

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-538645
(P2023-538645A)

(43)公表日 令和5年9月8日(2023.9.8)

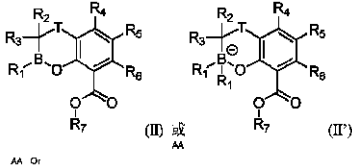
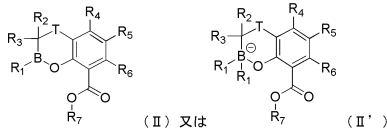
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 F	5/02 (2006.01)	C 0 7 F	5/02	F	4 C 0 8 4
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04		4 C 0 8 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 H 0 4 8
A 6 1 K	31/69 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/69		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全158頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-512463(P2023-512463)	(71)出願人	521493167
(86)(22)出願日	令和3年8月20日(2021.8.20)		フェーノ・セラピューティクス・カンパニー・リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年3月7日(2023.3.7)		Phaeno Therapeutics Co., Ltd.
(86)国際出願番号	PCT/CN2021/113815		中華人民共和国 3 1 0 0 1 8 ジャージャン ハンジョウ ハンジョウ エコノミ
(87)国際公開番号	WO2022/037680		ック アンド テクノロジカル ディベロ
(87)国際公開日	令和4年2月24日(2022.2.24)		ップメント ゾーン シアシャ ストリート
(31)優先権主張番号	202010845001.1		フーチョン ロード 2 9 1 フェダ ヤオ
(32)優先日	令和2年8月20日(2020.8.20)		グ センター ルーム 1-4 0 4
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	110002860
(31)優先権主張番号	202110373982.9		弁理士法人秀和特許事務所
(32)優先日	令和3年4月7日(2021.4.7)	(72)発明者	チン, ドンファイ
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		中華人民共和国 3 1 0 0 1 8 ジャージ
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		最終頁に続く
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 ボロン酸化合物

(57)【要約】

【要約】
新規なボロン酸化合物を提供し、具体的に式 (II) 又は (II') で示される化合物、その薬学的に許容される塩又はその立体異性体及びその細菌感染関連疾患を治療する薬物への使用を提供する。

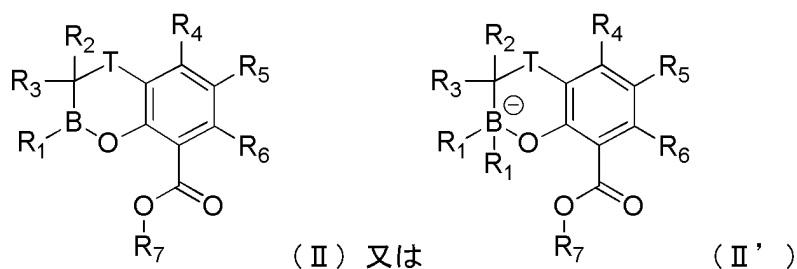


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (II) 又は (II')

【化 1】



10

〔式中、B は、ホウ素である。〕

T は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-Se-$ である。各 R_1 は、独立にして $-OH$ 又は C_{1-3} のアルコキシ基である。

R_2 及び R_3 は、それぞれ独立にして H 又は C_{1-3} のアルキル基であり、中でも、前記 C_{1-3} のアルキル基は、1、2 又は 3 個の独立にして F、Cl、Br、I、 $-OH$ 及び $-OCH_3$ から選ばれる置換基により置換されていてもよい。

R_4 は、H、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} のアルキル基又は C_{1-3} のアルコキシ基、中でも、前記 C_{1-3} のアルキル基及び C_{1-3} のアルコキシ基は、それぞれ独立にして 1、2 又は 3 個の独立にして F、Cl、Br、I、 $-OH$ 及び $-OCH_3$ から選ばれる置換基により置換されていてもよい。

20

 R_5 は、H、F、Cl、Br、I 又は C_{1-3} のアルコキシ基である。

R_6 は、H、F、Cl、Br、I、 $-OR_a$ 又は C_{1-3} のアルキル基であり、中でも、前記 C_{1-3} のアルキル基は、1、2 又は 3 個の独立にして F、Cl、Br、I、 $-OH$ 及び $-OCH_3$ から選ばれる置換基により置換されていてもよい。

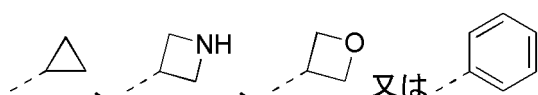
あるいは、 R_5 及び R_6 は、それらと連結する炭素原子と共に 5～6 員の酸素含有非アリール系複素環を形成し、中でも、前記 5～6 員の酸素含有非アリール系複素環は、1、2 又は 3 個の独立にして F、Cl、Br、I、 $-OH$ 及び $-OCH_3$ から選ばれる置換基により置換されていてもよい。

30

R_7 は、H、 C_{1-3} のアルキル基、 $-C(R_b)_2OC(=O)R_c$ 又は $-C(R_b)_2OC(=O)OR_c$ であり、中でも、前記 C_{1-3} のアルキル基は、1、2 又は 3 個の独立にして F、Cl、Br、I、 $-OH$ 及び $-OCH_3$ から選ばれる置換基により置換されていてもよい。

 R_a は、H、 C_{1-6} のアルキル基、

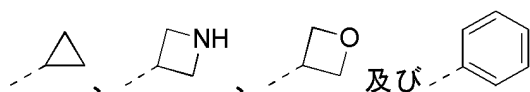
【化 2】



40

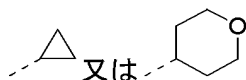
であり、中でも、前記 C_{1-6} のアルキル基、

【化 3】

は、それぞれ独立にして 1、2 又は 3 個の R_{a1} により置換されていてもよい。各 R_b は、独立にして H 又は C_{1-3} のアルキル基である。 R_c は、H、 C_{1-3} のアルキル基、

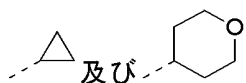
50

【化 4】



であり、中でも、前記 C_{1-3} のアルキル基、

【化 5】



10

は、それぞれ独立にして 1、2 又は 3 個の R_{c1} により置換されていてもよい。

各 R_{a1} は、独立にして F、Cl、Br、I、 C_{1-3} のアルキル基、 C_{1-3} のアルコキシ基、

【化 6】



20

であり、中でも、前記 C_{1-3} のアルキル基、 C_{1-3} のアルコキシ基、

【化 7】



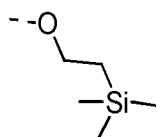
は、それぞれ独立にして 1、2 又は 3 個の R により置換されていてもよい。

各 R_{c1} は、独立にして F、Cl、Br、I、-OH、 C_{1-3} のアルキル基又は C_{1-3} のアルコキシ基である。

30

各 R は、独立にして F、Cl、Br、I、-OH 又は C_{1-3} のアルキル基であり、中でも、前記 C_{1-3} のアルキル基は、1、2 又は 3 個の独立にして F、Cl、Br、I 及び

【化 8】



から選ばれる置換基により置換されていてもよい。]

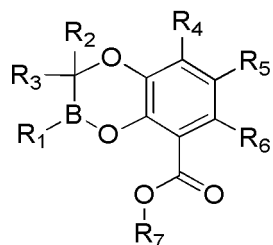
40

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

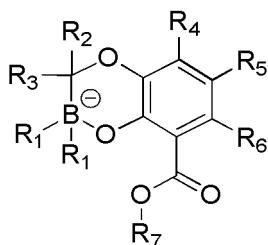
【請求項 2】

化合物は、式 (II-1)、(II'-1)、(II-2) 又は (II'-2)

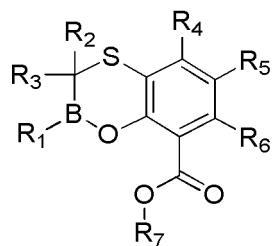
【化 9】



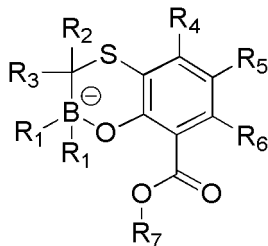
(II-1)、



(II'-1)、



(II-2) 又は



(II'-2)

10

【式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、請求項 1 で定義されている通りである。】

で示される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

20

各 R_1 は、独立にして $-OH$ 又は $-OCH_3$ である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R_2 及び R_3 は、それぞれ独立にして H 又は $-CH_3$ である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R_4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R_5 は、 H 、 F 、 Cl 又は $-OCH_3$ である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 7】

各 R は、独立にして F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CH_3$ 又は

【化 10】



であり、中でも、 $-CH_3$ 又は

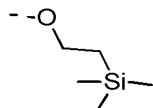
【化 11】

40



は、それぞれ独立にして 1、2 又は 3 個の独立にして F 、 Cl 、 Br 、 I 及び

【化 12】



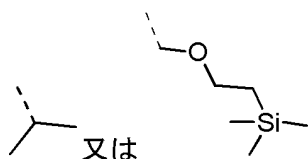
50

から選ばれる置換基により置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

各 R は、独立にして F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、

【化 1 3】



10

である、請求項 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

各 R_{a1} は、独立にして F、Cl、Br、I、 $-OCH_3$ 、

【化 1 4】



20

であり、中でも、前記 $-OCH_3$ 、

【化 1 5】

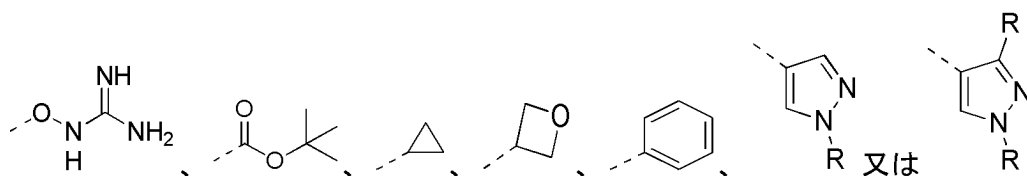


は、それぞれ独立にして 1、2 又は 3 個の R により置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

各 R_{a1} は、独立にして F、Cl、Br、I、 $-OCH_3$ 、

【化 1 6】



である、請求項 9 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

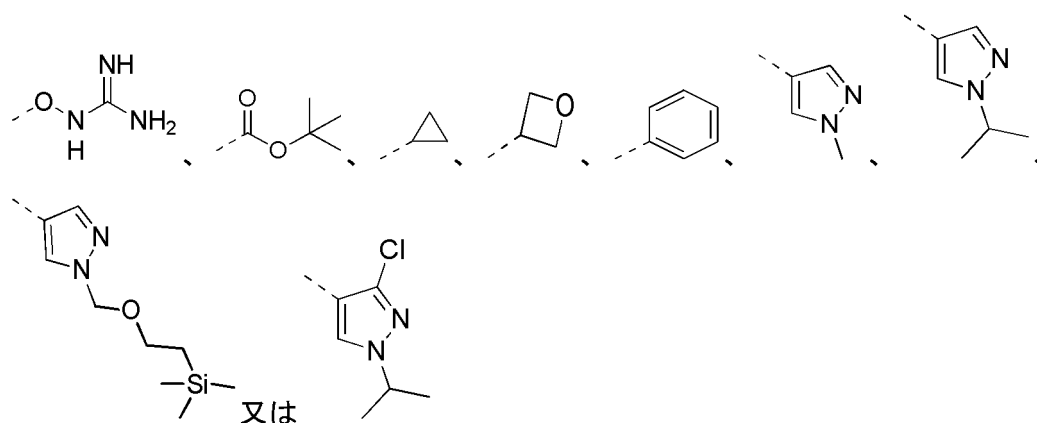
【請求項 11】

R_{a1} は、独立にして F、Cl、Br、I、 $-OCH_3$ 、

40

50

【化 1 7】



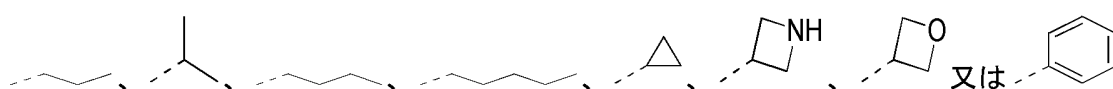
10

である、請求項 8 又は 10 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

R_a は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、

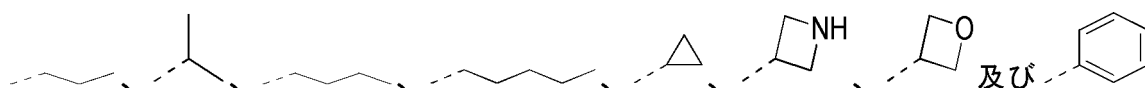
【化 1 8】



20

であり、前記 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、

【化 1 9】

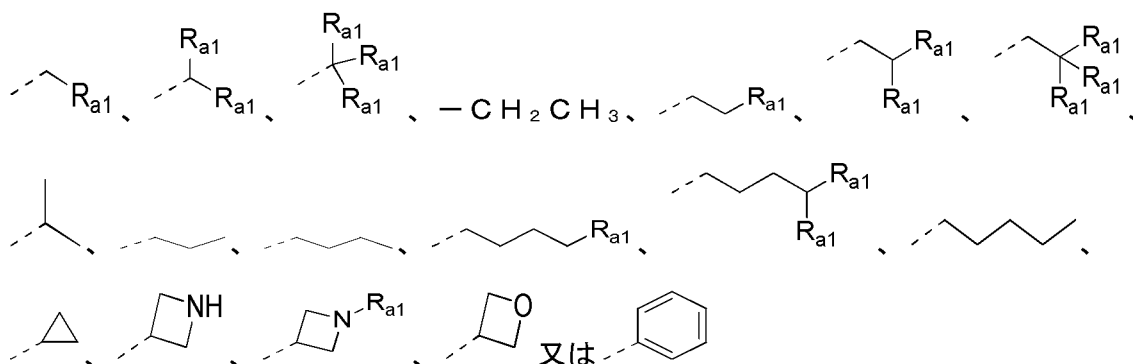


は、それぞれ独立にして 1、2 又は 3 個の R_{a1} により置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

R_a は、 H 、 $-CH_3$ 、

【化 2 0】



40

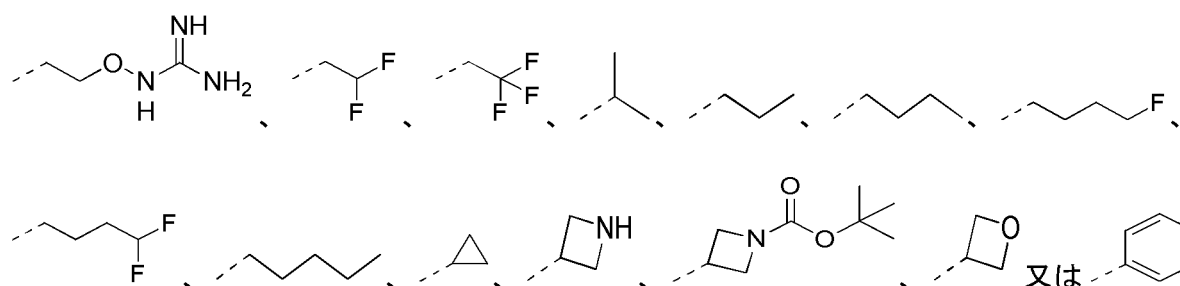
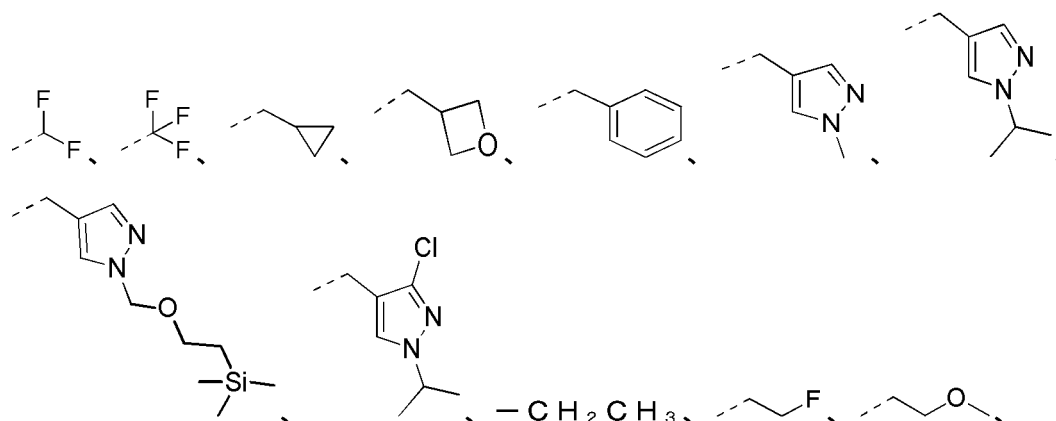
である、請求項 1 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

R_a は、 H 、 $-CH_3$ 、

50

【化 2 1】



である、請求項 13 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

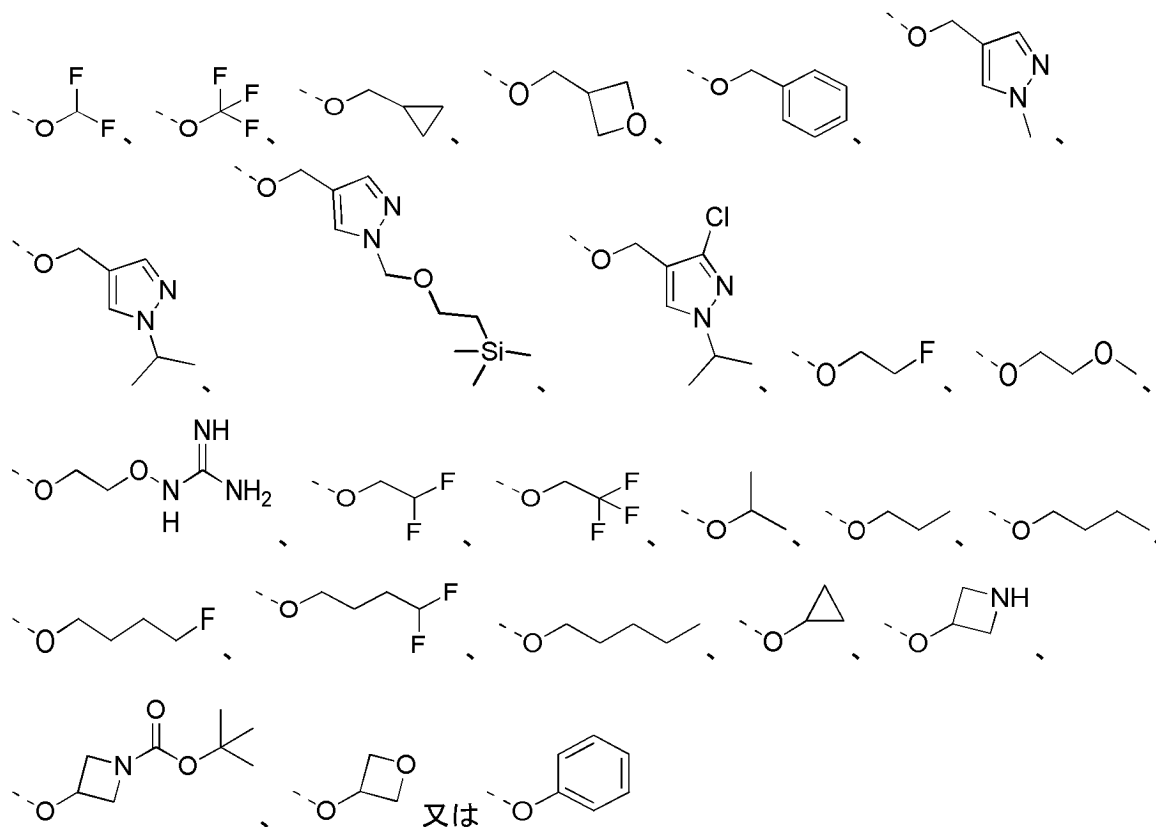
【請求項 15】

R₆は、H、F、Cl、Br、I、-OR_a又は-CH₃であり、中でも、前記-CH₃は、1、2又は3個の独立にしてF、Cl、Br、I、-OH及び-OCH₃から選ばれる置換基により置換されていてもよい、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

R₆は、H、F、Cl、Br、I、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、
-CH₂OH、-CH₂OCH₃、

【化 2 2】



10

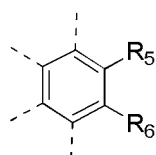
20

である、請求項 1 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

構成単位

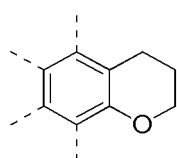
【化 2 3】



30

が、

【化 2 4】



40

である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 8】

各 R_b は、独立にして H である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

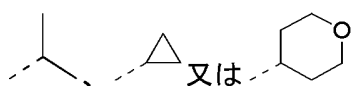
【請求項 1 9】

各 R_{c1} は、独立にして $-OCH_3$ である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

50

R_c は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、
【化 2 5】



であり、中でも、前記 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、
【化 2 6】



10

は、それぞれ独立にして 1、2 又は 3 個の R_{c1} により置換されていてもよい、請求項 1
又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

R_c は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、
【化 2 7】

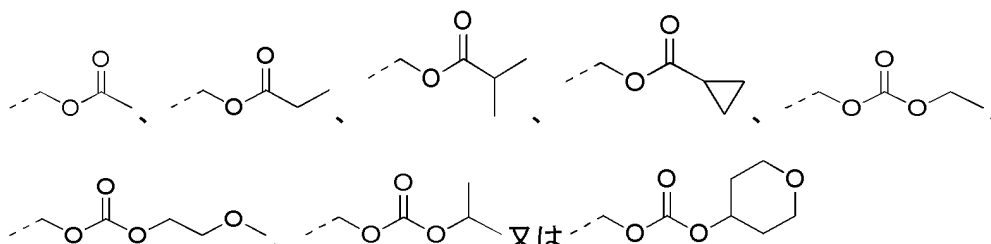


20

である、請求項 2 0 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

R_7 は、 H 、
【化 2 8】



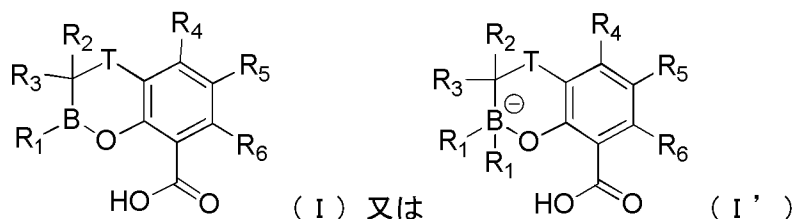
30

である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

化合物は、式 (I) 又は (I')

【化 2 9】



40

【式中、 T 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、請求項 1 で定義されている通りである。】

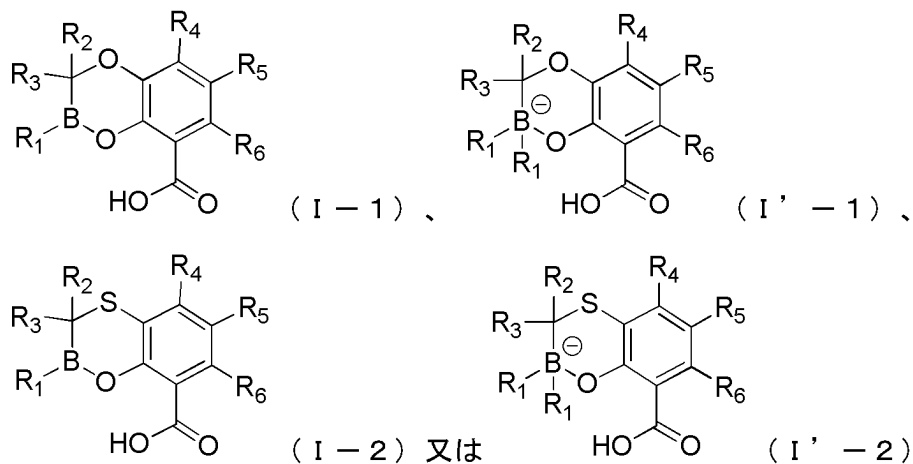
で示される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

化合物は、式 (I-1)、(I'-1)、(I-2) 又は (I'-2)

50

【化 3 0】



10

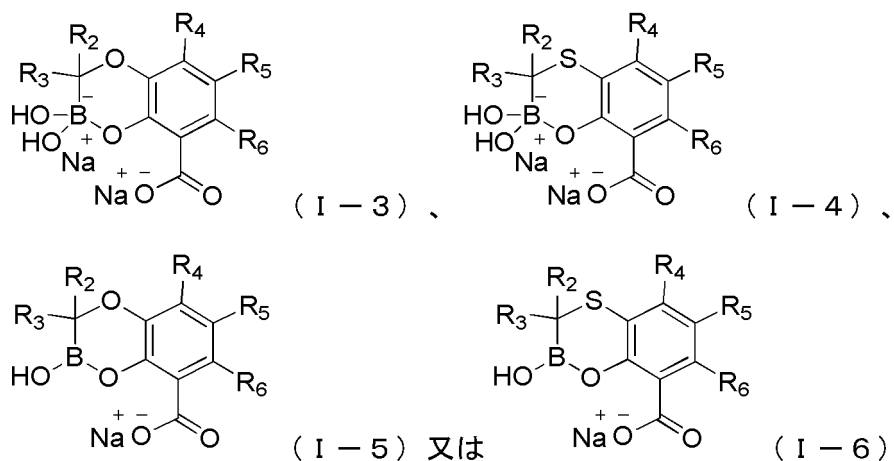
【式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、請求項 23 で定義されている通りである。】

で示される構造を有する、請求項 23 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

その薬学的に許容される塩は、式 (I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6)

【化 3 1】



20

30

【式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、請求項 24 で定義されている通りである。】

で示される構造を有する、請求項 24 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

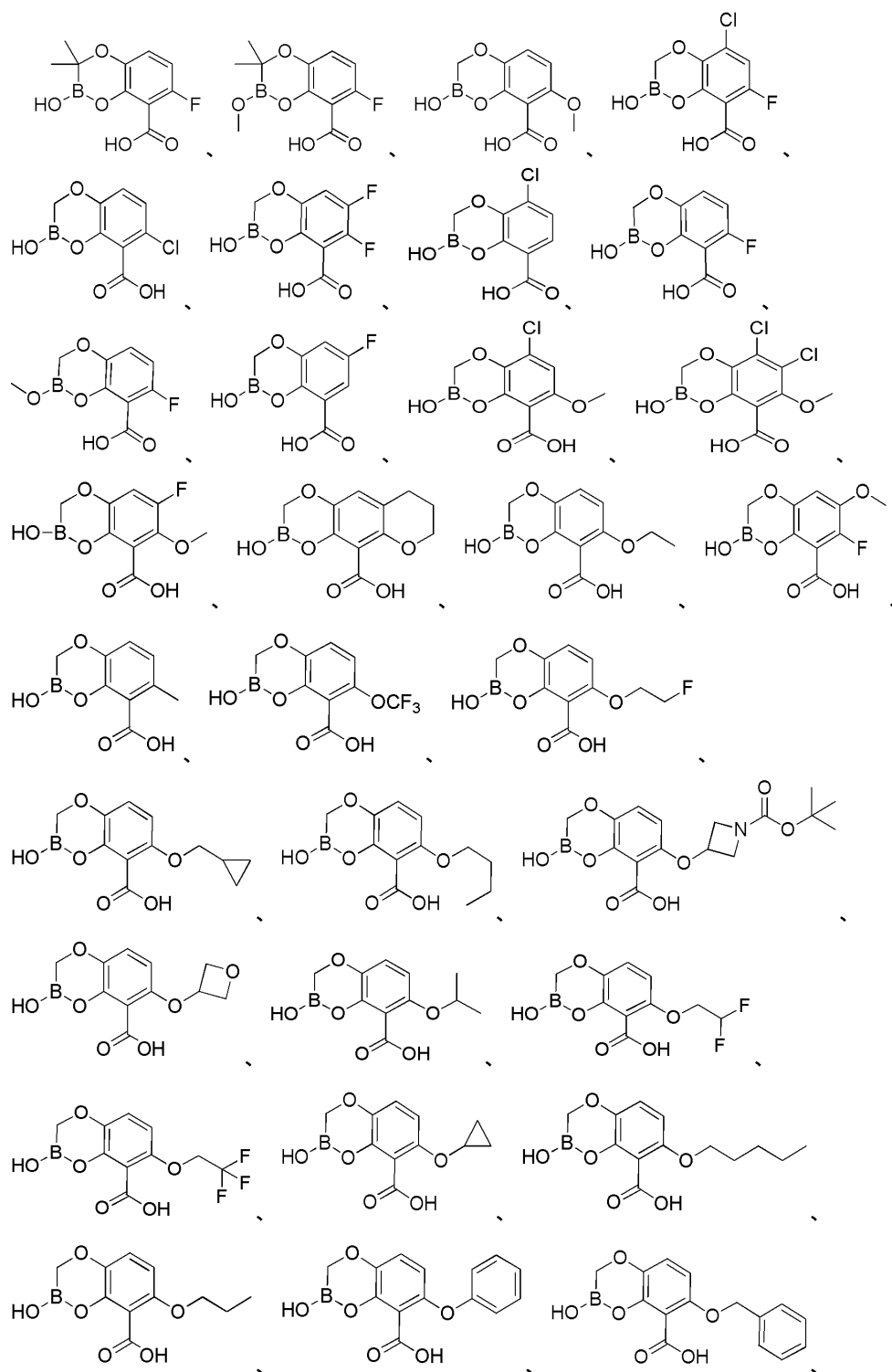
【請求項 26】

下記の式で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

50

【化 3 2】



10

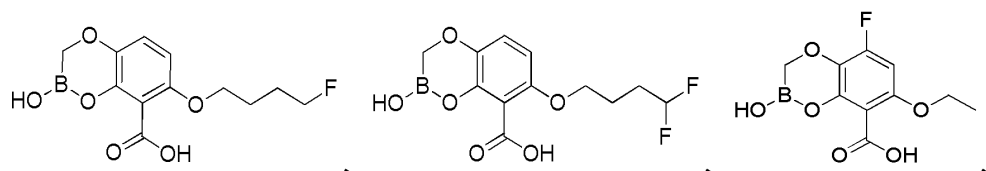
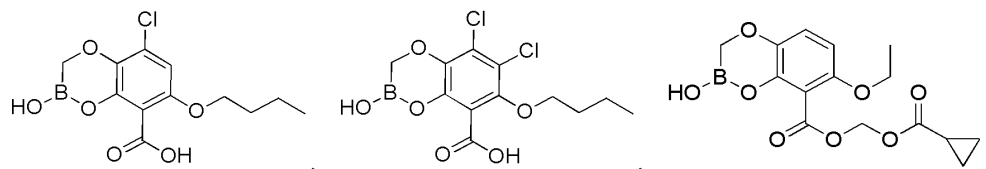
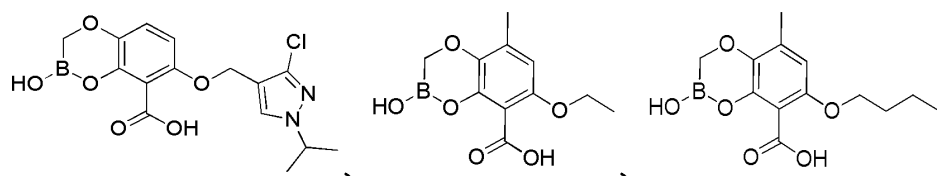
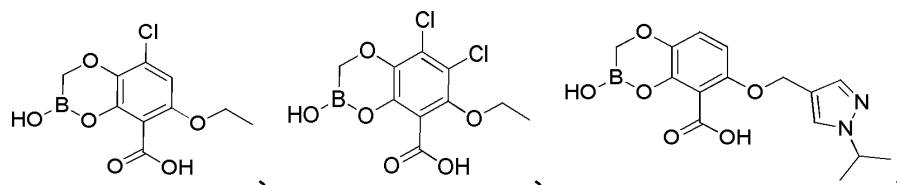
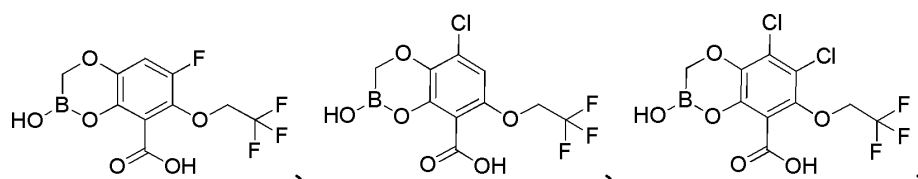
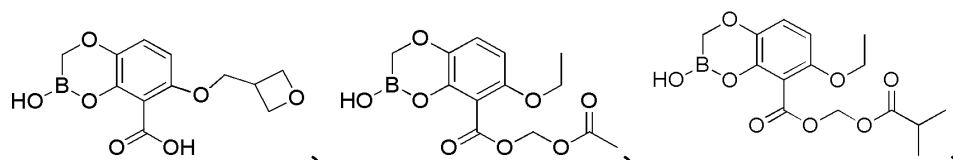
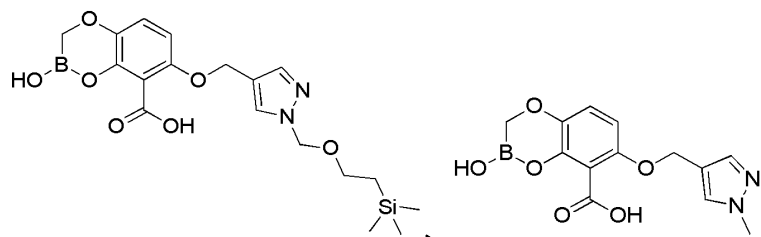
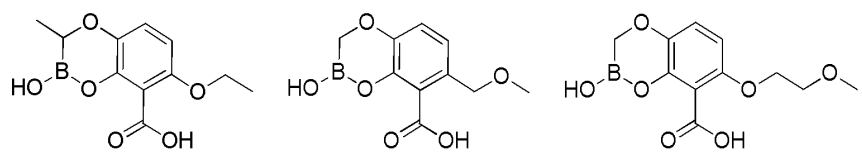
20

30

40

50

【化 3 3】



10

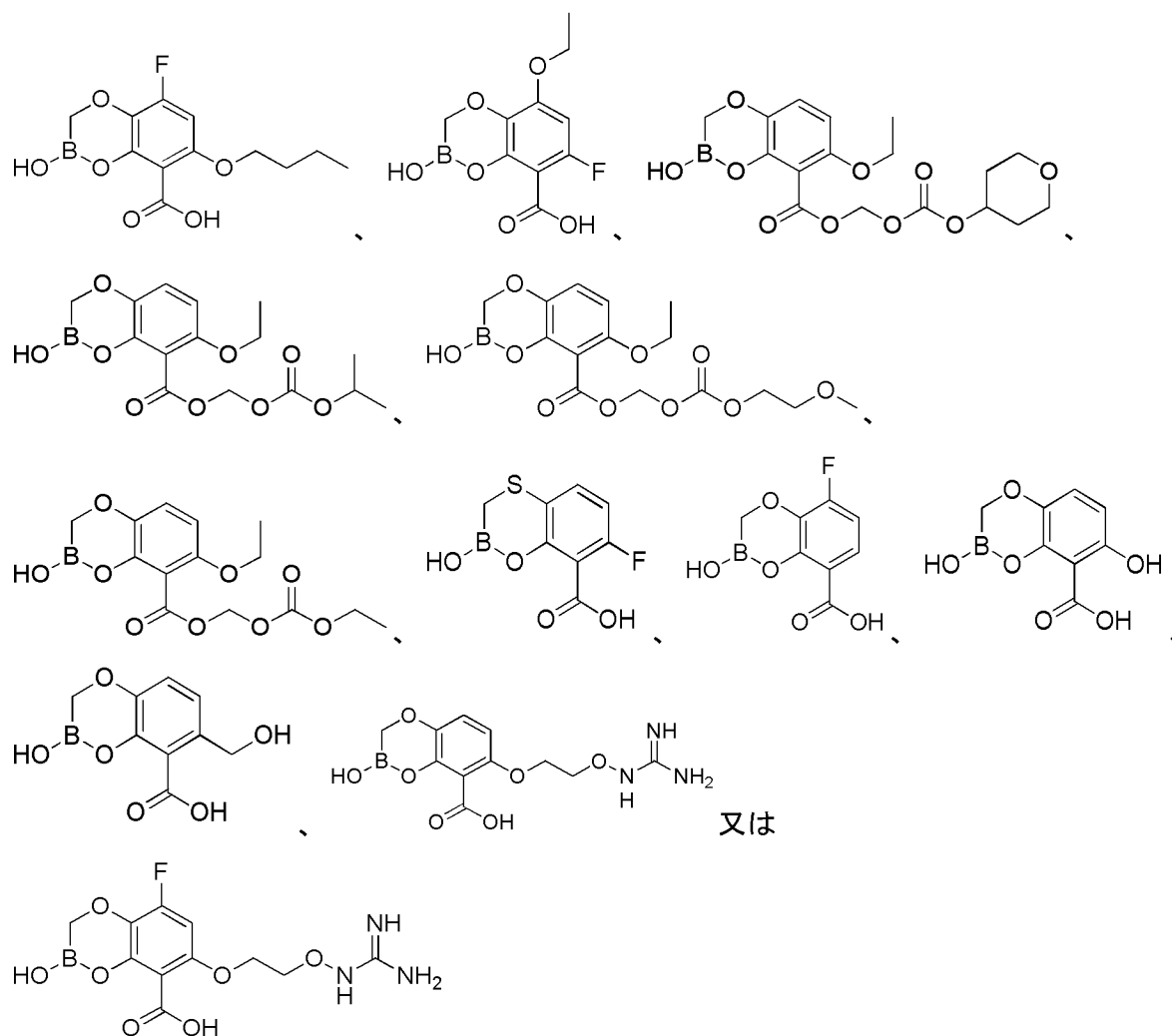
20

30

40

50

【化 3 4】



10

20

又は

30

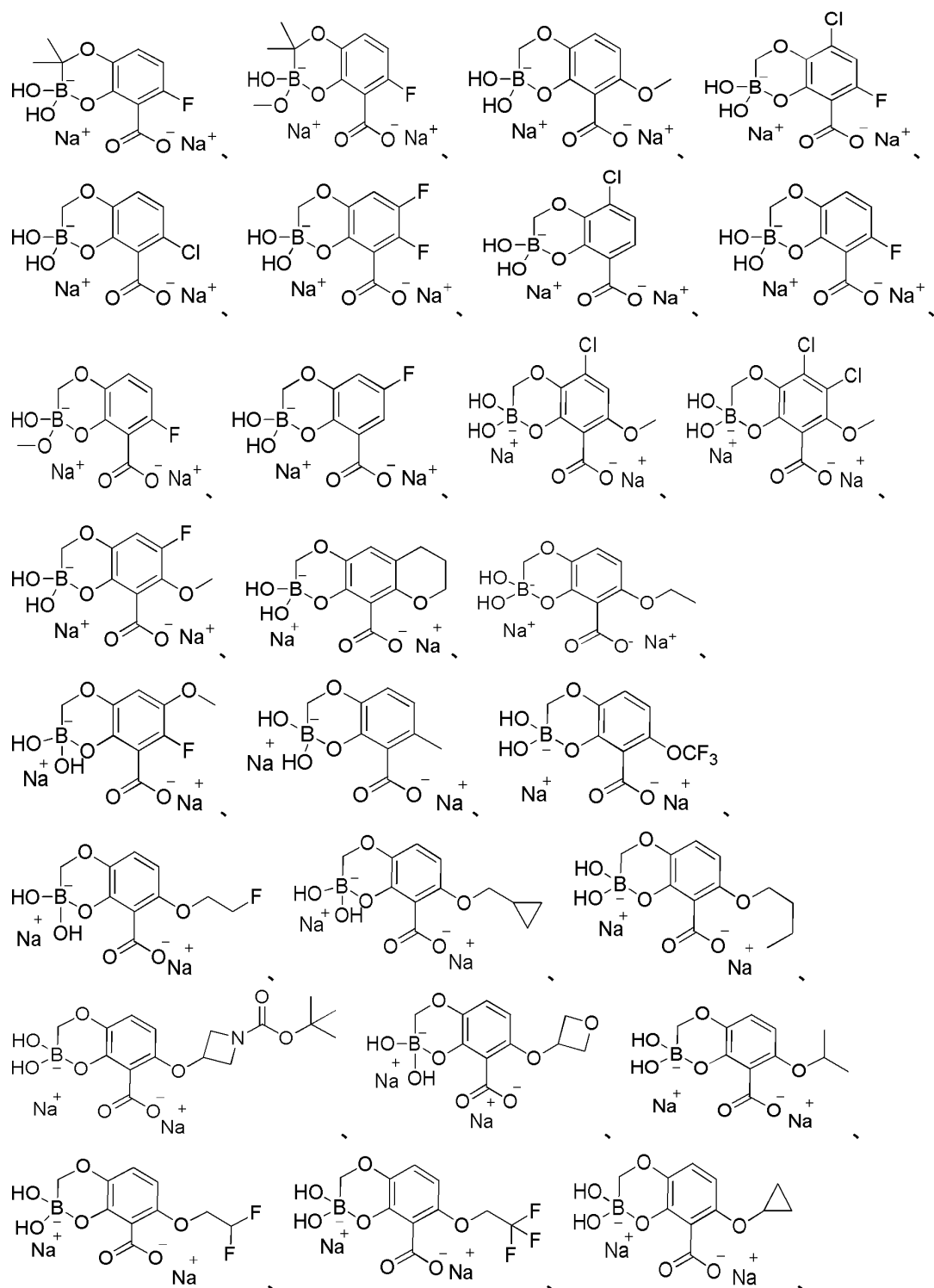
【請求項 2 7】

下記の式で示される化合物。

40

50

【化 3 5】



10

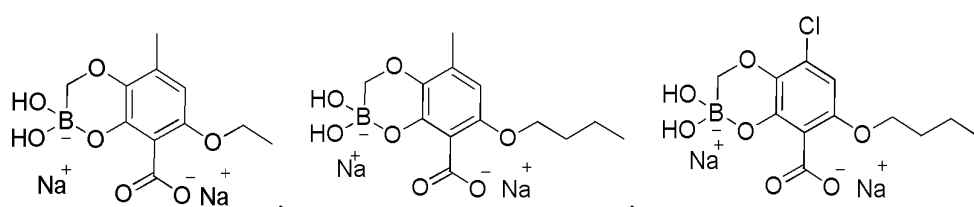
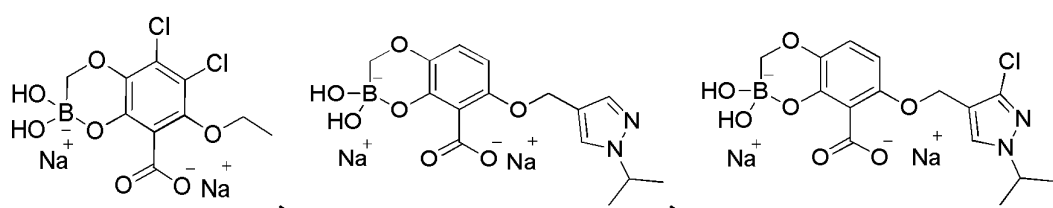
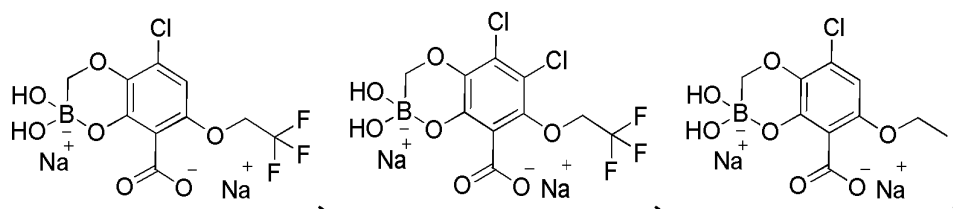
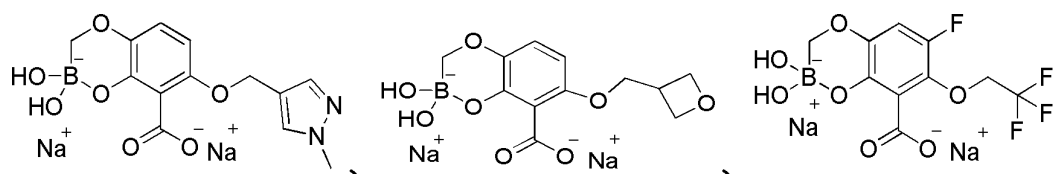
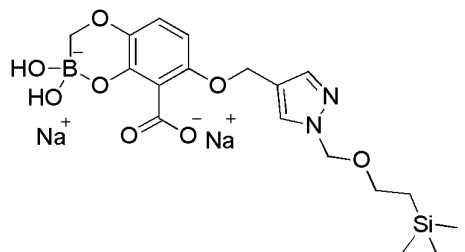
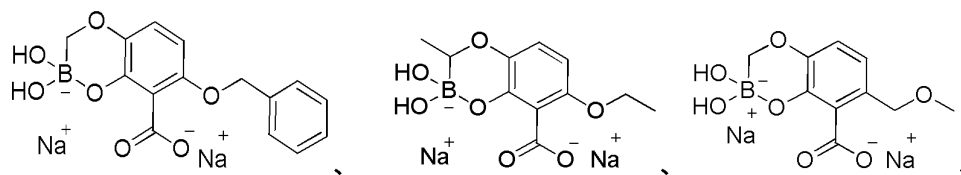
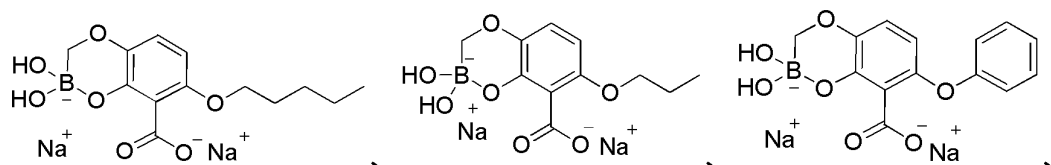
20

30

40

50

【化 3 6】



10

20

30

40

50

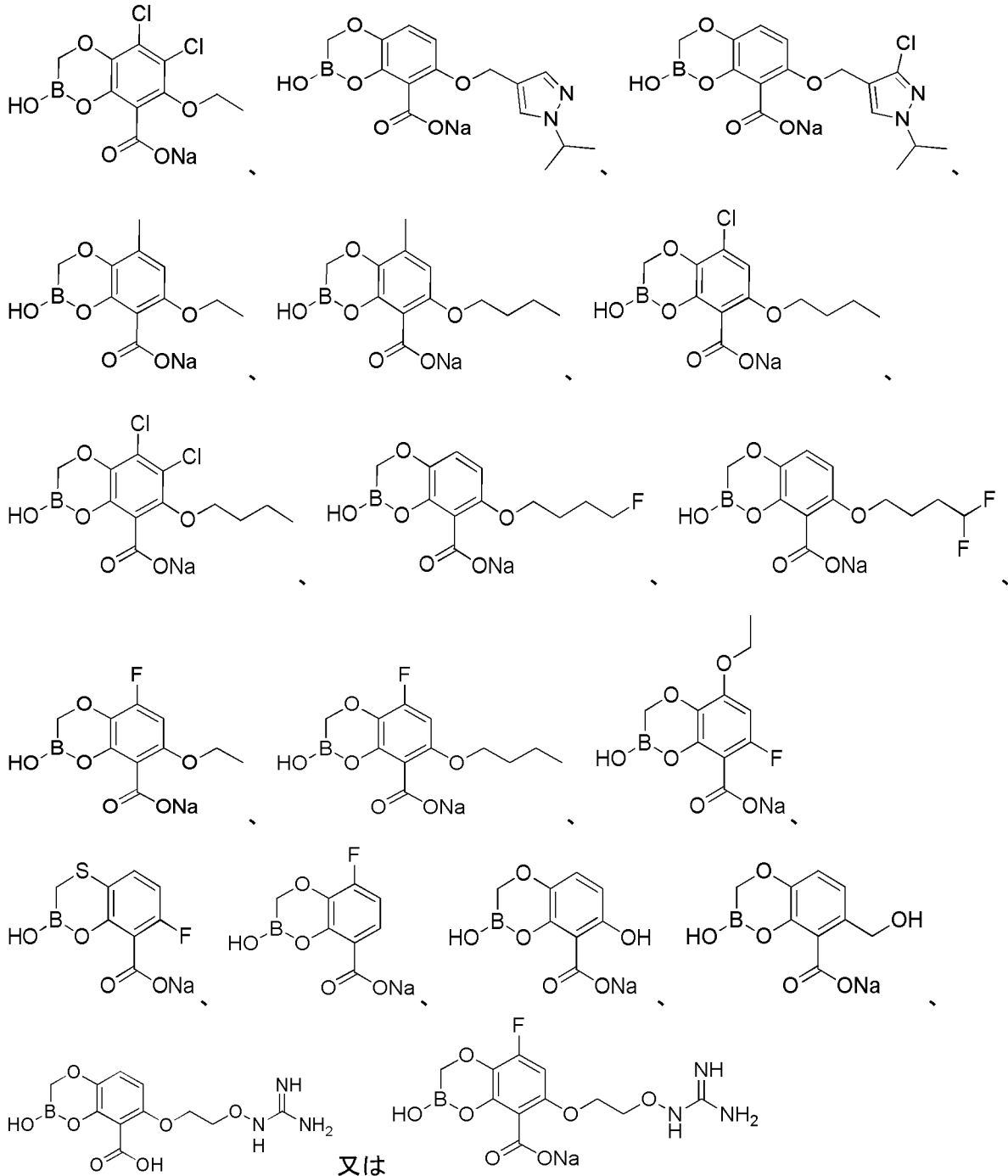
10



[illegible]

40

【化 3 9】



10

20

30

【請求項 2 8】

薬学的に許容される塩がナトリウム塩である、請求項 1～2 4 又は 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 2 9】

請求項 1～2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、β-ラクタム系抗菌剤と、薬学的に許容される担体と、を治療有効量で含む薬物組成物。

【請求項 3 0】

β-ラクタム系抗菌剤は、ペニシリン類、セファロスポリン類、セファマイシン類、オキサセフェム類、カルバペネム類又はモノバクタム類である、請求項 2 9 に記載の薬物組成物。

【請求項 3 1】

β-ラクタム系抗菌剤は、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、アズロシリ

50

ン、メズロシリン、セファゾリン、セフラジン、セファロチン、セフロキシム、セファクロル、セフォチアム、セフプロジル、セフォタキシム、セフトリアキソン、セフトラジウム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、セフメノキシム、セフォジジウム、セフポドキシムプロキセチル、セフィキシム、セフチブテン、セフピロム、セフェピム、セフォキシチン、セフメタゾール、パニペネム、アズトレオナム、カルモナム、セフォキシチン、セフメタゾール、ラタモキセフ、フロモキセフ、イミペネム、メロペネム、セフトロザン又はセフィデロコルである、請求項30に記載の薬物組成物。

【請求項32】

請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩又は請求項29～31のいずれか1項に記載の薬物組成物の、β-ラクタマーゼ阻害剤薬物の製造への使用。

10

【請求項33】

請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩又は請求項29～31のいずれか1項に記載の薬物組成物の、細菌感染関連疾患を治療する薬物への使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なボロン酸化合物に関し、具体的に式(II)又は(II')で示される化合物、その薬学的に許容される塩又はその立体異性体、及びその細菌感染関連疾患を治療する薬物への使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

1928年、イギリスの科学者フレミング氏が初めてペニシリンを発見して以来、β-ラクタム系抗生物質により無数の命が救われてきた。様々なβ-ラクタマーゼの出現に伴い、β-ラクタム系抗生物質がますます持つべき活性を失い、例えば、セリンヒドロラーゼESBLs、KPCs、メタローβ-ラクタマーゼ(MBLs)は、様々な細菌中での分布割合がますます高くなり、細菌から人類にもたらす安全リスクもますます深刻になっている。フェニルボロン酸に代表とされる化合物は、メタローβ-ラクタマーゼ(MBLs)に対して顕著な阻害作用を有する。

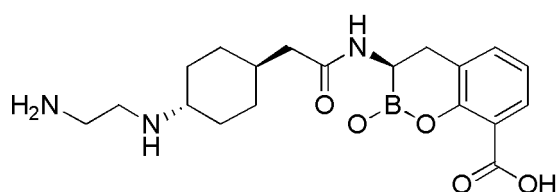
30

【0003】

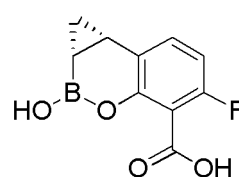
メロペネム／vaborbactamに代表される抗生物質とボロン酸β-ラクタマーゼ阻害剤との併用薬の発売により、ボロン酸β-ラクタマーゼ阻害剤の開発が期待され、RempeX Pharmaceuticals社(WO2018/005662A1)には、フェニルボロン酸を修飾することにより得られたボロン酸β-ラクタマーゼ阻害剤が報告され、この一連の化合物に対する最適化により、臨床第1相開発段階の化合物QPX7728が得られ、現在、この化合物は、Qpex Biopharma社により臨床試験が進められている。また、ボロン酸β-ラクタマーゼ阻害剤について、現在、開発段階における化合物は、さらにVenatoRx Pharmaceuticals社により開発されるVNRX-5133(WO2014/089365)が挙げられ、現在では、臨床第3相にある。

40

【化1】



VNRX-5133



QPX7728

50

【 0 0 0 4 】

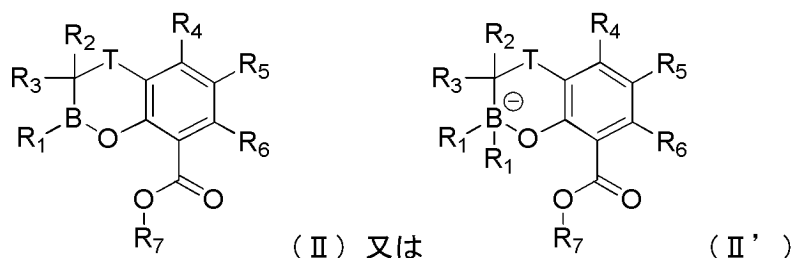
深刻な薬物耐性状況に基づき、現在の薬物耐性問題を解決するために新世代の広域スペクトルβ-ラクタマーゼ阻害剤を開発することが急務であり、本発明におけるボロン酸分子は、これに応じた潜在性を有する。

【発明の概要】

【 0 0 0 5 】

本発明は、式 (II) 又は (II')

【化 2】



10

〔式中、Bは、ホウ素である。〕

Tは、-O-、-S-又は-Se-である。

各R₁は、独立にして-OH又はC₁-3のアルコキシ基である。

R₂及びR₃は、それぞれ独立にしてH又はC₁-3のアルキル基であり、中でも、前記C₁-3のアルキル基は、1、2又は3個の独立にしてF、Cl、Br、I、-OH及び-OCH₃から選ばれる置換基により置換されていてもよい。

20

R₄は、H、F、Cl、Br、I、C₁-3のアルキル基又はC₁-3のアルコキシ基、中でも、前記C₁-3のアルキル基及びC₁-3のアルコキシ基は、それぞれ独立にして1、2又は3個の独立にしてF、Cl、Br、I、-OH及び-OCH₃から選ばれる置換基により置換されていてもよい。

R₅は、H、F、Cl、Br、I又はC₁-3のアルコキシ基である。

R₆は、H、F、Cl、Br、I、-OR_a又はC₁-3のアルキル基であり、中でも、前記C₁-3のアルキル基は、1、2又は3個の独立にしてF、Cl、Br、I、-OH及び-OCH₃から選ばれる置換基により置換されていてもよい。

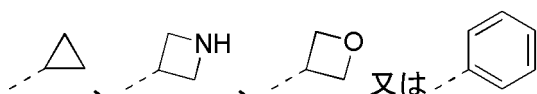
30

あるいは、R₅及びR₆は、それらと連結する炭素原子と共に5～6員の酸素含有非アリール系複素環を形成し、中でも、前記5～6員の酸素含有非アリール系複素環は、1、2又は3個の独立にしてF、Cl、Br、I、-OH及び-OCH₃から選ばれる置換基により置換されていてもよい。

R₇は、H、C₁-3のアルキル基、-C(R_b)₂OC(=O)R_c又は-C(R_b)₂OC(=O)OR_cであり、中でも、前記C₁-3のアルキル基は、1、2又は3個の独立にしてF、Cl、Br、I、-OH及び-OCH₃から選ばれる置換基により置換されていてもよい。

R_aは、H、C₁-6のアルキル基、

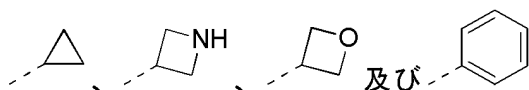
【化 3】



40

であり、中でも、前記C₁-6のアルキル基、

【化 4】



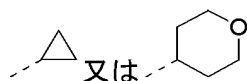
50

は、それぞれ独立にして1、2又は3個の R_{a1} により置換されていてもよい。

各 R_b は、独立にしてH又は C_{1-3} のアルキル基である。

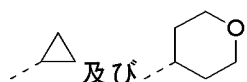
R_c は、H、 C_{1-3} のアルキル基、

【化5】



であり、中でも、前記 C_{1-3} のアルキル基、

【化6】



は、それぞれ独立にして1、2又は3個の R_{c1} により置換されていてもよい。

各 R_{a1} は、独立にしてF、Cl、Br、I、 C_{1-3} のアルキル基、 C_{1-3} のアルコキシ基、

【化7】



であり、中でも、前記 C_{1-3} のアルキル基、 C_{1-3} のアルコキシ基、

【化8】

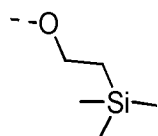


は、それぞれ独立にして1、2又は3個のRにより置換されていてもよい。

各 R_{c1} は、独立にしてF、Cl、Br、I、-OH、 C_{1-3} のアルキル基又は C_{1-3} のアルコキシ基である。

各Rは、独立にしてF、Cl、Br、I、-OH又は C_{1-3} のアルキル基であり、中でも、前記 C_{1-3} のアルキル基は、1、2又は3個の独立にしてF、Cl、Br、I及び

【化9】



から選ばれる置換基により置換されていてもよい。]

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0006】

本発明の幾つかの態様において、上記化合物は、式(II-1)、(II'-1)、(II-2)又は(II'-2)

10

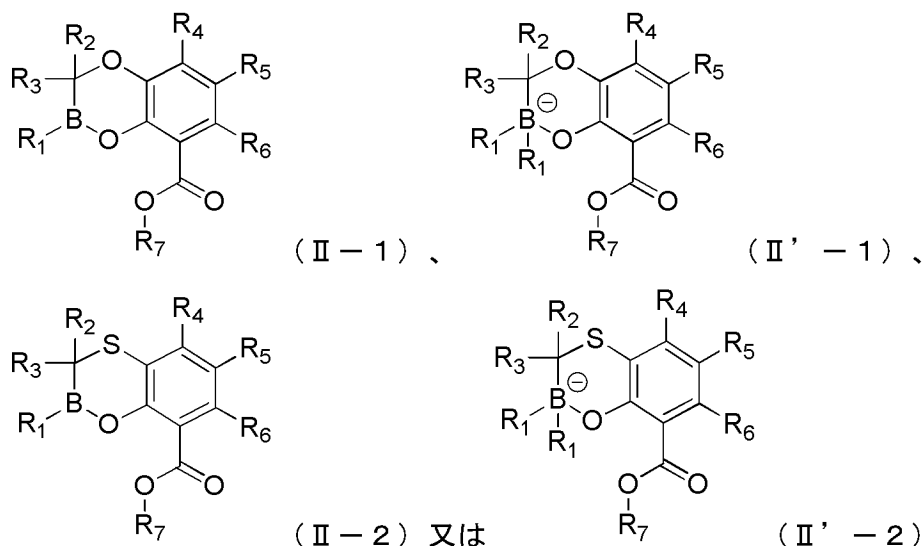
20

30

40

50

【化 1 0】



10

20

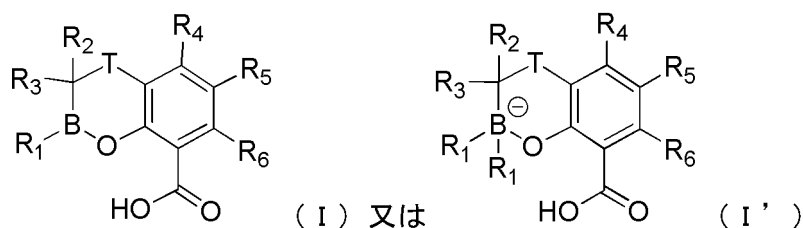
〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、本発明で定義されている通りである。〕

で示される構造を有する。

【0007】

本発明の幾つかの態様において、上記化合物は、式 (I) 又は (I')

【化 1 1】



30

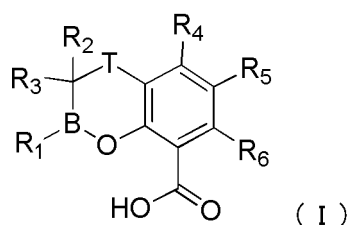
〔式中、 T 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、本発明で定義されている通りである。〕

で示される構造を有する。

【0008】

本発明は、式 (I)

【化 1 2】



40

〔式中、 B は、ホウ素である。

T は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-Se-$ である。

R_1 は、 $-OH$ 又は C_{1-3} のアルコキシ基である。

R_2 及び R_3 は、それぞれ独立にして H 又は C_{1-3} のアルキル基であり、中でも、前記 C_{1-3} のアルキル基は、1、2 又は 3 個の独立にして F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OH$ 及び $-OCH_3$ から選ばれる置換基により置換されていてもよい。

R_4 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 又は I である。

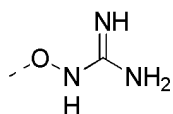
50

R_5 は、H、F、Cl、Br、I 又は C_{1-3} のアルコキシ基である。

R_6 は、H、F、Cl、Br、I、 $-OR_a$ 又は C_{1-3} のアルキル基であり、中でも、前記 C_{1-3} のアルキル基は、1、2 又は 3 個の独立にして F、Cl、Br、I、 $-OH$ 及び $-OCH_3$ から選ばれる置換基により置換されていてもよい。

R_a は、H 又は C_{1-3} のアルキル基であり、中でも、前記 C_{1-3} のアルキル基は、1、2 又は 3 個の独立にして F、Cl、Br、I 及び

【化 1 3】



10

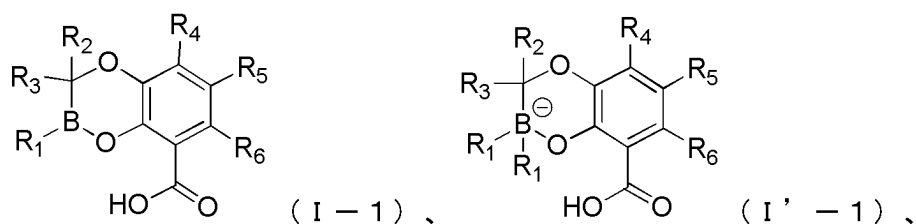
から選ばれる置換基により置換されていてもよい。]

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

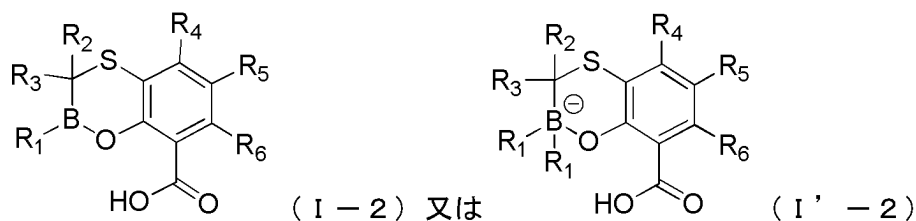
【0009】

本発明の幾つかの態様において、上記化合物は、式 (I-1)、(I'-1)、(I-2) 又は (I'-2)

【化 1 4】



20



30

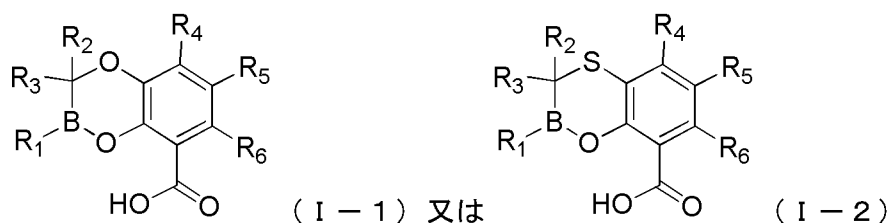
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、本発明で定義されている通りである。]

で示される構造を有する。

【0010】

本発明の幾つかの態様において、上記化合物は、式 (I-1) 又は (I-2)

【化 1 5】



40

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、本発明で定義されている通りである。]

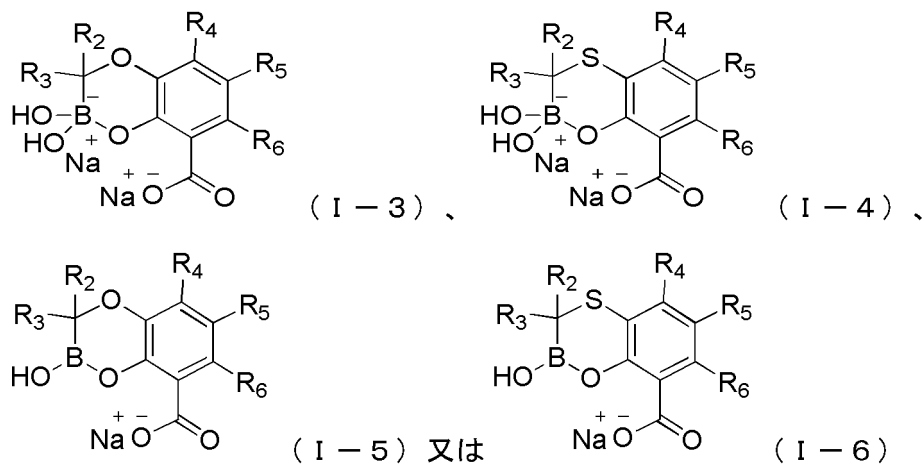
で示される構造を有する。

【0011】

本発明の幾つかの態様において、上記薬学的に許容される塩は、式 (I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6)

50

【化 1 6】



10

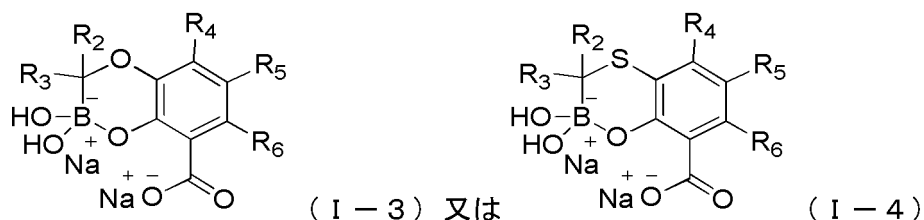
〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、本発明で定義されている通りである。〕
で示される構造を有する。

【0012】

本発明の幾つかの態様において、上記薬学的に許容される塩は、式 (I - 3) 又は (I - 4)

20

【化 1 7】



〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、本発明で定義されている通りである。〕
で示される構造を有する。

30

【0013】

本発明の幾つかの態様において、上記各 R_1 は、独立にして $-OH$ 又は $-OCH_3$ であり、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【0014】

本発明の幾つかの態様において、上記 R_1 は、 $-OH$ 又は $-OCH_3$ であり、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【0015】

本発明の幾つかの態様において、上記 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立にして H 又は $-CH_3$ であり、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【0016】

本発明の幾つかの態様において、上記 R_4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ であり、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

40

【0017】

本発明の幾つかの態様において、上記 R_5 は、 H 、 F 、 Cl 又は $-OCH_3$ であり、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【0018】

本発明の幾つかの態様において、上記各 R は、独立にして F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CH_3$ 又は

50

【化 1 8】

であり、中でも、前記 $-CH_3$ 又は

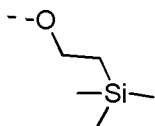
【化 1 9】



10

は、それぞれ独立にして 1、2 又は 3 個の独立にして F、Cl、Br、I 及び

【化 2 0】



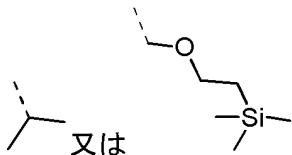
から選ばれる置換基により置換されていてもよく、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

20

【0 0 1 9】

本発明の幾つかの態様において、上記各 R は、独立にして F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、

【化 2 1】



又は

30

であり、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【0 0 2 0】

本発明の幾つかの態様において、上記各 R_{a1} は、独立にして F、Cl、Br、I、 $-OCH_3$ 、

【化 2 2】



又は

40

であり、中でも、前記 $-OCH_3$ 、

【化 2 3】



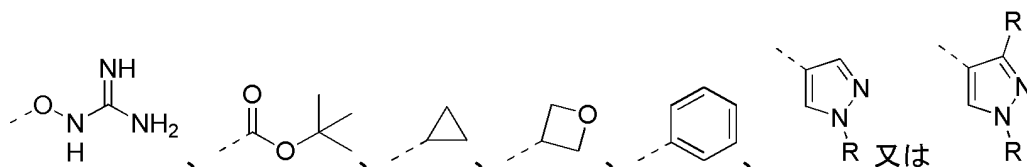
及び

は、それぞれ独立にして 1、2 又は 3 個の R により置換されていてもよく、R 及び他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【0 0 2 1】

50

本発明の幾つかの態様において、上記各 R_{a1} は、独立にして F、Cl、Br、I、 $-OCH_3$ 、
【化 2 4】

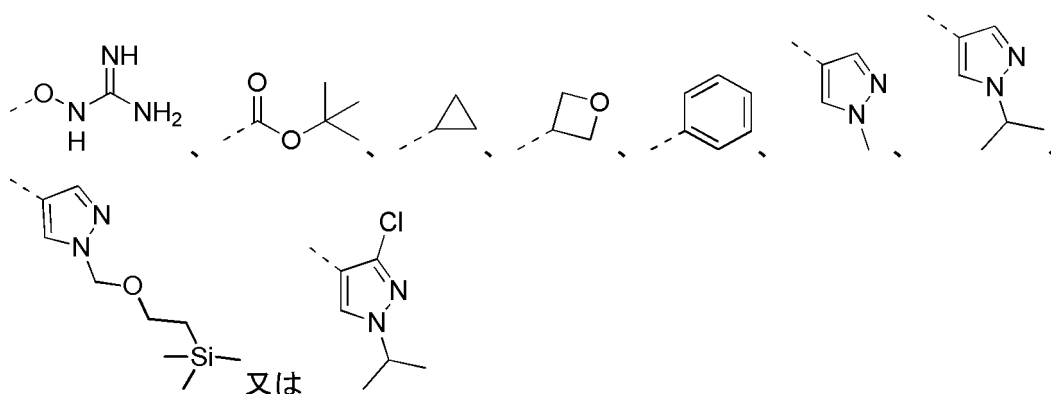


であり、R 及び他の変数は、本発明で定義されている通りである。

10

【0022】

本発明の幾つかの態様において、上記各 R_{a1} は、独立にして F、Cl、Br、I、 $-OCH_3$ 、
【化 2 5】



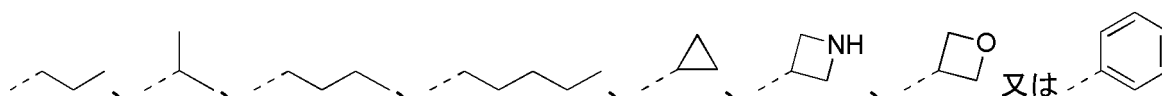
20

である。

【0023】

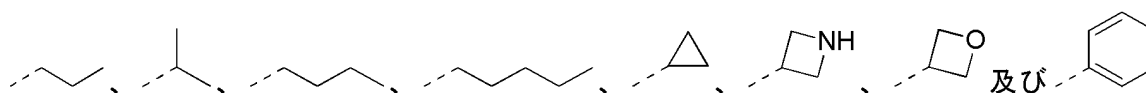
本発明の幾つかの態様において、上記 R_a は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、
【化 2 6】

30



であり、中でも、前記 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、

【化 2 7】



40

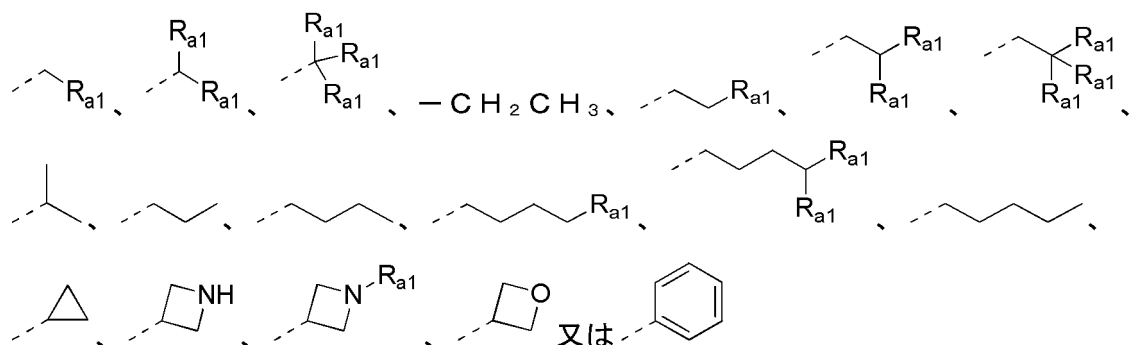
は、それぞれ独立にして 1、2 又は 3 個の R_{a1} により置換されていてもよく、 R_{a1} 及び他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【0024】

本発明の幾つかの態様において、上記 R_a は、H、 $-CH_3$ 、

50

【化 2 8】

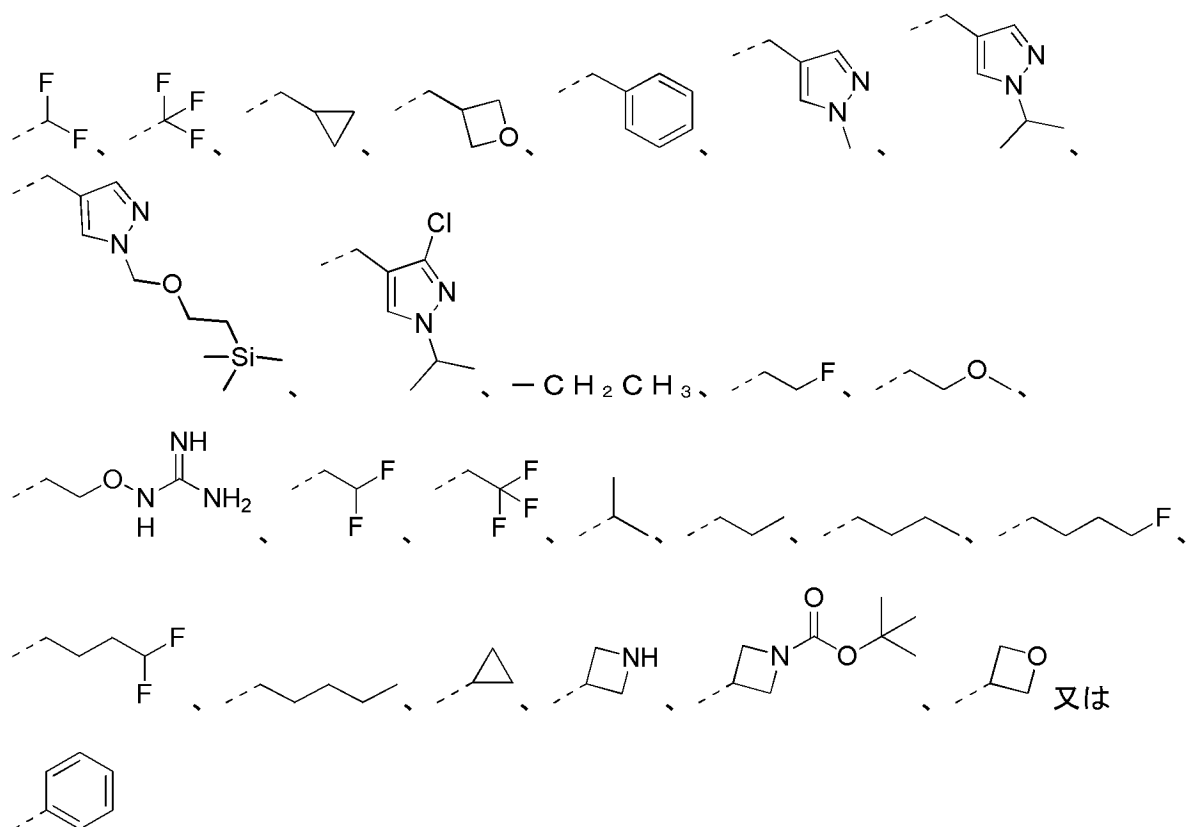


であり、 R_{a1} 及び他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【 0 0 2 5 】

本発明の幾つかの態様において、上記 R_a は、 H 、 $-CH_3$ 、

【化 2 9】

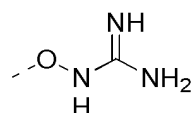


であり、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【 0 0 2 6 】

本発明の幾つかの態様において、上記 R_a は、 H 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ であり、中でも、前記 $-CH_3$ 及び $-CH_2CH_3$ は、1、2 又は 3 個の独立にして F 、 Cl 、 Br 、 I 及び

【化 3 0】

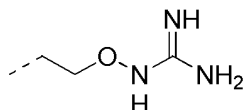


から選ばれる置換基により置換されていてもよく、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【0027】

本発明の幾つかの態様において、上記 R_a は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 又は

【化31】



であり、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

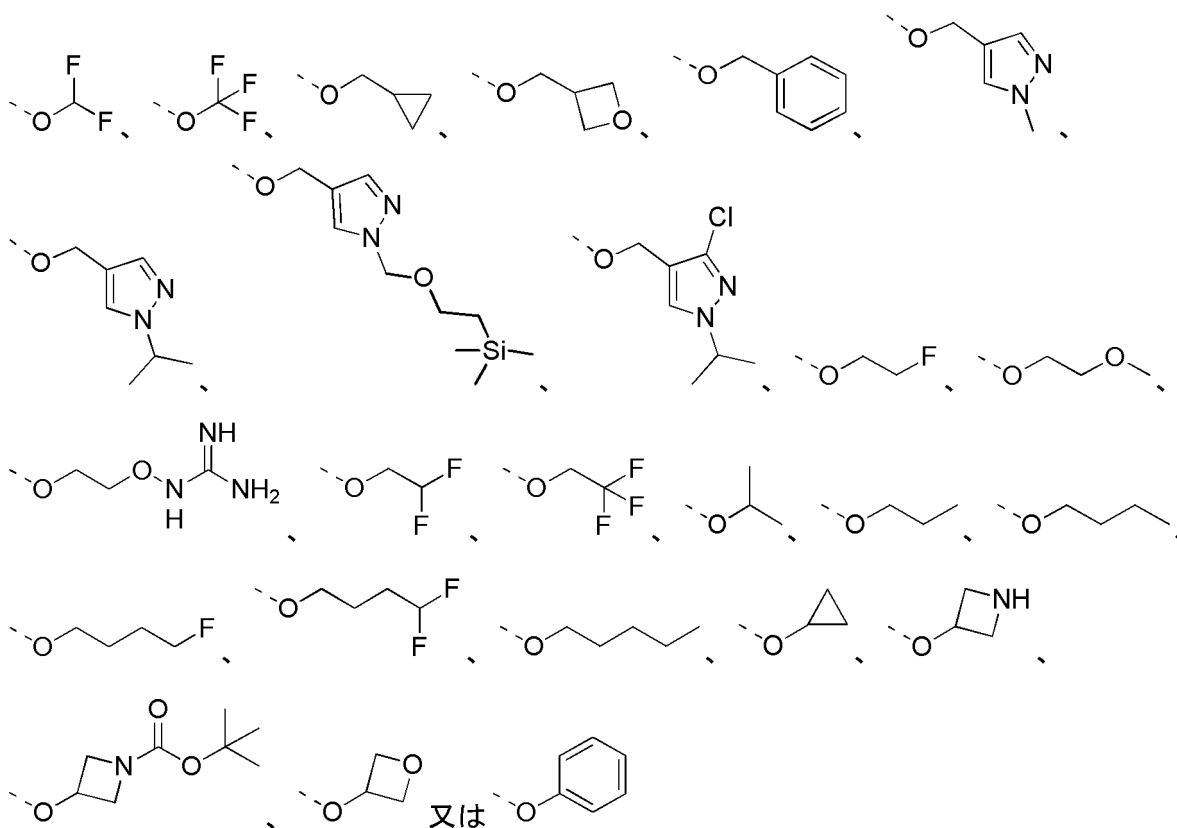
【0028】

本発明の幾つかの態様において、上記 R_6 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OR_a$ 又は $-CH_3$ であり、中でも、前記 $-CH_3$ は、1、2 又は 3 個の独立にして F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OH$ 及び $-OCH_3$ から選ばれる置換基により置換されていてもよく、 R_a 及び他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【0029】

本発明の幾つかの態様において、上記 R_6 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、

【化32】

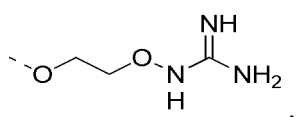


であり、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【0030】

本発明の幾つかの態様において、上記 R_6 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、

【化33】



10

20

30

40

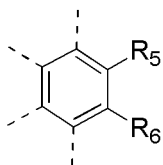
50

—CH₃又は—CH₂OHであり、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【0031】

本発明の幾つかの態様において、上記構成単位

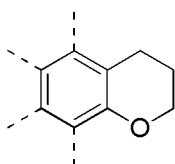
【化34】



10

が、

【化35】



であり、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【0032】

20

本発明の幾つかの態様において、上記各R_bは、独立にしてHであり、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

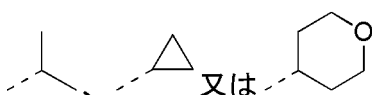
【0033】

本発明の幾つかの態様において、上記各R_{c1}は、独立にして—OCH₃であり、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

【0034】

本発明の幾つかの態様において、上記R_cは、H、—CH₃、—CH₂CH₃、

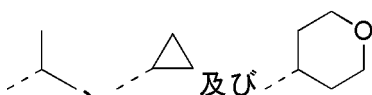
【化36】



30

であり、中でも、前記—CH₃、—CH₂CH₃、

【化37】



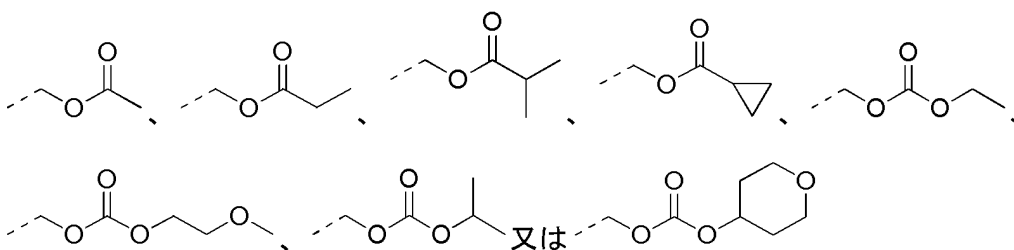
は、それぞれ独立にして1、2又は3個のR_{c1}により置換されていてもよく、R_{c1}及び他の変数は、本発明で定義されている通りである。

40

【0035】

本発明の幾つかの態様において、上記R₇は、H、

【化38】



50

であり、他の変数は、本発明で定義されている通りである。

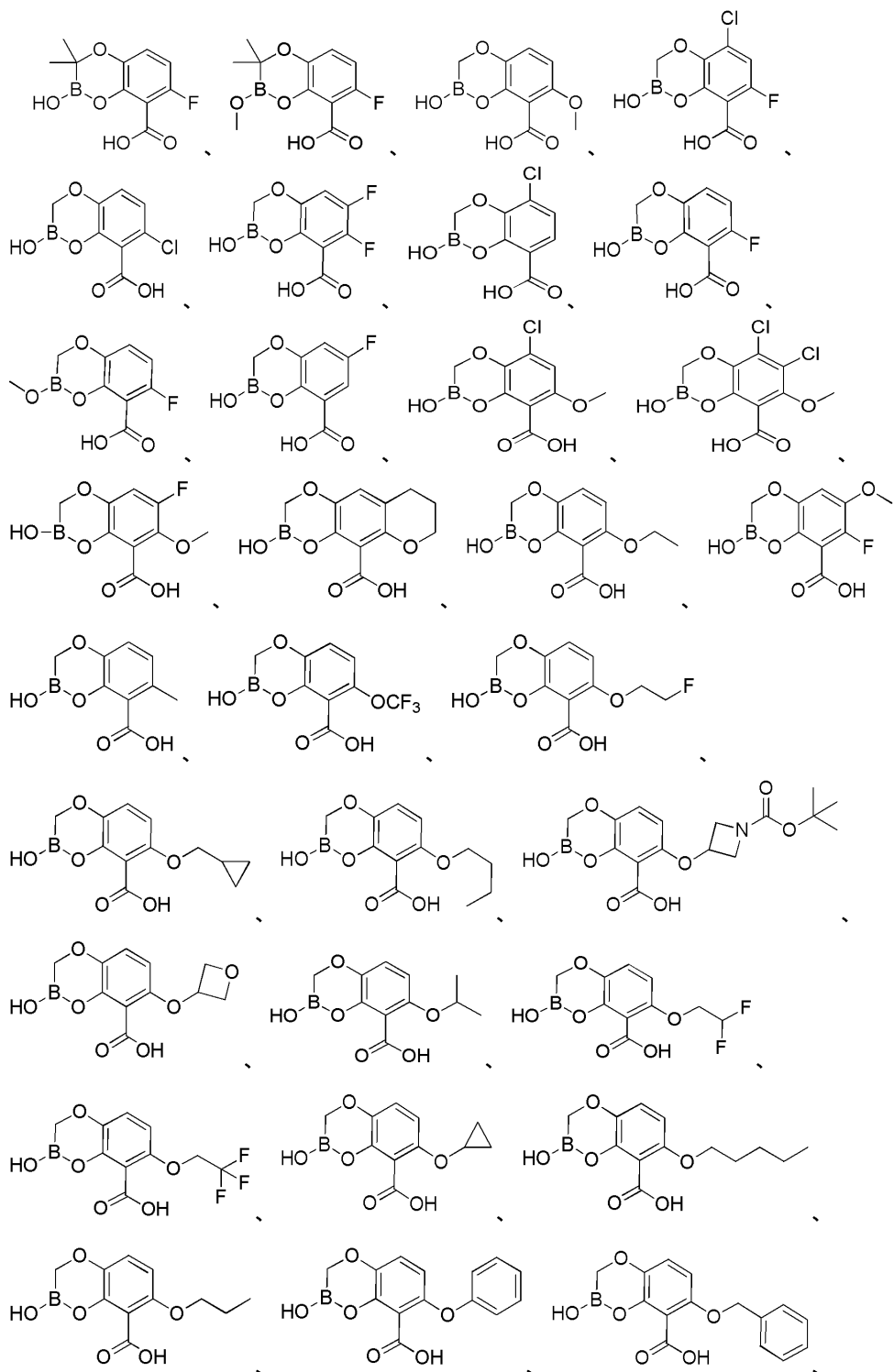
【0036】

本発明の幾つかの別の態様は、上記変数を任意に組み合わせて得られる。

【0037】

本発明は、さらに下記の式で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【化39】



10

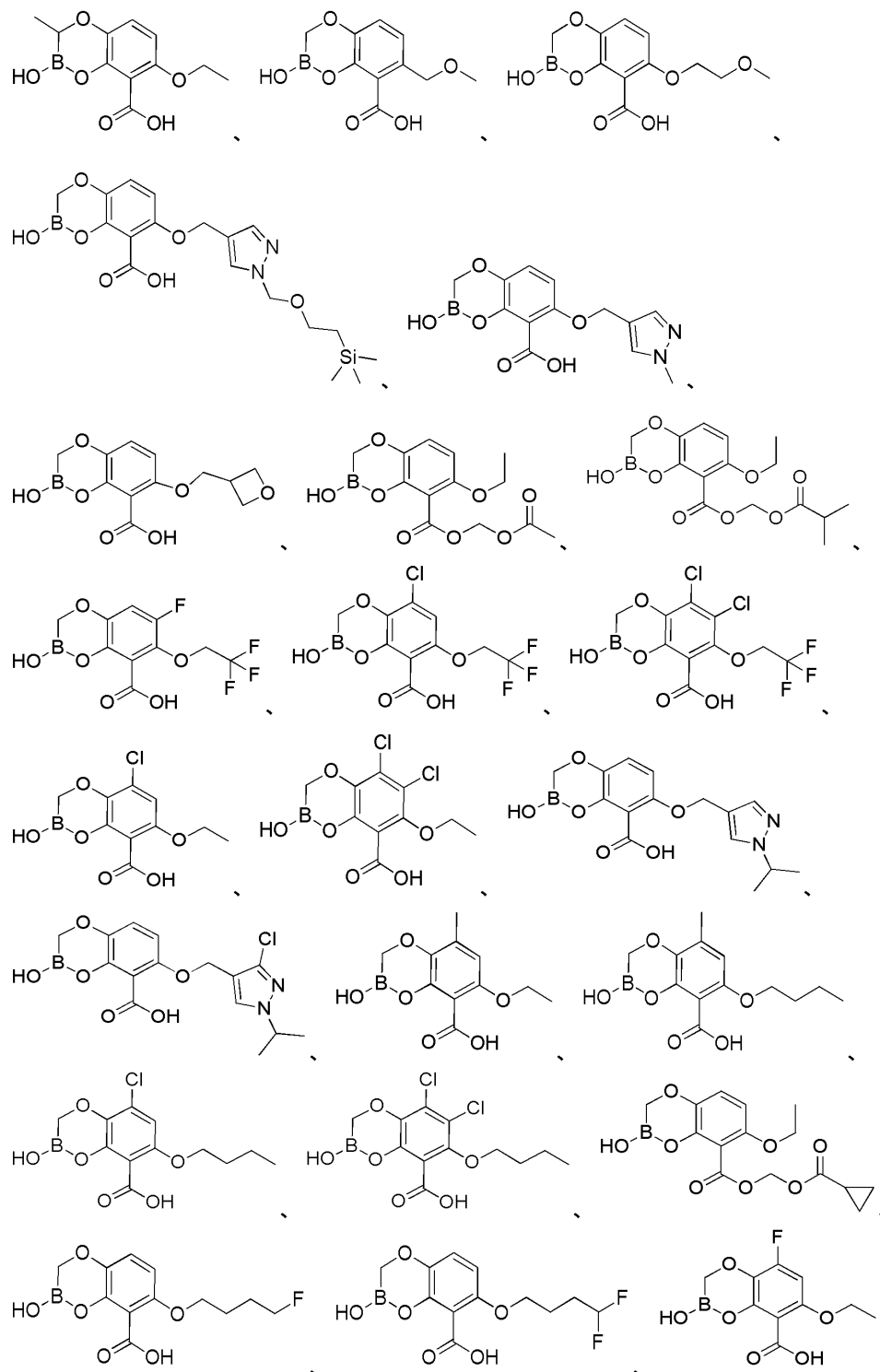
20

30

40

50

【化 40】



10

20

30

40

50

[illegible]

20

又は

30

本発明は、さらに下記の式で示される化合物を提供する。

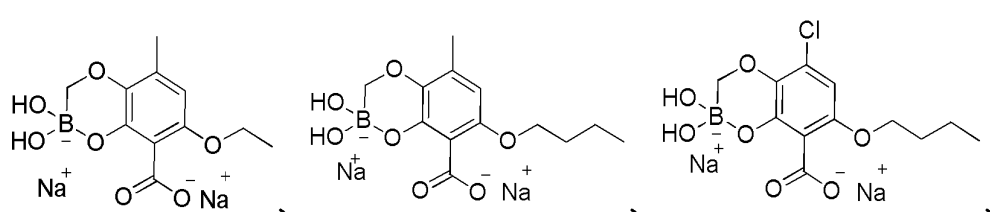
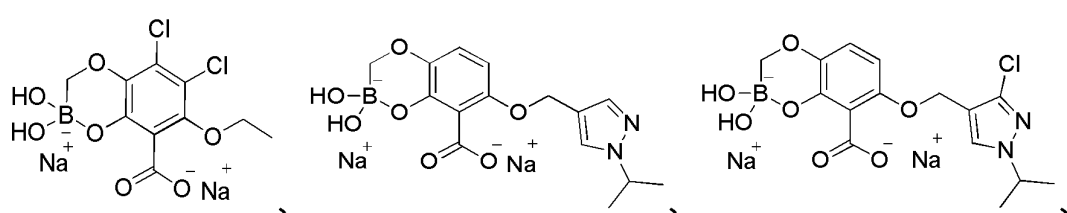
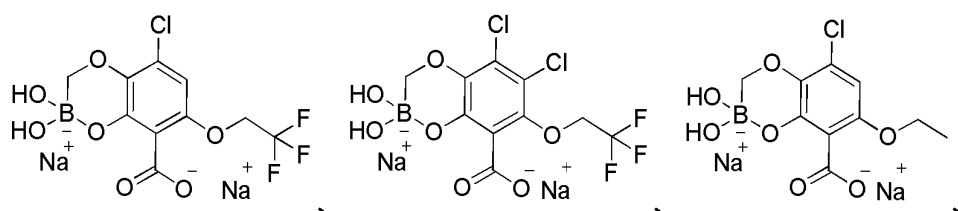
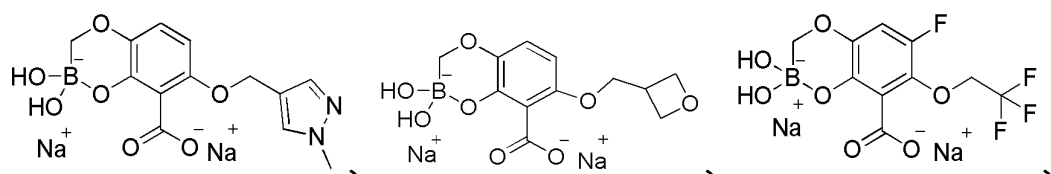
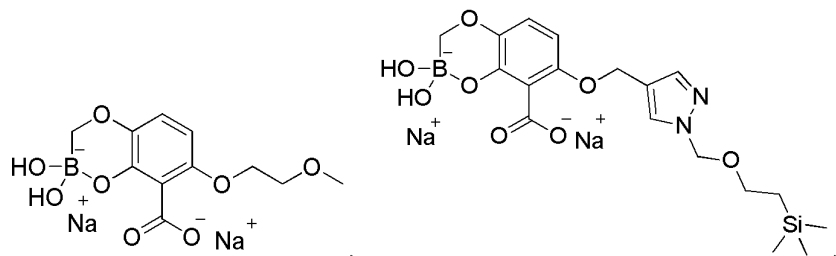
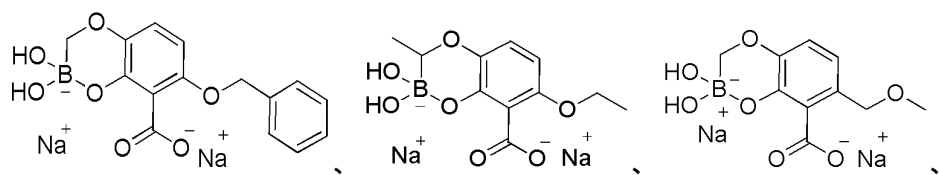
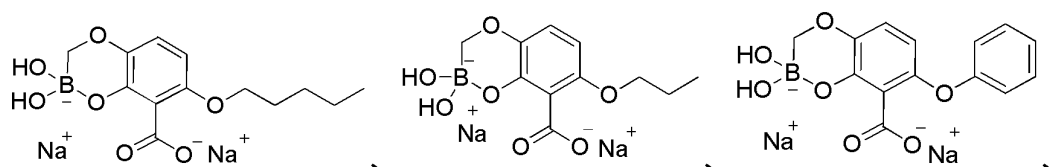
10



30

40

【化 4 3】



10

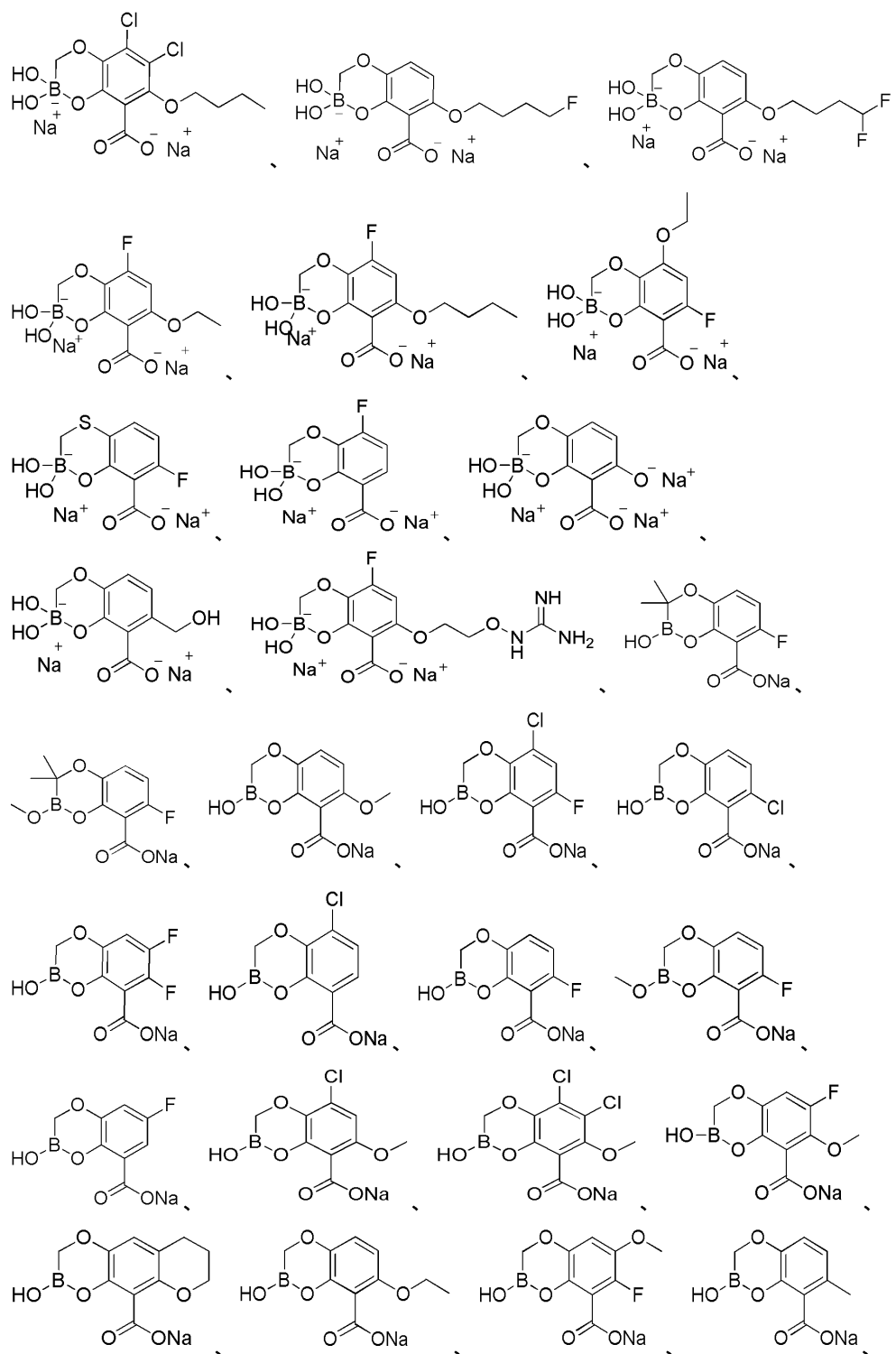
20

30

40

50

【化 4 4】



10

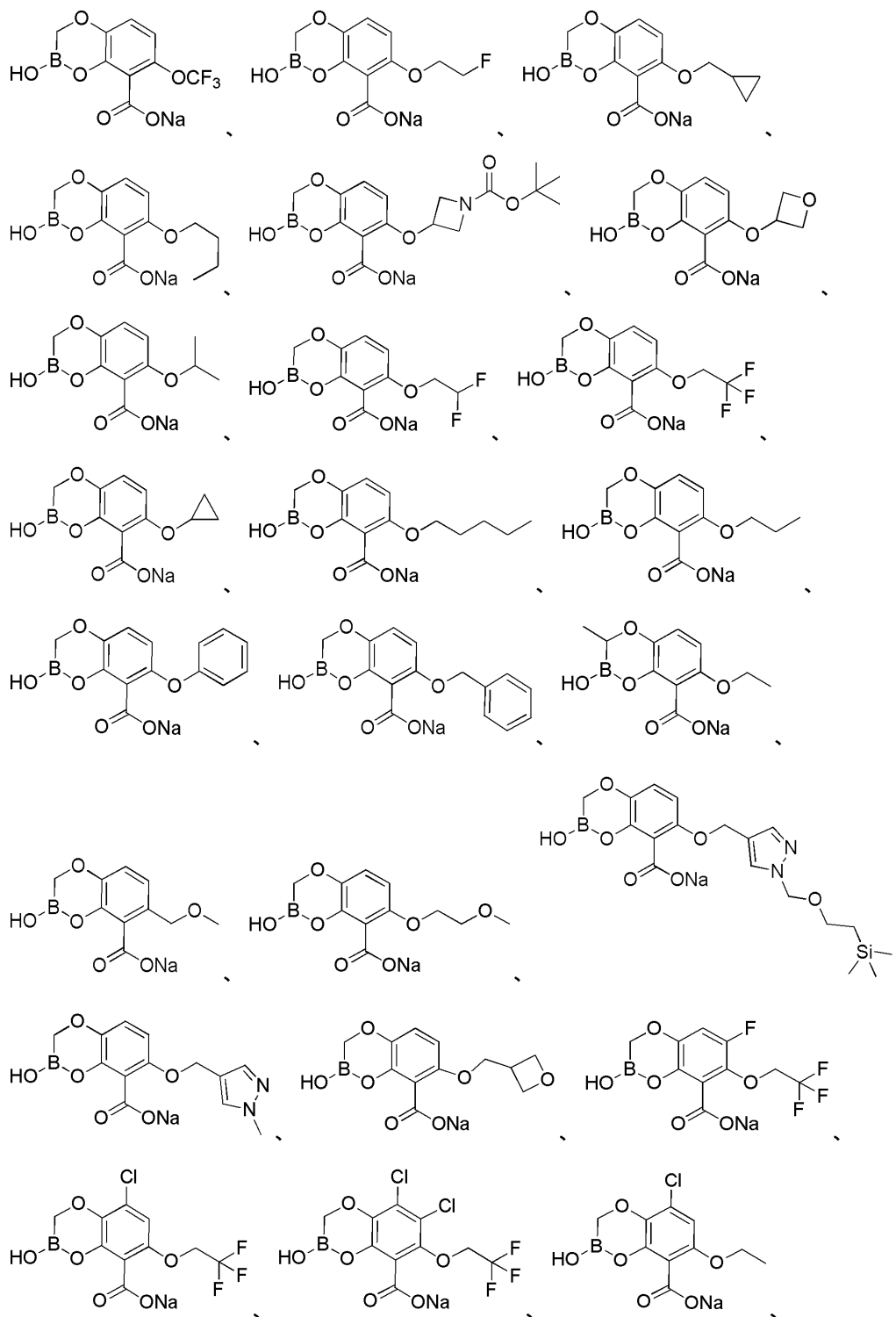
20

30

40

50

【化 4 5】



10

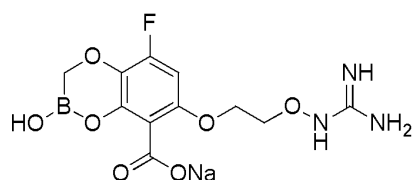
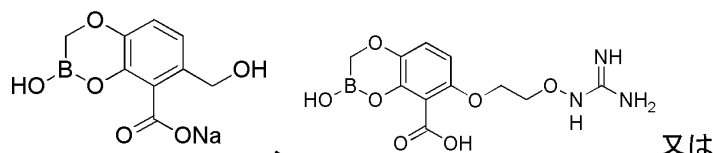
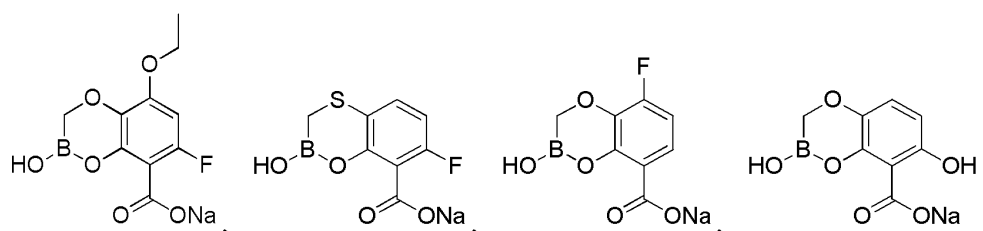
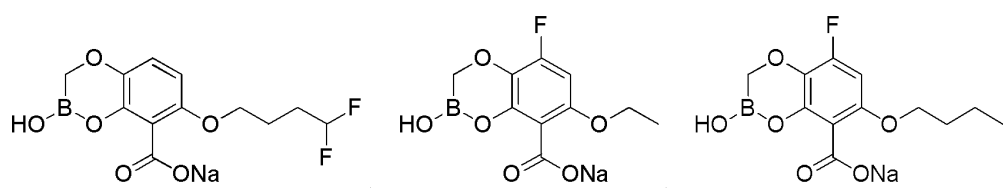
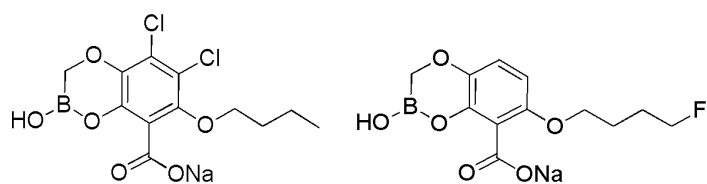
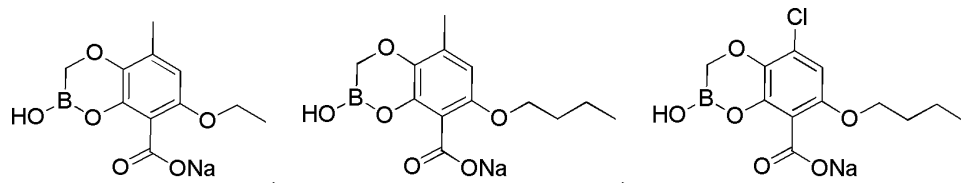
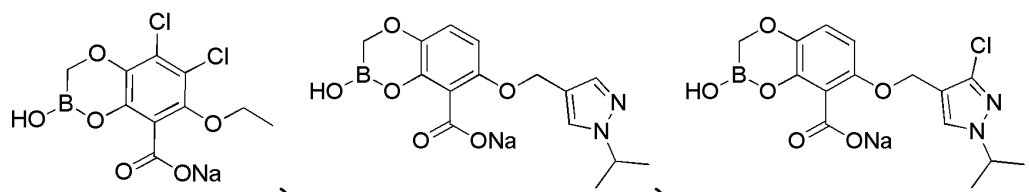
20

30

40

50

【化 4 6】



【 0 0 3 9 】

本発明の幾つかの態様において、上記薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩である。

【 0 0 4 0 】

本発明は、上記化合物又はその薬学的に許容される塩と、 β -ラクタム系抗菌剤と、薬学的に許容される担体と、を治療有効量で含む薬物組成物をさらに提供する。

【 0 0 4 1 】

本発明の幾つかの態様において、上記β-ラクタム系抗菌剤は、ペニシリン類、セファロスポリン類、セファマイシン類、オキサセフェム類、カルバペネム類又はモノバクタム類である。

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

エンズルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの類似の酸の塩や、アミノ酸（アルギニンなど）の塩、およびグルクロン酸などの有機酸の塩が挙げられる。本発明の一部の特定の化合物は、塩基性官能基と酸性官能基の両方を含むため、塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換することができる。

【0049】

本発明の薬学的に許容される塩は、通常の化学的方法によって酸性または塩基性部分を含む親化合物から調製することができる。一般的に、このような塩は、水または有機溶媒或いは両者の混合物にで、これらの化合物を遊離酸または塩基として化学量論量の適宜な塩基または酸と反応させることで調製される。

【0050】

本発明の化合物は、特定の幾何または立体異性体の形態が存在してもよい。本発明は、すべてのこのような化合物を想定し、シスおよびトランス異性体、（－）－および（＋）－鏡像異性体、（R）－および（S）－鏡像異性体、ジアステレオマー、（D）－異性体、（L）－異性体、およびそのラセミ混合物ならびに他の混合物、例えば鏡像異性体または非鏡像異性体を多く含有する混合物を含み、すべてのこれらの混合物は本発明の範囲内に含まれる。アルキル基などの置換基に他の不斉炭素原子が存在してもよい。すべてのこれらの異性体およびこれらの混合物はいずれも本発明の範囲内に含まれる。

【0051】

特に説明しない限り、「エナンチオマー」または「光学異性体」という用語は、互いに鏡像の関係にある立体異性体である。

【0052】

特に説明しない限り、「シス－トランス異性体」または「幾何異性体」という用語は、二重結合または環構成炭素原子の単結合が自由に回転できないことによるものである。

【0053】

特に説明しない限り、「ジアステレオマー」という用語は、分子が二つまたは複数のキラル中心を有し、かつ分子同士は非鏡像の関係にある立体異性体である。

【0054】

特に説明しない限り、「（＋）」は右旋を、「（－）」は左旋を、「（±）」はラセミを表す。

【0055】

特に説明しない限り、楔形実線結合

【化47】



および楔形点線結合

【化48】



で一つの立体中心の絶対配置を、棒状実線結合

【化49】



および棒状点線結合

【化50】



10

20

30

40

50

で一つの立体中心の相対配置を、波線

【化 5 1】



で楔形実線結合

【化 5 2】



または楔形点線結合

【化 5 3】



を、あるいは波線

【化 5 4】



で棒状実線結合

【化 5 5】



および棒状点線結合

【化 5 6】



を表す。

【0056】

特に説明しない限り、「互変異性体」または「互変異性体形態」という用語は、異なる官能基の異性体が室温で動的平衡状態にあり、互いに迅速に変換できることを意味する。互変異性体が可能な場合（例えば、溶液の中に）に、互変異性体の化学平衡を達成できる。例えば、プロトン互変異性体（*proton tautomer*）（プロトトロピック互変異性体（*prototropic tautomer*）としても知られる）には、ケト-エノール異性化やイミン-エナミン異性化などのプロトン移動による相互変換が含まれる。原子価互変異性体（*valence tautomer*）には、一部の結合電子の再結合による相互変換が含まれる。ケト-エノール互変異性化の例としては、ペンタン-2, 4-ジオンと4-ヒドロキシペント-3-エン-2-オンとの2つの互変異性体間の相互変換がある。

【0057】

特に説明しない限り、「1つの異性体に富む」、「異性体に富む」、「1つの鏡像異性体に富む」または「鏡像異性体に富む」という用語は、1つの異性体または鏡像異性体の含有量が100%未満であり、且つその異性体または鏡像異性体の含有量は60%以上、または70%以上、または80%以上、または90%以上、または95%以上、または96%以上、または97%以上、または98%以上、または99%以上、または99.5%以上、または99.6%以上、または99.7%以上、または99.8%以上、または99.9%以上であることを意味する。

10

20

30

40

50

【0058】

特に説明しない限り、「異性体過剰率」または「鏡像異性体過剰率」という用語は、2つの異性体または2つの鏡像異性体の相対パーセンテージ間の差を指す。例えば、一方の異性体または鏡像異性体が90%の量で存在し、他方の異性体または鏡像異性体が10%の量で存在する場合、異性体または鏡像異性体過剰率（ee値）は80%である。

【0059】

光学活性を有する（R）と（S）異性体、およびDとL異性体は、キラル合成、キラル試薬または他の従来技術によって調製される。本発明のある化合物の1種類のエナンチオマーを得たい場合、純粋な所望のエナンチオマーは、不斉合成、または得られたジアステレオマー混合物の分離および補助基の開裂を含む、キラル補助剤による誘導作用によって得ることができる。或いは、分子が塩基性官能基（アミノ基など）または酸性官能基（カルボキシル基など）を含む場合、化合物は適宜な光学活性を有する酸または塩基と反応して、ジアステレオマー異性体の塩を形成し、その後、当技術分野における一般的な方法でジアステレオマーの分離を行い、純粋なエナンチオマーを回収する。さらに、エナンチオマーおよびジアステレオ異性体は、一般的に、キラル固定相を使用した、任意に化学誘導法（例えば、アミンからカルバメートを生成する）と組み合わせたクロマトグラフィーによって単離される。

10

【0060】

本発明の化合物は、該化合物を構成する1つ以上の原子で非自然な割合の原子同位体を含んでもよい。本発明の化合物は、この化合物を構成する1つ以上の原子に非天然な割合で同位体原子を含有していてもよい。例えば、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）またはC-14（ ^{14}C ）のような放射性同位体で標識された化合物が用いられる。別の例として、水素を重水素に置き換えて重水素化薬物を形成することができる。重水素と炭素との結合は、通常の水素と炭素との結合よりも強い。重水素化されていない薬物と比較して、重水素化された薬物は、毒性副作用の低減、薬物の安定性の向上、有効性の向上、および薬物の生物学的半減期の延長などの利点を有する。本発明の化合物のすべての同位体組成の変化は、放射能を有するかどうかにかかわらず、本開示の範囲内に含まれる。

20

【0061】

「任意の」または「任意に」という用語は、後続の事項または条件が発生する可能性があるが必ず発生ではないことを意味し、上記の事項または条件が発生する場合および上記の事項または条件が発生しない場合を含む。

30

【0062】

薬学的または薬理学的に活性な薬剤に関する「有効量」または「治療有効量」という用語は、非毒性であるが所望の効果を達成できる薬剤または薬剤の十分な量を指す。本発明の経口剤形について、組成物における1つの活性物質の「有効量」は、該組成物における別の活性物質と組み合わせて使用される場合に所望の効果を達成するための必要な量を指す。有効量の決定は、年齢や受容体の一般的な状態、および特定の活性物質に応じて、人によって異なるが、症例における適切な有効量は、通常の実験に基づいて当業者によって決定される。

40

【0063】

「置換された」という用語は、特定の原子上の1個以上の水素原子が置換基によって置換されることを指し、また、特定の原子の原子価が正常であり、且つ置換された化合物は安定している限り、重水素および水素の変種を含んでも良い。置換基がオキソ基（即ち、 $=\text{O}$ ）である場合、2個の水素原子が置換されていることを意味する。芳香環上の位置は、オキソ基で置換することはできない。「置換されていてもよい」とは、原子が置換基で置換されても置換されていなくてもよいことを意味し、特に断りのない限り、置換基の種類および数は、化学的に実現可能である限り任意でもよい。

【0064】

いずれの変数（例えば、R）でも化合物の組成や構造中に一回以上現れる場合、それぞ

50

れの場合での定義は独立している。したがって、例えば、ある基が 0 ～ 2 個の R で置換されている場合、上記の基は多くても 2 個の R で置換されていてもよく、且つそれぞれの場合における R は独立した選択肢を有する。さらに、置換基および／またはその変種の組み合わせは、安定な化合物を生じる場合に限り許容される。

【0065】

－(CRR)₀－のような、連結基の数が 0 である場合、その連結基は単結合であることを意味する。

【0066】

1 個の変数が単結合である場合、該単結合によって結合された 2 つの基が直接結合していることを意味する。例えば、A－L－Z における L が単結合を表す場合、該構造は実質に A－Z である。

10

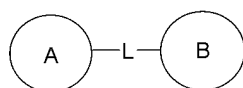
【0067】

置換基が空いている場合は、該置換基が存在しないことを意味し、例えば、A－X における X が空いている場合、該構造は実質に A である。挙げられた置換基においてどの原子を介して置換される基に結合しているかを明記しない場合、このような置換基は、いずれの原子によって結合しても良く、例えば、置換基としてのピリジル基は、ピリジン環のいずれかの炭素原子を介して置換される基に結合してもよい。

【0068】

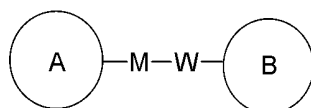
挙げられた連結基の連結方向を明記しない場合、その連結方向は任意である。例えば、

20



における連結基 L が－M－W－である場合、－M－W－は、左から右への読み取り順序と同じ方向で環 A と環 B を連結して

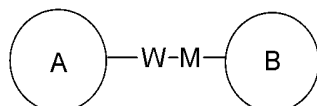
【化 5 8】



30

となってもよく、左から右への読み取り順序と逆方向で環 A と環 B を連結して

【化 5 9】



となってもよい。前記した連結基、置換基および／またはその変種の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物を生じる場合に限り許容される。

【0069】

40

特に説明しない限り、ある基が一つ以上の結合可能な部位を有する場合、該基の任意の一つ以上の部位は、化学結合によって他の基に結合することができる。該化学結合の結合方式が非局在であり、且つ結合可能な部位に H 原子が存在する場合、化学結合を結合すると、該部位の H 原子の個数は、結合された化学結合の個数に応じて相応の価数の基に減少する。前記部位が他の基と結合する化学結合は、直線実線結合

【化 6 0】

(／)、

直線破線結合

50

【化 6 1】

()、

又は波線

【化 6 2】

()

で表すことができる。例えば、 $-OCH_3$ の直線実線結合は、該基の酸素原子を介して他の基に結合されていることを意味する。

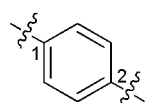
10

【化 6 3】



中の直線の破線結合は、該基内の窒素原子の両端が他の基に結合されていることを意味する。

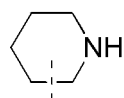
【化 6 4】



20

中の波線は、当該フェニル基の部位 1 と 2 の炭素原子を介して他の基に結合されていることを意味する。

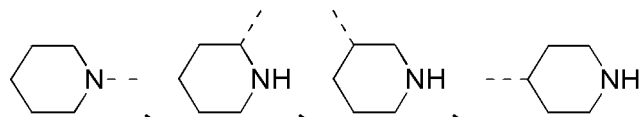
【化 6 5】



は、当該ピペリジニル基の任意の結合可能な部位が 1 つの化学結合によって他の基に結合できることを意味し、少なくとも

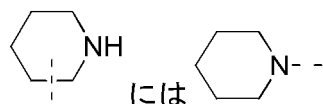
30

【化 6 6】



の四つの結合形態を含み、すなわち、H 原子が $-N-$ に描かれていても、

【化 6 7】



40

の結合形態の基が含まれ、1 つの化学結合が接続されると、その部位の H は 1 つ減少して対応する一価ピペリジン基になる。

【0070】

特に説明しない限り、本発明における「B」は、ホウ素を表す。

【0071】

特に説明しない限り、「 C_{1-3} のアルキル基」は、1 ～ 3 個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素基を指す。前記 C_{1-3} のアルキル基には、 C_{1-2} 及び C_{2-3}

50

のアルキル基が含まれ、それは、一価（例えばメチル）、二価（例えばメチレン）、又は多価（例えばメチレン）であり得る。 C_{1-3} のアルキル基の例には、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（ n -プロピル及びイソプロピルを含む）等が含まれるが、これらに限定されない。特に説明しない限り、「 C_{2-8} のアルケニル基」は、炭素-炭素二重結合を少なくとも1個含む炭素原子2～8の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を表し、炭素-炭素二重結合はこの基の任意の位置に位置してもよい。前記 C_{2-8} のアルケニル基は C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_4 、 C_3 及び C_2 のアルケニル基などを含み、一価、二価又は多価であってもよい。 C_{2-8} のアルケニル基の例には、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ブチルジエニル基、ペンチルジエニル基、ヘキセニル基などが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0072】

特に説明しない限り、「 C_{1-6} のアルキル基」という用語は、1～6個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素基を指す。前記 C_{1-6} のアルキル基には、 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_6 及び C_5 アルキルが含まれ、それは、一価（例えば、メチル基）、二価（例えば、メチレン基）、又は多価（例えば、メチン基）であり得る。 C_{1-6} のアルキル基の例には、メチル基（Me）、エチル基（Et）、プロピル基（ n -プロピル基及びイソプロピル基を含む）、ブチル基（ n -ブチル基、イソブチル基、 s -ブチル基、 t -ブチル基を含む）、ペンチル基（ n -ペンチル基、イソペンチル基及びネオペンチル基を含む）、ヘキシル基等が含まれるが、これらに限定されない。

20

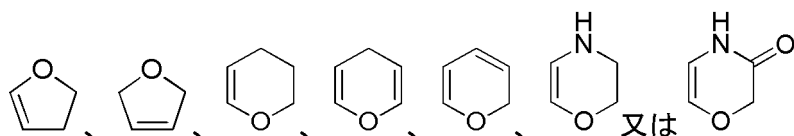
【0073】

特に説明しない限り、「 C_{1-3} のアルコキシ基」という用語は、一つの酸素原子を介して分子の残りの部分に結合した1～3個の炭素原子を含むアルキル基を指す。前記 C_{1-3} のアルコキシ基は C_{1-2} 、 C_{2-3} 、 C_3 及び C_2 のアルコキシ基等を含む。 C_{1-3} のアルコキシ基の例には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基（ n -プロポキシ基及びイソプロポキシ基を含む）等が含まれるが、これらに限定されない。

【0074】

特に説明しない限り、「5～6員の酸素含有非アリール系複素環」という用語は、1つのOに加えてO、N及びSから選ばれるヘテロ原子のうち、同じ又は異なる0～3つのヘテロ原子を含む、5～6つの原子からなる単環の非アリール系複素環を指し、その中、Nは、四級化されてもよく、C及びSヘテロ原子は、酸化されてもよく（すなわち、 $C(=O)$ 及び $S(=O)_p$ であり、 p は1又は2である）、一部の不飽和の環状基及び一部の架橋構造を有する基を含み、非アリール系複素環は、アリール基又はヘテロアリール基と縮合環を形成することができる。前記5～6員の酸素含有非アリール系複素環は、5員及び6員の酸素含有非アリール系複素環等を含む。5～6員の酸素含有非アリール系複素環は、5～6員の複素環アルケニル基を含む。5～6員複素環アルケニル基の例としては、

30



40

が挙げられるが、これらに限られない。

【0075】

特に説明しない限り、 C_{n-n+m} 又は C_n-C_{n+m} は、炭素数 $n \sim n+m$ のいずれかの場合を含み、例えば、 C_{1-12} は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、及び C_{12} を含み、 $n \sim n+m$ のいずれかの範囲をも含み、例えば、 C_{1-12} は、 C_{1-3} 、 C_{1-6} 、 C_{1-9} 、 C_{3-6} 、 C_{3-9} 、 C_{3-12} 、 C_6-9 、 C_6-12 、及び C_9-12 等を含む。同様に、 n 員～ $n+m$ 員は、環上の原子数が $n \sim n+m$ 個であることを表し、例えば、3～12員環は、3員環、4員環、5員環、6

50

員環、7員環、8員環、9員環、10員環、11員環、及び12員環を含み、 $n \sim n+m$ のいずれかの範囲をも含み、例えば、3～12員環は、3～6員環、3～9員環、5～6員環、5～7員環、6～7員環、6～8員環、及び6～10員環等を含む。

【0076】

「脱離基」という用語は、別の官能基又は原子で置換反応（例えば求核置換反応）を通じて置換された官能基又は原子を指す。例えば、代表的な脱離基は、トリフルオロメタンスルホン酸エステル；塩素、臭素、ヨウ素；メタンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル、*p*-ブロモベンゼンスルホン酸エステル、*p*-トルエンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル；アセチルオキシ、トリフルオロアセチルオキシ等のアシルオキシを含む。

10

【0077】

「保護基」という用語は、「アミノ保護基」、「ヒドロキシ保護基」又は「メルカプト保護基」を含むが、これらに限定されない。「アミノ保護基」という用語は、アミノ基の窒素の位置における副反応の防止に適する保護基を指す。代表的なアミノ保護基は、ホルミル；アルカノイル（例えば、アセチル、トリクロロアセチル又はトリフルオロアセチル）のようなアシル；*t*-ブトキシカルボニル（Boc）のようなアルコキシカルボニル；ベンジルオキシカルボニル（Cbz）及び9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）のようなアリールメトキシカルボニル；ベンジル（Bn）、トリフェニルメチル（Tr）、1、1-ビス（4'-メトキシフェニル）メチルのようなアリールメチル；トリメチルシリル（TMS）及び*t*-ブチルジメチルシリル（TBS）のようなシリル等を含むが、これらに限定されない。「ヒドロキシ保護基」という用語は、ヒドロキシ基の副反応の防止に適する保護基を指す。代表的なヒドロキシ保護基は、メチル、エチル及び*t*-ブチルのようなアルキル；アルカノイル（例えばアセチル）のようなアシル；ベンジル（Bn）、*p*-メトキシベンジル（PMB）、9-フルオレニルメチル（Fm）及びジフェニルメチル（DPM）のようなアリールメチル；トリメチルシリル（TMS）及び*t*-ブチルジメチルシリル（TBS）のようなシリル等を含むが、これらに限定されない。

20

【0078】

本発明の化合物は当業者に熟知の様々な合成方法によって製造することができ、以下に挙げられた具体的な実施形態、それと他の化学合成方法と合わせた実施形態及び当業者に熟知の同等の代替方法を含み、好適な実施形態は本発明の実施例を含むが、これらに限定

30

【0079】

本発明の化合物は当業者に熟知の通常の方法によって構造を確認することができ、本発明が化合物の絶対配置に関わる場合、当該絶対配置は本分野の通常の手術手段によって確認することができる。たとえば、単結晶X線回折法（SXRD）では、育った単結晶をBruker D8 venture回折装置によって回折強度のデータを収集し、光源をCuK α 輻射とし、走査モード： ϕ/ω 走査で、関連データを収集した後、さらに直接法（Shelxs97）によって結晶構造を解析することで、絶対配置を確認することができる。

【0080】

本発明において下記略語が使用される。aqは、水を表す。eqは、当量を表す。DCMは、ジクロロメタンを表す。DMFは、N,N-ジメチルホルムアミドを表す。DIPEAは、ジイソプロピルエチルアミンを表す。EAは、酢酸エチルを表す。EtOAcは、酢酸エチルを表す。THFは、テトラヒドロフランを表す。MeCNは、アセトニトリルを表す。NCSは、N-クロロスクシンイミドを表す。NBSは、N-ブロモスクシンイミドを表す。PEは、石油エーテルを表す。TFAは、トリフルオロ酢酸を表す。TFAAは、無水トリフルオロ酢酸を表す。TEAは、トリエチルアミンを表す。HPLCは、高速液体クロマトグラフィーを表す。Boc₂Oは、ジ-*t*-ブチルジカーボネートを表す。DMAPは、4-ジメチルアミノピリジンを表す。LDAは、ジイソプロピルアミノリチウムを表す。DIADは、アゾジカルボン酸ジイソプロピルを表す。SEM-CL

40

50

は、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを表す。 CD_3OD は、重水素化メタノールを表す。 CDCl_3 は、重水素化クロロホルムを表す。 D_2O は、重水素化水を表す。 CFU は、コロニー形成単位を表す。 $i.v$ は、静脈内注射投与を表す。 $i.p$ は、腹腔内注射投与を表す。 PPH_3 は、トリフェニルホスフィンを表す。 $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 CH_2Cl_2 は、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体を表す。 $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_2\text{Cl}_2$ は、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムを表す。 LiHMDS は、ヘキサメチルジシラザンリチウムを表す。 LiAlH_4 は、テトラヒドロアルミニウム酸リチウムを表す。

【実施例】

10

【0081】

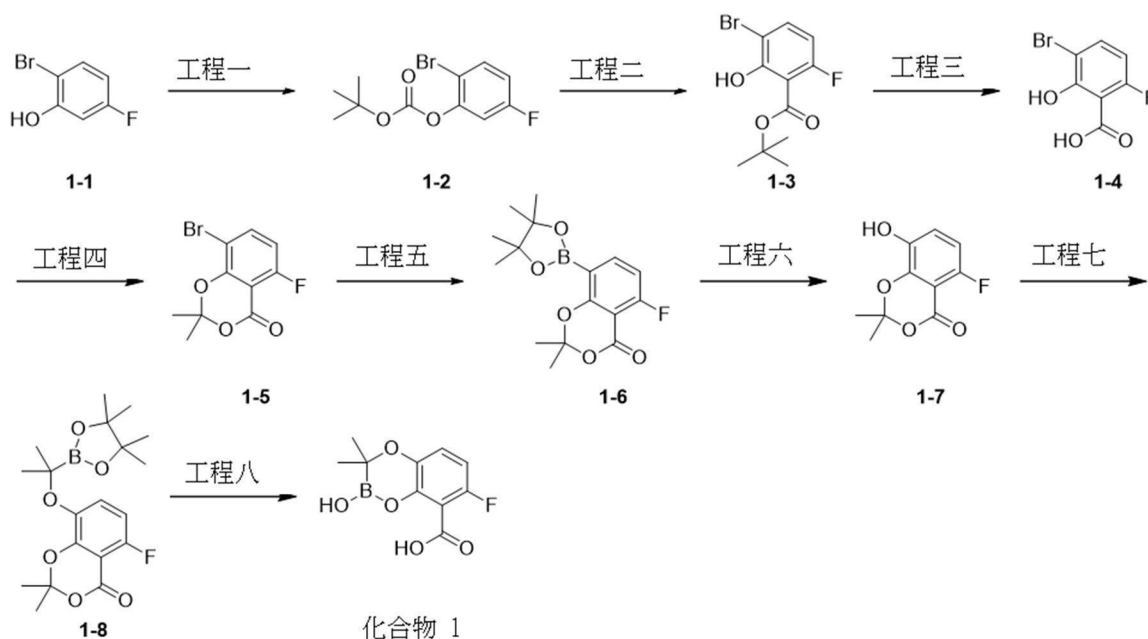
以下、実施例により本発明を詳しく説明するが、これは本発明に対して何ら化の限定を加えることを意味しない。本発明の化合物は当業者に熟知の様々な合成方法によって製造ができ、以下挙げられた具体的な実施形態、他の化学合成方法と合わせた実施形態および当業者に熟知の同等の代替方法を含み、好適な実施形態は本発明の実施例を含むが、これらに限定されない。当業者にとって、本発明の趣旨及び範囲を逸脱しない限り、明らかに、本発明の具体的な実施形態に対して様々な変更及び改進を行うことができる。

【0082】

実施例 1

【化69】

20



30

【0083】

工程一：化合物 1-2 の製造

40

化合物 1-1 (100 g、523.57 mmol、1 eq) の DCM (1000 mL) 溶液に、DMAP (3.20 g、26.18 mmol、0.05 eq) 及び Boc_2O (137.12 g、628.28 mmol、144.34 mL、1.2 eq) を添加した。混合溶液を 25℃ で 1 時間攪拌した。混合溶液を 100 mL の希 HCl 水溶液 (0.5 mol/L) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 1-2 を得た。

【0084】

工程二：化合物 1-3 の製造

-70℃ で、化合物 1-2 の THF (1500 mL) 溶液に、LDA (2 M、329.7 mL、1.2 eq) を滴下し、2 時間攪拌した。この混合溶液を HCl 水溶液 (2 mol/L、200 mL) で中和し、有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 1-3 を得た。

50

l / L、500 mL) で洗浄し、EtOAc (100 mL × 1) で抽出した。有機相を食塩水 (300 mL × 1) で洗浄した後、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、その後、ろ過して、ろ液を減圧下で濃縮した後、粗生成物を得た。この粗生成物を石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1 (100 mL) で洗浄し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて製品 1-3 を得た。

【0085】

工程三：化合物 1-4 の製造

化合物 1-3 (31 g、106.49 mmol、1 eq) の DCM (50 mL) 溶液に、TFA (79.57 g、697.81 mmol、51.67 mL、6.55 eq) を滴下した。その後、混合溶液を 20℃ で 12 時間攪拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物を DCM (50 mL) で洗浄し、減圧下でろ過してろ過ケーキを乾燥させ、化合物 1-4 を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.74 (dd, J = 5.5, 9.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.9, 10.5 Hz, 1H)。

10

【0086】

工程四：化合物 1-5 の製造

化合物 1-4 (25 g、106.38 mmol、1 eq) を DMF (1.5 mL) とアセトン (63.20 g、1.09 mol、80 mL、10.23 eq) との混合溶液に溶解させた。0℃ で、混合溶液に、TFAA (151.00 g、718.94 mmol、100 mL、6.76 eq) 及び TFA (10 mL) を滴下した。混合溶液を 100℃ に昇温して 12 時間攪拌した。混合溶液を飽和 Na₂CO₃ (500 mL) に入れて 10 分間攪拌した。さらに、酢酸エチル (150 mL × 2) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (15 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製 (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 20 / 1) した後の粗生成物を PE (40 mL) で洗浄し、ろ過して減圧下でろ過ケーキを乾燥させ、化合物 1-5 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.72-7.63 (m, 1H), 6.78-6.65 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 6H)。

20

【0087】

工程五：化合物 1-6 の製造

窒素ガスの保護により、化合物 1-5 (8.8 g、31.99 mmol、1 eq) と、ビス (ピナコラト) ジボロン (12.19 g、47.99 mmol、1.5 eq) と、1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリド-ジクロロメタン錯体 (5.23 g、6.40 mmol、0.2 eq) と、酢酸カリウム (9.42 g、95.98 mmol、3 eq) とを、ジオキサン (100 mL) 中に溶解させ、N₂ で 3 回置換し、その後、混合溶液を 65℃ で 5 時間攪拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製 (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 10 / 1)、化合物 1-6 を得た。

30

【0088】

工程六：化合物 1-7 の製造

化合物 1-6 (4.24 g、13.16 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (40 mL) と水 (20 mL) との混合溶媒中に溶解させ、0℃ で過ホウ酸ナトリウム四水和物 (5.06 g、32.91 mmol、2.5 eq) を添加し、その後、混合物を窒素ガスの保護により 25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物に 20 mL の水を添加し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出し、食塩水 (40 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。粗生成物を石油エーテル (10 mL) で洗浄して精製し、ろ過して、ろ過ケーキを真空下で乾燥させ、化合物 1-7 を得た。

40

【0089】

工程七：化合物 1-8 の製造

化合物 1-7 (457 mg、1.84 mmol、1 eq) と、化合物 2- (2-ブロモ

50

プロパン-2-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (389.49 mg、1.84 mmol、1 eq) とを、DMF (5 mL) 中に溶解させ、25℃でこの混合物に炭酸カリウム (279.08 mg、2.02 mmol、1.1 eq) を添加し、その後、この混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物に15 mLの水を添加し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出し、食塩水 (20 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル=0/1~1/1)、化合物1-8を得た。LCMS (ESI) m/z: 381.2 (M+1)。

【0090】

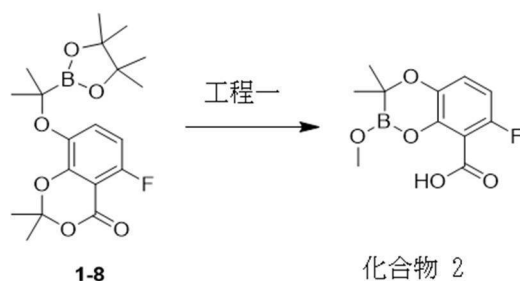
工程八：化合物1の製造

化合物1-8 (37 mg、97.31 μmol、1 eq) をイソプロパノール (1 mL) 中に溶解させ、0℃でNaOH (3 M、64.88 μL、2 eq) を添加した。その後、混合物を25℃で2時間攪拌した。反応液をろ過して、分取HPLCにより精製し (クロマトグラフカラム: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm、移動相: 10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%~10%、8 min)、化合物1を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.75 (dd, J = 5.4, 8.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.9, 10.5 Hz, 1H), 1.14 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 223.1 (M-18+1)。

【0091】

実施例2

【化70】



【0092】

工程一：化合物2の製造

化合物1-8 (100 mg、263.01 μmol、1 eq) をMeOH (2 mL) 中に溶解させ、0℃でこの混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (3 mol/L、175.34 μL、2 eq) を添加し、その後、25℃で2時間攪拌した。この反応混合物を分取高速液体クロマトグラフィー (クロマトグラフカラム: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm、移動相: 10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%~31%、9 min) により分離精製して化合物2を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.66 (dd, J = 5.8, 8.9 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.13 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 255.1 (M+1)。

【0093】

実施例3

10

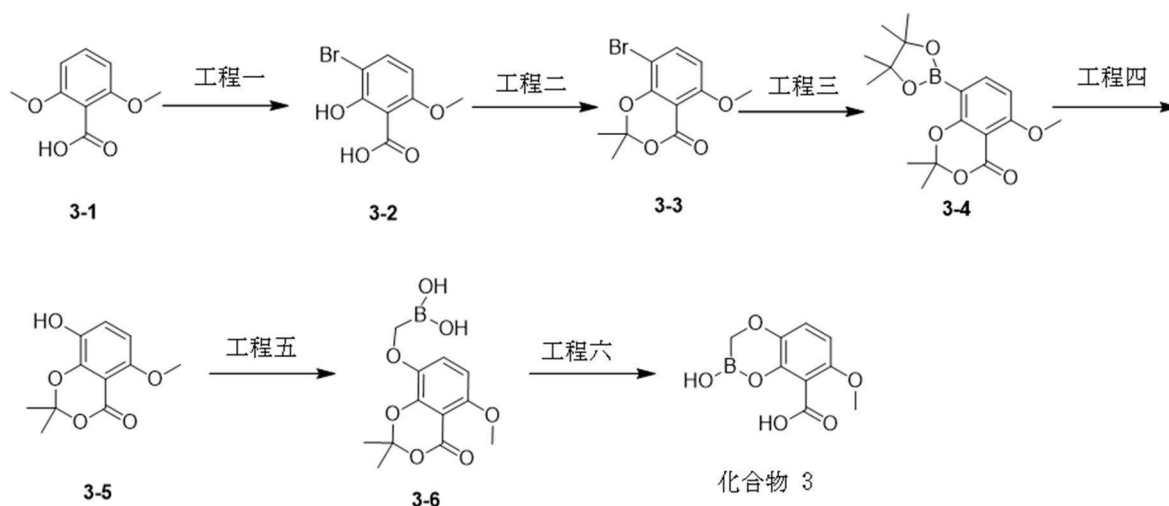
20

30

40

50

【化 7 1】



10

【0094】

工程一：化合物 3-2 の製造

化合物 3-1 (5 g、27.45 mmol、1 eq) をクロロホルム (100 mL) 中に溶解させ、0℃でこの混合物に液体臭素 (4.39 g、27.45 mmol、1.41 mL、1 eq) を添加し、その後、この混合物を 25℃で 30 時間攪拌した。この混合物をそのまま真空下で濃縮し、残存物を (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1、40 mL) で洗浄して精製し、化合物 3-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 12.87 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)。

20

【0095】

工程二：化合物 3-3 の製造

化合物 3-2 (5.44 g、22.02 mmol、1 eq) を、DMF (0.2 mL) 及びアセトン (13.43 g、231.24 mmol、17 mL、10.50 eq) 中に溶解させ、0℃でこの混合物に無水トリフルオロ酢酸 (31.71 g、150.98 mmol、21 mL、6.86 eq) 及びトリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、その後、100℃で 12 時間攪拌した。この反応液を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) に入れて 10 分間攪拌し、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出し、食塩水 (15 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 0/1 ~ 3/1)、化合物 3-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.68 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 286.9 (M+1)。

30

【0096】

工程三：化合物 3-4 の製造

化合物 3-3 (1.52 g、5.29 mmol、1 eq) とビス (ピナコラト) ジボロン (3.36 g、13.24 mmol、2.5 eq) とを混合し、ジオキサン (15 mL) 中に溶解させ、この混合物に酢酸カリウム (1.56 g、15.88 mmol、3 eq) 及び 1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリド-ジクロロメタン錯体を添加し、その後、混合物を窒素ガスの保護により 65℃で 5 時間攪拌した。この混合液に酢酸エチル (20 mL) を添加し、ろ過して真空下で濃縮した。濃縮液に水 50 mL を添加し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出し、有機相を食塩水 (50 mL × 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 0/1 ~ 5/1)、化合物 3-4 を得た。LCMS (ESI) m/z: 3

40

50

35.1 (M+1)。

【0097】

工程四：化合物3-5の製造

化合物3-4 (1.45 g、4.34 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (20 mL) と水 (10 mL) の混合溶液中に溶解させ、0℃でこの混合物に過ホウ酸ナトリウム四水和物 (1.67 g、10.85 mmol、2.09 mL、2.5 eq) を添加した。この混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物に20 mLの水を添加し、酢酸エチル (20 mL×2) で抽出し、有機相を食塩水 (40 mL×1) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル／酢酸エチル=20／1～0／1)、化合物3-5を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.68 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 225.0 (M+1)。

10

【0098】

工程五：化合物3-6の製造

2-ヨードメチル-ポロン酸ピナコールエステル (1.00 g、3.75 mmol、3 eq) 及び化合物3-5 (280 mg、1.25 mmol、1 eq) を、アセトニトリル (5 mL) 中に溶解させ、25℃でこの混合物にK₂CO₃ (258.90 mg、1.87 mmol、1.5 eq) を添加した。その後、この混合物を窒素ガスの保護により65℃で4時間攪拌した。混合物に10 mLの水を添加し、酢酸エチル (10 mL×3) で抽出し、有機相を食塩水 (20 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮し、化合物3-6を得た。LCMS (ESI) m/z: 283.1 (M+1)。

20

【0099】

工程六：化合物3の製造

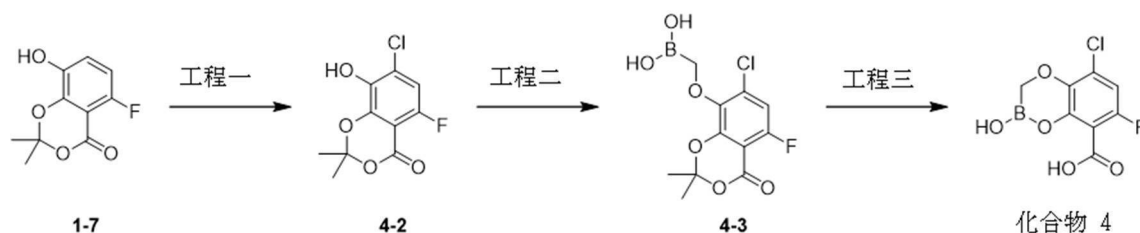
化合物3-6 (355 mg、1.26 mmol、1 eq) をイソプロパノール (2 mL) 中に溶解させ、0℃で水酸化ナトリウム水溶液 (1 M、3.78 mL、3 eq) を添加し、その後、この混合物を25℃で2時間攪拌した。ろ過した後、ろ液を分取HPLCにより分離し (クロマトグラフカラム: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm、移動相: 10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%～6%、5 min)、化合物3を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ=6.50 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.39 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 207.0 (M-18+1)。

30

【0100】

実施例4

【化72】



40

【0101】

工程一：化合物4-2の製造

化合物1-7 (1 g、4.71 mmol、1 eq) を酢酸 (15 mL) 中に溶解させ、NCS (755.21 mg、5.66 mmol、1.2 eq) を添加し、その後、反応液を窒素ガスの保護により105℃で12時間攪拌した。混合物に20 mLの水を添加し、

50

酢酸エチル（20 mL × 1）で抽出し、合併した有機相を食塩水（10 mL × 1）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮し、残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し（石油エーテル／酢酸エチル＝10／0～8／1）、化合物4-2を得た。 ^1H NMR（400 MHz， CD_3OD ） δ ＝7.06－6.97（m，1H），1.79（s，6H）。

【0102】

工程二：化合物4-3の製造

化合物4-2（250 mg、1.01 mmol、1 eq）をアセトニトリル（5 mL）中に溶解させ、2-ヨードメチル-ボロン酸ピナコールエステル（543.14 mg、2.03 mmol、2 eq）と、炭酸カリウム（210.16 mg、1.52 mmol、1.5 eq）とを添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により60℃で3時間撹拌した。混合物に水（20 mL）を添加して酢酸エチル（20 mL × 1）で抽出し、合併した有機相を食塩水（20 mL × 1）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮した。分取高速液体クロマトグラフィーにより分離し（クロマトグラフカラム：Phenomenex luna C18 150 × 40 mm × 15 μm 、移動相：0.1% TFAを含有する純水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が25%～55%、10 min）、化合物4-3を得た。

【0103】

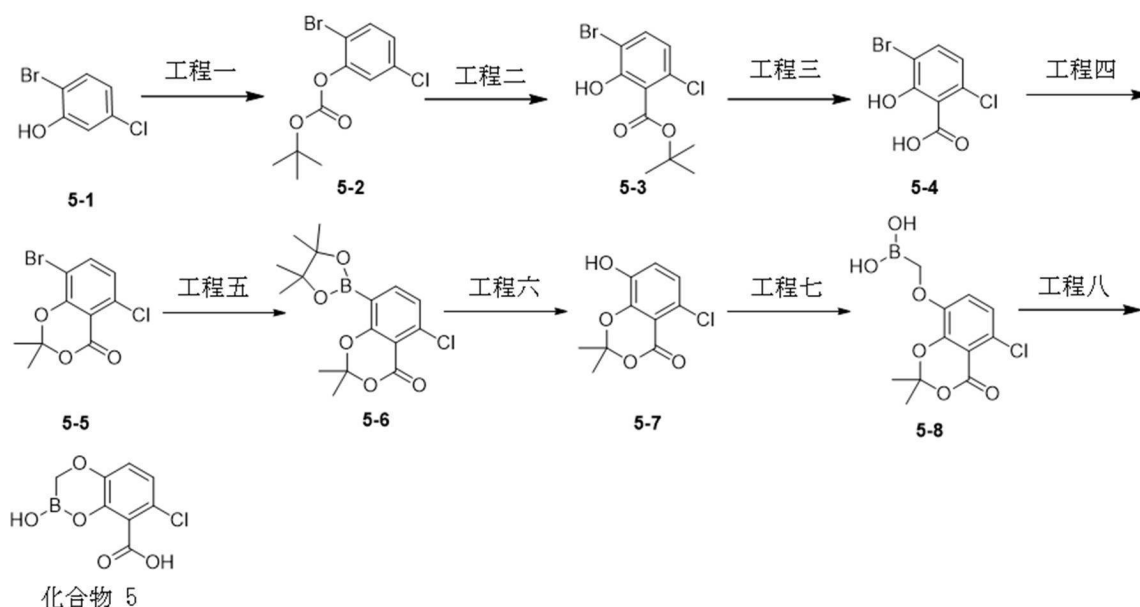
工程三：化合物4の製造

化合物4-3（200 mg、656.89 μmol 、1 eq）をイソプロパノール（2 mL）中に溶解させ、窒素ガスの保護により、0℃で NaOH 水溶液（1 mol/L、1.31 mL、2 eq）を徐々に添加し、その後、反応液を窒素ガスの保護により25℃に昇温して1時間撹拌した。分取HPLCにより精製し（カラム：Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm 、移動相：10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%～6%、4 min）、化合物4を得た。 ^1H NMR（400 MHz， CD_3OD ） δ ＝6.39（d， J ＝8.8 Hz，1H），3.46（s，2H）；LCMS（ESI） m/z ：246.9（ $M+1$ ）。

【0104】

実施例5

【化73】



【0105】

工程一：化合物5-2の製造

化合物 5-1 (3.7 g、17.84 mmol、1 eq) を DCM (40 mL) 中に溶解させ、それぞれ Boc₂O (4.67 g、21.40 mmol、4.92 mL、1.2 eq) と、DMAP (108.95 mg、891.77 μmol、0.05 eq) とを添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物に 20 mL の水を添加し、0.5 mol/L の塩酸水溶液で pH = 3 ~ 4 となるまで調節し、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出し、合併した有機相を食塩水 (100 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して、ろ液を減圧下で濃縮し、化合物 5-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H)。

10

【0106】

工程二：化合物 5-3 の製造

化合物 5-2 (5.4 g、17.56 mmol、1 eq) を THF (60 mL) 中に溶解させ、徐々に窒素ガスの保護により、-78℃ で LDA (2M、10.53 mL、1.2 eq) を添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により -78℃ で 2 時間攪拌し、混合物に NH₄Cl (50 mL) を添加して反応をクエンチし、酢酸エチル (40 mL × 3) で抽出し、食塩水 (100 mL × 2) で洗浄し、合併した有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮し、残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 20/1)、化合物 5-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.61 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H)。

20

【0107】

工程三：化合物 5-4 の製造

化合物 5-3 (1 g、3.25 mmol、1 eq) を DCM (4 mL) 中に溶解させ、窒素ガスの保護により、0℃ でトリフルオロ酢酸 (6.16 g、54.02 mmol、4 mL、16.62 eq) を徐々に添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により 25℃ に昇温して 12 時間攪拌し、真空下で濃縮し、さらに、ジクロロメタン (5 mL) で室温下で攪拌し、ろ過して、ジクロロメタンでろ過ケーキを洗浄し、ろ過ケーキを収集して、化合物 5-4 を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H)。

30

【0108】

工程四：化合物 5-5 の製造

化合物 5-4 (3.3 g、13.12 mmol、1 eq) を TFA (20 mL) 中に溶解させ、アセトン (2.29 g、39.37 mmol、2.89 mL、3 eq) を添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により 0℃ で TFAA (8.27 g、39.37 mmol、5.48 mL、3 eq) 及び DMF (191.85 mg、2.62 mmol、201.94 μL、0.2 eq) に添加して、105℃ に昇温し、32 時間攪拌した。真空下で濃縮し、飽和 NaHCO₃ (20 mL) を添加して酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、食塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮し、残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 0/1)、化合物 5-5 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.71 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 292.8 (M+1)。

40

【0109】

工程五：化合物 5-6 の製造

化合物 5-5 (1.4 g、4.80 mmol、1 eq) と、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.83 g、7.20 mmol、1.5 eq) と、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリド-ジクロロメタン錯体 (784.3

50

5 mg、960.47 μmol 、0.2 eq) と、酢酸カリウム (1.41 g、14.41 mmol、3 eq) とを、無水ジオキサン (20 mL) 中に溶解させた。窒素ガスで3回置換し、65℃に昇温して5時間攪拌し、真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル=10/0~0/1)、化合物5-6を得た。LCMS (ESI) m/z : 339 ($M+1$)。

【0110】

工程六：化合物5-7の製造

化合物5-6 (2.9 g、8.56 mmol、1 eq) をTHF (18 mL) 及びH₂O (9 mL) 中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (2.64 g、17.13 mmol、3.29 mL、2 eq) を添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により25℃で2時間攪拌した。混合物にH₂O (10 mL) を添加し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出し、有機相を食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5/1)、化合物5-7を得た。LCMS (ESI) m/z : 229 ($M+1$)。

10

【0111】

工程七：化合物5-8の製造

化合物5-7 (840 mg、3.67 mmol、1 eq) をアセトニトリル (10 mL) 中に溶解させ、2-ヨードメチル-ポロン酸ピナコールエステル (1.97 g、7.35 mmol、2 eq) と、K₂CO₃ (761.69 mg、5.51 mmol、1.5 eq) とを添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により60℃で3時間攪拌した。混合物に水 (10 mL) を添加し、酢酸エチル (10 mL×3) で抽出し、食塩水 (30 mL×2) で有機相を洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル=10/1~0/1)、化合物5-8を得た。LCMS (ESI) m/z : 287 ($M+1$)。

20

【0112】

工程八：化合物5の製造

化合物5-8 (200 mg、698.15 μmol 、1 eq) をイソプロパノール (1 mL) 中に溶解させ、窒素ガスの保護により、0℃でNaOH水溶液 (1 mol/L、1.40 mL、2 eq) を徐々に添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により0~25℃で1時間攪拌した。分取HPLCにより精製し (カラム: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm 、移動相: 10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%~6%、4 min)、化合物5を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.48 (s, 2H), 3.41 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 229 ($M+1$); 211 ($M-18+1$)。

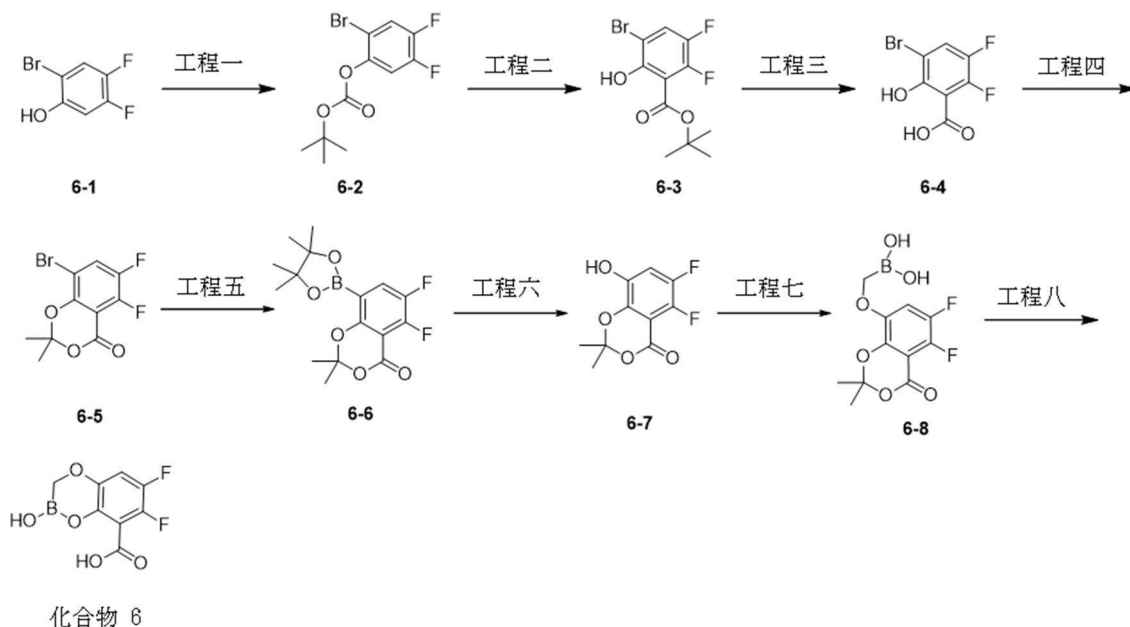
30

【0113】

実施例6

40

【化 7 4】



10

【0114】

20

工程一：化合物 6-2 の製造

化合物 6-1 (10 g、47.85 mmol、1 eq) を DCM (100 mL) 中に溶解させ、それぞれ Boc_2O (12.53 g、57.42 mmol、13.19 mL、1.2 eq) と、DMAP (292.28 mg、2.39 mmol、0.05 eq) とを添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物に 50 mL の水を添加し、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出し、合併した有機相を食塩水 (100 mL × 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮し、化合物 6-2 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 (dd, J = 8.0, 9.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.3, 10.1 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)。

30

【0115】

工程二：化合物 6-3 の製造

化合物 6-2 (8.1 g、26.20 mmol、1 eq) を THF (90 mL) 中に溶解させ、徐々に窒素ガスの保護により、-78℃ で LDA (2 M、19.65 mL、1.5 eq) を添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により -78℃ で 2 時間攪拌し、混合物に飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL) を添加し、酢酸エチル (40 mL × 3) で抽出し、合併した有機相を食塩水 (100 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮し、残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 20/1)、化合物 6-3 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 11.77 (s, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 1H), 1.56 (s, 9H)。

40

【0116】

工程三：化合物 6-4 の製造

化合物 6-3 (5.1 g、16.50 mmol、1 eq) を DCM (15 mL) 中に溶解させ、徐々に窒素ガスの保護により、0℃ でトリフルオロ酢酸 (23.10 g、202.59 mmol、15.00 mL、12.28 eq) を添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により 25℃ に昇温して 2 時間攪拌し、混合物を真空下で濃縮し、さらに、ジクロロメタン (25 mL) で室温下で洗浄し、ろ過して、ろ過ケーキを収集して、化合物 6-4 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.77 (dd, J = 8.1, 9.9 Hz, 1H)。

50

【0117】

工程四：化合物6-5の製造

化合物6-4 (2.5 g、9.88 mmol、1 eq) をTFA (30 mL) 中に溶解させ、アセトン (1.72 g、29.64 mmol、2.18 mL、3 eq) を添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により0℃でTFA (6.23 g、29.64 mmol、4.12 mL、3 eq) 及びDMF (144.46 mg、1.98 mmol、152.06 µL、0.2 eq) に添加し、105℃に昇温し、32時間攪拌した。真空下で濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液 (50 mL) を添加して酢酸エチル (20 mL×3) で抽出し、有機相を食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮し、残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル／酢酸エチル=20／1～0／1)、化合物6-5を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.60 (dd, J=7.7, 9.3 Hz, 1H), 1.71 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 294 (M+1)。

10

【0118】

工程五：化合物6-6の製造

化合物6-5 (900 mg、3.07 mmol、1 eq) と、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.17 g、4.61 mmol、1.5 eq) と、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリド-ジクロロメタン錯体 (501.58 mg、614.21 µmol、0.2 eq) と、酢酸カリウム (904.19 mg、9.21 mmol、3 eq) とを、無水ジオキサン (10 mL) 中に溶解させた。窒素ガスで3回置換し、65℃に昇温して5時間攪拌し、真空下で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル／酢酸エチル=10／0～0／1)、化合物6-6を得た。LCMS (ESI) m/z: 341 (M+1)。

20

【0119】

工程六：化合物6-7の製造

化合物6-6 (680 mg、2.00 mmol、1 eq) をTHF (6 mL) とH₂O (3 mL) との混合溶液中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (922.82 mg、6.00 mmol、1.15 mL、3 eq) を添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により25℃で2時間攪拌した。混合物にH₂O (10 mL) を添加し、酢酸エチル (30 mL×3) で抽出し、有機相を食塩水 (80 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮し、残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル／酢酸エチル=10／1～5／1)、化合物6-7を得た。LCMS (ESI) m/z: 231.4 (M+1)。

30

【0120】

工程七：化合物6-8の製造

化合物6-7 (320 mg、1.39 mmol、1 eq) をアセトニトリル (5 mL) 中に溶解させ、2-ヨードメチル-ボロン酸ピナコールエステル (744.93 mg、2.78 mmol、2 eq) 及びK₂CO₃ (384.30 mg、2.78 mmol、2 eq) を添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により60℃で3時間攪拌した。混合物に水 (10 mL) を添加し、酢酸エチル (30 mL×3) で抽出し、有機相を食塩水 (80 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して、ろ液を真空下で濃縮した。残存物を分取HPLCにより精製し (カラム: Phenomenex Luna C18 150×40 mm×15 µm、移動相: 0.1%のTFAを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が20%～50%、10 min)、化合物6-8を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.01 (dd, J=7.1, 11.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.70 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 288.9 (M+1)。

40

【0121】

工程八：化合物6の製造

化合物6-8 (100 mg、347.21 µmol、1 eq) をイソプロパノール (2

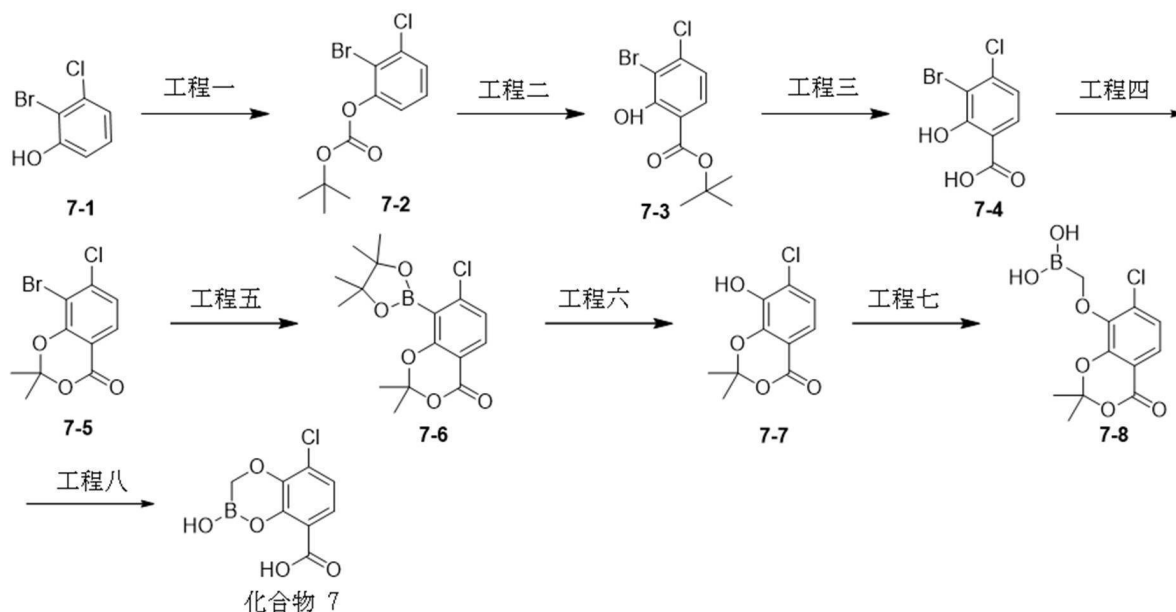
50

mL) 中に溶解させ、窒素ガスの保護により、0℃でNaOH(1M、694.42μL、2eq)を徐々に添加し、その後、反応混合物を窒素ガスの保護により25℃に徐々に昇温し、引き続き1時間攪拌した。粗生成物を分取HPLCにより精製し(カラム：Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相：10mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%~6%、4min)、化合物6を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ=6.40(bdd, J=8.3, 11.8Hz, 1H), 3.40(s, 2H); LCMS(ESI) m/z: 230.9(M+1); 213(M-18+1)。

【0122】

実施例7

【化75】



【0123】

工程一：化合物7-2の製造

化合物7-1(10g、48.20mmol、1eq)のDCM(100mL)溶液にBoc₂O(12.62g、57.84mmol、1.2eq)及びDMAP(294.45mg、2.41mmol、0.05eq)を添加し、混合溶液を25℃で1時間攪拌した。混合溶液にH₂O(50mL)を添加し、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合併した有機相を食塩水(100mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して、ろ液を真空下で濃縮し、化合物7-2を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=7.39(dd, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.33-7.29(m, 1H), 7.14(dd, J=1.5, 8.2Hz, 1H), 7.17-7.12(m, 1H), 1.59(s, 9H)。

【0124】

工程二：化合物7-3の製造

化合物7-2(7g、22.76mmol、1eq)のTHF(100mL)溶液に、LDA(2M、13.66mL、1.2eq)を添加した。-70℃で2時間攪拌した。混合溶液をH₂O(20mL)で完全にクエンチし、EtOAc(40mL×3)で抽出した。合併した有機相をNaCl水溶液(100mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(石油エーテル/酢酸エチル=1/0, 20/1)、化合物7-3を得た。

【0125】

工程三：化合物7-4の製造

0℃で、窒素ガスの保護により、化合物7-3(5.1g、16.58mmol、1eq

10

20

30

40

50

q) の DCM (25 mL) 溶液に、TFA (38.50 g、337.66 mmol、25 mL、20.36 eq) を添加し、その後、25 °C で 12 時間撹拌した。この化合物を真空下で濃縮した。粗生成物を 25 °C で DCM (25 mL) で洗浄した。化合物 7-4 を得た。

【0126】

工程四：化合物 7-5 の製造

0 °C で、化合物 7-4 (3.0 g、11.93 mmol、1 eq) を TFA (40 mL) 中に溶解させ、アセトン (2.08 g、35.79 mmol、2.63 mL、3 eq) と、TFAA (7.52 g、35.79 mmol、4.98 mL、3 eq) と、DMF (174.40 mg、2.39 mmol、183.58 μ L、0.2 eq) とを添加した。混合溶液を 20 °C で 0.5 時間撹拌した。その後、105 °C に加熱してさらに 32 時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮し、その後、NaHCO₃ 溶液 (20 mL) を添加し、酢酸エチル (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (50 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル／酢酸エチル = 1 / 0 ~ 50 / 1)、その後、化合物 25 °C で石油エーテル (40 mL) で洗浄し、化合物 7-5 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.80 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 292.8 (M+1)。

10

20

【0127】

工程五：化合物 7-6 の製造

窒素ガスの保護により、化合物 7-5 (770 mg、2.64 mmol、1 eq) と、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.01 g、3.96 mmol、1.5 eq) と、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリド-ジクロロメタン錯体 (431.39 mg、528.26 μ mol、0.2 eq) と、酢酸カリウム (777.66 mg、7.92 mmol、3 eq) とを、1,4 ジオキサン (3 mL) に添加し、25 °C で窒素ガスで 3 回置換し、その後、混合溶液を N₂ 雰囲気中で 65 °C で 5 時間撹拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル／酢酸エチル = 100 / 1、10 / 1)、化合物 7-6 を得た。LCMS (ESI) m/z : 339 (M+1)。

30

【0128】

工程六：化合物 7-7 の製造

化合物 7-6 (1.3 g、3.84 mmol、1 eq) の THF (20 mL) と H₂O (10 mL) との混合溶液中に過ホウ酸ナトリウム四水和物 (1.77 g、11.52 mmol、2.22 mL、3 eq) を添加し、この混合溶液を 25 °C で 16 時間撹拌した。溶液に H₂O (10 mL) を添加し、水相を酢酸エチル (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (80 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル／酢酸エチル = 10 / 1、5 / 1)、化合物 7-7 を得た。LCMS (ESI) m/z : 229 (M+1)。

40

【0129】

工程七：化合物 7-8 の製造

25 °C で、化合物 7-7 (100 mg、437.39 μ mol、1 eq) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に 2-ヨードメチル-ボロン酸ピナコールエステル (234.35 mg、874.78 μ mol、2 eq) 及び K₂CO₃ (120.90 mg、874.78 μ mol、2 eq) を添加し、その後、60 °C で 3 時間撹拌した。溶液に H₂O (5 mL) を添加し、水相を 0.5 mol/L の HCl で pH = 3 ~ 4 となるまで調節し、酢酸エチル (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (30 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。化合物 7-8 を得た。LCMS (ESI) m/z : 287 (M+1)。

50

【0130】

工程八：化合物7の製造

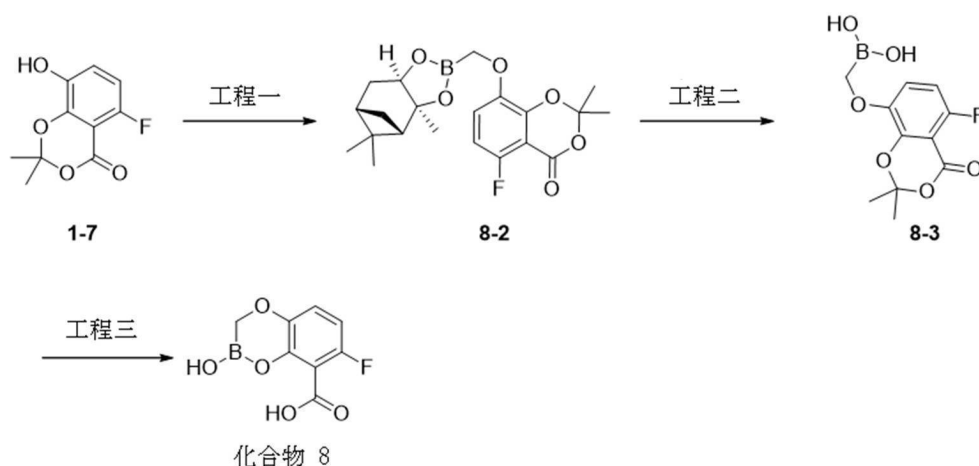
0℃で、化合物7-8（140mg、488.70μmol、1eq）のイソプロパノール（1mL）溶液にNaOH水溶液（1M、977.40μL、2eq）を添加し、その後、25℃で1時間攪拌した。この溶液をそのまま分取HPLCにより精製し（カラム：Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相：10mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%～6%、4min）、化合物7を得た。¹H NMR（400MHz, CD₃OD）δ=6.49（s, 2H）, 3.41（s, 2H）；LCMS（ESI）m/z：229（M+1）；211（M-18+1）。

10

【0131】

実施例8

【化76】



20

【0132】

工程一：化合物8-2の製造

（1S, 2S, 6R, 8S）-4-（ブロモメチル）-2, 9, 9-トリメチル-3, 5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン（1.85g、6.79mmol、1.2eq）のDMF（15mL）溶液にK₂CO₃（1.02g、7.35mmol、1.3eq）及び化合物1-7（1.2g、5.66mmol、1eq）を添加した。混合溶液を20℃で12時間攪拌した。反応混合物を50mLのH₂Oで希釈してEtOAc（100mL×2）で抽出した。合併した有機層をNaCl水溶液（20mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し（石油エーテル／酢酸エチル=1／0～20／1）、化合物8-2を得た。

30

【0133】

工程二：化合物8-3の製造

化合物8-2（900mg、2.23mmol、1eq）のDMF（10mL）溶液にK₂CO₃（769.26mg、5.57mmol、2.5eq）及びCH₃I（948.04mg、6.68mmol、415.81μL、3eq）を添加した。混合溶液を20℃で12時間攪拌し、反応混合溶液にH₂O（30mL）を添加し、減圧下でろ過して、ろ過ケーキを減圧下で乾燥させて一部の化合物8-3を得、ろ液をEtOAc（30mL×2）で抽出し、合併した有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残りの化合物8-3を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ=8.21-7.93（m, 2H）, 7.29-7.17（m, 1H）, 7.03-6.91（m, 1H）, 3.77-3.61（m, 2H）, 1.71（s, 6H）。

40

【0134】

工程三：化合物8の製造

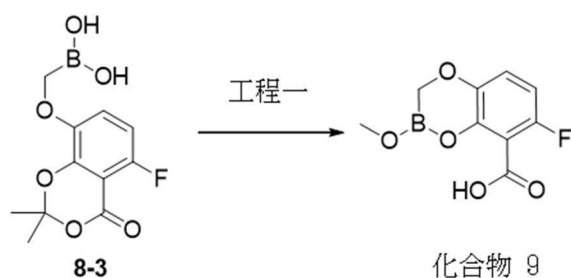
50

0℃で、化合物8-3 (220mg、814.76μmol、1eq) のi-PrOH (即ち、イソプロパノール、2.5mL) 溶液にNaOH (2M、814.76μL、2eq) を添加して1時間攪拌し、溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物を分取HPLCにより精製し (カラム: Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相: 10mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、アセトニトリルの割合が1%~6%、4min)、化合物8を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 6.49 (dd, J = 5.8, 8.7 Hz, 1H), 6.29–6.18 (m, 1H), 3.43–3.38 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 213.1 (M+1)。

【0135】

実施例9

【化77】



【0136】

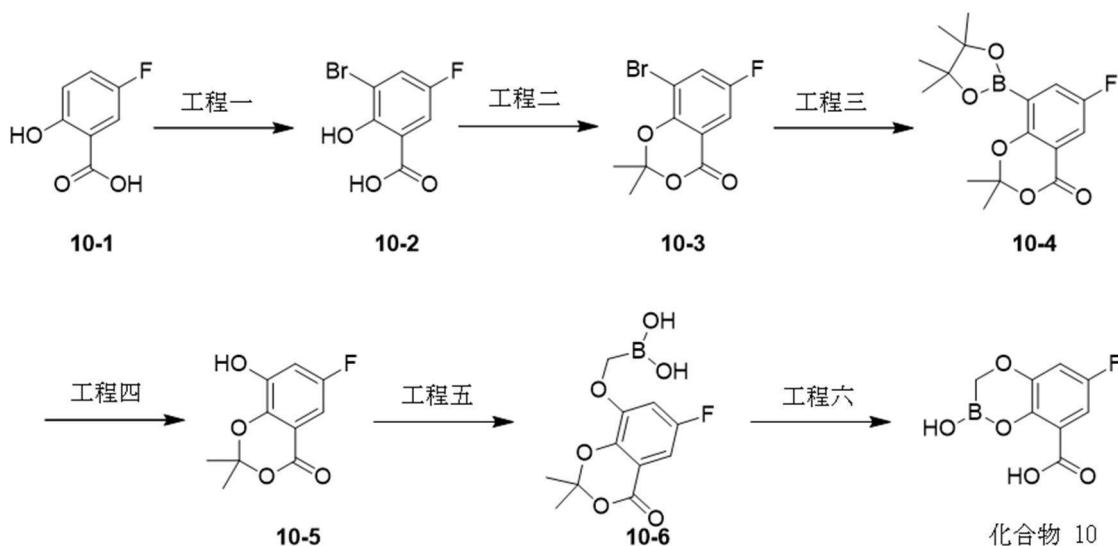
工程一：化合物9の製造

0℃で、化合物8-3 (300mg、1.11mmol、1eq) のMeOH (2.5mL) 溶液にNaOH水溶液 (2M、1.11mL、2eq) を滴下して、1時間攪拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物を分取HPLCにより精製し (カラム: Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相: 10mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%~26%、9min)、化合物9を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 6.69–6.58 (m, 1H), 6.31–6.20 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.38 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 227.1 (M+1)。

【0137】

実施例10

【化78】



10

20

30

40

50

【0138】

工程一：化合物10-2の製造

25℃で、化合物10-1 (10 g、64.06 mmol、1 eq) 及び NBS (12.54 g、70.46 mmol、1.1 eq) を AcOH (50 mL) に添加し、混合溶液を 80℃ で 24 時間攪拌した。0℃ で、混合溶液を水 (115 mL) に入れた。その後、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて化合物 10-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.61 (ddd, J = 3.1, 8.1, 11.2 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 234.9 (M+1)。

【0139】

工程二：化合物10-3の製造

0℃で、化合物10-2 (12.74 g、54.21 mmol、1 eq) を TFA (100 mL) 中に溶解させ、アセトン (9.45 g、162.63 mmol、11.96 mL、3 eq) と、TFAA (34.16 g、162.63 mmol、22.62 mL、3 eq) と、DMF (792.50 mg、10.84 mmol、834.21 μL、0.2 eq) とを添加した。その後、25℃で1時間攪拌した。その後、100℃に昇温してさらに35時間攪拌した。混合溶液を減圧下で濃縮し、残存物を得、その後、0℃で、残存物に NaHCO₃ 水溶液 (500 mL) を添加し、その後、EA (200 mL) で抽出した。有機層を 100 mL の食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル = 0/1 ~ 10/1) 精製し、化合物 10-3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 274.8 (M+1)。

【0140】

工程三：化合物10-4の製造

窒素ガスの保護により、化合物 10-3 (1.78 g、6.47 mmol、1 eq) と、ビス (ピナコラト) ジボロン (2.46 g、9.71 mmol、1.5 eq) と、二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (454.20 mg、647.11 μmol、0.1 eq) と、ジ-tert-ブチル [2- (2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル) フェニル] ホスフィン (549.58 mg、1.29 mmol、0.2 eq) と、酢酸カリウム (1.91 g、19.41 mmol、3 eq) とを、ジオキサン (40 mL) に添加し、N₂ で 3 回置換し、その後、混合溶液を窒素ガスの保護により 55℃ で 5 時間攪拌した。混合溶液に EA (20 mL) を添加し、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物に 50 mL の H₂O を添加して反応混合物をクエンチし、その後、EA (20 mL × 2) で抽出した。有機層を 50 mL の食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、得られた残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 0/1)、化合物 10-4 を得た。

【0141】

工程四：化合物10-5の製造

0℃で、化合物 10-4 (2.03 g、6.30 mmol、1 eq) を THF (20 mL) と水 (10 mL) との混合溶液に溶解させ、さらに過ホウ酸ナトリウム四水和物 (2.91 g、18.91 mmol、3.64 mL、3 eq) を添加した。混合溶液を 25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合溶液に水 (20 mL) を添加し、EA (20 mL × 2) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (40 mL × 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、得られた残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 0/1) 精製し、化合物 10-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 213.1 (M+1)。

【0142】

工程五：化合物10-6の製造

25℃で、2-ヨードメチル-ボロン酸ピナコールエステル (631.32 mg、2.36 mmol、2 eq) 及び化合物 10-5 (250 mg、1.18 mmol、1 eq)

をアセトニトリル（5 mL）中に溶解させ、この溶液に K_2CO_3 （244.27 mg、1.77 mmol、1.5 eq）を添加した。その後、65℃で、4時間攪拌した。混合溶液に水（10 mL）を添加し、EA（10 mL×3）で抽出し、合併した有機層を食塩水（20 mL×2）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を分取HPLCにより精製し（カラム：3-Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm、移動相：0.1%のTFAを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの含有量が26%～56%、10 min）、化合物10-6を得た。LCMS（ESI） m/z ：270.9（ $M+1$ ）。

【0143】

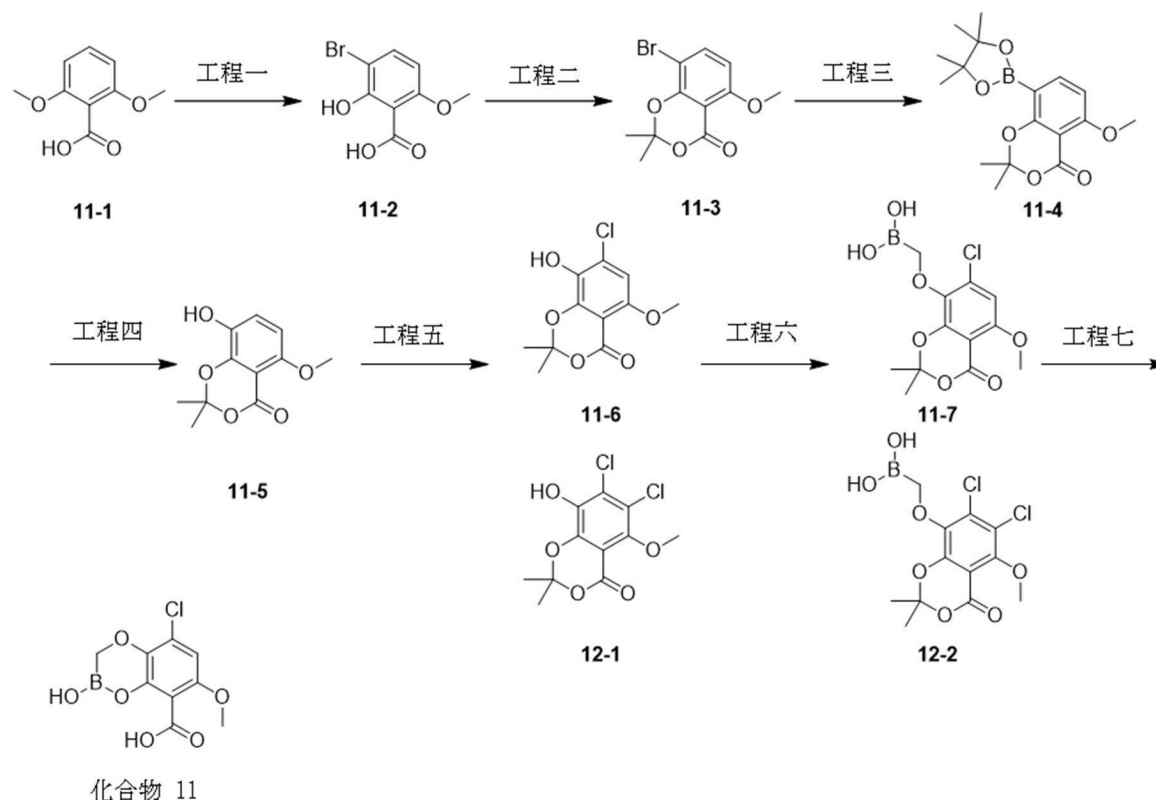
工程六：化合物10の製造

0℃で、化合物10-6（100 mg、370.35 μmol、1 eq）のイソプロパノール（1 mL）溶液にNaOH（1 M、740.69 μL、2 eq）を滴下した。その後、混合溶液を25℃で2時間攪拌した。粗生成物を分取HPLCにより精製し（カラム：Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm、移動相：10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%～6%、4 min）、化合物10を得た。 ^1H NMR（400 MHz， D_2O ） δ = 6.63（dd， J = 3.3，8.8 Hz，1 H），6.56（dd， J = 3.1，9.9 Hz，1 H），3.34（s，2 H）；LCMS（ESI） m/z ：212.8（ $M+1$ ）。

【0144】

実施例11

【化79】



【0145】

工程一：化合物11-2の製造

0℃で、化合物11-1（10 g、54.89 mmol、1 eq）をクロロホルム（200 mL）中に溶解させ、その後、液体臭素（8.77 g、54.89 mmol、2.83 mL、1 eq）を添加した。25℃で30時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を25℃で石油エーテル／酢酸エチル（150 mL、5／1）で3

0 分間洗浄した。ろ過して化合物 11-2 を得た。LCMS (ESI) m/z : 247.0 ($M+1$)。

【0146】

工程二：化合物 11-3 の製造

化合物 11-2 (12.39 g、50.15 mmol、1 eq) のトリフルオロ酢酸 (100 mL) 溶液にアセトン (8.74 g、150.46 mmol、11.06 mL、3 eq) を添加し、0℃で無水トリフルオロ酢酸 (31.60 g、150.46 mmol、20.93 mL、3 eq) 及び DMF (733.14 mg、10.03 mmol、771.73 μ L、0.2 eq) を添加し、その後、混合物を 25℃で 1 時間攪拌し、その後、100℃に加熱して 47 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残存物を得、0℃で炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 mL) に添加することによりクエンチし、その後、酢酸エチル (200 mL $\times$ 1) で抽出した。有機層を食塩水 (100 mL $\times$ 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0~5/1) により粗生成物を精製して、化合物 11-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.68 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 288.9 ($M+1$)。

10

【0147】

工程三：化合物 11-4 の製造

化合物 11-3 (3 g、10.45 mmol、1 eq) と、ビス (ピナコラト) ジボロン (3.98 g、15.67 mmol、1.5 eq) と、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリド-ジクロロメタン錯体 (1.71 g、2.09 mmol、0.2 eq) と、酢酸カリウム (3.08 g、31.35 mmol、3 eq) とをジオキサン (40 mL) 中で混合し、窒素ガスで 3 回置換し、その後、混合物を窒素ガス雰囲気中で、65℃で 12 時間攪拌した。混合物に酢酸エチル (50 mL) を添加し、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。混合物に水 (50 mL) を添加し、その後、酢酸エチル (20 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を 50 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=0/1~5/1) により精製して化合物 11-4 の粗生成物を得た。LCMS (ESI) m/z : 335.1 ($M+1$)。

20

30

【0148】

工程四：化合物 11-5 の製造

化合物 11-4 (1.23 g、3.68 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (12 mL) 及び水 (6 mL) に添加し、0℃で、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (1.70 g、11.04 mmol、2.12 mL、3 eq) を添加した。その後、混合物を 25℃で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 (20 mL) を添加し、酢酸エチル (20 mL $\times$ 2) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (40 mL $\times$ 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=20/1~0/1) により精製して、化合物 11-5 の粗生成物を得た。LCMS (ESI) m/z : 225.0 ($M+1$)。

40

【0149】

工程五：化合物 11-6 の製造

化合物 11-5 (365 mg、1.63 mmol、1 eq) 及び NCS (416.96 mg、2.12 mmol、1.3 eq) をテトラヒドロフラン (10 mL) 中で混合し、50℃で 5 時間攪拌した。混合物に水 (20 mL) を添加し、酢酸エチル (20 mL $\times$ 2) で抽出し、その後、合併した有機層を食塩水 (50 mL $\times$ 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 11-6 と化合物 12-1 の混合物を得、そのまま次の反応に用いた。LCMS (ESI) m/z : 258.9 ($M+1$)。

50

【0150】

工程六：化合物11-7の製造

2-ヨードメチル-ポロン酸ピナコールエステル（1.69g、6.32mmol、2eq）と、化合物11-6及び化合物12-1の粗生成物（818mg、3.16mmol、1eq）とをアセトニトリル（10mL）中で混合し、25℃で、炭酸カリウム（655.64mg、4.74mmol、1.5eq）を添加した。その後、混合物を65℃で4時間撹拌した。混合物に水（10mL）を添加し、酢酸エチル（10mL×3）で抽出し、合併した有機層を食塩水（20mL×2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、得られた残存物を分取HPLCにより精製し（カラム：Phenomenex luna C18 150×40mm×15μm、移動相：0.1%のTFAを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が23%～53%、8min）、化合物11-7（LCMS（ESI）m/z：317.0（M+1））及び化合物12-2（LCMS（ESI）m/z：351.1（M+1））を得た。

10

【0151】

工程七：化合物11の製造

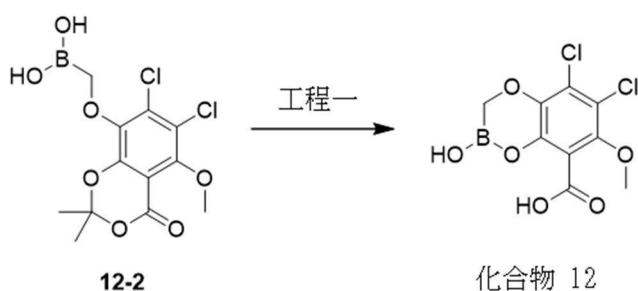
化合物11-7（100mg、315.96μmol、1eq）をイソプロパノール（1mL）中に溶解させ、0℃で水酸化ナトリウム水溶液（1M、631.91μL、2eq）を添加し、その後、混合物を25℃で2時間撹拌した。粗生成物を分取HPLCにより精製し（カラム：Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相：10mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%～6%、4min）、化合物11を得た。¹H NMR（400MHz, D₂O）δ=6.64（s, 1H）, 3.69（s, 3H）, 3.22（s, 2H）；LCMS（ESI）m/z：240.9（M-18+1）。

20

【0152】

実施例12

【化80】



30

【0153】

工程一：化合物12の製造

化合物12-2（100mg、284.95μmol、1eq）をイソプロパノール（1mL）中に溶解させ、0℃で水酸化ナトリウム水溶液（1M、569.89μL、2eq）を添加した。その後、混合物を25℃で2時間撹拌した。粗生成物を分取HPLCにより精製し（クロマトグラフカラム：Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相：10mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%～6%、4min）、化合物12を得た。¹H NMR（400MHz, D₂O）δ=3.71（s, 3H）, 3.31（s, 2H）；LCMS（ESI）m/z：274.9（M-18+1）。

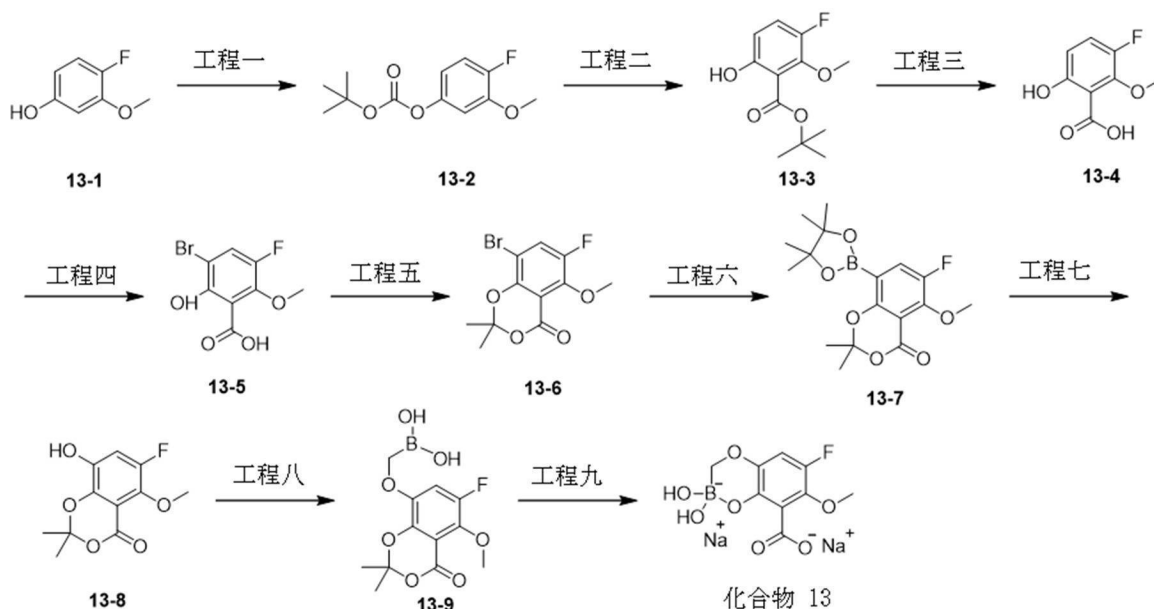
40

【0154】

実施例13

50

【化 8 1】



10

【0155】

工程一：化合物 13-2 の製造

化合物 13-1 (10 g、70.36 mmol、1 eq) をジクロロメタン (100 mL) 中に溶解させ、 Boc_2O (16.89 g、77.40 mmol、1.1 eq) 及び DMAP (429.79 mg、3.52 mmol、0.05 eq) を添加し、混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。反応液に水 (50 mL) を添加し、水相を酢酸エチル (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (100 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮して化合物 13-2 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.98 (dd, J = 8.9, 10.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 6.67–6.60 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

20

【0156】

工程二：化合物 13-3 の製造

化合物 13-2 (16.9 g、69.76 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (170 mL) 溶液に溶解させ、窒素ガス中で -70°C でジイソプロピルアミノリチウム (2 M、41.86 mL、1.2 eq) を滴下し、 -70°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を 1 N の希塩酸 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (40 mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機層を食塩水溶液 (100 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 20/1)、化合物 13-3 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.17 (dd, J = 9.2, 10.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 4.1, 9.3 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.66 (s, 9H)。

30

40

【0157】

工程三：化合物 13-4 の製造

0℃ で化合物 13-3 (12.25 g、50.57 mmol、1 eq) のジクロロメタン (35 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (53.90 g、472.71 mmol、35 mL、9.35 eq) を添加し、25℃ で 16 時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、得られた粗生成物を 25℃ で石油エーテル (70 mL) で攪拌し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて化合物 13-4 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 11.67 (s, 1H), 11.63–11.49 (m, 1H), 7.30–7.28 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 3.9, 9.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 2.

50

9 Hz, 3 H)。

【0158】

工程四：化合物13-5の製造

0℃で、化合物13-4 (9.25 g、49.69 mmol、1 eq) のジクロロメタン (100 mL) 溶液にNBS (9.29 g、52.18 mmol、1.05 eq) を複数回に分けて添加し、その後、25℃で12時間攪拌した。この溶液を真空下で濃縮した。粗生成物を水 (100 mL) と混合して室温で30分間攪拌した。ろ過して化合物13-5を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.63 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 3.95 (d, J = 1.3 Hz, 3 H); LCMS (ESI) m/z: 265 (M+1)。

10

【0159】

工程五：化合物13-6の製造

0℃で、化合物13-5 (12.38 g、46.71 mmol、1 eq) のトリフルオロ酢酸 (130 mL) 溶液にアセトン (8.14 g、140.13 mmol、10.30 mL、3 eq) と、無水トリフルオロ酢酸 (29.43 g、140.13 mmol、19.49 mL、3 eq) と、DMF (682.82 mg、9.34 mmol、718.76 μL、0.2 eq) とを添加した。混合物を105℃で48時間攪拌した。この溶液を真空下で濃縮し、その後、炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) を添加し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 500/1 ~ 50/1)、その後、化合物を0℃で石油エーテル (100 mL) で1時間攪拌した。ろ過して化合物13-6を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 2.2 Hz, 3 H), 1.77 (s, 6 H); LCMS (ESI) m/z: 305 (M+1)。

20

【0160】

工程六：化合物13-7の製造

25℃で、化合物13-6 (2.7 g、8.85 mmol、1 eq) と、ビス (ピナコラト) ジボロン (8.99 g、35.40 mmol、4 eq) と、二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (621.15 mg、884.97 μmol、0.1 eq) と、酢酸カリウム (3.47 g、35.40 mmol、4 eq) と、ジ-tert-ブチル [2- (2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル) フェニル] ホスフィン (751.58 mg、1.77 mmol、0.2 eq) とを、ジオキサン (30 mL) 中で混合し、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を窒素ガス雰囲気中で65℃で5時間攪拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 0/1)、粗生成物13-7を得た。LCMS (ESI) m/z: 353 (M+1)。

30

【0161】

工程七：化合物13-8の製造

化合物13-7 (1 g、2.84 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (10 mL) と水 (5 mL) との混合溶液中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (1.31 g、8.52 mmol、1.64 mL、3 eq) を添加し、25℃で16時間攪拌した。溶液に水 (30 mL) を添加し、水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (150 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 5/1)、化合物13-8を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.02 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 3.98 (d, J = 0.9 Hz, 3 H), 1.77 (s, 6 H); LCMS (ESI) m/z: 242.9 (M+1)。

40

【0162】

50

工程八：化合物 13-9 の製造

化合物 13-8 (1.7 g、1.75 mmol、25% 純度、1 eq) をアセトニトリル (20 mL) 中に溶解させ、20 °C で 2-ヨードメチル-ボロン酸ピナコールエステル (470.10 mg、1.75 mmol、1 eq) 及び炭酸カリウム (363.79 mg、2.63 mmol、1.5 eq) を添加し、その後、60 °C で 3 時間攪拌した。溶液に水 (5 mL) を添加し、0.5 N の希塩酸で水相を pH = 3 ~ 4 となるように調節し、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC により精製し (カラム：Zhongpu RD-C18 150 × 25 mm × 3 μm、移動相：0.1% の TFA を含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が 17% ~ 47%、10 min)、化合物 13-9 を得た。LCMS (ESI) m/z : 300.9 (M+1)。

10

【0163】

工程九：化合物 13 の製造

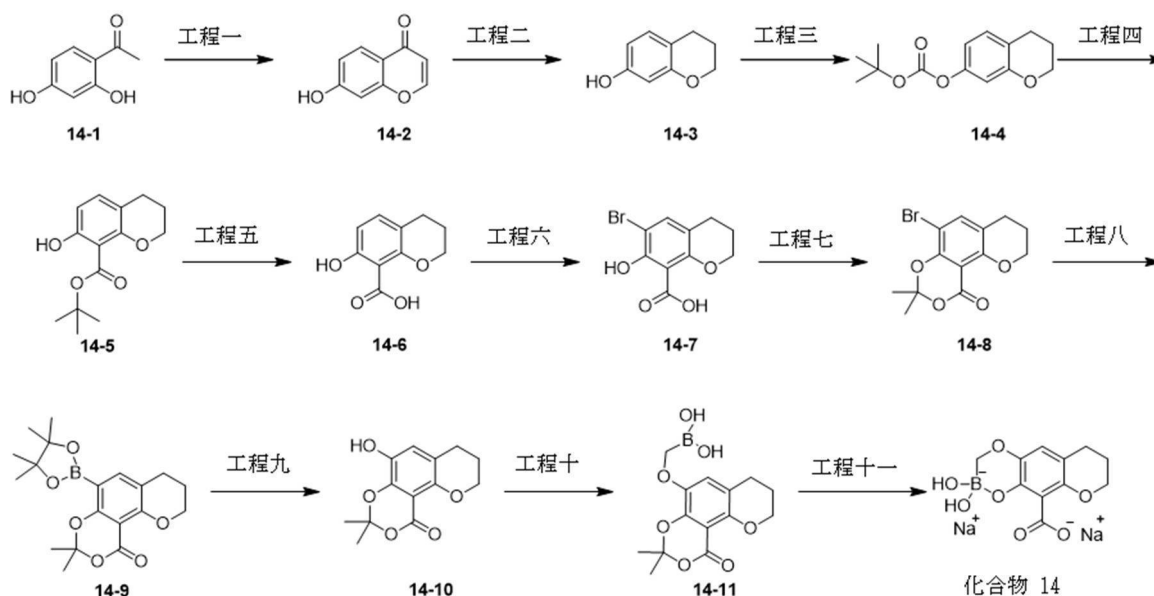
化合物 13-9 (60 mg、199.97 μmol、1 eq) をイソプロパノール (0.5 mL) 中に溶解させ、0 °C で水酸化ナトリウム水溶液 (1 M、399.94 μL、2 eq) を添加し、その後、25 °C で 1 時間攪拌した。溶液にアセトンを添加し、ろ過して真空乾燥させ、化合物 13 を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.30 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.39 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 242.9 (M+1); 224.9 (M-18+1)。

20

【0164】

実施例 14

【化 82】



30

40

【0165】

工程一：化合物 14-2 の製造

20 °C で化合物 14-1 (30 g、197.18 mmol、25.42 mL、1 eq) とオルトギ酸トリエチル (160.72 g、1.08 mol、180.38 mL、5.5 eq) の混合物に HClO₄ (23.67 g、164.93 mmol、14.26 mL、70% 純度、8.36 eq) を滴下し、温度を 40 °C 以下に制御し、混合物を 20 °C で 1.5 時間攪拌した。その後、メチル-tert-ブチルエーテル (600 mL) を添加した後、ろ過して、ろ過ケーキを収集し、H₂O (200 mL) 中に溶解させ、80 °C で 2 時間攪拌し、400 mL の酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出し、300 mL の飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 14-

50

2を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.78 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 8.76, 2.25 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.13 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 6.00 Hz, 1H)。

【0166】

工程二：化合物14-3の製造

化合物14-2 (23.89 g、147.34 mmol、1 eq) を EtOH (240 mL) 中に溶解させ、 N_2 中で20℃でPd/C (4.78 g、10%純度) を添加した。水素ガスで複数回置換した後、反応物を H_2 (50 psi) 中で55℃で24時間撹拌した。ろ過してPd/Cを除去し、ろ液を減圧下で蒸留して粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 8/1)、化合物14-3を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.16-9.10 (m, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.32-6.27 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H)。

10

【0167】

工程三：化合物14-4の製造

化合物14-3 (14.23 g、94.76 mmol、1 eq) を DCM (150 mL) 中に溶解させ、室温でDMAP (578.82 mg、4.74 mmol、0.05 eq) を添加し、その後、徐々にBoc₂O (24.82 g、113.71 mmol、26.12 mL、1.2 eq) を添加した。この混合物を20℃で4時間撹拌した。反応混合物を20℃でHCl (0.2 M、50 mL) でクエンチし、DCM (150 mL) で抽出し、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮して化合物14-4を得、そのまま次の工程に用いた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.92 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.50 Hz, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

20

【0168】

工程四：化合物14-5の製造

化合物14-4 (24.47 g、97.77 mmol、1 eq) を THF (240 mL) 中に溶解させ、 N_2 中で徐々にLDA (2 M、58.66 mL、1.2 eq) を滴下し、この混合物を-20℃で1.5時間撹拌した。反応混合物を-78℃でNH₄Cl (300 mL) でクエンチし、400 mLの酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮して粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1/0)、化合物14-5を得た。LCMS (ESI) m/z : 195.2 (M-55)。

30

【0169】

工程五：化合物14-6の製造

化合物14-5 (16.55 g、66.12 mmol、1 eq) を DCM (50 mL) 中に溶解させ、室温でTFA (76.46 g、670.59 mmol、49.65 mL、10.14 eq) を添加した。この混合物を20℃で1時間撹拌した。減圧下で濃縮して粗生成物を得、粗生成物を室温でPE : EA = 20 : 1 (126 mL) で10 min 撹拌し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて化合物14-6を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.16 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 4.51-4.41 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.48 Hz, 2H), 2.16-2.07 (m, 2H)。

40

【0170】

工程六：化合物14-7の製造

化合物14-6 (15.22 g、78.38 mmol、1 eq) を DCM (150 mL) 中に溶解させ、その後、室温でNBS (12.55 g、70.54 mmol、0.9 e

50

q) を添加した。混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を 100 mL の H₂O で希釈し、100 mL の DCM で抽出し、200 mL の食塩水 (100 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を 20℃で石油エーテル：酢酸エチル = 20 : 1 (126 mL) で 30 分間攪拌し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて化合物 14-7 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 12.77-12.69 (m, 1H), 11.53-11.36 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 2H)。

【0171】

工程七：化合物 14-8 の製造

化合物 14-7 (13.82 g、50.61 mmol、1 eq) を TFA (56 mL) 中に溶解させ、0℃でアセトン (29.39 g、506.08 mmol、37.21 mL、10 eq) を添加し、TFAA (31.89 g、151.82 mmol、21.12 mL、3 eq) を滴下し、窒素ガスで複数回置換した後、反応物を N₂ 中で 100℃で 48 時間攪拌した。減圧下で濃縮して溶媒を除去し、200 mL の NaHCO₃ 飽和溶液で希釈して 300 mL の EA (100 mL × 3) で抽出した。飽和食塩水 (150 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 50 / 1 ~ 5 / 1)、化合物 14-8 を得た。LCMS (ESI) m/z : 315.0 (M+3)。

【0172】

工程八：化合物 14-9 の製造

化合物 14-8 (1 g、1.60 mmol、50% 純度、1 eq) をジオキサン (20 mL) 中に溶解させ、その後、窒素ガス流れ中でピナコールボレート (1.01 g、3.99 mmol、2.5 eq) と、酢酸カリウム (470.10 mg、4.79 mmol、3 eq) と、Pd(dppf)Cl₂ (233.67 mg、319.34 μmol、0.2 eq) とを添加した。混合物を窒素ガスの保護により 70℃で 12 時間攪拌した。反応混合物をろ過して、その後、40 mL の水で希釈し、60 mL の酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出し、飽和食塩水 (60 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮して残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 5 / 1 ~ 1 / 1)、化合物 14-9 を得た。LCMS (ESI) m/z : 361.2 (M+1)。

【0173】

工程九：化合物 14-10 の製造

化合物 14-9 (1.74 g、4.82 mmol、1 eq) を THF (10 mL) と H₂O (10 mL) との混合溶液中に溶解させた。20℃で過ほう酸ナトリウム四水和物 (1.48 g、9.64 mmol、2 eq) を添加し、混合物を 20℃で 1 時間攪拌した。反応液を 20 mL の水で希釈し、その後、80 mL の酢酸エチル (40 mL × 2) で抽出し、飽和食塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 10 / 1 ~ 4 / 1)、化合物 14-10 を得た。LCMS (ESI) m/z : 251.1 (M+1)。

【0174】

工程十：化合物 14-11 の製造

化合物 14-10 (214 mg、855.16 μmol、1 eq) をアセトニトリル (2 mL) 中に溶解させ、室温で順次に 2-ヨードメチルピナコールボレート (274.91 mg、1.03 mmol、1.2 eq)、K₂CO₃ (141.83 mg、1.03 mmol、1.2 eq) を添加し、添加終了後、窒素ガスで 3 回置換し、その後、混合物を N₂ 中で 60℃で 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒アセトニトリルを除去した。残存物を 20 mL の H₂O で希釈し、100 mL の酢酸エチルで抽出した (20 mL × 5)。合併した有機層を 30 mL の食塩水 (30 mL × 1) で洗浄し、Na₂

10

20

30

40

50

SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 14-11 を得た。LCMS (ESI) m/z : 309.1 ($M+1$)。

【0175】

工程十一：化合物 14 の製造

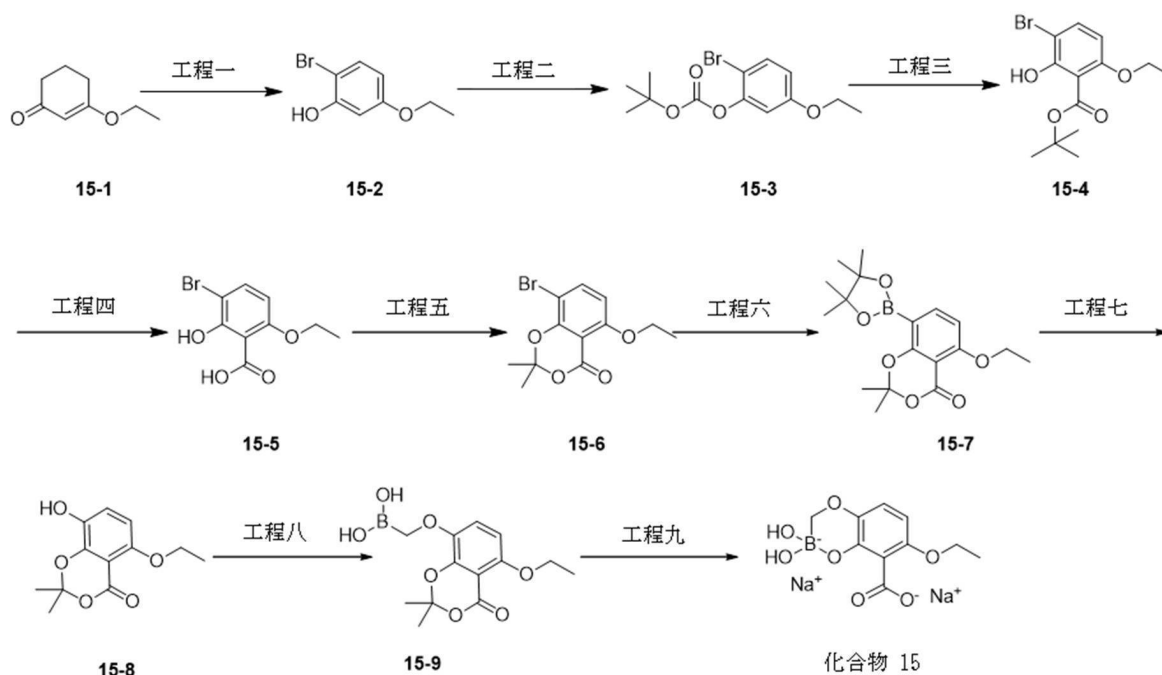
化合物 14-11 (318 mg、1.03 mmol、1 eq) を $i\text{-PrOH}$ (1 mL) 中に溶解させ、室温で NaOH (2 M、1.03 mL、2 eq) を滴下した。混合物を 20°C で攪拌しながら 2 時間反応した。反応混合物を 1 mL の H_2O で希釈し、分取 HPLC により精製し (クロマトグラフカラム: Waters Xbridge 150 $\times$ 2.5 mm $\times$ 5 μm 、移動相: 10 mM の NH_4HCO_3 を含有する水とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が 1% ~ 6%、4 min)、化合物 14 を得た。LCMS (ESI) m/z : 251.0 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.34 (s, 1H), 4.02–3.95 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.55 (t, J = 6.48 Hz, 2H), 1.88–1.79 (m, 2H)。

10

【0176】

実施例 15

【化 83】



20

30

【0177】

工程一：化合物 15-2 の製造

LiHMDS (1 M の THF 溶液、363.82 mL、3 eq) をトルエン (150 mL) 溶液中に溶解させ、 -70°C に冷却し、3 分間内では化合物 15-1 (17 g、121.27 mmol、17.65 mL、1 eq) のトルエン (20 mL) 溶液を添加し、0.5 時間攪拌し、その後、0.5 時間内では 4-メチルベンゼンスルホニルブロミド (59.87 g、254.67 mmol、2.1 eq) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を添加し、 LiHMDS (1 M、121.27 mL、1 eq) を添加し、添加終了後、徐々に 20°C に昇温し、0.5 時間攪拌した。溶液に THF (50 mL) を添加し、 25°C でさらに 0.5 時間攪拌した。反応液を NH_4Cl (100 mL) に入れて 10 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (100 mL $\times$ 2) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (200 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 100/1)、化合物 15-2 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.64–6.59 (m, 1H), 6.43 (

40

50

dd, $J = 2.8, 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.00 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.42 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

【0178】

工程二：化合物15-3の製造

化合物15-2 (6.4 g、29.48 mmol、1 eq) をジクロロメタン (70 mL) 中に溶解させ、 Boc_2O (7.08 g、32.43 mmol、7.45 mL、1.1 eq) 及び DMAP (180.11 mg、1.47 mmol、0.05 eq) を添加し、混合物を 25°C で16時間攪拌した。反応液に H_2O (50 mL) を添加し、水相を酢酸エチル (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (100 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮し、精製せずに化合物15-3を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.37$ (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J = 2.9, 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.93 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.33 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

10

【0179】

工程三：化合物15-4の製造

化合物15-3 (9 g、28.38 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (90 mL) 溶液中に溶解させ、LDA (1 M、34.05 mL、1.2 eq) を添加して窒素ガス中で -70°C で2時間攪拌した。反応混合物を NH_4Cl (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合併した有機層を NaCl 水溶液 (100 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮した。粗生成物を 25°C で石油エーテルで1時間攪拌し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて化合物15-4を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 12.29$ (br s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.94 (q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.38 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

20

【0180】

工程四：化合物15-5の製造

化合物15-4 (5.15 g、16.24 mmol、1 eq) をジクロロメタン (20 mL) 溶液中に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (31.41 g、275.47 mmol、20.40 mL、16.97 eq) を添加して窒素ガス中で 0°C から 25°C に昇温して2時間攪拌した。この化合物を真空中で濃縮した。粗生成物を 25°C で石油エーテル (20 mL) で2時間攪拌し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて化合物15-5を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 12.87$ (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.51 (s, 3H)。

30

【0181】

工程五：化合物15-6の製造

化合物15-5 (4.2 g、16.09 mmol、1 eq) を TFA (10 mL) 溶液中に溶解させ、アセトン (2.80 g、48.26 mmol、3.55 mL、3 eq) を添加し、 0°C で無水トリフルオロ酢酸 (10.14 g、48.26 mmol、6.71 mL、3 eq) 及びジメチルホルムアミド (235.17 mg、3.22 mmol、247.55 μL 、0.2 eq) を添加した。混合物を 20°C で0.5時間攪拌した。その後、 105°C に加熱してさらに32時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮し、その後、 NaHCO_3 溶液 (30 mL) を添加し、酢酸エチル (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機相を飽和食塩水 (50 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 100/0, 10/1)、化合物15-6を得た。LCMS: 302.9 (M+3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.56$ (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.09 (q, $J = 7.0$

40

50

H z, 2 H), 1.68 (s, 6 H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

【0182】

工程六：化合物15-7の製造

化合物15-6 (2.1 g、6.97 mmol、1 eq) と、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(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, 3, 2-ジオキサボロラン (2.66 g、10.46 mmol、1.5 eq) と、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂ (1.14 g、1.39 mmol、0.2 eq) と、酢酸カリウム (2.05 g、20.92 mmol、3 eq) とを、ジオキサン (20 mL) 中に溶解させ、窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を窒素ガスの保護により65℃で5時間撹拌した。溶媒を除去するように反応混合物をろ過して減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 500/1 ~ 10/1)、化合物15-7を得た。LCMS: 349.0 (M+1)。

10

【0183】

工程七：化合物15-8の製造

化合物15-7 (3.6 g、10.34 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (30 mL) と水 (15 mL) の混合溶液中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (4.77 g、31.02 mmol、5.97 mL、3 eq) を添加して25℃で2時間撹拌した。溶液に水 (10 mL) を添加し、0.5 NのHClでpH = 3 ~ 4となるように調節し、水相を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (80 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 40/1 ~ 5/1) により精製して化合物15-8を得た。LCMS: 239.0 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.04 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.68 (s, 6 H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

20

【0184】

工程八：化合物15-9の製造

化合物15-8 (1.2 g、5.04 mmol、1 eq) をアセトニトリル (3 mL) 溶液中に溶解させ、2-(ヨードメチル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.70 g、10.07 mmol、2 eq) と、K₂CO₃ (1.39 g、10.07 mmol、2 eq) とを添加し、25℃で、その後、60℃で3時間撹拌した。溶液にH₂O (5 mL) を添加し、水相を0.5 NのHClでpH = 3 ~ 4となるように調節し、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製し (クロマトグラフカラム: Phenomenex Luna C18 (250 × 70 mm × 15 μm)、移動相: 水 (0.1%のTFA含有) とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの含有量が15% ~ 45%、12 min)、化合物15-9を得た。LCMS (ESI) m/z: 297.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.08 - 4.03 (m, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 1.67 (s, 6 H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3 H)。

30

40

【0185】

工程九：化合物15の製造

化合物15-9 (100 mg、337.75 μmol、1 eq) をイソプロパノール (1.5 mL) 中に溶解させ、0℃でNaOH (1 M、675.49 μL、2 eq) を添加し、その後、25℃で1時間撹拌した。溶液にアセトンを添加し、ろ過して真空下で濃縮し、化合物15を得た。LCMS (ESI) m/z: 239.1 (M+1), 221 (M-18+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.46 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.16 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.96 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.67 (s, 6 H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3 H)。

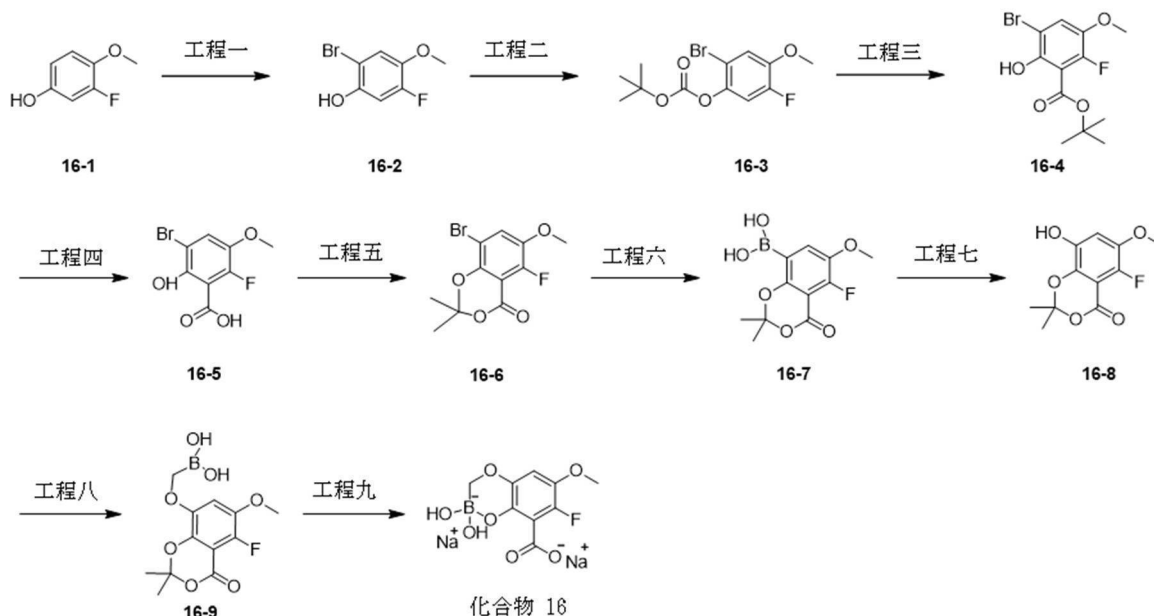
50

z, 2 H), 3.38 (s, 2 H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

【0186】

実施例 16

【化 8 4】



10

20

【0187】

工程一：化合物 16-2 の製造

化合物 16-1 (15 g、105.54 mmol、1 eq) をジクロロメタン (300 mL) 中に溶解させ、液体臭素 (18.55 g、116.09 mmol、5.98 mL、1.1 eq) を添加し、 -15°C で 1 時間攪拌した。その後、混合物を 10°C で 1 時間攪拌した。 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ で亜硫酸ナトリウム (5 mL) を添加して反応混合物をクエンチした。酢酸エチル (10 mL) で抽出した。有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 16-2 を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.98$ (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H)。

30

【0188】

工程二：化合物 16-3 の製造

化合物 16-2 (23.2 g、104.97 mmol、1 eq) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に DMAP (641.18 mg、5.25 mmol、0.05 eq) 及び Boc_2O (25.20 g、115.46 mmol、26.53 mL、1.1 eq) を添加した。混合物を 25°C で 12 時間攪拌した。 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ で塩酸水溶液 (1 mL、0.5 N) を添加して反応混合物をクエンチした。分離した有機層を 30 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 16-3 を得た。

【0189】

工程三：化合物 16-4 の製造

-78°C で、化合物 16-3 (27 g、84.08 mmol、1 eq) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液にジイソプロピルアミノリチウム (1 M、100.89 mL、1.2 eq) を添加した。混合物を -78°C で 2 時間攪拌した。 -78°C で 100 mL の塩化アンモニウム水溶液を添加して反応混合物をクエンチし、その後、250 mL の酢酸エチルで抽出した。有機層を 150 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル = 100／1～50／1) により残存物を精製し、化合物 16-4 を得た。

【0190】

40

50

工程四：化合物 16-5 の製造

0～5℃で、化合物 16-4 (23 g、71.62 mmol、1 eq) のジクロロメタン (100 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (154.00 g、1.35 mol、100 mL、18.86 eq) を添加し、混合物を 20℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物をジクロロメタン (20 mL) で攪拌し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて化合物 16-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 265.1 / 266.9 ($M+1$ / $M+3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H)。

【0191】

工程五：化合物 16-6 の製造

0～5℃で、化合物 16-5 (8 g、30.18 mmol、1 eq) のトリフルオロ酢酸 (190 mL) 溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (25.36 g、120.74 mmol、16.79 mL、4 eq) と、アセトン (7.01 g、120.74 mmol、8.88 mL、4 eq) と、N, N-ジメチルホルムアミド (441.27 mg、6.04 mmol、464.49 μL 、0.2 eq) とを添加し、混合物を 105℃で 32 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残存物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合併した有機層を食塩水 (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル / 酢酸エチル = 50 / 1 ~ 5 / 1)、化合物 16-6 を得た。LCMS (ESI) m/z : 304.9 ($M+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

10

20

【0192】

工程六：化合物 16-7 の製造

化合物 16-6 (1.1 g、3.61 mmol、1 eq) と、ビス (ピナコト) ジボロン酸 (2.75 g、10.82 mmol、3 eq) と、酢酸カリウム (1.06 g、10.82 mmol、3 eq) と、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (208.31 mg、180.27 μmol 、0.05 eq) とを、ジオキサン (30 mL) 中で混合し、 N_2 で 3 回置換し、その後、混合物を 65℃で窒素ガス雰囲気中で 17 h 攪拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物を 50 mL の水で希釈し、50 mL の酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 5 / 1) により精製し、化合物 16-7 を得た。LCMS (ESI) m/z : 270.9 ($M+1$)。

30

【0193】

工程七：化合物 16-8 の製造

化合物 16-7 (1 g、3.70 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (10 mL) と水 (10 mL) の混合溶液中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (1.71 g、11.11 mmol、2.14 mL、3 eq) を添加した。混合物を 20℃で 5 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチルで抽出した。有機層を 20 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 2 / 1) により精製し、化合物 16-8 を得た。LCMS (ESI) m/z : 243.0 ($M+1$)。

40

【0194】

工程八：化合物 16-9 の製造

化合物 16-8 (340 mg、1.40 mmol、1 eq) と、2- (ヨードメチル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (564.11 mg、2.11 mmol、1.5 eq) と、炭酸カリウム (291.03 mg、2.11 mmol、1.5 eq) とを、アセトニトリル (5 mL) 中で混合し、脱気して窒素ガスで 3 回

50

置換し、混合物を60℃で1h攪拌した。20mLの水を添加して反応混合物をクエンチし、その後、20mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を5mLの飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製し、化合物16-9を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ=6.85（d, J=7.7Hz, 1H）, 3.89（s, 2H）, 3.80（s, 3H）, 1.69（s, 6H）; LCMS（ESI）m/z: 300.8（M+1）。

【0195】

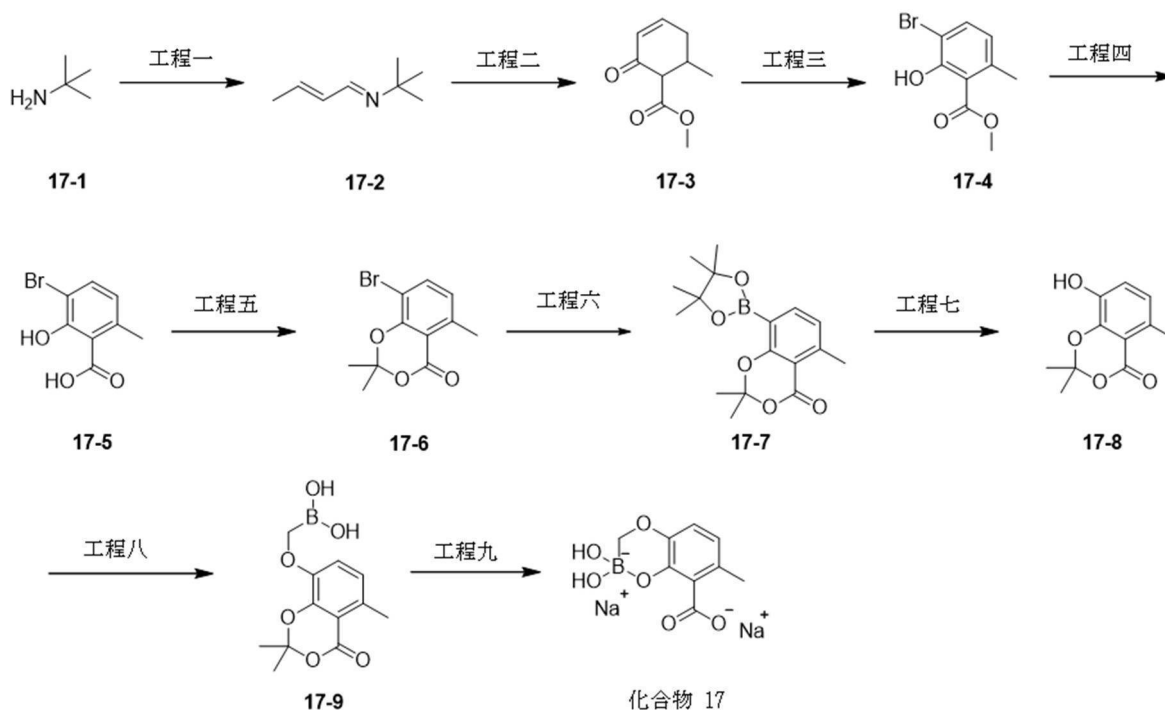
工程九：化合物16の製造

20℃で、化合物16-9（140mg、466.60μmol、1eq）のイソプロパノール（1.6mL）溶液に水酸化ナトリウム溶液（2M、466.60μL、2eq）を添加した。混合物を20℃で0.5h攪拌し、ろ過して、ろ過ケーキを分取HPLCにより精製し（クロマトグラフカラム：Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相：10mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%～6%、4min）、化合物16を得た。¹H NMR（400MHz, D₂O）δ=6.43（d, J=8.9Hz, 1H）, 3.72（s, 3H）, 3.24（s, 2H）。LCMS（ESI）m/z: 243.0（M+1）。

【0196】

実施例17

【化85】



【0197】

工程一：化合物17-2の製造

化合物17-1（40g、546.92mmol、57.47mL、1eq）及び4Å分子篩（40g）をペンタン（400mL）中に溶解させ、その後、25℃でこの混合物にブター-2-エン（38.33g、546.92mmol、5.66mL、1eq）を添加し、この混合物を25℃で12時間攪拌した。ろ過して減圧下で濃縮し、化合物17-2を得た。

【0198】

工程二：化合物17-3の製造

化合物 17-2 (63.26 g、505.23 mmol、1 eq) 及び 3-オキソブタノアートをトルエン (500 mL) 中に溶解させ、その後、25℃でp-トルエンスルホン酸一水和物 (1.92 g、10.10 mmol、0.02 eq) を添加し、その後、この混合物を 25℃で 72 時間攪拌した。混合物に水 (500 mL) を添加し、有機層を食塩水 (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物を 80~95℃で蒸留して化合物 17-3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 169.1 ($M+1$)。

【0199】

工程三：化合物 17-4 の製造

化合物 17-3 (20.87 g、124.09 mmol、1 eq) を酢酸 (150 mL) 中に溶解させ、その後、25℃でこの混合物に液体臭素 (39.66 g、248.17 mmol、12.79 mL、2 eq) を添加し、その後、この混合物を 100℃で 24 時間攪拌した。この混合物を水 (300 mL) に入れて 25℃で 15 分間攪拌し、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0~1/1)、化合物 17-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 245.0/247.0 ($M+1/M+3$)。

10

【0200】

工程四：化合物 17-5 の製造

化合物 17-4 (10.52 g、42.93 mmol、1 eq) をエタノール (80 mL) と水 (38 mL) の混合溶媒中に溶解させ、その後、0℃でこの混合物に水酸化ナトリウム (5.15 g、128.78 mmol、710.00 μL 、3 eq) を添加し、その後、この混合物を 80℃で 12 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、混合物に HCl (0.5 N) を添加して pH = 2~3 となるように調節し、酢酸エチル (100 mL $\times$ 3) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 17-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 213.0 ($M-18+1$)。

20

【0201】

工程五：化合物 17-6 の製造

化合物 17-5 (12.22 g、52.89 mmol、1 eq) をトリフルオロ酢酸 (120 mL) 中に溶解させ、その後、0℃でこの混合物にアセトン (18.43 g、317.34 mmol、23.33 mL、6 eq) と、無水トリフルオロ酢酸 (33.33 g、158.67 mmol、22.07 mL、3 eq) と、DMF (773.19 mg、0.58 mmol、813.89 μL 、0.2 eq) とを添加し、その後、この混合物を 105℃に加熱して 48 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残存物を得、0℃で炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を添加し、酢酸エチル (200 mL) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0~0/1)、化合物 17-6 を得た。LCMS (ESI) m/z : 271.0 ($M+1$)。

30

【0202】

工程六：化合物 17-7 の製造

化合物 17-6 (1.23 g、4.54 mmol、1 eq) と、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (1.73 g、6.81 mmol、1.5 eq) と、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド (318.45 mg、453.70 μmol 、0.1 eq) と、酢酸カリウム (1.34 g、13.61 mmol、3 eq) を無水ジオキサン (20 mL) 中に溶解させ、この混合物を窒素ガスで 3 回置換し、その後、この混合物を 65℃で 5 時間攪拌した。この混合物をろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0~0/1)、化合物 17-7 を得た。LCMS (E

40

50

S I) m/z : 319.1 ($M+1$)。

【0203】

工程七：化合物17-8の製造

化合物17-7 (1.02 g、3.21 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (14 mL) と水 (7 mL) の混合溶媒中に溶解させ、0℃で過ホウ酸ナトリウム四水和物 (1.48 g、9.62 mmol、1.85 mL、3 eq) を添加し、その後、混合物を窒素ガスの保護により15℃で1時間攪拌した。反応混合物に10 mLの水を添加し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出し、食塩水 (30 mL×1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル=20/1~0/1)、化合物17-8を得た。LCMS (ESI) m/z : 209.2 ($M+1$)。

10

【0204】

工程八：化合物17-9の製造

化合物2-(ヨードメチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (468.35 mg、1.75 mmol、2 eq) 及び化合物17-8 (182 mg、874.12 μmol 、1 eq) をアセトニトリル (5 mL) 中に溶解させ、25℃でこの混合物に炭酸カリウム (181.21 mg、1.31 mmol、1.5 eq) を添加し、その後、この混合物を65℃で4時間攪拌した。混合物に10 mLの水を添加し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出し、食塩水 (30 mL×2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮して化合物17-9を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 0.7, 8.4 Hz, 1H), 3.88 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 267.1 ($M+1$)。

20

【0205】

工程九：化合物17の製造

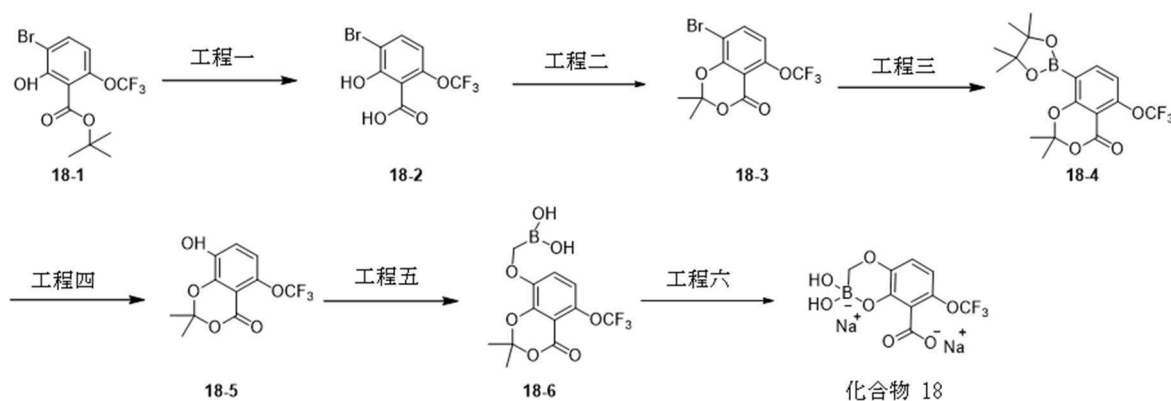
化合物17-9 (64 mg、240.55 μmol 、1 eq) をイソプロパノール (0.5 mL) 中に溶解させ、0℃で水酸化ナトリウム (1M、601.38 μL 、2.5 eq) を添加し、その後、この混合物を25℃で3時間攪拌した。粗生成物をアセトン (2 mL) で洗浄して精製し、ろ過して、ろ過ケーキを真空下で乾燥させ、化合物17を得た。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 0.6, 8.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.06 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 209.1 ($M+1$), 191.1 ($M-18+1$)。

30

【0206】

実施例18

【化86】



40

【0207】

工程一：化合物18-2の製造

50

化合物 18-1 (3 g、8.40 mmol、1 eq) をジクロロメタン (5 mL) 中に溶解させ、さらにトリフルオロ酢酸 (957.85 mg、8.40 mmol、621.98 μ L、1 eq) を添加し、0~5℃、混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物をジクロロメタン (10 mL) で攪拌し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて生成物 18-2 を得た。

【0208】

工程二：化合物 18-3 の製造

化合物 18-2 (5.6 g、18.60 mmol、1 eq) をトリフルオロ酢酸 (60 mL) 中に溶解させ、さらにアセトン (3.24 g、55.81 mmol、4.10 mL、3 eq) を添加した。0~5℃に冷却し、無水トリフルオロ酢酸 (11.72 g、55.81 mmol、7.76 mL、3 eq) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (271.95 mg、3.72 mmol、286.26 μ L、0.2 eq) を添加した。混合物を 105℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残存物を炭酸水素ナトリウム (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合併した有機層を食塩水 (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 100 / 1~50 / 1)、化合物 18-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16–6.79 (m, 1H), 1.86–1.75 (m, 6H)。

10

【0209】

工程三：化合物 18-4 の製造

化合物 18-3 (3.4 g、9.97 mmol、1 eq) と、ビス (ピナコタト) ジボロン酸 (10.13 g、39.87 mmol、4 eq) と、酢酸カリウム (2.93 g、29.91 mmol、2 eq) との混合物にジオキサン (40 mL) を添加し、さらに Pd (dppf) Cl₂ (575.95 mg、498.42 μ mol、0.05 eq) を添加し、脱気して窒素ガスで 3 回置換し、その後、混合物を窒素ガス雰囲気中で 40℃に昇温して 16 時間攪拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物を 40 mL の水で希釈し、30 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を食塩水 30 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 18-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 389.1 (M+1)。

20

30

【0210】

工程四：化合物 18-5 の製造

テトラヒドロフラン (30 mL) と水 (30 mL) との混合溶液に、まず化合物 18-4 (3 g、7.73 mmol、1 eq) を添加し、さらに過ホウ酸ナトリウム四水和物 (3.57 g、23.19 mmol、4.46 mL、3 eq) を添加した。混合物を 20℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 1 / 0~5 / 1) により残存物を精製し、化合物 18-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 279.0 (M+1) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02–6.89 (m, 1H), 5.26 (br s, 1H), 1.86–1.75 (m, 6H)。

40

【0211】

工程五：化合物 18-6 の製造

化合物 18-5 (800 mg、2.88 mmol、1 eq) をアセトニトリル (10 mL) 中に溶解させ、さらに 2-ヨードメチルボロン酸ピナコールエステル (1.54 g、5.75 mmol、2 eq) を溶液に添加し、さらに炭酸カリウム (596.18 mg、4.31 mmol、1.5 eq) を添加した。混合物を 65℃で 4 時間攪拌し続けた。反応混合物を 15 mL の水で希釈し、15 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 15 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存

50

物を得た。粗生成物分取HPLC（クロマトグラフカラム：Phenomenex Luna C18 250×50mm×10μm、移動相：0.1%のTFAを含有する水とアセトニトリル、アセトニトリルの含有量が30%～55%、17min）により精製して化合物18-6を得た。LCMS（ESI） m/z ：337.0（ $M+1$ ）； ^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ） δ =6.99（d， $J=9.1\text{Hz}$ ，1H），6.86（dd， $J=1.3$ ，9.0Hz，1H），5.19（br s，1H），3.94–3.88（m，2H），1.70（s，6H）。

【0212】

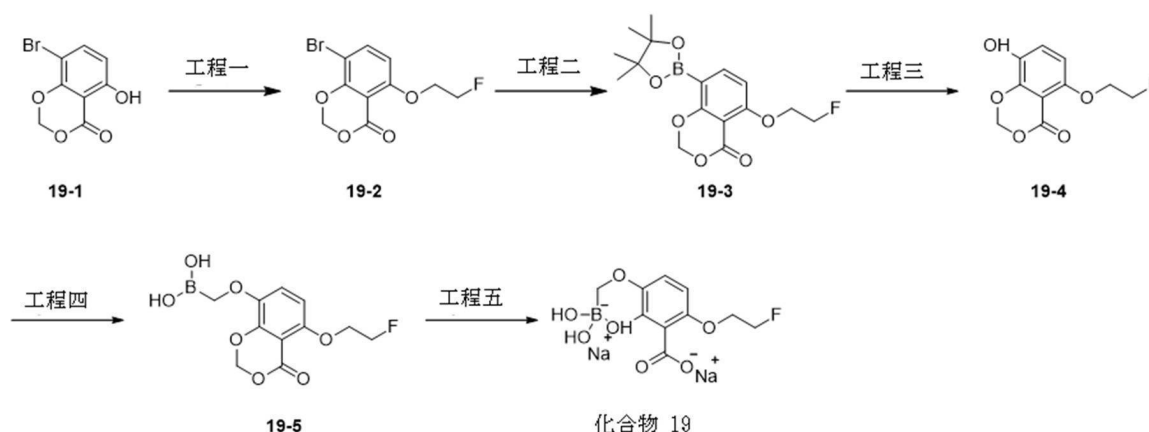
工程六：化合物18の製造

化合物18-6（100mg、297.60μmol、1eq）をイソプロパノール（1mL）中に溶解させ、さらに水酸化ナトリウム（1M、595.19μL、2eq）を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。溶液をろ過してアセトンで洗浄し、真空下で濃縮した。精製なしに化合物18（30mg）を得た。LCMS（ESI） m/z ：279.0（ $M+1$ ）； ^1H NMR（400MHz， D_2O ） δ =6.65–6.59（m，1H），6.55（d， $J=1.5\text{Hz}$ ，1H），3.27（s，2H）。

【0213】

実施例19

【化87】



【0214】

工程一：化合物19-2の製造

化合物19-1（1g、4.08mmol、1eq）をジメチルホルムアミド（10mL）溶液中に溶解させ、リン酸カリウム（866.30mg、4.08mmol、1eq）と、1-ブromo-2-フルオロエタン（777.19mg、6.12mmol、1.5eq）とを添加し、25℃、その後、65℃で16時間攪拌した。残存物を水（10mL）に入れた。酢酸エチル（10mL×2）で水相を抽出した。合併した有機相を食塩水（30mL×1）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し（石油エーテル／酢酸エチル=20／1～3／1）、化合物19-2を得た。LCMS：291（ $M+1$ ）； ^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ） δ =7.64–7.59（m，1H），6.58（d， $J=9.1\text{Hz}$ ，1H），5.58（s，2H），4.85–4.81（m，1H），4.72–4.70（m，1H），4.33–4.30（m，1H），4.27–4.23（m，1H）。

【0215】

工程二：化合物19-3の製造

化合物19-2（500mg、1.72mmol、1eq）と、4，4，5，5-テトラメチル-2-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1，3，2-ジオキサボロラン（1.74g、6.87mmol、4eq）と、

ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド(120.57mg、171.78 μ mol、0.1eq)と、酢酸カリウム(674.34mg、6.87mmol、4eq)とを、ジオキサン(10mL)中に溶解させ、窒素ガスで置換し、その後、混合物をN₂雰囲気中で65℃で16時間攪拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~0/1)、化合物19-3を得た。LCMS: 339.1(M+1)。

【0216】

工程三：化合物19-4の製造

化合物19-3(600mg、1.77mmol、1eq)をテトラヒドロフラン(10mL)及びH₂O(5mL)溶液中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物(273.02mg、1.77mmol、341.27 μ L、1eq)を添加し、混合物を25℃で0.5h攪拌した。溶液に水(10mL)を添加し、0.5NのHClでpH=3~4となるように調節し、水相を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合併した有機相を食塩水(80mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~0/1)、化合物19-4を得た。LCMS: 229.1(M+1)。

10

【0217】

工程四：化合物19-5の製造

化合物19-4(20mg、87.65 μ mol、1eq)をアセトニトリル(2mL)溶液中に溶解させ、2-(ヨードメチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(46.96mg、175.30 μ mol、2eq)と、K₂CO₃(24.23mg、175.30 μ mol、2eq)とを添加し、25℃、その後、65℃で2時間攪拌した。溶液にH₂O(5mL)を添加し、0.5NのHClで水相をpH=3~4となるように調節し、酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。合併した有機相を食塩水(30mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮し、化合物19-5を得た。LCMS(ESI)m/z: 287.1(M+1)。

20

【0218】

工程五：化合物19の製造

化合物19-5(30mg、104.89 μ mol、1eq)をイソプロパノール(0.5mL)溶液中に溶解させ、NaOH(2M、104.89 μ L、2eq)を添加して0℃、その後、25℃で1時間攪拌した。溶液をろ過して、ろ過した粗生成物を分取HPLCにより精製し(カラム: Waters Xbridge 150×25mm×5 μ m、移動相: 10mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、アセトニトリルの含有量が1%~6%、4min)、化合物19を得た。LCMS(ESI)m/z: 257/239(M+1/M-18+1); ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ =6.55(d, J=8.7Hz, 1H), 6.28(d, J=8.8Hz, 1H), 4.66-4.59(m, 2H), 4.20-4.15(m, 1H), 4.13-4.07(m, 1H), 3.22(s, 2H)。

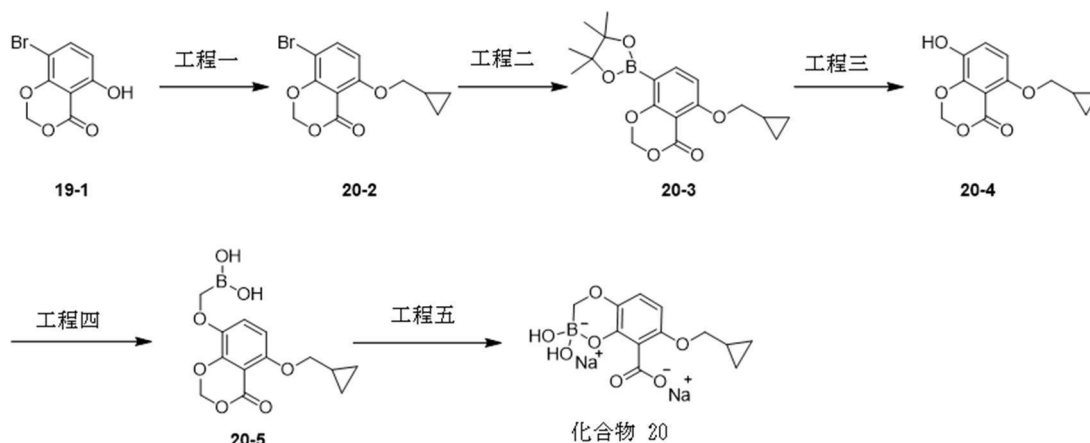
30

【0219】

実施例20

40

【化 8 8】



10

【0220】

工程一：化合物 20-2 の合成

化合物 19-1 (600 mg、2.45 mmol、1 eq) を DMF (6 mL) 中に溶解させ、リン酸カリウム (1.30 g、6.12 mmol、2.5 eq) 及びブロモメチルシクロプロパン (495.87 mg、3.67 mmol、351.68 μ L、1.5 eq) を添加した。混合物を 25℃で8時間攪拌した。残存物を10 mLのEAで希釈し、 H_2O (4 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を8 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～10／1)、化合物 20-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.99 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.37 (dddd, J = 1.4, 3.3, 4.9, 6.5 Hz, 1H), 0.73–0.66 (m, 2H), 0.49–0.43 (m, 2H)。

20

【0221】

工程二：化合物 20-3 の合成

化合物 20-2 (150 mg、501.48 μ mol、1 eq) と、ビス (ピナコタト) ジボロン酸 (509.37 mg、2.01 mmol、2.5 eq) と、酢酸カリウム (147.65 mg、1.50 mmol、3 eq) との混合物にジオキサン (4 mL) を添加し、さらに Pd (dppf) Cl₂ (81.90 mg、100.30 μ mol、0.2 eq) を添加し、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を65℃で窒素ガス雰囲気中で8時間攪拌した。粗生成物 20-3 を、更なる精製なしに次の工程に用いた。LCMS (ESI) m/z : 347.1 (M+1)。

30

【0222】

工程三：化合物 20-4 の合成

化合物 20-3 (250 mg、722.16 μ mol、1 eq) を THF (4 mL) と H_2O (4 mL) との混合溶液中に添加し、さらに過ホウ酸ナトリウム四水和物 (222.22 mg、1.44 mmol、277.78 μ L、2 eq) を添加した。混合物を0～5℃で1時間攪拌した。反応混合物を20 mLの水で希釈し、20 mLの酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を20 mLの食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～5／1)、化合物 20-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 237.0 (M+1)。

40

【0223】

工程四：化合物 20-5 の合成

化合物 20-4 (20 mg、84.67 μ mol、1 eq) をアセトニトリル (1 mL

50

）中に溶解させ、2-ヨードメチルボロン酸ピナコールエステル（45.36 mg、169.33 μmol 、2 eq）を添加し、その後、炭酸カリウム（17.55 mg、127.00 μmol 、1.5 eq）を添加した。混合物を65℃で4時間攪拌した。反応混合物を15 mLの水で希釈し、15 mLの酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を15 mLの食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。精製せずに、化合物20-5を得た。

【0224】

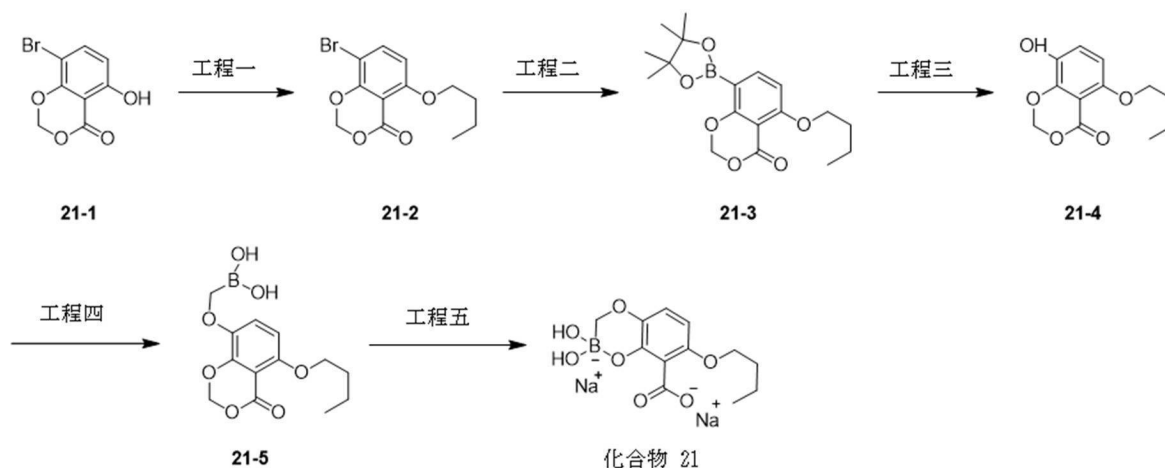
工程五：化合物20の合成

化合物20-5（24 mg、81.61 μmol 、1 eq）をイソプロパノール（0.5 mL）中に溶解させ、水酸化ナトリウム（2 M、81.61 μL 、2 eq）を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。溶液をろ過してアセトンで洗浄し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製し（カラム：Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm 、移動相：10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、アセトニトリルの含有量が1%～6%、4 min）、化合物20を得た。LCMS (ESI) m/z : 265 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 6.50 (br dd, J = 2.4, 6.9 Hz, 1H), 6.18 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.39 (br s, 2H), 1.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.29–1.15 (m, 2H), 0.53 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.33 (br d, J = 4.5 Hz, 2H)。

【0225】

実施例21

【化89】



【0226】

工程一：化合物21-2の合成

化合物21-1（600 mg、2.45 mmol、1 eq）をN,N-ジメチルホルムアミド（6 mL）中に溶解させ、さらにリン酸カリウム（1.30 g、6.12 mmol、2.5 eq）及び1-ヨードブタン（675.91 mg、3.67 mmol、417.23 μL 、1.5 eq）を添加した。混合物を25℃で8時間攪拌した。残存物を10 mLの水で希釈し、20 mLの酢酸エチル（10 mL $\times$ 2）で抽出した。合併した有機層を10 mLの食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。精製せずに、化合物21-2を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.93–1.82 (m, 2H), 1.62–1.56 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0227】

工程二：化合物21-3の合成

化合物21-2 (490 mg、1.63 mmol、1 eq) と、ビス(ピナコト)ジボロン酸 (1.65 g、6.51 mmol、4 eq) と、酢酸カリウム (479.08 mg、4.88 mmol、3 eq) との混合物にジオキサン (2 mL) を添加し、さらに Pd(dppf)Cl₂ (265.76 mg、325.44 μmol、0.2 eq) を添加し、その後、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を窒素ガス雰囲気中で65℃で8時間撹拌した。残存物を10 mLの水で希釈し、20 mLの酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。合併した有機層を10 mLの食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 50／1～5／1) により残存物を精製し、化合物21-3を得た。LCMS (ESI) m/z: 349.1 (M+1)。

10

【0228】

工程三：化合物21-4の合成

化合物21-3 (1.4 g、4.02 mmol、1 eq) をTHF (4 mL) とH₂O (4 mL) との混合溶液中に溶解させ、さらに過ホウ酸ナトリウム四水和物 (1.24 g、8.04 mmol、1.55 mL、2 eq) を添加した。混合物を0～5℃で1時間撹拌した。反応混合物を20 mLの水で希釈し、20 mLのEAで抽出した。合併した有機層を20 mLの食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 1／0～5／1)、化合物21-4を得た。

20

【0229】

工程四：化合物21-5の合成

化合物21-4 (300 mg、1.26 mmol、1 eq) をアセトニトリル (1.5 mL) 中に溶解させ、2-ヨードメチルボロン酸ピナコールエステル (674.71 mg、2.52 mmol、2 eq) を添加し、さらに炭酸カリウム (261.06 mg、1.89 mmol、1.5 eq) を添加した。混合物を25℃で4時間撹拌した。反応混合物を15 mLの水で希釈し、15 mLの酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を15 mLの食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を25℃で石油エーテル中で撹拌し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて化合物21-5を得た。

30

【0230】

工程五：化合物21の合成

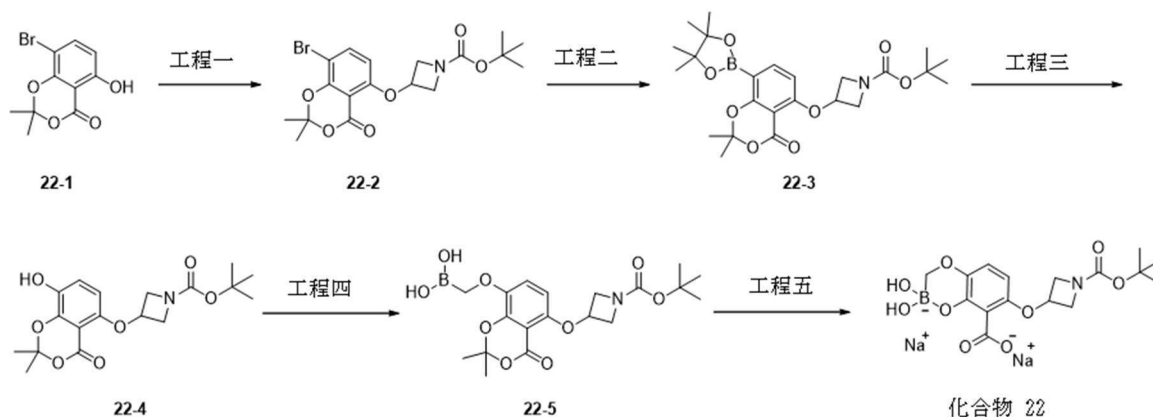
化合物21-5 (80 mg、270.20 μmol、1 eq) をイソプロパノール (1 mL) 中に溶解させ、水酸化ナトリウム (2 M、270.20 μL、2 eq) を添加した。混合物を0～5℃で1時間撹拌した。溶液をろ過してアセトンで洗浄し、真空下で濃縮し、化合物21を得た。LCMS (ESI) m/z: 249.1 (M-18+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.71 (s, 2H), 1.57-1.45 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

40

【0231】

実施例22

【化 9 0】



10

【0 2 3 2】

工程一：化合物 22-2 の合成

化合物 22-1 (3 g、10.99 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (30 mL) 中に溶解させ、3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.00 g、11.54 mmol、1.05 eq) を添加し、さらにトリフェニルホスフィン (4.32 g、16.48 mmol、1.5 eq) を添加した。添加終了後、20℃で DIAD (3.33 g、16.48 mmol、3.20 mL、1.5 eq) を滴下した。得られた混合物を 50℃で 12 時間攪拌した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 4/1) により残存物を精製して化合物 22-2 を得た。

20

【0 2 3 3】

工程二：化合物 22-3 の合成

化合物 22-2 (4.5 g、10.51 mmol、1 eq) と、ビス(ピナコト)ジボロン酸 (4.00 g、15.76 mmol、1.5 eq) と、酢酸カリウム (4.12 g、42.03 mmol、4 eq) との混合物をジオキサン (50 mL) 中に溶解させ、最後に、Pd(dppf)Cl₂ (858.07 mg、1.05 mmol、0.1 eq) を添加し、脱気して窒素ガスで 3 回置換し、その後、窒素ガス雰囲気中で 80℃で 12 時間攪拌した。反応混合物をろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 4/1) により残存物を精製し、化合物 22-3 を得た。LCMS (ESI) m/z: 420.1 (M-56+1)。

30

【0 2 3 4】

工程三：化合物 22-4 の合成

化合物 22-3 (7 g、5.89 mmol、40% 純度、1 eq) をテトラヒドロフラン (20 mL) と水 (10 mL) との混合溶媒中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (2.27 g、14.73 mmol、2.5 eq) を添加した。混合物を 20℃で 1 時間攪拌した。混合物をろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 4/1 ~ 1/1) により残存物を精製し、化合物 22-4 を得た。LCMS (ESI) m/z: 310.0 (M-56+1)。

40

【0 2 3 5】

工程四：化合物 22-5 の合成

化合物 22-4 (650 mg、1.78 mmol、1 eq) をアセトニトリル (5 ミリリットル) 中に溶解させ、炭酸カリウム (368.80 mg、2.67 mmol、1.5 eq) 及び 2-(ヨードメチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (953.18 mg、3.56 mmol、2 eq) を添加した。混合物を 60℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈して 20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を分取 HPLC により精製し (カラム：

50

Phenomenex Luna C18 150×40mm×15μm、移動相：0.1%のTFAを含有する水とアセトニトリル、アセトニトリルの含有量が26%～56%、10min)、化合物22-5を得た。LCMS (ESI) m/z : 368.1 ($M-56+1$); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =7.12 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.31–6.14 (m, 1H), 4.99–4.87 (m, 1H), 4.37–4.31 (m, 2H), 4.15 (br dd, $J=3.9, 9.7$ Hz, 2H), 3.81–3.77 (m, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.50–1.44 (m, 9H)。

【0236】

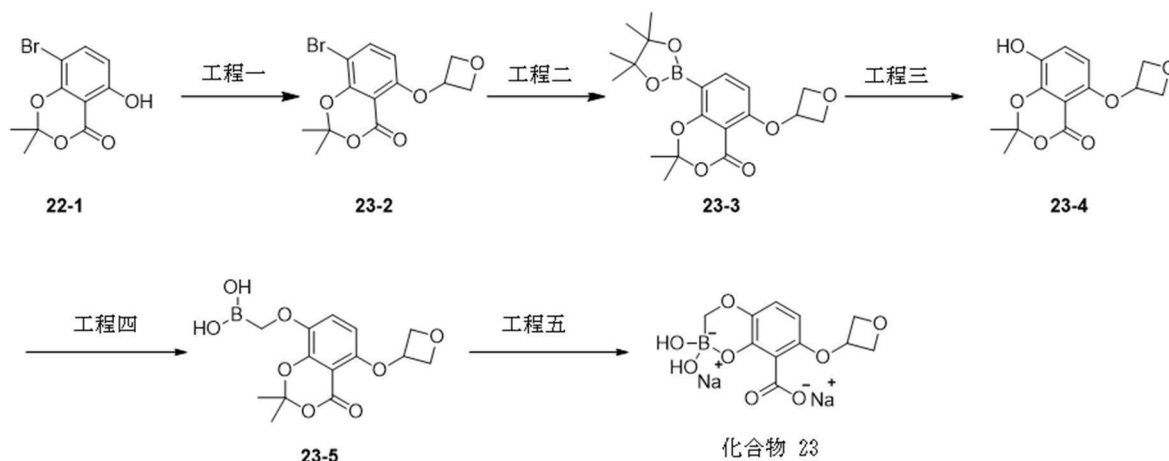
工程五：化合物22の合成

化合物22-5 (50mg、118.14μmol、1eq)をイソプロパノール (1mL)中に溶解させ、さらに水酸化ナトリウム (2M、118.14μL、2eq)を添加した。混合物を0～5℃で1時間撹拌した。溶液をろ過して化合物22を得た。LCMS (ESI) m/z : 310.1 ($M-56+1$); ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ =6.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.02–5.84 (m, 1H), 4.84–4.79 (m, 1H), 4.27–4.14 (m, 2H), 4.02–3.84 (m, 3H), 1.44–1.27 (m, 10H)。

【0237】

実施例23

【化91】



【0238】

工程一：化合物23-2の製造

化合物22-1 (1g、3.66mmol、1eq)をジメチルホルムアミド (10mL)溶液中に溶解させ、 K_2CO_3 (1.01g、7.32mmol、2eq)と、3-ヨードオキセタン (1.01g、5.49mmol、1.5eq)とを添加し、25℃で撹拌し、その後、100℃で36時間撹拌した。混合物を氷水 (15mL)に入れて10分間撹拌した。水相を酢酸エチル (20mL×2)で抽出した。塩水 (30mL×2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル=30/1、10/1)、化合物23-2を得た。LCMS: 329/331 ($M+1/M+3$); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =7.54 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.19 (quin, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.96–4.89 (m, 2H), 4.85–4.77 (m, 2H), 1.70 (s, 6H)。

【0239】

工程二：化合物23-3の製造

化合物23-2 (600mg、1.82mmol、1eq)と、4,4,5,5-テトラメチル-2- (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, 3, 2-ジオキサボロラン (1.39 g、5.47 mmol、3 eq) と、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂ (297.73 mg、364.58 μmol、0.2 eq) と、酢酸カリウム (536.70 mg、5.47 mmol、3 eq) とを、ジオキサン (3 mL) 中に溶解させ、窒素ガスで3回置換し、25℃で、その後、混合物をN₂中で65℃に昇温して16時間撹拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 30/1 ~ 10/1)、化合物23-3を得た。

【0240】

工程三：化合物23-4の製造

化合物23-3 (500 mg、1.33 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (10 mL) 及びH₂O (5 mL) 中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (408.98 mg、2.66 mmol、511.22 μL、2 eq) を添加した。混合物を25℃で0.5時間撹拌した。溶液にH₂O (5 mL) を添加し、0.5 NのHClでpH = 3 ~ 4となるように調節し、水相を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 0/1)、化合物23-4を得た。LCMS: 267 (M+1)。

10

【0241】

工程四：化合物23-5の製造

化合物23-4 (30 mg、1.24 mmol、1 eq) をアセトニトリル (5 mL) 溶液中に溶解させ、25℃で2-(ヨードメチル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (664.10 mg、2.48 mmol、2 eq) と、炭酸カリウム (342.61 mg、2.48 mmol、2 eq) とを添加し、その後、65℃で5時間撹拌した。溶液にH₂O (5 mL) を添加し、0.5 NのHClで水相をpH = 3 ~ 4となるように調節し、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製し (カラム: Phenomenex Luna C18 150 × 40 mm × 15 μm、移動相: 0.1%のTFAを含有する水とアセトニトリル、アセトニトリルの含有量が9% ~ 39%、10 min)、化合物23-5を得た。LCMS (ESI) m/z: 325 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.27-5.21 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 2H), 4.93-4.87 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.78 (s, 6H)。

20

30

【0242】

工程五：化合物23の製造

化合物23-5 (110 mg、339.41 μmol、1 eq) をイソプロパノール (1 mL) 溶液中に溶解させ、0℃でNaOH (2 M、339.41 μL、2 eq) を添加し、その後、25℃で1時間撹拌した。混合物にアセトン (10 mL) を添加して30分間撹拌し、ろ過して化合物23を得た。LCMS (ESI) m/z: 267.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.17-5.01 (m, 1H), 4.98-4.81 (m, 4H), 3.22 (s, 2H)。

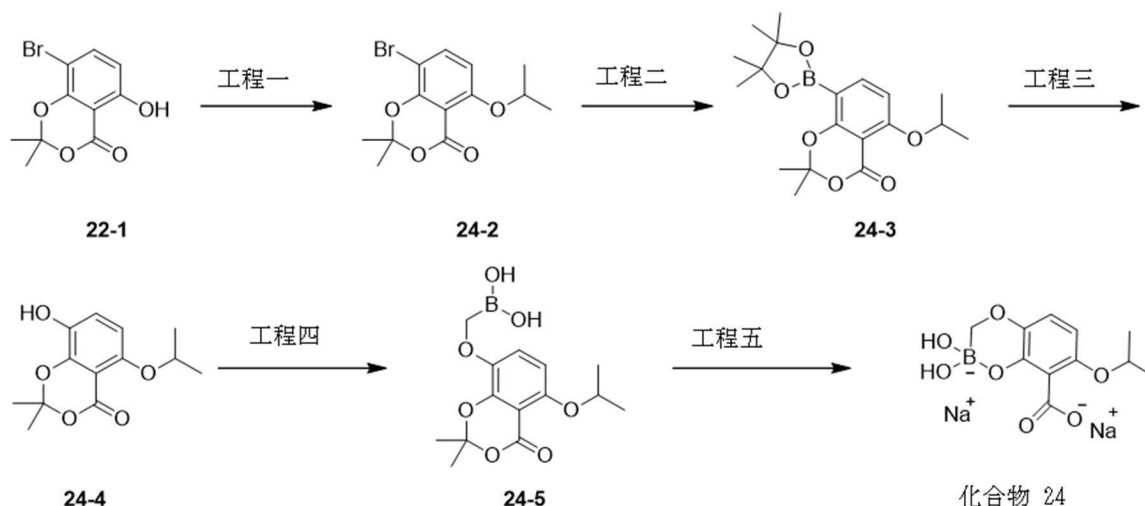
40

【0243】

実施例24

50

【化 9 2】



10

【0 2 4 4】

工程一：化合物 2 4 - 2 の合成

化合物 2 2 - 1 (500 mg、1.83 mmol、1 eq) を N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) 中に溶解させ、さらにリン酸カリウム (971.63 mg、4.58 mmol、2.5 eq) 及び 2 - ヨードプロパン (466.87 mg、2.75 mmol、274.63 μ L、1.5 eq) を添加した。混合物を 50 $^{\circ}$ C で 8 時間攪拌した。残存物を 10 mL の水で希釈し、酢酸エチル (4 mL $\times$ 2) で抽出した。合併した有機層を 8 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 50 / 1 ~ 10 / 1) により残存物を精製し、化合物 2 4 - 2 を得た。LCMS (ESI) m/z : 315.1 (M+1) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.54 - 6.46 (m, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 1H), 1.67 (s, 6H), 1.39 - 1.33 (m, 6H)。

20

【0 2 4 5】

工程二：化合物 2 4 - 3 の合成

化合物 2 4 - 2 (790 mg、2.51 mmol、1 eq) と、酢酸カリウム (738.03 mg、7.52 mmol、3 eq) と、ビス (ピナコト) ジボロン酸 (2.55 g、10.03 mmol、4 eq) との混合物にジオキサン (4 mL) を添加し、さらに Pd (dppf) Cl₂ (409.41 mg、501.33 μ mol、0.2 eq) を添加し、窒素ガスで 3 回置換した。混合物を 65 $^{\circ}$ C で 8 時間攪拌した。残存物を 15 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチル (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合併した有機層を 10 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 10 / 1 ~ 5 / 1)、化合物 2 4 - 3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 363.1 (M+1)。

40

【0 2 4 6】

工程三：化合物 2 4 - 4 の合成

化合物 2 4 - 3 (1.6 g、4.42 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (2 mL) と水 (2 mL) の混合溶媒中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (1.36 g、8.83 mmol、2 eq) を添加した。混合物を 20 $^{\circ}$ C で 1 hr 攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 1 / 0 ~ 5 / 1) により精製して化合物 2 4 - 4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 253.

50

1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.61–6.51 (m, 1H), 4.61–4.45 (m, 1H), 1.42–1.38 (m, 6H), 1.28 (s, 7H), 1.25 (s, 12H)。

【0247】

工程四：化合物24-5の合成

化合物24-4 (400 mg、1.59 mmol、1 eq) をアセトニトリル (1 mL) 中に溶解させ、2-ヨードメチルポロン酸ピナコールエステル (849.59 mg、3.17 mmol、2 eq) 及び炭酸カリウム (328.73 mg、2.38 mmol、1.5 eq) を添加した。混合物を65℃で4時間攪拌した。反応混合物を15 mLの水で希釈し、15 mLの酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を15 mLの食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を分取HPLCにより精製し (クロマトグラフカラム：Phenomenex Luna C18 150×40 mm×15 μm 、移動相：0.1%のTFAを含有する水とアセトニトリル、アセトニトリルの含有量が20%～50%、10 min)、化合物24-5を得た。LCMS (ESI) m/z : 311.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.67–6.48 (m, 1H), 4.65–4.45 (m, 1H), 3.85–3.76 (m, 2H), 1.75 (s, 6H), 1.46–1.38 (m, 6H)。

10

【0248】

工程五：化合物24の合成

化合物24-5 (180 mg、580.45 μmol 、1 eq) をイソプロパノール (1 mL) 中に溶解させ、水酸化ナトリウム (2 M、580.45 μL 、2 eq) を添加した。混合物を0～5℃で1時間攪拌した。溶液をろ過してアセトンで洗浄し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製し (クロマトグラフカラム：Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm 、移動相：10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、アセトニトリルの含有量が1%～6%、5 min)、化合物24を得た。LCMS (ESI) m/z : 253.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 6H)。

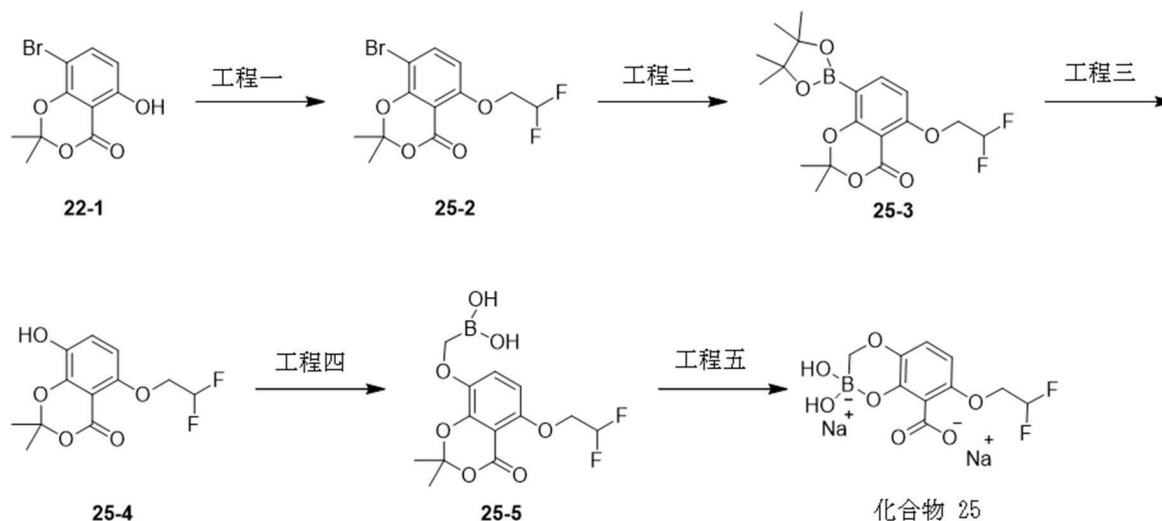
20

30

【0249】

実施例25

【化93】



40

【0250】

工程一：化合物25-2の合成

50

化合物 22-1 (800 mg、2.93 mmol、1 eq) を N, N-ジメチルホルムアミド (7 mL) 中に溶解させ、リン酸カリウム (1.55 g、7.32 mmol、2.5 eq) 及び 2-ブロモ-1, 1-ジフルオロエタン (636.94 mg、4.39 mmol、1.5 eq) を添加した。混合物を 100 °C で 8 時間攪拌した。15 mL の水で反応混合物を希釈して、15 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 15 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 5/1)、化合物 25-2 を得た。LCMS (ESI) m/z : 339.1 (M+3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.33-5.94 (m, 1H), 4.21 (dt, J = 4.2, 12.7 Hz, 2H), 1.73-1.67 (m, 6H)。

10

【0251】

工程二：化合物 25-3 の合成

化合物 25-2 (1 g、2.97 mmol、1 eq) と、酢酸カリウム (873.36 mg、8.90 mmol、3 eq) と、ビス(ピナコタト)ジボロン酸 (3.01 g、11.87 mmol、4 eq) との混合物をジオキサン (10 mL) 中に溶解させ、さらに Pd(dppf)Cl₂ (484.49 mg、593.27 μmol、0.2 eq) を添加し、窒素ガスで 3 回置換した。混合物を 65 °C で 8 時間攪拌した。反応混合物を 15 mL の水で希釈し、15 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 15 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 5/1)、化合物 25-3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 385.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 6.37-5.99 (m, 1H), 4.29-4.17 (m, 2H), 1.64 (d, J = 0.9 Hz, 6H), 1.31-1.13 (m, 12H)。

20

【0252】

工程三：化合物 25-4 の合成

化合物 25-3 (700 mg、1.82 mmol、1 eq) を THF (4 mL) と H₂O (4 mL) の混合溶媒中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (560.69 mg、3.64 mmol、700.86 μL、2 eq) を添加した。混合物を 0 ~ 5 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 5/1)、化合物 25-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 275.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.56-6.50 (m, 1H), 6.30-5.94 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 6H)。

30

40

【0253】

工程四：化合物 25-5 の合成

化合物 25-4 (190 mg、692.88 μmol、1 eq) をアセトニトリル (5 mL) 中に溶解させ、2-ヨードメチルボロン酸ピナコールエステル (371.25 mg、1.39 mmol、2 eq) を添加し、さらに炭酸カリウム (143.64 mg、1.04 mmol、1.5 eq) を添加した。混合物を 65 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を 15 mL の水で希釈し、15 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 15 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を分取 HPLC により精製し (クロマトグラフカラム: Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 μm、移動相: 0.1% の TFA を含有する水

50

とアセトニトリル、アセトニトリルの含有量が24%~54%、7min)、化合物25-5を得た。LCMS (ESI) m/z : 333.1 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.44–6.02 (m, 1H), 4.26 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.90–3.75 (m, 2H), 1.83–1.73 (m, 6H)。

【0254】

工程五：化合物25の合成

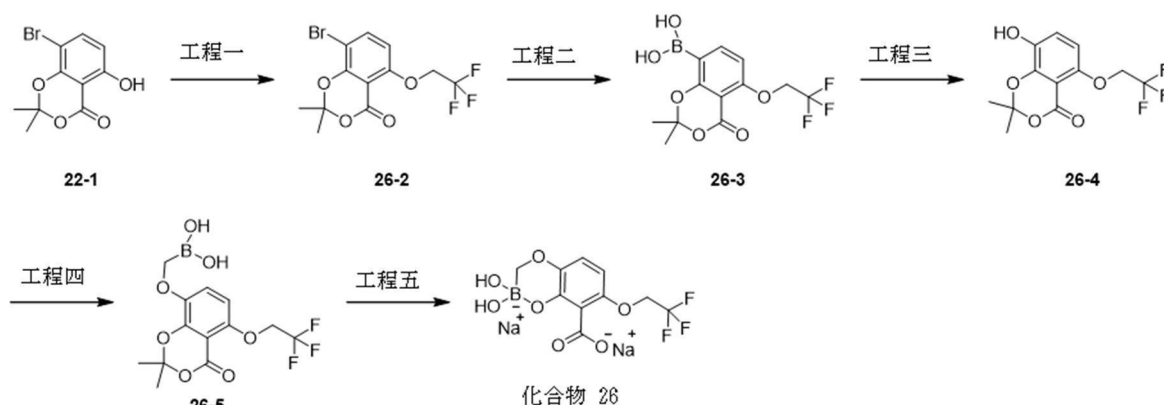
化合物25-5 (170mg、511.95 μmol 、1eq) をイソプロパノール (1.5mL) 中に溶解させ、水酸化ナトリウム (2M、511.95 μL 、2eq) を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。溶液をろ過して化合物25を得た。LCMS (ESI) m/z : 257.0 ($M-18+1$); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.12 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H)。

10

【0255】

実施例26

【化94】



20

【0256】

工程一：化合物26-2の製造

化合物22-1 (1g、3.66 mmol、1eq) と、トリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチル (1.70g、7.32 mmol、32.33 μL 、2eq) とをN-N-ジメチルホルムアミド (10mL) 中に溶解させ、炭酸カリウム (759.15mg、5.49 mmol、1.5eq) を添加し、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を95℃で2時間攪拌した。反応混合物を20mLの水で希釈し、20mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を10mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 100/1~30/1) により残存物を精製して化合物26-2を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H)。

30

40

【0257】

工程二：化合物26-3の製造

化合物26-2 (650mg、1.83 mmol、1eq) と、ビス(ピナコト)ジボロン酸 (929.64mg、3.66 mmol、2eq) と、酢酸カリウム (538.92mg、5.49 mmol、3eq) と、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (149.48mg、183.04 μmol 、0.1eq) とを、ジオキサン (10mL) 中に溶解させ、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を攪拌し、窒素ガス雰囲気中で70℃で12h反応させた。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。

50

残存物を50 mLの水で希釈して50 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝20／1～5／1）により残存物を精製し、化合物26-3を得た。

【0258】

工程三：化合物26-4の製造

化合物26-3（900 mg、2.81 mmol、1 eq）をテトラヒドロフラン（10 mL）と水（10 mL）の混合溶液中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物（865.39 mg、5.62 mmol、2 eq）を添加した。混合物を20℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を20 mLの水で希釈し、20 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を20 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し（石油エーテル／酢酸エチル＝20／1～2／1）、化合物26-4を得た。LCMS（ESI） m/z ：293.0（M+1）。

10

【0259】

工程四：化合物26-5の製造

化合物26-4（400 mg、1.37 mmol、1 eq）と、2-（ヨードメチル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（733.45 mg、2.74 mmol、2 eq）と、炭酸カリウム（283.79 mg、2.05 mmol、1.5 eq）とを、アセトニトリル（5 mL）中で混合し、窒素ガスで3回置換し、その後、窒素ガス雰囲気中で60℃で混合物を3時間攪拌した。20 mLの水を添加することで反応混合物をクエンチし、その後、20 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を5 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物を石油エーテル（10 mL）で攪拌し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて化合物26-5を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ = 7.10（d, J = 9.0 Hz, 1H）, 6.69（d, J = 9.0 Hz, 1H）, 4.43（q, J = 8.4 Hz, 2H）, 3.96（s, 2H）, 1.78（s, 6H）；LCMS（ESI） m/z ：351.0（M+1）。

20

【0260】

工程五：化合物26の製造

化合物26-5（100 mg、285.67 μmol 、1 eq）をイソプロパノール（1 mL）中に溶解させ、水酸化ナトリウム溶液（2 M、285.67 μL 、2 eq）を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。アセトン（5 mL）を添加し、1 h攪拌し、その後、減圧下で濃縮し、得られた残存物を分取HPLCにより精製し（クロマトグラフカラム：Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm 、移動相：10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%～6%、4 min）、化合物26を得た。 ^1H NMR（400 MHz, D_2O ） δ = 6.58（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 6.31（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 4.37（q, J = 8.7 Hz, 2H）, 3.24（s, 2H）。LCMS（ESI） m/z ：292.9（M+1）。

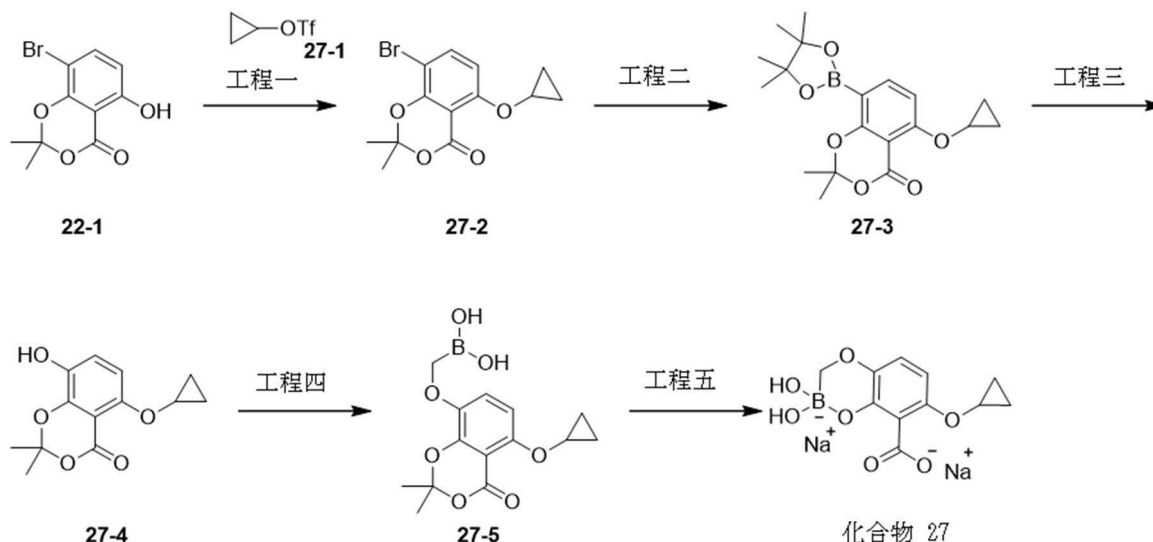
30

40

【0261】

実施例27

【化 9 5】



10

【0262】

工程一：化合物 27-2 の製造

化合物 22-1 (2 g、7.32 mmol、1 eq) と、化合物 27-1 (2.09 g、10.99 mmol、32.33 μ L、1.5 eq) と、炭酸カリウム (1.52 g、10.99 mmol、1.5 eq) とを、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中で混合し、窒素ガスで 3 回置換し、反応液を 75 $^{\circ}$ C で 12 時間攪拌した。反応液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL) で抽出し、有機相を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、減圧下で濃縮して残存物を得た。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 30/1) により精製し、化合物 27-2 を得た。LCMS (ESI) m/z : 312.9 / 314.9 (M+1 / M+3) ; ^{1} H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 1.67 (s, 6H), 0.92-0.73 (m, 4H)。

20

30

【0263】

工程二：化合物 27-3 の製造

化合物 27-2 (340 mg、1.09 mmol、1 eq) をジオキサン (5 mL) 中に溶解させ、酢酸カリウム (319.67 mg、3.26 mmol、3 eq) 及びビス (ピナコト) ジボロン酸 (1.10 g、4.34 mmol、4 eq) を添加し、最後に、Pd(dppf)Cl₂ (177.34 mg、217.15 μ mol、0.2 eq) を添加した。混合物を 70 $^{\circ}$ C で 8 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 5/1) 精製し、化合物 27-3 を得、更なる精製をせずに次の工程に用いた。LCMS (ESI) m/z : 361.1 (M+1)。

40

【0264】

工程三：化合物 27-4 の製造

化合物 27-3 (1 g、2.78 mmol、1 eq) を THF (4 mL) と H₂O (4 mL) の混合溶媒中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (854.28 mg、5.55 mmol、1.07 mL、2 eq) を添加した。混合物を 0 ~ 5 $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残

50

存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～5／1）、化合物27-4を得た。LCMS（ESI） m/z ：251.1（ $M+1$ ）； ^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ） δ ＝7.16（d， J ＝9.2Hz，1H），6.99－6.89（m，1H），3.87－3.73（m，1H），1.75（s，6H），0.95－0.79（m，4H）。

【0265】

工程四：化合物27-5の製造

化合物27-4（100mg、399.61 μmol 、1eq）をMeCN（3mL）中に溶解させ、炭酸カリウム（82.84mg、599.41 μmol 、1.5eq）及び2-ヨードメチルポロン酸ピナコールエステル（214.11mg、799.21 μmol 、2eq）を添加した。混合物を65℃で4時間撹拌した。反応混合物を20mLの水で希釈し、20mLの酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を20mLの食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を分取HPLCにより精製し（クロマトグラフカラム：Phenomenex Luna C18 75×30mm×3 μm 、移動相：0.1%のTFAを含有する水とアセトニトリル、アセトニトリルの含有量が24%～54%、7min）、化合物27-5を得た。LCMS（ESI） m/z ：309.1（ $M+1$ ）。

【0266】

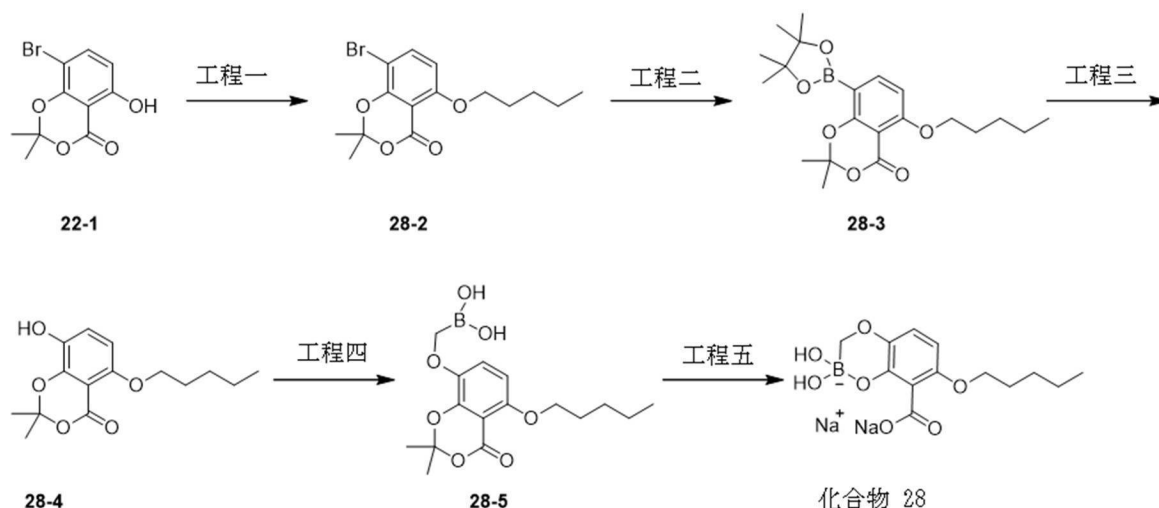
工程五：化合物27の製造

化合物27-4（40mg、129.83 μmol 、1eq）をイソプロパノール（1mL）中に溶解させ、水酸化ナトリウム（2M、129.83 μL 、2eq）を添加した。混合物を0℃で30分間撹拌した。ろ過して化合物27を得た。LCMS（ESI） m/z ：251.1（ $M+1$ ）； ^1H NMR（400MHz， D_2O ） δ ＝6.52（d， J ＝2.6Hz，2H），3.73－3.60（m，1H），3.18（s，2H），0.61－0.52（m，4H）。

【0267】

実施例28

【化96】



【0268】

工程一：化合物28-2の合成

化合物22-1（850mg、3.11mmol、1eq）をN，N-ジメチルホルムアミド（5mL）中に溶解させ、リン酸カリウム（1.65g、7.78mmol、2.5eq）及び1-ブロモペンタン（705.22mg、4.67mmol、582.83 μL 、1.5eq）を添加した。混合物を70℃で4時間撹拌した。反応混合物を15mLの水で希釈し、15mLの酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を15mLの食塩水

で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝50／1～5／1）により残存物を精製し、化合物28-2を得た。 ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ） δ ＝7.55（d， J ＝9.1 Hz，1H），6.48（d， J ＝9.0 Hz，1H），3.99（t， J ＝6.8 Hz，2H），1.87－1.78（m，2H），1.71－1.65（m，6H），1.48－1.27（m，4H），0.86（t， J ＝7.2 Hz，3H）。

【0269】

工程二：化合物28-3の合成

化合物28-2（950 mg、2.77 mmol、1 eq）をジオキサン（7 mL）中に溶解させ、酢酸カリウム（814.94 mg、8.30 mmol、3 eq）及びビス（ピナコト）ジボロン酸（2.81 g、11.07 mmol、4 eq）を添加し、最後に、Pd（dppf） Cl_2 （452.08 mg、553.59 μmol 、0.2 eq）を添加した。混合物を80℃で6時間撹拌した。反応混合物を15 mLの水で希釈し、15 mLの酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を15 mLの食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～5／1）、生成物28-3を得た。LCMS（ESI） m/z ：391.1（ $M+1$ ）。

10

【0270】

工程三：化合物28-4の合成

化合物28-3（1.5 g、3.84 mmol、1 eq）を在テトラヒドロフラン（4 mL）と水（4 mL）の混合溶液中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物（1.18 g、7.69 mmol、1.48 mL、2 eq）を添加した。混合物を20℃で1 h撹拌した。反応混合物を20 mLの水で希釈し、20 mLの酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を20 mLの食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～5／1）、化合物28-4を得た。LCMS（ESI） m/z ：281.1（ $M+1$ ）。

20

【0271】

工程四：化合物28-5の合成

化合物28-4（350 mg、1.25 mmol、1 eq）をアセトニトリル（2 mL）中に溶解させ、2-ヨードメチルボロン酸ピナコールエステル（668.99 mg、2.50 mmol、2 eq）及び炭酸カリウム（258.85 mg、1.87 mmol、1.5 eq）を添加した。混合物を65℃で4時間撹拌した。反応混合物を20 mLの水で希釈し、20 mLの酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を20 mLの食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を25℃でPE中で20分間撹拌し、化合物28-5を得た。LCMS（ESI） m/z ：339.1（ $M+1$ ）； ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ） δ ＝7.15－7.09（m，1H），6.58－6.47（m，1H），4.03（s，2H），3.92（s，2H），1.92－1.86（m，2H），1.76（s，6H），1.53－1.46（m，2H），1.40（br d， J ＝6.9 Hz，2H），0.97－0.93（m，3H）。

30

40

【0272】

工程五：化合物28の合成

化合物28-5（110 mg、325.29 μmol 、1 eq）をイソプロパノール（1.5 mL）中に溶解させ、水酸化ナトリウム（2 M、325.29 μL 、2 eq）を添加した。混合物を0～5℃で1時間撹拌した。溶液をろ過して化合物28を得た。LCMS（ESI） m/z ：263.1（ $M-18+1$ ）； ^1H NMR（400 MHz， D_2O ） δ ＝6.53（d， J ＝8.8 Hz，1H），6.26（br d， J ＝8.8 Hz，1H），3.87（br t， J ＝6.6 Hz，2H），3.21（s，2H），1.

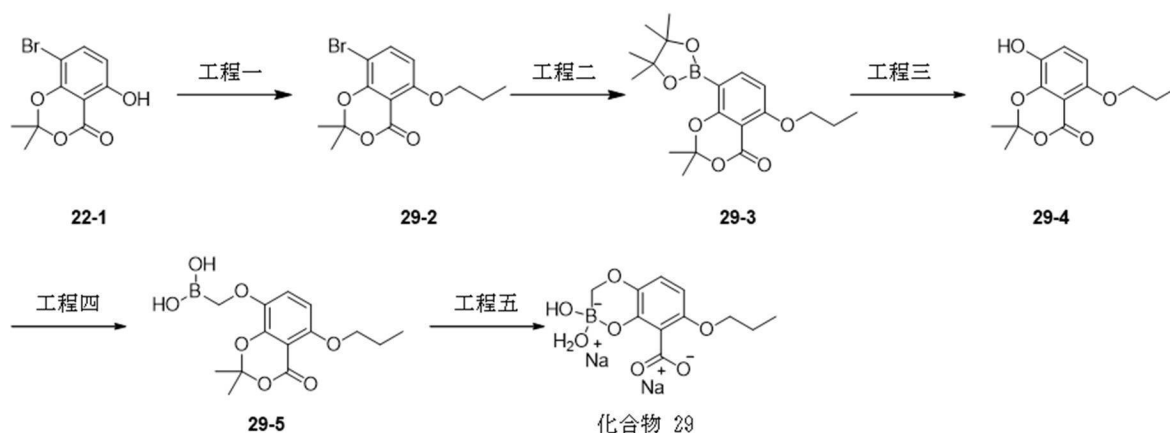
50

6.6-1.51 (m, 2H), 1.36-1.17 (m, 4H), 0.86-0.75 (m, 3H)。

【0273】

実施例29

【化97】



10

【0274】

工程一：化合物29-2の製造

化合物22-1 (1g、3.66mmol、1eq) をジメチルホルムアミド (10mL) 溶液中に溶解させ、 K_2CO_3 (1.01g、7.32mmol、2eq) と、1-ヨードプロパン (933.75mg、5.49mmol、536.64 μ L、1.5eq) とを添加し、25℃で攪拌し、その後、50℃で2時間攪拌した。残存物を水 (10mL) に入れた。酢酸エチル (10mL $\times$ 2) で水相を抽出した。合併した有機相を食塩水 (30mL $\times$ 1) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル=30/1~10/1)、化合物29-2を得た。LCMS: 317 (M+3); ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ =7.55 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.48 (d, J=9.1Hz, 1H), 3.96 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.84 (s, J=7.1Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.02 (t, J=7.4Hz, 3H)。

20

30

【0275】

工程二：化合物29-3の製造

化合物29-2 (1.1g、3.49mmol、1eq) と、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (1.33g、5.24mmol、1.5eq) と、Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 、酢酸カリウム (1.03g、10.47mmol、3eq) とを、ジオキサン (3mL) 中に溶解させ、25℃で窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を N_2 中で75℃で16時間攪拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物を氷水 (15mL) に入れて10分間攪拌した。水相を酢酸エチル (30mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (50mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。無水 Na_2SO_4 でろ過して真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル=10/1、0/1)、化合物29-3を得た。LCMS: 363.2 (M+1)。

40

【0276】

工程三：化合物29-4の製造

化合物29-3をテトラヒドロフラン (20mL) 及び H_2O (10mL) 中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (220.88mg、1.44mmol、276.10 μ L、2eq) を添加し、混合物を攪拌し、25℃で1時間放置した。溶液に H_2O (1

50

0 mL) を添加し、0.5 N の HCl で pH = 3 ~ 4 となるように調節し、水相を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (50 mL × 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 5 / 1)、化合物 29-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 253.1 (M+1)。

【0277】

工程四：化合物 29-5 の製造

化合物 29-4 (300 mg、1.19 mmol、1 eq) をアセトニトリル (5 mL) 溶液中に溶解させ、25℃で2-(ヨードメチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (637.19 mg、2.38 mmol、2 eq) と、K₂CO₃ (328.73 mg、2.38 mmol、2 eq) とを添加し、その後、65℃で5時間撹拌した。溶液にH₂O (5 mL) を添加し、0.5 N の HCl で水相の pH を pH = 3 ~ 4 となるまで調節し、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。25℃で粗生成物を石油エーテル (10 mL) で30分間撹拌し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて化合物 29-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 311 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.91 (s, J = 7.1 Hz, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0278】

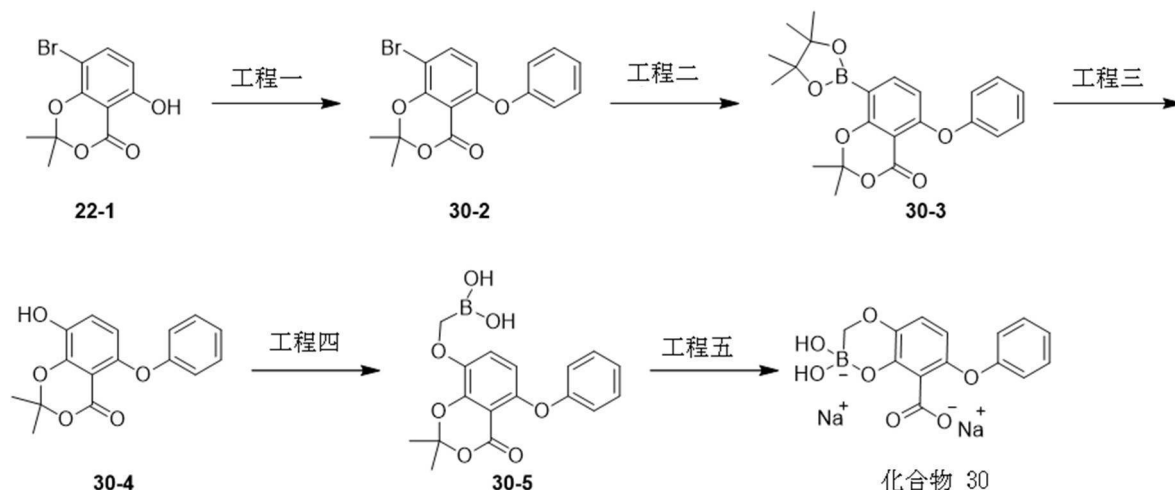
工程五：化合物 29 の製造

化合物 29-5 (220 mg、709.43 μmol、1 eq) をイソプロパノール (2 mL) 溶液中に溶解させ、0℃でその中にNaOH (2 M、709.43 μL、2 eq) を添加し、その後、25℃で1時間撹拌した。混合物にアセトン (10 mL) を添加して30分間撹拌し、ろ過して、化合物 29 を得た。LCMS (ESI) m/z : 253 (M+1); 235 (M-18+1); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.61 (qd, J = 7.2, 14.0 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0279】

実施例 30

【化98】



【0280】

工程一：化合物 30-2 の合成

化合物 22-1 (2.24 g、8.20 mmol、1 eq) をジクロロメタン (20 mL

L) 中に溶解させ、攪拌し、溶液に 4 Å 分子篩 (2.24 g) を添加し、順次にフェニルボロン酸 (2 g、16.40 mmol、2 eq) と、酢酸銅 (3.35 g、18.45 mmol、2.25 eq) と、ピリジン (2.59 g、32.81 mmol、2.65 mL、4 eq) を添加した。混合物を 25℃ で 72 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 60／1～40／1) 精製し、化合物 30-2 を得た。LCMS (ESI) m/z : 349.1 (M+1)。

【0281】

工程二：化合物 30-3 の合成

化合物 30-2 (430 mg、1.23 mmol、1 eq) をジオキサン (6 mL) 中に溶解させ、酢酸カリウム (362.57 mg、3.69 mmol、3 eq) 及びビス (ピナコタト) ジボロン酸 (1.25 g、4.93 mmol、4 eq) を添加し、最後に Pd (dppf) Cl₂ (201.13 mg、246.29 μmol、0.2 eq) を添加した。窒素ガスで 3 回置換し、混合物を 70℃ で 8 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 10／1～5／1) 精製し、化合物 30-3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 397.1 (M+1)。

【0282】

工程三：化合物 30-4 の合成

化合物 30-3 (800 mg、2.02 mmol、1 eq) を THF (5 mL) と水 (5 mL) との混合溶液中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (621.28 mg、4.04 mmol、776.60 μL、2 eq) を添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 50／1～3／1) 精製し、化合物 30-4 を得た。

【0283】

工程四：化合物 30-5 の合成

化合物 30-4 (100 mg、349.31 μmol、1 eq) をアセトニトリル (3 mL) 中に溶解させ、炭酸カリウム (72.42 mg、523.96 μmol、1.5 eq) 及び 2-ヨードメチルボロン酸ピナコールエステル (187.16 mg、698.62 μmol、2 eq) を添加した。混合物を 65℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を分取 HPLC により精製し (クロマトグラフカラム : Phenomenex Synergi C18 150×25 mm×10 μm、移動相 : 0.1% の TFA を含有する水とアセトニトリル、アセトニトリルの含有量が 38%～68%、10 min)、化合物 30-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 345.1 (M+1)。

【0284】

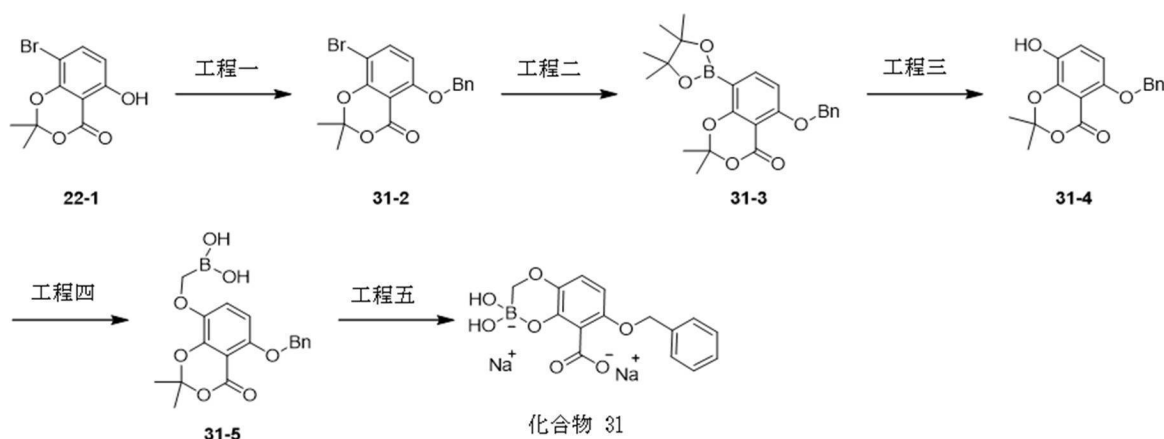
工程五：化合物 30 の合成

化合物 30-5 (30 mg、87.18 μmol、1 eq) をイソプロパノール (1 mL) 溶液中に溶解させ、水酸化ナトリウム (2 M、87.18 μL、2 eq) を添加した。混合物を 0～5℃ で 30 分間攪拌した。溶液をろ過して化合物 30 を得た。LCMS (ESI) m/z : 287.1 (M+1) ; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 7.33–7.21 (m, 2H), 7.05–6.87 (m, 3H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 2H)。

【0285】

実施例 31

【化 99】



10

【0286】

工程一：化合物 31-2 の製造

化合物 22-1 (100 mg、366.19 μmol 、1 eq) を DMF (2 mL) 中に溶解させ、その後、室温で順次にベンジルブロミド (75.16 mg、439.43 μmol 、52.19 μL 、1.2 eq) 及び K_2CO_3 (75.92 mg、549.29 μmol 、1.5 eq) を添加した。混合物を 50℃ で 24 時間攪拌した。反応混合物を 5 mL の H_2O で希釈し、10 mL の EtOAc で抽出し、飽和 NaCl 水溶液 (10 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 31-2 を得た。LCMS (ESI) m/z : 362.9 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.36–7.28 (m, 2H), 7.28–7.21 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 1.69 (s, 6H)。

20

【0287】

工程二：化合物 31-3 の製造

化合物 31-2 (1.34 g、3.68 mmol、1 eq)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.87 g、7.37 mmol、2 eq)、酢酸カリウム (1.08 g、11.05 mmol、3 eq) をジオキサン (12 mL) 中に溶解させ、さらに Pd(dppf) Cl_2 (269.55 mg、368.39 μmol 、0.1 eq) を添加し、脱気して N_2 で 3 回パージし、その後、混合物を N_2 の保護により 70℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を 30 mL の H_2O で希釈して 40 mL の EA (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合併した有機層を 30 mL の食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1)、化合物 31-3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 411.3 ($M+1$)

30

【0288】

工程三：化合物 31-4 の製造

化合物 31-3 (1.57 g、3.83 mmol、1 eq) を THF (7 mL) と H_2O (7 mL) の混合溶媒中に溶解させ、その後、過ほう酸ナトリウム四水和物 (1.18 g、7.65 mmol、1.47 mL、2 eq) を添加した。混合物を 20℃ で 30 min 攪拌した。溶液を 1 N の HCl で pH = 7~8 となるまで調節し、その後、EA (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1~5/1)、化合物 31-4 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.54 (d, J = 7.46 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.46 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.34 Hz,

40

50

z, 1 H), 7.11 (d, J = 9.05 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 9.05 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 1.78 (s, 6 H)。

【0289】

工程四：化合物31-5の製造

化合物31-4 (467 mg、1.56 mmol、1 eq) をアセトニトリル (5 mL) 中に溶解させ、順次に2-ヨードメチルピナコールボレート (833.21 mg、3.11 mmol、2 eq) と、 K_2CO_3 (322.39 mg、2.33 mmol、1.5 eq) とを添加し、その後、混合物を N_2 中で60℃で3時間撹拌した。反応混合物を20 mLの H_2O で希釈し、60 mLのEA (20 mL × 3) で抽出し、食塩水30 mLで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を25℃で石油エーテルで30 min撹拌し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて化合物31-5を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.60–7.51 (m, 2 H), 7.43–7.35 (m, 2 H), 7.32 (br d, J = 7.21 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 9.05 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 9.05 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 1.77 (s, 6 H)。

10

【0290】

工程五：化合物31の製造

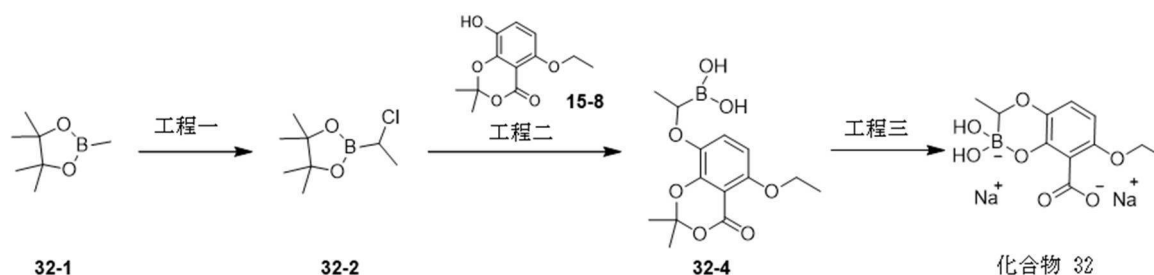
化合物31-5 (535 mg、1.49 mmol、1 eq) をi-PrOH (2 mL) 中に溶解させ、室温でNaOH (2 M、1.64 mL、2.2 eq) を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。溶液をろ過して化合物31を得た。LCMS (ESI) m/z : 301.1 (M+1), ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 7.44–7.40 (m, 1 H), 7.44–7.39 (m, 1 H), 7.41–7.39 (m, 1 H), 7.36 (t, J = 7.47 Hz, 2 H), 7.30 (br d, J = 7.03 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 6.26 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.22 (s, 2 H)。

20

【0291】

実施例32

【化100】



30

【0292】

工程一：化合物32-2の製造

−100℃〜−90℃で、ジクロロメタン (4.49 g、52.82 mmol、3.40 mL、1.5 eq) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液にn-ブチルリチウム (2.5 M、16.90 mL、1.2 eq) を滴下し、−100〜−90℃で30分間撹拌した。その後、−100℃〜−90℃で、2, 4, 4, 5, 5-ペンタメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (5 g、35.21 mmol、1 eq) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下し、その後、二塩化亜鉛 (1 M、28.17 mL、0.8 eq) を滴下し、その後、混合物を25℃に加熱してさらに12 h撹拌した。0℃で50 mLの塩化アンモニウム水溶液を添加することで反応混合物をクエンチし、その後、50 mLの食塩水で希釈して100 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を50 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物32-2を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.44 (m, 1 H), 1.56–1.41 (m

40

50

, 3 H), 1.33–1.14 (m, 12 H)。

【0293】

工程二：化合物32-4の製造

化合物15-8 (200 mg、839.50 μmol 、1 eq) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に炭酸カリウム (232.06 mg、1.68 mmol、2 eq) と、ヨウ化カリウム (278.72 mg、1.68 mmol、2 eq) と、化合物32-2 (319.81 mg、1.68 mmol、2 eq) を添加した。混合物を65℃で3時間攪拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物を10 mLの水で希釈し、20 mLの酢酸エチル (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合併した有機層を10 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物32-4

10

【0294】

工程三：化合物32の製造

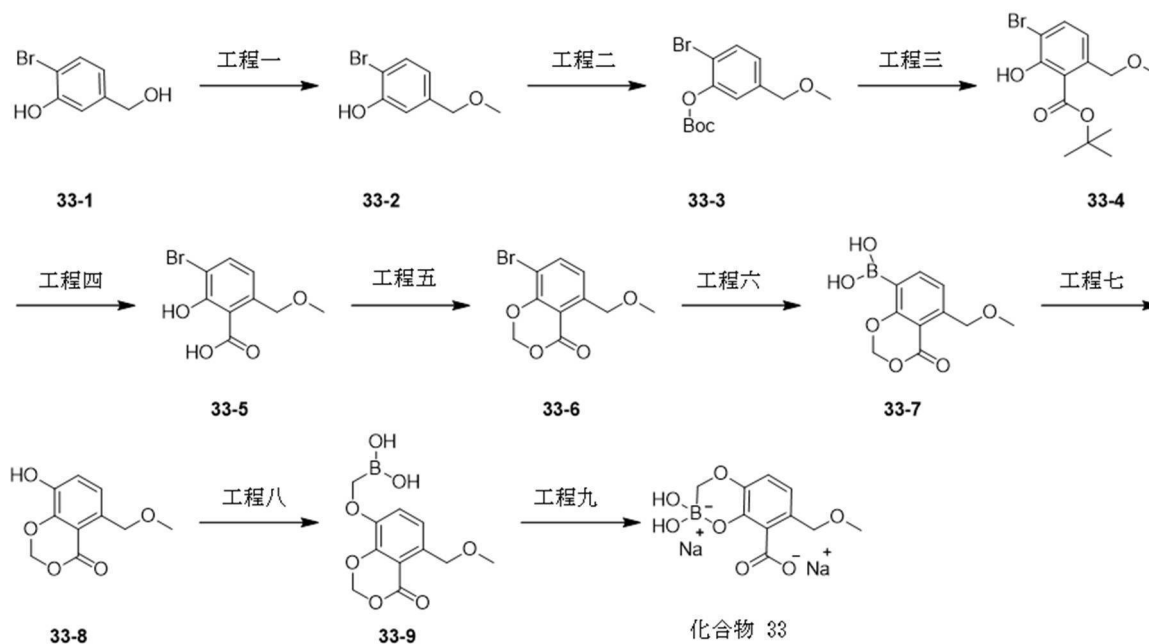
化合物32-4 (260 mg、838.42 μmol 、1 eq) をイソプロパノール (2.6 mL) 溶液中に溶解させ、水酸化ナトリウム (2 M、838.42 μL 、2 eq) を添加した。混合物を20℃で1 h 攪拌し、その後、水酸化ナトリウム (2 M、838.42 μL 、2 eq) を添加し、混合物を20℃でさらに1 h 攪拌した。混合物をろ過してろ液を得た。残存物を分取HPLCにより精製し (クロマトグラフカラム：Waters Xbridge C18 150 $\times$ 50 mm $\times$ 10 μm 、移動相：10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%～12%、10 min)、化合物32を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.52 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.27 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.92 (q, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.30 (br d, J = 7.1 Hz, 1 H), 1.32–1.06 (m, 6 H)。LCMS (ESI) m/z : 252.9 (M+1)。

20

【0295】

実施例33

【化101】



30

40

【0296】

工程一：化合物33-2の製造

0～5℃の温度で、化合物33-1 (4.5 g、22.16 mmol、1 eq) のテトラヒドロフラン (45 mL) 溶液に水素化ナトリウム (2.04 g、50.98 mmol

50

、60%純度、2.3 eq)を添加し、その後、混合物を0~5℃で0.5 h 攪拌し、その後、ヨードメタン(3.46 g、24.38 mmol、1.52 mL、1.1 eq)を添加した。混合物を0~5℃でさらに0.5 h 攪拌し、その後、25℃に加熱して25℃でさらに1 h 攪拌した。0~5℃で50 mLの塩化アンモニウム水溶液を添加することで反応混合物をクエンチし、その後、50 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を20 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=50/1~20/1)により精製して、化合物33-2を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.31 (s, 3H)。

10

【0297】

工程二：化合物33-3の製造

化合物33-2(4 g、18.43 mmol、1 eq)をジクロロメタン(40 mL)溶液中に溶解させ、DMAP(112.57 mg、921.41 μmol、0.05 eq)を添加し、その後、Boc₂O(4.83 g、22.11 mmol、5.08 mL、1.2 eq)を添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。塩酸水溶液(0.2 N、10 mL)を添加することで反応混合物をクエンチし、その後、分離した有機層を10 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物33-3を得た。

20

【0298】

工程三：化合物33-4の製造

-70~-60℃で、ジイソプロピルアミン(2.41 g、23.77 mmol、3.36 mL、1.3 eq)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液にn-ブチルリチウム(2.5 M、9.51 mL、1.3 eq)を滴下し、その後、混合物を0℃で15分間攪拌し、ジイソプロピルアミノリチウム溶液を得た。化合物33-3(5.8 g、18.29 mmol、1 eq)のテトラヒドロフラン(58 mL)溶液に、-70~-60℃で、徐々に上記ジイソプロピルアミノリチウム溶液を添加した。混合物を-70~-60℃で1時間攪拌した。-78℃で塩化アンモニウム水溶液(50 mL)を添加することで反応混合物をクエンチし、その後、50 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を50 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物33-4を得た。

30

【0299】

工程四：化合物33-5の製造

化合物33-4(5.8 g、18.29 mmol、1 eq)をジクロロメタン(25 mL)溶液中に溶解させ、トリフルオロ酢酸(38.50 g、337.66 mmol、25 mL、18.47 eq)を添加した。混合物を20℃で20分間攪拌した。混合物を濃縮し、残存物を得た。残存物を分取HPLC(カラム：Phenomenex Luna C18 250×50 mm×10 μm、移動相：1%のトリフルオロ酢酸を含有する水とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が30%~60%、20~22 min)により精製して化合物33-5を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.53 (s, 3H)。

40

【0300】

工程五：化合物33-6の製造

化合物33-5(1.4 g、5.36 mmol、1 eq)と、ジクロロメタン(6.60 g、77.71 mmol、5 mL、14.49 eq)と、リン酸カリウム(2.50 g、11.80 mmol、2.2 eq)とを、N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中で混合し、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を窒素ガス雰囲気中で100℃で48時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、その後、30 mLの水クエンチを添加し

50

、その後、30 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を20 mLの食塩水（10 mL×2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝50／1～20／1）により精製して化合物33-6を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） δ ＝7.71（d，J＝8.4 Hz，1H），7.30（d，J＝8.4 Hz，1H），5.61（s，2H），4.79（s，2H），3.44（s，3H）。

【0301】

工程六：化合物33-7の製造

化合物33-6（800 mg、2.93 mmol、1 eq）と、4，4，5，5-テトラメチル-2-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1，3，2-ジオキサボロラン（1.49 g、5.86 mmol、2 eq）と、酢酸カリウム（862.52 mg、8.79 mmol、3 eq）と、Pd（dppf）Cl₂・CH₂Cl₂（239.24 mg、292.95 μ mol、0.1 eq）とを、ジオキサン（10 mL）中で混合し、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を窒素ガス雰囲気中で70℃で12 h 攪拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物を20 mLの水で希釈し、20 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝20／1～10／1）により残存物を精製し、化合物33-7を得た。LCMS（ESI）m/z：239.2（M+1）。

【0302】

工程七：化合物33-8の製造

化合物33-7（1.1 g、4.62 mmol、1 eq）をテトラヒドロフラン（10 mL）及び水（10 mL）溶液中に溶解させた。過ホウ酸ナトリウム四水和物（1.42 g、9.24 mmol、1.78 mL、2 eq）を添加した。混合物を20℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を20 mLの水で希釈し、20 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を20 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～3／1）により残存物を精製し、化合物33-8を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） δ ＝7.26-7.20（d，J＝8.4 Hz，1H），7.15-7.09（d，J＝8.4 Hz，1H），5.61（s，2H），5.37（s，1H），4.76（s，2H），3.42（s，3H）；LCMS（ESI）m/z：233.0（M+23）。

【0303】

工程八：化合物33-9の製造

化合物33-8（100 mg、475.78 μ mol、1 eq）と、2-（ヨードメチル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（165.70 mg、618.51 μ mol、1.3 eq）と、炭酸カリウム（85.48 mg、618.51 μ mol、1.3 eq）とを、アセトニトリル（1 mL）中で混合し、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を攪拌し、窒素ガス雰囲気中で60℃で4時間反応させ、反応混合物を10 mLの水で希釈して10 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を10 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物33-9を得た。粗生成物は精製せずに次の工程に用いた。

【0304】

工程九：化合物33の製造

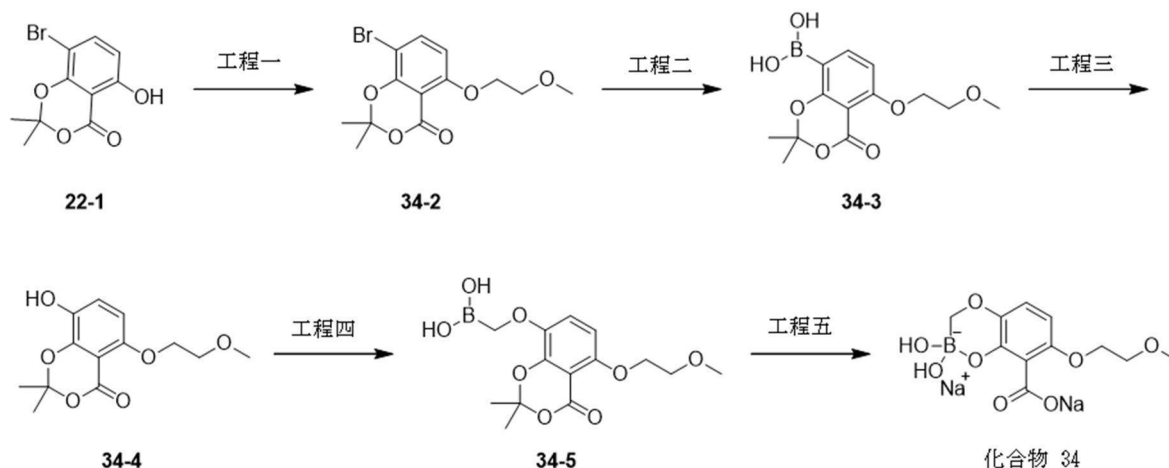
化合物33-9（127 mg、473.83 μ mol、1 eq）をイソプロパノール（1 mL）中に溶解させ、水酸化ナトリウム（2 M、521.22 μ L、2.2 eq）を添加し、混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物をろ過してろ液を得た。分取HPLC（クロマトグラフカラム：Waters Xbridge 150×25 mm×5 μ m、移動相：10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水とアセトニトリル、移動相

中のアセトニトリルの割合が1%～6%、4min)により残存物を精製して化合物33を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, D_2O) $\delta = 6.64 - 6.52$ (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.23 (s, 3H)。

【0305】

実施例34

【化102】



10

20

【0306】

工程一：化合物34-2の製造

化合物22-1 (2g、7.32mmol、1eq)及び2-メトキシエタノール (6.68g、76mg、8.79mmol、1.2eq)をテトラヒドロフラン (20mL)中に溶解させ、トリフェニルホスフィン (2.31g、8.79mmol、1.2eq)及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.78g、8.79mmol、1.71mL、1.2eq)を添加した。混合物を20℃で0.5時間攪拌した。0.1mLの水を添加することで反応混合物をクエンチし、その後、減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～6／1)により精製して化合物34-2を得た。

30

【0307】

工程二：化合物34-3の製造

化合物34-2 (4g、7.25mmol、60%純度、1eq)と、ビス(ピナコト)ジボロン酸 (3.68g、14.49mmol、2eq)と、酢酸カリウム (2.13g、21.74mmol、3eq)と、(Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂) (591.84mg、724.73μmol、0.1eq)とをジオキサン (50mL)中で混合し、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を攪拌し、窒素ガス雰囲気中で70℃で12h反応させた。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物を50mLの水で希釈し、50mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル＝5／1～1／1)により精製して化合物34-3を得た。LCMS (ESI) m/z: 297.0 (M+1)。

40

【0308】

工程三：化合物34-4の製造

化合物34-3 (3.5g、11.82mmol、1eq)をテトラヒドロフラン (20mL)及び水 (20mL)中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (3.64g、23.64mmol、4.55mL、2eq)を添加した。混合物を20℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を50mLの水で希釈し、50mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を20mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製

50

し（石油エーテル／酢酸エチル＝3／1～1／1）、化合物34-4を得た。LCMS（ESI） m/z ：269.0（ $M+1$ ）； ^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ） δ ＝7.14（d， $J=9.0\text{Hz}$ ，1H），6.61（d， $J=9.0\text{Hz}$ ，1H），4.24-4.17（m，2H），3.90-3.79（m，2H），3.55-3.47（m，3H），1.77（s，6H）。

【0309】

工程四：化合物34-5の製造

化合物34-4（300mg、1.12mmol、1eq）と、2-（ヨードメチル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（389.47mg、1.45mmol、1.3eq）と、炭酸カリウム（200.93mg、1.45mmol、1.3eq）とをアセトニトリル（3mL）中で混合し、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、窒素ガス雰囲気中で60℃で4時間攪拌した。反応混合物を10mLの水で希釈し、10mLの酢酸エチルで抽出した。その後、水層を塩酸水溶液（1N）で $\text{pH}<3$ となるまで調節し、その後、10mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を10mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物34-5を得た。LCMS（ESI） m/z ：326.9（ $M+1$ ）。

10

【0310】

工程五：化合物34の製造

化合物34-5（350mg、1.07mmol、1eq）をイソプロパノール（3mL）中に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液（3M、787.07 μL 、2.2eq）を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物をろ過してろ液を得た。残存物を分取HPLC（クロマトグラフカラム：Waters Xbridge 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μm 、移動相：10mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%～6%、4min）により精製して、化合物34を得た。 ^1H NMR（400MHz， D_2O ） δ ＝6.55（d， $J=8.7\text{Hz}$ ，1H），6.25（d， $J=8.8\text{Hz}$ ，1H），4.05-3.96（m，2H），3.75-3.65（m，2H），3.35（s，3H），3.22（s，2H）。LCMS（ESI） m/z ：269.0（ $M+1$ ）。

20

【0311】

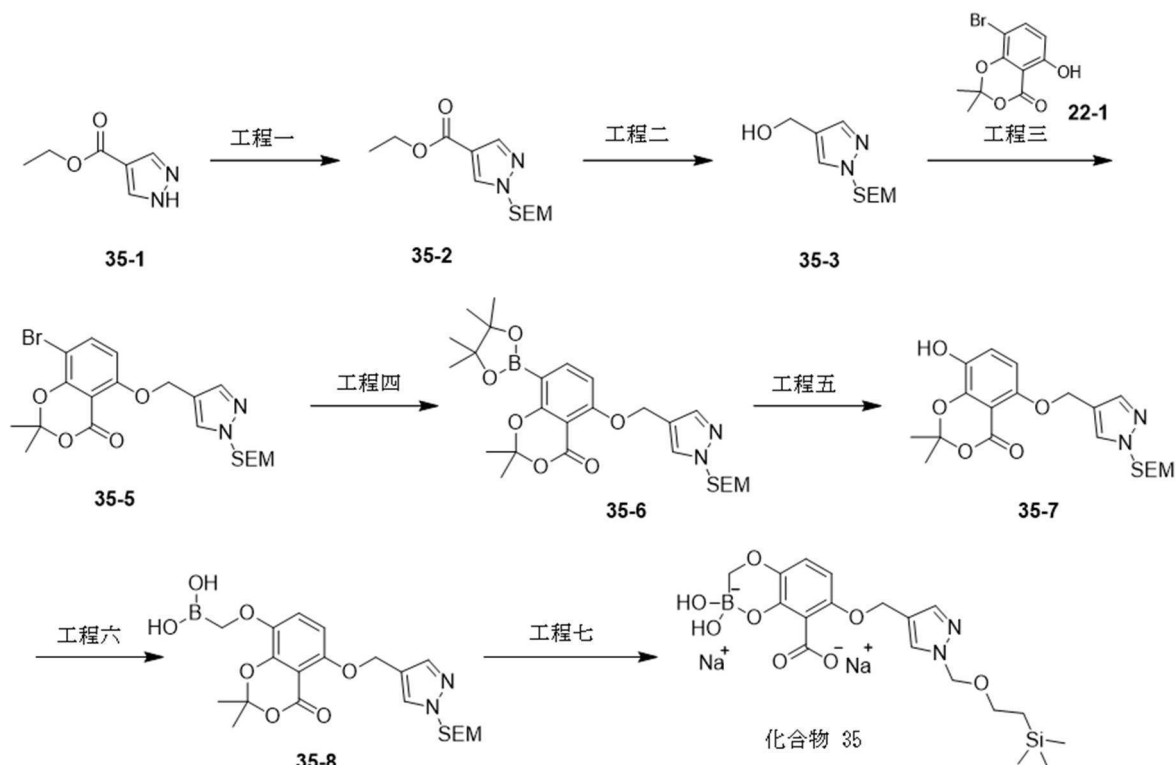
実施例35

30

40

50

【化 1 0 3】



10

20

【0 3 1 2】

工程一：化合物 35-2 の製造

化合物 35-1 (4 g、28.54 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液中に溶解させ、0℃で NaH (1.71 g、42.81 mmol、60% 純度、1.5 eq) を添加した。その後、30 分間攪拌し、徐々に SEM-Cl (7.14 g、42.81 mmol、7.58 mL、1.5 eq) を添加し、25℃に加熱して 3 時間攪拌した。この溶液を水 (60 mL) に入れ、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (100 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮して化合物 35-2 を得た。LCMS (ESI) m/z: 271.2 (M+1)。

30

【0 3 1 3】

工程二：化合物 35-3 の製造

LiAlH₄ (1.50 g、39.52 mmol、1.39 eq) をテトラヒドロフラン (70 mL) 溶液中で懸濁させ、10～20℃で攪拌しながら 1- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラゾール-4-カルボン酸エチル (すなわち、化合物 35-2、7.7 g、28.48 mmol、1 eq) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を滴下し、20℃で 13 時間攪拌した。溶液を 0℃で徐々に H₂O (1.5 mL) を滴下し、15% NaOH (1.5 mL) 溶液を添加し、H₂O (4.5 mL) を添加し、10 分間攪拌して、ろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10/1、0/1) により精製して、化合物 35-3 を得た。LCMS (ESI) m/z: 229.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.56 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.58 (dd, J = 7.7, 8.8 Hz, 2H), 2.28 (br s, 1H), 1.01–0.86 (m, 2H), 0.01–0.02 (m, 9H)。

40

【0 3 1 4】

工程三：化合物 35-5 の製造

化合物 22-1 (3 g、10.99 mmol、1 eq) を THF (30 mL) 溶液中に溶解させ、[1- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラゾール-4-イル] メタ

50

ノール（すなわち、化合物 35-3, 3.01 g、13.18 mmol、1.2 eq）と、 PPh_3 （5.76 g、21.97 mmol、2 eq）とを添加し、0℃で徐々に DIAD （4.44 g、21.97 mmol、4.27 mL、2 eq）を添加し、25℃に昇温して16時間撹拌した。溶液に H_2O （30 mL）を添加し、酢酸エチル（40 mL×1）で抽出した。合併した有機相を食塩水（40 mL×1）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝20／1～10／1）により精製して化合物 35-5を得た。LCMS：483.2（M+1）。

【0315】

工程四：化合物 35-6 の製造

化合物 35-5（3.9 g、8.07 mmol、1 eq）を4,4,5,5-テトラメチル-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン（3.07 g、12.10 mmol、1.5 eq）と、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ （329.41 mg、403.37 μmol 、0.05 eq）と、酢酸カリウム（2.38 g、24.20 mmol、3 eq）とを添加し、ジオキサン（40 mL）中に溶解させ、25℃で、その後、70℃で12時間撹拌した。溶液に H_2O （50 mL）を添加し、酢酸エチル（50 mL×2）で抽出した。合併した有機相を食塩水（100 mL×1）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～0／1）、化合物 35-6を得た。LCMS：531.2（M+1）。

【0316】

工程五：化合物 35-7 の製造

化合物 35-6 をテトラヒドロフラン（30 mL）と H_2O （15 mL）に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物（2.20 g、14.33 mmol、2.76 mL、2 eq）、2時間撹拌した。溶液に H_2O （40 mL）を添加し、酢酸エチル（40 mL×2）で抽出した。合併した有機相を食塩水（50 mL×2）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し（石油エーテル／酢酸エチル＝5／1～0／1）、化合物 35-7を得た。LCMS（ESI） m/z ：421.2（M+1）。

【0317】

工程六：化合物 35-8 の製造

化合物 35-7（460.00 mg、1.09 mmol）をアセトニトリル（5 mL）中に溶解させ、撹拌しながら25℃で、2-（ヨードメチル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（351.65 mg、1.31 mmol、1.2 eq）と、 K_2CO_3 （196.54 mg、1.42 mmol、1.3 eq）とを塩化し、その後、60℃で2時間撹拌した。溶液に H_2O （5 mL）を添加し、水相を酢酸エチル（10 mL×3）で抽出した。合併した有機相を食塩水（30 mL×2）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC により精製し（カラム：Phenomenex Luna C18 150×40 mm×15 μm 、移動相：0.225%ギ酸を含有する水とアセトニトリル、アセトニトリルの含有量が37%～67%、10分間）、化合物 35-8を得た。LCMS（ESI） m/z ：479.2（M+1）。

【0318】

工程七：化合物 35 の製造

化合物 35-8（100 mg、209.04 μmol 、1 eq）をイソプロパノール（1 mL）中に溶解させ、 NaOH （3 M、139.36 μL 、2 eq）を添加し、0℃で、その後、25℃で1時間撹拌した。混合物をろ過して、化合物 35-9を得た。LCMS（ESI） m/z ：421（M+1）； ^1H NMR（400 MHz, D_2O ） δ = 7.92（s, 1H），7.75（s, 1H），6.62（d, J = 8.7 Hz, 1H），

10

20

30

40

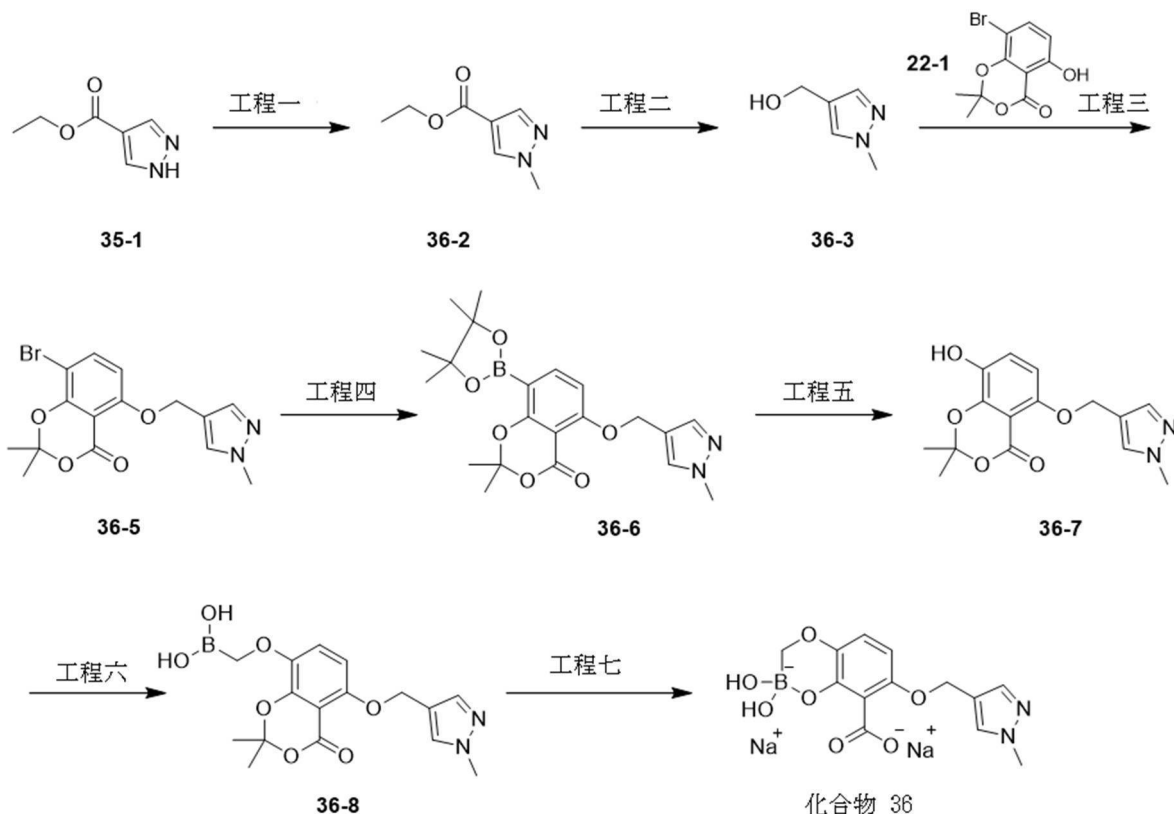
50

6.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.72–3.60 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 0.99–0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

【0319】

実施例 36

【化104】



10

20

【0320】

工程一：化合物 36-2 の製造

化合物 35-1 (3 g, 21.41 mmol, 1 eq) をジメチルホルムアミド (75 mL) 溶液中に溶解させ、Cs₂CO₃ (17.44 g, 53.53 mmol, 2.5 eq) と、ヨードメタン (3.04 g, 21.41 mmol, 1.33 mL, 1 eq) とを添加し、25℃で12時間攪拌した。この溶液を真空下で濃縮し、H₂O (20 mL) を添加し、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (50 mL × 1) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮し、化合物 36-2 を得た。LCMS (ESI) m/z : 155.3 (M+1)。

【0321】

工程二：化合物 36-3 の製造

LiAlH₄ (1.3 g, 34.26 mmol, 1.60 eq) をTHF (30 mL) 溶液中に溶解させ、1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチル (すなわち、化合物 36-2, 3.3 g, 21.41 mmol, 1 eq) のTHF (10 mL) 溶液を徐々に滴下し、10~20℃、20℃で1時間攪拌した。溶液に0℃でH₂O (1.3 mL) を徐々に滴下し、15% NaOH (1.3 mL) 溶液を添加し、H₂O (3.9 mL) を添加し、10分間攪拌し、ろ過して、ろ液を真空下で濃縮し、化合物 36-3 を得た。

【0322】

工程三：化合物 36-5 の製造

化合物 22-1 (1.7 g, 6.23 mmol, 1 eq) をテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液中に溶解させ、化合物 36-3 (698.04 mg, 6.23 mmol, 1 eq)

30

40

50

q) 及び PPh_3 (3.27 g、12.45 mmol、2 eq) を添加し、0℃で DIA D (2.52 g、12.45 mmol、2.42 mL、2 eq) を徐々に滴下し、その後、20℃で1時間撹拌した。溶液に H_2O (10 mL) を添加し、酢酸エチル (20 mL $\times$ 1) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (20 mL $\times$ 1) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル = 5 / 1 ~ 0 / 1) により精製し、化合物 36-5 を得た。LCMS : 367 / 369.0 (M+1 / M+3)。

【0323】

工程四：化合物 36-6 の製造

化合物 36-5 (1.3 g、4.27 mmol、1.0 eq) と、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (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, 3, 2-ジオキサボロラン (1.63 g、6.41 mmol、1.5 eq) と、酢酸カリウム (1.26 g、12.82 mmol、3 eq) と、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (348.88 mg、427.21 μmol 、0.1 eq) とを、25℃でジオキサン (15 mL) 中で混合し、その後、75℃で12時間撹拌した。溶液に H_2O (15 mL) を添加し、水相を酢酸エチル (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (50 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル／酢酸エチル = 5 / 1 ~ 1 / 2)、化合物 36-6 を得た。LCMS : 415.3 (M+1)。

【0324】

工程五：化合物 36-7 の製造

化合物 36-6 (1.3 g、3.14 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (16 mL) と、 H_2O (8 mL) との中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (482.83 mg、3.14 mmol、603.54 μL 、1 eq) を添加し、2時間撹拌した。溶液に H_2O (40 mL) を添加し、酢酸エチル (40 mL $\times$ 2) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (50 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル／酢酸エチル = 5 / 1 ~ 0 / 1)、化合物 36-7 を得た。LCMS (ESI) m/z : 305.1 (M+1) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.52 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)。

【0325】

工程六：化合物 36-8 の製造

化合物 36-7 (250 mg、821.57 μmol 、1 eq) をアセトニトリル (4 mL) 溶液中に溶解させ、2- (ヨードメチル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (264.12 mg、985.88 μmol 、1.2 eq) と、 K_2CO_3 (147.61 mg、1.07 mmol、1.3 eq) とを添加し、25℃で、その後、60℃で7時間撹拌した。溶液に水 (5 mL) を添加し、1 N の HCl で pH = 3 ~ 4 となるまで調節し、その後、酢酸エチル (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (30 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮し、化合物 36-8 を得た。LCMS (ESI) m/z : 363.2 (M+1)。

【0326】

工程七：化合物 36 の製造

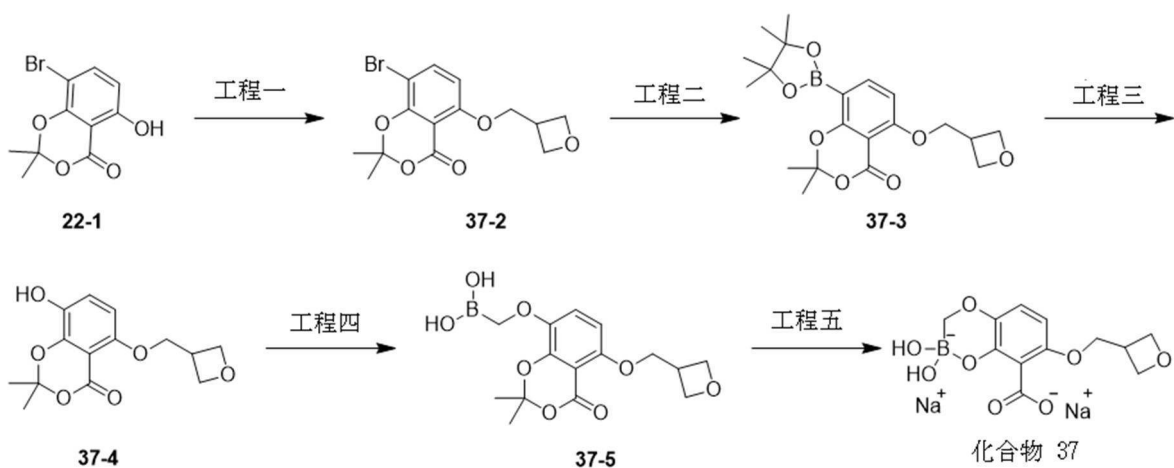
化合物 36-8 (250 mg、690.34 μmol 、1 eq) を $i\text{-PrOH}$ (2 mL) 中に溶解させ、0℃で NaOH (3 M、460.23 μL 、2 eq) を添加し、その後、25℃で1時間撹拌した。溶液をろ過して、ろ液をそのまま精製した。粗生成物を分取 HPLC により精製し (カラム : Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$

5 μ m、移動相：10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、アセトニトリルの含有量が1%～6%、4 min)、化合物36を得た。LCMS (ESI) m/z : 305 ($M+1$), 327 ($M+23$); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.23 (s, 2H)。

【0327】

実施例37

【化105】



10

20

【0328】

工程一：化合物37-2の製造

化合物22-1 (2 g、7.32 mmol、1 eq) とオキセタン-3-イルメタノール (774.32 mg、8.79 mmol、1.2 eq) とをテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液中に溶解させ、 PPh_3 (2.88 g、10.99 mmol、1.5 eq) 及びDIAD (2.22 g、10.99 mmol、2.14 mL、1.5 eq) を添加した。混合物を20℃で5時間攪拌した。反応混合物を100 mLの H_2O で希釈し、200 mLのEAで抽出した (100 mL $\times$ 2)。合併した有機層を100 mLの食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより (SiO_2 , 石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 3/1) 精製して化合物37-2を得た。

30

【0329】

工程二：化合物37-3の製造

化合物37-2 (1.39 g、4.05 mmol、1 eq) と、ビス(ピナコラト)ジボロン (2.57 g、10.12 mmol、2.5 eq) と、 Pd(dppf)Cl_2 (592.33 mg、809.51 μ mol、0.2 eq) と、酢酸カリウム (1.19 g、12.14 mmol、3 eq) とを、ジオキサン (26 mL) 中に溶解させ、その後、混合物を N_2 中で70℃で12時間攪拌した。反応混合物を20 mLの H_2O で希釈し、60 mLのEAで抽出し、60 mLの食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 , 石油エーテル/酢酸エチル = 3/1 ~ 1/1)、化合物37-3を得た。LCMS (ESI) m/z : 391.2 ($M+1$)。

40

【0330】

工程三：化合物37-4の製造

化合物37-3 (3.8 g、9.74 mmol、1 eq) をTHF (38 mL) と H_2O (38 mL) との混合溶媒中に溶解させ、室温で過ほう酸ナトリウム四水和物 (2.25 g、14.61 mmol、1.5 eq) を添加し、脱気して N_2 で3回置換し、その後

50

、混合物を N_2 中で $20^\circ C$ で1.5時間攪拌した。反応混合物をろ過して、その後、20 mLの H_2O で希釈し、40 mLのEAで抽出した(20 mL $\times$ 2)。合併した有機層を40 mLの食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～2／1)により精製して化合物37-4を得た。LCMS(ESI) m/z : 281.2 ($M+1$)。

【0331】

工程四：化合物37-5の製造

化合物37-4(140 mg、499.51 μmol 、1 eq)をアセトニトリル(2 mL)中に溶解させ、室温で2-ヨードメチルピナコールボレート(200.73 mg、749.27 μmol 、1.5 eq)と、 Na_2CO_3 (79.42 mg、749.27 μmol 、1.5 eq)とを添加し、脱気して N_2 で3回置換し、その後、混合物を N_2 中で $60^\circ C$ で6時間攪拌した。反応混合物を30 mLの H_2O で希釈し、クエン酸で $pH=4$ となるまで調節し、その後、EA(20 mL $\times$ 5で抽出し、40 mLの食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物37-5を得た。LCMS(ESI) m/z : 339.2 ($M+1$)。

【0332】

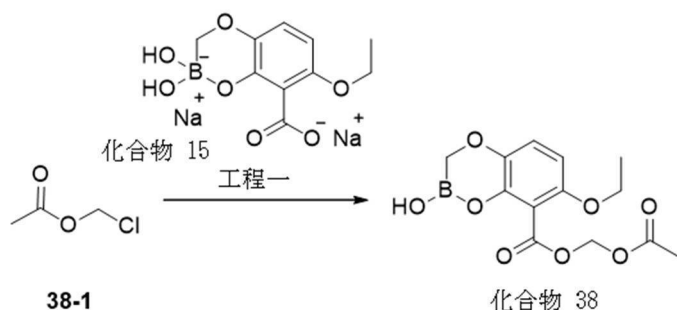
工程五：化合物37の製造

化合物37-5(90 mg、266.18 μmol 、1 eq)を $i-PrOH$ (1 mL)中に溶解させ、 $NaOH$ (2 M、266.18 μL 、2 eq)を添加した。混合物を $20^\circ C$ で1時間攪拌した。反応混合物を1 mLの H_2O で希釈した。混合物を分取HPLCにより精製し(クロマトグラフカラム: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm 、移動相: 10 mMの NH_4HCO_3 を含有する水とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%～6%、4 min)、化合物37を得た。LCMS(ESI) m/z : 281.1 ($M+1$)。 ^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ = 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 6.4, 8.1 Hz, 2H), 4.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32 (tt, J = 6.3, 8.0 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H)。

【0333】

実施例38

【化106】



【0334】

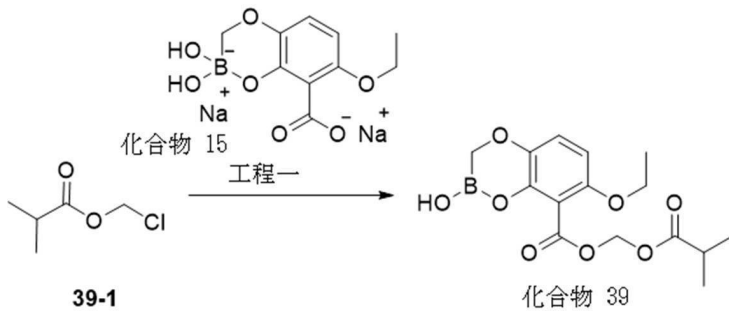
化合物38-1(100 mg、333.36 μmol 、1 eq)と、化合物15(72.35 mg、666.71 μmol 、2 eq)と、 K_2CO_3 (92.15 mg、666.71 μmol 、2 eq)と、ヨウ化カリウム(110.67 mg、666.71 μmol 、2 eq)とを、DMF(2 mL)中に溶解させ、窒素ガスで3回置換し、混合物を N_2 中で $50^\circ C$ で12時間攪拌し、反応混合物を1 mLの H_2O と1 mLのアセトニトリルで希釈し、分取HPLCにより精製し(カラム: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm 、移動相: 10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムの水溶液とアセトニトリルを含有し、移動相中のアセトニトリルの割合が13%～43%、10 min)

、化合物 38 を得た。LCMS (ESI) m/z : 620.1 (2M); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.25 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.95 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0335】

実施例 39

【化107】



【0336】

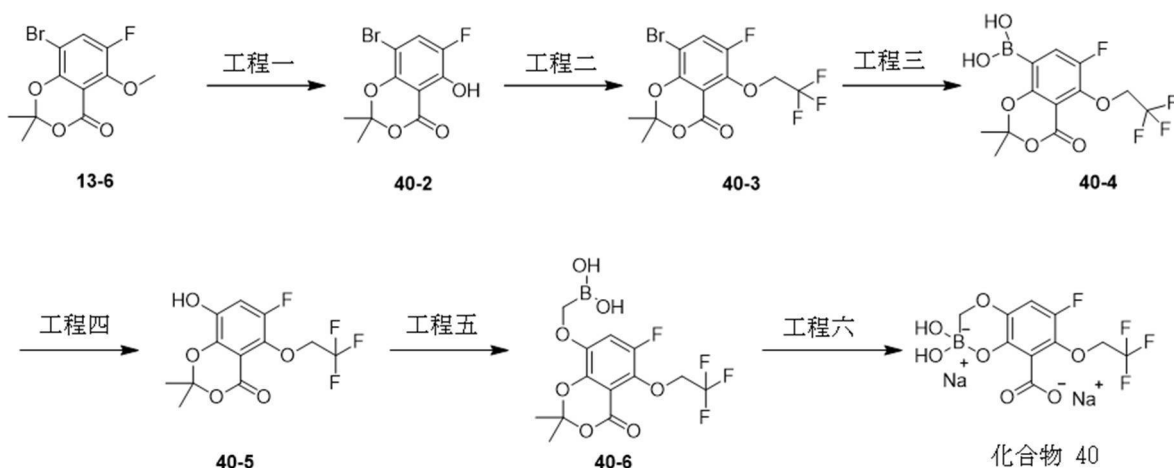
工程一：化合物 142 の製造

化合物 15 (100 mg、333.36 μmol 、1 eq) と、2-メチルプロピオン酸クロロメチル (91.06 mg、666.71 μmol 、2 eq) と、ヨウ化カリウム (166.01 mg、1.00 mmol、3 eq) と、炭酸カリウム (46.07 mg、333.36 μmol 、1 eq) とを N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中で混合し、脱気して窒素ガスで 3 回置換し、その後、窒素ガス雰囲気中で混合物を 50 °C で 12 h 撹拌した。0.5 mL の水を添加することで反応混合物をクエンチし、その後、ろ過してろ液を得た。残存物を分取 HPLC により精製し (カラム: Waters Xbridge 150 $\times$ 2.5 mm $\times$ 5 μm 、移動相: 10 mmol/L の炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が 7% ~ 40%、9 min)、化合物 39 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.00–3.90 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.70–2.59 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.23–1.19 (m, 6H)。

【0337】

実施例 40

【化108】



【0338】

工程一：化合物40-2の合成

化合物13-6 (2.6 g、8.52 mmol、1 eq) をジクロロメタン (30 mL) 中に溶解させ、三塩化ほう素 (1 M、17.04 mL、2 eq) を添加した。混合物を -40 °C で1時間攪拌した。混合物に炭酸水素ナトリウム (30 mL) を添加し、その後、反応混合物を20 mLの水で希釈して20 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を10 mLの食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 50／1～20／1) 精製して化合物40-2を得た。LCMS (ESI) m/z : 291.0 (M+1)。

10

【0339】

工程二：化合物40-3の合成

化合物40-2 (1.5 g、5.15 mmol、1 eq) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中に溶解させ、炭酸カリウム (1.07 g、7.73 mmol、1.5 eq) 及びトリフルオロメタンスルホン酸2, 2, 2-トリフルオロエチル (2.39 g、10.31 mmol、2 eq) を添加した。混合物を80 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を20 mLの水で希釈し、20 mLの酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を20 mLの食塩水 (20 mL×1) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を25 °Cで石油エーテル30分間攪拌し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて化合物40-3を得た。

20

【0340】

工程三：化合物40-4の合成

化合物40-3 (1 g、2.68 mmol、1 eq) をジオキサン (30 mL) 中に溶解させ、ビス (ピナコタト) ジボロン酸 (1.36 g、5.36 mmol、2 eq) 及び酢酸カリウム (789.13 mg、8.04 mmol、3 eq) を添加し、最後にPd (dppf) Cl₂ (437.76 mg、536.06 µmol、0.2 eq) を添加し、混合物を60 °Cで8時間攪拌した。反応混合物を20 mLの水で希釈し、20 mLの酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を20 mLの食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 10／1～0／1)、化合物40-4を得た。LCMS (ESI) m/z : 339.0 (M+1)。

30

【0341】

工程四：化合物40-5の合成

化合物40-4 (1.5 g、4.44 mmol、1 eq) をTHF (5 mL) とH₂O (5 mL) との混合溶液中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (1.37 g、8.88 mmol、1.71 mL、2 eq) を得た。混合物を20 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を20 mLの水で希釈し、20 mLの酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を40 mLの食塩水 (20 mL×2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 3／1～1／1)、化合物40-5を得た。LCMS (ESI) m/z : 311.0 (M+1)。

40

【0342】

工程五：化合物40-6の合成

化合物40-5 (200 mg、644.75 µmol、1 eq) をアセトニトリル (3 mL) 中に溶解させ、炭酸カリウム (133.67 mg、967.12 µmol、1.5 eq) 及び2-ヨードメチルボロン酸ピナコールエステル (345.46 mg、1.29 mmol、2 eq) を添加し、混合物を65 °Cで4時間攪拌した。反応混合物を20 mLの水で希釈し、30 mLの酢酸エチルで抽出した (15 mL×2)。合併した有機層を飽和食塩水 (20 mL×1) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物40-6を得た。LCMS (ESI) m/z : 369.1 (M+1)。

50

【0343】

工程六：化合物40の合成

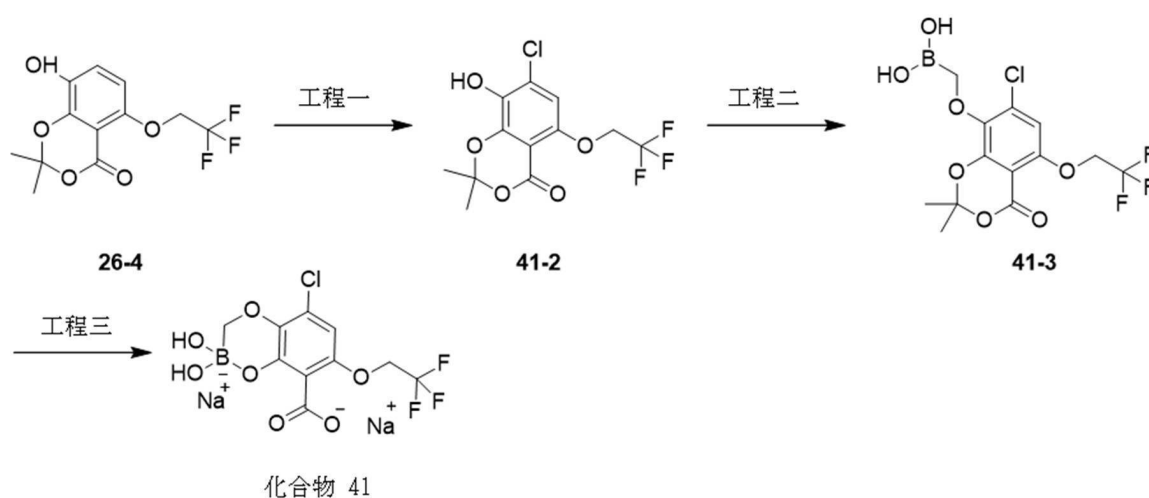
化合物40-6 (130 mg、353.22 μmol 、1 eq) をイソプロパノール (2 mL) 中に溶解させ、水酸化ナトリウム (2 M、353.22 μL 、2 eq) を添加した。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を分取HPLCにより精製し (カラム：Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm 、移動相：10 mMの NH_4HCO_3 を含有する水とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%~20%、8 min)、化合物40を得た。LCMS (ESI) m/z : 311.0 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 8.35 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.06–7.93 (m, 1H), 5.93–5.65 (m, 2H), 4.86–4.82 (m, 1H), 4.67–4.59 (m, 1H), 4.51 (br d, J = 11.4 Hz, 1H)。

10

【0344】

実施例41

【化109】



20

【0345】

工程一：化合物41-2の製造

化合物26-4 (1 g、3.42 mmol、1 eq) をTHF (10 mL) 中に溶解させ、室温で1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン (876.52 mg、4.45 mmol、1.3 eq) を添加した。混合物を50℃で4時間攪拌した後、溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物を20 mLの H_2O で希釈し、40 mLのEA (20 mL $\times$ 2) で抽出し、40 mLの塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 5/1~4/1) により精製して化合物41-2を得た。LCMS (ESI) M/Z : 327.1 ($M+1$)。

30

【0346】

工程二：化合物41-3の製造

化合物41-2 (774 mg、2.37 mmol、1 eq) と、2-ヨードメチルボロン酸ピナコールエステル (952.18 mg、3.55 mmol、1.5 eq) と、 K_2CO_3 (392.98 mg、2.84 mmol、1.2 eq) とを、アセトニトリル (8 mL) 中に溶解させ、窒素ガスで3回置換した。混合物を窒素ガスの保護により60℃で3時間攪拌した。残存物を20 mLの H_2O で希釈し、100 mLのEA (50 mL $\times$ 2) で抽出し、100 mLの食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮して粗生成物を得、分取HPLCにより精製し (クロマトグラフカラム：Phenomenex Synergi Max-RP 250 $\times$ 50 mm $\times$ 10 μm 、移動相：0.1%のTFAを含有する水とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が25

40

50

%～55%、23min)、化合物41-3を得た。LCMS(ESI)m/z:385.1(M+1)。

【0347】

工程三：化合物41の製造

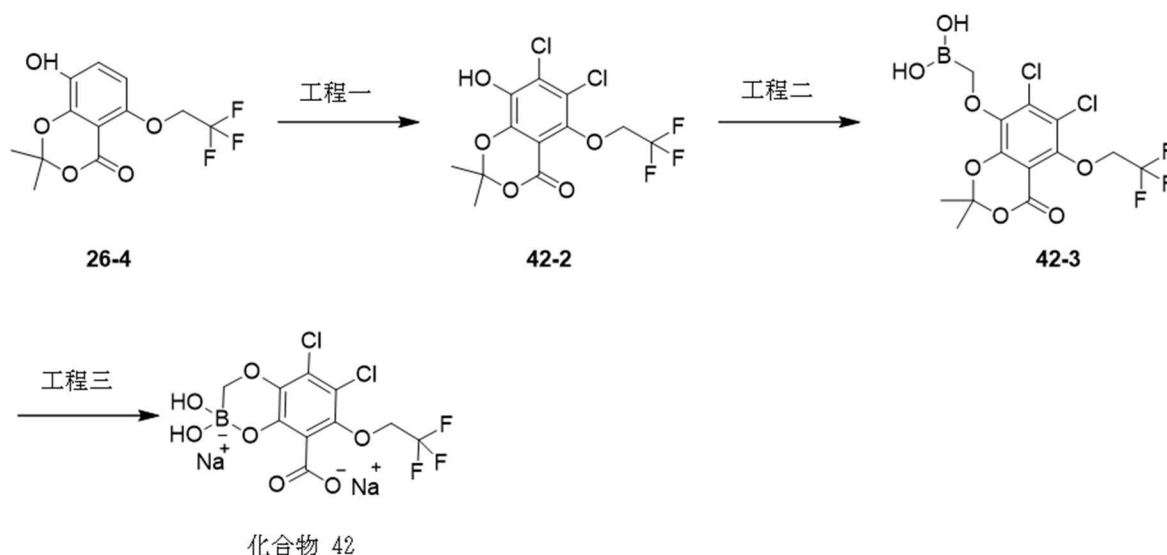
化合物41-3(200mg、520.16μmol、1eq)をi-PrOH(2mL)中に溶解させ、室温でNaOH水溶液(2M、520.16μL、2eq)を滴下した。混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物を1mLのH₂Oで希釈し、分取HPLCにより精製し(クロマトグラフカラム:Waters Xbridge 150×2.5mm×5μm、移動相:10mMのNH₄HCO₃を含有する水とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%～12%、6min)、化合物41を得た。LCMS(ESI)m/z:327.0(M+1)。¹H NMR(400MHz, D₂O) δ = 6.50(s, 1H), 4.37(q, J=8.59Hz, 2H), 3.31(s, 2H)。

10

【0348】

実施例42

【化110】



20

30

【0349】

工程一：化合物42-2の製造

化合物26-4(1g、3.42mmol、1eq)をTHF(10mL)中に溶解させ、室温で1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン(876.52mg、4.45mmol、1.3eq)を添加した。混合物を50℃で4時間攪拌した後、溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物を20mLのH₂Oで希釈し、40mLのEA(20mL×2)で抽出し、40mLの塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1～4/1)により精製して、化合物42-2を得た。LCMS(ESI)m/z:361.1(M+1)。

40

【0350】

工程二：化合物42-3の製造

化合物42-2(774mg、2.37mmol、1eq)と、2-ヨードメチルボロン酸ピナコールエステル(952.18mg、3.55mmol、1.5eq)と、K₂CO₃(392.98mg、2.84mmol、1.2eq)とを、アセトニトリル(8mL)中に溶解させ、窒素ガスで3回置換した。混合物を窒素ガスの保護により60℃で3時間攪拌した。残存物を20mLのH₂Oで希釈し、100mLのEA(50mL×2)で抽出し、100mLの食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して減圧下で

50

濃縮して粗生成物を得、分取HPLCにより精製し（クロマトグラフカラム：Phenomenex Synergi Max-RP 250×50mm×10μm、移動相：0.1%のTFAを含有する水とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が25%～55%、23min）、化合物42-3を得た。LCMS（ESI）m/z：419.1（M+1）。

【0351】

工程三：化合物42の製造

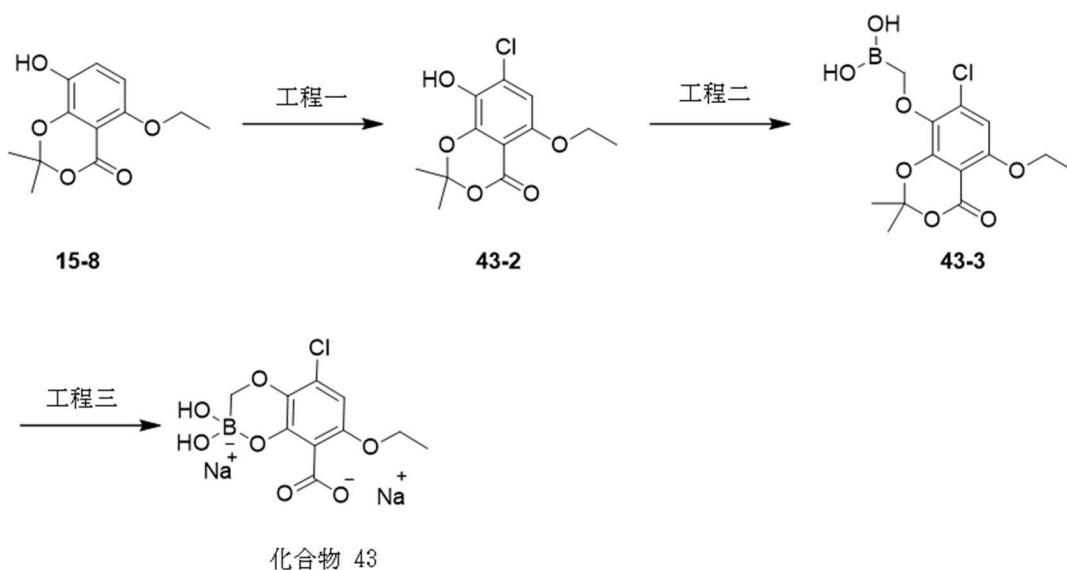
化合物42-3（70mg、167.09μmol、1eq）をi-PrOH（1mL）中に溶解させ、室温でNaOH水溶液（2M、167.09μL、2eq）を滴下した。混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物をH₂O（1mL）で希釈し、分取HPLCにより精製し（クロマトグラフカラム：Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相：10mMのNH₄HCO₃を含有する水とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が2%～32%、9min）、化合物42を得た。LCMS（ESI）m/z：361.0（M+1）；¹H NMR（400MHz，D₂O）δ = 4.41（q，J = 8.63Hz，2H），3.39（s，2H）。

10

【0352】

実施例43

【化111】



20

30

【0353】

工程一：化合物43-2の製造

化合物15-8（1.6g、6.72mmol、1eq）をTHF（16mL）中に溶解させ、室温で1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン（1.32g、6.72mmol、1eq）を添加した。混合物を50℃で4時間攪拌した後、溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物を20mLのH₂Oで希釈し、100mLのEA（50mL×2）で抽出し、100mLの食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCにより精製し（クロマトグラフカラム：Phenomenex luna C18（250×70mm、10μm）、移動相：水（0.1%のTFA含有）とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が30%～60%、25min）、化合物43-2を得た。LCMS（ESI）m/z：273.1（M+1）。

40

【0354】

工程二：化合物43-3の製造

化合物43-2（500mg、1.83mmol、1eq）と、2-ヨードメチルボロン酸ピナコールエステル（589.48mg、2.20mmol、1.2eq）と、K₂

50

CO₃ (304.11 mg、2.20 mmol、1.2 eq) とを、アセトニトリル (5 mL) 中に溶解させ、窒素ガスで3回置換した。混合物を窒素ガスの保護により60℃で4時間攪拌した。残存物を20 mLのH₂Oで希釈して2 Mの塩酸でpH=4となるまで調節し、200 mLのEA (50 mL×4) で抽出し、200 mLの食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮して化合物43-3を得た。LCMS (ESI) m/z: 331.1 (M+1)。

【0355】

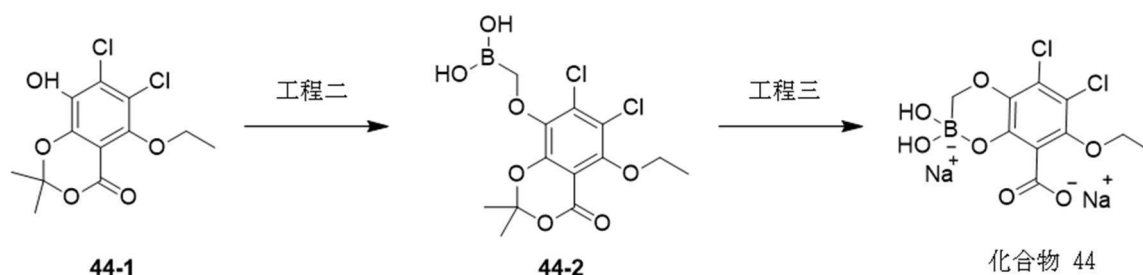
工程三：化合物43の製造

化合物43-3 (739 mg、2.24 mmol、1 eq) を i-PrOH (7.5 mL) 中に溶解させ、室温でNaOH (89.43 mg、2.24 mmol、1 eq) を滴下した。混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物を4 mLのH₂Oで希釈し、分取HPLCにより精製し (クロマトグラフカラム: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm、移動相: 10 mMのNH₄HCO₃の水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%~10%、5 min)、化合物43を得た。LCMS (ESI) m/z: 255.1 (M+1-18)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.70-6.53 (m, 1H), 3.86 (br d, J = 6.24 Hz, 2H), 3.21-2.79 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.03 Hz, 3H)。

【0356】

実施例44

【化112】



【0357】

工程一：化合物44-2の合成

化合物44-1 (350 mg、1.14 mmol、1 eq) をアセトニトリル (5 mL) 中に溶解させ、炭酸カリウム (236.26 mg、1.71 mmol、1.5 eq) 及び2-ヨードメチルポロン酸ピナコールエステル (396.89 mg、1.48 mmol、1.3 eq) を添加した。65℃で4時間攪拌した。反応混合物を20 mLの水で希釈して30 mLの酢酸エチル (15 mL×2) で抽出し、その後、塩酸 (0.5 N) でpHを5~7となるまで調節し、15 mLの酢酸エチル (15 mL×1) で抽出し、合併した有機層を20 mLの食塩水 (20 mL×1) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮して残存物を得た。化合物44-2を得た。LCMS (ESI) m/z: 365.1 (M+1)。

【0358】

工程二：化合物44の合成

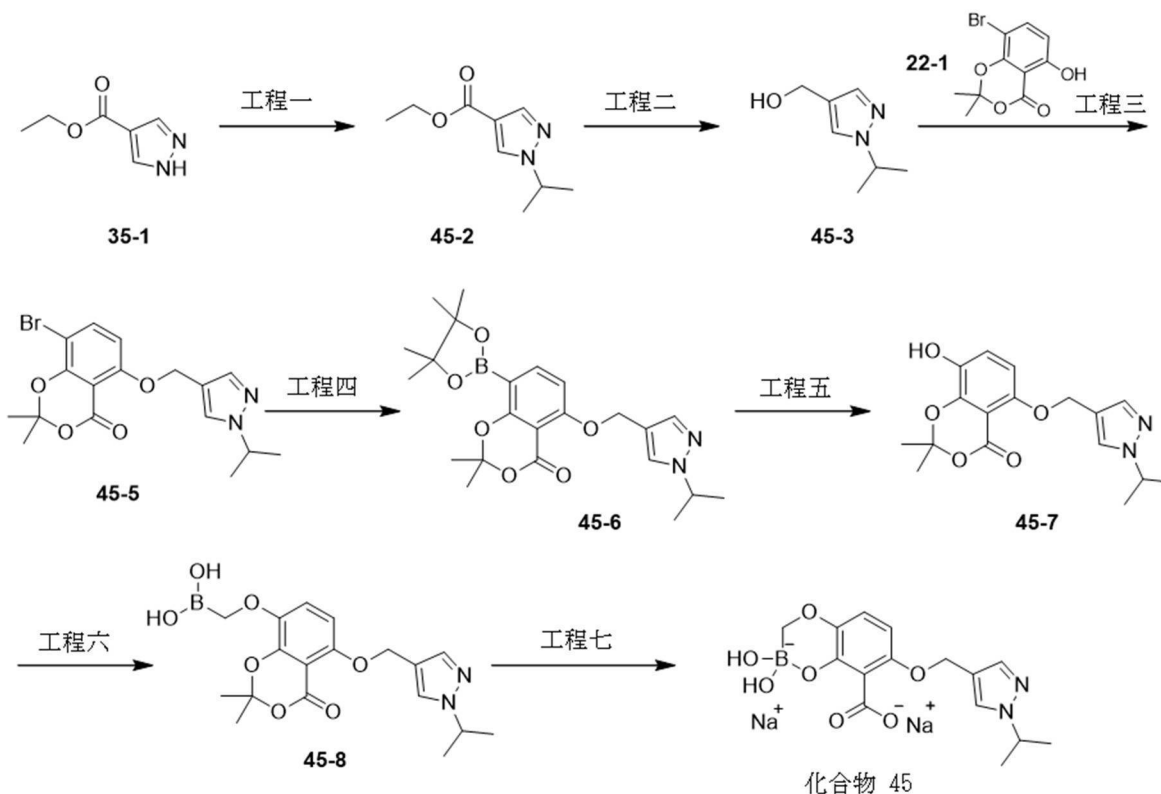
化合物44-2 (310 mg、849.38 μmol、1 eq) をイソプロパノール (3 mL) 中に溶解させ、水酸化ナトリウム (2 M、849.38 μL、2 eq) を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を分取HPLCにより精製し (カラム: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm、移動相: 10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%~12%、6 min)、化合物44を得た。LCMS (ESI) m/z: 289.0 (M-18+1); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 3.97 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (s,

2 H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。

【0359】

実施例 45

【化113】



10

20

【0360】

工程一：化合物 45-2 の製造

化合物 35-1 (4 g、28.54 mmol、1 eq) の N, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に炭酸セシウム (11.16 g、34.25 mmol、1.2 eq) 及び 2-ヨードプロパン (5.82 g、34.25 mmol、3.42 mL、1.2 eq) を添加した。混合物を 40℃ で 1 時間攪拌した。50 mL の水を添加することにより反応混合物をクエンチし、その後、100 mL の酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合併した有機層を 100 mL の食塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 45-2 を得た。

30

【0361】

工程二：化合物 45-3 の製造

0～5℃ で、テトラヒドロアルミン酸リチウム (1.15 g、30.18 mmol、1.1 eq) をテトラヒドロフラン (50 mL) に添加し、化合物 45-2 (5 g、27.44 mmol、1 eq) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を徐々に滴下し、混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した。0～10℃ で順次に水 (1.15 mL) と、水酸化ナトリウム溶液 (質量含有量が 15%、1.15 mL) と、水 (3.45 mL) とを添加し、反応混合物をクエンチし、その後、20℃ で約 15 min 攪拌し、その後、2 g の硫酸マグネシウムを添加し、その後、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 45-3 を得た。

40

【0362】

工程三：化合物 45-5 の製造

0～5℃ で、化合物 22-1 (2 g、7.32 mmol、1 eq) 及び化合物 45-3 (1.23 g、8.79 mmol、1.2 eq) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中にトリフェニルホスフィン (2.31 g、8.79 mmol、1.2 eq) 及び DIAD (1.78 g、8.79 mmol、1.71 mL、1.2 eq) を添加した。混合物を 20

50

℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝5／1～3／1）により精製して、化合物45-5を得た。LCMS (ESI) m/z : 395.0 / 396.9 ($M+1$ / $M+3$)。

【0363】

工程四：化合物45-6の製造

化合物45-5 (2.6 g、6.58 mmol、1 eq) と、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (3.34 g、13.16 mmol、2 eq) と、Pd(dppf)Cl₂ (481.33 mg、657.82 μmol、0.1 eq) と、酢酸カリウム (1.94 g、19.73 mmol、3 eq) とを、ジオキサン (30 mL) 溶液中で混合し、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を窒素ガス雰囲気中で70℃で12時間攪拌した。50 mLの水を添加することにより反応混合物をクエンチし、その後、100 mLの酢酸エチル (50 mL×2) で抽出した。合併した有機層を50 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝4／1～2／1）により精製して化合物45-6を得た。LCMS (ESI) m/z : 443.2 ($M+1$)。

【0364】

工程五：化合物45-7の製造

化合物45-6 (1.4 g、3.17 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (10 mL) と水 (10 mL) の混合溶液中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (973.99 mg、6.33 mmol、1.22 mL、2 eq) を添加した。混合物を20℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を50 mLの水で希釈し、50 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を50 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し（石油エーテル／酢酸エチル＝3／1～1／1）、化合物45-7を得た。LCMS (ESI) m/z : 333.0 ($M+1$)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.57-4.45 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

【0365】

工程六：化合物45-8の製造

化合物45-7 (200 mg、601.78 μmol、1 eq) と、2-(ヨードメチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (153.15 mg、571.69 μmol、0.95 eq) と、炭酸カリウム (91.49 mg、661.95 μmol、1.1 eq) とをアセトニトリル (3 mL) 中で混合し、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を窒素ガス雰囲気中で60℃で4時間攪拌した。反応混合物を10 mLの水で希釈して10 mLの酢酸エチルで抽出し、その後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮して一部の粗生成物を得た。その後、水層を塩酸 (1 N) でpH < 5となるまで調節し、その後、10 mLの酢酸エチルで抽出し、有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。化合物45-8を得た。粗生成物精製せずに次の工程に用いた。LCMS (ESI) m/z : 391.0 ($M+1$)。

【0366】

工程七：化合物45の製造

化合物45-8 (80 mg、205.03 μmol、1 eq) をイソプロパノール (1 mL) 中に溶解させ、水酸化ナトリウム溶液 (2 M、205.03 μL、2 eq) を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物をろ過してろ液を得た。ろ液を分取HP

10

20

30

40

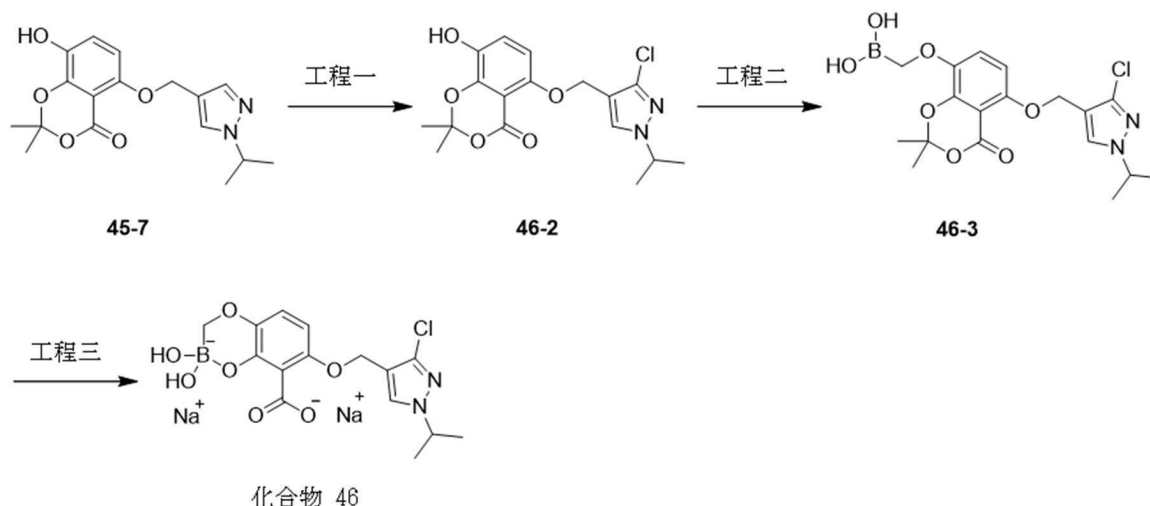
50

LCにより精製し（クロマトグラフカラム：Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm、移動相：10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が0%～10%、7 min）、化合物45を得た。¹H NMR（400 MHz, D₂O）δ = 7.69（s, 1H）, 7.51（s, 1H）, 6.49（dd, J = 6.8, 8.5 Hz, 1H）, 6.22（dd, J = 8.7, 14.7 Hz, 1H）, 4.83（s, 2H）, 4.48–4.33（m, 1H）, 3.21（d, J = 12.5 Hz, 2H）, 1.34（d, J = 6.8 Hz, 6H）；LCMS（ESI）m/z：333.3（M+1）。

【0367】

実施例46

【化114】



【0368】

工程一：化合物46-2の製造

化合物45-7（440 mg、1.32 mmol、1 eq）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液に1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン（156.50 mg、794.34 μmol、0.6 eq）を添加した。混合物を45℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝5／1～4／1）により精製して化合物46-2を得た。LCMS（ESI）m/z：367.0（M+1）。

【0369】

工程二：化合物46-3の製造

化合物46-2（80.00 mg、218.11 μmol、1 eq）と、2-（ヨードメチル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（58.43 mg、218.11 μmol、1 eq）と、炭酸カリウム（33.16 mg、239.92 μmol、1.1 eq）とをアセトニトリル（2 mL）中で混合し、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を窒素ガス雰囲気中で60℃で3時間攪拌した。反応混合物を5 mLの水で希釈し、5 mLの酢酸エチルで抽出した。その後、水層を塩酸水溶液（1 N）でpH < 3となるまで調節し、その後、5 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を5 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物46-3を得た。LCMS（ESI）m/z：425.0（M+1）。

【0370】

工程三：化合物46の製造

化合物46-3（92.00 mg、216.65 μmol、1 eq）をイソプロパノール（1 mL）中に溶解させ、水酸化ナトリウム溶液（3 M、158.88 μL、2.2 eq）を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物をろ過してろ液を得た。残存

10

20

30

40

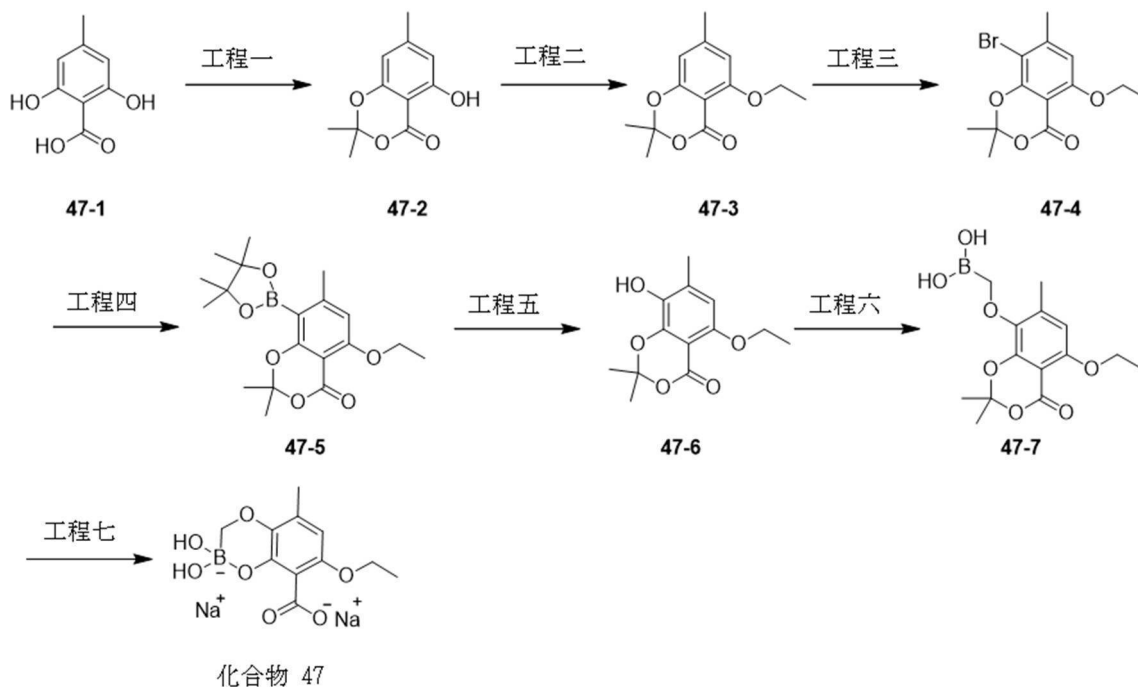
50

物を分取 HPLC (クロマトグラフカラム: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm、移動相: 10 mmol/L の炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が 1%~6%、4 min) により精製して化合物 46 を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.20 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.87 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 367.0 (M + 1)。

【0371】

実施例 47

【化 115】



【0372】

工程一：化合物 47-2 の製造

化合物 47-1 (2 g、11.89 mmol、1 eq) を DME (10 mL) 中に溶解させ、その後、0℃でこの混合物にアセトン (898.05 mg、15.46 mmol、1.14 mL、1.3 eq) と、DMAP (72.66 mg、594.72 μmol、0.05 eq) と、塩化チオニル (1.84 g、15.46 mmol、1.12 mL、1.3 eq) とを添加し、その後、この混合物を 0~15℃で 16 時間攪拌した。混合物に 20 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加し、メチル-tert-ブチルエーテル (20 mL×3) で水溶液を抽出した。合併した有機溶液を 100 mL の飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で溶液を濃縮した。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0~80/1) により精製し、化合物 47-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.16 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.66 (s, 6H)。

【0373】

工程二：化合物 47-3 の製造

化合物 47-2 (1.42 g、6.82 mmol、1 eq) 及びヨードエタン (1.28 g、8.18 mmol、654.57 μL、1.2 eq) を DMF (10 mL) 中に溶解させ、15℃でこの混合物に炭酸カリウム (1.13 g、8.18 mmol、1.2 eq) を添加し、その後、この混合物を 50℃で 16 時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) に入れて酢酸エチル (30 mL×3) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (50 mL×

10

20

30

40

50

2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～20／1）、化合物47-3を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.48–6.30 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.71 (s, 6H), 1.53 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0374】

工程三：化合物47-4の製造

化合物47-3 (3.38 g、14.31 mmol、1 eq) 及び NBS (2.80 g、15.74 mmol、1.1 eq) をテトラヒドロフラン (40 mL) 中に溶解させ、その後、この混合物を40℃で4時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) に入れて酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を石油エーテル (30 mL) で洗浄して精製し、ろ過して、ろ過ケーキを真空下で乾燥させ、化合物47-4を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.58 (s, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.53 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0375】

工程四：化合物47-5の製造

化合物47-4 (3.46 g、10.98 mmol、1 eq) と、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (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, 3, 2-ジオキサボロラン (5.58 g、21.96 mmol、2 eq) と、酢酸カリウム (3.23 g、32.94 mmol、3 eq) と、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (896.55 mg、1.10 mmol、0.1 eq) とを無水ジオキサン (80 mL) 中に溶解させ、その後、この混合物を窒素ガスで3回置換し、最後に、この混合物を75℃で窒素ガスの保護により16時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に入れて酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～2／1）、化合物47-5を得た。LCMS (ESI) m/z : 363.2 ($M+1$)。

【0376】

工程五：化合物47-6の製造

化合物47-5 (4.64 g、12.81 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (50 mL) と水 (25 mL) との混合溶媒中に溶解させ、0℃で過ホウ酸ナトリウム四水和物 (3.94 g、25.62 mmol、4.93 mL、2 eq) を添加し、その後、混合物を窒素ガスの保護により15℃で1時間攪拌した。反応混合物に30 mLの水を添加し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、食塩水 (100 mL × 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し（石油エーテル／酢酸エチル＝20／1～0／1）、化合物47-6を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.43 (s, 1H), 5.19–4.82 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.50 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 253.2 ($M+1$)。

【0377】

工程六：化合物47-7の製造

化合物2- (ヨードメチル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (190.52 mg、711.16 μmol 、1.3 eq) 及び化合物47-6 (138 mg、547.05 μmol 、1 eq) をアセトニトリル (2 mL) 中に溶解させ、15℃でこの混合物に炭酸カリウム (113.41 mg、820.57 μmol 、1

． 5 e q) を添加し、その後、この混合物を 60℃で 2 時間攪拌した。混合物に 10 mL の水を添加し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出し、食塩水 (30 mL×2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮して化合物 47-7 を得た。LCMS (ESI) m/z: 311.1 (M+1)。

【0378】

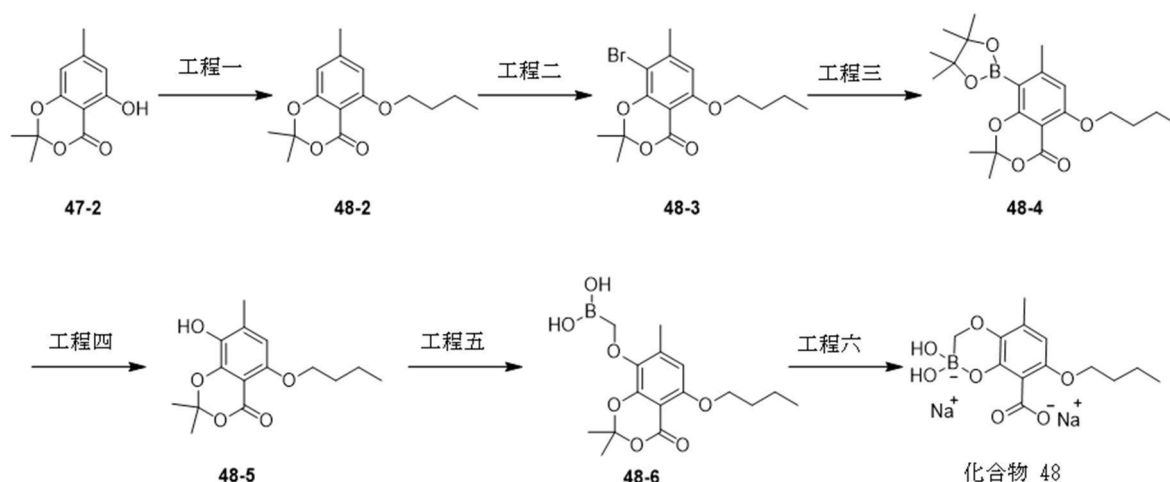
工程七：化合物 47 の製造

化合物 47-7 (100 mg、322.47 μmol、1 eq) をイソプロパノール (0.5 mL) 中に溶解させ、0℃で水酸化ナトリウム (2 M、322.47 μL、2 eq) を添加し、その後、この混合物を 15℃で 2 時間攪拌した。反応液をろ過して、分取 HPLC により精製し (クロマトグラフカラム: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm、移動相: 10 mmol/L の炭酸水素アンモニウムを含有する水とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が 1%~6%、4 min)、化合物 47 を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.21 (s, 1H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 253.1 (M+1)。

【0379】

実施例 48

【化 116】



【0380】

工程一：化合物 48-2 の製造

化合物 47-2 (2 g、9.61 mmol、1 eq) 及び 1-ブロモブタン (1.58 g、11.53 mmol、1.24 mL、1.2 eq) を DMF (20 mL) 中に溶解させ、その後、15℃でこの混合物に炭酸カリウム (1.59 g、11.53 mmol、1.2 eq) を添加し、最後に、この混合物を 50℃で 16 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) に入れて酢酸エチル (50 mL×3) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0~5/1)、化合物 48-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.45-6.31 (m, 2H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.57 (dd, J = 7.4, 15.1 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0381】

工程二：化合物 48-3 の製造

化合物 48-2 (1.87 g、7.07 mmol、1 eq) 及び NBS (1.39 g、7.78 mmol、1.1 eq) を無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中に溶解させ、

その後、この混合物を 40℃で 4 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) に入れて酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を石油エーテル (20 mL) で洗浄して精製し、ろ過して、ろ過ケーキを真空下で乾燥させ、化合物 48-3 を得た。

【0382】

工程三：化合物 48-4 の製造

化合物 48-3 (2.61 g、7.60 mmol、1 eq) と、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (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, 3, 2-ジオキサボロラン (3.86 g、15.21 mmol、2 eq) と、酢酸カリウム (2.24 g、22.81 mmol、3 eq) と、Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (621.02 mg、760.46 μmol、0.1 eq) とを無水ジオキサン (50 mL) 中に溶解させ、その後、この混合物を窒素ガスで 3 回置換し、最後に、この混合物を 75℃で 16 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に入れて酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 2/1)、化合物 48-4 を得た。LCMS (ESI) m/z: 391.1 (M+1)。

10

【0383】

工程四：化合物 48-5 の製造

化合物 48-4 (576 mg、1.48 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (10 mL) と水 (5 mL) との混合溶媒中に溶解させ、0℃で過ホウ酸ナトリウム四水和物 (454.16 mg、2.95 mmol、567.70 μL、2 eq) を添加し、その後、混合物を窒素ガスの保護により 15℃で 1 時間攪拌した。反応混合物に 20 mL の水を添加し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、食塩水 (50 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 0/1)、化合物 48-5 を得た。LCMS (ESI) m/z: 281.2 (M+1)。

20

【0384】

工程五：化合物 48-6 の製造

化合物 2- (ヨードメチル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (152.44 mg、569.00 μmol、1.1 eq) 及び化合物 48-5 (145 mg、517.27 μmol、1 eq) をアセトニトリル (5 mL) 中に溶解させ、15℃でこの混合物に炭酸カリウム (107.24 mg、775.91 μmol、1.5 eq) を添加し、その後、この混合物を 60℃で 2 時間攪拌した。混合物に 10 mL の水を添加し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮して化合物 48-6 を得た。LCMS (ESI) m/z: 339.0 (M+1)。

30

【0385】

工程六：化合物 48 の製造

化合物 48-6 (176 mg、520.46 μmol、1 eq) をイソプロパノール (1 mL) 中に溶解させ、0℃で水酸化ナトリウム (3 M、346.98 μL、2 eq) を添加し、その後、この混合物を 15℃で 2 時間攪拌した。反応液をろ過して、化合物 48 を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.19 (s, 1H), 3.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 3H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 339.2 (M+1)。

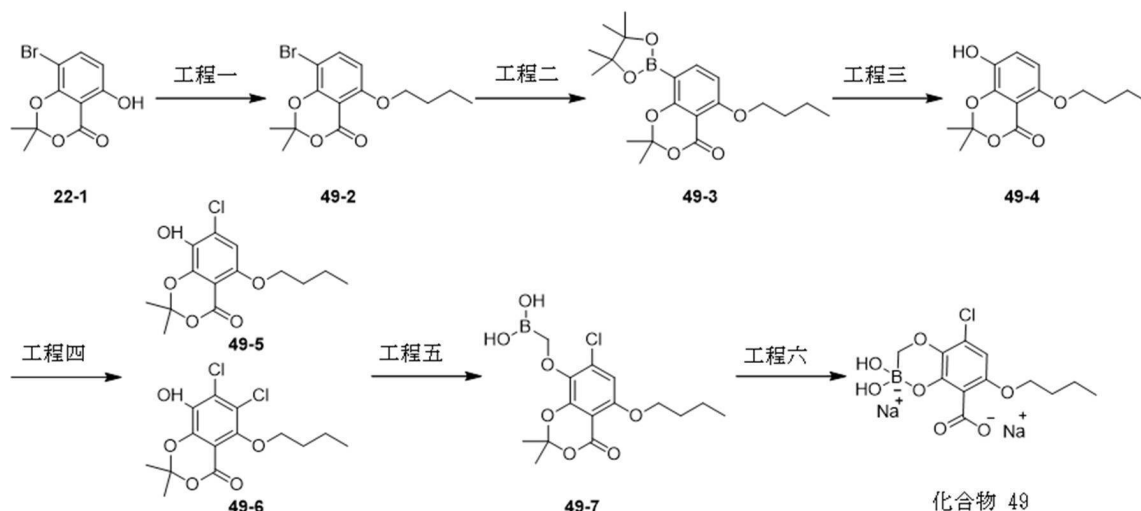
40

【0386】

実施例 49

50

【化 1 1 7】



10

【0 3 8 7】

工程一：化合物 49-2 の合成

化合物 22-1 (4 g、14.65 mmol、1 eq) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中に溶解させ、リン酸カリウム (7.77 g、36.62 mmol、2.5 eq) 及び 1-ヨードブタン (4.04 g、21.97 mmol、2.50 mL、1.5 eq) を添加した。混合物を 25℃で 8 時間攪拌した。残存物を 10 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。合併した有機層を 10 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。精製せずに化合物 49-2 を得た。LCMS (ESI) m/z: 329.1 (M+1)。

20

【0 3 8 8】

工程二：化合物 49-3 の合成

化合物 49-2 (4.3 g、13.06 mmol、1 eq) をジオキサン (50 mL) 中に溶解させ、ビス(ピナコト)ジボロン酸 (6.63 g、26.13 mmol、2 eq) と、酢酸カリウム (3.85 g、39.19 mmol、3 eq) とを添加し、最後に Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (2.13 g、2.61 mmol、0.2 eq) を添加した。混合物を 65℃で 8 時間攪拌し、反応混合物を 20 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(石油エーテル/酢酸エチル=5/1~0/1)、化合物 49-3 を得た。LCMS (ESI) m/z: 377.2 (M+1)。

30

【0 3 8 9】

工程三：化合物 49-4 の合成

化合物 49-3 (6.3 g、16.74 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (30 mL) と水 (30 mL) の混合溶液中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (5.15 g、33.49 mmol、6.44 mL、2 eq) を添加した。混合物を 20℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(石油エーテル/酢酸エチル=20/1~4/1)、化合物 49-4 を得た。LCMS (ESI) m/z: 267.2 (M+1)。

40

【0 3 9 0】

工程四：化合物 49-5, 49-6 の合成

化合物 49-4 (1.55 g、5.82 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (20 mL) 中に溶解させ、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン (1.15 g

50

、5.82 mmol、1 eq) を添加した。混合物を 50 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、減圧下で濃縮し、残存物を得た。粗生成物を分取 HPLC により精製し (クロマトグラフカラム: Phenomenex Luna C18 250 × 70 mm × 10 μm、移動相: 水 (1% トリフルオロ酢酸含有) とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が 50% ~ 80%、20 min)、化合物 49-5 を得た。LCMS (ESI) m/z: 301.1 (M+1)。
 得到化合物 49-6。LCMS (ESI) m/z: 335.1 (M+1)。

【0391】

工程五：化合物 49-7 の合成

化合物 49-5 (380 mg、1.26 mmol、1 eq) をアセトニトリル (5 mL) 中に溶解させ、炭酸カリウム (261.96 mg、1.90 mmol、1.5 eq) 及び 2-ヨードメチルポロン酸ピナコールエステル (440.06 mg、1.64 mmol、1.3 eq) を添加した。混合物を 65 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合併した有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 49-7 を得た。LCMS (ESI) m/z: 359.1 (M+1)。

【0392】

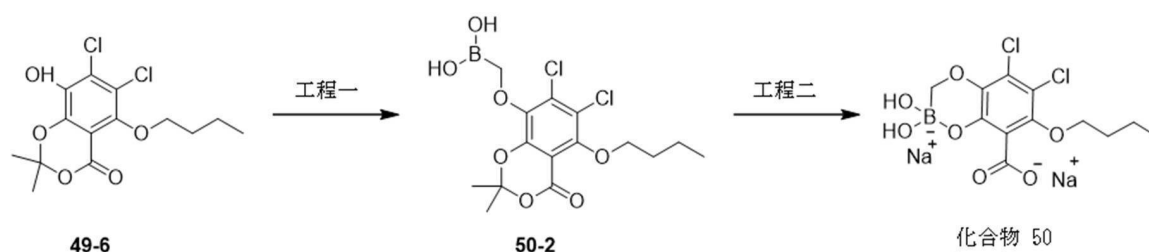
工程六：化合物 49 の合成

化合物 49-7 (400 mg、1.12 mmol、1 eq) をイソプロパノール (3 mL) 中に溶解させ、水酸化ナトリウム (2 M、1.12 mL、2 eq) を添加し、混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残存物を得、精製せずに化合物 49 を得た。LCMS (ESI) m/z: 283.1 (M-18+1); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.66 (s, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0393】

実施例 50

【化118】



工程一：化合物 50-2 の合成

化合物 49-6 (400 mg、1.19 mmol、1 eq) をアセトニトリル (5 mL) 中に溶解させ、炭酸カリウム (247.41 mg、1.79 mmol、1.5 eq) 及び 2-ヨードメチルポロン酸ピナコールエステル (415.62 mg、1.55 mmol、1.3 eq) を添加した。65 °C で 8 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈して 40 mL (20 mL × 2) の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水 (20 mL × 1) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。精製せずに、化合物 50-2 を得た。LCMS (ESI) m/z: 393.0 (M+1)。

【0394】

工程二：化合物 50 の合成

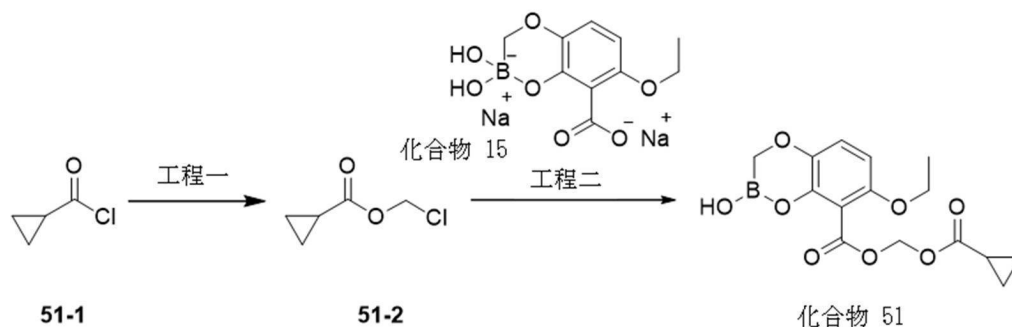
化合物 50-2 (500 mg、1.27 mmol、1 eq) をイソプロパノール (3 mL) 中に溶解させ、水酸化ナトリウム (2 M、1.27 mL、2 eq) を添加した。混合

物を 25℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残存物を得た。分取 HPLC により精製し（カラム：Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相：10mmol/L の炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が 1%～30%、9min）、化合物 50 を得た。LCMS (ESI) m/z : 317.0 (M-18+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, D_2O) δ = 3.93 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.71–1.56 (m, 2H), 1.44–1.32 (m, 2H), 0.90–0.80 (m, 3H)。

【0395】

実施例 51

【化 119】



【0396】

工程一：化合物 51-2 の製造

0～5℃で、化合物 51-1 (10g、95.66mmol、8.70mL、1eq) とパラホルムアルデヒド (2.87g、95.66mmol、2.64mL、1eq) との混合物に、塩化亜鉛 (1M、1.91mL、0.02eq) を添加し、その後、混合物を窒素ガス雰囲気中で 20℃で 12h 攪拌した。その後、90℃に加熱してさらに 4 時間攪拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を減圧下で蒸留し (70℃、133Pa 圧力/オイルポンプ)、化合物 51-2 を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 5.64 (s, 2H), 1.61 (qd, J = 4.1, 8.4 Hz, 1H), 1.08–0.99 (m, 2H), 0.96–0.86 (m, 2H)。

【0397】

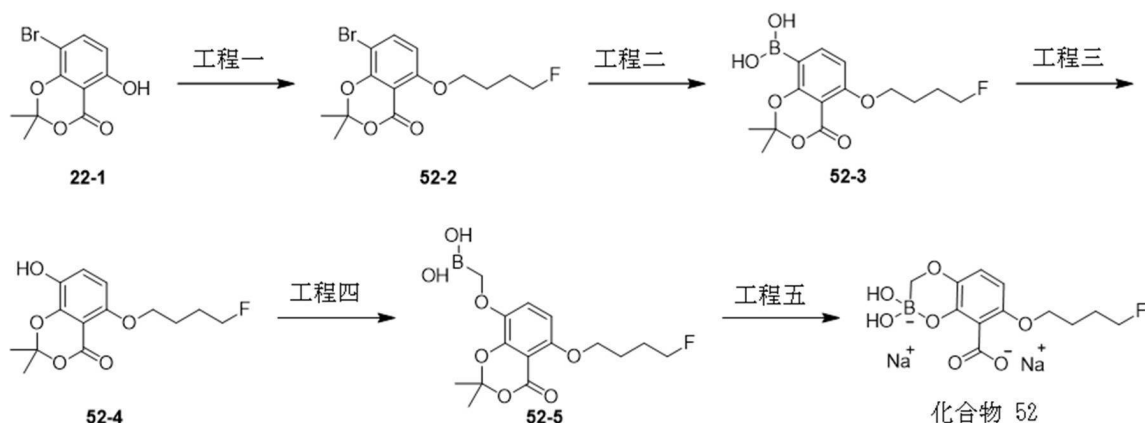
工程二：化合物 51 の製造

化合物 15 (100mg、333.36μmol、1eq) と、化合物 51-2 (89.71mg、666.72μmol、2eq) と、ヨウ化カリウム (166.01mg、1.00mmol、3eq) と、炭酸カリウム (92.15mg、666.72μmol、2eq) とを、N,N-ジメチルホルムアミド (1mL) 中で混合し、脱気して窒素ガスで 3 回置換し、その後、混合物を窒素ガス雰囲気中で 50℃で 12h 攪拌した。0.5mL の水を添加することにより反応混合物をクエンチし、その後、ろ過してろ液を得た。分取 HPLC (クロマトグラフカラム：Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相：10mmol/L の炭酸水素アンモニウムを含有する水とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が 7%～37%、8min) により精製して化合物 51 を得た。LCMS (ESI) m/z : 672.0 (2M); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ = 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.96 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.75–1.66 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09–0.90 (m, 4H)。

【0398】

実施例 52

【化 1 2 0】



10

【0 3 9 9】

工程一：化合物 5 2 - 2 の合成

化合物 2 2 - 1 (2 g、7.32 mmol、1 eq) を N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中に溶解させ、炭酸カリウム (1.52 g、10.98 mmol、1.5 eq) 及び 1 - フルオロ - 4 - ブロモブタン (1.48 g、9.52 mmol、1.02 mL、1.3 eq) を添加した。混合物を 25℃で 8 時間撹拌した。残存物を 10 mL の水で希釈し、酢酸エチルで抽出し (10 mL × 2)、合併した有機層を 10 mL の食塩水で洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 5 2 - 2 を得た。

20

【0 4 0 0】

工程二：化合物 5 2 - 3 の合成

化合物 5 2 - 2 (2.6 g、7.49 mmol、1 eq) をジオキサン (50 mL) 中に溶解させ、ビス (ピナコタト) ジボロン酸 (3.80 g、14.98 mmol、2 eq) 及び酢酸カリウム (2.20 g、22.47 mmol、3 eq) を添加し、最後に、Pd (dppf) Cl₂ (1.22 g、1.50 mmol、0.2 eq) を添加し、窒素ガスで 3 回置換した。混合物を 65℃で 8 時間撹拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水で洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 0 / 1) 精製し、化合物 5 2 - 3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 313.0 (M+1)。

30

【0 4 0 1】

工程三：化合物 5 2 - 4 の合成

化合物 5 2 - 3 (3.4 g、8.62 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (15 mL) 及び水 (15 mL) 中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (2.65 g、17.25 mmol、3.32 mL、2 eq) を添加した。混合物を 20℃で 1 時間撹拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈して 20 mL の酢酸エチルで抽出した。合併した有機層を 40 mL の食塩水 (20 mL × 2) で洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 / 1) 精製して化合物 5 2 - 4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 285.0 (M+1)。

40

【0 4 0 2】

工程四：化合物 5 2 - 5 の合成

化合物 5 2 - 4 (200 mg、703.53 μmol、1 eq) をアセトニトリル (3 mL) 中に溶解させ、炭酸カリウム (145.85 mg、1.06 mmol、1.5 eq) 及び 2 - ヨードメチルボロン酸ピナコールエステル (245.02 mg、914.59 μmol、1.3 eq) を添加した。混合物を 65℃で 8 時間撹拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、40 mL の酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合併した有機層を 20 mL の食塩水 (20 mL × 1) で洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して

50

減圧下で濃縮し、化合物 52-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 343.0 ($M+1$)。

【0403】

工程五：化合物 52 の合成

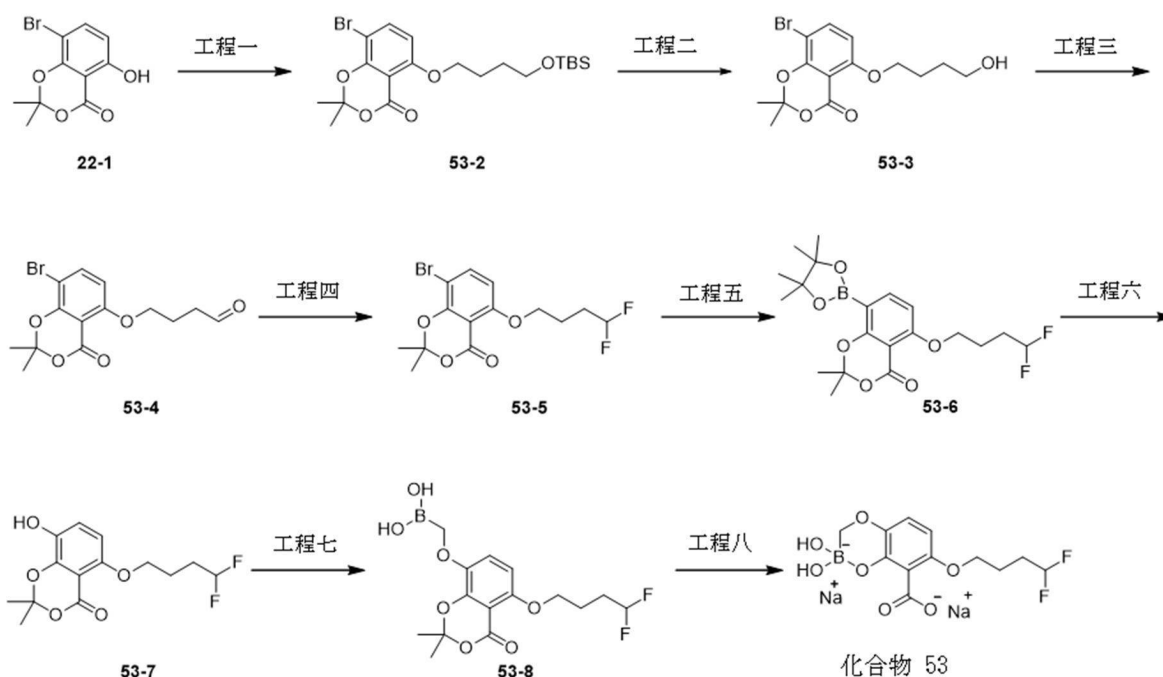
化合物 52-5 (200 mg、584.58 μmol 、1 eq) をイソプロパノール (2 mL) 中に溶解させ、水酸化ナトリウム (2 M、584.58 μL 、2 eq) を添加した。混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残存物を得た。分取 HPLC (クロマトグラフカラム: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm 、移動相: 10 mM の NH_4HCO_3 を含有する水とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が 1% ~ 15%、9 min) により精製して化合物 52 を得た。LCMS (ESI) m/z : 267.0 ($M-18+1$); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.44 (br t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 4H), 1.14 (s, 1H)。

10

【0404】

実施例 53

【化121】



20

30

【0405】

工程一：化合物 53-2 の製造

化合物 22-1 (2.63 g、9.63 mmol、1 eq) 及び 4-ブロモブトキシーtert-ブチルジメチルシラン (2.83 g、10.59 mmol、1.1 eq) を DMF (30 mL) 中に溶解させ、その後、15 °C でこの混合物に炭酸カリウム (2.00 g、14.44 mmol、1.5 eq) を添加し、最後に、この混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物に水 (50 mL) を添加し、酢酸エチル (100 mL $\times$ 3) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (100 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 0/1) により精製して化合物 53-2 を得た。LCMS (ESI) m/z : 460.9 ($M+3$)。

40

【0406】

工程二：化合物 53-3 の製造

50

化合物 53-2 (1.85 g、4.03 mmol、1 eq) を無水ジクロロメタン (20 mL) 中に溶解させ、その後、0℃でこの混合物に N, N-ジエチルエタンアミンと、三フッ化水素 (6.49 g、40.27 mmol、6.56 mL、10 eq) を添加し、その後、この混合物を 25℃で 2 時間撹拌した。混合物に水 (30 mL) を添加し、ジクロロメタン (30 mL × 2) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 53-3 を得た。

【0407】

工程三：化合物 53-4 の製造

化合物 53-3 (1.5 g、4.35 mmol、1 eq) を無水ジクロロメタン (20 mL) 中に溶解させ、0℃でこの混合物にデス・マーチン・ペルヨージナン (2.40 g、5.65 mmol、1.75 mL、1.3 eq) を添加し、その後、この混合物を 15℃で 16 時間撹拌した。50 mL の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加することにより反応混合物をクエンチし、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合併した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム (50 mL) 及び塩水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 53-4 を得た。LCMS (ESI) m/z: 343.0 (M+1)。

10

【0408】

工程四：化合物 53-5 の製造

化合物 53-4 (1.5 g、4.37 mmol、1 eq) を無水ジクロロメタン (20 mL) 中に溶解させ、0℃でこの混合物にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (1.41 g、8.74 mmol、1.16 mL、2 eq) を添加し、その後、この混合物を 25℃で 3 時間撹拌した。冷却した飽和炭酸水素ナトリウム (50 mL) に反応混合物を入れて、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 5/1)、化合物 53-5 を得た。LCMS (ESI) m/z: 367.0 (M+3)。

20

【0409】

工程五：化合物 53-6 の製造

化合物 53-5 (774 mg、2.12 mmol、1 eq) と、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (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, 3, 2-ジオキサボロラン (1.08 g、4.24 mmol、2 eq) と、酢酸カリウム (624.05 mg、6.36 mmol、3 eq) と、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (346.19 mg、423.92 μmol 、0.2 eq) とを、無水ジオキサン (20 mL) 中に溶解させ、その後、この混合物を窒素ガスで 3 回置換し、最後に、この混合物を 75℃で窒素ガスの保護により 16 時間撹拌した。混合物を水 (20 mL) に入れて酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 2/1) により精製して化合物 53-6 を得た。LCMS (ESI) m/z: 413.2 (M+1)。

30

40

【0410】

工程六：化合物 53-7 の製造

化合物 53-6 (1 g、2.43 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (10 mL) と水 (5 mL) との混合溶媒中に溶解させ、0℃で過ホウ酸ナトリウム四水和物 (373.24 mg、2.43 mmol、466.55 μL 、1 eq) を添加し、その後、混合物を窒素ガスの保護により 15℃で 1 時間撹拌した。反応混合物に 20 mL の水を添加し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、食塩水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 0/1)、化合物 53-

50

7を得た。LCMS (ESI) m/z : 303.1 ($M+1$)。

【0411】

工程七：化合物53-8の製造

化合物2-(ヨードメチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (105.29 mg、393.03 μmol 、1.1 eq) 及び化合物53-7 (108 mg、357.30 μmol 、1 eq) を、アセトニトリル (5 mL) 中に溶解させ、15℃でこの混合物に炭酸カリウム (74.07 mg、535.94 μmol 、1.5 eq) を添加し、その後、この混合物を60℃で2時間攪拌した。混合物に10 mLの水を添加し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出し、食塩水 (30 mL×2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮して化合物53-8を得た。LCMS (ESI) m/z : 361.1 ($M+1$)。

10

【0412】

工程八：化合物53の製造

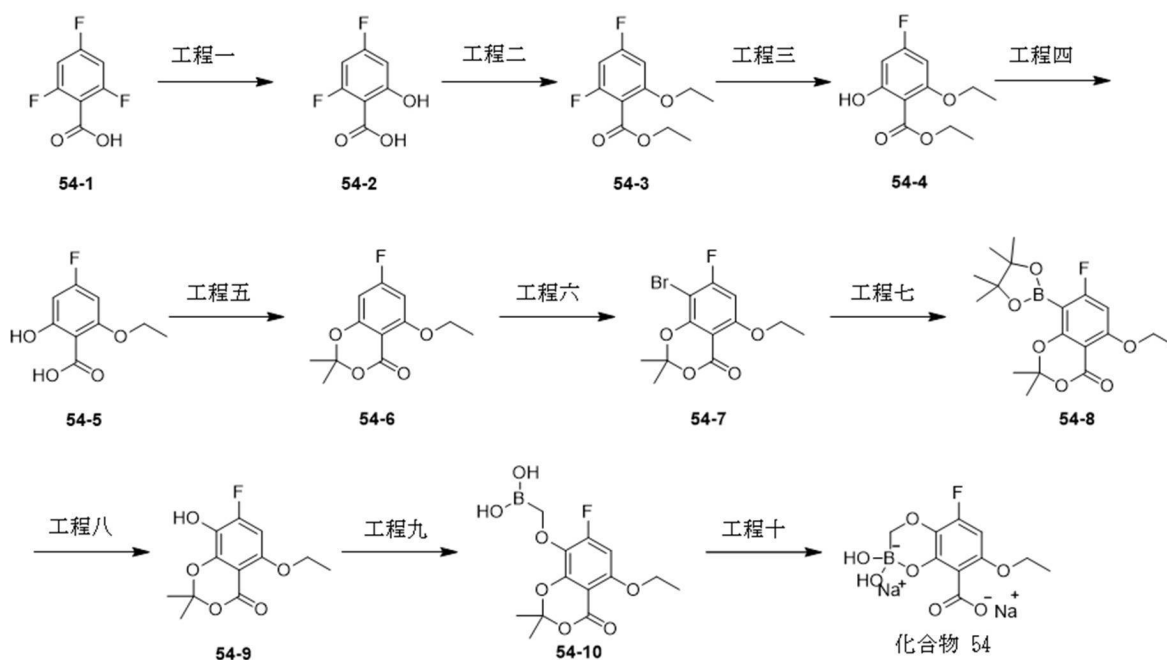
化合物53-8 (117 mg、324.90 μmol 、1 eq) をイソプロパノール (0.5 mL) 中に溶解させ、0℃で水酸化ナトリウム (2 M、324.90 μL 、2 eq) を添加し、その後、この混合物を20℃で2時間攪拌した。反応液をろ過して、分取HPLCにより精製し (クロマトグラフカラム: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm 、移動相: 10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%~6%、4 min)、化合物53を得た。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11–5.75 (m, 1H), 3.91 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.03–1.82 (m, 2H), 1.81–1.69 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 285.1 ($M-18+1$)。

20

【0413】

実施例54

【化122】



30

40

【0414】

工程一：化合物54-2の製造

化合物54-1 (28 g、159.01 mmol、1 eq) のN-メチルピロリドン (280 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (25.44 g、636.03 mmol、4 eq) を添加した。混合物を130℃で2時間攪拌した。20℃で塩酸水溶液 (350 mL、

50

2 N) を添加して反応混合物をクエンチし、その後、500 mL の酢酸エチルで抽出した。有機層を900 mL の食塩水 (300 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物を石油エーテル／メチルターブチルエーテル (5 / 1、100 mL) で攪拌し、ろ過して、ろ過ケーキを得、ろ液を濃縮して、その後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル = 10 / 1 ~ 0 / 1) により精製し、ろ過ケーキをカラムクロマトグラフィーにより精製して得られた生成物とを合併して化合物 54-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6.84-6.71 (m, 1H), 6.65 (br d, J = 10.5 Hz, 1H)。

【0415】

工程二：化合物 54-3 の製造

化合物 54-2 (7.5 g、43.08 mmol、1 eq) と、ヨードエタン (20.16 g、129.23 mmol、10.34 mL、3 eq) と、炭酸カリウム (14.88 g、107.70 mmol、2.5 eq) とを、N, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 中で混合し、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を窒素ガス雰囲気中で80℃で12時間攪拌した。反応混合物に50 mL の水を添加し、その後、50 mL の酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 54-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.46 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.47-4.36 (m, 2H), 4.07 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.41 (td, J = 7.1, 18.6 Hz, 6H)。

【0416】

工程三：化合物 54-4 の製造

0 ~ 5℃で、化合物 54-3 (8.8 g、38.23 mmol、1 eq) と2-メチルスルホニルエタノール (5.22 g、42.05 mmol、1.1 eq) とのN, N-ジメチルホルムアミド (90 mL) 溶液中に、水素化ナトリウム (3.36 g、84.10 mmol、60%純度、2.2 eq) を複数回に分けて添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。塩酸水溶液 (200 mL、0.5 N) を添加することにより、反応混合物をクエンチし、その後、50 mL の酢酸エチルで抽出した。有機層を50 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル = 100 / 1 ~ 50 / 1) により精製して、化合物 54-4 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 12.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 2.4, 10.1 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 2.4, 11.2 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.52-1.36 (m, 6H)。LCMS (ESI) m/z : 229.0 (M+1)。

【0417】

工程四：化合物 54-5 の製造

化合物 54-4 (6.3 g、27.61 mmol、1 eq) のエタノール (40 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (4.42 g、110.42 mmol、4 eq) の水 (20 mL) 溶液を添加した。混合物を80℃で12時間攪拌した。塩酸水溶液 (200 mL、1 N) で反応混合物のpH < 3 となるまで調節し、その後、100 mL の酢酸エチルで抽出した。有機層を100 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。化合物 54-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 201.1 (M+1) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 12.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 2.4, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 2.3, 10.3 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.61 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0418】

工程五：化合物 54-6 の製造

0-5℃で、化合物54-5 (5.1g、25.48mmol、1eq)のトリフルオロ酢酸(30mL)溶液に、アセトン(23.70g、408.06mmol、30mL、16.02eq)及び無水トリフルオロ酢酸(21.41g、101.92mmol、14.18mL、4eq)を添加した。混合物を100℃で16時間攪拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物を100mLの炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、100mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を30mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20/1~10/1)により残存物を精製し、残存物を石油エーテル(20mL)で攪拌し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて、化合物54-6を得た。LCMS(ESI)m/z:241.0 (M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=6.25(dd, J=2.2, 11.3Hz, 1H), 6.19(dd, J=2.3, 9.1Hz, 1H), 4.07(q, J=7.0Hz, 2H), 1.63(s, 6H), 1.50-1.40(m, 3H)。

10

【0419】

工程六：化合物54-7の製造

化合物54-6(2.5g、10.41mmol、1eq)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(2.78g、15.61mmol、1.5eq)を添加し、その後、酢酸(2.50g、41.63mmol、2.38mL、4eq)を添加し、混合物を80℃で1h攪拌し、その後、NBS(926.12mg、5.20mmol、0.5eq)を添加し、80℃で1時間攪拌した。さらに2時間経過した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物を50mLの炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合併した有機層を20mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20/1~10/1)により残存物を精製し、化合物54-7を得た。LCMS(ESI)m/z:318.8/320.8(M+1/M+3); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=6.49(d, J=10.9Hz, 1H), 4.17(q, J=7.0Hz, 2H), 1.78(s, 6H), 1.57-1.49(m, 3H)。

20

【0420】

工程七：化合物54-8の製造

化合物54-7(1.8g、5.64mmol、1eq)と、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(4.30g、16.92mmol、3eq)と、酢酸カリウム(1.94g、19.74mmol、3.5eq)と、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(460.62mg、564.05μmol、0.1eq)とを、ジオキサン(20mL)中で混合し、脱気して窒素ガスで3回置換し、その後、混合物を90℃で攪拌し、窒素ガス雰囲気中で12時間反応した。100mLの水を添加することにより反応混合物をクエンチし、100mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を50mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~6/1)により残存物を精製し、化合物54-8を得た。LCMS(ESI)m/z:367.0(M+1)。

30

40

【0421】

工程八：化合物54-9の製造

化合物54-8(550mg、1.50mmol、1eq)をテトラヒドロフラン(5mL)と水(5mL)との混合溶液中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物(462.18mg、3.00mmol、577.73μL、2eq)を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物を10mLの水で希釈し、塩酸水溶液(0.5N)のpH<7となるまで調節し、その後、20mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を10mL

50

の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。残存物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～３／１）により精製して、化合物５４－９を得た。LCMS（ESI） m/z ：２５７．１（ $M+1$ ）。

【０４２２】

工程九：化合物５４－１０の製造

化合物５４－９（１８０ｍｇ、７０２．５０μｍｏｌ、１ｅｑ）と、２－（ヨードメチル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２６３．４８ｍｇ、９８３．５０μｍｏｌ、１．４ｅｑ）と、炭酸カリウム（１４５．６４ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．５ｅｑ）とを、アセトニトリル（２ｍＬ）中で混合し、脱気して窒素ガスで３回置換し、その後、それを窒素ガス雰囲気中で６０℃で４時間攪拌した。塩酸水溶液（１Ｎ）で反応混合物の $pH < 3$ となるまで調節し、その後、１０ｍＬの酢酸エチルで抽出し、有機層を１０ｍＬの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物５４－１０を得た。LCMS（ESI） m/z ：３１５．１（ $M+1$ ）。

【０４２３】

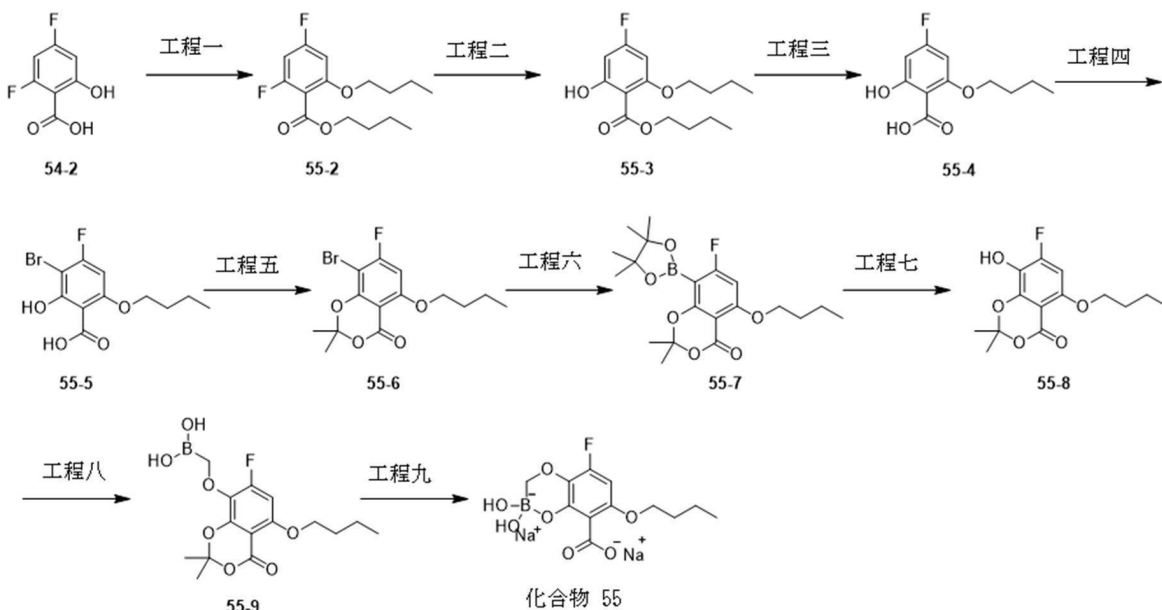
工程十：化合物５４の製造

化合物５４－１０（２２０ｍｇ、７００．４８μｍｏｌ、１ｅｑ）をイソプロパノール（２ｍＬ）中に溶解させ、水酸化ナトリウム（２Ｍ、８７５．６０μＬ、２．５ｅｑ）を添加した。混合物を２０℃で１時間攪拌した。混合物をろ過してろ液を得た。残存物を分取HPLCにより精製し（クロマトグラフカラム：Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相：１０ｍｍｏｌ／Ｌの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が１％～６％、４min）、化合物５４を得た。¹H NMR（４００MHz，D₂O） δ ＝６．２０（d，J＝１２．８Hz，１H），３．８７（q，J＝７．０Hz，２H），３．２３（s，２H），１．１８（t，J＝７．０Hz，３H）；LCMS（ESI） m/z ：２５７．０（ $M+1$ ）。

【０４２４】

実施例５５

【化１２３】



【０４２５】

工程一：化合物５５－２の製造

化合物５４－２（１０ｇ、５７．４４ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をジメチルホルムアミド（１

00 mL) 溶液中に溶解させ、炭酸カリウム (19.85 g、143.59 mmol、2.5 eq) 及び 1-ブロモブタン (19.68 g、143.59 mmol、15.49 mL、2.5 eq) を添加し、25℃で、その後、80℃で16時間攪拌した。残存物を真空下で濃縮し、水 (50 mL) を添加し、水相を酢酸エチル (100 mL×1) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (100 mL×1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル=100/1、10/1)、化合物 55-2 を得た。LCMS : 287.1 (M+1) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.52–6.40 (m, 2H), 4.35 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.99 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.86–1.68 (m, 4H), 1.48 (quind, J=7.4, 14.9 Hz, 4H), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 6H)。

10

【0426】

工程二：化合物 55-3 の製造

化合物 55-2 (14 g、48.90 mmol、1 eq) 及び 2-メチルスルホニルエタノール (6.37 g、51.34 mmol、1.05 eq) をジメチルホルムアミド (160 mL) 溶液中に溶解させ、0~5℃で NaH (4.11 g、102.68 mmol、60% 純度、2.1 eq) を複数回に分けて添加した。混合物を 20℃で1時間攪拌した。HCl 水溶液 (200 mL、0.5 N) を添加することにより、反応混合物をクエンチし、その後、300 mL の EA で抽出した。有機層を 300 mL の食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して、減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル=300/1、10/1)、化合物 55-3 を得た。LCMS : 285.4 (M+1) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 12.01 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, J=2.4, 10.0 Hz, 1H), 6.05 (dd, J=2.4, 11.4 Hz, 1H), 4.26 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.87 (t, J=6.3 Hz, 2H), 1.81–1.59 (m, 4H), 1.54–1.32 (m, 4H), 0.91 (dt, J=3.7, 7.4 Hz, 6H)。

20

【0427】

工程三：化合物 55-4 の製造

化合物 55-3 (430 mg、1.51 mmol、1 eq) をエタノール (5 mL) 溶液中に溶解させ、20℃で NaOH (241.96 mg、6.05 mmol、4 eq) の H₂O (1 mL) 溶液を添加した。混合物を 85℃で16時間攪拌した。HCl 水溶液 (10 mL、1 N) で反応混合物の pH<3 となるまで調節し、その後、10 mL の EA で抽出した。有機層を 10 mL の食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得た。化合物 55-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 229.1 (M+1)。

30

【0428】

工程四：化合物 55-5 の製造

化合物 55-5 (500 mg、2.19 mmol、1 eq) をジクロロメタン (5 mL) 溶液中に溶解させ、-30℃で、液体臭素 (350.12 mg、2.19 mmol、1.12.94 μL、1 eq) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液を添加し、その後、さらに徐々に 20℃に昇温して1時間攪拌した。粗生成物を Na₂SO₃ (10 mL) に入れて、10分間攪拌した。ジクロロメタン (10 mL×2) で水相を抽出した。合併した有機相を食塩水 (20 mL×1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮して、化合物 55-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 307.3 (M+1) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 13.31 (d, J=1.6 Hz, 1H), 11.34 (s, 1H), 6.40 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.26 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.05–1.87 (m, 2H), 1.55 (s, J=7.5 Hz, 2H), 1.05 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

40

【0429】

50

工程五：化合物 55-6 の製造

化合物 55-5 (4.9 g、15.96 mmol、1 eq) をトリフルオロ酢酸 (30 mL) 溶液中に溶解させ、アセトン (23.70 g、408.06 mmol、30 mL、25.58 eq) と、無水トリフルオロ酢酸 (13.40 g、63.82 mmol、8.88 mL、4 eq) とを添加し、0℃で、その後、100℃で16時間攪拌した。この溶液を真空下で濃縮し、その後、H₂O (50 mL) を添加し、酢酸エチル (50 mL×2) で抽出した。合併した有機相を NaHCO₃ (100 mL×1)、食塩水 (100 mL×1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル=100/1、50/1)、化合物 55-6 を得た。LCMS (ESI) m/z: 347 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=6.40 (d, J=10.9 Hz, 1H), 3.98 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.48 (qd, J=7.4, 15.0 Hz, 2H), 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3H)。

10

【0430】

工程六：化合物 55-7 の製造

化合物 55-6 (2.5 g、7.20 mmol、1 eq) と、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (4.57 g、18.00 mmol、2.5 eq) と、酢酸カリウム (2.12 g、21.60 mmol、3 eq) と、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (588.06 mg、720.10 μmol、0.1 eq) とを、ジオキサン (25 mL) 溶液中に溶解させ、その後、82℃で16h攪拌した。溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。溶液にH₂O (30 mL) を添加し、酢酸エチル (50 mL×2) で水相を抽出した。合併した有機相を食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル=10/1~0/1)、化合物 55-7 を得た。LCMS (ESI) m/z: 395.2 (M+1)。

20

【0431】

工程七：化合物 55-8 の製造

化合物 55-7 (3.7 g、9.39 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (20 mL) と H₂O (20 mL) 中に溶解させ、過ホウ酸ナトリウム四水和物 (4.33 g、28.16 mmol、5.41 mL、3 eq) を添加し、25℃で2時間攪拌した。溶液にH₂O (50 mL) を添加し、酢酸エチル (50 mL×2) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (100 mL×1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5/1)、化合物 55-8 を得た。LCMS (ESI) m/z: 285.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=6.42 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.01 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.88 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.4 Hz, 3H)。

30

40

【0432】

工程八：化合物 55-9 の製造

化合物 55-8 (300 mg、1.06 mmol、1 eq) をアセトニトリル (5 mL) 溶液中に溶解させ、2-(ヨードメチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (424.07 mg、1.58 mmol、1.5 eq) と、K₂CO₃ (218.78 mg、1.58 mmol、1.5 eq) とを添加し、25℃で、その後、60℃で2時間攪拌した。溶液にH₂O (5 mL) を添加し、水相を酢酸エチル (10 mL×2) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮し、化合物 55-9 を得た。LCMS (ESI) m/z: 343.3 (M+1)。

50

【0433】

工程九：化合物55の製造

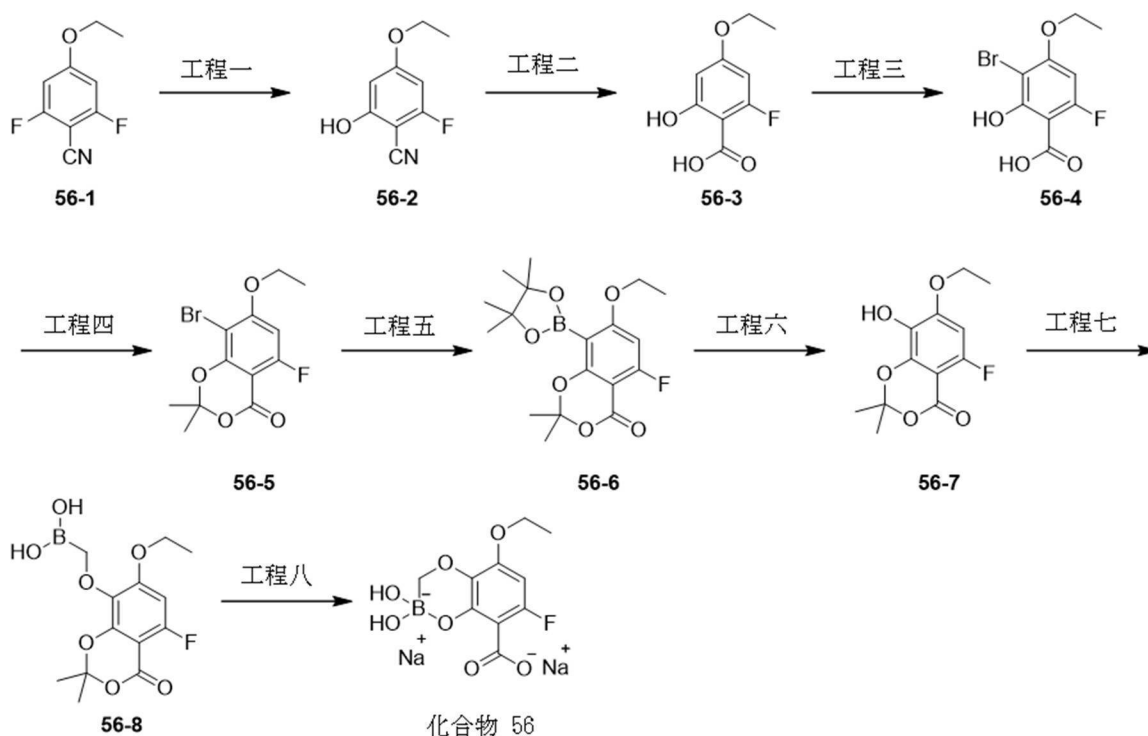
化合物55-9 (200 mg、479.36 μmol 、82%純度、1 eq) を *i*-PrOH (2 mL) 溶液中に溶解させ、NaOH (3 M、319.57 μL 、2 eq) を添加し、その後、25℃で2時間攪拌した。混合物をろ過して、ろ液を分取HPLCにより精製し(クロマトグラフカラム：Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm 、移動相：10 mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が1%~20%、7 min)、化合物55を得た。LCMS (ESI) m/z : 285 ($M+1$), 267.1 ($M-18+1$); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.19 (br d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.32–3.18 (m, 2H), 1.59–1.50 (m, 2H), 1.34–1.25 (m, 2H), 0.79 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

10

【0434】

実施例56

【化124】



20

30

【0435】

工程一：化合物56-2の製造

化合物56-1 (7.2 g、39.31 mmol、1 eq) 及び2-メチルスルホニルエタノール (4.88 g、39.31 mmol、1 eq) をDMF (72 mL) 中に溶解させ、0℃でNaH (3.14 g、78.62 mmol、60%純度、2 eq) を複数回に分けて添加し、混合物を20℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を徐々に氷水 (100 mL) に入れて、酢酸エチル (150 mL) で抽出し、水相をHClでpH=2となるまで調節し、300 mLの酢酸エチル 400 mL (200 mL×2) で抽出した。有機相を合併して塩水 (300 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮して化合物56-2を得た。

40

【0436】

工程二：化合物56-3の製造

化合物56-2 (6.2 g、34.22 mmol、1 eq) をエタノール (20 mL) 中に溶解させ、室温でNaOH (8 M、42.78 mL、10 eq) を添加し、混合物を

50

120℃で48時間攪拌した。減圧下で濃縮してエタノールを除去し、その後、100 mLのH₂Oで希釈してHClでpH=3となるまで調節した後、150 mLの酢酸エチル(150 mL×1)で抽出し、水相をHClでpH=2となるまで調節し、ろ過した後、ろ過ケーキを減圧下で乾燥させ、粗生成物を得、粗生成物を20℃で石油エーテル／酢酸エチル=10／1(55 mL)で30分間攪拌し、ろ過して、ろ過ケーキを乾燥させて化合物56-3を得た。LCMS(ESI) m/z: 201.1 (M+1)。

【0437】

工程三：化合物56-4の製造

化合物56-3(3.12 g、15.59 mmol、1 eq)をDCM(30 mL)中に溶解させ、室温でNBS(2.77 g、15.59 mmol、1 eq)を添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、溶媒を除去するように反応混合物を減圧下で濃縮した。残存物をH₂O 60 mLで希釈し、EA(30 mL×2)で抽出し、食塩水(30 mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮して粗生成物を得、分取HPLCにより精製し(クロマトグラフカラム: Phenomenex Synergi Max-RP 250×50 mm×10 μm、移動相: 水(0.1% TFA)とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が30%~60%、20 min)、化合物56-4を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ=6.73-6.64(m, 1H), 4.24-4.13(m, 2H), 1.41-1.31(m, 3H)。

【0438】

工程四：化合物56-5の製造

化合物56-4(637 mg、2.28 mmol、1 eq)をTFA(6 mL)中に溶解させ、0℃でアセトン(1.33 g、22.83 mmol、1.68 mL、10 eq)を添加し、TFAA(1.44 g、6.85 mmol、952.51 μL、3 eq)を滴下し、窒素ガスで複数回置換した後、反応物をN₂中で100℃で12時間攪拌した。減圧下で濃縮して溶媒を除去し、20 mLのH₂Oで希釈してEA(30 mL×2)で抽出した。30 mLの食塩水(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、残存物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=10／1)、化合物56-5を得た。LCMS(ESI) m/z: 321.0 (M+3)。

【0439】

工程五：化合物56-6の製造

化合物56-5(484 mg、758.33 μmol、50%純度、1 eq)をジオキサン(10 mL)中に溶解させ、その後、窒素ガス流れ中でピナコールボレート(577.70 mg、2.27 mmol、3 eq)と、酢酸カリウム(260.48 mg、2.65 mmol、3.5 eq)と、Pd(dppf)Cl₂(262.89 mg、227.50 μmol、0.3 eq)とを添加した。混合物を窒素ガスの保護により70℃で48時間攪拌した。反応混合物をろ過して、その後、30 mLの水で希釈し、酢酸エチル(30 mL×2)で抽出し、30 mLの食塩水(30 mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮して残存物を得た。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=5／1~2／1)、化合物56-6を得た。LCMS(ESI) m/z: 367.2 (M+1)。

【0440】

工程六：化合物56-7の製造

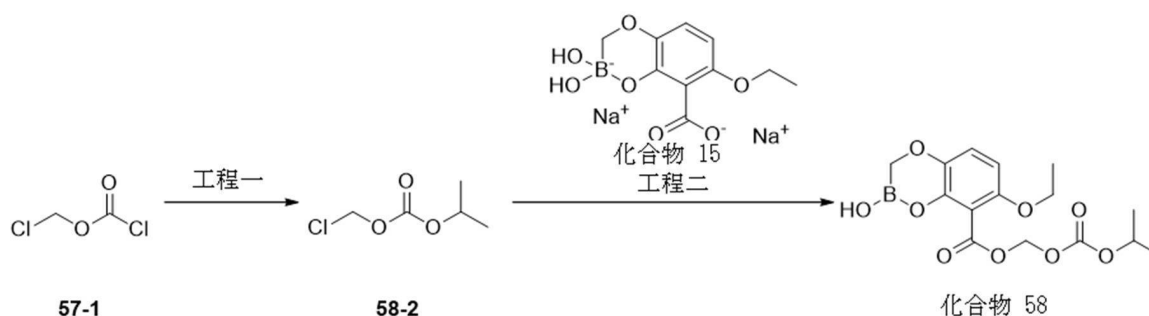
化合物56-6(806 mg、2.20 mmol、1 eq)をTHF(8 mL)とH₂O(8 mL)との混合溶液中に溶解させた。20℃で過ほう酸ナトリウム四水和物(1.02 g、6.60 mmol、3 eq)を添加し、混合物を20℃で1時間攪拌した。反応液を20 mLの水で希釈し、その後、80 mLの酢酸エチル(40 mL×2)で抽出し、食塩水(40 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=10／1~4／1)、化合物56-7を得た。LCMS(ESI) m/z: 257.

化合物 15 (126.04 mg、420.17 μmol 、1 eq) と、化合物 57-2 (163.54 mg、840.33 μmol 、2 eq) と、 K_2CO_3 (116.14 mg、840.33 μmol 、2 eq) と、ヨウ化カリウム (139.50 mg、840.33 μmol 、2 eq) とを、DMF (2 mL) 中に溶解させ、窒素ガスで 3 回置換し、混合物を N_2 中で 50 $^\circ\text{C}$ で 12 時間攪拌し、反応混合物を 1 mL の H_2O と 1 mL のアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC により精製し (クロマトグラフカラム: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm 、移動相: 10 mmol/L の炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が 10% ~ 40%、10 min)、化合物 57 を得た。LCMS (ESI) m/z : 792.1 (2M); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 6.69 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.57 (ddd, J = 11.80, 8.78, 3.01 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.72 (dtd, J = 13.05, 8.75, 8.75, 3.95 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 6.96 Hz, 3H)。

【0446】

実施例 58

【化126】



【0447】

工程一：化合物 58-2 の製造

化合物 57-1 (5 g、38.78 mmol、3.45 mL、1 eq) と、ピリジン (3.13 g、39.55 mmol、3.19 mL、1.02 eq) とを、ジクロロメタン溶液中に溶解させ、その後、イソプロパノール (2.33 g、38.78 mmol、2.97 mL、1 eq) を添加し、0 $^\circ\text{C}$ で、その後、徐々に昇温して 20 $^\circ\text{C}$ で 5 時間攪拌した。溶液に氷水 (50 mL) を添加して 10 分間攪拌した。水相を DCM (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合併した有機相を食塩水 (200 mL $\times$ 1) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮し、化合物 58-2 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.70-5.64 (m, 2H), 4.89 (s, J = 6.3 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

【0448】

工程二：化合物 58 の製造

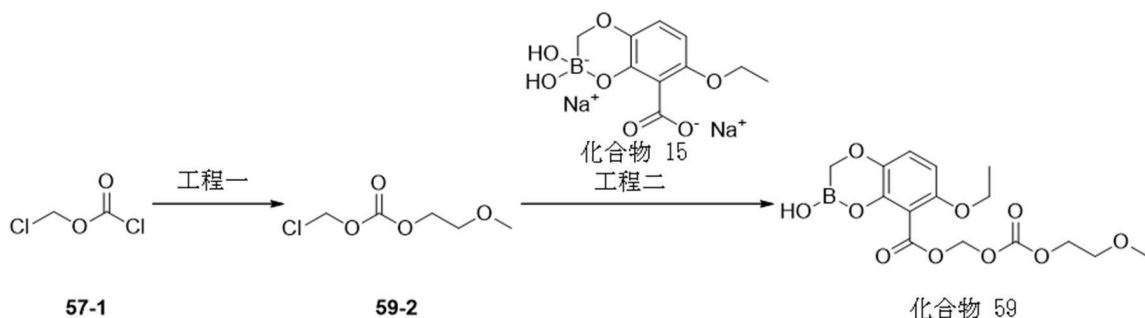
化合物 15 (0.1 g、333.36 μmol 、1 eq) と、炭酸カリウム (138.22 mg、1.00 mmol、3 eq) と、ヨウ化カリウム (166.01 mg、1.00 mmol、3 eq) とを、25 $^\circ\text{C}$ で窒素ガス雰囲気中で DMF (2 mL) 及びクロロメチルカーボネート・イソプロピル (すなわち、化合物 58-2、101.72 mg、666.71 μmol 、2 eq) に添加した。50 $^\circ\text{C}$ に加熱して 12 時間維持した。溶液に H_2O (2 mL) を添加し、ろ過して、ろ液を分取 HPLC により精製し (カラム: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm 、移動相: 10 mmol/L の炭酸水素アンモニウムを含有する水溶液とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が 14% ~ 44%、10 min)、化合物 58 を得た。LCMS (ESI) m/z : 70

8 (2M) ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) $\delta = 6.67$ (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.96 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.34 (br s, 1H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 9H)。

【0449】

実施例 59

【化127】



10

【0450】

工程一：化合物 59-2 の製造

0~5℃で、化合物 57-1 (3g、23.27mmol、2.07mL、1eq) のジクロロメタン (50mL) 溶液に、ピリジン (1.93g、24.43mmol、1.97mL、1.05eq) 及び 2-メトキシエタノール (1.86g、24.43mmol、1.05eq) を添加した。混合物を 20℃で 12 時間攪拌した。50mL の水を添加することにより反応混合物をクエンチし、その後、有機層を 20mL の塩酸水溶液及び水 (20mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 59-2 を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta = 5.76$ (s, 2H), 4.39 (dd, $J = 3.8, 5.4$ Hz, 2H), 3.66 (dd, $J = 3.9, 5.4$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H)。

20

【0451】

工程二：化合物 59 の製造

化合物 15 (100mg、333.36μmol、1eq) と、化合物 59-2 (112.39mg、666.72μmol、2eq) と、ヨウ化カリウム (166.01mg、1.00mmol、3eq) と、炭酸カリウム (92.15mg、666.72μmol、2eq) とを、N,N-ジメチルホルムアミド (1mL) 中で混合し、脱気して窒素ガスで 3 回置換し、その後、混合物を窒素ガス雰囲気中で 50℃で 12h 攪拌した。0.5mL の水を添加することにより反応混合物をクエンチし、その後、ろ過してろ液を得た。分取 HPLC により精製し (カラム：Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相：10mmol/L の炭酸水素アンモニウムを含有する水とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が 5%~35%、8min)、化合物 59 を得た。LCMS (ESI) m/z : 739.9 (2M) ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) $\delta = 6.65$ (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), $4.36-4.30$ (m, 2H), 3.95 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), $3.68-3.60$ (m, 2H), 3.38 (s, 5H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

30

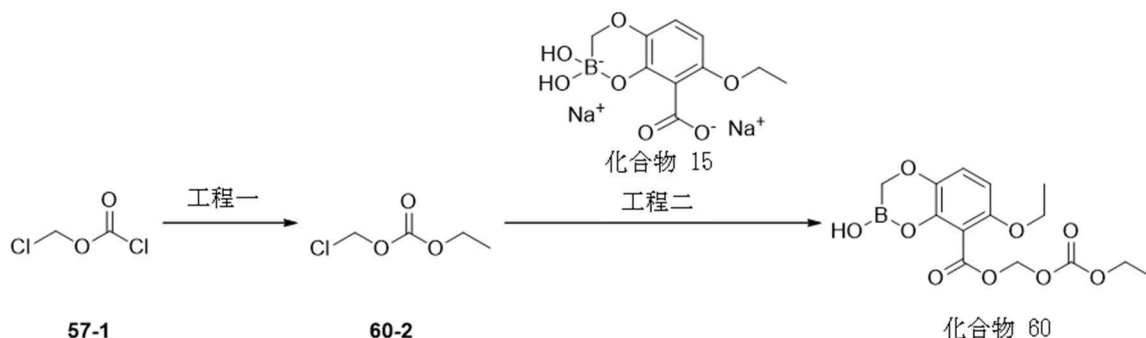
40

【0452】

実施例 60

50

【化 1 2 8】



10

【0 4 5 3】

工程一：化合物 60-2 の合成

0～5℃で、化合物 57-1 (3 g、23.27 mmol、2.07 mL、1 eq) をジクロロメタン (100 mL) 中に溶解させ、ピリジン (1.88 g、23.73 mmol、1.92 mL、1.02 eq) 及びエタノール (1.07 g、23.27 mmol、1 eq) を添加した。さらに 25℃で 8 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水で希釈し、60 mL のジクロロメタン (30 mL×2) で抽出した。合併した有機層を 30 mL の食塩水 (30 mL×1) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮し、化合物 60-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.78 – 5.66 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 3H)。

20

【0 4 5 4】

工程二：化合物 60 の合成

化合物 15 (100 mg、333.36 μmol、1 eq) と、炭酸カリウム (138.22 mg、1.00 mmol、3 eq) と、ヨウ化カリウム (166.01 mg、1.00 mmol、3 eq) とを、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中で混合し、窒素ガスで 3 回パージし、その後、25℃の窒素ガス雰囲気中で、化合物 60-2 (184.74 mg、1.33 mmol、4 eq) を添加した。その後、混合物を 50℃で 16 時間攪拌した。混合物に 10 mL の水を添加した。粗生成物を分取 HPLC により精製し (クロマトグラフカラム：Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm、移動相：10 mmol/L の炭酸水素アンモニウムを含有する水とアセトニトリル、移動相中のアセトニトリルの割合が 11%～41%、10 min)、化合物 60 を得た。LCMS (ESI) m/z : 680.1 (2M)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04 – 3.90 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 1.31 (dt, J = 4.6, 7.0 Hz, 6H)。

30

【0 4 5 5】

生物活性測定

試験例 1：化合物が抗生物質の静菌作用を回復させるための検出 (MIC shift)

化合物の、3 株の肺炎桿菌 ATCC BAA-1705 (KPC-2)、ATCC BAA-2470 (NDM-1)、ARLG-1196 (CTM-1 群、SHV、NDM、TEM)、及び 1 株の大腸菌 ARLG-2829 (NDM-5、OXA-1) に対する最小発育阻止濃度を測定した。臨床検査標準委員会 (Institute of clinical and laboratory standard, CLSI) の要求に従い、微量液体希釈方法により、メロペネム濃度を 4 μg/mL に固定する前提において、各薬物組み合わせの最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) を測定した。

40

【0 4 5 6】

50

化合物マスタプレートの作製：

試験当日、測定すべき化合物（最終濃度 $0.3125 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）及びメロペネム（最終濃度範囲 $1 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 64 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）を、相応する溶媒（無菌 ddH_2O 又は DMSO ）で最高測定濃度の $100 \times$ 母液となるように溶解し、その後、測定すべき化合物とメロペネムとを、V底96-ウェルプレートにおいて2倍連続希釈して最終濃度 $100 \times$ の希釈標準溶液を得た。

【0457】

播種液の調製：

終夜ミューラーヒントン寒天培地 Mueller Hinton II Agar (MHA, Cat. No. 211438, BD BBLTM) プレートから新鮮な細菌モノクロナルをピックアップし、滅菌生理食塩水に懸濁させ、濃度を $1 \times 10^8 \text{ CFU}/\text{mL}$ に調節し、さらに、カチオン調整ミューラーヒントン培地 Cation-Adjusted Mueller Hinton II Broth (MHB, Catalog # 212332, BD BBLTM) で $5 \times 10^5 \text{ CFU}/\text{mL}$ に希釈した。

【0458】

最小発育阻止濃度 (MIC) の検出：

$1 \mu\text{L}$ の測定すべき化合物及びメロペネム希釈標準溶液を丸底96-ウェルプレート (Catalog # 3788, Corning) の相応する測定用ウェルに移し、 $98 \mu\text{L}$ の播種液を取って、薬物を含む丸底96-ウェルプレートに添加し、これをMICアッセイプレートとし、プレートを逆さまにして 37°C で $20 \sim 24 \text{ h}$ 培養した後、MIC値を読み取り、細菌の増殖を阻害する最低薬剤濃度をMICとした。結果を表1に示す。

【0459】

試験結果から明らかなように、本発明の系列化合物は、メロペネムの標的菌株に対する阻害活性を回復させることができ、メロペネム単独使用と比べて、一定濃度の各化合物を併用した後、メロペネムの最小発育阻止濃度 (MIC) を薬剤耐性ブレイクポイント ($\text{MIC} = 4 \mu\text{g}/\text{mL}$) 以下に回復させることができ、明らかなMIC移動が見られ、合成系化合物は標的菌株が発現する β -ラクタマーゼ (KPC-2、SHV、CTM-1 及びそのサブタイプ、NDM、TEM 及び OXA-1 等) に対して優れた阻害作用を有することを明らかにした。

【0460】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 本発明の化合物が抗生物質の静菌作用を回復させるための
検出 (MIC shift) データ

化合物	菌株	MIC(μ g/mL)			
		<i>K.pneumoniae</i>			<i>E.coli</i>
		ATCC BAA-1705	ATCC BAA-2470	ARLG-1196	ARLG-2829(尿液臨床分離株)
	薬剤耐性遺伝子	KPC-2	NDM-1	CTM-1 及びそのサブタイプ、SHV、NDM、TEM	NDM-5、OXA-1
	メロペネム	32	64	64	> 64
	1+メロペネム (4 μ g/mL)	0.0625	> 20	> 20	> 20
	2+メロペネム (4 μ g/mL)	20	> 20	> 20	> 20
	3+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong$ 0.3125	5	2.5	5
	4+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong$ 0.03	2.5	2.5	10
	5+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong$ 0.3125	20	10	> 20
	6+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong$ 0.03	10	10	20
	7+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong$ 0.03	20	20	> 20
	8+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong$ 0.3125	20	10	20
	9+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong$ 0.3125	> 20	> 20	> 20
	10+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong$ 0.03	5	2.5	10
	11+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong$ 0.03	2.5	2.5	10
	12+メロペネム (4 μ g/mL)	0.06	5	2.5	10
	14+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong$ 0.3125	5	2.5	10
	15+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong$ 0.3125	0.625	0.625	1.25
	16+メロペネム (4 μ g/mL)	0.625	5	5	10

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

17+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong 0.3125$	10	10	20
18+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong 0.3125$	2.5	1.25	5
19+メロペネム (4 μ g/mL)	0.625	1.25	1.25	5
20+メロペネム (4 μ g/mL)	1.25	2.5	2.5	2.5
21+メロペネム (4 μ g/mL)	1.25	5	1.25	2.5
22+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong 0.3125$	>20	20	>20
23+メロペネム (4 μ g/mL)	0.625	1.25	1.25	5
24+メロペネム (4 μ g/mL)	0.625	2.5	2.5	5
25+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong 0.3125$	1.25	0.625	2.5
26+メロペネム (4 μ g/mL)	0.625	0.625	0.625	2.5
27+メロペネム (4 μ g/mL)	0.625	1.25	0.625	1.25
28+メロペネム (4 μ g/mL)	1.25	5	10	10
29+メロペネム (4 μ g/mL)	0.625	2.5	1.25	5
30+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong 0.3125$	10	2.5	2.5
31+メロペネム (4 μ g/mL)	$\cong 0.3125$	5	1.25	2.5

10

20

30

【0461】

試験例 2：化合物が抗生物質の静菌作用を回復させるための検出 (MIC shift)
 化合物の、5 株の肺炎桿菌 ATCC BAA-1705 (KPC-2)、ATCC BAA-2470 (NDM-1)、ARLG-1196 (CTM-1 群、SHV、NDM、TEM)、NCTC 13440 (VIM-1)、NCTC 13439 (VIM)、1 株の大腸菌 ARLG-2829 (NDM-5, OXA-1) に対する最小発育阻止濃度を測定した。臨床検査標準委員会 (Institute of clinical and laboratory standard, CLSI) の要求に従い、微量液体希釈方法により、測定すべき化合物の濃度を 8 μ g/mL に固定する前提において、各薬物組み合わせの最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) を測定し、測定方法は上述した方法と同じであり、メロペネムの濃度範囲が 0.125 μ g/mL ~ 8 μ g/mL であった。結果を表 2 に示す。

40

【0462】

試験結果から明らかなように、本発明の系列化合物は、メロペネムの標的菌株に対する

50

阻害活性を回復させることができ、メロペネム単独使用と比べて、 $8\text{ }\mu\text{g/mL}$ の各化合物を併用した後、メロペネムの最小発育阻止濃度（MIC）を明らかに低下させることができ、明らかなMIC移動が見られ、合成した一連の化合物は、標的菌株が発現する β -ラクタマーゼ（KPC-2、SHV、CTM-1及びそのサブタイプ、NDM、NDM-1、NDM-5、TEM、VIM、VIM-1及びOXA-1等）に対して優れた阻害作用を有することを明らかにした。

【0463】

【表2-1】

表2. 本発明の化合物が抗生物質の静菌作用を回復させるための
検出（MIC shift）データ

化合物	菌株	MIC(μg/mL)				
		<i>K.pneumoniae</i>				
	ATCC BAA-1705	ATCC BAA-2470	ARLG-1196	NCTC 13440	NCTC 13439	ARLG-2829(尿 液臨床分離 株)
薬剤耐性遺伝子	KPC-2	NDM-1	CTM-1 及び そのサブタイプ、SHV、 NDM、TEM	VIM-1	VIM	NDM-5、 OXA-1
メロペネム	32	128	64	16	4	128
13(8μg/mL)+ メロペネム	≒0.125	0.25	0.5	8	2	0.25
15(8μg/mL)+ メロペネム	≒0.125	≒0.125	≒0.125	1	0.5	0.5
32(8μg/mL)+ メロペネム	≒0.125	0.25	≒0.125	2	0.5	0.5
33(8μg/mL)+ メロペネム	≒0.125	0.5	0.25	1	0.5	0.25
34(8μg/mL)+ メロペネム	≒0.125	0.5	≒0.125	4	0.5	0.5
35(8μg/mL)+ メロペネム	4	>8	8	8	4	>8
36(8μg/mL)+ メロペネム	≒0.125	≒0.125	≒0.125	1	0.5	≒0.125
37(8μg/mL)+ メロペネム	≒0.125	0.5	≒0.125	2	0.5	1
40(8μg/mL)+ メロペネム	≒0.125	1	0.25	0.5	0.25	2
41(8μg/mL)+ メロペネム	≒0.125	0.25	≒0.125	0.5	0.5	0.25
43(8μg/mL)+ メロペネム	≒0.125	0.5	0.25	2	0.5	1
44(8μg/mL)+ メロペネム	≒0.125	1	0.5	2	0.5	2
45(8μg/mL)+ メロペネム	0.5	8	0.5	8	2	2
46(8μg/mL)+ メロペネム	4	>8	>8	4	2	8
47(8μg/mL)+	≒0.125	≒0.125	1	4	4	≒0.125

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

メロペネム						
48(8 μ g/mL)+ メロペネム	8	>8	>8	>8	8	>8
49(8 μ g/mL)+ メロペネム	4	>8	2	4	2	4
52(8 μ g/mL)+ メロペネム	$\cong 0.125$	0.25	0.5	8	2	2
53(8 μ g/mL)+ メロペネム	$\cong 0.125$	1	0.5	8	2	2
54(8 μ g/mL)+ メロペネム	$\cong 0.125$	$\cong 0.125$	$\cong 0.125$	4	0.5	$\cong 0.125$
55(8 μ g/mL)+ メロペネム	$\cong 0.125$	0.5	$\cong 0.125$	4	1	0.25

10

【0 4 6 4】

試験例 3：化合物のラット薬物動態学試験

20

標準方法で化合物を静脈内注射及び経口投与した後の齧歯類における薬物動態学特徴を測定した。具体的に、試験において、断食されたSDオスラットに候補化合物を静脈内注射及び経口投与した。経口投与用製剤及び静脈内注射用製剤は、いずれも生理食塩水で10mg/mL又は30mg/mLの清澄溶液に調製し、5分間静脈内注射又は胃内投与した。血漿サンプルを収集し、LC-MS/MS方法で分析して、薬物動態パラメータを算出した。化合物15の薬物動態パラメータを表3に示す。

【0 4 6 5】

試験結果から明らかなように、本発明の一連の化合物は、経口投与しても静脈内投与しても良好な暴露量を有し、300ミリグラム／キログラムで静脈内注射する時に明らかな毒性作用がなく、安全性が良く、薬物動態学的性質に優れる。

30

【0 4 6 6】

40

50

【表 3】

表 3. 本発明の化合物のラット薬物動態学データ

ラット薬物動態パラメータ		実施例 15
静脈内注射(100mpk)	C ₀ (μg/mL)	579.7
	Cl(mL/min/kg)	3.02
	V _{dss} (L/kg)	0.583
	T _{1/2} (h)	3.9
	AUC _{0-last} (h * μg/mL)	549.3
静脈内注射(300mpk)	C ₀ (μg/mL)	1385.1
	Cl(mL/min/kg)	4.29
	V _{dss} (L/kg)	0.96
	T _{1/2} (h)	4.56
	AUC _{0-last} (h * μg/mL)	1155.2
経口投与(100mpk)	C _{max} (μg/mL)	35.2
	T _{max} (h)	2.0
	T _{1/2} (h)	4.99
	AUC _{0-last} (h * μg/mL)	278.3
	生物学的利用能(%) [#]	52.2

[#]注：生物学的利用能の算式が $\text{AUC}_{0-\text{inf}}(100\text{mpk PO投与}) / \text{AUC}_{0-\text{inf}}(100\text{mpk IV投与})$ である。

【0467】

試験例 4：化合物の大腿筋及び肺での薬力学試験

1) 大腿筋モデル

36匹のCD-1メスマウスを1つのケージ当たり3匹で12つのケージに分けて、感染当日を0日目とした。

【0468】

－4日目、免疫抑制剤であるシクロホスファミド(150mg/kg)を腹腔内注射し、
 －1日目、さらに免疫抑制剤であるシクロホスファミド(100mg/kg)を腹腔内注射して、免疫不全マウスを得た。

【0469】

－1日目、MHAプレートにおいて菌株 *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705を蘇生させた。蘇生したコロニーをピックアップして無菌生理食塩水中に溶解させ、濃度 5.6×10^7 CFU/mLの菌液を調製してマウス大腿筋を感染させた。感染開始時間を0hとし、0hで1匹当たり100μLの菌液を大腿筋に注射し、すなわち、播種量が 5.6×10^6 CFU/マウスであった。感染後の2h、試験方案に従って投与を行った。具体的な試験方案は以下の通りである(表4を参照)。

【0470】

(1) 感染後の2日目：第1ケージのマウスに対して、終点で、大腿筋組織を取り、10mLの無菌生理食塩水中に放置し、組織をホモジナイザーで均質化し、均質化したスラリーを連続希釈してプレートに播種し、1匹のマウスごとに対して2回繰り返した。

【0471】

(2) 感染後の2日目、第2～12ケージに対して、マウスの体重に応じて、10mL/kg体積でそれぞれ投与した。第2ケージのマウスに対して、2hにつき、溶媒を静脈内注射により投与し、12hを終点とした。第3ケージのマウスに対して、2hにつき、100mg/kgのメロペネムを静脈内注射により注射し、12hを終点とした。第4ケ

ージのマウスに対して、2 hにつき、100 mg/kgのメロペネム及び20 mg/kgのQ P X 7 7 2 8を静脈内注射により投与し、12 hを終点とした。第5のケージのマウスに対して、2 hにつき、100 mg/kgのメロペネム及び100 mg/kgの化合物15を静脈内注射により投与し、12 hを終点とした。第6ケージのマウスに対して、2 hにつき、100 mg/kgのメロペネム及び20 mg/kgの化合物15を静脈内注射により投与し、12 hを終点とした。第7ケージのマウスに対して、2 hにつき、100 mg/kgのメロペネム及び4 mg/kgの化合物15を静脈内注射により投与し、12 hを終点とした。第8ケージのマウスに対して、2 hにつき、100 mg/kgのセフェピムを静脈内注射により投与し、12 hを終点とした。第9ケージのマウスに対して、2 hにつき、100 mg/kgのセフェピム及び20 mg/kgのQ P X 7 7 2 8を静脈内注射により投与し、12 hを終点とした。第10ケージのマウスに対して、2 hにつき、100 mg/kgのセフェピム及び100 mg/kgの化合物15を静脈内注射により投与し、12 hを終点とした。第11ケージのマウスに対して、2 hにつき、100 mg/kgのセフェピム及び20 mg/kgの化合物15を静脈内注射により投与し、12 hを終点とした。第12ケージのマウスに対して、2 hにつき、100 mg/kgのセフェピム及び4 mg/kgの化合物15を静脈内注射により投与し、12 hを終点とした。12 hの終点で、大腿筋組織を10 mLの無菌生理食塩水に放置し、ホモジナイザー組織を均質化して、均質化したスラリーを連続希釈してプレートに播種し、1匹のマウスに対して2回繰り返した。マウス大腿筋組織への細菌負荷をカウントし、試験を以下のように整理した（表5を参照）。

10

20

30

40

50

【0472】

【表 4】

表 4. 大腿筋モデル試験方案

試験グループ 分け	動物 数	化合物	播種 用量	投与 方式	試験 終点
1	3	2h 対照群		-----	2h
2	3	12h 感染群		3%DMSO+1%トウイーン 80 の塩 水 i.v.	12h
3	3	メロペネム		100mpk、q2h、2、4、6、8、10h、i.v.	12h
4	3	メロペネム +QPX7728		100mpk+20mpk、q2h、2、4、6、8、 10h、i.v.	12h
5	3	メロペネム+化 合物 15	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC-BAA 1705 5.60E+06 CFU/マウス	100mpk+100mpk、q2h、2、4、6、8、 10h、i.v.	12h
6	3	メロペネム+化 合物 15		100mpk+20mpk、q2h、2、4、6、8、 10h、i.v.	12h
7	3	メロペネム+化 合物 15		100mpk+4mpk、q2h、2、4、6、8、10h 、i.v.	12h
8	3	セフェピム		100mpk、q2h、2、4、6、8、10h、i.v.	12h
9	3	セフェピム +QPX7728		100mpk+20mpk、q2h、2、4、6、8、 10h、i.v.	12h
10	3	セフェピム+化 合物 15		100mpk+100mpk、q2h、2、4、6、8、 10h、i.v.	12h
11	3	セフェピム+化 合物 15		100mpk+20mpk、q2h、2、4、6、8、 10h、i.v.	12h
12	3	セフェピム+化 合物 15		100mpk+4mpk、q2h、2、4、6、8、10h 、i.v.	12h

【 0 4 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5. マウス大腿筋組織への細菌負荷量の試験結果

グループ	マウス平均 CFU
2h 対照群	3.87E+07CFU/mouse
12h 感染群	8.80E+08CFU/mouse
メロペネム(100mg/kg)	4.83E+08CFU/mouse
メロペネム(100mg/kg)+QPX7728(20mg/kg)	1.02E+07CFU/mouse
メロペネム(100mg/kg)+化合物 15(100mg/kg)	2.02E+06CFU/mouse
メロペネム(100mg/kg)+化合物 15(20mg/kg)	4.08E+06CFU/mouse
メロペネム(100mg/kg)+化合物 15(4mg/kg)	1.65E+07CFU/mouse
セフェピム(100mg/kg)	4.25E+07 CFU/mouse
セフェピム(100mg/kg)+QPX7728(20mg/kg)	1.50E+07 CFU/mouse
セフェピム(100mg/kg)+化合物 15(100mg/kg)	1.24E+06 CFU/mouse
セフェピム(100mg/kg)+化合物 15(20mg/kg)	2.06E+06 CFU/mouse
セフェピム(100mg/kg)+化合物 15(4mg/kg)	5.68E+06CFU/mouse

10

20

【0474】

2) 肺部感染モデル

36匹のCD-1メスマウスを1つのケージあたりに3匹で12つのケージ分けた。感染当日を0日目とした。

【0475】

－4日目、免疫抑制剤であるシクロホスファミド（150mg/kg）を腹腔内注射し、
－1日目、さらに免疫抑制剤であるシクロホスファミド（100mg/kg）を腹腔内注射して、免疫不全マウスを得た。

30

【0476】

－1日目、MHAプレートにおいて菌株 *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705を蘇生させた。蘇生したコロニーをピックアップして無菌生理食塩水中に溶解させ、濃度 2.75×10^8 CFU/mLの菌液を調製して点鼻により肺部感染を行った。感染開始時間を0hとし、0hで1匹あたりに50μLの菌液を鼻腔内投与により注射し、すなわち、播種量が 1.38×10^7 CFU/マウスであった。感染後の2h、試験方案に従って投与を行った。具体的な試験方案は以下の通りである（表6を参照）。

40

【0477】

（1）感染後の2h目：第1ケージのマウスに対して、終点で、肺組織を取り、10mLの無菌生理食塩水中に放置し、組織をホモジナイザーで均質化し、均質化したスラリーを連続希釈してプレートに播種し、1匹のマウスごとに対して2回繰り返した。

【0478】

（2）感染後の2h目、第2～12ケージに対して、マウスの体重に応じて、10mL/kg体積でそれぞれ投与した。第2ケージのマウスに対して、2hにつき、溶媒を静脈内注射により投与し、12hを終点とした。第3ケージのマウスに対して、2hにつき、100mg/kgのメロペネムを静脈内注射により注射し、12hを終点とした。第4ケージのマウスに対して、2hにつき、100mg/kgのメロペネム及び20mg/kg

50

の Q P X 7 7 2 8 を静脈内注射により投与し、12 h を終点とした。第 5 のケージのマウスに対して、2 h につき、100 mg / k g のメロペネム及び 100 mg / k g の化合物 15 を静脈内注射により投与し、12 h を終点とした。第 6 ケージのマウスに対して、2 h につき、100 mg / k g のメロペネム及び 20 mg / k g の化合物 15 を静脈内注射により投与し、12 h を終点とした。第 7 ケージのマウスに対して、2 h につき、100 mg / k g のメロペネム及び 4 mg / k g の化合物 15 を静脈内注射により投与し、12 h を終点とした。第 8 ケージのマウスに対して、2 h につき、100 mg / k g のセフェピムを静脈内注射により投与し、12 h を終点とした。第 9 ケージのマウスに対して、2 h につき、100 mg / k g のセフェピム及び 20 mg / k g の Q P X 7 7 2 8 を静脈内注射により投与し、12 h を終点とした。第 10 ケージのマウスに対して、2 h につき、100 mg / k g のセフェピム及び 100 mg / k g の化合物 15 を静脈内注射により投与し、12 h を終点とした。第 11 ケージのマウスに対して、2 h につき、100 mg / k g のセフェピム及び 20 mg / k g の化合物 15 を静脈内注射により投与し、12 h を終点とした。第 12 ケージのマウスに対して、2 h につき、100 mg / k g のセフェピム及び 4 mg / k g の化合物 15 を静脈内注射により投与し、12 h を終点とした。終点で、肺組織を 10 m L の無菌生理食塩水に放置し、ホモジナイザー組織を均質化して、均質化したスラリーを連続希釈してプレートに播種し、1 匹のマウスに対して 2 回繰り返した。マウス肺組織への細菌負荷をカウントし、試験を以下のように整理した（表 7 を参照）。

10

20

【 0 4 7 9 】

【 表 6 】

表 6. 肺部感染モデル試験方案

試験グループ 分け	動物 数	化合物	播種 用量	投与 方式	試験 終点
1	3	2h 対照群		-----	2h
2	3	12h 感染群		3%DMSO+1%トウイーン 80 の塩 水 i.v.	12h
3	3	メロペネム		100mpk、q2h、2、4、6、8、10h、i.v.	12h
4	3	メロペネム +QPX7728		100mpk+20mpk、q2h、2、4、6、8、 10h、i.v..	12h
5	3	メロペネム+化 合物 15		100mpk+100mpk、q2h、2、4、6、8、 10h、i.v.	12h
6	3	メロペネム+化 合物 15	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC-BAA 1705	100mpk+20mpk、q2h、2、4、6、8、 10h、i.v.	12h
7	3	メロペネム+化 合物 15	1.38E+07	100mpk+4mpk、q2h、2、4、6、8、10h 、i.v.	12h
8	3	セフェピム	CFU/マウス	100mpk、q2h、2、4、6、8、10h、i.v.	12h
9	3	セフェピム +QPX7728		100mpk+20mpk、q2h、2、4、6、8、 10h、i.v..	12h
10	3	セフェピム+化 合物 15		100mpk+100mpk、q2h、2、4、6、8、 10h、i.v.	12h
11	3	セフェピム+化 合物 15		100mpk+20mpk、q2h、2、4、6、8、 10h、i.v.	12h
12	3	セフェピム+化 合物 15		100mpk+4mpk、q2h、2、4、6、8、10h 、i.v.	12h

30

40

50

【 0 4 8 0 】

【 表 7 】

表 7. マウス肺部感染モデル組織への細菌負荷の試験結果

群	マウス平均 CFU
2h 対照群	1.53E+07CFU/mouse
12h 感染群	4.70E+08CFU/mouse
メロペネム(100mg/kg)	2.73E+08CFU/mouse
メロペネム(100mg/kg)+QPX7728(20mg/kg)	8.42E+06CFU/mouse
メロペネム(100mg/kg)+化合物 15(100mg/kg)	7.67E+05CFU/mouse
メロペネム(100mg/kg)+化合物 15(20mg/kg)	6.04E+06CFU/mouse
メロペネム(100mg/kg)+化合物 15(4mg/kg)	6.83E+07CFU/mouse
セフェピム(100mg/kg)	1.90E+08 CFU/mouse
セフェピム(100mg/kg)+QPX7728(20mg/kg)	2.68E+06CFU/mouse
セフェピム(100mg/kg)+化合物 15(100mg/kg)	1.84E+05CFU/mouse
セフェピム(100mg/kg)+化合物 15(20mg/kg)	3.73E+05CFU/mouse
セフェピム(100mg/kg)+化合物 15(4mg/kg)	2.38E+06CFU/mouse

10

20

【 0 4 8 1 】

結論：マウス大腿筋感染モデル及びマウス肺部感染モデルは、本発明の化合物をメロペネム又はセフェピムと併用した後、体内で感染を阻害する作用が顕著であることを明らかにした。

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2021/113815															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07F 5/02(2006.01)i; C07F 5/04(2006.01)i; A61K 31/69(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 31/04(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) C07F5; A61K31; A61P31 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) CNABS, CNTXT, WPI, EPODOC, CNKI, REGISTRY(STN), 苯, 硼酸, 细菌, 感染, 内酰胺酶, lactamase, inhibitor?, boronic acid, bacterial, infection																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 109415386 A (QPEX BIOPHARMA INC) 01 March 2019 (2019-03-01) see entire document, in particular description paragraphs [0015]-[0178]</td> <td>1-33</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105026407 A (VENATORX PHARMACEUTICALS INC) 04 November 2015 (2015-11-04) see entire document, in particular description, paragraphs [0006], [0018]</td> <td>1-33</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2010292185 A1 (NOVARTIS INT. PHARM. LTD.) 18 November 2010 (2010-11-18) see entire document, in particular description, paragraphs [0006]-[0027], [0137] and Fig.6</td> <td>1-33</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2010056827 A1 (PROTEZ PHARMACEUTICALS INC.) 20 May 2010 (2010-05-20) see entire document, in particular description, pages 3-5</td> <td>1-33</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	CN 109415386 A (QPEX BIOPHARMA INC) 01 March 2019 (2019-03-01) see entire document, in particular description paragraphs [0015]-[0178]	1-33	A	CN 105026407 A (VENATORX PHARMACEUTICALS INC) 04 November 2015 (2015-11-04) see entire document, in particular description, paragraphs [0006], [0018]	1-33	A	US 2010292185 A1 (NOVARTIS INT. PHARM. LTD.) 18 November 2010 (2010-11-18) see entire document, in particular description, paragraphs [0006]-[0027], [0137] and Fig.6	1-33	A	WO 2010056827 A1 (PROTEZ PHARMACEUTICALS INC.) 20 May 2010 (2010-05-20) see entire document, in particular description, pages 3-5	1-33
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
A	CN 109415386 A (QPEX BIOPHARMA INC) 01 March 2019 (2019-03-01) see entire document, in particular description paragraphs [0015]-[0178]	1-33															
A	CN 105026407 A (VENATORX PHARMACEUTICALS INC) 04 November 2015 (2015-11-04) see entire document, in particular description, paragraphs [0006], [0018]	1-33															
A	US 2010292185 A1 (NOVARTIS INT. PHARM. LTD.) 18 November 2010 (2010-11-18) see entire document, in particular description, paragraphs [0006]-[0027], [0137] and Fig.6	1-33															
A	WO 2010056827 A1 (PROTEZ PHARMACEUTICALS INC.) 20 May 2010 (2010-05-20) see entire document, in particular description, pages 3-5	1-33															
☐ 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 "I" 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 01 November 2021		Date of mailing of the international search report 19 November 2021															
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer															
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.															

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/113815

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109415386	A	01 March 2019	US	10294249	B2	21 May 2019
				JP	2019527196	A	26 September 2019
				BR	112018077015	A2	02 April 2019
				CL	2018003681	A1	26 April 2019
				WO	2018005662	A1	04 January 2018
				KR	20190025953	A	12 March 2019
				US	2019233443	A1	01 August 2019
				IL	263450	D0	31 January 2019
				US	2018002351	A1	04 January 2018
				MX	2018015892	A	20 June 2019
				SG	CN 11201811549	A	30 January 2019
				U			
				EP	3478693	A4	19 February 2020
				AU	2017290060	A1	20 December 2018
				RU	2018143900	A3	29 September 2020
				CA	3026582	A1	04 January 2018
				RU	2018143900	A	30 July 2020
				US	10570159	B2	25 February 2020
				US	2020181177	A1	11 June 2020
CN	105026407	A	04 November 2015	EP	3478693	A1	08 May 2019
				CO	2018013978	A2	08 February 2019
				PH	12018502747	A1	11 December 2019
				US	2016326189	A1	10 November 2016
				US	10214547	B2	26 February 2019
				US	8912169	B2	16 December 2014
				ZA	201504200	B	27 September 2017
				KR	20150109348	A	01 October 2015
				AU	2013355110	B2	09 November 2017
				IL	239212	A	31 October 2019
				HK	1217334	A1	06 January 2017
				JP	2016502973	A	01 February 2016
				EP	2928898	A1	14 October 2015
				US	2018194783	A1	12 July 2018
				BR	112015013123	B1	17 February 2021
				US	10669290	B2	02 June 2020
				KR	102147420	B1	25 August 2020
				US	9828391	B2	28 November 2017
				AU	2013355110	A1	02 July 2015
CN	105026407	A	04 November 2015	EP	2928898	A4	29 June 2016
				US	2014171390	A1	19 June 2014
				JP	2018184409	A	22 November 2018
				CA	2893943	A1	12 June 2014
				US	2015291630	A1	15 October 2015
				RU	2015126912	A	12 January 2017
				CA	2893943	C	02 March 2021
				CN	105026407	B	08 September 2017
				RU	2654692	C2	22 May 2018
				US	9422314	B2	23 August 2016
				BR	112015013123	A2	11 July 2017
				US	2019225628	A1	25 July 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/113815

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				EP	2928898	B1	14 April 2021
				IL	239212	D0	30 July 2015
				WO	2014089365	A1	12 June 2014
				JP	6403219	B2	10 October 2018
US	2010292185	A1	18 November 2010	TW	201043235	A	16 December 2010
				WO	2010130708	A9	13 January 2011
				WO	2010130708	A1	18 November 2010
				UY	32626	A	31 December 2010
				AR	076667	A1	29 June 2011
WO	2010056827	A1	20 May 2010	US	2010120715	A1	13 May 2010

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2021/113815															
A. 主题的分类 C07F 5/02(2006.01)i; C07F 5/04(2006.01)i; A61K 31/69(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 31/04(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) C07F5; A61K31; A61P31 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)) CNABS, CNTXT, WPI, EPODOC, CNKI, REGISTRY(STN), 苯, 硼酸, 细菌, 感染, 内酰胺酶, lactamase, inhibitor?, boronic acid, bacterial, infection																	
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 109415386 A (QPEX生物制药有限公司) 2019年 3月 1日 (2019 - 03 - 01) 参见全文, 特别是说明书第[0015]-[0178]段</td> <td>1-33</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105026407 A (维纳拓尔制药有限公司) 2015年 11月 4日 (2015 - 11 - 04) 参见全文, 特别是说明书第[0006], [0018]段</td> <td>1-33</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2010292185 A1 (NOVARTIS INT. PHARM. LTD.) 2010年 11月 18日 (2010 - 11 - 18) 参见全文, 特别是说明书第[0006]-[0027]、[0137]段和Fig. 6</td> <td>1-33</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2010056827 A1 (PROTEZ PHARMACEUTICALS INC.) 2010年 5月 20日 (2010 - 05 - 20) 参见全文, 特别是说明书第3-5页</td> <td>1-33</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 109415386 A (QPEX生物制药有限公司) 2019年 3月 1日 (2019 - 03 - 01) 参见全文, 特别是说明书第[0015]-[0178]段	1-33	A	CN 105026407 A (维纳拓尔制药有限公司) 2015年 11月 4日 (2015 - 11 - 04) 参见全文, 特别是说明书第[0006], [0018]段	1-33	A	US 2010292185 A1 (NOVARTIS INT. PHARM. LTD.) 2010年 11月 18日 (2010 - 11 - 18) 参见全文, 特别是说明书第[0006]-[0027]、[0137]段和Fig. 6	1-33	A	WO 2010056827 A1 (PROTEZ PHARMACEUTICALS INC.) 2010年 5月 20日 (2010 - 05 - 20) 参见全文, 特别是说明书第3-5页	1-33
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
A	CN 109415386 A (QPEX生物制药有限公司) 2019年 3月 1日 (2019 - 03 - 01) 参见全文, 特别是说明书第[0015]-[0178]段	1-33															
A	CN 105026407 A (维纳拓尔制药有限公司) 2015年 11月 4日 (2015 - 11 - 04) 参见全文, 特别是说明书第[0006], [0018]段	1-33															
A	US 2010292185 A1 (NOVARTIS INT. PHARM. LTD.) 2010年 11月 18日 (2010 - 11 - 18) 参见全文, 特别是说明书第[0006]-[0027]、[0137]段和Fig. 6	1-33															
A	WO 2010056827 A1 (PROTEZ PHARMACEUTICALS INC.) 2010年 5月 20日 (2010 - 05 - 20) 参见全文, 特别是说明书第3-5页	1-33															
☐ 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他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 2021年 11月 1日		国际检索报告邮寄日期 2021年 11月 19日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 承倩怡 电话号码 (86-10)53962172															

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/113815

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	109415386	A	2019年 3月 1日	US	10294249	B2	2019年 5月 21日
				JP	2019527196	A	2019年 9月 26日
				BR	112018077015	A2	2019年 4月 2日
				CL	2018003681	A1	2019年 4月 26日
				WO	2018005662	A1	2018年 1月 4日
				KR	20190025953	A	2019年 3月 12日
				US	2019233443	A1	2019年 8月 1日
				IL	263450	D0	2019年 1月 31日
				US	2018002351	A1	2018年 1月 4日
				MX	2018015892	A	2019年 6月 20日
				SG	11201811549U	A	2019年 1月 30日
				EP	3478693	A4	2020年 2月 19日
				AU	2017290060	A1	2018年 12月 20日
				RU	2018143900	A3	2020年 9月 29日
				CA	3026582	A1	2018年 1月 4日
				RU	2018143900	A	2020年 7月 30日
				US	10570159	B2	2020年 2月 25日
				US	2020181177	A1	2020年 6月 11日
				EP	3478693	A1	2019年 5月 8日
				CO	2018013978	A2	2019年 2月 8日
				PH	12018502747	A1	2019年 12月 11日
CN	105026407	A	2015年 11月 4日	US	2016326189	A1	2016年 11月 10日
				US	10214547	B2	2019年 2月 26日
				US	8912169	B2	2014年 12月 16日
				ZA	201504200	B	2017年 9月 27日
				KR	20150109348	A	2015年 10月 1日
				AU	2013355110	B2	2017年 11月 9日
				IL	239212	A	2019年 10月 31日
				HK	1217334	A1	2017年 1月 6日
				JP	2016502973	A	2016年 2月 1日
				EP	2928898	A1	2015年 10月 14日
				US	2018194783	A1	2018年 7月 12日
				BR	112015013123	B1	2021年 2月 17日
				US	10669290	B2	2020年 6月 2日
				KR	102147420	B1	2020年 8月 25日
				US	9828391	B2	2017年 11月 28日
				AU	2013355110	A1	2015年 7月 2日
				EP	2928898	A4	2016年 6月 29日
				US	2014171390	A1	2014年 6月 19日
				JP	2018184409	A	2018年 11月 22日
				CA	2893943	A1	2014年 6月 12日
				US	2015291630	A1	2015年 10月 15日
				RU	2015126912	A	2017年 1月 12日
				CA	2893943	C	2021年 3月 2日
				CN	105026407	B	2017年 9月 8日
				RU	2654692	C2	2018年 5月 22日
				US	9422314	B2	2016年 8月 23日
				BR	112015013123	A2	2017年 7月 11日
				US	2019225628	A1	2019年 7月 25日
				EP	2928898	B1	2021年 4月 14日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/113815

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)
					IL	239212	D0	2015年 7月 30日
					WO	2014089365	A1	2014年 6月 12日
					JP	6403219	B2	2018年 10月 10日
US	2010292185	A1	2010年 11月 18日		TW	201043235	A	2010年 12月 16日
					WO	2010130708	A9	2011年 1月 13日
					WO	2010130708	A1	2010年 11月 18日
					UY	32626	A	2010年 12月 31日
					AR	076667	A1	2011年 6月 29日
WO	2010056827	A1	2010年 5月 20日		US	2010120715	A1	2010年 5月 13日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

F I

A 6 1 K 45/00**A 6 1 K 31/407**

テーマコード (参考)

,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,D
 K,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),O
 A(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,B
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
 ,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,
 LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,
 RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
 W

ヤン ハンジョウ エコノミック アンド テクニカル ディベロップメント ゾーン シアシャ スト
 リート フーチョン ロード 2 9 1 フェダ ヤオグ センター ルーム 1-404

F ターム (参考)

4C084 AA19 NA05 ZB351 ZB352 ZC751 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 CC08 DA43 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB35
 ZC20 ZC75

4H048 AA01 AA03 AB20 VA11 VA12 VA20 VA22 VA32 VA77 VB10