

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年12月27日(27.12.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/235785 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 211/86 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)

MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/023183

(22) 国際出願日: 2018年6月19日(19.06.2018)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2017-120052 2017年6月20日(20.06.2017) JP

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(71) 出願人: 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 西浦 祐二(NISHIURA Yuji); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 倉橋 香菜(KURAHASHI Kana); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 大藪 巨樹(OHYABU Naoki); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 佐々木 義一(SASAKI Yoshikazu); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 杉田 健一, 外 (SUGITA Ken-ichi et al.); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,

(54) Title: DIHYDROPYRIDONE DERIVATIVE HAVING MGAT2 INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: MGAT2阻害活性を有するジヒドロピリドン誘導体

(57) Abstract: The present invention relates to a compound set forth as an example compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound.

(57) 要約: 本発明は、実施例化合物に記載の化合物またはその製薬上許容される塩に関する。

WO 2018/235785 A1

明 細 書

発明の名称：

M G A T 2 阻害活性を有するジヒドロピリドン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、モノアシルグリセロール アシルトランスフェラーゼ 2 (monoaacylglycerol acyltransferase2、以下M G A T 2とも称する) 阻害作用を有する化合物、またはその製薬上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] 近年、肥満症が増加しており、これらの治療には、食事療法、運動療法、薬物療法などが行われている。薬物療法ではオルリスタット、マジンドール、シブトラミンなどの薬物が使用されているが、薬効と副作用の両面で満足できるものはない。

肥満症の原因として中性脂肪の過剰摂取がある。食事によって摂取された中性脂肪（トリグリセロール）は、消化管内において膵リパーゼにより 2-モノアシルグリセロールと遊離脂肪酸に分解され、小腸上皮細胞に吸収される。モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ（M G A T）によって遊離脂肪酸のアシル基が 2-モノアシルグリセロールへ転移される。生成されたジアシルグリセロールは、さらにジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ（D G A T）によって中性脂肪まで変換される。

M G A T は M G A T 1、M G A T 2、および M G A T 3 の 3 種類のアイソフォームが同定されている。このうち、M G A T 2 および M G A T 3 は小腸で高発現しており、小腸における脂肪吸収に関与していると考えられている。

M G A T 2 ノックアウトマウスによる実験により、高脂肪食負荷により小腸における M G A T 2 の発現が亢進し、M G A T 活性が上昇したことが報告されている（非特許文献 1）。さらに、M G A T 2 ノックアウトマウスにおいて、高脂肪食負荷による体重増加の抑制、インスリン抵抗性惹起の抑制、血

中コレステロール上昇の抑制、脂肪肝形成などの抑制、エネルギー消費の亢進が確認されている（非特許文献2）。

これまでに、MGAT2阻害活性を有する化合物が報告されているが（特許文献1～17、非特許文献3～13）、本発明化合物の開示はない。なお特許文献18には、出願人によって出願された、MGAT2阻害活性を有する本発明化合物と類似の構造を有する化合物が記載されているが、本発明化合物は記載されていない。

先行技術文献

特許文献

- [0003] 特許文献1：国際公開第2010/095767号
特許文献2：国際公開第2012/091010号
特許文献3：国際公開第2012/124744号
特許文献4：国際公開第2013/082345号
特許文献5：国際公開第2013/112323号
特許文献6：国際公開第2013/116065号
特許文献7：国際公開第2013/116075号
特許文献8：国際公開第2014/074365号
特許文献9：国際公開第2014/133134号
特許文献10：国際公開第2014/193884号
特許文献11：特開2014-5245号
特許文献12：特開2014-9165号
特許文献13：国際公開第2015/129845号
特許文献14：国際公開第2015/134699号
特許文献15：国際公開第2015/134701号
特許文献16：国際公開第2015/191681号
特許文献17：国際公開第2017/069224号
特許文献18：国際公開第2017/110841号

非特許文献

- [0004] 非特許文献1 : Journal of Biological Chemistry (2004), 279, 18878-18886
非特許文献2 : Nature Medicine (2009), 15, 4, 442-446
非特許文献3 : Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter (2013), 23, 2721-2726
非特許文献4 : Med. Chem. Commun (2013), 4, 1305-1311
非特許文献5 : Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter (2015), 23, 5922-5931
非特許文献6 : Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter (2015), 23, 4544-4560
非特許文献7 : Journal of Lipid Research 2015, 56, 747-753
非特許文献8 : European Journal of Pharmacology, 2015, 758, 72-81
非特許文献9 : Journal of Medicinal Chemistry (2015), 58, 3892-3909
非特許文献10 : HETEROCYCLES 2016, 92, 470-484
非特許文献11 : Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2016, 64, 228-238
非特許文献12 : European Journal of Pharmacology, 2016, 791, 569-577
非特許文献13 : Analytical Biochemistry, 2016, 501, 48-55

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明の目的は、MGAT2阻害作用を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0006] 本発明者らは、鋭意研究の結果、MGAT2阻害作用を有する優れた化合物を見出した。すなわち、本発明は、以下に関する。

[1] 実施例化合物II-3、II-4、II-7、II-11、II-16、II-17、II-19、II-20、II-22、II-23、II-26、II-27、II-32、II-66、II-99、II-119、II-120、II-123、およびI-126からなる群から選択される化合物、またはその製薬上許容される塩。

〔２〕前記〔１〕記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

〔３〕M G A T 2阻害作用を有する、前記〔２〕記載の医薬組成物。

〔４〕M G A T 2関連疾患の予防または治療のために用いる、前記〔２〕または〔３〕記載の医薬組成物。

〔５〕肥満症、メタボリックシンドローム、高脂血症、高中性脂肪血症、高V L D L血症、高脂肪酸血症、糖尿病または動脈硬化症の予防または治療のために用いる、前記〔２〕、〔３〕または〔４〕記載の医薬組成物。

〔６〕前記〔１〕記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、M G A T 2の関与する疾患の治療または予防方法。

〔７〕M G A T 2の関与する疾患を治療または予防するための、前記〔１〕記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

発明の効果

[0007] 本発明化合物は、M G A T 2阻害作用を有し、肥満症、メタボリックシンドローム、高脂血症、高中性脂肪血症、高V L D L血症、高脂肪酸血症、糖尿病または動脈硬化症の予防剤、および／または治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0008] 本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、実施例化合物II-7、II-16、II-17、II-19、II-20、II-27、II-120、およびII-126からなる群から選択される化合物が例示される。

[0009] 本発明化合物の特徴は、カルボニルアミノアルキル側鎖を有することによりM G A T 2阻害作用を有する点である。

[0010] 本発明化合物の一つ以上の水素、炭素および／または他の原子は、それぞれ水素、炭素および／または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I および ^{36}Cl のように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。本発明化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で

置換された化合物は、医薬品としても有用であり、本発明化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、該「放射性標識体」は、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および／または診断のツールとして有用である。

[0011] 本発明化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、本発明化合物のトリチウム標識化合物は、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、本発明化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、本発明化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。トリチウム標識化合物を調製するための他の適切な方法は、“Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol.1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)”を参照することができる。¹⁴C-標識化合物は、¹⁴C炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

[0012] 本発明化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、本発明化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸

との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0013] 本発明化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）、共結晶および／または結晶多形を形成する場合があります、本発明はそのような各種の溶媒和物、共結晶および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、本発明化合物に対し、任意の数の溶媒分子（例えば、水分子等）と配位していてもよい。本発明化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、本発明化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することで結晶多形を形成する場合がある。「共結晶」は、本発明化合物または塩とカウンター分子が同一結晶格子内に存在することを意味し、任意の数のカウンター分子と形成していてもよい。

[0014] 本発明化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があります、本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて本発明化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて本発明化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば “Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985” に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

[0015] 本発明化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックストアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、 CH_3COO

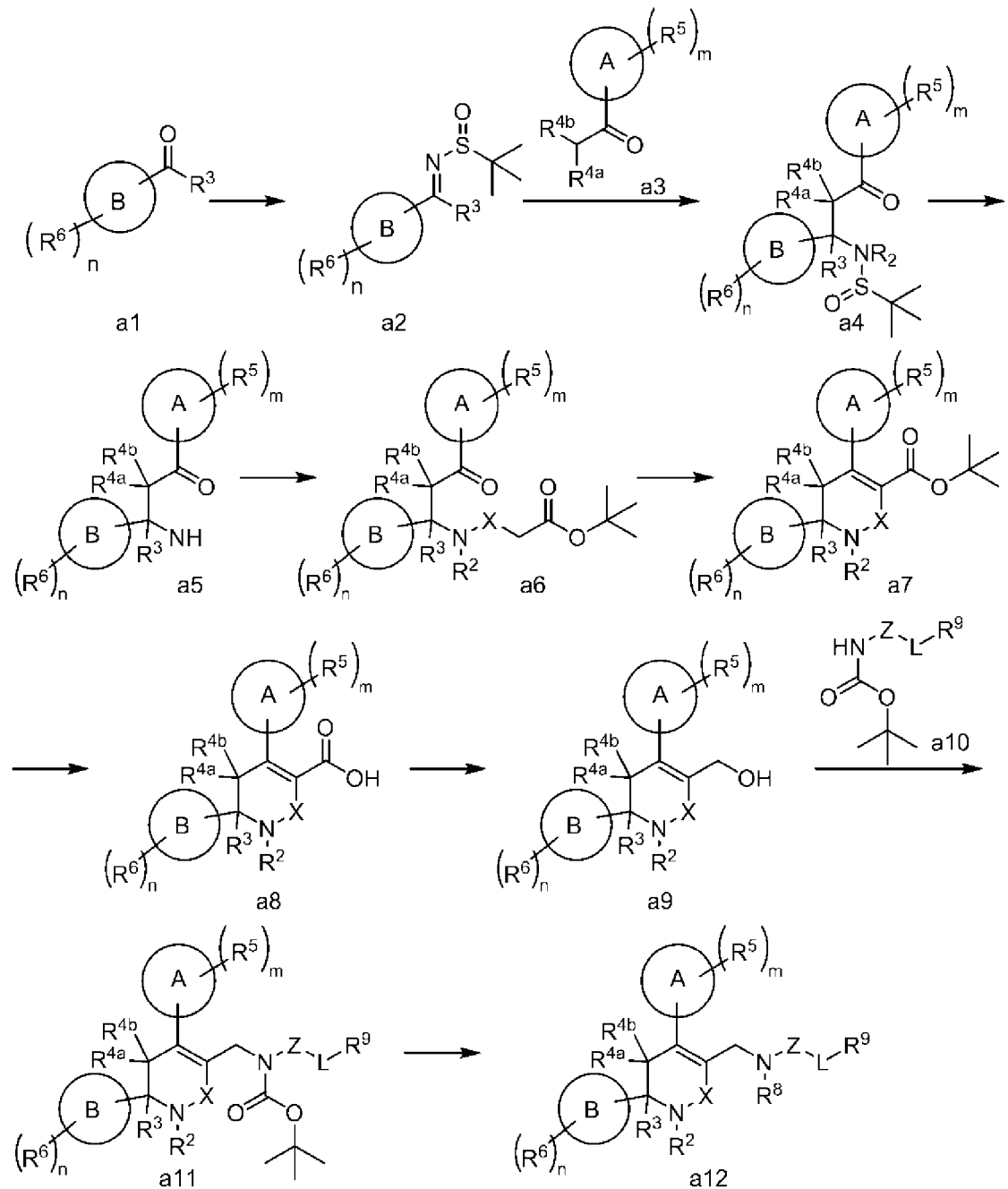
ー、 C_2H_5COO- 、 $tert-BuCOO-$ 、 $C_{15}H_{31}COO-$ 、 $PhCOO-$ 、 $(m-NaOOCPh)COO-$ 、 $NaOOCCH_2CH_2COO-$ 、 $CH_3CH(NH_2)COO-$ 、 $CH_2N(CH_3)_2COO-$ 、 CH_3SO_3- 、 $CH_3CH_2SO_3-$ 、 CF_3SO_3- 、 CH_2FSO_3- 、 $CF_3CH_2SO_3-$ 、 $p-CH_3O-PhSO_3-$ 、 $PhSO_3-$ 、 $p-CH_3PhSO_3-$ が挙げられる。

[0016] (一般的合成法1)

本発明化合物(下記a12)は、例えば下記の製法によって製造することができる。抽出、精製等は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

本発明化合物は、当該分野において公知の手法を参考にしながら合成することができる。

[化1]



(式中、XはC(=O)等；ZはC(=O)等；Lは単結合等；Aは芳香族複素環等；Bは芳香族炭素環等；R²は水素等；R³は置換もしくは非置換のアルキル等；R^{4a}およびR^{4b}は水素等；R⁵は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ等；R⁶はハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ等；R⁸は水素等；R⁹は置換もしくは非置換のアルキル等；mは0～5の整数；nは0～5の整数

である。)

[工程 1]

化合物 a 1 と t e r t -ブチルスルフィンアミドとテトライソプロポキシチタニウムやテトラエトキシチタニウム等を反応させることにより化合物 a 2 を得ることができる。

反応温度は 2 0 °C ~ 1 2 0 °C、好ましくは 5 0 °C ~ 8 0 °C である。

反応時間は 1 時間 ~ 1 2 時間、好ましくは 3 時間 ~ 6 時間である。

反応溶媒はテトラヒドロフラン、2 メチルテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、1, 2 -ジメトキシエタン等が挙げられる。

[工程 2]

リチウムジイソプロピルアミドやリチウムヘキサメチルジシラジドなどの塩基とケトン a 3 と反応させた後、化合物 a 2 と反応させることで化合物 a 4 を得ることができる。

反応温度は、リチウムジイソプロピルアミドやリチウムヘキサメチルジシラジドなどの塩基とケトン a 3 との反応および、続く化合物 a 2 との反応は - 7 8 °C ~ - 2 0 °C である。

反応時間は、塩基とケトン a 3 の反応時が 3 0 分 ~ 2 時間、続く化合物 a 2 との反応が 1 ~ 5 時間である。

反応溶媒はテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が挙げられる。

なお、アルキル化などの反応を連続して行うことで R² がアルキルなどの化合物を合成することができる。

[工程 3]

化合物 a 4 に、酸またはルイス酸を反応させることにより、化合物 a 5 を得ることができる。

酸としては塩酸-酢酸エチル、塩酸-メタノール、塩酸-ジオキサン、硫酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。ルイス酸としては、ヨウ化トリメチルシリル、B B r₃、A l C l₃、B F₃ · (E t₂O) 等が挙げられ、化合物 a 4 に対して 1 ~ 1 0 モル当量用いることができる。

反応温度は0℃～60℃、好ましくは0℃～20℃である。

反応時間は0.5時間～12時間、好ましくは1時間～6時間である。

反応溶媒はメタノール、エタノール、水、アセトン、アセトニトリル、DMF等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[工程4]

塩基の存在下、化合物a5とカルボン酸塩化物またはスルホン酸塩化物またはチオカルボン酸塩化物等を反応させることにより、化合物a6を得ることができる。

塩基としてはピリジン、DIEA、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等が挙げられる。

反応温度は0℃～150℃、好ましくは20℃～100℃である。

反応時間は0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間である。

反応溶媒はアセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン等が挙げられる。

工程4の別法として、工程4'を取り得る。

[工程4']

化合物a5に、縮合剤の存在下、カルボン酸などを反応させ、必要に応じて塩基も作用させることで、化合物a6を得ることができる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、EDC、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド、HATU等が挙げられ、化合物a5に対して1～5モル当量用いることができる。

塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。

反応温度は-20℃～60℃、好ましくは0℃～30℃である。

反応時間は0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間である。

反応溶媒はDMF、DMA、NMP、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、アセトニトリル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[工程5]

化合物a6に塩基を反応させることで、化合物a7を得ることができる。

塩基としてはピペリジン、ピロリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等が挙げられる。

反応温度は0℃～150℃である。

反応時間は1時間～72時間である。

反応溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどが挙げられる。

[工程6]

化合物a7に、酸またはルイス酸を反応させることにより、化合物a8を得ることができる。

酸としては塩酸-酢酸エチル、塩酸-メタノール、塩酸-ジオキサン、硫酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。ルイス酸としては、ヨウ化トリメチルシリル、 BBr_3 、 AlCl_3 、 $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})$ 等が挙げられる。

反応温度は0℃～60℃、好ましくは0℃～20℃である。

反応時間は0.5時間～12時間、好ましくは1時間～6時間である。

反応溶媒はメタノール、エタノール、水、アセトン、アセトニトリル、DMF、ジクロロメタン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[工程7]

化合物a8に、塩基とクロロギ酸エステルと反応させた後、還元剤を反応させることにより、化合物a9を得ることができる。

塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、DIEA、炭酸カリウム、炭

酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等が挙げられる。

還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウム等が挙げられ、化合物 a 8 に対して、1～10モル当量用いることができる。

反応温度は0℃～60℃、好ましくは0℃～20℃である。

反応時間は0.5時間～24時間、好ましくは1時間～20時間である。

反応溶媒はアセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、水、アセトニトリル、DMF等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[工程8]

化合物 a 9 に、トリフェニルホスフィン等と縮合剤の存在下、化合物 10 a を反応させることにより、化合物 11 a を得ることができる。

縮合剤としてはDEAD、DIAD等が挙げられ、化合物 a 9 に対して1～5モル当量用いることができる。

反応温度は0℃～60℃、好ましくは10℃～40℃である。

反応時間は0.5時間～12時間、好ましくは1時間～6時間である。

反応溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、トルエン、アセトニトリル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[工程9]

化合物 11 a に、酸またはルイス酸を反応させることにより、化合物 12 a を得ることができる。

酸としては塩酸-酢酸エチル、塩酸-メタノール、塩酸-ジオキサン、硫酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。ルイス酸としては、ヨウ化トリメチルシリル、 BBr_3 、 AlCl_3 、 $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})$ 等が挙げられ、化合物 a 11 に対して1～10モル当量用いることができる。

反応温度は0℃～60℃、好ましくは0℃～20℃である。

反応時間は0.5時間～24時間、好ましくは1時間～20時間である。

反応溶媒はメタノール、エタノール、水、アセトン、アセトニトリル、D

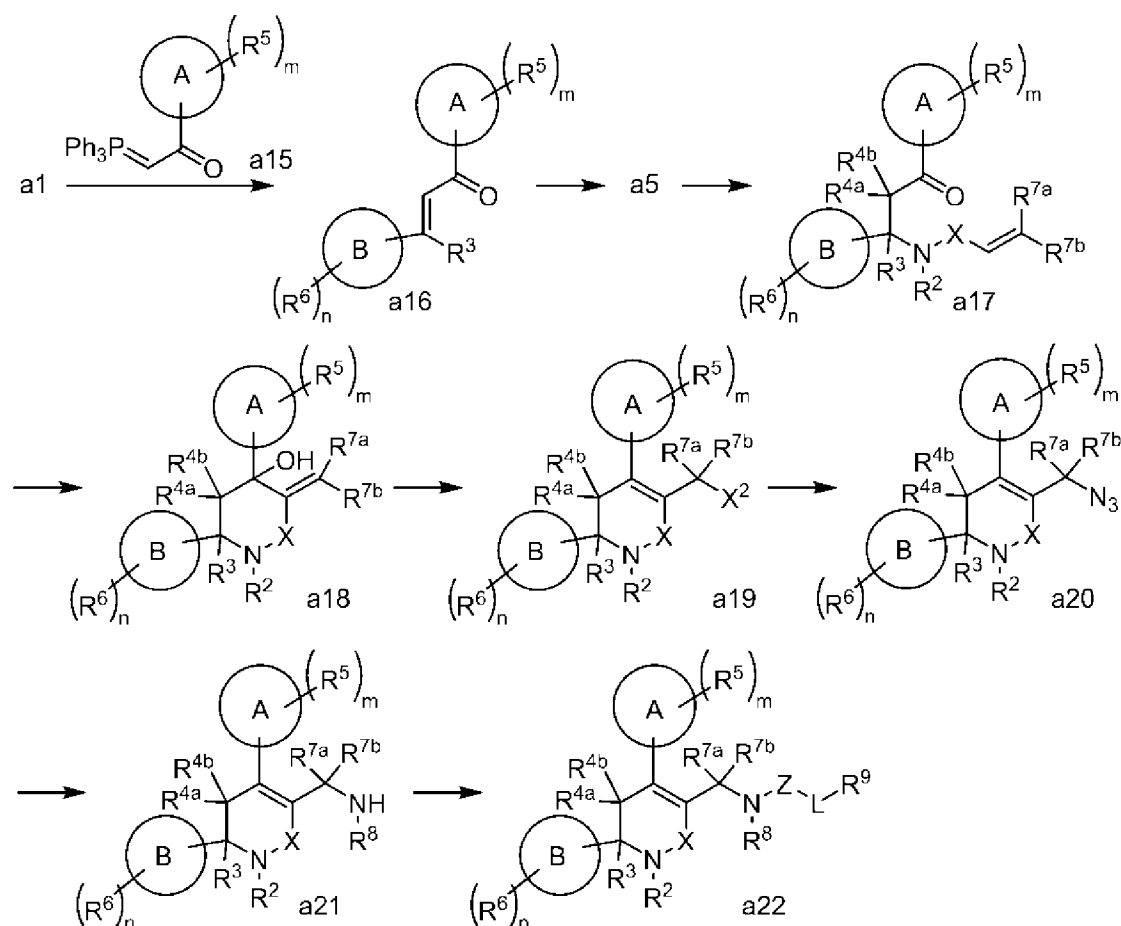
MF、ジクロロメタン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

なお、アルキル化などの反応を連続して行うことで R^8 がアルキルなどの化合物を合成することができる。

[0017] (一般的合成法2)

本発明化合物(下記a22)は、例えば下記の製法によって製造することができる。

[化2]



(式中、 R^{7a} および R^{7b} は水素等；その他の記号は上記と同意義。)

[工程1]

化合物a1と化合物a15を反応させることにより、化合物a16を得ることができる。

反応温度は $0^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $20^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ である。

反応時間は0.5時間～48時間、好ましくは0.5時間～12時間である。

反応溶媒はジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン等が挙げられる。

[工程2]

化合物a16と R^2NH_2 を反応させることにより、化合物a5を得ることができる。

反応温度は0℃～150℃、好ましくは20℃～80℃である。

反応時間は0.5時間～48時間、好ましくは0.5時間～7時間である。

反応溶媒はジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン等が挙げられる。

[工程3]

一般的合成法1の工程4と同様の条件で合成できる。

[工程4]

化合物a17に、環状アミンなどを反応させることにより、化合物a18を得ることができる。

環状アミンとしては4-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン、キヌクリジン、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン、ジアザビシクロウンデセンなどが挙げられる。

反応温度は20℃～150℃、好ましくは20℃～100℃である。

反応時間は1時間～150時間、好ましくは1時間～24時間である。

反応溶媒はジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン、水、DMSO等が挙げられる。

[工程5]

化合物a18に、ハロゲン化剤と必要に応じて塩基を反応させることにより、化合物a19を得ることができる。

ハロゲン化剤としては二塩化オキサリル、塩化チオニル、オキシ塩化燐な

どを用いることで X^2 が塩素原子の化合物を得ることができ、化合物 a 1 8 に対して 1 ～ 5 モル当量用いることができる。その他にも、三臭化リンなどの臭素化剤を作用させることで、 X^2 が臭素原子の化合物を得ることができる。

塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2, 6 - ルチジンなどが挙げられる。

反応温度は 0°C ～ 60°C 、好ましくは 0°C ～ 40°C である。

反応時間は0. 5 時間～24 時間、好ましくは1 時間～12 時間である。

反応溶媒はアセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン、DMF 等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[工程 6]

化合物 a 1 9 に、アジ化ナトリウムなどを反応させることにより、化合物 a 2 0 を得ることができる。

反応温度は 0°C ～ 60°C 、好ましくは 0°C ～ 40°C である。

反応時間は0. 5 時間～24 時間、好ましくは1 時間～8 時間である。

反応溶媒はアセトニトリル、DMSO、DMF 等が挙げられる。

[工程 7]

化合物 a 2 0 に、三価のリン化合物と水を反応させることにより、化合物 a 2 1 を得ることができる。

三価のリン化合物としては、トリフェニルホスフィンやトリメチルホスフィン等が挙げられ、化合物 a 2 0 に対して、1 ～ 10 モル当量用いることができる。

反応時間は0. 1 時間～48 時間、好ましくは0. 5 時間～24 時間である。

反応溶媒はテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロエタン、アセトニトリル等が用いることができる。

なお、アルキル化などの反応を連続して行うことで R^8 がアルキルなどの化合物を合成することができる。

[工程 8]

一般的合成法 1 の工程 4 と同様の条件で合成できる。

[0018] 本発明化合物は、M G A T 2 阻害作用を有し、肥満症、メタボリックシンドローム、高脂血症、高中性脂肪血症、高 V L D L 血症、高脂肪酸血症、糖尿病、動脈硬化症等の予防剤または治療剤として有用である。

本発明化合物は、M G A T 2 阻害作用のみならず、医薬としての有用性を備えており、下記いずれか、あるいは全ての優れた特徴を有している。

- a) 代謝安定性が高い。
- b) 高い溶解性を示す。
- c) 光毒性の懸念が小さい。
- d) 肝毒性の懸念が小さい。
- e) 腎毒性の懸念が小さい。
- f) 消化管障害の懸念が小さい。
- g) 薬物相互作用の懸念が小さい。
- h) 経口吸収性が高い。
- i) クリアランスが小さい。
- j) 標的組織への移行性が高い。
- k) 酵素活性が強い。
- l) 薬物代謝酵素の誘導が少ない。
- m) 薬効が強い。
- n) M G A T 2 阻害作用の選択性が高い。
- o) 化学的な安定性が高い。

[0019] 本発明の医薬組成物は、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。非経口投与の方法としては、経皮、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、経粘膜、吸入、経鼻、点眼、点耳、腔内投与等が挙げられる。

[0020] 経口投与の場合は常法に従って、内用固形製剤（例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、フィルム剤等）、内用液剤（例えば、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、リモナーデ剤、酒精剤、芳香水剤、エキス

剤、煎剤、チンキ剤等）等の通常用いられるいずれの剤型に調製して投与すればよい。錠剤は、糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、徐放錠、トローチ錠、舌下錠、バッカル錠、チュアブル錠または口腔内崩壊錠であってもよく、散剤および顆粒剤はドライシロップであってもよく、カプセル剤は、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤または徐放性カプセル剤であってもよい。

[0021] 非経口投与の場合は、注射剤、点滴剤、外用剤（例えば、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、エアゾール剤、吸入剤、ローション剤、注入剤、塗布剤、含嗽剤、浣腸剤、軟膏剤、硬膏剤、ゼリー剤、クリーム剤、貼付剤、パップ剤、外用散剤、坐剤等）等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。注射剤は、O/W、W/O、O/W/O、W/O/W型等のエマルジョンであってもよい。

[0022] 本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。さらに、該医薬組成物は、本発明化合物の有効量、剤型および／または各種医薬用添加剤を適宜変更することにより、小児用、高齢者用、重症患者用または手術用の医薬組成物とすることもできる。小児用医薬組成物は、12歳または15歳未満の患者に投与するのが好ましい。また、小児用医薬組成物は、出生後27日未満、出生後28日～23か月、2歳～11歳または12歳～16歳若しくは18歳の患者に投与されうる。高齢者用医薬組成物は、65歳以上の患者に投与するのが好ましい。

[0023] 本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、経口投与する場合、通常0.05～100mg/kg/日であり、好ましくは0.1～10mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～10mg/kg/日であり、好ましくは0.01～1mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

[0024] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01 ~ 100 重量部用いればよい。

[0025] 本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

DEAD : アゾジカルボン酸ジエチル

DIAD : ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

DEA : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA : ジメチルアセトアミド

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

DTT : ジチオトレイトール

EDC : 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

HATU : O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

NMP : N-メチルピロリドン

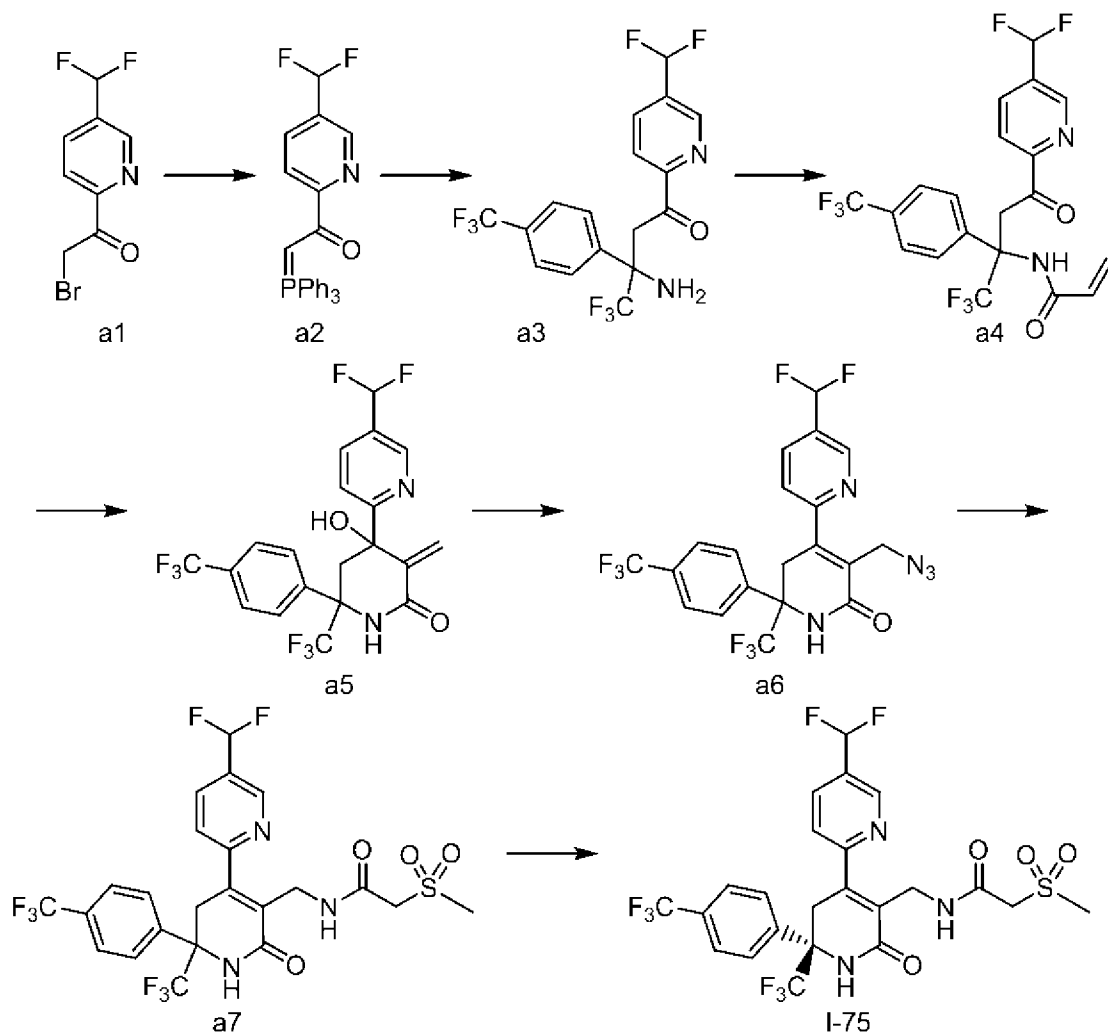
実施例

[0026] 以下に実施例および参考例、ならびに試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

[0027] 各実施例で得られたNMR分析は300MHzで行い、DMSO-d₆、CDCl₃を用いて測定した。

[0028] 参考例 1

[化3]



工程 1

トリフェニルホスフィン（15.8 g、60.2 mmol）をテトラヒドロフラン（150 mL）に溶解させ、75℃に加温下で化合物 **a1**（15.6 g、60.2 mmol；WO2016/106331）のテトラヒドロフラン溶液（50 mL）を滴下して、さらに2時間攪拌した。反応液を室温に戻して、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をメタノール（100 mL）と水（50 mL）に溶解させ、2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液（150 mL）を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、化合物 **a2**（22.8 g、収率88%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.31 (d, J_{H-P} = 25.6 Hz, 1H), 6.74 (t, J_{H-F} = 56.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.51 (m, 6H), 7.56 – 7.60 (m, 3H), 7.71 – 7.76 (m, 6H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H).

工程 2

化合物 a 2 (1.8 g、4.17 mmol) をジメチルスルホキシド (9 mL) に溶解させ、4- (トリフルオロメチル) トリフルオロアセトフェノン (1.01 g、4.17 mmol) を加えた後、マイクロウェーブ照射下 150℃ で 30 分間攪拌した。反応液にアンモニア水 (7.13 mL) を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン–酢酸エチル) により精製して、化合物 a 3 (1.62 g、収率 94%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.45 (br. s, 2H), 3.84 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.78 (t, J_{H-F} = 55.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (s, 2H), 8.83 (s, 1H).

工程 3

化合物 a 3 (1.61 g、3.91 mmol) をジメチルアセトアミド (16 mL) に溶解させ、塩化アクリル (530 mg、5.86 mmol) を氷冷下加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、化合物 a 4 (1.74 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.00 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.22 – 6.33 (m, 2H), 6.79 (t, J_{H-F} = 55.2 Hz, 1H), 6.81 (br. s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H).

工程 4

化合物 a 4 (1.74 g、3.91 mmol) をジオキサン (8 mL) に溶解させ、1,4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン (2.19 g、19.5 mmol) を加えた後、90℃で8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、化合物 a 5 (1.52 g、収率84%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.82 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.47 (br.s, 1H), 6.77 (t, J_{H-F} = 55.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.77 (m, 4H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H).

工程 5

化合物 a 5 (1.52 g、3.26 mmol) を塩化メチレン (23 mL) に溶解させ、氷冷下塩化チオニル (1.94 g、16.3 mmol) およびジメチルホルムアミドを数滴加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣にジメチルスルホキシド (16 mL) を加え、アジ化ナトリウム (636 mg、9.78 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、化合物 a 6 (964 mg、収率60%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.61 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J_{H-F} = 55.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

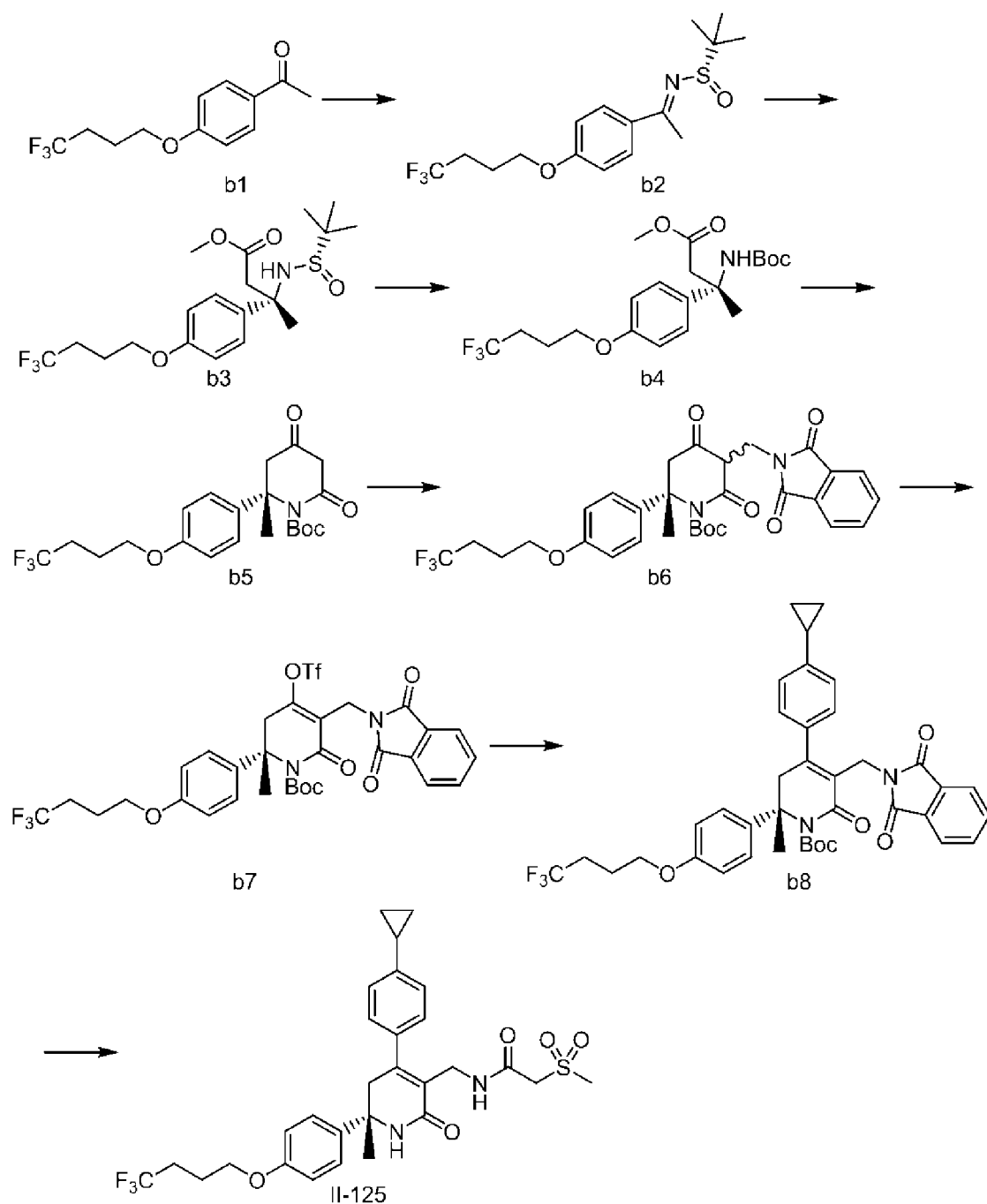
工程 6

化合物 a 6 (148 mg、0.301 mmol) をテトラヒドロフラン (6 mL) と水 (1.5 mL) に溶解させ、トリフェニルホスフィン (95 mg、0.361 mmol) を室温に加えた後、40℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗精製物を塩化メチレン (3 mL) に溶解させ、2-メチルスルホニル酢酸 (62 mg、0.452 mmol) および N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (93.5 mg、0.452 mmol) を加えた後、室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾過で除き、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製して、ラセミ混合物として化合物 a 7 (104 mg、収率59%) を得た。化合物 a 7 を超臨界クロマトグラフィー (エタノール) により精製して、化合物 1-75 (30 mg、収率17%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.19 (s, 3H), 3.36 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.0, 13.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J_{H-F} = 55.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (br.d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

[0029] 実施例 1

[化4]



工程 1

化合物 **b1** (3.0 g、12.2 mmol) とテトラエトキシチタン (3.57 ml、17.1 mmol) をジメトキシエタン (15 mL) に溶解し、(R)-2-tert-ブチル-2-スルフィンアミド (3.57 ml、17.1 mmol) のジメトキシエタン溶液 (30 mL) を 90℃ 下で滴下して、

さらに4時間攪拌した。室温に戻した後、10%クエン酸溶液を反応液に加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製し、化合物b2（3.13g、収率74%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (s, 9H), 2.06–2.12 (m, 2H), 2.30–2.36 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 4.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

工程2

1Mリチウムヘキサメチルジシラザンのテトラヒドロフラン溶液（11.45mL、11.45mmol）に、 -78°C 下酢酸メチル（0.92mL、11.45mmol）のテトラヒドロフラン溶液（5mL）を滴下して1時間攪拌した後、塩化トリイソプロポキシチタンのテトラヒドロフラン溶液（14.31mL、14.31mmol）を加えて、さらに30分攪拌した。化合物b2（2.0g、5.72mmol）のテトラヒドロフラン溶液（5mL）を滴下して、 -78°C で3時間攪拌した。室温に戻した後、10%クエン酸溶液を反応液に加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製し、化合物b3（1.43g、収率59%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (s, 9H), 1.73 (s, 3H), 2.01–2.09 (m, 2H), 2.28–2.34 (m, 2H), 3.02 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

工程3

化合物b3（1.30g、3.06mmol）をジオキサン（8mL）に溶解し、4N塩酸ジオキサン溶液（7.65mL、30.6mmol）を氷冷下に加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、トルエンを加えて減圧

下濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン（13 mL）に溶解し、トリエチルアミン（1.06 mL、7.65 mmol）と二炭酸ジ-tert-ブチル（0.85 mL、3.67 mmol）を氷冷下に加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、化合物b4（816 mg、2段階収率64%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (s, 9H), 1.74 (s, 3H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.72-2.34 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

工程4

化合物b4（816 mg）をテトラヒドロフラン（8 mL）とメタノール（4 mL）に溶解し、2 N水酸化ナトリウム水溶液（2.9 mL、5.8 mmol）を氷冷下に加え、室温下で2時間撹拌した。反応液に2 N塩酸を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重層水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣を得た。得られた反応残渣をジクロロメタン（13 mL）に溶解し、メルドラム酸（336 mg、2.34 mmol）とN、N-ジメチル-4-アミノピリジン（594 mg、4.86 mmol）と1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（448 mg、2.34 mmol）を加え、室温下で15時間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重層水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣を得た。得られた反応残渣を酢酸エチル（10 mL）に溶解し、90℃で加温下9時間撹拌した。反応液を濃縮した後、反応残渣をヘキサンで洗浄により精製し、化合物b5（686 mg、3段階収率82%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (s, 9H), 1.80 (s, 3H), 2.02-2.07 (m, 2H), 2.27-2.34 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H),

3.25 (d, $J = 20.8$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 20.8$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

工程 5

化合物 b 5 (682 mg、1.59 mmol) をエタノール (9 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.1 g、7.94 mmol) と N-(ブロモメチル)フタルイミド (457 mg、1.91 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により精製して化合物 b 6 (562 mg、ジフタルイミド体の混合物) を得た。

[M+H] = 589、測定条件 A : 保持時間 2.48 分

工程 6

化合物 b 6 (102 mg、0.173 mmol) の塩化メチレン (1 mL) に溶解し、N、N-ジイソプロピルエチルアミン (0.045 mL、0.26 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.035 mL、0.208 mmol) を -78°C で滴下し、室温に昇温して 15 時間攪拌した。塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重層水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、化合物 b 7 の粗精製物 (122 mg) を得た。

[M+H] = 721、測定条件 A : 保持時間 3.24 分

工程 7

化合物 b 7 の粗精製物 (122 mg) をジオキサン (1 mL) に溶解し、4-シクロピロピルフェニルボロン酸 (41 mg、0.254 mmol) と [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (11 mg、0.017 mmol) とリン酸三カリウム (108 mg、0.508 mmol) を加え、マイクロ波照射下 80°C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水で洗浄し、無水

硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製して、化合物 b 8（46 mg、収率 39%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.51-0.55 (m, 2H), 0.88-0.90 (m, 2H), 1.22 (s, 9H), 1.70-1.78 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.27-2.34 (m, 2H), 2.59 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.68-7.70 (m, 2H).

工程 8

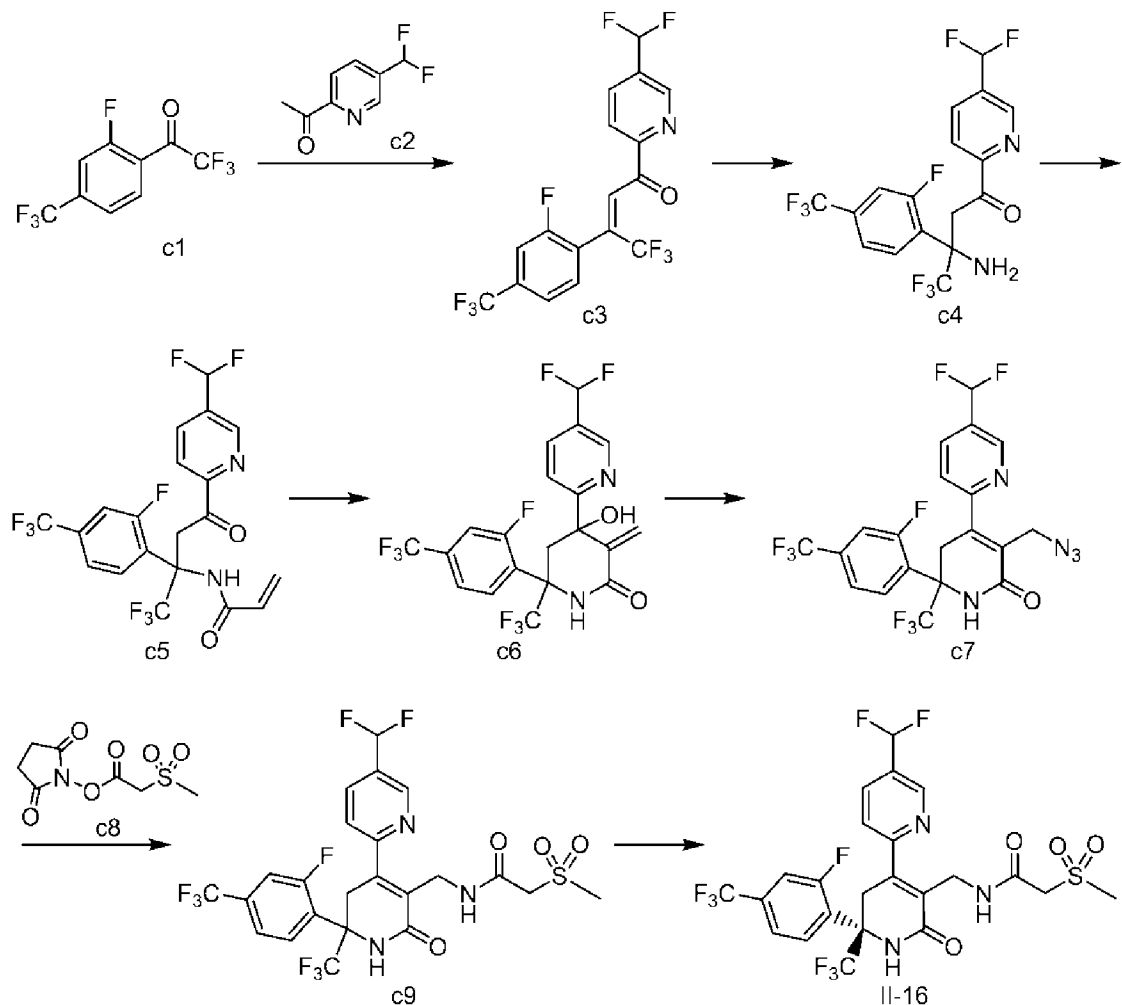
化合物 b 8（46 mg、0.067 mmol）をジクロロメタン（0.6 mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（0.3 mL, 3.89 mmol）を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去した後、33%メチルアミン-エタノール溶液（0.17 mL, 1.34 mmol）に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣を塩化メチレン（0.5 mL）に溶解し、2-メタンスルホニル酢酸（14 mg、0.101 mmol）と N、N-ジシクロヘキシルカルボジイミド（21 mg、0.101 mmol）を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、II-125（24 mg、3 段階収率 62%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.60-0.63 (m, 2H), 0.88-0.93 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.78-1.82 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.84 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.81-3.93 (m, 4H), 4.07-4.12 (m, 2H), 6.74 (t-like, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (t-like, 1H).

[M+H]⁺ = 579、測定条件 A：保持時間 2.41 分

[0030] 実施例 2

[化5]



工程 1

化合物 **c2** (2.5 g、14.6 mmol) と化合物 **c1** (4.18 g、16.1 mmol) をジクロロメタン(25 mL)に溶解させ、室温下でトリエチルアミン(0.20 mL、1.46 mmol)と炭酸カリウム(2.0 g、14.6 mmol)を加えて、80℃で3時間撹拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルを加えて、濾過後、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗精製物をアセトニトリル(63 mL)に溶解させ、ヘキサクロロエタン(3.8 g、16.1 mmol)、トリエチルアミン(6.08 mL、43.8 mmol)とトリフェニルホスフィン(4.22 g、16.1 mmol)を加え、80℃で4時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで

抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して、化合物 c 3（5.08g、収率84%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.80 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 7.40–7.51 (m, 3H), 8.00–8.07 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.88 (s, 1H).

工程 2

化合物 c 3（5.06g、12.2mmol）をジメチルスルホキシド（25mL）に溶解させ、28%アンモニア水溶液（4.4mL、122mmol）を加えて室温で30時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して、化合物 c 4（3.78g、収率72%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.49 (br-s, 2H), 3.82 (dd, J = 18.6, 3.7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91–8.03 (m, 3H), 8.86 (s, 1H).

工程 3

化合物 c 4（3.78g、8.79mmol）をジメチルアセトアミド（19mL）に溶解させ、塩化アクリル（1.07mL、13.2mmol）を氷冷下加えた後、室温で23時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して、化合物 c 5（3.62g、収率85%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.94 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.15–6.29 (m, 2H), 6.80 (t, J = 5

5.4 Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 7.46–7.48 (m, 1H), 7.65–7.68 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H).

工程 4

化合物 c 5 (3.62 g、7.47 mmol) をジオキサン (18 mL) に溶解させ、1, 4 - ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン (2.52 g、22.4 mmol) を加えた後、80℃で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン–酢酸エチル) により精製して、化合物 c 6 (3.29 g、収率 91%) を得た。

[M+H] = 485.05、測定条件 C : 保持時間 2.17 分

工程 5

化合物 c 6 (2.00 g、4.13 mmol) をジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解させ、氷冷下 3 臭化リン (0.47 mL、4.96 mmol) を加えた後、0℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、得られた残渣にジメチルホルムアミド (23 mL) とアジ化ナトリウム (403 mg、6.20 mmol) を加えて、0℃で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン–酢酸エチル) により精製して、化合物 c 7 (1.44 g、収率 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.62 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.04–4.09 (m, 2H), 6.77 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H).

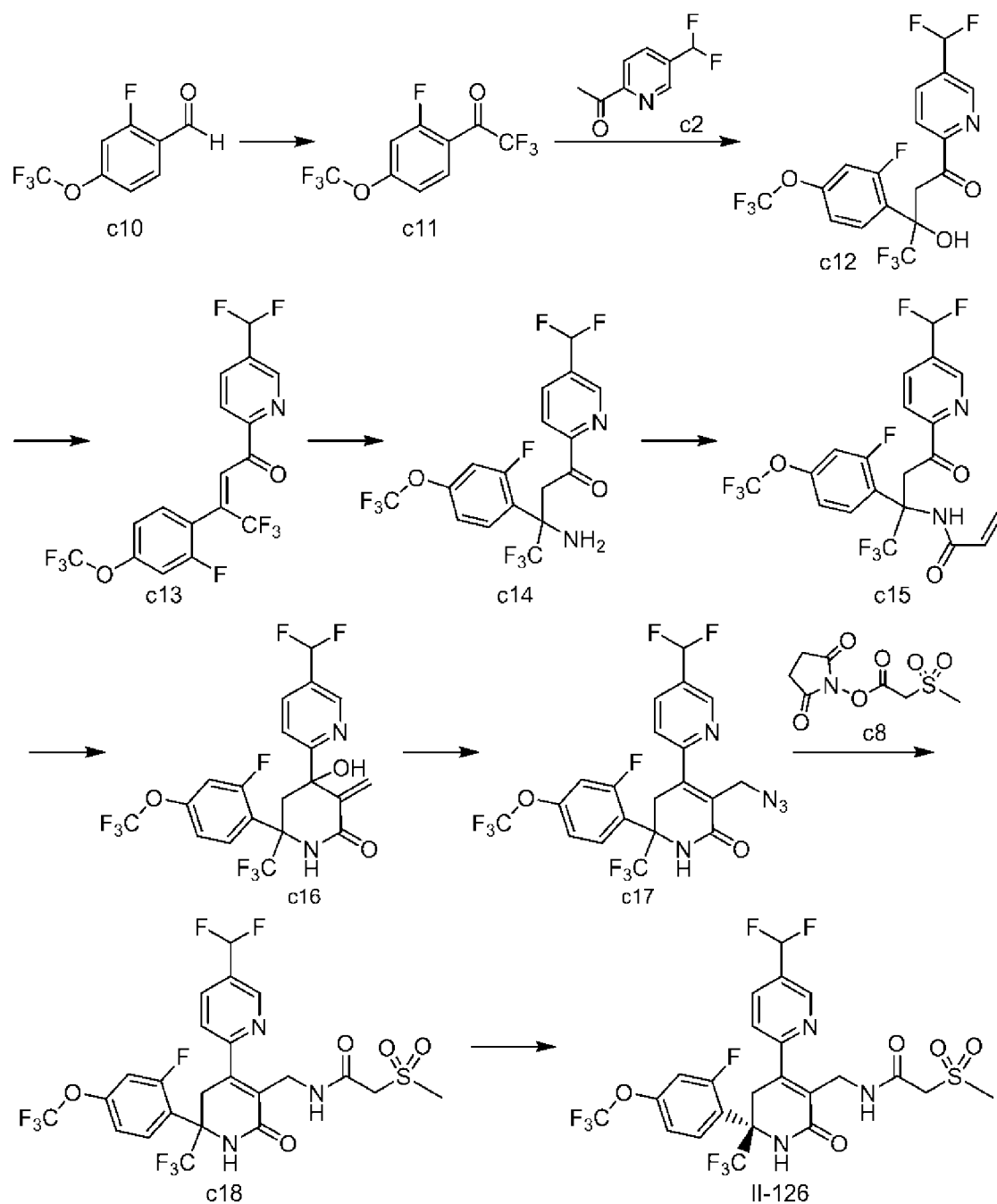
工程 6

化合物 c 7 (1.6 g、3.14 mmol) をテトラヒドロフラン(64 mL)と水(16 mL)に溶解させ、トリフェニルホスフィン(969 mg、3.77 mmol)を室温で加えた後、50℃で1時間攪拌した。化合物 c 8 (961 mg、4.08 mmol)を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製して、ラセミ混合物として化合物 c 9 (1.19 g、1.90 mmol)を得た。化合物 c 9 を超臨界クロマトグラフィー(エタノール)により精製して、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製することで化合物 11-16 (435 mg、収率23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.07 (s, 3H), 3.49 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.94-4.06 (m, 3H), 4.28 (dd, $J = 14.1, 6.9$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.94 (br-d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H).

[0031] 実施例 3

[化6]



工程 1

化合物 c 1 0 (2 . 0 g 、 9 . 6 1 m m o l) とトリメチル (トリフルオロメチル) シラン (1 . 4 9 m l 、 1 0 . 1 m m o l) をジメチルホルムアミド (2 0 m L) に溶解させ、室温下でフッ化セシウム (7 3 m g 、 0 . 4 8 m m o l) を加えて、室温下で 1 5 時間攪拌した。反応液に、 2 M 塩酸水溶液 (1 9 . 2 m l 、 3 8 . 4 m m o l) を加えて、 0 ° C で 3 0 分攪拌した。

反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、得られた残渣をジクロロメタン(20 mL)に溶解させ、室温下でデスマーチンペルヨージナン(4.08 g、9.61 mmol)を加えて、室温下で10間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c11(1.90 g、収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.11 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H).

工程2

化合物c11(1.07 g、3.86 mmol)と化合物c2(0.60 g、3.51 mmol)をジクロロエタン(12 mL)に溶解させ、室温下でトリエチルアミン(0.097 mL、0.70 mmol)と炭酸カリウム(0.73 g、5.26 mmol)を加えて、室温下で13時間と50℃で4時間攪拌した。反応液を室温に戻して、酢酸エチルを加えて、濾過後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し化合物c12(1.47 g、収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.97 (dd, $J = 16.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 6.66-6.94 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.03-8.10 (m, 2H), 8.87 (s, 1H).

工程3

化合物c12(1.47 g、3.28 mmol)をアセトニトリル(15 mL)に溶解させ、ヘキサクロロエタン(819 mg、3.46 mmol)、トリエチルアミン(1.37 mL、9.89 mmol)とトリフェニルホスフィン(908 mg、3.46 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水炭

酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して、化合物 c 1 3（1.04 g、収率 74%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.79 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H).

工程 4

化合物 c 1 3（1.04 g、2.42 mmol）をジメチルスルホキシド（5 mL）に溶解させ、28%アンモニア水溶液（3.31 mL、48.5 mmol）を加えて 50℃で 9 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して、化合物 c 1 4（943 mg、収率 87%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.48 (br-s, 2H), 3.78 (dd, J = 18.6, 3.6 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 18.5, 2.6 Hz, 1H), 6.65–6.93 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.97–8.04 (m, 2H), 8.85 (s, 1H).

工程 5

化合物 c 1 4（8.35 g、18.7 mmol）をジメチルアセトアミド（67 mL）に溶解させ、塩化アクリル（1.98 mL、24.3 mmol）を氷冷下加えた後、室温で 16 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して、化合物 c 1 5（8.03 g、収率 86%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.00 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.17–6.29 (m, 2H), 6.80 (t, J = 5

5.4 Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.52–7.56 (m, 2H), 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H).

工程 6

化合物 c 15 (8.03 g、16.1 mmol) をジオキサン(12 mL) に溶解させ、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン(3.24 g、28.9 mmol) を加えた後、100℃で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン–酢酸エチル)により精製して、化合物 c 16 (7.21 g、収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.77 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.98–7.10 (m, 2H), 7.34 (br-s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H).

工程 7

化合物 c 16 (7.21 g、14.4 mmol) をジメチルホルムアミド(29 mL)に溶解させ、氷冷下3臭化リン(1.09 mL、11.5 mmol)を加えた後、室温で30分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、得られた残渣にジメチルホルムアミド(29 mL)を加え、アジ化ナトリウム(1.03 g、15.9 mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン–酢酸エチル)により精製して、化合物 c 17 (4.13 g、収率55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.59 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 12.9$ Hz, 1

H), 3.98–4.08 (m, 2H), 6.64–6.93 (m, 2H), 7.03–7.10 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.88 (s, 1H).

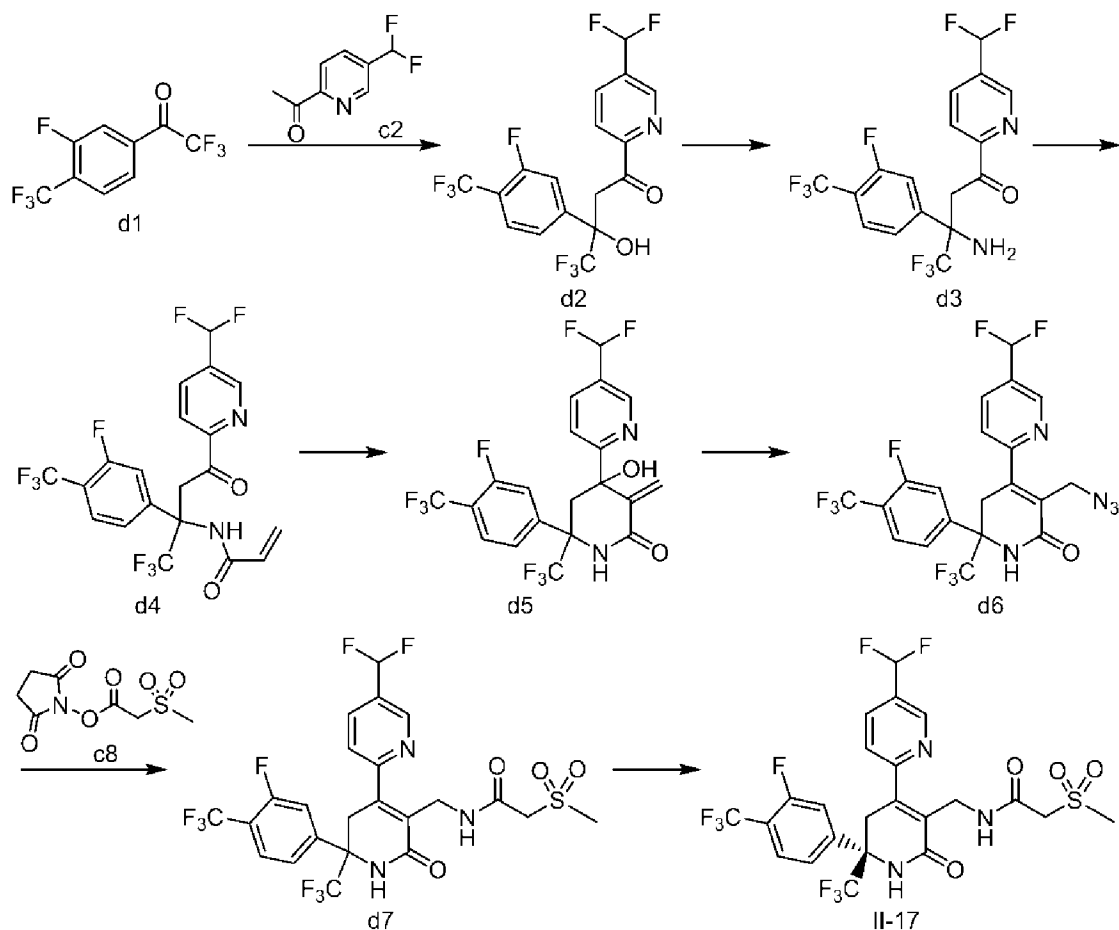
工程 8

化合物 c 1 7 (4.13 g, 7.86 mmol) をテトラヒドロフラン (132 mL) と水 (33 mL) に溶解させ、トリフェニルホスフィン (2.48 g, 9.43 mmol) を室温で加えた後、50℃で1時間半撹拌した。化合物 c 8 (1.85 g, 7.86 mmol) を加えた後、室温で1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム–メタノール) により精製して、ラセミ混合物として化合物 c 1 8 (2.68 g, 4.33 mmol) を得た。化合物 c 1 8 を超臨界クロマトグラフィー (エタノール) により精製することで化合物 1 1 – 1 2 6 (1.16 g, 収率 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05 (s, 3H), 3.34 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 3.82–3.89 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 13.9, 7.2$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 55.7$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 21.7, 10.9$ Hz, 2H), 7.59–7.72 (m, 3H), 7.85 (br-d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.79 (s, 1H).

[0032] 実施例 4

[化7]



工程 1

化合物 c 2 (1.97 g、11.5 mmol) と化合物 d 1 (3.0 g、11.5 mmol) をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶解させ、室温下で水酸化リチウム水和物(532 mg、12.7 mmol)を加えて、室温で30時間攪拌した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物 d 2 (2.81 g、収率57%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.91 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.52–7.62 (m, 3H), 8.05–8.12 (m, 2H), 8.88 (s, 1H).

工程 2

化合物 d 2 (2.81 g、6.52 mmol) をアセトニトリル(28 mL

)に溶解させ、ヘキサクロロエタン (1.85 g、7.82 mmol)、トリエチルアミン (2.26 mL、16.3 mmol) とトリフェニルホスフィン (2.05 g、7.82 mmol) を加え、80℃で5時間攪拌した。その後、室温で28%アンモニア水溶液 (4.68 mL、65 mmol) を加えて室温で65時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、化合物 d 3 (2.25 g、収率80%) を得た。
1H-NMR (CDCl₃) δ: 2.41 (br-s, 2H), 3.87 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 7.49-7.60 (m, 3H), 7.97-8.01 (s, 2H), 8.84 (s, 1H).

工程 3

化合物 d 3 (2.25 g、5.23 mmol) をジメチルアセトアミド (23 mL) に溶解させ、塩化アクリル (0.64 mL、7.84 mmol) を氷冷下加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、化合物 d 4 (2.02 g、収率85%) を得た。

1H-NMR (CDCl₃) δ: 3.90 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 6.24-6.35 (m, 2H), 6.80 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H).

工程 4

化合物 d 4 (2.02 g、4.17 mmol) をジオキサン (10 mL) に溶解させ、1, 4 - ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン (2.34 g、20.9 mmol) を加えた後、80℃で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム

ムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して、化合物 d 5（1.93 g、収率 96%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.75 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 6.22–6.91 (m, 3H), 7.41–7.48 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

工程 5

化合物 d 5（1.93 g、3.98 mmol）をジメチルホルムアミド（19 mL）に溶解させ、氷冷下 3 臭化リン（0.45 mL、4.78 mmol）を加えた後、 0°C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、得られた残渣にジメチルホルムアミド（22 mL）を加え、アジ化ナトリウム（388 mg、5.97 mmol）を加えて、 0°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して、化合物 d 6（815 mg、収率 40%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.58 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.84–3.91 (m, 2H), 4.06 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.55–7.58 (m, 2H), 7.63–7.71 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H).

工程 6

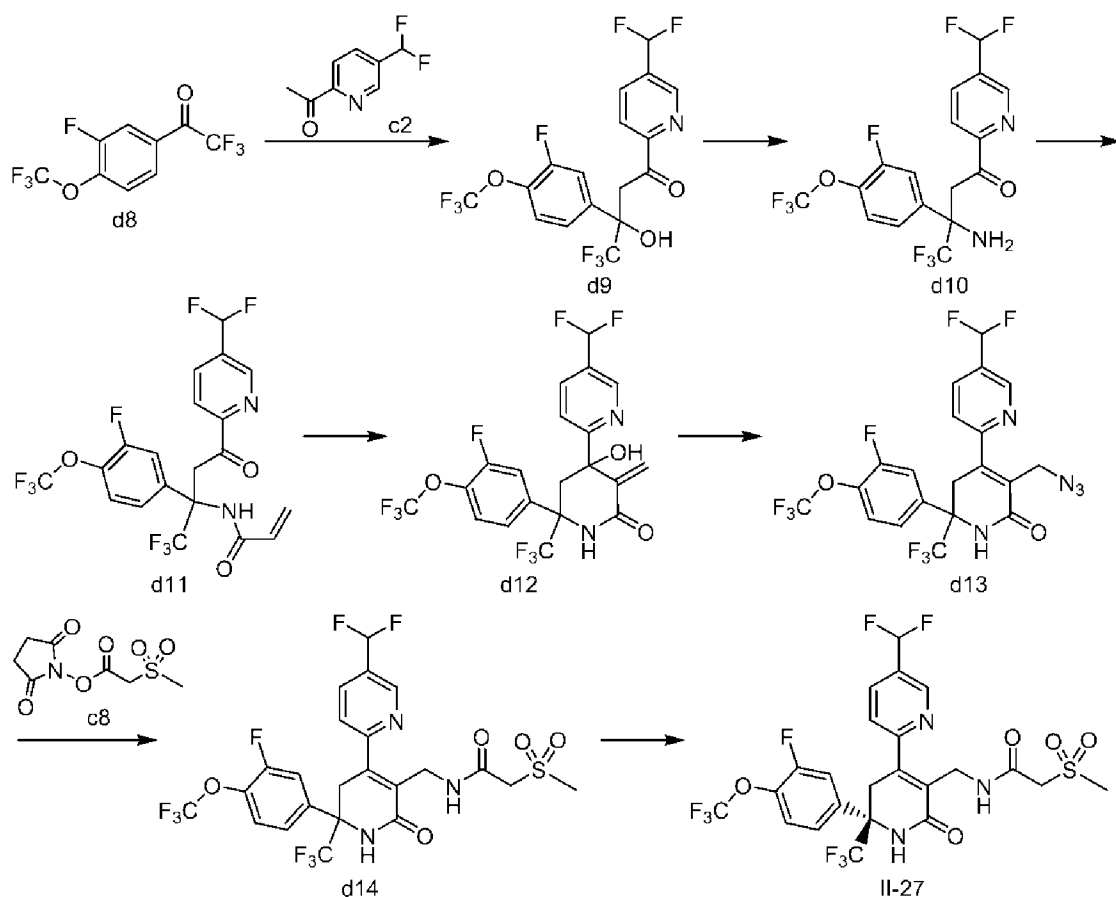
化合物 d 6（815 mg、1.60 mmol）をテトラヒドロフラン（33 mL）と水（8 mL）に溶解させ、トリフェニルホスフィン（504 mg、1.92 mmol）を室温に加えた後、 50°C で 1 時間攪拌した。化合物 c 8（489 mg、2.08 mmol）を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸

マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）により精製して、ラセミ混合物として化合物 d 7（648 mg、1.07 mmol）を得た。化合物 d 7 を超臨界クロマトグラフィー（エタノール）により精製して、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）により精製することで化合物 11-17（282 mg、収率 29%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.17 (s, 3H), 3.37 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 3.82–3.95 (m, 3H), 4.17 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.32–4.37 (m, 1H), 6.76 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.53–7.63 (m, 4H), 7.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79–7.82 (m, 1H), 7.91 (br-d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).

[0033] 実施例 5

[化8]



工程 1

化合物 c 2（1.23 g、7.21 mmol）と化合物 d 8（1.99 g

、 7. 21 mmol) をテトラヒドロフラン(2 mL)に溶解させ、室温下で水酸化リチウム水和物(333 mg、7. 93 mmol)を加えて、室温で8時間攪拌した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物d 9(1. 6 g、収率50%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.89 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.68-6.95 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 8.87 (s, 1H).

工程 2

化合物d 9(1. 6 g、3. 58 mmol)をアセトニトリル(13 mL)に溶解させ、ヘキサクロロエタン(1. 19 g、5. 00 mmol)、トリエチルアミン(1. 44 mL、10. 3 mmol)とトリフェニルホスフィン(1. 31 g、5. 00 mmol)を加え、80℃で4時間攪拌した。その後、室温で28%アンモニア水溶液(4. 11 mL、60 mmol)を加えて室温で65時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物d 10(1. 50 g、収率94%)を得た。

[M+H] = 447. 00、測定条件B: 保持時間2. 47分

工程 3

化合物d 10(1. 50 g、5. 23 mmol)をジメチルアセトアミド(12 mL)に溶解させ、塩化アクリル(0. 36 mL、4. 37 mmol)を氷冷下加えた後、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物d 11(1. 54 g、収率91%)を得た。

[M+H] = 501. 20、測定条件B: 保持時間2. 37分

工程 4

化合物 d 1 1 (1.54 g、3.07 mmol) をジオキサン(2.3 mL) に溶解させ、1, 4 - ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン (620 mg、5.53 mmol) を加えた後、100℃で3時間攪拌した。反応液に0.1 Mの塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、化合物 d 1 2 (1.34 g、収率88%) を得た。

[M+H] = 501.05、測定条件 B : 保持時間 2.16 分

工程 5

化合物 d 1 2 (1.34 g、2.69 mmol) をジメチルホルムアミド(5 mL) に溶解させ、氷冷下3臭化リン (0.25 mL、2.69 mmol) を加えた後、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、得られた残渣にジメチルホルムアミド (6 mL) を加え、アジ化ナトリウム (175 mg、2.69 mmol) を加えて、室温で30分攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、化合物 d 1 3 (1.09 g、収率77%) を得た。

[M+H] = 498.10、測定条件 B : 保持時間 2.38 分

工程 6

化合物 d 1 3 (620 mg、1.18 mmol) をテトラヒドロフラン(20 mL) と水(5 mL) に溶解させ、トリフェニルホスフィン (371 mg、1.42 mmol) を室温で加えた後、50℃で2時間攪拌した。化合物 c 8 (278 mg、1.18 mmol) を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）により精製して、ラセミ混合物として化合物 d 1 4（5 0 2 mg、0. 8 1 m m o l）を得た。化合物 d 1 4 を超臨界クロマトグラフィー（エタノール）により精製して、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）により精製することで化合物 l 1－2 7（2 2 6 mg、収率 3 1 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.20 (s, 3H), 3.33 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 3.80–3.97 (m, 3H), 4.23 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 13.9, 7.9$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.59–7.63 (m, 3H), 7.90–7.92 (m, 2H), 8.86 (s, 1H).

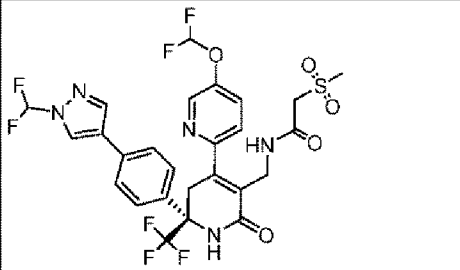
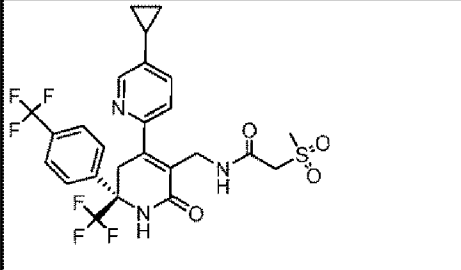
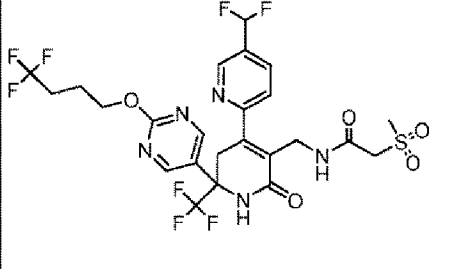
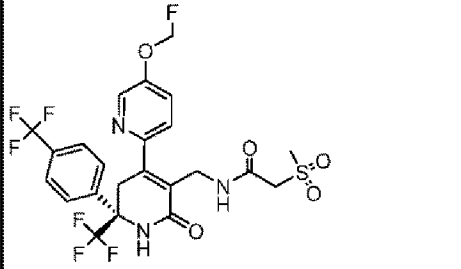
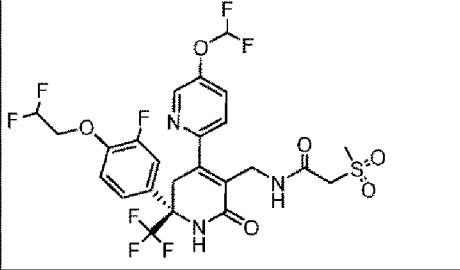
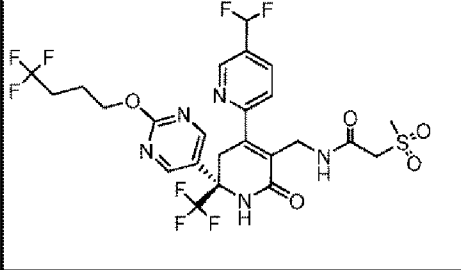
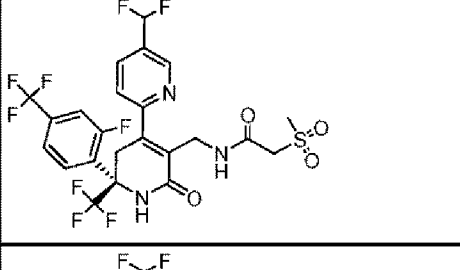
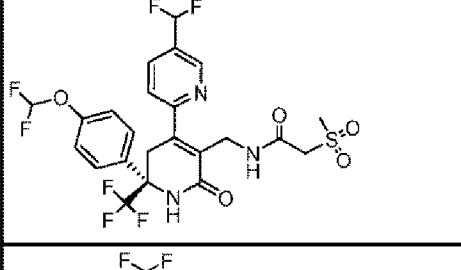
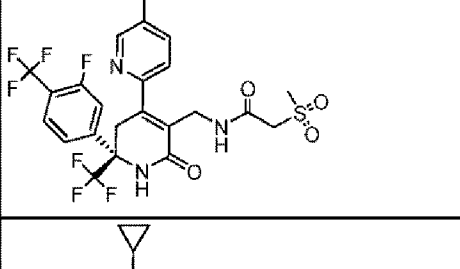
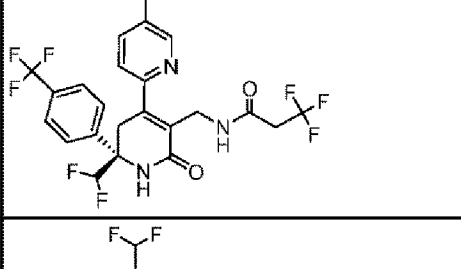
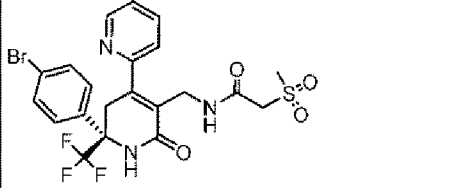
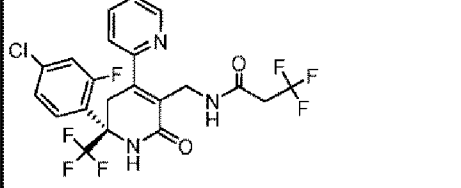
[0034] 以下の化合物も同様に合成した。

[0035]

[表1]

No.	Structure	No.	Structure
II-1		II-7	
II-2		II-8	
II-3		II-9	
II-4		II-10	
II-5		II-11	
II-6		II-12	

[表2]

II-13		II-19	
II-14		II-20	
II-15		II-21	
II-16		II-22	
II-17		II-23	
II-18		II-24	

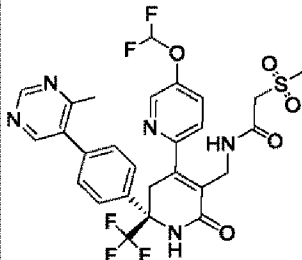
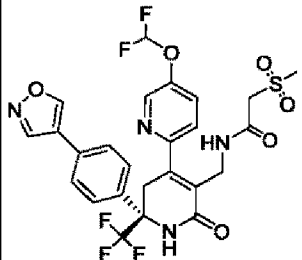
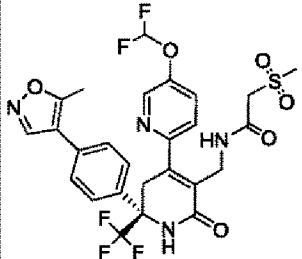
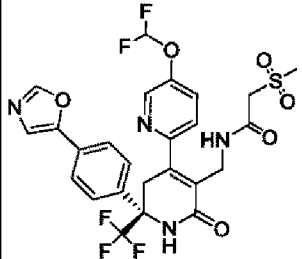
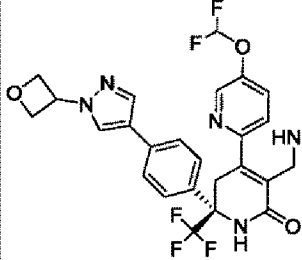
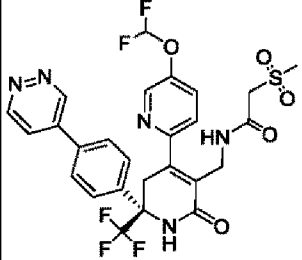
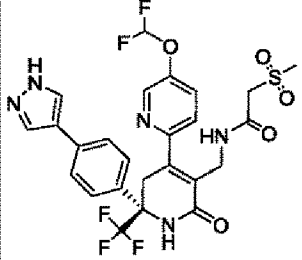
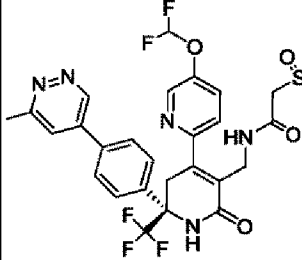
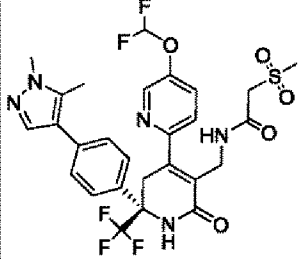
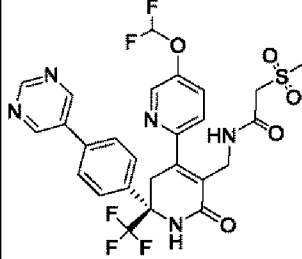
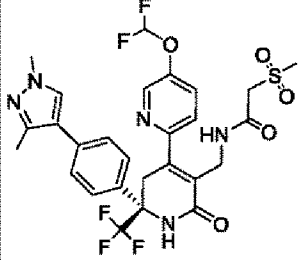
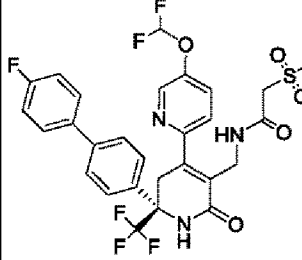
[0037]

[表3]

II-25		II-31	
II-26		II-32	
II-27		II-33	
II-28		II-34	
II-29		II-35	
II-30		II-36	

[0038]

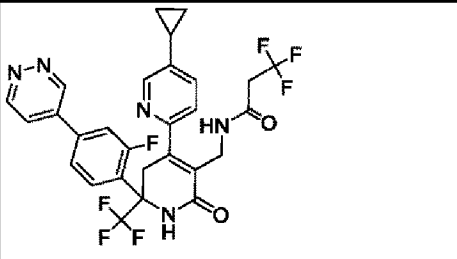
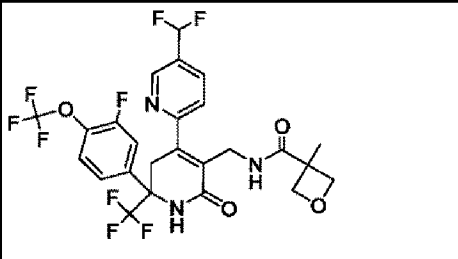
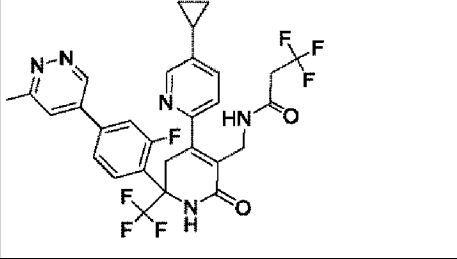
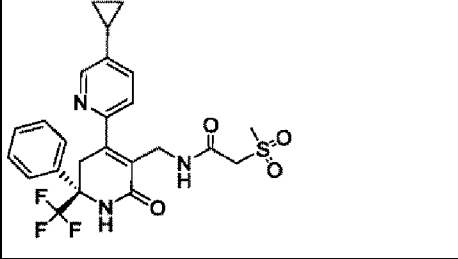
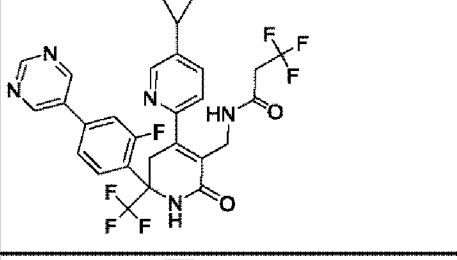
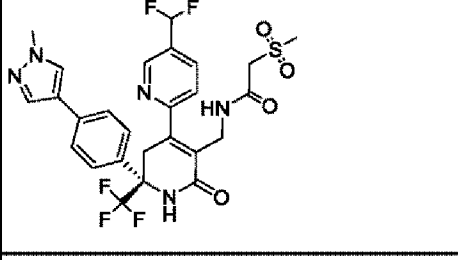
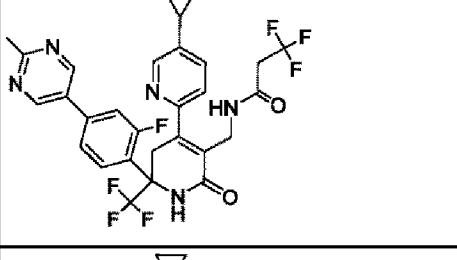
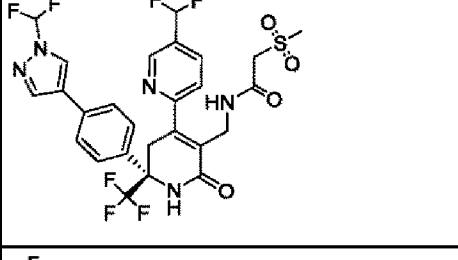
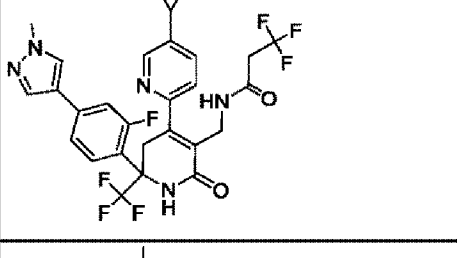
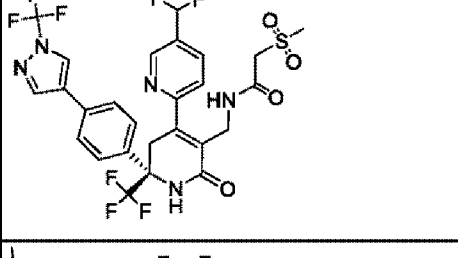
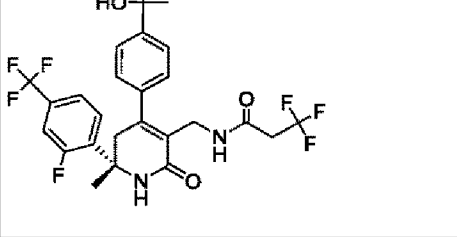
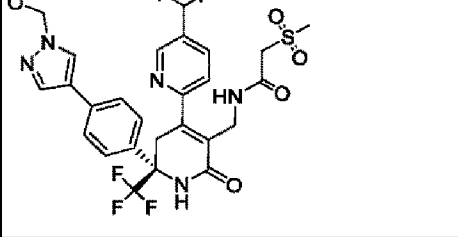
[表4]

II-37		II-43	
II-38		II-44	
II-39		II-45	
II-40		II-46	
II-41		II-47	
II-42		II-48	

[0039] [表5]

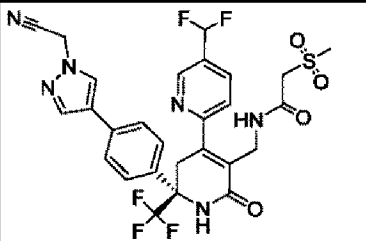
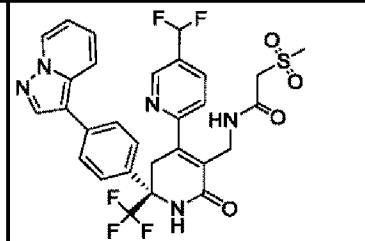
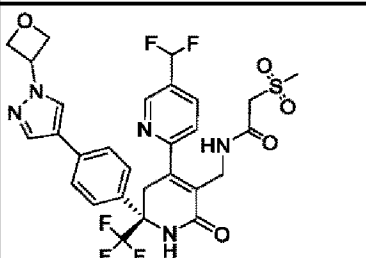
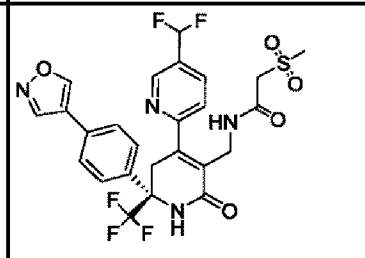
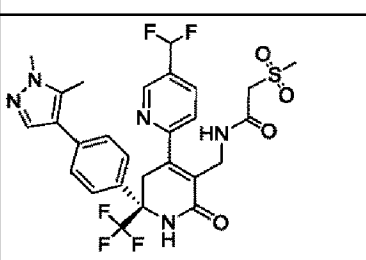
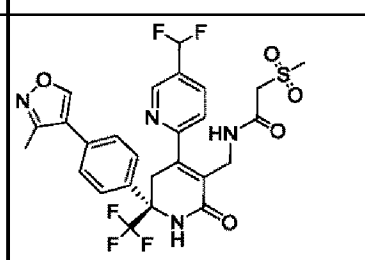
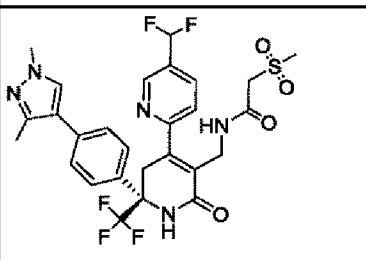
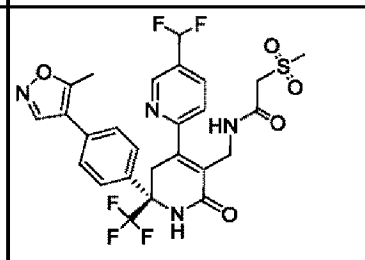
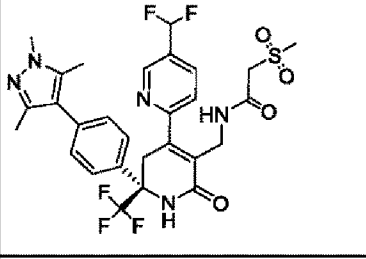
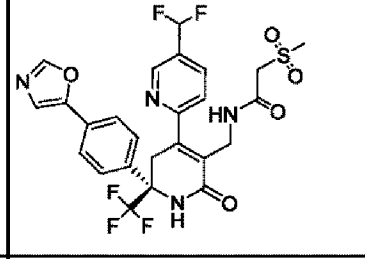
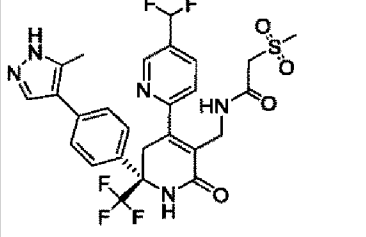
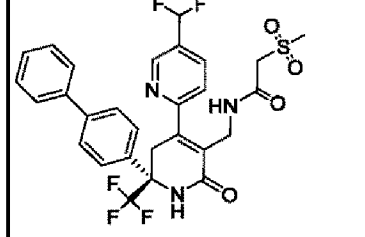
II-49		II-55	
II-50		II-56	
II-51		II-57	
II-52		II-58	
II-53		II-59	
II-54		II-60	

[0040] [表6]

II-61		II-67	
II-62		II-68	
II-63		II-69	
II-64		II-70	
II-65		II-71	
II-66		II-72	

[0041]

[表7]

II-73		II-79	
II-74		II-80	
II-75		II-81	
II-76		II-82	
II-77		II-83	
II-78		II-84	

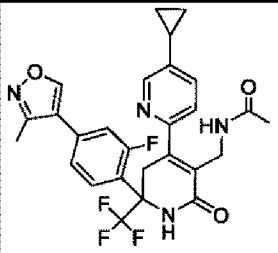
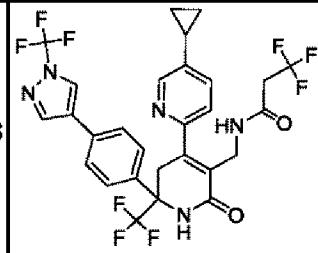
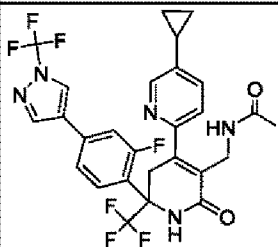
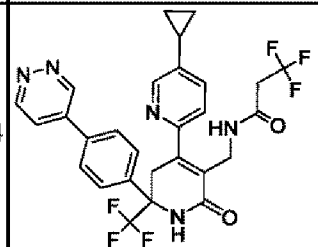
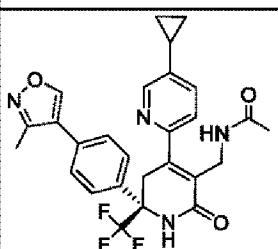
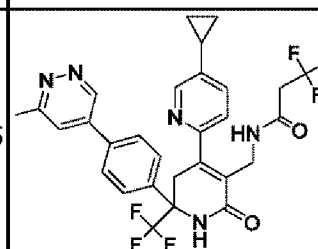
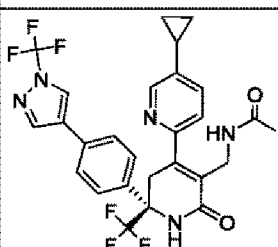
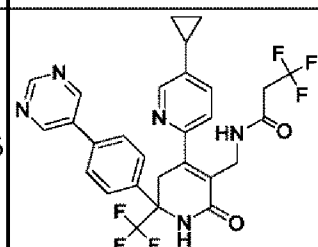
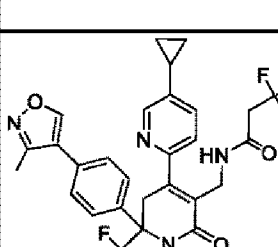
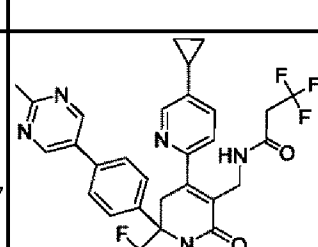
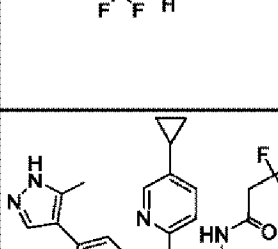
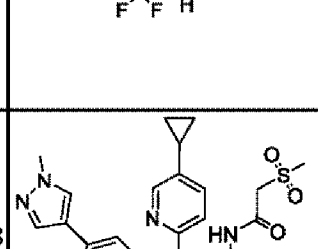
[0042]

[表8]

II-85		II-91	
II-86		II-92	
II-87		II-93	
II-88		II-94	
II-89		II-95	
II-90		II-96	

[0043]

[表9]

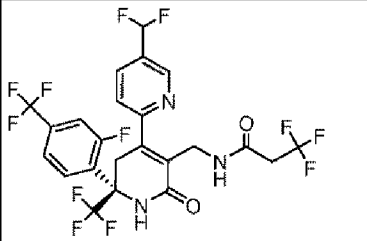
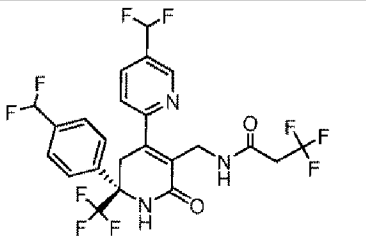
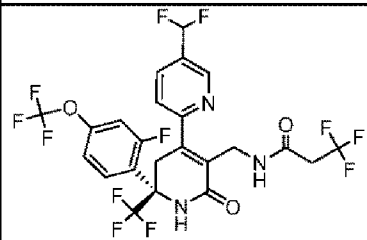
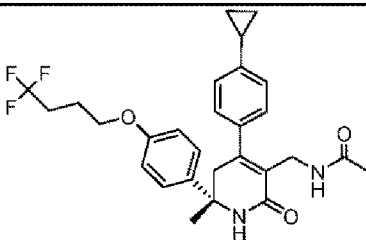
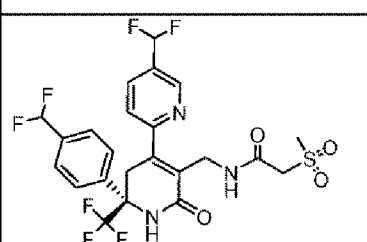
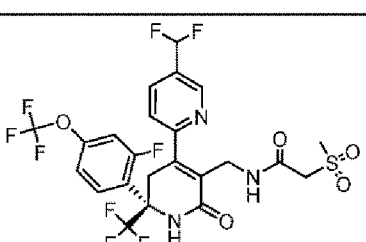
II-97		II-103	
II-98		II-104	
II-99		II-105	
II-100		II-106	
II-101		II-107	
II-102		II-108	

[表10]

II-109		II-115	
II-110		II-116	
II-111		II-117	
II-112		II-118	
II-113		II-119	
II-114		II-120	

[0045]

[表11]

II-121		II-124	
II-122		II-125	
II-123		II-126	

なお、II-14、II-30、II-31、II-58～II-65、II-67、II-97、II-98、およびII-101～II-107はラセミ体である。

[0046] 各化合物の物理データを以下に示す。

表中にLC (min)とあるのは、LC/MS (液体クロマトグラフィー/質量分析)での保持時間を表し、MS (M+H)とあるのは、LC/MSでの質量を表し、LCMS Methodとあるのは、LC/MSの以下のいずれかの測定条件を表す。

測定条件A

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μ m i.d. 2.1x50mm) (Waters)

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液 [B]は0.1%ギ酸含有アセト

ニトリル溶液

グラジエント：3.5分間で5%－100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

測定条件B

カラム：Shim-pack XR-ODS (2.2 μ m i.d. 50x3.0mm) (Shimadzu)

流速：1.6 mL／分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3分間で10%－100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

測定条件C

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μ m i.d. 2.1x50mm) (Waters)

流速：0.55 mL／分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3分間で5%－100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

[0047]

[表12]

No.	LCMS Method	LC (min)	MS (M+H)	No.	LCMS Method	LC (min)	MS (M+H)	No.	LCMS Method	LC (min)	MS (M+H)
II-1	C	1.95	644	II-49	B	2.42	628	II-97	B	1.86	529
II-2	A	2.13	544	II-50	B	2.39	628	II-98	B	2.10	582
II-3	A	2.03	570	II-51	B	1.81	626	II-99	B	1.80	511
II-4	B	2.15	661	II-52	B	1.74	639	II-100	B	2.04	564
II-5	B	2.09	660	II-53	B	2.01	648	II-101	B	2.23	579
II-6	B	1.75	644	II-54	B	2.01	600	II-102	B	1.95	578
II-7	A	1.93	568	II-55	B	1.95	544	II-103	B	2.47	632
II-8	A	1.91	632	II-56	B	2.08	560	II-104	B	1.85	576
II-9	A	2.12	626	II-57	B	1.87	526	II-105	B	1.86	590
II-10	A	2.08	548	II-58	B	2.30	597	II-106	B	1.95	576
II-11	A	1.89	554	II-59	B	2.02	596	II-107	B	1.98	590
II-12	B	2.27	668	II-60	B	2.54	650	II-108	B	1.95	588
II-13	B	2.09	650	II-61	B	1.91	594	II-109	B	1.85	574
II-14	B	1.91	646	II-62	B	1.94	608	II-110	B	1.88	588
II-15	B	1.93	632	II-63	B	2.01	594	II-111	B	2.36	642
II-16	A	2.11	604	II-64	B	2.05	608	II-112	B	2.18	624
II-17	A	2.05	604	II-65	B	2.11	596	II-113	B	2.13	589
II-18	B	2.05	588	II-66	B	1.99	569	II-114	B	1.83	600
II-19	B	2.09	576	II-67	B	2.11	598	II-115	B	1.78	586
II-20	B	1.95	584	II-68	B	1.83	508	II-116	B	1.85	586
II-21	B	1.92	647	II-69	C	1.80	598	II-117	B	1.89	600
II-22	A	1.95	584	II-70	C	2.03	634	II-118	A	2.33	555
II-23	A	2.14	558	II-71	C	2.21	652	II-119	B	2.03	636
II-24	A	2.27	560	II-72	C	1.84	628	II-120	B	1.94	602
II-25	B	2.01	542	II-73	C	1.85	623	II-121	A	2.34	594
II-26	B	1.88	526	II-74	C	1.78	640	II-122	A	2.42	610
II-27	B	2.09	621	II-75	C	1.85	612	II-123	A	1.90	568
II-28	B	1.62	510	II-76	C	1.83	612	II-124	A	2.11	558
II-29	B	1.95	510	II-77	C	1.83	626	II-125	A	2.41	579
II-30	B	2.22	626	II-78	C	2.13	598	II-126	A	2.18	620
II-31	B	1.96	558	II-79	C	2.02	634				
II-32	B	1.97	574	II-80	C	1.93	585				
II-33	B	2.09	650	II-81	C	1.97	599				
II-34	B	2.20	614	II-82	C	1.99	599				
II-35	B	1.90	642	II-83	C	1.81	585				
II-36	B	2.04	615	II-84	C	2.33	594				
II-37	B	1.80	626	II-85	C	2.35	612				
II-38	B	2.06	615	II-86	C	2.36	612				
II-39	B	1.85	656	II-87	C	2.32	612				
II-40	B	1.76	600	II-88	C	1.62	596				
II-41	B	1.91	628	II-89	C	1.62	610				
II-42	B	1.90	628	II-90	C	1.70	596				
II-43	B	2.00	601	II-91	C	1.74	610				
II-44	B	1.88	601	II-92	C	2.02	626				
II-45	B	1.69	612	II-93	C	2.15	640				
II-46	B	1.69	626	II-94	C	1.78	675				
II-47	B	1.77	612	II-95	C	1.44	697				
II-48	B	2.42	628	II-96	A	2.17	565				

[0048] 各実施例で得られたNMR分析は300MHzで行い、DMSO-d₆、C

D C I₃を用いて測定した。

[0049] [表13]

II-3	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.02 (s, 3H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.82-4.00 (m, 4H), 4.20 (dd, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.43 (br-s, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H).
II-16	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.07 (s, 3H), 3.49 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.94-4.06 (m, 3H), 4.28 (dd, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.44 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.94 (br-d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H).
II-23	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.98 (q, J = 10.5 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 14.3, 5.5 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 14.3, 6.3 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 6.92 (br-t, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.62-7.71 (m, 5H), 7.93 (br-d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H).
II-26	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.76-0.80 (m, 2H), 1.07-1.11 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.39 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 14.1, 3.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.59-7.62 (m, 3H), 8.48 (s, 1H).
II-66	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.57 (6H, s), 1.76 (3H, s), 2.94 (2H, d, J = 10.4 Hz), 2.99 (2H, d, J = 10.4 Hz), 3.10 (1H, d, J = 18.2 Hz), 3.37 (1H, d, J = 18.2 Hz), 4.14-3.99 (2H, m), 6.26 (1H, s), 6.96-6.89 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.42-7.36 (3H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.4 Hz).
II-125	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.60-0.63 (m, 2H), 0.88-0.93 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.78-1.82 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.84 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.81-3.93 (m, 4H), 4.07-4.12 (m, 2H), 6.74 (t-like, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (t-like, 1H).
II-126	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.05 (s, 3H), 3.34 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.82-3.89 (m, 2H), 3.98 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 13.9, 7.2 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 21.7, 10.9 Hz, 2H), 7.59-7.72 (m, 3H), 7.85 (br-d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.79 (s, 1H).

[0050] 以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

[0051] 調製例 1 (リコンビナントヒトMGAT2の調製)

N末端にF l a g - t a gを付加した全長のヒトMGAT2遺伝子をp F a s t B a c (I n v i t r o g e n社製)に挿入した。B a c - t o - B a cバキュロウイルス発現システム (I n v i t r o g e n社製)のプロトコルに従い、組換えバキュロウイルスを作製し、S f - 9細胞に感染した。回収した細胞を超音波破碎後、遠心分離によって膜画分を回収した。抗F l a g抗体によるウェスタンブロット分析により発現を確認し、リコンビナントヒトMGAT2酵素液とした。

[0052] 試験例 1 (ヒトMGAT2阻害活性の測定)

各々の本発明化合物のDMSO溶液0.2 μLを分注したコーニング社製

ポリスチレン製384穴マイクロプレートに、アッセイ緩衝液（2 mmol / l DTTを含む100 mmol / lリン酸緩衝液（pH 7.4））で調製した酵素溶液5 μLと基質溶液（100 mmol / lリン酸緩衝液（pH 7.4）、30 μmol / l 2-Oleoylglycerol、10 μmol / l Oleoyl-CoA）5 μLを添加し、攪拌および遠心後、湿潤箱中で室温1時間インキュベーションした。酵素反応後、Internal Standard（IS）を含む停止液（0.2 μmol / l Diolein-d5、0.4%ギ酸および50%イソプロパノールを含む）50 μLを添加により反応を停止し、島津GLC社製プレートにシール後、攪拌および遠心し、RapidFire 360およびAgilent 6550 Q-TOF質量分析装置を用いてエレクトロスプレーイオン化法で測定を行った。基質である2-Oleoylglycerolの反応産物（P）

DioleinとISのアンモニウム付加体イオンを検出し、そのピーク高さをを用いてピーク強度比P / ISを算出し阻害活性を評価した。阻害活性は酵素添加あり／なしをそれぞれControl（+）／Control（-）と規定し、阻害率をそれぞれ0%および100%阻害として、発明化合物を添加した時のピーク強度比P / ISをSampleとして、下記の数式によりTIBCO Spotfire（TIBCO Software社製）にて算出した。

$$\text{阻害活性 (\%)} = [1 - \{\text{Sample} - \text{Control}(-)\} / \{\text{Control}(+) - \text{Control}(-)\}] * 100$$

各々の本発明化合物の阻害活性結果を次の表に示す。表中のIC₅₀（nM）とは、50%の酵素阻害を呈する濃度を示す。

[0053]

[表14]

No.	IC50 (nM)	No.	IC50 (nM)	No.	IC50 (nM)	No.	IC50 (nM)	No.	IC50 (nM)
II-1	4.58	II-27	26	II-53	41	II-79	6.75	II-105	58
II-2	200	II-28	440	II-54	15	II-80	25	II-106	51
II-3	28	II-29	52	II-55	18	II-81	6	II-107	69
II-4	1.9	II-30	16	II-56	5.7	II-82	8.2	II-108	25
II-5	2.7	II-31	120	II-57	16	II-83	52	II-109	17
II-6	31	II-32	5.3	II-58	2.4	II-84	26	II-110	8.9
II-7	55.5	II-33	12	II-59	18	II-85	4.7	II-111	3.5
II-8	17	II-34	27	II-60	12	II-86	20.5	II-112	7.8
II-9	3.8	II-35	9.3	II-61	38	II-87	26	II-113	2.1
II-10	29	II-36	5.2	II-62	48	II-88	109	II-114	22
II-11	70.8	II-37	32	II-63	45	II-89	62.5	II-115	46
II-12	8.98	II-38	4.2	II-64	66	II-90	130	II-116	24
II-13	16.8	II-39	67	II-65	42	II-91	230	II-117	53
II-14	120	II-40	75	II-66	10	II-92	24	II-118	8.8
II-15	14	II-41	9.6	II-67	610	II-93	16.5	II-119	3.7
II-16	21.5	II-42	43	II-68	13	II-94	16	II-120	20
II-17	61.5	II-43	35	II-69	110	II-95	230	II-121	65
II-18	4.65	II-44	32	II-70	31	II-96	11	II-122	30
II-19	5.2	II-45	87	II-71	11	II-97	27	II-123	51
II-20	54	II-46	50	II-72	62	II-98	140	II-124	66
II-21	53.6	II-47	53	II-73	130	II-99	21	II-125	2.1
II-22	41	II-48	9.1	II-74	160	II-100	64	II-126	7.9
II-23	68.7	II-49	19	II-75	19	II-101	2.9		
II-24	110	II-50	21	II-76	73	II-102	11		
II-25	8.1	II-51	140	II-77	21	II-103	7.8		
II-26	13	II-52	79	II-78	41	II-104	62		

[0054] 試験例 2 (代謝安定性試験)

市販のプールドヒト肝ミクロソームと本発明化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明化合物が肝で代謝される程度を評価した。

[0055] ヒト肝ミクロソーム 0.5 mg タンパク質 / mL を含む 0.2 mL の緩衝液 (50 mmol / L Tris-HCl pH 7.4、150 mmol / L 塩化カリウム、10 mmol / L 塩化マグネシウム) 中で、1 mmol / L NADPH 存在下で 37℃、0 分あるいは 30 分間反応させた (酸化的反応)。反応後、メタノール / アセトニトリル = 1 / 1 (v / v) 溶液の 100 μL に反応液 50 μL を添加、混合し、3000 rpm で 15 分間

遠心した。その遠心上清中の本発明化合物をLC/MS/MSにて定量し、反応後の本発明化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算した。なお、加水分解反応はNADPH非存在下で、グルクロン酸抱合反応はNADPHに換えて5 mmol/L UDP-グルクロン酸の存在下で反応を行い、以後同じ操作を実施した。

[0056] 試験例3（溶解性試験）

本発明化合物の溶解度は、1% DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて10 mmol/L化合物溶液を調製し、本発明化合物溶液6 μ LをpH 6.8人工腸液（0.2 mmol/L リン酸二水素カリウム試液250 mLに0.2 mmol/L NaOH試液118 mL、水を加えて1000 mLとした）594 μ Lに添加した。25℃で16時間静置させた後、混液を吸引濾過した。濾液をメタノール/水=1/1（V/V）にて2倍希釈し、絶対検量線法によりHPLCまたはLC/MS/MSを用いて濾液中濃度を測定した。

[0057] 試験例4（光毒性試験）

In vitro光毒性試験として、生体膜に対する作用および光過酸化を指標とした評価法である赤血球光溶血試験（Wolfgang J. W. Pepe et al., ATLA 29, 145-162, 2001）を行った。本法では、ジメチルスホキシドを媒体とした本発明化合物の調製液に対し2.5%（v/v）のヒツジ赤血球液を添加した混合液（濃度：0.1~0.0008%）を用いた。この混合液を添加したマイクロプレートを二つ用意し、一つのマイクロプレートに紫外線蛍光ランプ（GL20SEランプ、三共電気及びFL20S-BLBランプ、パナソニック）を用いてUVA及びUVB領域での光照射（10 J/cm²、290~400 nm）を行い、光照射を行わなかったマイクロプレートと共に遠心操作を加えた後、上清の吸光度（540 nmまたは630 nm）を測定した。光毒性の判定に用いる二つの指標（生体膜に対する作用および光過酸化）を求めるために、本発明化合物から得られた吸光度について光照射および未照射のそれぞれで媒

体での吸光度を差し引いた値を算出し、以降の計算に供した。生体膜に対する作用に関しては光照射と未照射の吸光度（540 nm）の差から光溶血率を求め、光過酸化に対しては光照射と未照射の吸光度（630 nm）の変化量を求めた。なお光溶血率の計算においては蒸留水を用いて強制溶血させた2.5%（v/v）のヒツジ赤血球液から得られた吸光度（540 nm）を光溶血率100%の基準とした。

[0058] 試験例 5（細胞障害性試験）

細胞イメージアナライザーであるToxinsight（Thermofisher Scientific社）を用いて、化合物曝露後の細胞数を自動測定し、本発明化合物の細胞障害性を評価した。

HepG2細胞（ヒト肝がん細胞由来）を384ウェルプレートに60000cells/mLとなるように播種し、24時間後に各ウェルに化合物溶液を添加した。化合物溶液としては、本発明化合物を含むDMSO溶液（最高濃度を50 $\mu\text{mol/L}$ に設定し2倍公比で5段階希釈、最低濃度は約3.1 $\mu\text{mol/L}$ ）、陰性対照としてDMSOのみの溶液、陽性対照としてカンプトテシン溶液を用いた。本発明化合物のDMSO溶液、陰性対照溶液、または陽性対照溶液を各ウェルに添加した。71時間後に、最終濃度1 $\mu\text{g/mL}$ になるようにダルベッコリン酸緩衝液（DPBS）で希釈したHoechst 33342溶液を各ウェルに添加し、37℃、5%CO₂インキュベーター内で1時間核の染色を行った。染色後、4%パラフォルムアルデヒドを用いて20分間、37℃のCO₂インキュベーター内で固定した。最後に、DPBSで3回洗浄後、Toxinsight（Thermofisher Scientific社）を用いて、ウェル毎の蛍光発色した核の数を計測した。1濃度あたり4ウェルを設け、4ウェル中の核の数（障害性がみられなかった細胞数）の平均値とばらつき（SD）算出した。陰性対照群と比較し、平均値が陰性対照の平均値から50%以上減少する化合物曝露濃度（IC₅₀）を算出する。IC₅₀の値が小さいほど細胞障害性のリスクが高いと判断した。

[0059] 試験例 6（抗肥満作用試験）

実施例の化合物の抗肥満作用を、高脂肪食（Test Diet ; 58Y1）を与えたC57BL/6jマウス（DIOマウス）において検討した。

5週齢の雄性C57BL/6j（日本クレア）を購入し、12時間の明暗サイクル下、高脂肪食を与え、4週間飼育し、DIOマウスを作成した。化合物投与の3週間前より1日2回、媒体（0.5%HPMC）を投与した。馴化投与期間中の体重、摂餌量変化によって無作為化を行い、群分けを実施した（ $n=7$ ）。Day 1よりDay 27まで1日2回、実施例化合物または媒体（0.5%HPMC）の強制経口投与を行った。体重、摂餌量は毎日測定した。Day 28に解剖し、精巢上体脂肪重量の測定、および採取した血液の生化学検査を実施した。

[0060] 試験例7（CYP阻害試験）

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP5分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4）の典型的基質代謝反応として7-エトキシレゾルフィンのO-脱エチル化（CYP1A2）、トルブタミドのメチルー水酸化（CYP2C9）、メフェニトインの4'-水酸化（CYP2C19）、デキストロメトルフアンのO脱メチル化（CYP2D6）、テルフェナジンの水酸化（CYP3A4）を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明化合物によって阻害される程度を評価した。

反応条件は以下のとおり：基質、 $0.5\mu\text{mol/L}$ エトキシレゾルフィン（CYP1A2）、 $100\mu\text{mol/L}$ トルブタミド（CYP2C9）、 $50\mu\text{mol/L}$ S-メフェニトイン（CYP2C19）、 $5\mu\text{mol/L}$ デキストロメトルフアン（CYP2D6）、 $1\mu\text{mol/L}$ テルフェナジン（CYP3A4）；反応時間、15分；反応温度、 37°C ；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム 0.2mg タンパク質/mL；本発明化合物濃度、1、5、10、 $20\mu\text{mol/L}$ （4点）。

96穴プレートに反応溶液として、 50mmol/L HEPES緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成で加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始した。37

℃、15分間反応した後、メタノール／アセトニトリル＝1／1（V／V）溶液を添加することで反応を停止した。3000rpm、15分間の遠心後、遠心上清中のレゾルフィン（CYP1A2代謝物）を蛍光マルチラベルカウンタまたはLC／MS／MSで定量し、トルブタミド水酸化体（CYP2C9代謝物）、メフェニトイン4'水酸化体（CYP2C19代謝物）、デキストロルファン（CYP2D6代謝物）、テルフェナジンアルコール体（CYP3A4代謝物）をLC／MS／MSで定量した。

薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール（100％）とし、残存活性（％）を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC50を算出した。

[0061] 試験例8（BA試験）

経口吸収性の検討実験材料と方法

（1）使用動物：マウスあるいはSDラットを使用した。

（2）飼育条件：マウスあるいはSDラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

（3）投与量、群分けの設定：経口投与、静脈内投与を所定の投与量により投与した。以下のように群を設定した。（化合物ごとで投与量は変更有）

経口投与 1～30mg/kg（n＝2～3）

静脈内投与 0.5～10mg/kg（n＝2～3）

（4）投与液の調製：経口投与は溶液または懸濁液として投与した。静脈内投与は可溶化して投与した。

（5）投与方法：経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与した。静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈または大腿静脈から投与した。

（6）評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度をLC／MS／MSを用いて測定した。

（7）統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラムWinNonlin（登録商標）を用いて血漿中濃度－時間曲線

下面積（AUC）を算出し、経口投与群と静脈内投与群のAUCから本発明化合物のバイオアベイラビリティ（BA）を算出した。

[0062] 試験例9（CYP3A4（MDZ）MBI試験）

本発明化合物のCYP3A4阻害に関して代謝反応による増強からMechanism based inhibition（MBI）能を評価する試験である。プールドヒト肝ミクロソームを用いてミダゾラム（MDZ）の1-水酸化反応を指標としてCYP3A4阻害を評価した。

反応条件は以下のとおり：基質、 $10\mu\text{mol/L}$ MDZ；プレ反応時間、0または30分；反応時間、2分；反応温度、 37°C ；プールドヒト肝ミクロソーム、プレ反応時 0.5mg/mL 、反応時 0.05mg/mL （10倍希釈時）；本発明化合物プレ反応時の濃度、1、5、10、 $20\mu\text{mol/L}$ （4点）。

96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液（ $\text{pH}7.4$ ）中にプールドヒト肝ミクロソーム、本発明化合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の96穴プレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるNADPHを添加して指標とする反応を開始し（プレ反応無）、所定の時間反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1（V/V）溶液を加えることによって反応を停止した。また残りのプレ反応液にもNADPHを添加しプレ反応を開始し（プレ反応有）、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1（V/V）溶液を加えることによって反応を停止する。それぞれの指標反応を行ったプレートを3000rpm、15分間の遠心後、遠心上清中の1-水酸化ミダゾラムをLC/MS/MSで定量した。

本発明化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール（100%）とし、本発明化合物をそれぞれの濃度添加したときの残存活性（%）を算出し、濃度と阻害率を用いて、ロジスティックモ

デルによる逆推定によりICを算出した。Pre incubation 0 minのIC/Pre incubation 30 minのICをShifted IC値とし、Shifted ICが1.5以上であればPositive、Shifted ICが1.0以下であればNegativeとした。

[0063] 試験例10（粉末溶解度試験）

適当な容器に本発明化合物を適量入れ、各容器にJP-1液（塩化ナトリウム2.0g、塩酸7.0mLに水を加えて1000mLとする）、JP-2液（pH6.8のリン酸塩緩衝液500mLに水500mLを加える）、20mmol/L タウロコール酸ナトリウム（TCA）/JP-2液（TCA1.08gにJP-2液を加え100mLとする）を200μLずつ添加した。試験液添加後に全量溶解した場合には、適宜、本発明化合物を追加した。密閉して37℃で1時間振とう後に濾過し、各濾液100μLにメタノール100μLを添加して2倍希釈を行う。希釈倍率は、必要に応じて変更する。気泡および析出物がないかを確認し、密閉して振とうした。絶対検量線法によりHPLCを用いて本発明化合物を定量した。

[0064] 試験例11（Fluctuation Ames試験）

本発明化合物の変異原性を評価した。

凍結保存しているネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株）20μLを10mL液体栄養培地（2.5% Oxoid nutrient broth No. 2）に接種し37℃にて10時間、振盪前培養した。TA98株は8.0mLの菌液を遠心（2000×g、10分間）して培養液を除去した。8.0mLのMicro F緩衝液（K₂HPO₄: 3.5g/L、KH₂PO₄: 1g/L、(NH₄)₂SO₄: 1g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物: 0.25g/L、MgSO₄·7H₂O: 0.1g/L）に菌を懸濁し、120mLのExposure培地（ビオチン: 8μg/mL、ヒスチジン: 0.2μg/mL、グルコース: 8mg/mLを含むMicro F緩衝液）に添加した。T

A100株は3. 1 mL菌液に対しExposure培地120 mLに添加し試験菌液を調製した。本発明化合物DMSO溶液（最高用量50 mg/mLから2～3倍公比で数段階希釈）、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては50 μ g/mLの4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては0.25 μ g/mLの2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミドDMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して40 μ g/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては20 μ g/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12 μ Lと試験菌液588 μ L（代謝活性化条件では試験菌液498 μ LとS9 mix 90 μ Lの混合液）を混和し、37℃にて90分間、振盪培養した。本発明化合物を暴露した菌液230 μ Lを、Indicator培地（ビオチン：8 μ g/mL、ヒスチジン：0.2 μ g/mL、グルコース：8 mg/mL、ブロモクレゾールパープル：37.5 μ g/mLを含むMicroF緩衝液）1150 μ Lに混和し、50 μ Lずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37℃にて3日間、静置培養した。アミノ酸（ヒスチジン）合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価した。

[0065] 試験例12（hERG試験）

本発明化合物の心電図QT間隔延長リスク評価を目的として、human ether-a-go-go related gene（hERG）チャンネルを発現させたCHO細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流K⁺電流（I_{Kr}）への本発明化合物の作用を検討した。

全自動パッチクランプシステム（QPatch；Sophion Bioscience A/S）を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80 mVの膜電位に保持し、-50 mVのリーク電位を与えた後、+20 mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50 mVの再分極刺激を2秒間与

えた際に誘発される I_{Kr} を記録した。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液 ($\text{NaCl} : 145 \text{ mmol/L}$ 、 $\text{KCl} : 4 \text{ mmol/L}$ 、 $\text{CaCl}_2 : 2 \text{ mmol/L}$ 、 $\text{MgCl}_2 : 1 \text{ mmol/L}$ 、グルコース : 10 mmol/L 、HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸) : 10 mmol/L 、 $\text{pH} = 7.4$) を室温条件下で、10分間細胞に適用させる。得られた I_{Kr} から、解析ソフト (Falster Patch; Sophion Bioscience A/S) を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、本発明化合物の I_{Kr} への影響を評価した。

[0066] 製剤例

以下に示す製剤例は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

本発明化合物は、任意の従来の経路により、特に、経腸、例えば、経口で、例えば、錠剤またはカプセル剤の形態で、または非経口で、例えば注射液剤または懸濁剤の形態で、局所で、例えば、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤またはクリーム剤の形態で、または経鼻形態または座剤形態で医薬組成物として投与することができる。少なくとも1種の薬学的に許容される担体または希釈剤と一緒にして、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態の本発明の化合物を含む医薬組成物は、従来の方法で、混合、造粒またはコーティング法によって製造することができる。例えば、経口用組成物としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等および有効成分等を含有する錠剤、顆粒剤、カプセル剤とすることができる。また、注射用組成物としては、溶液剤または懸濁剤とすることができ、滅菌されていてもよく、また、保存剤、安定化剤、緩衝化剤等を含有してもよい。

産業上の利用可能性

[0067] 本発明化合物は、M G A T 2 阻害作用を有するので、例えば、肥満症、メタボリックシンドローム、高脂血症、高中性脂肪血症、高V L D L血症、高脂肪酸血症、糖尿病、動脈硬化症等のM G A T 2 が関与する疾患のための医薬として有用である。

請求の範囲

- [請求項1] 実施例化合物 11-3、11-4、11-7、11-11、11-16、11-17、11-19、11-20、11-22、11-23、11-26、11-27、11-32、11-66、11-99、11-119、11-120、11-123、および11-126 からなる群から選択される化合物、またはその製薬上許容される塩。
- [請求項2] 請求項1記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。
- [請求項3] M G A T 2 阻害剤である、請求項2記載の医薬組成物。
- [請求項4] M G A T 2 関連疾患の予防または治療のために用いる、請求項2記載の医薬組成物。
- [請求項5] 肥満症、メタボリックシンドローム、高脂血症、高中性脂肪血症、高 V L D L 血症、高脂肪酸血症、糖尿病または動脈硬化症の予防または治療のために用いる、請求項4記載の医薬組成物。
- [請求項6] 請求項1記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、M G A T 2 の関与する疾患の治療または予防方法。
- [請求項7] M G A T 2 の関与する疾患を治療または予防するための、請求項1記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/023183

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. C07D211/86, A61K31/4418, A61K31/444, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00, C07D401/04, C07D401/14, C07D413/14

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018

Registered utility model specifications of Japan 1996-2018

Published registered utility model applications of Japan 1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2015-500237 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 05 January 2015, claims, paragraph [0002] & US 2013/0143843 A1 & WO 2013/082345 A1 & EP 2785693 A1 & CN 104080768 A & KR 10-2014-0099519 A	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 August 2018 (08.08.2018)

Date of mailing of the international search report
21 August 2018 (21.08.2018)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/023183

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2016-520128 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 11 July 2016, claims, paragraph [0002] & US 2014/0357670 A1 & WO 2014/193884 A1 & EP 3004059 A1 & CN 105339350 A & KR 10-2016-0013149 A	1-7
A	JP 2017-508794 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 30 March 2017, claims & US 2017/0015648 A1 & WO 2015/134699 A1 & EP 3114120 A1 & KR 10-2016-0120789 A & CN 106061968 A	1-7
A	JP 2017-508795 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 30 March 2017, claims & US 2017/0015653 A1 & WO 2015/134701 A1 & EP 3114121 A1 & KR 10-2016-0120790 A & CN 106068265 A	1-7
P, X	WO 2017/110841 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 29 June 2017, claims (Family: none)	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/023183

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D211/86(2006.01)i, A61K31/4418(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D211/86, A61K31/4418, A61K31/444, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00, C07D401/04, C07D401/14, C07D413/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2015-500237 A（ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー）2015.01.05, 特許請求の範囲、段落【0002】 & US 2013/0143843 A1 & WO 2013/082345 A1 & EP 2785693 A1 & CN 104080768 A & KR 10-2014-0099519 A	1-7

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.08.2018

国際調査報告の発送日

21.08.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

齋藤 光介

4 P

5577

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2016-520128 A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー) 2016.07.11, 特許請求の範囲、段落【0002】 & US 2014/0357670 A1 & WO 2014/193884 A1 & EP 3004059 A1 & CN 105339350 A & KR 10-2016-0013149 A	1-7
A	JP 2017-508794 A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー) 2017.03.30, 特許請求の範囲 & US 2017/0015648 A1 & WO 2015/134699 A1 & EP 3114120 A1 & KR 10-2016-0120789 A & CN 106061968 A	1-7
A	JP 2017-508795 A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー) 2017.03.30, 特許請求の範囲 & US 2017/0015653 A1 & WO 2015/134701 A1 & EP 3114121 A1 & KR 10-2016-0120790 A & CN 106068265 A	1-7
P, X	WO 2017/110841 A1 (塩野義製薬株式会社) 2017.06.29, 請求の範囲 (ファミリーなし)	1-7

発明の属する分野の分類

C07D211/86(2006.01)i, A61K31/4418(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/501(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i