

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7086942号

(P7086942)

(45)発行日 令和4年6月20日(2022.6.20)

(24)登録日 令和4年6月10日(2022.6.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C S P

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00

請求項の数 15 (全91頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-513935(P2019-513935)

(86)(22)出願日 平成29年9月11日(2017.9.11)

(65)公表番号 特表2019-530674(P2019-530674  
A)

(43)公表日 令和1年10月24日(2019.10.24)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/050956

(87)国際公開番号 WO2018/049324

(87)国際公開日 平成30年3月15日(2018.3.15)

審査請求日 令和2年9月10日(2020.9.10)

(31)優先権主張番号 62/393,616

(32)優先日 平成28年9月12日(2016.9.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73)特許権者 520337178

インテグラル ヘルス, インコーポレイ  
テッドアメリカ合衆国 マサチューセッツ 02  
116, ボストン, ボイルストン ス  
トリート 399

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

最終頁に続く

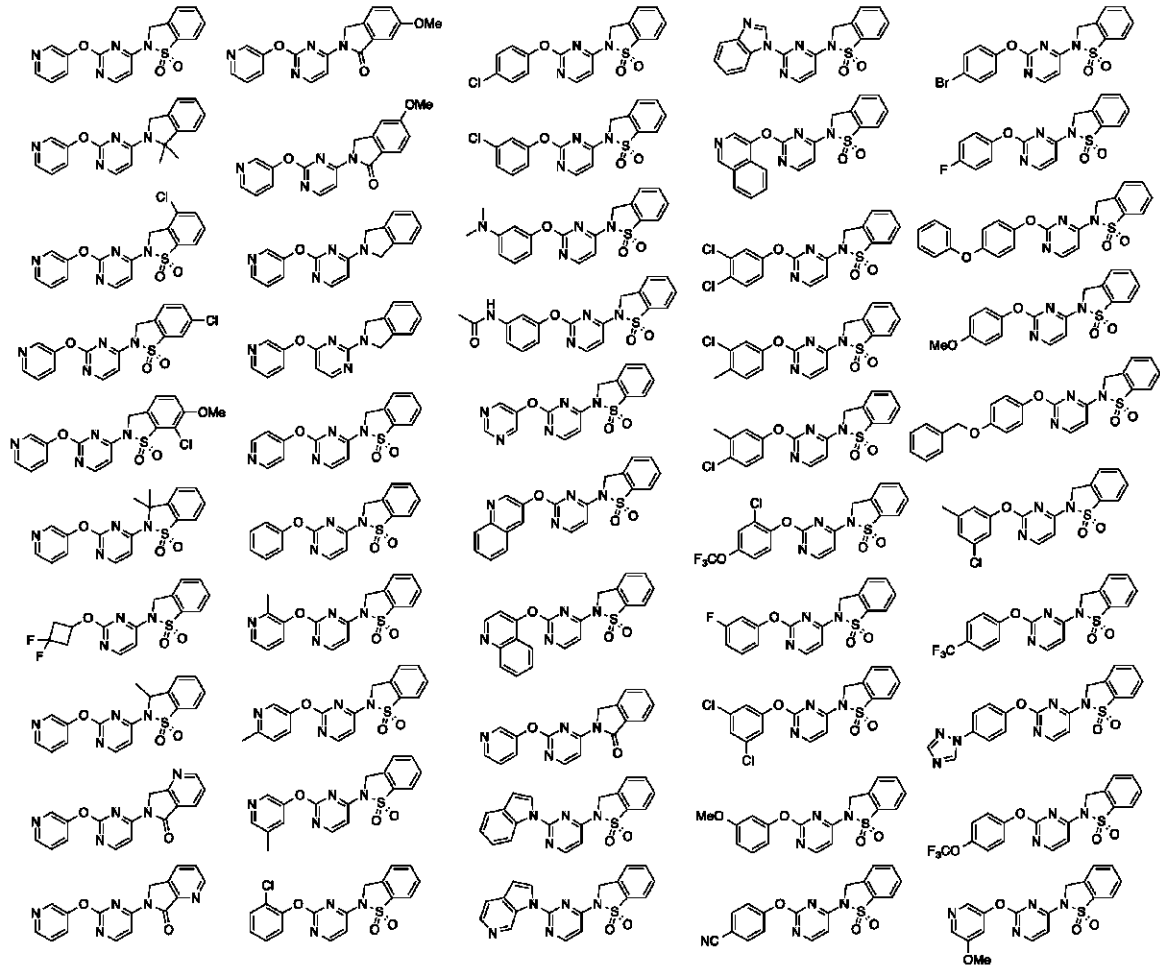
(54)【発明の名称】 G P R 1 2 0 モジュレーターとして有用な単環式化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造

【化 180】



10

20

30

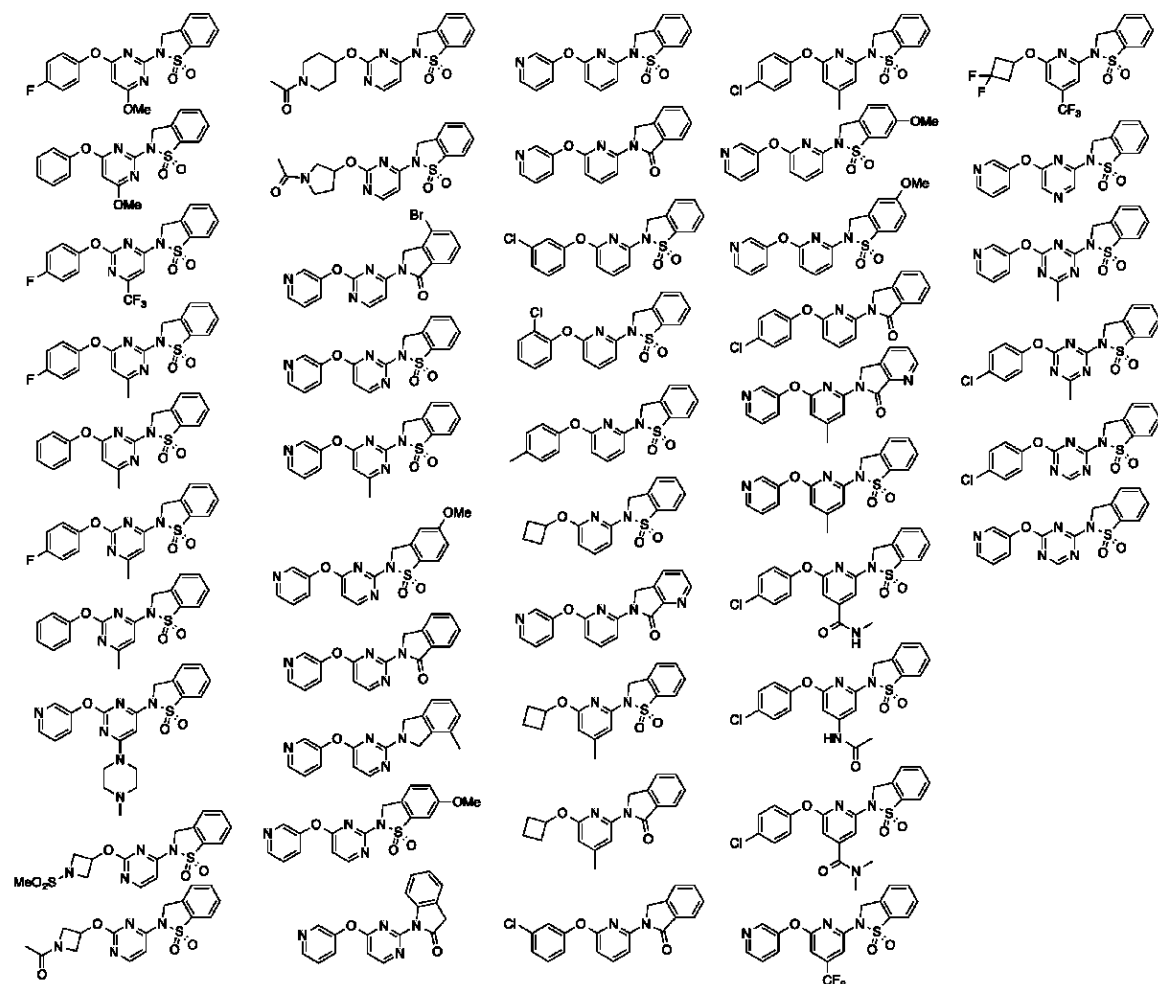
40

50

The image displays 20 chemical structures of pyrimidin-2-ylidene-1,1-dioxo-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzothiazole derivatives. These structures are arranged in a 5x4 grid. Each structure features a central benzothiazole core with a pyrimidin-2-ylidene group at the 2-position. The pyrimidine ring is substituted at the 4-position with various groups, including: a 4-chlorophenyl group, a 4-bromophenyl group, a 4-methylphenyl group, a 4-chlorophenyl group, a 4-cyano phenyl group, a 4-fluorophenyl group, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, a 4-cyclopropylmethoxy group, a 4-cyclohexylmethoxy group, a 4-(4-chlorophenyl)phenyl group, a 4-(4-cyano phenyl)phenyl group, a 4-(4-fluorophenyl)phenyl group, a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl group, a 4-(4-cyclopropylmethoxy)phenyl group, a 4-(4-cyclohexylmethoxy)phenyl group, a 4-(4-(4-chlorophenyl)phenyl)phenyl group, a 4-(4-(4-cyano phenyl)phenyl)phenyl group, a 4-(4-(4-fluorophenyl)phenyl)phenyl group, and a 4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl)phenyl group. The benzothiazole core is substituted at the 5-position with various groups, including: a 5-methyl group, a 5-ethyl group, a 5-propyl group, a 5-benzyl group, a 5-(4-chlorophenyl) group, a 5-(4-cyano phenyl) group, a 5-(4-fluorophenyl) group, a 5-(4-(trifluoromethyl)phenyl) group, a 5-(4-cyclopropylmethoxy) group, a 5-(4-cyclohexylmethoxy) group, a 5-(4-(4-chlorophenyl)phenyl) group, a 5-(4-(4-cyano phenyl)phenyl) group, a 5-(4-(4-fluorophenyl)phenyl) group, a 5-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl) group, a 5-(4-(4-cyclopropylmethoxy)phenyl) group, a 5-(4-(4-cyclohexylmethoxy)phenyl) group, a 5-(4-(4-(4-chlorophenyl)phenyl)phenyl) group, a 5-(4-(4-(4-cyano phenyl)phenyl)phenyl) group, a 5-(4-(4-(4-fluorophenyl)phenyl)phenyl) group, and a 5-(4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl)phenyl) group.

50

## 【化 1 8 2】



10

20

の化合物、またはその互変異性体、またはその同位体異性体、またはその立体異性体、またはそれぞれのその薬学的に許容される塩、または前述のそれぞれの薬学的に許容される溶媒和物。

30

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

## 【請求項 3】

G P R 1 2 0 をアゴナイズするための方法における使用のための、請求項 1 に記載の化合物を含む組成物または請求項 2 に記載の組成物であって、前記方法は、前記 G P R 1 2 0 を前記化合物または前記組成物と接触させることを含む、組成物。

## 【請求項 4】

哺乳動物において代謝をモジュレートするための方法における使用のための、請求項 1 に記載の化合物を含む組成物であって、前記方法は、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0 を前記化合物と接触させることを含む、組成物。

40

## 【請求項 5】

哺乳動物において代謝をモジュレートするための、請求項 2 に記載の組成物。

## 【請求項 6】

哺乳動物において炎症を減少させるための方法における使用のための、請求項 1 に記載の化合物を含む組成物であって、前記方法は、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0 を前記化合物と接触させることを含む、組成物。

## 【請求項 7】

哺乳動物において炎症を減少させるための、請求項 2 に記載の組成物。

## 【請求項 8】

50

哺乳動物において神経炎症を減少させるための方法における使用のための、請求項 1 に記載の化合物を含む組成物であって、前記方法は、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0 を前記化合物と接触させることを含む、組成物。

【請求項 9】

哺乳動物において神経炎症を減少させるための、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 10】

哺乳動物において糖尿病、糖尿病前症もしくはメタボリックシンドローム、またはそれぞれのその 1 つもしくは複数の症状を処置するための方法における使用のための、請求項 1 に記載の化合物を含む組成物であって、前記方法は、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0 を前記化合物と接触させることを含む、組成物。

10

【請求項 11】

哺乳動物において糖尿病、糖尿病前症もしくはメタボリックシンドローム、またはそれぞれのその 1 つもしくは複数の症状を処置するための、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 12】

哺乳動物において脂肪性肝炎を処置するための方法における使用のための、請求項 1 に記載の化合物を含む組成物であって、前記方法は、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0 を前記化合物と接触させることを含む、組成物。

【請求項 13】

哺乳動物において脂肪性肝炎を処置するための、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 14】

20

哺乳動物において非アルコール性脂肪性肝炎を処置するための方法における使用のための、請求項 1 に記載の化合物を含む組成物であって、前記方法は、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0 を前記化合物と接触させることを含む、組成物。

【請求項 15】

哺乳動物において非アルコール性脂肪性肝炎を処置するための、請求項 2 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連特許出願への相互参照

本出願は、2016年9月12日に出願された米国仮特許出願第62/393,616号からの優先権を主張し、この出願はその全体が本明細書において参照として援用される。

30

【0002】

発明の分野

本発明は、G P R 1 2 0 受容体をモジュレートするための組成物および方法を提供し、医薬品化学、医学、薬理学、分子生物学、および生物学の分野に一般的に関する。G P R 1 2 0 受容体をモジュレートする化合物は、これらに限定されないが、2型糖尿病、肥満、肝臓脂肪症、およびアルツハイマー病、ならびにそれぞれのその 1 つまたは複数の症状を含む様々な代謝性および炎症性疾患を処置するのに有用である。

【背景技術】

【0003】

40

発明の背景

2型糖尿病(T2D)は、身体が産生するインスリンの身体の高効率的使用から生じる慢性疾患である。T2Dにおいて観察される高血糖およびインスリン抵抗性の状態は通常、過剰な体重および身体運動の欠如に起因する。肥満およびセデンタリーライフスタイルは世界中で増加しているため、T2Dの発症率もまた急速に増加している。世界保健機関(WHO)は世界中で3億人を超える人々がT2Dに罹り、1年あたり100万件を超える死亡がT2Dに直接起因し得ると推定している。糖尿病に関連する死亡は、次の10年間で50%増加するとWHOはさらに予想している。T2Dに対する現在の治療戦略は、インスリンの分泌または利用を標的とする薬剤での処置を含む。しかし、これらの戦略は、すべての患者に働く、またはうまく働くわけではなく、T2D病理の複数の側面の処置に

50

対する新しい戦略および薬剤が必要とされる。

【 0 0 0 4 】

遊離脂肪酸受容体 4 ( F F A 4 ) としても公知の G P R 1 2 0 は、 - 3 脂肪酸を含む長鎖遊離脂肪酸によって活性化される 7 回膜貫通型 G タンパク質共役受容体である。 G P R 1 2 0 は広範囲な組織において発現し、エネルギーバランスおよび炎症に関連する複数の作用を媒介する。腸内分泌細胞内で、 G P R 1 2 0 の活性化は、インクレチングルカゴン様ペプチド - 1 ( G L P - 1 ) および胃の阻害性ペプチド ( G I P ) の分泌をもたらし、ひいてはこれが膵β細胞からのインスリンの放出を刺激する。含脂肪細胞 ( adipocyte ) 内での G P R 1 2 0 の活性化は、脂肪分解を阻害しながら、グルコースの取り込みおよび脂質生成を刺激する。マクロファージ内の G P R 1 2 0 の活性化は抗炎症効果を発揮し、 T N F - および I L - 6 を含むサイトカインの放出を阻害する。腸内分泌細胞および含脂肪細胞内での G P R 1 2 0 シグナル伝達は G q / 1 1 を介して進行するが、マクロファージ内では G P R 1 2 0 シグナル伝達は - アレスチン経路を介して進行する。 G P R 1 2 0 内での機能障害はマウスでもヒトでも糖尿病および肥満に関連する。したがって、 G P R 1 2 0 アゴニストが T 2 D および他の代謝性疾患の処置について試験されてきた。 ( 1 ~ 4 )

10

【 0 0 0 5 】

肝臓脂肪症は、肝臓内の脂肪の蓄積に関連する炎症および細胞損傷の状態である。アルコール摂取に関係していない場合、疾患は非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H ) として公知である。 N A S H は次第に一般的となっており、肝硬変または肝不全につながる可能性があり、多くの場合、肥満、耐糖能障害、または脂質異常症を有する人々に観察される。野生型および G P R 1 2 0 欠損マウスを利用した最近の実験では、脂質代謝、トリグリセリドおよびジアシルグリセロールレベル、ならびに炎症性マーカーの制御における G P R 1 2 0 に対するプラスの役割が確認されている。これらの結果と一致して、 G P R 1 2 0 アゴニストであるドコサヘキサエン酸 ( D H A ) で処置した非アルコール性脂肪肝疾患を有する小児の実験では、肝臓損傷および炎症性マクロファージの減少、および G P R 1 2 0 肝細胞発現の増加が生じた。 ( 5 a ) 。

20

【 0 0 0 6 】

アルツハイマー病 ( A D ) は高齢者において認知症の最も一般的な原因であり、現在世界中で 4 7 0 0 万 ( 4 7 M ) 件の症例があると推定され、 2 0 5 0 年までには 1 億 3 0 0 0 万 ( 1 3 0 M ) 件を超える症例が予想されている。最近になって、 G P R 1 2 0 の活性化が不死化した視床下部ニューロンにおいて抗炎症効果を発揮する ( 6 a ) こと、ならびに G P R 1 2 0 および別の長鎖遊離脂肪酸受容体、 G P R 4 0 ( F F A 1 ) がマウス視床下部においてエネルギーホメオスタシスおよび炎症を制御する ( 7 a ) ことが実証されている。 N L R P 3 インフラマソーム活性は A P P / P S 1 マウスにおいて病理に寄与することが示されている ( 8 a ) 。オメガ - 3 脂肪酸は、マクロファージにおいて N L R P 3 インフラマソームの活性化を遮断し、これによって、カスパーゼ - 1 の下流活性化、ならびにインターロイキン - 1 β ( I L - 1 β ) の成熟および放出を阻害する ( 9 a ) 。 N L R P 1 インフラマソームの発現はまた、 A P P / P S 1 マウスの脳内で上方調節され、 A は、これらの動物からの培養皮質ニューロンにおいて、 N L R P 1 - およびカスパーゼ - 1 依存性ピロトシスを誘発する ( 1 0 a ) 。インフラマソーム活性化カスパーゼ - 1 のレベルは軽度認知障害および A D を有するヒト脳内で強く増強し、培養したヒトニューロンにおける N L R P 1 の活性化は軸索変性を誘発する ( 1 1 a ) 。したがって、 G P R 1 2 0 アゴニストは、 A D 、パーキンソン病、前頭側頭型認知症 ( F T D ) 、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S ) 、多系統萎縮症 ( M S A ) および神経炎症に関連する他の障害に対する疾患修飾療法としての期待を保持する。

30

40

本発明は、新規の化合物、組成物、特に医薬組成物、化合物および組成物の合成または調製のための方法、ならびに G P R 1 2 0 をモジュレートし、 T 2 D 、肝臓脂肪症、アルツハイマー病、ならびに代謝性機能障害および炎症に関連する他の疾患を処置するためにこれらを使用するための方法を提供する。

50

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

【0007】

【文献】糖尿病のデータ： World Health Organization, Fact Sheet No. 312  
(<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>)

Hirasawa et al. Nat. Med. 2005, 11:90-94.

Oh et al. Cell 2010, 142:687-698.

Ichimura et al. Nature 2012, 483:350-354.

Cornall et al. Drug Disc. Today 2014, 19:670-679.

Nobili et al. PLoSone 2014, 9: e88005.

Wellhauser et al. J Neuroinflamm 2014, 11: 60.

Dragano et al. J Neuroinflamm 2017, 17:91.

Heneka et al. Nature 2013, 493: 674.

Yan et al. Immunity 2013, 38: 1154.

Tan et al. Cell Death Dis 2014, 5: e1382.

Kaushal et al. Cell Death Differentiation 2015, 22: 1676.

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

【0008】

## 発明の概要

本発明は、特定の態様において、化合物、組成物（特に医薬組成物）、化合物および組成物の合成または調製のための方法、ならびに G P R 1 2 0 をモジュレートするためにこれらを使用するための方法を提供する。

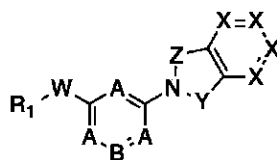
【0009】

化合物、それを含む組成物、および G P R 1 2 0 受容体をモジュレートし、そのような化合物および組成物を投与することによって疾患を処置する方法が本明細書に提供される。

【0010】

本発明の第1の態様は、様々な実施形態において、1～3個の環窒素原子および3つまでの環置換基を有する6員の芳香族複素環を含有する二環式コア構成要素を含む式Iの化合物：

【化1】



式 I

ならびにその互変異性体、同位体異性体および立体異性体、ならびに前述のもののいずれかのプロドラッグ、ならびに前述のもののすべての薬学的に許容される塩および溶媒和物を提供する（式中、各 A は独立して、N または C H であり、B は N または C R<sub>2</sub> であり、ただし、A または B の少なくとも 1 つは N であるものとし、W は共有結合または O であり、各 X は独立して、C H、C R<sub>3</sub> または N であり、R<sub>3</sub> はハロゲン、アルキル、アルコキシ、または C N であり、Y は S O<sub>2</sub>、C O、C H<sub>2</sub>、または - C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> -、または - C H ( C H<sub>3</sub> ) - であり、Z は - C H<sub>2</sub> -、- C H ( C H<sub>3</sub> ) -、- C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> -、- C ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> ) -（シクロプロパノ）、C O、- ( C O ) C H<sub>2</sub> -、- C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> -、または - C H C H - であり、R<sub>1</sub> は、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されている 3～7 員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基であり、R<sub>2</sub> は、H、ハロゲン、C N、O C H<sub>3</sub>、O C F<sub>3</sub>、N H A c、任意選択で置換されているアルキル基、任意

選択で置換されているアミド基、任意選択で置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基である)。本明細書で使用される場合、アミドはカルボキサミドおよびスルホンアミド基を含む。

【0011】

式Iの化合物は、GLP-1、GIPおよび/またはグルカゴンの放出を刺激し、グレリンの放出を阻害し、グルコース取り込みを刺激し、および/または抗炎症効果を発揮し、これによって、T2Dにおいて治療効果を発揮することを想定している。別の態様では、GPR120をアゴナイズするための方法であって、GPR120を、本明細書で提供または開示される化合物または組成物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。

10

【0012】

別の態様では、哺乳動物において代謝をモジュレートするための方法であって、哺乳動物において、GPR120を、哺乳動物において代謝をモジュレートするのに有効な量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、哺乳動物において代謝をモジュレートするための方法であって、哺乳動物において代謝をモジュレートするのに有効な量の本明細書に提供される組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【0013】

別の態様では、哺乳動物において炎症を減少させるための方法であって、哺乳動物において、GPR120を、炎症を減少させるのに有効な量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、哺乳動物において炎症を減少させるための方法であって、炎症を減少させるのに有効な量の本明細書に提供される組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

20

【0014】

別の態様では、哺乳動物において神経炎症を減少させるための方法であって、哺乳動物において、GPR120を、神経炎症を減少させるのに有効な量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。本明細書において使用される場合、神経炎症とは、神経組織の炎症を指す。別の態様では、哺乳動物において神経炎症を減少させるための方法であって、神経炎症を減少させるのに有効な量の本明細書に提供される組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

30

【0015】

別の態様では、哺乳動物において糖尿病、糖尿病前症もしくはメタボリックシンドローム、またはそれぞれのその1つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、哺乳動物において、GPR120を、治療有効量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、哺乳動物において糖尿病、糖尿病前症もしくはメタボリックシンドローム、またはそれぞれのその1つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書に提供される組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【0016】

別の態様では、哺乳動物において脂肪性肝炎を処置するための方法であって、哺乳動物において、GPR120を、治療有効量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、哺乳動物において脂肪性肝炎を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書に提供される組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

40

【0017】

別の態様では、哺乳動物において非アルコール性脂肪性肝炎を処置するための方法であって、哺乳動物において、GPR120を、治療有効量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、哺乳動物において非アルコール性脂肪性肝炎を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書に提供さ

50



れる組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【0018】

別の態様では、哺乳動物において神経炎症に関連する、神経炎症をもたらす、または神経炎症から生じる障害を処置するための方法であって、哺乳動物において、GPR120を、治療有効量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、哺乳動物において神経炎症に関連する、神経炎症をもたらす、または神経炎症から生じる障害を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書に提供される組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【0019】

別の態様では、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症または多系統萎縮症、またはそれぞれのその1つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、患者において、GPR120を、治療有効量の本明細書に提供される化合物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。

【0020】

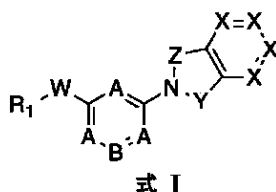
別の態様では、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症または多系統萎縮症、またはそれぞれのその1つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書に提供される組成物を患者に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式：

【化178】



の化合物、またはその互変異性体、またはその同位体異性体、またはその立体異性体、またはそれぞれのその薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ、または前述のそれぞれの薬学的に許容される溶媒和物(式中、

各Aは独立して、NまたはCHであり、

BはNまたはCR<sub>2</sub>であり、R<sub>2</sub>は、H、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-NH-アシル、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されているカルボキサミドもしくはスルホンアミド基、任意選択で置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基であり、

ただし、AまたはBの少なくとも1つはNであるものとし、

Wは共有結合またはOであり、

各Xは独立して、CH、CR<sub>3</sub>またはNであり、R<sub>3</sub>はハロゲン、アルキル、アルコキシ、またはCNであり、

YはSO<sub>2</sub>、CO、CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、または-CH(CH<sub>3</sub>)-であり、

Zは-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-、CO、-(CO)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、または-CHCH-であり、

R<sub>1</sub>は、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されている3~7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基である)。

(項目2)

10

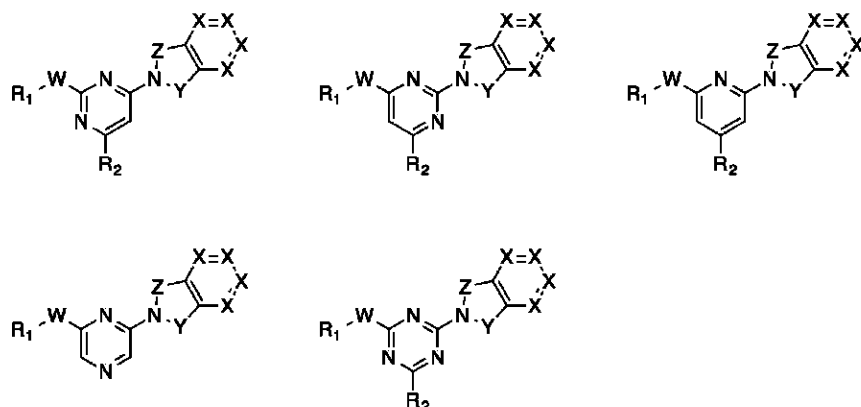
20

30

40

50

【化 1 7 9】



10

から選択される式の項目 1 に記載の化合物（式中、

W は共有結合または O であり、

各 X は独立して、CH、CR<sub>3</sub> または N であり、R<sub>3</sub> はハロゲン、アルキル、アルコキシ、または CN であり、

Y は SO<sub>2</sub>、CO、CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、または -CH(CH<sub>3</sub>)- であり、

Z は -CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-、CO、-(CO)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、または -CHCH- であり、

20

R<sub>1</sub> は、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されている 3 ~ 7 員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基であり、

R<sub>2</sub> は、H、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NH-アシル、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されているカルボキサミドもしくはスルホンアミド基、任意選択で置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基である）。

（項目 3）

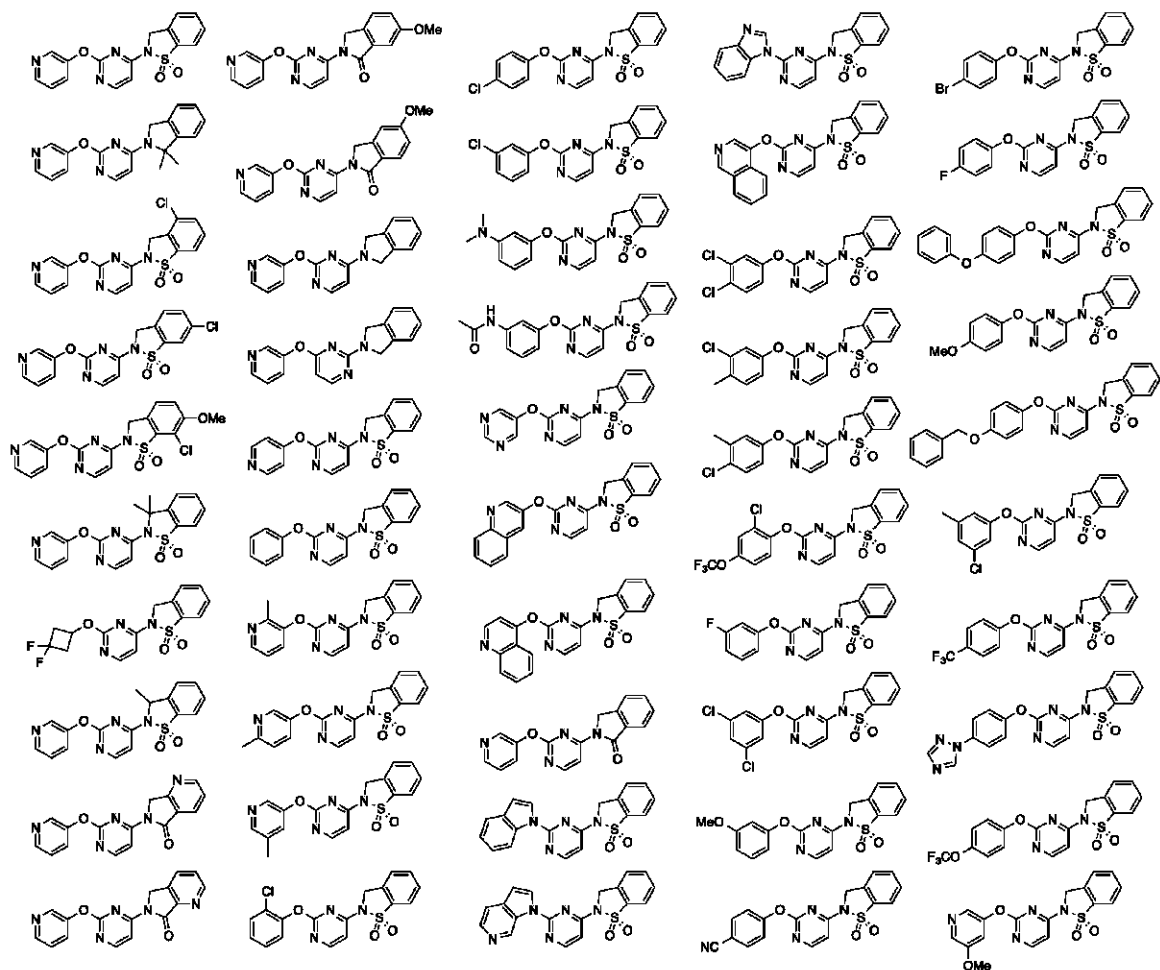
構造

30

40

50

【化 180】



10

20

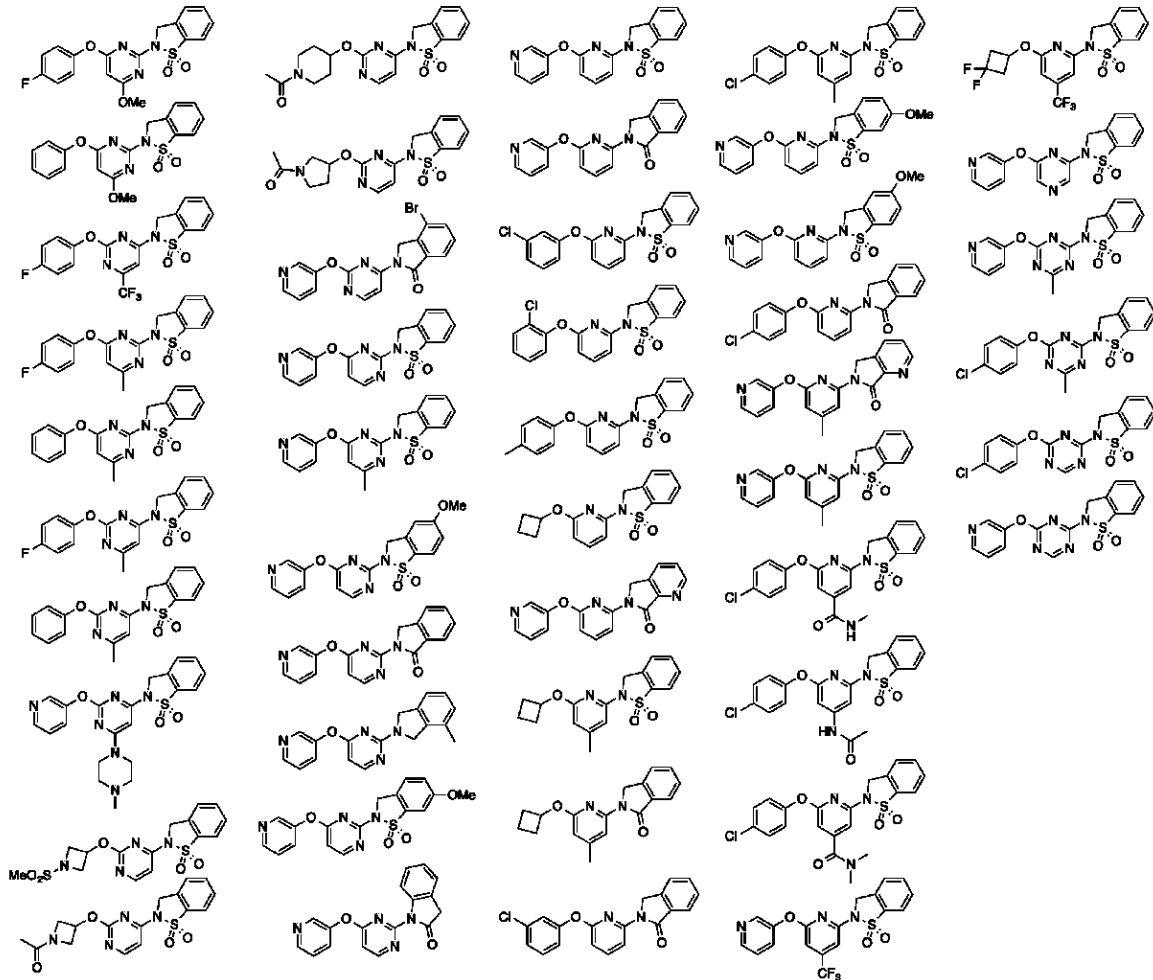
30

40

50

50

## 【化 1 8 2】



の化合物、またはその互変異性体、またはその同位体異性体、またはその立体異性体、またはそれぞれのその薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ、または前述のそれぞれの薬学的に許容される溶媒和物。

(項目 4)

項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

(項目 5)

G P R 1 2 0 をアゴナイズする方法であって、前記 G P R 1 2 0 を、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物または項目 4 に記載の組成物と接触させることを含む、方法。

(項目 6)

哺乳動物において代謝をモジュレートする方法であって、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0 を、前記哺乳動物において代謝をモジュレートするのに有効な量の項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

(項目 7)

哺乳動物において代謝をモジュレートする方法であって、前記哺乳動物において代謝をモジュレートするのに有効な量の項目 4 に記載の組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目 8)

哺乳動物において炎症を減少させるための方法であって、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0 を、前記炎症を減少させるのに有効な量の項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

( 項目 9 )

哺乳動物において炎症を減少させるための方法であって、前記炎症を減少させるのに有効な量の項目 4 に記載の組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

( 項目 10 )

哺乳動物において神経炎症を減少させるための方法であって、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0 を、前記神経炎症を減少させるのに有効な量の項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

( 項目 11 )

哺乳動物において神経炎症を減少させるための方法であって、神経炎症を減少させるのに有効な量の項目 4 に記載の組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

10

( 項目 12 )

哺乳動物において糖尿病、糖尿病前症もしくはメタボリックシンドローム、またはそれぞれのその 1 つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0 を、治療有効量の項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

( 項目 13 )

哺乳動物において糖尿病、糖尿病前症もしくはメタボリックシンドローム、またはそれぞれのその 1 つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、治療有効量の項目 4 に記載の組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

( 項目 14 )

20

哺乳動物において脂肪性肝炎を処置するための方法であって、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0 を、治療有効量の項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

( 項目 15 )

哺乳動物において脂肪性肝炎を処置するための方法であって、治療有効量の項目 4 に記載の組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

( 項目 16 )

哺乳動物において非アルコール性脂肪性肝炎を処置するための方法であって、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0 を、治療有効量の項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

30

( 項目 17 )

哺乳動物において非アルコール性脂肪性肝炎を処置するための方法であって、治療有効量の項目 4 に記載の組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

( 項目 18 )

哺乳動物において神経炎症に関連する、神経炎症をもたらす、または神経炎症から生じる障害を処置するための方法であって、前記哺乳動物において、G P R 1 2 0 を、治療有効量の項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

( 項目 19 )

哺乳動物において神経炎症に関連する、神経炎症をもたらす、または神経炎症から生じる障害を処置するための方法であって、治療有効量の項目 4 に記載の組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

40

( 項目 20 )

アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症または多系統萎縮症、またはそれぞれのその 1 つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、前記患者において、G P R 1 2 0 を、治療有効量の項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

( 項目 21 )

アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症または多系統萎縮症、またはそれぞれのその 1 つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、治療有効量の項目 4 に記載の組成物を前記患者に投与することを含む、方法。

50

## 【発明を実施するための形態】

## 【0021】

## 発明の詳細な説明

読者らが、本発明、これがどのように作製され、使用されているか、およびその利益を理解するのを補助するために、以下の使用法および定義が提供される。

## 【0022】

本明細書で引用されたすべての技術刊行物および特許公開はそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0023】

すべての数値的記号表示、例えば、範囲を含む、pH、温度、時間、濃度、および分子量は、例えば、0.1または1の一定量ずつ(+)または(-)に変化し得る近似値である。よって、すべての数値的記号表示は、「約」という用語が先行するように読者らは解釈することができる。同様に、本明細書に記載の試薬は単に例示的なものであり、一般的に、当業者であれば、そのようなものの同等物が当技術分野で公知であることを認識する。本明細書および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)」および「その(the)」は、文脈が明確に他を指示しない限り、複数の言及が含まれているように解釈されるべきである。

10

## 【0024】

「アシル」は、式-CO-R<sub>x</sub>の基(式中、R<sub>x</sub>はHであるか、または任意選択で置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールである)を指す。アシル基の例として、例えば、-CHO、-CO-Me、および-CO-Phが挙げられる。

20

## 【0025】

患者(およびこの句の文法的同等物)に化合物または組成物薬物を「投与すること」または患者への化合物または組成物薬物「の投与」とは、医療専門家による患者への投与でもあってよく、自己投与であってもよい直接的投与、および/または薬物を処方する行為であってもよい間接的投与を指す。例えば、患者に薬物を自己投与するように指示する、および/または患者に薬物に対する処方せんを提供する医師は、患者に薬物を投与している。

## 【0026】

「アルコキシ」は酸素原子に共有結合したアルキル基を指す。言い換えると、アルコキシ基は一般的構造-O-アルキルを有する。C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ基として、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、および3-メチルペントキシが挙げられる。

30

## 【0027】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖(または線形鎖)または分枝鎖の炭化水素基を指す。C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル基として、例えば、ビニル、アリル、およびブテニルが挙げられる。

## 【0028】

「アルキル」は、直鎖(または線形鎖)または分枝鎖の炭化水素基を指す。C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基として、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシルおよび3-メチルペンチルが挙げられる。

40

## 【0029】

「アミノ」は一価の基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(式中、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は独立して、水素、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである)を指す。「アルキルアミノ」という用語は、基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(式中、R<sup>a</sup>はアルキルであり、R<sup>b</sup>はHまたはアルキルである)を指す。ジアルキルアミノ基に対して、アルキル部分は同じであっても異なってもよく、またそれぞれが結合している窒素原子と一緒に3~8員の環を形成することができる。

50

したがって、 $-NR^aR^b$ として表される基は、ヘテロシクリル基、例えば、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、アゼチジニルなどを含むことが意図される。

【0030】

「アリール」は、6～20個の環炭素原子を含有する1つまたは複数の単環式のまたは縮合環芳香族系を含む環式部分を指す。そのような部分は、これらに限定されないがフェニルおよびナフチルを含む1つまたは複数の単環式または二環式縮合環芳香族系を有する任意の部分を含む。

【0031】

「 $(C_m \sim C_n)$ 、 $C_m \sim C_n$ 、または $C_m \sim n$ 」は、その前にこれらの記号の1つが置かれた特定の基の中の炭素原子の数を指す。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1～6個の炭素原子を含有するアルキル基を指す。

【0032】

「カルボキサミド(carboxamide)またはカルボキサミド(carboxamido)」は、一価の基 $-CO-NR^aR^b$ (式中、 $NR^aR^b$ は上で定義されたような「アミノ」基である)を指す。

【0033】

「担体」はその後の送達のために本発明の化合物を事前送達するまたは捕えるための固体または液体の物質、例えば、ポリマー、溶媒、懸濁剤、吸収剤、または吸着剤を指す。担体は液体であっても固体であってもよく、考慮中の計画された投与方式に応じて選択される。

【0034】

「含む」は、化合物、組成物および方法を定義するために使用される場合、列挙された構成要素が他の物質またはステップと共に存在し得ることを意味する。「～から本質になる」は、化合物、組成物または方法を定義するために使用される場合、列挙された構成要素が、特許請求された発明の基本的および新規の特徴に実質的に影響を与えるような他の構成要素と共に存在し得ないことを意味する。「～からなる」は、列挙された構成要素のみを意味する。これらの移行用語のそれぞれにより定義された実施形態は本発明の範囲内である。

【0035】

「シクロアルキル」とは、特に述べられていない限り、すべての環原子が炭素である、「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」の環式バージョンを指す。「シクロアルキル」は単環式または多環式の基を指す。「シクロアルキル」は架橋した環またはスピロ環を形成することができる。シクロアルキル基は1つまたは複数の二重結合または三重結合を有することができる。典型的なシクロアルキル基は3～8個の環原子を有する。シクロアルキルの例として、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、およびシクロヘプチルが挙げられる。

【0036】

「ハロゲン」または「ハロ」は、これら自体でまたは別の置換基の一部として、特に述べられていない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を指す。

【0037】

「ヘテロアリール」は、5もしくは6個の環原子を有する単環式芳香族系、または8～20個の原子を有する縮合環二環式芳香族系を指し、この中で、環原子はC、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNであり、環原子の少なくとも1個がヘテロ原子、すなわち、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNである。ヘテロアリール基として、例えば、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオ-フラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリニル、カルバゾリル、NH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベン

10

20

30

40

50



ゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニルおよびキサンテニルが挙げられる。他に示されていない限り、環内のヘテロ原子の配置は、構成環原子の結合特徴により許容される任意の配置であってよい。

#### 【 0 0 3 8 】

「ヘテロシクリル」またはヘテロ環式は、その少なくとも一部分が芳香族でなく、環系内の炭素原子の1個または複数がO、S、SO、SO<sub>2</sub>、P、またはNから選択されるヘテロ原子で置き換えられている、単環式または縮合環複数環式シクロアルキル基を指す。ヘテロシクリル基の例として、これらに限定されないがイミダゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペリジン-2-オニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピロリジン-2-オニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、およびテトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジニルが挙げられる。

#### 【 0 0 3 9 】

「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載の化合物の特定の酸性または塩基性の性質に応じて、比較的非毒性の酸または塩基を用いて調製される活性化合物の塩を指す。本発明の化合物が比較的非毒性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、無溶媒または適切な不活性溶媒中で、中性の形態のそのような化合物を十分な量の所望の塩基と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される無機塩基から誘導される塩の例として、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムなどが挙げられる。薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩として、置換アミン、環式アミン、天然由来のアミンなど、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどを含む、第1級、第2級および第3級アミンの塩が挙げられる。本発明の化合物が比較的非毒性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、無溶媒または適切な不活性溶媒中で、中性の形態のそのような化合物を十分な量の所望の酸と接触させることにより得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例として、塩酸、臭水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などの無機酸から誘導されるもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的非毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。アルギニンなどのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトン酸などの有機酸の塩もまた含まれる。特定の具体的な本発明の化合物は塩基付加塩または酸付加塩のいずれかへの化合物の変換を可能にする塩基性官能基と酸性官能基の両方を含有することができる。

#### 【 0 0 4 0 】

「薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤」は、一般的に安全な、非毒性であり、生物学的にも他の点でも有害でない、医薬組成物の調製に有用な賦形剤、担体、または

10

20

30

40

50

希釈剤を指し、ヒトへの薬学的使用ならびに獣医学的使用に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む。「薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤」は、1種および1種より多くのそのような賦形剤、担体、または希釈剤を含む。

#### 【0041】

病理学的状態または疾患の1種または複数の症状（およびこの句の文法的同等物）の「減少」または「阻害」は、症状（複数可）の重症度もしくは頻度を低減させること、または症状（複数可）の排除を指す。

#### 【0042】

「個体」および「患者」と本明細書で交換可能なように使用される「被験体」は、脊椎動物、通常は哺乳動物、および普通ヒトを指す。哺乳動物として、これらに限定されないが、マウス、ラット、ウサギ、サル、ウシ、ヒツジ、被験体ブタ、イヌ、ネコ、家畜、スポーツ用動物、ペット、ウマ、および霊長類が挙げられる。

#### 【0043】

「置換されている」は、炭素（複数可）または水素（複数可）への1つまたは複数の結合が、非水素および非炭素原子への結合で置き換えられている、本明細書で定義されたような基を指す。「置換基」として、これらに限定されないが、ハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基、アリーロキシ、およびアシルオキシ基などの基の中の酸素原子；チオール基、アルキルおよびアリールスルフィド基、スルホン基、スルホニル基、ならびにスルホキシド基などの基の中の硫黄原子；ニトロ、 $-NH_2$ 、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、アルコキシアミノ、ヒドロキシアミノ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、N-オキシド、イミド、およびエナミンなどの基の中の窒素原子；ならびに様々な他の基の中の他のヘテロ原子が挙げられる。「置換基」はまた、炭素（複数可）または水素（複数可）原子への1つまたは複数の結合が、オキシ、アシル、アミド、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、カルボキシル、およびエステル基の中の酸素；イミン、オキシム、ヒドラゾン、およびニトリルなどの基の中の窒素などのヘテロ原子へのより高次の結合（例えば、二重結合または三重結合）で置き換えられている基も含む。「置換基」は、炭素（複数可）または水素（複数可）原子への1つまたは複数の結合が、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基への結合で置き換えられている基をさらに含む。シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基に対して、「置換基」は置換および非置換のアルキル基をさらに含む。他の置換基として、エチニル、ビニル、カルボキシルおよびそのエステルならびにアミド、ヒドロキシメチル、およびメチルが挙げられる。別の「置換基」はトリフルオロメチルまたは他のフルオロアルキル基およびこれらの基を含有する他の基である。同じまたは隣接する炭素原子上の2つの置換基は、これらが結合している炭素原子と一緒に、ヘテロ環式またはシクロアルキル基を形成することができる。通常、特定の基は、0（非置換）、1、2または3つの置換基を有し得る。当業者には明らかなように、置換基による置換は、1000より大きい分子量のポリマー部分をもたらさない。

#### 【0044】

「スルホンアミド (sulfonamide) またはスルホンアミド (sulfonamido)」は、一価の基  $-SO_2-NR^aR^b$ （式中、 $R^aR^b$  は上で定義されたような「アミノ」基である）を指す。

#### 【0045】

「治療有効量」は、GPR120により媒介される疾患を有する患者に投与される、有益なまたは所望の結果を達成するのに十分な量である。治療有効量は、1つまたは複数の投与、適用、または用量で投与することができる。

#### 【0046】

状態もしくは患者を「処置すること」、または状態もしくは患者「の処置」は、段階を踏んで、症状の減少などの臨床結果を含む、有益なまたは所望の結果を得ることを指す。本発明の目的に対して、有益なまたは所望の臨床結果として、これらに限定されないが、GP

10

20

30

40

50

R 1 2 0 により媒介される疾患の 1 つまたは複数の症状の軽減または回復；そのような疾患の程度の縮小；そのような疾患進行の遅延もしくは減速；そのような疾患の回復、緩和もしくは安定化；または他の有益な結果が挙げられる。

【 0 0 4 7 】

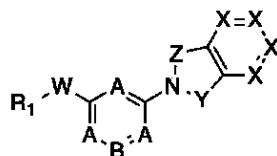
病理学的状態または疾患の 1 種または複数の症状（およびこの句の文法的同等物）の「減少」または「阻害」は、症状（複数可）の重症度もしくは頻度の低減、または症状（複数可）の排除を指す。

【 0 0 4 8 】

したがって、第 1 の態様では、本発明は、式 I の化合物：

【 化 2 】

10



式 I

ならびにその互変異性体、同位体異性体および立体異性体、ならびに前述のもののいずれかのプロドラッグ、ならびに前述のもののすべての薬学的に許容される塩および溶媒和物を提供する（式中、各 A は独立して、N または CH であり、B は N または CR<sub>2</sub> であり、ただし、A または B の少なくとも 1 つは N であるものとし、W は共有結合または O であり、各 X は独立して、CH、CR<sub>3</sub> または N であり、R<sub>3</sub> はハロゲン、アルキル、アルコキシ、または CN であり、Y は SO<sub>2</sub>、CO、CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、または -CH(CH<sub>3</sub>)- であり、Z は -CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-、CO、-(CO)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、または -CHCH- であり、R<sub>1</sub> は、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されている 3 ~ 7 員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基であり、R<sub>2</sub> は、H、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-NH-アシル、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されているアミド基、任意選択で置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基である）。

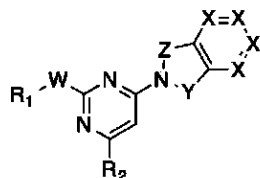
20

30

【 0 0 4 9 】

好ましい一実施形態では、主要なヘテロ環は、任意選択で置換されている 5 , 6 - または 6 , 6 - 二環式縮合環系を含む二置換または三置換のピリミジン、例えば、制限なしで、式 II :

【 化 3 】



式 II

40

（式中、W は共有結合または O であり、各 X は独立して、CH、CR<sub>3</sub> または N であり、R<sub>3</sub> はハロゲン、アルキル、アルコキシ、または CN であり、Y は SO<sub>2</sub>、CO、CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、または -CH(CH<sub>3</sub>)- であり、Z は -CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-、CO、-(CO)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、または -CHCH- であり、R<sub>1</sub> は、任意選択で置換されているアル

50

キル基、任意選択で置換されている３～７員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基であり、 $R_2$ は、 $H$ 、ハロゲン、 $CN$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NHAc$ 、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されているアミド基、任意選択で置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基である）

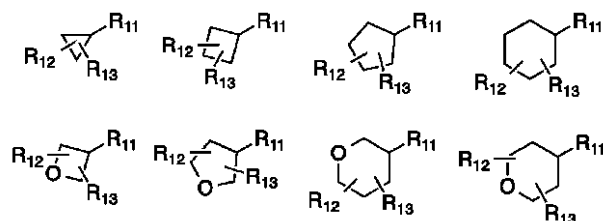
などである。

【 0 0 5 0 】

式ⅠⅠのより好ましい実施形態では、 $W$ は $O$ であり、 $R_1$ は任意選択で置換されているシクロアルキルまたはヘテロシクリル基である。特定の好ましいシクロアルキルおよびヘテロシクリル基の例が以下に示されており、ここで、 $R_{11}$ は $W$ に結合している。 $R_{12}$ および $R_{13}$ は独立して、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または $F$ である。

10

【 化 4 】



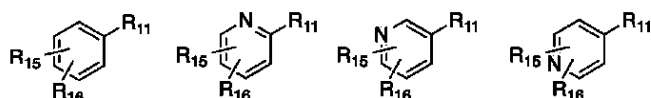
20

【 0 0 5 1 】

式ⅠⅠの別のより好ましい実施形態では、 $W$ は $O$ であり、 $R_1$ は任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリール基である。特定の好ましいアリールおよびヘテロアリール基の例が以下に示されており、ここで、 $R_{11}$ は $W$ に結合しており、 $R_{15}$ は、 $H$ 、ハロゲン、アルキル、 $CF_3$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、または $CN$ であり、 $R_{16}$ は、 $H$ 、ハロゲン、アルキル、 $CF_3$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CN$ 、 $NHCOR_{14}$ 、または $N(CH_3)COR_{14}$ であり、 $R_{14}$ は、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

【 化 5 】

30

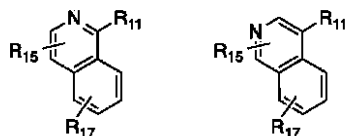


【 0 0 5 2 】

式ⅠⅠの別のより好ましい実施形態では、 $W$ は $O$ であり、 $R_1$ は、任意選択で置換されている縮合二環式アリールまたはヘテロアリール基である。特定の好ましい縮合二環式アリールまたはヘテロアリール基の例が以下に示されており、ここで、 $R_{11}$ は $W$ に結合しており、 $R_{15}$ および $R_{17}$ は独立して、 $H$ 、ハロゲン、アルキル、 $CF_3$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、または $CN$ である。

40

【 化 6 】



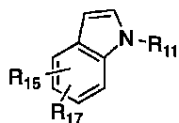
【 0 0 5 3 】

式ⅠⅠの別のより好ましい実施形態では、 $W$ は共有結合であり、 $R_1$ は任意選択で置換さ

50

れている二環式アミンである。特定の好ましい二環式アミンの例が以下に示されており、ここで、 $R_{11}$ はWに結合しており、 $R_{15}$ および $R_{17}$ は独立して、H、ハロゲン、アルキル、 $CF_3$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、またはCNである。

【化7】

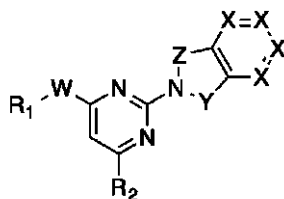


10

【0054】

第2の好ましい実施形態では、主要なヘテロ環は、任意選択で置換されている5, 6-または6, 6-二環式縮合環系を含む二置換または三置換のピリミジン、例えば、制限なしで、式III:

【化8】



20

### 式 III

(式中、Wは共有結合またはOであり、各Xは独立して、CH、 $CR_3$ またはNであり、 $R_3$ はハロゲン、アルキル、アルコキシ、CNであり、Yは $SO_2$ 、CO、 $CH_2$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、または $-CH(CH_3)-$ であり、Zは $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_2CH_2)-$ 、CO、 $-(CO)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CHCH-$ であり、 $R_1$ は、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されている3~7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基であり、 $R_2$ は、H、ハロゲン、CN、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、NHAc、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されているアミド基、任意選択で置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基である)

30

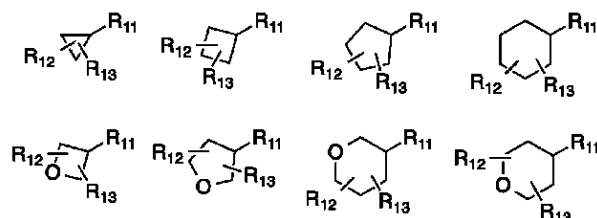
などである。

【0055】

式IIIのより好ましい実施形態では、WはOであり、 $R_1$ は任意選択で置換されているシクロアルキルまたはヘテロシクリル基である。特定の好ましいシクロアルキルおよびヘテロシクリル基の例が以下に示されており、ここで、 $R_{11}$ はWに結合している。 $R_{12}$ および $R_{13}$ は独立して、H、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、またはFである。

40

【化9】

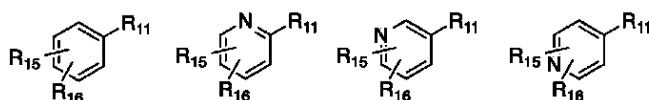


50

## 【 0 0 5 6 】

式ⅠⅠⅠの別のより好ましい実施形態では、WはOであり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリール基である。特定の好ましいアリールおよびヘテロアリール基の例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合しており、R<sub>15</sub>はH、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNであり、R<sub>16</sub>はH、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、NHCO R<sub>14</sub>、またはN(CH<sub>3</sub>)CO R<sub>14</sub>であり、R<sub>14</sub>はアルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

## 【 化 1 0 】

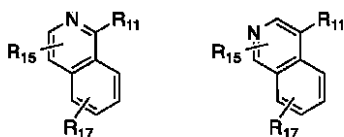


10

## 【 0 0 5 7 】

式ⅠⅠⅠの別のより好ましい実施形態では、WはOであり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されている縮合二環式アリールまたはヘテロアリール基である。特定の好ましい縮合二環式アリールまたはヘテロアリール基の例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合しており、R<sub>15</sub>およびR<sub>17</sub>は独立して、H、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNである。

## 【 化 1 1 】

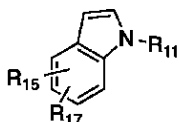


20

## 【 0 0 5 8 】

式ⅠⅠⅠの別のより好ましい実施形態では、Wは共有結合であり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されている二環式アミンである。特定の好ましい二環式アミンの例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合しており、R<sub>15</sub>およびR<sub>17</sub>は独立して、H、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNである。

## 【 化 1 2 】



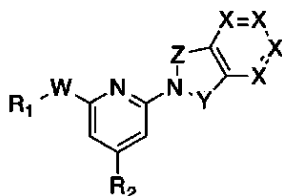
30

## 【 0 0 5 9 】

第3の好ましい実施形態では、主要なヘテロ環は、任意選択で置換されている5, 6-または6, 6-二環式縮合環系を含む二置換または三置換のピリジン、例えば、制限なしで、式ⅠⅤ：

40

## 【化 1 3】



式 IV

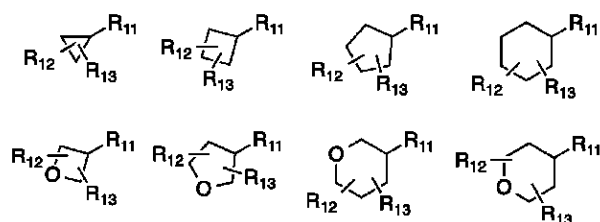
(式中、Wは共有結合またはOであり、各Xは独立して、CH、CR<sub>3</sub>またはNであり、R<sub>3</sub>はハロゲン、アルキル、アルコキシ、CNであり、YはSO<sub>2</sub>、CO、CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、または-CH(CH<sub>3</sub>)-であり、Zは-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-、CO、-(CO)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、または-CHCH-であり、R<sub>1</sub>は、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されている3～7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基であり、R<sub>2</sub>は、H、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NHAc、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されているアミド基、任意選択で置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基である)

などである。

## 【0060】

式IVのより好ましい実施形態では、WはOであり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されているシクロアルキルまたはヘテロシクリル基である。特定の好ましいシクロアルキルおよびヘテロシクリル基の例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合している。R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は独立して、H、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはFである。

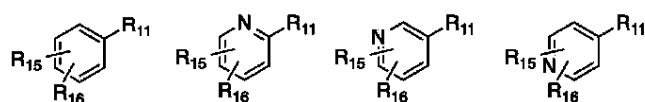
## 【化 1 4】



## 【0061】

式IVの別のより好ましい実施形態では、WはOであり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリール基である。特定の好ましいアリールおよびヘテロアリール基の例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合しており、R<sub>15</sub>はH、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNであり、R<sub>16</sub>はH、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、NHCO R<sub>14</sub>、N(CH<sub>3</sub>)CO R<sub>14</sub>であり、R<sub>14</sub>はアルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

## 【化 1 5】



10

20

30

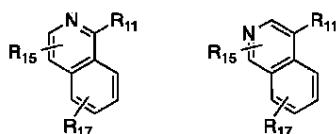
40

50

## 【 0 0 6 2 】

式ⅠⅤの別のより好ましい実施形態では、WはOであり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されている縮合二環式アリールまたはヘテロアリール基である。特定の好ましい縮合二環式アリールまたはヘテロアリール基の例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合しており、R<sub>15</sub>およびR<sub>17</sub>は独立して、H、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNである。

## 【 化 1 6 】

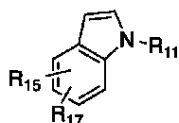


10

## 【 0 0 6 3 】

式ⅠⅤの別のより特定の好ましい実施形態では、Wは共有結合であり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されている二環式アミンである。特定の好ましい二環式アミンの例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合しており、R<sub>15</sub>およびR<sub>17</sub>は独立して、H、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNである。

## 【 化 1 7 】

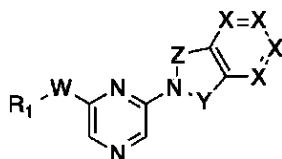


20

## 【 0 0 6 4 】

第4の好ましい実施形態では、主要なヘテロ環は、任意選択で置換されている5, 6-または6, 6-二環式縮合環系を含む二置換ピラジン、例えば、制限なしで、式Ⅴ：

## 【 化 1 8 】



30

## 式Ⅴ

(式中、Wは共有結合またはOであり、各Xは独立して、CH、CR<sub>3</sub>またはNであり、R<sub>3</sub>はハロゲン、アルキル、アルコキシ、またはCNであり、YはSO<sub>2</sub>、CO、CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,または-CH(CH<sub>3</sub>)-であり、Zは-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-, CO、-(CO)CH<sub>2</sub>-,または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CHCH-であり、R<sub>1</sub>は、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されている3~7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基である) 40

などである。

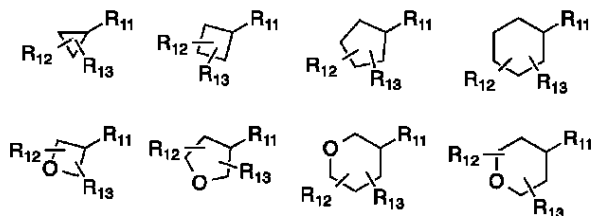
## 【 0 0 6 5 】

式Ⅴのより好ましい実施形態では、WはOであり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されているシクロアルキルまたはヘテロシクリル基である。特定の好ましいシクロアルキルおよびヘテロシクリル基の例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合している。R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は独立してH、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはFである。

50



## 【化 1 9】

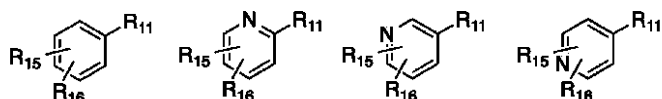


## 【 0 0 6 6】

10

式Ⅴの別のより好ましい実施形態では、WはOであり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリール基である。特定の好ましいアリールおよびヘテロアリール基の例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合しており、R<sub>15</sub>はH、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNであり、R<sub>16</sub>はH、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、NHCO R<sub>14</sub>、またはN(CH<sub>3</sub>)CO R<sub>14</sub>であり、R<sub>14</sub>はアルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

## 【化 2 0】



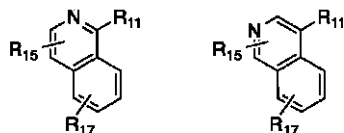
20

## 【 0 0 6 7】

式Ⅴの別のより好ましい実施形態では、WはOであり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されている縮合二環式アリールまたはヘテロアリール基である。特定の好ましい縮合二環式アリールまたはヘテロアリール基の例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合しており、R<sub>15</sub>およびR<sub>17</sub>は独立して、H、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNである。

## 【化 2 1】

30

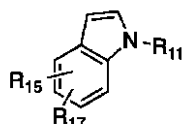


## 【 0 0 6 8】

式Ⅴの別のより好ましい実施形態では、Wは共有結合であり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されている二環式アミンである。特定の好ましい二環式アミンの例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合しており、R<sub>15</sub>およびR<sub>17</sub>は独立して、H、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNである。

40

## 【化 2 2】



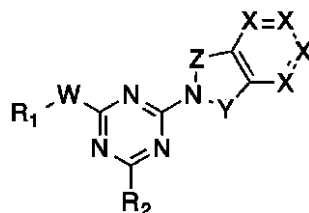
## 【 0 0 6 9】

第5の好ましい実施形態では、主要なヘテロ環は、任意選択で置換されている5, 6-または6, 6-二環式縮合環系を含む二置換または三置換のトリアゾール、例えば、制限な

50

しで、式 V I :

【化 2 3】



# 式 VI

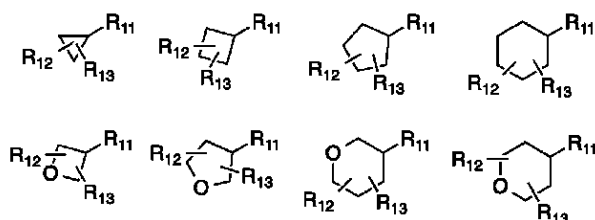
(式中、Wは共有結合またはOであり、各Xは独立して、CH、CR<sub>3</sub>またはNであり、R<sub>3</sub>はハロゲン、アルキル、アルコキシ、またはCNであり、YはSO<sub>2</sub>、CO、CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,または-CH(CH<sub>3</sub>)-であり、Zは-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-、CO、-(CO)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,または-CHCH-であり、R<sub>1</sub>は、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されている3~7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基であり、R<sub>2</sub>は、H、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NHAc、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されているアミド基、任意選択で置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基である)

などである。

【0070】

式 V I のより好ましい実施形態では、WはOであり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されているシクロアルキルまたはヘテロシクリル基である。特定の好ましいシクロアルキルおよびヘテロシクリル基の例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合している。R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は独立して、H、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはFである。

【化 2 4】



【0071】

式 V I の別のより好ましい実施形態では、WはOであり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリール基である。特定の好ましいアリールおよびヘテロアリール基の例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合しており、R<sub>15</sub>はH、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNであり、R<sub>16</sub>はH、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、NHCO R<sub>14</sub>、またはN(CH<sub>3</sub>)CO R<sub>14</sub>であり、R<sub>14</sub>はアルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

10

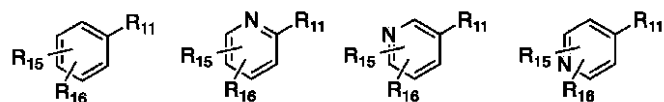
20

30

40

50

## 【化 2 5】

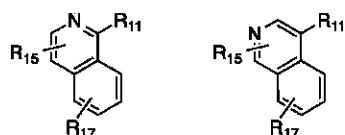


## 【 0 0 7 2】

式ⅤⅠの別のより好ましい実施形態では、WはOであり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されている縮合二環式アリールまたはヘテロアリール基である。特定の好ましい縮合二環式アリールまたはヘテロアリール基の例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合しており、R<sub>15</sub>およびR<sub>17</sub>は独立して、H、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNである。

10

## 【化 2 6】

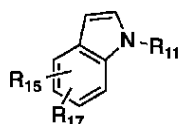


## 【 0 0 7 3】

式ⅤⅠの別のより好ましい実施形態では、Wは共有結合であり、R<sub>1</sub>は任意選択で置換されている二環式アミンである。特定の好ましい二環式アミンの例が以下に示されており、ここで、R<sub>11</sub>はWに結合しており、R<sub>15</sub>およびR<sub>17</sub>は独立して、H、ハロゲン、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNである。

20

## 【化 2 7】



## 【 0 0 7 4】

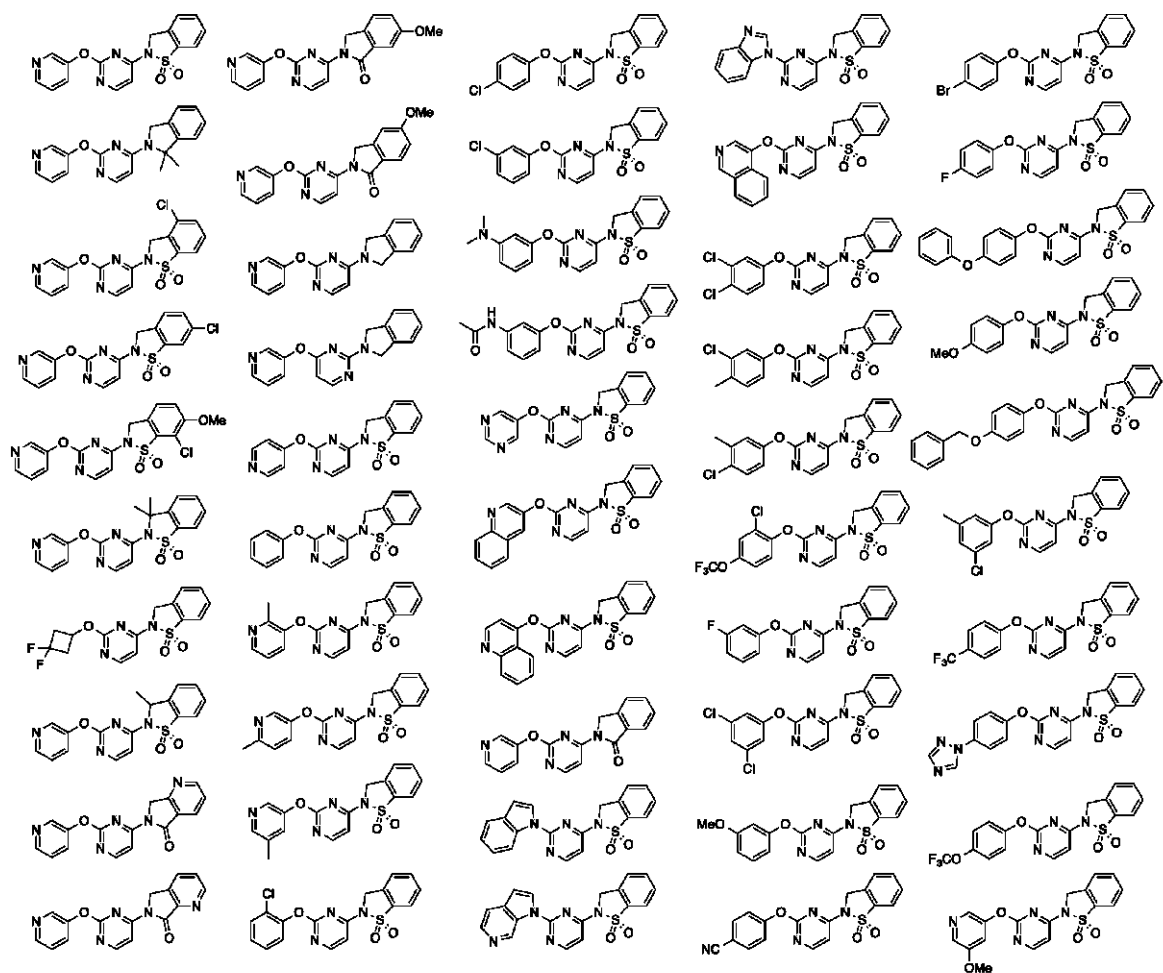
別の態様では、本明細書に提供される化合物は、

30

40

50

## 【化 28】



10

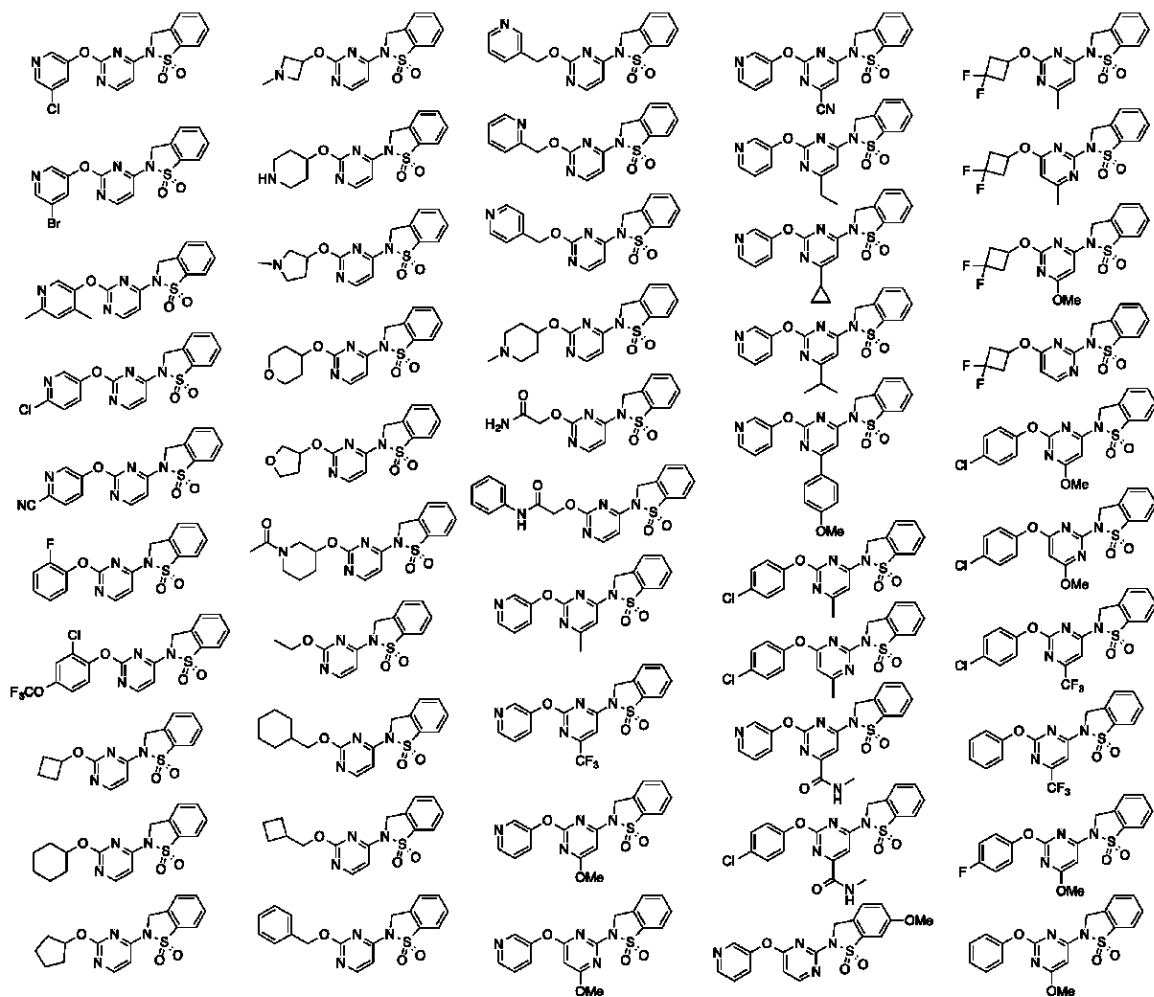
20

30

40

50

【化 29】



10

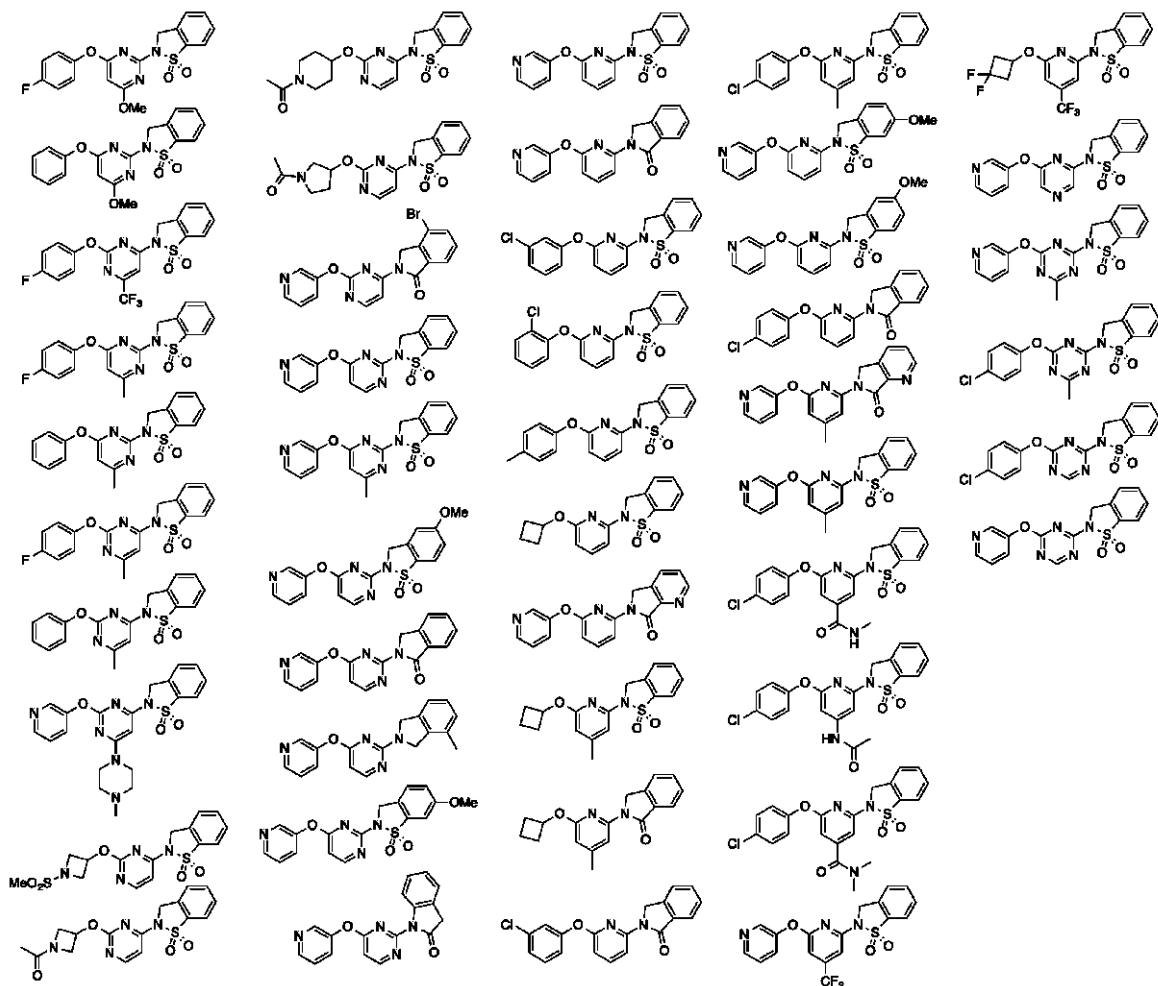
20

30

40

50

## 【化 3 0】



10

20

から選択される。

30

## 【0075】

本発明の特定の化合物は、本明細書中以下に概略的に記載される通り合成される。他の本発明の化合物は、以下の実施例セクションに例示されたこれらおよび他の方法、または出発物質、他の試薬、および/もしくはプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力など）を適当に置き換えて、当業者に公知の方法を適合させることにより合成することができる。

## 【0076】

1つまたは複数のキラル中心を含有する本発明の化合物については、そのような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち、個々のエナンチオマーもしくはジアステロマーとして、または立体異性体を豊富に含む混合物として、調製または単離することができる。すべてのそのような立体異性体（および豊富に含む混合物）は、他に指摘されていない限り、本明細書で提供および利用される化合物の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（または豊富に含む混合物）は、例えば、当技術分野で周知の光学活性な出発物質または立体選択的試薬を使用して調製することができる。代わりに、そのような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを使用して分離することができる。

40

## 【0077】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物と、少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤とを含む組成物、すなわち、医薬製剤を提供する。一般的に、本発明の化合物は、承認された投与モードのいずれかにより、患者に投与するために製剤化することができる。よ

50

って、本発明は、本発明の化合物の固体および液体製剤を提供する。様々な製剤および薬物送達システムが当技術分野で利用可能である。例えば、Gennaro, A.R. 編、(1995 年) Remington's Pharmaceutical Sciences、第 18 版、Mack Publishing Co. を参照されたい。

【0078】

通常、本発明の化合物は、以下の経路のうちの 1 つにより医薬組成物として投与される：経口、全身性（例えば、経皮的、鼻腔内または坐剤による）、または非経口（例えば、筋肉内、静脈内または皮下）の投与。組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、半固体、散剤、持続放出製剤、溶剤、懸濁剤、エリキシル剤、エアゾール剤、または任意の他の適当な組成物の形態を取ることができる。

10

【0079】

本発明の化合物の医薬剤形は、当技術分野で周知の方法のいずれか、例えば、従来の混合、篩分け、溶解、溶融、造粒、糖衣錠の作製、打錠、懸濁化、押出加工、スプレー乾燥、粉碎、乳化、（ナノノミクロ）封入、エントラッピング、または凍結乾燥プロセスなどにより製造することができる。上述のように、本発明の組成物は、薬学的使用のための活性分子を調製物へと加工することを促進する 1 種または複数種の生理学的に許容される不活性成分を含むことができる。

【0080】

医薬製剤は、表面積を増加させる、すなわち、粒径を低減させることにより、バイオアベイラビリティを増加させることができるという原理に基づき、特に低いバイオアベイラビリティを示す薬物に対して開発されてきた。例えば、米国特許第 4,107,288 号は、活性物質が巨大分子の架橋したマトリックス上で支持されている、10~1,000 nm の範囲のサイズの粒子を有する医薬製剤について記載している。米国特許第 5,145,684 号は、医薬製剤の生成について記載しており、ここでは、原薬が表面修飾因子の存在下でナノ粒子（平均粒径 400 nm）に微粉碎され、次いで液体媒体中に分散されることによって、顕著に高いバイオアベイラビリティを示す医薬製剤が得られる。一部の実施形態では、本発明の化合物はそのように製剤化される。

20

【0081】

組成物は一般的に、少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせた本発明の化合物で構成される。許容される賦形剤は非毒性であり、投与を補助し、特許請求された化合物の治療上の利益に悪影響を及ぼさない。そのような賦形剤は、任意の固体、液体、半固体、またはエアゾール組成物の場合、当業者にとって一般的に利用可能な気体の賦形剤であってよい。

30

【0082】

固体の薬学的添加剤として、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、穀粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、脱脂粉乳などが挙げられる。液体および半固体の賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールおよび石油、動物、植物または合成由来のものなどを含む様々な油、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などから選択することができる。特に注射溶液に対する好ましい液体担体として、水、食塩水、水性ブドウ糖、およびグリコールが挙げられる。他の適切な薬学的添加剤およびこれらの製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences、E. W. Martin 編（Mack Publishing Company、第 18 版、1990 年）に記載されている。

40

【0083】

本発明の組成物は、所望する場合、活性成分を含有する 1 つまたは複数の単位剤形を含有するパックまたはディスペンサーデバイスで提示されてもよい。そのようなパックまたはデバイスは、金属またはプラスチックホイル、例えば、プリスターパック、またはガラスなど、およびゴムストッパー、例えば、バイアルにおけるものなどを例えば含んでもいい。パックまたはディスペンサーデバイスは投与のための指示書を伴うことができる。適合

50

性の薬学的担体中で製剤化された、本発明の化合物を含む組成物はまた、調製され、適当な容器内に配置され、示された状態の処置に対して標識されてもよい。

【0084】

製剤中の化合物の量は、当業者により、利用される全範囲内で変動させることができる。通常、製剤は全製剤に対して、重量パーセント（wt%）ベースで、約0.01～99.99 wt%の本発明の化合物を含有し、その残りは1種または複数種の適切な薬学的添加剤である。一般的に、化合物は約1～80 wt%のレベルで存在する。

【0085】

別の態様では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物または組成物を、それを必要とするGPR120と接触させることによって、GPR120の治療効果を生じる方法を提供する。一実施形態では、治療効果は細胞内で生じる。別の実施形態では、接触は*in vitro*または*in vivo*で実施される。

10

【0086】

別の態様では、治療有効量の本発明の化合物または組成物を被験体に投与することを含む、それを必要とする被験体において2型糖尿病を処置する方法が本明細書に提供される。一実施形態では、被験体はヒトである。

【0087】

本明細書で引用されたすべての技術刊行物および特許公開は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0088】

20

要約しておよび詳細に記載されている本発明は、以下の実施例により例示されるが、限定されない。実施例1～146は、本発明の特定の化合物およびこれらの合成のための方法を例示している。実施例147および148は、GPR120受容体を活性化させる本発明の化合物の能力を生物学的アッセイにおいて測定することができる方法が例示されている。

【実施例】

【0089】

合成例

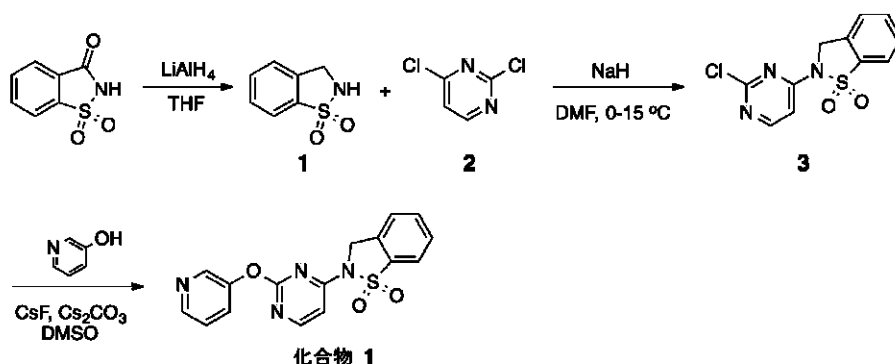
【0090】

（実施例1）

30

化合物1の合成

【化31】



40

【0091】

ステップ1。

【0092】

サッカリン（10.0 g、54.6 mmol）を、0 で300 mLのTHF中の $\text{LiAlH}_4$ （2.24 g、59.0 mmol）の溶液にゆっくりと加えた。反応混合物を不活性雰囲気下、15 で3時間撹拌した。完了した時点で、EtOAc（100 mL）をゆっくりと加え、これに続いて、10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ （100 mL）を加えた。有機層を分離

50



し、100 mL の 5 % 炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1 (4.4 g、97 %) を得た。

【0093】

ステップ 2。

【0094】

DMF (4 mL) 中の 1 (97.0 mg、0.57 mmol) の溶液に、NaH (13.9 mg、0.58 mmol) を 0 で加えた。混合物を 0 で 30 分間撹拌した。ジクロロピリミジン 2 (100 mg、0.48 mmol、1.0 当量) を加え、溶液を 15 に温め、15 時間撹拌した。生成した混合物を氷水 (w/w = 1/1、20 mL) 中に注ぎ入れ、10 分間撹拌した。水性相を EtOAc (30 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、3 (120 mg、72 %) を得た。

【0095】

ステップ 3。

【0096】

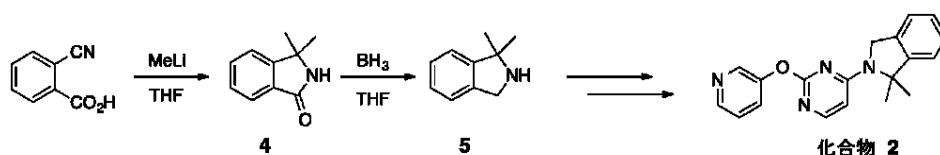
DMSO (3 mL) 中の 3 (200 mg、0.71 mmol)、ピリジン - 3 - オール (81 g、852 mmol)、CsF (215 mg、1.42 mmol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (462 mg、1.42 mmol) の溶液を脱気し、次いで不活性雰囲気下 16 時間、80 に加熱した。出発物質が消費された時点で、反応混合物を水 (50 mL) 中に注ぎ入れた。混合物を EtOAc (60 mL) で抽出した。有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。生成した物質を分取 HPLC により精製して、70 mg (29 %) の化合物 1 を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.56 (d, 1H), 8.52-8.46 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.18 (s, 2H); L CMS (ESI+): m/z 341 (M+H).

【0097】

(実施例 2)

化合物 2 の合成

【化 3 2】



【0098】

ステップ 1。

【0099】

THF (15 mL) 中の 2 - シアノ安息香酸 (1.50 g、10.2 mmol) の溶液に、MeLi (1 M、204 mL) を -78 で滴下添加した。生成した混合物を -78 で 2 時間撹拌し、30 に温め、追加の 18 時間撹拌した。完了した時点で、水 (300 mL) を加え、混合物を EtOAc (300 mL) で抽出した。有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製 (石油エーテル: EtOAc = 1:1) によって、4 (400 mg、22 %) を得た。

ステップ。2

【0100】

BH<sub>3</sub>・THF (1 M、5.7 mL) を不活性雰囲気下で、THF (6 mL) 中の 3,3 - ジメチルフタルイミジン (230 mg、1.43 mmol) の溶液に滴下添加し、生成した混合物を 80 で 16 時間撹拌した。完了した時点で、MeOH (4 mL) を加え、

反応混合物を 5 時間攪拌した。減圧下での濃縮および分取 T L C (シリカゲル、石油エーテル : E t O A c = 3 : 1) による精製によって、5 を得た。

【 0 1 0 1 】

5 から、化合物 2 を化合物 1 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 M Hz) 8.79 (s, 1H), 8.67-8.66 (d, 1H), 8.27-8.25 (d, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.60-6.58 (d, 1H), 4.85 (s, 2H), 1.34 (s, 6H); LCMS (ESI):  $m/z$  319.1 (M+H).

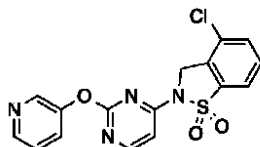
【 0 1 0 2 】

( 実施例 3 )

化合物 3 の合成

10

【 化 3 3 】



【 0 1 0 3 】

化合物 3 を化合物 1 と同様の方式で合成した。LCMS (ESI):  $m/z$  375.0 (M+H).

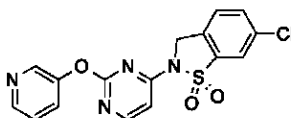
【 0 1 0 4 】

( 実施例 4 )

化合物 4 の合成

20

【 化 3 4 】



【 0 1 0 5 】

化合物 4 を化合物 1 と同様の方式で合成した。LCMS (ESI):  $m/z$  375.1 (M+H).

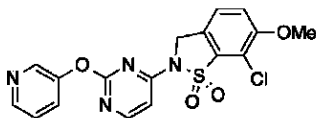
【 0 1 0 6 】

( 実施例 5 )

化合物 5 の合成

30

【 化 3 5 】



【 0 1 0 7 】

化合物 5 を化合物 1 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8 .55-8.50 (m, 4H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.53-7.51 (d, 1H), 7.08-7.07 (d, 1H), 5.7 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  405.0 (M+H).

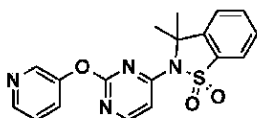
40

【 0 1 0 8 】

( 実施例 6 )

化合物 6 の合成

【 化 3 6 】



50

## 【 0 1 0 9 】

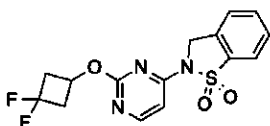
化合物 6 を化合物 1 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400MHz) 8.87 (s, 1H), 8.70-8.69 (d, 1H), 8.59-8.57 (d, 1H), 8.18-8.16 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.88-7.82 (m, 3H), 7.72-7.71 (d, 1H), 7.41-7.40 (d, 1H), 1.64 (s, 6H); LCMS (ESI):  $m/z$  369.1 (M+H).

## 【 0 1 1 0 】

( 実施例 7 )

化合物 7 の合成

## 【 化 3 7 】



10

## 【 0 1 1 1 】

化合物 7 を化合物 1 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (Methanol- $\text{d}_4$ , 400 MHz) 8.42 (d,  $J=5.52$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=5.77$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.91-4.88 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  354.0 (M+H).

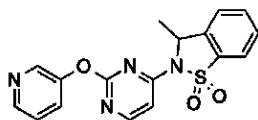
20

## 【 0 1 1 2 】

( 実施例 8 )

化合物 8 の合成

## 【 化 3 8 】



## 【 0 1 1 3 】

化合物 8 を化合物 1 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400MHz) 8.93-8.92 (d, 1H), 8.71-8.70 (d, 1H), 8.57-8.56 (d, 1H), 8.30-8.29 (d, 1H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.80-7.78 (d, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.22-7.20 (d, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 1.57-1.55 (d, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  355.0 (M+H).

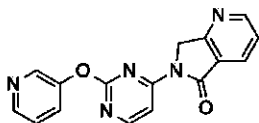
30

## 【 0 1 1 4 】

( 実施例 9 )

化合物 9 の合成

## 【 化 3 9 】



40

## 【 0 1 1 5 】

化合物 9 を化合物 1 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400MHz) 9.09-9.08 (d, 1H), 8.90-8.89 (d, 1H), 8.80-8.79 (d, 1H), 8.63-8.62 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30-8.28 (m, 2H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 4.97 (s, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  306.1 (M+H).

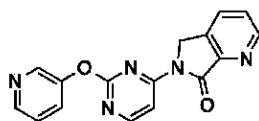
## 【 0 1 1 6 】

50

( 実施例 1 0 )

化合物 1 0 の合成

【化 4 0】



【 0 1 1 7】

化合物 1 0 を化合物 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.82-8.81 (d, 1H), 8.60-8.57 (m, 2H), 8.53-8.52 (d, 1H), 8.30-8.29 (d, 1H), 8.21-8.19 (d, 1H), 7.82-7.81 (d, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 4.98 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 306.1 (M+H).

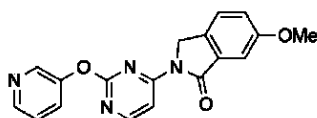
10

【 0 1 1 8】

( 実施例 1 1 )

化合物 1 1 の合成

【化 4 1】



20

【 0 1 1 9】

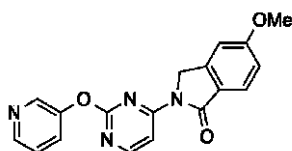
化合物 1 1 を化合物 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.78-8.65 (m, 2H), 8.53 (d, J=4.52 Hz, 1H), 8.07-7.99 (d, J=7.53 Hz, 1H), 7.65-7.49 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.96 (d, J=5.52 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 335.1 (M+H).

【 0 1 2 0】

( 実施例 1 2 )

化合物 1 2 の合成

【化 4 2】



30

【 0 1 2 1】

化合物 1 2 を化合物 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.75-8.63 (m, 2H), 8.58-8.42 (m, 1H), 8.07-7.92 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.53 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.41, 4.64 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14-7.04 (m, 1H), 6.93 (d, J=5.77 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.93-3.80 (m, 3H); LCMS (ESI): m/z 335.0 (M+H).

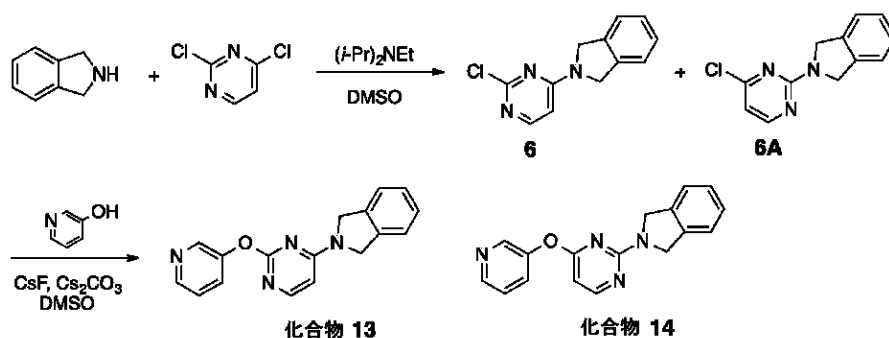
40

【 0 1 2 2】

( 実施例 1 3 ) および ( 実施例 1 4 )

化合物 1 3 および 1 4 の合成

## 【化 4 3】



10

## 【 0 1 2 3】

ステップ 1。

## 【 0 1 2 4】

イソインドリン (175 mg、1.47 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (260 mg、2.01 mmol) を DMSO (4 mL) に溶解した。生成した混合物を 30℃ まで温め、1,4-ジクロロピリミジン (199 mg、1.34 mmol) を加えた。完了した時点で、水 (30 mL) を加え、生成した混合物を EtOAc (60 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、6 および 6A 混合物 (440 mg) を得、これをさらに精製せずに次のステップに付した。

20

## 【 0 1 2 5】

ステップ 2。

## 【 0 1 2 6】

DMSO (5 mL) 中の 6 および 6A (240 mg、0.31 mmol)、ピリジル-3-オール (48 mg、0.51 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (202 mg、0.62 mmol)、ならびに CsF (94 mg、0.62 mmol) の混合物を 120℃ で 2 時間撹拌した。完了した時点で、水 (30 mL) を加え、生成した混合物を EtOAc (60 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮した。位置異性体を精製し、分取 HPLC により分離して、両方とも白色の固体として化合物 13 (20 mg、21%) および化合物 14 (9 mg、9%) を得た。化合物 13。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.595-8.59 (d, 1H), 8.50-8.49 (d, 1H), 8.10-8.08 (d, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.57-7.37 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 6.50-6.48 (d, 1H), 4.78-4.70 (d, 4H); LCMS (ESI): m/z: 291.2 (M+H). 化合物 14。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.667-8.661 (d, 1H), 8.56-8.55 (d, 1H), 8.37-8.36 (d, 1H), 7.93-7.90 (d, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 6.42-6.40 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.50 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 291.2 (M+H).

30

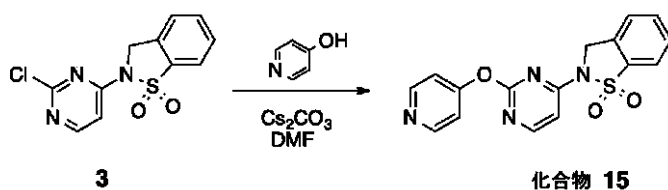
## 【 0 1 2 7】

(実施例 15)

化合物 15 の合成

40

## 【化 4 4】



## 【 0 1 2 8】

DMF (2 mL) 中の 3 (40 mg、0.14 mmol)、ピリジン-4-オール (16 mg、0.170 mmol)、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (92 mg、0.28 mmol) の混

50

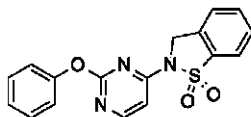
化合物 45 で 1.5 時間撹拌した。完了した時点で、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。分取 HPLC (0.04% HCl / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 系) による精製によって、白色の固体として 10 mg (21%) の化合物 15 を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.85-8.83 (d, 2H), 8.75-8.74 (d, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.37-6.35 (d, 2H), 5.33 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 341.0 (M+H).

【0129】

(実施例 16)

化合物 16 の合成

【化 45】



【0130】

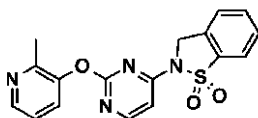
化合物 16 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO- d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.45-8.44 (d, 1H), 8.04-8.03 (d, 1H), 7.83-7.73 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 3H), 7.06-7.05 (d, 1H), 5.15 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 340.0 (M+H).

【0131】

(実施例 17)

化合物 17 の合成

【化 46】



【0132】

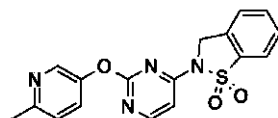
化合物 17 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.53-8.52 (d, 1H), 8.50-8.49 (d, 1H), 8.04-8.02 (d, 1H), 7.85-7.81 (t, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.67-7.59 (t, 1H), 7.09-7.07 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.43 (s 3H); LCMS (ESI): m/z 355 (M+H).

【0133】

(実施例 18)

化合物 18 の合成

【化 47】



【0134】

化合物 18 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 9.02 (d, 1H), 8.55-8.54 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.01-7.99 (d, 1H), 7.88-7.87 (d, 1H), 7.84-7.82 (t, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.83 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 355 (M+H).

【0135】

(実施例 19)

化合物 19 の合成

10

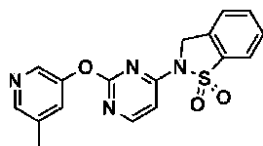
20

30

40

50

## 【化 4 8】



## 【 0 1 3 6】

化合物 19 を化合物 15 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.79 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55-8.53 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, 1H), 7.84-7.82 (t, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.10-7.09 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  355 (M+H).

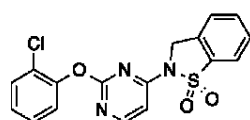
10

## 【 0 1 3 7】

(実施例 20)

化合物 20 の合成

## 【化 4 9】



## 【 0 1 3 8】

化合物 20 を化合物 15 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.44-8.43 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.83-7.81 (t, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.59-7.57 (d, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.33-7.71 (m, 1H), 7.08-7.07 (d, 1H), 5.17 (s, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  374 (M+H).

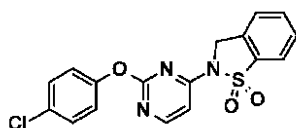
20

## 【 0 1 3 9】

(実施例 21)

化合物 21 の合成

## 【化 5 0】



30

## 【 0 1 4 0】

化合物 21 を化合物 15 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

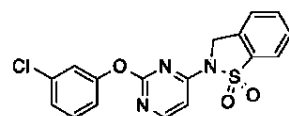
8.48-8.47 (d, 1H), 8.08-8.04 (d, 1H), 7.84-7.82 (t, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.49-7.47 (d, 2H), 7.32-7.30 (d, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 5.16 (s, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  374 (M+H).

## 【 0 1 4 1】

(実施例 22)

化合物 22 の合成

## 【化 5 1】



## 【 0 1 4 2】

化合物 22 を化合物 15 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.49-8.48 (d, 1H), 8.07-8.05 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.09-7.08 (d,

40

50

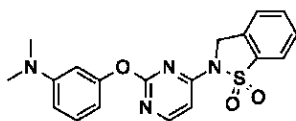
1H), 5.18 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 374.0 (M+H).

【0143】

(実施例23)

化合物23の合成

【化52】



10

【0144】

化合物23を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

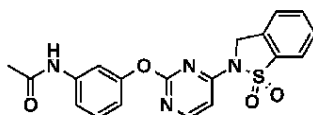
8.49-8.48 (d, 1H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 6.93 (bs, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.01 (s, 6H); LCMS (ESI): m/z 383.0 (M+H).

【0145】

(実施例24)

化合物24の合成

【化53】



20

【0146】

化合物24を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

10.06 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 8.07-8.05 (d, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.09-7.08 (d, 1H), 6.91-6.90 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.04 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 397.0 (M+H).

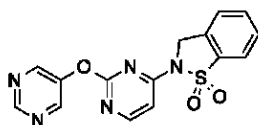
30

【0147】

(実施例25)

化合物25の合成

【化54】



40

【0148】

化合物25を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.54-8.52 (d, 1H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.12-7.10 (d, 1H), 5.17 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 342.0 (M+H).

【0149】

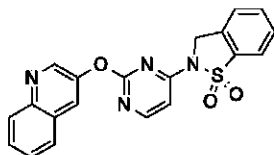
(実施例26)

化合物26の合成

50



## 【化 5 5】



## 【 0 1 5 0】

化合物 26 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

8.91-8.90 (d, 1H), 8.52-8.50 (d, 1H), 8.34-8.33 (d, 1H), 8.09-7.99 (m, 3H), 7.84-7.65 (m, 4H), 7.12-7.11 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 391.0 (M+H).

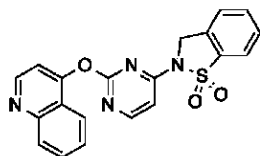
10

## 【 0 1 5 1】

(実施例 27)

化合物 27 の合成

## 【化 5 6】



20

## 【 0 1 5 2】

化合物 27 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

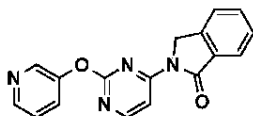
8.89-8.87 (d, 1H), 8.57-8.55 (d, 1H), 8.28-8.26 (d, 1H), 8.23-8.21 (d, 1H), 8.11-8.09 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.42-7.40 (d, 1H), 6.31-6.29 (d, 1H), 5.32 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 391.0 (M+H).

## 【 0 1 5 3】

(実施例 28)

化合物 28 の合成

## 【化 5 7】



30

## 【 0 1 5 4】

化合物 28 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

8.71 (s, 1H), 8.59-8.55 (m, 2H), 8.27-8.27 (d, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 4.99 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 305.0 (M+H).

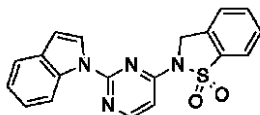
40

## 【 0 1 5 5】

(実施例 29)

化合物 29 の合成

## 【化 5 8】



50

## 【 0 1 5 6 】

化合物 29 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

8.91-8.89 (d, 1H), 8.71-8.69 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.85-7.83 (d, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.64-7.62 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.24-7.22 (d, 1H), 7.00-6.99 (d, 1H), 6.80-6.79 (d, 1H), 5.28 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 363.0 (M+H).

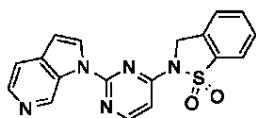
## 【 0 1 5 7 】

( 実施例 30 )

化合物 30 の合成

## 【 化 5 9 】

10



## 【 0 1 5 8 】

化合物 30 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

9.32 (s, 1H), 9.23-9.21 (d, 1H), 8.83-8.81 (d, 2H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H); LCMS (ESI): m/z 364.0 (M+H).

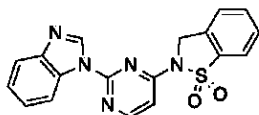
## 【 0 1 5 9 】

20

( 実施例 31 )

化合物 31 の合成

## 【 化 6 0 】



## 【 0 1 6 0 】

化合物 31 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

9.14 (s, 1H), 8.77-8.72 (m, 2H), 8.09-8.07 (d, 1H), 7.83-7.81 (d, 1H), 7.73-7.68 (m, 3H), 7.35-7.13 (d, 1H), 5.33 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 364.0 (M+H).

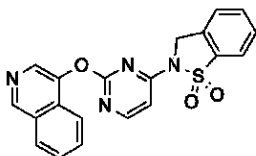
30

## 【 0 1 6 1 】

( 実施例 32 )

化合物 32 の合成

## 【 化 6 1 】



40

## 【 0 1 6 2 】

化合物 32 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

9.42 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, 1H), 8.35-8.33 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 4H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.11-7.10 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 5.20 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 391.0 (M+H).

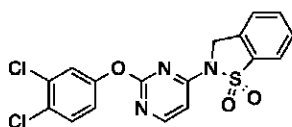
## 【 0 1 6 3 】

( 実施例 33 )

50

## 化合物 33 の合成

## 【化 6 2】



## 【0164】

化合物 33 を化合物 15 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.44-8.42 (d, 1H), 7.90-7.88 (d, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.67-7.66 (m, 2H), 7.59-7.57 (d, 1H), 7.51-7.50 (d, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 5.03 (s, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  407.9 (M+H).

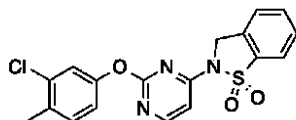
10

## 【0165】

(実施例 34)

## 化合物 34 の合成

## 【化 6 3】



20

## 【0166】

化合物 34 を化合物 15 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

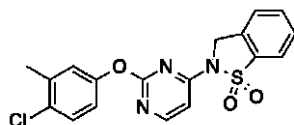
8.46-8.44 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.40-7.37 (d, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.06-7.05 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.32 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  388.0 (M+H).

## 【0167】

(実施例 35)

## 化合物 35 の合成

## 【化 6 4】



30

## 【0168】

化合物 35 を化合物 15 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.46-8.45 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.45-7.42 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13-7.04 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.32 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  388.0 (M+H).

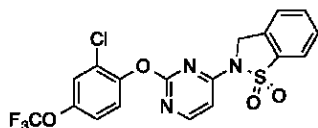
40

## 【0169】

(実施例 36)

## 化合物 36 の合成

## 【化 6 5】



## 【0170】

50

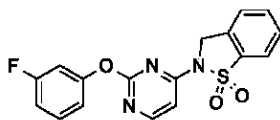
化合物 36 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.51 (d, J=5.77 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.79-7.66 (m, 4H), 7.41 (d, J=8.53 Hz, 1H), 7.12 (d, J=5.77 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 458.0 (M+H).

【0171】

(実施例 37)

化合物 37 の合成

【化 66】



10

【0172】

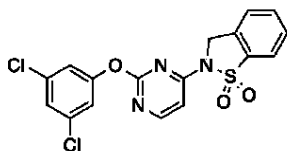
化合物 37 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.51-8.49 (d, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.88-7.86 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.49-7.47 (d, 1H) 7.27-7.24 (d, 1H), 7.14-7.09 (m, 3H), 5.18 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z: 358.0 (M+H).

【0173】

(実施例 38)

化合物 38 の合成

【化 67】



20

【0174】

化合物 38 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 5.19 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.45-7.58 (m, 3H), 7.67-7.79 (m, 2H), 7.81-7.90 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.52 (d, 1H); LCMS (ESI): m/z 409.9 (M+H).

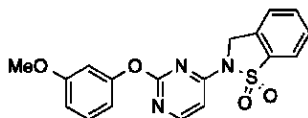
30

【0175】

(実施例 39)

化合物 39 の合成

【化 68】



40

【0176】

化合物 39 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.49 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.91-6.80 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 370.0 (M+H).

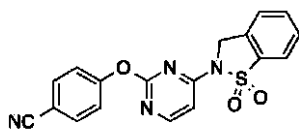
【0177】

(実施例 40)

化合物 40 の合成

50

## 【化 6 9】



## 【0 1 7 8】

化合物 4 0 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.53 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  365.0 (M+H).

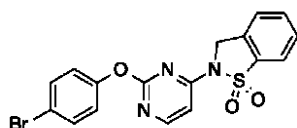
10

## 【0 1 7 9】

(実施例 4 1)

化合物 4 1 の合成

## 【化 7 0】



## 【0 1 8 0】

化合物 4 1 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.50 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.82-7.91 (m, 1H), 7.69-7.80 (m, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  419.9 (M+H).

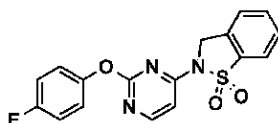
20

## 【0 1 8 1】

(実施例 4 2)

化合物 4 2 の合成

## 【化 7 1】



30

## 【0 1 8 2】

化合物 4 2 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

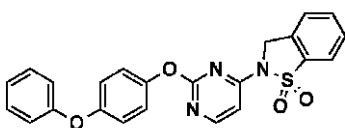
8.49 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 4H), 7.09 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  358.0 (M+H).

## 【0 1 8 3】

(実施例 4 3)

化合物 4 3 の合成

## 【化 7 2】



## 【0 1 8 4】

化合物 4 3 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.50 (d,  $J=5.27$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.79-7.63 (m, 2H), 7.43 (t,  $J=7.53$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J=8.53$  Hz,

50

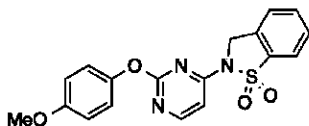
2H), 7.16 (t, J=7.28 Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 5H), 5.20 (s, 2H);  
LCMS (ESI): m/z 432.0 (M+H).

【 0 1 8 5 】

( 実施例 4 4 )

化合物 4 4 の合成

【 化 7 3 】



10

【 0 1 8 6 】

化合物 4 4 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

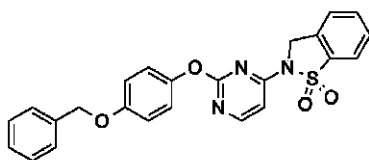
8.46 (d, J=5.27 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.80-7.60 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.53 Hz, 2H), 7.07 (d, J=5.52 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.53 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 370.0 (M+H).

【 0 1 8 7 】

( 実施例 4 5 )

化合物 4 5 の合成

【 化 7 4 】



20

【 0 1 8 8 】

化合物 4 5 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

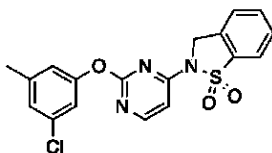
8.45-8.44 (d, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.13 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 446.1 (M+H).

【 0 1 8 9 】

( 実施例 4 6 )

化合物 4 6 の合成

【 化 7 5 】



30

40

【 0 1 9 0 】

化合物 4 6 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

8.51 (d, J=5.52 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.93-7.83 (m, 1H), 7.80-7.61 (m, 2H), 7.22 (d, J=12.80 Hz, 2H), 7.13-6.95 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 388.0 (M+H).

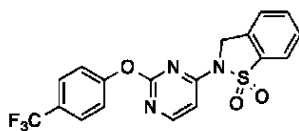
【 0 1 9 1 】

( 実施例 4 7 )

50

## 化合物 47 の合成

## 【化 76】



## 【0192】

化合物 47 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

8.50 (d, J=5.73 Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.94 Hz, 1H), 7.91-7.79 (m, 3 H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.11 (d, J=5.73 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 408.0 (M+H).

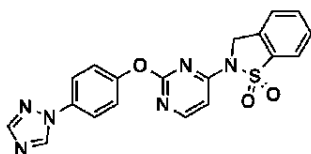
10

## 【0193】

(実施例 48)

## 化合物 48 の合成

## 【化 77】



20

## 【0194】

化合物 48 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

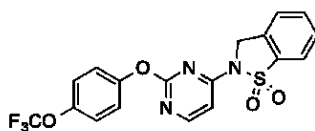
9.30 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.73 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.50 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.76-7.63 (m, 2H), 7.47 (d, J=9.26 Hz, 2H), 7.09 (d, J=5.73 Hz, 1H), 5.18 (s, 2 H); LCMS (ESI): m/z 407.0 (M+H).

## 【0195】

(実施例 49)

## 化合物 49 の合成

## 【化 78】



30

## 【0196】

化合物 49 を化合物 15 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

8.50-8.48 (d, 1H), 8.09-8.07 (d, 1H), 7.86-7.84 (d, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.10-7.09 (m, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 424.0 (M+H).

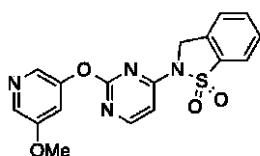
40

## 【0197】

(実施例 50)

## 化合物 50 の合成

## 【化 79】



50

## 【 0 1 9 8 】

化合物 5 0 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

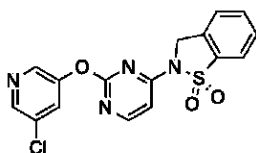
8.55-8.53 (d, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.88-7.84 (t, 1H), 7.76-7.69 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.89 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  371.0 (M+H).

## 【 0 1 9 9 】

( 実施例 5 1 )

化合物 5 1 の合成

## 【 化 8 0 】



10

## 【 0 2 0 0 】

化合物 5 1 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.59-8.57 (m, 2H), 8.54-8.52 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.12-7.10 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  375.0 (M+H).

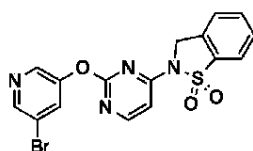
20

## 【 0 2 0 1 】

( 実施例 5 2 )

化合物 5 2 の合成

## 【 化 8 1 】



30

## 【 0 2 0 2 】

化合物 5 2 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

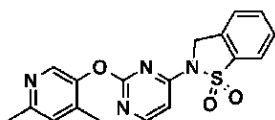
8.65-8.62 (m, 2H), 8.54-8.52 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.11-7.10 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  419.0 (M+H).

## 【 0 2 0 3 】

( 実施例 5 3 )

化合物 5 3 の合成

## 【 化 8 2 】



40

## 【 0 2 0 4 】

化合物 5 3 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.72 (s, 1H); 8.50 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  369.1 (M+H).

## 【 0 2 0 5 】

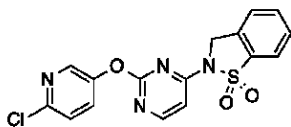
50



( 実施例 5 4 )

化合物 5 4 の合成

【化 8 3】



【 0 2 0 6 】

化合物 5 4 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

10

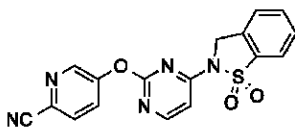
8.53-8.51 (d, 1H), 8.46-8.45 (d, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.91-7.90 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.64-7.62 (d, 1H), 7.12-7.10 (d, 1H), 5.18 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 375.0 (M+H).

【 0 2 0 7 】

( 実施例 5 5 )

化合物 5 5 の合成

【化 8 4】



20

【 0 2 0 8 】

化合物 5 5 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

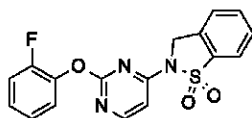
8.83 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 366.0 (M+H).

【 0 2 0 9 】

( 実施例 5 6 )

化合物 5 6 の合成

【化 8 5】



30

【 0 2 1 0 】

化合物 5 6 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

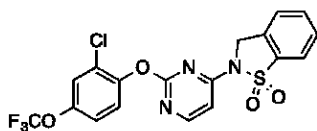
8.48 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.48-7.22 (m, 4H), 7.10 (d, 1H), 5.20 (bs, 2H); LCMS (ESI): m/z 358.0 (M+H).

【 0 2 1 1 】

( 実施例 5 7 )

化合物 5 7 の合成

【化 8 6】



40

【 0 2 1 2 】

化合物 5 7 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

50

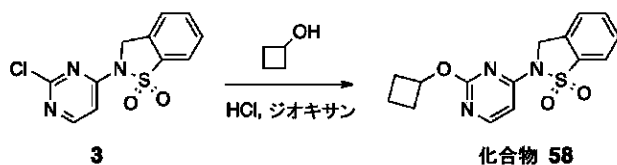
8.48 (d, J=5.73 Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.94 Hz, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.80-7.67 (m, 3H), 7.60 (d, J=9.26 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 5.27-5.14 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 458.0 (M+H).

【0213】

(実施例58)

化合物58の合成

【化87】



10

【0214】

HCl / ジオキサン (4 M、1.5 mL) 中の 3 (30 mg、0.11 mmol) およびシクロブタノール (230 mg、3.2 mmol) の混合物を 100 に 16 時間加熱した。完了した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮した。分取 HPLC (0.04% HCl / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 系) による精製によって、白色の固体として化合物 58 (1.6 mg、5%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) ppm 8.45 (d, J=5.73 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.94 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 6.89 (d, J=5.73 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.14-5.05 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.78 (q, J=10.14 Hz, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H); LCMS (ESI): m/z 318 (M+H).

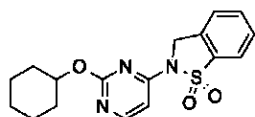
20

【0215】

(実施例59)

化合物59の合成

【化88】



30

【0216】

化合物 59 を化合物 58 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

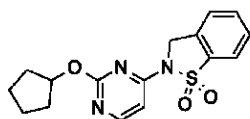
8.47-8.46 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 6.88-6.87 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.99-4.95 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.54-1.29 (m, 6H); LCMS (ESI): m/z 346 (M+H).

【0217】

(実施例60)

化合物60の合成

【化89】



40

【0218】

化合物 60 を化合物 58 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 8.27 (d, J=5.73 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.94 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 6.47 (d, J=6.17 Hz, 1H), 5.62-5.50 (m, 1H), 5.19-5.05 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.90-1.74 (m, 4H), 1.73-1.5

50

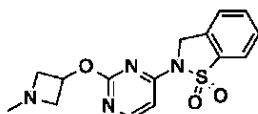
7 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 332.0 (M+H).

【0219】

(実施例61)

化合物61の合成

【化90】



【0220】

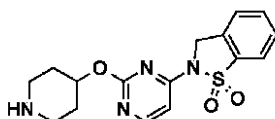
化合物61を化合物58と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400MHz) 8.17-8.15 (d, 1H), 7.96-7.94 (d, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 6.97 (bs, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.47-4.48 (m, 1H), 4.32-4.29 (d, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.89-3.86 (d, 1H), 3.56-3.53 (d, 1H), 3.40 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 333.0 (M+H).

【0221】

(実施例62)

化合物62の合成

【化91】



【0222】

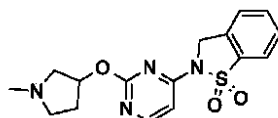
化合物62を化合物58と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.28-8.26 (d, 1H), 8.04-8.02 (d, 1H), 7.86-7.82 (t, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 6.63-6.61 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.51-3.46 (t, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 347.0 (M+H).

【0223】

(実施例63)

化合物63の合成

【化92】



【0224】

化合物63を化合物58と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.51-8.50 (d, 1H), 8.00-7.98 (d, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.00-6.99 (d, 1H), 5.61-5.55 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H); LCMS (ESI): m/z 347.1 (M+H).

【0225】

(実施例64)

化合物64の合成

10

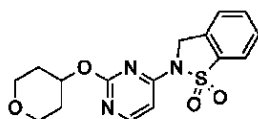
20

30

40

50

## 【化 9 3】



## 【 0 2 2 6】

化合物 6 4 を化合物 5 8 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

8.47-8.45 (d, 1H), 8.03-8.01 (d, 1H), 7.82-7.80 (d, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 6.88-6.87 (d, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 348.0 (M+H).

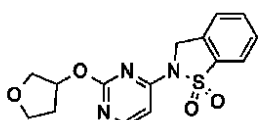
10

## 【 0 2 2 7】

(実施例 6 5)

化合物 6 5 の合成

## 【化 9 4】



20

## 【 0 2 2 8】

化合物 6 5 を化合物 5 8 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400MHz) 7.94-7.92 (d, 1H), 7.86-7.82 (t, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.10-7.09 (d, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.92-3.91 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 1H); LCMS (ESI): m/z 334.0 (M+H).

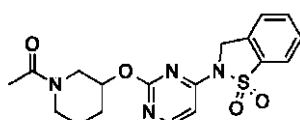
## 【 0 2 2 9】

(実施例 6 6)

化合物 6 6 の合成

30

## 【化 9 5】



## 【 0 2 3 0】

化合物 6 6 を化合物 5 8 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

8.26-8.22 (d, 1H), 7.99-7.97 (d, 1H), 7.82-7.80 (d, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 6.48-6.46 (d, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.52 (m, 1H); LCMS (ESI): m/z 389.1 (M+H).

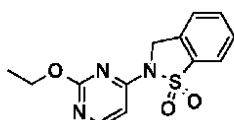
40

## 【 0 2 3 1】

(実施例 6 7)

化合物 6 7 の合成

## 【化 9 6】



50

## 【 0 2 3 2 】

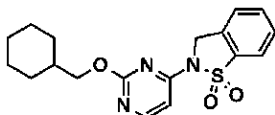
化合物 6 7 を化合物 5 8 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (Methanol- $\text{d}_4$ , 400MHz) 8.42 (bs, 1 H), 7.93 (d,  $J=7.94$  Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.09 (d,  $J=6.17$  Hz, 1H) 5.28-5.12 (m, 2H), 4.56 (q,  $J=7.06$  Hz, 2H), 1.52-1.41 (m, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  292.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

## 【 0 2 3 3 】

(実施例 6 8)

化合物 6 8 の合成

## 【 化 9 7 】



10

## 【 0 2 3 4 】

化合物 6 8 を化合物 5 8 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400MHz) 8.49 (d,  $J=5.77$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.78-7.66 (m, 2H), 6.95 (d,  $J=5.77$  Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.33 (d,  $J=7.03$  Hz, 2H), 2.78 (q,  $J=7.40$  Hz, 1H), 2.15-2.01 (m, 2 H), 1.96-1.76 (m, 4 H); LCMS (ESI):  $m/z$  360.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

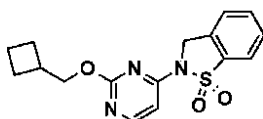
20

## 【 0 2 3 5 】

(実施例 6 9)

化合物 6 9 の合成

## 【 化 9 8 】



## 【 0 2 3 6 】

化合物 6 9 を化合物 5 8 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (Methanol- $\text{d}_4$ , 400MHz) 8.40 (d,  $J=6.17$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=7.94$  Hz, 1H), 7.78-7.86 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.13-7.02 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.36-4.27 (m, 2 H), 1.96-1.64 (m, 6H), 1.40-1.05 (m, 5H); LCMS (ESI):  $m/z$  332.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

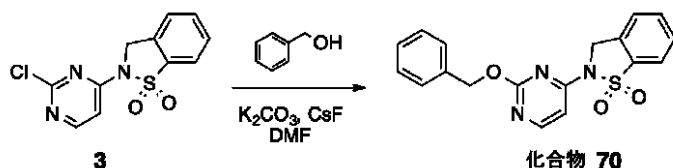
30

## 【 0 2 3 7 】

(実施例 7 0)

化合物 7 0 の合成

## 【 化 9 9 】



40

## 【 0 2 3 8 】

DMF (2 mL) 中の 3 (30 mg、0.11 mmol)、ベンジルアルコール (17 mg、0.16 mmol)、炭酸カリウム (29 mg、0.21 mmol)、およびフッ化セシウム (33 mg、0.21 mmol) の混合物を、不活性雰囲気下、65 で 10 時間攪拌した。完了した時点で、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。分取 HPLC (0.04% HCl / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 系) による精製によって、化合物 7 0 (2 mg、

50

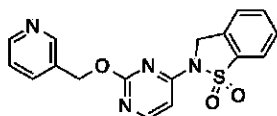
5 %)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.51-8.49 (d, 1H), 7.84-7.83 (d, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.50-7.49 (d, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.33-6.98 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.20 (s, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  354.0 (M+H).

【0239】

(実施例71)

化合物71の合成

【化100】



10

【0240】

化合物71を化合物70と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

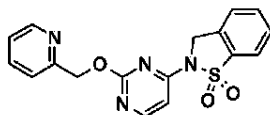
9.94-9.91 (d, 2H), 9.08-9.04 (d, 1H), 8.88-8.06 (d, 1H), 8.40-8.38 (d, 1H), 8.17-8.15 (d, 1H), 7.93-7.91 (d, 1H), 7.82-7.70 (d, 1H), 7.76-7.64 (d, 1H), 6.16-6.13 (t, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.90-4.89 (d, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  355.0 (M+H).

【0241】

(実施例72)

化合物72の合成

【化101】



20

【0242】

化合物72を化合物70と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (Methanol- $d_4$ , 400MHz)

8.85-8.83 (d, 2H), 8.63-8.60 (d, 1H), 8.61-8.50 (d, 1H), 8.24-8.03 (m, 1H), 7.89-7.87 (d, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.03-7.01 (d, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.17-5.11 (d, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  355.0 (M+H).

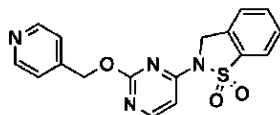
30

【0243】

(実施例73)

化合物73の合成

【化102】



40

【0244】

化合物73を化合物70と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.83-8.82 (d, 2H), 8.48-8.47 (d, 1H), 8.18-8.16 (d, 2H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.70-7.68 (d, 2H), 7.00-6.99 (d, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.09 (s, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  355.0 (M+H).

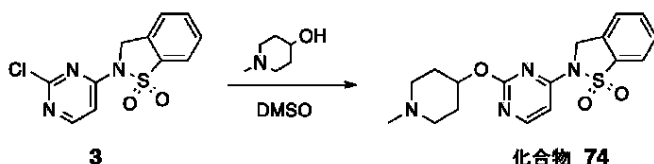
【0245】

(実施例74)

化合物74の合成

50

## 【化 1 0 3】



## 【 0 2 4 6】

DMSO (1.0 mL) 中の 3 (30 mg、0.11 mmol) および 1-メチルピペリジン-4-オール (182 mg、1.59 mmol) の混合物を 50℃ で 2 時間撹拌した。分取 HPLC (0.04% HCl / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 系) による精製によって、白色の固体として化合物 74 (12 mg、32%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.51-8.50 (d, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.77-4.74 (m, 1H), 3.69-3.66 (d, 1H), 3.51-3.48 (d, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.65-2.63 (d, 1H), 2.50-2.46 (d, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H); LCMS (ESI): m/z 361.0 (M+H).

10

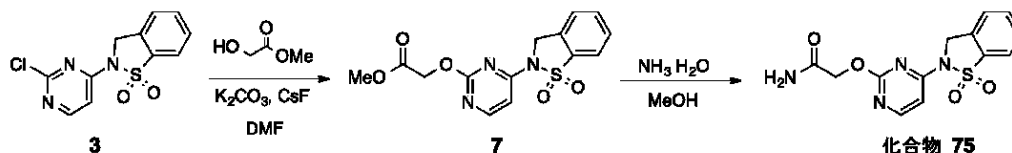
## 【 0 2 4 7】

(実施例 75)

化合物 75 の合成

20

## 【化 1 0 4】



## 【 0 2 4 8】

ステップ 1。

## 【 0 2 4 9】

DMF (3 mL) 中の 3 (200 mg、0.71 mmol)、メチル-2-ヒドロキシアセテート (192 mg、2.13 mmol)、CsF (216 mg、1.42 mmol) および炭酸カリウム (196 mg、1.42 mmol) の混合物を不活性雰囲気下、120℃ で 4 時間撹拌した。生成した混合物を濾過し、分取 HPLC (0.075% TFA / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 系) による精製によって、7 (60 mg、25%) を得た。

30

## 【 0 2 5 0】

ステップ 2。

## 【 0 2 5 1】

MeOH (2 mL) 中の 7 (30 mg、0.09 mmol) の溶液に、NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (9.4 mg、0.27 mmol) を加えた。混合物を 60℃ で 2 時間撹拌した。完了した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮し、分取 HPLC (0.04% HCl / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 系) による精製によって、白色の固体として化合物 75 (2.5 mg、8.5%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.48 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76-7.72 (t, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.75 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 321.0 (M+H).

40

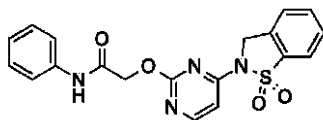
## 【 0 2 5 2】

(実施例 76)

化合物 76 の合成

50

## 【化 1 0 5】



## 【 0 2 5 3】

化合物 7 6 を化合物 7 5 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

10.23 (s, 1H), 8.50-8.48 (d, 1H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.84-7.82 (t, 1H), 7.70-7.65 (dd, 2H), 7.62-7.60 (d, 2H), 7.33-7.29 (t, 2H), 7.07-7.05 (t, 1H), 7.05-6.99 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.98 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 397 (M+H).

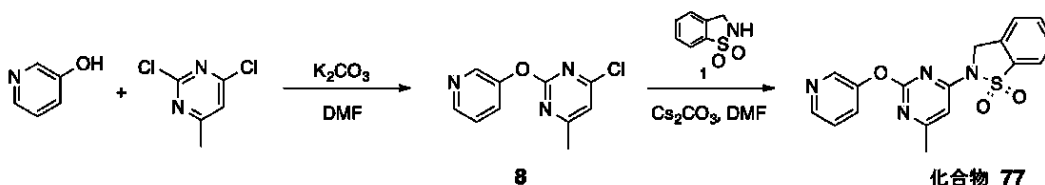
10

## 【 0 2 5 4】

(実施例 7 7)

化合物 7 7 の合成

## 【化 1 0 6】



20

## 【 0 2 5 5】

ステップ 1。

## 【 0 2 5 6】

無水 DMF (4 mL) 中の 6 - メチル - 2 , 4 - ジクロロピリミジン (120 mg、0.74 mmol) およびピリジン - 3 - オール (70 mg、0.74 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (204 mg、1.47 mmol) を加え、生成した混合物を 50 ℃ に 2 時間加熱した。完了した時点で、反応混合物を水の中に注ぎ入れ (10 mL)、酢酸エチル (60 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (150 mL)、飽和したブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧下での濃縮により 8 (150 mg) を得、これをさらに精製せずに次のステップに付した。

30

## 【 0 2 5 7】

ステップ 2。

## 【 0 2 5 8】

無水 DMF (4 mL) 中の 8 (150 mg、0.54 mmol) および 1 (92 mg、0.54 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (353 mg、1.08 mmol) を加え、生成した混合物を 40 ℃ で 2 時間撹拌した。完了した時点で、反応混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ入れ、酢酸エチル (60 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和したブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。分取 HPLC (0.04% HCl / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 系) による精製によって、白色の固体として化合物 7 7 (3.9 mg、9.0%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.78 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 355.0 (M+H).

40

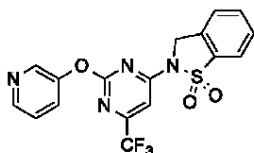
## 【 0 2 5 9】

(実施例 7 8)

化合物 7 8 の合成



## 【化 1 0 7】



## 【 0 2 6 0】

化合物 7 8 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

9.14 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.63-8.61 (d, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 5.15 (s, 2H); LC MS (ESI): m/z 409.0 (M+H).

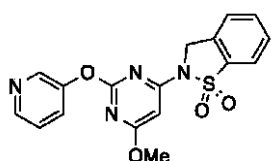
10

## 【 0 2 6 1】

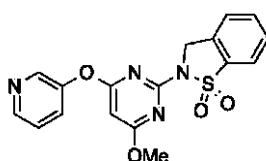
(実施例 7 9) および (実施例 8 0)

化合物 7 9 および 8 0 の合成

## 【化 1 0 8】



化合物 79



化合物 80

20

## 【 0 2 6 2】

化合物 7 9 および化合物 8 0 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。分取 HPLC (0.04% HCl / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 系) により異性体の分離 (約 1 : 1 比) を達成した。

化合物 7 9。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 9.19 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, 1H), 8.63-8.61 (d, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.01 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 371.0 (M+H). 化合物 8 0。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 9.20-9.19 (d, 1H), 8.75-8.73 (d, 1H), 8.58-8.57 (d, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.10 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 371.0 (M+H).

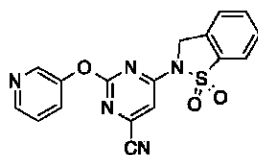
30

## 【 0 2 6 3】

(実施例 8 1)

化合物 8 1 の合成

## 【化 1 0 9】



40

## 【 0 2 6 4】

化合物 8 1 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

8.61 (s, 2H), 8.10-8.08 (d, 1H), 7.95-7.93 (d, 1H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 5.24 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 366 (M+H).

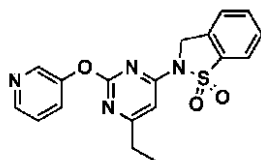
## 【 0 2 6 5】

(実施例 8 2)

化合物 8 2 の合成

50

## 【化 1 1 0】



## 【 0 2 6 6】

化合物 8 2 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

8.74 (bs, 1H); 8.58 (d, 1H), 8.09-7.98 (m, 2H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.72 (dd, 3H), 6.97 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.68 (q, 2H), 1.18 (t, 3H); LCMS (ESI): m/z 369.0 (M+H).

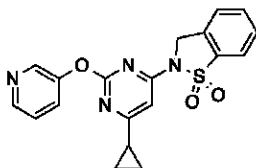
10

## 【 0 2 6 7】

(実施例 8 3)

化合物 8 3 の合成

## 【化 1 1 1】



20

## 【 0 2 6 8】

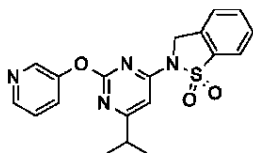
化合物 8 3 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 9.19 (d, J=1.76 Hz, 1H), 8.78 (d, J=5.73 Hz, 1H), 8.67 (dd, J=8.60, 1.54 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.82, 5.73 Hz, 1H), 7.91-7.78 (m, 2H), 7.68 (dt, J=7.61, 3.47 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.16-5.04 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 4H); LCMS (ESI): m/z 381.0 (M+H).

## 【 0 2 6 9】

(実施例 8 4)

化合物 8 4 の合成

## 【化 1 1 2】



30

## 【 0 2 7 0】

化合物 8 4 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

8.92 (bs, 1H); 8.69 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.85 (t, 2H), 7.76-7.66 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.96 (m, 1H), 1.20 (d, 6H); LCMS (ESI): m/z 383.1 (M+H).

40

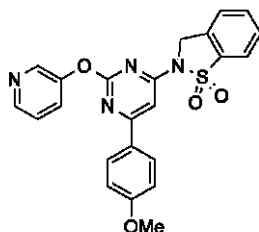
## 【 0 2 7 1】

(実施例 8 5)

化合物 8 5 の合成

50

## 【化 1 1 3】



## 【 0 2 7 2】

10

化合物 8 5 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

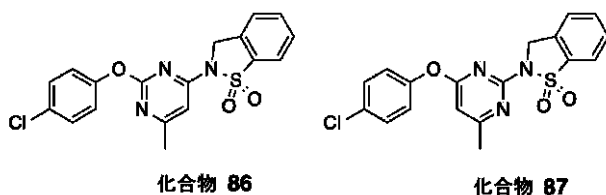
8.96 (s, 1H), 8.72-8.71 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06-8.02 (m, 3H), 7.88-7.84 (t, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.10-7.08 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  447.1 (M+H).

## 【 0 2 7 3】

( 実施例 8 6 ) および ( 実施例 8 7 )

化合物 8 6 および 8 7 の合成

## 【化 1 1 4】



20

## 【 0 2 7 4】

化合物 8 6 および化合物 8 7 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。分取 HPLC ( 0 . 0 4 % HCl / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 系 ) により、異性体の分離を達成した。化合物 8 6 。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.07-8.05 (d, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.50-7.48 (d, 2H), 7.32-7.30 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.37 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  388.0 (M+H). 化合物 8 7 。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

30

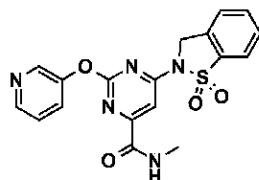
7.97-7.95 (d, 1H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.73-7.71 (d, 1H), 7.67-7.65 (d, 1H), 7.53-7.51 (d, 2H), 7.39-7.37 (d, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  388.0 (M+H).

## 【 0 2 7 5】

( 実施例 8 8 )

化合物 8 8 の合成

## 【化 1 1 5】



40

## 【 0 2 7 6】

化合物 8 8 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.98-8.97 (d, 1H), 8.74-8.72 (t, 2H), 8.35-8.33 (d, 1H), 8.09-8.07 (d, 2H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.75-7.71 (t, 2H), 7.60 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 2.82-2.80 (d, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  398.0 (M+H).

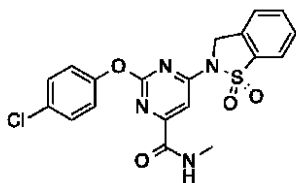
## 【 0 2 7 7】

50

( 実施例 8 9 )

化合物 8 9 の合成

【化 1 1 6】



【 0 2 7 8 】

10

化合物 8 9 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

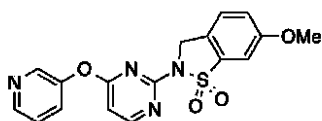
8.63 (s, 1H), 8.09-8.07 (d, 1H), 7.85-7.83 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.52-7.50 (d, 2H), 7.41-7.39 (d, 2H), 5.16 (s, 1H), 2.82-2.81 (d, 3H); LCMS (ESI): m/z 431.0 (M+H).

【 0 2 7 9 】

( 実施例 9 0 )

化合物 9 0 の合成

【化 1 1 7】



20

【 0 2 8 0 】

化合物 9 0 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

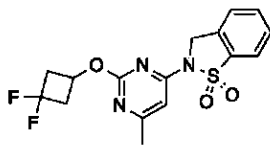
8.56 (s, 1H), 8.50-8.48 (d, 2H), 7.80-7.78 (d, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.52-7.51 (d, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 7.08-7.07 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 371.0 (M+H).

【 0 2 8 1 】

( 実施例 9 1 )

化合物 9 1 の合成

【化 1 1 8】



30

【 0 2 8 2 】

化合物 9 1 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400MHz)

7.98 (d, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.62 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 368.1 (M+H).

40

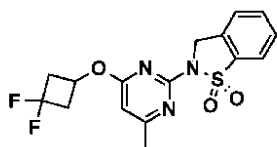
【 0 2 8 3 】

( 実施例 9 2 )

化合物 9 2 の合成

50

## 【化 1 1 9】



## 【 0 2 8 4】

化合物 9 2 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (Methanol- $\text{d}_4$ , 400MHz)  
 ) 7.89 (d, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 6.46 (s, 1H)  
 , 5.26-5.16 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 2  
 H), 2.42 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  368.0 (M+H).

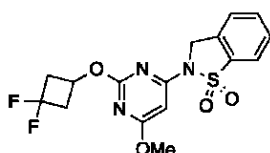
10

## 【 0 2 8 5】

( 実施例 9 3 )

化合物 9 3 の合成

## 【化 1 2 0】



20

## 【 0 2 8 6】

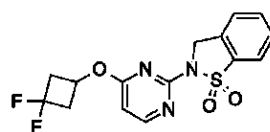
化合物 9 3 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (Methanol- $\text{d}_4$ , 400MHz)  
 ) 7.89 (d, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 6.26 (s, 1H)  
 , 5.14 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2  
 .83-2.70 (m, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  384.0 (M+H).

## 【 0 2 8 7】

( 実施例 9 4 )

化合物 9 4 の合成

## 【化 1 2 1】



30

## 【 0 2 8 8】

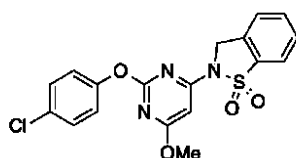
化合物 9 4 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400MHz)  
 8.39-8.38 (d, 1H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.83-7.79 (t, 1H), 7.72-7.69  
 (m, 2H), 6.62-6.61 (d, 1H), 6.41-6.20 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.28-3.21  
 (m, 2H), 2.84-2.77 (m, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  354.0 (M+H).

## 【 0 2 8 9】

( 実施例 9 5 )

化合物 9 5 の合成

## 【化 1 2 2】



40

## 【 0 2 9 0】

50

化合物 95 を化合物 77 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 400 MHz)

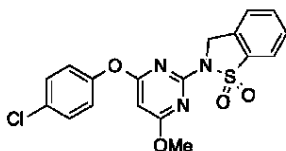
8.03 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.41-7.30 (m, 2H), 6.41-6.20 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 404.0 (M+H).

【0291】

(実施例 96)

化合物 96 の合成

【化123】



10

【0292】

化合物 96 を化合物 77 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

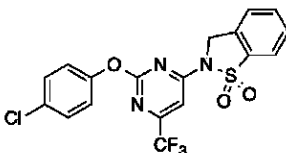
7.97 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.78 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.05 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 404.0 (M+H).

【0293】

(実施例 97)

化合物 97 の合成

【化124】



20

【0294】

化合物 97 を化合物 77 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

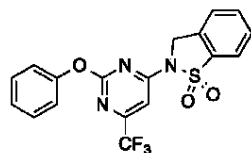
8.10 (d, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.26 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 442.1 (M+H).

【0295】

(実施例 98)

化合物 98 の合成

【化125】



30

40

【0296】

化合物 98 を化合物 77 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

8.09 (d, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 4H), 5.26 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 408.0 (M+H).

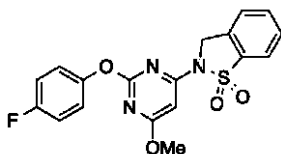
【0297】

(実施例 99)

化合物 99 の合成

50

## 【化 1 2 6】



## 【 0 2 9 8】

化合物 99 を化合物 77 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.03 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.75-7.57 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J=8.91$ , 4.64 Hz, 2H), 7.32-7.21 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.90-3.73 (m, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  388.0 (M+H).

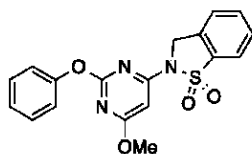
10

## 【 0 2 9 9】

(実施例 100)

化合物 100 の合成

## 【化 1 2 7】



20

## 【 0 3 0 0】

化合物 100 を化合物 77 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

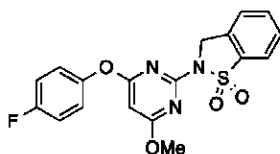
8.02 (d, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  370.0 (M+H).

## 【 0 3 0 1】

(実施例 101)

化合物 101 の合成

## 【化 1 2 8】



30

## 【 0 3 0 2】

化合物 101 を化合物 77 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)

7.97 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 5.11-4.97 (m, 2H), 3.98 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  388.0 (M+H).

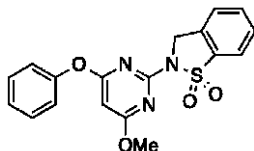
40

## 【 0 3 0 3】

(実施例 102)

化合物 102 の合成

## 【化 1 2 9】



50

## 【 0 3 0 4 】

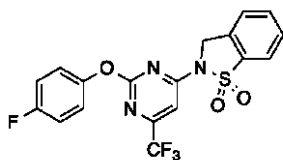
化合物 1 0 2 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  
7.96 (d, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 5.86 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); LC  
MS (ESI):  $m/z$  370.1 (M+H).

## 【 0 3 0 5 】

( 実施例 1 0 3 )

化合物 1 0 3 の合成

## 【 化 1 3 0 】



10

## 【 0 3 0 6 】

化合物 1 0 3 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  
8.09 (d, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 5.25 (s, 2H); LCMS (ESI):  
 $m/z$  426.0 (M+H).

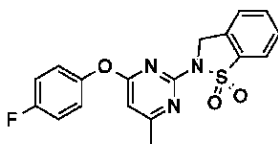
20

## 【 0 3 0 7 】

( 実施例 1 0 4 )

化合物 1 0 4 の合成

## 【 化 1 3 1 】



30

## 【 0 3 0 8 】

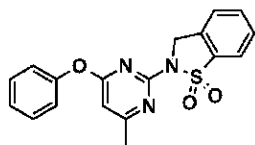
化合物 1 0 4 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  
7.95 (d, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.73-7.74 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.04 (s, 2H),  
2.42 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  372.1 (M+H).

## 【 0 3 0 9 】

( 実施例 1 0 5 )

化合物 1 0 5 の合成

## 【 化 1 3 2 】



40

## 【 0 3 1 0 】

化合物 1 0 5 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400MHz)  
7.95 (d, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)  
); LCMS (ESI):  $m/z$  354.0 (M+H).

## 【 0 3 1 1 】

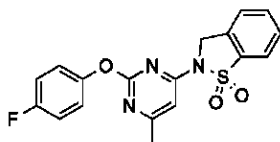
50



( 実施例 1 0 6 )

化合物 1 0 6 の合成

【化 1 3 3】



【 0 3 1 2】

化合物 1 0 6 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400MHz) 8.05 (d, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  372.1 (M+H).

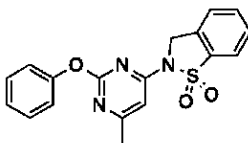
10

【 0 3 1 3】

( 実施例 1 0 7 )

化合物 1 0 7 の合成

【化 1 3 4】



20

【 0 3 1 4】

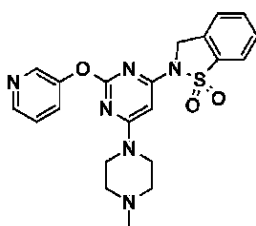
化合物 1 0 7 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.05 (d, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  354.0 (M+H).

【 0 3 1 5】

( 実施例 1 0 8 )

化合物 1 0 8 の合成

【化 1 3 5】



30

【 0 3 1 6】

化合物 1 0 8 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.76 (t, 2H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.67 (s, 4H), 2.33 (s, 4H), 2.26 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  439.1 (M+H).

40

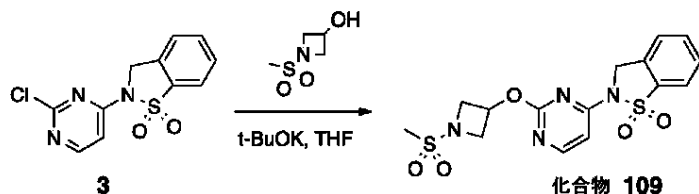
【 0 3 1 7】

( 実施例 1 0 9 )

化合物 1 0 9 の合成

50

## 【化 1 3 6】



## 【 0 3 1 8 】

THF (2 mL) 中の 3 (120 mg、0.43 mmol) および 1-メチルスルホニル  
アゼチジン-3-オール (77 mg、0.51 mmol) の溶液に、t-BuOK (96  
mg、0.85 mmol) を 0 で加えた。生成した混合物を 0 で 2 時間攪拌した。完  
了した時点で、反応混合物を、0 で、NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) の添加によりクエンチし、  
次いで EtOAc (10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗  
浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。HPLC (0.04% HCl  
/ CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 系) による精製によって、白色の固体として化合物 109 (13  
mg、7%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.53-8.46 (m, 1H), 8  
.05 (d, J=7.94 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.77- 7.52 (m, 2H), 7.03-  
6.86 (m, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.23 - 5.13 (m, 2 H), 4.32 (dd, J=  
9.48, 6.84 Hz, 2H), 4.09-3.96 (m, 2H), 3.06 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z  
397.0 (M+H).

10

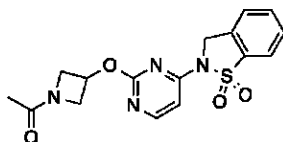
20

## 【 0 3 1 9 】

(実施例 110)

化合物 110 の合成

## 【化 1 3 7】



30

## 【 0 3 2 0 】

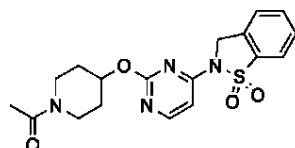
化合物 110 を化合物 109 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400  
MHz) 8.45 (d, J=5.77 Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.88-7.81  
(m, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.06 (d, J=5.77 Hz, 1H), 5.47 (bs, 1H),  
5.17 (s, 2H), 4.75 (t, J=8.28 Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.33 (d, J=  
7.53 Hz, 1H), 4.07 (d, J=10.54 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H); LCMS (ESI): m  
/z 361.0 (M+H).

## 【 0 3 2 1 】

(実施例 111)

化合物 111 の合成

## 【化 1 3 8】



40

## 【 0 3 2 2 】

化合物 111 を化合物 109 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR: (Methanol-d<sub>4</sub>, 40  
0 MHz) 8.33 (d, J=5.73 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.94 Hz, 1H), 7.82-7.75

50

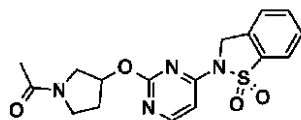
(m, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 6.54 (d, J=5.73 Hz, 1H), 5.43 (dt, J=8.05, 4.13 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.83 (d, J=13.67 Hz, 1H), 3.58-3.39 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 5H), 1.95-1.62 (m, 1H); LCMS (ESI): m/z 389.1 (M+H).

【0323】

(実施例112)

化合物112の合成

【化139】



10

【0324】

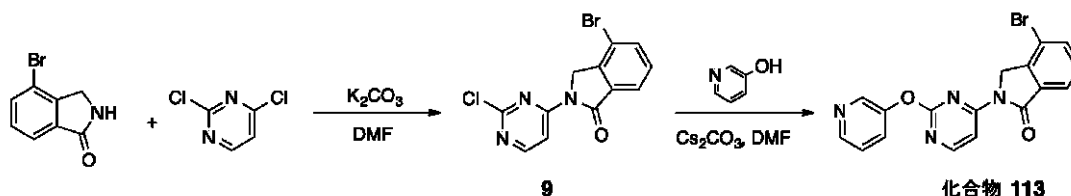
化合物112を化合物109と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR: (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 8.42 (t, J=5.29 Hz, 1H), 8.02-7.79 (m, 2H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.04 (dd, J=16.32, 5.73 Hz, 1H), 5.67 (bs, 1H), 5.24-5.11 (m, 2H), 4.02 (dd, J=12.35, 4.41 Hz, 1H), 3.84-3.44 (m, 4H), 2.47-2.25 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 3H); LCMS (ESI): m/z 375.1 (M+H).

【0325】

(実施例113)

化合物113の合成

【化140】



20

30

【0326】

ステップ1。

【0327】

DMF (3 mL) 中の2,4-ジクロロピリミジン (116 mg、0.78 mmol)、4-ブロモイソインドリン-1-オン (150 mg、0.71 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (196 mg、1.41 mmol) の混合物を脱気し、N<sub>2</sub> で3回パージし、次いで混合物を不活性雰囲気下、80 °C で14時間撹拌した。生成した混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。分取TLC (SiO<sub>2</sub>、石油エーテル/酢酸エチル=3:1) による精製によって、淡黄色の固体として9 (80 mg) を得、これを次のステップで、さらに精製せずにそのまま使用した。

【0328】

ステップ2。

【0329】

DMF (3 mL) 中の9 (80 mg、0.13 mmol)、ピリジン-3-オール (14.6 mg、0.15 mmol) およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 mg、0.26 mmol) の混合物を脱気し、N<sub>2</sub> で3回パージし、次いで混合物を不活性雰囲気下、50 °C で1時間撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 15 mL) および飽和したブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、これを分取HPLC (HCl、0.05% HCl - ACN) により精製して、オレンジ

40

50

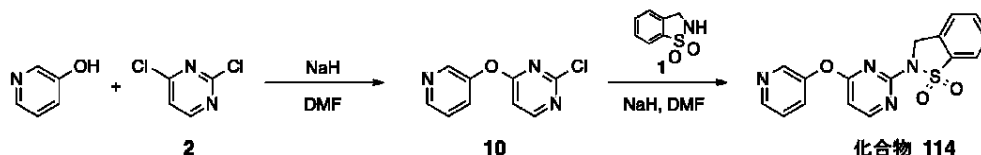
色の固体として (13.9 mg、28%) の化合物 113 を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.89 (s, 1H), 8.69-8.68 (d, 1H), 8.60-8.58 (d, 1H), 8.26-8.24 (m, 2H), 8.00-7.98 (d, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 4.88 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 383.0 (M+H).

【0330】

(実施例 114)

化合物 114 の合成

【化 141】



10

【0331】

ステップ 1。

【0332】

DMF (100 mL) 中の 3-ヒドロキシピリジン (3.06 g、32.2 mmol) の溶液を 0 に冷却し、NaH (773 mg、32.22 mmol) を加えた。混合物を 0 で 30 分間攪拌し、15 に温め、次いで 2 (4.0 g、26.9 mmol) を加えた。反応混合物をさらに 3 時間攪拌させた。完了した時点で、水 (100 mL) を加え、生成した混合物を EtOAc (90 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 50:1 ~ 20:1) による精製によって、10 (2.2 g、37%) を得た。

20

【0333】

ステップ 2。

【0334】

DMF (4 mL) 中の 1 (97 mg、0.053 mmol) の溶液を 0 に冷却し、NaH (13.9 mg、0.058 mmol) を加えた。混合物を 0 で 30 分間攪拌し、続いて 10 (100 mg、0.48 mmol) を加えた。溶液を 0 で 15 時間攪拌させた。生成した混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ入れ、10 分間攪拌した。水性相を酢酸エチル (30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取 HPLC (0.04% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O / ACN / H<sub>2</sub>O 系) による精製によって、白色の固体として化合物 114 (20 mg) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.56 (d, 1H), 8.51-8.46 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.81-7.67 (m, 3H), 7.50 (dd, 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.17 (s, 2H); LCMS (ESI+): m/z 341 (M+H).

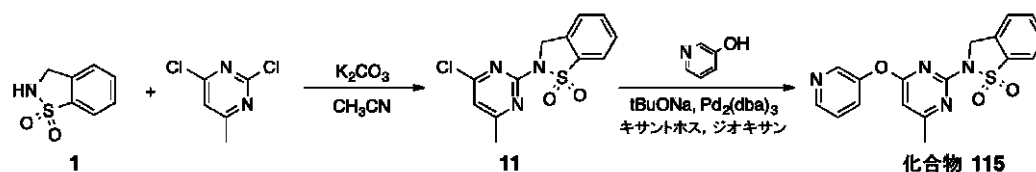
30

【0335】

(実施例 115)

化合物 115 の合成

【化 142】



化合物 115

40

【0336】

ステップ 1。

【0337】

50

無水 $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 mL) 中の 6 - メチル - 2 , 4 - ジクロロピリミジン (162 mg、0.994 mmol) および 1 (185 mg、1.1 mmol) の混合物に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (274 mg、2 mmol) を加え、混合物を 80 で 3 時間撹拌した。減圧下での濃縮により、11 (130 mg) を得、これをさらに精製せずに次のステップに付した。

【0338】

ステップ 2。

【0339】

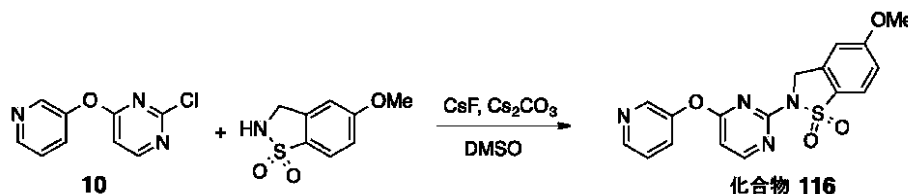
無水ジオキサン (3 mL) 中の 11 (130 mg 粗物質)、ピリジン - 3 - オール (26 mg、0.28 mmol)、 $t\text{-BuONa}$  (45 mg、0.47 mmol) およびキサントホス (13.5 mg、0.023 mmol) の溶液に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (21 mg、0.023 mmol) を加えた。混合物を不活性雰囲気下、100 で 12 時間撹拌し、濾過し、次いで減圧下で濃縮した。分取 HPLC (0.04%  $\text{HCl}$  /  $\text{CH}_3\text{CN}$  /  $\text{H}_2\text{O}$  系) による精製によって、 $\text{HCl}$  塩として化合物 115 (3.6 mg、2.1%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71-7.65 (m, 4H), 6.79 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.46 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  355.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

【0340】

(実施例 116)

化合物 116 の合成

【化 143】



【0341】

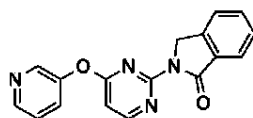
無水 DMSO (2 mL) 中の 10 (123 mg、0.59 mmol)、2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1,1-ジオキソ-1,2-ベンゾイソチアゾール (96 mg、0.48 mmol)、および  $\text{CsF}$  (146 mg、0.96 mmol) の混合物に、炭酸セシウム (314 mg、0.96 mmol) を加えた。生成した混合物を脱気し、不活性雰囲気下、80 で 3 時間撹拌した。完了した時点で、混合物を濾過した。分取 HPLC (0.04%  $\text{HCl}$  /  $\text{CH}_3\text{CN}$  /  $\text{H}_2\text{O}$  系) による精製によって、 $\text{HCl}$  塩として化合物 116 (3.5 mg、1.4%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (Methanol- $\text{d}_4$ , 400 MHz) 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.10-8.07 (q, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.23-7.14 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  371.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

【0342】

(実施例 117)

化合物 117 の合成

【化 144】



【0343】

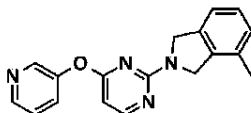
化合物 117 を化合物 116 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) 8.81 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, 1H), 8.57-8.56 (d, 1H), 8.29-8.28 (d, 1H), 8.14-8.13 (d, 1H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.78-7.72 (m, 3H), 7.60-7.58 (m, 1H), 4.98 (s, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  305.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

【 0 3 4 4 】

( 実施例 1 1 8 )

化合物 1 1 8 の合成

【 化 1 4 5 】



【 0 3 4 5 】

化合物 1 1 8 を化合物 1 1 6 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.86 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.43-8.41 (d, 1H), 8.20-8.18 (t, 1H), 7.83-7.81 (t, 1H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.58-6.55 (m, 1H), 4.85-4.80 (d, 2H), 4.54 (s, 1H), 2.25-2.16 (d, 3H); LCMS (ESI): m/z 305.1 (M+H).

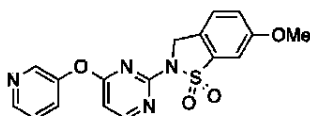
10

【 0 3 4 6 】

( 実施例 1 1 9 )

化合物 1 1 9 の合成

【 化 1 4 6 】



20

【 0 3 4 7 】

化合物 1 1 9 を化合物 1 1 6 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.10-8.07 (q, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.23-7.14 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 371.0 (M+H).

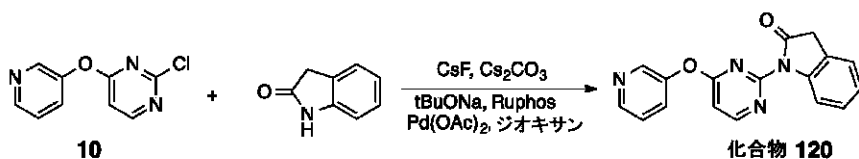
【 0 3 4 8 】

( 実施例 1 2 0 )

化合物 1 2 0 の合成

【 化 1 4 7 】

30



【 0 3 4 9 】

ジオキサン ( 2 mL ) 中の 1 0 ( 1 5 0 mg、0 . 7 2 mmol )、2 - オキシインドール ( 1 2 5 mg、0 . 9 4 mmol )、t B u O N a ( 1 3 9 mg、1 . 4 4 mmol )、R u p h o s ( 6 7 mg、0 . 1 4 4 mmol ) および P d ( O A c ) <sub>2</sub> ( 3 2 mg、0 . 1 4 4 mmol ) の混合物を脱気し、不活性雰囲気下、1 0 0 ° で 1 2 時間攪拌した。完了した時点で、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。分取 H P L C ( 0 . 0 4 % H C l / C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 系 ) による精製によって、黄色の油状物質として化合物 1 2 0 ( 1 mg ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.68 (s, 2H), 8.25 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 3.50 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 305.1 (M+H).

40

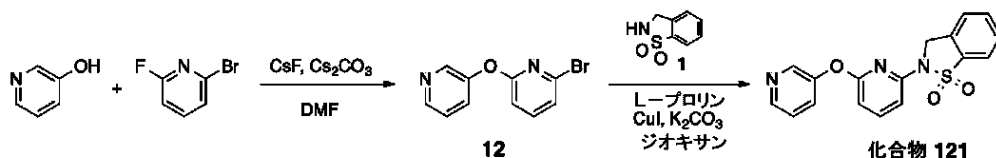
【 0 3 5 0 】

( 実施例 1 2 1 )

化合物 1 2 1 の合成

50

## 【化 1 4 8】



## 【 0 3 5 1】

ステップ 1。

## 【 0 3 5 2】

DMF (5 mL) 中の 2 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン (500 mg、2.84 mmol)、ピリジン - 3 - オール (297 mg、3.13 mmol)、炭酸セシウム (1.85 g、5.68 mmol) および CsF (22 mg、142 mmol) の混合物を 120 で 2 時間撹拌した。完了した時点で、水 (40 mL) を加え、反応混合物を EtOAc (90 mL) で抽出した。有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、12 (700 mg) を得た。

## 【 0 3 5 3】

ステップ 2。

## 【 0 3 5 4】

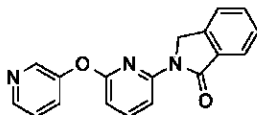
ジオキサン (4 mL) 中の 12 (100 mg、0.40 mmol)、1 (67 mg、0.40 mmol)、炭酸カリウム (55 mg、0.40 mmol)、CuI (3.8 mg、0.019 mmol)、および L - プロリン (2.3 mg、0.019 mmol) の混合物を不活性雰囲気下、110 で 16 時間撹拌した。完了した時点で、水 (40 mL) を加え、反応混合物を EtOAc (90 mL) で抽出した。有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。分取 HPLC (0.075% TFA / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 系) による精製によって、黄色の固体および TFA 塩として化合物 121 (40 mg、29%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.69-8.68 (d, 1H), 8.53-8.52 (d, 1H), 7.99-7.94 (m, 3H), 7.77 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.07-7.05 (d, 1H), 6.83-6.81 (d, 1H), 4.95 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 340.1 (M+H).

## 【 0 3 5 5】

(実施例 122)

化合物 122 の合成

## 【化 1 4 9】



## 【 0 3 5 6】

化合物 122 を化合物 121 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.84 (s, 1H), 8.33-8.31 (d, 1H), 8.04-8.00 (t, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.56-7.54 (d, 2H), 6.94-6.93 (d, 1H), 4.80 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 304.0 (M+H).

## 【 0 3 5 7】

(実施例 123)

化合物 123 の合成

10

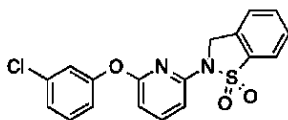
20

30

40

50

## 【化 1 5 0】



## 【 0 3 5 8】

化合物 1 2 3 を化合物 1 2 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 8.20 (s, 1H), 7.90-7.88 (d, 1H), 7.79-7.77 (t, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.38-7.35 (t, 1H), 7.16-7.15 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.15 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 373.0 (M+H).

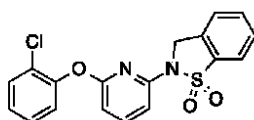
10

## 【 0 3 5 9】

( 実施例 1 2 4 )

化合物 1 2 4 の合成

## 【化 1 5 1】



20

## 【 0 3 6 0】

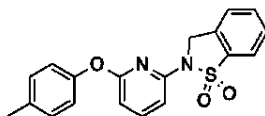
化合物 1 2 4 を化合物 1 2 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.26-8.25 (d, 1H), 8.02-8.00 (d, 1H), 7.83-7.71 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.42-7.38 (d, 1H), 7.13-7.11 (d, 1H), 5.17 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 373.0 (M+H).

## 【 0 3 6 1】

( 実施例 1 2 5 )

化合物 1 2 5 の合成

## 【化 1 5 2】



30

## 【 0 3 6 2】

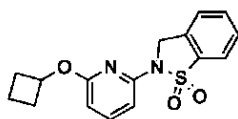
化合物 1 2 5 を化合物 1 2 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.30 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.71-7.69 (m, 3H), 7.45-7.43 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 5.17 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 373.0 (M+H).

## 【 0 3 6 3】

( 実施例 1 2 6 )

化合物 1 2 6 の合成

## 【化 1 5 3】



## 【 0 3 6 4】

化合物 1 2 6 を化合物 1 2 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 7.99-7.98 (d, 1H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.77-7.75 (d, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.76-4.

50



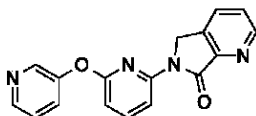
69 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 317.0 (M+H).

【 0 3 6 5 】

( 実施例 1 2 7 )

化合物 1 2 7 の合成

【 化 1 5 4 】



10

【 0 3 6 6 】

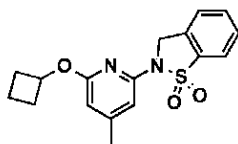
化合物 1 2 7 を化合物 1 2 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 9.06 (bs, 1H), 8.90 (d, J=7.94 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.65 Hz, 1H), 8.75 (d, J=9.26 Hz, 1H), 8.69 (d, J=5.29 Hz, 1H), 8.51 (d, J=2.65 Hz, 1H), 8.36 (dd, J=8.82, 1.76 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 8.27 (dd, J=7.94, 5.73 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.82, 5.29 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=9.04, 2.87 Hz, 1H); LCMS (ESI): m/z 305.0 (M+H).

【 0 3 6 7 】

( 実施例 1 2 8 )

化合物 1 2 8 の合成

【 化 1 5 5 】



20

【 0 3 6 8 】

化合物 1 2 8 を化合物 1 2 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 7.86-7.84 (d, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 331.1 (M+H).

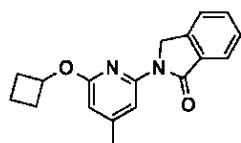
30

【 0 3 6 9 】

( 実施例 1 2 9 )

化合物 1 2 9 の合成

【 化 1 5 6 】



40

【 0 3 7 0 】

化合物 1 2 9 を化合物 1 2 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 8.41-8.39 (d, 1H), 8.02-8.01 (d, 1H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 281.1 (M+H).

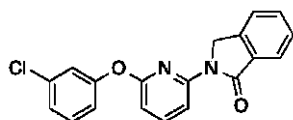
【 0 3 7 1 】

( 実施例 1 3 0 )

50

## 化合物 130 の合成

## 【化 157】



## 【0372】

化合物 130 を化合物 121 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 8.64-8.61 (d, 1H), 8.23-8.22 (d, 1H), 7.88-7.86 (d, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98-6.96 (d, 1H), 5.16 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 337.0 (M+H).

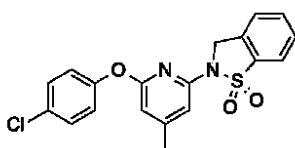
10

## 【0373】

(実施例 131)

## 化合物 131 の合成

## 【化 158】



20

## 【0374】

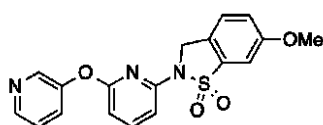
化合物 131 を化合物 121 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 7.86-7.84 (d, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 387.0 (M+H).

## 【0375】

(実施例 132)

## 化合物 132 の合成

## 【化 159】



30

## 【0376】

化合物 132 を化合物 121 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.70 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.85 Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.65 Hz, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 7.98 (dd, J=8.82, 5.29 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=9.04, 2.87 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.41 (d, J=2.65 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.60, 2.43 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.92 (s, 1H); LCMS (ESI): m/z 370.0 (M+H).

40

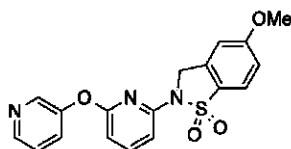
## 【0377】

(実施例 133)

## 化合物 133 の合成

50

## 【化 1 6 0】



## 【 0 3 7 8】

化合物 1 3 3 を化合物 1 2 1 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.45-8.33 (m, 3H), 7.94-7.92 (d, 1H), 7.77-7.74 (dd, 1H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.28-7.22 (dd, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.90 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  370.0 (M+H).

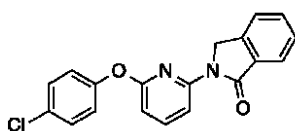
10

## 【 0 3 7 9】

( 実施例 1 3 4 )

化合物 1 3 4 の合成

## 【化 1 6 1】



20

## 【 0 3 8 0】

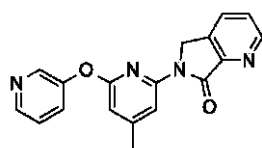
化合物 1 3 4 を化合物 1 2 1 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.59-8.57 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83-7.81 (d, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.56-7.55 (d, 1H), 7.46-7.44 (d, 2H), 7.09-7.07 (d, 2H), 5.10 (s, 1H); LCMS (ESI):  $m/z$  337.0 (M+H).

## 【 0 3 8 1】

( 実施例 1 3 5 )

化合物 1 3 5 の合成

## 【化 1 6 2】



30

## 【 0 3 8 2】

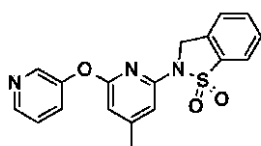
化合物 1 3 5 を化合物 1 2 1 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.91 (s, 1H), 8.78-8.77 (d, 1H), 8.69-8.68 (d, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.13-8.11 (d, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS (ESI):  $m/z$  319.1 (M+H).

## 【 0 3 8 3】

( 実施例 1 3 6 )

化合物 1 3 6 の合成

## 【化 1 6 3】



40

## 【 0 3 8 4】

化合物 1 3 6 を化合物 1 2 1 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

50

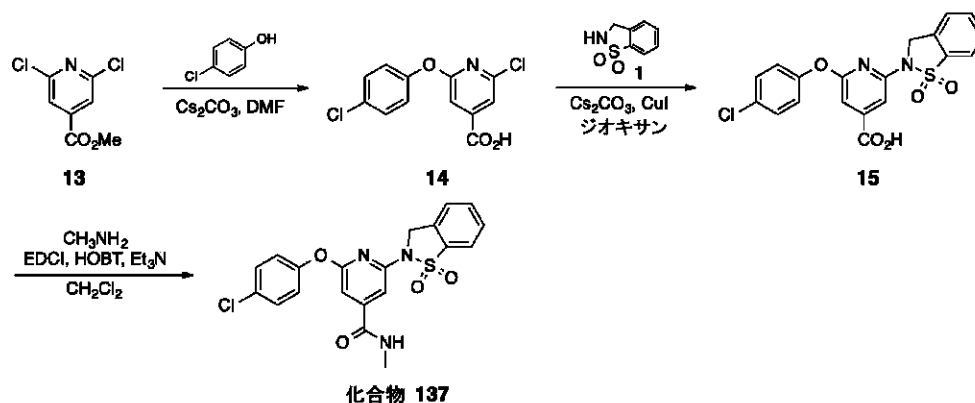
z)) 8.87 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20-8.19 (d, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.41 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 354.0 (M+H).

【0385】

(実施例137)

化合物137の合成

【化164】



10

【0386】

ステップ1。

【0387】

DMF (30 mL) 中の13 (500 mg、2.43 mmol)、4-クロロフェノール (312 mg、2.43 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.58 g、4.85 mmol) および CsF (369 mg、2.43 mmol) の混合物を脱気し、N<sub>2</sub> でパージした (3 ×)。混合物を100 °C で12時間攪拌し、次いで冷却し、水 (100 mL) 中に注ぎ入れた。溶液を酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出し、有機層を飽和したブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、淡黄色の固体として14 (380 mg) を得た。

30

【0388】

ステップ2。

【0389】

ジオキサン (2 mL) 中の14 (200 mg、0.70 mmol)、1 (143 mg、0.84 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (459 mg、1.41 mmol)、CuI (40 mg、0.21 mmol) および 2-(ジメチルアミノ) 酢酸塩酸塩 (30 mg、0.21 mmol) の混合物を脱気し、N<sub>2</sub> でパージした (3 ×)。混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、100 °C で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、2N HCl で pH = 7 に調節し、分離した。水性層を酢酸エチル (2 × 40 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和したブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡黄色の固体として15 (230 mg) を得た。

40

【0390】

ステップ3。

【0391】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) 中の化合物15 (210 mg、0.50 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (41 mg、0.60 mmol)、EDCI (126 mg、0.65 mmol)、HOBT (89 mg、0.65 mmol) および Et<sub>3</sub>N (102 mg、1.01 mmol) の混合物を脱気し、N<sub>2</sub> でパージした (3 ×)。混合物を15 °C で12時間攪拌した。溶液を水 (30 mL) および飽和したブライン (30 mL) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗原料を分取 HPLC により精製して、白色の

50

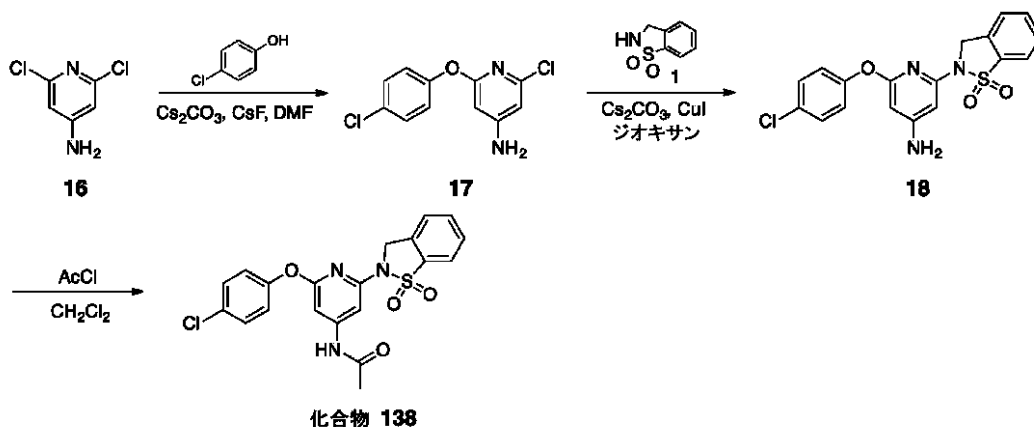
固体として化合物 137 (1045 mg、44%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.81 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.81 (d, 3H); LCMS (ESI): m/z 430.0 (M+H).

【0392】

(実施例 138)

化合物 138 の合成

【化 165】



10

20

【0393】

ステップ 1。

【0394】

DMF (8 mL) 中の化合物 16 (500 mg、3.07 mmol)、4-クロロフェノール (394 mg、3.07 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.00 g、6.14 mmol) および CsF (466 mg、3.07 mmol) の混合物を脱気し、N<sub>2</sub> でバージした (3 ×)。混合物を 100 で 12 時間攪拌し、次いで水 (80 mL) 中に注ぎ入れた。溶液を酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出し、有機層を飽和したブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、暗褐色の油状物質として 17 (650 mg) を得た。

30

【0395】

ステップ 2。

【0396】

ジオキサン (20 mL) 中の化合物 17 (300 mg、1.18 mmol)、1 (240 mg、1.42 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (769 mg、2.36 mmol)、CuI (67 mg、0.35 mmol) および 2 - (ジメチルアミノ) 酢酸塩酸塩 (49 mg、0.354 mmol) の混合物を脱気し、N<sub>2</sub> でバージした (3 ×)。混合物を 100 で 12 時間攪拌し、濾過し、次いで酢酸エチル (50 mL) で希釈した。溶液を飽和したブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、暗褐色の油状物質として 18 を得、これをさらに精製せずに使用した。

40

【0397】

ステップ 3。

【0398】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) 中の 18 (520 mg、1.34 mmol) および Et<sub>3</sub>N (271 mg、2.68 mmol) の溶液に 0 で塩化アセチル (116 mg、1.47 mmol) を滴下添加した。混合物を 15 で 2 時間攪拌し、次いで飽和したブライン (50 mL) でクエンチした。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を分取 HPLC により精製して、白色の固体として化合物 138 を得た (73 mg、12.14%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 10.58 (s, 1H), 8.06-7.

50

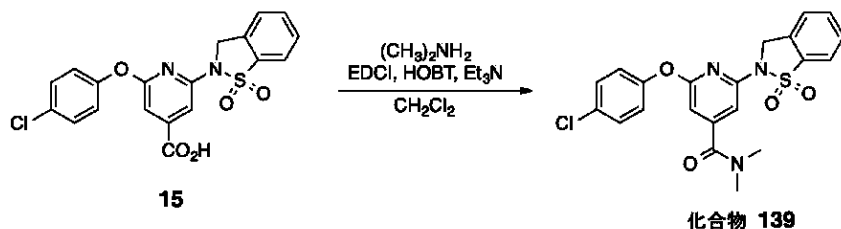
97 (m, 1 H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); LC MS (ESI): m/z 430.0 (M+H).

【0399】

(実施例139)

化合物139の合成

【化166】



10

【0400】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 中の15 (210.00 mg)、ジメチルアミン塩酸塩 (49 mg、0.60 mmol)、EDCI (125 mg、0.65 mmol)、HOBT (88 mg、0.65 μmol) および Et<sub>3</sub>N (102 mg、1.01 mmol) の混合物を脱気し、N<sub>2</sub> でパージした (3 ×)。混合物を15 で12時間攪拌し、次いで水 (30 mL)、飽和したブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を分取HPLCにより精製して、白色の固体として、化合物139 (13 mg、6%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.09 (d, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 445.0 (M+H).

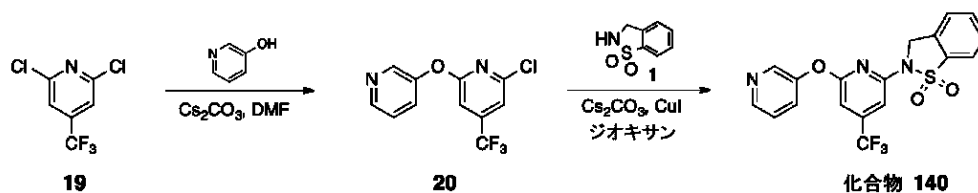
20

【0401】

(実施例140)

化合物140の合成

【化167】



30

【0402】

ステップ1。

【0403】

DMF (2 mL) 中の19 (120 mg、0.56 mmol)、ピリジン-3-オール (53 mg、0.56 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.36 mg、1.11 mmol) および CsF (84 mg、0.56 μmol) の混合物を脱気し、N<sub>2</sub> でパージした (3 ×)。混合物を100 で12時間攪拌し、次いで水 (80 mL) 中に注ぎ入れた。反応混合物を酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出し、有機層を飽和したブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡黄色の油状物質として20 (160 mg) を得た。

40

【0404】

ステップ2。

【0405】

50

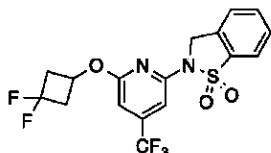
ジオキサン (2 mL) 中の 20 (160 mg、0.58 mmol)、1 (99 mg、0.58 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (380 mg、1.17 mmol)、 $\text{CuI}$  (33 mg、0.17 mmol) および 2 - (ジメチルアミノ) 酢酸塩酸塩 (24 mg、0.17 mmol) の混合物を脱気し、 $\text{N}_2$  でパージした (3 x)。混合物を 100 で 12 時間攪拌し、次いで濾過し、濃縮した。粗物質を分取 HPLC により精製して、白色の固体として化合物 140 (27 mg、10%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8.98 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.10 (s, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  408.0 (M+H).

【0406】

(実施例 141)

化合物 141 の合成

【化 168】



【0407】

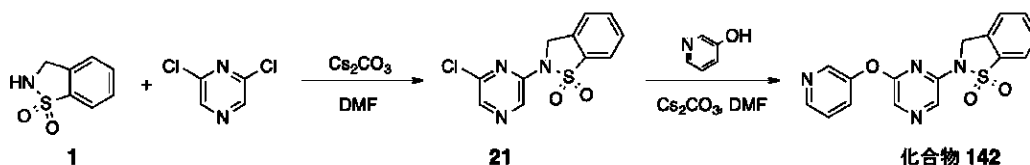
化合物 141 を化合物 140 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400 MHz) 8.05 (d, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 6.99 (d, 2H), 5.22 (br. s., 2H), 5.14 (br. s., 1H), 2.80 (d, 4H); LCMS (ESI):  $m/z$  421.0 (M+H).

【0408】

(実施例 142)

化合物 142 の合成

【化 169】



【0409】

ステップ 1。

【0410】

DMF (5 mL) 中の 2,6-ジクロロピラジン (193 mg、1.30 mmol) および 1 (200 mg、1.18 mmol) の混合物に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (770 mg、2.36 mmol) を加えた。生成した混合物を 100 で 5 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、氷水中に注ぎ入れた。水性相を酢酸エチル (20 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和したブライン (20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) により精製することによって、黄色の固体として 21 (220 mg、60%) を得た。

ステップ。2

【0411】

DMF (3 mL) 中の 21 (220 mg、0.78 mmol) およびピリジン - 3 - オール (74 mg、0.78 mmol) の混合物に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (509 mg、1.56 mmol) を一度に加えた。混合物を 50 で 1 時間攪拌し、25 に冷却し、次いで水 (5 mL) 中に注ぎ入れた。水性相を酢酸エチル (20 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和したブライン (20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧

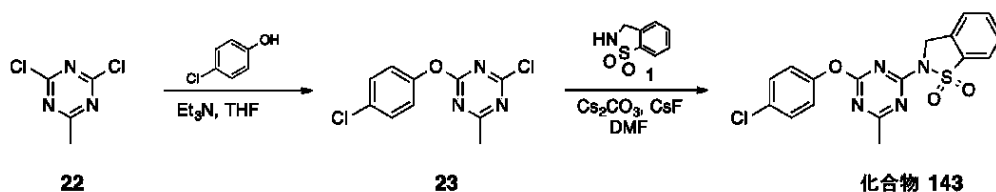
下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、黄色の固体として化合物142 (22 mg、13%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.95 (s, 1H); 8.71-8.70 (d, 1H), 8.40-8.37 (d, 2H), 8.32-8.30 (d, 1H), 8.01-8.00 (d, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 5.25-5.15 (m, 2H); LCMS (ESI+): m/z 341 (M+1).

【0412】

(実施例143)

化合物143の合成

【化170】



10

【0413】

ステップ1。

【0414】

無水THF (15 mL) 中の化合物22 (100 mg、0.61 mmol) および Et<sub>3</sub>N (123 mg、1.22 mmol) の溶液に、0 で4-クロロフェノール (78 mg、0.61 mmol) を加えた。混合物を15 で1時間攪拌し、次いで濃縮して、淡黄色の固体として23 (180 mg) を得た。

20

【0415】

ステップ2。

【0416】

DMF (3 mL) 中の23 (180 mg、0.70 mmol)、1 (60 mg、0.35 mmol)、CsF (107 mg、0.70 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (458 mg、1.41 mmol) の混合物を脱気し、N<sub>2</sub>でパージした (3 ×)。混合物を80 で1時間攪拌し、濾過し、次いで、分取HPLCにより精製して、淡黄色の固体として化合物143 (15 mg、5%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 7.97 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.33 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 356.0 (M+H).

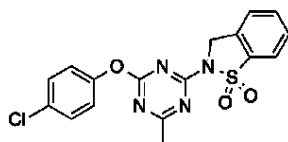
30

【0417】

(実施例144)

化合物144の合成

【化171】



40

【0418】

化合物144を化合物143と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.02 (d, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 5.15 (br. s., 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 389.0 (M+H).

【0419】

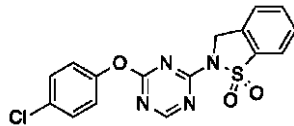
(実施例145)

化合物145の合成

50



## 【化 1 7 2】



## 【0 4 2 0】

化合物 1 4 5 を化合物 1 4 3 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.86 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.88-7.81 (m, 1 H), 7.79-7.67 (m, 2 H), 7.54 (d, 2 H), 7.40 (d, 2 H), 5.17 (br. s., 2 H); LCMS (ESI):  $m/z$  375.0 (M+H).

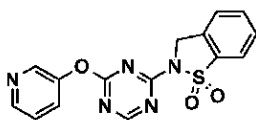
10

## 【0 4 2 1】

(実施例 1 4 6)

化合物 1 4 6 の合成

## 【化 1 7 3】



20

## 【0 4 2 2】

化合物 1 4 6 を化合物 1 4 3 と同様の方式で合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.91 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.88-7.82 (m, 1 H), 7.77-7.68 (m, 3 H), 5.18 (s, 2 H); LCMS (ESI):  $m/z$  342.0 (M+H).

## 【0 4 2 3】

生物学的実施例

(実施例 1 4 7)

GPR120 - アレスチン動員アッセイ

## 【0 4 2 4】

この *in vitro* アッセイは、異種発現したヒト GPR120 への - アレスチン動員を介して細胞内シグナル伝達を活性化する化合物の能力を試験する。この機能的細胞アッセイは、機能的リポーター (DiscoverX PathHunter (登録商標) - アレスチンアッセイプラットフォーム) としての - ガラクトシダーゼ (- gal) による酵素断片相補性を利用する。ヒト GPR120 受容体 (GenBank 受託番号 NM\_181745) は、小さな酵素断片 ProLink (商標) とインフレイムで融合し、CHO-K1 細胞内で - アレスチン 2 の融合タンパク質、および - gal のより大きな、N 末端欠失変異体と共発現する。GPR120 アゴニストによる活性化は、- アレスチンの ProLink タグ付き GPCR への結合を刺激し、2 つの酵素断片を相補させ、活性のある - gal 酵素の形成をもたらす。この相互作用は、化学発光性 PathHunter (登録商標) 検出試薬を使用して測定することができる酵素活性の増加をもたらす。

30

40

## 【0 4 2 5】

アッセイの 1 日前、総量 20  $\mu\text{l}$  の成長培地内で、白色壁の 384 ウェルマイクロプレートに細胞を播種し、37 / 5%  $\text{CO}_2$  で終夜インキュベートした。アッセイ当日、成長培地を取り除き、20  $\mu\text{l}$  のアッセイ緩衝液 (HBSS + 10 mM HEPES + 0.1% 加熱不活性 BSA) を各ウェルに加えた。

## 【0 4 2 6】

試験化合物を 10 mM の濃度で 100% DMSO に溶解して、ストック溶液を得た。ストック溶液からアッセイ緩衝液へと段階希釈を実施して、試験する濃度より 5 倍高い中間濃

50

度を得た。5 μl の 5 × 化合物溶液を細胞に加え、アッセイプレートに 37 °C で 90 分間インキュベートした。アッセイで試験した化合物の最終濃度は 1.5 nM ~ 100 μM の範囲であった。インキュベーション後、12.5 μl の PathHunter (登録商標) 検出試薬を各ウェルに加え、プレートを室温で 60 分間インキュベートした。EnVision プレートリーダー (PerkinElmer) を使用して化学発光を読み、生データを相対発光単位 (RLU) として表現した。

【0427】

アゴニスト効力 (EC<sub>50</sub> 値) を決定するため、可変のヒル勾配 (Hill Slope) を有する 4 - パラメーターモデルを使用して、GraphPad Prism ソフトウェアパッケージで、生データ (RLU) の非線形の最小二乗法曲線フィットを実施した：

10

$$Y = \text{最低値} + \frac{\text{最高値} - \text{最低値}}{1 + 10^{((\log EC_{50} - x) * \text{ヒル勾配})}}$$

【0428】

このアッセイの式 I の化合物に対する pEC<sub>50</sub> 値 (曲線フィットからの pEC<sub>50</sub> = -log (EC<sub>50</sub>))、-Arr pEC<sub>50</sub> が以下の表 1 に報告されている。あるいは、単一濃度でのパーセント活性化が報告されている。

【0429】

20

(実施例 148)

ヒト GPR120 カルシウム放出アッセイ

【0430】

この in vitro アッセイは、イノシトール 1, 4, 5 - トリホスフェートの生成および細胞内カルシウムの動員をもたらす、G タンパク質共役を介した異種発現されたヒト GPR120 を活性化する化合物の能力を試験する。この機能的細胞アッセイは細胞内 Ca<sup>2+</sup> 放出後のミトコンドリアのエクオリンの発光に基づく。エクオリンはクラゲ Aequorea victoria から単離した発光タンパク質である。活性タンパク質はアポエクオリンおよびそのコファクターセレンテラジンからの分子酸素の存在下で形成される。活性タンパク質への Ca<sup>2+</sup> の結合は構造変化を誘発し、セレンテラジンの酸化およびその後の青色発光をもたらす。

30

【0431】

ヒト GPR120 受容体 (GenBank 受託番号 AAI01176) の短い変異体は、G16 およびミトコンドリアのアポエクオリンを共発現する CHO-K1 細胞系に安定的に発現した。

【0432】

細胞を抗生剤なしの培地で中期対数期まで成長させ、PBS/EDTA で分離し、遠心分離し、10<sup>6</sup> 個の細胞/mL の濃度で、アッセイ緩衝液 (15 mM HEPES pH 7.0 および 0.1 % プロテアーゼフリー BSA を有する DMEM - F12 媒体) に再懸濁させた。細胞を 5 μM セレンテラジン h と共に室温で少なくとも 4 時間インキュベートした。

40

【0433】

試験化合物を 20 mM の濃度で 100 % DMSO に溶解して、ストック溶液を得た。100 % DMSO 中のストック溶液から段階希釈を実施して、試験する濃度より 200 倍高い中間濃度を得た。各試料をアッセイ緩衝液中で 100 倍希釈した。50 μl のこれらの化合物溶液を 96 ウェルアッセイプレートの各ウェルに分配した。アッセイで試験した化合物の最終濃度は 5 nM ~ 100 μM の範囲であった。リノレン酸を基準化合物として使用した。各試験を二連で実施した。

【0434】

アッセイを開始するために、50 μl の細胞懸濁液をアッセイプレートの各ウェルに加えた。Hamamatsu Functional Drug Screening Sys

50

tem 6000 (FDSS 6000) を使用して生成した発光を記録し、生データを相対発光単位 (RLU) として表現した。

【0435】

アゴニスト効力 (EC<sub>50</sub> 値) を決定するため、可変のヒル勾配 (Hill Slope) を有する 4 パラメーターモデルを使用して、GraphPad Prism ソフトウェアパッケージにおいて生データ (RLU) の非線形の最小二乗法曲線フィットを実施した：

【化 175】

$$Y = \text{最低値} + \frac{\text{最高値} - \text{最低値}}{1 + 10^{((\log EC_{50} - x) \times \text{ヒル勾配})}}$$

10

【0436】

このアッセイの式 I の代表的な化合物に対する pEC<sub>50</sub> 値 (曲線フィットからの pEC<sub>50</sub> = -log (EC<sub>50</sub>))、Ca<sup>2+</sup> pEC<sub>50</sub> が以下の表 1 に報告されている。

【0437】

20

30

40

50

## 【表 1 - 1】

表1. in vitroアッセイにおける式Iの化合物の活性。

表1

化合物番号	$\beta$ -Arr pEC50	Ca2+ pEC50
1	5.1	5.1
2	18% @ 10uM	
3	< 4.5	
4	< 4.5	
5	< 5.0	
6	< 5.0	
7	4.9	
8	4.9	
9	< 4.5	
10	< 4.5	
11	< 5.0	
12	< 4.5	
13	9% @ 10uM	
14	8% @ 10uM	
15	3% @ 10uM	
16	5.2	5.9
17	4% @ 10uM	
18	<5	
19	5.3	6.1
20	5.2	5.4
21	<5.1	6.3
22	5.8	< 4.0
23	5.5	
24	1% @ 10uM	
25	16% @ 10uM	
26	4.9	
27	9% @ 10uM	
28	4.9	
29	4.8	
30	17% @ 10uM	
31	11% @ 10uM	
32	4.6	
33	5.1	<4
34	5.8	6.7
35	5.8	< 4.0
36	6.2	5.1
37	6	6.7
38	4.8	
39	< 5.0	
40	< 5.0	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

41	5.6	6.1
42	6	6.5
43	< 4.5	
44	< 5.0	5.8
45	5.8	< 4.0
46	5.3	
47	5.2	
48	< 5.0	
49	5.6	
50	5.3	5.2
51	5	6
52	4.9	
53	< 5.0	
54	< 5.0	
55	< 5.0	
56	< 5.0	6.1
57	6	
58	5.6	6.2
59	5.2	4.9
60	5.8	6.3
61	< 4.5	< 4.0
62	< 5.0	
63	6.3	< 4.0
64	< 5.0	
65	< 5.0	
66	< 5.0	
67	< 5.0	5.2
68	5.6	
69	5.4	
70	4.8	
71	1% @ 10uM	
72	< 5.0	< 4.0
73	< 5.0	
74	< 4.5	
75	< 4.5	
76	< 4.5	
77	5.6	6
78	5.8	5.4
79	5.8	6.3
80	6.3	5.6
81	5.2	
82	5.6	5.9
83	5.6	6.1
84	< 5.0	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

85	< 4.5	
86	6.6	6.4
87	6.1	5.8
88	< 5.0	
89	5.6	4.7
90	4.9	
91	5.4	
92	5.5	
93	5.1	6.2
94	< 5.0	
95	6.4	
96	6	< 5.0
97	6.2	6
98	6.1	5.6
99	6.3	6.8
100	6.8	
101	6.4	< 7.0
102	6.1	
103	5.7	
104	5.4	
105	5.6	
106	6	6.7
107	6.1	
108	< 4.5	
109	< 4.5	
110	< 4.5	
111	< 5.0	
112	< 4.5	
113	4.9	
114	4.9	4.8
115	5.2	
116	4.4	
117	< 5	
118	6	
119	4.5	
120	< 4.5	
121	5.8	6.7
122	< 5	6.3
123	< 4.5	< 4.0
124	< 4.5	
125	< 4.5	< 5.0
126	< 4.5	
127	< 4.5	
128	7.4	7.1

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

129	< 4.5	
130	< 4.5	
131	6.8	6.5
132	< 4.5	
133	< 4.5	
134	5	
135	< 5.0	
136	6.2	
137	5.6	
138	5.5	
139	< 5.0	
140	6	
141	5.2	
142	4.4	5.9
143	< 4.5	
144	5.7	
145	5.1	
146	4.8	

10

20

## 【0438】

上記の結果は、上記実施例に例示され、式1で一般的に定義されているような本発明の化合物が、T2Dの処置に適用される強力なGRP120アゴニストであることを示している。上記の詳細な記載に開示されているように、これらの化合物は、任意の投与経路を介して、様々な頻度で投与することができ、好ましい一実施形態では、これらは、経口的に摂取される錠剤またはカプセル剤の形態で、その状態の処置および制御のためにT2D患者に1日1回投与される。

## 【0439】

(実施例149)

GRP120 C57BL/6Jマウス経口ブドウ糖負荷試験

30

## 【0440】

特定の化合物を用いて経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を実施することによって、グルコース変動に対するこれらの急性作用を決定した。

## 【0441】

8~10週の週齢であり、定期的な固形飼料の食事を続けた雄のC57BL/6Jマウスを研究に使用した。1つの処置群当たり10匹のマウスを使用し、研究当日に秤量した個々のマウスは24~30グラムの範囲であり、各処置群に対する平均体重は27.2~27.3グラムであった。

## 【0442】

試験品は、混合および超音波処理により、10mg/mLの濃度で、投薬ビヒクル(水中の0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび2%Tween-20)中懸濁剤として調製した。

40

## 【0443】

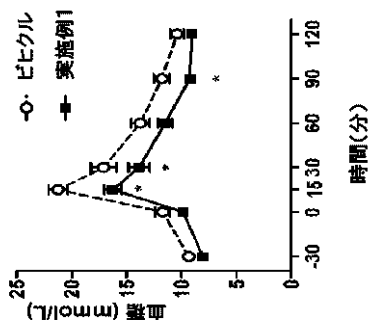
マウスは、ビヒクルまたは試験品100mg/kg(10mL/kg)の強制経口投与による投薬の6時間前に絶食させた。試験品の投薬の30分後、グルコース3g/kgを投薬した(PO)。動物は、尾の切れ目から出血させて、グルコースチャレンジ前30分の時点での基本グルコースレベルを決定し、グルコースチャレンジ後0、15、30、60、90および120分の時点で再度決定した。Johnson & Johnson One Touch血糖計を使用して、すべての血液試料のグルコースレベルを決定した。

50

## 【 0 4 4 4 】

グルコース値を E x c e l シートに入力し、平均値 ± 平均の標準誤差を G r a p h P a d P r i s m においてグラフ化した。時間経過研究のために二元 R M A N O V A を実施することによって、群間の差異の有意性を分析した。0 . 0 5 未満の P 値は統計学的に有意と考えられた。

## 【 化 1 7 6 】



10

## 【 0 4 4 5 】

## ( 実施例 1 5 0 )

L P S 刺激されたヒト末梢血単核細胞における抗炎症活性

20

## 【 0 4 4 6 】

リポ多糖 ( L P S ) で刺激された場合、 T N F を合成および分泌するヒト末梢血単核細胞 ( h P B M C ) を使用することによって、 T N F の生成を阻害する本発明の化合物の能力を評価した。

## 【 0 4 4 7 】

Key B i o l o g i c s により収集され、ここから購入した単核細胞パックを h P B M C の調製に使用した。簡単に説明すると、細胞生成物をアフエレーシスバッグ ( phoresis bag ) から滅菌的に取り出し、予め温めた F i c o l l ( H i s t o p a q u e 1 0 7 7 ) 上に慎重に層状化し、プレーキオフで、室温で 1 5 分間、1 , 8 0 0 × g で遠心分離した。遠心分離後、界面を取り出し、滅菌のダルベッコリン酸緩衝食塩水 ( D P B S ) に加えた。次いで、室温で 1 0 分間、3 0 0 × g で細胞をペレット化した。細胞を新鮮な D P B S に再懸濁させ、次いで、血小板の混入を最小化するため再びペレット化した。その後のペレットを D P B S に再懸濁させ、細胞を計数した。細胞を再びペレット化し、次いで、D M E M / 3 0 % F B S / 1 0 % D M S O 中、1 m l 当たり 1 × 1 0 <sup>8</sup> 個の細胞を用いて凍結保存した。すべての h P B M C 調製物に対して、全プロセスにわたり個々のドナーを分離したままにした。アッセイのために、h P B M C を平底 9 6 ウェルプレートに、8 0 μ l アッセイ媒体 ( D M E M 、 0 . 1 % F B S 、 1 % ペニシリン / ストレプトマイシン ) 中、5 0 0 , 0 0 0 個の細胞 / ウェルを用いて播種し、化合物の添加前の 1 時間にわたり、3 7 のインキュベーター内で回復させた。

30

## 【 0 4 4 8 】

1 0 0 % D M S O を用いて、化合物を粉末から 2 0 m M ストックとして可溶化し、次いでアッセイ媒体へと連続希釈することによって、1 0 × ストックを調製して、アッセイにおいて 5 つの濃度 ( 1 0 0 μ M 、 3 0 μ M 、 1 0 μ M 、 3 μ M および 1 μ M ) を達成した。h P B M C ( 最終アッセイ体積 1 0 0 μ l 中 1 0 μ l ) を含有するプレートにすべての化合物希釈物を加え、3 7 で 1 時間インキュベートした後、刺激剤を加えた。対照ウェルには 1 0 μ l のピヒクル ( 5 % D M S O を含有する培地 ) を与えた。

40

## 【 0 4 4 9 】

L P S チャレンジでは、リポ多糖 ( L P S ) の 1 m g / m l ストック溶液をアッセイ媒体 ( 1 0 μ l の L P S + 1 0 m l 培地 ) へと 1 0 0 0 倍希釈した。「未刺激の」対照ウェルを除いて、すべてのウェルに 1 0 μ l の L P S を与えた。「未刺激の」対照ウェルには、

50

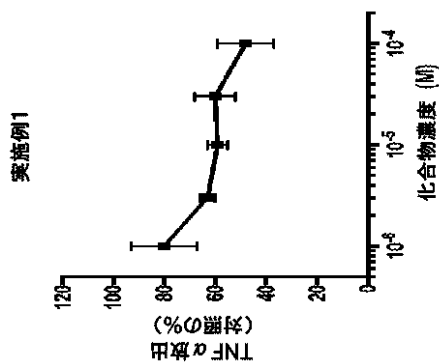


10  $\mu$ l の培地を与えた。プレートを 37 で 4 時間インキュベートした。4 時間後、プレートを 1, 200 rpm で 5 分間遠心分離し、培養培地の上清を新鮮な 96 プレートに収集した。

#### 【0450】

Meso Scale Diagnostics の電気化学発光免疫測定法システムを使用して、イムノアッセイにより培養物上清中の TNF レベルを決定した。Meso Scale V-plex 96 ウェルプレート (Meso Scale Diagnostics, Rockville, MD) を、製造業者により (終夜のインキュベーションプロトコル) 指示される通り、TNF の検出のために使用した。試料を 100 倍希釈した。検量線に対して補間し、次いで 100 をかけて、「pg/ml」値に到達することにより TNF 濃度を決定した。ピヒクル処理した LPS 刺激細胞の % として TNF 放出を報告した。

#### 【化177】



#### 【0451】

特定の実施形態が例示および記載されている一方で、添付の特許請求の範囲に定義されているような、より広範なその態様において、本発明から逸脱することなく、当技術分野の通常のスキルに従い、その中で変更および改変がなされ得ることを理解されたい。

#### 【0452】

参照

1. 糖尿病のデータ: World Health Organization, Fact Sheet No. 312 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>)
2. Hirasawa et al. Nat. Med. 2005, 11:90-94.
3. Oh et al. Cell 2010, 142:687-698.
4. Ichimura et al. Nature 2012, 483:350-354.
5. Cornall et al. Drug Disc. Today 2014, 19:670-679.
- 5a. Nobili et al. PLoS one 2014, 9: e88005.
- 6a. Wellhauser et al. J Neuroinflamm 2014, 11: 60.
- 7a. Dragano et al. J Neuroinflamm 2017, 17:91.
- 8a. Heneka et al. Nature 2013, 493: 674.
- 9a. Yan et al. Immunity 2013, 38: 1154.
- 10a. Tan et al. Cell Death Dis 2014, 5: e1382.
- 11a. Kaushal et al. Cell Death Differentiation 2015, 22: 1676.
6. Suzuki et al. J. Med. Chem. 2008, 51:7640-7644.
7. Hara et al. Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol. 2009, 380:247-255.
8. Shimpukade et al. J. Med. Chem. 2012, 55:4511-4515.
9. Hudson et al. Mol Pharmacol. 2013, 84:710-725.
10. Oh et al. Nat. Med. 2014, 20:942-947.
11. Sparks et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014, 24:3100-3103.
12. Tanaka et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2008, 377

:523-527.

13. Lu et al. Am. J. Gastrointest. Liver Physiol. 2012, 303:G367-G376.
14. Suckow et al. J. Bio. Chem. 2014, 289: 15751-15763.
15. US 20080167378
16. WO 2008066131
17. WO 2008103501
18. WO 2008139987
19. WO 2009147990
20. US 20100130559
21. WO 2010048207
22. WO 2010080537
23. WO 2011159297
24. US 20110313003
25. WO2013139341
26. WO 2014069963
27. US 20140275172
28. US 20140275179
29. WO 20140275182
30. WO 2014059232
31. WO 2014159794
32. US 20140275173
33. WO 2010104195

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	417/04 (2006.01)	C 0 7 D	417/04	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 H
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/53 (2006.01)	A 6 1 K	31/497	
		A 6 1 K	31/53	

弁護士 山本 健策

## (72)発明者 ライムンド, ブライアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 7, サンフランシスコ, マリボーサ ストリート 1 5 0 1, スイート 4 2 6, ニュメレイト, インコーポレイテッド 気付

## (72)発明者 コルタン, エレナ エス.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 7, サンフランシスコ, マリボーサ ストリート 1 5 0 1, スイート 4 2 6, ニュメレイト, インコーポレイテッド 気付

## (72)発明者 グリフィン, ジョン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 7, サンフランシスコ, マリボーサ ストリート 1 5 0 1, スイート 4 2 6, ニュメレイト, インコーポレイテッド 気付

## (72)発明者 ステインジェランド, エリック

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 7, サンフランシスコ, マリボーサ ストリート 1 5 0 1, スイート 4 2 6, ニュメレイト, インコーポレイテッド 気付

審査官 前田 憲彦

## (56)参考文献 特開 2 0 1 6 - 1 4 1 6 1 8 ( J P , A )

特表 2 0 1 4 - 5 3 3 7 3 6 ( J P , A )

特表 2 0 1 0 - 5 1 9 2 5 8 ( J P , A )

国際公開第 2 0 0 9 / 1 4 7 9 9 0 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 0 8 / 0 6 6 1 3 1 ( W O , A 1 )

Archiv der Pharmazie, 2016年, 349(3), P.175-185, (2016年1月13日)

REGISTRY(STN)[online], 2011.10.07 ~ 2016.06.20[検索日2021.03.01], CAS登録番号1935

530-23-6, 1440520-62-6, 1334634-35-3

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0

C 0 7 D 4 1 7 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C 0 7 D 4 7 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )