

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-524704

(P2017-524704A)

(43) 公表日 平成29年8月31日 (2017.8.31)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 323/63 (2006.01)	C07C 323/63 C S P	4C055
A61P 19/06 (2006.01)	A61P 19/06	4C063
A61P 19/02 (2006.01)	A61P 19/02	4C084
A61P 13/04 (2006.01)	A61P 13/04	4C086
A61P 13/12 (2006.01)	A61P 13/12	4C206
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-504421 (P2017-504421)
 (86) (22) 出願日 平成27年8月11日 (2015.8.11)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年2月21日 (2017.2.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2015/086605
 (87) 国際公開番号 W02016/023460
 (87) 国際公開日 平成28年2月18日 (2016.2.18)
 (31) 優先権主張番号 201410398333.4
 (32) 優先日 平成26年8月13日 (2014.8.13)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

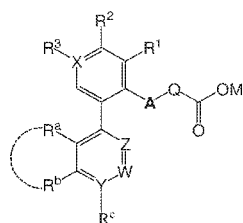
(71) 出願人 517023404
 シャンハイ シェイルテック テクノロジ
 ー カンパニー リミテッド
 中華人民共和国 201203 シャンハ
 イ チャンチアン ハイテク パーク
 リビング ロード 67 #4
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

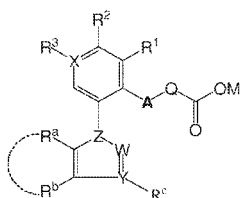
(54) 【発明の名称】 カルボン酸化合物、その製造方法および使用

(57) 【要約】

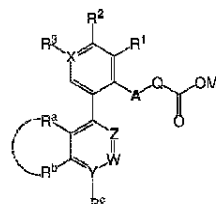
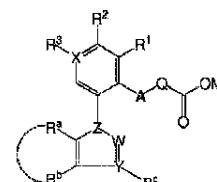
本発明は、医薬品技術分野に属し、具体的には、下記化学式 I 又は化学式 II で表されるカルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、及びその製造方法、並びにこれらの物質を含有する医薬組成物及びその使用に関する。



[化学式 I]



[化学式 II]

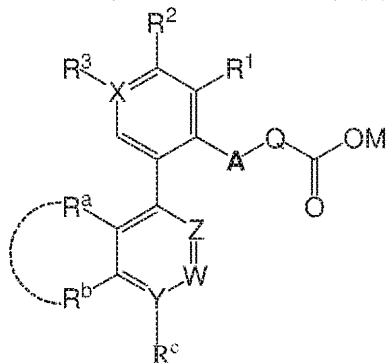
[化学式 III]
AA[化学式 IV]
AA

AA Formula

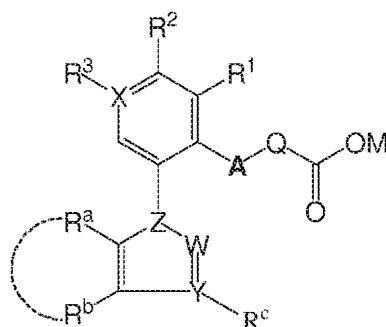
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式 I 又は化学式 II で表されるカルボン酸化合物、並びにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物：



[化学式 I]



[化学式 II]

式中、X は、C 又は N であり、

Y、W 及び Z は、それぞれ独立に、C 又は N であり、

A は、S、N、SO₂、O 又は非存在であり、

Q は、置換もしくは非置換の C 1～6 直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、置換もしくは非置換の C 3～6 シクロアルキレン基、又は置換もしくは非置換の C 6～12 アリーレン基であり、ここで置換基は、-CD₃、C 1～6 アルキル基、C 3～6 シクロアルキル基、C 3～6 シクロアルキレン基又はハロゲンであり、

M は、H、Na、K、Ca 又は C 1～4 アルキル基であり、

R¹、R² 及び R³ は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

R^a 及び R^b は、それぞれ独立に、水素又は C 1～6 アルキル基であり、あるいは互いに連結して置換又は非置換の C 6～10 芳香環構造を形成してもよく、ここで前記置換の C 6～10 芳香環構造における置換基は、ハロゲン、C 1～3 アルキル基又は C 1～3 アルコキシ基であり、

R^c は、-CN、カルボキシ基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換の C 1～6 アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換の C 3～6 シクロアルキル基、又はヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換の、O、S 及び N からなる群から選択されるヘテロ原子を 1～3 個含む 3～6 員環のヘテロシクロアルキル基である。

【請求項 2】

X が、C 又は N であり、

Y、W 及び Z が、それぞれ独立に、C 又は N であり、

A が、S、N、SO₂、O 又は非存在であり、

Q が、置換もしくは非置換の C 1～3 直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、置換もしくは非置換の C 3～5 シクロアルキレン基、又はフェニル基であり、ここで置換基は、-CD₃、C 1～3 アルキル基、C 3～5 シクロアルキル基、C 3～5 シクロアルキレン基、又はフッ素、塩素、臭素及びヨウ素からなる群から選択されるハロゲンであり、

M が、H、Na、K、Ca 又は C 1～4 アルキル基であり、

R¹、R² 及び R³ が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

R^a 及び R^b が、それぞれ独立に、水素又は C 1～3 アルキル基であり、あるいは互いに連結して置換又は非置換のベンゼン環構造を形成してもよく、ここで前記置換のベンゼン環構造における置換基は、ハロゲン、C 1～3 アルキル基又は C 1～3 アルコキシ基であり、

R^c が、-CN、カルボキシ基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換の C 1～3 アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換の C 3～5 シクロアルキル基、又はヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換の、O、S 及び N からなる群から選択され

10

20

30

40

50

るヘテロ原子を1～3個含む3～5員環のヘテロシクロアルキル基であることを特徴とする、請求項1に記載のカルボン酸化合物、並びにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物。

【請求項3】

Xが、C又はNであり、

Y、W及びZが、それぞれ独立に、C又はNであり、

Aが、S、N、SO₂、O又は非存在であり、

Qが、置換もしくは非置換のC 1～3直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、



10

又はフェニル基であり、ここで置換基は、メチル基、エチル基、プロピル基、 $-CD_3$ 、C 3～5シクロアルキル基、C 3～5シクロアルキレン基又はフッ素であり、

Mが、Hであり、

R¹、R²及びR³が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

R^a及びR^bが、それぞれ独立に、水素であり、あるいは互いに連結してベンゼン環を形成してもよく、

R^cが、 $-CN$ 、カルボキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロプロピル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロブチル基、オキシラニル基、オキシタニル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいオキシラニル基、又はヒドロキシ基で置換されていてもよいオキシタニル基である

20

ことを特徴とする、請求項1に記載のカルボン酸化合物、並びにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物。

【請求項4】

Xが、C又はNであり、

Y、W及びZが、それぞれ独立に、C又はNであり、

Aが、Sであり、

Qが、置換もしくは非置換のエチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、

30



又はフェニル基であり、ここで置換基は、メチル基、エチル基、プロピル基、 $-CD_3$ 、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基又はフッ素であり、

Mが、Hであり、

R¹、R²及びR³が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

R^a及びR^bが、それぞれ独立に、水素であり、あるいは互いに連結してベンゼン環を形成してもよく、

40

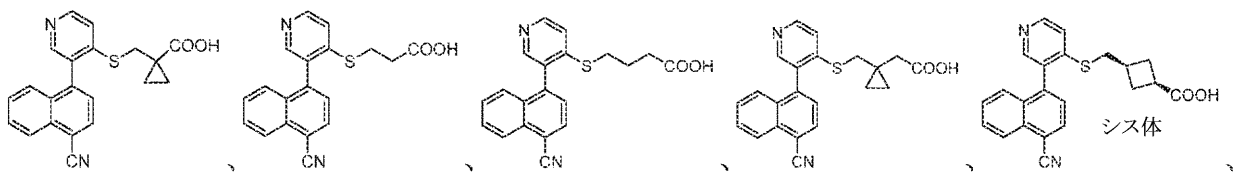
R^cが、 $-CN$ 、カルボキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロプロピル、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロブチル基、オキシラニル基、オキシタニル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいオキシラニル基、又はヒドロキシ基で置換されていてもよいオキシタニル基である

ことを特徴とする、請求項1に記載のカルボン酸化合物、並びにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物。

【請求項5】

前記カルボン酸化合物が、

50



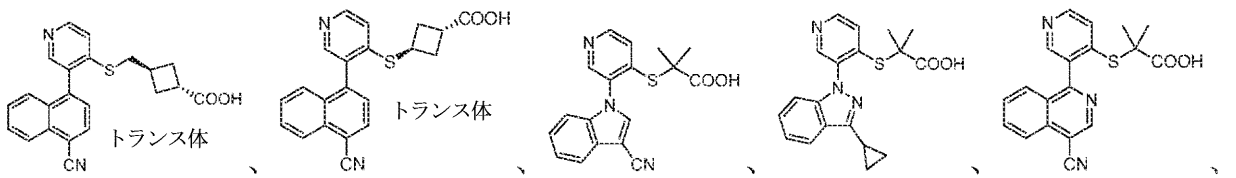
1

2

3

4

5



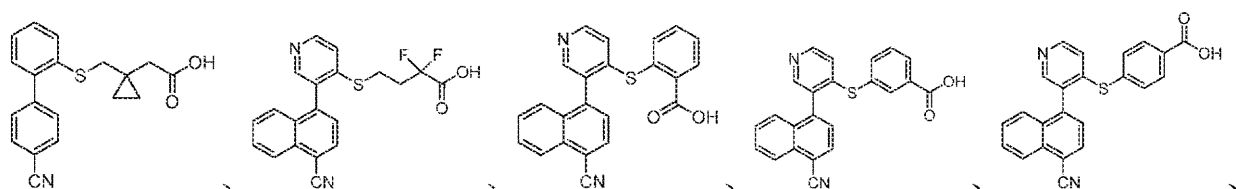
6

7

8

9

10



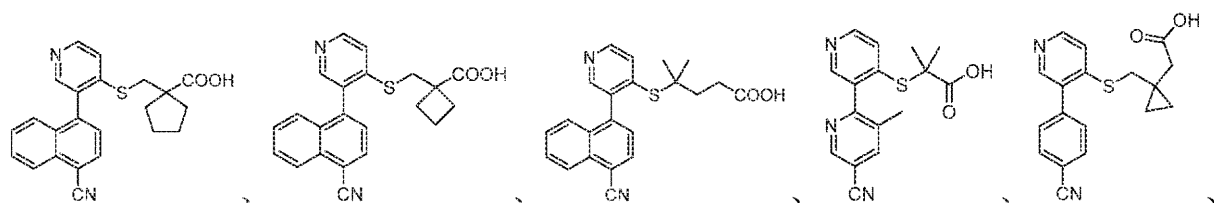
11

12

13

14

15



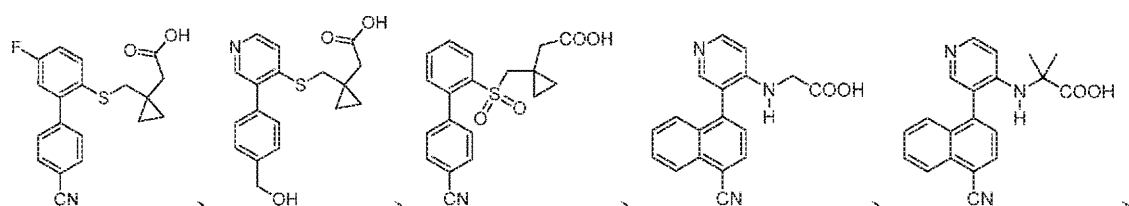
16

17

18

19

20



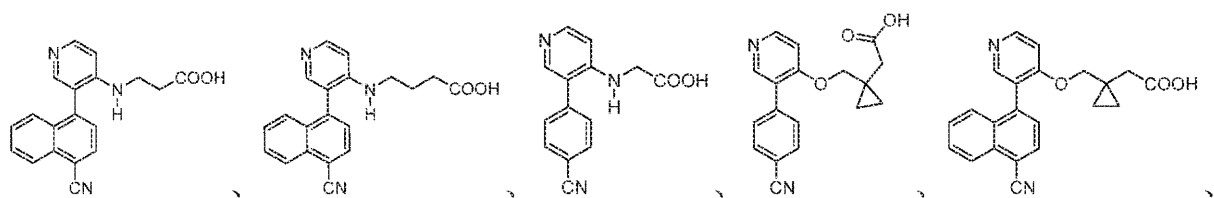
21

22

23

24

25



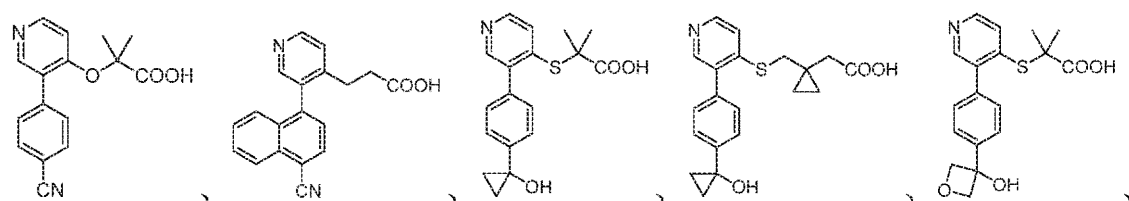
26

27

28

29

30



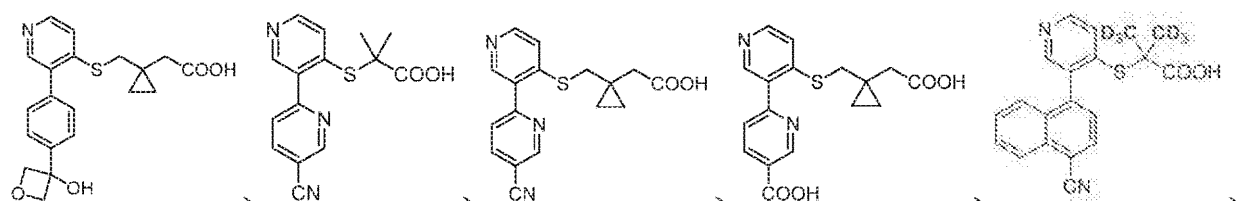
31

32

33

34

35



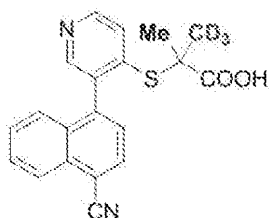
36

37

38

39

40



及び

41

からなる群から選択される化合物であることを特徴とする、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のカルボン酸化合物、並びにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物。

10

【請求項 6】

前記カルボン酸化合物の薬学的に許容される塩が、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、又はアルカリ土類金属塩であることを特徴とする、請求項 1～5 のいずれか一項に記載のカルボン酸化合物、並びにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物。

【請求項 7】

請求項 1～6 のいずれか一項に記載のカルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物からなる群から選択される 1 種又は多種、及び任意でその薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1～6 のいずれか一項に記載のカルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物、又は請求項 7 に記載の医薬組成物の、尿酸排泄促進薬の製造における使用。

20

【請求項 9】

請求項 1～6 のいずれか一項に記載のカルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物、又は請求項 7 に記載の医薬組成物の、個体の組織又は器官における尿酸レベルの異常による疾患を治療又は予防するための医薬の製造における使用。

【請求項 10】

前記個体の組織又は器官における尿酸レベルの異常による疾患が、痛風、痛風性関節炎、再発性痛風発作、高尿酸血症、関節の炎症、関節炎、尿路結石症、腎臓病、腎臓結石、腎機能障害、高血圧、心血管疾患、冠動脈疾患、レッシュ・ナイハン症候群、ケリー・シーグミラー症候群、鉛中毒、副甲状腺機能亢進症、乾癬、又はサルコイドーシスである、請求項 9 に記載の使用。

30

【請求項 11】

前記疾患が、ヒト及び動物の高尿酸血症である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 12】

前記疾患が、ヒト及び動物の痛風である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 13】

請求項 1～6 のいずれか一項に記載のカルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物、又は請求項 7 に記載の医薬組成物の、ヒト及び動物の血中尿酸レベルを低減するための医薬の製造における使用。

40

【請求項 14】

さらに、痛風の治療に効果的な第 2 薬剤を使用する、請求項 10～13 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 15】

前記第 2 薬剤が、キサンチンオキシダーゼ阻害剤、キサンチン脱水素酵素阻害剤、キサンチン酸化還元酵素阻害剤、又はそれらの組み合わせである、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

前記第 2 薬剤が、アロプリノール、フェブキソスタット、又はそれらの組み合わせであ

50

る、請求項 15 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品技術分野に属し、具体的には、カルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物及びその製造方法、並びにこれらの物質を含有する医薬組成物及びその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

尿酸は、飲食及びヒト体内におけるプリン代謝の最終産物である。尿酸は、ヒト体内の環境（pH 7.4、37度）において、主に尿酸ナトリウム塩の形で血液中に存在する。健常者の血清尿酸値は、通常 6 mg/dL 未満である。血清中の尿酸は、7 mg/dL を超えると（Shi, et al, Nature 2003, 425: 516-523（非特許文献1））、尿酸ナトリウム塩は、結晶として、関節及び体のその他の部位に析出・沈澱して、痛風、尿路結石、腎臓結石等の疾患を引き起こす。痛風患者は、通常、高血圧、糖尿病、高脂血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化、肥満、代謝病、腎臓病、心血管疾患及び呼吸器疾患など他の合併症が伴われる（Rock, et. al., Nature Reviews Rheumatology 2013, 9: 13-23（非特許文献2））。2002年、日本の科学者Endou（遠藤）グループは、アニオントランスポーターチャネルタンパク質（anion transport channel protein）であるURAT1が尿酸の腎臓における再吸収を司る主なタンパク質であることを報告すると共に、URAT1遺伝子変異（によりこのタンパク質の合成が中断されて非機能性タンパク質になる）を持つ人の血中尿酸が、ただ健常者の十分の一であることを発見した（Enomoto et. al., Nature 2002 417: 447- 452（非特許文献3））。これらのヒト遺伝学の発見は、腎臓のURAT1アニオントランスポータータンパク質が、血液中の尿酸の濃度に対して非常に重要な役割を果たすことを立証したと共に、URAT1が血中尿酸降下薬の特異的標的として有用であることを示した。

【0003】

血中尿酸値の上昇による痛風およびその合併症を治療する主な目標は、血中尿酸値を 6 mg/dL 未満に低下させることである。主な方法として、1）例えばアロプリノール（allopurinol）やフェブキソスタット（febuxostat）のようなキサンチンオキシダーゼ（Xanthine oxidase）阻害薬で尿酸の生成を阻害する方法；2）例えばベンズブロマロン（benzbromarone）やプロベネシド（probenecid）及び臨床開発中のlesinuradのような腎臓URAT1アニオントランスポーターチャネルタンパク質阻害薬で尿酸の再吸収を阻害する方法がある。

【0004】

腎臓には、URAT1の他、Glut9やOAT4等のようなカチオントランスポーター／チャネルタンパク質も尿酸を尿細管で再吸収して血液に戻すことができる。ヒトの体内では、腎臓は尿酸の主な排泄経路（70%）であり、腸系は（ABCG2等により）約30%の尿酸を排泄する（Sakurai, et. al., Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2013, 22: 545-550（非特許文献4））。

【0005】

ヒト尿酸塩アニオントランスポーター（human urate anion transporter 1, hURAT1）は、アニオントランスポーターファミリーの一員であり、腎近位尿細管上皮細胞表面の管腔側にあり、主に尿酸の腎近位尿細管における再吸収に関与する。URAT1は、細胞内の一価アニオンと管腔中の尿酸との交換によって、尿酸の再吸収及び少量の分泌を行う。腎近位尿細管には、さらにアニオントランスポーターチャネルタンパク質OAT4がある。このOAT4は、URAT1と42%の類似性（タンパク質を構成するアミノ酸）を持っているため、強力なURAT1阻害剤は、通常、OAT4及びその他のアニオントランスポーターチャネルタンパク質に対しても阻害作用を示す。

【0006】

10

20

30

40

50

現在、臨床で使用される血中尿酸降下薬は、ある程度の副作用を有する。例えば、アロプリノール (allopurinol) は、一部のヒトにおいて、命を脅かすほどの過敏性反応を引き起こす可能性があり、フェブキソスタット (febuxostat) は、心血管系の副作用を引き起こす可能性がある。また、ベンズプロマロンは、肝毒性を有するため、市販品の一部がサノフィ社により回収された。従って、有効且つ低毒性の新規血中尿酸降下薬低下薬を見つけることは、非常に大切なのであり、重大な臨床的意義及び臨床応用の見込みがある。

【0007】

先行技術には、チオ酢酸塩化合物に関することが開示されている。例えば、CN102939279A (特許文献1) にはフェニルチオ酢酸塩化合物、CN103068801A (特許文献2) にはチオ酢酸塩化合物が開示されている。その中、CN103068801A (特許文献2) に記載のチオ酢酸塩化合物は、実質的に、CN102939279A (特許文献1) に記載の化合物の母核のフェニルにおける炭素を1～4個のN原子で代替することによって得られたものである。

10

【0008】

現在販売中の痛風治療薬の種類が非常に限られていることに鑑み、有効且つ低毒性の痛風治療薬を研究するのは、重大な意義を持っていると考えている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】CN102939279A

【特許文献2】CN103068801A

20

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Shi, et al., Nature 2003, 425 : 516-523

【非特許文献2】Rock, et. al., Nature Reviews Rheumatology 2013, 9 : 13-23

【非特許文献3】Enomoto et. al., Nature 2002 417 : 447- 452

【非特許文献4】Sakurai, et. al., Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2013, 22 : 545-550

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

30

本発明の1つの態様によれば、本発明の1つの目的は、カルボン酸化合物、並びにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物を設計・合成することである。

【0012】

本発明の別の態様によれば、本発明のもう1つの目的は、前記カルボン酸化合物、並びにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物の製造方法を提供することである。

【0013】

本発明の別の態様によれば、本発明のもう1つの目的は、前記カルボン酸化合物、並びにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物の、URAT1を標的とする尿酸排泄促進薬の製造における使用を提供することである。

40

【0014】

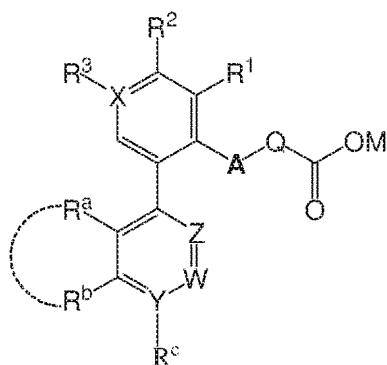
本発明の別の態様によれば、本発明のもう1つの目的は、前記カルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物からなる群から選択される1種又は多種を含む医薬組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明の前記カルボン酸化合物は、下記化学式Iで表される。

[化学式I]



10

式中、Xは、C又はNであり、

Y、W及びZは、それぞれ独立に、C又はNであり、

Aは、S、N、SO₂、O又は非存在であり、

Qは、置換もしくは非置換のC1～6直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、置換もしくは非置換のC3～6シクロアルキレン基、又は置換もしくは非置換のC6～12アリーレン基であり、ここで置換基は、-CD₃、C1～6アルキル基、C3～6シクロアルキル基、C3～6シクロアルキレン基又はハロゲンであり、

Mは、H、Na、K、Ca又はC1～4アルキル基であり、

R¹、R²及びR³は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

R^a及びR^bは、それぞれ独立に、水素又はC1～6アルキル基であり、あるいは互いに連結して置換又は非置換のC6～10芳香環構造を形成してもよく、ここで前記置換のC6～10芳香環構造における置換基は、ハロゲン、C1～3アルキル基又はC1～3アルコキシ基であり、

20

R^cは、-CN、カルボキシ基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換のC1～6アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換のC3～6シクロアルキル基、又はヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換の、O、S及びNからなる群から選択されるヘテロ原子を1～3個含む3～6員環のヘテロシクロアルキル基である。

【0016】

好ましくは、

Xが、C又はNであり、

30

Y、W及びZが、それぞれ独立に、C又はNであり、

Aが、S、N、SO₂、O又は非存在であり、

Qが、置換もしくは非置換のC1～3直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、置換もしくは非置換のC3～5シクロアルキレン基、又はフェニル基であり、ここで置換基は、-CD₃、C1～3アルキル基、C3～5シクロアルキル基、C3～5シクロアルキレン基、又はフッ素、塩素、臭素及びヨウ素からなる群から選択されるハロゲンであり、

Mが、H、Na、K、Ca又はC1～4アルキル基であり、

R¹、R²及びR³が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

R^a及びR^bが、それぞれ独立に、水素又はC1～3アルキル基であり、あるいは互いに連結して置換又は非置換のベンゼン環構造を形成してもよく、ここで前記置換のベンゼン環構造における置換基は、ハロゲン、C1～3アルキル基又はC1～3アルコキシ基であり、

40

R^cが、-CN、カルボキシ基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換のC1～3アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換のC3～5シクロアルキル基、又はヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換の、O、S及びNからなる群から選択されるヘテロ原子を1～3個含む3～5員環のヘテロシクロアルキル基である。

【0017】

より好ましくは、

Xが、C又はNであり、

Y、W及びZが、それぞれ独立に、C又はNであり、

50

Aが、S、N、 SO_2 、O又は非存在であり、

Qが、置換もしくは非置換のC 1～3直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、



又はフェニル基であり、ここで置換基は、メチル基、エチル基、プロピル基、 $-\text{CD}_3$ 、C 3～5シクロアルキル基、C 3～5シクロアルキレン基又はフッ素であり、

10

Mが、Hであり、

R^1 、 R^2 及び R^3 が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

R^a 及び R^b が、それぞれ独立に、水素であり、あるいは互いに連結してベンゼン環を形成してもよく、

R^c が、 $-\text{CN}$ 、カルボキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロプロピル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロブチル基、オキシラニル基、オキセタニル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいオキシラニル基、又はヒドロキシ基で置換されていてもよいオキセタニル基である。

20

【0018】

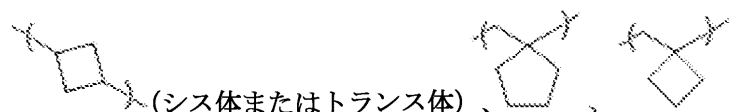
さらに好ましくは、

Xが、C又はNであり、

Y、W及びZが、それぞれ独立に、C又はNであり、

Aが、Sであり、

Qが、置換もしくは非置換のエチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、



30

又はフェニル基であり、ここで置換基は、メチル基、エチル基、プロピル基、 $-\text{CD}_3$ 、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基又はフッ素であり、

Mが、Hであり、

R^1 、 R^2 及び R^3 が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

R^a 及び R^b が、それぞれ独立に、水素であり、あるいは互いに連結してベンゼン環を形成してもよく、

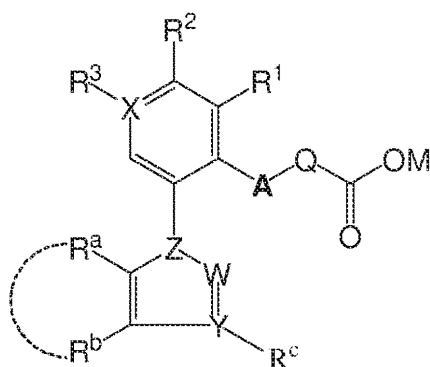
R^c が、 $-\text{CN}$ 、カルボキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロプロピル、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロブチル基、オキシラニル基、オキセタニル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいオキシラニル基、又はヒドロキシ基で置換されていてもよいオキセタニル基である。

40

【0019】

もう1つの実施態様では、本発明の前記カルボン酸化合物は、下記化学式 I I で表される。

[化学式 I I]



10

式中、Xは、C又はNであり、

Y、W及びZは、それぞれ独立に、C又はNであり、

Aは、S、N、SO₂、O又は非存在であり、

Qは、置換もしくは非置換のC1～6直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、置換もしくは非置換のC3～6シクロアルキレン基、又は置換もしくは非置換のC6～12アリーレン基であり、ここで置換基は、-CD₃、C1～6アルキル基、C3～6シクロアルキル基、C3～6シクロアルキレン基又はハロゲンであり、

Mは、H、Na、K、Ca又はC1～4アルキル基であり、

R¹、R²及びR³は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

R^a及びR^bは、それぞれ独立に、水素又はC1～6アルキル基であり、あるいは互いに連結して置換もしくは非置換のC6～10芳香環構造を形成してもよく、ここで前記置換のC6～10芳香環構造における置換基は、ハロゲン、C1～3アルキル基又はC1～3アルコキシ基であり、

20

R^cは、-CN、カルボキシル基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換のC1～6アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換のC3～6シクロアルキル基、又はヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換の、O、S及びNからなる群から選択されるヘテロ原子を1～3個含む3～6員環のヘテロシクロアルキル基である。

【0020】

好ましくは、

Xが、C又はNであり、

30

Y、W及びZが、それぞれ独立に、C又はNであり、

Aが、S、N、SO₂、O又は非存在であり、

Qが、置換もしくは非置換のC1～3直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、置換もしくは非置換のC3～5シクロアルキレン基、又はフェニルであり、ここで置換基は、-CD₃、C1～3アルキル基、C3～5シクロアルキル基、C3～5シクロアルキレン基、又はフッ素、塩素、臭素及びヨウ素からなる群から選択されるハロゲンであり、

Mが、H、Na、K、Ca又はC1～4アルキル基であり、

R¹、R²及びR³が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

R^a及びR^bが、それぞれ独立に、水素又はC1～3アルキル基であり、あるいは互いに連結して置換又は非置換のベンゼン環構造を形成してもよく、ここで前記置換のベンゼン環構造における置換基は、ハロゲン、C1～3アルキル基又はC1～3アルコキシ基であり、

40

R^cが、-CN、カルボキシル基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換のC1～3アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換のC3～5シクロアルキル基、又はヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換の、O、S及びNからなる群から選択されるヘテロ原子を1～3個含む3～5員環のヘテロシクロアルキル基である。

【0021】

より好ましくは、

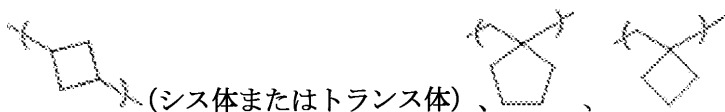
Xが、C又はNであり、

Y、W及びZが、それぞれ独立に、C又はNであり、

50

Aが、S、N、 SO_2 、O又は非存在であり、

Qが、置換もしくは非置換のC 1～3直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、



又はフェニル基であり、ここで置換基は、メチル基、エチル基、プロピル基、 $-\text{CD}_3$ 、C 3～5シクロアルキル基、C 3～5シクロアルキレン基又はフッ素であり、

10

Mが、Hであり、

R^1 、 R^2 及び R^3 が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

R^a 及び R^b が、それぞれ独立に、水素であり、あるいは互いに連結してベンゼン環を形成してもよく、

R^c が、 $-\text{CN}$ 、カルボキシル基、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロプロピル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロブチル基、オキシラニル基、オキセタニル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいオキシラニル基、又はヒドロキシ基で置換されていてもよいオキセタニル基である。

20

【0022】

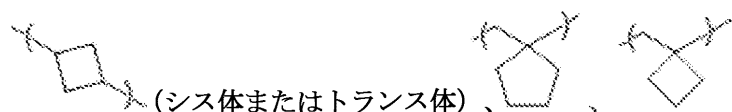
さらに好ましくは、

Xが、C又はNであり、

Y、W及びZが、それぞれ独立に、C又はNであり、

Aが、Sであり、

Qが、置換もしくは非置換のエチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、



30

又はフェニル基であり、ここで置換基は、メチル基、エチル基、プロピル基、 $-\text{CD}_3$ 、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基又はフッ素であり、

Mが、Hであり、

R^1 、 R^2 及び R^3 が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

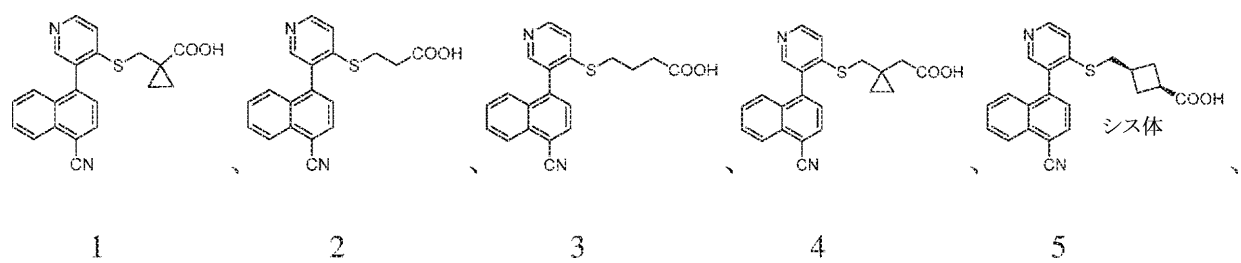
R^a 及び R^b が、それぞれ独立に、水素であり、あるいは互いに連結してベンゼン環を形成してもよく、

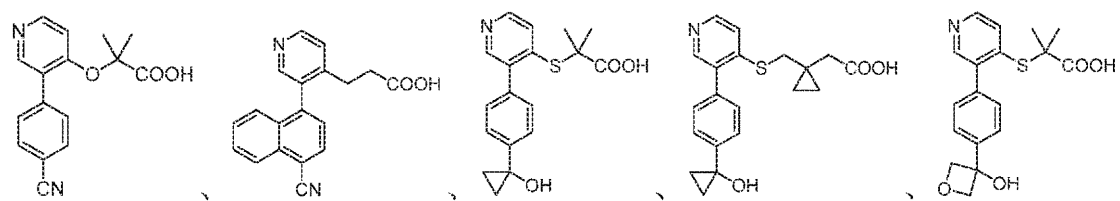
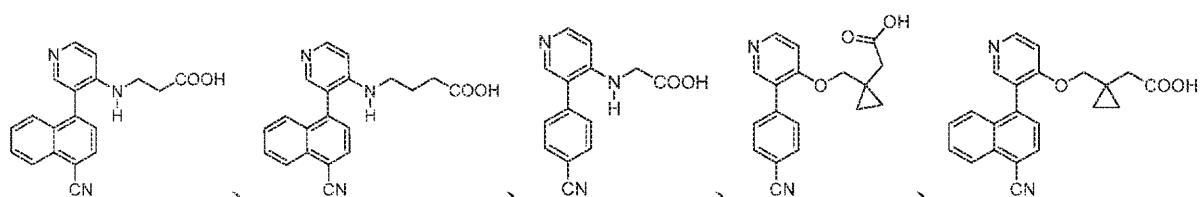
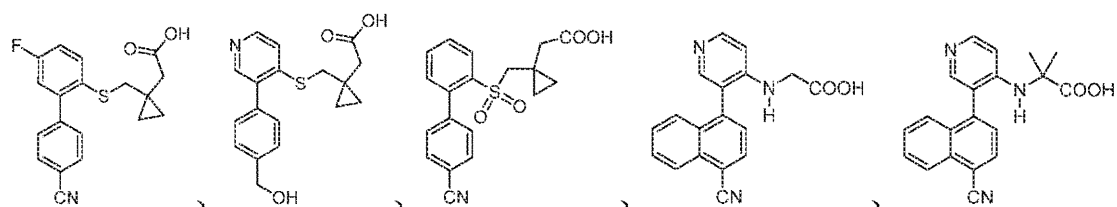
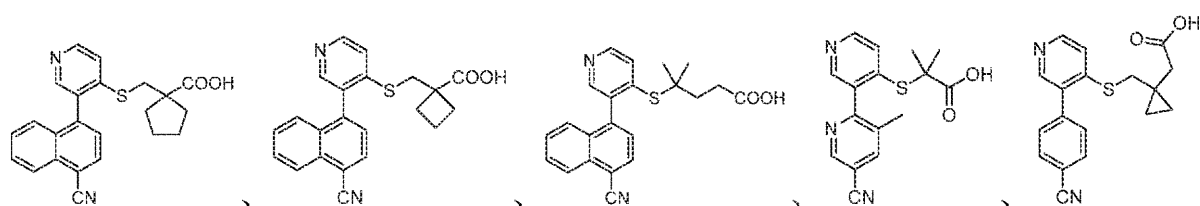
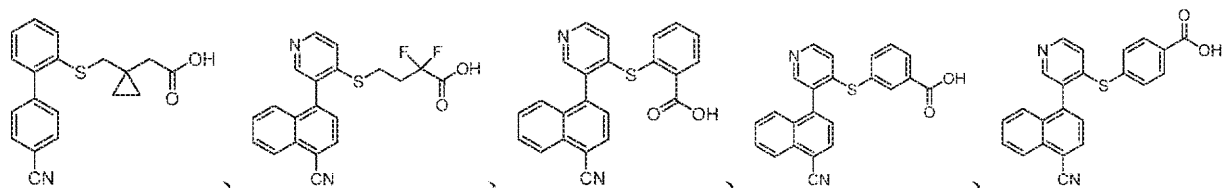
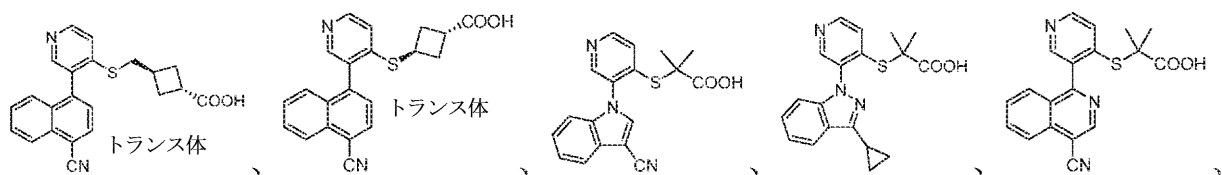
R^c が、 $-\text{CN}$ 、カルボキシル基、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロプロピル、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロブチル基、オキシラニル基、オキセタニル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいオキシラニル基、又はヒドロキシ基で置換されていてもよいオキセタニル基である。

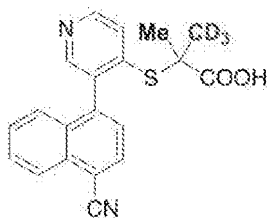
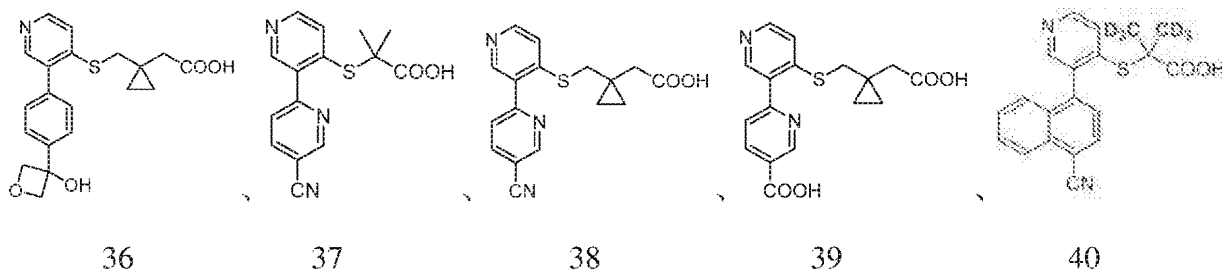
40

【0023】

本発明の別の実施形態によれば、本発明の前記カルボン酸化合物は、下記の具体的な化合物 1～41 から選ばれる。







10

及び

。

【0024】

本発明では、本発明化合物の薬学的に許容される塩は、薬学的に許容されるものであれば特に限定されず、その非限定的な例として、アンモニウム塩、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩が含まれるが、これらに限定されなく、例えば、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などが挙げられる。

20

【0025】

本発明には、本発明の化合物を同位体により標識したものも含まれる。1つ以上又は複数の原子が、自然界に普通に見かける原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子で代替する場合を除き、該同位体により標識された化合物は本明細書に記載されるそれらの化合物と同様である。本発明の化合物に導入することができる同位体の具体例として、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素及塩素の同位体が含まれ、例えば²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、¹⁸F及び³⁶Clが挙げられる。

【0026】

本発明の同位体により標識された化合物の一部（例えば、³H及び¹⁴Cにより標識された化合物）は、化合物及び／又は基質の組織分布の同定に用いられる。三重水素（即ち、³H）及び炭素-14（即ち、¹⁴C）同位体は、その製造及び検出の便利さで、とりわけ好適である。また、重水素（即ち、²H）のような重い同位体で代替することにより、より高い代謝安定性（例えば、イン・ビボ半減期を増やす又は投与量を減らす）によるある治療上の利点を提供できるため、ある状況に好適に用いられる。本発明の同位体により標識された化合物は、通常、下記の流れ及び／又は実施例に記載されるそれらの工程に類似する下記工程により、同位体により標識されていない試薬を同位体により標識された試薬で代替することで製造することができる。

30

【0027】

本発明では、本発明化合物のプロドラッグは、生体内で本発明化合物となるように代謝できるものであれば特に限定されず、その非限定的な例として、例えば、メチルエステルやエチルエステルなどのような、エステルなどが含まれる。

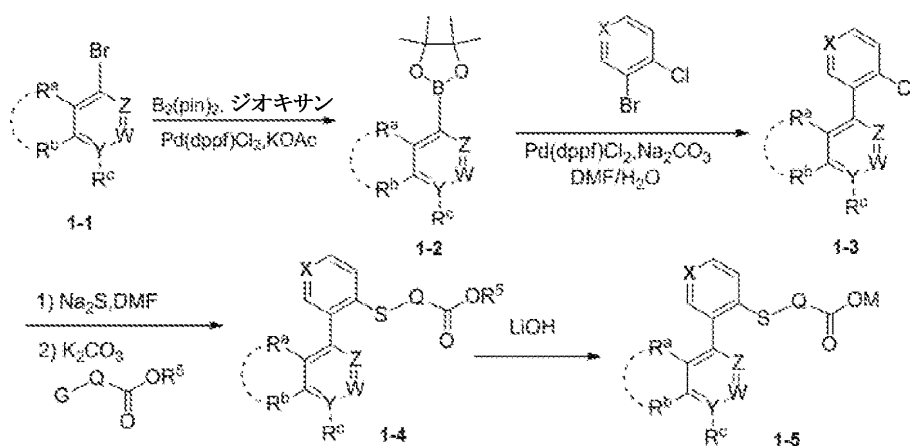
40

【0028】

本発明のもう1つの目的は、前記カルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物の製造方法を提供することである。前記方法は、下記の工程を備える。

【0029】

反応式1：



10

【0030】

工程1：反応の出発物質である1-1をジオキサンに溶解し、酢酸カリウムを加え、ビス（ピナコラト）ジボロン（ $B_2(pin)_2$ ）を加え、パラジウム触媒である[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を加え、反応が完了するまで昇温して続けた。反応液を冷却し、氷水を加えて反応をクエンチさせ、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせた後、飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した後、回転乾燥させ、カラムクロマトグラフィーにて化合物（1-2）が得られた。

20

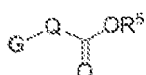
【0031】

工程2：3-ブロモ-4-クロロピリジン又は2-ブロモ-1-クロロベンゼンをジメチルホルムアミド及び水に溶解し、工程1で得られた化合物（1-2）、炭酸ナトリウム及びパラジウム触媒である[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を一括に加え、その後、昇温して反応を行った。反応液を冷却し、氷水で反応をクエンチさせ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、回転乾燥させ、カラムクロマトグラフィーにて化合物（1-3）が得られた。

【0032】

工程3：工程2で得られた化合物（1-3）をジメチルホルムアミドに溶解し、硫化ナトリウムを加え、昇温して反応を行った。室温まで冷却した後、無水炭酸カリウムを加え、最終生成物の構造に応じた反応物

30



を加え、反応が完了するまで昇温し続けた。反応液を冷却し、氷水中で反応をクエンチさせ、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転乾燥させた後、化合物（1-4）が得られた。粗生成物をそのまま次の工程に供した。

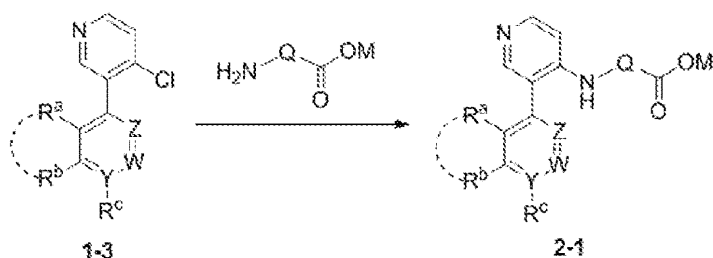
【0033】

工程4：工程3で得られた化合物（1-4）、水酸化リチウム、テトラヒドロフラン及び水を室温で一晩反応させた。濃縮によりテトラヒドロフランを除去し、水相をジクロロメタンで抽出し、水相を収集した。系内のpHが4～5になるように水相を2Nの塩酸で調整し、水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせて乾燥した後、回転乾燥し、最終生成物として化合物（1-5）が得られた。

40

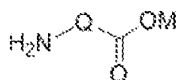
【0034】

反応式2：



【0035】

化合物（1－3）に最終生成物の構造に応じた化合物

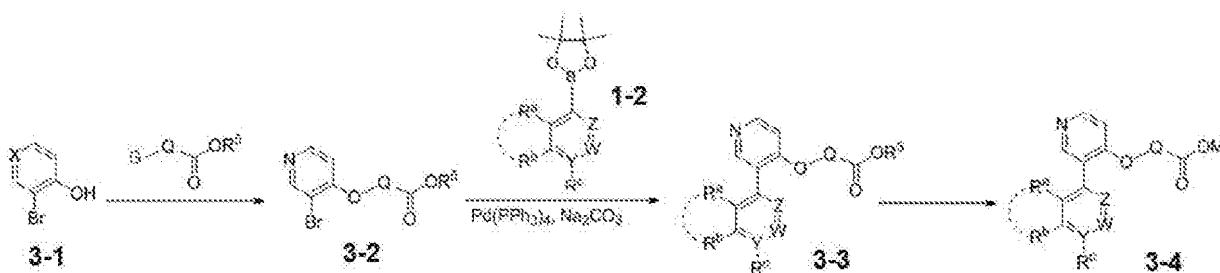


10

、及びフェノールを加え、昇温して一晚反応させた。その後、反応液を室温まで冷却し、ジエチルエーテルを加え、ろ過した。ろ過ケーキを逆相分取クロマトグラフィーにて精製し、最終生成物（2－1）が得られた。

【0036】

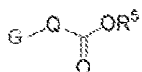
反応式 3：



20

【0037】

工程 1：3－プロモピリジン－4－オール又は 2－プロモフェノール（3－1）をテトラヒドロフランに溶解し、0℃の窒素雰囲気下、最終生成物の構造に応じた反応物



、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチルを順次加え、室温に昇温して反応を行い、反応液をそのまま濃縮し、シリカゲル分取用プレートにて精製して、化合物（3－2）が得られた。

30

【0038】

工程 2：得られた化合物（3－2）、炭酸ナトリウム水溶液、化合物（1－2）、テトラキス（トリフェニルホスフィノ）パラジウム（0）をジオキサンに加え、80℃に加熱して反応を 12 h 行った。その後、反応液を室温まで冷却し、反応液に酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して、化合物（3－3）が得られた。

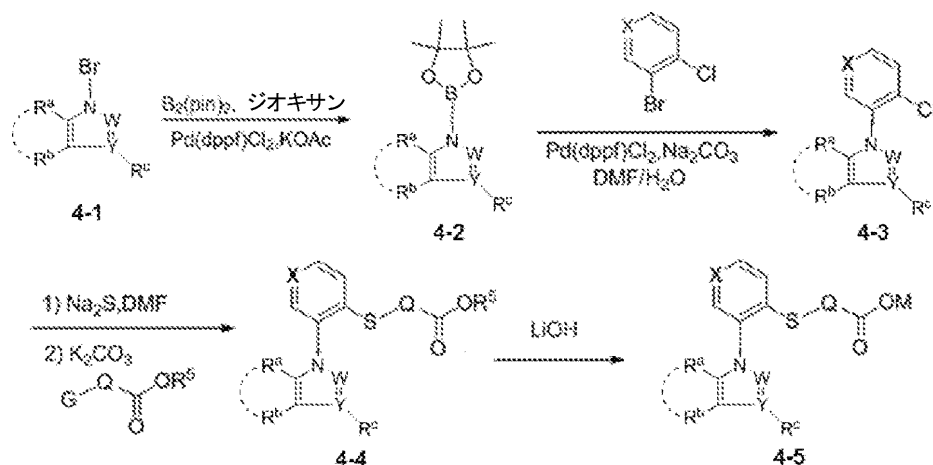
【0039】

工程 3：化合物（3－3）、水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムをテトラヒドロフラン／水に加え、室温で反応を時間行った。その後、濃塩酸で反応液の pH を調整し、反応液に酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して、化合物（3－4）が得られた。

40

【0040】

反応式 4：



10

【0041】

工程1：反応の出発物質である4-1をジオキサンに溶解し、酢酸カリウムを加え、ビス（ピナコラト）ジボロン（ $B_2(pinn)_2$ ）を加え、パラジウム触媒である[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を加え、反応が完了するまで昇温して続けた。反応液を冷却し、氷水を加えて反応をクエンチさせ、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせた後、飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した後、回転乾燥させ、カラムクロマトグラフィーにて化合物（4-2）が得られた。

20

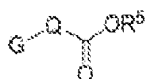
【0042】

工程2：3-ブロモ-4-クロロピリジン又は2-ブロモ-1-クロロベンゼンをジメチルホルムアミド及び水に溶解し、工程1で得られた化合物（4-2）、炭酸ナトリウム及びパラジウム触媒である[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を一括に加え、その後、昇温して反応を行った。反応液を冷却し、氷水で反応をクエンチさせ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、回転乾燥させ、カラムクロマトグラフィーにて化合物（4-3）が得られた。

【0043】

工程3：工程2で得られた化合物（4-3）をジメチルホルムアミドに溶解し、硫化ナトリウムを加え、昇温して反応を行った。室温まで冷却した後、無水炭酸カリウムを加え、最終生成物の構造に応じた反応物

30



を加え、反応が完了するまで昇温して続けた。反応液を冷却し、氷水中で反応をクエンチさせ、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転乾燥させた後、化合物（4-4）が得られた。粗生成物をそのまま次の工程に供した。

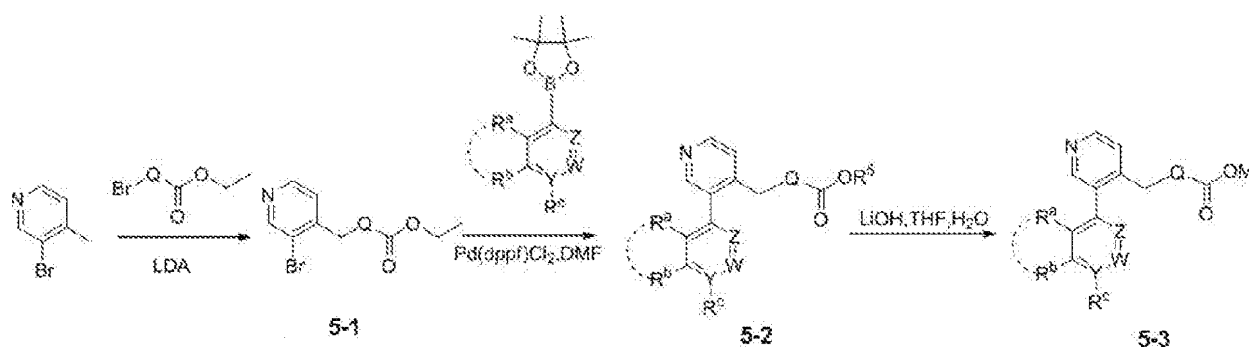
【0044】

工程4：工程3で得られた化合物（4-4）、水酸化リチウム、テトラヒドロフラン及び水を室温で一晩反応させた。濃縮によりテトラヒドロフランを除去し、水相をジクロロメタンで抽出し、水相を収集した。系内のpHが4～5になるように水相を2Nの塩酸で調整し、水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせて乾燥した後、回転乾燥し、最終生成物として化合物（4-5）が得られた。

40

【0045】

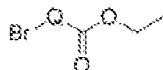
反応式5：



【0046】

10

工程1：3-ブロモ-4-ピコリンをテトラヒドロフランに溶解し、冷却後、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）を加えて反応を行った。さらに、最終生成物の構造に応じた化合物



を滴下して反応を続けた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチさせ、反応液に酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して化合物（5-1）が得られた。

【0047】

20

工程2：化合物（5-1）、炭酸ナトリウム水溶液、化合物（1-2）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）をジメチルホルムアミドに加え、反応が起こるまで加熱した。反応液に酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して、化合物（5-2）が得られた。

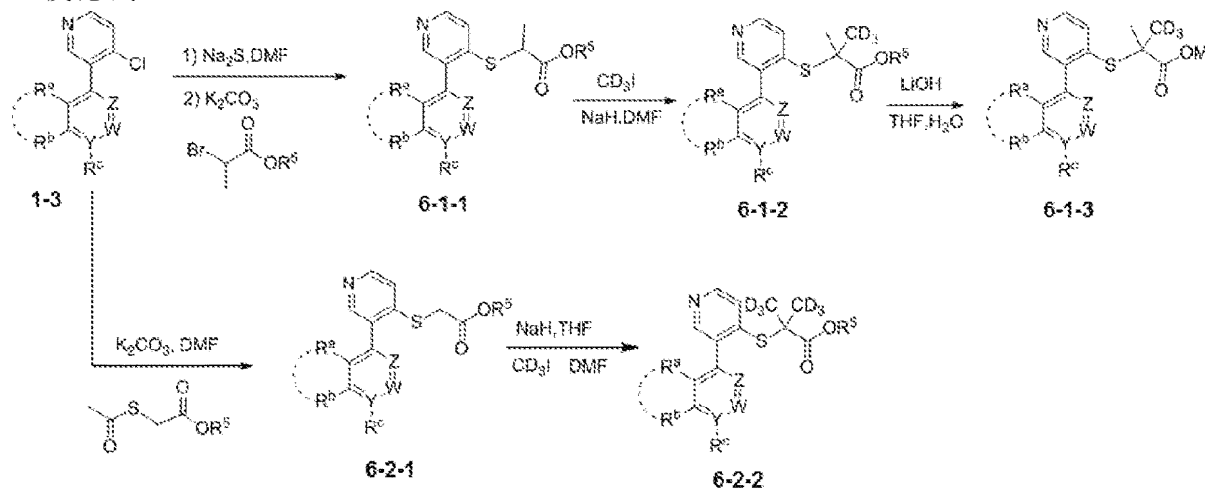
【0048】

工程3：化合物（5-2）及び水酸化リチウムをテトラヒドロフラン／水に加え、室温で反応を行った。希塩酸（1M）で反応液のpHを調整し、反応液に酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、精製した化合物（5-3）が得られた。

【0049】

30

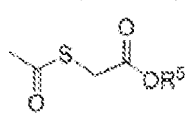
反応式6：



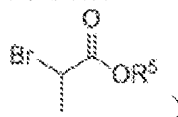
40

【0050】

工程1：化合物（1-3）、無水炭酸カリウム及び反応物



（又は反応物



をジメチルホルムアミドに加え、室温で撹拌した後、昇温して撹拌した。室温に冷却し、

50

水及び酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、褐色油である粗生成物が得られ、カラムクロマトグラフィーにてそれぞれ化合物（６－１－１）及び化合物（６－２－１）が得られた。

【００５１】

工程２：得られた化合物（６－１－１）及び化合物（６－２－１）をそれぞれテトラヒドロフランに溶解し、攪拌下で、０℃で水素化ナトリウムのジメチルホルムアミド懸濁液に徐々滴下した。さらに、０℃でヨードメタン-D 3 のジメチルホルムアミド溶液を滴下し、滴下終了後、室温で一晩攪拌した。水を加えて反応をクエンチさせた後、１ N 塩酸で pH を調整し、溶媒を減圧留去し、残りの油状物を分取 H P L C にて精製して、それぞれ化合物（６－１－２）及び化合物（６－２－２）が得られた。

10

【００５２】

工程３：化合物（６－１－２）、水酸化リチウムをテトラヒドロフラン／水（３ m L ／ 1 m L ）に加え、室温で反応を行った。希塩酸（１ M ）で反応液の pH を 4 に調整し、反応液に酢酸エチルを加え、食塩水で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、精製した化合物（６－１－３）が得られた。

【００５３】

本発明の別の態様によれば、本発明は、更に、前記カルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物の、尿酸排泄促進薬、好ましくは U R A T 1 を標的とする尿酸排泄促進薬の製造における使用を提供する。

【００５４】

本発明の別の態様によれば、本発明は、更に、前記カルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物からなる群から選択される１種又は多種、及び任意でその薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

20

【００５５】

本発明の別の態様によれば、本発明は、更に、前記カルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物、又はその医薬組成物の、個体の組織又は器官における尿酸レベルの異常による疾患を治療又は予防するための医薬の製造における使用を提供する。

【００５６】

前記個体の組織又は器官における尿酸レベルの異常による疾患として、痛風、痛風性関節炎、再発性痛風発作、高尿酸血症、関節の炎症（joint inflammation）、関節炎（arthritis）、尿路結石症、腎臓病、腎臓結石、腎機能障害、高血圧、心血管疾患、冠動脈疾患、レッシュ・ナイハン症候群、ケリー・シーグミラー症候群、鉛中毒、副甲状腺機能亢進症、乾癬及びサルコイドーシスが含まれる。

30

【００５７】

好ましくは、前記疾患は、ヒト及び動物の高尿酸血症、又はヒト及び動物の痛風である。

【００５８】

本発明の別の態様によれば、本発明は、更に、前記のカルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物、又はその医薬組成物の、ヒト及び動物の血中尿酸レベルを低減するための医薬の製造における使用を提供する。

40

【００５９】

本発明の別の態様によれば、前記のカルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物、又はその医薬組成物の、ヒト及び動物の血中尿酸レベルを低減するための医薬の製造における使用。

【００６０】

本発明は、更に、前記カルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物又はその医薬組成物と、痛風の治療に効果的な第２薬剤との組み合わせを提供する。

【００６１】

50

ここで前記第2薬剤は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤、キサンチン脱水素酵素阻害剤、キサンチン酸化還元酵素阻害剤又はその組み合わせであり、好ましくは、アロプリノール、フェブキソスタット又はその組み合わせである。

【0062】

本発明に提供された医薬組成物又は医薬品は、錠剤、カプセル、粉剤、シロップ、溶液状、懸濁液又はエアロゾルなどの各種の形態でもよい。また、適宜に固体状又は液状の担体あるいは希釈液に存在してもよく、適宜の注射又は静注用消毒器具に存在してもよい。

【0063】

本発明の医薬組成物又は医薬品の各種剤形は、医薬品分野における常法により製造すればよい。その製剤処方単位用量は、0.05mg～200mgの化学式(I)又は(I I)の化合物を含有する。好ましくは、製剤処方単位投与量は、0.1mg～100mgの化学式(I)又は(I I)の化合物を含有する。

10

【0064】

本発明の化合物及び医薬組成物は、臨床で人及び動物を含める哺乳動物に使用でき、口、鼻、皮膚、肺又は胃腸管等の投与経路により投与できる。最も好ましくは経口である。最も好ましい1日あたりの投与量は0.001～10mg/kg体重であり、1回投与する。あるいは、0.001～10mg/kg体重であり、複数回で投与する。いずれかの投与方法を用いても、個体の最適投与量は、具体的な治療に応じて決められた。低い投与量から、最適の投与量が見つかるまで投与量を徐々に増やすのは、一般的である。

【0065】

20

本発明における「有効量」という用語とは、所望の効果を達成するのに必要の投与量又は時間帯における有効の量を意味する。この有効量は、疾患の種類又は治療を受けるときの病状、投与される特定標的器官の構造、患者個体の大きさ、或いは疾患又は病状の重さなどの要因により異なる変化が起こる可能性がある。当業者が、過度な実験をする必要がなく、経験により特定化合物の有効量を決定できる。

【発明の効果】

【0066】

尿酸阻害活性の研究により、本発明の前記化合物は尿酸再吸収阻害活性を有することが分かった。本発明の前記化合物は、血中尿酸を高効果的に低減させる新規な医薬品、とりわけURAT1阻害剤として有用である。

30

【発明を実施するための形態】

【0067】

以下、具体的な実施例と組み合わせて本発明をより詳細に説明するが、これらの実施例は、本発明を説明するためのものであり、本発明の範囲を制限するものではないことを理解すべきである。下記の実施例では、詳しい条件が記載されていない実験方法は、通常条件、或いは製造会社が提供又は建設された条件に従った。別途に定義又は説明する場合を除き、本明細書に使用されたすべての専門用語及び科学用語は、当業者が知っている意味と同様の意味を持つ。また、本発明の記載と類似又は均等するいかなる方法及び材料は、いずれも本発明の方法に用いられる。

【0068】

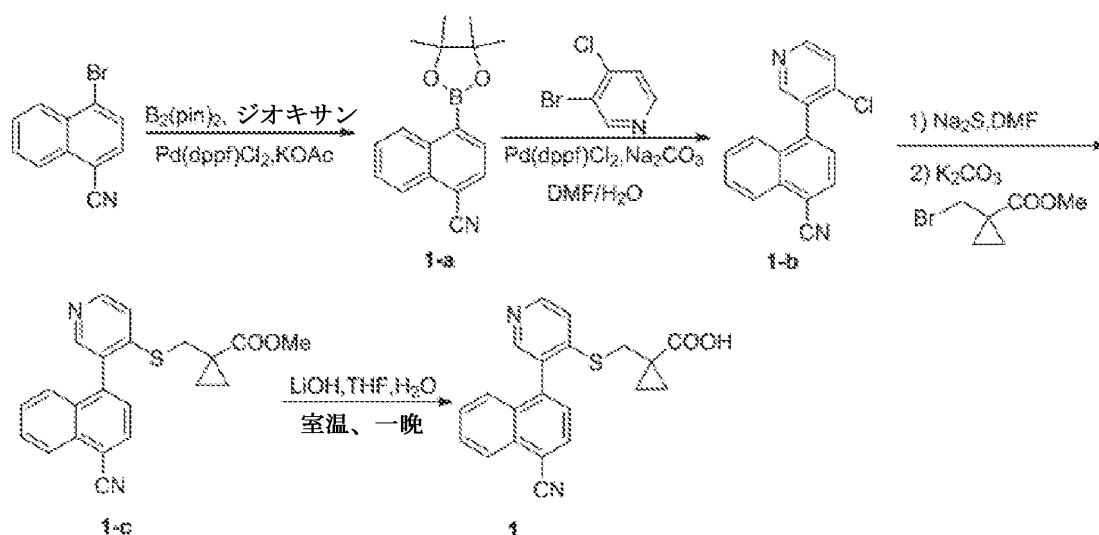
40

下記実施例の合成に使用された出発材料は、市場から入手でき、例えば、アルファエイスー(中国)化学有限公司、韶遠科技(上海)有限公司、南京薬石薬物研発有限公司、大連聯化医薬技術有限公司、天津市福晨化学試薬場、北京精求化工製品有限公司、張家港アイマト化学有限公司、国薬集団化学試薬サン西有限公司等から入手できる。

【実施例】

【0069】

実施例1：化合物1の合成



10

【0070】

工程1：4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1-ナフトニトリル（1-a）の合成

100 mLの三口フラスコにおいて、窒素雰囲気下、4-ブロモ-1-ナフトニトリル（3.0 g、15.75 mmol）をジオキササン（40 mL）に溶解し、酢酸カリウム（3.9 g、39.8 mmol）を加え、ビス（ピナコラト）ジボロン（ $B_2(pinn)_2$ ）（4.0 g、15.75 mmol）を加え、パラジウム触媒である[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（0.54 g、0.66 mmol）を加え、90℃に昇温して反応を3時間行って完了させた。反応液を冷却し、100 mLの水を加えてクエンチさせ、酢酸エチルで抽出し（100 mL、3回）、有機相を合わせた後、飽和食塩水で洗浄した（100 mL、3回）。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した後、回転乾燥させ、カラムクロマトグラフィーにて（石油エーテル／酢酸エチル＝20：1～10：1）オフホワイト固体生成物4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1-ナフトニトリル（1-a）が得られた。

20

【0071】

工程2：4-（4-クロロピリジン-3-イル）-1-ナフトニトリル（1-b）の合成

100 mLの三口フラスコにおいて、窒素雰囲気下、3-ブロモ-4-クロロピリジン（1.6 g、8.31 mmol）をジメチルホルムアミド（40 mL）及び水（4.8 mL）に溶解し、工程1で得られた4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1-ナフトニトリル（2.4 g、8.6 mmol）、炭酸ナトリウム（2.8 g、26.42 mmol）、パラジウム触媒である[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（0.35 g、0.43 mmol）を一括に加え、その後、130℃に昇温して反応を5時間行った。反応液を冷却し、100 mLの水を加えて反応をクエンチさせ、酢酸エチルで抽出し（100 mL、3回）、飽和食塩水で洗浄し（100 mL、3回）、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、回転乾燥させ、カラムクロマトグラフィーにて（石油エーテル／酢酸エチル＝10：1～石油エーテル／酢酸エチル／ジクロロメタン＝1：1：1）、オフホワイト固体生成物4-（4-クロロピリジン-3-イル）-1-ナフトニトリル（1-b）が得られた。

40

【0072】

工程3：1-（（（3-（4-シアノナフタレン-1-イル）ピリジン-4-イル）チオ）メチル）シクロプロパンカルボン酸メチル（1-c）の合成

窒素雰囲気下、100 mLの三口フラスコにおいて、工程2で得られた4-（4-クロロピリジン-3-イル）-1-ナフトニトリル（200 mg、0.70 mmol）をジ

50

メチルホルムアミド（20 mL）に溶解し、硫化ナトリウム（355 mg、4.50 mmol）を加え、130℃に昇温して反応を約1時間行った。室温まで冷却した後、無水炭酸カリウム（523 mg、3.70 mmol）を加え、1-（ブロモメチル）シクロプロパンカルボン酸メチル（440 mg、2.20 mmol）を加え、130℃に昇温して、反応が完了するまで反応を約1.1時間続けた。反応液を冷却し、100 mLの氷水に注いで反応をクエンチさせ、酢酸エチルで抽出し（100 mL、3回）、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転乾燥させた後、450 mgの黄色油状物生成物1-（（（3-（4-シアノナフタレン-1-イル）ピリジン-4-イル）チオ）メチル）シクロプロパンカルボン酸メチル（1-c）が得られた。粗生成物をそのまま次の工程に供した。

10

【0073】

工程4：1-（（（3-（4-シアノナフタレン-1-イル）ピリジン-4-イル）チオ）メチル）シクロプロパンカルボン酸（化合物1）の合成

100 mLの三口フラスコにおいて、窒素雰囲気下、工程3で得られた1-（（（3-（4-シアノナフタレン-1-イル）ピリジン-4-イル）チオ）メチル）シクロプロパンカルボン酸メチル（450 mg、1.20 mmol）、水酸化リチウム（90 mg、3.70 mmol）、テトラヒドロフラン（30 mL）及び水（10 mL）を加え、室温で一晩反応させた。濃縮によりテトラヒドロフランを除去し、水相を50 mLのジクロロメタンで3回抽出し、水相を収集した。系内のpHが4~5になるように水相を2 Nの塩酸で調整し、水相をジクロロメタンで抽出し（100 mL、3回）、有機相を合わせた後、硫酸ナトリウムで乾燥し、続いて回転乾燥させた。高圧により粗生成物から白色固体生成物である化合物1が得られた。

20

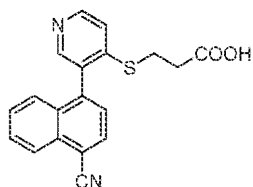
LC-MS (ES, m/z): 361 $[M+H]^+$. H-NMR (300MHz, d_6 -DMSO, ppm): δ 0.86-0.94 (m, 2H),

1.08-1.14 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 7.54-7.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.65-7.91 (m, 4H), 8.23-8.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.31-8.33 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.69-8.71 (d, $J=6$ Hz, 1H)

【0074】

実施例2：化合物2の合成

30



【0075】

工程3において、1-（ブロモメチル）シクロプロパンカルボン酸メチルの代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例1と同様の方法で化合物2を合成した。

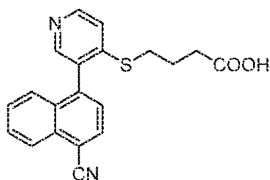
LC-MS (ES, m/z): 335 $[M+H]^+$. H-NMR (300MHz, CD_3OD , ppm): δ 2.61-2.65 (m, 2H),

3.23-3.28 (m, 2H), 7.53-7.66 (m, 4H), 7.78-7.83 (m, 1H), 8.11-8.13 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.29-8.32 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.56 (m, 1H)

40

【0076】

実施例3：化合物3の合成



【0077】

50

工程 3 において、1-(プロモメチル)シクロプロパンカルボン酸メチルの代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例 1 と同様の方法で化合物 3 を合成した。

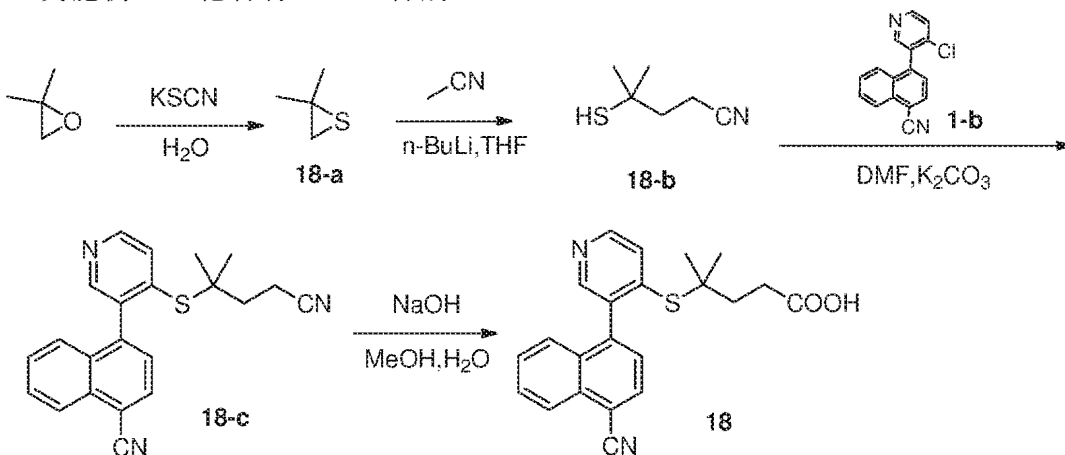
LC-MS (ES, m/z): 349 $[M+H]^+$. H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1.69-1.79 (m, 2H),

2.24-2.29 (m, 2H), 2.95-3.00 (m, 2H), 7.47-7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57-7.70 (m, 3H),

7.82-7.88 (m, 1H), 8.12-8.31 (m, 3H), 8.58-8.60 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 12.15 (br, 1H)

【0078】

実施例 4：化合物 18 の合成



10

20

【0079】

工程 1：2, 2-ジメチルチラン (18-a) の合成

チオシアン酸カリウム (9.7 g、0.1 mol) を水 (10 mL) に溶解し、室温で 2, 2-ジメチルオキシラン (7.2 g、0.1 mol) を加え、反応を 4 時間行った。上層液をチオシアン酸カリウム (5 g、0.05 mol) の水溶液 (5 mL) に滴下し、反応をさらに 16 h 続けた。反応液にジエチルエーテル (50 mL) 及び水 (30 mL) を加え、さらに有機相を食塩水 (10 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過して、濃縮により黄色油状生成物が得られた。

【0080】

工程 2：4-メルカプト-4-メチルバレロニトリル (18-b) の合成

窒素雰囲気下、100 mL の三口フラスコにおいて、*n*-ブチリチウム (ヘキサン中 2.5 M、3.6 mL、9 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、 -78°C に冷却し、アセトニトリル (378 mg、9 mmol) を加え、反応を 0.5 時間行った。さらに、18-a (800 mg、9 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を滴下し、室温に昇温した後、反応をさらに 4 h 続けた。 0°C で 1 N の塩酸 (9 mL) でクエンチを行い、反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、さらに食塩水 (10 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過して、濃縮により黄色油状生成物が得られた。

【0081】

工程 3：4-((4-((4-シアノ-2-メチルブチル-2-イル)チオ)ピリジン-3-イル)-1-ナフトニトリル (18-c) の合成

100 mL の一口フラスコにおいて、18-b (600 mg、4.65 mmol)、無水炭酸カリウム (641 mg、4.65 mmol)、1-b (300 mg、1.13 mmol) をジメチルホルムアミド (15 mL) に加え、 130°C に加熱して反応を 2 h 行った。反応液を冷却し、反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (30 mL) 及び食塩水 (30 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲルカラムにて精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 1/1)、白色固体が得られた。

【0082】

工程 4：4-((3-((4-シアロナフタレン-1-イル)ピリジン-4-イル)チオ)-4-メチルペンタン酸 (18) の合成

30

40

50

50 mL の一つ口フラスコにおいて、18-c (190 mg、0.53 mmol)、1 M の水酸化ナトリウム水溶液 (2.1 mL、2.1 mmol) をテトラヒドロフラン／メタノール (2 mL／8 mL) に加え、65℃で反応を36 h 行った。濃縮し、1 N の塩酸で反応液の pH を4に調整し、反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、逆相分取クロマトグラフィーにて精製し白色固体生成物が得られた。

LC-MS (ES, m/z): 377 $[M+H]^+$; H-NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.00 (s, 1H),

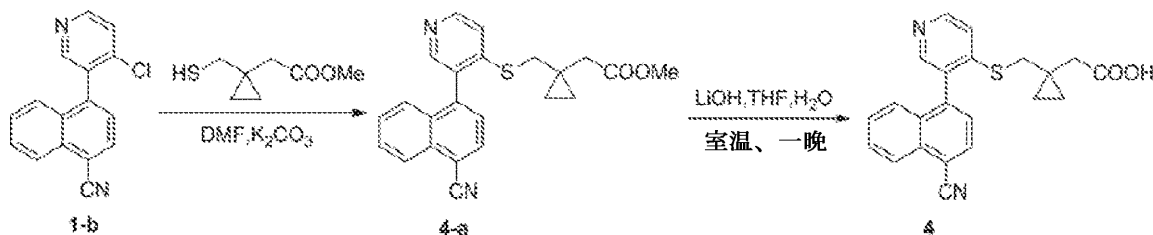
8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18-8.23 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.72 (d, $J=5.2$ Hz, 1H),

7.65 (m, 1H), 7.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.13 (s,

6H)

【0083】

実施例5：化合物4の合成



【0084】

工程1：2-((1-((3-((4-シアノナフタレン-1-イル)ピリジン-4-イル)チオ)メチル)シクロプロピル)酢酸メチル (4-a) の合成

窒素雰囲気下、100 mL の三つ口フラスコにおいて、4-((4-クロロピリジン-3-イル)-1-ナフトニトリル (200 mg、0.70 mmol) をジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、無水炭酸カリウム (523 mg、3.70 mmol) を加え、2-((1-(メルカプトメチル)シクロプロピル)酢酸メチル (300 mg、1.90 mmol) を加え、130℃に昇温して反応を約2時間行って完了させた。反応液を冷却し、100 mL の氷水を加えて反応をクエンチさせ、酢酸エチルで抽出し (100 mL、3回)、有機相を飽和食塩水で洗浄した (100 mL、4回)。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、回転乾燥させ、黄色油状物が得られた。粗生成物をそのまま次の工程に供した。

【0085】

工程2：2-((1-((3-((4-シアノナフタレン-1-イル)ピリジン-4-イル)チオ)メチル)シクロプロピル)酢酸 (化合物4) の合成

100 mL の三つ口フラスコにおいて、窒素雰囲気下、工程1で得られた2-((1-((3-((4-シアノナフタレン-1-イル)ピリジン-4-イル)チオ)メチル)シクロプロピル)酢酸メチル (417 mg、1.07 mmol)、水酸化リチウム (78 g、3.26 mmol)、テトラヒドロフラン (30 mL) 及び水 (10 mL) を加え、室温で一晩反応させた。その後、濃縮によりテトラヒドロフランを除去し、水相を50 mL のジクロロメタンで3回抽出し、水相を収集した。系内の pH が4~5になるように水相を2 N の塩酸で調整し、水相をジクロロメタンで抽出し (100 mL、3回)、有機相を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した後、回転乾燥させ、高圧により製造された後、回転乾燥させた。生成物を凍結乾燥して白色固体が得られた。

LC-MS (ES, m/z): 375 $[M+H]^+$. H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 0.43 (m, 4H),

2.06-2.18 (m, 2H), 3.13-3.22 (m, 2H), 7.48-7.70 (m, 4H), 7.83-7.88 (m, 1H), 8.22-8.30 (m, 3H),

8.54-8.56 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 12.23 (br, 1H)

【0086】

10

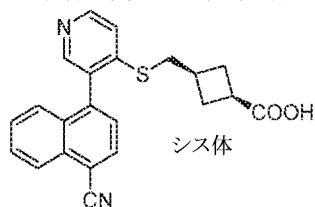
20

30

40

50

実施例 6 : 化合物 5 の合成



【 0 0 8 7 】

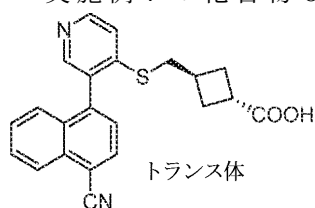
工程 1 において、2-(1-(メルカプトメチル)シクロプロピル)酢酸メチルの代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例 5 と同様の方法で化合物 5 を合成した。

10

LC-MS (ES, m/z): 375 $[M+H]^+$. H-NMR (300MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1.92-2.01 (m, 2H), 2.34-2.47 (m, 3H), 2.97-3.03 (m, 3H), 7.37-59 (m, 3H), 7.72-7.77 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.99-8.01 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.33-8.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.57-8.59 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 8.61-8.66 (m, 1H)

【 0 0 8 8 】

実施例 7 : 化合物 6 の合成



20

【 0 0 8 9 】

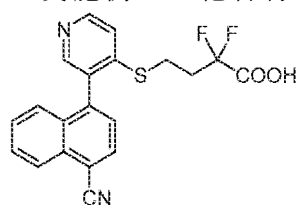
工程 1 において、2-(1-(メルカプトメチル)シクロプロピル)酢酸メチルの代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例 5 と同様の方法で化合物 6 を合成した。

LC-MS (ES, m/z): 375 $[M+H]^+$. H-NMR (300MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1.92-2.01 (m, 2H), 2.36-2.2.44 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 3H), 7.30-7.59 (m, 4H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.99-8.01 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.33-8.34 (m, 2H), 8.58-8.60 (m, 1H)

30

【 0 0 9 0 】

実施例 8 : 化合物 12 の合成



【 0 0 9 1 】

工程 1 において、2-(1-(メルカプトメチル)シクロプロピル)酢酸メチルの代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例 5 と同様の方法で化合物 12 を合成した。

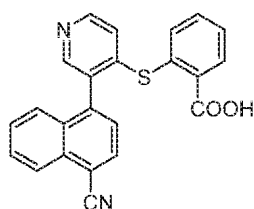
40

LC-MS (ES, m/z): 385 $[M+H]^+$. H-NMR (400MHz, d_6 -DMSO, ppm): δ 8.60 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.59 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.09 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.33-2.29 (m, 2H)

【 0 0 9 2 】

実施例 9 : 化合物 13 の合成

50



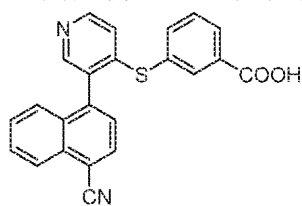
【0093】

工程1において、2-(1-(メルカプトメチル)シクロプロピル)酢酸メチルの代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例5と同様の方法で化合物13を合成した。
 LC-MS (ES, m/z): 383 $[M+H]^+$. H-NMR (300MHz, d_6 -DMSO, ppm): δ 7.19-7.21 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.67-7.72 (m, 3H), 7.83-7.90 (m, 2H), 8.22-8.30 (m, 2H), 8.60-8.62 (d, $J=6.3$ Hz, 2H)

10

【0094】

実施例10：化合物14の合成



20

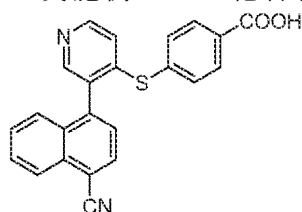
【0095】

工程1において、2-(1-(メルカプトメチル)シクロプロピル)酢酸メチルの代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例5と同様の方法で化合物14を合成した。
 LC-MS (ES, m/z): 383 $[M+H]^+$. H-NMR (300MHz, d_6 -DMSO, ppm): δ 7.02-7.04 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.58-7.78 (m, 5H), 7.87-7.91 (m, 2H), 8.01-8.03 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.24-8.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.31-8.34 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.54-8.57 (m, 2H)

30

【0096】

実施例11：化合物15の合成



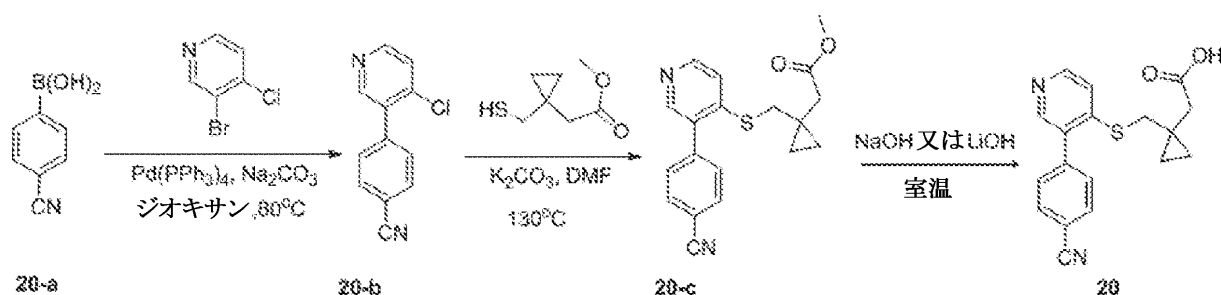
【0097】

工程1において、2-(1-(メルカプトメチル)シクロプロピル)酢酸メチルの代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例5と同様の方法で化合物15を合成した。
 LC-MS (ES, m/z): 383 $[M+H]^+$. H-NMR (300MHz, CD_3OD , ppm): δ 7.31-7.33 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.62-7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.72-7.79 (m, 3H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.12-8.15 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.19-8.22 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.35-8.37 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.55-8.57 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)

40

【0098】

実施例12：化合物20の合成



【0099】

10

工程1：4-(4-クロロピリジン-3-イル)ベンゾニトリル(20-b)の合成
50 mLの一つ口フラスコにおいて、3-ブロモ-4-クロロピリジン(573 mg、3 mmol)、炭酸ナトリウム水溶液(6 mL、12 mmol、2 M)、4-シアノフェニルボロン酸(441 mg、3 mmol)、テトラ(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0)(173 mg、0.15 mmol)をジオキサン(18 mL)に加え、窒素置換を3回行い、80℃に加熱して反応を5 h行った。反応液を冷却し、反応液に酢酸エチル(100 mL)を加え、水(100 mL)及び食塩水(100 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製し(酢酸エチル/石油エーテル：1/4)、黄色固体生成物が得られた。

【0100】

20

工程2：2-(1-((3-(4-シアノフェニル)ピリジン-4-イル)チオ)メチル)シクロプロピル)酢酸メチル(20-c)の合成

50 mLの一つ口フラスコにおいて、(メチル2-(1-(メルカプトメチル)シクロプロピル)アセテート(840 mg、5.25 mmol)、炭酸カリウム(1.45 g、10.5 mmol)、4-(4-クロロピリジン-3-イル)ベンゾニトリル(450 mg、2.1 mmol)をジメチルホルムアミド(20 mL)に溶解し、130℃に加熱して反応を0.5時間行った。反応液を冷却し、反応液に酢酸エチル(100 mL)を加え、水(100 mL)及び食塩水(100×3 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して(酢酸エチル/石油エーテル：1/2)、黄色油状生成物が得られた。

【0101】

30

工程3：2-(1-((3-(4-シアノフェニル)ピリジン-4-イル)チオ)メチル)シクロプロピル)酢酸(20)の合成

50 mLの一つ口フラスコにおいて、2-(1-((3-(4-シアノフェニル)ピリジン-4-イル)チオ)メチル)シクロプロピル)酢酸メチル(67 mg、0.2 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(0.5 mL、0.5 mmol、1 M)をメタノール(3 mL)に加え、室温で反応を5時間行った。濃塩酸で反応液のpHを3に調整し、濃縮し、逆相分取クロマトグラフィーにて精製して、白色固体生成物が得られた。

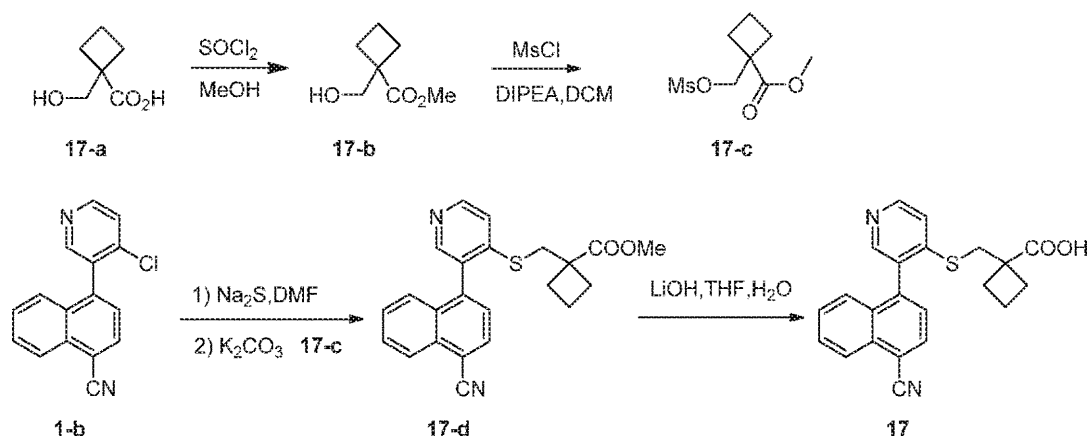
LC-MS (ES, m/z): 325 $[M+H]^+$; H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 8.42 (s, 1H), 8.24 (s,

1H), 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 0.62-0.60 (m, 4H)

40

【0102】

実施例13：化合物17の合成



10

【0103】

工程1：1-（ヒドロキシメチル）シクロブタンカルボン酸メチル（17-b）の合成
50 mL の一口フラスコにおいて、1-（ヒドロキシメチル）シクロブタンカルボン酸（390 mg、3 mmol）をメタノール（20 mL）に溶解し、0℃で塩化チオニル（1.7 g、15 mmol）を加えた後、65℃で4時間撹拌した。反応液を冷却し、濃縮し、酢酸エチル（50 mL）で抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）及び食塩水（10 mL）で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過し、濃縮により黄色油状生成物が得られた。

【0104】

20

工程2：1-（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）シクロブタンカルボン酸メチル（17-c）の合成

50 mL の一口フラスコにおいて、17-b（124 mg、0.86 mmol）をジクロロメタン（6 mL）に溶解し、0℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン（332 mg、2.6 mmol）及び塩化メタンスルホニル（137 mg、1.2 mmol）を加えた後、室温で4時間撹拌した。反応液を水（20 mL）及び炭酸水素ナトリウム水溶液（15 mL）で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過して、濃縮により黄色油状生成物が得られた。

【0105】

工程3：1-（（（3-（4-シアロナフタレン-1-イル）ピリジン-4-イル）チオ）メチル）シクロブタンカルボン酸メチル（17-d）の合成

50 mL の一口フラスコにおいて、1-b（400 mg、1.5 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）に溶解し、硫化ナトリウム（234 mg、4.5 mmol）を加え、130℃で反応を2時間行った。反応液を冷却し、水（30 mL）を加え、1 N の塩酸水溶液で反応液のpHを4に調整し、酢酸エチル（50 mL）を加え、有機相を水（30 mL）及び食塩水（30 mL）で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、濃縮により黄色固体生成物が得られた。

30

【0106】

50 mL の一口フラスコにおいて、上述した黄色固体生成物（100 mg、0.38 mmol）、炭酸カリウム（210 mg、1.52 mmol）、17-c（200 mg、0.9 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）に加えて、60℃で反応を2時間行った。反応液を冷却し、酢酸エチル（50 mL）を加え、水（30 mL）及び食塩水（30 mL）で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して（酢酸エチル／石油エーテル：1／1）、黄色固体生成物が得られた。

40

【0107】

工程4：1-（（（3-（4-シアロナフタレン-1-イル）ピリジン-4-イル）チオ）メチル）シクロブタンカルボン酸（17）の合成

50 mL の一口フラスコにおいて、17-d（64 mg、0.165 mmol）、1 M の水酸化リチウム水溶液（0.82 mL、0.82 mmol）をテトラヒドロフラン（4 mL）に加えて、室温で反応を36 h 行った。1 N の塩酸で反応液のpHを4に調整し、

50

反応液に酢酸エチル（50 mL）を加え、水（20 mL）で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して（酢酸エチル／石油エーテル：2／1）、白色固体生成物が得られた。

LC-MS (ES, m/z): 375 $[M+H]^+$. H-NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.42 (s, 1H),

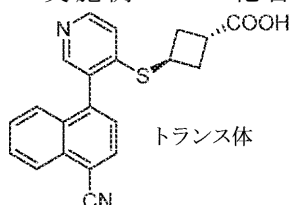
8.56 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.18-8.26 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.55 (d, $J=7.2$ Hz, 1H),

7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.86 (m, 4H)

【0108】

実施例 14：化合物 7 の合成

10



【0109】

工程 1 において、1-（ヒドロキシメチル）シクロペンタンカルボン酸の代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例 13 と同様の方法で化合物 7 を合成した。

LC-MS (ES, m/z): 361 $[M+H]^+$. H-NMR (300MHz, CD_3OD , ppm): δ 2.20-2.29 (m,

20

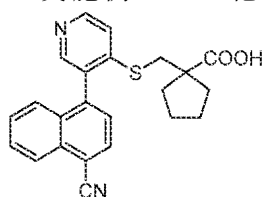
2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.20-3.23 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 7.59-7.71 (m, 4H), 7.82-7.87 (t,

$J=7.5$ Hz, 1H), 8.16-8.18 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.33-8.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.64 (m,

1H)

【0110】

実施例 15：化合物 16 の合成



30

【0111】

工程 1 において、1-（ヒドロキシメチル）シクロペンタンカルボン酸の代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例 13 と同様の方法で化合物 16 を合成した。

LC-MS (ES, m/z): 389 $[M+H]^+$. H-NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.55 (br s, 1H),

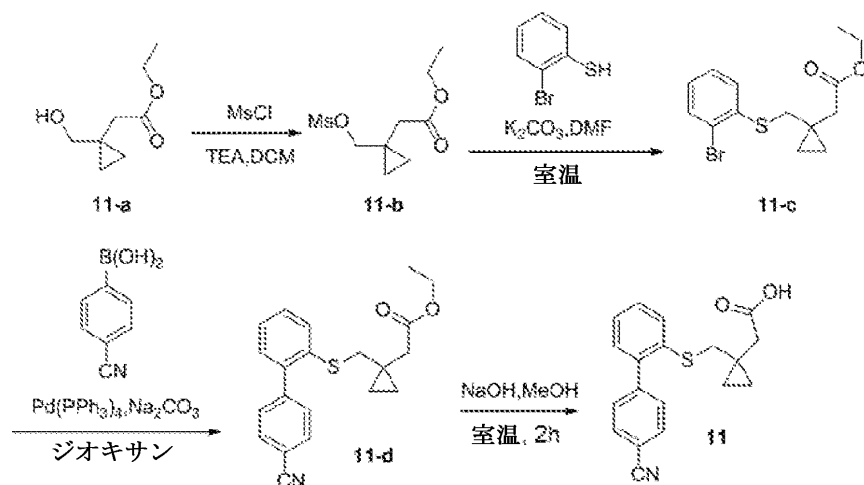
8.18-8.24 (m, 3H), 7.83 (br s, 1H), 7.55-7.59 (m, 3H), 7.44 (br s, 1H), 3.24 (br s, 2H), 1.87 (br s,

2H), 1.54-1.50 (m, 6H)

40

【0112】

実施例 16：化合物 11 の合成



10

【0113】

工程1：（1-（（エトキシカルボニル）メチル）シクロプロピル）メチルメタンスルホン酸エステル（11-b）の合成

50 mL の一口フラスコにおいて、2-（1-（カルボニルメチル）シクロプロピル）酢酸エチル（288 mg、2 mmol）、トリエチルアミン（404 mg、4 mmol）をジクロロメタン（3 mL）に溶解し、氷水浴の条件下で塩化メタンスルホン酸（342 mg、3 mmol）を加え、室温に戻して反応を3時間行った。その後、反応液に酢酸エチル（50 mL）を加え、水（50 mL）及び食塩水（50 mL）で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、濃縮により黄色油状生成物が得られた。

20

【0114】

工程2：2-（1-（（2-ブロモフェニルチオ）メチル）シクロプロピル）酢酸エチル（11-c）の合成

50 mL の一口フラスコにおいて、（1-（（エトキシカルボニル）メチル）シクロプロピル）メタンスルホン酸メチル（340 mg、1.5 mmol）、無水炭酸カリウム（242 mg、1.75 mmol）、2-ブロモチオフェノール（235 mg、1.25 mmol）をジメチルホルムアミド（25 mL）に溶解し、室温で反応を12時間行った。その後、反応液に酢酸エチル（100 mL）を加え、水（50 mL）及び食塩水（50 mL）で3回洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して（酢酸エチル／石油エーテル：1／7）、黄色油状生成物が得られた。

30

【0115】

工程3：2-（1-（（2-（4-シアノフェニル）フェニルチオ）メチル）シクロプロピル）酢酸エチル（11-d）の合成

50 mL の一口フラスコにおいて、2-（1-（（2-ブロモフェニルチオ）メチル）シクロプロピル）酢酸エチル（65 mg、0.2 mmol）、炭酸ナトリウム水溶液（0.4 mL、0.8 mmol、2 M）、4-シアノフェニル硼酸（30 mg、0.2 mmol）、テトラ（トリフェニルホスフィノ）パラジウム（0）（23 mg、0.02 mmol）をジオキサン（2 mL）に加え、窒素置換を3回行い、80℃に加熱して反応を4時間行った。その後、反応液に酢酸エチル（50 mL）を加え、水（50 mL）及び食塩水（50 mL）で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して（酢酸エチル／石油エーテル：1／5）、黄色油状生成物が得られた。

40

【0116】

工程4：2-（1-（（2-（4-シアノフェニル）フェニルチオ）メチル）シクロプロピル）酢酸（化合物11）の合成

50 mL の一口フラスコにおいて、2-（1-（（2-（4-シアノフェニル）フェニルチオ）メチル）シクロプロピル）酢酸エチル（50 mg、0.14 mmol）、水酸化ナトリウム水溶液（1 mL、1 mmol、1 M）をメタノール（3 mL）に加え、室温で反応を16時間行った。その後、濃塩酸で反応液のpHを3に調整し、反応液に酢酸エ

50

チル (50 mL) を加え、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して (酢酸エチル/石油エーテル: 2/3)、無色油状生成物が得られた。

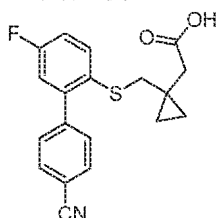
LCMS (ES, m/z): 324 $[M+H]^+$. H-NMR (400MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz,

2H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 2.89 (s,

2H), 2.32 (s, 2H), 0.50-0.42 (m, 4H)

【0117】

実施例 17: 化合物 21 の合成



【0118】

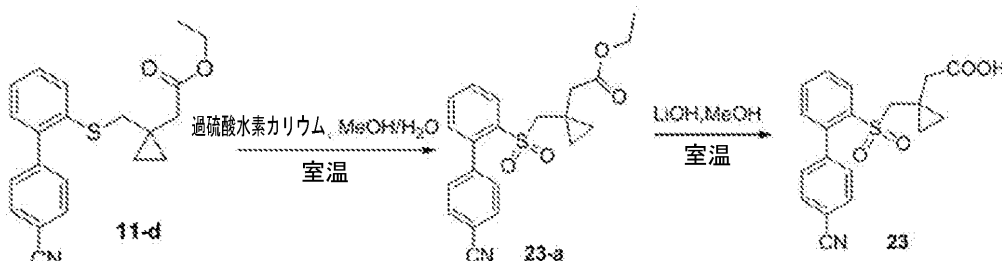
工程 2 において、2-ブロモチオフェノールの代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例 16 と同様の方法で化合物 21 を合成した。

LC-MS (ES, m/z): 342 $[M+H]^+$; H-NMR: (400MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 7.73-7.70 (m, 2H),

7.55-7.50 (m, 3H), 7.06-6.95 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.28 (s, 2H), 0.45-0.37 (m, 4H)

【0119】

実施例 18: 化合物 23 の合成



【0120】

工程 1: 2-(1-((2-(4-シアノフェニル)スルホニル)メチル)シクロプロピル)酢酸エチル (23-a) の合成

50 mL の一口フラスコにおいて、2-(1-((2-(4-シアノフェニル)フェニルチオ)メチル)シクロプロピル)酢酸エチル (90 mg, 0.25 mmol)、過硫酸水素カリウム複合塩 (473 mg, 0.75 mmol) をメタノール/水 (5 mL, 4/1) に溶解し、室温で反応を 24 時間行った。反応液に酢酸エチル (100 mL) を加え、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 x 3 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲルプレートにて精製し (酢酸エチル/石油エーテル: 1/2)、無色油状生成物が得られた。

【0121】

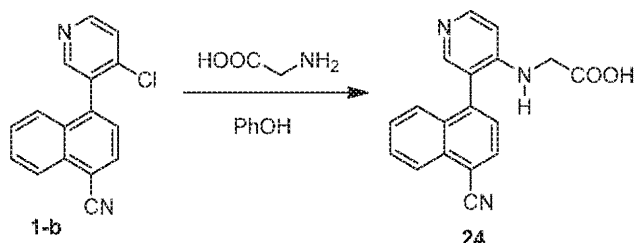
工程 2: 2-(1-((2-(4-シアノフェニル)スルホニル)メチル)シクロプロピル)酢酸 (23) の合成

50 mL の一口フラスコにおいて、2-(1-((2-(4-シアノフェニル)スルホニル)メチル)シクロプロピル)酢酸エチル (64 mg, 0.17 mmol)、水酸化リチウム水溶液 (0.4 mL, 0.4 mmol, 1 M) をメタノール (3 mL) に加え、室温で反応を 24 時間行った。濃塩酸で反応液の pH を 3 に調整し、逆相分取クロマトグラフィーにて精製して、白色固体生成物が得られた。

LC-MS (ES, m/z): 354 $[M-H]^-$; H-NMR: (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 0.35-0.33 (m, 4H)

【0122】

実施例 19：2-(3-(1-シアロナフタレン-4-イル)ピリジン-4-イルアミノ)酢酸(化合物 24)の合成



10

【0123】

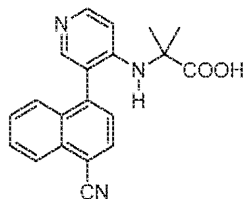
封管反応瓶に、4-(4-クロロピリジン-3-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル(53mg、0.2mmol)、2-グリシン(37mg、0.5mmol)及びフェノール(113mg、1.2mmol)を順次加え、120度に昇温して一晚反応させた。その後、反応液を室温まで冷却し、ジエチルエーテルを加え、ろ過した。ろ過ケーキを逆相分取クロマトグラフィーにて精製し、白色固体生成物が得られた。

20

LCMS (ES, m/z): 304 $[M+H]^+$. H-NMR: (400MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.33-8.31 (m, 2H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.08 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H)

【0124】

実施例 20：化合物 25 の合成



30

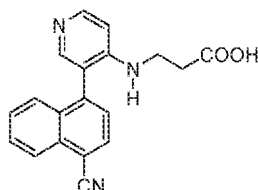
【0125】

前記工程において、アミノ酢酸の代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例 19と同様の方法で化合物 25を合成した。

LC-MS (ES, m/z): 332 $[M+H]^+$; H-NMR (400MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.19-8.13 (m, 4H), 7.85-7.67 (m, 4H), 7.17 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)

【0126】

実施例 21：化合物 26 の合成



40

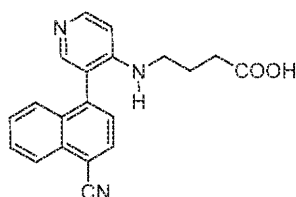
【0127】

前記工程において、アミノ酢酸の代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例 19と同様の方法で化合物 26を合成した。

LC-MS (ES, m/z): 318 $[M+H]^+$; H-NMR: (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.23-8.17 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 6.75 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.29-2.28 (m, 2H)

【0128】

実施例 22 : 化合物 27 の合成



10

【0129】

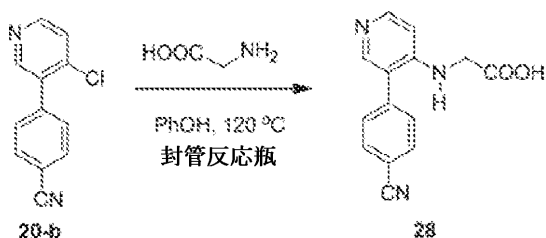
前記工程において、アミノ酢酸の代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例 19 と同様の方法で化合物 27 を合成した。

LC-MS (ES, m/z): 332 $[M+H]^+$; H-NMR: (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.20-8.17 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 6.73 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.01 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.10 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.60-1.56 (m, 2H)

20

【0130】

実施例 23 : 化合物 28 の合成



【0131】

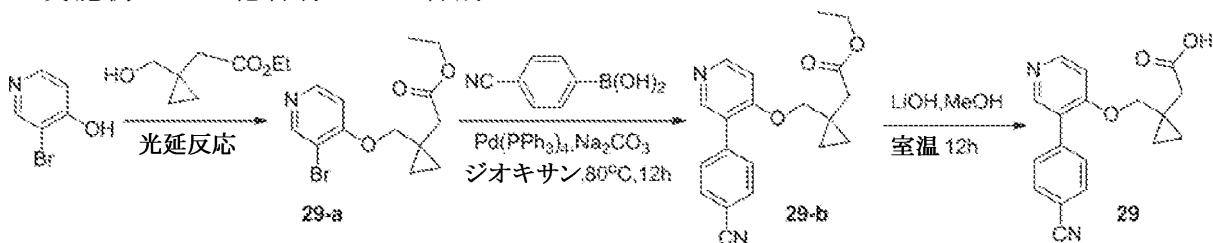
封管反応瓶に、4-(4-クロロピリジン-3-イル)ベンズニトリル (67 mg、0.3 mmol)、アミノ酢酸 (56 mg、0.75 mmol) 及びフェノール (169 mg、1.8 mmol) を順次加え、120 度に昇温して一晩反応させた。反応液を室温まで冷却し、ジエチルエーテルを加え、ろ過した。ろ過ケーキを逆相分取クロマトグラフィーにて精製し、白色固体生成物が得られた。

30

LCMS (ES, m/z): 254 $[M+H]^+$; H-NMR: (400MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.47 (br s, 2H), 8.15 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H)

【0132】

実施例 24 : 化合物 29 の合成



40

【0133】

工程 1 : 2-(1-((3-ブロモピリジン-4-イル)オキサ)メチル)シクロブ

50

ロピル) 酢酸エチル (29-a) の合成

100 mL の三口フラスコにおいて、3-ブロモピリジン-4-オール (500 mg、2.9 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、0 °C、窒素雰囲気下、2-(1-(ヒドロキシメチル) シクロプロピル) 酢酸エチル (428 mg、2.9 mmol)、トリフェニルホスフィン (909 mg、3.5 mmol)、アゾジカルボン酸ジエチル (609 mg、3.5 mmol) を順次加え、室温まで昇温して光延反応 (Mitsunobu) を16時間行った。反応液をそのまま濃縮し、シリカゲル分取用プレートにて精製して (酢酸エチル/石油エーテル: 2/1)、白色固体が得られた。

【0134】

工程2: 2-(1-(3-(4-シアノフェニル) ピリジン-4-イル) オキシ) メチル) シクロプロピル) 酢酸エチル (29-b) の合成

50 mL の一口フラスコにおいて、2-(1-(3-(4-シアノフェニル) ピリジン-4-イル) オキシ) メチル) シクロプロピル) 酢酸エチル (29-a) (90 mg、0.29 mmol)、炭酸ナトリウム水溶液 (1 mL、2 mmol、2 M)、4-シアノフェニル硼酸 (43 mg、0.29 mmol)、テトラ(トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (33 mg、0.03 mmol) をジオキサン (3 mL) に加え、窒素置換を3回行い、80 °Cに加熱して反応を12h行った。反応液を室温まで冷却し、反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して (ジクロロメタン/メタノール=20/1) 黄色油状生成物が得られた。

【0135】

工程3: 2-(1-(3-(4-シアノフェニル) ピリジン-4-イル) オキシ) メチル) シクロプロピル) 酢酸 (29) の合成

50 mL の一口フラスコにおいて、2-(1-(3-(4-シアノフェニル) ピリジン-4-イル) オキシ) メチル) シクロプロピル) 酢酸エチル (60 mg、0.18 mmol)、水酸化リチウム (41 mg、0.97 mmol) をテトラヒドロフラン/水 (3 mL/1 mL) に加え、室温で反応を16時間行った。濃塩酸で反応液のpHを4に調整し、反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して (ジクロロメタン/メタノール=20/1)、白色固体生成物が得られた。

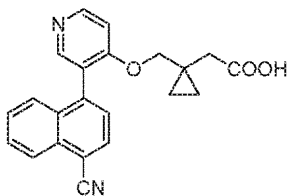
LC-MS (ES, m/z): 309 $[M+H]^+$. H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 8.05 (d, $J=2.0$

Hz, 1H), 7.83-7.75 (m, 5H), 6.57-6.55 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 0.84-0.82 (m, 2H),

0.73-0.72 (m, 2H)

【0136】

実施例25: 化合物30の合成



【0137】

工程2において、4-シアノフェニル硼酸の代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例25と同様の方法で化合物30を合成した。

10

20

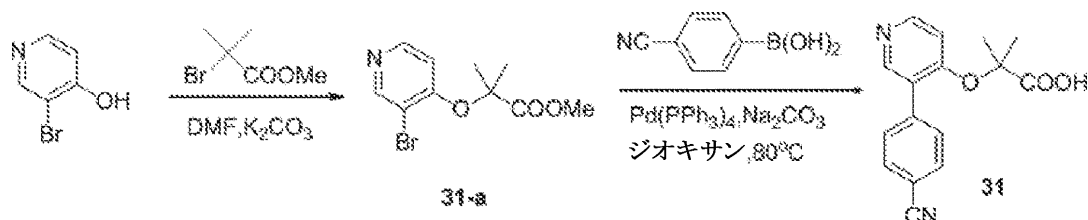
30

40

LC-MS (ES, m/z): 359 $[M+H]^+$; H-NMR (400MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.54 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 2H), 2.25 (s, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)

【0138】

実施例 26：化合物 31 の合成



10

【0139】

工程 1：2-(3-ブロモピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルプロピオン酸メチル (31-a) の合成

50 mL の一つ口フラスコにおいて、2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸メチル (724 mg、4 mmol)、炭酸カリウム (828 mg、6 mmol)、3-ブロモ-4-ヒドロキシピリジン (348 mg、2 mmol) をジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、60℃で反応を12時間行った。反応液を室温まで冷却し、反応液に酢酸エチル (100 mL) を加え、水 (50 mL) 及び食塩水 (50×3 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲルカラムにて精製して (ジクロロメタン/メタノール：50/1～20/1)、無色油状生成物が得られた。

20

【0140】

工程 2：2-(3-(4-シアノフェニル)ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルプロピオン酸 (31) の合成

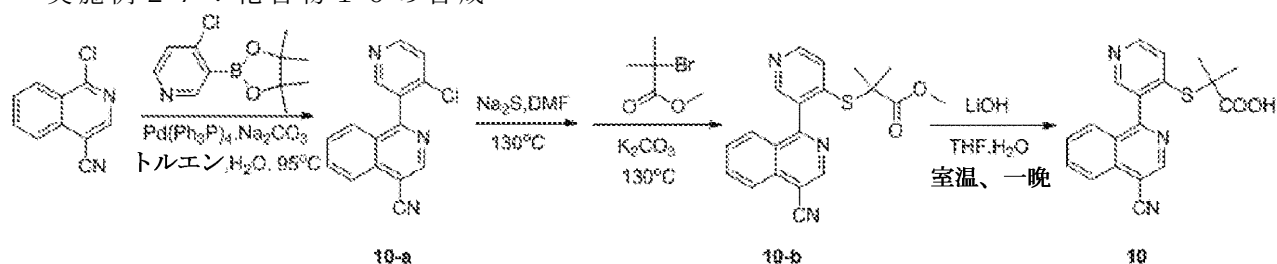
50 mL の一つ口フラスコにおいて、2-(3-ブロモピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルプロピオン酸メチル (109 mg、0.4 mmol)、炭酸ナトリウム水溶液 (0.8 mL、1.6 mmol、2 M)、4-シアノフェニル硼酸 (59 mg、0.4 mmol)、テトラ(トリフェニルホスフィノ)パラジウム (0) (46 mg、0.04 mmol) をジオキサン (2.4 mL) に加え、窒素置換を3回行い、80℃に加熱して反応を12時間行った。反応液を室温まで冷却し、反応液を酸性 pH～4 に調整し、酢酸エチル (100 mL) を加え、水 (100 mL) 及び食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、逆相分取クロマトグラフィーにて精製して、白色固体生成物が得られた。

30

LC-MS (ES, m/z): 283 $[M+H]^+$; H-NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.35-8.30 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 4H), 6.98-6.97 (m, 1H), 1.59 (s, 6H)

【0141】

実施例 27：化合物 10 の合成



40

【0142】

工程 1：1-(4-クロロピリジン-3-イル) イソキノリン-4-カルボニトリル (

50

10-a) の合成

100 mL の三口フラスコにおいて、窒素雰囲気下、1-クロロイソキノリン-4-カルボニトリル (450 mg、2.39 mmol) をトルエン (30 mL) 及び水 (3 mL) に溶解し、4-クロロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (687 mg、2.87 mmol)、炭酸ナトリウム (761 mg、7.18 mmol)、パラジウム触媒であるテトラ (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (138 mg、0.12 mmol) を加え、95 °C に昇温して反応を2時間行った。反応液を冷却し、50 mL の氷水を加えて反応をクエンチさせ、酢酸エチルで抽出し (100 mL、3回)、飽和食塩水で洗浄し (100 mL、3回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、回転乾燥させ、カラムクロマトグラフィーにて精製して (石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 石油エーテル/酢酸エチル/ジクロロメタン = 1 : 1 : 1)、オフホワイト固体生成物が得られた。

10

【0143】

工程2 : 2-((3-(4-シアノイソキノリン-1-イル)ピリジン-4-イル)チオ)-2-メチルプロピオン酸メチル (10-b) の合成

窒素雰囲気下、100 mL の三口フラスコにおいて、工程2で得られた1-(4-クロロピリジン-3-イル)イソキノリン-4-カルボニトリル (110 mg、0.41 mmol) をジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、硫化ナトリウム (194 mg、2.49 mmol) を加え、130 °C に昇温して反応を約1.5時間行った。室温まで冷却した後、無水炭酸カリウム (286 mg、2.07 mmol) を加え、1-(ブロメチル)シクロプロパンカルボン酸メチル (224 mg、1.24 mmol) を加え、130 °C に昇温して反応をさらに約1.5時間続けて完了させた。反応液を冷却し、50 mL の氷水に注いで反応をクエンチさせ、酢酸エチルで抽出し (50 mL、3回)、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、回転乾燥させ、カラムクロマトグラフィーにて (石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 石油エーテル/酢酸エチル/ジクロロメタン = 1 : 1) 黄色油状物生成物が得られた。

20

【0144】

工程3 : 2-((3-(4-シアノイソキノリン-1-イル)ピリジン-4-イル)チオ)-2-メチルプロピオン酸 (化合物10) の合成

100 mL の三口フラスコにおいて、窒素雰囲気下、工程3で得られた2-((3-(4-シアノイソキノリン-1-イル)ピリジン-4-イル)チオ)-2-メチルプロピオン酸メチル (60 mg、0.17 mmol)、水酸化リチウム (12 mg、0.50 mmol)、テトラヒドロフラン (24 mL) 及び水 (8 mL) を加え、室温で一晩反応させた。濃縮によりテトラヒドロフランを除去し、水相を50 mL のジクロロメタンで3回抽出し、水相を収集した。系内のpHが4~5になるように水相を2Nの塩酸で調整し、水相をジクロロメタンで抽出し (100 mL、3回)、有機相を合わせた後、硫酸ナトリウムで乾燥し、回転乾燥させた。高圧により粗生成物から白色固体生成物が得られた。

30

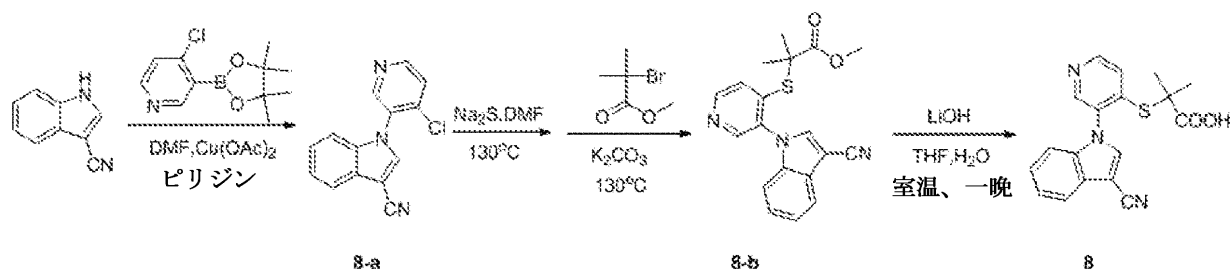
LC-MS (ES, m/z): 350 $[M+H]^+$; 1H -NMR (300MHz, CD_3OD , ppm): δ 1.55 (s, 6H),

7.83-7.95 (m, 3H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.33-8.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.67-8.74 (m, 2H), 9.09 (s, 1H)

40

【0145】

実施例28 : 化合物8の合成



【0146】

工程1：1-(4-クロロピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(8-a)の合成

100 mLの三口フラスコにおいて、窒素雰囲気下、1H-インドール-3-カルボニトリル(700 mg、4.9 mmol)及び4-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(1300 mg、5.4 mmol)をジメチルホルムアミド(50 mL)に溶解し、酢酸銅(1800 mg、9.9 mmol)、ピリジン(1200 mg、15.1 mmol)を順次加えた後、室温で攪拌した。4時間ごとに、4-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(700 mg、3.0 mmol)を補給し、合わせて5回補給した。反応液を100 mLの水に注いで反応をクエンチさせ、酢酸エチルで抽出し(150 mL、3回)、飽和塩水で洗浄した(150 mL、3回)。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、回転乾燥させ、高圧により白色固体が得られた。

【0147】

工程2：2-((3-(3-シアノ-1H-インドール-1-イル)ピリジン-4-イル)チオ)-2-メチルプロピオン酸メチル(8-b)の合成

窒素雰囲気下、100 mLの三口フラスコにおいて、工程1で得られた1-(4-クロロピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(100 mg、0.39 mmol)をジメチルホルムアミド(50 mL)に溶解し、硫化ナトリウム(185 mg、2.37 mmol)を加え、130°Cに昇温して反応を約1時間行った。室温まで冷却した後、無水炭酸カリウム(273 mg、1.98 mmol)を加え、1-(ブロモメチル)シクロプロパンカルボン酸メチル(213 mg、1.18 mmol)を加え、130°Cに昇温して反応をさらに約1.5時間続けて完了させた。反応液を冷却し、100 mLの水に注いで反応をクエンチさせ、酢酸エチルで抽出し(150 mL、3回)、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、回転乾燥させ、高圧により淡黄色固体が得られた。

【0148】

工程3：2-((3-(3-シアノ-1H-インドール-1-イル)ピリジン-4-イル)チオ)-2-メチルプロピオン酸(化合物8)の合成

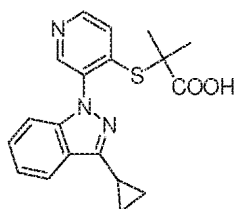
50 mLの三口フラスコにおいて、窒素雰囲気下、工程2で得られた2-((3-(3-シアノ-1H-インドール-1-イル)ピリジン-4-イル)チオ)-2-メチルプロピオン酸メチル(50 mg、0.10 mmol)、水酸化リチウム(11 mg、0.40 mmol)、テトラヒドロフラン(24 mL)及び水(8 mL)を加え、室温で一晩反応させた。濃縮によりテトラヒドロフランを除去し、水相を50 mLのジクロロメタンで3回抽出し、水相を収集した。系内のpHが4~5になるように水相を2 Nの塩酸で調整し、水相をジクロロメタンで抽出し(100 mL、3回)、有機相を合わせた後、硫酸ナトリウムで乾燥し、回転乾燥させた。高圧により粗生成物から淡黄色固体が得られた。

LC-MS (ES, m/z): 338 $[M+H]^+$; 1H -NMR (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 1.54 (s, 6H), 7.13-16

(m, 1H), 7.36-43 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 2H)

【0149】

実施例29：化合物9の合成



【0150】

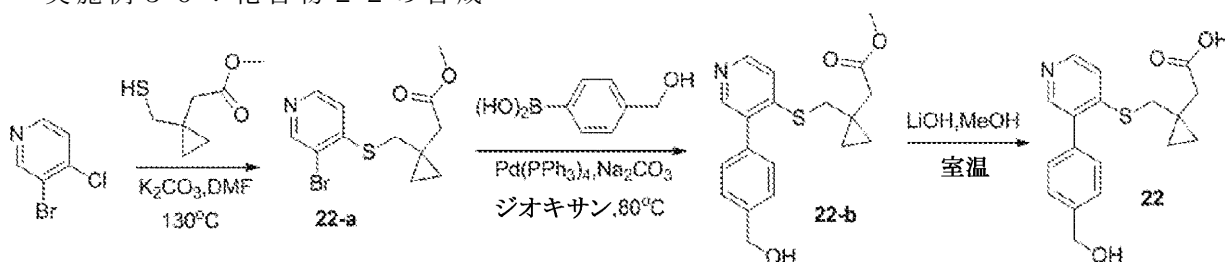
工程1において、1H-インドール-3-カルボニトリルの代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例28と同様の方法で化合物9を合成した。

LC-MS (ES, m/z): 354 $[M+H]^+$; 1H -NMR (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 1.12-1.14 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 2.32-2.41 (m, 1H), 7.16-7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.685 (m, 1H), 7.88-7.91 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.50 (br s, 2H)

10

【0151】

実施例30：化合物22の合成



20

【0152】

工程1：2-（1-（（3-プロモピリジン-4-イルチオ）メチル）シクロプロピル）酢酸メチル（22-a）の合成

50 mL の一つ口フラスコにおいて、2-（1-（メルカプトメチル）シクロプロピル）酢酸エステル（2 g、12.5 mmol）、炭酸カリウム（3.45 g、25 mmol）、3-プロモ-4-クロロピリジン（955 mg、5 mmol）をジメチルホルムアミド（30 mL）に溶解し、130°C に加熱して反応を2時間行った。反応液を室温まで冷却し、反応液に酢酸エチル（100 mL）を加え、水（100 mL）及び食塩水（100 mL、3回）で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲルカラムにて精製して（酢酸エチル／石油エーテル：1／10-1／6）、黄色固体生成物が得られた。

30

【0153】

工程2：2-（1-（（（3-（4-（ヒドロキシメチル）フェニルピリジン-4-イル）チオ）メチル）シクロプロピル）シクロプロピル）酢酸メチル（22-b）の合成

50 mL の一つ口フラスコにおいて、2-（1-（（3-プロモピリジン-4-イルチオ）メチル）シクロプロピル）酢酸メチル（160 mg、0.5 mmol）、炭酸ナトリウム水溶液（1 mL、2 mmol、2 M）、4-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸（76 mg、0.5 mmol）、テトラ（トリフェニルホスフィノ）パラジウム（0）（60 mg、0.05 mmol）をジオキサン（3 mL）に加えて、窒素置換を3回行い、80°C に加熱して反応を12時間行った。反応液を室温まで冷却し、反応液に酢酸エチル（100 mL）を加え、水（100 mL）及び食塩水（100 mL）で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して（酢酸エチル／石油エーテル：1／1）、黄色固体生成物が得られた。

40

【0154】

工程3：2-（1-（（（3-（4-シアノフェニル）ピリジン-4-イル）チオ）メチル）シクロプロピル）酢酸（22）の合成

50 mL の一つ口フラスコにおいて、2-（1-（（（3-（4-（ヒドロキシメチル）フェニル）ピリジン-4-イル）チオ）メチル）シクロプロピル）酢酸メチル（140

50

mg、0.4 mmol)、水酸化アルミニウム水溶液(0.8 mL、0.8 mmol、1 M)をメタノール(3 mL)に加え、室温で反応を2時間行った。濃塩酸で反応液のpHを3に調整し、濃縮し、シリカゲル分取用プレートにて精製して(ジクロロメタン/メタノール:10/1)、白色固体生成物が得られた。

LC-MS (ES, m/z): 330 $[M+H]^+$; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.35 (d, $J=6.4$ Hz,

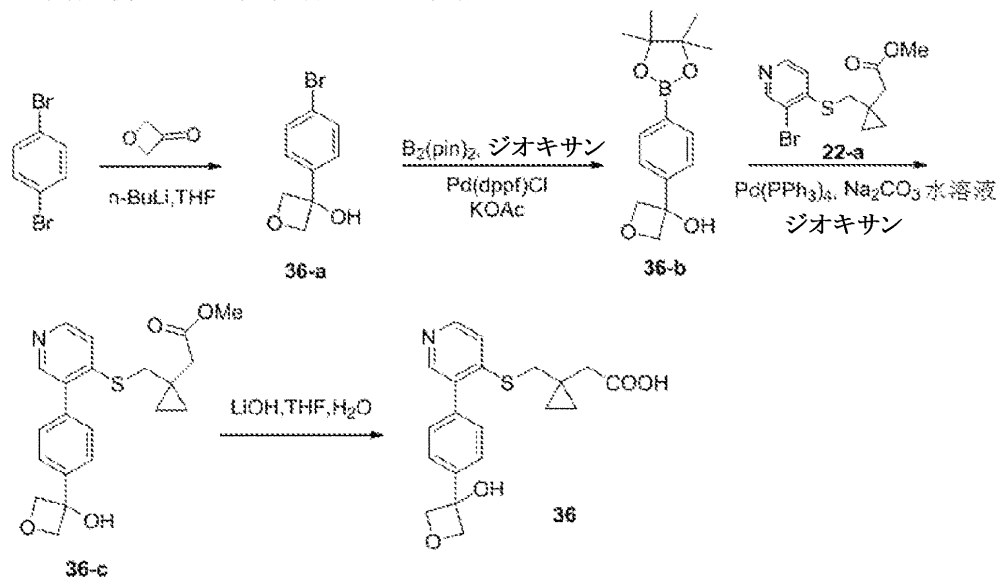
1H), 8.19 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 5.25 (s, 1H), 4.50 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.24 (s,

2H), 0.52-0.50 (m, 4H)

【0155】

10

実施例31: 化合物36の合成



20

【0156】

工程1: 3-(4-ブロモフェニル)オキサシクロブタン-3-オール(36-a)の合成

窒素雰囲気下、100 mLの三口フラスコにおいて、1,4-ジブロモベンゼン(600 mg、2.55 mmol)をテトラヒドロフラン(15 mL)に溶解し、 -78°C まで冷却し、 n -ブチリチウム(1.05 mL、2.55 mmol、ヘキサン中2.5 M)を加え、反応を0.5時間行った。さらに、オキサシクロブタン-3-オン(153 mg、2.55 mmol)を滴下し、反応をさらに3 h続けた。飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)でクエンチを行い、反応液に酢酸エチル(50 mL)を加え、さらに食塩水(10 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して(石油エーテル/酢酸エチル=3/1)、白色固体が得られた。

30

【0157】

工程2: 3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)オキサシクロブタン-3-オール(36-b)の合成

40

100 mLの三口フラスコにおいて、36-a(300 mg、1.2 mmol)、酢酸カリウム(323 mg、3.3 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン $B_2(\text{pin})_2$ (420 mg、1.6 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(100 mg、0.12 mmol)を、1,4-ジオキサン(15 mL)に加え、窒素置換を3回行い、 90°C に加熱して反応を16 h行った。反応液を冷却し、反応液に酢酸エチル(60 mL)を加え、水(40 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲルカラムにて精製して(石油エーテル/酢酸エチル=3/1)、白色固体が得られた。

【0158】

工程3: 2-(1-(3-(4-(3-ヒドロキシオキサシクロブタン-3-イル

50

フェニル)ピリジン-4-イル)チオ)メチル)シクロプロピル)酢酸メチル(36-c)の合成

100 mL の一つ口フラスコにおいて、36-b (150 mg、0.54 mmol)、炭酸ナトリウム水溶液(2.2 mL、2.2 mmol、1 M)、22-a (170 mg、0.54 mmol)、テトラ(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0) (62 mg、0.054 mmol)をジオキサン(8 mL)に加え、窒素置換を3回行い、80℃に加熱して反応を16 h 行った。反応液を冷却し、反応液に酢酸エチル(50 mL)を加え、水(40 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)、白色固体が得られた。

【0159】

工程4: 2-(1-(3-(4-(3-ヒドロキシオキサシクロブタン-3-イル)フェニル)ピリジン-4-イル)チオ)メチル)シクロプロピル)酢酸(36)の合成

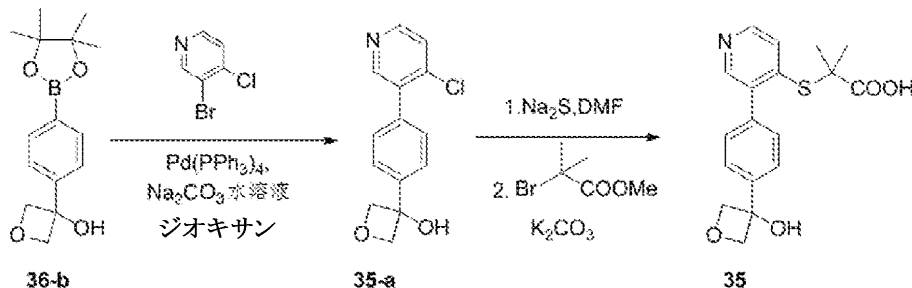
実験過程: 50 mL の一つ口フラスコにおいて、36-c (70 mg、0.18 mmol)、1 M の水酸化リチウム水溶液(1 mL、1 mmol)をテトラヒドロフラン(3 mL)に加え、室温で反応を16 h 行った。1 N の塩酸で反応液のpHを4に調整し、反応液に重水素化クロロホルム/イソプロパノール(30 mL/10 mL)を加え、食塩水(50 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、逆相分取クロマトグラフィーにて精製して、白色固体生成物が得られた。

LC-MS (ES, m/z): 372 [M+H]⁺; H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.35 (d, J=5.6 Hz,

1H), 8.20 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.35 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.41 (br s, 1H), 4.77 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.72 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 0.49 (m, 4H)

【0160】

実施例32: 化合物35の合成



【0161】

工程1: 3-(4-(4-クロロピリジン-3-イル)フェニル)オキサシクロブタン-3-オール(35-a)の合成

50 mL の一つ口フラスコにおいて、36-b (200 mg、0.72 mmol)、炭酸ナトリウム水溶液(1.4 mL、2.8 mmol、2 M)、3-ブロモ-4-クロロピリジン(139 mg、0.72 mmol)、テトラ(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0) (83 mg、0.072 mmol)をジオキサン(6 mL)に加え、窒素置換を3回行い、80℃に加熱して反応を16 h 行った。反応液に酢酸エチル(50 mL)を加え、水(40 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して(酢酸エチル/石油エーテル: 1/1)、白色固体生成物が得られた。

【0162】

工程2: 2-(3-(4-(3-ヒドロキシオキサシクロブタン-3-イル)フェニル)ピリジン-4-イル)チオ)-2-メチルプロピオン酸(35)の合成

50 mL の一つ口フラスコにおいて、35-a (140 mg、0.54 mmol)、硫化ナトリウム(125 mg、1.6 mmol)をジメチルホルムアミド(6 mL)に加え、130℃に昇温して反応を1時間行った。冷却後、さらに、無水炭酸カリウム(220 mg、1.6 mmol)、2-ブロモイソ酪酸メチル(289 mg、1.6 mmol)を

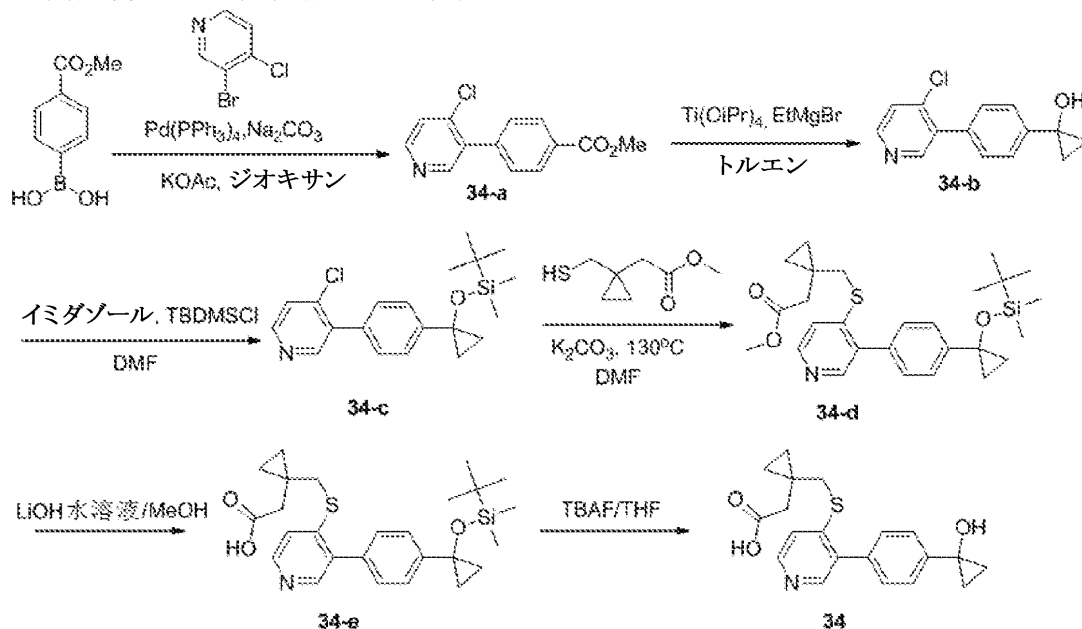
加え、130℃で反応をさらに1時間続けた。反応液にジエチルエーテル(50 mL)及び水(50 mL)を加え、希塩酸(1 M)で水相のpHを4に調整した後、重水素化クロホルム/イソプロパノール(30 mL/10 mL)を加えて抽出し、食塩水(20 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、精製し、白色固体生成物が得られた。

LC-MS (ES, m/z): 346 [M+H]⁺; H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.40 (d, J=5.6 Hz,

1H), 8.29 (s, 1H), 7.66(m, 2H), 7.38(m, 3H), 6.42 (br s, 1H), 4.77 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.71 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.44 (s, 6H)

【0163】

実施例33：化合物34の合成



【0164】

工程1：4-(4-クロロピリジン-3-イル)安息香酸メチル(34-a)の合成

100 mLの一つ口フラスコにおいて、3-ブロモ-4-クロロピリジン(764 mg、4 mmol)、炭酸ナトリウム水溶液(8 mL、16 mmol、2 M)、4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸(860 mg、4 mmol)、酢酸カリウム(392 mg、4 mmol)、テトラ(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0)(164 mg、0.2 mmol)をジオキサン(24 mL)に加え、窒素置換を3回行い、80℃に加熱して反応を12 h行った。反応液に酢酸エチル(100 mL)を加え、水(100 mL)及び食塩水(100 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲルカラムにて精製して(酢酸エチル/石油エーテル：1/8~1/4)、白色固体生成物が得られた。

【0165】

工程2：1-(4-(4-クロロピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロパノール(34-b)の合成

室温条件下、50 mLの三口フラスコにおいて、34-a(838 mg、3.4 mmol)、チタンテトライソプロポキシド(0.85 g、3.4 mmol)のトルエン(30 mL)溶液に、エチル臭化マグネシウム(ジエチルエーテル中(1 M)、6.8 mL、6.8 mmol)を30分間かけて徐々滴下し、反応を1 h行った。再びチタンテトライソプロポキシド(0.85 g、3.4 mmol)及びエチル臭化マグネシウム(1 M、Et₂O中、6.8 mL、6.8 mmol)を加え、反応をさらに0.5 h続けた。水で反応をクエンチさせ、酢酸エチル(100 mL)で抽出し、水(100 mL)及び食塩水(100 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、逆相分取クロマトグラフィーにて精製白色固体生成物が得られた。

【0166】

工程3：3-（4-（1-（（*t*-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロピル）フェニル）-4-クロロピリジン（34-c）の合成

氷浴条件下、50 mLの一つ口フラスコにおいて、34-b（150 mg、0.6 mmol）、イミダゾール（204 mg、3 mmol）のジメチルホルムアミド（5 mL）溶液に*t*-ブチルジメチルクロロシラン（453 mg、3 mmol）を加え、室温で反応を2 h行った。反応液に酢酸エチル（50 mL）を加え、水（50 mL）及び食塩水（50 mL）で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲルプレートにて精製し（酢酸エチル／石油エーテル：1／4）、白色固体生成物が得られた。

【0167】

工程4：2-（1-（（（3-（4-（1-（（*t*-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロピル）フェニル）ピリジン-4-イル）チオ）メチル）シクロプロピル）酢酸メチル（34-d）の合成

50 mLの一つ口フラスコにおいて、34-c（70 mg、0.2 mmol）、無水炭酸カリウム（138 mg、1 mmol）、2-（1-（メルカプトメチル）シクロプロピル）酢酸メチル（80 mg、0.5 mmol）をジメチルホルムアミド（3 mL）に溶解し、130℃に加熱して反応を0.5 h行った。反応液に酢酸エチル（100 mL）を加え、水（100 mL）及び食塩水（100×3 mL）で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して（酢酸エチル／石油エーテル：1／3）、黄色油状生成物が得られた。

【0168】

工程5：2-（1-（（（3-（4-（1-（（*t*-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロピル）フェニル）ピリジン-4-イル）チオ）メチル）シクロプロピル）酢酸（34-e）の合成

50 mLの一つ口フラスコにおいて、34-d（120 mg、0.25 mmol）、水酸化リチウム水溶液（0.75 mL、0.75 mmol、1 M）をメタノール（3 mL）に加え、室温で反応を2 h行った。濃塩酸で反応液のpHを3に調整し、濃縮により乾燥した。

【0169】

工程6：2-（1-（（（3-（4-（1-ヒドロキシシクロプロピル）フェニル）ピリジン-4-イル）チオ）メチル）シクロプロピル）酢酸（34）の合成

50 mLの一つ口フラスコにおいて、34-e（上の工程で得られたもの、0.25 mmol）、テトラブチルアンモニウムフルオリド TBAF（0.5 mL、0.5 mmol、1 M）をテトラヒドロフラン（3 mL）に加え、室温で反応を0.5 h行った。反応液に酢酸エチル（50 mL）を加え、水（50 mL）及び食塩水（50×3 mL）で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、逆相分取クロマトグラフィーにて精製白色固体生成物が得られた。

LC-MS (ES, m/z): 356 [M+H]⁺; H-NMR (400MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.48 (d, J=6.4 Hz,

1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.36 (s, 2H),

1.28-1.25 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H), 0.66-0.65 (m, 4H)

【0170】

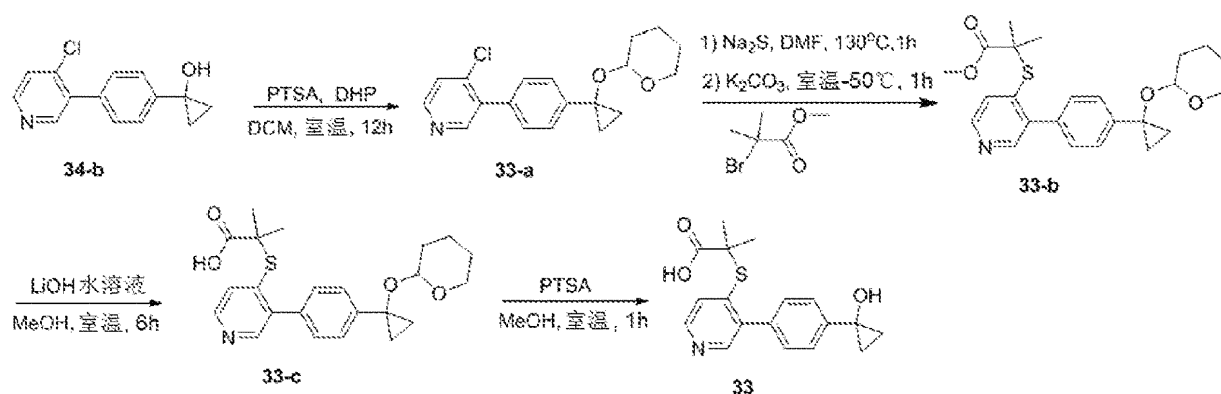
実施例34：化合物33の合成

10

20

30

40



10

【0171】

工程1：4-クロロ-3-(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロプロピル)フェニル)ピリジン(33-a)の合成

50 mLの一口フラスコにおいて、34-b(50 mg、0.2 mmol)、p-トルエンスルホン酸PTSA(7 mg、0.04 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液にジヒドロピランDHP(33 mg、0.4 mmol)を加え、室温で反応を12 h行った。反応液に酢酸エチル(50 mL)を加え、水(50 mL)及び食塩水(50 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲルプレートにて精製し(酢酸エチル/石油エーテル：1/4)、無色油状生成物が得られた。

【0172】

20

工程2：2-メチル-2-((3-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロプロピル)フェニル)ピリジン-4-イル)チオ)プロピオン酸メチル(33-b)の合成

50 mLの一口フラスコにおいて、33-a(37 mg、0.11 mmol)、硫化ナトリウム(26 mg、0.33 mmol)をジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解し、130℃に昇温して反応を1時間行った。冷却後、無水炭酸カリウム(76 mg、0.55 mmol)、2-ブロモイソ酪酸メチル(60 mg、0.33 mmol)を加え、50℃に昇温して反応をさらに1時間続けた。反応液に酢酸エチル(50 mL)を加え、水(50 mL)及び食塩水(50 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して(酢酸エチル/石油エーテル：1/3)、黄色油状物が得られた。

30

【0173】

工程3：2-メチル-2-((3-(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロプロピル)フェニル)ピリジン-4-イル)チオ)プロピオン酸(33-c)の合成

50 mLの一口フラスコにおいて、33-b(35 mg、0.08 mmol)、水酸化リチウム水溶液(0.24 mL、0.24 mmol、1 M)をメタノール(3 mL)に加え、室温で反応を6 h行った。濃塩酸で反応液のpHを5に調整し、濃縮により黄色油状物が得られた。

【0174】

40

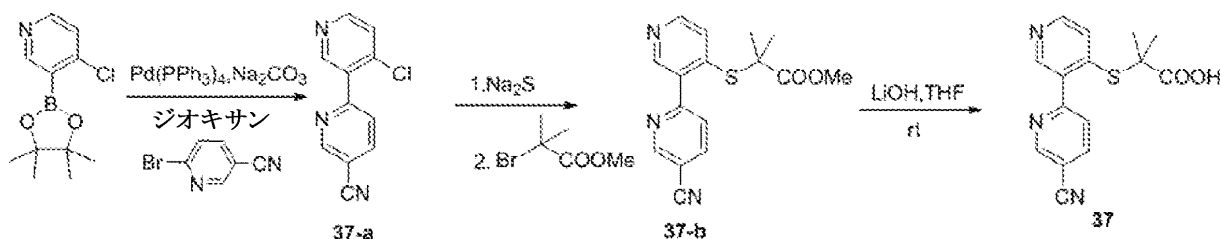
工程4：2-((3-(4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フェニル)ピリジン-4-イル)チオ)-2-メチルプロピオン酸(33)の合成

50 mLの一口フラスコにおいて、33(25 mg、0.06 mmol)、p-トルエンスルホン酸(2 mg、0.01 mmol)をメタノール(3 mL)に加え、室温で反応を1 h行った。反応液に酢酸エチル(50 mL)を加え、水(50 mL)及び食塩水(50 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して(ジクロロメタン/メタノール：8/1)、浅黄色固体生成物が得られた。

LC-MS (ES, m/z): 330 $[M+H]^+$; H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13.17 (s, 1H), 8.41 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.33-7.25 (m, 5H), 5.99 (s, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.13-1.12 (m, 2H), 0.99-0.98 (m, 2H)

【0175】

実施例 35：化合物 37 の合成



10

【0176】

工程 1：4'-クロロ-[2,3'-ビピリジン]-5-ニトリル (37-a) の合成
50 mL の一口フラスコにおいて、4-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (400 mg、1.64 mmol)、炭酸ナトリウム水溶液 (3.3 mL、6.6 mmol、2 M)、6-ブロモピリジン-3-ニトリル (300 mg、1.64 mmol)、テトラ(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0) (180 mg、0.16 mmol) をジオキササン (10 mL) に加え、窒素置換を 3 回行い、80 °C に加熱して反応を 5 h 行った。反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して (酢酸エチル/石油エーテル：1/3)、黄色固体生成物が得られた。

20

【0177】

工程 2：2-((5-シアノ-[2,3'-ビピリジン]-4'-イル)チオ)-2-メチルプロピオン酸メチル (37-b) の合成

50 mL の一口フラスコにおいて、37-a (108 mg、0.5 mmol)、硫化ナトリウム (117 mg、1.5 mmol) をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、130 °C に昇温して反応を 1 時間行った。冷却し、さらに無水炭酸カリウム (207 mg、1.5 mmol) 及び 2-ブロモイソ酪酸メチル (272 mg、1.5 mmol) を加え、130 °C で反応をさらに 1 時間続けた。反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して (酢酸エチル/石油エーテル：1/1)、黄色油状物が得られた。

30

【0178】

工程 3：2-((5-シアノ-[2,3'-ビピリジン]-4'-イル)チオ)-2-メチルプロピオン酸 (37) の合成

50 mL の一口フラスコにおいて、37-b (60 mg、0.19 mmol)、水酸化リチウム (41 mg、0.97 mmol) をテトラヒドロフラン/水 (3 mL/1 mL) に溶解し、室温で反応を 6 h 行った。希塩酸 (1 M) で反応液の pH を 4 に調整し、反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、精製により白色固体生成物が得られた。

40

LC-MS (ES, m/z): 300 $[M+H]^+$; H-NMR: (400MHz, CD_3OD , ppm): δ 9.02 (d, $J=2$ Hz, 1H),

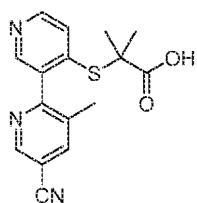
8.59 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.62 (d, $J=5.6$ Hz, 1H),

1.50 (s, 6H)

【0179】

実施例 36：化合物 19 の合成

50



【0180】

工程1において、6-ブロモピリジン-3-ニトリルの代わりに、対応する化合物を使用した以外、実施例35と同様の方法で化合物19を合成した。

LC-MS (ES, m/z): 314 $[M+H]^+$; H-NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.81 (d, $J=1.6$

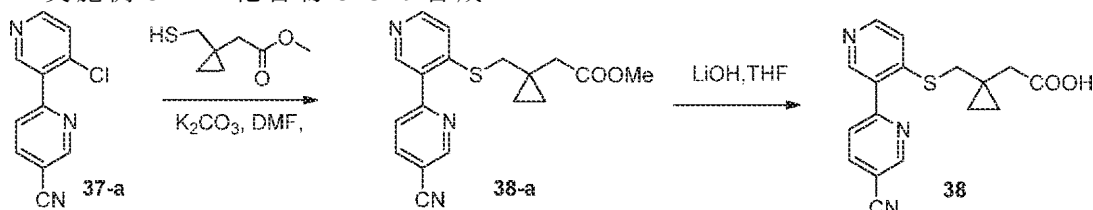
10

Hz, 1H), 8.49 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.22

(s, 3H), 1.53 (s, 6H)

【0181】

実施例37：化合物38の合成



20

【0182】

工程1：2-((1-((5-シアノ-[2,3'-ビピリジン]-4'-イル)チオ)メチル)シクロプロピル)プロピオン酸メチル(38-a)の合成

50 mL の一つ口フラスコにおいて、37-a (100 mg、0.46 mmol)、2-((1-(メルカプトメチル)シクロプロピル)プロピオン酸メチル(160 mg、0.92 mmol)をジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解し、無水炭酸カリウム(256 mg、1.84 mmol)を加え、130℃で反応を0.5時間行った。反応液に酢酸エチル(50 mL)を加え、水(50 mL)及び食塩水(50 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して(酢酸エチル/石油エ

30

テル：1/1)、白色固体が得られた。

【0183】

工程2：2-((1-((5-シアノ-[2,3'-ビピリジン]-4'-イル)チオ)メチル)シクロプロピル)酢酸(38)の合成

50 mL の一つ口フラスコにおいて、38-a (90 mg、0.26 mmol)、水酸化リチウム(41 mg、0.97 mmol)テトラヒドロフラン/水(3 mL/1 mL)に加え、0℃で反応を6 h 行った。希塩酸(1 M)で反応液のpHを4に調整し、反応液に酢酸エチル(50 mL)を加え、水(50 mL)及び食塩水(50 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、精製により白色固体生成物が得られた。

40

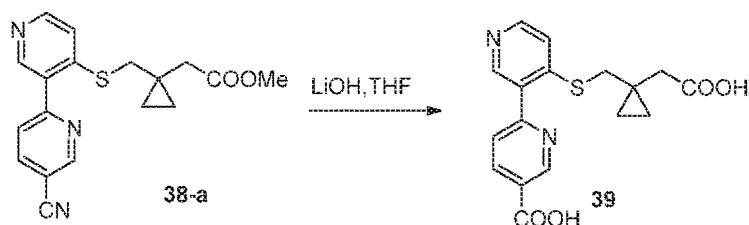
LC-MS (ES, m/z): 326 $[M+H]^+$; H-NMR: (400 MHz, CD_3OD , ppm): 9.11 (d, $J=1.6$ Hz, 1H),

8.73 (s, 1H), 8.56 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J=2.0$ Hz, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.02-8.04 (m, 2H), 3.44

(s, 2H), 2.39 (s, 2H), 0.67 (m, 4H)

【0184】

実施例38：化合物39の合成



【0185】

工程1：4'-((1-(カルボキシメチル)シクロプロピル)メチル)チオ-[2,3'-ビピリジン]-5-カルボン酸(39)の合成

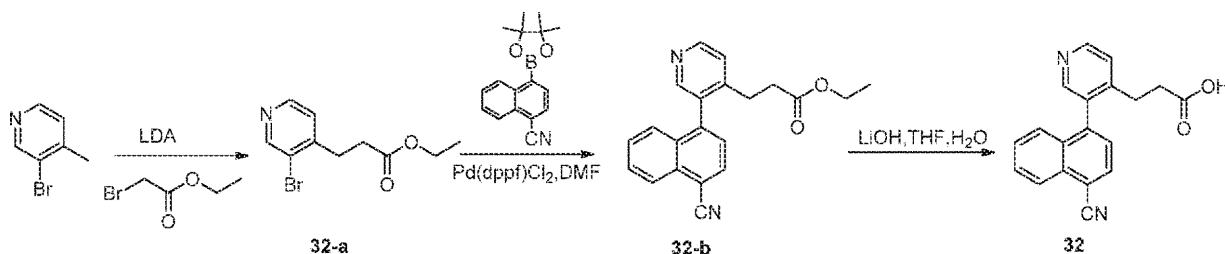
50 mL の一つ口フラスコにおいて、38-a (40 mg、0.12 mmol)、水酸化リチウム (15 mg、0.36 mmol) をテトラヒドロフラン/水 (3 mL/1 mL) に加え、室温で反応を16 h 行った。希塩酸 (1 M) で反応液の pH を4 に調整し、反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、精製により白色固体生成物が得られた。

LC-MS (ES, m/z): 345.0 [M+H]⁺; H-NMR: (400MHz, CD₃OD, ppm): 9.30 (d,

J=1.2Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.04 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.39 (s, 2H), 0.67 (m, 4H)

【0186】

実施例39：化合物32の合成



【0187】

工程1：3-(3-プロモピリジン-4-イル)プロピオン酸エチル(32-a)の合成

窒素雰囲気下、100 mL の三つ口フラスコにおいて、3-プロモ-4-ピコリン (500 mg、2.9 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、-78 °C に冷却し、自分で作ったリチウムジイソプロピルアミド LDA (3.5 mL、3.5 mmol) を加え、反応を1時間行った。さらに、2-プロモ酢酸エチル (1.22 g、7.3 mmol) を滴下し、反応をさらに2時間続けた。飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチを行い、反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して (石油エーテル/酢酸エチル = 2/1)、黄色油状物が得られた。

【0188】

工程2：3-(3-(4-シアノナフタレン-1-イル)ピリジン-4-イル)プロピオン酸エチル(32-b)の合成

50 mL の一つ口フラスコにおいて、32-a (100 mg、0.39 mmol)、炭酸ナトリウム水溶液 (0.8 mL、1.6 mmol、2 M)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-ニトリル (108 mg、0.39 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (29 mg、0.04 mmol) をジメチルホルムアミド (3 mL) に加え、窒素置換を3回を行い、130 °C に加熱して反応を5 h 行った。反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して (石油エーテル/

酢酸エチル＝１／１）、浅黄色固体が得られた。

【０１８９】

工程３：３－（３－（４－シアノナフタレン－１－イル）ピリジン－４－イル）プロピオン酸（３２）の合成

５０ｍＬの一つ口フラスコにおいて、３２－ｂ（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、水酸化リチウム（４１ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン／水（３ｍＬ／１ｍＬ）に加え、室温で反応を１６ｈ行った。希塩酸（１Ｍ）で反応液のｐＨを４に調整し、反応液に酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、水（５０ｍＬ）及び食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、精製により白色固体生成物が得られた。

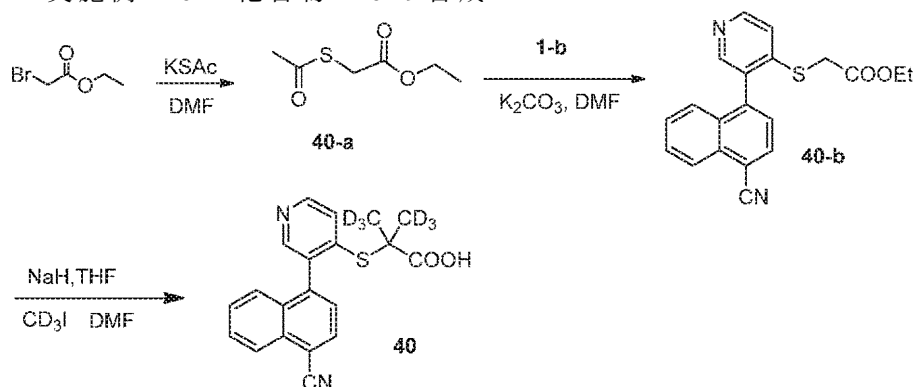
LC-MS (ES, m/z): 301 [M-H]⁻; H-NMR: (400MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.60 (d,

J=5.2Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H)

10

【０１９０】

実施例４０：化合物４０の合成



20

【０１９１】

工程１：２－（アセチルチオ）酢酸エチル（４０－ａ）の合成

２５０ｍＬの三口フラスコにおいて、２－ブロモ酢酸エチル（４．１７ｇ、０．０２５ｍｏｌ）とチオ酢酸カリウム（５．７ｇ、０．０５ｍｏｌ）との混合物をジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）に溶解し、室温で一晩攪拌した。水及び酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、褐色油状物が得られた。そのまま次の工程に供した。

30

【０１９２】

工程２：２－（（３－（４－シアノナフタレン－１－イル）ピリジン－４－イル）チオ）酢酸エチル（４０－ｂ）の合成

１００ｍＬの一つ口フラスコにおいて、４０－ａ（１．４６ｇ、９ｍｍｏｌ）、無水炭酸カリウム（１．２４ｇ、９ｍｍｏｌ）及び１－ｂ（０．７９５ｇ、３ｍｍｏｌ）をジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）に加え、室温で１ｈ攪拌した。その後、１３０℃に昇温して、加熱で１ｈ攪拌した。室温に冷却し、水及び酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、粗生成物である褐色油が得られた。カラムクロマトグラフィーにて（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）、油状物が得られた。

40

H-NMR: (400MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.60 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.35-8.33 (m, 2H), 7.99 (d,

J=7.2 Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.58-7.55 (M, 2H), 7.49 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.26-1.24 (m, 3H)

【０１９３】

工程３：ジジュウテロメチル－２－（（３－（４－シアノナフタレン－１－イル）ピリ

50

ジン-4-イル)チオ)酢酸(40)の合成

50 mLの三口フラスコにおいて、40-b(110 mg、0.3 mmol)をテトラヒドロフラン(1 mL)に溶解し、0℃で水素化ナトリウム(60%、28 mg、0.69 mmol)のジメチルホルムアミド(1 mL)懸濁液に徐々滴下し、10分間攪拌した後、0℃でヨードメタン-D₃(136 mg、0.94 mmol)のジメチルホルムアミド(1 mL)溶液を滴下し、滴下終了後、室温で一晩攪拌した。水を加えて反応をクエンチさせた後、1 Nの塩酸でpHを4に調整し、溶媒を減圧留去し、残留油状物を分取HPLCにて精製し、淡黄色固体が得られた。

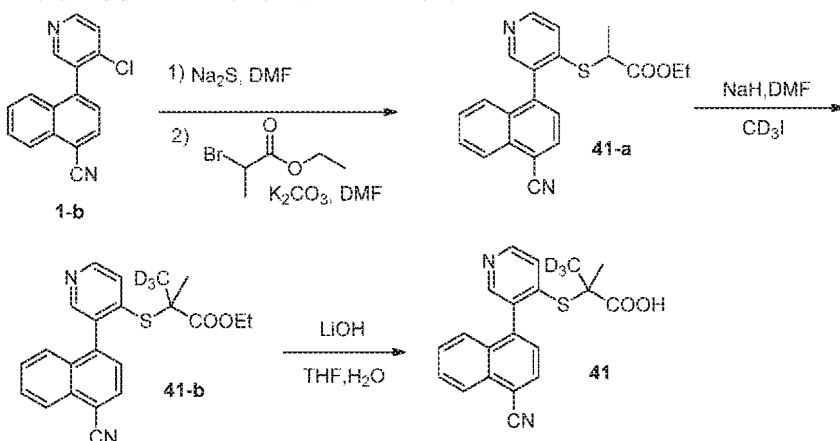
LC-MS (ES, m/z): 355 [M+H]⁺; H-NMR: (400MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.52-8.50 (m, 1H),

10

8.30-8.27 (m, 2H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H)

【0194】

実施例41：化合物41の合成



20

【0195】

工程1：2-((3-(4-シアノナフタレン-1-イル)ピリジン-4-イル)チオ)プロピオン酸エチル(41-a)の合成

50 mLの三口フラスコにおいて、1-b(264 mg、1 mmol)、硫化ナトリウム(234 mg、3 mmol)をジメチルホルムアミド(10 mL)に加え、130℃に昇温して反応を1時間行った。冷却後、更に、無水炭酸カリウム(414 mg、3 mmol)及び2-ブロモ酢酸エチル(716 mg、4 mmol)を加え、130℃で反応を1時間続けた。冷却後、反応液に酢酸エチル(50 mL)を加え、水(50 mL)及び食塩水(50 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して(酢酸エチル/石油エーテル：1/2)にて白色固体生成物が得られた。

30

H-NMR: (400MHz, d₆-DMSO, ppm): δ 8.61 (dd, J=2.0 Hz, J=5.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J=5.6

Hz, 1H), 8.33-8.25 (m, 1H), 8.22 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.85-7.84 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.63

(d, J=6.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=3.2 Hz, J=7.6 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H),

40

4.07-4.02 (m, 2H), 1.32-1.30 (m, 3H), 1.10-1.06 (m, 3H)

【0196】

工程2：2-ジユテロメチル-2-((3-(4-シアノナフタレン-1-イル)ピリジン-4-イル)チオ)プロピオン酸エチル(41-b)の合成

窒素雰囲気下、100 mLの三口フラスコにおいて、水素化ナトリウム(16 mg、油中(60%)、0.4 mmol)をジメチルホルムアミド(5 mL)に加え、0℃に冷却し、41-a(120 mg、0.33 mmol)のテトラヒドロフラン(2.5 mL)溶液を加え、0℃で反応を0.5時間行った。さらに、ヨードメタン-D₃ CD₃I(58 mg、0.4 mmol)のジメチルホルムアミド(1.5 mL)溶液を滴下し、

50

室温に昇温した後、反応をさらに16 h続けた。反応液に酢酸エチル（50 mL）を加え、水（20 mL）及び食塩水（10 mL）で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、シリカゲル分取用プレートにて精製して（酢酸エチル／石油エーテル：1／2）、白色固体生成物が得られた。

H-NMR: (400MHz, d6-DMSO, ppm): δ 8.64 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 4.08 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.37 (d, $J=3.2$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

10

【0197】

工程3：2-ジュウテロメチル-2-（（3-（4-シアノナフタレン-1-イル）ピリジン-4-イル）チオ）プロピオン酸（41）の合成

50 mLの一つ口フラスコにおいて、41-b（60 mg、0.16 mmol）、水酸化リチウム（41 mg、0.97 mmol）をテトラヒドロフラン／水（3 mL／1 mL）に加え、室温で反応を12 h行った。希塩酸（1 M）で反応液のpHを4に調整し、反応液に酢酸エチルを加え（30 mL）、食塩水（20 mL）で洗浄した。有機相を乾燥、ろ過、濃縮して、精製により白色固体生成物が得られた。

LC-MS (ES, m/z): 352 [M-H]⁻; H-NMR: (400MHz, d6-DMSO, ppm): δ 13.18 (br, 1H),

20

8.61 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.751 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J=10.8$ Hz, 3H)

【0198】

実験実施例1：URAT1細胞モデルによる、化学物質の尿酸吸収への阻害生物活性に関する評価

ヒト腎臓胚細胞HEK-293Tを、DMEM及び10%ウシ胎児血清栄養液を含有するシャーレ（直径：10センチ）に培養させた。細胞培養は、5%二酸化炭素、37℃のインキュベーター中に行った。TransIT-293（Mirus Bio LLC）を用いて、ヒトのURAT1を持つプラスミドをHEK-293T細胞中にトランスフェクションさせた。72時間後、URAT1がトランスフェクションされたHEK-293Tのシャーレをインキュベーターから取り出し、1ウェルあたり60,000個細胞の密度で、ポリ-D-リシンがコートされた96ウェル細胞培養プレートに接種した。96ウェルプレートの細胞を37度のインキュベーター中に一晚（少なくとも12時間）培養した後、温い塩素イオン不含有HBSS緩衝液（グルコン酸ナトリウム 125 mM、グルコン酸カリウム 4.8 mM、グルコン酸カルシウム 1.3 mM、リン酸二水素カリウム 1.2 mM、硫酸マグネシウム 1.2 mM、グルコース 5.6 mM、HEPES 25 mM、pH 7.4）で細胞を3回軽くリンスした。1ウェルあたり0.2マイクロキュリーの¹⁴C-尿酸及び本発明の化合物又はベンズプロマロン50マイクロリットル、並びに担体であるHBSS緩衝液（塩素イオン不含有）を加えた後、細胞プレートを37度のインキュベーターに戻した。5分間後、緩衝液を細胞ウェルから取り除き、¹⁴C-尿酸の吸収を停止させるために、氷のような冷たい塩素イオン不含有HBSS緩衝液100マイクロリットルを加えてウェル内の細胞を軽くリンスし、同様の方法でリンスを3回繰り返し替えた。1ウェルあたり150マイクロリットルの細胞溶解液（100 mM NaOH）を加えた。細胞プレートを振蕩プレートに置き、600回転数／分間の速度で10分間振蕩して細胞を完全に裂解させた。細胞プレートを遠心機に入れ、1000回転数／分間の速度で5分間遠心し、各ウェルから45マイクロリットルの上清液を取り出し、96ウェルプレート（PerkinElmer製Isoplate-96 Microplate）に移した。

30

40

【0199】

50

新しい96ウェルプレートに、1ウェルあたり150マイクロリットルのUltimagold XRシンチレーション液を加えた。96ウェルプレートを振蕩プレートに置き、600回転数/分間の速度で10分間振蕩した。最後、96ウェルプレートをPerkinElmer製MicroBeta Trilux検出器に置き、読み取り、 IC_{50} 値を計算した。結果を下記の表1に示す。

- ・Iは、 IC_{50} 値が100nM以下であることを表す。
- ・IIは、 IC_{50} 値が1000nM以下100nM未満であることを表す。
- ・IIIは、 IC_{50} 値が1000nM超であることを表す。

【0200】

【表1】

化合物 番号	URAT1 IC_{50} の活性グレード	化合物 番号	URAT1 IC_{50} の活性グレード	化合物 番号	URAT1 IC_{50} の活性グレード	化合物 番号	URAT1 IC_{50} の活性グレード
1	I	12	II	23	III	34	II
2	II	13	II	24	III	35	II
3	I	14	II	25	III	36	III
4	I	15	II	26	III	37	III
5	II	16	I	27	III	38	III
6	III	17	I	28	III	39	III
7	II	18	I	29	III	40	I
8	III	19	III	30	III	41	I
9	III	20	I	31	III	ベンズプロマロン	II
10	III	21	I	32	III		
11	I	22	II	33	II		

【0201】

表1に示される実験データから、本発明の化合物は、従来の医薬品化合物であるベンズプロマロンに比べて、より優れている又は類似する IC_{50} 値を示すことが分かった。前記本発明の化合物は、良好な尿酸再吸収阻害活性を有するため、血液における尿酸を高効果的に低下させる新規医薬品として有用である。

【0202】

本明細書における前記実施例及び実施形態は、単に説明の目的で記載されるものである。当業者が行う様々な修正及び変更は、本願の趣旨及び範囲内、並びに、添付する特許請求の範囲内に含まれるものである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2015/086605
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/04 (2006.01) i; C07D 213/74 (2006.01) i; C07D 405/10 (2006.01) i; C07C 323/62 (2006.01) i; C07C 319/20 (2006.01) i; A61K 31/4418 (2006.01) i; A61K 31/4725 (2006.01) i; A61K 31/277 (2006.01) i; A61P 19/06 (2006.01) i; A61P 13/04 (2006.01) i; A61P 9/12 (2006.01) i 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) C07D 213; C07D 401; C07D 405; C07C 323; C07C 319; C07C 317; C07C 315; A61K 31; A61P 19; A61P 13; A61P 9; A61P 39; A61P 5; A61P 17; A61P 43		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN): SHALE TECHNOLOGY; JIANG, Yueheng; carboxylic acid, pyridine, pyridyl, uric acid, acid, search according to the structures of the compounds of formulae I and II in claim 1		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	ZHOU, Bingwei et al., "Amine-accelerated Manganese-Catalyzed Aromatic C-H Conjugate Addition to α , β -unsaturated Carbonyls", CHEMICAL COMMUNICATIONS, vol. 50, no. 93, 06 October 2014 (06.10.2014), pages 14558-14561, especially page 14559, table 2	1-2
X	CN 103068801 A (ARDEA BIOSCIENCES INC.), 24 April 2013 (24.04.2013), claims 1-36	1-16
X	CN 1791572 A (ASTRAZENECA AB), 21 June 2006 (21.06.2006), description, pages 24 and 26, examples 4 and 8	1-3
X	GUINO, M. et al., "Silicaethylphosphatritoxadmantane-A new Support for Palladium Catalysts and Evaluation in Suzuki Coupling Reactions", JOURNAL OF MOLECULAR CATALYSIS A: CHEMICAL, vol. 293, no. 1-2, 27 June 2008 (27.06.2008), pages 25-30, especially page 27, table 3	1-3
☐ 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 03 November 2015 (03.11.2015)		Date of mailing of the international search report 24 November 2015 (24.11.2015)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451		Authorized officer CHANG, Xiaoyu Telephone No.: (86-10) 62084403

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/086605

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103068801 A	24 April 2013	EP 2585437 A4	03 July 2013
		AU 2011268360 A1	10 January 2013
		DO P2012000314 A	30 June 2013
		TW I460173 B	11 November 2014
		EP 2712861 B1	29 July 2015
		IL 223435 A	29 January 2015
		JP 5768166 B2	26 August 2015
		US 2013281469 A1	24 October 2013
		US 2013203779 A1	08 August 2013
		SG 186298 A1	30 January 2013
		ES 2459146 T3	08 May 2014
		CA 2802535 C	12 August 2014
		KR 20140037292 A	26 March 2014
		EP 2585437 A2	01 May 2013
		MY 153039 A	31 December 2014
		CN 103068801 B	14 May 2014
		EA 201270803 A1	30 May 2013
		SM T201400055 B	07 July 2014
		RS 53301 B	29 August 2014
		IL 236039 A	31 May 2015
		JP 5551310 B2	16 July 2014
		CL 2012003546 A1	12 April 2013
		UA 107115 C2	25 November 2014
		MX 2012014863 A	15 February 2013
		AU 201 1268360 B2	10 October 2013
		US 2013202573 A1	08 August 2013
		PE 10472013 A1	04 October 2013
		HR P20140391 T1	06 June 2014
		EP 2712861 A1	02 April 2014
		HN 2012002664 A	29 June 2015
		KR 101432950 B1	21 August 2014
		SI 2585437 T1	31 July 2014
		TW 201211018 A	16 March 2012
		CO 6640311 A2	22 March 2013
		JP 2013528655 A	11 July 2013
		DK 2585437 T3	05 May 2014
		CR 20120649 A	17 April 2013
		CN 103864677 A	18 June 2014
		EP 2585437 B1	12 February 2014
		WO 2011159839 A2	22 December 2011
		US 8629278 B2	14 January 2014
		JP 2014237639 A	18 December 2014
		GT 201200339 A	11 February 2015
		KR 20130051469 A	20 May 2013
		WO 2011159839 A3	19 April 2012
		AR 081930 A1	31 October 2012
		US 8541589 B2	24 September 2013
		CA 2802535 A1	22 December 2011
		HK 1180327 A1	04 July 2014
		RU 2372330 C2	10 November 2009
CN 1791572 A	21 June 2006		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/086605

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		JP 2006522118 A	28 September 2006
		ZA 200508088 A	25 October 2006
		MY 149463 A	30 August 2013
		PT 1611091 E	24 December 2014
		KR 20050112123 A	29 November 2005
		EP 1611091 B1	29 October 2014
		RU 2005131732 A	27 May 2006
		CN 100575330 C	30 December 2009
		NZ 542972 A	31 July 2008
		CA 2521425 C	29 May 2012
		US 2006264435 A1	23 November 2006
		MX PA05010682 A	12 December 2005
		AU 2004228599 A1	21 October 2004
		IS 8108 A	31 October 2005
		AR 043998 A1	17 August 2005
		US 2011166117 A1	07 July 2011
		NO 20055219 D0	04 November 2005
		CO 5640047 A2	31 May 2006
		BR PI0409109 A	28 March 2006
		CA 2521425 A1	21 October 2004
		SE 0301010 D0	07 April 2003
		ES 2525763 T3	30 December 2014
		KR 101061339 B1	31 August 2011
		US 8158820 B2	17 April 2012
		EP 1611091 A1	04 January 2006
		NO 20055219 A	04 January 2006
		AU 2004228599 B2	05 June 2008
		JP 4898428 B2	14 March 2012
		DK 1611091 T3	05 January 2015
		WO 2004089885 A1	21 October 2004
		SI 1611091 T1	30 January 2015
		TW I336322 B	21 January 2011

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/086605

A. 主题的分类

C07D 401/04(2006.01)i; C07D 213/74(2006.01)i; C07D 405/10(2006.01)i; C07C 323/62(2006.01)i;
C07C 319/20(2006.01)i; A61K 31/4418(2006.01)i; A61K 31/4725(2006.01)i; A61K 31/277(2006.01)i; A61P
19/06(2006.01)i; A61P 13/04(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D213; C07D401; C07D405; C07C323; C07C319; C07C317; C07C315; A61K31; A61P19; A61P13; A61P9; A61P39;
A61P5; A61P17; A61P43

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN), 页岩科技, 江岳恒, 羧酸, 吡啶, 尿酸,
pyridine, pyridyl, uric acid, acid, 根据权利要求I的式I和式II化合物的结构进行检索

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	Zhou, Bingwei等. "Amine-accelerated manganese-catalyzed aromatic C-H conjugate addition to α , β -unsaturated carbonyls" Chemical Communications, 第50卷, 第93期, 2014年 10月 6日 (2014-10-06), 14558-14561页, 尤其是14559页表2	1-2
X	CN 103068801 A (亚德生化公司) 2013年 4月 24日 (2013-04-24) 权利要求1-36	1-16
X	CN 1791572 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2006年 6月 21日 (2006-06-21) 说明书第24、26页的例4和8	1-3
X	Guino, Meritzell等. "Silicaethylphosphatrioxadadamantane - A new support for palladium catalysts and evaluation in Suzuki coupling reactions" Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 第293卷, 第1-2期, 2008年 6月 27日 (2008-06-27), 25-30页, 尤其是27页表3	1-3

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2015年 11月 3日

国际检索报告邮寄日期

2015年 11月 24日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
100088 中国

传真号 (86-10)62019451

授权官员

常晓屿

电话号码 (86-10)62084403

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/086605

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103068801	A	2013年 4月 24日	EP	2585437	A4	2013年 7月 3日
				AU	2011268360	A1	2013年 1月 10日
				DO	P2012000314	A	2013年 6月 30日
				TW	1460173	B	2014年 11月 11日
				EP	2712861	B1	2015年 7月 29日
				IL	223435	A	2015年 1月 29日
				JP	5768166	B2	2015年 8月 26日
				US	2013281469	A1	2013年 10月 24日
				US	2013203779	A1	2013年 8月 8日
				SG	186298	A1	2013年 1月 30日
				ES	2459146	T3	2014年 5月 8日
				CA	2802535	C	2014年 8月 12日
				KR	20140037292	A	2014年 3月 26日
				EP	2585437	A2	2013年 5月 1日
				MY	153039	A	2014年 12月 31日
				CN	103068801	B	2014年 5月 14日
				EA	201270803	A1	2013年 5月 30日
				SM	T201400055	B	2014年 7月 7日
				RS	53301	B	2014年 8月 29日
				IL	236039	A	2015年 5月 31日
				JP	5551310	B2	2014年 7月 16日
				CL	2012003546	A1	2013年 4月 12日
				UA	107115	C2	2014年 11月 25日
				MX	2012014863	A	2013年 2月 15日
				AU	2011268360	B2	2013年 10月 10日
				US	2013202573	A1	2013年 8月 8日
				PE	10472013	A1	2013年 10月 4日
				HR	P20140391	T1	2014年 6月 6日
				EP	2712861	A1	2014年 4月 2日
				HN	2012002664	A	2015年 6月 29日
				KR	101432950	B1	2014年 8月 21日
				SI	2585437	T1	2014年 7月 31日
				TW	201211018	A	2012年 3月 16日
				CO	6640311	A2	2013年 3月 22日
				JP	2013528655	A	2013年 7月 11日
				DK	2585437	T3	2014年 5月 5日
				CR	20120649	A	2013年 4月 17日
				CN	103864677	A	2014年 6月 18日
				EP	2585437	B1	2014年 2月 12日
				WO	2011159839	A2	2011年 12月 22日
				US	8629278	B2	2014年 1月 14日
				JP	2014237639	A	2014年 12月 18日
				GT	201200339	A	2015年 2月 11日
				KR	20130051469	A	2013年 5月 20日
				WO	2011159839	A3	2012年 4月 19日
				AR	081930	A1	2012年 10月 31日
				US	8541589	B2	2013年 9月 24日
				CA	2802535	A1	2011年 12月 22日
				HK	1180327	A1	2014年 7月 4日
CN	1791572	A	2006年 6月 21日	RU	2372330	C2	2009年 11月 10日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/086605

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		JP 2006522118 A	2006年 9月 28日
		ZA 200508088 A	2006年 10月 25日
		MY 149463 A	2013年 8月 30日
		PT 1611091 E	2014年 12月 24日
		KR 20050112123 A	2005年 11月 29日
		EP 1611091 B1	2014年 10月 29日
		RU 2005131732 A	2006年 5月 27日
		CN 100575330 C	2009年 12月 30日
		NZ 542972 A	2008年 7月 31日
		CA 2521425 C	2012年 5月 29日
		US 2006264435 A1	2006年 11月 23日
		MX PA05010682 A	2005年 12月 12日
		AU 2004228599 A1	2004年 10月 21日
		IS 8108 A	2005年 10月 31日
		AR 043998 A1	2005年 8月 17日
		US 2011166117 A1	2011年 7月 7日
		NO 20055219 D0	2005年 11月 4日
		CO 5640047 A2	2006年 5月 31日
		BR PI0409109 A	2006年 3月 28日
		CA 2521425 A1	2004年 10月 21日
		SE 0301010 D0	2003年 4月 7日
		ES 2525763 T3	2014年 12月 30日
		KR 101061339 B1	2011年 8月 31日
		US 8158820 B2	2012年 4月 17日
		EP 1611091 A1	2006年 1月 4日
		NO 20055219 A	2006年 1月 4日
		AU 2004228599 B2	2008年 6月 5日
		JP 4898428 B2	2012年 3月 14日
		DK 1611091 T3	2015年 1月 5日
		WO 2004089885 A1	2004年 10月 21日
		SI 1611091 T1	2015年 1月 30日
		TW 1336322 B	2011年 1月 21日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	4 H 0 0 6	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00		
A 6 1 P	39/02	(2006.01)	A 6 1 P	39/02		
A 6 1 P	5/18	(2006.01)	A 6 1 P	5/18		
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06		
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00		
C 0 7 D	213/70	(2006.01)	C 0 7 D	213/70		
A 6 1 K	31/4418	(2006.01)	A 6 1 K	31/4418		
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/519		
A 6 1 K	31/426	(2006.01)	A 6 1 K	31/426		
A 6 1 K	31/277	(2006.01)	A 6 1 K	31/277		
C 0 7 D	213/74	(2006.01)	C 0 7 D	213/74		
C 0 7 D	213/68	(2006.01)	C 0 7 D	213/68		
C 0 7 D	401/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/04		
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	A 6 1 K	31/4725		
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439		
C 0 7 D	405/10	(2006.01)	C 0 7 D	405/10		
A 6 1 K	31/4427	(2006.01)	A 6 1 K	31/4427		
C 0 7 D	213/85	(2006.01)	C 0 7 D	213/85		
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/444		
C 0 7 D	213/57	(2006.01)	C 0 7 D	213/57		
C 0 7 C	317/48	(2006.01)	C 0 7 C	317/48		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, 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

- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 チアン ユエハン

中華人民共和国 201203 シャンハイ チャンチアン ハイテク パーク リビング ロード 67 #4

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA01 BA02 BA08 BA21 BB02 BB11 CA02 CA03 CA06
CA08 CA16 CA35 CA57 CA59 DA01 DA33 DA42 DA47 DA52
DB02 DB03 DB04 DB11 EA01 FA32
4C063 AA01 BB01 BB02 BB06 CC12 CC15 CC22 CC72 DD06 DD12
EE01
4C084 AA19 MA02 NA05 ZA361 ZA421 ZA811 ZA891 ZA961 ZB26 ZC061
ZC202 ZC311 ZC371 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC30 BC37 BC82 CB06 GA02 GA07
GA08 MA01 MA04 NA05 NA14 NA15 ZA36 ZA42 ZA81 ZA89
ZA96 ZB26 ZC06 ZC31 ZC37 ZC75
4C206 AA01 AA02 AA03 HA14 MA01 MA04 NA05 NA14 NA15 ZA36
ZA42 ZA81 ZA89 ZA96 ZB26 ZC06 ZC31 ZC37 ZC75
4H006 AA01 AB27 TA05 TB52 TC02