

(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

C 0 7 D 401/04 (2006.01)	F I	C 0 7 D 401/04
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

C S P

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

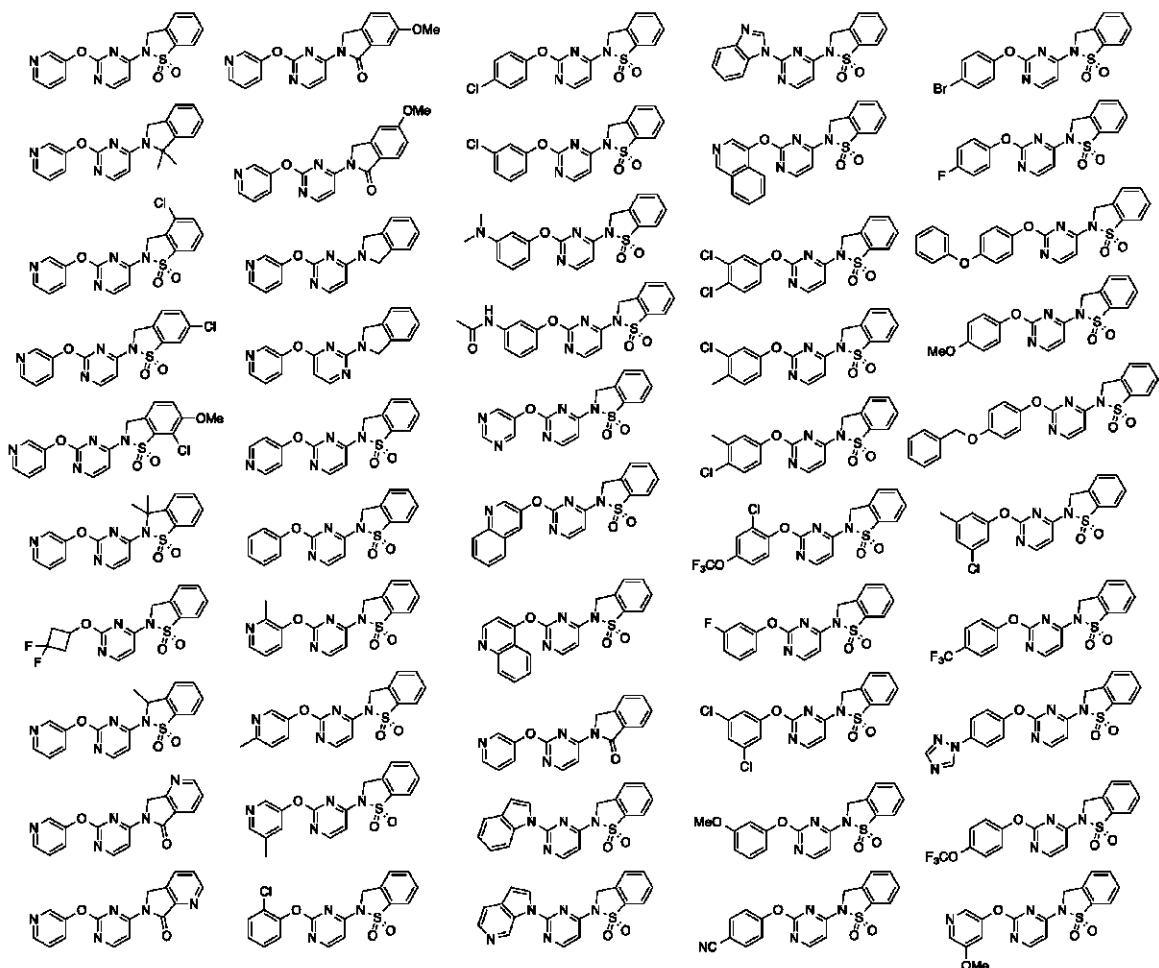
最終頁に続く

(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

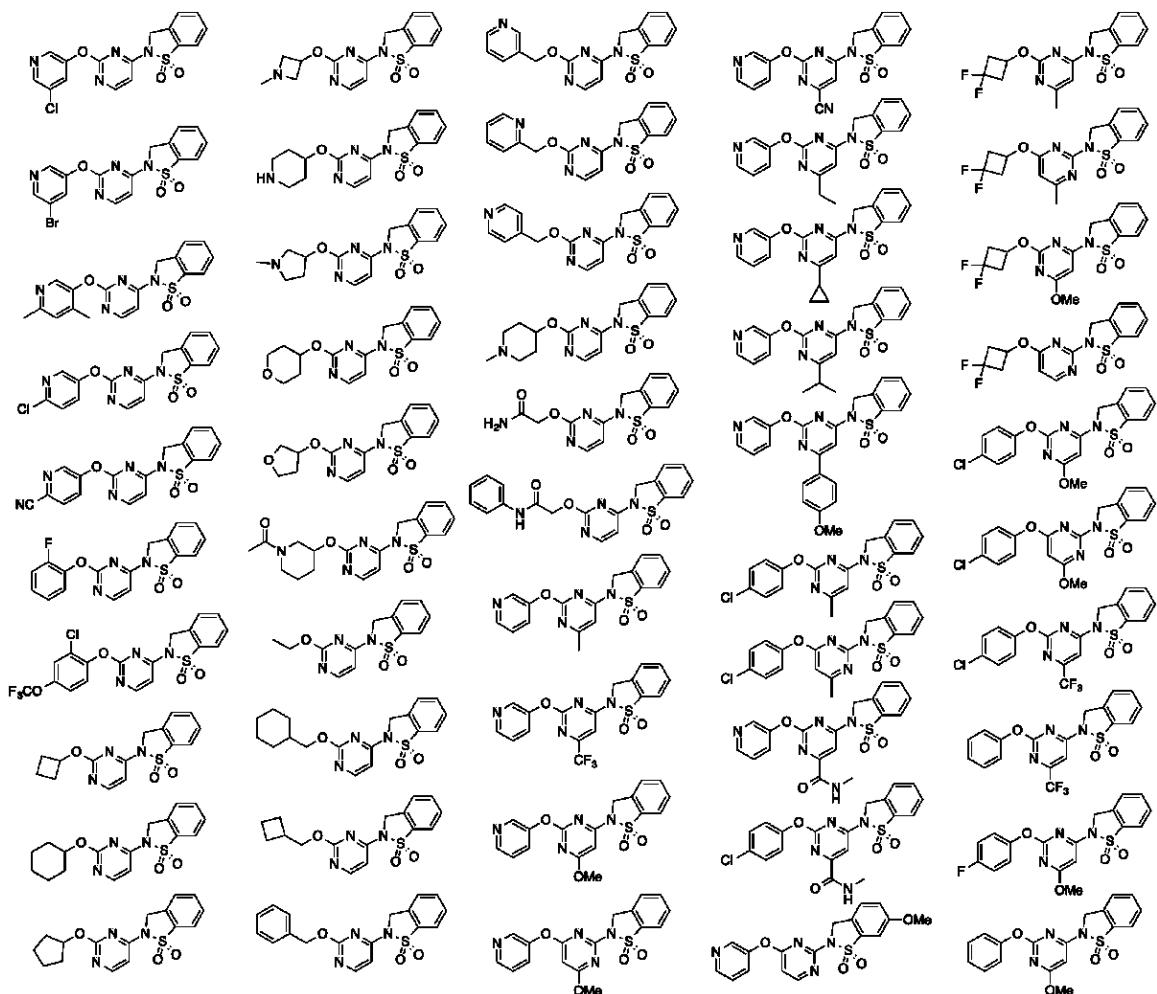
20

30

40

50

【化 1 8 1】



10

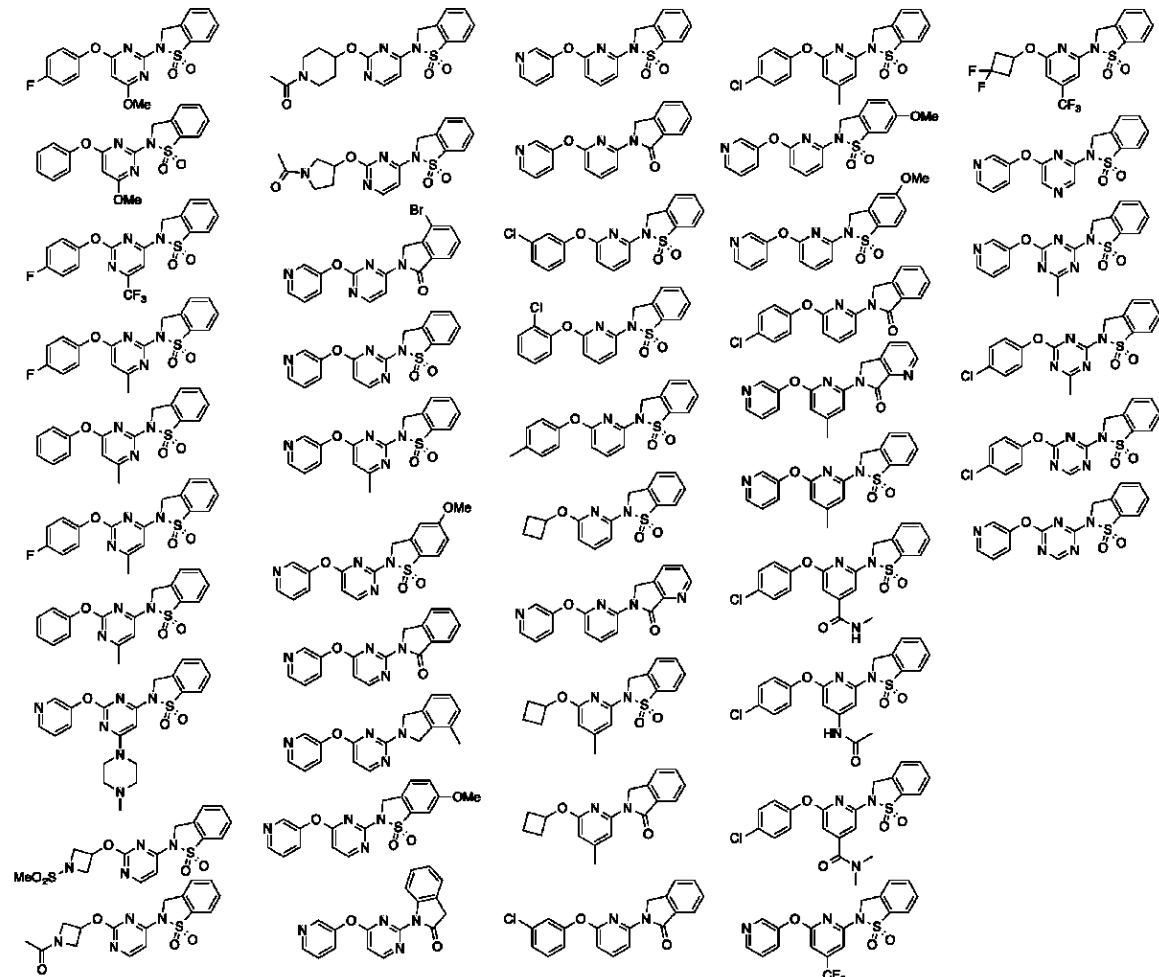
20

30

40

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、または前述のそれぞれの薬学的に許容される溶媒和物。

## 【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。

## 【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】

10

20

30

30

40

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、またはそれらのその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、またはそれらのその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】**

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。

20

**【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】**

発明の背景

2型糖尿病（T 2 D）は、身体が产生するインスリンの身体の非効率的使用から生じる慢性疾患である。T 2 D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ので、T 2 Dの発症率もまた急速に増加している。世界保健機関（W H O）は世界中で3億人を超える人々がT 2 Dに罹り、1年あたり100万件を超える死亡がT 2 D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W H Oはさらに予想している。T 2 D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、T 2 D病理の複数の側面の処置に

40

50

に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、ひいてはこれが膵ベータ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 - α 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 )

**【 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 ) 。

**【 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 ベータ ( I L - 1 ベータ ) 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 依存性ピロトーシスを誘発する ( 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。

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。

10

20

30

40

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GPR120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。

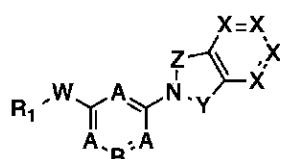
【0009】

化合物、それを含む組成物、およびGPR120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>、または-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、または-C(H(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>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-（シクロプロパノ）、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、OC<sub>2</sub>H<sub>5</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

10

20

30

40

50

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。

#### 【 0 0 1 1 】

式 I の化合物は、 G L P - 1 、 G I P 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、 T 2 D 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、 G P R 1 2 0 をアゴナイズするための方法であって、 G P R 1 2 0 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

#### 【 0 0 1 2 】

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、 G P R 1 2 0 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。

#### 【 0 0 1 3 】

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、 G P R 1 2 0 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

#### 【 0 0 1 4 】

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、 G P R 1 2 0 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

#### 【 0 0 1 5 】

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、 G P R 1 2 0 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。

#### 【 0 0 1 6 】

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、 G P R 1 2 0 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

#### 【 0 0 1 7 】

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、 G P R 1 2 0 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】

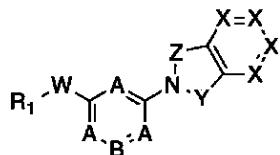
別の態様では、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症または多系統萎縮症、またはそれぞれのその1つもしくは複数の症状を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書に提供される組成物を患者に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

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】



式I

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、OC<sub>2</sub>H<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

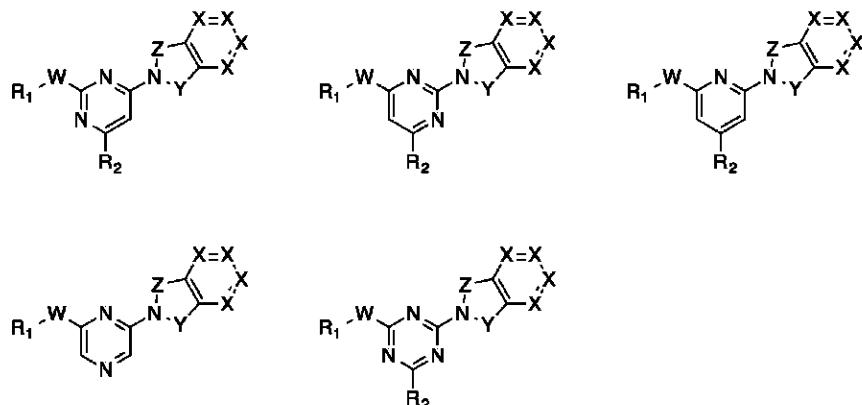
20

30

40

50

【化179】



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、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>、- 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>) -、  
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 - 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

10

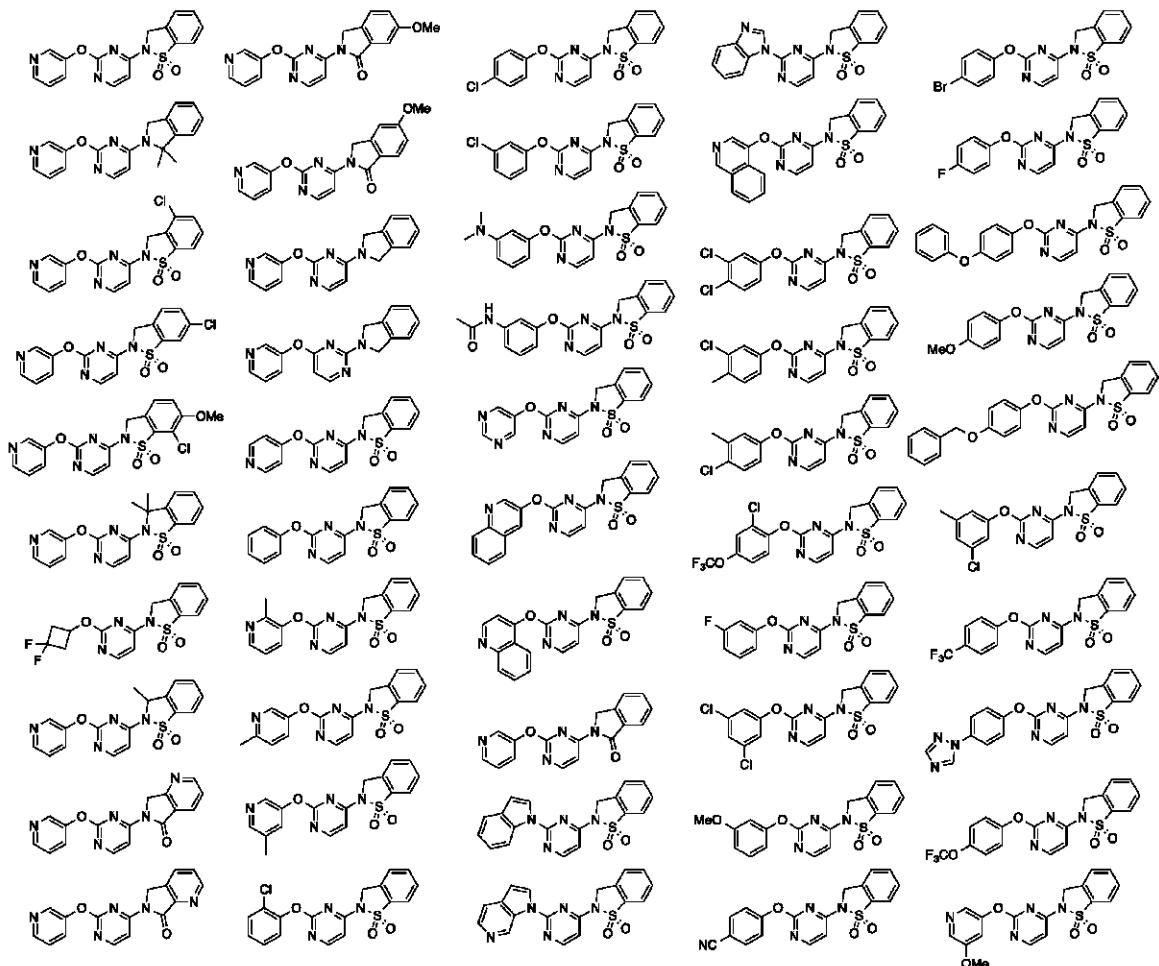
20

30

40

50

【化 18 0】



10

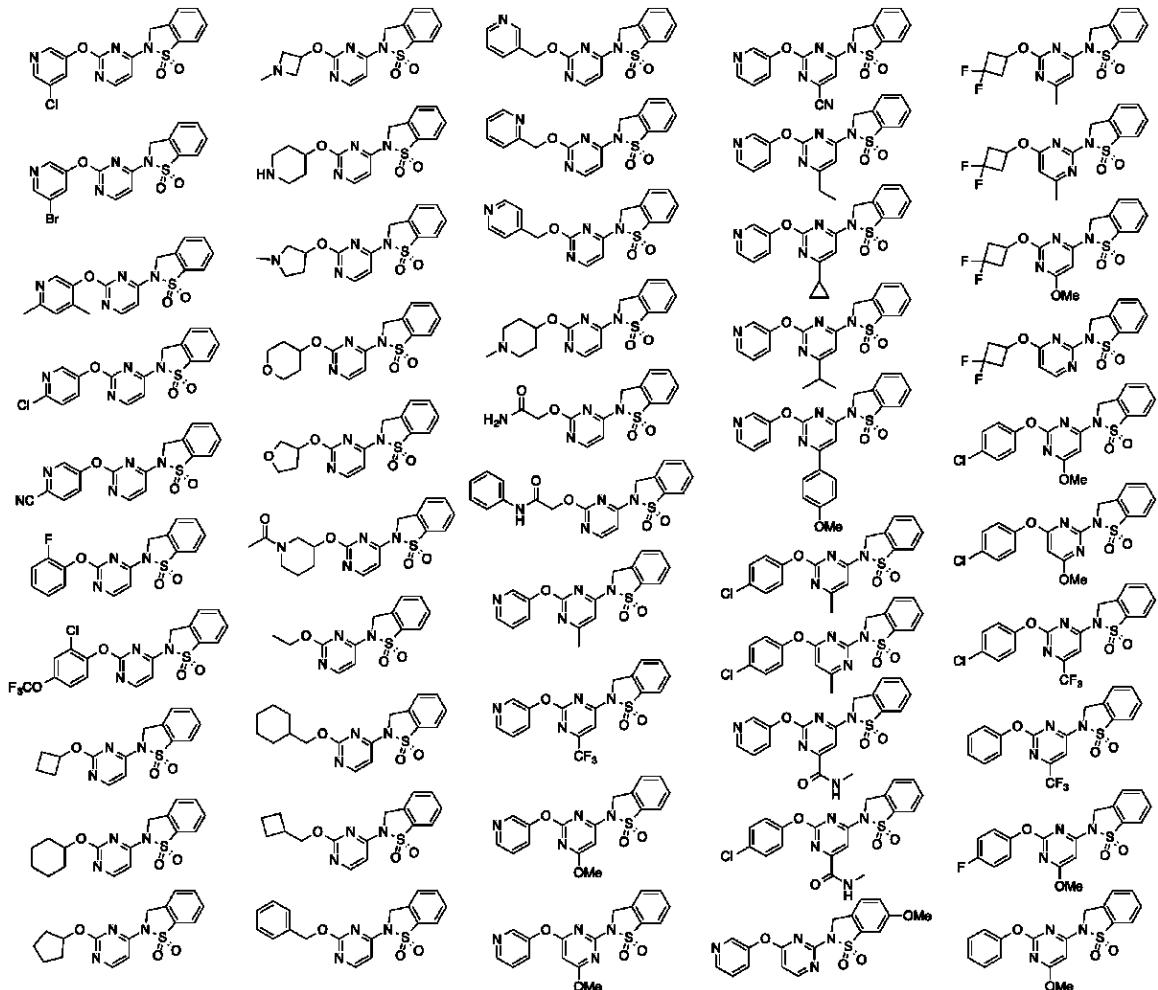
20

30

40

50

【化 181】



10

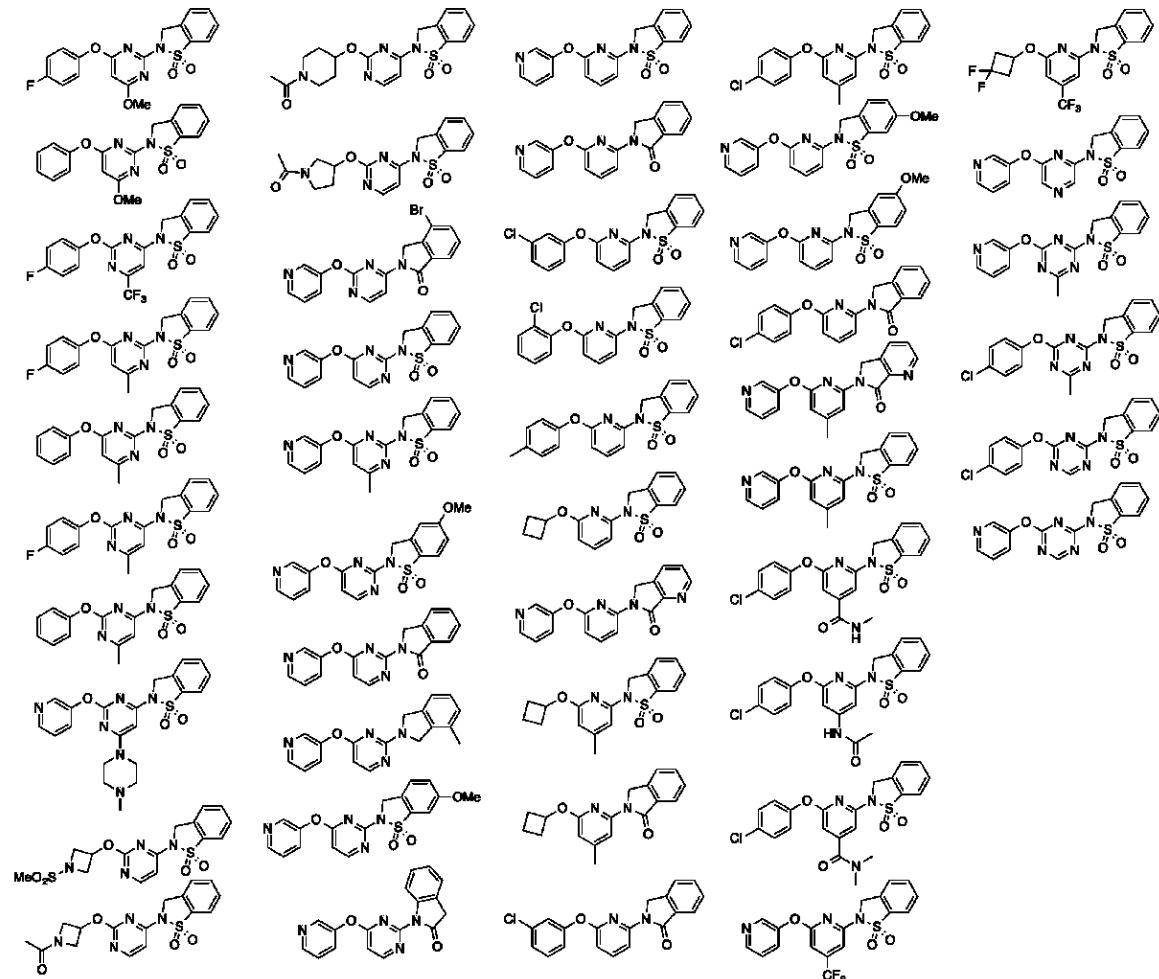
20

30

40

50

## 【化 18 2】



10

20

30

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、またはそれらのその薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ、または前述のそれら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 をアゴナイズするための方法であって、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ための方法であって、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。

40

50

(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 )

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。

20

(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いてもよく、またそれが結合している窒素原子と一緒にになって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<sub>m</sub>～C<sub>n</sub>)、C<sub>m</sub>～C<sub>n</sub>、またはC<sub>m</sub>～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<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>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。10

#### 【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<sub>a</sub>R<sub>b</sub>(式中、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>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。20

#### 【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。「～から本質的になる」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、シクロヘキシリル、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。30

#### 【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、ブテリジニル、ブリニル、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、ピリトイミダゾリル、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。

#### 【0038】

「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。

#### 【0039】

「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酸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、テオプロミン、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塩基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、スペリン酸、フマル酸、マンデル酸、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ロ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。

#### 【0040】

「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、および靈長類が挙げられる。10

#### 【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；ヒドロキシリル基、アルコキシ基、アリールオキシ、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<sub>2</sub>、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、オキソ、アシル、アミド、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、カルボキシリル、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、カルボキシリ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になって、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。20

#### 【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<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>（式中、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>は上で定義されたような「アミノ」基である）を指す。40

#### 【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、GPR50

R 120 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。

**【0047】**

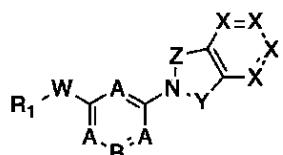
病理学的状態または疾患の 1 種または複数の症状（およびこの句の文法的同等物）の「減少」または「阻害」は、症状（複数可）の重症度もしくは頻度の低減、または症状（複数可）の排除を指す。

**【0048】**

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>)<sub>2</sub>- であり、Z は -CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<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-アシリル、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）。

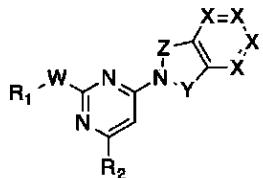
20

**【0049】**

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】**

30



**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>)<sub>2</sub>- であり、Z は -CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<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

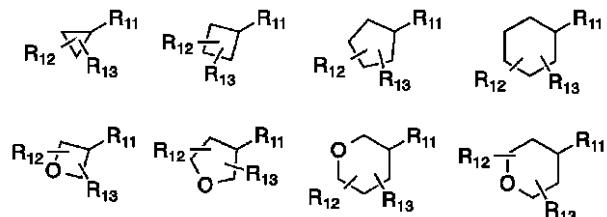
キル基、任意選択で置換されている3～7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基であり、R<sub>2</sub>は、H、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NHAc、任意選択で置換されているアルキル基、任意選択で置換されているアミド基、任意選択で置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基、または任意選択で置換されているアリールもしくはヘテロアリール基である)

などである。

#### 【0050】

式II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4】



10

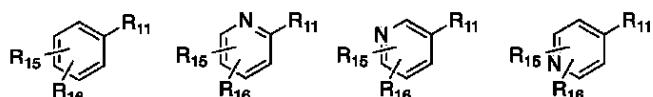
20

#### 【0051】

式II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、NHCOR<sub>14</sub>、またはN(CH<sub>3</sub>)COR<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5】

30

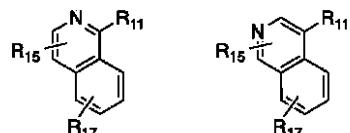


#### 【0052】

式II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。

40

#### 【化6】



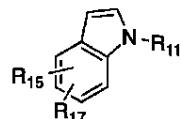
#### 【0053】

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<sub>1</sub>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<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、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNである。

【化7】

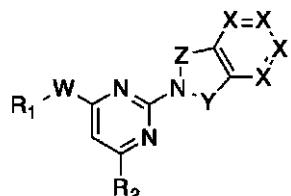


10

【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<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、OC<sub>2</sub>H<sub>5</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)

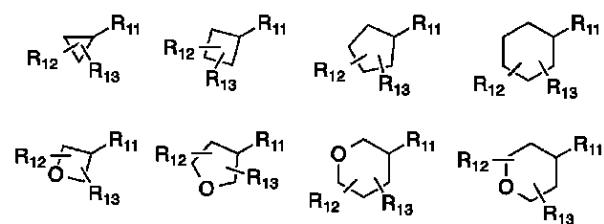
などである。

【0055】

式III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、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、CF<sub>3</sub>、またはFである。

30

【化9】



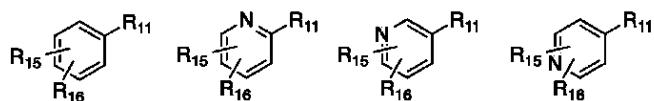
40

50

## 【0056】

式I I Iの別に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、C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、またはCNであり、R<sub>16</sub>はH、ハロゲン、アルキル、C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、CN、NHCO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>、またはN(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>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10】

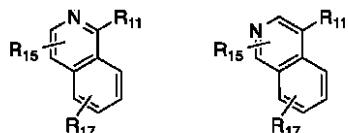


10

## 【0057】

式I I Iの別に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、C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、またはCNである。

## 【化11】

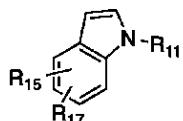


20

## 【0058】

式I I Iの別に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、C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、またはCNである。

## 【化12】



30

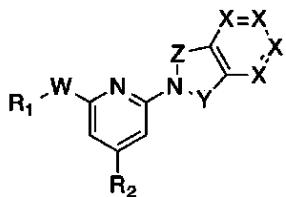
## 【0059】

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I V：

40

50

## 【化13】



式IV

10

(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、OC<sub>2</sub>H<sub>5</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)

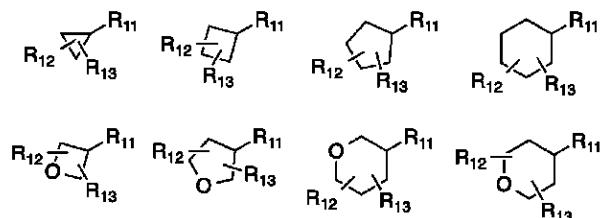
などである。

20

## 【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14】



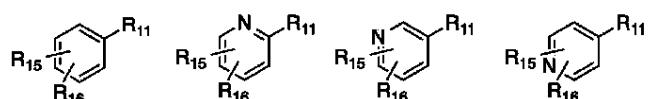
30

## 【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>、OC<sub>2</sub>H<sub>5</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>、OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、NHCOR<sub>14</sub>、N(CH<sub>3</sub>)CO<sub>R14</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。

40

## 【化15】

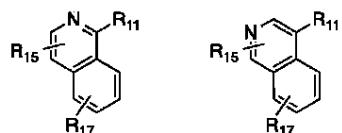


50

## 【0062】

式IVの別に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>、OC<sub>H</sub><sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNである。

## 【化16】

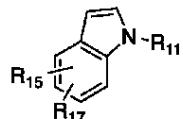


10

## 【0063】

式IVの別に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>、OC<sub>H</sub><sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNである。

## 【化17】

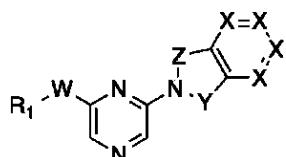


20

## 【0064】

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18】



30

(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-C(CH<sub>3</sub>)-であり、Zは-CH<sub>2</sub>-、-CH(C<sub>H</sub><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)などである。

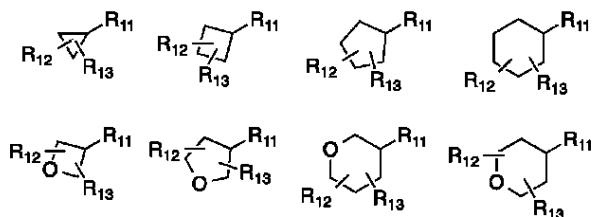
40

## 【0065】

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 19】

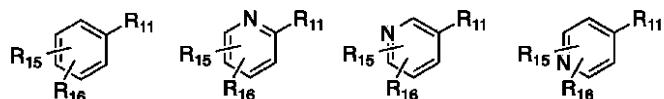


## 【0066】

10

式Vの別に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、C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、またはCNであり、R<sub>16</sub>はH、ハロゲン、アルキル、C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、CN、NHCOOR<sub>14</sub>、またはN(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>)COR<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 20】



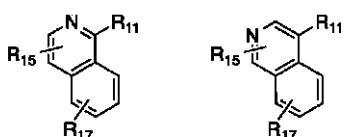
20

## 【0067】

式Vの別に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、C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、またはCNである。

## 【化 21】

30

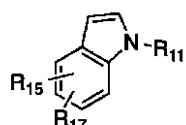


## 【0068】

式Vの別に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、C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、またはCNである。

40

## 【化 22】



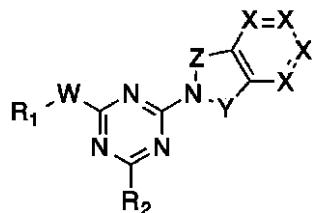
## 【0069】

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

して、式 V I :

【化 2 3】



10

### 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、OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、NHCOR<sub>1</sub>、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。

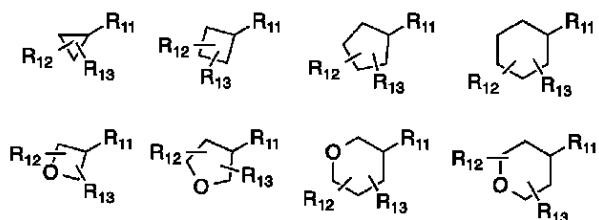
#### 【0070】

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】

20

30



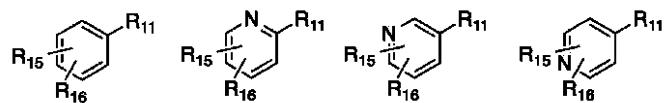
#### 【0071】

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>、OC<sub>2</sub>H<sub>5</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>、OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、NHCOR<sub>14</sub>、またはN(CH<sub>3</sub>)COR<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。

40

50

## 【化 2 5】

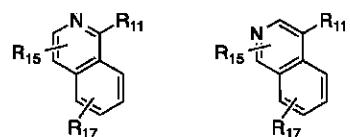


## 【0072】

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、C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNである。

10

## 【化 2 6】

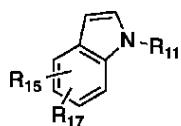


## 【0073】

式V I 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、C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはCNである。

20

## 【化 2 7】



## 【0074】

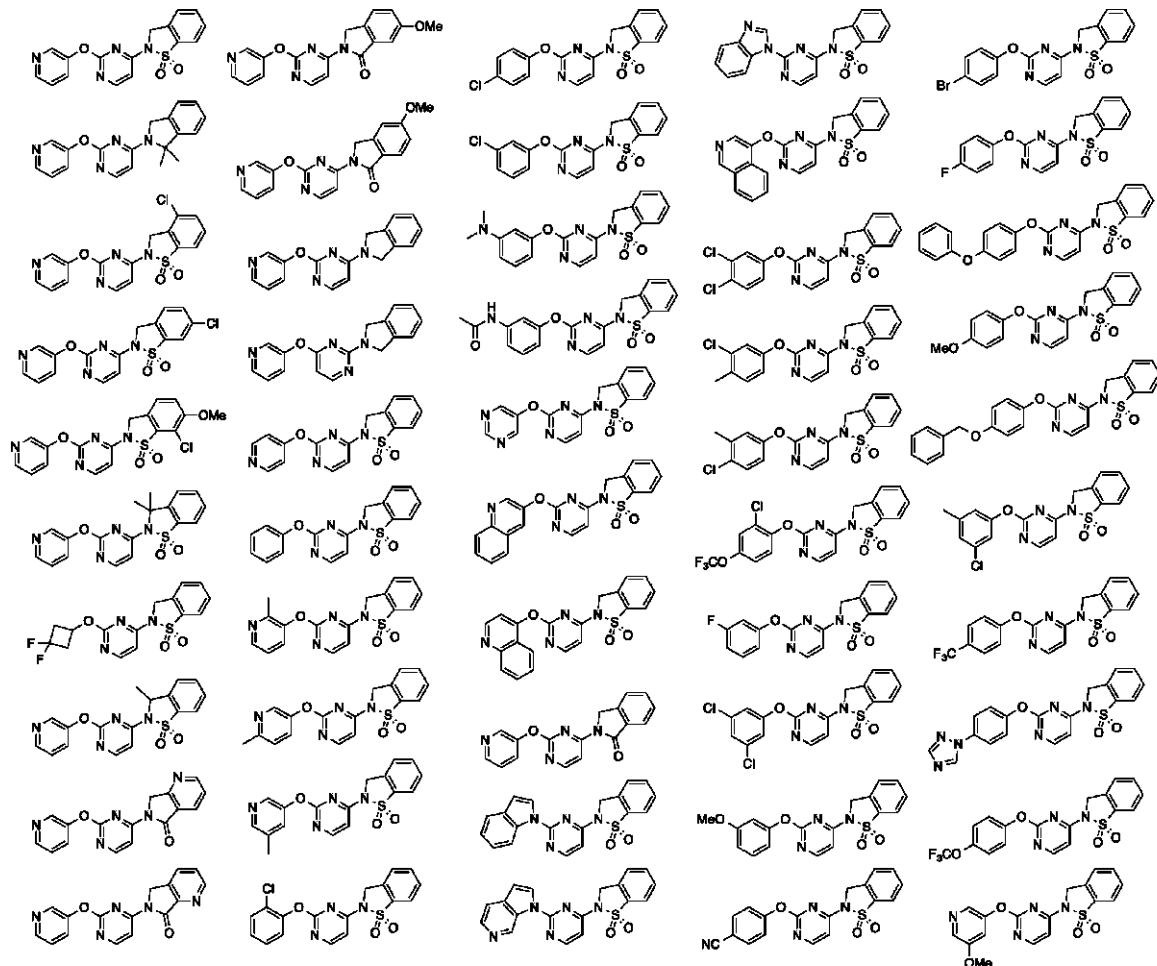
30

別の態様では、本明細書に提供される化合物は、

40

50

## 【化 2 8】



10

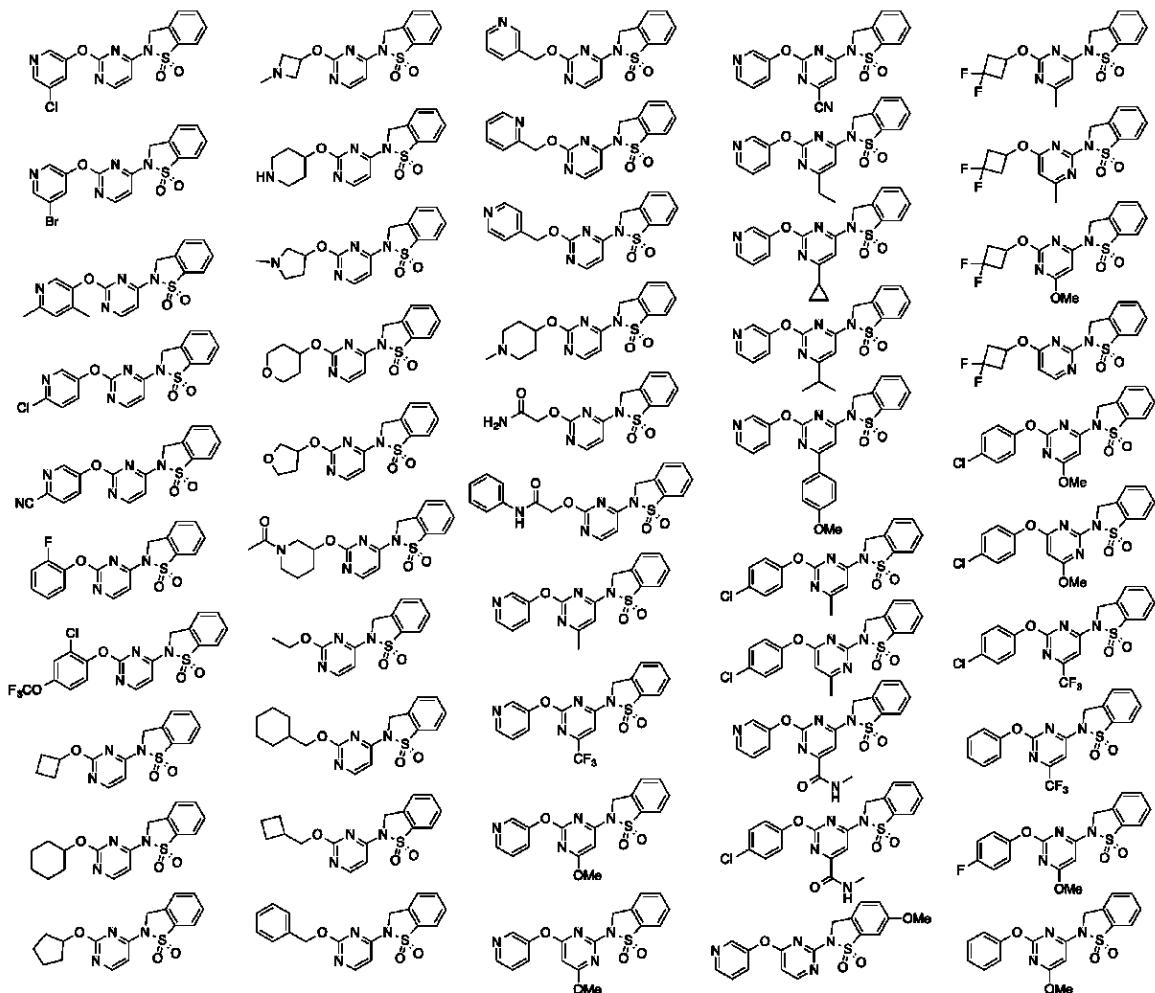
20

30

40

50

## 【化 29】



10

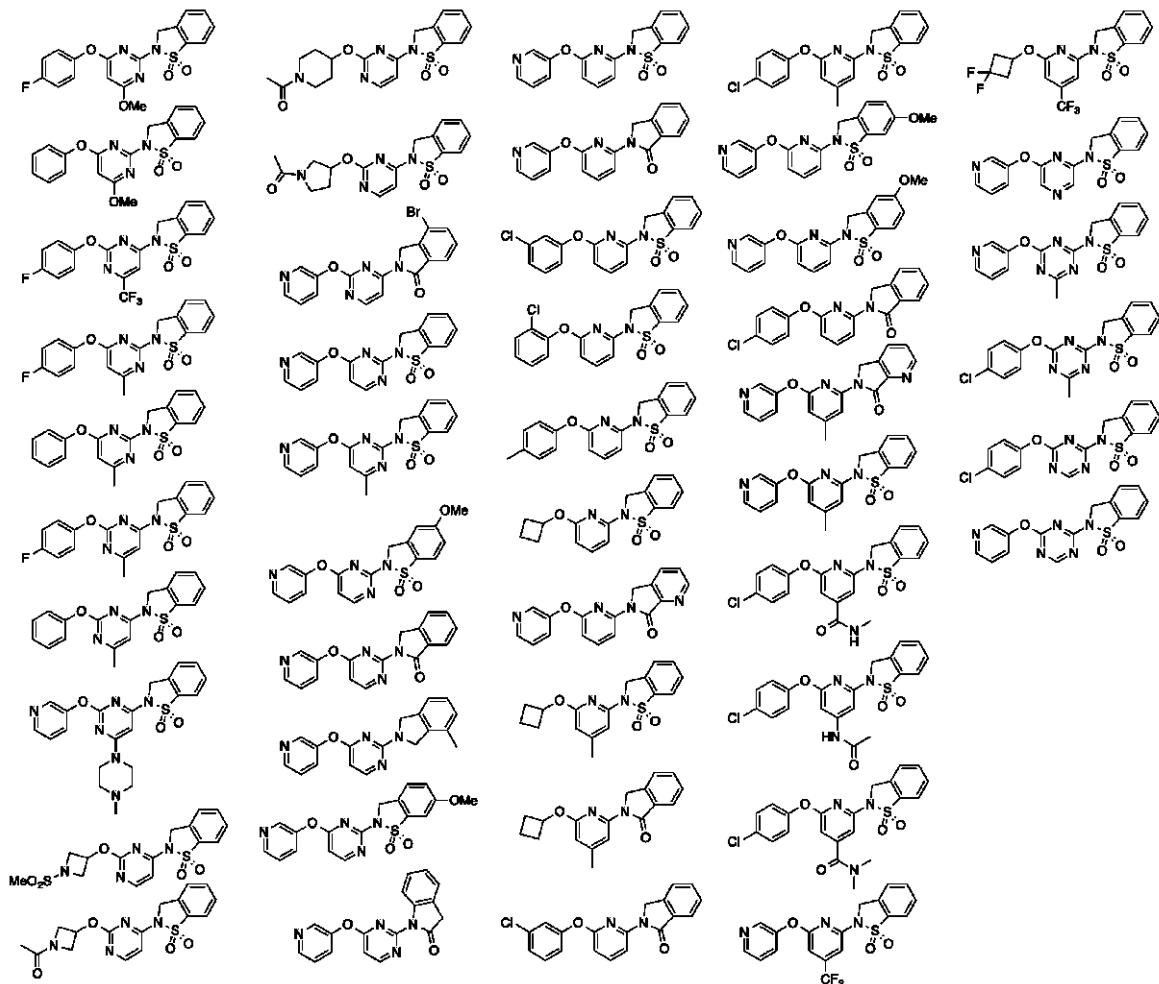
20

30

40

50

## 【化 3 0】



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レオマーとして、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

つて、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/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ー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ー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、10~1,000nm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400nm）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ー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、チョーク、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、鉛油、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れば含んでもいい。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

性の薬学的担体中に製剤化された、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 (w t %) ベースで、約 0 . 0 1 ~ 9 9 . 9 9 w t % 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 ~ 8 0 w t % 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 G P R 1 2 0 と接触させることによって、G P R 1 2 0 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 *i n v i t r o* または *i n v i v o* 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、それらの全体が参考により本明細書に組み込まれる。

20

#### 【0088】

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 ~ 1 4 6 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 1 4 7 および 1 4 8 は、G P R 1 2 0 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

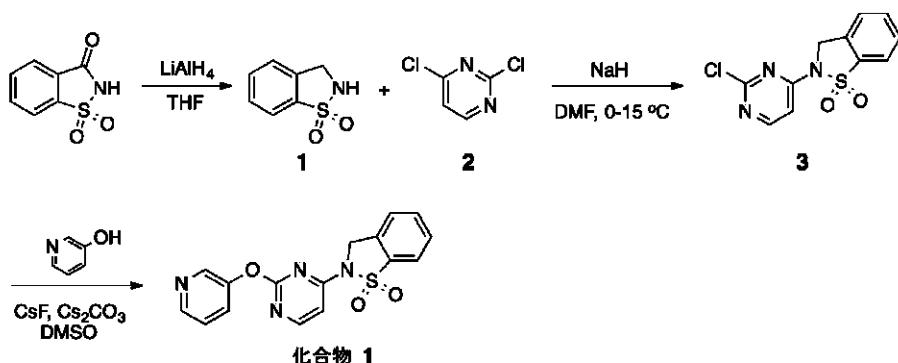
#### 【0090】

#### (実施例 1)

化合物 1 の合成

30

#### 【化 3 1】



40

#### 【0091】

ステップ 1。

#### 【0092】

サッカリン (1 0 . 0 g、5 4 . 6 m m o l ) を、0 度で 3 0 0 m L の T H F 中の L i A 1 H 4 (2 . 2 4 g、5 9 . 0 m m o l ) 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、1 5 度で 3 時間攪拌した。完了した時点で、E t O A c (1 0 0 m L ) をゆっくりと加え、これに続いて、1 0 % H 2 S O 4 (1 0 0 m L ) を加えた。有機層を分離

50

し、100mL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(4.4g、97%)を得た。

**【0093】**

ステップ2。

**【0094】**

D MF(4mL)中の1(97.0mg、0.57mmol)の溶液に、NaH(13.9mg、0.58mmol)を0で加えた。混合物を0で30分間攪拌した。ジクロロピリミジン2(100mg、0.48mmol、1.0当量)を加え、溶液を15に温め、15時間攪拌した。生成した混合物を氷水(w/w=1/1、20mL)中に注ぎ入れ、10分間攪拌した。水性相をEtOAc(30mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(20mL)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(120mg、72%)を得た。

10

**【0095】**

ステップ3。

**【0096】**

DMSO(3mL)中の3(200mg、0.71mmol)、ピリジン-3-オール(81g、852mmol)、CsF(215mg、1.42mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(462mg、1.42mmol)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(50mL)中に注ぎ入れた。混合物をEtOAc(60mL)で抽出した。有機相をブライン(30mL)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、70mg(29%)の化合物1を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 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); LCMS(ESI+): m/z 341(M+H).

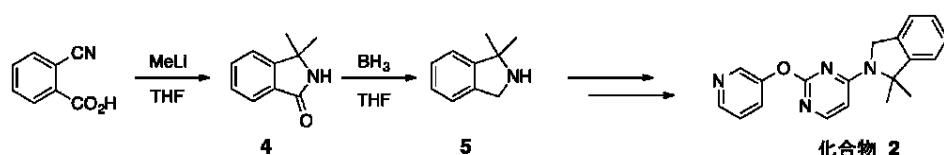
20

**【0097】**

(実施例2)

化合物2の合成

**【化32】**



30

**【0098】**

ステップ1。

**【0099】**

THF(15mL)中の2-シアノ安息香酸(1.50g、10.2mmol)の溶液に、MeLi(1M、204mL)を-78で滴下添加した。生成した混合物を-78で2時間攪拌し、30に温め、追加の18時間攪拌した。完了した時点で、水(300mL)を加え、混合物をEtOAc(300mL)で抽出した。有機相をブライン(100mL)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(400mg、22%)を得た。

40

ステップ2

**【0100】**

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

50

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TLC(シリカゲル、石油エーテル:EtOAc=3:1)による精製によって、5を得た。

**【0101】**

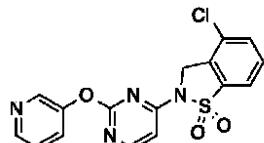
5から、化合物2を化合物1と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.79(s, 1H), 8.67-8.66(d, 1H), 8.27-8.25(d, 1H), 8.08-8.06(d, 1H), 7.77-7.74(m, 1H), 7.30-7.28(m, 1H), 6.60-6.58(d, 1H), 4.85(s, 2H), 1.34(s, 6H); LCMS(ESI): m/z 319.1(M+H).

**【0102】**

(実施例3)

化合物3の合成

**【化33】**



**【0103】**

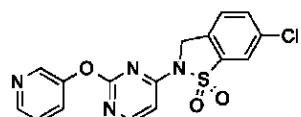
化合物3を化合物1と同様の方式で合成した。LCMS(ESI): m/z 375.0(M+H).

**【0104】**

(実施例4)

化合物4の合成

**【化34】**



**【0105】**

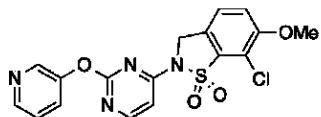
化合物4を化合物1と同様の方式で合成した。LCMS(ESI): m/z 375.1(M+H).

**【0106】**

(実施例5)

化合物5の合成

**【化35】**



**【0107】**

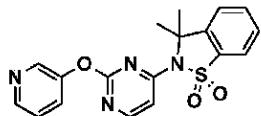
化合物5を化合物1と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 5.5-8.50(m, 4H), 7.79-7.77(d, 1H), 7.67(s, 2H), 7.53-7.51(d, 1H), 7.08-7.07(d, 1H), 5.7(s, 2H), 3.98(s, 3H); LCMS(ESI): m/z 405.0(M+H).

**【0108】**

(実施例6)

化合物6の合成

**【化36】**



10

20

30

40

50

〔 0 1 0 9 〕

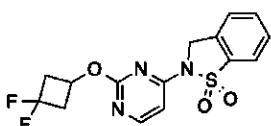
化合物 6 を化合物 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.87 (s, 1H), 8.70-8.69 (d, 1H), 8.59-8.57 (d, 1H), 8.18-8.16 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.88-7.82 (m, 3H), 7.72-7.71 (d, 1H), 7.41-7.40 (d, 1H), 1.64 (s, 6H); LCMS (ESI): m/z 369.1 (M+H).

[ 0 1 1 0 ]

### ( 实施例 7 )

## 化合物 7 の合成

【化 3 7】



[ 0 1 1 1 ]

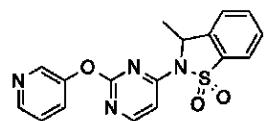
化合物 7 を化合物 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 8.42 (d, *J*=5.52 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=7.78 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.03 (d, *J*=5.77 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.91-4.88 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 354.0 ( $M+H$ ).

[ 0 1 1 2 ]

### ( 实施例 8 )

## 化合物 8 の合成

【化 3 8】



〔 0 1 1 3 〕

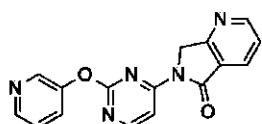
化合物 8 を化合物 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.93-8.92 (d, 1H), 8.71-8.70 (d, 1H), 8.57-8.56 (d, 1H), 8.30-8.29 (d, 1H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.80-7.78 (d, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.22-7.20 (d, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 1.57-1.55 (d, 3H); LCMS (ESI): m/z 355.0 (M+H).

( 0 1 1 4 )

### ( 実施例 9 )

## 化合物 9 の合成

【化 3 9】



[ 0 1 1 5 ]

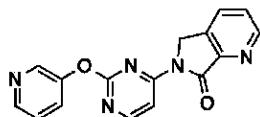
化合物 9 を化合物 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.09-9.08 (d, 1H), 8.90-8.89 (d, 1H), 8.80-8.79 (d, 1H), 8.63-8.62 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30-8.28 (m, 2H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 4.97 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 306.1 (M+H).

[ 0 1 1 6 ]

( 实施例 10 )

## 化合物 10 の合成

【化 4 0】



【 0 1 1 7 】

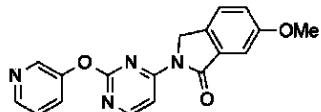
化合物 10 を化合物 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.82-8.81 (d, 1H), 8.60-8.57 (m, 2H), 8.53-8.52 (d, 1H), 8.30-8.29 (d, 1H), 8.21-8.19 (d, 1H), 7.82-7.81 (d, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 4.98 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 306.1 (M+H).

【 0 1 1 8 】

( 实施例 1 1 )

## 化合物 11 の合成

【化 4 1】



〔 0 1 1 9 〕

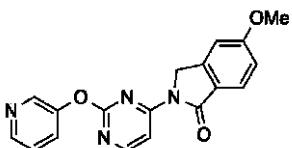
化合物 1-1 を化合物 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.78-8.65 (m, 2H), 8.53 (d, J=4.52 Hz, 1H), 8.07-7.99 (d, J=7.53 Hz, 1H), 7.65-7.49 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.96 (d, J=5.52 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 335.1 (M+H).

【 0 1 2 0 】

( 实施例 1 2 )

## 化合物 1-2 の合成

【化 4 2】



[ 0 1 2 1 ]

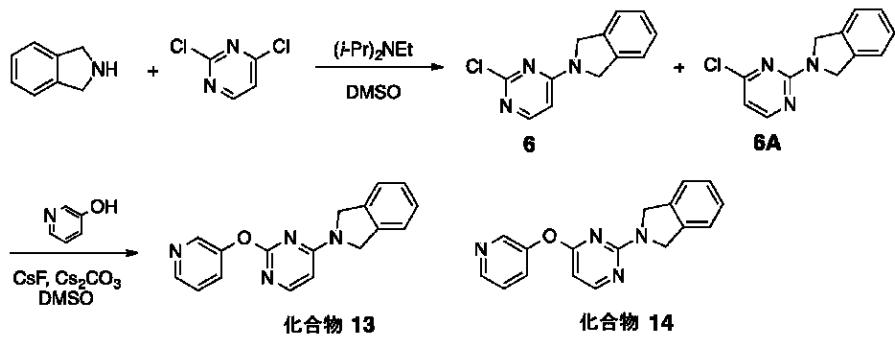
化合物 1-2 を化合物 1 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.75-8.63 (m, 2H), 8.58-8.42 (m, 1H), 8.07-7.92 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.53 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.41, 4.64 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14-7.04 (m, 1H), 6.93 (d, J=5.77 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.93-3.80 (m, 3H); LCMS (ESI): m/z 335.0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

[ 0 1 2 2 ]

(実施例13)および(実施例14)

### 化合物 1-3 および 1-4 の合成

## 【化43】



10

## 【0123】

ステップ1。

## 【0124】

イソインドリン(175mg、1.47mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン(260mg、2.01mmol)をDMSO(4mL)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(199mg、1.34mmol)を加えた。完了した時点で、水(30mL)を加え、生成した混合物をEtOAc(60mL)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(440mg)を得、これをさらに精製せずに次のステップに付した。

20

## 【0125】

ステップ2。

## 【0126】

DMSO(5mL)中の6および6A(240mg、0.31mmol)、ピリジル-3-オール(48mg、0.51mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(202mg、0.62mmol)、ならびにCsF(94mg、0.62mmol)の混合物を120で2時間攪拌した。完了した時点で、水(30mL)を加え、生成した混合物をEtOAc(60mL)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(20mg、21%)および化合物14(9mg、9%)を得た。化合物13。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 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>, 400MHz) 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

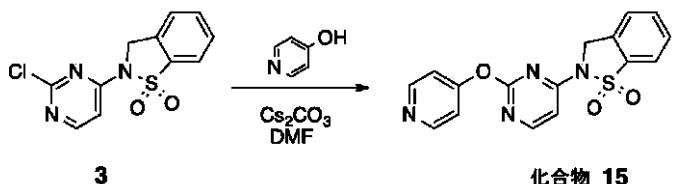
## 【0127】

(実施例15)

化合物15の合成

40

## 【化44】



## 【0128】

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

50

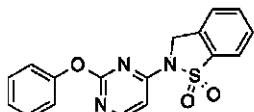
合物を45で1.5時間攪拌した。完了した時点で、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。分取HPLC(0.04% HCl / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O系)による精製によって、白色の固体として10mg(21%)の化合物15を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.85-8.83(d, 2H), 8.75-8.74(d, 1H), 8.08-8.06(d, 1H), 7.89-7.85(m, 1H), 7.77-7.70(m, 2H), 7.23-7.19(m, 1H), 6.37-6.35(d, 2H),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

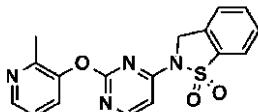
化合物16を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.45-8.44(d, 1H), 8.04-8.03(d, 1H), 7.83-7.73(m, 1H), 7.71-7.67(m, 2H), 7.44-7.40(m, 2H), 7.24-7.22(m, 3H), 7.06-7.05(d, 1H), 5.15(s, 2H); LCMS(ESI): m/z 340.0(M+H).

## 【0131】

(実施例17)

化合物17の合成

## 【化46】



## 【0132】

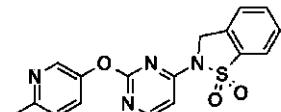
化合物17を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.53-8.52(d, 1H), 8.50-8.49(d, 1H), 8.04-8.02(d, 1H), 7.85-7.81(t, 1H), 7.72-7.69(m, 2H), 7.67-7.59(t, 1H), 7.09-7.07(d, 1H), 5.16(s, 2H), 2.43(s, 3H); LCMS(ESI): m/z 355(M+H).

## 【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

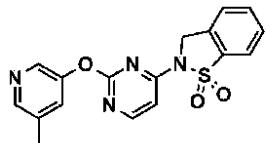
20

30

40

50

## 【化48】



## 【0136】

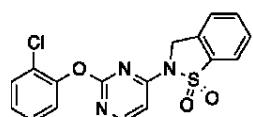
化合物19を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  
8.79 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55-8.53 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, 1H), 7.84-7.82 (t, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.10-7.09 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 355 (M+H). 10

## 【0137】

(実施例20)

化合物20の合成

## 【化49】



## 【0138】

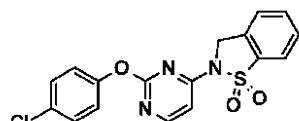
化合物20を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  
8.44-8.43 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.83-7.81 (t, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.59-7.57 (d, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.33-7.71 (m, 1H), 7.08-7.07 (d, 1H), 5.17 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 374 (M+H). 20

## 【0139】

(実施例21)

化合物21の合成

## 【化50】



30

## 【0140】

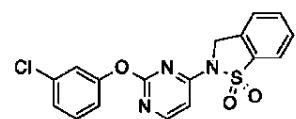
化合物21を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  
8.48-8.47 (d, 1H), 8.08-8.04 (d, 1H), 7.84-7.82 (t, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.49-7.47 (d, 2H), 7.32-7.30 (d, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 5.16 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 374 (M+H). 40

## 【0141】

(実施例22)

化合物22の合成

## 【化51】



40

## 【0142】

化合物22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), 8.07-8.05 (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, 1H); LCMS (ESI): m/z 374 (M+H). 50

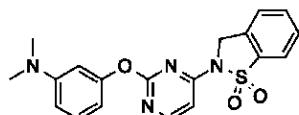
1H), 5.18 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 374.0 (M+H).

**【0143】**

(実施例23)

化合物23の合成

**【化52】**



10

**【0144】**

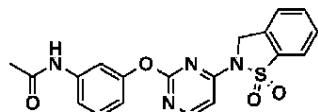
化合物23を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.49-8.48 (d, 1H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 6.93 (bs, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.01 (s, 6H); LCMS (ESI): m/z 383.0 (M+H).

**【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).

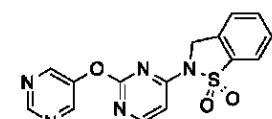
30

**【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).

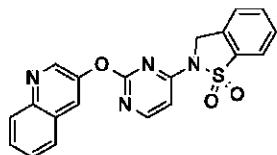
**【0149】**

(実施例26)

化合物26の合成

50

## 【化 5 5】



## 【0150】

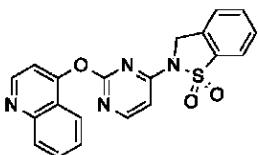
化合物26を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.91-8.90 (d, 1H), 8.52-8.50 (d, 1H), 8.34-8.33 (d, 1H), 8.09-7.99 (m, 3H), 7.84-7.65 (m, 4H), 7.12-7.11 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 391.0 (M+H). 10

## 【0151】

(実施例27)

化合物27の合成

## 【化56】



20

## 【0152】

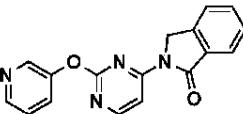
化合物27を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.89-8.87 (d, 1H), 8.57-8.55 (d, 1H), 8.28-8.26 (d, 1H), 8.23-8.21 (d, 1H), 8.11-8.09 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.42-7.40 (d, 1H), 6.31-6.29 (d, 1H), 5.32 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 391.0 (M+H). 20

## 【0153】

(実施例28)

化合物28の合成

## 【化57】



30

## 【0154】

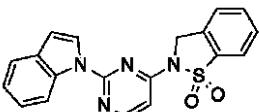
化合物28を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.71 (s, 1H), 8.59-8.55 (m, 2H), 8.27-8.27 (d, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 4.99 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 305.0 (M+H). 40

## 【0155】

(実施例29)

化合物29の合成

## 【化58】



50

## 【0156】

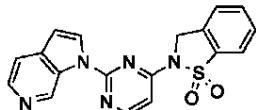
化合物29を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.91-8.89 (d, 1H), 8.71-8.69 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.85-7.83 (d, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.64-7.62 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.24-7.22 (d, 1H), 7.00-6.99 (d, 1H), 6.80-6.79 (d, 1H), 5.28 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 363.0 (M+H).

## 【0157】

(実施例30)

化合物30の合成

## 【化59】



10

## 【0158】

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).

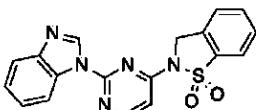
20

## 【0159】

(実施例31)

化合物31の合成

## 【化60】



20

## 【0160】

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).

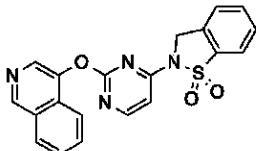
30

## 【0161】

(実施例32)

化合物32の合成

## 【化61】



40

## 【0162】

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).

8

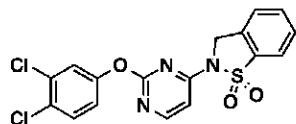
## 【0163】

(実施例33)

50

## 化合物 3 3 の合成

【化 6 2】



【0 1 6 4】

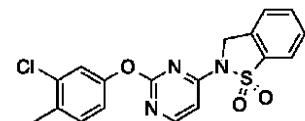
化合物 3 3 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.44-8.42 (d, 1H), 7.90-7.88 (d, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.67-7.66 (m, 2H), 7.59-7.57 (d, 1H), 7.51-7.50 (d, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 5.03 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 407.9 (M+H). 10

【0 1 6 5】

(実施例 3 4)

## 化合物 3 4 の合成

【化 6 3】



20

【0 1 6 6】

化合物 3 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) 8.46-8.44 (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). 10

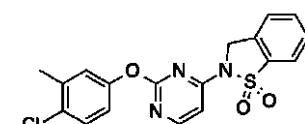
【0 1 6 7】

(実施例 3 5)

## 化合物 3 5 の合成

【化 6 4】

30



【0 1 6 8】

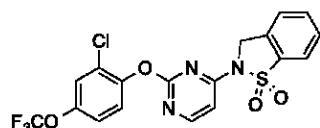
化合物 3 5 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.46-8.45 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.45-7.42 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13-7.04 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.32 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 388.0 (M+H). 40

【0 1 6 9】

(実施例 3 6)

## 化合物 3 6 の合成

【化 6 5】



【0 1 7 0】

50

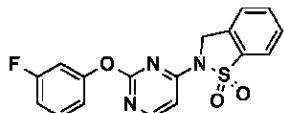
化合物 3 6 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.51 (d, J=5.77 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.79-7.66 (m, 4H), 7.41 (d, J=8.53 Hz, 1H), 7.12 (d, J=5.77 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 458.0 (M+H).

## 【0171】

(実施例 37)

化合物 3 7 の合成

## 【化 6 6】



10

## 【0172】

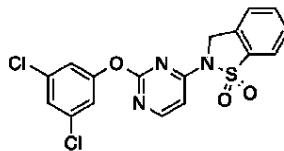
化合物 3 7 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.51-8.49 (d, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.88-7.86 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.49-7.47 (d, 1H), 7.27-7.24 (d, 1H), 7.14-7.09 (m, 3H), 5.18 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z: 358.0 (M+H).

## 【0173】

(実施例 38)

化合物 3 8 の合成

## 【化 6 7】



20

## 【0174】

化合物 3 8 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) 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).

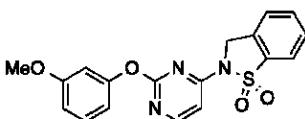
30

## 【0175】

(実施例 39)

化合物 3 9 の合成

## 【化 6 8】



40

## 【0176】

化合物 3 9 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) 8.49 (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).

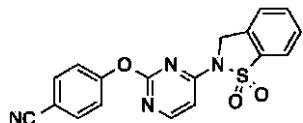
## 【0177】

(実施例 40)

化合物 4 0 の合成

50

## 【化69】



## 【0178】

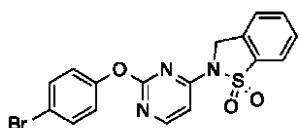
化合物40を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.53 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 365.0 (M+H). 10

## 【0179】

(実施例41)

化合物41の合成

## 【化70】



## 【0180】

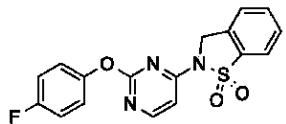
化合物41を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.50 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.82-7.91 (m, 1H), 7.69-7.80 (m, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 419.9 (M+H). 20

## 【0181】

(実施例42)

化合物42の合成

## 【化71】



30

## 【0182】

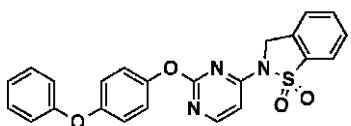
化合物42を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.49 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 4H), 7.09 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 358.0 (M+H).

## 【0183】

(実施例43)

化合物43の合成

## 【化72】



40

## 【0184】

化合物43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=5.27 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, 1H); LCMS (ESI): m/z 406.0 (M+H). 50

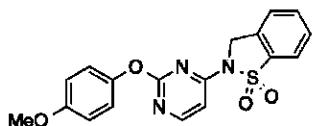
2H), 7.16 (t, J=7.28 Hz, 1H), LCMS (ESI): m/z 432.0 (M+H).

## 【0185】

(実施例44)

化合物44の合成

## 【化73】



10

## 【0186】

化合物44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) 8.46 (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).

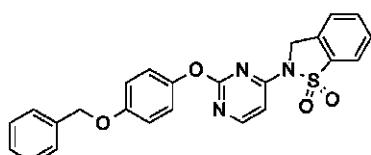
## 【0187】

(実施例45)

化合物45の合成

20

## 【化74】



## 【0188】

化合物45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), 8.08-8.06 (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).

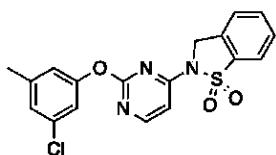
30

## 【0189】

(実施例46)

化合物46の合成

## 【化75】



40

## 【0190】

化合物46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 (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).

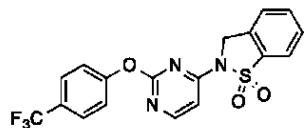
## 【0191】

(実施例47)

50

## 化合物 47 の合成

【化 7 6】



【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).

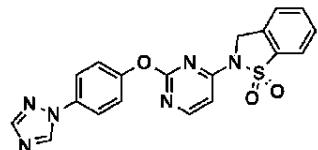
10

【0193】

(実施例 48)

## 化合物 48 の合成

【化 7 7】



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, 2H); LCMS (ESI): m/z 407.0 (M+H).

20

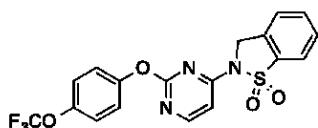
【0195】

(実施例 49)

## 化合物 49 の合成

30

【化 7 8】



【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).

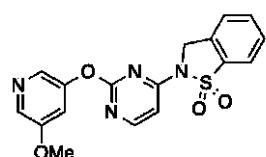
40

【0197】

(実施例 50)

## 化合物 50 の合成

【化 7 9】



50

## 【0198】

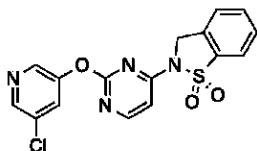
化合物50を化合物15と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.55-8.53 (d, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.88-7.84 (t, 1H), 7.76-7.69 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.89 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 371.0 (M+H).

## 【0199】

(実施例51)

化合物51の合成

## 【化80】



10

## 【0200】

化合物51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) 8.59-8.57 (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).

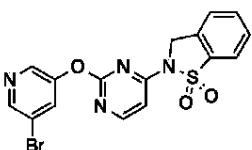
20

## 【0201】

(実施例52)

化合物52の合成

## 【化81】



30

## 【0202】

化合物52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) 8.65-8.62 (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).

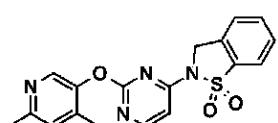
40

## 【0203】

(実施例53)

化合物53の合成

## 【化82】



## 【0204】

化合物53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) 8.72 (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).

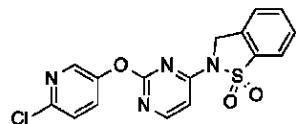
50

## 【0205】

(実施例 5 4 )

化合物 5 4 の合成

【化 8 3】



【0206】

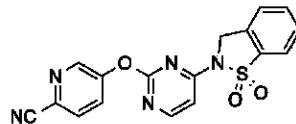
化合物 5 4 を化合物 1 5 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 10  
8.53-8.51 (d, 1H), 8.46-8.45 (d, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.91-7.90  
(d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.64-7.62 (d, 1H), 7.12-7.10  
(d, 1H), 5.18 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 375.0 (M+H).

【0207】

(実施例 5 5 )

化合物 5 5 の合成

【化 8 4】



10

20

【0208】

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); LC  
MS (ESI): m/z 366.0 (M+H).

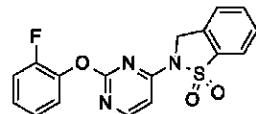
【0209】

(実施例 5 6 )

化合物 5 6 の合成

30

【化 8 5】



【0210】

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).

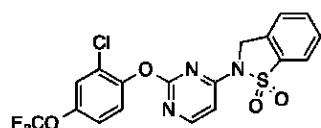
【0211】

40

(実施例 5 7 )

化合物 5 7 の合成

【化 8 6】



【0212】

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

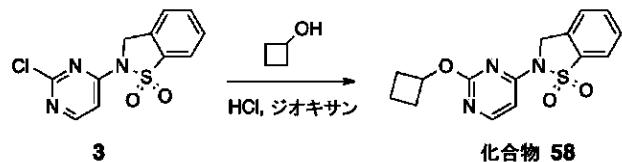
8.48 (d,  $J=5.73$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=7.94$  Hz, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.80-7.67 (m, 3H), 7.60 (d,  $J=9.26$  Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 5.27-5.14 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 458.0 ( $M+H$ ).

## 【0213】

(実施例58)

化合物58の合成

## 【化87】



## 【0214】

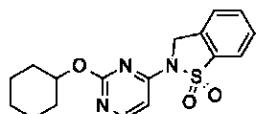
HCl / ジオキサン (4 M、1.5 mL) 中の 3 (30 mg、0.11 mmol) およびシクロブタノール (230 mg、3.2 mmol) の混合物を 100 ℃ に 16 時間加熱した。完了した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮した。分取 HPLC (0.04% HCl / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 系) による精製によって、白色の固体として化合物 58 (1.6 mg、5%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) ppm 8.45 (d,  $J=5.73$  Hz, 1H),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

## 【0215】

(実施例59)

化合物59の合成

## 【化88】



30

## 【0216】

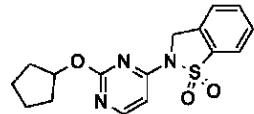
化合物 59 を化合物 58 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.47-8.46 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 6.88-6.87 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.99-4.95 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.54-1.29 (m, 6H); LCMS (ESI): m/z 346 ( $M+H$ ).

## 【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), 1.73-1.50

50

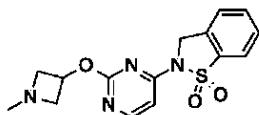
7 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 332.0 (M+H).

**【0219】**

(実施例 6 1)

化合物 6 1 の合成

**【化90】**



**【0220】**

化合物 6 1 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) δ 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).

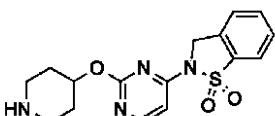
10

**【0221】**

(実施例 6 2)

化合物 6 2 の合成

**【化91】**



20

**【0222】**

化合物 6 2 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) δ 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); LC MS (ESI): m/z 347.0 (M+H).

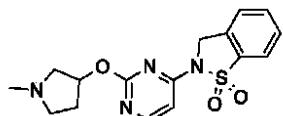
30

**【0223】**

(実施例 6 3)

化合物 6 3 の合成

**【化92】**



**【0224】**

化合物 6 3 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) δ 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).

40

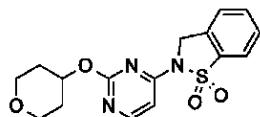
**【0225】**

(実施例 6 4)

化合物 6 4 の合成

50

## 【化93】



## 【0226】

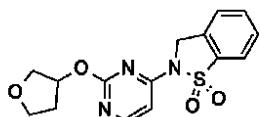
化合物6-4を化合物5-8と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  
8.47-8.45 (d, 1H), 8.03-8.01 (d, 1H), 7.82-7.80 (d, 1H), 7.72-7.66  
(m, 2H), 6.88-6.87 (d, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 5.0 (s,  
2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.70-1.  
64 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 348.0 (M+H). 10

## 【0227】

(実施例65)

化合物6-5の合成

## 【化94】



20

## 【0228】

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), 7.10-7.0  
9 (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); LC  
MS (ESI): m/z 334.0 (M+H).

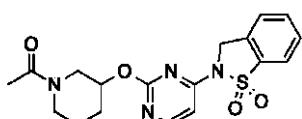
## 【0229】

(実施例66)

化合物6-6の合成

30

## 【化95】



## 【0230】

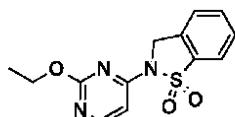
化合物6-6を化合物5-8と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  
8.26-8.22 (d, 1H), 7.99-7.97 (d, 1H), 7.82-7.80 (d, 1H), 7.73-7.66  
(m, 2H), 6.48-6.46 (d, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.97-3.92 (m,  
1H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.72 (m, 2  
H), 1.52 (m, 1H); LCMS (ESI): m/z 389.1 (M+H). 40

## 【0231】

(実施例67)

化合物6-7の合成

## 【化96】



50

## 【0232】

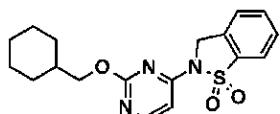
化合物67を化合物58と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400MHz) δ 8.42 (bs, 1H), 7.93 (d, J=7.94 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.09 (d, J=6.17 Hz, 1H) 5.28-5.12 (m, 2H), 4.56 (q, J=7.06 Hz, 2H), 1.52-1.41 (m, 3H); LCMS (ESI): m/z 292.0 (M+H).

## 【0233】

(実施例68)

化合物68の合成

## 【化97】



10

## 【0234】

化合物68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) δ 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, 2H), 1.96-1.76 (m, 4H); LCMS (ESI): m/z 360.1 (M+H).

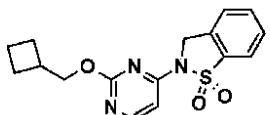
20

## 【0235】

(実施例69)

化合物69の合成

## 【化98】



30

## 【0236】

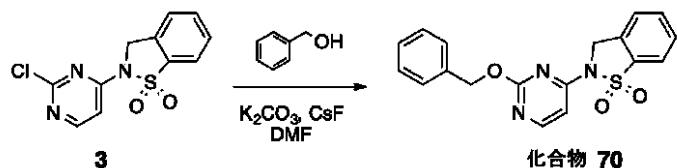
化合物69を化合物58と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400MHz) δ 8.40 (d, J=6.17 Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.94 Hz, 1H), 7.78-7.86 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.13-7.02 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.36-4.27 (m, 2H), 1.96-1.64 (m, 6H), 1.40-1.05 (m, 5H); LCMS (ESI): m/z 332.1 (M+H).

## 【0237】

(実施例70)

化合物70の合成

## 【化99】



40

## 【0238】

DMF (2mL) 中の3 (30mg, 0.11mmol)、ベンジルアルコール (17mg, 0.16mmol)、炭酸カリウム (29mg, 0.21mmol)、およびフッ化セシウム (33mg, 0.21mmol) 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70 (2mg、

50

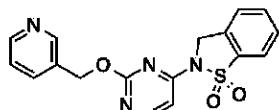
5 %)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.51-8.49 (d, 1H), 7.84-7.83 (d, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.50-7.49 (d, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.33-6.98 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.20 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 354.0 (M+H).

#### 【0239】

(実施例71)

化合物71の合成

#### 【化100】



10

#### 【0240】

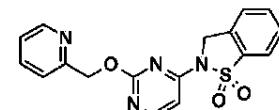
化合物71を化合物70と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 9.94-9.91 (d, 2H), 9.08-9.04 (d, 1H), 8.88-8.06 (d, 1H), 8.40-8.38 (d, 1H), 8.17-8.15 (d, 1H), 7.93-7.91 (d, 1H), 7.82-7.70 (d, 1H), 7.76-7.64 (d, 1H), 6.16-6.13 (t, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.90-4.89 (d, 2H); LC MS (ESI): m/z 355.0 (M+H).

#### 【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。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400MHz) δ 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).

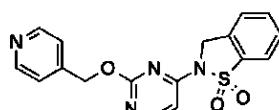
30

#### 【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。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 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).

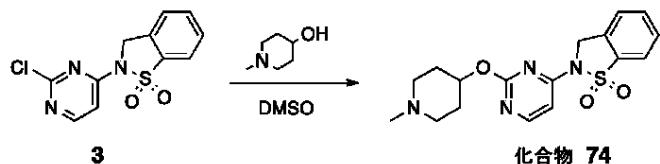
#### 【0245】

(実施例74)

化合物74の合成

50

## 【化103】



## 【0246】

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 時間攪拌した。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) δ: 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

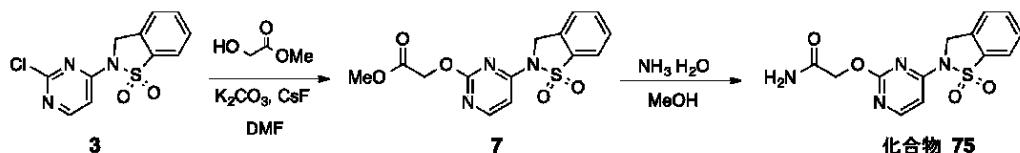
## 【0247】

(実施例 75)

化合物 75 の合成

20

## 【化104】



## 【0248】

ステップ 1。

## 【0249】

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 時間攪拌した。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

## 【0250】

ステップ 2。

## 【0251】

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 時間攪拌した。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) δ: 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

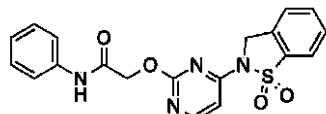
## 【0252】

(実施例 76)

化合物 76 の合成

50

## 【化105】



## 【0253】

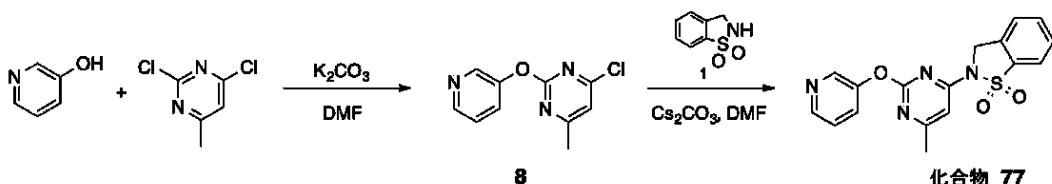
化合物76を化合物75と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 10.23 (s, 1H), 8.50-8.48 (d, 1H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.84-7.82 (t, 1H), 7.70-7.65 (dd, 2H), 7.62-7.60 (d, 2H), 7.33-7.29 (t, 2H), 7.07-7.05 (t, 1H), 7.05-6.99 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.98 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 397 (M+H). 10

## 【0254】

## (実施例77)

化合物77の合成

## 【化106】



## 【0255】

ステップ1。

## 【0256】

無水DMF (4mL) 中の6 - メチル - 2 , 4 - ジクロロピリミジン (120mg、0.74mmol) およびピリジン - 3 - オール (70mg、0.74mmol) の溶液に、炭酸カリウム (204mg、1.47mmol) 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 (10mL) 、酢酸エチル (60mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (150mL) 、飽和したブライン (80mL) 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 (150mg)を得、これをさらに精製せずに次のステップに付した。 30

## 【0257】

ステップ2。

## 【0258】

無水DMF (4mL) 中の8 (150mg、0.54mmol) および1 (92mg、0.54mmol) の溶液に、炭酸セシウム (353mg、1.08mmol) を加え、生成した混合物を40℃で2時間攪拌した。完了した時点で、反応混合物を水 (10mL) 中に注ぎ入れ、酢酸エチル (60mL) 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77 (3.9mg、9.0%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 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

## 【0259】

## (実施例78)

化合物78の合成

10

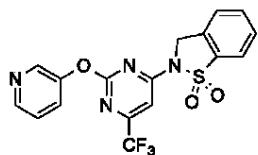
20

30

40

50

## 【化107】



## 【0260】

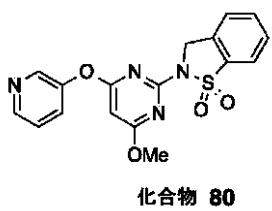
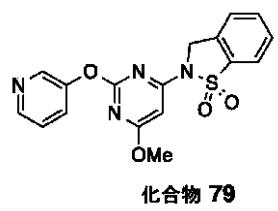
化合物78を化合物77と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 9.14 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.63-8.61 (d, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 5.15 (s, 2H); LC MS (ESI): m/z 409.0 (M+H). 10

## 【0261】

(実施例79)および(実施例80)

化合物79および80の合成

## 【化108】



化合物79

化合物80

20

## 【0262】

化合物79および化合物80を化合物77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。

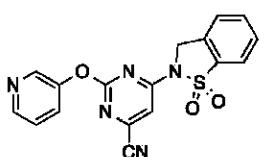
化合物79。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 9.19 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, 1H), 8.63-8.61 (d, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.01 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 371.0 (M+H). 化合物80。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 9.20-9.19 (d, 1H), 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

## 【0263】

(実施例81)

化合物81の合成

## 【化109】



40

## 【0264】

化合物81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) 8.61 (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). 30

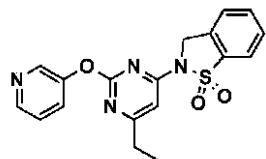
## 【0265】

(実施例82)

化合物82の合成

50

## 【化110】



## 【0266】

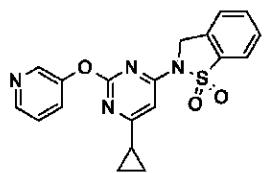
化合物8-2を化合物7-7と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.74 (bs, 1H); 8.58 (d, 1H), 8.09-7.98 (m, 2H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.72 (dd, 3H), 6.97 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.68 (q, 2H), 1.18 (t, 3H); LCMS (ESI): m/z 369.0 (M+H). 10

## 【0267】

(実施例83)

化合物8-3の合成

## 【化111】



20

## 【0268】

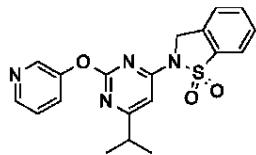
化合物8-3を化合物7-7と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 9.19 (d, J=1.76 Hz, 1H), 8.78 (d, J=5.73 Hz, 1H), 8.67 (dd, J=8.60, 1.54 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.82, 5.73 Hz, 1H), 7.91-7.78 (m, 2H), 7.68 (dt, J=7.61, 3.47 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.16-5.04 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.18-1.11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

## 【0269】

(実施例84)

化合物8-4の合成

## 【化112】



30

## 【0270】

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

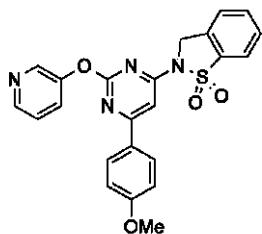
## 【0271】

(実施例85)

化合物8-5の合成

50

## 【化113】



## 【0272】

10

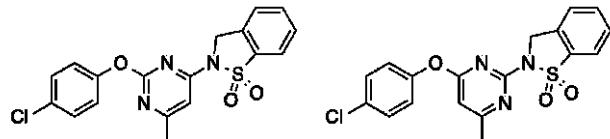
化合物85を化合物77と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.96 (s, 1H), 8.72-8.71 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06-8.02 (m, 3H), 7.88-7.84 (t, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.10-7.08 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 447.1 (M+H).

## 【0273】

(実施例86)および(実施例87)

化合物86および87の合成

## 【化114】



化合物 86

化合物 87

20

## 【0274】

化合物86および化合物87を化合物77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、異性体の分離を達成した。化合物86。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 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87。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 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).

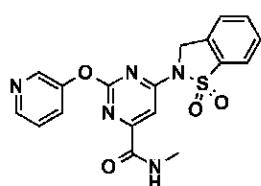
30

## 【0275】

(実施例88)

化合物88の合成

## 【化115】



40

## 【0276】

化合物88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) 8.98-8.97 (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).

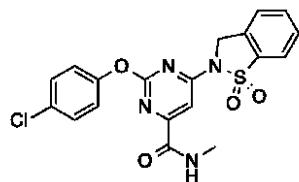
## 【0277】

50

(実施例 8 9 )

化合物 8 9 の合成

【化 1 1 6】



【0 2 7 8】

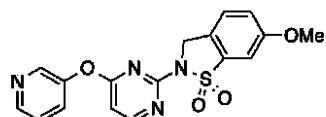
化合物 8 9 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  
8.63 (s, 1H), 8.09-8.07 (d, 1H), 7.85-7.83 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.52-7.50 (d, 2H), 7.41-7.39 (d, 2H), 5.16 (s, 1H), 2.82-2.81 (d, 3H); LCMS (ESI): m/z 431.0 (M+H).

【0 2 7 9】

(実施例 9 0 )

化合物 9 0 の合成

【化 1 1 7】



【0 2 8 0】

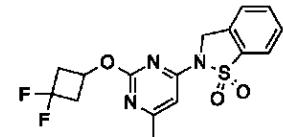
化合物 9 0 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  
8.56 (s, 1H), 8.50-8.48 (d, 2H), 7.80-7.78 (d, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.52-7.51 (d, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 7.08-7.07 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 371.0 (M+H).

【0 2 8 1】

(実施例 9 1 )

化合物 9 1 の合成

【化 1 1 8】



【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).

【0 2 8 3】

(実施例 9 2 )

化合物 9 2 の合成

10

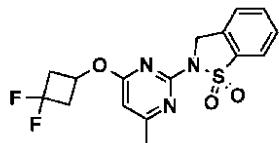
20

30

40

50

## 【化119】



## 【0284】

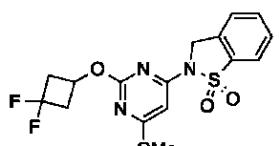
化合物9-2を化合物7-7と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400MHz) δ 7.89 (d, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.26-5.16 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.42 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 368.0 (M+H). 10

## 【0285】

(実施例93)

化合物9-3の合成

## 【化120】



20

## 【0286】

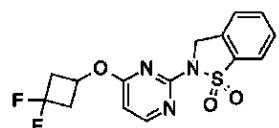
化合物9-3を化合物7-7と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400MHz) δ 7.89 (d, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.83-2.70 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 384.0 (M+H).

## 【0287】

(実施例94)

化合物9-4の合成

## 【化121】



30

## 【0288】

化合物9-4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) δ 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).

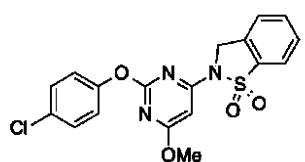
## 【0289】

40

(実施例95)

化合物9-5の合成

## 【化122】



## 【0290】

50

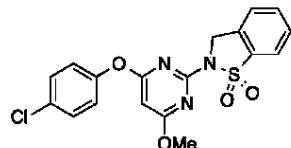
化合物 9 5 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.03 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.41-7.30 (m, 2H), 6.41-6.20 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 404.0 (M+H).

## 【0291】

(実施例 9 6)

化合物 9 6 の合成

## 【化 123】



10

## 【0292】

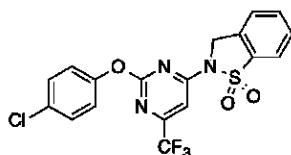
化合物 9 6 を化合物 7 7 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 7.97 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.78 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.05 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 404.0 (M+H).

## 【0293】

(実施例 9 7)

化合物 9 7 の合成

## 【化 124】



20

## 【0294】

化合物 9 7 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) 8.10 (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).

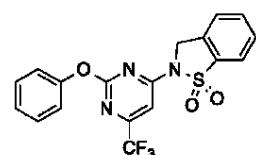
30

## 【0295】

(実施例 9 8)

化合物 9 8 の合成

## 【化 125】



40

## 【0296】

化合物 9 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) 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, 2 H); LCMS (ESI): m/z 408.0 (M+H).

## 【0297】

(実施例 9 9)

化合物 9 9 の合成

50

## 【化126】



## 【0298】

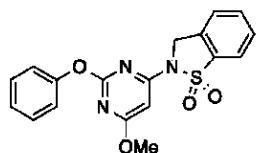
化合物99を化合物77と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.03 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.75-7.57 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.91, 4.64 Hz, 2H), 7.32-7.21 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.90-3.73 (m, 3H); LCMS (ESI): m/z 388.0 (M+H). 10

## 【0299】

(実施例100)

化合物100の合成

## 【化127】



20

## 【0300】

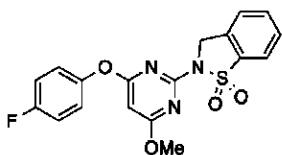
化合物100を化合物77と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.02 (d, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 370.0 (M+H). 30

## 【0301】

(実施例101)

化合物101の合成

## 【化128】



30

## 【0302】

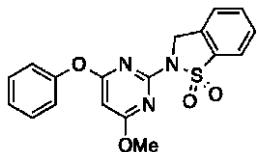
化合物101を化合物77と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 7.97 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 5.11-4.97 (m, 2H), 3.98 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 388.0 (M+H). 40

## 【0303】

(実施例102)

化合物102の合成

## 【化129】



40

50

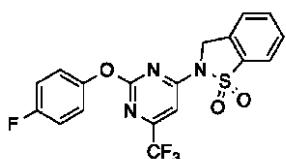
**【0304】**

化合物102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) 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).

**【0305】**

(実施例103)

化合物103の合成

**【化130】**

10

**【0306】**

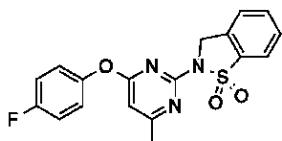
化合物103を化合物77と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.09 (d, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 5.25 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 426.0 (M+H).

20

**【0307】**

(実施例104)

化合物104の合成

**【化131】**

30

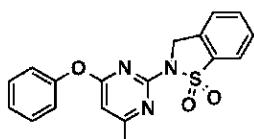
**【0308】**

化合物104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) 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).

**【0309】**

(実施例105)

化合物105の合成

**【化132】**

40

**【0310】**

化合物105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) 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).

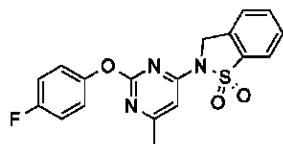
**【0311】**

50

(実施例 106)

化合物 106 の合成

【化 133】



【0312】

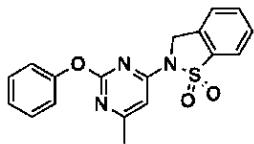
化合物 106 を化合物 77 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.05 (d, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 372.1 (M+H). 10

【0313】

(実施例 107)

化合物 107 の合成

【化 134】



20

【0314】

化合物 107 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) δ 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); LC MS (ESI): m/z 354.0 (M+H). 40

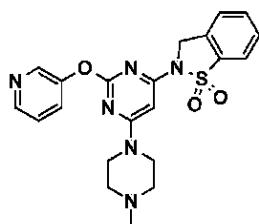
【0315】

(実施例 108)

化合物 108 の合成

【化 135】

30



【0316】

化合物 108 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) δ 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

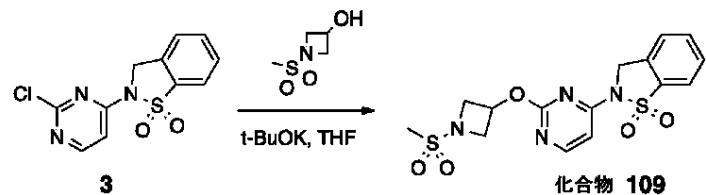
【0317】

(実施例 109)

化合物 109 の合成

50

## 【化136】



## 【0318】

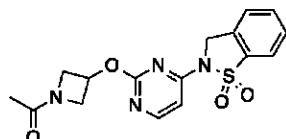
THF (2 mL) 中の 3 (120 mg, 0.43 mmol) および 1 - メチルスルホニルアセチジン - 3 - オール (77 mg, 0.51 mmol) の溶液に、t - BuOK (96 mg, 0.85 mmol) を 0 °C で加えた。生成した混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。完了した時点で、反応混合物を 0 °C で、NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) の添加によりクエンチし、次いで EtOAc (10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、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) δ: 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, 2H), 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

## 【0319】

(実施例 110)

化合物 110 の合成

## 【化137】



30

## 【0320】

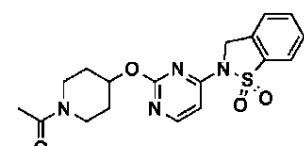
化合物 110 を化合物 109 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ: 8.45 (d, J=5.77 Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.06 (d, J=5.77 Hz, 1H), 5.47 (bs, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.75 (t, J=8.28 Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.33 (d, J=7.53 Hz, 1H), 4.07 (d, J=10.54 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 361.0 (M+H). 20

## 【0321】

(実施例 111)

化合物 111 の合成

## 【化138】



40

## 【0322】

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: (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ: 8.33 (d, J=5.73 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.94 Hz, 1H), 7.82-7.75

50

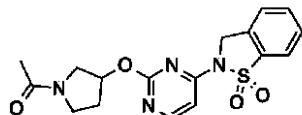
(m, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 6.54 (d, J=5.73 Hz, 1H), 5.43 (dt, J=8.05, 4.13 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.83 (d, J=13.67 Hz, 1H), 3.58-3.39 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 5H), 1.95-1.62 (m, 1H); LCMS (ESI): m/z 389.1 (M+H).

## 【0323】

(実施例112)

化合物112の合成

## 【化139】



10

## 【0324】

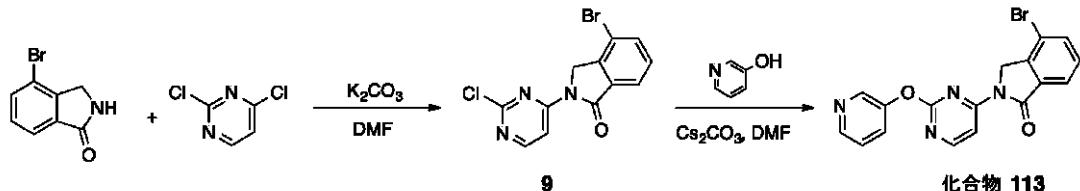
化合物112を化合物109と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR: (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 8.42 (t, J=5.29 Hz, 1H), 8.02-7.79 (m, 2H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.04 (dd, J=16.32, 5.73 Hz, 1H), 5.67 (bs, 1H), 5.24-5.11 (m, 2H), 4.02 (dd, J=12.35, 4.41 Hz, 1H), 3.84-3.44 (m, 4H), 2.47-2.25 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 3H); LCMS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

D M F (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 時間攪拌した。生成した混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。分取 T L C (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。

40

## 【0328】

ステップ2。

## 【0329】

D M F (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 時間攪拌した。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 H P L C (HCl、0.05% HCl - ACN) により精製して、オレンジ

50

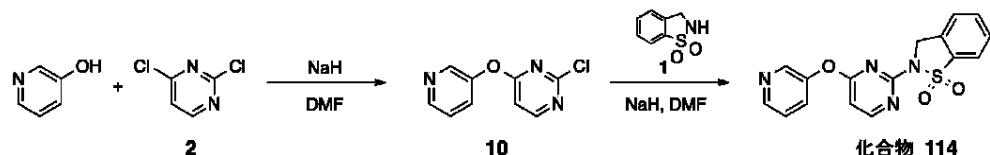
色の固体として(13.9mg、28%)の化合物113を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.89 (s, 1H), 8.69-8.68 (d, 1H), 8.60-8.58 (d, 1H), 8.26-8.24 (m, 2H), 8.00-7.98 (d, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 4.88 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 383.0 (M+H).

## 【0330】

(実施例114)

化合物114の合成

## 【化141】



10

## 【0331】

ステップ1。

## 【0332】

D M F (100mL)中の3-ヒドロキシピリジン(3.06g、32.2mmol)の溶液を0に冷却し、NaH(773mg、32.22mmol)を加えた。混合物を0で30分間攪拌し、15に温め、次いで2(4.0g、26.9mmol)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(100mL)を加え、生成した混合物をEtOAc(90mL)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(2.2g、37%)を得た。

20

## 【0333】

ステップ2。

## 【0334】

D M F (4mL)中の1(97mg、0.053mmol)の溶液を0に冷却し、NaH(13.9mg、0.058mmol)を加えた。混合物を0で30分間攪拌し、続いて10(100mg、0.48mmol)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(20mL)中に注ぎ入れ、10分間攪拌した。水性相を酢酸エチル(30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)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(20mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 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).

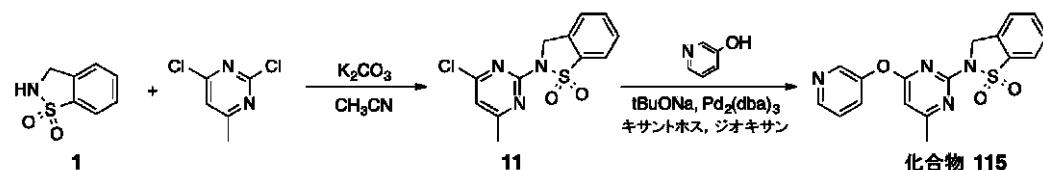
30

## 【0335】

(実施例115)

化合物115の合成

## 【化142】



40

## 【0336】

ステップ1。

## 【0337】

50

無水CH<sub>3</sub>CN(4mL)中の6-メチル-2,4-ジクロロピリミジン(162mg、0.994mmol)および1(185mg、1.1mmol)の混合物に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(274mg、2mmol)を加え、混合物を80で3時間攪拌した。減圧下での濃縮により、11(130mg)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】

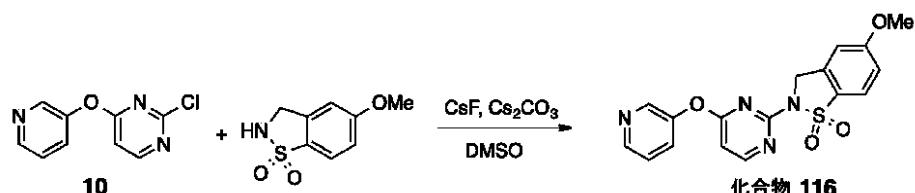
無水ジオキサン(3mL)中の11(130mg粗物質)、ピリジン-3-オール(26mg、0.28mmol)、t-BuONa(45mg、0.47mmol)およびキサントホス(13.5mg、0.023mmol)の溶液に、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(21mg、0.023mmol)を加えた。混合物を不活性雰囲気下、100で12時間攪拌し、濾過し、次いで減圧下で濃縮した。分取HPLC(0.04%HCl/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O系)による精製によって、HCl塩として化合物115(3.6mg、2.1%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 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(M+H). 10

### 【0340】

(実施例116)

化合物116の合成

### 【化143】



### 【0341】

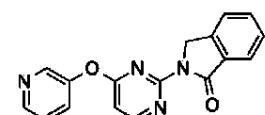
無水DMSO(2mL)中の10(123mg、0.59mmol)、2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1,1-ジオキソ-1,2-ベンゾイソチアゾール(96mg、0.48mmol)、およびCsF(146mg、0.96mmol)の混合物に、炭酸セシウム(314mg、0.96mmol)を加えた。生成した混合物を脱気し、不活性雰囲気下、80で3時間攪拌した。完了した時点で、混合物を濾過した。分取HPLC(0.04%HCl/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O系)による精製によって、HCl塩として化合物116(3.5mg、1.4%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(Methanol-d<sub>4</sub>, 400MHz) δ 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). 30

### 【0342】

(実施例117)

化合物117の合成

### 【化144】



### 【0343】

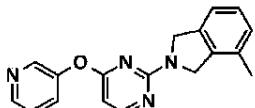
化合物117を化合物116と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.81(s, 1H), 8.65-8.63(d, 1H), 8.57-8.56(d, 1H), 8.29-8.28(d, 1H), 8.14-8.13(d, 1H), 7.87-7.85(d, 1H), 7.78-7.72(m, 3H), 7.60-7.58(m, 1H), 4.98(s, 2H); LCMS(ESI): m/z 305.1(M+H). 50

[ 0 3 4 4 ]

( 実施例 1 1 8 )

## 化合物 118 の合成

【化 1 4 5 】



[ 0 3 4 5 ]

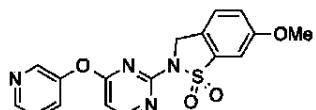
化合物 118 を化合物 116 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.86 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.43-8.41 (d, 1H), 8.20-8.18 (t, 1H), 7.83-7.81 (t, 1H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.58-6.55 (m, 1H), 4.85-4.80 (d, 2H), 4.54 (s, 1H), 2.25-2.16 (d, 3H); LCMS (ESI): m/z 305.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[ 0 3 4 6 ]

( 实施例 1 1 9 )

## 化合物 119 の合成

【化 1 4 6】



( 0 3 4 7 )

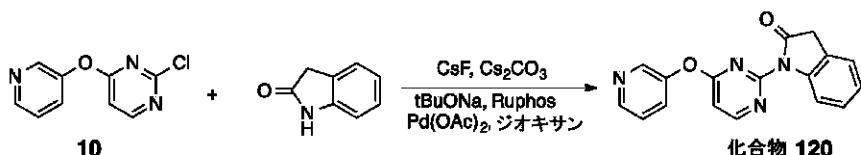
化合物 119 を化合物 116 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ: 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.10-8.07 (q, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.23-7.14 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 371.0 (M+H).

[ 0 3 4 8 ]

( 実施例 1 2 0 )

## 化合物 120 の合成

【化 1 4 7】



[ 0 3 4 9 ]

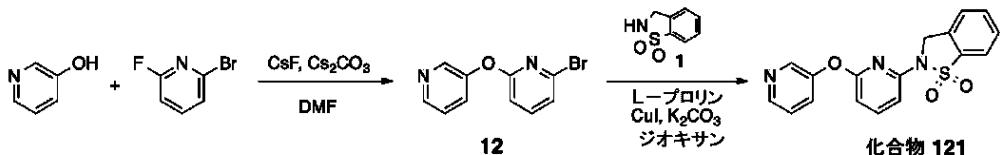
ジオキサン(2 mL)中の10(150 mg、0.72 mmol)、2-オキシインドール(125 mg、0.94 mmol)、tBuONa(139 mg、1.44 mmol)、Ruphos(67 mg、0.144 mmol)およびPd(OAc)<sub>2</sub>(32 mg、0.144 mmol)の混合物を脱気し、不活性雰囲気下、100 °Cで12時間攪拌した。完了した時点で、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。分取HPLC(0.04% HC<sub>1</sub>/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O系)による精製によって、黄色の油状物質として化合物120(1 mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 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).

【 0 3 5 0 】

(実施例 1 2 1)

## 化合物 1 2 1 の合成

【化 1 4 8】



【 0 3 5 1 】

## ステップ1。

【 0 3 5 2 】

D MF ( 5 m L ) 中の 2 - プロモ - 6 - フルオロピリジン ( 5 0 0 m g 、 2 . 8 4 m m o l ) 、 ピリジン - 3 - オール ( 2 9 7 m g 、 3 . 1 3 m m o l ) 、 炭酸セシウム ( 1 . 8 5 g 、 5 . 6 8 m m o l ) および Cs F ( 2 2 m g 、 1 4 2 m m o l ) の混合物を 1 2 0 で 2 時間攪拌した。完了した時点で、水 ( 4 0 m L ) を加え、反応混合物を E t O A c ( 9 0 m L ) で抽出した。有機相をブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、無水 Mg S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、 1 2 ( 7 0 0 m g ) を得た。

( 0 3 5 3 )

## ステップ2。

【 0 3 5 4 】

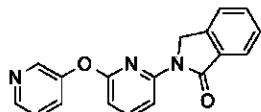
ジオキサン(4mL)中の12(100mg、0.40mmol)、1(67mg、0.40mmol)、炭酸カリウム(55mg、0.40mmol)、CuI(3.8mg、0.019mmol)、およびL-プロリン(2.3mg、0.019mmol)の混合物を不活性雰囲気下、110°で16時間攪拌した。完了した時点で、水(40mL)を加え、反応混合物をEtOAc(90mL)で抽出した。有機相をブライン(50mL)で洗浄し、減圧下で濃縮した。分取HPLC(0.075%TFA/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O系)による精製によって、黄色の固体およびTFA塩として化合物121(40mg、2.9%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 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)<sub>+</sub>

[ 0 3 5 5 ]

### ( 实施例 1 2 2 )

## 化合物 1 2 2 の合成

【化 1 4 9】



【 0 3 5 6 】

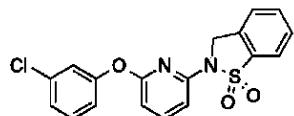
化合物 122 を化合物 121 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.84 (s, 1H), 8.33-8.31 (d, 1H), 8.04-8.00 (t, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.56-7.54 (d, 2H), 6.94-6.93 (d, 1H), 4.80 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 304.0 (M+H).

( 0 3 5 7 )

(実施例 1 2 3 )

化合物 1 2 3 の合成

## 【化150】



## 【0358】

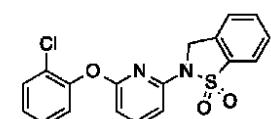
化合物123を化合物121と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 8.20 (s, 1H), 7.90-7.88 (d, 1H), 7.79-7.77 (t, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.38-7.35 (t, 1H), 7.16-7.15 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.15 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 373.0 (M+H). 10

## 【0359】

(実施例124)

化合物124の合成

## 【化151】



20

## 【0360】

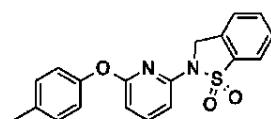
化合物124を化合物121と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.26-8.25 (d, 1H), 8.02-8.00 (d, 1H), 7.83-7.71 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.42-7.38 (d, 1H), 7.13-7.11 (d, 1H), 5.17 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 373.0 (M+H).

## 【0361】

(実施例125)

化合物125の合成

## 【化152】



30

## 【0362】

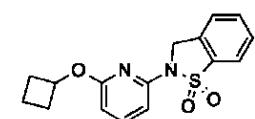
化合物125を化合物121と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.30 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.71-7.69 (m, 3H), 7.45-7.43 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 5.17 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 373.0 (M+H).

## 【0363】

(実施例126)

化合物126の合成

## 【化153】



40

## 【0364】

化合物126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) 7.99-7.98 (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

50

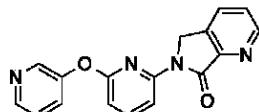
6.9 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 317.0 (M+H).

### 【0365】

(実施例127)

化合物127の合成

### 【化154】



10

### 【0366】

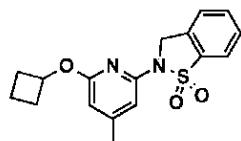
化合物127を化合物121と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 9.06 (bs, 1H), 8.90 (d, J=7.94 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.65 Hz, 1H), 8.75 (d, J=9.26 Hz, 1H), 8.69 (d, J=5.29 Hz, 1H), 8.51 (d, J=2.65 Hz, 1H), 8.36 (dd, J=8.82, 1.76 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 8.27 (dd, J=7.94, 5.73 Hz, 1H), 8.13 (dd, 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).

### 【0367】

(実施例128)

化合物128の合成

### 【化155】



20

### 【0368】

化合物128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), 7.78-7.74 (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).

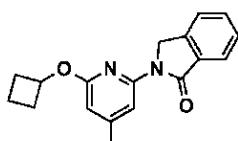
30

### 【0369】

(実施例129)

化合物129の合成

### 【化156】



40

### 【0370】

化合物129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) 8.41-8.39 (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).

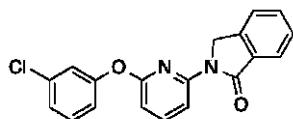
### 【0371】

(実施例130)

50

## 化合物 130 の合成

【化 157】



【0372】

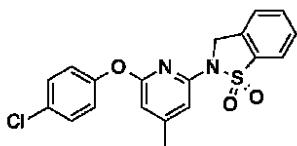
化合物 130 を化合物 121 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (Methanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 8.64-8.61 (d, 1H), 8.23-8.22 (d, 1H), 7.88-7.86 (d, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98-6.96 (d, 1H), 5.16 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 337.0 (M+H). 10

【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).

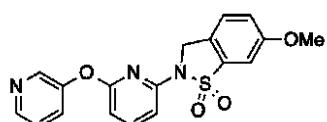
【0375】

(実施例 132)

## 化合物 132 の合成

30

【化 159】



【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】

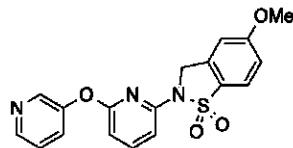
(実施例 133)

## 化合物 133 の合成

40

50

## 【化160】



## 【0378】

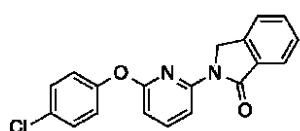
化合物133を化合物121と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.45-8.33 (m, 3H), 7.94-7.92 (d, 1H), 7.77-7.74 (dd, 1H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.28-7.22 (dd, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.90 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 370.0 (M+H). 10

## 【0379】

(実施例134)

化合物134の合成

## 【化161】



20

## 【0380】

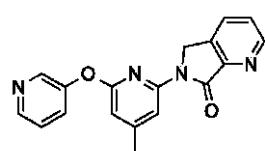
化合物134を化合物121と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.59-8.57 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83-7.81 (d, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.56-7.55 (d, 1H), 7.46-7.44 (d, 2H), 7.09-7.07 (d, 2H), 5.10 (s, 1H); LCMS (ESI): m/z 337.0 (M+H).

## 【0381】

(実施例135)

化合物135の合成

## 【化162】



30

## 【0382】

化合物135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>, 400MHz) δ 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).

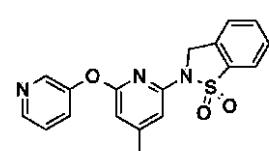
## 【0383】

40

(実施例136)

化合物136の合成

## 【化163】



## 【0384】

化合物136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>, 400MHz)

50

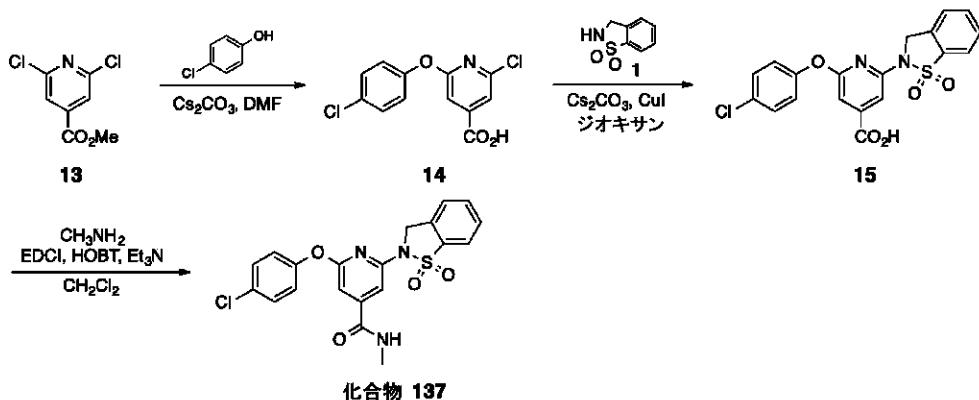
z)) 8.87 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20-8.19 (d, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.41 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 354.0 (M+H).

### 【0385】

(実施例 137)

化合物 137 の合成

### 【化 164】



### 【0386】

ステップ 1。

### 【0387】

D M F (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>でバージした (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。

### 【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>でバージした (3 ×)。混合物を N<sub>2</sub> 霧囲気下、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、2 N 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。

### 【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>でバージした (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

10

20

30

40

50

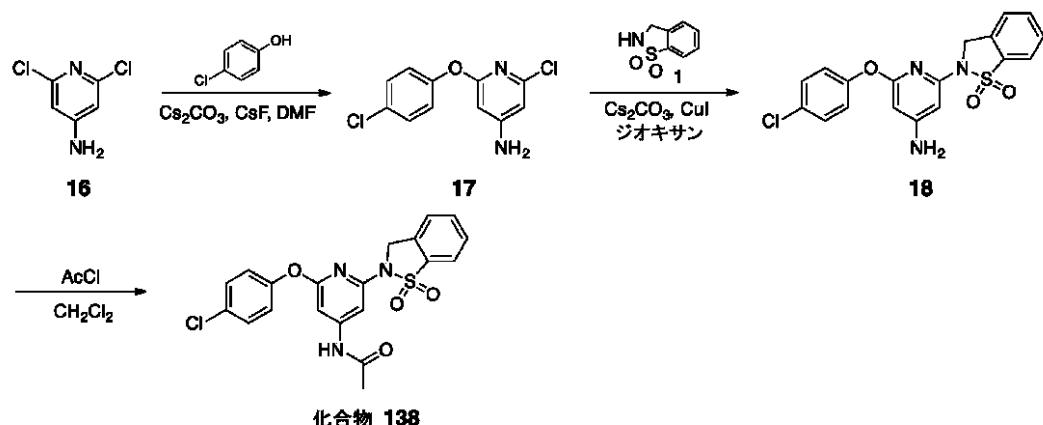
固体として化合物 137 (1045 mg、44%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.81 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.81 (d, 3H); LCMS (ESI): m/z 430.0 (M+H).

### 【0392】

(実施例 138)

化合物 138 の合成

### 【化165】



10

20

30

40

50

### 【0393】

ステップ1。

### 【0394】

D MF (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 °C 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。

### 【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 °C 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。

### 【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 °C で塩化アセチル (116 mg、1.47 mmol) を滴下添加した。混合物を 15 °C 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) δ 10.58 (s, 1H), 8.06-7.

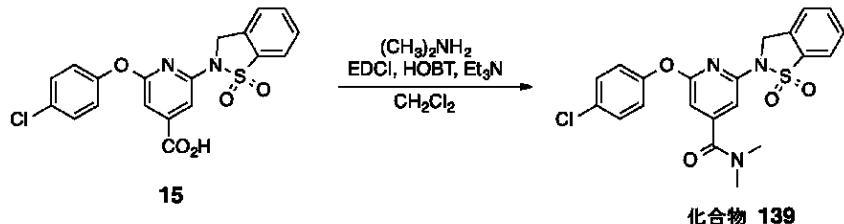
97 (m, 1 H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); LC MS (ESI): m/z 430.0 (M+H).

## 【0399】

(実施例139)

化合物139の合成

## 【化166】



## 【0400】

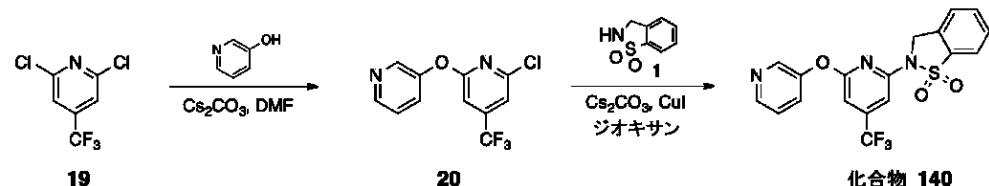
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 中の 15 (210.00 mg)、ジメチルアミン塩酸塩 (49 mg、0.60 mmol)、EDCI (125 mg、0.65 mmol)、HOBT (88 mg、0.65 umol) および Et<sub>3</sub>N (102 mg、1.01 mmol) の混合物を脱気し、 $\text{N}_2$  でバージした (3×)。混合物を 15 で 12 時間攪拌し、次いで水 (30 mL)、飽和したブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を分取 HPLC により精製して、白色の固体として、化合物 139 (13 mg、6%)を得た。<sup>1</sup>H NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz) 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).

## 【0401】

(実施例140)

化合物140の合成

## 【化167】



## 【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)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.36 mg、1.11 mmol) および  $\text{CsF}$  (84 mg、0.56 umol) の混合物を脱気し、 $\text{N}_2$  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。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。

## 【0404】

ステップ2。

## 【0405】

10

20

30

40

50

ジオキサン (2 mL) 中の 20 (160 mg, 0.58 mmol)、1 (99 mg, 0.58 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (380 mg, 1.17 mmol)、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、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。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 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).

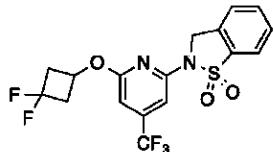
## 【0406】

10

(実施例 141)

化合物 141 の合成

## 【化 168】



## 【0407】

20

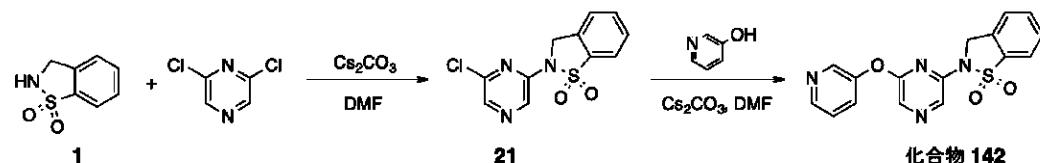
化合物 141 を化合物 140 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.05 (d, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 6.99 (d, 2H), 5.22 (br. s., 2H), 5.14 (br. s., 1H), 2.80 (d, 4H); LCMS (ESI): m/z 421.0 (M+H).

## 【0408】

(実施例 142)

化合物 142 の合成

## 【化 169】



30

## 【0409】

ステップ 1。

## 【0410】

D MF (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、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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。

40

ステップ 2

## 【0411】

D MF (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、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧

50

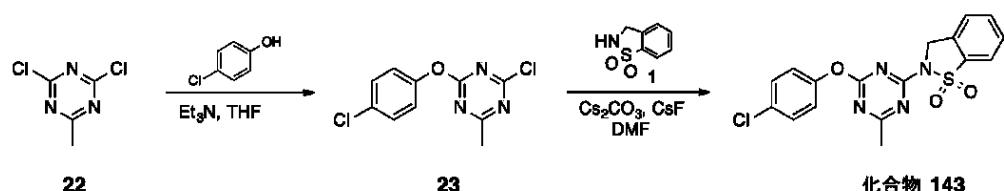
下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、黄色の固体として化合物 142 (2.2 mg、13%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.95 (s, 1H); 8.71-8.70 (d, 1H), 8.40-8.37 (d, 2H), 8.32-8.30 (d, 1H), 8.01-8.00 (d, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 5.25-5.15 (m, 2H); LCMS (ESI+): m/z 341 (M+1).

【 0 4 1 2 】

(実施例 1 4 3)

## 化合物 1 4 3 の合成

【化 1 7 0】



[ 0 4 1 3 ]

## ステップ1。

[ 0 4 1 4 ]

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 °C で 4-クロロフェノール (78 mg, 0.61 mmol) を加えた。混合物を 15 分間攪拌し、次いで濃縮して、淡黄色の固体として 23 (180 mg) を得た。

( 0 4 1 5 )

## ステップ2。

[ 0 4 1 6 ]

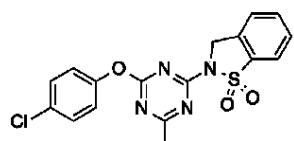
D MF ( 3 mL ) 中の 2 3 ( 1 8 0 mg、 0 . 7 0 mmol )、 1 ( 6 0 mg、 0 . 3 5 mmol )、 Cs F ( 1 0 7 mg、 0 . 7 0 mmol )、 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 4 5 8 mg、 1 . 4 1 mmol ) の混合物を脱気し、 N<sub>2</sub> でバージした ( 3 x )。混合物を 8 0 °C で 1 時間攪拌し、 濾過し、 次いで、 分取 HPLC により精製して、 淡黄色の固体として化合物 1 4 3 ( 1 5 mg、 5 % ) を得た。 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 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).

[ 0 4 1 7 ]

(实施例 1 4 4)

化合物 1-4-4 の合成

【化 1 7 1】



[ 0 4 1 8 ]

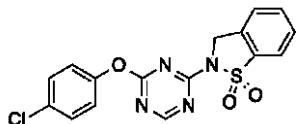
化合物 144 を化合物 143 と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.02 (d, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 5.15 (br. s., 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 389.0 (M+H).

( 0 4 1 9 )

(实施例 1 4 5 )

化合物 1 4 5 の合成

## 【化172】



## 【0420】

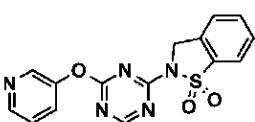
化合物145を化合物143と同様の方式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.86 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.88-7.81 (m, 1 H), 7.79-7.67 (m, 2 H), 7.54 (d, 2 H), 7.40 (d, 2 H), 5.17 (br. s., 2 H); LCMS (ESI): m/z 375.0 (M+H). 10

## 【0421】

(実施例146)

化合物146の合成

## 【化173】



20

## 【0422】

化合物146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) δ 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).

## 【0423】

生物学的実施例

(実施例147)

G P R 1 2 0 - アレスチン動員アッセイ

## 【0424】

30

このin vitroアッセイは、異種発現したヒトG P R 1 2 0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(D i s c o v e R x P a t h H u n t e r(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-ga1による酵素断片相補性を利用する。ヒトG P R 1 2 0受容体(G e n B a n k受託番号NM\_181745)は、小さな酵素断片P r o L i n k(商標)とインフレームで融合し、C H O - K 1細胞内で-ga1アレスチン2の融合タンパク質、および-ga1のより大きな、N末端欠失変異体と共に発現する。G P R 1 2 0アゴニストによる活性化は、-アレスチンのP r o L i n kタグ付きG P C R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-ga1酵素の形成をもたらす。この相互作用は、化学発光性P a t h H u n t e r(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。

40

## 【0425】

アッセイの1日前、総量20 μl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% CO<sub>2</sub>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 μlのアッセイ緩衝液(H B S S + 1 0 m M H E P E S + 0 . 1 %加熱不活性B S A)を各ウェルに加えた。

## 【0426】

試験化合物を10 m Mの濃度で100%D M S O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、アッセイプレートを 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：  
【化 174】

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

#### 【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> = -1.0g(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】

##### (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。

#### 【0431】

ヒト GPR120 受容体 (GenBank 受託番号 AAIO1176) 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】

細胞を抗生素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。

#### 【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

10

20

30

40

50

t e m 6 0 0 0 ( F D S S 6 0 0 0 ) 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 ( R L U ) として表現した。

【 0 4 3 5 】

アゴニスト効力 ( E C 5 0 値 ) を決定するため、可変のヒル勾配 ( H i l l S l o p e ) を有する 4 パラメーター モデルを使用して、G r a p h P a d P r i s m ソフトウエア パッケージにおいて生データ ( R L U ) の非線形の最小二乗法曲線フィットを実施した：  
【 化 1 7 5 】

$$Y = \frac{\text{最高値} - \text{最低値}}{1 + 10^{((\log EC50 - x) * \text{ヒル勾配})}}$$

10

【 0 4 3 6 】

このアッセイの式 I の代表的な化合物に対する p E C 5 0 値 ( 曲線フィットからの p E C 5 0 = - log ( E C 5 0 ) ) 、 C a 2 + p E C 5 0 が以下の表 1 に報告されている。

【 0 4 3 7 】

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)

30

GPR120 C57BL/6Jマウス経口ブドウ糖負荷試験

## 【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】

40

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(水中的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。

## 【0443】

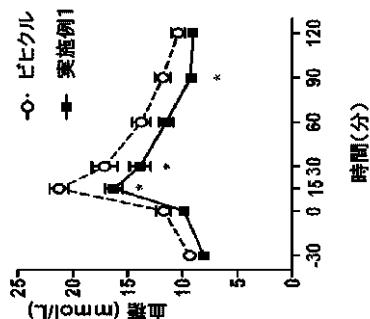
マウスは、ビヒクルまたは試験品100mg/kg(10mL/kg)の強制経口投与による投薬の6時間前に絶食させた。試験品の投薬の30分後、グルコース3g/kgを投薬した(PO)。動物は、尾の切れ目から出血させて、グルコースチャレンジ前30分の時点での基本グルコースレベルを決定し、グルコースチャレンジ後0、15、30、60、90および120分の時点で再度決定した。Johnson & Johnson One Touch血糖計を使用して、すべての血液試料のグルコースレベルを決定した。

50

## 【0444】

グルコース値をExcelシートに入力し、平均値±平均の標準誤差をGraphPad Prismにおいてグラフ化した。時間経過研究のために二元RM ANOVA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。0.05未満のP値は統計学的に有意と考えられた。

## 【化176】



10

## 【0445】

## (実施例150)

LPS刺激されたヒト末梢血単核細胞における抗炎症活性

20

## 【0446】

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

## 【0447】

Key Biologicsにより収集され、ここから購入した単核細胞パックをhPBMCの調製に使用した。簡単に説明すると、細胞生成物をアフェレーシスバッグ(phoresis bag)から滅菌的に取り出し、予め温めたFicoll(Histopaque 1077)上に慎重に層状化し、ブレーキオフで、室温で15分間、1,800×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(DPBS)に加えた。次いで、室温で10分間、300×gで細胞をペレット化した。細胞を新鮮なDPBS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DPBS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、DMEM/30%FBS/10%DMSO中、1ml当たり $1 \times 10^8$ 個の細胞を用いて凍結保存した。すべてのhPBMC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、hPBMCを平底96ウェルプレートに、80μlアッセイ媒体(DMEM、0.1%FBS、1%ペニシリノン/ストレプトマイシン)中、500,000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、37℃のインキュベーター内で回復させた。

30

## 【0448】

100%DMSOを用いて、化合物を粉末から20mM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、10×ストックを調製して、アッセイにおいて5つの濃度(100μM、30μM、10μM、3μMおよび1μM)を達成した。hPBMC(最終アッセイ体積100μl中10μl)を含有するプレートにすべての化合物希釈物を加え、37℃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10μlのビヒクル(5%DMSOを含有する培地)を与えた。

40

## 【0449】

LPSチャレンジでは、リポ多糖(LPS)の1mg/mlストック溶液をアッセイ媒体(10μlのLPS+10ml培地)へと1000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10μlのLPSを与えた。「未刺激の」対照ウェルには、

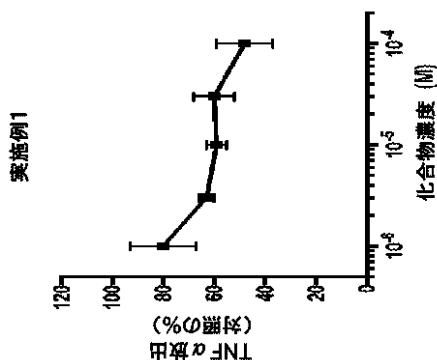
50

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-plye 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。ビヒクル処理した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. PLOSone 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

10

20

30

40

50

: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， プライアン

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 , マリポーサ 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 , マリポーサ 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 , マリポーサ 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teinジエランド， 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 , マリポーサ 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2016-141618 (JP, A)

特表2014-533736 (JP, A)

特表2010-519258 (JP, A)

国際公開第2009/147990 (WO, A1)

国際公開第2008/066131 (WO, A1)

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. , DB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 )