

試験化合物を DMSO 中の  $10 \sim 20 \text{ mM}$  のストックに新たに可溶化し、水浴超音波処理器において  $5 \sim 10$  分間超音波処理した。段階希釈物を DMSO で調製し、次いで培地に希釈した。アッセイにおいて使用された DMSO の最終濃度は、 $1\%$  であった。

20

【0376】

HEK-Blue hTLR2 レポーター細胞 (InvivoGen) は、NF $\kappa$ B プロモーター部位の下流でヒト TLR2 遺伝子及び分泌型胎児アルカリホスファターゼ (SEAP) レポーターコンストラクトの両方を安定的に発現する HEK-293 細胞である。 $1 \times \text{GlutaMax}$  (Gibco)、 $10\%$  熱不活化ウシ胎仔血清 (Gibco)、Pen-Strep ( $50 \text{ U/mL}$  ペニシリン、 $50 \mu\text{g/mL}$  ストレプトマイシン、Gibco)、 $100 \mu\text{g/mL}$  の Normocin (InvivoGen)、及び選択的抗生物質、 $1 \times \text{HEK-Blue Selection}$  (InvivoGen) を含有するダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM; Gibco) を使用して製造業者のプロトコルに従って HEK-Blue hTLR2 レポーターを培養した。分泌アルカリホスファターゼの検出及び定量的ための Quanti-Blue 試薬 (InvivoGen) を  $100 \text{ mL}$  のエンドトキシン非含有水に溶解し、 $30$  分間  $37^\circ\text{C}$  に温め、次いで  $0.2 \mu\text{m}$  の膜を使用して濾過した。

30

【0377】

##### ii. TLR9 アッセイ

合成 ODN (ODN2006 (ODN7909)、クラス B の CpG オリゴヌクレオチド、TLR9 アゴニスト) を InvivoGen から入手し、濃度  $500 \mu\text{M}$  までエンドトキシン非含有水に溶解し、完全に可溶化するまでボルテックスし、アリコート中で  $-20^\circ\text{C}$  で保存した。細胞への添加前に、溶解したリガンドのアリコートを簡潔にボルテックスし、次いで  $50 \mu\text{M}$  まで培地に希釈した。実行した各アッセイについてのアゴニストの  $EC_{50}$  を開始濃度  $10 \mu\text{M}$  から 3 倍希釈物を使用することによって決定した。

40

【0378】

試験化合物を DMSO 中の  $10 \sim 20 \text{ mM}$  のストックに新たに可溶化し、水浴超音波処理器において  $5 \sim 10$  分間超音波処理した。段階希釈物を DMSO で調製し、次いで培地に希釈した。アッセイにおいて使用された DMSO の最終濃度は、 $1\%$  であった。

【0379】

HEK-Blue hTLR9 レポーター細胞 (InvivoGen) は、NF $\kappa$ B プロモーター部位の下流でヒト TLR9 遺伝子及び分泌型胎児アルカリホスファターゼ (SEAP) レポーターコンストラクトの両方を安定的に発現する HEK-293 細胞である

50

。1 X G l u t a M a x ( G i b c o )、10 % 熱不活化ウシ胎仔血清 ( G i b c o )、P e n - S t r e p ( 50 U / m L ペニシリン、50  $\mu$  g / m L ストレプトマイシン、G i b c o )、100  $\mu$  g / m L の N o r m o c i n ( I n v i v o G e n )、及び選択的抗生物質、10  $\mu$  g / m L の B l a s t i c i d i n ( I n v i v o G e n )、及び100  $\mu$  g / m L の Z e o c i n ( I n v i v o G e n ) を含有するダルベッコ改変イーグル培地 ( D M E M ; G i b c o ) を使用して製造業者のプロトコルに従って H E K - B l u e h T L R 9 細胞を培養した。分泌アルカリホスファターゼの検出及び定量的ための Q u a n t i - B l u e 試薬 ( I n v i v o G e n ) を100 m L のエンドトキシン非含有水に溶解し、30 分間 37  $^{\circ}$  C に温め、次いで 0.2  $\mu$  m の膜を使用して濾過した。

【0380】

10

## 生物学の実施例 2 : H E K - B l u e h T L R 2 アンタゴニズムアッセイ

### i . T L R 2 アッセイ

1 日目に、50  $\mu$  L の 2 連の各試験化合物希釈物またはビヒクル対照を 96 ウェルプレートの各ウェルに添加し、続いて 150  $\mu$  L の H E K - B l u e h T L R 2 細胞懸濁液 ( 1 x 10<sup>5</sup> 細胞 / ウェル ) を添加し、37  $^{\circ}$  C / 5 % C O<sub>2</sub> で 2 時間インキュベートした。次に、50  $\mu$  L のおよそ 3 x E C<sub>50</sub> 濃度の各アゴニスト ( P a m 2 C S K 4 または P a m 3 C S K 4 ) を、試験化合物またはビヒクル対照を含有するウェルに添加した。次いでプレートを 37  $^{\circ}$  C / 5 % C O<sub>2</sub> で 18 時間インキュベートした。各アッセイの実行について、未処置 H E K - B l u e h T L R 2 細胞をアゴニストの段階希釈物で処置して、それぞれの実行についての E C<sub>50</sub> 値を決定した。

20

【0381】

2 日目に、分泌型アルカリホスファターゼ ( S E A P ) 活性を細胞培養上清において検出した。簡潔には、20  $\mu$  L を各ウェルから収集し、96 ウェルプレートに移した。次に、200  $\mu$  L の Q u a n t i - B l u e 検出試薬を各ウェルに添加した。プレートを室温で 15 分間インキュベートし、S E A P 活性を 655 n m で分光光度計 O D 読み取りによって評価した。表 A は、P a m 2 C S K 4 及び P a m 3 C S K 4 をアゴニストとして使用した H E K 細胞において試験された化合物の活性を示している。P a m 2 C S K 4 及び P a m 3 C S K 4 に対する化合物の活性は、アゴニストによって誘導されるシグナルの阻害率が 50 % と同等である化合物の濃度として定義された I C<sub>50</sub> 値として提示される。I C<sub>50</sub> 値を各化合物について 8 点希釈物に基づいて計算した。

30

【0382】

### i i . T L R 9 アッセイ

1 日目に、50  $\mu$  L の 2 連の各試験化合物希釈物またはビヒクル対照を 96 ウェルプレートの各ウェルに添加し、続いて 150  $\mu$  L の H E K - B l u e h T L R 9 細胞懸濁液 ( 1 x 10<sup>5</sup> 細胞 / ウェル ) を添加し、37  $^{\circ}$  C / 5 % C O<sub>2</sub> で 2 時間インキュベートした。次に、50  $\mu$  L のおよそ 3 x E C<sub>50</sub> 濃度の T L R 9 アゴニストである O D N 2006 を、試験化合物またはビヒクル対照を含有するウェルに添加した。次いでプレートを 37  $^{\circ}$  C / 5 % C O<sub>2</sub> で 18 時間インキュベートした。各アッセイの実行について、ビヒクル処置された H E K - B l u e h T L R 9 細胞をアゴニストの段階希釈物で処置して、それぞれの実行についての E C<sub>50</sub> 値を決定した。

40

【0383】

2 日目に、分泌型アルカリホスファターゼ ( S E A P ) 活性を細胞培養上清において検出した。簡潔には、30  $\mu$  L を各ウェルから収集し、96 ウェルプレートに移した。次に、200  $\mu$  L の Q u a n t i - B l u e 検出試薬を各ウェルに添加した。プレートを 37  $^{\circ}$  C で 60 分間インキュベートし、S E A P 活性を 655 n m で分光光度計 O D 読み取りによって評価した。表 A は、O D N 2006 に対する H E K - B l u e h T L R 9 細胞における試験された化合物の活性を示している。O D N 2006 に対する化合物の活性は、アゴニストによって誘導されるシグナルの阻害率が 50 % と同等である化合物の濃度として定義された I C<sub>50</sub> 値として提示される。正確な I C<sub>50</sub> 値を各化合物について 8 点希釈物に基づいて計算した。おおよその I C<sub>50</sub> 値 ( 約または < ) を各化合物について 4 点

50

希釈物に基づいて計算した。

【表 A】

| 実施例<br>番号 | 化合物<br>番号 | Pam2CSK4 での<br>IC <sub>50</sub> (μM) | Pam3CSK4 での<br>IC <sub>50</sub> (μM) | ODN2006 での IC <sub>50</sub><br>(μM) |
|-----------|-----------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 1         | 1         | 45.8                                 | 21.8                                 | ND                                  |
| 2         | 2         | 6.7                                  | 2.2                                  | 約 0.5                               |
| 3         | 3         | 2.3                                  | 1.7                                  | ND                                  |
| 4         | 4         | 0.9                                  | 0.5                                  | 0.2                                 |
| 5         | 5         | 5.3                                  | 2.7                                  | ND                                  |
| 6         | 6         | 5.1                                  | 3.3                                  | ND                                  |
| 7         | 7         | >100                                 | >100                                 | >33                                 |
| 8         | 8         | 17.7                                 | 12.9                                 | ND                                  |
| 9         | 9         | 5.2                                  | 5.2                                  | ND                                  |
| 10        | 10        | 1.6                                  | 0.9                                  | 約 1                                 |
| 11        | 11        | 1.0                                  | 0.7                                  | 0.4                                 |
| 12        | 12        | 0.6                                  | 0.6                                  | 0.2                                 |
| 13        | 13        | 1.5                                  | 1.0                                  | ND                                  |
| 14        | 14        | 18.2                                 | 18.7                                 | ND                                  |
| 15        | 15        | 4.1                                  | 0.9                                  | ND                                  |
| 16        | 18        | 22.2                                 | 20.3                                 | ND                                  |
| 17        | 19        | 0.4                                  | 0.3                                  | 0.6                                 |
| 18        | 34        | 0.9                                  | 0.4                                  | ND                                  |
| 19        | 35        | 13.8                                 | 8                                    | ND                                  |
| 38        | 36        | 17.40                                | 15.10                                | ND                                  |
| 37        | 37        | 6.20                                 | 4.80                                 | ND                                  |
| 20        | 47        | ND                                   | ND                                   | ND                                  |
| 21        | 82        | 8.4                                  | 3.5                                  | ND                                  |
| 22        | 84        | 6.2                                  | 3.8                                  | ND                                  |
| 23        | 92        | 59                                   | 39                                   | ND                                  |
| 32        | 98        | 15.10                                | 18.10                                | ND                                  |
| 24        | 115       | 1                                    | 0.6                                  | ND                                  |
| 30        | 121       | 15.9                                 | 7.9                                  | ND                                  |
| 25        | 127       | 0.5                                  | 0.5                                  | 0.1                                 |
| 26        | 128       | 0.7                                  | 0.8                                  | ND                                  |
| 27        | 129       | 0.7                                  | 0.4                                  | ND                                  |
| 28        | 130       | 1.3                                  | 0.8                                  | ND                                  |
| 31        | 140       | 14.00                                | 7.20                                 | ND                                  |
| 33        | 141       | 50.40                                | 40.10                                | ND                                  |
| 34        | 142       | 34.20                                | 34.80                                | ND                                  |
| 35        | 143       | 17.00                                | 12.30                                | ND                                  |
| 36        | 144       | 9.30                                 | 5.30                                 | ND                                  |
| 39        | 145       | 6.00                                 | 4.60                                 | ND                                  |

10

20

30

40

50

|    |     |       |       |            |
|----|-----|-------|-------|------------|
| 40 | 146 | 14.10 | 10.10 | ND         |
| 41 | 147 | 4.70  | 1.60  | ND         |
| 42 | 148 | 4.99  | 1.88  | ND         |
| 43 | 149 | 4.34  | 1.74  | ND         |
| 44 | 150 | 7.50  | 3.10  | ND         |
| 45 | 151 | 16.90 | 7.00  | ND         |
| 46 | 152 | 14.20 | 5.70  | ND         |
| 47 | 153 | 4.80  | 1.30  | ND         |
| 48 | 154 | 4.30  | 1.30  | ND         |
| 49 | 155 | 15.69 | 9.62  | ND         |
| 50 | 156 | 3.70  | 3.20  | ND         |
| 51 | 157 | 3.00  | 2.20  | ND         |
| 52 | 158 | 5.90  | 2.25  | ND         |
| 53 | 159 | 9.29  | 4.39  | ND         |
| 54 | 160 | 38.39 | 26.49 | ND         |
| 56 | 162 | 11.50 | 4.30  | ND         |
| 57 | 163 | 0.60  | 0.40  | 0.26       |
| 58 | 164 | 1.10  | 0.50  | 0.26       |
| 59 | 165 | 1.10  | 0.90  | 0.41       |
| 60 | 166 | 2.80  | 1.00  | 0.14, 0.18 |
| 61 | 167 | 1.50  | 0.60  | 0.50       |
| 62 | 168 | 15.80 | 9.60  | ND         |
| 63 | 169 | 2.50  | 1.30  | ND         |
| 64 | 170 | 17.71 | 5.36  | ND         |
| 65 | 171 | 2.52  | 1.03  | ND         |
| 66 | 172 | 1.00  | 0.50  | ND         |
| 67 | 173 | 0.90  | 0.50  | ND         |
| 68 | 174 | 1.50  | 0.60  | ND         |
| 69 | 175 | 1.20  | 0.30  | ND         |
| 70 | 176 | 2.00  | 0.60  | ND         |
| 71 | 177 | 1.60  | 0.60  | ND         |
| 72 | 178 | 1.20  | 0.43  | ND         |
| 73 | 179 | 0.80  | 0.20  | ND         |

ND = 未決定

10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2021/052074

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. C07D205/04 C07D207/09 C07D207/27 C07D211/26 C07C235/54<br>A61P25/28 C07D211/38 C07D211/54 C07D213/74 C07D213/75<br>C07D213/85 C07D221/20 C07D231/12 C07D233/32 C07D233/70<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                |                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D C07F C07C A61P A61K<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                |                                                                      |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                      |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                             | Relevant to claim No.                                                |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | JP 2006 199941 A (CHISSO CORP; CHISSO SEKIYU KAGAKU KK)<br>3 August 2006 (2006-08-03)<br><br>pages 60, 64; compounds (M1-03), (M4-02)<br>----- | 1, 3-5, 9,<br>11, 15,<br>16, 20,<br>25, 26,<br>30, 31                |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | WO 2019/191189 A1 (NEUROPORE THERAPIES INC [US]) 3 October 2019 (2019-10-03)<br><br>paragraph [0008]; claim 1; compounds 17, 69<br>-----       | 1-11, 17,<br>18, 25,<br>27-33,<br>37, 38,<br>40, 42-60               |
| X, P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | WO 2020/198368 A1 (NEUROPORE THERAPIES INC [US]) 1 October 2020 (2020-10-01)<br>claims 1, 47, 93; tables A, B<br>-----                         | 1-11,<br>15-60                                                       |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                |                                                                      |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                |                                                                      |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>6 December 2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                | Date of mailing of the international search report<br><br>07/02/2022 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                | Authorized officer<br><br>Johnson, Claire                            |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/US2021/052074****Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **1, 4-36, 40, 42-60 (all partially)**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210**
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**see additional sheet**

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:  
**11 (completely); 1-10, 15-60 (partially)**

30

40

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2021/052074

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1, 4-36, 40, 42-60(all partially)

Present claim 1 relates to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only those compounds wherein R1 is R1A and R2 is R2A, or R1A and R2A are taken together to form a ring, see the over 200 examples in Table I (pp. 42-71).

The search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of the claims (PCT Guidelines 9.19 and 9.23). The search of the claims was restricted to those claimed compounds which appear to be supported and a generalisation of their structural formulae, namely compounds wherein R1 is R1A and R2 is R2A or R1A and R2A are taken together to form a ring.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

International Application No. PCT/US2021/052074

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 11(completely); 1-10, 15-60(partially)

compounds of formula (I) wherein L is a bond, their  
pharmaceutical compositions and uses

---

2. claims: 12-14(completely); 1-10, 15-60(partially)

compounds of formula (I) wherein L is other than a bond,  
their pharmaceutical compositions and uses

---

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

**PCT/US2021/052074**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| <b>JP 2006199941 A</b>                    | <b>03-08-2006</b>   | <b>NONE</b>                |                     |
| <hr/>                                     |                     |                            |                     |
| <b>WO 2019191189 A1</b>                   | <b>03-10-2019</b>   | <b>AU 2019242734 A1</b>    | <b>24-09-2020</b>   |
|                                           |                     | <b>BR 112020019708 A2</b>  | <b>09-02-2021</b>   |
|                                           |                     | <b>CA 3093553 A1</b>       | <b>03-10-2019</b>   |
|                                           |                     | <b>CN 112020494 A</b>      | <b>01-12-2020</b>   |
|                                           |                     | <b>EA 202092305 A1</b>     | <b>07-12-2020</b>   |
|                                           |                     | <b>EP 3774736 A1</b>       | <b>17-02-2021</b>   |
|                                           |                     | <b>JP 2021519316 A</b>     | <b>10-08-2021</b>   |
|                                           |                     | <b>KR 20200138323 A</b>    | <b>09-12-2020</b>   |
|                                           |                     | <b>SG 11202008361Y A</b>   | <b>29-09-2020</b>   |
|                                           |                     | <b>US 2021024539 A1</b>    | <b>28-01-2021</b>   |
|                                           |                     | <b>WO 2019191189 A1</b>    | <b>03-10-2019</b>   |
| <hr/>                                     |                     |                            |                     |
| <b>WO 2020198368 A1</b>                   | <b>01-10-2020</b>   | <b>AU 2020245489 A1</b>    | <b>14-10-2021</b>   |
|                                           |                     | <b>CA 3133825 A1</b>       | <b>01-10-2020</b>   |
|                                           |                     | <b>CO 2021013171 A2</b>    | <b>20-10-2021</b>   |
|                                           |                     | <b>EP 3946599 A1</b>       | <b>09-02-2022</b>   |
|                                           |                     | <b>KR 20220004982 A</b>    | <b>12-01-2022</b>   |
|                                           |                     | <b>PE 20212177 A1</b>      | <b>09-11-2021</b>   |
|                                           |                     | <b>SG 11202109936Y A</b>   | <b>28-10-2021</b>   |
|                                           |                     | <b>US 2020308163 A1</b>    | <b>01-10-2020</b>   |
|                                           |                     | <b>WO 2020198368 A1</b>    | <b>01-10-2020</b>   |
| <hr/>                                     |                     |                            |                     |

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

**A 6 1 P 25/14 (2006.01)**  
**A 6 1 P 29/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 11/06 (2006.01)**  
**A 6 1 P 11/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/04 (2006.01)**  
**A 6 1 P 19/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 31/06 (2006.01)**  
**A 6 1 P 11/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/16 (2006.01)**  
**A 6 1 P 31/20 (2006.01)**  
**A 6 1 P 31/14 (2006.01)**  
**A 6 1 P 19/06 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 17/06 (2006.01)**  
**A 6 1 P 9/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 11/04 (2006.01)**  
**A 6 1 P 37/08 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 9/10 (2006.01)**  
**A 6 1 P 17/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 17/10 (2006.01)**  
**A 6 1 P 27/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 31/04 (2006.01)**  
**A 6 1 P 31/12 (2006.01)**  
**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/454(2006.01)**  
**A 6 1 K 31/433(2006.01)**  
**A 6 1 P 37/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 31/22 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/426(2006.01)**  
**A 6 1 K 31/496(2006.01)**  
**A 6 1 K 31/427(2006.01)**  
**A 6 1 K 31/40 (2006.01)**  
**C 0 7 D 295/112 (2006.01)**  
**C 0 7 D 263/48 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/42 (2006.01)**  
**C 0 7 D 285/08 (2006.01)**  
**C 0 7 D 277/24 (2006.01)**  
**C 0 7 D 213/74 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4439(2006.01)**  
**C 0 7 D 271/07 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4245(2006.01)**  
**C 0 7 D 271/113 (2006.01)**  
**C 0 7 D 295/096 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/402(2006.01)**  
**C 0 7 D 401/04 (2006.01)**  
**C 0 7 D 207/273 (2006.01)**  
**C 0 7 D 211/26 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/14**  
**A 6 1 P 29/00**  
**A 6 1 P 11/06**  
**A 6 1 P 11/00**  
**A 6 1 P 1/04**  
**A 6 1 P 19/02**  
**A 6 1 P 29/00**  
**A 6 1 P 31/06**  
**A 6 1 P 11/02**  
**A 6 1 P 1/16**  
**A 6 1 P 31/20**  
**A 6 1 P 31/14**  
**A 6 1 P 19/06**  
**A 6 1 P 1/00**  
**A 6 1 P 17/06**  
**A 6 1 P 9/00**  
**A 6 1 P 11/04**  
**A 6 1 P 37/08**  
**A 6 1 P 25/00**  
**A 6 1 P 9/10**  
**A 6 1 P 17/00**  
**A 6 1 P 17/10**  
**A 6 1 P 27/02**  
**A 6 1 P 31/04**  
**A 6 1 P 31/12**  
**A 6 1 P 35/00**  
**A 6 1 P 43/00**  
**A 6 1 K 31/454**  
**A 6 1 K 31/433**  
**A 6 1 P 37/02**  
**A 6 1 P 31/22**  
**A 6 1 K 31/426**  
**A 6 1 K 31/496**  
**A 6 1 K 31/427**  
**A 6 1 K 31/40**  
**C 0 7 D 295/112**  
**C 0 7 D 263/48**  
**A 6 1 K 31/42**  
**C 0 7 D 285/08**  
**C 0 7 D 277/24**  
**C 0 7 D 213/74**  
**A 6 1 K 31/4439**  
**C 0 7 D 271/07**  
**A 6 1 K 31/4245**  
**C 0 7 D 271/113**  
**C 0 7 D 295/096**  
**A 6 1 K 31/402**  
**C 0 7 D 401/04**  
**C 0 7 D 207/273**

1 0 1

1 1 1

**4 C 0 7 2**  
**4 C 0 8 4**  
**4 C 0 8 6**  
**4 C 2 0 6**  
**4 H 0 0 6**  
**4 H 0 4 5**  
**4 H 0 5 0**

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

|                           |                 |         |
|---------------------------|-----------------|---------|
| C 0 7 D 205/04 (2006.01)  | C 0 7 D 211/26  |         |
| A 6 1 K 31/4025(2006.01)  | C 0 7 D 205/04  |         |
| C 0 7 D 211/54 (2006.01)  | A 6 1 K 31/4025 |         |
| C 0 7 D 277/82 (2006.01)  | C 0 7 D 211/54  |         |
| A 6 1 K 31/428(2006.01)   | C 0 7 D 277/82  |         |
| C 0 7 D 495/04 (2006.01)  | A 6 1 K 31/428  |         |
| A 6 1 K 31/4365(2006.01)  | C 0 7 D 495/04  | 1 0 5 A |
| A 6 1 K 31/166(2006.01)   | A 6 1 K 31/4365 |         |
| C 0 7 D 295/135 (2006.01) | A 6 1 K 31/166  |         |
| A 6 1 K 31/497(2006.01)   | C 0 7 D 295/135 |         |
| A 6 1 K 31/501(2006.01)   | A 6 1 K 31/497  |         |
| C 0 7 D 403/04 (2006.01)  | A 6 1 K 31/501  |         |
| A 6 1 K 31/661(2006.01)   | C 0 7 D 403/04  |         |
| C 0 7 D 417/12 (2006.01)  | A 6 1 K 31/661  |         |
| A 6 1 K 31/5377(2006.01)  | C 0 7 D 417/12  |         |
| C 0 7 D 211/38 (2006.01)  | A 6 1 K 31/5377 |         |
| A 6 1 K 31/55 (2006.01)   | C 0 7 D 211/38  |         |
| A 6 1 K 31/553(2006.01)   | A 6 1 K 31/55   |         |
| A 6 1 K 31/506(2006.01)   | A 6 1 K 31/553  |         |
| C 0 7 D 207/09 (2006.01)  | A 6 1 K 31/506  |         |
| C 0 7 D 277/36 (2006.01)  | C 0 7 D 207/09  |         |
| C 0 7 D 237/20 (2006.01)  | C 0 7 D 277/36  |         |
| A 6 1 K 31/551(2006.01)   | C 0 7 D 237/20  |         |
| C 0 7 D 213/78 (2006.01)  | A 6 1 K 31/551  |         |
| C 0 7 D 401/14 (2006.01)  | C 0 7 D 213/78  |         |
| C 0 7 D 405/14 (2006.01)  | C 0 7 D 401/14  |         |
| A 6 1 K 31/444(2006.01)   | C 0 7 D 405/14  |         |
| C 0 7 D 417/14 (2006.01)  | A 6 1 K 31/444  |         |
| C 0 7 D 417/04 (2006.01)  | C 0 7 D 417/14  |         |
| C 0 7 D 231/12 (2006.01)  | C 0 7 D 417/04  |         |
| A 6 1 K 31/415(2006.01)   | C 0 7 D 231/12  | C       |
| C 0 7 D 265/30 (2006.01)  | A 6 1 K 31/415  |         |
| C 0 7 D 279/12 (2006.01)  | C 0 7 D 265/30  |         |
| A 6 1 K 31/54 (2006.01)   | C 0 7 D 279/12  |         |
| A 6 1 K 31/541(2006.01)   | A 6 1 K 31/54   |         |
| C 0 7 D 211/96 (2006.01)  | A 6 1 K 31/541  |         |
| C 0 7 D 417/10 (2006.01)  | C 0 7 D 211/96  |         |
| C 0 7 D 401/10 (2006.01)  | C 0 7 D 417/10  |         |
| A 6 1 K 31/536(2006.01)   | C 0 7 D 401/10  |         |
| A 6 1 K 31/438(2006.01)   | A 6 1 K 31/536  |         |
| C 0 7 D 471/10 (2006.01)  | A 6 1 K 31/438  |         |
| A 6 1 K 31/437(2006.01)   | C 0 7 D 471/10  | 1 0 1   |
| C 0 7 D 513/04 (2006.01)  | A 6 1 K 31/437  |         |
| A 6 1 K 31/422(2006.01)   | C 0 7 D 513/04  | 3 0 1   |
| C 0 7 D 263/46 (2006.01)  | A 6 1 K 31/422  |         |
| C 0 7 D 263/40 (2006.01)  | C 0 7 D 263/46  |         |
| A 6 1 K 38/05 (2006.01)   | C 0 7 D 263/40  |         |
| A 6 1 K 31/662(2006.01)   | A 6 1 K 38/05   |         |
| A 6 1 K 31/4178(2006.01)  | A 6 1 K 31/662  |         |

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

|                           |                 |       |
|---------------------------|-----------------|-------|
| C O 7 D 233/70 (2006.01)  | A 6 1 K 31/4178 |       |
| C O 7 D 233/32 (2006.01)  | C O 7 D 233/70  |       |
| C O 7 K 5/06 (2006.01)    | C O 7 D 233/32  |       |
| C O 7 C 243/38 (2006.01)  | C O 7 K 5/06    |       |
| C O 7 D 277/46 (2006.01)  | C O 7 C 243/38  |       |
| C O 7 D 277/56 (2006.01)  | C O 7 D 277/46  |       |
| C O 7 D 213/75 (2006.01)  | C O 7 D 277/56  |       |
| C O 7 F 9/6539(2006.01)   | C O 7 D 213/75  |       |
| C O 7 D 243/08 (2006.01)  | C O 7 F 9/6539  |       |
| C O 7 D 295/192 (2006.01) | C O 7 D 243/08  | 5 0 7 |
| C O 7 D 263/34 (2006.01)  | C O 7 D 295/192 |       |
| C O 7 D 207/27 (2006.01)  | C O 7 D 263/34  |       |
| C O 7 C 235/84 (2006.01)  | C O 7 D 207/27  | Z     |
| C O 7 D 267/10 (2006.01)  | C O 7 C 235/84  |       |
| C O 7 D 213/71 (2006.01)  | C O 7 D 267/10  |       |
| C O 7 D 277/52 (2006.01)  | C O 7 D 213/71  |       |
| C O 7 D 491/107 (2006.01) | C O 7 D 277/52  |       |
| C O 7 D 295/26 (2006.01)  | C O 7 D 491/107 |       |
| C O 7 D 205/085 (2006.01) | C O 7 D 295/26  |       |
| C O 7 D 471/04 (2006.01)  | C O 7 D 205/085 | 1 0 2 |
| C O 7 D 211/52 (2006.01)  | C O 7 D 471/04  | 1 0 2 |
| C O 7 D 263/18 (2006.01)  | C O 7 D 211/52  |       |
|                           | C O 7 D 263/18  |       |

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K  
E,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,N  
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,  
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100188433

弁理士 梅村 幸輔

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396

弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ナタラ シュリニヴァーサ レディ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ ロード トゥー ザ キュア 1 0 8  
3 5 スイート 2 3 0 ニューロポア セラピーズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ラシドロ ヴォルフガング ジェイ.

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ ロード トゥー ザ キュア 1 0 8  
3 5 スイート 2 3 0 ニューロポア セラピーズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ストッキング エミリー エム.

---

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ ロード トゥー ザ キュア 1 0 8  
3 5 スイート 2 3 0 ニューロポア セラピーズ インコーポレイテッド内

F ターム (参考)

4C050 AA04 BB07 CC16 EE01 FF01 GG10 HH04

4C055 AA01 BA02 BA03 BA06 BA50 BB02 BB10 CA01 CA02 CA03  
CA13 CA28 CA42 CA46 CA50 CB08 CB10 DA01 DA18 DA50 DB17

4C063 AA01 AA03 BB01 BB06 BB07 BB08 BB09 CC10 CC12 CC22  
CC28 CC31 CC34 CC62 CC67 CC73 CC81 DD02 DD03 DD04 DD10  
DD12 DD23 DD34 DD52 DD54 DD62 DD67 EE01

4C065 AA05 AA16 BB04 CC01 CC09 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK01  
LL04 LL07 PP03

4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 EE13 FF06 GG03 HH17 JJ05 LL01

4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE13 FF07 GG01 GG10 HH08 UU01

4C084 AA02 BA01 BA08 BA14 BA23 NA14 ZA021 ZA151 ZA161 ZA201  
ZA221 ZA331 ZA341 ZA361 ZA591 ZA661 ZA681 ZA751 ZA891 ZA941 ZA961  
ZB051 ZB111 ZB131 ZB151 ZB331 ZB351 ZC201 ZC311

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC17 BC36 BC38 BC41 BC48 BC50  
BC54 BC69 BC71 BC72 BC75 BC82 BC84 BC85 BC88 CB05 CB22  
CB26 CB27 DA34 GA02 GA07 GA10 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14  
ZA02 ZA15 ZA16 ZA20 ZA22 ZA33 ZA34 ZA36 ZA59 ZA66 ZA68  
ZA75 ZA89 ZA94 ZA96 ZB05 ZB11 ZB13 ZB15 ZB33 ZB35 ZC20  
ZC31

4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA30 HA03 KA01 MA01 MA04 NA14  
ZA15 ZA16 ZA20 ZA22 ZA33 ZA34 ZA36 ZA59 ZA66 ZA68 ZA75  
ZA89 ZA94 ZA96 ZB05 ZB11 ZB13 ZB15

4H006 AA01 AA03 AB20 AB22 AB27 AB29

4H045 AA10 AA30 BA11 EA20 FA10

4H050 AA01 AA03 AB20 AB22 AB27 AB29