(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7050054号
(P7050054)

(45)発行日　令和4年4月7日(2022.4.7)

(24)登録日　令和4年3月30日(2022.3.30)

(51)国際特許分類

C07D 235/26 (2006.01)	C07D 235/26	B CSP
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 401/04	
C07D 403/04 (2006.01)	C07D 403/04	
C07D 409/04 (2006.01)	C07D 409/04	
A61K 31/4427(2006.01)	A61K 31/4427	

請求項の数　22　（全113頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-510933(P2019-510933)
(86)(22)出願日　平成29年8月22日(2017.8.22)
(65)公表番号　特表2019-529364(P2019-529364A)
(43)公表日　令和1年10月17日(2019.10.17)
(86)国際出願番号　PCT/CN2017/098462
(87)国際公開番号　WO2018/036470
(87)国際公開日　平成30年3月1日(2018.3.1)
審査請求日　令和2年6月25日(2020.6.25)
(31)優先権主張番号　201610706073.1
(32)優先日　平成28年8月22日(2016.8.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者　516304780
メッドシャイン ディスカバリー インコーポレイテッド
中華人民共和国，ジャンス ２１００３２，ナンジン，ジャンベイ ニュー ディストリクト，ガオシン ロード ナンバー９，ルーム２１８
(74)代理人　110000578
名古屋国際特許業務法人
(72)発明者　ルオ ユンフー
中華人民共和国 ２００１３１ シャンハイ プードン ニュー エリア フーテジョン ロード ２８８
(72)発明者　ヤン チュンダオ
中華人民共和国 ２００１３１ シャンハ
最終頁に続く

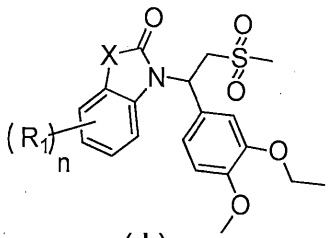
(54)【発明の名称】　ＰＤＥ４阻害剤としての縮合環系化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

【化１】



（Ｉ）

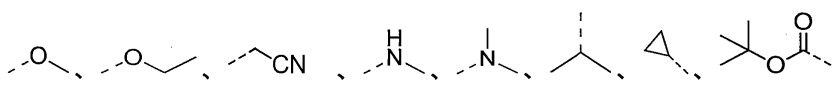
式中、

ＸはＯ、Ｎ（Ｒ２）から選択され；

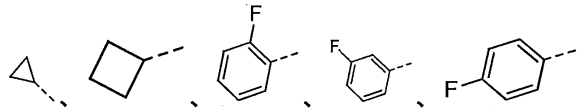
Ｒ２はＨ、Ｒ３－Ｌ１－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＣ１－６アルキル、Ｃ１－３アルキル－Ｓ（＝Ｏ）２－Ｃ１－３アルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、フェニルから選択され；

Ｒ３は１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＣ３－６シクロアルキル、フェニルから選択され；

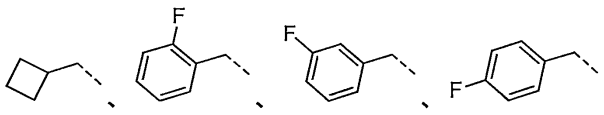
Ｌ１は－ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２－から選択され；
ｎは１、２又は３から選択され；
Ｒ１はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＯＯＨ、Ｒ４－Ｌ２－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＣ１－６アルキル、Ｃ１－３アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ１－３アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ３－６シクロアルケニル、３～６員ヘテロシクロアルケニル、Ｃ３－６シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリールから選択され；
Ｒ４は１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＣ３－６シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルケニル、フェニル、５～６員ヘテロアリールから選択され；
Ｌ２は－ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－から選択され；
ＲはＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＣＮから選択され、或いは１、２又は３個のＲ’によって任意に置換されたＣ１－３アルキル、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３アルキルチオ、Ｃ１－３アルキルアミノ、Ｃ１－４アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｎ，Ｎ’－ジ（Ｃ１－３アルキル）アミノ、Ｃ３－６シクロアルキルから選択され；
Ｒ’はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉから選択され；
前記３～６員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、３～６員ヘテロシクロアルケニルにおける「ヘテロ」はＮ、Ｏ及びＳから選択されるヘテロ原子を表し；
以上のいずれの場合でも、ヘテロ原子又はヘテロ原子団の数はそれぞれ独立して１、２又は３から選択される、化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
ＲはＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＣＮ、Ｍｅ、ＣＦ３、ＣＨＦ２、ＣＨ２Ｆ、Ｅｔ、
【化２】



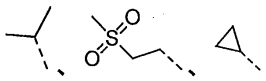
から選択される請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
Ｒ３は１、２又は３個のＲによって任意に置換されたシクロプロピル、シクロブチル、フェニルから選択される請求項１又は２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
Ｒ３は
【化３】



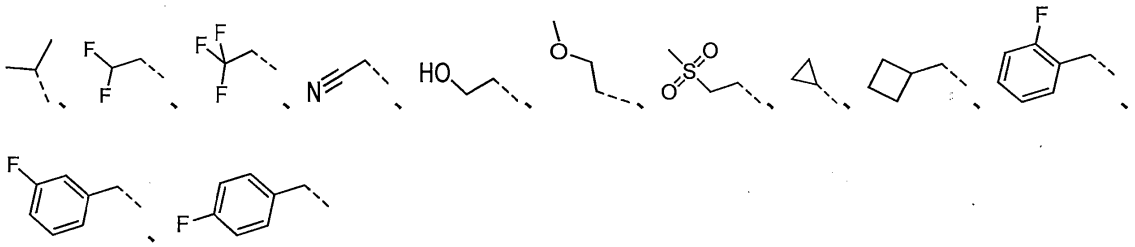
から選択される請求項３に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５】
Ｒ３－Ｌ１－は
【化４】



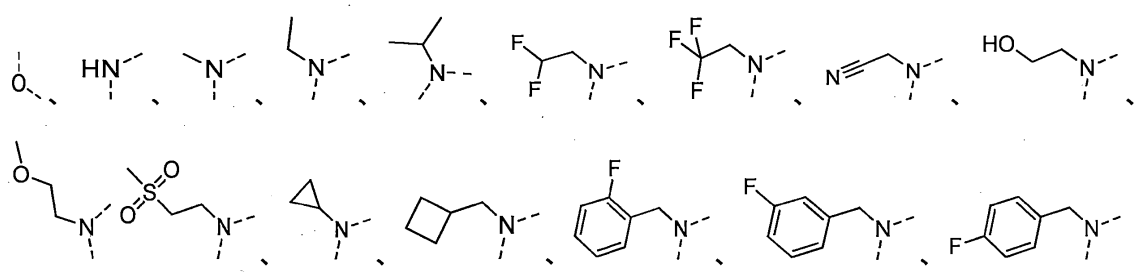
から選択される請求項１又は４に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項６】
Ｒ２はＨ、Ｒ３－Ｌ１－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＣ１－３アルキル、Ｃ１－３アルキル－Ｓ（＝Ｏ）２－Ｃ１－３アルキル－、シクロプロピル、シクロブチル、フェニルから選択される請求項１又は２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
Ｒ２はＨ、Ｒ３－Ｌ１－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＭｅ、Ｅｔ、
【化５】



から選択される請求項６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】
Ｒ２はＨ、Ｍｅ、Ｅｔ、
【化６】

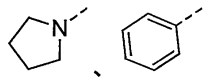


から選択される請求項５又は７に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
Ｘは
【化７】

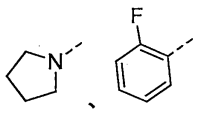


から選択される請求項１又は２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
Ｒ４は１、２又は３個のＲによって任意に置換されたフェニル、ピロリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルから選択される請求項１又は２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
Ｒ４は１、２又は３個のＲによって任意に置換された

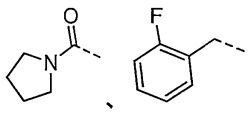
【化８】



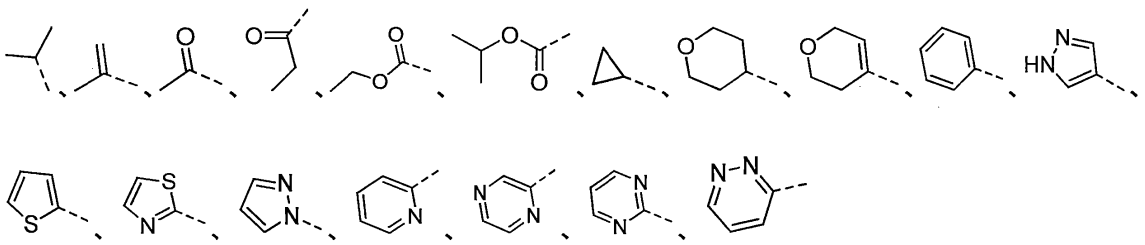
から選択される請求項１０に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
Ｒ４は
【化９】



から選択される請求項１１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
Ｒ４－Ｌ２－は
【化１０】

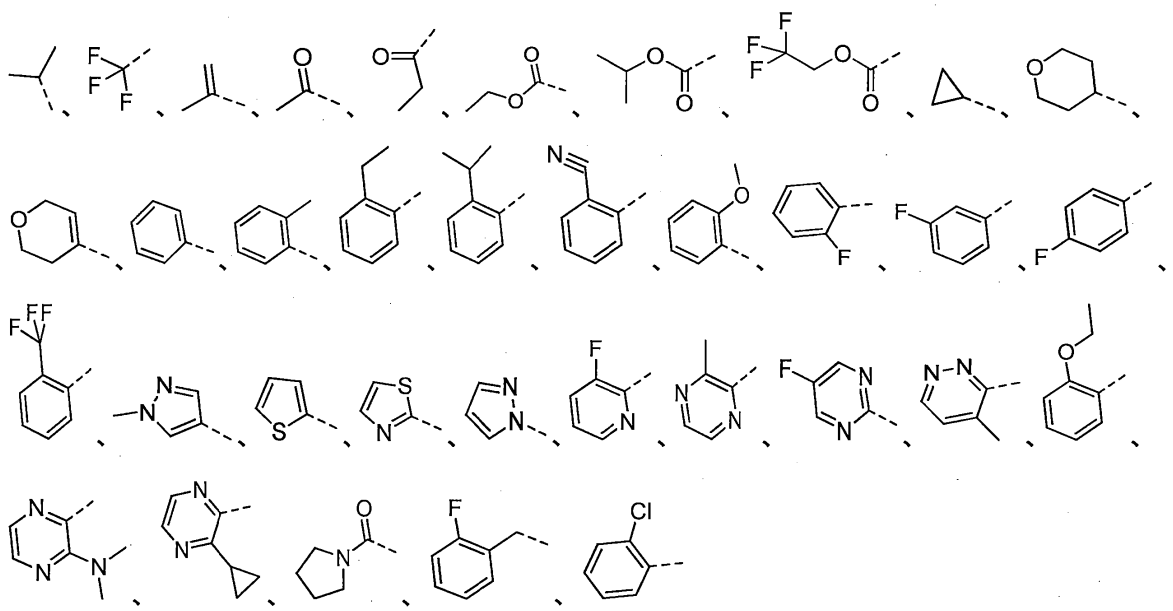


から選択される請求項１又は１２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
Ｒ１はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＯＯＨ、Ｒ４－Ｌ２－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＣ１－３アルキル、Ｃ１－３アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ１－３アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｃ２－４アルキルアルケニル、Ｃ４－６シクロアルケニル、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、Ｃ３－６シクロアルキル、テトラヒドロピラニル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルから選択される請求項１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１５】
Ｒ１はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＯＯＨ、Ｒ４－Ｌ２－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＭｅ、Ｅｔ、
【化１１】



から選択される請求項１４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】
Ｒ１はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＯＯＨ、

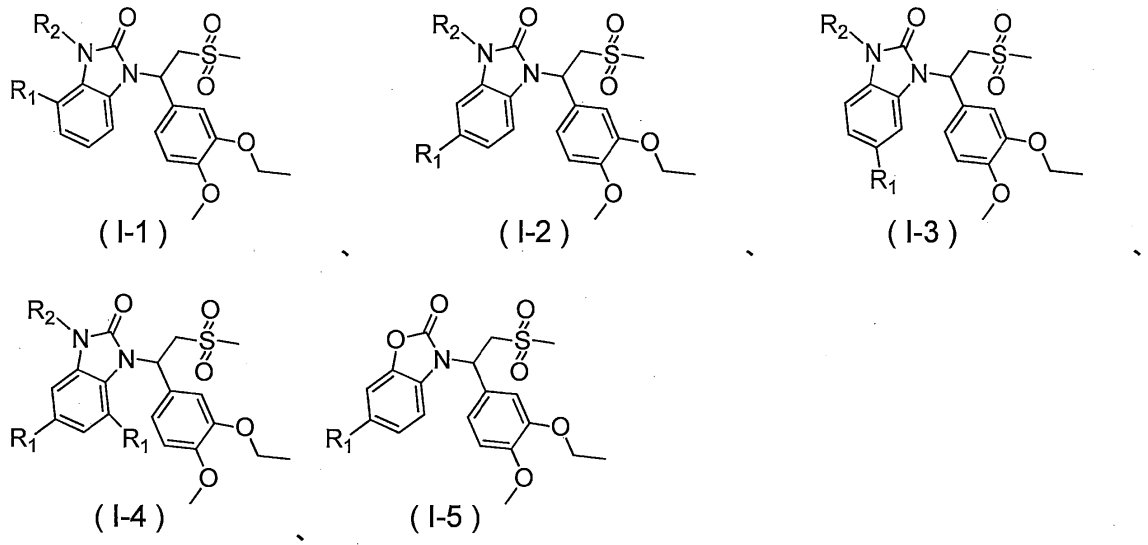
【化１２】



から選択される請求項１４に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１７】

【化１３】



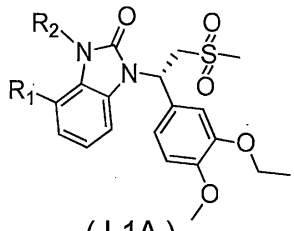
から選択され、

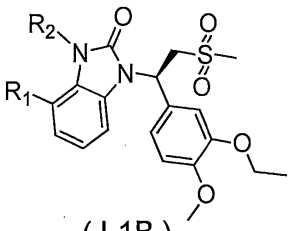
式中、

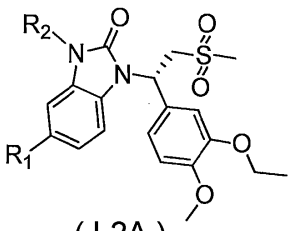
Ｒ１、Ｒ２は請求項１～１６に定義した通りである、請求項１～１６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

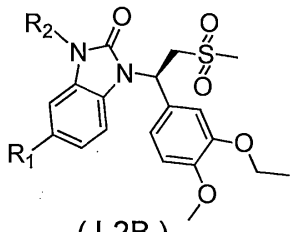
【請求項１８】

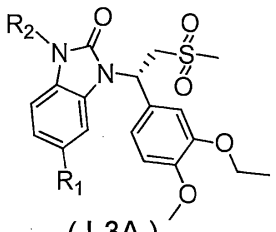
【化１４】

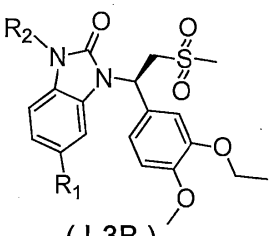

(I-1A)、

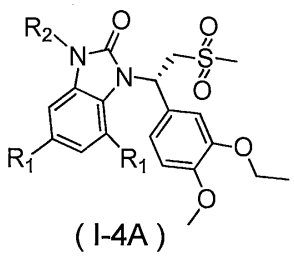

(I-1B)、

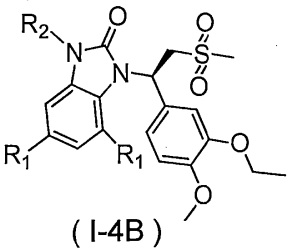

(I-2A)、

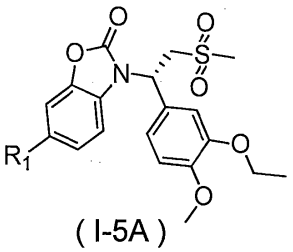

(I-2B)、

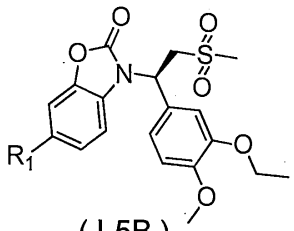

(I-3A)、


(I-3B)、


(I-4A)、

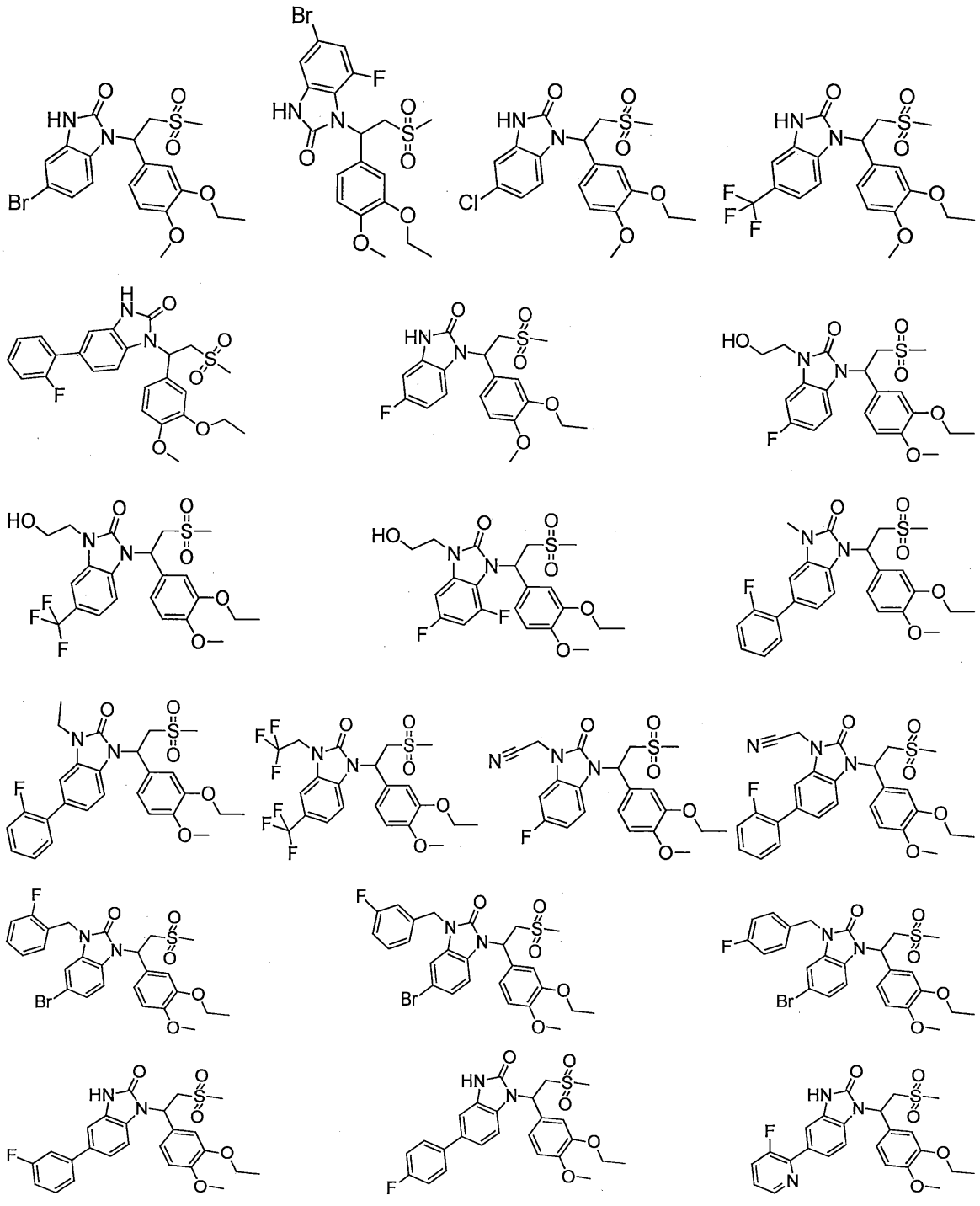

(I-4B)、

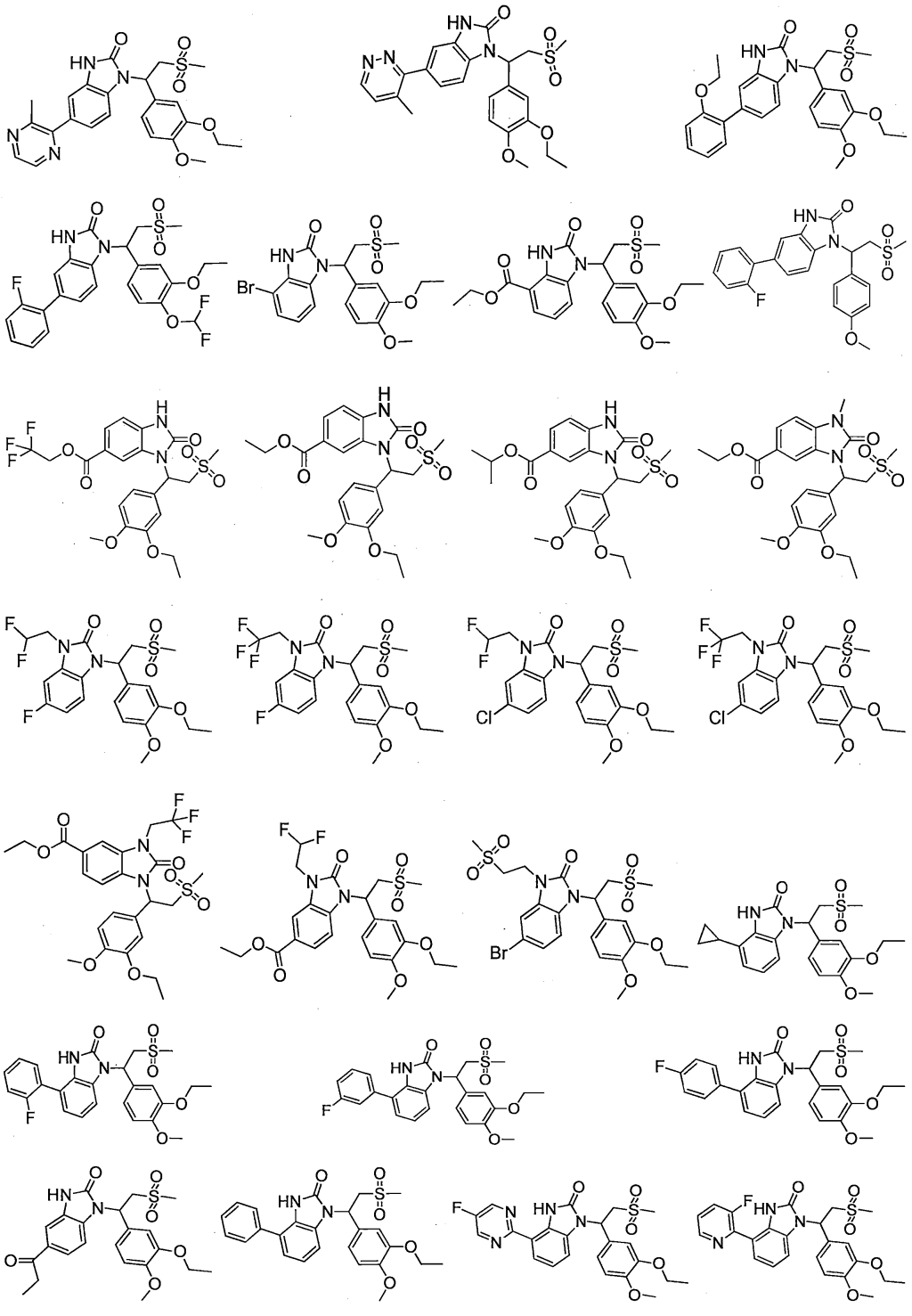

(I-5A)、

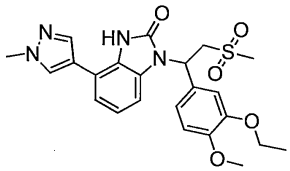
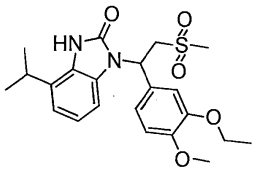
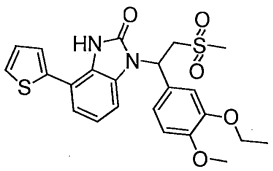
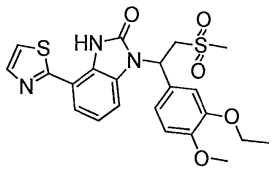
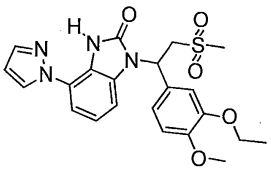
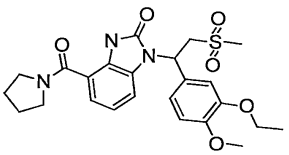
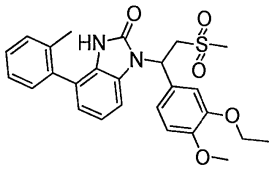
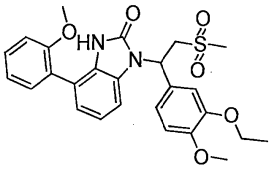
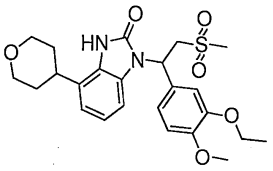
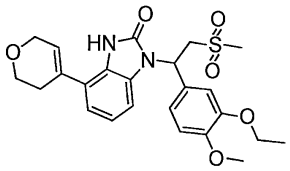
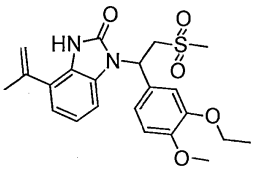
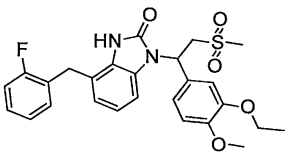
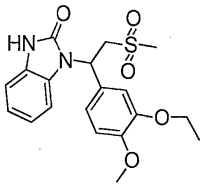
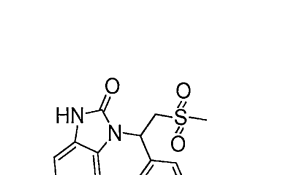

(I-5B)

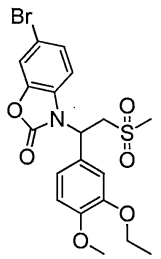
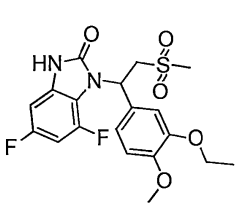
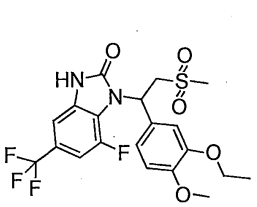
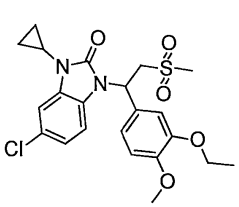
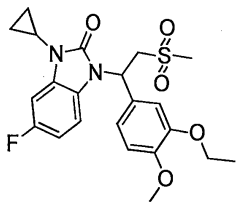
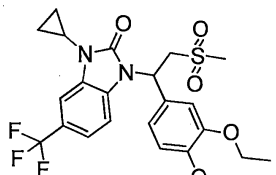
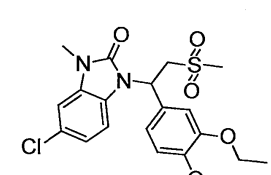
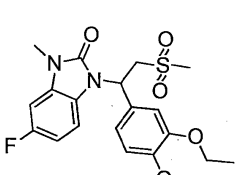
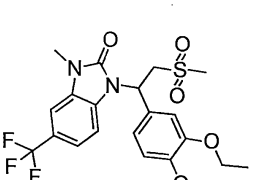
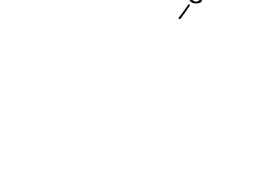
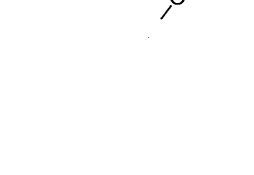
から選択され、
式中、
Ｒ１、Ｒ２は請求項１～１６に定義した通りである、請求項１７に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１９】

【化１５】

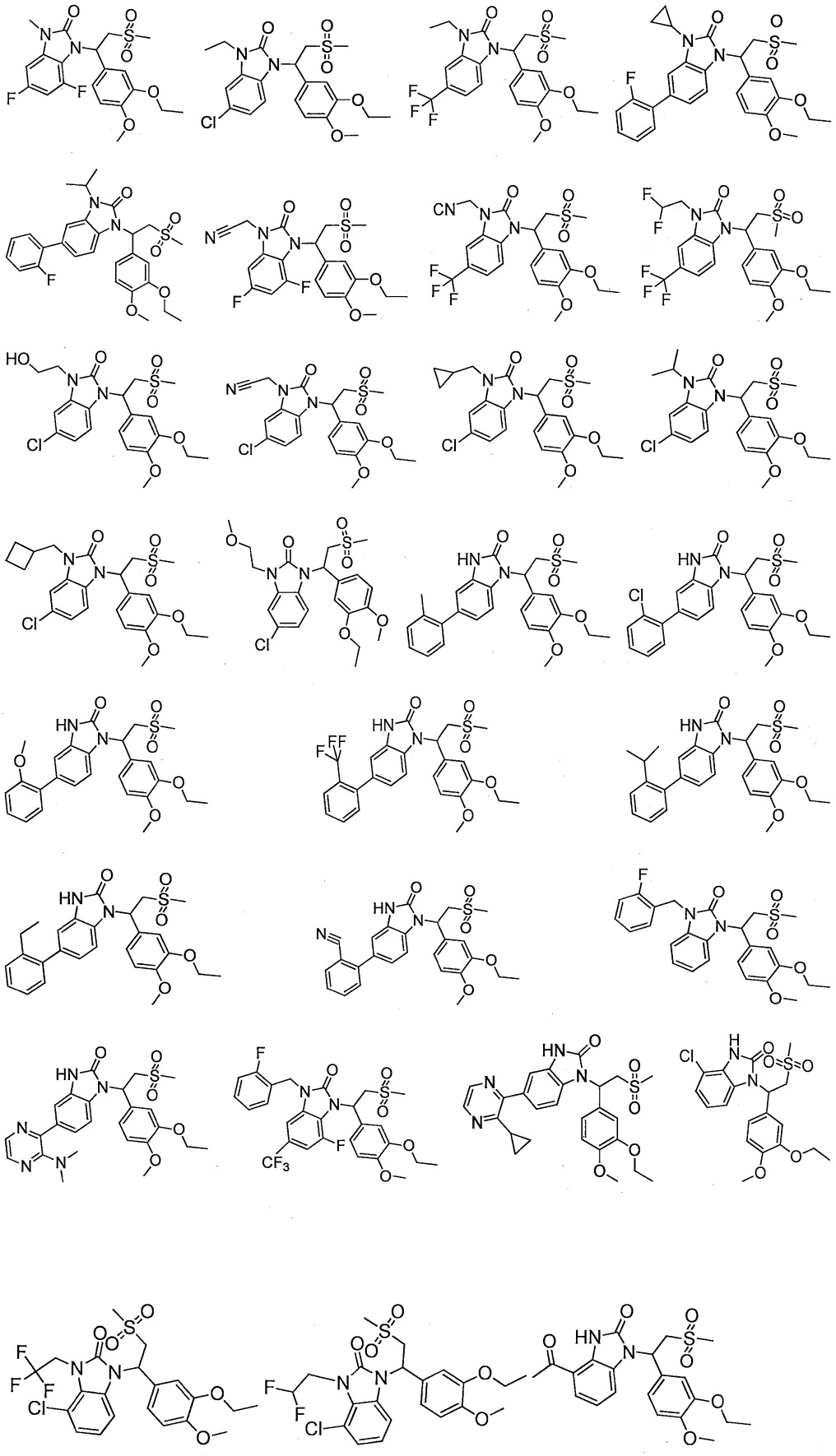




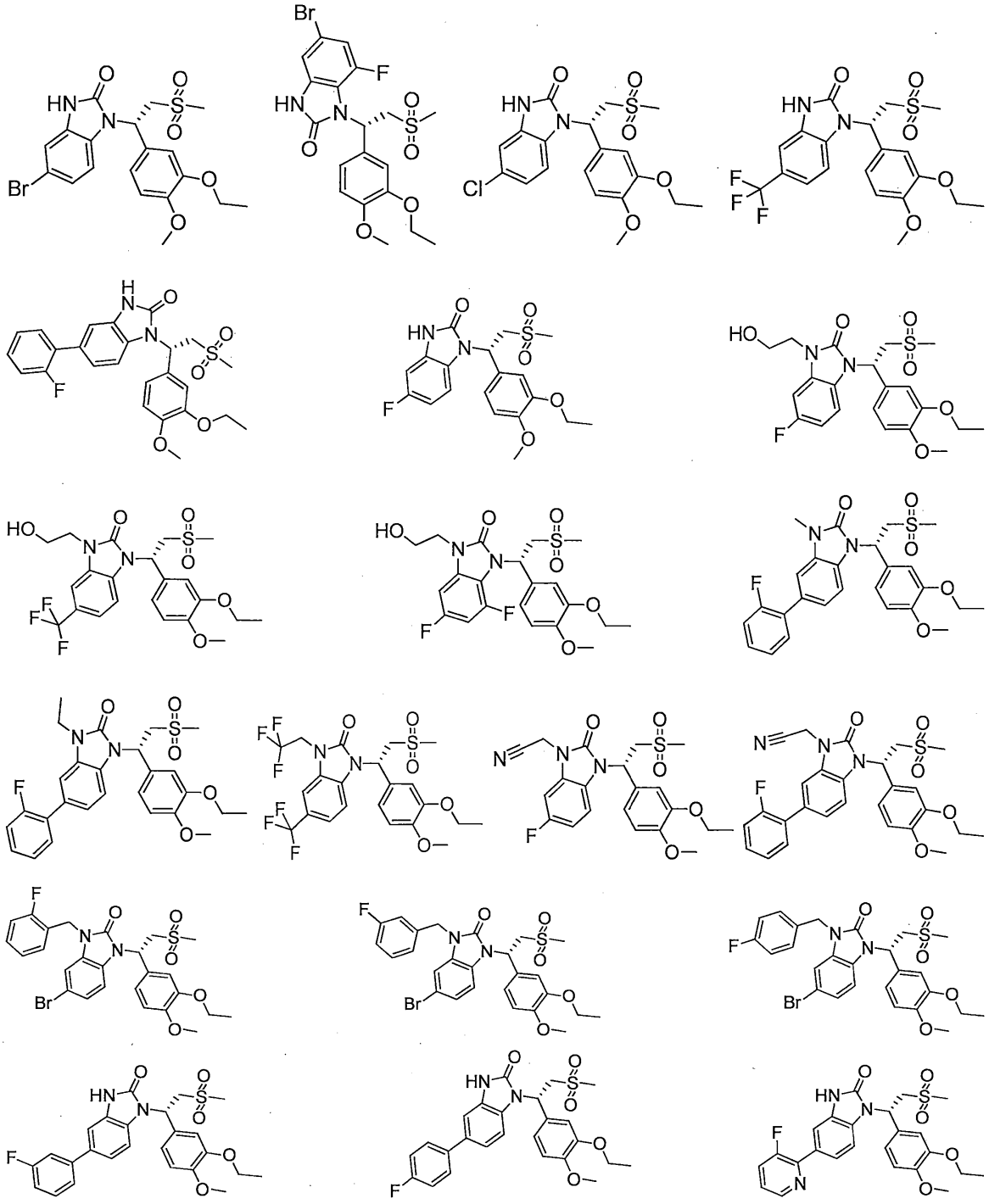


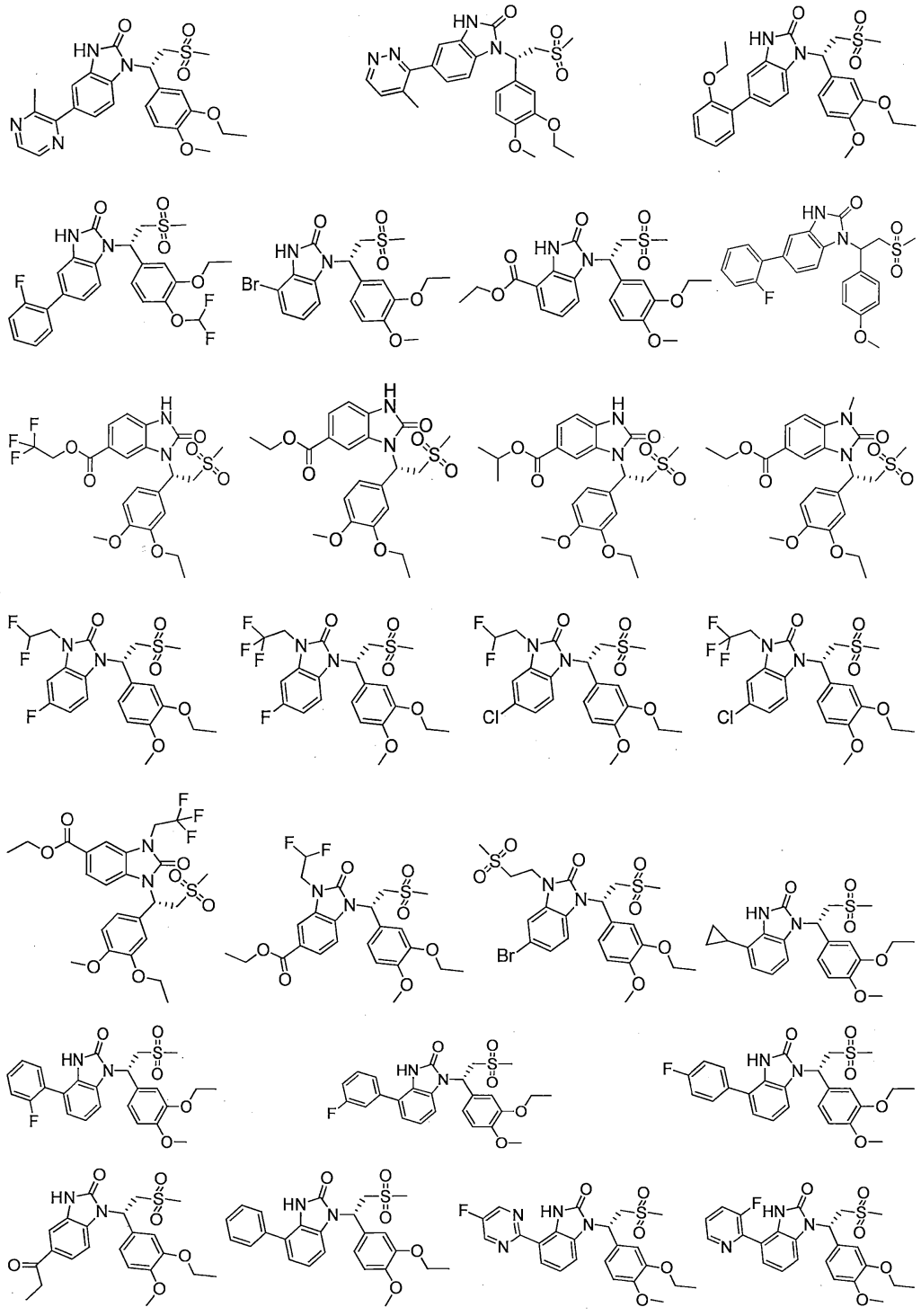


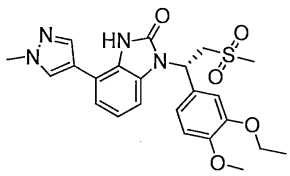
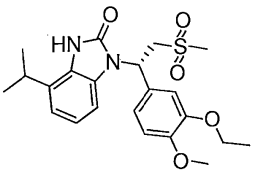
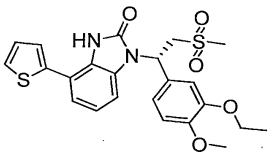
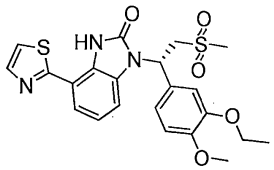
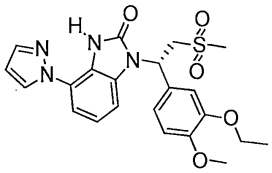
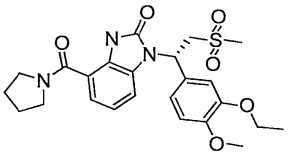
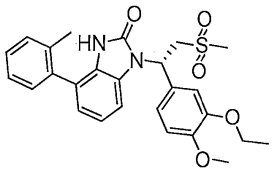
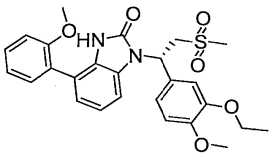
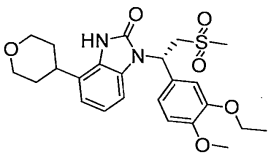
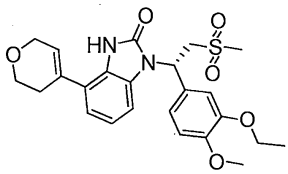
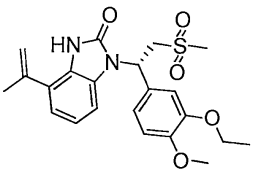
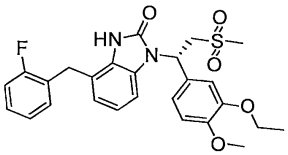
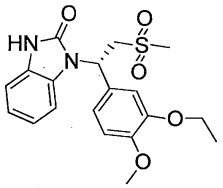
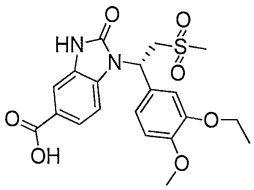
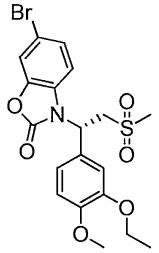
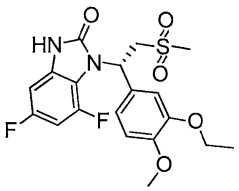
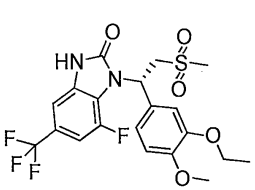
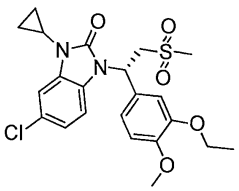
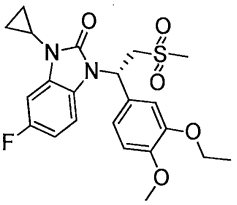
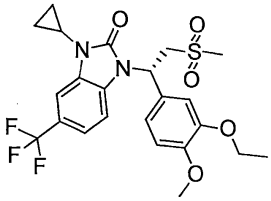
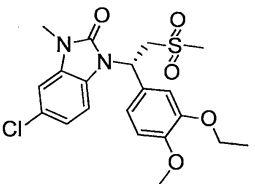
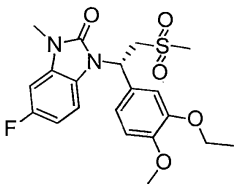
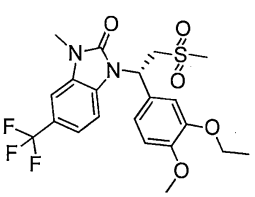
から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

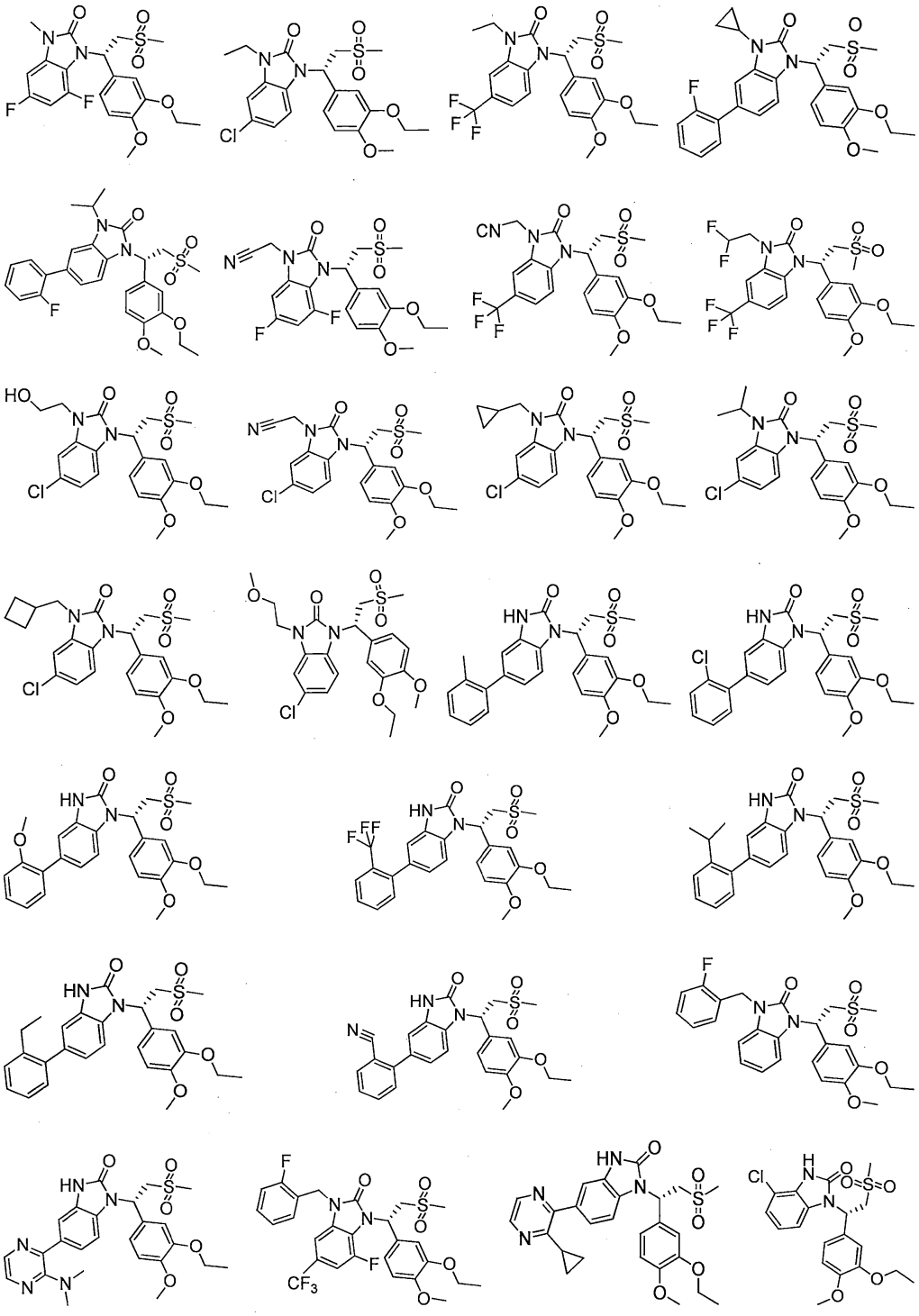
【請求項２０】

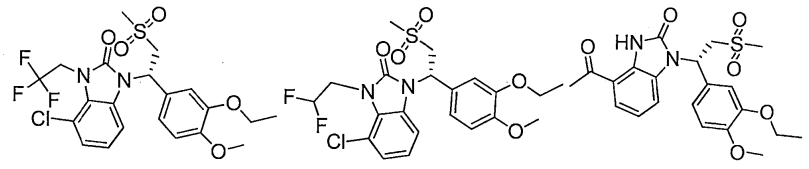
【化１６】

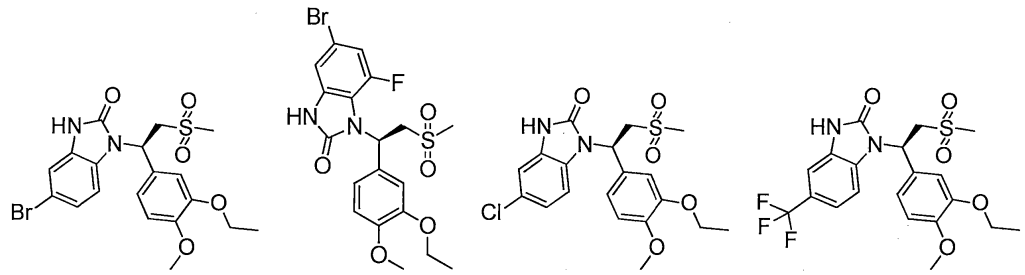


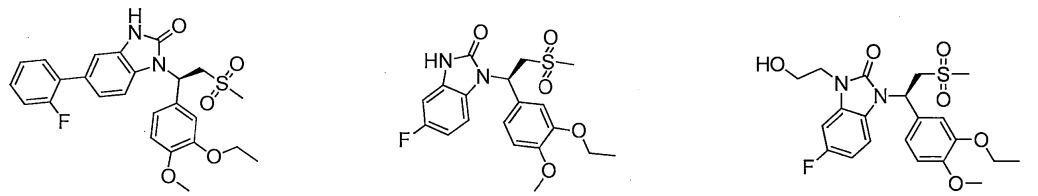


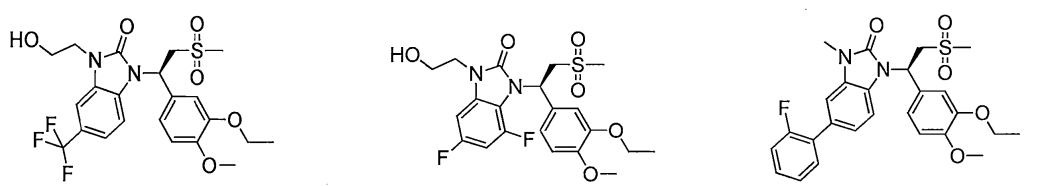
























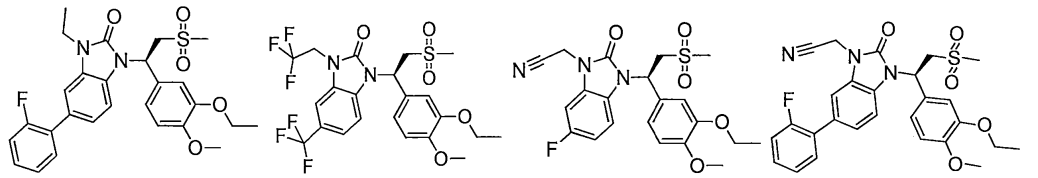


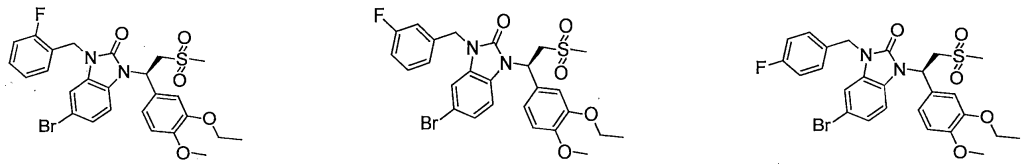


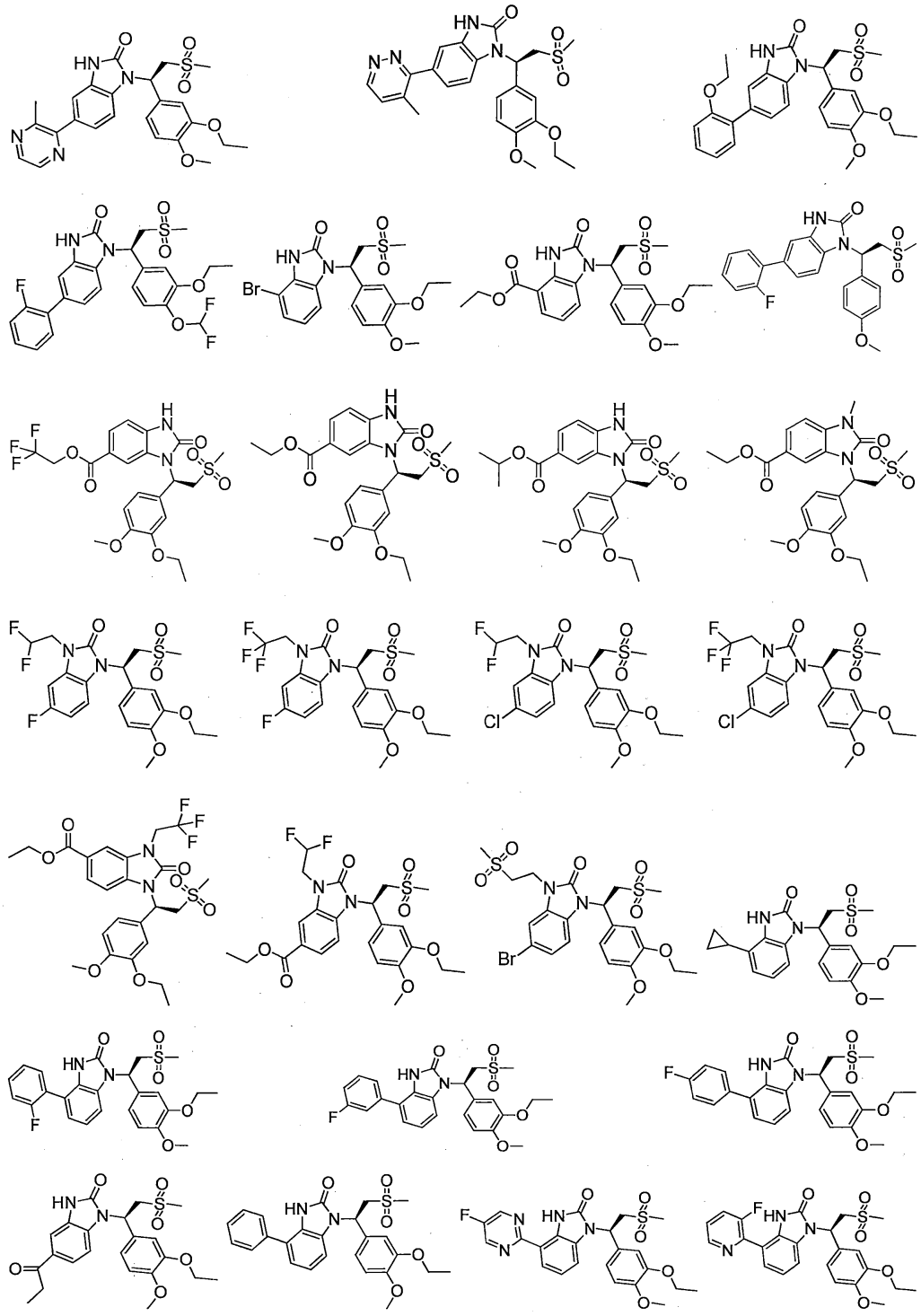


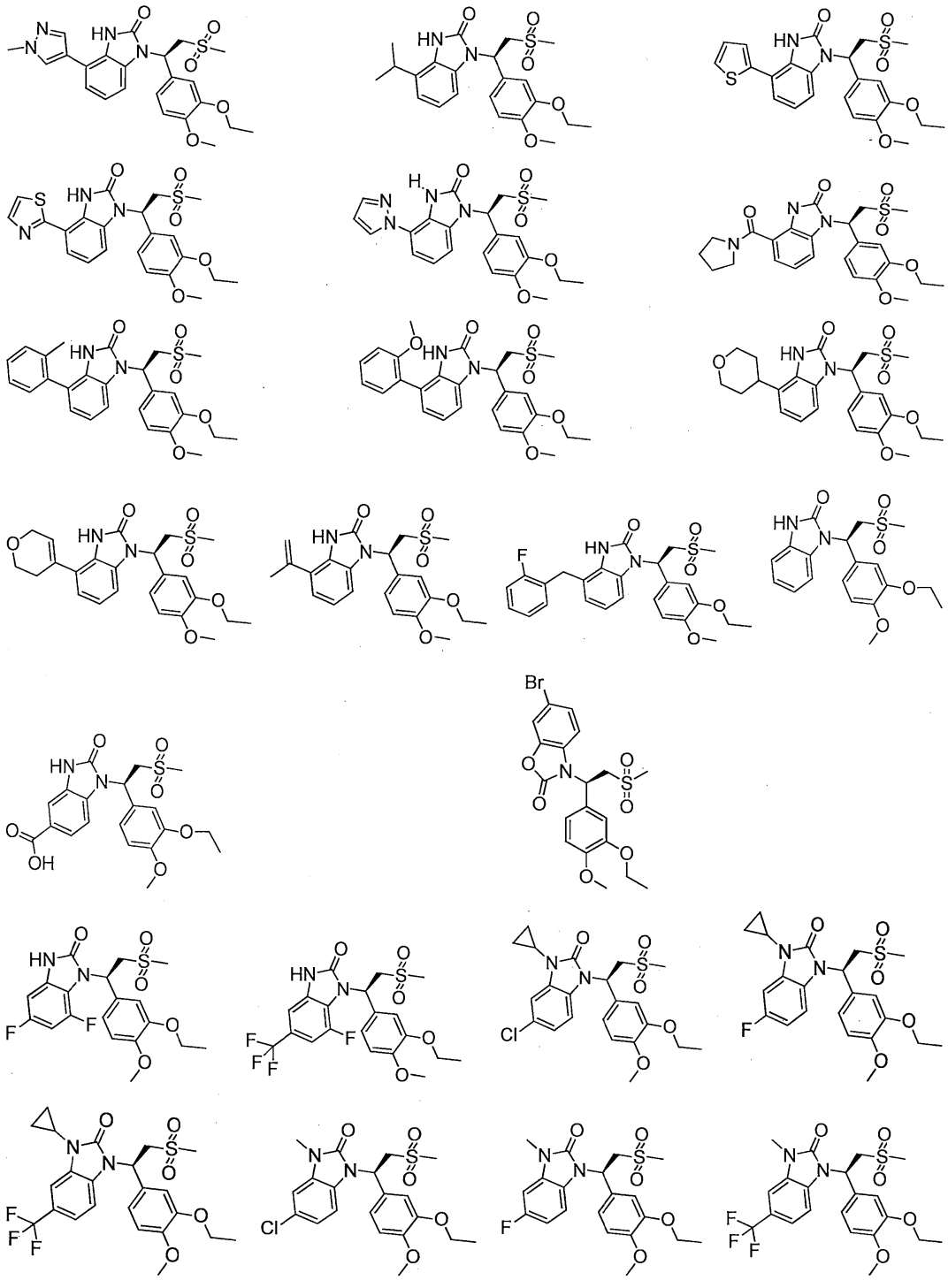


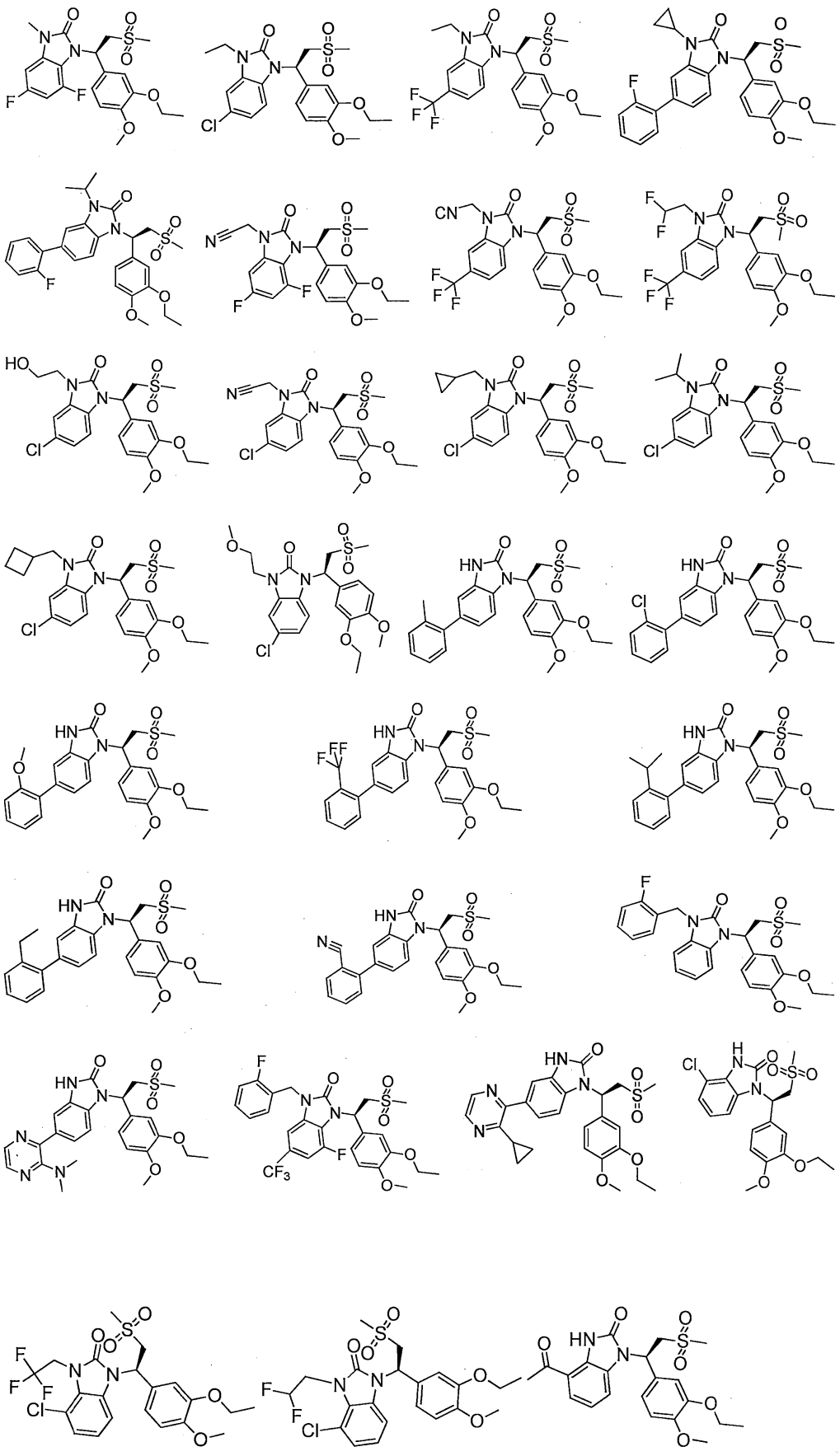








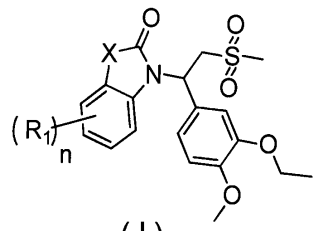




から選択される、請求項１９に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２１】
有効治療量の有効成分としての請求項１～２０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、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項２２】
ＰＤＥ４関連症状の治療に使用するための請求項２１に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
［関連出願の相互参照］
本出願は、２０１６年８月２２日に中国国家知的財産権局へ提出された第２０１６１０７０６０７３．１号の中国特許出願の権益を主張し、その全ての内容が引用により本願に組み入れられる。
【０００２】
［技術分野］
本発明は、ＰＤＥ４阻害剤、及びそのＰＤＥ４関連疾患の治療医薬の製造における応用に関する。具体的に、式（Ｉ）で表される化合物及びその薬学的に許容される塩に関する。
【０００３】
［背景技術］
腫瘍壊死因子（ＴＮＦα）は、主に単核ファージ細胞が免疫刺激物に応答する際に産生したサイトカインである。ＴＮＦαは、細胞の分化、募集、増殖及びタンパク質分解などの多くの過程を促進できる。低いレベルの場合、ＴＮＦαは、感染性物質、腫瘍及び組織損傷を防止する効果がある。しかし、産生されたＴＮＦαが多すぎると、疾患を引き起こす可能性もある。例えば、哺乳動物やヒトにＴＮＦαを投与する場合、炎症、発熱、心血管作用、出血、凝血、及び急性感染やショック状態に類似した急性反応を惹起するか、または悪化させる。動物体や人体内に過剰な、又は制御されないＴＮＦαが産生される場合、通常に以下の疾患があると示唆される。即ち、内毒素血症及び／又は毒素性ショック症候群、悪液質、成人呼吸窮迫症候群、がん（例えば、固形腫瘍及び血液系腫瘍）、心臓病（例えば、鬱血性心不全）、ウイルス感染、遺伝病、炎症性疾患、アレルギー性疾患又は自己免疫疾患がある。
【０００４】
がんは、特に破壊性を有する疾患であり、血液におけるＴＮＦαレベルの上昇は、がんがある、或いはがんが拡散する危険があると示される。通常に、がん細胞は、健康的な主体の循環系に生存することができなく、その原因の一つは、血管内壁ががん細胞の溢出を防止するバリアであることにある。研究によれば、内皮細胞におけるＥＬＡＭ－１は、サイトカインにより処理された内皮への大腸がん細胞の付着を媒介し、促進することができる。
【０００５】
環状アデノシン一リン酸（ｃＡＭＰ）は、多くの疾患及び病症で効果がある。炎症を起こす際に、白血球におけるｃＡＭＰ濃度の上昇は、白血球の活性化を抑制し、その後ＴＮＦα及びＮＦ－κＢなどを含む炎症調節因子が放出される。ｃＡＭＰレベルの上昇も、気道平滑筋弛緩を惹起する恐れがある。
【０００６】
ｃＡＭＰ失活の主な細胞機構は、環状ヌクレオチド・ホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）と呼ばれる一群の酵素家系によってｃＡＭＰが破壊されたものである。ＰＤＥ家系には１１個の系員があると知られている。今まで、ＰＤＥ４酵素の抑制は、炎症媒介の放出及び気道平滑筋の弛緩への抑制にとって特に効果があることが既に証明された。よって、ＰＤＥ４酵素は、注目されている薬物標的の一つになった。異なる遺伝子コードに基づいて、ＰＤＥ－４家系は４つの亜型（ＰＤＥ－４Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ）に分けられる。そのうち、ＰＤＥ－４Ａ、ＰＤＥ－４Ｂ及びＰＤＥ－４Ｄは、ＰＤＥ－４Ｃより炎症細胞（例えば、Ｂ細胞、Ｔ細胞及び好中球など）における発現が強いである。ＰＤＥ４酵素を抑制して、ｃＡＭＰレベルを上昇させることで、ＴＮＦαレベルを調節して、疾患を治療する目的に達する。

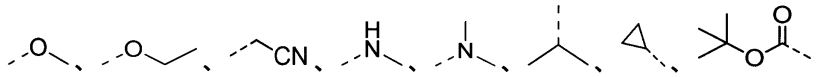
【０００７】
［発明の概要］
本発明は、式（Ｉ）で表される化合物及びその薬学的に許容される塩を提供する。
【０００８】
【化１】



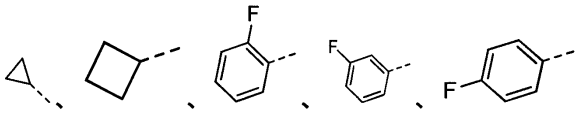
（Ｉ）

式中、
ＸはＯ、Ｎ（Ｒ２）から選択され；
Ｒ２はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｒ３－Ｌ１－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＣ１－６アルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリールから選択され；
Ｒ３は１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＣ３－６シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリールから選択され；
Ｌ１は－ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２－、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、－Ｃ（＝Ｏ）－ から選択され；
ｎは１、２又は３から選択され；
Ｒ１はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、Ｒ４－Ｌ２－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＣ１－６アルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、Ｃ２－６アルキルアルケニル、Ｃ３－６シクロアルケニル、３～６員ヘテロシクロアルケニル、Ｃ３－６シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリールから選択され；
Ｒ４は１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＣ３－６シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルケニル、フェニル、５～６員ヘテロアリールから選択され；
Ｌ２は－ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２－、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－から選択され；
ＲはＨ、ハロゲン、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＮから選択され、或いは１、２又は３個のＲ’によって任意に置換されたＣ１－６アルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキルから選択され；
Ｒ’はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ２、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＦ３、ＣＨＦ２、ＣＨ２Ｆ、ＮＨＣＨ３、Ｎ（ＣＨ３）２から選択され；
前記Ｃ１－６ヘテロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、３～６員ヘテロシクロアルケニルにおける「ヘテロ」は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨ－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、－Ｓ（＝Ｏ）２ＮＨ－、－Ｓ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、＝Ｏ、＝Ｓ、－Ｏ－Ｎ＝、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）２－及び－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－から選択され；
以上のいずれの場合でも、ヘテロ原子又はヘテロ原子団の数はそれぞれ独立して１、２又は３から選択される。
【０００９】
本発明のいくつかの様態において、前記ＲはＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ２から選択され、或いは１、２又は３個のＲ’によって任意に置換されたＣ１－３アルキル、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３アルキルチオ、Ｃ１－３アルキルアミノ、Ｃ１－４アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｎ，Ｎ’－ジ（Ｃ１－３アルキル）アミノ、Ｃ３－６シクロアルキ

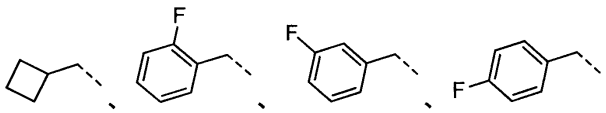
ルから選択される。
【００１０】
本発明のいくつかの様態において、前記ＲはＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ２、Ｍｅ、ＣＦ３、ＣＨＦ２、ＣＨ２Ｆ、Ｅｔ、
【００１１】
【化２】



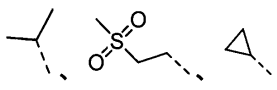
から選択される。
【００１２】
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ３は１、２又は３個のＲによって任意に置換されたシクロプロピル、シクロブチル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリルから選択される。
【００１３】
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ３は
【００１４】
【化３】



から選択される。
【００１５】
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ３－Ｌ１－は
【００１６】
【化４】



から選択される。
【００１７】
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ２はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｒ３－Ｌ１－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＣ１－３アルキル、Ｃ１－３アルキル－Ｓ（＝Ｏ）２－Ｃ１－３アルキル－、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、５～６員ヘテロアリールから選択される。
【００１８】
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ２はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｒ３－Ｌ１－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＭｅ、Ｅｔ、
【００１９】
【化５】

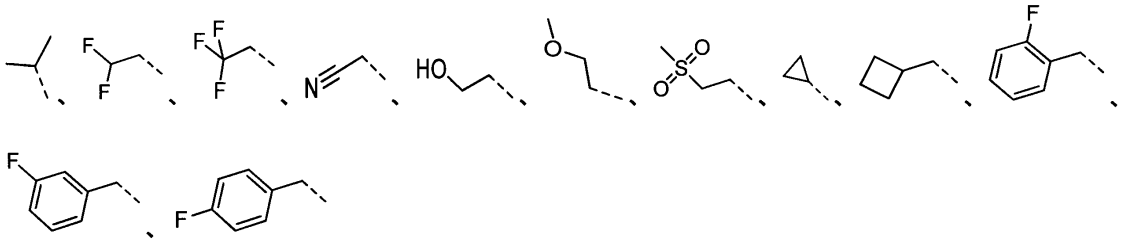


から選択される。
【００２０】

本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ２はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、Ｍｅ、Ｅｔ、

【００２１】

【化６】



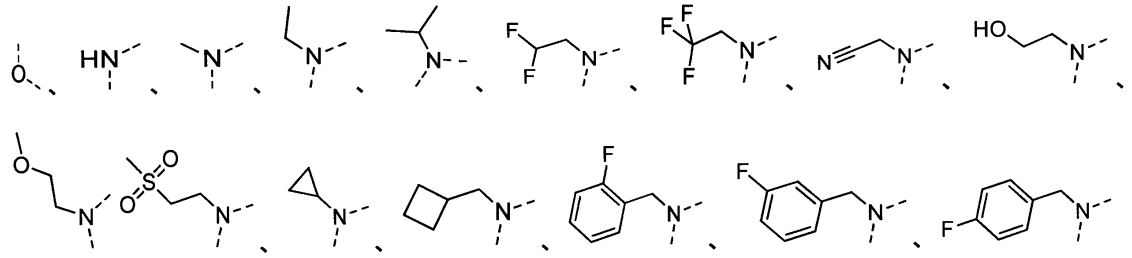
から選択される。

【００２２】

本発明のいくつかの様態において、前記Ｘは

【００２３】

【化７】



から選択される。

【００２４】

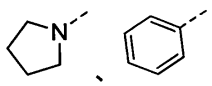
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ４は１、２又は３個のＲによって任意に置換されたフェニル、ピロリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルから選択される。

【００２５】

本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ４は１、２又は３個のＲによって任意に置換された

【００２６】

【化８】



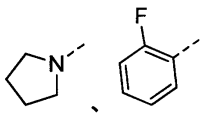
から選択される。

【００２７】

本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ４は

【００２８】

【化９】

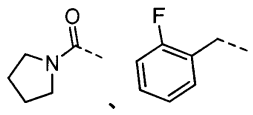


から選択される。

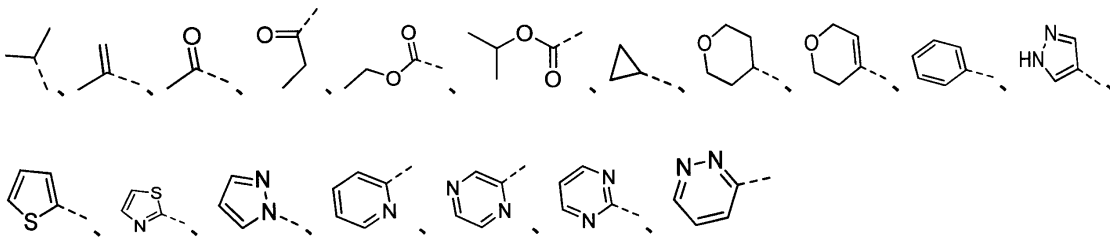
【００２９】

本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ４－Ｌ２－は

【００３０】
【化１０】

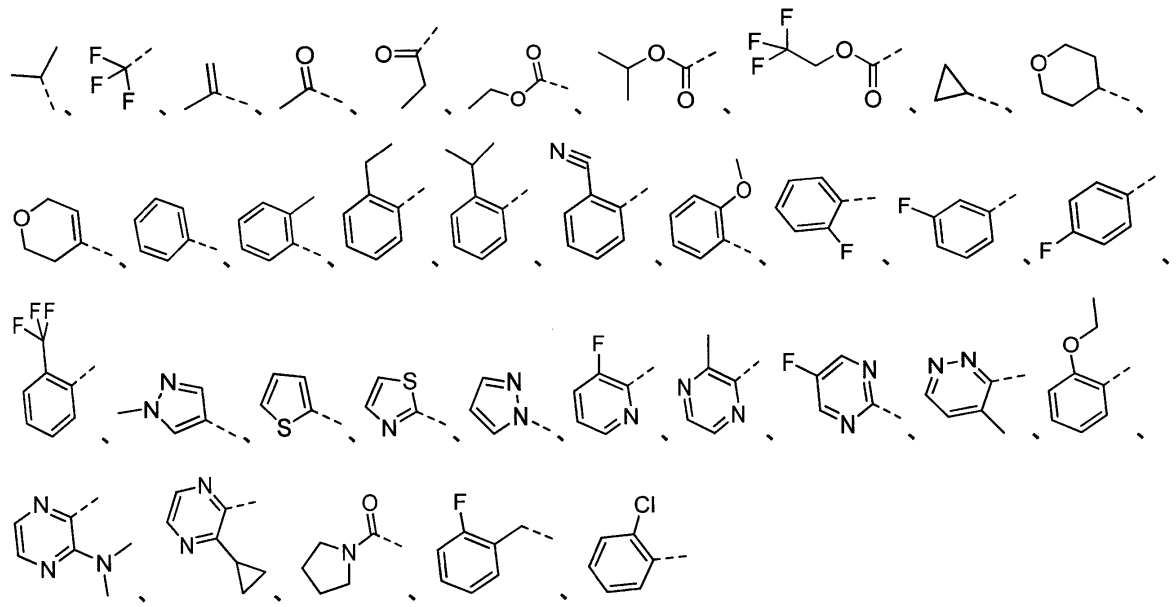


から選択される。
【００３１】
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ１はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、Ｒ４－Ｌ２－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＣ１－３アルキル、Ｃ１－３アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ１－３アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｃ２－４アルキルアルケニル、Ｃ４－６シクロアルケニル、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、Ｃ３－６シクロアルキル、テトラヒドロピラニル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルから選択される。
【００３２】
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ１はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、Ｒ４－Ｌ２－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＭｅ、Ｅｔ、
【００３３】
【化１１】



から選択される。
【００３４】
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ１はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、
【００３５】

【化１２】



から選択される。

【００３６】

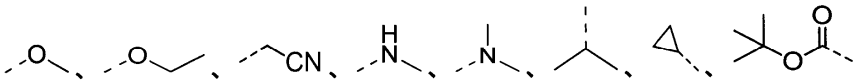
本発明のいくつかの様態において、前記ＲはＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ２から選択され、或いは１、２又は３個のＲ’によって任意に置換されたＣ１－３アルキル、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３アルキルチオ、Ｃ１－３アルキルアミノ、Ｃ１－４アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｎ，Ｎ’－ジ（Ｃ１－３アルキル）アミノ、Ｃ３－６シクロアルキルから選択され、他の変量は前記定義した通りである。

【００３７】

本発明のいくつかの様態において、前記ＲはＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ２、Ｍｅ、ＣＦ３、ＣＨＦ２、ＣＨ２Ｆ、Ｅｔ、

【００３８】

【化１３】



から選択され、他の変量は前記定義した通りである。

【００３９】

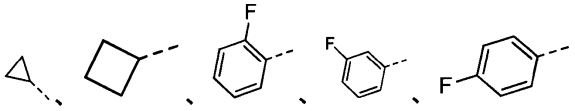
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ３は１、２又は３個のＲによって任意に置換されたシクロプロピル、シクロブチル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリルから選択され、他の変量は前記定義した通りである。

【００４０】

本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ３は

【００４１】

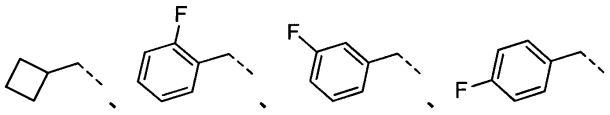
【化１４】



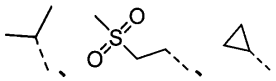
から選択され、他の変量は前記定義した通りである。

【００４２】

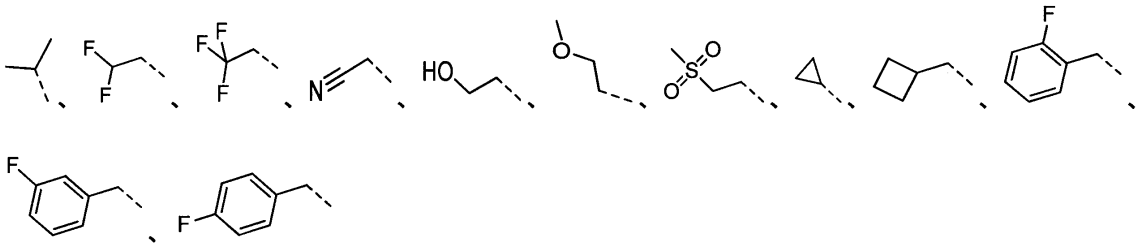
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ３－Ｌ１－は
【００４３】
【化１５】



から選択され、他の変量は前記定義した通りである。
【００４４】
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ２はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｒ３－Ｌ１－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＣ１－３アルキル、Ｃ１－３アルキル－Ｓ（＝Ｏ）２－Ｃ１－３アルキル－、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、５～６員ヘテロアリールから選択され、他の変量は前記定義した通りである。
【００４５】
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ２はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｒ３－Ｌ１－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＭｅ、Ｅｔ、
【００４６】
【化１６】

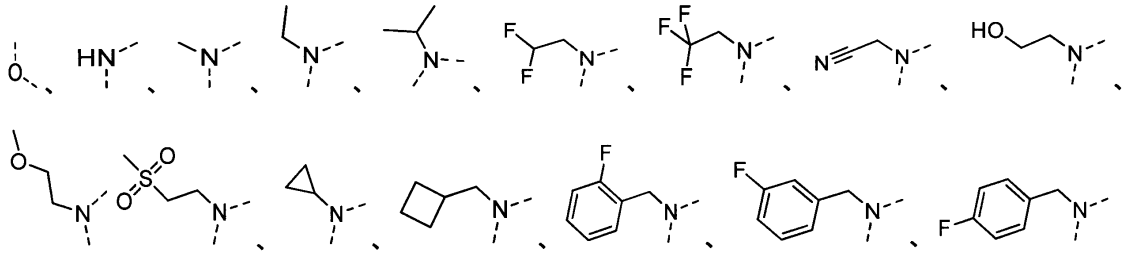


から選択され、他の変量は前記定義した通りである。
【００４７】
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ２はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、Ｍｅ、Ｅｔ、
【００４８】
【化１７】



から選択され、他の変量は前記定義した通りである。
【００４９】
本発明のいくつかの様態において、前記Ｘは
【００５０】

【化１８】



から選択され、他の変量は前記定義した通りである。

【００５１】

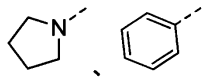
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ４は１、２又は３個のＲによって任意に置換されたフェニル、ピロリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルから選択され、他の変量は前記定義した通りである。

【００５２】

本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ４は１、２又は３個のＲによって任意に置換された

【００５３】

【化１９】



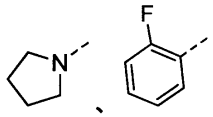
から選択され、他の変量は前記定義した通りである。

【００５４】

本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ４は

【００５５】

【化２０】



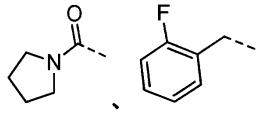
から選択され、他の変量は前記定義した通りである。

【００５６】

本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ４－Ｌ２－は

【００５７】

【化２１】

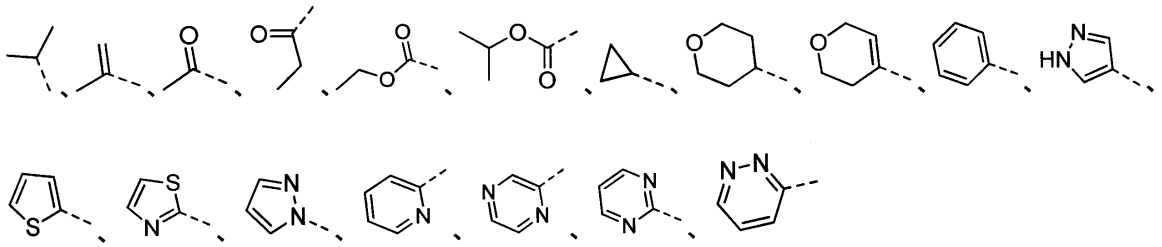


から選択され、他の変量は前記定義した通りである。

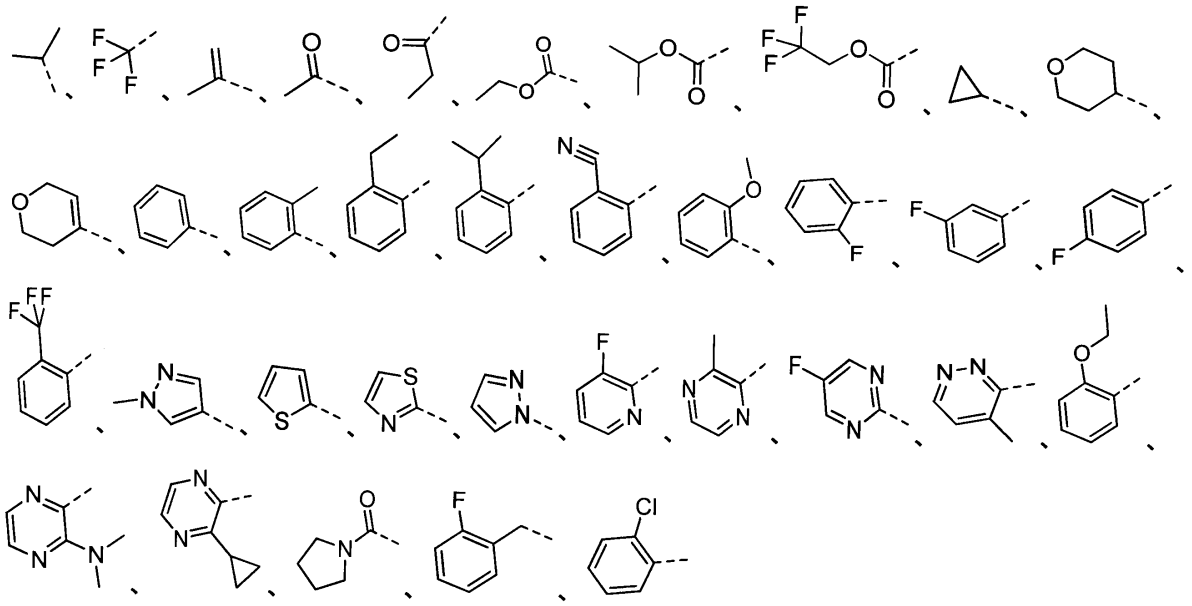
【００５８】

本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ１はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、Ｒ４－Ｌ２－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＣ１－３アルキル、Ｃ１－３アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ１－３アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｃ２－４アルキルアルケニル、Ｃ４－６シクロアルケニル、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、Ｃ３－６シクロアルキル、テトラヒドロピラニル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルから選択され、他の変量は前記定義した通りである。

【００５９】
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ１はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、Ｒ４－Ｌ２－から選択され、或いは１、２又は３個のＲによって任意に置換されたＭｅ、Ｅｔ、
【００６０】
【化２２】

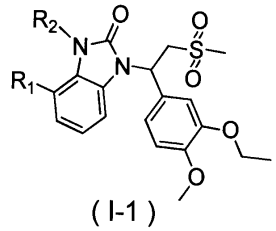


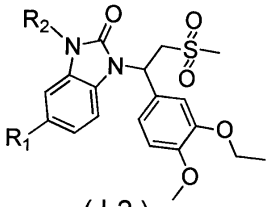
から選択され、他の変量は前記定義した通りである。
【００６１】
本発明のいくつかの様態において、前記Ｒ１はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、
【００６２】
【化２３】

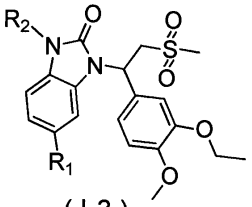


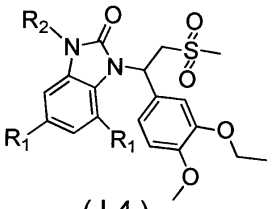
から選択され、他の変量は前記定義した通りである。
【００６３】
本発明のいくつかの様態において、前記化合物又はその薬学的に許容される塩は、
【００６４】

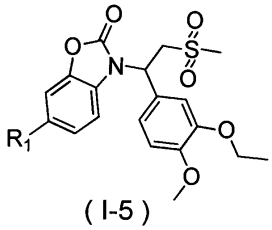
【化２４】


（Ｉ-１）、


（Ｉ-２）、

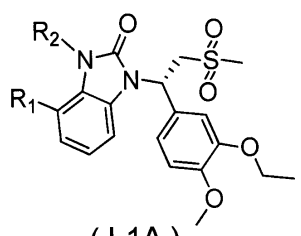

（Ｉ-３）、

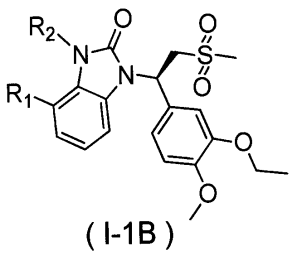

（Ｉ-４）、

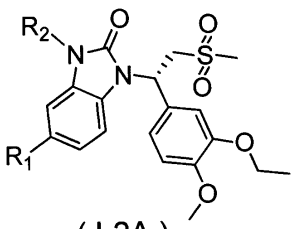

（Ｉ-５）

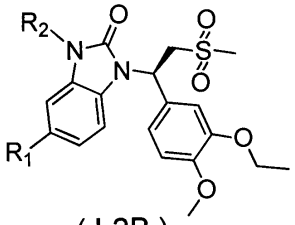
から選択され、
式中、
Ｒ１、Ｒ２は前記定義した通りである。
【００６５】
本発明のいくつかの様態において、前記化合物又はその薬学的に許容される塩は、
【００６６】

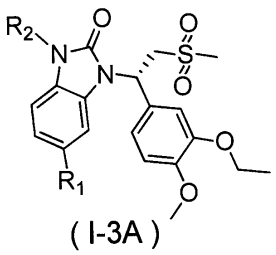
【化２５】

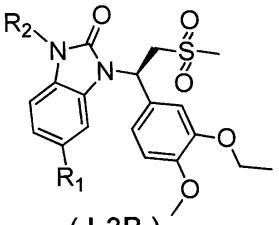

（I-1A）、

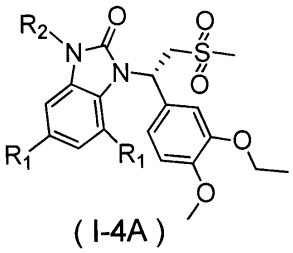

（I-1B）、

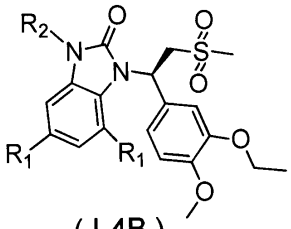

（I-2A）、

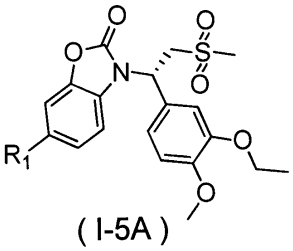

（I-2B）、

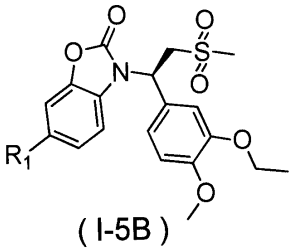

（I-3A）、


（I-3B）、


（I-4A）、

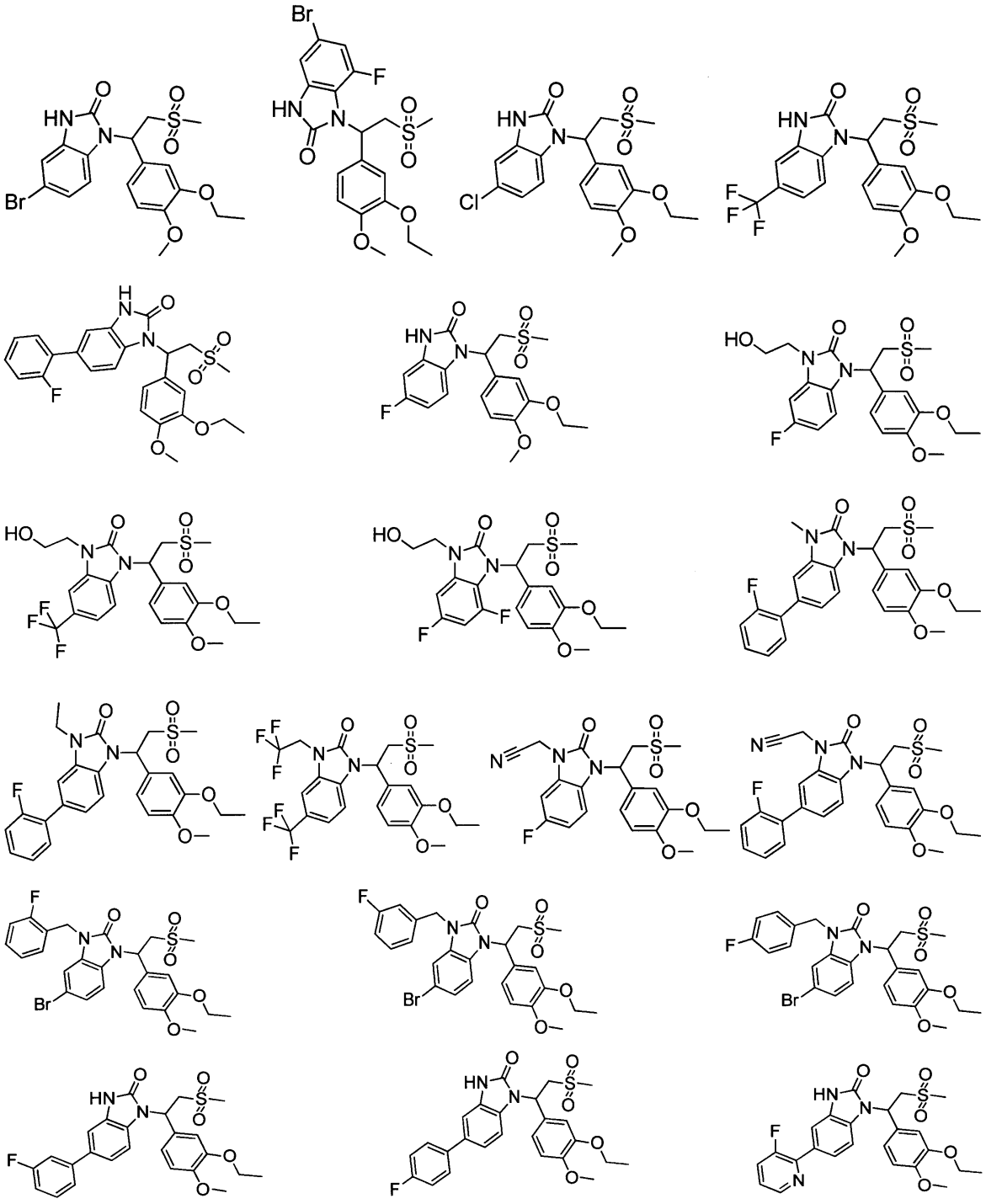

（I-4B）、

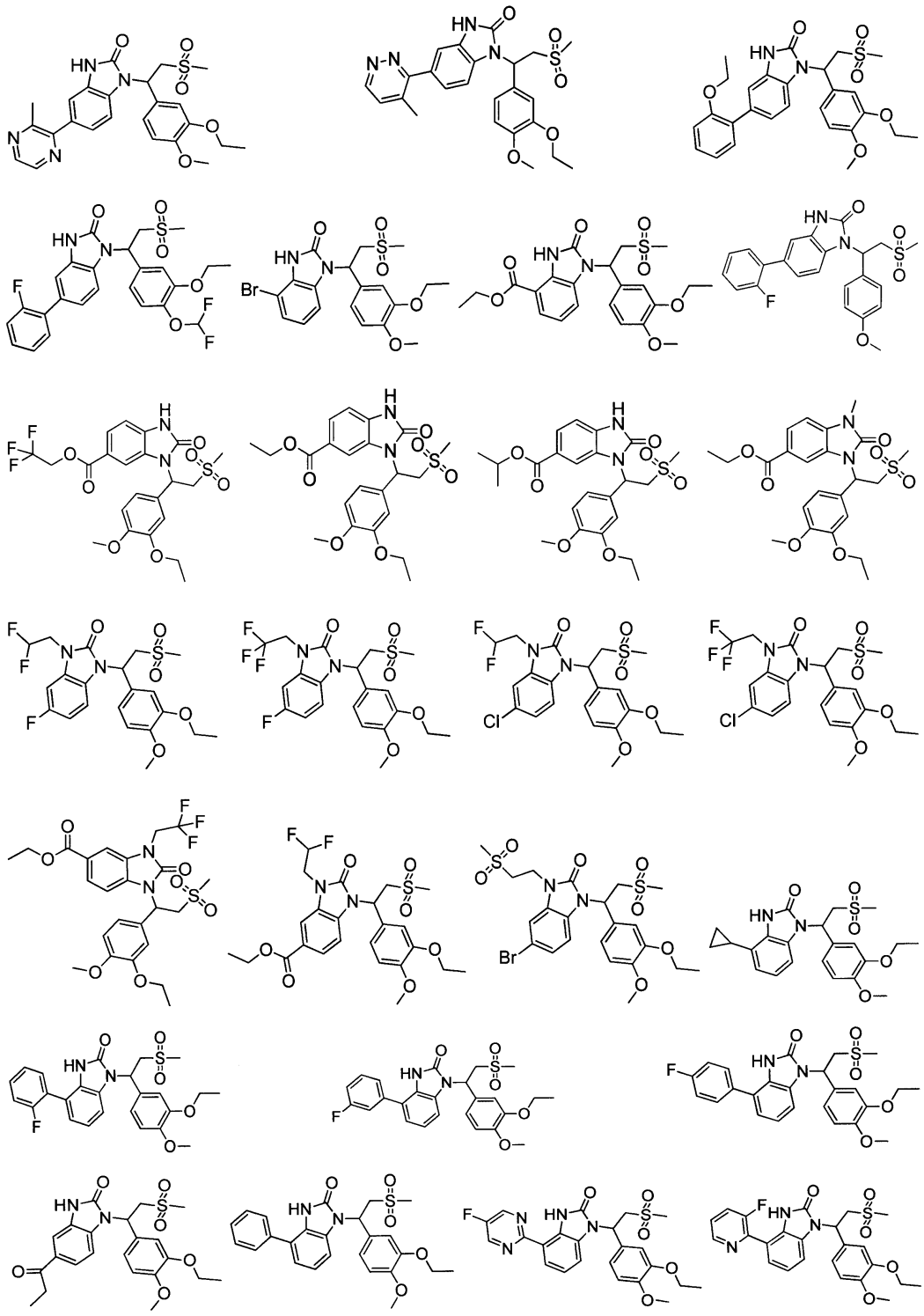

（I-5A）、

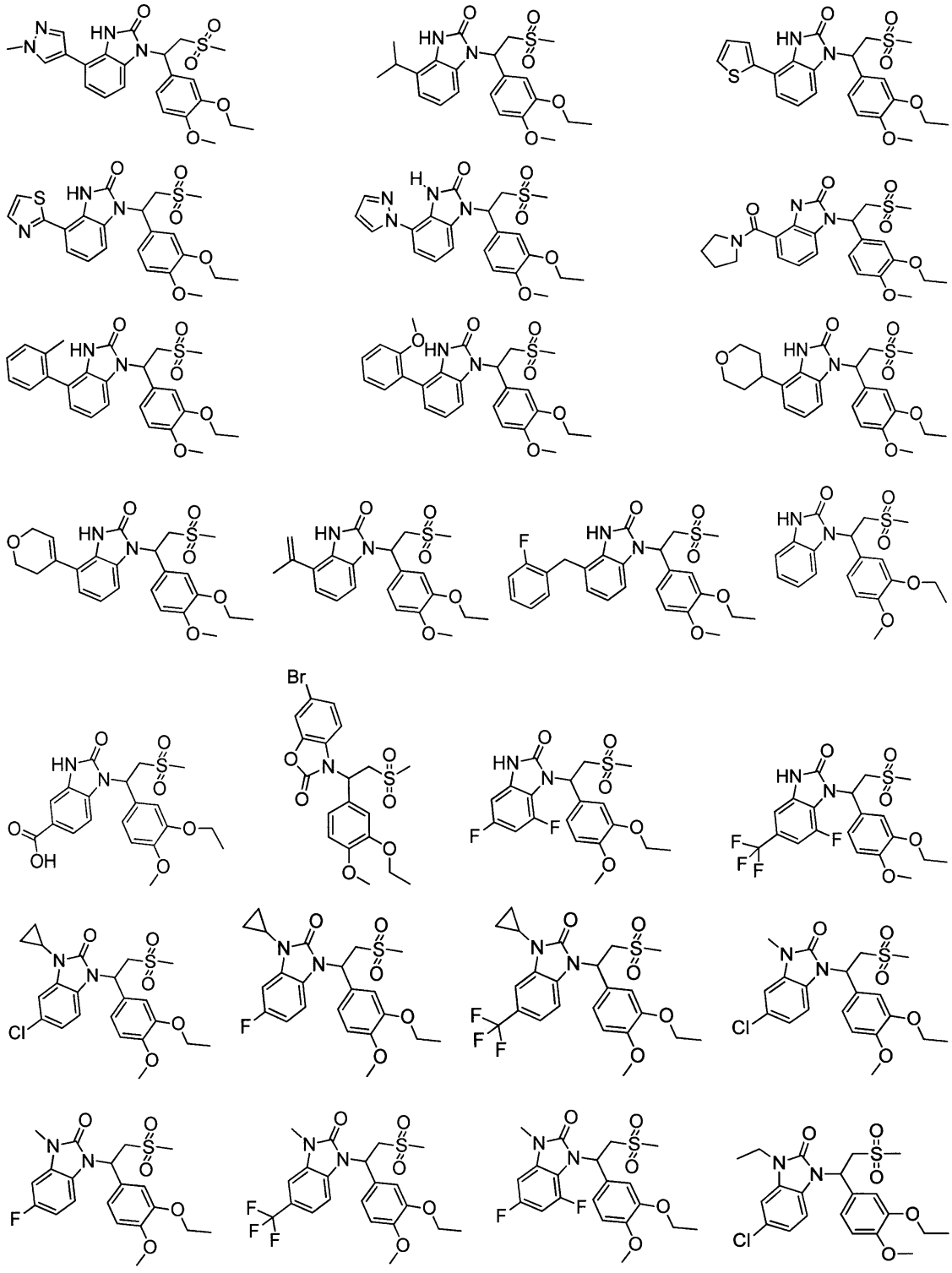

（I-5B）

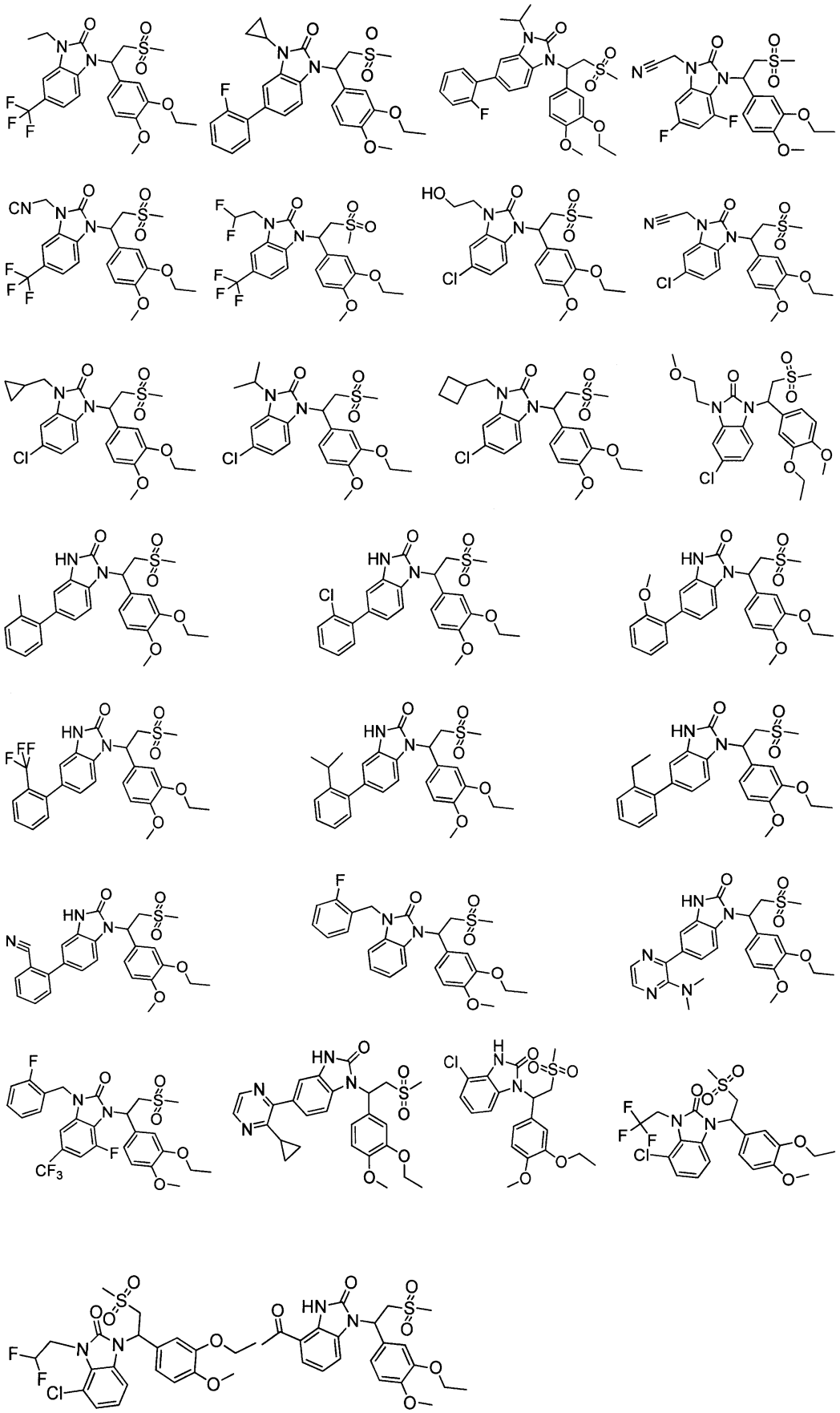
から選択され、
式中、
Ｒ１、Ｒ２は前記定義した通りである。
【００６７】
本発明のさらなる他の形態は、前記変量を任意に組み合わせて得られたものを含む。
本発明は、さらに下式で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、化合物は、
【００６８】

【化２６】







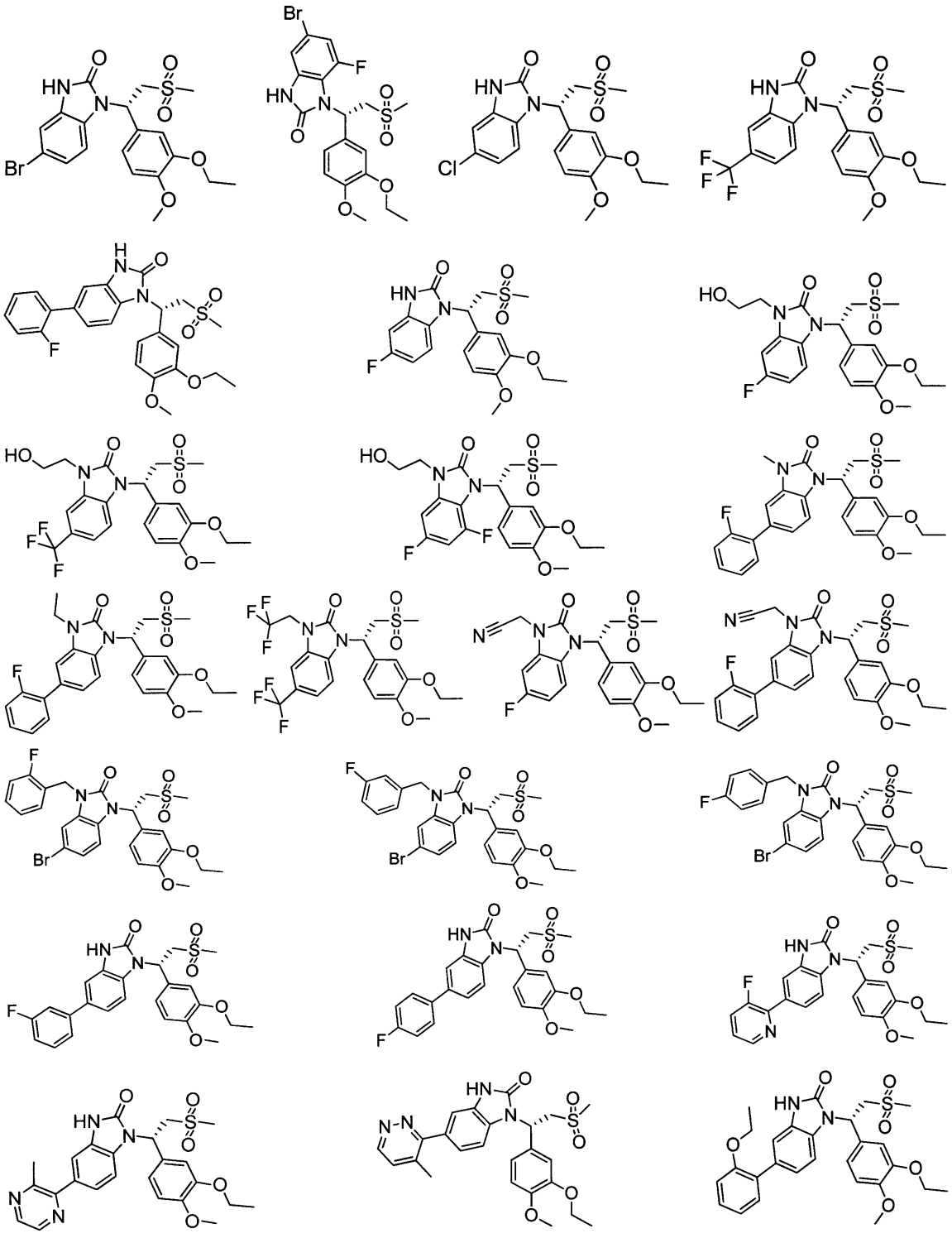


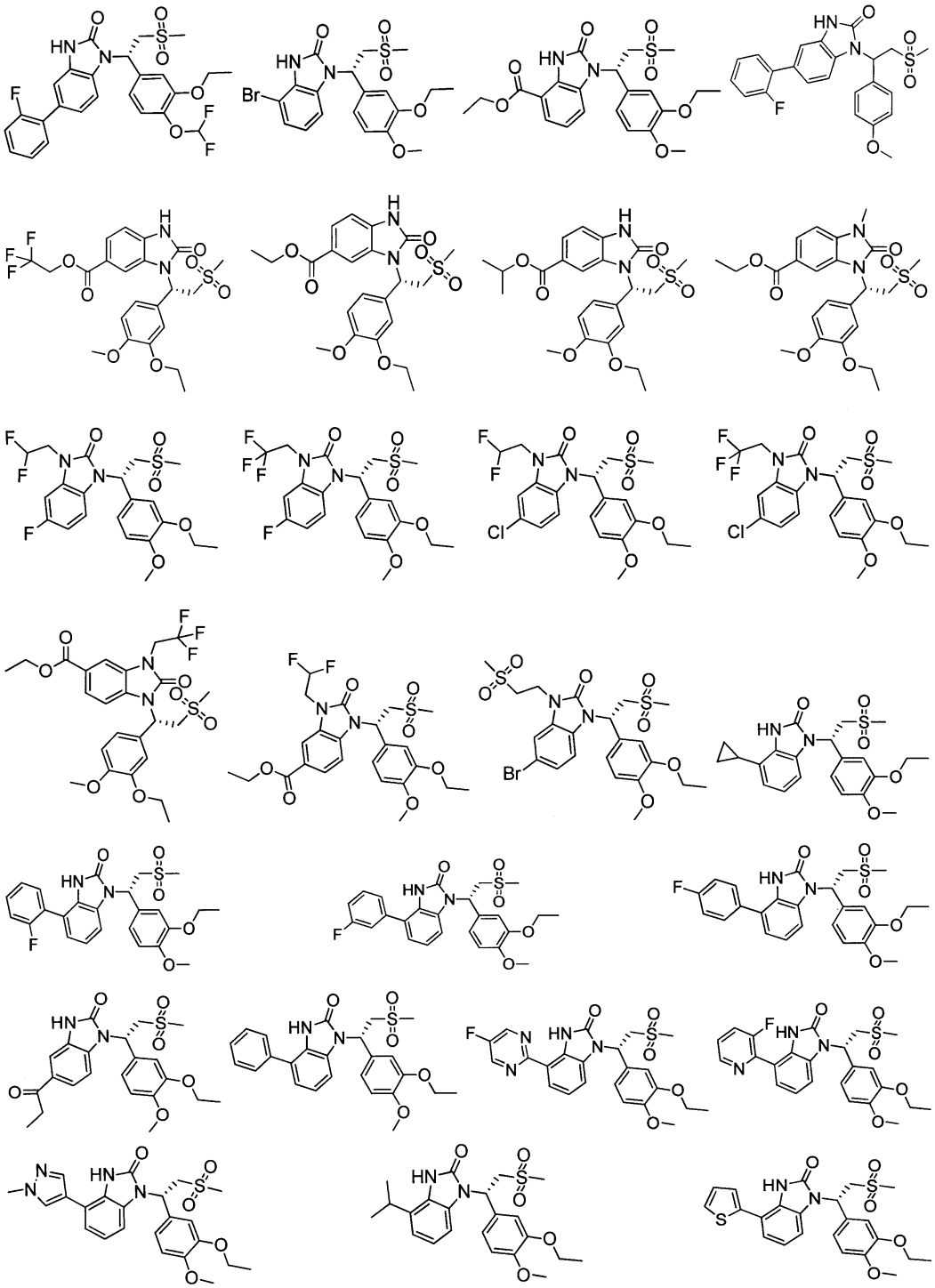
から選択される。

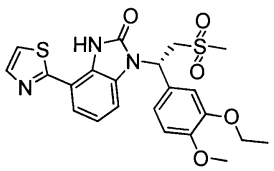
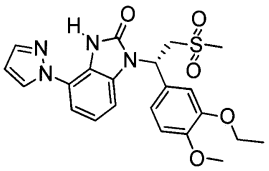
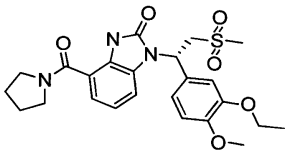
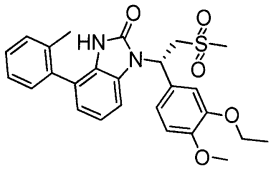
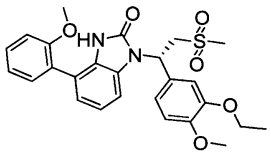
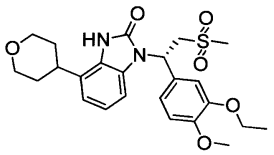
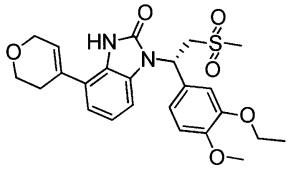
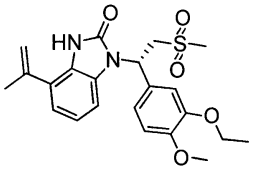
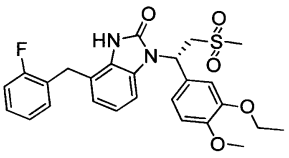
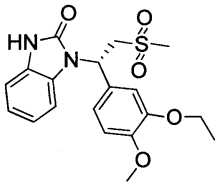
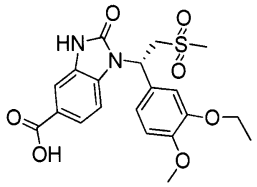
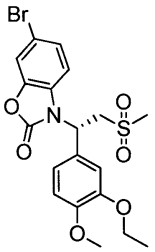
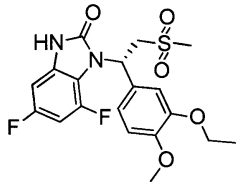
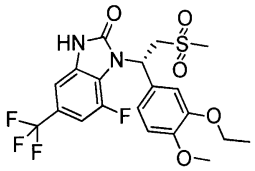
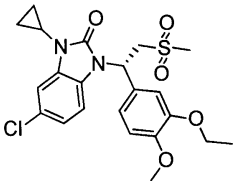
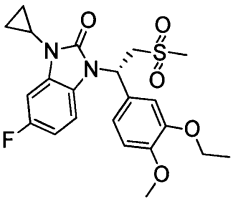
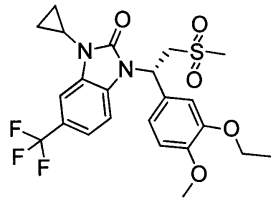
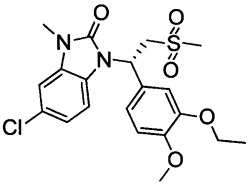
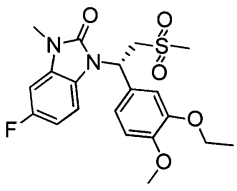
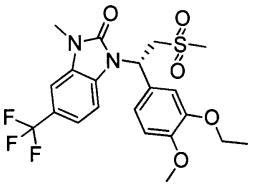
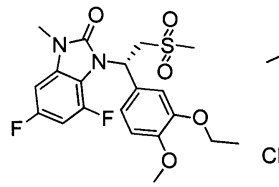
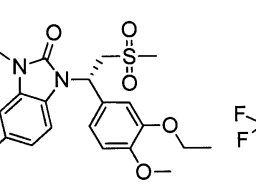
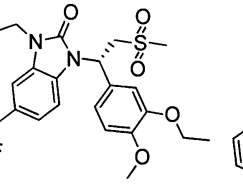
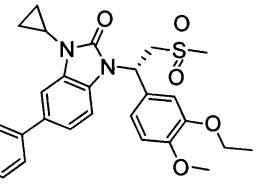
【００６９】

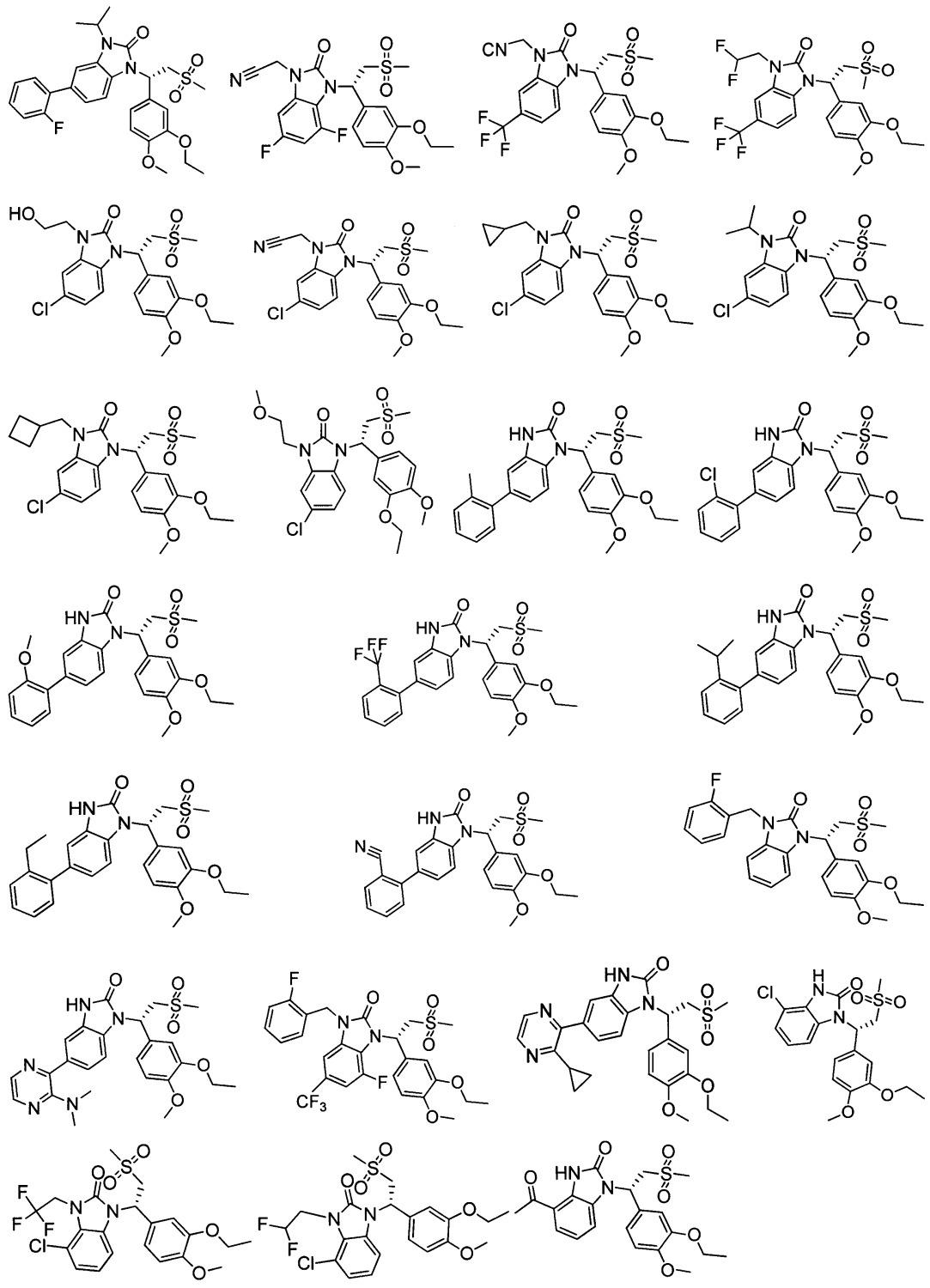
本発明のいくつかの様態において、前記化合物又はその薬学的に許容される塩は、

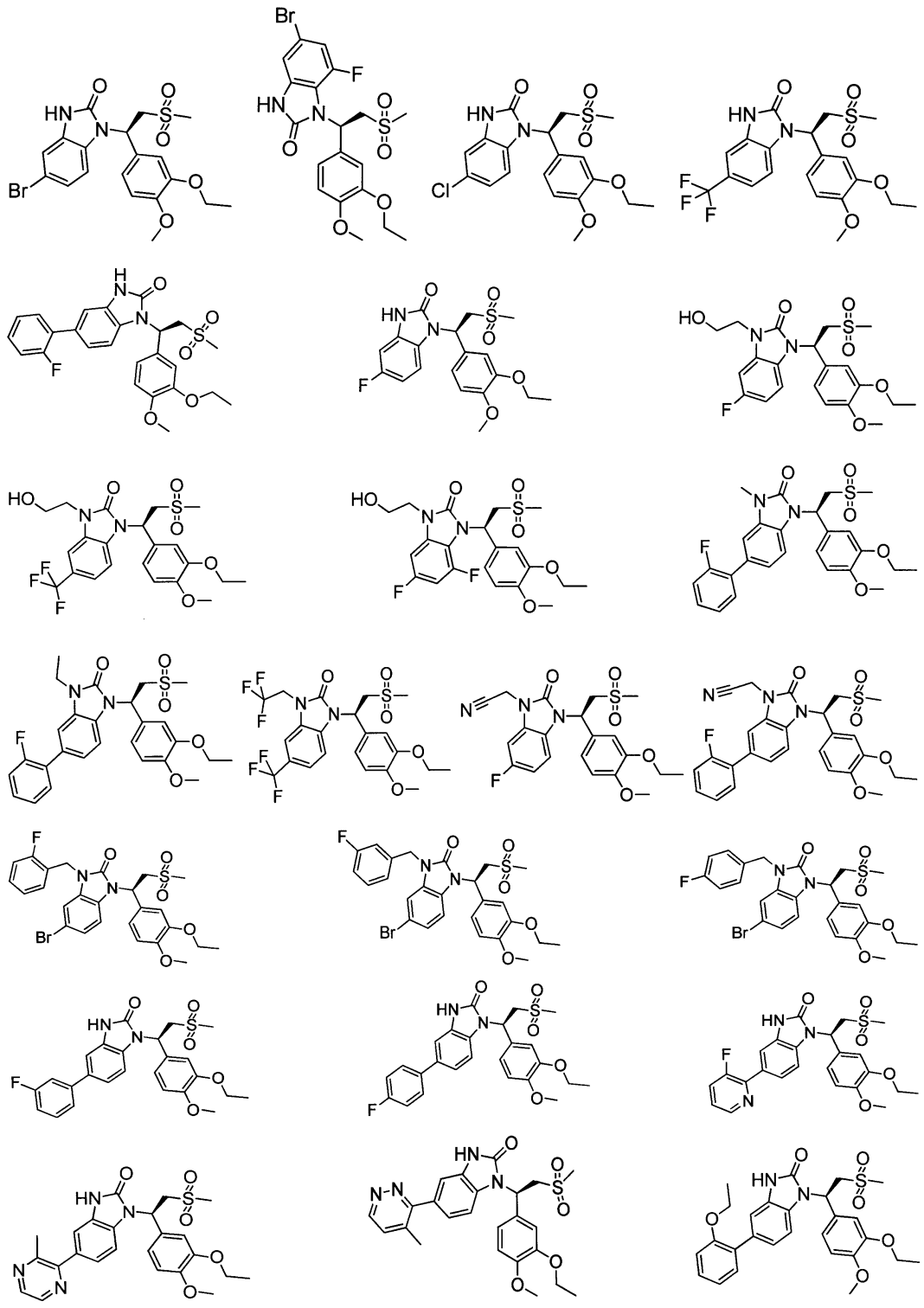
【００７０】
【化２７】

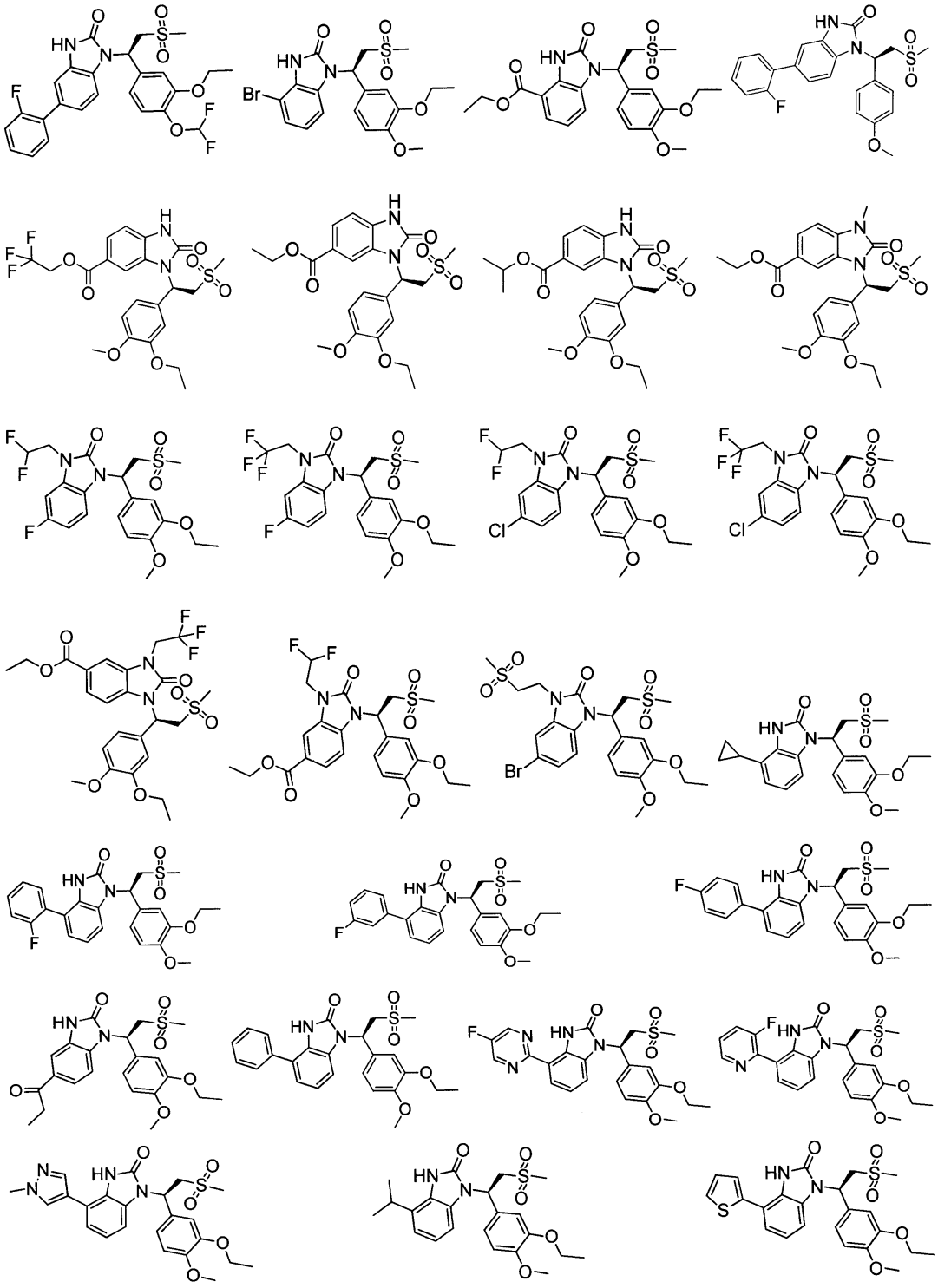


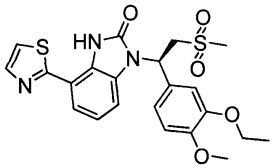
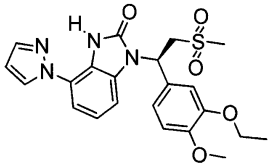
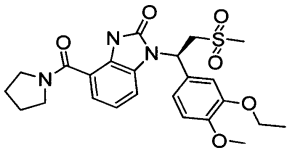
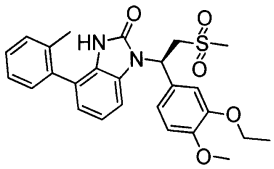
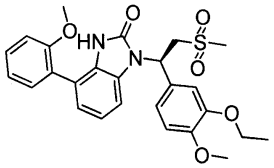
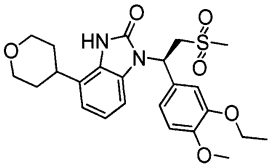
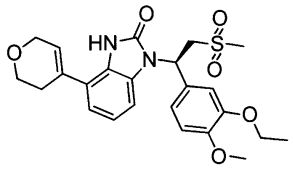
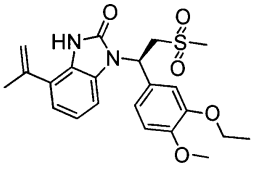
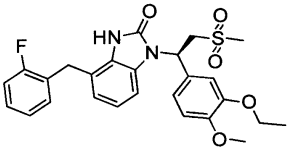
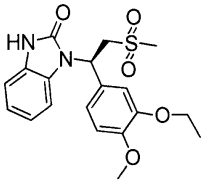
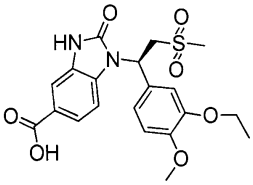
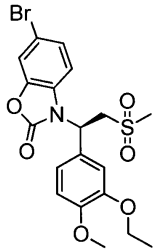
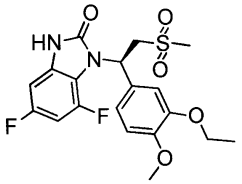
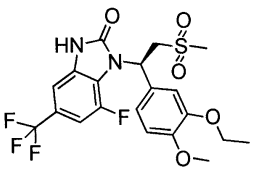
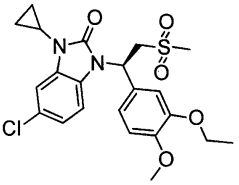
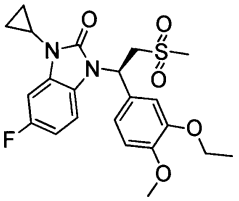
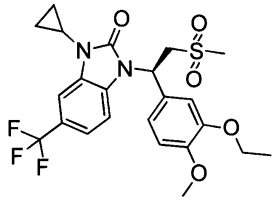
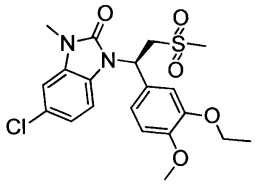
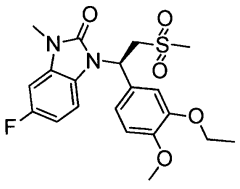
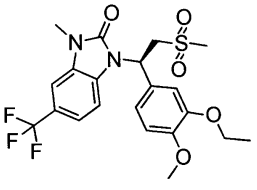
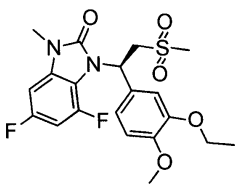
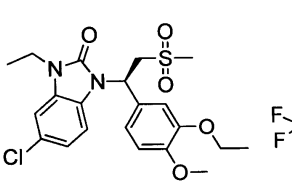
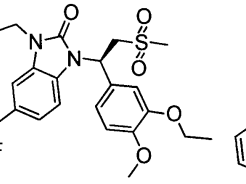
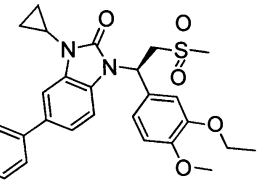


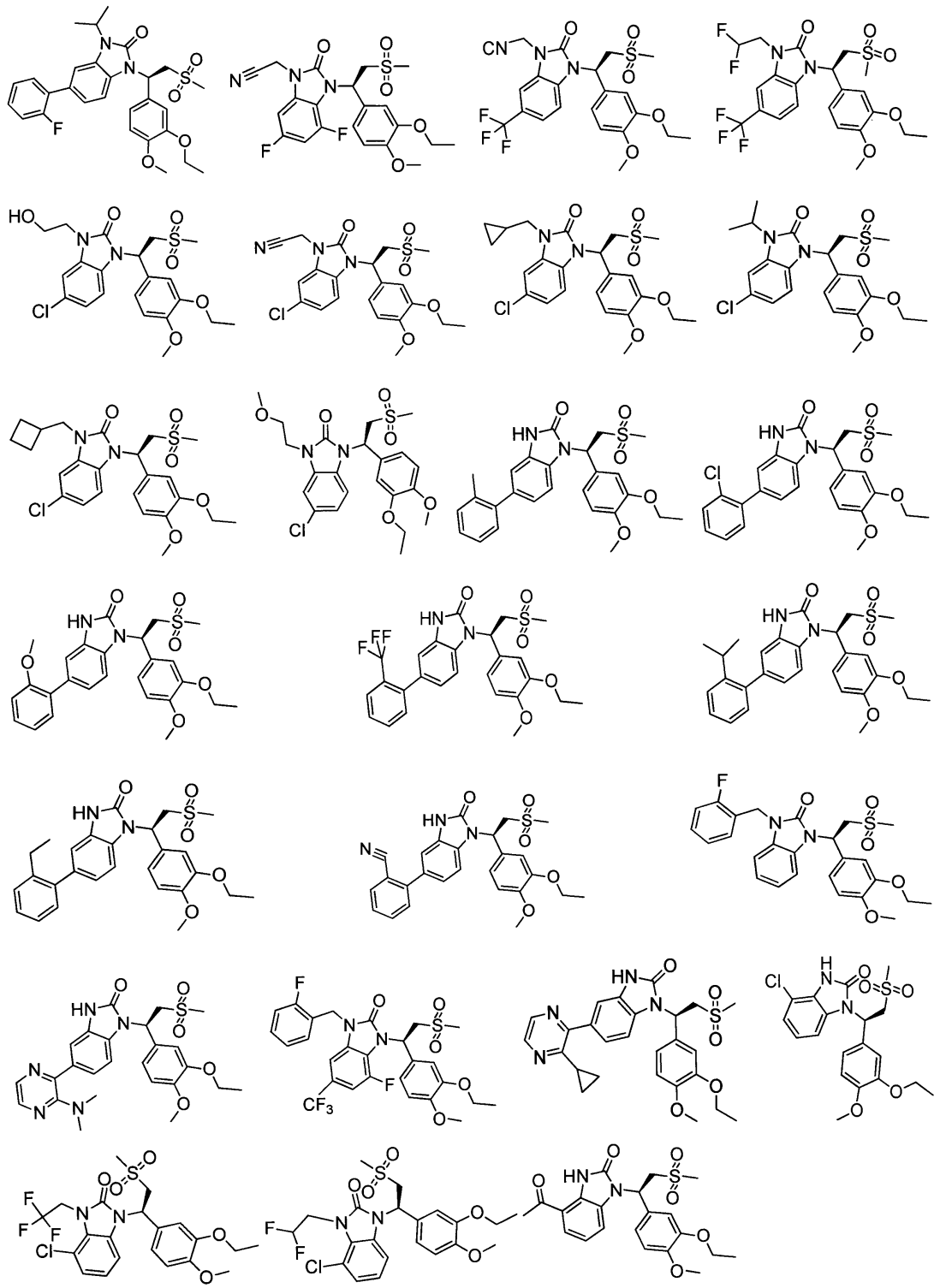






50



から選択される。

【００７１】

本発明は、さらに有効治療量の有効成分としての前記化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

本発明は、さらにＰＤＥ４関連症状の治療医薬の製造における前記化合物又はその薬学的に許容される塩、又は組成物の応用を提供する。

【００７２】

技術効果

アプレミラスト（Apremilast）と比べて、本発明の化合物は、脳における分布が低減し、

嘔吐や脳に関連する副作用を潜在的に軽減できる。hPBMCにおいてTNFαに対する本発明化合物の抑制作用を顕著に向上させ、動物試験における実効使用量を低減するため、ヒトにおける実効使用量を潜在的に低減し、かつ人体の安全係数を向上できる。薬物動態での特性を改善し、１日１回人体への投与を達成することが期待される。

【００７３】

関係定義

特に説明しない限り、本文で使用される下記の用語及びフレーズは、下記の意味を指す。特定の用語およびフレーズは、特に定義されない場合に、不確かまたは不明瞭であると理解すべきではなく、その普通の意味で理解すべきである。また、本文に商品名が現れる場合は、それに対応する商品またはその有効成分を指すものである。ここで用いられる用語「薬学的に許容される」は、化合物、材料、組成物及び／又は剤形に向けられることで、信頼できる医学判断の範囲内で、ヒトと動物の組織と接触して使うのに適用されて、過度の毒性、刺激性、アレルギー反応またはその他の問題または合併症がなくて、合理的な利益／リスク比率が釣り合うものである。

【００７４】

用語「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の塩であって、本発明で発見した特定置換基を有する化合物と、比較的非毒性の酸または塩基とから調製されたものである。本発明の化合物が比較的に酸性の官能基を含む場合は、純粋な溶液または適切な不活性溶媒に、十分な量の塩基をこの化合物の中性形態と接触させる方法によって、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アンモニアまたはマグネシウム塩または類似の塩を含む。本発明の化合物が比較的に塩基性の官能基を含む場合は、純粋な溶液または適切な不活性溶媒に、十分な量の酸をこの化合物の中性形態と接触させる方法によって、酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の実例は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、重炭酸イオン、リン酸、リン酸一水素イオン、リン酸二水素イオン、硫酸、硫酸水素イオン、ヨウ化水素酸、亜燐酸などのような無機酸を含む無機酸塩、及び酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸およびメタンスルホン酸など類似の酸のような有機酸を含む有機酸塩を含み、さらにアミノ酸（例えばアルギニンなど）の塩、およびグルクロン酸などのような有機酸の塩を含む（Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ”，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ ６６：１－１９（１９７７）を参照）。本発明のある特定の化合物は、塩基性および酸性の官能基を含むことで、任意の一つの塩基または酸付加塩に変換することができる。

【００７５】

好ましくは、通常の方式で、塩を塩基または酸と接触させてから、母体化合物を分離し、これにより化合物の中性形態を再生する。化合物の母体形態と、その様々な塩の形態との違いは、いくつかの物理性質、例えば極性溶媒での溶解度が異なることにある。

【００７６】

本文で用いられる「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の誘導体を指し、酸付加塩または／および塩基付加塩を生成するように、上記母体化合物を修飾する。薬学的に許容される塩の実例は、アミンのような塩基の無機酸または有機酸塩、カルボン酸のような酸基のアルカリ金属または有機塩等を含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、通常の非毒性の塩または母体化合物の第四級アンモニウム塩、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成する塩を含む。通常の非毒性の塩は、無機酸および有機酸から誘導される塩を含むが、これらに限定されず、前記無機酸または有機酸は、２－アセトキシ安息香酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸イオン、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトース、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシ、ヒドロキシナフタレン、イセ

チオン酸、乳酸、ラクトース、ドデシルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、硝酸、蓚酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトースアルデヒド、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、スバセチン酸、コハク酸、スルファミン酸、ｐ－アミノベンゼンスルホン酸、硫酸、タンニン、酒石酸およびｐ－トルエンスルホン酸から選択される。

【００７７】

本発明の薬学的に許容される塩は、酸基または塩基を含む母体化合物から、通常の化学方法によって合成することができる。一般的な状況下で、このような塩の製造方法は、下記のようである。水または有機溶媒または両者の混合物の中で遊離酸または遊離塩基の形態のこれらの化合物を化学量論の適当な塩基または酸と反応させて製造する。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロピルアルコールまたはアセトニトリルなどの非水媒質が好ましい。

【００７８】

塩の形態のほかに、本発明が提供する化合物は、プロドラッグ形態も存在する。本文で説明する化合物のプロドラッグは、生理的条件の下で容易に化学的変化が発生して、本発明の化合物に変換される。このほかに、プロドラッグは、体内環境で化学的または生化学的方法によって本発明の化合物に変換される。

【００７９】

本発明の一部化合物は、非溶媒和形態または溶媒和形態で存在することができ、水和物形態が含まれる。一般的には、溶媒和形態は、非溶媒和の形態と同等であり、すべて本発明の本発明の範囲内に含まれる。

【００８０】

本発明の一部化合物は不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有してもよい。ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体および個々の異性体は、すべて本発明の範囲内に含まれる。

【００８１】

別途の説明がない限り、くさび形結合と破線結合（

【００８２】

【化２８】



）で一つの立体中心の絶対配置を表し、

【００８３】

【化２９】



で一つの立体中心の相対配置を表す。本文で記述された化合物がオレフィン二重結合またはその他の幾何の不斉中心を含む場合、別途の説明がない限り、これらはＥ、Ｚ幾何異性体を含む。同様に、すべての互変異性形態は本発明の範囲内に含まれる。

【００８４】

本発明の化合物は、特定の幾何的または立体的異性体形態が存在することができる。本発明は、仮想されるシス型およびトランス型異性体、（－）－と（＋）－ペア鏡像体、（Ｒ）－と（Ｓ）－鏡像体、ジアステレオマー、（Ｄ）－異性体、（Ｌ）－異性体、それらのラセミ混合物および他の混合物、例えば、エナンチオマーまたはジアステレオマーが豊富となった混合物の全てを含み、このような混合物は、全て本発明の範囲内に含まれる。
アルキルなど置換基には、別途の不斉炭素原子が存在することができる。このような異性体およびこれらの混合物は全て本発明の範囲内に含まれる。

【００８５】

キラル合成またはキラル試薬またはその他の通常技術により光学活性の（Ｒ）－と（Ｓ）－異性体およびＤとＬ異性体を製造することができる。本発明のある化合物の１種の鏡像体を得ようとすれば、不斉合成またはキラル補助制の誘導作用により製造することができ、ここで得られたジアステレオマー混合物を分離し、補助基団が分割して所要の純粋なエナンチオマーを提供する。或いは、分子の中に塩基性官能基（例えば、アミノ基）または酸性官能基（例えば、カルボキシル）を含む場合、適当な光学活性の酸または塩基とジアステレオマーの塩を形成した後、当分野に公知された常法でジアステレオマーを分離した後、回収して純粋な鏡像体を得る。また、エナンチオマーとジアステレオマーの分離は、通常に、クロマトグラフィー法により完成されており、前記クロマトグラフィー法は、キラル固定相を用いて、任意に化学誘導法と結合する（例えば、アミンによりカルバメートを生成する）。

【００８６】

本発明の化合物は、当該化合物を構成する一つまたは複数の原子に非天然割合の原子同位体を含むことができる。例えば、トリチウム（３Ｈ）、ヨード－１２５（１２５Ｉ）またはＣ－１４（１４Ｃ）のような放射性同位体を使って化合物を表記することができる。本発明の化合物のすべての同位体で構成された変換は、放射性があるかどうかを問わず、すべて本発明の範囲内に含まれる。

【００８７】

用語「薬学的に許容される担体」とは、本発明の活性物質の有効量を送達することができ、活性物質の生物学的活性を妨害せず、宿主または患者に対して毒性の副作用がない任意の製剤または担体媒体を指す。代表的な担体は、水、油およびミネラル、クリーム基剤、ローション基剤、軟膏基剤等を含む。これらの基剤は懸濁剤、増粘剤、浸透促進剤等を含む。これらの製剤は、化粧品分野または局所薬物分野の当業者にとって周知のものである。

【００８８】

用語「賦形剤」とは、通常に、有効の医薬組成物を調製するために必要な担体、希釈剤および／または媒体を指す。

医薬または薬理学活性剤について、用語「有効量」または「治療有効量」とは、非毒性であって所望の効果を達成するのに医薬または薬剤の十分な用量を指す。本発明における経口剤型について、組成物における活性物質の「有効量」とは、前記組成物における他の活性物質と併用する時に所望の効果を達成するのに必要な用量を指す。有効量の確認は、人によって変わり、受容体の年齢および一般状態によって決まり、また具体的な活性物質によって決まる。個別のケースでは、適切な有効量は、当業者が通常の試験に基づいて確認することができる。

【００８９】

用語「活性成分」、「治療剤」、「活性物質」または「活性剤」はケミカルエンティティ（ｃｈｅｍｉｃａｌ　ｅｎｔｉｔｙ）を指し、当該ケミカルエンティティは標的障害、疾患または病症を効果的に治療することができる。

【００９０】

「任意」または「任意に」は、後述の事件や状況が発生する可能性があるが、必ず発生することではなく、当該記述は、その記述の事件や状況が発生する場合、およびその記述の事件や状況が発生しない場合を含む。

【００９１】

用語「置換された」とは、特定の原子上の任意の１つまたは複数の水素原子が置換基により置換されたことを指し、前記水素原子は、重水素および水素の変体を含み、特定の原子の原子価状態が正常であり、置換された後の化合物が安定であればよい。置換基がケトン基（即ち、＝Ｏ）である場合、２つの水素原子が置換されたことを意味する。ケトン置換は、アリールで発生しない。用語「任意に置換された」とは、置換されてもよく、置換されなくてもよいことを意味する。別途の説明がない限り、置換基の種類及び数は、化学的に実現可能であれば任意であってよい。

【００９２】

任意の変量（例えば、Ｒ）は、化合物の組成又は構造で１回以上現れる場合、いずれの状況においても独立に定義される。従って、例えば、１つの基が０－２個のＲに置換された場合、上記基は、任意に多くとも２個のＲに置換されてよく、かついずれの状況においてもＲは独立に選択される。さらに、置換基および／またはその変体の組み合せは、その組み合せで安定した化合物が生成される場合のみ、許容される。

【００９３】

一つの連結基の数が０である場合、例えば、－（ＣＲＲ）$_0$－は、前記連結基が単一結合であることを表す。

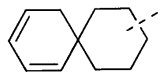
そのうちの一つの変量が単一結合から選択される場合、これが連結した二つの基は、お互いに直接連結されていることを表し、例えば、Ａ－Ｌ－Ｚの中でＬは、単一結合を表す場合、当該構造が実にＡ－Ｚであることを表す。

【００９４】

一つの置換基が空いている場合、当該置換基が存在しないことを表し、例えば、Ａ－Ｘの中でＸが空いている場合、当該構造が実にＡであることを表す。１つの置換基の結合が交差して１つの環における２つの原子に接続することができる場合、この置換基は、この環における任意の原子と結合することができる。挙げられた置換基においてどの原子を通して化合物（化学構造式に含まれるが具体的に言及していない化合物）に接続するかを明記していない場合、この置換基は、任意の原子を通して結合することができる。置換基および／またはその変体の組み合せは、その組み合せで安定した化合物が生成される場合のみ、許容される。例えば、構造単位

【００９５】

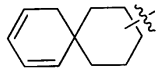
【化３０】



または

【００９６】

【化３１】



は、シクロヘキシルまたはシクロヘキサジエンにおいて任意の１つの位置で置換されることを示す。

【００９７】

別途の説明がない限り、用語「ヘテロ」は、ヘテロ原子またはヘテロ原子団（すなわち、ヘテロ原子を含む原子団）を表し、炭素（Ｃ）と水素（Ｈ）を除いた原子及びこのようなヘテロ原子を含む原子団を含み、例えば、酸素（Ｏ）、窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）、ケイ素（Ｓｉ）、ゲルマニウム（Ｇｅ）、アルミニウム（Ａｌ）、ホウ素（Ｂ）、－Ｏ－、－Ｓ－、＝Ｏ、＝Ｓ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｓ（＝Ｏ）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、及び任意に置換された－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｈ）－または－Ｓ（＝Ｏ）Ｎ（Ｈ）－を含む。

【００９８】

別途の説明がない限り、「環」は、置換されたまたは置換されていないシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリールを表す。前記環は、単環、環集合、スピロ環、縮合環または架橋環を含む。環における原子の数は通常に環の員数に定義され、例えば「５～７員環」は、５～７個の原子が囲んで配列されることを意味する。別途の説明がない限り、前記環は、任意に１～３個のヘテロ原子を含む。したがって、「５～７員環」は、例えば、フェニル、ピリジン及びピペリジニルを含み、一方、用語「５～７員ヘテロシクロアルキル環」は、ピリジニルおよびピペリジニルを含むが、フェニ

ルを含まない。用語「環」は、少なくとも一つの環を含む環系をさらに含み、ここで、各々の「環」は独立的に前記定義に合致する。

【００９９】

別途の説明がない限り、用語「ヘテロ環」または「ヘテロ環基」は、ヘテロ原子またはヘテロ原子団を含む安定した単環、二重環または三重環を指し、これらは飽和、部分的不飽和、または不飽和（芳香族の）のものであってもよく、これらは炭素原子と、独立的にＮ、ＯおよびＳから選択される１、２、３または４個の環ヘテロ原子とを含み、ここで前記任意のヘテロ環が一つのベンゼン環に縮合して二重環を形成することができる。窒素と硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されることができる（すなわち、ＮＯとＳ（Ｏ）ｐ、ｐは１または２である）。窒素原子は、置換または未置換のものであることができる（すなわち、ＮまたはＮＲであり、ただしＲは、Ｈ、または本文で定義された別の置換基である）。前記ヘテロ環は、任意のヘテロ原子または炭素原子のペンダント基に附着することで安定した構造を形成することができる。生成された化合物が安定したものであれば、本文で記載のヘテロ環は、炭素位置または窒素位置での置換を発生することができる。ヘテロ環の窒素原子は任意に第四級化される。好ましい方案として、ヘテロ環におけるＳおよびＯ原子の合計数が１を超えた場合、このようなヘテロ原子はお互いに隣接しない。別の好ましい方案として、ヘテロ環におけるＳおよびＯ原子の合計数は１を超えない。本文で使用されたように、用語「芳香族ヘテロ環基」または「ヘテロアリール」は、安定した５、６、７員の単環または二重環、または７、８、９または１０員の二重環ヘテロ環基の芳香環を指し、これは、炭素原子と、独立的にＮ、ＯとＳから選択される１、２、３または４個の環ヘテロ原子を含む。窒素原子は、置換または未置換のものであることができる（すなわち、ＮまたはＮＲであり、ただしＲは、Ｈ、または本文で定義された別の置換基である）。窒素と硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されることができる（すなわち、ＮＯとＳ（Ｏ）ｐ、ｐは１または２である）。注目すべき点は、芳香ヘテロ環におけるＳおよびＯ原子の合計数は１を超えない。架橋環も、ヘテロ環の定義に含まれる。一つまたは複数の原子（すなわち、Ｃ、Ｏ、ＮまたはＳ）が二つの隣接しない炭素原子または窒素原子を連結する場合、架橋環が形成される。好ましい架橋環は、一つの炭素原子、二つの炭素原子、一つの窒素原子、二つの窒素原子及び一つの炭素－窒素基を含むが、これらに限定されない。注目すべき点は、一つのブリッジが、常に単環を三重環に変換させる。架橋環において、環上の置換基は、ブリッジで出現することができる。

【０１００】

ヘテロ環式化合物の実例は、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾルリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリジニル、カルバゾリル、４ａＨ－カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカルヒドロキノリル、２Ｈ，６Ｈ－１，５，２－ジチアジニル、ジヒドロフロ［２，３－ｂ］テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、１Ｈ－インダゾリル、インドールアルケニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、３Ｈ－インドリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソインドリニル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリル、オキサジアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、インドキシル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、ベンゾキサンチル、フェノキサジニル、プタルラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、４－ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、２Ｈ－ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、４Ｈ－キノリジニル、キノ

キサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラゾリル、６Ｈ－１，２，５－チアジアジニル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チエニル、チエノオキサゾリル、チエノチアゾリル、チエノイミダゾリル、チエニル、トリアジニル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，５－トリアゾリル、１，３，４－トリアゾリル、およびキサンテニルを含むが、これらに限定されない。さらに、縮合環式およびスピロ環式の化合物を含む。

【０１０１】

別途の説明がない限り、用語「炭化水素基」またはその下位概念（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、フェニルなど）は、その自体または別の一つの置換基の一部として、直鎖状、分岐鎖状または環状の炭化水素原子団またはその組み合わせを表し、完全飽和（例えば、アルキル）、一価または多価不飽和（例えば、アルケニル、アルキニル、フェニル）のものであることができ、単置換、二重置換または多置換されたものであることができ、１価（例えばメチル）、２価（例えばメチレン基）または多価（例えばメテニル）のものであることができ、２価または多価原子団を含むことができ、指定された数の炭素原子（例えばＣ１－Ｃ１２は１個ないし１２個の炭素を表し、Ｃ１－１２はＣ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、Ｃ１０、Ｃ１１およびＣ１２から選択され；Ｃ３－１２はＣ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、Ｃ１０、Ｃ１１およびＣ１２から選択される。）を有する。「炭化水素基」は、脂肪族炭化水素基及び芳香族炭化水素基を含むが、これらに限定されず、前記脂肪族炭化水素基は鎖状及び環状のものを含み、具体的に、アルキル、アルケニル、アルキニルを含むが、これらに限定されず、前記芳香族炭化水素基は、ベンゼン、ナフタレンのような６～１２員の芳香族炭化水素基を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施例において、用語「炭化水素基」は、直鎖状または分岐鎖状の原子団またはそれらの組み合わせを表し、完全飽和、一価または多価不飽和のものであることができ、二価および多価の原子団を含むことができる。飽和炭化水素原子団の実例は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、シクロヘキシル、（シクロヘキシル）メチル、シクロプロピルメチル及びｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチルなど原子団の同族体または異性体を含むが、これらに限定されない。不飽和アルキルは、一つまたは複数の二重結合または三重結合を有し、その実例は、ビニル、２－プロペニル、ブテニル、クロチル、２－イソペンテニル、２－（ブタジエニル）、２、４－ペンタジエニル、３－（１，４－ペンタジエニル）、エチニル、１－プロピニル、３－プロピニル、３－ブテニル及びもっと高級の同族体及び異性体を含むが、これらに限定されない。

【０１０２】

別途の説明がない限り、用語「ヘテロ炭化水素基」またはその下位概念（例えば、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリールなど）は、その自体または別の一つの用語と合わせて、安定した直鎖状、分岐鎖状または環状の炭化水素原子団またはその組み合わせを表し、一定の数の炭素原子及び少なくとも一つのヘテロ原子によって形成される。いくつかの実施例において、用語「ヘテロアルキル」は、その自体または別の一つの用語と合わせて、安定した直鎖状、分岐鎖状の炭化水素原子団またはその組成物を表し、一定の数の炭素原子及び少なくとも一つのヘテロ原子によって形成される。一つの典型的な実施例において、ヘテロ原子はＢ、Ｏ、Ｎ及びＳから選択され、ここで窒素原子と硫黄原子は任意に酸化され、窒素ヘテロ原子は任意に第四級化される。ヘテロ原子またはヘテロ原子団は、ヘテロ炭化水素基の任意の内部位置（前記炭化水素基が分子の残り部分に附着した位置を含む）に位置することができる。用語「アルコキシ」、「アルキルアミノ」および「アルキルチオ」（またはチオアルコキシ）は、慣用表現に属し、それぞれ一つの酸素原子、アミノまたは硫黄原子を介して分子の残り部分に連結されるアルキルを指す。実例は、－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＨ－ＣＨ

３、－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｎ（ＣＨ３）－ＣＨ３、－ＣＨ２－Ｓ－ＣＨ２－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２、－Ｓ（Ｏ）－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｓ（Ｏ）２－ＣＨ３、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｏ－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ＝Ｎ－ＯＣＨ３および-ＣＨ＝ＣＨ－Ｎ（ＣＨ３）－ＣＨ３を含むが、これらに限定されない。多くとも二つのヘテロ原子が連続することができる。例えば、－ＣＨ２－ＮＨ－ＯＣＨ３が挙げられる。

【０１０３】

別途の説明がない限り、用語「シクロ炭化水素基」、「ヘテロシクロ炭化水素基」またはその下位概念（例えば、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロアルキニルなど）は、その自体または別の用語と合わせて、それぞれ環化になった「炭化水素基」、「ヘテロ炭化水素基」を表す。また、ヘテロ炭化水素基またはヘテロシクロ炭化水素基（例えばヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル）の場合、ヘテロ原子は、当該ヘテロ環が分子の残り部分に附着した位置を占めることができる。シクロ炭化水素基の実例は、シクロペンチル、シクロヘキシル、１－シクロヘキセニル、３－シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどを含むが、これらに限定されない。ヘテロシクロ基の非限定的な実例は、１－（１，２，５、６－テトラヒドロピリジル）、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－モルホリニル、３－モルホリニル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフランインドール－３－イル、テトラヒドロチオフェン－２－イル、テトラヒドロチオフェン－３－イル、１－ピペラジニル及び２－ピペラジニルを含む。

【０１０４】

別途の説明がない限り、用語「アルキル」は、直鎖状または分岐鎖状の飽和炭化水素基を表し、単置換（例えば、－ＣＨ２Ｆ）または多置換されたものであることができ、一価（例えば、メチル基）、二価（例えば、メチレン基）または多価（例えば、メチリデン基）のものであることができる。アルキルの例としては、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、プロピル（例えば、ｎ－プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル）、ペンチル（例えば、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）などを含む。

【０１０５】

別途の説明がない限り、「アルケニル」は、鎖の任意のサイトで１個または複数個の炭素－炭素二重結合を有するアルキルを表し、単置換または多置換されたものであることができ、一価、二価または多価のものであることができる。アルケニルの例としては、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニルなどを含む。

【０１０６】

別途の説明がない限り、「アルキニル」は、鎖の任意のサイトで１個または複数個の炭素－炭素三重結合を有するアルキルを表し、単置換または多置換されたものであることができ、一価、二価または多価のものであることができる。アルキニルの例としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルなどを含む。

【０１０７】

別途の説明がない限り、シクロアルキルは、如何なる安定する環状または多環状の炭化水素基を含み、すべての炭素原子が飽和であり、単置換または多置換されたものであることができ、一価、二価または多価のものであることができる。これらのシクロアルキルの実例としては、シクロプロピル、ノルボルネニル、［２．２．２］ビシクロオクタン、［４．４．０］ビシクロデカンなどを含む。

【０１０８】

別途の説明がない限り、シクロアルケニルは、如何なる安定する環状または多環状の炭化水素基を含み、当該炭化水素基の任意のサイトで１個または複数個の不飽和の炭素－炭素二重結合を含み、単置換または多置換されたものであることができ、一価、二価または多価のものであることができる。これらのシクロアルケニルの実例としては、シクロペンテニル、シクロヘキシニルなどを含むが、これらに限定されない。

【０１０９】
別途の説明がない限り、シクロアルキニルは、如何なる安定する環状または多環状の炭化水素基を含み、当該炭化水素基は、環の任意のサイトで１個または複数個の不飽和の炭素－炭素三重結合を含み、単置換または多置換されたものであることができ、一価、二価または多価のものであることができる。
【０１１０】
別途の説明がない限り、用語「ハロゲン化」又は「ハロゲン」は、そのもの又は他の置換基の一部として、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を表す。また、用語「ハロゲン化アルキル」は、単置換ハロゲン化アルキル又は多置換ハロゲン化アルキルを含む。例えば、用語「ハロゲン化（Ｃ１－Ｃ４）アルキル」は、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、４－クロロブチル及び３－ブロモプロピルなどを含むが、これらに限定されない。別途の説明がない限り、ハロゲン化アルキルの実例としては、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル及びペンタクロロエチルを含むが、これらに限定されない。
【０１１１】
「アルコキシ」は、酸素架橋を介して結合され、特定数の炭素原子を有する上記アルキルを表す。別途の説明がない限り、Ｃ１－６アルコキシは、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５及びＣ６のアルコキシを含む。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｎ－ペンチルオキシ及びＳ－ペンチルオキシを含むが、これらに限定されない。用語「アリール」は、多価不飽和の芳香族炭化水素置換基を表し、単置換または多置換されたものであることができ、一価、二価または多価のものであることができ、これが単環式または多環式（例えば１個ないし３個の環があり、ただし、少なくとも一つの環が芳香族環である）のものであることができ、これらは縮合されており、或いは共有結合で連結されている。用語「ヘテロアリール」は、１～４個のヘテロ原子を含有するアリール（または環）を指す。一つの例示的な実例において、ヘテロ原子はＢ、Ｎ、Ｏ及びＳから選択され、ここで窒素原子と硫黄原子は任意に酸化され、窒素原子は任意に第四級化される。ヘテロアリールはヘテロ原子を介して分子の残り部分に連結される。アリール若しくはヘテロアリールの非限定的な実施例は、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、４－ビフェニル、１－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル、３－ピラゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル、ピラジニル、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、２－フェニル－４－オキサゾリル、５－オキサゾリル、３－イソオキサゾリル、４－イソオキサゾリル、５－イソオキサゾリル、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル、２－フリル、３－フリル、２－チエニル、３－チエニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ベンゾチアゾリル、プリニル、２－ベンズイミダゾリル、５－インドリル、１－イソキノリル、５－イソキノリル、２－キノキサリニル、５－キノキサリニル、３－キノリルおよび６－キノリルを含む。前記任意の一つのアリールとヘテロアリール環系の置換基は、本文で後述する許容される置換基から選択される。
【０１１２】
別途の説明がない限り、アリールは、他の用語と合わせて使用される場合（例えばアリールオキシ、アリールチオ、アラルキル）、前記のように定義されたアリールおよびヘテロアリール環を含む。よって、用語「アラルキル」は、アリールがアルキルに附着した原子団（例えば、ベンジル、フェニルエチル、ピリジンメチルなど）を含み、例えば、フェノキシメチル、２－ピリジンオキシメチル、３－（１－ナフタレンオキシ）プロピルなどのような、炭素原子（例えばメチレン基）が既に酸素原子のような原子に置換されたアルキルを含むことを意味する。
【０１１３】
用語「離脱基」は、別の一種の官能基または原子によって置換反応（例えば求核置換反応）を通じて置換されることができる官能基または原子を指す。例えば、代表的な離脱基は、トリフルオロメタンスルホネート；塩素、臭素、ヨウ素；メタンスルホネート、トシレ

ート、ｐ－ブロモベンゼンスルホネート、ｐ－トルエンスルホネートなどのようなスルホネート基；アセトキシ、トリフルオロアセトキシなどのようなアシルオキシを含む。

【０１１４】

用語「保護基」は、「アミノ保護基」、「ヒドロキシ保護基」または「チオール保護基」を含むが、これらに限定されない。用語「アミノ保護基」は、アミノ基の窒素部位における副反応を阻止させるのに適切な保護基を指す。代表的なアミノ保護基は、ホルミル基；アルカノイル基（例えば、アセチル、トリクロロアセチルまたはトリフルオロアセチル）のようなアシル；ｔｅｒｔ－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）、９－フルオレニルメトキシカルボニル（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ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＳ）などのようなシリルを含むが、これらに限定されない。用語「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシの副反応を阻止させるのに適切な保護基を指す。代表的なヒドロキシ保護基は、メチル、エチル及びｔｅｒｔ－ブチルのようなアルキル；アルカノイル基（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（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ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＳ）などのようなシリルを含むが、これらに限定されない。

【０１１５】

本発明の化合物は、当業者が熟知するさまざまな合成方法で製造することができ、下記のような具体的な実施形態、これとその他の化学合成方法との組み合わせによる実施形態、及び当業者が熟知する同等形態を含み、好ましい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。

【０１１６】

本発明で使用された溶媒は、市販によって入手できる。本発明は、下記の略号を使用する。ａｑは水を表し；ＨＡＴＵはＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを表し；ＥＤＣはＮ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩を表し；ｍ－ＣＰＢＡは３－クロロペルオキシ安息香酸を表し；ｅｑは当量、等量を表し；ＣＤＩはカルボニルジイミダゾールを表し；ＤＣＭはジクロロメタンを表し；ＰＥは石油エーテルを表し；ＤＩＡＤはアゾジカルボン酸ジイソプロピルを表し；ＤＭＦはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを表し；ＤＭＳＯはジメチルスルホキシドを表し；ＥｔＯＡｃは酢酸エチルを表し；ＥｔＯＨはエタノールを表し；ＭｅＯＨはメタノールを表し；ＣＢｚはベンジルオキシカルボニルを表し、アミンの保護基の一種であり；ＢＯＣはｔｅｒｔ－ブチルカルボニルを表し、アミンの保護基の一種であり；ＨＯＡｃは酢酸を表し；$NaCNBH_3$はシアノ水素化ホウ素ナトリウムを表し；ｒ．ｔ．は室温を表し；Ｏ／Ｎは一晩中を表し；ＴＨＦはテトラヒドロフランを表し；Boc_2Oはジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートを表し；ＴＦＡはトリフルオロ酢酸を表し；ＤＩＰＥＡはジイソプロピルエチルアミンを表し；$SOCl_2$は塩化チオニルを表し；CS_2は二硫化炭素を表し；ＴｓＯＨはｐ－トルエンスルホン酸を表し；ＮＦＳＩはＮ－フルオロ－Ｎ－（フェニルスルホニル）ベンゼンスルホンイミドを表し；ＮＣＳは１－クロロピロリジン－２，５－ジオンを表し；$n-Bu_4NF$はフッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムを表し；ｉＰｒＯＨは２－プロパノールを表し；ｍｐは融点を表し；ＬＤＡはリチウムジイソプロピルアミドを表す。

【０１１７】

化合物は、手作りまたはＣｈｅｍＤｒａｗ（登録商標）ソフトウェアにより命名され、市販される化合物は、販売業者のカタログ名を使用する。

【発明を実施するための形態】

【０１１８】

以下は、実施例に基づいて本発明を詳しく説明するが、本発明に対して何らかの不利な制

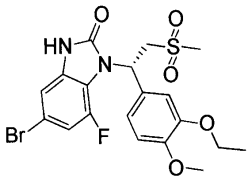
限を意味することがない。本文は本発明を詳しく説明して、その具体的な実施形態をも公開したが、当業者にとって、本発明の精神および範囲を逸脱しない限り、本発明の具体的な実施形態に対して各種の変更および改良を行ってもよいのは、勿論である。

【０１１９】

実施例1：WX001

【０１２０】

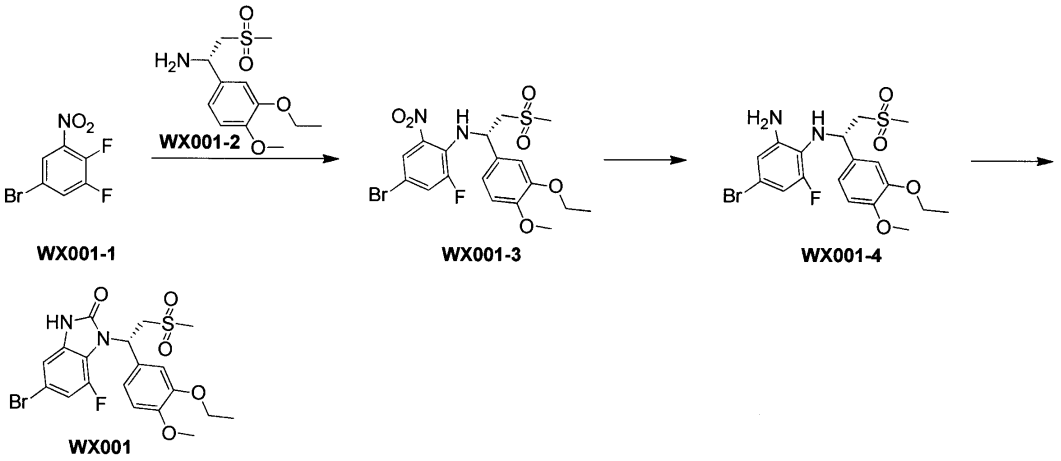
【化３２】



合成スキーム：

【０１２１】

【化３３】



工程1：化合物WX001-3の合成

室温で、化合物WX001-2 (285.00 mg, 1.04 mmol)及び化合物WX001-1 (250.00 mg, 1.05 mmol)をアセトニトリル（15 mL）に溶解させ、その後炭酸カリウム (199.80 mg, 1.45 mmol)を添加し、反応混合物を50℃に加熱し、６時間攪拌して反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、濾過して不溶物を除去し、ケーキをジクロロメタン (10 mL x 2)で洗浄した。ろ液を合わせて、減圧濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/1-2/1，体積比）によって精製して目的化合物WX001-3を得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.21-8.01 (m, 2H), 7.39-7.23 (m, 1H), 6.83 (d, J=12.5 Hz, 3H), 5.61-5.50 (m, 1H), 4.16-3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70-3.57 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.46 (t, J=6.9 Hz, 3H).

工程2：化合物WX001-4の合成

室温で、化合物WX001-3 (270.00 mg, 549.53 umol) をメタノール（20mL）に溶解させ、その後、亜鉛末(359.34 mg, 5.50 mmol) 及び塩化アンモニウム (293.94 mg, 5.50 mmol)を添加し、反応混合物を室温で撹拌して１．５時間反応させた。反応が完了した後、濾過して不溶物を除去し、ケーキをメタノール (10 mL x 2)で洗浄した。ろ液を合わせて、減
圧濃縮して粗品WX001-4を得た。

【０１２２】

工程3：化合物WX001の合成

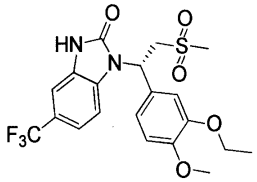
0℃で、化合物WX001-4 (250.00 mg, 541.90 umol) 及びトリエチルアミン (329.01

mg, 3.25 mmol) をテトラヒドロフラン（50 mL）に溶解させ、トリホスゲン (192.97 mg, 650.28 umol)を添加し、反応混合物を0℃で撹拌して２時間反応させた。反応が完了した後、トリエチルアミン（1 mL）の水溶液（20 mL）で反応をクエンチし、飽和食塩水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（20 mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（30 mL x
2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮し、得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX001を得た。MS-ESI m/z: 487.0 $[M+H]^+$, 489.0 $[M+H+2]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 10.32 (br s, 1H), 7.25-6.91 (m, 4H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.18 (br s, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.08 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.94-3.79 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 1.44 (t, J=6.9 Hz, 3H).

実施例2：WX002

【０１２３】

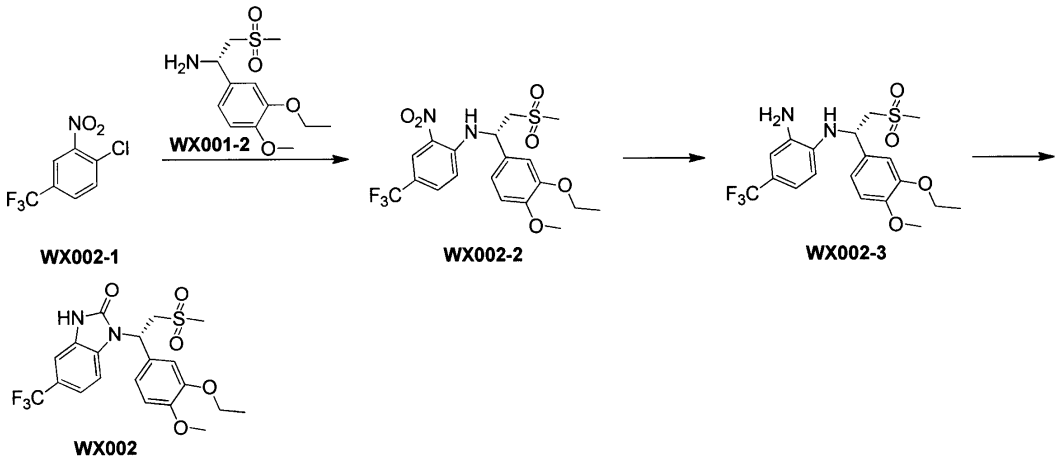
【化３４】



合成スキーム：

【０１２４】

【化３５】



工程1：化合物WX002-2の合成

室温で、化合物WX002-1 (151.52 mg, 671.80 umol)、化合物WX001-2のN-アセチル-L-ロイシン塩(183.00 mg, 671.80 umol) 及び炭酸カリウム (185.70 mg, 1.34 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド（3.00mL）に添加し、反応混合物を70℃に加熱し、3時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、水（8 mL）を添加してクエンチさせ、酢酸エチル (5 mL x 2)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮し、得られた残留物を高速シリカゲルカラムクロマトグラフィー（4 gシリカゲルカラム、溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル=9/1-1/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX002-2を得た。MS-ESI m/z: 526.0 $[M+CH_3CN+Na]^+$.

工程2：化合物WX002-3の合成

室温で、化合物WX002-2 (70.00 mg, 151.37 umol.)、亜鉛末 (79.18 mg, 1.21 mmol) 及
び塩化アンモニウム (80.97 mg, 1.51 mmol) をメタノール (3.00 mL)に添加し、反応

混合物を室温で16時間撹拌反応させた。反応が完了した後、酢酸エチル（8 mL）を添加し、濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物に水（10 mL）を添加し、酢酸エチル（8 mL x 2）で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮し、粗品WX002-3を得た。MS-ESI m/z: 455.0 $[M+Na]^+$.

工程3：化合物WX002の合成

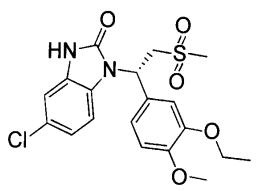
0℃で、化合物WX002-3 (30.00 mg, 69.37 umol)及びトリエチルアミン (42.12 mg, 416.22 umol)をテトラヒドロフラン (3.00 mL)に溶解させ、その後、トリホスゲン (10.29 mg,

34.69 umol)を添加し、反応混合物を0℃で０．５時間撹拌反応させた。反応が完了した後、水（10 mL）を添加して反応をクエンチし、酢酸エチル（8 mL x 2）で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮し、得られた残留物を分取HPLCによって分離して、目的化合物WX002を得た。MS-ESI m/z: 459.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.47 (br s, 1H), 7.44-7.31 (m, 2H), 7.26-7.00 (m, 3H), 6.85 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.90 (br s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.95-3.82 (m, 4H), 2.85 (br s, 3H), 1.45 (t, J=6.0 Hz, 3H).

実施例3：WX003

【０１２５】

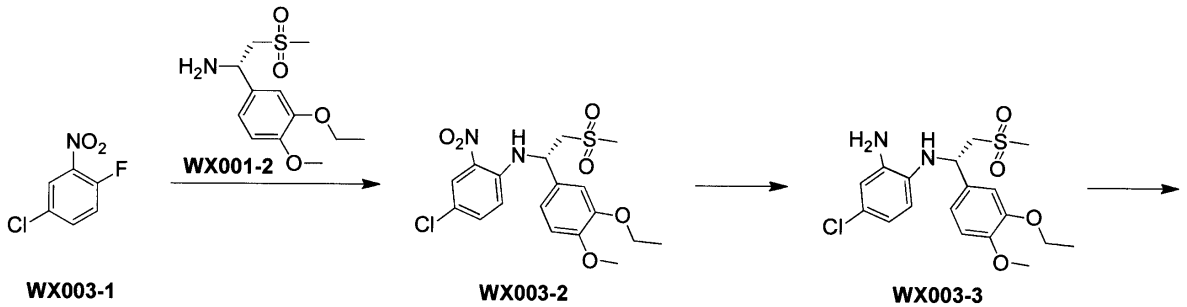
【化３６】

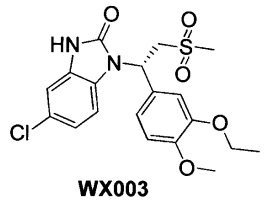


合成スキーム：

【０１２６】

【化３７】



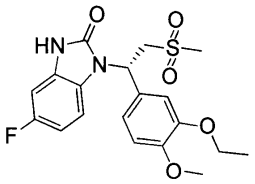


WX003

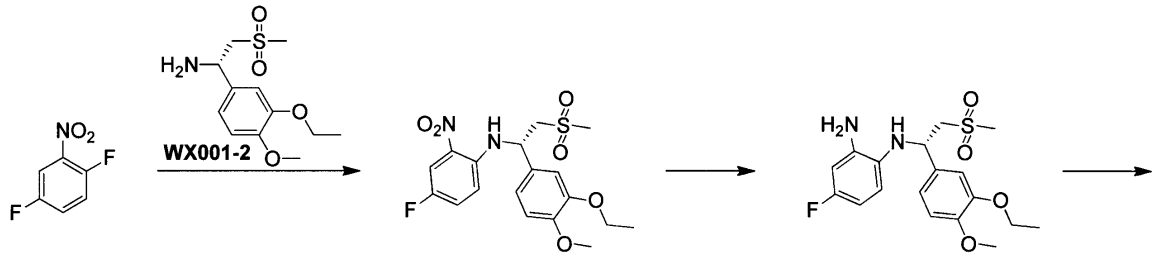
工程1：化合物WX003-2の合成

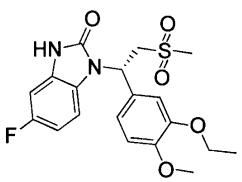
室温で、化合物WX003-1 (5.00 g, 28.48 mmol)、化合物WX001-2 (7.79 g, 28.48 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン(11.04 g, 85.44 mmol, 14.92 mL) をN,N-ジメチルホルムアミド (100.00 mL) に溶解させ、反応混合物を100℃に加熱して3時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、減圧濃縮した。得られた残留物をメタノール（150 mL）に添加し、30分間撹拌し、濾過し、ケーキをメタノール（50mL）で

洗浄した。ケーキ
を40℃で真空乾燥して、目的化合物WX003-2を得た。MS-ESI m/z: 451.0 [M+Na]+.
工程2：化合物WX003-3の合成
室温で、化合物WX003-2 (5.00 g, 11.66 mmol)、亜鉛末 (6.10 g, 93.28 mmol) 及び塩化アンモニウム (6.24 g, 116.60 mmol) をメタノール (100.00 mL) に添加し、反応混合物を室温で2時間撹拌反応させた。反応が完了した後、濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン（100 mL）に添加し、15分間撹拌し、濾過して不溶物を除去し、さらに減圧濃縮して、目的化合物WX003-3を得た。MS-ESI m/z: 421.0 [M+Na]+.
工程3：化合物WX003の合成
0℃で、化合物WX003-3 (4.00 g, 10.03 mmol) 及びトリエチルアミン (3.04 g, 30.08 mmol, 4.17 mL)をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解させ、トリホスゲン (1.19 g, 4.01 mmol)を分割添加し、反応混合物を0～5℃で1時間反応させた。反応が完了した後、水（20
mL）及び酢酸エチル（100 mL）を添加した。有機相を分離し、飽和食塩水（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル=5/1-1/1，体積比）によって分離して、目的化合物WX003を得た。MS-ESI m/z: 425.1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 7.32-7.10 (m, 2H), 7.10-6.98 (m, 3H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.03 (dd, J=3.8, 10.3 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=10.7, 14.4 Hz, 1H), 4.13-3.96 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.37 (t, J=6.9 Hz, 3H).
実施例4：WX004
【０１２７】
【化３８】



合成スキーム：
【０１２８】
【化３９】





WX004

工程1：化合物WX004-2の合成
室温で、化合物WX004-1 (142.50 mg, 895.74 umol)、化合物WX004-1のN-アセチ

ル-L-ロイシン塩(200.00 mg, 447.87 umol) 及び炭酸カリウム (185.70 mg, 1.34 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4.00 mL)に添加し、反応混合物を70℃に加熱し、3時間撹拌反応させた
。反応が完了した後、室温に冷却し、水（8 mL）を添加し、酢酸エチル（10 mL x 2）で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮し、得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX004-2を得た。MS-ESI m/z: 413.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.51 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.80 (dd, J=4.3, 9.3 Hz, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (dd,
J=8.3, 14.8 Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.46 (t, J=6.8 Hz, 3H).

工程2：化合物WX004-3の合成

室温で、化合物WX004-2 (70.00 mg, 169.73 umol)、塩化アンモニウム(72.63 mg, 1.36 mmol)及び鉄粉 (47.40 mg, 848.63 umol)をメタノール (3.00 mL)に添加し、反応混合物を50℃に加熱し、1時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、酢酸エチル（5
mL）を添加し、不溶物を濾過除去した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物を水（8 mL）に添加し、酢酸エチル（5 mL x 2）で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮して、目的化合物WX004-3を得た。MS-ESI m/z: 423.0 $[M+H_2O+Na]^+$.

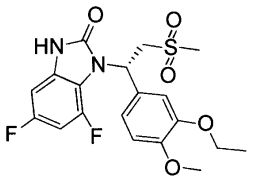
工程3：化合物WX004の合成

0℃で、化合物WX004-3 (25.00 mg, 65.37 umol)及びトリエチルアミン(39.69 mg, 392.21
umol)をテトラヒドロフラン(3.00 mL)に溶解させ、その後、トリホスゲン(9.70 mg, 32.68 umol)を添加し、反応混合物を0℃で0.5時間撹拌反応させた。反応が完了した後、水（8 mL）を添加し、酢酸エチル（5 mL x 2）で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX004を得た。MS-ESI m/z: 409.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz,
CD_3OD) δ: 7.20-7.06 (m, 3H), 6.98-6.73 (m, 3H), 6.03 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.68-4.59 (m, 2H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.82 (br s, 3H), 2.97 (br s, 3H), 1.38 (br s, 3H).

実施例5：WX005

【０１２９】

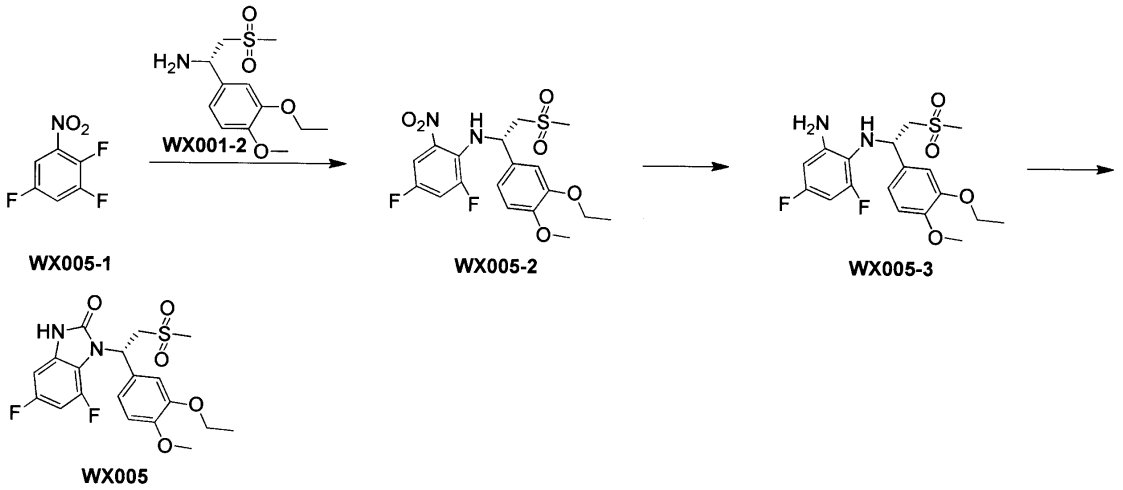
【化４０】



合成スキーム：

【０１３０】

【化４１】

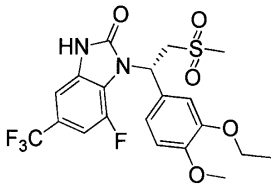


工程1：化合物WX005-2の合成
室温で、化合物WX001-2のN-アセチル-L-ロイシン塩(735.00 mg, 2.69 mmol)、化合物WX005-1 (952.69 mg, 5.38 mmol) 及び炭酸カリウム(1.12 g, 8.07 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (6.00 mL)に添加し、反応混合物を70℃に加熱して1.5時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、酢酸エチル（5mL）を添加し、濾過して不溶物を除去し、減圧濃縮した。得られた残留物を水（8 mL）に添加し、酢酸エチル（5 mL x 2）で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル=1/0-1/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX005-2を得た。^{1}H NMR (400MHz,
$CDCl_3$) δ: 7.85 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.68 (td, J=2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J=3.0, 7.5, 12.8 Hz, 1H), 6.85-6.75 (m, 3H), 5.49 (dt, J=5.5, 8.5 Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (dd, J=8.0, 14.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J=5.4, 14.7 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H).
工程2：化合物WX005-3の合成
室温で、化合物WX005-2 (800.00 mg, 1.86 mmol)、塩化アンモニウム(994.19 mg, 18.60 mmol)及び亜鉛末(972.30 mg, 14.88 mmol)をメタノール (10.00 mL)に添加し、反応混合物を室温で15時間撹拌反応させた。反応が完了した後、酢酸エチル（10 mL）を添加し、濾過して不溶物を除去し、減圧濃縮した。得られた残留物を水（8 mL）に添加し、酢酸エチル（10 mL x 2）で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮して、目的化合物WX005-3を得た。MS-ESI m/z: 422.9 $[M+Na]^+$.
工程3：化合物WX005の合成
0℃で、化合物WX005-3 (580.00 mg, 1.45 mmol)及びトリエチルアミン (586.90 mg, 5.80
mmol)をテトラヒドロフラン (6.00 mL)に溶解させ、その後、トリホスゲン (172.11 mg, 580.00 umol)を添加し、反応混合物を0℃で0.5時間撹拌反応させた。反応が完了した後、水（10 mL）を添加し、酢酸エチル（8 mL x 2）で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル=1/0-1/2，体積比）によって精製して、目的化合物WX005を得た。MS-ESI m/z: 427.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.08 (br s, 1H), 7.02-6.87 (m, 2H), 6.79-6.61 (m, 2H), 6.21 (d, J=8.0 Hz,
1H), 4.49 (br s, 1H), 4.14-3.93 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.36 (t, J=6.9 Hz, 3H).

実施例6：WX006

【０１３１】

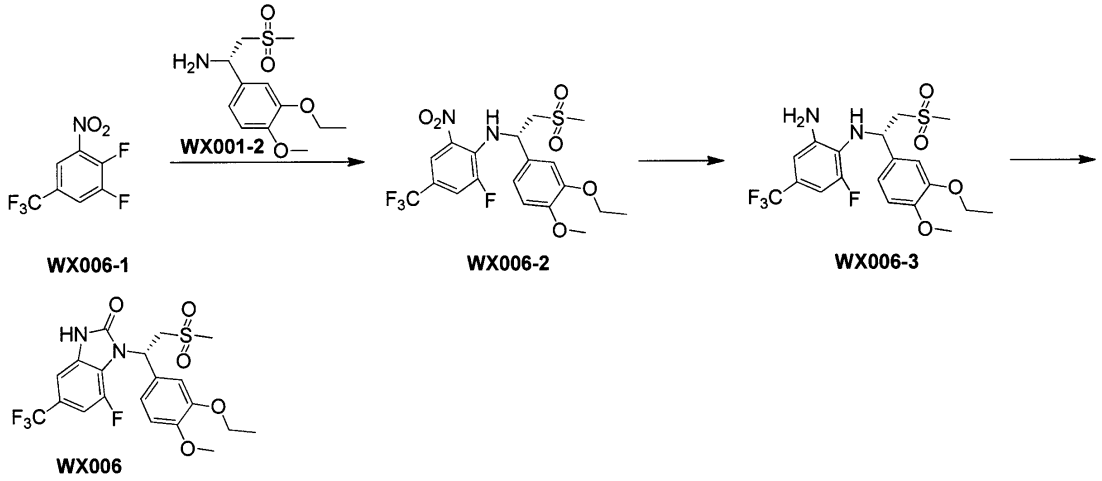
【化４２】



合成スキーム：

【０１３２】

【化４３】



工程1：化合物WX006-2の合成

室温で、化合物WX006-1 (500.00 mg, 2.20 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (10.00 mL)に溶解させ、その後、ジイソプロピルエチルアミン (853.67 mg, 6.60 mmol, 1.15 mL)及び化合物WX001-2 (601.85 mg, 2.20 mmol)を添加した。窒素ガス保護下で反応混合物を120℃に加熱し12時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、減圧濃縮した。得られた残留物をメタノール（30 mL）に添加し、10分間撹拌反応させ、濾過して、粗品WX006-2を得た。

【０１３３】

工程2：化合物WX006-3の合成

0℃で、化合物WX006-2 (1.20 g, 2.50 mmol)及び塩化アンモニウム (1.18 g, 22.11 mmol)をメタノール (30.00 mL)に添加し、その後、亜鉛末 (828.08 mg, 12.66 mmol)を添加した。窒素ガス保護下で反応混合物を0℃で1時間撹拌反応させた。反応が完了した後、濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン（50 mL）に添加し、10分間撹拌し、さらに不溶物を濾過し、除去した。ろ液を減圧濃縮して、粗品WX006-3を得た。MS-ESI m/z: 472.9 $[M+Na]^+$.

工程3：化合物WX006の合成

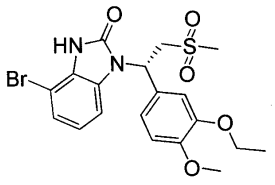
0℃で、化合物WX006-3 (200.00 mg, 444.00 umol)及びトリエチルアミン (247.11 mg, 2.44 mmol, 338.50 uL)をテトラヒドロフラン(2.00 mL)に溶解させ、その後、トリホスゲン
(158.11 mg, 532.80 umol)を添加し、反応混合物を0℃で1時間撹拌反応させた。反応が完了した後、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX006を得た。MS-ESI m/z: 499.0 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 10.15 (br, s, 1H), 7.19-7.02 (m, 4H), 6.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.23 (br s, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 4.06 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.91-3.78 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 1.41

(t, J=6.9 Hz, 3H).

実施例7：WX007

【０１３４】

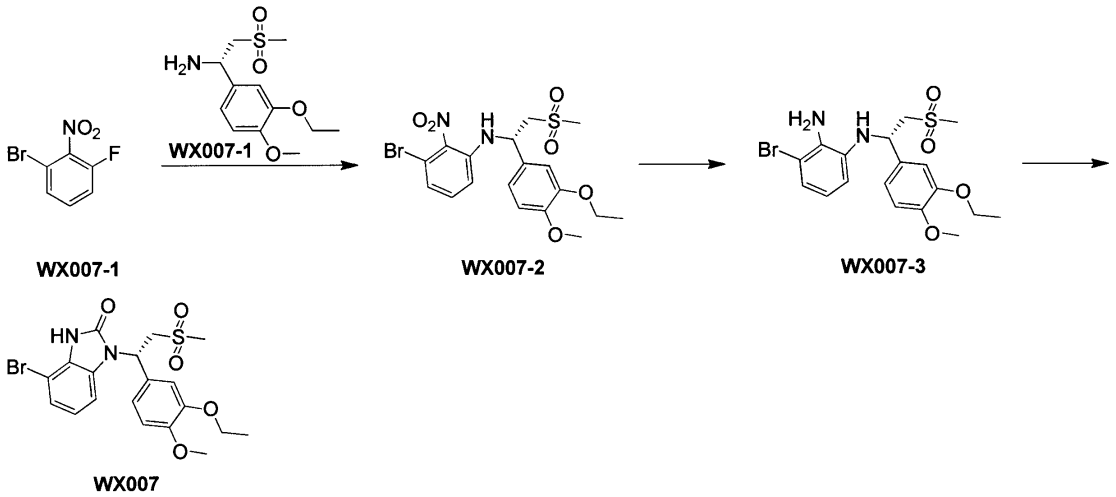
【化４４】



合成スキーム：

【０１３５】

【化４５】



工程1：化合物WX007-2の合成

室温で、化合物WX007-1 (5.03 g, 22.86 mmol)及び化合物WX001-2 (5.00 g, 18.29 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (100.00 mL)に溶解させ、その後、ジイソプロピルエチルアミン(7.09 g, 54.87 mmol)を滴ずつ添加した。窒素ガス保護下で反応混合物を90℃に加熱し、30時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（50 mL x 4）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物を高速シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=0/1-1/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX007-2を得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ: 7.08-7.03 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.68 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.23 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.07 (td, J=5.2, 8.4 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.0 Hz, 3H).

工程2：化合物WX007-3の合成

室温で、化合物WX007-2 (1.35 g, 2.85 mmol)及び塩化アンモニウム(1.52 g, 28.50 mmol)を水(3.00 mL)とEtOH (30.00 mL)に添加し、その後、鉄粉 (796.44 mg, 14.25 mmol)を添加した。窒素ガス保護下で反応混合物を80℃に加熱し、1時間撹拌反応させた。反応が完了した後、濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン（100 mL）に添加し、さらに濾過して不溶物を除去し、減圧濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィーカラム（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/4-4/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX007-3を得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 6.93 (dd, J=8.0, 14.6 Hz, 2H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.52-6.44 (m, 1H),

6.44-6.35 (m, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.06 (q, J=6.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.43 (t, J=6.8 Hz, 3H).

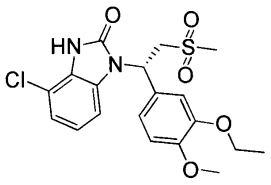
工程3：化合物WX007の合成

室温で、化合物WX007-3 (50.00 mg, 112.78 umol)及びトリエチルアミン(57.06 mg, 563.89 umol, 78.16 uL)をテトラヒドロフラン(5.00 mL)に溶解させ、その後、反応混合物を0℃に冷却し、さらにトリホスゲン(16.73 mg, 56.39 umol)を添加した。窒素ガス保護下で反応混合物を0℃で30分間撹拌反応させた。反応が完了した後、水（20 mL）を添加して反応をクエンチし、有機相を分離し、酢酸エチル（50 mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=0/1-4/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX007を得た。MS-ESI m/z: 469.0 $[M+H]^+$, 471.0 $[M+H+2]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.40 (s, 1H), 7.21 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=4.5, 9.5 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=9.5, 14.8 Hz, 1H), 4.07 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.88-3.82 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 1.44 (t, J=6.9 Hz, 3H).

実施例8：WX008

【０１３６】

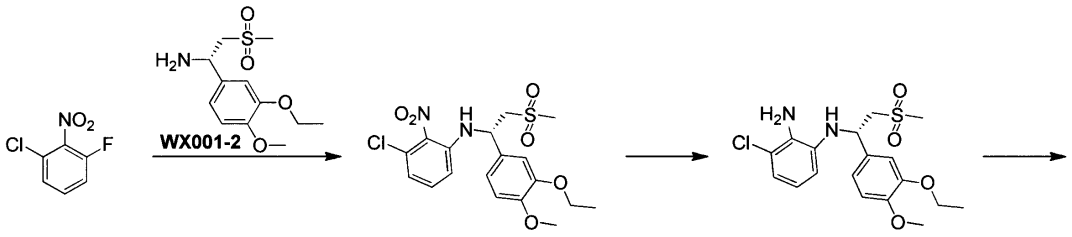
【化４６】



合成スキーム：

【０１３７】

【化４７】



工程1：化合物WX008-2の合成

室温で、化合物WX008-1 (963.27 mg, 5.49 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (15.00 mL)に溶解させ、その後、ジイソプロピルエチルアミン (2.13 g, 16.47 mmol, 2.88 mL)及び化合物WX001-2 (1.50 g, 5.49 mmol)を添加した。窒素ガス保護下で反応混合物を130℃に加熱し、12時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、減圧濃縮し、残留物に水（20 mL）を添加し、酢酸エチル（15 mL x 3）で抽出し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥し、乾燥剤を濾過除去し、減圧濃縮して、粗品WX008-2を得た。MS-ESI m/z: 451.1 [M+Na]+.

工程2：化合物WX008-3の合成

室温で、化合物WX008-2 (2.00 g, 4.66 mmol)及び塩化アンモニウム(2.49 g, 46.60 mmol, 1.63 mL)をメタノール (20.00 mL)に添加し、その後、亜鉛末 (1.52 g, 23.30 mmol)を分割添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を室温で１０分間撹拌反応させた。反応が完了した後、濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物を水（50 mL）

及び酢酸エチル（50 mL）に添加し、有機相を分離し、水相を酢酸エチル（30 mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（50mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾過除去し、減圧濃縮して、粗品WX008-3を得た。MS-ESI m/z: 421.1 [M+Na]+.

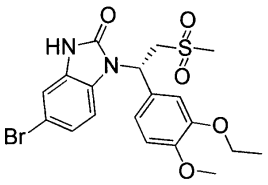
工程3：化合物WX008の合成

0℃で、化合物WX008-3 (100.00 mg, 250.69 umol)及びトリエチルアミン (139.52 mg, 1.38 mmol, 191.12 uL)をテトラヒドロフラン(1.00 mL)に溶解させ、その後、トリホスゲン(40.92 mg, 137.88 umol)を添加した。反応混合物を室温に昇温し、かつ12時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX008を得た。MS-ESI m/z: 425.0 [M+H]+. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.30 (br s, 1H), 7.12 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 4H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.79 (dd, J=4.5, 9.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=9.7, 14.9 Hz, 1H), 4.06 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.91-3.79 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.0 Hz, 3H).

実施例9：WX009

【０１３８】

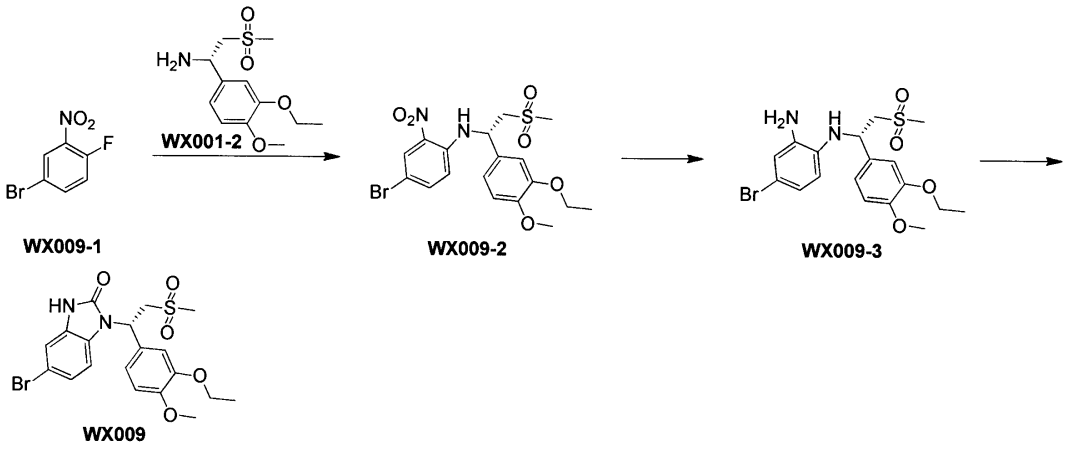
【化４８】



合成スキーム：

【０１３９】

【化４９】



工程1：化合物WX009-2の合成

室温で、化合物WX001-2のN-アセチル-L-ロイシン塩(500.00 mg, 1.12 mmol)及び化合物WX009-1 (248.86 mg, 1.13 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (5.00 mL)に溶

解させ、その後、炭酸カリウム(300.21 mg, 2.17 mmol)を添加し、反応混合物を80℃に加熱し、かつ４時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、飽和食塩水（10 mL）を添加して反応をクエンチし、水（30 mL）で希釈し、ジクロロメタン（20mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、水（100 mL x 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン/石油エーテル=3/1-5/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX009-2を得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO_d_6) δ: 8.67 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.59 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.08-6.77 (m, 3H), 5.24 (br s, 1H), 4.26-4.12 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.71 (br s, 4H), 2.96 (br s, 3H), 1.31 (d, J=6.
0 Hz, 3H).

工程2：化合物WX009-3の合成

室温で、化合物WX009-2 (200.00 mg, 422.53 umol)をメタノール（5.00 mL）に溶解させ、その後、亜鉛末 (276.29 mg, 4.23 mmol)及び塩化アンモニウム (226.01 mg, 4.23 mmol)を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌反応させた。反応が完了した後、濾過して不溶物を除去し、ケーキをメタノールで（10 mL x 2）洗浄した。ろ液を合わせて、減圧濃縮して、粗品WX009-3を得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO_d_6) δ: 7.15-6.95 (m, 1H), 6.87 (br s, 2H), 6.69 (br s, 1H), 6.46 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.24 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.93 (br s, 2H), 4.81 (br s, 1H), 4.19-3.86 (m, 2H), 3.70
(br s, 4H), 3.09-2.88 (m, 3H), 1.31 (d, J=6.5 Hz, 3H).

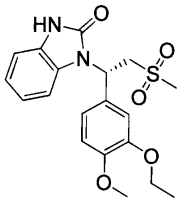
工程3：化合物WX009の合成

0℃で、化合物WX009-3 (150.00 mg, 338.33 umol)及びトリエチルアミン (188.30 mg, 1.86 mmol)をテトラヒドロフラン (20.00 mL)に溶解させ、その後、トリホスゲン (120.48 mg, 406.00 umol)を添加した。反応混合物を0℃で２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、飽和食塩水（15 mL）で反応をクエンチし、水（15 mL）で希釈し、酢酸エチル（10 mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、水（25 mL x 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX009を得た。MS-ESI m/z: 469.0 $[M+H]^+$, 471.0 $[M+H+2]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO_d_6) δ: 11.16 (s, 1H), 7.24-7.06 (m, 4H), 7.02-6.86 (m, 2H), 5.91 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.56-4.39 (m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.30 (t, J=6.8 Hz, 3H).

実施例10：WX010

【０１４０】

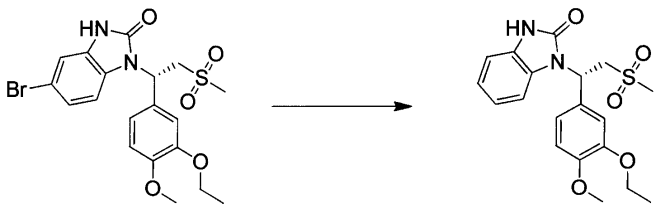
【化５０】



合成スキーム：

【０１４１】

【化５１】



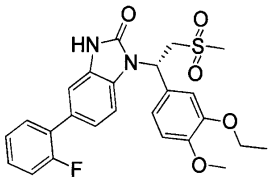
WX009 WX010

室温で、化合物WX009 (2.00 g, 4.26 mmol)をメタノール（40.00mL）に溶解させ、アルゴンガス保護下でパラジウム炭素（0.50 g，10% 純度）を添加した。反応体系を真空まで減圧し、水素ガスを充填し、３回繰り返した。反応混合物を水素ガス雰囲気（30 psi）下、室温で１０時間撹拌反応させた。反応が完了した後、濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX010を得た。MS-ESI m/z: 391.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.71 (br s, 1H), 7.22-6.95 (m,
6H), 6.81 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.86 (br s, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.06 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.91 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.83 (br s, 3H), 2.76 (br s, 3H), 1.41 (t, J=5.9 Hz, 3H).

実施例11：WX011

【０１４２】

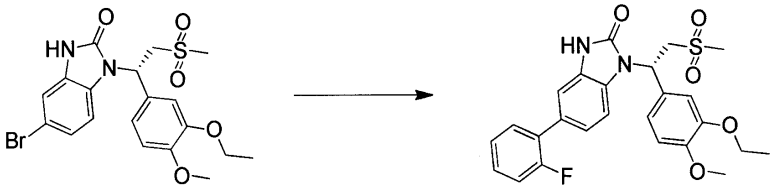
【化５２】



合成スキーム：

【０１４３】

【化５３】



WX009 WX011

室温で、化合物WX009 (280mg, 596.57umol)及び2-フルオロフェニルボロン酸 (125.21 mg, 894.86 umol)をジオキサン (5.00 mL)及び水 (2.00 mL)に溶解させ、その後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(68.94 mg, 59.66 umol)及び炭酸カリウム (90.70 mg, 656.23 umol)を添加した。窒素ガス保護下で反応混合物を80 ℃に加熱し、１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、飽和食塩水（20 mL）でクエンチし、水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル(10 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、水 (30 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX011を得た。MS-ESI m/z: 485.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.20 (br s, 1H), 7.39 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.44-7.28 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 4H), 7.24-7.03 (m, 5H), 7.24-7.00 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.87 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.78 (dd, J=9.7, 14.2 Hz, 1H), 4.07 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.96-3.74 (m, 4H),

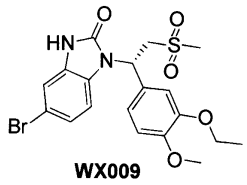
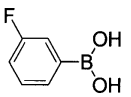
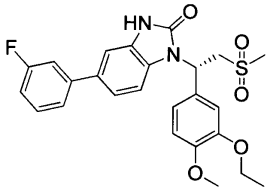
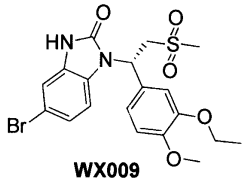
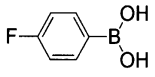
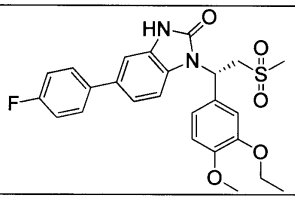
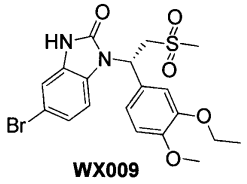
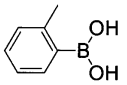
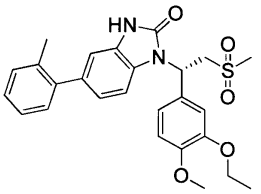
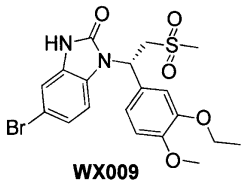
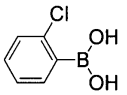
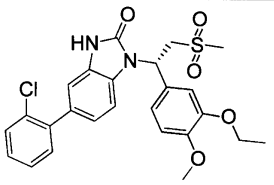
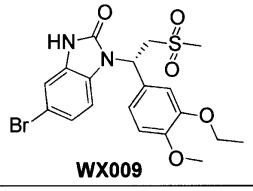
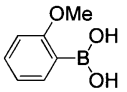
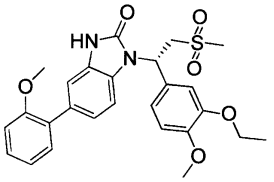
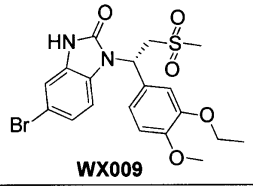
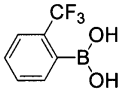
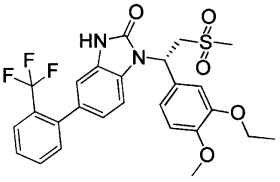
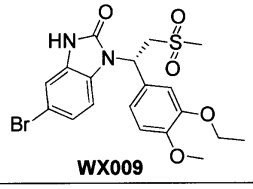
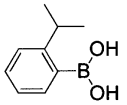
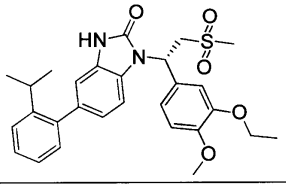
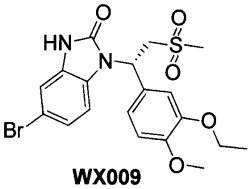
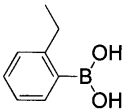
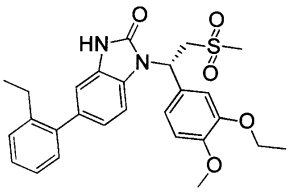
2.81 (s, 3H), 1.42 (t, J=6.9 Hz, 3H).

実施例１１の合成方法を参照して、下表の各実施例を合成した。

【０１４４】

【表１】

表１

実施例	セグメント１	セグメント２	構造	化合物
12	 WX009			WX012
13	 WX009			WX013
14	 WX009			WX014
15	 WX009			WX015
16	 WX009			WX016
17	 WX009			WX017
18	 WX009			WX018
19	 WX009			WX019

【０１４５】
【表２】

表２：各実施例のＬＣＭＳ及びＨＮＭＲデータ

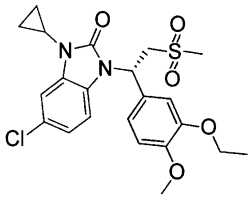
実施例	化合物	HNMR	LCMS
12	WX012	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.74 (br s, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.26-7.13 (m, 4H), 7.12-6.97 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.86 (dd, J=4.0, 9.3 Hz, 1H), 4.78 (dd, J=9.3, 14.6 Hz, 1H), 4.08 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.98-3.78 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.43 (t, J=6.9 Hz, 3H).	MS-ESI m/z: 485.2 $[M+H]^+$.
13	WX013	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.98 (br s, 1H), 7.47 (dd, J=5.3, 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J=11.3 Hz, 2H), 7.19-7.03 (m, 5H), 6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.87 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.08 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.96-3.77 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.42 (t, J=6.9 Hz, 3H).	MS-ESI m/z: 485.2 $[M+H]^+$.
14	WX014	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.08 (br s, 1H), 7.25-7.13 (m, 6H), 7.11-7.01 (m, 3H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.85 (dd, J=4.6, 9.2 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=9.4, 14.7 Hz, 1H), 4.07 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.90 (dd, J=4.6, 14.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI m/z: 481.0 $[M+H]^+$.
15	WX015	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 10.11 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 4H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.89 (dd, J=4.5, 9.0 Hz, 1H), 4.78 (dd, J=9.0, 14.8 Hz, 1H), 4.17-4.03 (m, 2H), 3.95 (dd, J=4.5, 14.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.40 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI m/z: 501.0 $[M+H]^+$.
16	WX016	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.70 (br s, 1H), 7.36-7.24 (m, 4H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.09 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.85 (dd, J=4.5, 9.3 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=9.3, 14.8 Hz, 1H), 4.09 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.44 (t, J=6.9	MS-ESI m/z: 497.0 $[M+H]^+$.

		Hz, 3H).	
17	WX017	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.96 (br s, 1H), 7.73 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.30 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.85 (dd, J=4.6, 8.4 Hz, 1H), 4.72 (dd, J=9.3, 14.6 Hz, 1H), 4.05 (q, J=6.7 Hz, 2H), 3.93 (dd, J=4.0, 14.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.37 (t, J=6.8 Hz, 3H).	MS-ESI m/z: 535.1 $[M+H]^+$.
18	WX018	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.42-7.31 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.12 (d, J=7.8 Hz, 3H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.85 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.88-5.78 (m, 1H), 4.78 (dd, J=9.4, 14.9 Hz, 1H), 4.09 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.95-3.81 (m, 4H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 3H), 1.47-1.39 (m, 3H), 1.14 (d, J=6.8 Hz, 6H).	MS-ESI m/z: 509.1 $[M+H]^+$.
19	WX019	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.62 (br s, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.13 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.89 (dd, J=4.5, 9.0 Hz, 1H), 4.70 (dd, J=9.4, 14.7 Hz, 1H), 4.08 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.92 (dd, J=4.5, 14.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.56 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.42 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.08 (t, J=7.5 Hz, 3H).	MS-ESI m/z: 495.1 $[M+H]^+$.

実施例２０：ＷＸ０２０

【０１４６】

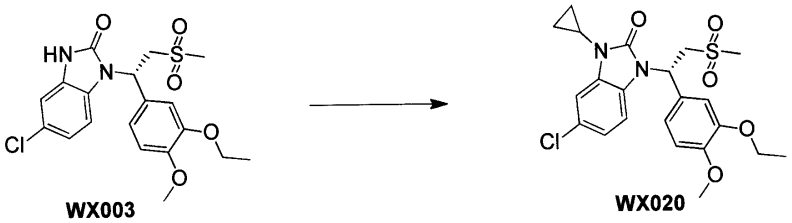
【化５４】



合成スキーム：

【０１４７】

【化５５】



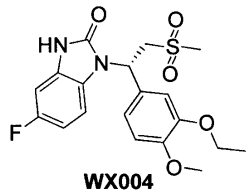
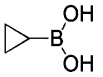
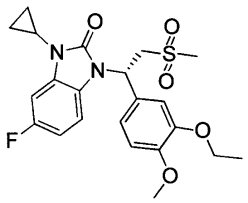
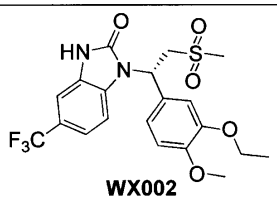
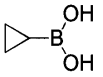
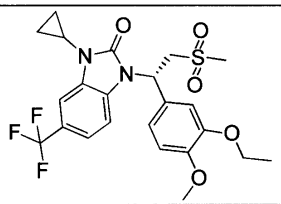
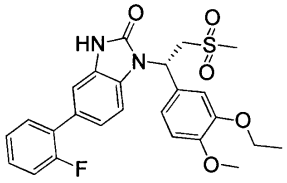
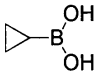
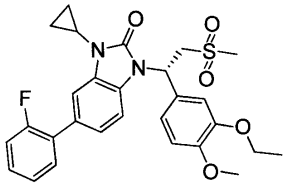
室温で、化合物ＷＸ００３ (50.00 mg, 117.67 umol)及びシクロプロピルボロン酸 (20.2

2 mg,
235.34 umol) をジクロロメタン（2.00mL）に溶解させ、その後、2,2’-ビピリジン (18.38 mg, 117.67 umol)及び酢酸銅 (42.74 mg, 235.34 umol)を添加し、反応混合物を室温で２４時間撹拌反応させた。反応が完了した後、水（10 mL）を添加し、酢酸エチル(10 mL x 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水(10 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾過除去した後に、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX020を得た。MS-ESI m/z: 465.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz,
MeOD) δ: 7.30 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.02 (dd, J=3.8, 10.8 Hz, 1H), 4.56 (dd, J=10.8, 14.3 Hz, 1H), 4.16-3.97 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.04-2.87 (m, 4H), 1.39 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.20-1.06 (m, 2H), 1.01-0.93 (m, 2H).
実施例２０の合成方法を参照して、下表の各実施例を合成した。

【０１４８】

【表３】

表 3

実施例	セグメント１	セグメント２	構造	化合物
21	 WX004			WX021
22	 WX002			WX022
23	 WX011			WX023

【０１４９】

【表４】

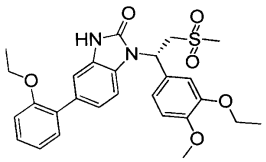
表４：各実施例のＬＣＭＳ及びＨＮＭＲデータ

実施例	化合物	HNMR	LCMS
21	WX021	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.30 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.02 (dd, J=3.8, 10.8 Hz, 1H), 4.56 (dd, J=10.8, 14.3 Hz, 1H), 4.16-3.97 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.04-2.87 (m, 4H), 1.39 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.20-1.06 (m, 2H), 1.01-0.93 (m, 2H).	MS-ESI *m/z*: 449.1 $[M+H]^+$.
22	WX022	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.52 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 2H), 7.15 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.09 (dd, J=3.8, 10.8 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=11.0, 14.6 Hz, 1H), 4.17-3.97 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.05-2.94 (m, 4H), 1.39 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.05-0.93 (m, 2H).	MS-ESI *m/z*: 499.1 $[M+H]^+$.
23	WX023	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.48-7.37 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.26-7.12 (m, 5H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.80 (dd, J=4.4, 8.9 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=9.3, 14.6 Hz, 1H), 4.10 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.95-3.79 (m, 4H), 2.92 (d, J=3.3 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.46 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.14 (d, J=4.8 Hz, 2H), 1.02 (d, J=2.8 Hz, 2H).	MS-ESI *m/z*: 525.2 $[M+H]^+$.

実施例２４：ＷＸ０２４

【０１５０】

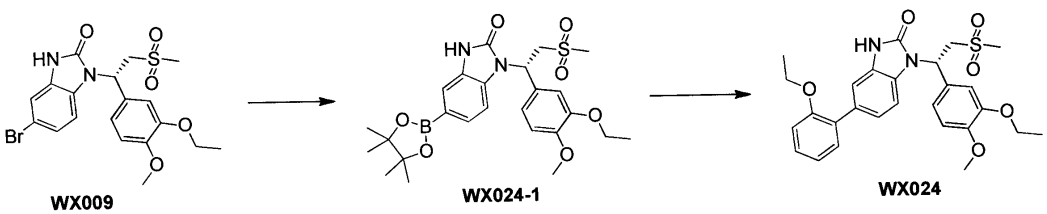
【化５６】



合成スキーム：

【０１５１】

【化５７】



工程１：化合物ＷＸ０２４-１の合成

室温で、化合物WX009 (3.00 g, 6.39 mmol)及びビス（ピナコラト）ジボロン (1.78 g, 7.03 mmol) をジオキサン (60.00 mL)に溶解させ、その後、［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（521.83 mg, 639.00 umol）及び酢酸カリウム（1.88 g, 19.17 mmol）を添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を８０℃に加熱しかつ４時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、濾過して不溶物を除去し、減圧濃縮した。得られた残留物を高速シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル／石油エーテル＝0/1-17/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX024-1を得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.67 (br s, 1H), 7.60 (dd, J=0.9, 7.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 7.06 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.87-6.74 (m, 1H), 5.82 (dd, J=4.8, 9.3 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=9.4, 14.9 Hz, 1H), 4.07 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.90 (dd, J=4.8, 14.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H),
2.73 (s, 3H), 1.34 (s, 12H), 1.31-1.23 (m, 3H).

工程2：化合物WX024の合成

室温で、化合物WX024-1 (50.00 mg, 96.82 umol)及び1-ブロモ-2-エトキシベンゼン(38.93 mg, 193.64 umol)をジオキサン（3.00 mL）及び水（1.00 mL）に溶解させ、その後、炭酸カリウム (26.76 mg, 193.64 umol)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 (3.54 mg, 4.84 umol)を添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を80℃に加熱し、１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、水（5.00 mL）を添加しかつ５分間撹拌反応させ、酢酸エチル (10 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水 (8 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=2/1，体積比）によって精製した後に、さらに分取HPLCによって精製して、目的化合物WX024を得た。MS-ESI m/z: 511.1 $[M+H]^+$.

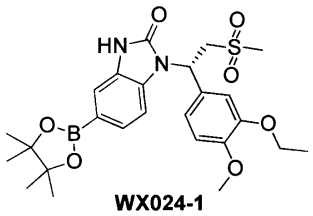
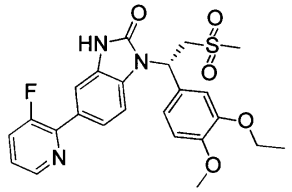
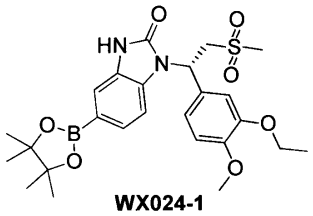
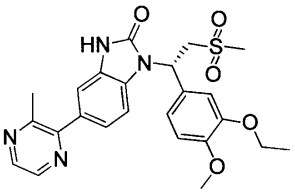
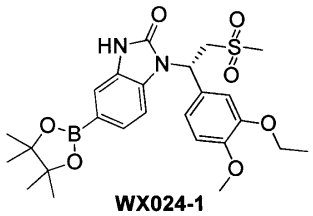
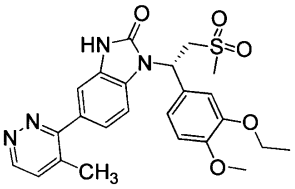
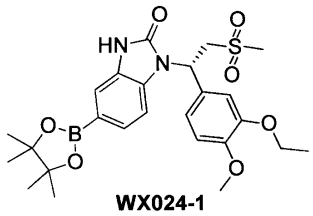
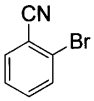
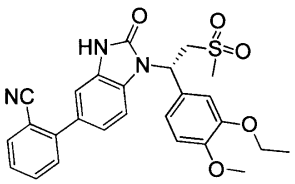
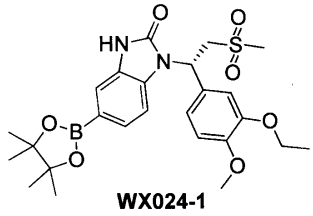
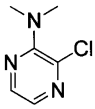
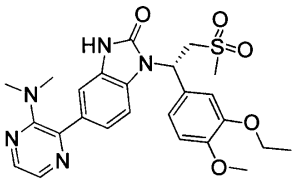
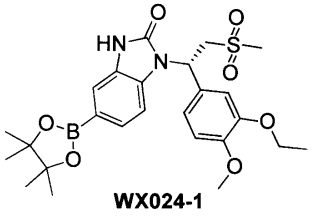
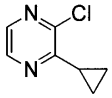
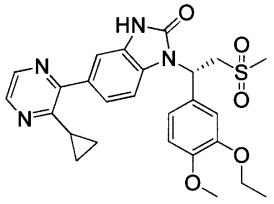
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.50 (br s, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.04-6.93 (m, 2H), 6.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.99-5.79 (m, 1H), 4.71 (dd, J=9.5, 14.1 Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.92 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.82 (br s, 3H), 2.77 (br s, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H), 1.36-1.30 (m, 3H).

実施例24の工程2の合成方法を参照して、下表の各実施例を合成した。

【０１５２】

【表５】

表５

実施例	セグメント１	セグメント２	構造	化合物
25	 WX024-1			WX025
26	 WX024-1			WX026
27	 WX024-1			WX027
28	 WX024-1			WX028
29	 WX024-1			WX029
30	 WX024-1			WX030

【０１５３】

【表６】

表６：各実施例のＬＣＭＳ及びＨＮＭＲデータ

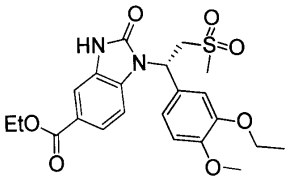
実施例	化合物	HNMR	LCMS
25	WX025	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：9.38 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.48 (ddd, J=1.1, 8.3, 11.2 Hz, 1H), 7.27- 7.22 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.87 (dd, J=4.5, 9.3 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=9.4, 14.9 Hz, 1H), 4.07 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.91 (dd, J=4.5, 14.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 486.1 $[M+H]^+$.
26	WX026	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：9.30 (s, 1H), 8.48-8.41 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=1.9, 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.87 (dd, J=4.5, 9.3 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=9.5, 14.8 Hz, 1H), 4.07 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.89 (dd, J=4.5, 14.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 483.1 $[M+H]^+$.
27	WX027	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：9.50 (s, 1H), 9.05 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.09 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.88 (dd, J=4.4, 9.4 Hz, 1H), 4.83 (dd, J=9.5, 15.1 Hz, 1H), 4.10 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.92-3.82 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.46 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 484.1 $[M+H]^+$.
28	WX028	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：9.55 (br s, 1H), 7.77 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.16 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, J=4.8, 9.3 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=9.4, 14.7 Hz, 1H), 4.10 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.94 (dd, J=4.4, 14.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 492.1 $[M+H]^+$.
29	WX029	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：9.20 (br, s, 1H), 8.17-7.96 (m, 2H), 7.61-7.43 (m, 2H), 7.20-7.00 (m, 3H), 6.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.77-4.61	MS-ESI *m/z*: 512.2 $[M+H]^+$.

		(m, 1H), 4.06 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.93-3.73 (m, 4H), 2.82-2.77 (m, 9H), 1.42 (t, J=6.9 Hz, 3H).	
30	WX030	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.73 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.48 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.22-7.05 (m, 3H), 6.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.88 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.82-4.66 (m, 1H), 4.08 (q, J=6.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.34 (br s, 1H), 1.45-1.36 (m, 3H), 1.30 (br s, 2H), 1.13 (d, J=5.5 Hz, 2H).	MS-ESI *m/z*: 509.1 $[M+H]^+$.

実施例31：WX031

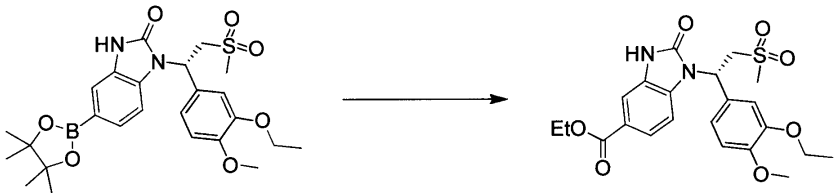
【０１５４】

【化５８】



【０１５５】

【化５９】



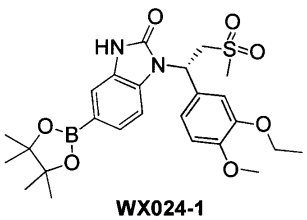
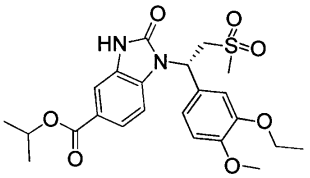
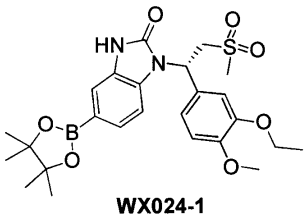
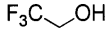
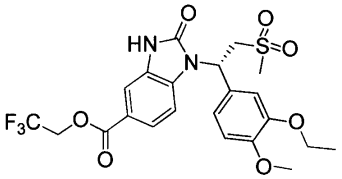
室温で、化合物WX024-1 (150.00 mg, 290.47 umol)、トリフェニルホスフィン(7.62 mg, 29.05 umol)及びベンゾフェノン (52.93 mg, 290.47 umol)をエタノール (1.00 mL)に溶解させ、その後、酢酸パラジウム (3.26 mg, 14.52 umol)を添加し、一酸化炭素（15 psi）雰囲気下で反応混合物を室温で１６時間撹拌反応させた。濾過して不溶物を除去し、ろ液を直接に分取HPLCによって精製して、目的化合物WX031を得た。MS-ESI m/z: 463.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.96 (br s, 1H), 7.84 (dd, J=1.4, 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 2H), 7.05 (dd, J=1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.88 (dd, J=4.5, 9.3 Hz, 1H), 4.71 (dd, J=9.5, 14.6 Hz, 1H), 4.35 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.04 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.92 (dd, J=4.5, 14.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.39 (td, J=6.9, 10.5 Hz, 6H).

実施例３１の合成方法を参照して、下表の各実施例を合成した。

【０１５６】

【表７】

表７

実施例	セグメント１	セグメント２	構造	化合物
32	 WX024-1			WX032
33	 WX024-1			WX033

【０１５７】

【表８】

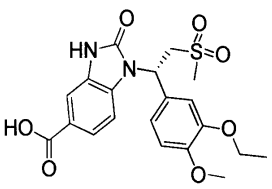
表８

実施例	化合物	HNMR	LCMS
32	WX032	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：8.70 (br s, 1H), 7.85 (dd, J=1.3, 8.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.85 (dd, J=4.4, 9.4 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 4.70 (dd, J=9.8, 14.6 Hz, 1H), 4.06 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.92-3.79 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.35 (d, J=6.3 Hz, 6H).	MS-ESI m/z: 477.2 $[M+H]^+$.
33	WX033	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：9.61 (br s, 1H), 7.86 (dd, J=1.0, 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.20-6.99 (m, 3H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.89 (dd, J=4.1, 9.7 Hz, 1H), 4.80-4.62 (m, 3H), 4.05 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.89 (dd, J=4.3, 14.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.41 (t, J=6.9 Hz, 3H).	MS-ESI m/z: 539.1 $[M+H]^+$.

実施例34：WX034

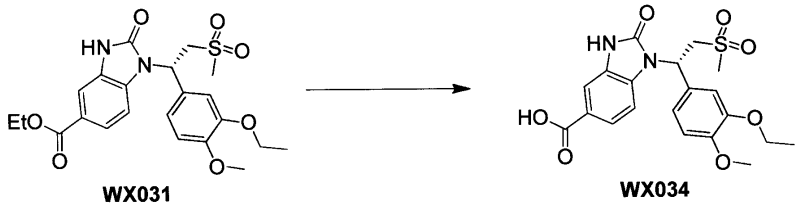
【０１５８】

【化６０】



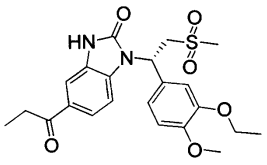
合成スキーム：

【０１５９】
【化６１】

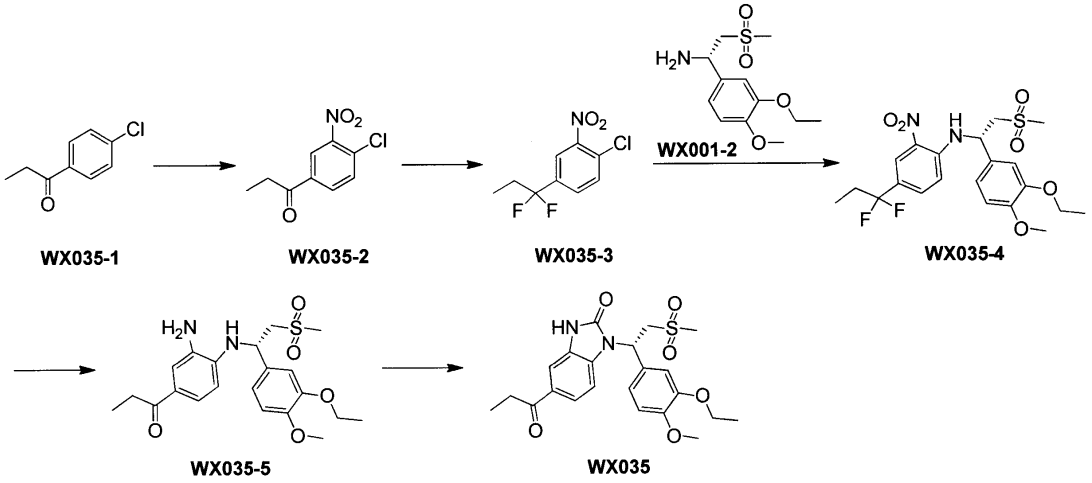


室温で、化合物WX031 (255.00 mg, 551.33 umol)をメタノール (15.00 mL)及び水(15.00
mL)に溶解させ、その後、水酸化リチウム一水和物 (69.40 mg, 1.65 mmol)を添加した。反応混合物を60℃に加熱し、かつ０.５時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、ジクロロメタン(15 mL x 3)で抽出した。有機相を捨て、水相を希塩酸（3 M）溶液でpH=4に調整した後に、酢酸エチル (15 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水(45 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX034を得た。MS-ESI m/z: 435.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11.23 (s, 1H), 7.61 (dd, J=1.1, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 5.97 (dd, J=4.0, 10.0 Hz, 1H), 4.53 (br dd,
J=10.4, 14.4 Hz, 1H), 4.20 (br dd, J=4.0, 14.6 Hz, 1H), 4.00 (br t, J=6.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3H).

実施例35：WX035
【０１６０】
【化６２】



合成スキーム：
【０１６１】
【化６３】



工程1：化合物WX035-2の合成

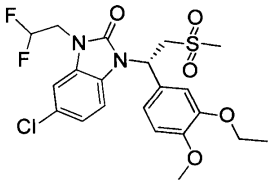
室温で、化合物WX035-1 (2.16 g, 12.81 mmol)を濃硫酸（17 mL，98%）に添加し、反応混合物を-15℃に冷却した後、さらに濃硝酸 (0.915 mL，63%)と濃硫酸(3 mL，98%)との混合
液を滴ずつ添加し、その後反応混合物を３０分間撹拌させた。反応が完了した後、反応混合物を氷水（50 mL）に添加し、その後酢酸エチル（100mL）を添加し、１０分間撹拌した後に有機相を分離した。有機相を飽和食塩水（30 mL x 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/5，体積比）によって精製して、目的化合物WX035-2を得た。^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ: 8.43 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H)), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.02 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H).
工程2：化合物WX035-3の合成
室温で、化合物WX035-2 (2.00 g, 9.36 mmol)及び(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド (7.55 g, 46.81 mmol)をジクロロメタン（50.00mL）に溶解させ、窒素ガス保護下で反応混合物を60℃に加熱しかつ１６時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、氷水（30 mL）に注ぎ、さらにジクロロメタン（100 mL）を添加し、１０分間撹拌し、有機相を分離した。有機相を飽和食塩水 (30 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/20，体積比）によって精製して、目的化合物WX035-3を得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.98 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H),
2.23-2.09 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.6 Hz, 3H).
工程3：化合物WX035-4の合成
室温で、化合物WX035-3 (950.00 mg, 4.03 mmol)、化合物WX001-2 (1.65 g, 6.05 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(1.56 g, 12.10 mmol, 2.11 mL) をN,N-ジメチルホルムアミド (20.00 mL)に溶解させ、窒素ガス保護下で反応混合物を100℃に加熱し、かつ12時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、減圧濃縮した後、酢酸エチル（100 mL）及び水（30 mL）を添加し、有機相を分離し、飽和食塩水(30 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物を分取級薄層クロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX035-4を得た。MS-ESI m/z: 495.2 $[M+Na]^+$.
工程4：化合物WX035-5の合成
室温で、化合物WX035-4 (280.00 mg, 592.59 umol)、亜鉛末(310.00 mg, 4.74 mmol)及び塩化アンモニウム (253.58 mg, 4.74 mmol)をメタノール (10.00 mL)に添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を室温で２時間撹拌反応させた。濾過して不溶物を除去し、減圧濃縮し、残留物にジクロロメタン（50 mL）を添加し、１５分間撹拌した。さらに濾過して不溶物を除去し、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX035-5を得た。MS-ESI m/z: 443.1 $[M+Na]^+$.
工程5：化合物WX035の合成
0～5℃で、化合物WX035-5 (30.00 mg, 71.34 umol)、トリホスゲン (10.59 mg, 35.67 umol)及びトリエチルアミン (21.66 mg, 214.02 umol, 29.67 uL)をテトラヒドロフラン(2.00 mL)に溶解させ、窒素ガス保護下で反応混合物を0～5℃で２時間撹拌反応させた。反応混合物を氷水（10 mL）に注ぎ、室温で１０分間撹拌した後、酢酸エチル（30 mL x 2）を添加した。有機相を分離し、水相を酢酸エチル（30 mL x 2）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX035を得た。MS-ESI m/z: 447.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ: 8.54 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.84 (d, J=8.4 Hz 1H), 5.85 (dd, J=4.0, 9.2 Hz, 1H), 4.73 (dd , J=9.6, 14.8 Hz, 1H),

2.98 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.91-3.85 (m, 4H), 2.98 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.44 (t, J=6.8 Hz, 3H),
1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H).

実施例36：WX036

【０１６２】

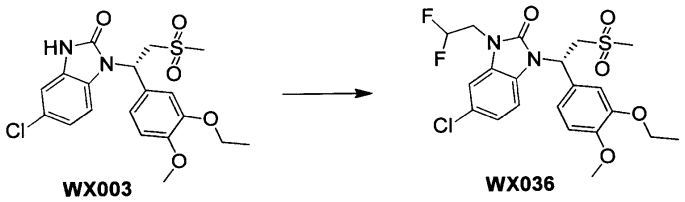
【化６４】



合成スキーム：

【０１６３】

【化６５】



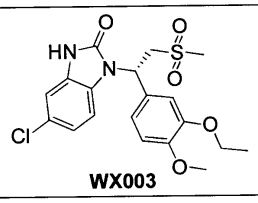
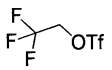
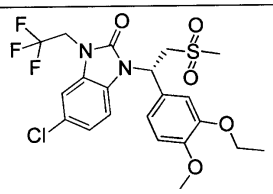
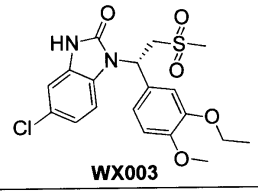
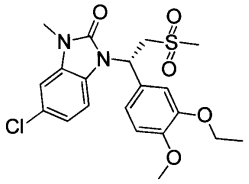
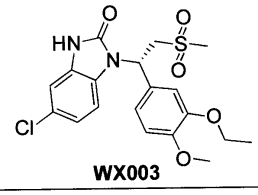
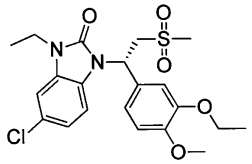
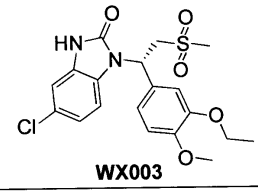
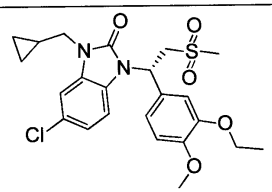
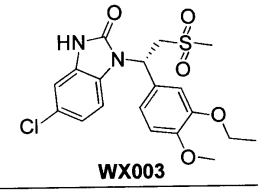
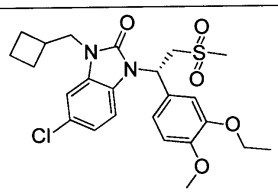
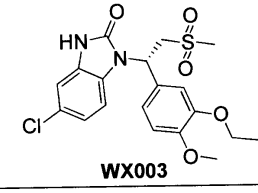
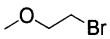
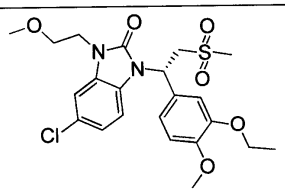
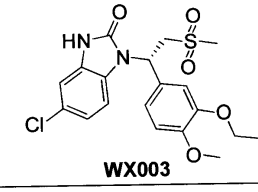
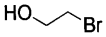
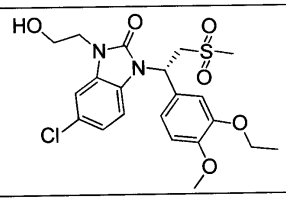
室温で、化合物WX003 (300.00 mg, 706.05 umol)、2,2-ジフルオロエチル4-メチルベンゼンスルホネート(498.25 mg, 2.12 mmol)及び炭酸カリウム (292.75 mg, 2.12 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10.00 mL)に添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を室温で１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物に酢酸エチル（100 mL）及び水（30 mL）を添加し、有機相を分離し、飽和食塩水（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/5-1/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX036を得た。MS-ESI m/z: 511.0 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.09-6.82 (m, 6H), 6.03-6.02 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.22-4.03 (m, 4H), 3.85-3.81 (m, 4H), 2.77 (s,3H), 1.45 (t, J=6.4 Hz, 3H).

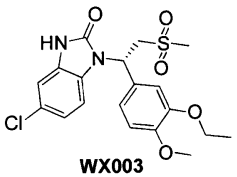
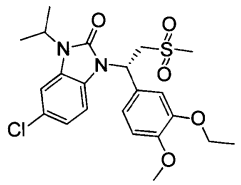
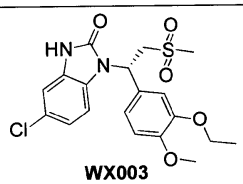
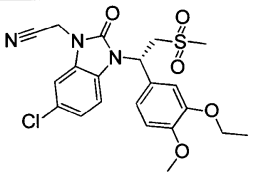
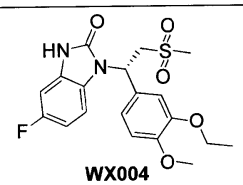
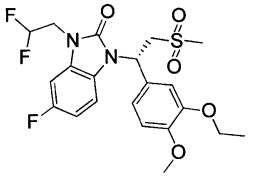
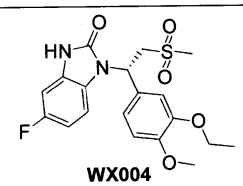
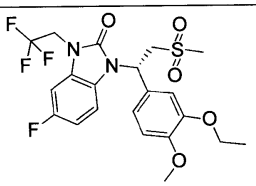
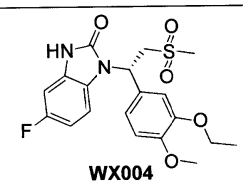
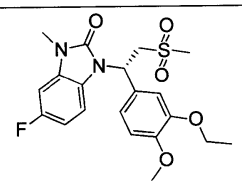
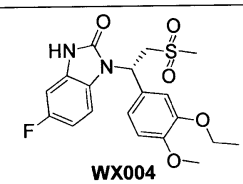
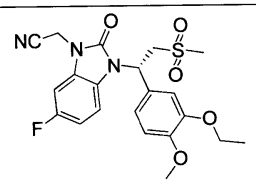
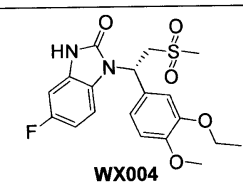
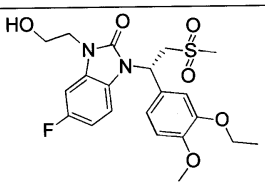
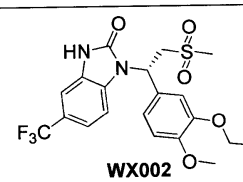
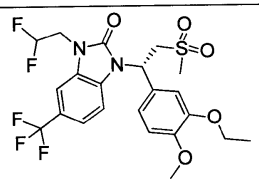
実施例３６の合成方法を参照して、下表の各実施例を合成した。

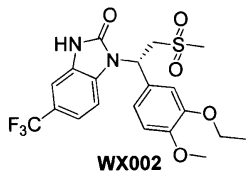
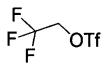
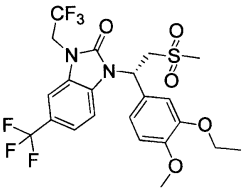
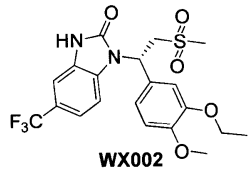
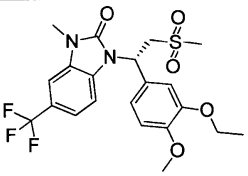
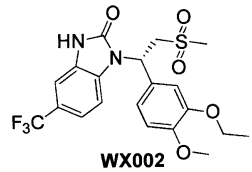
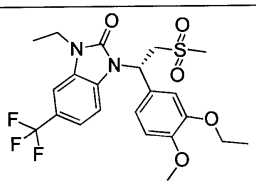
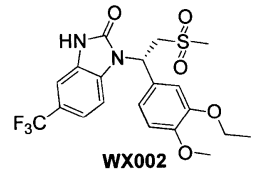
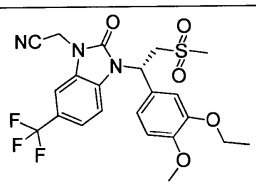
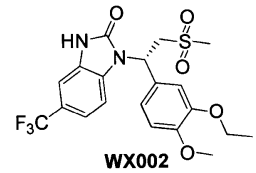
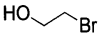
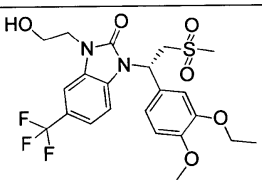
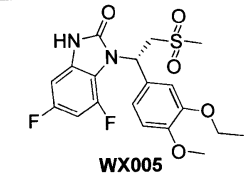
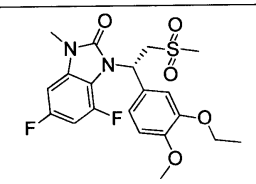
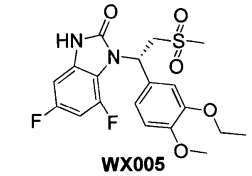
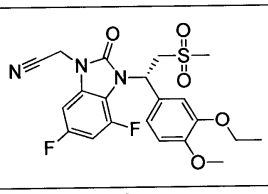
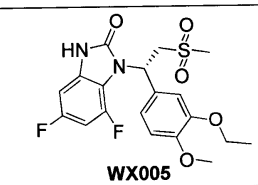
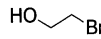
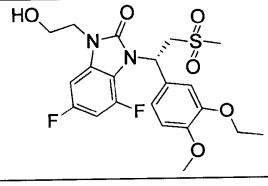
【０１６４】

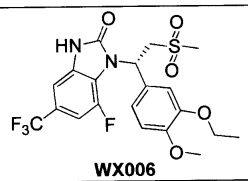
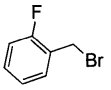
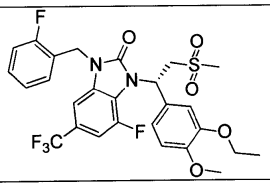
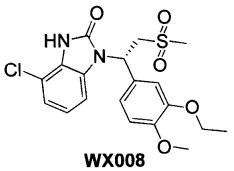
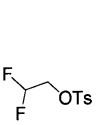
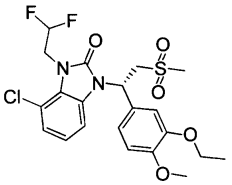
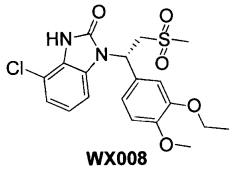
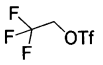
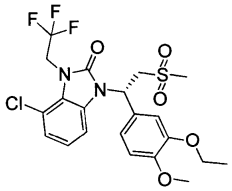
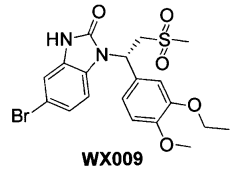
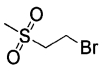
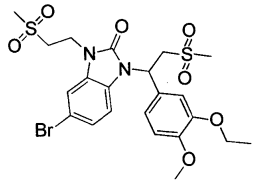
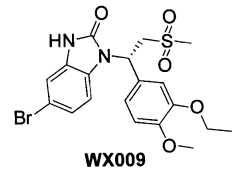
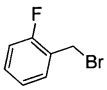
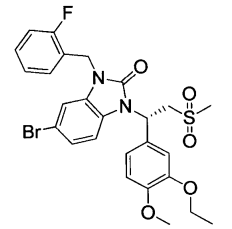
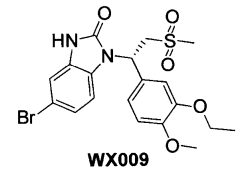
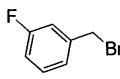
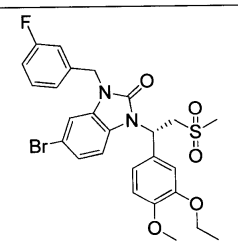
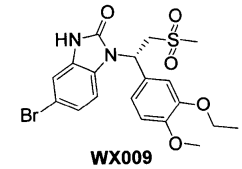
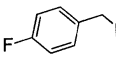
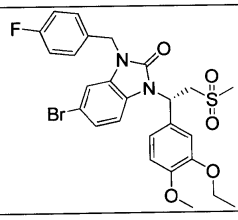
【表９】

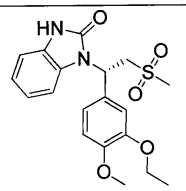
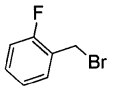
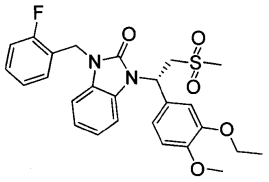
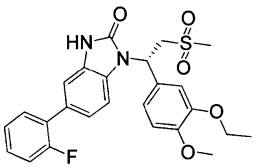
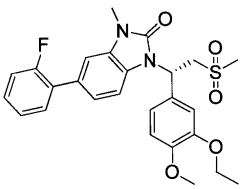
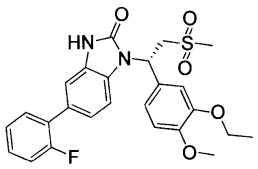
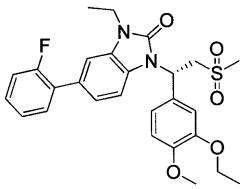
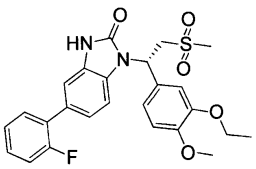
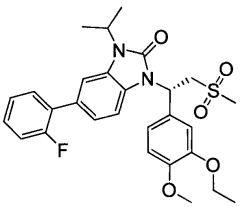
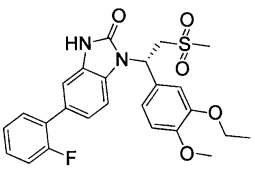
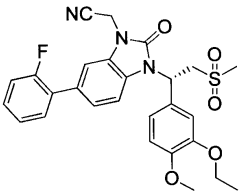
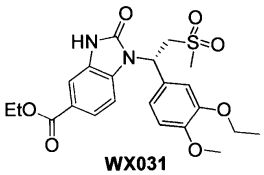
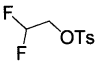
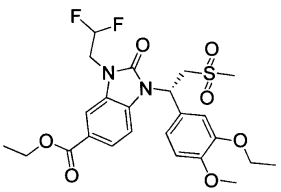
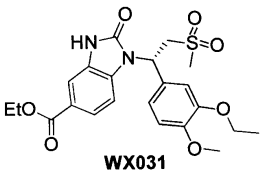
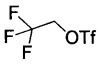
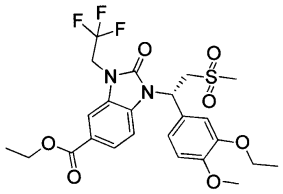
表 9

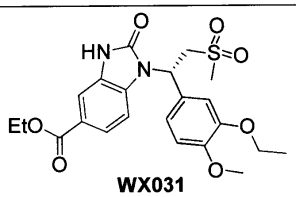
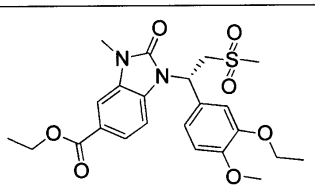
実施例	セグメント１	セグメント２	構造	化合物
37	 WX003			WX037
38	 WX003	Me—I		WX038
39	 WX003			WX039
40	 WX003			WX040
41	 WX003			WX041
42	 WX003			WX042
43	 WX003			WX043

44	 WX003			WX044
45	 WX003			WX045
46	 WX004			WX046
47	 WX004			WX047
48	 WX004	Me—I		WX048
49	 WX004			WX049
50	 WX004			WX050
51	 WX002			WX051

52	 WX002			WX052
53	 WX002	Me—I		WX053
54	 WX002			WX054
55	 WX002			WX055
56	 WX002			WX056
57	 WX005	Me—I		WX057
58	 WX005			WX058
59	 WX005			WX059

60	 WX006			WX060
61	 WX008			WX061
62	 WX008			WX062
63	 WX009			WX063
64	 WX009			WX064
65	 WX009			WX065
66	 WX009			WX066

67	 WX010			WX067
68	 WX011	Me—I		WX068
69	 WX011			WX069
70	 WX011			WX070
71	 WX011	NC Br		WX071
72	 WX031			WX072
73	 WX031			WX073

74	 WX031	Me—I		WX074

【０１６５】

【表１０】

表 10：各実施例のＬＣＭＳ及びＨＮＭＲデータ

実施例	化合物	HNMR	LCMS
37	WX037	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：7.12-6.82 (m, 6H), 5.75 (dd, J=4.4, 10.0 Hz, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.2Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 529.0 $[M+Na]^+$.
38	WX038	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ：7.22-7.13 (m, 2H), 7.10 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.02 (dd, J=3.8, 10.5 Hz, 1H), 4.57 (dd, J=10.5, 14.6 Hz, 1H), 4.11-3.97 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 439.1 $[M+H]^+$.
39	WX039	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ：7.25 (s, 1H), 7.20-7.02 (m, 4H), 6.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.05 (dd, J=3.5, 10.5 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=10.9, 14.4 Hz, 1H), 4.18-3.90 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.41-1.28 (m, 6H).	MS-ESI *m/z*: 453.1 $[M+H]^+$.
40	WX040	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：7.15 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.11-7.00 (m, 4H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.76 (dd, J=4.5, 9.5 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=9.8, 14.8 Hz, 1H), 4.09 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.91-3.73 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 1.46 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.26-1.18 (m, 1H), 0.61-0.52 (m, 2H), 0.44 (br d, J=4.3 Hz, 2H).	MS-ESI *m/z*: 479.1 $[M+H]^+$.
41	WX041	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：7.1 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 4H), 6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.07 (q, J=6.0 Hz, 2H), 3.92-3.83 (m, 6H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.04-1.85 (m, 6H), 1.46 (t, J=10.8 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 493.1 $[M+H]^+$.
42	WX042	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：7.21-6.90 (m, 5H), 6.83 (br s, 1H), 5.76 (br s, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.24-3.98 (m, 4H), 3.87-3.63 (m, 6H), 3.31 (br s, 3H), 2.73 (br s, 3H), 1.45 (br s, 3H).	MS-ESI *m/z*: 483.0 $[M+H]^+$.
43	WX043	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：7.14-7.02 (m, 4H), 6.94	MS-ESI *m/z*:

		(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.89 (dd, J=3.4, 10.4 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=10.8, 14.3 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 4H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (dd, J=3.4, 14.7 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.46 (t, J=6.9 Hz, 3H).	469.1 $[M+H]^+$.
44	WX044	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.17-7.02 (m, 5H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.72 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.09 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.96-3.82 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.54 (br d, J=6.3 Hz, 6H), 1.46 (t, J=6.9 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 467.2 $[M+H]^+$.
45	WX045	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.28 (s, 1H), 7.19-7.00 (m, 4H), 6.86 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.80 (br s, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.63 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.09 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.87 (br s, 4H), 2.82 (br s, 3H), 1.47 (br s, 3H).	MS-ESI *m/z*: 486.1 $[M+Na]^+$.
46	WX046	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.10-7.03 (m, 1H), 7.02 (d, J=5.6 Hz, 2H), 6.83-6.82 (m, 3H), 6.03 (t, J=65 Hz, 1H), 5.80-5.77 (m, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.93-3.80 (m, 1H), 2.77 (br. s., 3H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 495.0 $[M+Na]^+$.
47	WX047	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.12 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.91-6.79 (m, 3H), 5.75 (dd, J=4.3, 9.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=9.8, 14.8 Hz, 1H), 4.60-4.30 (m, 2H), 4.06 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.90-3.76 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 491.0 $[M+H]^+$.
48	WX048	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.21-7.11 (m, 2H), 7.07 (dd, J=1.5, 8.3 Hz, 1H), 7.03-6.91 (m, 2H), 6.87-6.76 (m, 1H), 6.05 (dd, J=3.8, 10.5 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=10.5, 14.6 Hz, 1H), 4.13-3.98 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.38 (t, J=6.9 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 423.1 $[M+H]^+$.
49	WX049	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 7.34-7.05 (m, 4H), 7.00-6.83 (m, 2H), 6.05 (dd, J=3.8, 10.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.62 (dd, J=10.8, 14.6 Hz, 1H), 4.21-4.00 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.38 (t, J=6.9 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 448.1 $[M+H]^+$.
50	WX050	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 7.22-7.04 (m, 4H), 6.95	MS-ESI

		(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.86-6.75 (m, 1H), 6.04 (dd, J=3.8, 10.3 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=10.3, 14.8 Hz, 1H), 4.15-3.96 (m, 5H), 3.89-3.75 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H).	*m/z*: 453.1 $[M+H]^+$.
51	WX051	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.54 (s, 1H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.23-7.06 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.41-6.01 (m, 2H), 4.66 (dd, J=11.0, 14.6 Hz, 1H), 4.41 (dt, J=3.3, 14.9 Hz, 2H), 4.16-3.95 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 545.0 $[M+Na]^+$.
52	WX052	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 7.58 (s, 1H), 7.51-7.37 (m, 2H), 7.24-7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, J=3.6, 10.7 Hz, 1H), 4.85-4.65 (m, 3H), 4.21-3.94 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 541.1 $[M+H]^+$.
53	WX053	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.51-7.34 (m, 3H), 7.16 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, J=4.0, 10.5 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=10.8, 14.3 Hz, 1H), 4.20-3.99 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 473.1 $[M+H]^+$.
54	WX054	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.54-7.32 (m, 3H), 7.23-7.04 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, J=3.8, 10.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, J=10.8, 14.3 Hz, 1H), 4.19-3.99 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.40-1.30 (m, 6H).	MS-ESI *m/z*: 487.1 $[M+H]^+$.
55	WX055	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.65 (s, 1H), 7.56-7.36 (m, 2H), 7.22-7.06 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, J=3.8, 10.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.65 (dd, J=10.5, 14.6 Hz, 1H), 4.23-3.98 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 520.1 $[M+Na]^+$.
56	WX056	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 7.56 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.18 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.11 (dd, J=4.0, 10.5 Hz, 1H), 4.67 (dd, J=10.5, 14.6 Hz, 1H), 4.19-3.98 (m, 5H), 3.88-3.82 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 503.1 $[M+H]^+$.
57	WX057	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.11 (br s, 1H), 7.05-6.84 (m, 3H), 6.83-6.72 (m, 1H), 6.23 (d, J=7.3 Hz, 1H),	MS-ESI *m/z*:

		4.88-4.77 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.39 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).	441.0 $[M+H]^+$.
58	WX058	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.26-6.99 (m, 3H), 6.99-6.78 (m, 2H), 6.23 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.21-3.94 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.38 (t, *J*=6.9 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 488.1 $[M+Na]^+$.
59	WX059	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 7.13 (br s, 1H), 7.06-6.90 (m, 3H), 6.83-6.70 (m, 1H), 6.24 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.88-4.87 (m, 1H), 4.15-3.96 (m, 5H), 3.90-3.76 (m, 5H), 2.99 (s, 3H), 1.38 (t, *J*=6.9 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 471.1 $[M+H]^+$.
60	WX060	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.26 (br s, 2H), 7.21-7.04 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.22 (br s, 1H), 5.24-5.03 (m, 2H), 4.8 (br, s, 1H), 4.06 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.82 (br s, 3H), 1.44 (t, *J*=6.8 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 607.0 $[M+Na]^+$.
61	WX061	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.11 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 7.01 (dd, *J*=2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.30-5.92 (m, 1H), 5.77 (dd, *J*=4.5, 9.8 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J*=9.8, 14.8 Hz, 1H), 4.73-4.58 (m, 2H), 4.06 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.88-3.73 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.44 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 511.0 $[M+Na]^+$.
62	WX062	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.12 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 3H), 7.00 (dd, *J*=2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J*=4.4, 9.7 Hz, 1H), 5.03-4.77 (m, 3H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 1.44 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 529.0 $[M+Na]^+$.
63	WX063	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J*=3.6, 10.4 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J*=10.5, 14.3 Hz, 1H), 4.44-4.23 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (dd, *J*=3.6, 14.4 Hz, 1H), 3.55-3.34 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.43 (t, *J*=6.9 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 574.9 $[M+H]^+$, 577.0 $[M+H+2]^+$.
64	WX064	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.33-7.27 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 7.14-6.93 (m, 6H), 6.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J*=4.3, 9.8 Hz, 1H), 5.17-5.02 (m, 2H), 4.78 (dd, *J*=9.8, 14.6 Hz, 1H), 4.04 (q, *J*=7.0	MS-ESI *m/z*: 577.1 $[M+H]^+$,

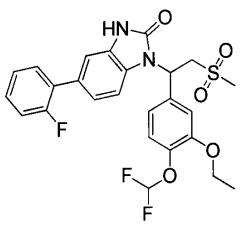
		Hz, 2H), 3.90-3.78 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 1.44 (t, J=6.9 Hz, 3H).	579.0 $[M+H+2]^+$.
65	WX065	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.30 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.14-6.91 (m, 7H), 6.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.82 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.75 (t, J=11.0 Hz, 1H), 4.05 (q, J=6.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 4H), 2.79 (s, 3H), 1.44 (t, J=6.5 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 577.0 $[M+H]^+$, 579.1 $[M+H+2]^+$.
66	WX066	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31-7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, J=1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07-6.91 (m, 5H), 6.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.82 (dd, J=3.6, 9.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J=2.0 Hz, 2H), 4.74 (dd, J=10.0, 14.3 Hz, 1H), 4.04 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.90-3.78 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.44 (t, J=6.9 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 577.0 $[M+H]^+$, 579.0 $[M+H+2]^+$.
67	WX067	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31-7.21 (m, 2H), 7.16 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 5H), 6.96 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.84 (dd, J=4.5, 9.5 Hz, 1H), 5.24-5.04 (m, 2H), 4.83 (dd, J=9.7, 14.9 Hz, 1H), 4.05 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.93-3.78 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 1.43 (t, J=6.9 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 499.1 $[M+H]^+$.
68	WX068	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.42 (dt, J=1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.25-7.12 (m, 5H), 7.09 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.84 (dd, J=4.8, 9.3 Hz, 1H), 4.78 (dd, J=9.3, 14.8 Hz, 1H), 4.10 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.90 (dd, J=4.6, 14.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.46 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 499.1 $[M+H]^+$.
69	WX069	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.42 (dt, J=1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J=1.9, 5.4, 7.8 Hz, 1H), 7.26-7.12 (m, 6H), 7.08 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.83 (dd, J=4.5, 9.3 Hz, 1H), 4.82 (dd, J=9.5, 14.8 Hz, 1H), 4.10 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.98 (dq, J=2.9, 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.75 (s, 3H), 1.46 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 513.1 $[M+H]^+$.
70	WX070	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.42 (dt, J=1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 5H), 7.08 (dd,	MS-ESI *m/z*: 527.2

		J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.83 (dd, J=4.5, 9.5 Hz, 1H), 4.91-4.65 (m, 2H), 4.10 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.90-3.82 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H).	[M+H]+.
71	WX071	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.47-7.28 (m, 4H), 7.26-7.11 (m, 4H), 7.08 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.86 (dd, J=4.4, 9.2 Hz, 1H), 4.93-4.77 (m, 2H), 4.68 (dd, J=9.4, 14.7 Hz, 1H), 4.10 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.96-3.82 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 1.47 (t, J=6.9 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 524.0 [M+H]+.
72	WX072	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.18-7.08 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.33-5.61 (m, 2H), 4.70 (dd, J=9.8, 14.6 Hz, 1H), 4.42-4.17 (m, 4H), 4.05 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.89-3.80 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.80 (br s, 1H), 1.41 (td, J=7.0, 18.8 Hz, 6H).	MS-ESI *m/z*: 527.1 [M+H]+.
73	WX073	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.83 (dd, J=4.4, 9.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=9.8, 14.6 Hz, 1H), 4.62-4.31 (m, 4H), 4.04 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.90-3.78 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 1.40 (td, J=7.1, 17.0 Hz, 6H).	MS-ESI *m/z*: 545.2 [M+H]+.
74	WX074	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.86 (dd, J=1.5, 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.05 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.84 (dd, J=4.6, 9.4 Hz, 1H), 4.69 (dd, J=9.3, 14.6 Hz, 1H), 4.38 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.06 (dq, J=2.1, 7.0 Hz, 2H), 3.95-3.80 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.41 (td, J=7.1, 18.4 Hz, 6H).	MS-ESI *m/z*: 477.1 [M+H]+.

実施例75：WX075

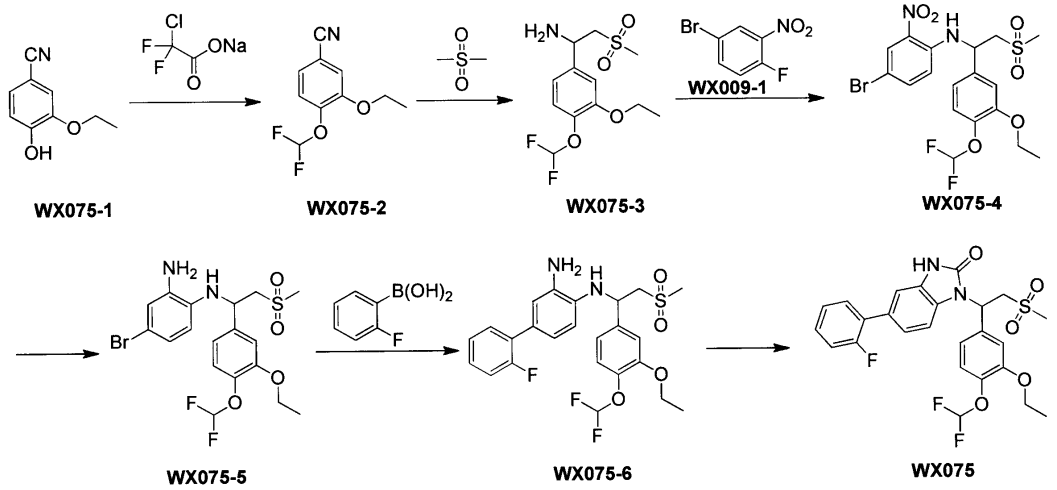
【０１６６】

【化６６】



合成スキーム：

【０１６７】
【化６７】



工程1：化合物WX075-2の合成
室温で、化合物WX075-1 (29.00 g, 177.73 mmol)、ジフルオロクロロ酢酸ナトリウム (62.32 g, 408.78 mmol)及び炭酸セシウム (86.86 g, 266.60 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド（600 mL）及び水（150 mL）に添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を100℃に加熱し、かつ３時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、酢酸エチル（1000 mL）及び水（200 mL）を添加し、有機相を分離し、飽和食塩水 (200 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/10-1/3，体積比）によって精製して、目的化合物WX075-2を得た。^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ: 7.20-7.13 (m,
3H), 6.58 (t, J=74.4 Hz, 1H), 4.05 (q, J=6.8 Hz, 2H), 1.41 (t, J=6.8 Hz, 3H).
工程2：化合物WX075-3の合成
室温で、化合物ジメチルスルホン(9.71 g, 103.20 mmol, 8.37 mL)をテトラヒドロフラン (300 mL)に溶解させ、0℃に冷却し、さらにN-ブチルリチウム (2.5 M, 41.28 mL)を滴ずつ添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を0～5℃で１時間撹拌反応させた。その後、前記反応混合物に化合物WX075-2 (20.00 g, 93.82 mmol)のテトラヒドロフラン(200 mL)を滴ずつ添加し、添加が完了した後に、反応混合物を0～5℃で３０分間撹拌反応させ、さらに室温に昇温しかつ１.５時間撹拌反応させた。次に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (4.61
g, 121.97 mmol)を前記反応混合物に添加し、３０分間撹拌反応させた後に、さらに0℃に冷却し、酢酸(25.92 g, 431.57 mmol, 24.69 mL)を添加し、反応化合物を0～5℃で２時間撹拌反応させた。最後に、反応体系に水酸化ナトリウム水溶液(2.5 M, 123.84 mL)を添加し、反応化合物を0～5℃で３０分間撹拌反応させた後に、60℃に加熱し、さらに１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（1000 mL）及び水（200 mL）を添加し、有機相を分離し、飽和食塩水（200 mL x 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/100-1/10，体積比）によって精製して、目的化合物WX075-3を得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.08-6.84
(m, 3H), 6.50 (t, J=75.2 Hz, 1H), 4.58 (dd, J=2.8, 9.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=6.8, 13.2Hz, 2H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H).
工程3：化合物WX075-4の合成
室温で、化合物WX075-3 (400.00 mg, 1.29 mmol)及び化合物WX009-1 (426.73 mg, 1.94 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (15.00 mL)に溶解させ、その後ジイソプロ

ピルエチルアミン (501.37 mg, 3.88 mmol)を添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を90℃に加熱しかつ１５時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（40 mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した
。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/9-1/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX075-4を得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.65 (d, J=6.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.75 (s, 0.25H), 6.66 (d, J=9.3 Hz,
1H), 6.57 (s, 0.5H), 6.38 (s, 0.25H), 5.27-5.19 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.63 (dd, J=8.8, 14.6 Hz, 1H), 3.46 (dd, J=4.0, 14.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.44 (t, J=6.9 Hz, 3H).

工程4：化合物WX075-5の合成

室温で、化合物WX075-4 (200.00 mg, 392.68 umol)及び塩化アンモニウム (210.04 mg, 3.93 mmol)をエタノール (10.00 mL)及び水 (1.00 mL) に溶解させ、その後、鉄粉 (109.66 mg, 1.96 mmol)を添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を80℃に加熱し、かつ1時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、減圧濃縮し、残留物をジクロロメタン
(50 mL)に添加し、濾過して不溶物を除去し、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/4-4/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX075-5を得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.15 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 0.25H), 6.70 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 0.5H), 6.37 (s, 0.25H), 6.22 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.92 (td, J=4.4, 9.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.04 (dq, J=2.1, 7.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3H).

工程5：化合物WX075-6の合成

室温で、化合物WX075-5 (190.00 mg, 396.38 umol.)、2-フルオロフェニルボロン酸 (72.10 mg, 515.29 umol)、[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 (16.18 mg, 19.82 umol)及び炭酸カリウム(136.96 mg, 990.95 umol)をジオキサン(4.50 mL)及び水(1.50 mL)に添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を70℃に加熱しかつ１５時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、水（20 mL）及び酢酸エチル（30 mL）を添加して希釈し、濾過して不溶物を除去し、有機相を分離し、水相を酢酸エチル（20 mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=0/1-3/2，体積比）によって精製して、目的化合物WX075-6を得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34 (dt, J=1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 3H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 0.25H), 6.57 (s, 0.5H), 6.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 0.25H), 5.02 (dd, J=3.6, 9.4 Hz, 1H), 4.07 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.42 (t, J=6.9 Hz, 3H).

工程6：化合物WX075の合成

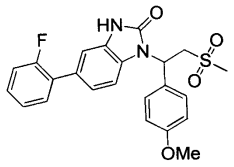
化合物WX075-6 (100.00 mg, 202.21 umol)及びトリエチルアミン (122.77 mg, 1.21 mmol, 168.18 uL) をテトラヒドロフラン(10.00 mL)に溶解させ、反応混合物を0℃に冷却し、さらにトリホスゲン (36.00 mg, 121.33 umol)を添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を0°Cで３０分間撹拌反応させた。反応が完了した後、水（3 mL）を添加して反応をクエンチし、直接に減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX075を得た。MS-ESI m/z: 521.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD

3OD) δ: 7.45 (dt, J=1.6,
7.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 3H), 7.22 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.90 (s, 0.25H), 6.71 (s, 0.5H), 6.52 (s, 0.25H), 6.13 (dd, J=3.8, 10.5 Hz, 1H), 4.68 (dd, J=10.5, 14.8 Hz, 1H), 4.16-4.05 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.0 Hz, 3H).

実施例76：WX076

【０１６８】

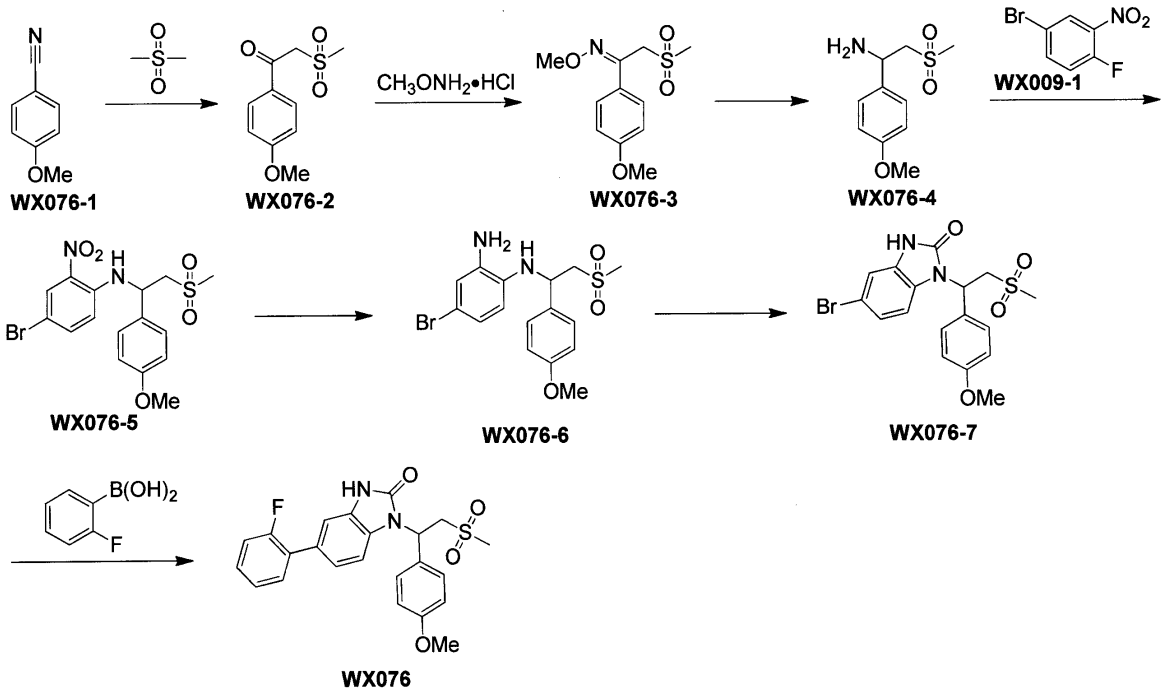
【化６８】



合成スキーム：

【０１６９】

【化６９】



工程1：化合物WX076-2の合成

窒素ガス保護下で、ジメチルスルホン(848.34 mg, 9.01 mmol, 731.33 uL)をテトラヒドロフラン(10.00mL)に溶解させ、0℃に冷却し、これにn-ブチルリチウム (2.5M, 3.30 mL)を滴ずつ添加し、その後、反応混合物を0℃で１時間撹拌反応させた。0℃で前記反応体系に化合物WX076-1 (1.00 g, 7.51 mmol) のテトラヒドロフラン(10.00 mL) 溶液を滴ずつ添加し、反応混合物を0℃で１５分間撹拌反応させ、室温に昇温し、さらに１.５時間撹拌反応させた。その後、反応混合物をさらに0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (369.35 mg, 9.76 mmol)を添加し、１０分間撹拌反応させた。次に、この混合物に0℃で酢酸(2.03 g, 33.80 mmol, 1.93 mL)を添加し、反応混合物を0℃で２時間撹拌反応させた。最後にこれに水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 M, 9.91 mL)を添加し、反応混合物を0℃で１５分間撹拌反応させた後に、さらに60℃に加熱し、さらに１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液（5 mL）を添加してクエンチし、酢酸エチル（10 mL x 3）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮して、粗品WX076-2を得た。

【０１７０】
工程2：化合物WX076-3の合成
室温で、化合物WX076-2 (1.00 g, 4.38 mmol)及びピリジン(5.20 g, 65.70 mmol, 5.31 mL)をエタノール(10.00 mL)に溶解させ、さらにO-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.10 g, 13.14 mmol)を添加し、反応混合物を80℃に添加しかつ４時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、飽和食塩水（40 mL）を添加して希釈し、ジクロロメタン（10 mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、それぞれ10%希塩酸水溶液（30 mL）及び水（30
mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、粗品WX076-3を得た。
【０１７１】
工程3：化合物WX076-4の合成
室温で、化合物WX076-3 (2.00 g, 7.77 mmol)をテトラヒドロフラン(40.00 mL)に溶解させ、0℃に冷却し、これにボランジメチルスルフィド溶液 (10 M, 3.89 mL)を滴ずつ添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を室温に昇温しかつ２.５時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物にメタノールをゆっくりと添加し、ガスを生成しないまでに反応をクエンチした。その後、減圧濃縮し、残留物に水酸化ナトリウム水溶液（2 M，10 mL）を添加し、酢酸エチル（15 mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（50 mL x
2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾過除去し、ろ液を減圧濃縮して、粗品WX076-4を得た。
【０１７２】
工程4：化合物WX076-5の合成
室温で、化合物WX076-4 (1.10 g, 3.84 mmol)及び4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(1.69 g, 7.68 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (30.00 mL)に溶解させ、その後、ジイソプロピルエチルアミン(1.49 g, 11.52 mmol, 2.01 mL)を添加し、反応混合物を80℃に加熱しかつ４時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、飽和食塩水（20
mL）を添加してクエンチし、水（40 mL）を添加して希釈し、酢酸エチル（20mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（40 mL x 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/8-1/2，体積比）によって精製して、目的化合物WX076-5を得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.64 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.00-6.85 (m,
2H), 6.72 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.29-5.16 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 2.77 (s, 3H).
工程5：化合物WX076-6の合成
室温で、化合物WX076-5 (1.35 g, 3.14 mmol)をメタノール（25.00 mL）に溶解させ、その後、亜鉛末 (1.03 g, 15.70 mmol)及び塩化アンモニウム (1.68 g, 31.40 mmol, 1.10 mL)を添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌反応させた。反応が完了した後、濾過して不溶物を除去した。ろ液を減圧濃縮し、残留物にジクロロメタン（20 mL）を添加し、１０分間撹拌し、さらに濾過して不溶物を除去した。ろ液を減圧濃縮して粗品WX076-6を得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.28 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.83 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.01-4.84 (m, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 2H), 2.81 (s, 3H).
工程6：化合物WX076-7の合成
室温で、化合物WX076-6 (1.25 g, 3.13 mmol)及びトリエチルアミン(1.27 g, 12.52 mmol, 1.74 mL)をテトラヒドロフラン(40.00 mL)に溶解させ、0℃に冷却し、トリホスゲン(371.59 mg, 1.25 mmol)を分割添加し、反応混合物を室温に昇温しかつ６時間撹拌

反応させた。反応が完了した後、飽和食塩水（10 mL）を添加してクエンチし、水（50 mL）を添加して希釈し、酢酸エチル（15mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（50mL x
2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/3-1/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX076-7を得た。

【０１７３】

工程7：化合物WX076の合成

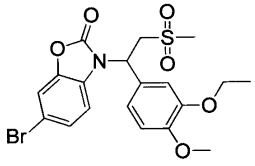
室温で、化合物WX076-7 (250.00 mg, 587.82 umol)及び2-フルオロフェニルボロン酸 (99.52 mg, 711.26 umol)をジオキサン (10.00 mL)に溶解させ、その後、[1,1’-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(48.00 mg,
58.78 umol)、炭酸カリウム (121.86 mg, 881.73 umol)及び水 (3.00 mL)を添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を80℃に加熱しかつ３時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、飽和食塩水（5 mL）を添加してクエンチし、水（25 mL）を添加して希釈し、酢酸エチル（5 mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、水（20 mL x 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX076を得た。MS-ESI m/z: 441.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.61 (br s, 1H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.31 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.26 (br s, 1H), 7.24-7.09 (m, 3H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.90 (dd, J=4.3, 9.5 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=9.8, 14.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=3.5, 14.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).

実施例77：WX077

【０１７４】

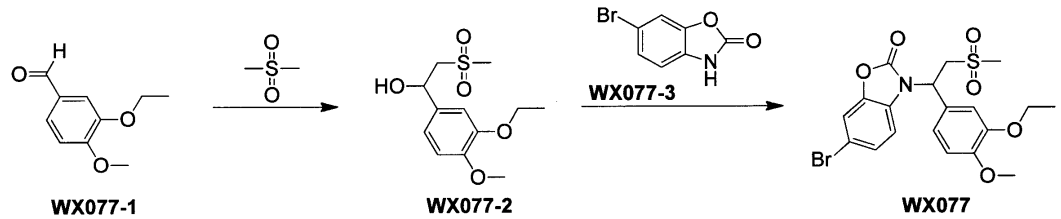
【化７０】



合成スキーム：

【０１７５】

【化７１】



工程1：化合物WX077-2の合成

窒素ガス保護下で，ジメチルスルホン(5.22 g, 55.50 mmol)をテトラヒドロフラン (50.00 mL)に溶解させ、0℃に冷却し、n-ブチルリチウム(2.5 M, 22.20 mL)を滴ずつ添加し、かつ0℃で１時間撹拌反応させた。その後、前記体系に化合物WX077-1 (5.00 g, 27.75 mmol)のテトラヒドロフラン（20.00 mL）の溶液を滴ずつ添加し、添加が終わった後に、0℃で１.５時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物を室温に昇温し、飽和塩化アンモニウム溶液（50 mL）を添加して反応をクエンチし、水（150 mL）で希釈し、酢酸エチル（50 mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、水（100 mL x 2）で

洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル（20 mL）で再結晶して目的化合物WX077-2を得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO_d$_6$) δ: 6.99 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 5.83 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.96 (ddd, J=2.8, 4.3, 10.0 Hz, 1H), 4.02 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (dd, J=10.0, 14.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3H).

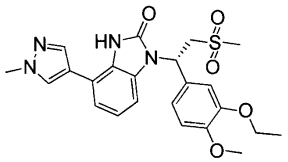
工程2：化合物WX077の合成

窒素ガス保護下で、化合物WX077-2 (300.00 mg, 1.09 mmol)、化合物WX077-3 (233.28 mg, 1.09 mmol)及びトリフェニルホスフィン(343.08 mg, 1.31 mmol)をテトラヒドロフラン(5.00 mL)に溶解させ、0℃に冷却し、その後、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (264.49
mg, 1.31 mmol)を滴ずつ添加し、反応混合物を室温に昇温しかつ２４時間撹拌反応させた。反応が完了した後、飽和食塩水（10 mL）を添加して反応をクエンチし、水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（15 mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、水（25 mL x 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物をまずカラムクロマトグラフィー（溶離剤：メタノール/ジクロロメタン=0/1-1/30，体積比）によって精製し、さらに分取HPLCによって精製して、目的化合物WX077を得
た。MS-ESI m/z: 492.0 [M+Na]$^+$, 494.0 [M+Na+2]$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO_d$_6$) δ: 7.67 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.14 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.89 (dd, J=4.0, 10.5 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=10.8, 14.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, J=4.0, 14.6 Hz, 1H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.31 (t, J=6.9 Hz, 3H).

実施例78：WX078

【０１７６】

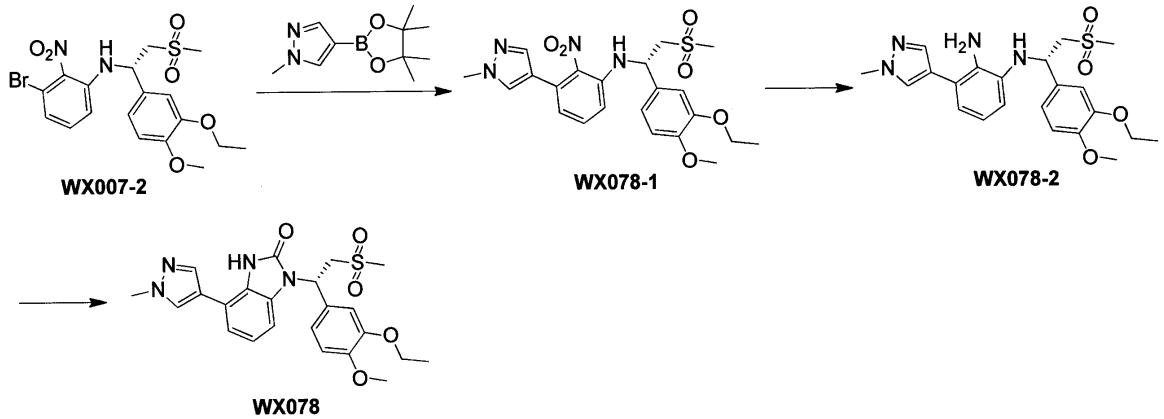
【化７２】



合成スキーム：

【０１７７】

【化７３】



工程1：化合物WX078-1の合成

室温で、化合物WX007-2 (450.00 mg, 950.69 umol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(296.70 mg, 1.43 mmol)及び炭酸

カリウム(394.18 mg, 2.85 mmol)をジオキサン(14.00 mL)及び水(4.30 mL)に溶解させ、その後[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 (116.46 mg, 142.60 umol)を添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を75℃に加熱しかつ１３時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水（30 mL）及び酢酸エチル（40 mL）を添加し、５分間撹拌反応させた。濾過して不溶物を除去し、ケーキを酢酸エチル(30 mL)で洗浄した。ろ液を合わせて、有機相を分離し、有機相を水（50 mL x 3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/2-2/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX078-1を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.40-7.51 (m, 2 H), 7.18 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.92 (br d, J=1.8 Hz, 1 H), 6.83-6.89 (m, 2 H), 6.74 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 5.95 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.06-5.12 (m, 1 H), 4.02-4.09 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.36-3.60 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 1.42 (t, J=7.0 Hz, 3 H).

工程2：化合物WX078-2の合成

室温で、化合物WX078-1 (415.00 mg, 874.55 umol)及び塩化アンモニウム(467.80 mg, 8.75 mmol)をメタノール(10.00 mL)に溶解させ、その後、亜鉛末(285.93 mg, 4.37 mmol)を添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を室温で１時間撹拌反応させた。濾過して不溶物を除去し、ケーキを酢酸エチル（50 mL）とジクロロメタン（5 mL）との混合溶媒に添加し、室温で１５分間撹拌し、濾過して不溶物を除去した。ろ液を合わせて、飽和食塩水（50 mL x 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、ろ液を減圧濃縮し、溶媒を除去して、粗品WX078-2を得た。MS-ESI m/z: 467.1 $[M+Na]^+$.

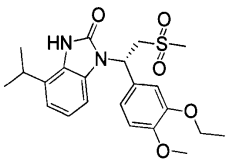
工程3：化合物WX078の合成

室温で、化合物WX078-2 (450.00 mg, 1.01 mmol)及びトリエチルアミン (563.37 mg, 5.57 mmol, 771.74 uL)をテトラヒドロフラン(15.00 mL)に溶解させ、その後、トリホスゲン(240.31 mg, 809.81 umol)を添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を室温で１５時間撹拌反応させた。反応が完了した後、直接に減圧濃縮して溶媒を除去し、得られた残留物を水（40 mL）に添加し、酢酸エチル（30 mL x 3）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（60 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX078を得た。MS-ESI m/z: 471.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.95 (br s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.02-7.17 (m, 5 H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 5.85 (dd, J=9.0, 4.8 Hz, 1 H), 4.71 (dd, J=14.7, 9.4 Hz, 1 H), 4.04 (q, J=6.9 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.90-3.96 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 1.41 (t, J=6.9 Hz, 3 H).

実施例79：WX079

【０１７８】

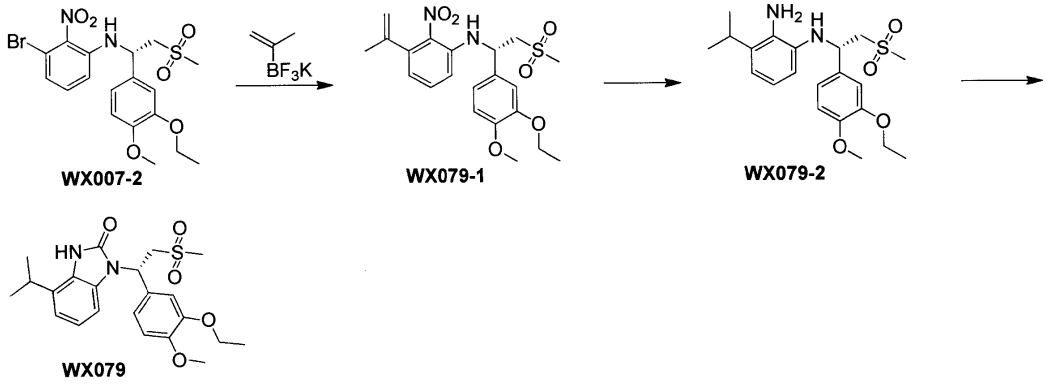
【化７４】



合成スキーム：

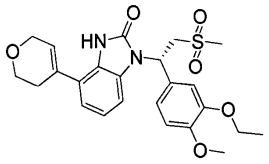
【０１７９】

【化７５】



工程1：化合物WX079-1の合成
室温で、化合物WX007-2 (150.00 mg, 316.90 umol)、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート(70.34 mg, 475.35 umol)、[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 (25.88 mg, 31.69 umol)及び炭酸カリウム (87.60 mg, 633.80 umol)をジオキサン (1.00 mL)及び水 (300.00 uL)に溶解させ、窒素ガス保護下で反応混合物を80℃に加熱しかつ１０時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、水（20 mL）を添加し、酢酸エチル（20 mL x 2）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（20 mL x 3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/石油エーテル=1/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX079-1を得た。MS-ESI m/z: 457.2 $[M+Na]^+$.
工程2：化合物WX079-2の合成
室温で、化合物WX079-1(110.00 mg, 253.16 umol)及び水酸化パラジウム(40.89 mg, 58.23 umol, 20% purity)をエタノール(1.50 mL)に溶解させ、水素ガス (30 psi)雰囲気下で
反応混合物を室温で１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮して溶媒を除去して、目的化合物WX079-2を得た。MS-ESI m/z: 429.1
$[M+Na]^+$.
工程3：化合物WX079の合成
室温で、化合物WX079-2 (100.00 mg, 245.98 umol)、トリエチルアミン (124.45 mg, 1.23 mmol, 170.48 uL)及びトリホスゲン(29.20 mg, 98.39 umol)をテトラヒドロフラン(1.00 mL)に溶解させ、窒素ガス保護下で反応混合物を0～5℃に冷却しかつ１０時間撹拌反応させた。反応が完了した後、水（10 mL）を添加し、酢酸エチル（10 mL x 2）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（10 mL x 3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX079を得た。MS-ESI m/z: 433.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.55
(br s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.78 (dd, J=4.6, 8.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=9.2, 14.9 Hz, 1H), 4.07 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.89 (dd, J=4.6, 14.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.42 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.30 (t, J=6.8 Hz, 7H).
実施例80：WX080
【０１８０】

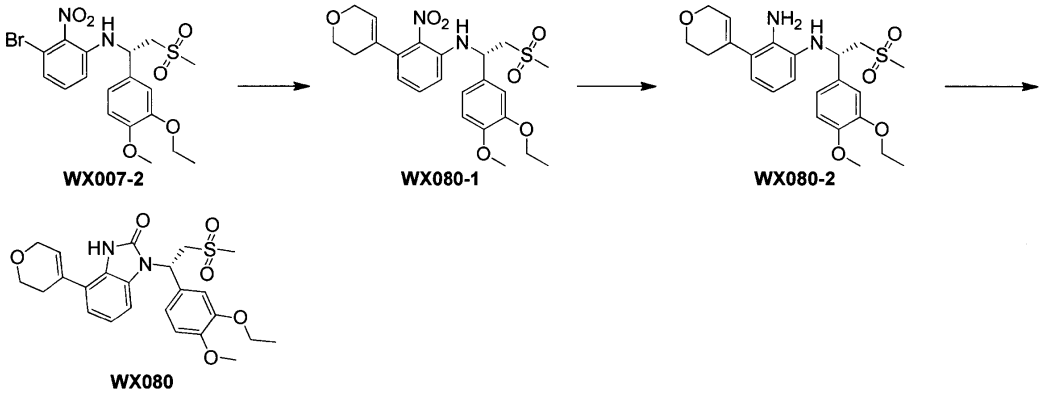
【化７６】



合成スキーム：

【０１８１】

【化７７】



工程1：化合物WX080-1の合成

室温で、化合物WX007-2 (500.00 mg, 1.06 mmol)、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(334.03 mg, 1.59 mmol)、[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(86.56 mg, 106.00 umol)及び炭酸カリウム (293.01 mg, 2.12 mmol)を1，4-ジオキサン (1.00 mL)及び水(300.00 uL)溶液に溶解させ、窒素ガス保護下で反応混合物を80℃に加熱しかつ４時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水(20 mL)を添加し、酢酸エチル(20 mL x 2)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水(25 mL x 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して乾燥剤を除去した後に、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル=1/0-3/1-1/1，体積比）によって分離し、目的化合物WX080-1を得た。MS-ESI m/z: 499.1 $[M+Na]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.22 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.96-6.85 (m, 4H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.24 (d, J=2.5 Hz, 2H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.89 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.31 (br s, 2H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H).

工程2：化合物WX080-2の合成

室温で、化合物WX080-1(230.00 mg, 482.65 umol)のメタノール(10.00 mL)溶液に、亜鉛末 (315.60 mg, 4.83 mmol)及び塩化アンモニウム (258.17 mg, 4.83 mmol)を添加し、反応混合物を室温で１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応液を濾過し不溶物を除去した後に、ろ液を減圧濃縮して溶媒を除去した。得られた残留物をジクロロメタン (30 mL)に添加し、かつ３０分間撹拌し、濾過して不溶物を除去した後、ろ液を減圧濃縮し溶媒を除去して、目的化合物WX080-2を得た。MS-ESI m/z: 469.1 $[M+Na]^+$.

工程3：化合物WX080の合成

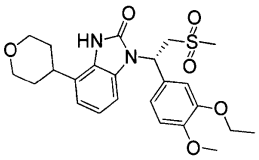
窒素ガス保護下で，化合物WX080-2 (180.00 mg, 403.08 umol)、トリエチルアミン (203.94 mg, 2.02 mmol)及びトリホスゲン(47.85 mg, 161.23 umol)のテトラヒドロ

フラン(10.00 mL)溶液を0-5℃で１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物を水(50 mL)に注ぎ、酢酸エチル (50 mL x 2)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水(50 mL x3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して乾燥剤を除去した後に、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX080を得た。MS-ESI m/z:
473.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.57 (s, 1H), 7.17 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.96 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.3 Hz,
1H), 5.99 (br s, 1H), 5.78 (dd, J=5.3, 8.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J=8.8, 14.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J=2.5 Hz, 2H), 4.06 (q, J=6.9 Hz, 3H), 3.95 (q, J=5.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.50 (d, J=1.8 Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3H).

実施例81：WX081

【０１８２】

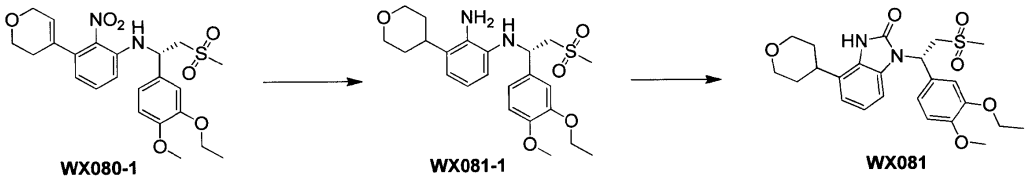
【化７８】



合成スキーム：

【０１８３】

【化７９】



工程1：化合物WX081-1の合成

室温で、化合物WX080-1(200.00 mg, 419.69 umol)及び水酸化パラジウム(67.78 mg, 96.53 umol，20% 純度)のエタノール(10.00 mL)溶液を水素ガス(30 psi)雰囲気下で１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応液を濾過し不溶物を除去した後、ろ液を減圧濃縮し溶媒を除去して、粗品WX081-1を得た。MS-ESI m/z: 449.2 $[M+H]^+$.

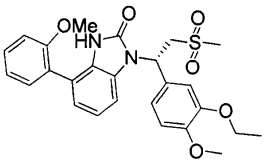
工程2：化合物WX081の合成

窒素ガス保護下で，化合物WX081-1 (188.00 mg, 419.10 umol)、トリエチルアミン(212.04 mg, 2.10 mmol)及びトリホスゲン(49.75 mg, 167.64 umol)のテトラヒドロフラン(10.00 mL)溶液を0～5℃で１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応液を水(50 mL)に
注ぎ、酢酸エチル(50 mL x 2)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水(50 mL x3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して乾燥剤を除去した後、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX081を得た。MS-ESI m/z: 475.1
$[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 10.96 (br s, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.97 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.80 (br s, 1H), 4.62 (dd, J=8.9, 13.7 Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.17-3.98 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.67-3.49 (m, 2H), 3.01-2.86 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.02 (t, J=12.2 Hz, 2H), 1.74 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.40 (t, J=6.7 Hz, 3H).

実施例82：WX082

【０１８４】

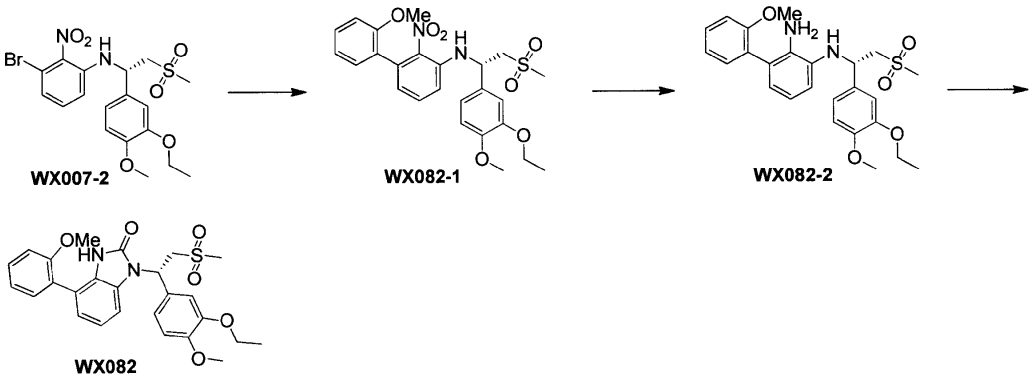
【化８０】



合成スキーム：

【０１８５】

【化８１】



工程1：化合物WX082-1の合成

室温で、化合物 WX007-2 (200.00 mg, 422.53 umol)及び炭酸カリウム (175.19 mg, 1.27 mmol) の1,4-ジオキサン (6.00 mL)及び水 (2.00 mL)溶液にO-メトキシフェニルボロン酸(77.05 mg, 507.04 umol)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(15.46 mg, 21.13 umol)を添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を80℃に添加しかつ１６時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応液を水(10 mL)に注ぎ、酢酸エチル(10 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水 (10 mL x2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して乾燥剤を除去した後、減圧濃縮した。得られた残留物を分取TLC(溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル=2/1，体積比)によって精製し、目的化物WX082-1を得た。MS-ESI m/z: 523.1 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.41-7.29 (m, 2 H), 7.12-6.77 (m, 7 H), 6.69 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 4.19-4.03 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.63-3.54 (m, 1 H), 3.52-3.38 (m, 2 H), 2.90-2.59 (m, 3 H), 1.46 (s, 3 H).

工程2：化合物WX082-2の合成

室温で、化合物 WX082-1 (190.00 mg, 379.57 umol)のメタノール(10.00 mL)溶液に亜鉛末(248.20 mg, 3.80 mmol)及び塩化アンモニウム (203.03 mg, 3.80 mmol)を添加し、反応混合物を室温で０.１時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応液を濾過し不溶物を除去した後、ケーキをジクロロメタン(20 mL x 2)で洗浄し、ろ液を合わせて、減圧濃縮し溶媒を除去して、目的化合物WX082-2を得た。MS-ESI m/z: 471.1 $[M+H]^+$.

工程3：化合物WX082の合成

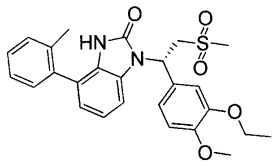
0℃で、化合物WX082-2 (170.00 mg, 361.26 umol)及びトリエチルアミン(182.78 mg, 1.81 mmol)のテトラヒドロフラン(25.00 mL) 溶液にトリホスゲン(42.88 mg, 144.50 umol)を一括添加し、反応混合物を0℃で２.５時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応液を水(10 mL)に注ぎ、酢酸エチル(10 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水(10 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して乾燥剤を除去した後、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX082を得た。MS-ESI m/z: 497.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.13 (

s., 1 H), 7.40-7.46 (m,
1 H), 7.36 (dd, J=7.53, 1.8 Hz, 1 H), 7.24-7.16 (m, 2 H), 7.15-7.02 (m, 5 H), 6.85 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 5.80 (s., 1 H), 4.76 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 4.22-4.04 (m, 2 H), 3.96-3.67 (m, 7 H), 2.70 (s, 3 H), 1.46 (t, J=6.9 Hz, 3 H).

実施例83：WX083

【０１８６】

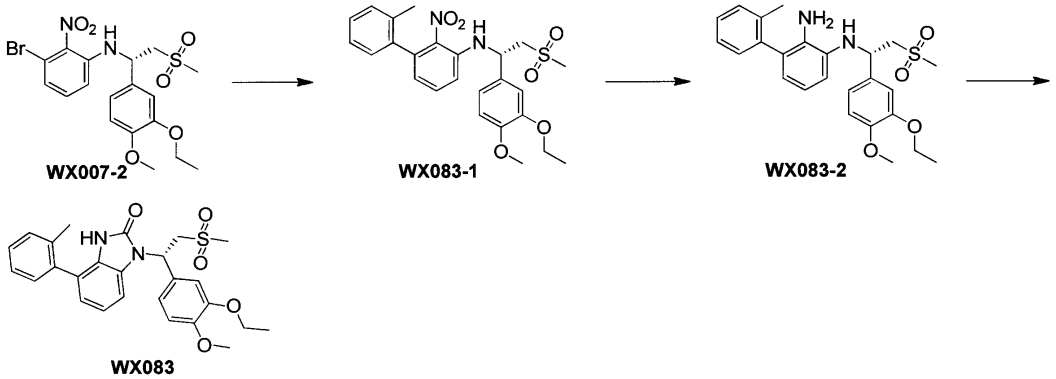
【化８２】



合成スキーム：

【０１８７】

【化８３】



工程1：化合物WX083-1の合成

室温で、化合物WX007-2 (200.00 mg, 422.53 umol)及び炭酸カリウム (175.19 mg, 1.27 mmol)の1,4-ジオキサン(6.00 mL)及び水(2.00 mL)溶液に、O-メチルベンゼンボロン酸 (68.94 mg, 507.04 umol)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(15.46 mg, 21.13 umol)を添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を80℃に加熱しかつ１６時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、反応液を水(10 mL)に注ぎ、酢酸エチル(10 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、減圧濃縮した。得られた残留物を分取TLC（溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル=2/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX083-1を得た。MS-ESI m/z: 507.2 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ:
7.34-7.28 (m, 1 H), 7.25-7.14 (m, 2 H), 7.07 (m, 1 H), 7.01-6.95 (m, 1 H), 6.94-6.87 (m, 2 H), 6.81 (dd, J=8.0, 4.3 Hz, 1 H), 6.75 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 6.62-6.56 (m, 1 H), 5.22-5.10 (m, 1 H), 4.13-4.02 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.63-3.53 (m, 1 H), 3.51-3.38 (m, 1 H), 2.78 (d, J=10.6 Hz, 3 H), 2.23-2.09 (m, 3 H), 1.46 (q, J=7.2 Hz, 3 H).

工程2：化合物WX083-2の合成

室温で、化合物WX083-1 (180.00 mg, 371.46 umol)のメタノール(10.00 mL) 溶液に亜鉛末 (242.90 mg, 3.71 mmol)及び塩化アンモニウム (198.70 mg, 3.71 mmol)を添加し、反応混合物を室温で０.１時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応液を濾過し不溶物
を除去した後、ケーキをジクロロメタン (20 mL x 2)で洗浄し、ろ液を合わせて、減圧濃縮し溶媒を除去して、目的化合物WX083-2を得た。MS-ESI m/z: 477.2 $[M+Na]^+$.

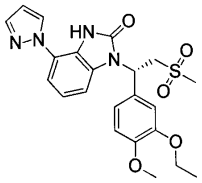
工程3：化合物WX083の合成

0℃で、化合物WX083-2 (145.00 mg, 318.98 umol.)及びトリエチルアミン(161.39 mg, 1.59 mmol)のテトラヒドロフラン(25.00 mL)溶液にトリホスゲン(37.86 mg, 127.59 umol)を一括添加し、反応混合物を0℃で２.５時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応液を水(10 mL)に注ぎ、酢酸エチル(10 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水 (10 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して乾燥剤を除去した後、減圧濃縮し溶媒を除去して、得られた残留物をメタノール(10 mL)でスラリ化し、濾過し、ケーキをメタノール(10 mL x 3)で洗浄し、ケーキを真空乾燥して、目的化合物WX083を得た。MS-ESI m/z: 481.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37-7.27 (m, 3 H), 7.25-7.20 (m, 1 H), 7.18-7.05 (m, 4 H), 6.98 (dd, J=7.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 5.97-5.58 (m, 1 H), 4.65 (dd, J=14.2, 9.2 Hz, 1H), 4.06 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.92-3.77 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.43 (t, J=6.90 Hz, 3H).

実施例84：WX084

【０１８８】

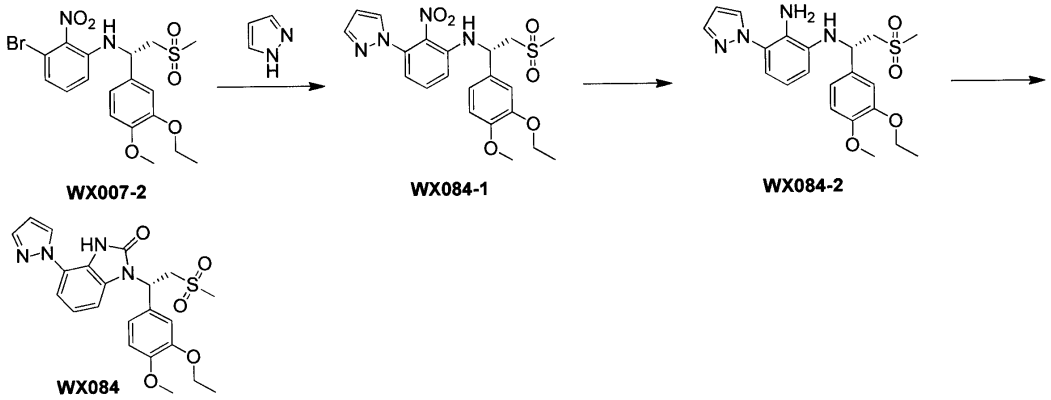
【化８４】



合成スキーム：

【０１８９】

【化８５】



工程1：化合物WX084-1の合成

室温で、化合物WX007-2 (500.00 mg, 1.06 mmol)及びピラゾール(107.87 mg, 1.58 mmol)の1,4-ジオキサン (5.00 mL)溶液にヨウ化第一銅(40.24 mg, 211.26 umol)、(1S,2S)-シクロヘキサン-1,2-ジアミン (48.25 mg, 422.53 umol)及び炭酸カリウム (218.99 mg, 1.58 mmol)を添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を80℃に加熱しかつ４時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、反応液に飽和食塩水 (10 mL)及び水

(30 mL)を添加し、酢酸エチル (10 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、水 (50 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して乾燥剤を除去した後、減圧濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィーカラム（溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル=2/1-1/1，体積比）によって分離して、目的化合物WX084-1を得た。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ: 7.70 (dd, J=2.0, 5.8 Hz, 2H), 7.33 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.

90-6.84 (m, 2H), 6.81 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.60 (d, J=6.5 Hz, 1H), 6.46 (t, J=2.1 Hz, 1H), 5.21-5.10 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.66-3.51 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.46 (t, J=6.9 Hz, 3H).

工程2：化合物WX084-2の合成

室温で、化合物WX084-1 (400.00 mg, 868.62 umol)のメタノール(10.00 mL) 溶液に亜鉛末 (567.99 mg, 8.69 mmol)及び塩化アンモニウム (464.62 mg, 8.69 mmol)を添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌反応させた。反応が完了した後、濾過して不溶物を除去した後、ろ液を減圧濃縮した後、得られた残留物をジクロロメタン(15 mL)に添加し、室温で５分間撹拌し、さらに不溶物を除去した後、ろ液を減圧濃縮し溶媒を除去した後、目的化合物WX084-2を得た。

【０１９０】

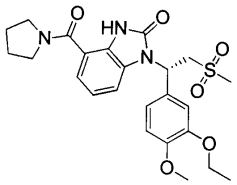
工程3：化合物WX084の合成

0℃で、化合物WX084-2 (400.00 mg, 929.11 umol)及びトリエチルアミン(470.08 mg, 4.65 mmol)のテトラヒドロフラン(30.00 mL) 溶液にトリホスゲン(110.29 mg, 371.64 umol)をゆっくりと添加し、反応混合物を室温に昇温しかつ６時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物を濾過し、ろ液を直接に減圧濃縮し、得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX084を得た。MS-ESI m/z: 457.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.87 (s, 1H), 8.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 3H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.50 (t, J=2.1 Hz, 1H), 5.83 (dd, J=4.4, 9.7 Hz, 1H), 4.83 (dd, J=9.7, 14.9 Hz, 1H), 4.08 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.90-3.80 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H).

実施例85：WX085

【０１９１】

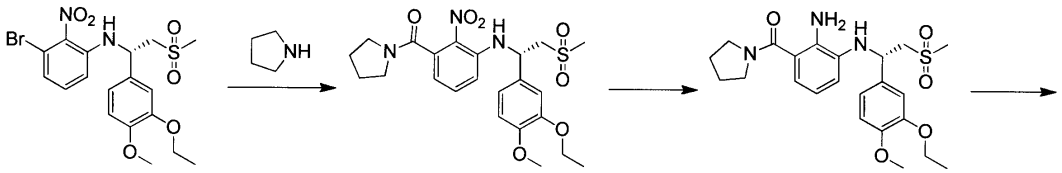
【化８６】

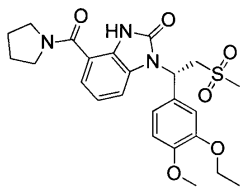


合成スキーム：

【０１９２】

【化８７】





WX085

工程1：化合物WX085-1の合成

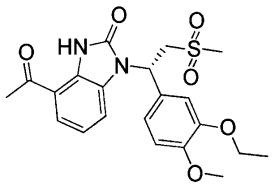
室温で、化合物WX007-2 (1.30 g, 2.75 mmol)及びピロリジン (254.25 mg, 3.58 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (30.00 mL) 溶液にトリエチルアミン (292.00 mg, 2.89 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリ

ドジクロロメタン錯体 (224.58 mg, 275.00 umol)を添加した。一酸化炭素 (50 psi)雰囲気下で反応
混合物を80℃に加熱しかつ２４時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、濾過して不溶物を除去した後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィーカラム（溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル=10/1-1/1，体積比）によって分離して、目的化合物WX085-1を得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.36 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 6.99-6.76 (m, 4H), 6.64 (dd, J=1.0, 7.3 Hz, 1 H), 5.26-5.11 (m, 1H), 4.10 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73-3.57 (m, 3H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.03-1.86 (m, 4H), 1.48 (t, J=6.9 Hz, 3H).

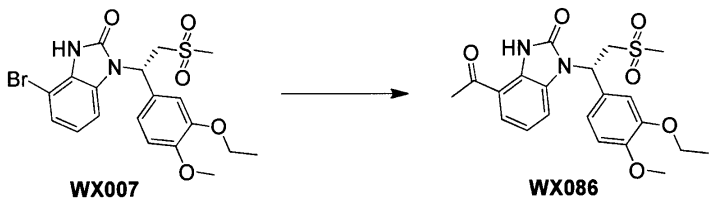
工程2：化合物WX085-2の合成
室温で、化合物WX085-1 (280.00 mg, 569.62 umol)及び塩化アンモニウム(304.69 mg, 5.70 mmol)のメタノール(10.00 mL)溶液に亜鉛末(186.24 mg, 2.85 mmol)をゆっくりと添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を室温で２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応液を濾過し不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン(15 mL)に添加し、室温で５分間撹拌し、さらに濾過して不溶物を除去し、ろ液をさらに減圧濃縮して、目的化合物WX085-2を得た。

【０１９３】
工程3：化合物WX085の合成
0℃で、化合物WX085-2 (280.00 mg, 606.63 umol)及びトリエチルアミン(306.92 mg, 3.03 mmol)のテトラヒドロフラン(20.00 mL)溶液にトリホスゲン(72.01 mg, 242.65 umol)をゆっくりと添加し、反応混合物を室温に昇温しかつ１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応液を濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮して溶媒を除去した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX085を得た。MS-ESI m/z: 488.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.50 (br s, 1H), 7.27 (t, J=3.9 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.15-7.00 (m, 3H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.81 (dd, J=4.3, 9.5 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=9.8, 14.8 Hz, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H) , 3.93-3.76 (m, 4H), 3.68 (t, J=6.4 Hz, 4H), 2.80 (s, 3H), 1.96 (d, J=11.8 Hz, 4H), 1.44 (t, J=7.0 Hz, 3H).

実施例86：WX086
【０１９４】
【化８８】



合成スキーム：
【０１９５】
【化８９】



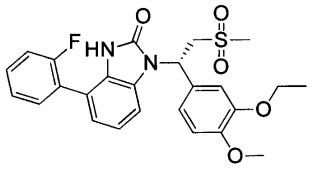
窒素ガス保護下で、化合物WX007 (300.00 mg, 639.18 umol)、トリブチル(1-エトキシビニル)錫(1.32 g, 3.65 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(

0)(147.72 mg, 127.84 umol)のトルエン(50.00 mL)溶液を100～110℃に加熱しかつ１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮して溶媒を除去した。得られた残留物を酢酸エチル(50 mL)及び塩酸/酢酸エチル(4 M, 1.60 mL)に添加し、室温で１.５時間撹拌反応させ、減圧濃縮した。得ら
れた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX086を得た。MS-ESI m/z: 433.1 [M+H]+. 1H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ: 9.62 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz,1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 3H), 6.84 (d, J=8.0Hz,1H), 5.80 (dd, J=4.0, 9.2 Hz, 1H), 4.82 (dd, J=10.0, 14.8 Hz, 1H), 4.12-4.07 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.46 (t, J=6.8 Hz, 3H).

実施例87：WX087

【０１９６】

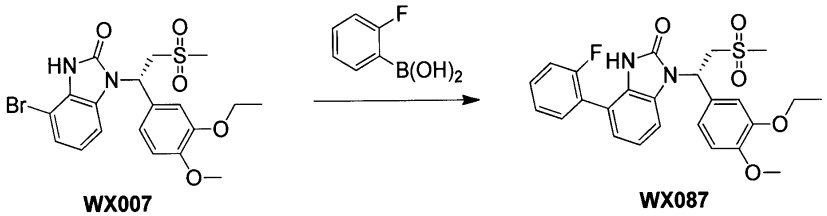
【化９０】



合成スキーム：

【０１９７】

【化９１】



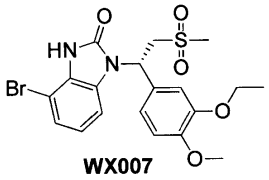
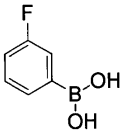
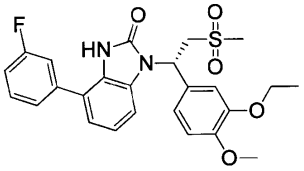
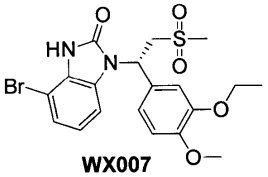
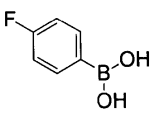
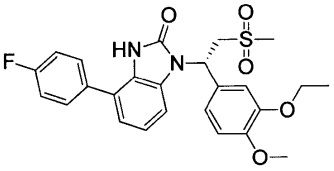
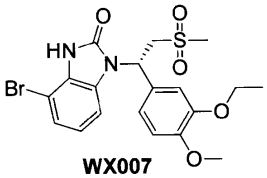
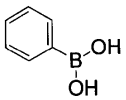
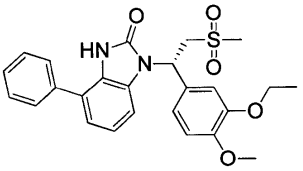
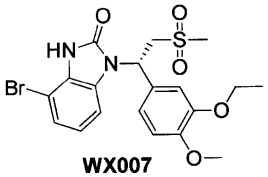
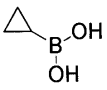
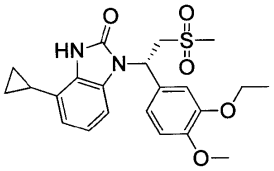
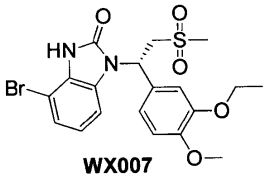
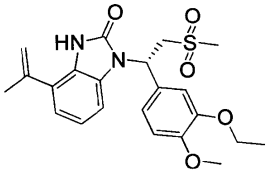
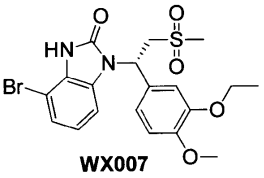
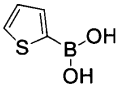
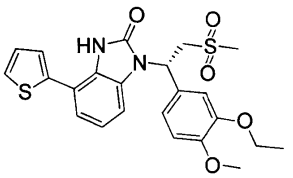
窒素ガス保護下で、化合物WX007 (50.00 mg, 106.53 umol)、2-フルオロフェニルボロン酸 (19.38 mg, 138.49 umol.)、炭酸カリウム(36.81 mg, 266.33 umol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(4.35 mg, 5.33 umol)の1,4-ジオキサン(3.00 mL)及び水 (1.00 mL)の溶液を70℃に加熱しかつ１０時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、反応液に水 (5 mL)及び酢酸エチル(5 mL)を添加し、濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX087を得た。MS-ESI m/z: 485.1 [M+H]+. 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 7.49-7.39 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 3H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.06 (dd, J=4.1, 10.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, J=10.4, 14.7 Hz, 1H), 4.12-3.99 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H).

実施例８７の合成方法を参照して、下表の各実施例を合成した。

【０１９８】

【表１１】

表 11

実施例	セグメント１	セグメント２	構造	化合物
88	 WX007			WX088
89	 WX007			WX089
90	 WX007			WX090
91	 WX007			WX091
92	 WX007			WX092
93	 WX007			WX093

【０１９９】

【表１２】

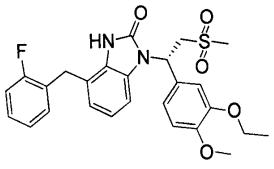
表 12：各実施例のＬＣＭＳ及びＨＮＭＲデータ

実施例	化合物	HNMR	LCMS
88	WX088	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ：7.49 (dt, J=6.0, 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.27 (td, J=2.0, 9.9 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 5H), 6.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.07 (dd, J=3.9, 10.4 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=10.5, 14.6 Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.36 (t, J=6.9 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 485.1 $[M+H]^+$.
89	WX089	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ：7.55-7.50 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 4H), 7.13-7.07 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.06 (dd, J=3.9, 10.4 Hz, 1H), 4.65 (dd, J=10.4, 14.7 Hz, 1H), 4.12-3.98 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.36 (t, J=6.9 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 485.0 $[M+H]^+$.
90	WX090	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：8.67 (br s, 1H), 7.52-7.48 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.20-7.05 (m, 5H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.77 (dd, J=4.8, 9.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=9.2, 14.9 Hz, 1H), 4.04 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.92-3.77 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.0 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 467.1 $[M+H]^+$.
91	WX091	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ：7.11 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 3H), 6.64 (dd, J=1.4, 6.9 Hz, 1H), 6.02 (dd, J=3.8, 10.3 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=10.3, 14.6 Hz, 1H), 4.09-3.96 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.35 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.02-0.93 (m, 2H), 0.73-0.64 (m, 2H).	MS-ESI *m/z*: 431.1 $[M+H]^+$.
92	WX092	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：8.07 (s., 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.11-6.97 (m, 4 H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 5.8 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.87-4.67 (m, 1 H), 4.08 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 3.93-3.68 (m, 4 H), 2.75 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.44 (t, J=6.9 Hz, 3 H).	MS-ESI *m/z*: 431.1 $[M+H]^+$.
93	WX093	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：8.45 (s, 1H), 7.40 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.25-7.09 (m, 7H), 6.84 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.79(d, J=4.0 Hz, 1H), 4.78 (dd, J=14.0, 9.6 Hz, 1H), 4.08 (q, J=14.4 Hz, 2H), 3.89-3.84 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.44 (t, J=6.8 Hz, 3H).	MS-ESI *m/z*: 473.0 $[M+H]^+$.

実施例94：WX094

【０２００】

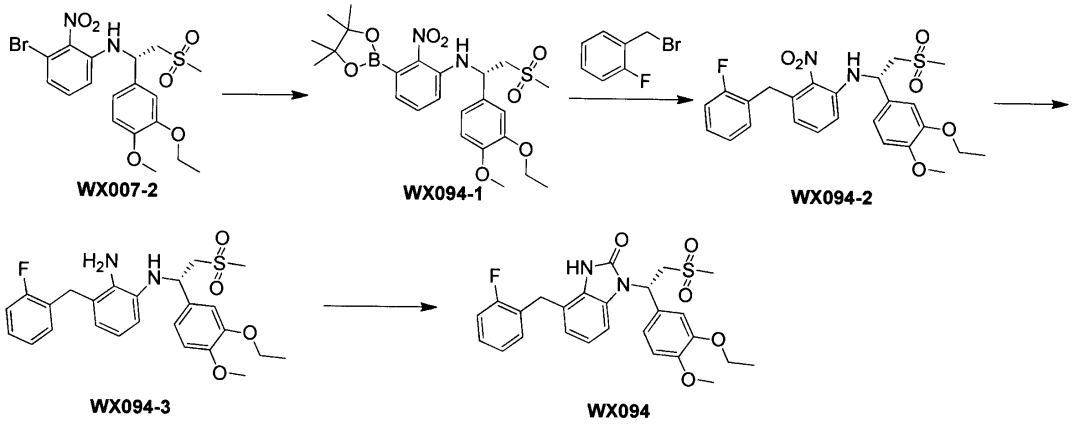
【化９２】



合成スキーム：

【０２０１】

【化９３】



工程1：化合物WX094-1の合成

窒素ガス保護下で，化合物WX007-2 (2.62 g, 5.54 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (2.81 g, 11.08 mmol)、酢酸カリウム (1.63 g, 16.62 mmol)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(452.02 mg, 554.00 umol)の1，4-ジオキサン (30.00 mL) 溶液を80℃に加熱しかつ１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、水 (100 mL)を添加し、酢酸エチル(100 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水 (150 mL x 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去した後、減圧濃縮した。得られた残留物を分取快速クロマトグラフィーカラム（溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル=1/0-4/1-2/1-1/1，体積比）によって分離して、目的化合物WX094-1を得た。MS-ESI m/z: 543.0 [M+Na]$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.63 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.87-6.79 (m, 3H), 6.75 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.26-5.19 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.46 (t, J=6.9
Hz, 3H), 1.40 (s, 12H).

工程2：化合物WX094-2の合成

室温で、化合物WX094-1 (500.00 mg, 960.80 umol)、2-フルオロベンジルブロミド(363.24 mg, 1.92 mmol, 231.36 uL)、リン酸カリウム(407.90 mg, 1.92 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.11 g, 960.80 umol)をエチレングリコールジメチルエーテル(4.00 mL)、エタノール(1.00 mL)及び水(1.00 mL)に溶解させ、窒素ガス保護下で反応混合物を90℃に加熱しかつ１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、水(30 mL)を添加し、酢酸エチル(40 mL x 2)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水(30 mL x 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して乾燥剤を除去した後、減圧濃縮し、得られた残留物を分取高速クロマトグラフィーカラム（溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル=9/1-4/1-2/1，体積比）によって分離し、目的化合物WX094-2を得た。MS-ESI m/z: 525.1 [M+Na]$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.16 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.70-6.64 (m, 2H), 6.51 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H),

4.07 (dquin, J=2.6, 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.43 (d, J=5.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.48-1.41 (m, 3H).

工程3：化合物WX094-3の合成

室温で、化合物WX094-2 (230.00 mg, 457.66 umol)のメタノール (10.00 mL)溶液に亜鉛末 (299.26 mg, 4.58 mmol)及び塩化アンモニウム(244.80 mg, 4.58 mmol)を添加し、反応混合物を室温で１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応液を濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン（30 mL）に添加し、30分間撹拌し、さらに濾過して不溶物を除去し、ろ液をさらに減圧濃縮して溶媒を除去し、目的化合物WX094-3を得た。MS-ESI m/z: 473.1 $[M+H]^+$.

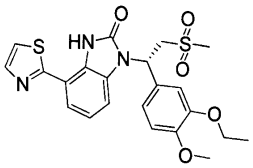
工程4：化合物WX094の合成

窒素ガス保護下で、化合物WX094-3 (210.00 mg, 444.38 umol)、トリエチルアミン(224.83 mg, 2.22 mmol)及びトリホスゲン(52.75 mg, 177.75 umol)をテトラヒドロフラン(10.00 mL)に溶解させ、反応混合物を0～5℃で２.５時間撹拌反応させた。反応が完了した後、水(40 mL)を添加し、酢酸エチル(40 mL x 2)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水(45 mL x 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX094を得た。MS-ESI m/z: 499.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 10.44 (br s, 1H), 7.41-7.29 (m, 1H), 7.24-6.97 (m, 8H), 6.90 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.78 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.29-4.12 (m, 4H), 4.04 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.93 (br s, 3H), 2.97-2.58 (m, 3H), 1.51 (br s, 3H).

実施例95：WX095

【０２０２】

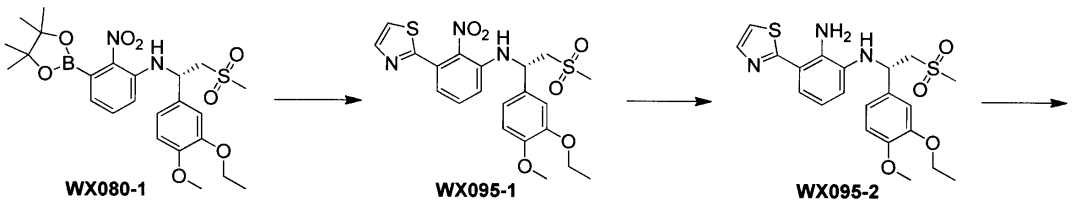
【化９４】

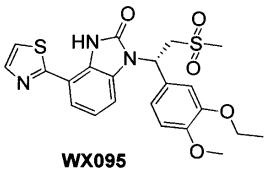


合成スキーム：

【０２０３】

【化９５】





工程1：化合物WX095-1の合成

室温で、化合物WX080-1 (200.00 mg, 384.32 umol)及び炭酸カリウム (159.35 mg, 1.15 mmol)の1,4-ジオキサン (3.00 mL)及び水 (1.00 mL)の混合溶液に2-ブロモチアゾール(75.64 mg, 461.18 umol)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(14.06 mg, 19.22 umol)を添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を80℃に加熱しかつ２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、反応液

を水(10 mL)に注ぎ、酢酸エチル(10 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水(10 mL x 2)
で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去した後、減圧濃縮した。得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル=2/1，体積比）によって精製して、目的化合物WX095-1を得た。MS-ESI m/z: 500.1 [M+Na]$^+$.

工程2：化合物WX095-2の合成

室温で、化合物WX095-1 (150.00 mg, 314.10 umol)のメタノール (10.00 mL)溶液に亜鉛末 (205.39 mg, 3.14 mmol)及び塩化アンモニウム (168.01 mg, 3.14 mmol)を添加し、反応混合物を室温で0.1時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応液を濾過し不溶物を除去した後、ケーキをジクロロメタン (20 mL x 2)で洗浄し、ろ液を合わせて減圧濃縮し、粗品WX095-2を得た。MS-ESI m/z: 448.1 [M+H]$^+$.

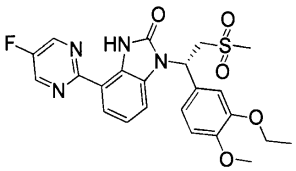
工程3：化合物WX095の合成

0℃で、化合物WX095-2 (120.00 mg, 268.11 umol)及びトリエチルアミン (135.65 mg, 1.34 mmol)のテトラヒドロフラン (25.00 mL) 溶液にトリホスゲン (31.83 mg, 107.25 umol)を一括添加し、窒素ガス保護下で反応混合物を室温に昇温しかつ１６時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応液を水 (10 mL)に注ぎ、酢酸エチル(10 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、水(10 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して乾燥剤を除去した後、減圧濃縮し、得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX095を得た。MS-ESI m/z: 474.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.99 (s, 1
H), 7.88 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=4.4 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.22-7.10 (m, 3 H), 7.06 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.82 (d, J =8.3 Hz, 1 H), 5.81 (d, J =5.3 Hz, 1 H), 4.85 (dd, J=9.8 Hz, 1 H), 4.08 (q, J=6.9 Hz, 2 H), 3.92-3.75 (m, 4 H), 2.77 (s, 3 H), 1.44 (t, J=6.9 Hz, 3 H).

実施例96：WX096

【０２０４】

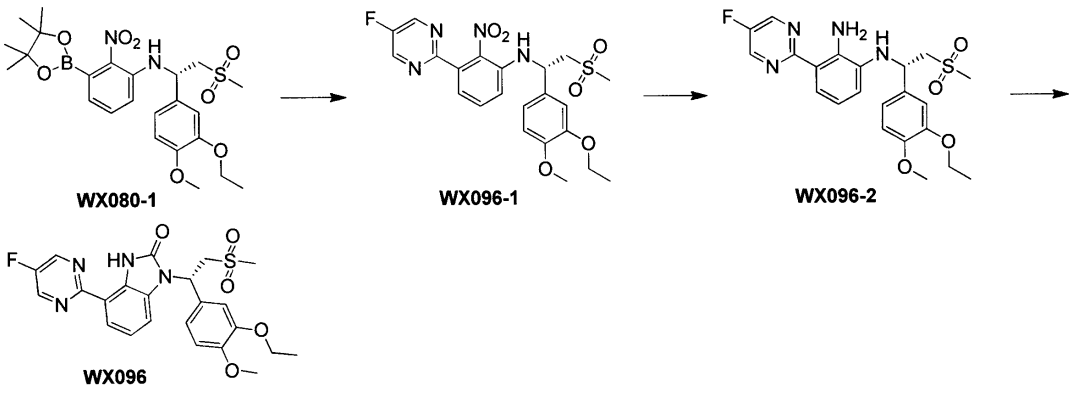
【化９６】



合成スキーム：

【０２０５】

【化９７】



工程1：化合物WX096-1の合成

室温で、化合物WX080-1 (200.00 mg, 384.32 umol)及び炭酸カリウム (159.35 mg, 1.15 mmol) の水 (2.00 mL)及び 1,4-ジオキサン (6.00 mL)の混合溶液に、順に2-クロロ-5-フルオロ-ピリジン(61.12 mg, 461.18 umol)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 (14.06 mg, 19.22 umol)を一括添
加した。窒素ガス保護下で反応混合物を80℃に加熱しかつ２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水(10 mL)を添加し、酢酸エチル (10 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水 (10 mL x2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して乾燥剤を除去した後、減圧濃縮し、得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィー (溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル=2/1，体積比)によって精製して、目的化合物WX096-1を得た。MS-ESI m/z: 513.0 $[M+Na]^+$.

工程2：化合物WX096-1の合成

室温で、化合物WX096-1 (210.00 mg, 428.13 umol)のメタノール (10.00 mL) 溶液に、塩化アンモニウム (229.01 mg, 4.28 mmol)及び亜鉛末 (279.96 mg, 4.28 mmol)を一括添加し、反応混合物を室温で０.１時間撹拌反応させた。反応が完了した後、濾過して不溶物を除去し、ケーキをジクロロメタン(20 mL x 2)で洗い流した。ろ液を合わせて、減圧濃縮して、粗品WX096-2を得た。MS-ESI m/z: 461.0 $[M+H]^+$.

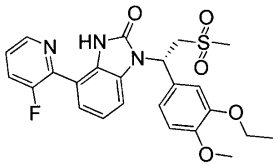
工程3：化合物WX096の合成

0℃で、化合物WX096-2 (170.00 mg, 369.15 umol)及びトリエチルアミン (186.77 mg, 1.85 mmol)のテトラヒドロフラン (25.00 mL) 溶液にトリホスゲン (43.82 mg, 147.66 umol)を一括添加し、反応混合物を0 °Cで２．５時間撹拌反応させた。反応が完了した後、水
(10 mL)を添加し、酢酸エチル (10 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水 (10 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去した後、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX096を得た。MS-ESI m/z: 487.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.97 (s, 1 H), 8.68 (s, 2 H), 8.18-8.04 (m, 1 H), 7.25-7.14 (m, 3 H), 7.07 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.84 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 4.85 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 4.08 (q, J=6.9 Hz, 2 H), 3.84 (m, 4 H), 2.78 (s, 3 H), 1.45 (t, J=6.8 Hz, 3 H).

実施例97：WX097

【０２０６】

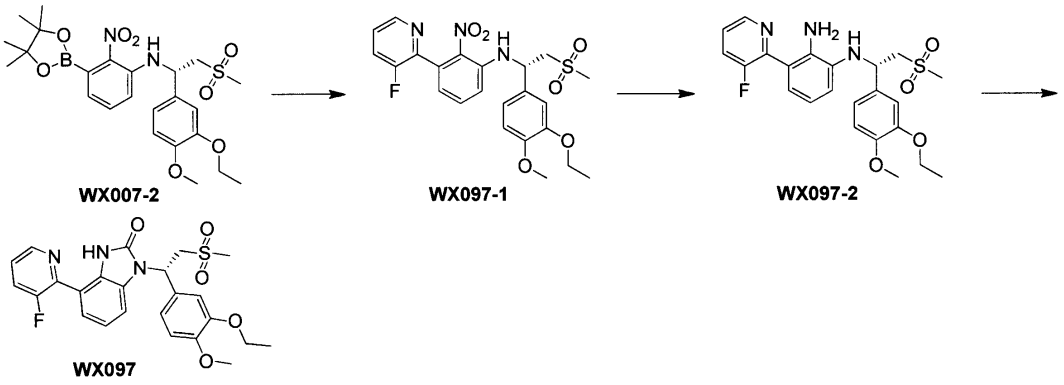
【化９８】



合成スキーム：

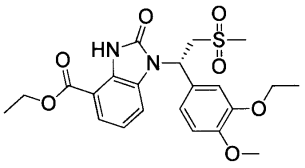
【０２０７】

【化９９】



工程1：化合物WX097-1の合成
室温で、化合物WX007-2 (500.00 mg, 960.80 umol)、2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン(189
.58 mg, 1.44 mmol)、[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 (78.46 mg, 96.08 umol)及び炭酸カリウム (265.58 mg, 1.92 mmol)を1，4-ジオキサン (5.00 mL)及び水(1.50 mL)に溶解させ、窒素ガス保護下で反応混合物を80℃に加熱しかつ１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、水 (30 mL)を添加し、酢酸エチル (30 mL x 2)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水 (20 mL x 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去し、減圧濃縮して、粗品WX097-1を得た。MS-ESI m/z: 512.1 $[M+Na]^+$.
工程2：化合物WX097-2の合成
室温で、化合物WX097-1 (560.00 mg, 1.14 mmol)、亜鉛末 (745.45 mg, 11.40 mmol)及び塩化アンモニウム (609.79 mg, 11.40 mmol)をメタノール (5.00 mL) 溶液に溶解させ、窒素ガス保護下で反応混合物を室温で２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、反応液を濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン(20 mL)に添加し、室温で３０分間撹拌し、さらに濾過して不溶物を除去し、ろ液をさらに減圧濃縮して、粗品WX097-2を得た。MS-ESI m/z: 482.2 $[M+Na]^+$.
工程3：化合物WX097の合成
0～5℃で、化合物WX097-2 (470.00 mg, 1.02 mmol)、トリエチルアミン (516.07 mg, 5.10 mmol)及びトリホスゲン (121.07 mg, 408.00 umol)をテトラヒドロフラン (5.00 mL)溶液に溶解させ、窒素ガス保護下で反応混合物を0～5℃で１.５時間撹拌反応させた。反応が完了した後、水 (30 mL)を添加し、酢酸エチル(30 mL x 2)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水 (30 mL x 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥剤を除去して、減圧濃縮した。得られた残留物を分取HPLCによって精製して、目的化合物WX097を得た。MS-ESI m/z: 486.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 10.62 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.20 (d,
J=6.0 Hz, 3H), 7.06 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.84 (dd, J=9.4, 14.7 Hz, 1H), 4.08 (q, J=6.6 Hz, 2H), 3.89-3.82 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.44 (t, J=6.8 Hz, 3H).
実施例98：WX098
【０２０８】

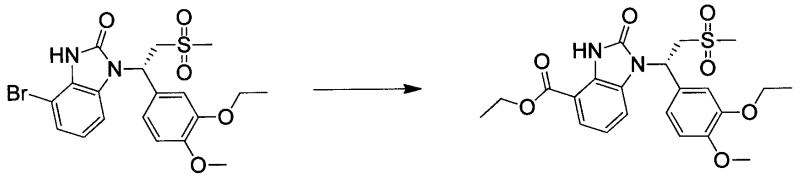
【化１００】



合成スキーム：

【０２０９】

【化１０１】



室温で、化合物WX007 (270.00 mg, 575.26 umol)及びトリエチルアミン (174.63 mg, 1.73 mmol)のエタノール (15.00 mL) 溶液に、[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 (46.98 mg, 57.53 umol)を添加し、一酸化炭素保護下で反応混合物を80℃に加熱しかつ１２時間撹拌反応させた。反応が完了した後、室温に冷却し、反応液濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残

留物をクロマトグラフィーカラム（溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル=1/0-7/10，体積比）によって分離して、目的化合物WX098を得た。MS-ESI m/z: 463.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 7.63 (dd, J=0.9, 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=0.9, 7.9 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.06 (dd, J=4.0, 10.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.42 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.12-3.97 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.37 (td, J=7.0, 16.9 Hz, 6H).

生物部分

PDE 4B酵素に対する化合物の抑制活性

当該生物実験は、蛍光偏光によってAMP/GMP発現を測定し、即ち、AMP/GMP抗体結合を追跡することで、酵素の活性を表示するものである。

【０２１０】

試薬：

実験緩衝液：10 mM Tris-HCl (pH 7.5)、5 mM $MgCl_2$、0.01% Brij 35、1 mM DTT、及び1%

DMSO。

【０２１１】

酵素：組み換えヒトPDE4B（遺伝子登録番号NM_002600；アミノ酸305末端）は、N末端GSTタグを使用して、Sf9昆虫細胞におけるバキュロウイルスによって発現される。MW=78 kDa。

【０２１２】

基質：1 μM cAMP

検出：Transcreener（登録商標）AMP2/ GMP2抗体及びAMP2/ GMP2 AlexaFluor633追跡。

操作プロセス：

1.組み換えヒトPDE4B酵素及び基質（1 μM cAMP）をそれぞれ新鮮に制作された実験緩

衝液に溶解させ；
2.前記PDE4B酵素緩衝液を反応ウェルに転移し；
3.音響技術（エコー550；ナノリットル範囲）によって、100% DMSOに溶解された化合物をPDE4B酵素緩衝液の反応ウェルに添加し、室温で１０分間インキュベートし；
4.その後、基質緩衝液を前記反応ウェルに添加して、反応を開始させ；
5.室温で１時間インキュベートし；
6.検出混合物（Transcreener（登録商標）AMP2/ GMP2抗体及びAMP2/ GMP2 Alexa Fluor633追跡）を添加して、反応を停止させ、かつゆっくり混合しながら９０分間インキュベートした。蛍光偏光の測定範囲は、Ex/Em = 620/688である。

【０２１３】

データ分析：蛍光偏光シグナルは、AMP/GMP標準曲線及びExcelソフトウェアによって、DMSO対照に対する%酵素活性を計算し、nMに換算した。曲線の当てはめは、GraphPad Prism（作図医学グラフ）を使用した。

【０２１４】

【表１３】

表 13：本発明化合物の体外スクリーニング試験結果

化合物	IC50(nM)	化合物	IC50(nM)	化合物	IC50(nM)
WX001	3.68	WX034	22.4	WX067	10.1
WX002	6.27	WX035	8.30	WX068	0.707
WX003	2.22	WX036	9.12	WX069	0.477
WX004	11.5	WX037	10.8	WX070	1.25
WX005	92.4	WX038	7.99	WX071	<0.5
WX006	25.7	WX039	9.96	WX072	14.8
WX007	9.20	WX040	7.54	WX073	31.8
WX008	22.3	WX041	11.9	WX074	10.2
WX009	6.29	WX042	6.83	WX075	0.680
WX010	19.5	WX043	4.50	WX076	21.8
WX011	0.526	WX044	5.12	WX077	46.8
WX012	2.18	WX045	3.56	WX078	0.822
WX013	6.11	WX046	10.1	WX079	2.53
WX014	0.606	WX047	44.9	WX080	1.03
WX015	0.676	WX048	57.8	WX081	1.38
WX016	<0.5	WX049	11.4	WX082	<0.5
WX017	<0.5	WX050	30.6	WX083	<0.5
WX018	<0.5	WX051	26.9	WX084	18.1
WX019	<0.5	WX052	13.7	WX085	5.64
WX020	12.6	WX053	26.4	WX086	36.2
WX021	64.4	WX054	13.2	WX087	1.29
WX022	39.5	WX055	21.2	WX088	2.40
WX023	1.89	WX056	4.28	WX089	2.52
WX024	<0.5	WX057	99.6	WX090	0.341
WX025	1.42	WX058	8.46	WX091	3.98
WX026	8.44	WX059	68.3	WX092	2.15
WX027	17.8	WX060	34.4	WX093	1.25
WX028	<0.5	WX061	39.0	WX094	<0.5
WX029	<0.5	WX062	54.9	WX095	6.58
WX030	1.31	WX063	20.8	WX096	7.30
WX031	3.30	WX064	0.910	WX097	5.04
WX032	2.05	WX065	1.43	WX098	18.1
WX033	1.10	WX066	1.54	/	/

結論：本発明化合物のすべては、ホスホジエステラーゼ４B亜型（ＰＤＥ４B）の体外活性を抑制する優れた効果を表現した。

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61K 31/506 (2006.01)		A61K	31/506	
A61K 31/501 (2006.01)		A61K	31/501	
A61K 31/4184 (2006.01)		A61K	31/4184	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/02	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111
C07D 405/04 (2006.01)		C07D	405/04	
C07D 417/04 (2006.01)		C07D	417/04	

イ プードン ニュー エリア フーテジョン ロード 288
(72)発明者 レイ マオイ
中華人民共和国 200131 シャンハイ プードン ニュー エリア フーテジョン ロード 288
(72)発明者 スン ランバオ
中華人民共和国 200131 シャンハイ プードン ニュー エリア フーテジョン ロード 288
(72)発明者 フー グオピン
中華人民共和国 200131 シャンハイ プードン ニュー エリア フーテジョン ロード 288
(72)発明者 リ チャン
中華人民共和国 200131 シャンハイ プードン ニュー エリア フーテジョン ロード 288
(72)発明者 チェン シューフイ
中華人民共和国 200131 シャンハイ プードン ニュー エリア フーテジョン ロード 288

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献
特表2016-523259（JP，A）
特表2004-526727（JP，A）
特開2014-114308（JP，A）
特表2016-507581（JP，A）
国際公開第2016/008593（WO，A1）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，DB名)
C07D 235/00
C07D 401/00
C07D 403/00
C07D 409/00
A61K 31/00
C07D 405/00
C07D 417/00
CAplus/REGISTRY（STN）